

Hur fungerar en gendrivare?

Lärohandledning

Syftet med denna övning är att få en förståelse för skillnaden mellan Mendelsk nedärvning och nedärvning med två olika sorters gendrivare, samt hur detta påverkar spridningen av en allel mellan olika generationer. Övningen kan förtydliga hur ärftligheten av en viss egenskap förs vidare med en gendrivare, samt ger eleverna inblick i vad gendrivare kan komma att användas till i framtiden.

Tidsåtgång

Övningen i sig tar cirka 30-45 minuter. Räkna dessutom med tid för genomgång som en introduktion till övningen (se nedan) samt lite tid för diskussionsfrågorna efter övningen.

Förkunskaper

Övningen är anpassad för elever som läser Biologi 1, Biologi 2 eller Bioteknik på gymnasiet. Eleverna behöver ha grundläggande kunskaper i genetik för att kunna genomföra övningen. I elevinstruktionen finns en lista med korta beskrivningar av begrepp och processer som eleverna behöver känna till. Det inkluderar begrepp som haploid, diploid, mitos, meios, homologa kromosomer, gen, allel, genotyp, fenotyp, homozygot, heterozygot, somatiska celler och könsceller. En fördel är också att man sedan tidigare har tittat på pedigrees och förstår hur alleler ärvs vidare. Det behövs även en viss kännedom om CRISPR/Cas9 som teknik och hur metoden används. I samband med övningen finns det diskussionsfrågor som belyser fitness och selektion, begrepp som också är bra att känna till.

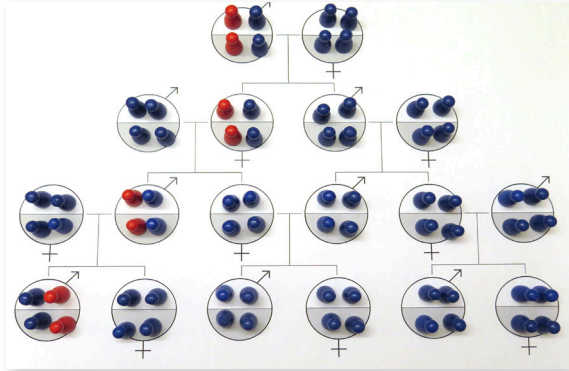
Utöver en grundläggande kunskap hos eleverna som nämnts ovan, behöver gendrivare introduceras till viss del innan övningen genomförs. Förslag på vad som då kan tas upp finns i en kort power point-presentation. Tänk dock på att inte gå genom för många detaljer som beskriver skillnaden mellan en standardgendrivare och en meosaktiverad gendrivare eftersom det tar bort "aha-upplevelsen" hos eleverna när de genomför uppgiften.

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

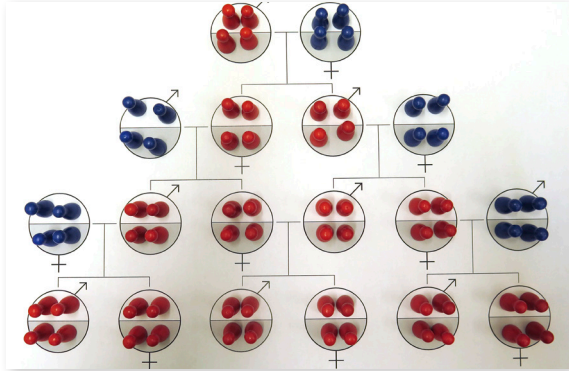
2024 uppdaterades och omarbetades övningen efter utvärderingar av lärare och elever i två gymnasieklasser. Texterna i elevinstruktionen samt lärohandledningen har granskats av Mia Olsson vid Gentekniknämnden, som också bidragit till lästips och svar till diskussionsfrågorna.

För att lättare kunna jämföra de olika utfallen är det bra om eleverna kan spara resultatet från föregående uppgift, exempelvis genom att byta ut spelpjäserna mot kryss eller markeringar ritade med två olika färgpennor. Har man gott om spelpjäser kan eleverna spara uppgiften som den är.

Uppgift 1

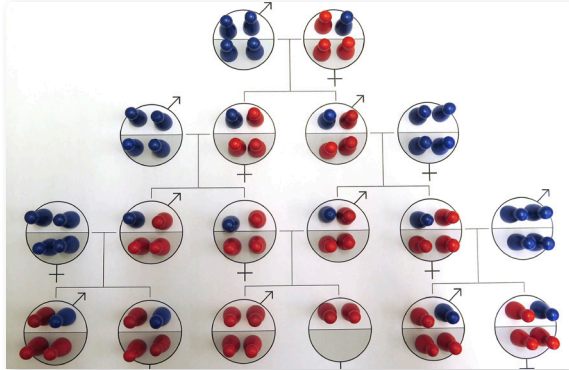


Uppgift 2



I F1-generationen blir avkomman homozygot eftersom gendrivaren är aktiv och kommer klippa upp och kopiera in sig själv i den homologa kromosomen. Samma sak sker i följande generationer. I jämförelse med den Mendelska nedärvningen kan eleverna tydligt se att en standardgendrivare (röd färg) som konstant är aktiv snabbt sprids i en population.

Uppgift 3



Honorna i P-F2-generationen är heterozygota för sterilitet i sina somatiska celler men är homozygota i de celler som bildar könsceller (vilket visas med könsceller i samma färg), eftersom det är en **meiosaktiverad** gendrivare. Dessa honor är inte sterila och kan därför föra genen vidare till sin avkomma. Honan blir endast steril då den är homozygot för denna allel i sina somatiska celler, vilket innebär att först i den fjärde generationen uppstår en hona som är homozygot i de somatiska cellerna. Hon blir därför steril och kommer inte kunna föra vidare några könsceller.

Tips

- Till detta lektionsmaterial finns en elevinstruktion, en lärarhandledning, ett generationsschema i A3-format för utskrift och en power point-presentation med bilder som kan användas som en introduktion till uppgiften.
- Till övningen behöver det finnas spelpjäser (eller små knappar, lego, pappersbitar) i två olika färger per elevgrupp.
- Med färgpennor (i två olika färger) kan eleverna ersätta spelpjäserna från en uppgift och lättare spara resultatet från varje uppgift så att de i slutet kan ha alla tre generationsscheman framför sig.

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?

En standardgendrivare som för vidare sterilitet hade snabbt utrotat sig själv, då det redan i andra generationen hade uppstått homozygota individer som dör. Genom att använda en meiosaktiverad gendrivare kan egenskapen spridas till fler individer innan de sterila honorna dyker upp, vilket ger en något långsammare effekt, men däremot sprids egenskapen mer effektivt till kommande generationer.

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.

Eleverna kan diskutera begreppet fitness. Om en egenskap ger en fördel, så kan de individer som bär på denna egenskap ha lättare för att överleva än andra. Om man utgår från en hel population, dvs. många fler individer än det som finns med i generationsschemat, så kan en större andel av individerna i populationen bära på denna egenskap eftersom de individer som inte bär på egenskapen har sämre förutsättningar och kanske dör eller får färre avkommor. Allelfrekvensen kan påverkas av omgivningen och individernas förutsättningar att överleva och få avkomma.

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?

Det motsatta gäller förstås om man introducerar en egenskap som försämrar individens fitness, då kommer de individer som inte bär på egenskapen överleva i större utsträckning, och denna allelen kommer spridas till färre individer.

4. Gendrivare fungerar inte på bakterier, varför inte? Gendrivare skulle heller inte vara lämpligt att använda på oss människor för att föra in en nya egenskaper, varför?

Gendrivare fungerar bara på organismer som förökar sig sexuellt eftersom det behövs två uppsättningar av samma kromosom för att gendrivaren ska hitta samma sekvens och kunna kopiera in sig själv. Gendrivare som sitter på ena kromosomen letar efter en viss sekvens (med hjälp av guide-RNA) för att kopiera in sig själv, och det fungerar inte i arter som förökar sig asexuellt som t. ex. hos bakterier. Människor och många andra däggdjur har lång generationstid och därför är en gendrivare inte en särskilt effektiv metod för att sprida en egenskap i en sådan population.

Ytterligare en förklaring till att det är svårt att använda gendrivare hos däggdjur är att syntetiska gendrivare kräver en reparation i form av HDR (homologistyrd reparation) efter Cas9-klippet för att kopiera in sig i den andra kromosomen. Den typen av lagning väljer bara cellen under en viss fas i celledelningen. Myggor har en annorlunda process under embryoutvecklingen som gör att HDR är mer effektiv och fungerar både när spermier och ägg bildas. Hos däggdjur verkar det bara effektivt hos honor vilket gör själva gendrivaren mindre effektiv.

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.

Om man med en gendrivare vill utrota en invasiv art som agapaddan i Australien, kan det finnas en risk med att egenskapen sprider sig i större utsträckning än vad som är tänkt. Agapaddan ställer till bekymmer i Australien, men inte i Amerika där den ursprungligen kommer ifrån. Om ett försök görs för att utrota agapaddan i Australien med gendrivare, vore det en katastrof om genen, skulle råka föras vidare till en population i Amerika där den kan utrota arten helt. För detta scenario skulle man kunna "backa" den insatta genen för att förhindra att arten utrotas helt. En gendrivare kan alltså användas för att "återställa" eller ge ytterligare en ny funktion, genom att en ny gendrivare letar upp den sekvensen som fördes in med den ursprungliga gendrivaren. Här kan man också ta upp att gendrivaren skulle kunna spridas till andra arter än vad som var tänkt, eller att en art får en större fördel (högre fitness) med en gendrivare som sprids och därmed kan den populationen påverka ekosystemet och andra arter på ett sätt som är svårt att förutspå.

Forskare inom området jobbar mycket med att göra gendrivare "säkra" och att kunna styra och/eller stänga av dem på olika sätt. Farhågan är att de ska "löpa amok" i en naturlig population på ett sätt som är irreversibelt till fler populationer eller närbesläktade arter, och tänk om den önskade genen muterar till en icke-önskvärd egenskap?

6. Spekulera fritt! Vad skulle det kunna vara för 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!

Här kan man diskutera om det gäller egenskaper för artens egna överlevnad eller för att tjäna människans syften. Det kan vara exempel på hur egenskaper kan förbättra en utrotningshotad arts chanser till överlevnad, men också exempel på hur patogener sprids och hur man skulle kunna begränsa spridningen av exempelvis svampar eller insekter som sprider sjukdomar hos grödor eller andra organismer.

Tips!

Läs mer om gendrivare: <https://www.genteknik.se/genetik-och-genteknik/genmodifierade-organismer-gmo/gendrivare/>

Läs om CRISPR/Cas9-tekniken samt om HDR-reparation: <https://www.genteknik.se/genetik-och-genteknik/genmodifierade-organismer-gmo/tekniker/genomredigering>

Läs om de första försöken med växter och gendrivare: <https://www.genteknik.se/forsta-gendrivaren-i-vaxter/>

Tips på en studie som beskriver svårigheter med gendrivare i däggdjur: <https://www.science.org/content/article/gene-drive-passes-first-test-mammals-speeding-inheritance-mice>