



Kan myggor som sprider allvarliga sjukdomar utrotas med gendrivare? Foto: Pixabay

Hur fungerar en gendrivare?

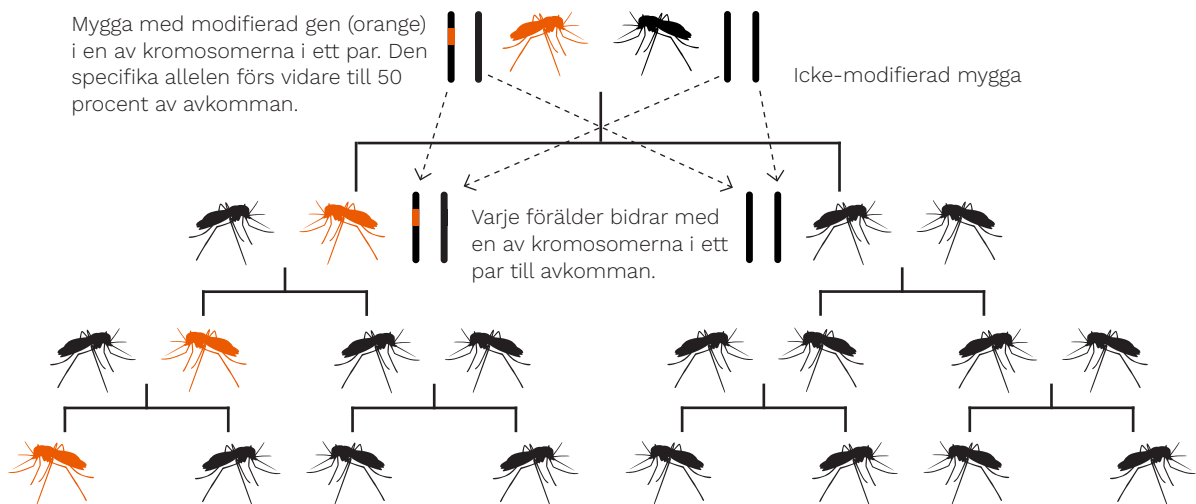
Med en gendrivare kan en allel spridas snabbt i en population. En förhoppning är att gendrivare ska kunna användas för att förändra egenskaper eller begränsa populationer som kan orsaka skada.

Gendrivare är DNA-sekvenser som förbättrar oddsen för att en utvald allel ska spridas till nästa generation. De har förmågan att sätta in en kopia av sig själv på en ny plats i arvsmassan och kan då ärvas till fler individer i en population från generation till generation. Gendrivare fungerar bara på organismer som förökar sig sexuellt eftersom det behövs homologa kromosomer för att gendrivaren ska kunna kopiera in sig själv på den andra kromosomen i kromosomparet.

Det här behöver du veta innan du startar med uppgiften

- En somatisk cell är diploid, vilket innebär att den har en dubbel uppsättning av kromosomer.
- En könscell är haploid, vilket innebär att den har en enkel uppsättning av kromosomer.
- Mitos är den process då en somatisk cell delar sig och bildar celler som är kopior av varandra.
- Meiosen är den process då könscellerna bildas, resultatet blir haploida celler som inte är kopior av varandra.
- Ett homologt kromosompar innehåller samma sorts gener, det innebär att det finns en dubbel uppsättning av varje gen.
- Det kan finnas två eller flera varianter av en gen, de kallas för alleler. En allel ärvs från respektive förälder och kan ge olika egenskaper som blodgrupp eller pälsfärg, men en allel kan också orsaka sjukdomar.
- En gen kodar för ett protein som ger en viss egenskap (fenotyp), denna kan vara dominant eller recessiv.
- En promotor (startsekvens) ingår i en gen. Till promotorn binder transkriptionsfaktorer och RNA-polymeras som reglerar genuttrycket, det vill säga om, när och hur mycket ett visst protein ska bildas.
- CRISPR/Cas9 är en så kallad gensax som gör det möjligt att inaktivera gener, byta ut enskilda nukleotider eller föra in nya gener på en exakt plats i genomet. För att gensaxen ska kunna fungera behövs ett guide-RNA samt enzymet Cas9.

Mendelsk nedärvning



Enligt de Mendelska ärfthetslagarna kommer en viss allel föras vidare till hälften av avkomman, eftersom en individ ärver en kromosom i varje kromosompar från båda sina föräldrar. Observera att bilden endast visar nedärvningen av kromosomer, oavsett om allelerna är dominanta eller recessiva.

Ökad chans till nedärvning

Mendelsk nedärvning innebär att vid meiosen kommer en kromosom från varje kromosompar föras vidare till en könscell. Det är därför 50 procent sannolikhet att en viss allel föras vidare till avkomman (se ovan). Vissa DNA-sekvenser har dock en ökad chans till nedärvning, så kallade gendrivare, dessa sekvenser kodar för enzymer som gör att de sprids i genomet. Gendrivare finns naturligt i cellen och kan även framställas syntetiskt av forskare. I båda fallen resulterar det i att DNA-sekvensen ärvs i större utsträckning än förväntat och blir vanligare i en population.

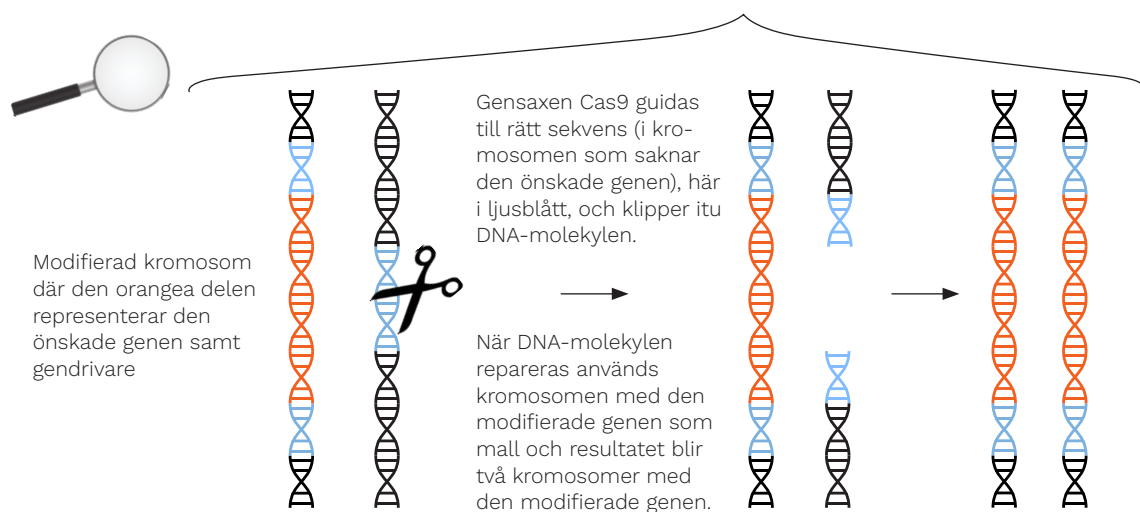
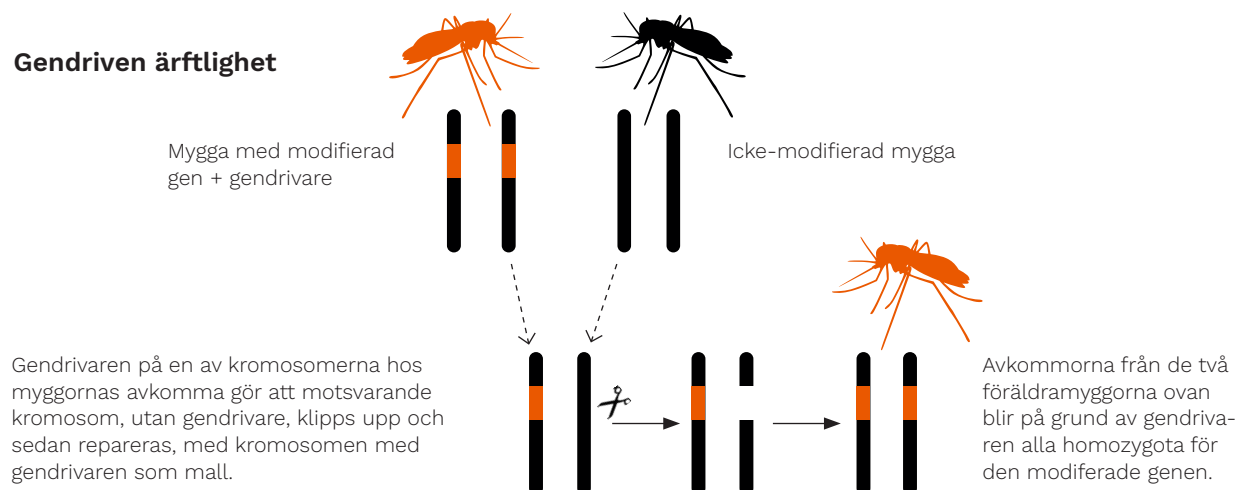
Heterozygot blir homozygot

Forskare kan använda sig av CRISPR/Cas9-tekniken för att skapa en gendrivare. CRISPR/Cas9-tekniken innebär att man tillför ett Cas9-enzym som klipper upp en DNA-sträng vid den plats där guide-RNA binder komplementärt till DNA. När cellen sedan lagar klippet kan en ny gen införas. Den gendrivare som konstrueras består av flera gener, genen som kodar för enzymet Cas9, genen för guide-RNA och den önskade genen. Hela gendrivaren infogas på en bestämd plats i kromosomen.

Gendrivaren förs in i ett befruktat ägg och med hjälp av Cas9, guide-RNA och cellens reparationssystem fogas den in på en specifik plats i en kromosom. Den modifierade kromosomen innehåller då DNA-sekvenserna som utgör gendrivaren och som kan uttrycka Cas9-enzymet och guide-RNA. När och hur ofta styrs av val av promotor. När generna på den modifierade kromosomen uttrycks kommer det leda till att den andra kromosomen (i samma kromosompar) klipps på motsvarande plats. Båda DNA-strängarna i DNA-molekylen klipps itu vilket får cellen att sätta igång en komplicerad reparationsprocess. Den modifierade kromosomen som innehåller gendrivaren (inklusive den önskade genen) fungerar nu som en mall för den ituklippta kromosomen, därmed kopieras generna som utgör gendrivaren till den andra kromosomen i kromosomparet. Detta är en process som kan jämföras med överkorsning som sker under meiosen.

Gendrivaren ser alltså till att det befruktade ägget som var heterozygot från början nu är homozygot, vilket kommer föras vidare till alla celler i individen genom mitosen.

Gendriven ärftlighet



Illustrationen visar hur en ny gen kan föras in i den kromosom som saknar den med hjälp av en gendrivare. En gendrivare kan även användas för att ändra i en redan befintlig gen, genom att en eller några enskilda nukleotider byts ut, läggs till eller tas bort.

Gendrivaren kommer även påverka ärftligheten till nästa generation. När könscellerna bildas, vid meiosen, delas kromosomparen upp och alla könsceller kommer ha en kromosom med DNA-sekvensen som innehåller den önskade genen samt gendrivaren. Istället för att 50 procent blir bärare av en viss allel hos avkomman blir närmare 100 procent bärare.

Gendrivare kan fungera på olika sätt beroende på hur de regleras, till exempel genom val av promotor. En så kallad *standardgendrivare* är alltid aktiv genom att promotorn konstant är påslagen, och alla somatiska celler i organismen blir homozygota för den modifierade sekvensen. En annan form av gendrivare aktiveras endast vid meiosen, så kallad *meiosaktiverad gendrivare*. Då kan individen vara heterozygot för gendrivaren i de somatiska cellerna men gendrivaren kommer ändå att finnas i alla könsceller eftersom den aktiveras i samband med meiosen då könscellerna bildas.

Det finns stora förhoppningar, men samtidigt även farhågor, för att CRISPR/Cas9-tekniken tillsammans med gendrivare snabbt ska ge de förändringar man hoppas kunna skapa. Än så länge har gendrivare bara testats i laboriemiljö.

Mer information

Läs om gendrivare på Gentekniknämndens hemsida:

www.genteknik.se/genetik-och-genteknik/genmodifierade-organismer-gmo/gendrivare

Uppgift

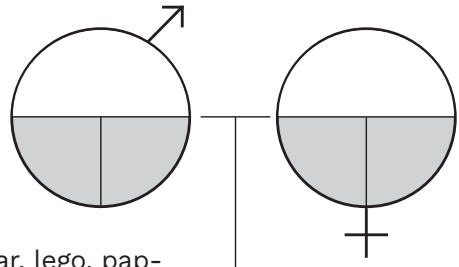
Syftet med denna övning är att du ska få en förståelse för skillnaden mellan Mendelsk nedärvning och nedärvning med två olika sorters gendrivare, samt hur detta påverkar spridningen av en gen i en population.

Material

- 3 stycken generationsscheman (A3-ark med cirklar på). Varje cirkel på generationsschemat symboliserar en individ (cirkeln visar också kön).

Den övre halvan av cirkeln motsvarar de somatiska cellerna med dubbel uppsättning av kromosomer.

Den nedre skuggade halvan av cirkeln motsvarar de två möjliga allelerna i könscellerna efter meiosen.



- Spelbjäser i två olika färger (kan ersättas av knappar, lego, pappersbitar eller liknande) som symboliserar de olika allelerna.
- Eventuellt färgpennor (två olika färger)

1. Mendelsk nedärvning

Jobba gärna tillsammans i par. Börja med att fylla i ett generationsschema utifrån en *Mendelsk nedärvning*. Nedärvningen går till precis som vanligt, det vill säga att en allel förs vidare med 50 procents sannolikhet.

1. Skriv **Mendelsk nedärvning** högst upp på generationsschemat.
2. Den ena individen i den första generationen (P) är heterozygot, det vill säga kromosomerna har två olika uppsättningar av alleler. Placera två spelbjäser i olika färger i den övre halvan av cirkeln.
3. Den andra individen i P-generationen är homozygot. Placera ut två spelbjäser som har samma färg för att visa en homozygot uppsättning i de somatiska cellerna i den övre halvan av cirkeln.
4. Kromosomerna förs vidare till könscellerna. Placera rätt färger av spelbjäser i de nedre skuggade delarna av de två cirkelarna i generation P.
5. Fundera på hur nästa generations genuppsättning blir och vilka kromosomer med genvarianter (alleler) de i sin tur kan föra vidare till nästa generation. Fortsätt fylla i generationsschemat för alla individer i de kommande generationerna (F1-F3). **Obs! Alla individer som kommer in utifrån är homozygota och ska ha spelbjäser i samma färg som ni valde till den homozygota individen i P-generationen (motsvarar blå i bilderna ovan).**
6. Notera resultatet i den fjärde generationen (F3). Beräkna allelfrekvensen, dvs. hur många spelbjäser har ni av respektive färg i F3? Om ni har tillräckligt med spelbjäser kan ni spara det ni gjort i uppgift 1 som jämförelse. Annars ersätter ni era spelbjäser med att markera med färgpennorna i två olika färger.

2. Nedärvning med standardgndrivare

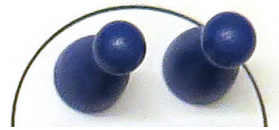
Nu ska ni visa på hur en standardgndrivare sprids från en modifierad individ. Eftersom standardgndrivaren har en promotor som ständigt är aktiv kommer Cas9 och guide-RNA att uttryckas, och därför finns gndrivaren med den önskade genen i båda kromosomer i ett kromosompar. Den individ i första generationen (P) som är genmodifierad är alltså homozygot för den tillförda genen.

1. Skriv **Standardgndrivare** högst upp på ett nytt generationsschema.

2. Välj en av färgerna som representerar den modifierad kromosomen med standardgndrivare. Placera ut två spelpjäser av denna färg i den övre halvan hos en av individerna i P-generationen (eftersom den är homozygot).



3. Välj en annan färg för den kromosom som inte är modifierad och placera dessa två spelpjäser hos den andra individen i P-generationen. Denna individ är alltså homozygot med två icke-modifierade kromosomer.



4. Kromosomerna förs vidare till könscellerna. Placera rätt färger av spelpjäser i de nedre skuggade delarna av de två cirkellarna i generation P.

5. Fundera på hur nästa generations genuppsättning blir och vilka alleler de i sin tur kan föra vidare till nästa generation. Fortsätt fylla i generationsschemat för alla individer i de kommande generationerna (F1-F3). **Obs! Alla individer som kommer in utifrån är homozygota med den ursprungliga (icke modifierade) kromosomen.**

6. Notera resultatet i den fjärde generationen (F3). Hur stor andel av allelerna är modifierade? Jämför med resultatet från uppgift 1, hur och varför skiljer sig allelfrekvenserna åt i de två olika populationerna?

7. Om ni har tillräckligt med spelpjäser kan ni spara det ni gjort i uppgift 2 som jämförelse. Annars så ersätter ni era spelpjäser med att markera med färgpennorna i två olika färger.

3. Nedärvning med meiosaktiverad gendrivare

En förhoppning med gendrivare är att utrota vissa parasiter som orsakar allvarliga sjukdomar och även död hos människan. En sådan allvarlig sjukdom är malaria, som sprids med myggor. Även andra sjukdomar, såsom denguefeber och zikavirus sprids med myggor. Om man skulle kunna minska populationerna av dessa myggor skulle risken för smittspridning bli lägre och mycket lidande kunna förhindras.

Ett sätt att göra detta på är att använda sig av en gendrivare som endast är aktiv vid meiosen, dvs. i de celler som bildar könsceller. Genen som förs in tillsammans med gendrivaren är en gen som orsakar sterilitet hos honor, vilket innebär att hon inte kan få någon avkomma. Det är honorna som suger blod och därmed för över smittan. Honan blir endast steril när hon har en dubbel uppsättning av genen i de somatiska cellerna, dvs. är homozygot. Honor som är heterozygota för genen som ger sterilitet i sina somatiska celler kan föra vidare genen som orsakar sterilitet men bildar könsceller som alla innehåller genen, eftersom gendrivaren aktiveras vid meiosen. Dessa honor är alltså inte sterila men för vidare genen till 100 procent.

1. Skriv **Meiosaktiverad gendrivare** högst upp på ett nytt generationsschema.
2. Börja med att ge honan i P-generationen en spelpjäs med en färg som representerar den modifierad kromosomen dvs. den meiosaktiverad gendrivaren inklusive genen som ger sterilitet. Välj en annan färg för den kromosom som inte är modifierad. Honan är alltså heterozygot.
3. Hanen är homozygot och har två icke-modifierade kromosomer. Placera ut två spelpjäser av denna färg i den övre halvan av cirkeln hos hanen i P-generationen.
4. Kromosomerna förs vidare till könscellerna. Placera rätt färger av spelpjäser i de nedre skuggade delarna av de två cirkelarna i generation P.
5. Fundera på hur nästa generations genuppsättning blir och vilka alleler de i sin tur kan föra vidare till nästa generation. Fortsätt fylla i generationsschemat för alla individer i de kommande generationerna (F1-F3). **Obs! Alla individer som kommer in utifrån är homozygota med den ursprungliga (icke modifierade) kromosomen**
6. Notera resultatet. Jämför resultatet med uppgift 1 och 2, hur och varför skiljer sig spridningen i populationen?

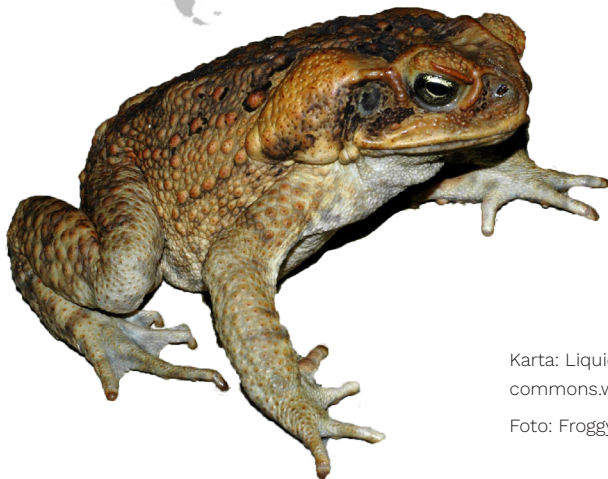
Tack!

Övningen är framtagen med hjälp av Magnus Lundgren, tidigare anställd vid Institutionen för cell- och molekylärbiologi Uppsala universitet, samt från artikeln "[*Cheating evolution: engineering gene drives to manipulate the fate of wild populations*](#)"

2024 uppdaterades och omarbetades övningen efter utvärderingar av lärare och elever i två gymnasieklasser. Texterna i elevinstruktionen samt lärarhandledningen har granskats av Mia Olsson vid Gentekniknämnden, som också bidragit till lästips och svar till diskussionsfrågorna.

Diskussionsfrågor

1. Jämför resultatet i uppgift 2 och uppgift 3. Om vi hade överfört genen för sterilitet med en standardgendrivare istället, hur hade resultatet skiljt sig? Varför tror ni att forskarna använde en meiosaktiverad gendrivare istället för en standardgendrivare?
2. Titta på det första generationsschemat igen (uppgift 1). Om ni tänker er att den allelen som är mer sällsynt ger en fördelaktig egenskap för de individer som bär på denna allel, hur tror ni att dessa individer kommer att klara sig i jämförelse med andra individer i samma population? Kan detta påverka spridningen av allelen i populationen? Använd begreppet fitness i era diskussioner.
3. Tänk nu istället att denna allel ger en nackdel för individens överlevnad, hur kommer det att påverka de individer som ärver denna egenskap? Hur påverkas spridningen av allelen i populationen i detta fall?
4. Gendrivare fungerar inte på bakterier, varför inte? Gendrivare skulle heller inte vara lämpligt att använda på oss människor för att föra in en ny egenskap, varför?
5. Agapaddan, *Bufo marinus*, introducerades i Australien där den är en invasiv art. Den blå färgen på kartan nedan visar dess naturliga utbredning och den röda färgen där paddan introducerats av människan och sedan spridits. Fundera på möjligheter och risker med att använda gendrivare på agapaddan som ett sätt att minska populationen i Australien.
6. Spekulera fritt! Vad skulle det kunna vara för fler exempel på egenskaper och arter där gendrivare är en användbar metod? Det kan vara egenskaper som ger en fördel eller en nackdel för dess överlevnad. Diskutera och kom på några exempel!



Karta: LiquidGhoul, ändrad av Tnarg 12345,
commons.wikimedia.org, CC BY-SA 3.0

Foto: Froggydarb, commons.wikimedia.org, CC BY-SA 3.0