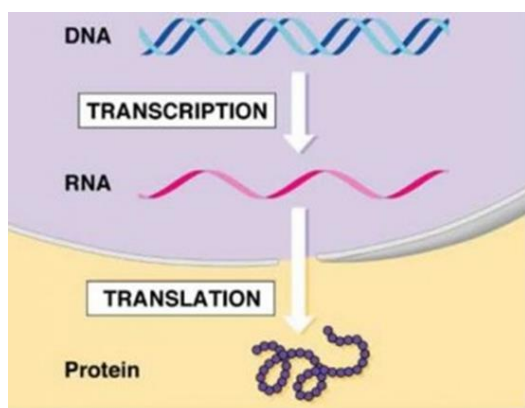


Hva er epigenetikk?

Det er gammel kunnskap at krokodillenes kjønn ikke blir avgjort av arven fra mor og far, men av temperaturen i sanda der eggene graves ned. En rekke observasjoner av eneggede tvillinger som får ulike livshistorier med hensyn til sykdom o.l., viser at genomet bare er et manuskript som skuespillerne ikke følger slavisk. Tidligere ble dette kalt *intangible variation* eller immatriell variasjon, altså samme uttrykk som brukes om suspekt verdifastsettelse av patenter, knowhow o.l. i bedriftenes balanser. I dag kaller vi variasjonen epigenetikk, som er studiet av arvelige egenskaper som ikke skyldes selve DNA-koden, men avlesningen og bruken av informasjonen som ligger i koden.

Genuttrykket

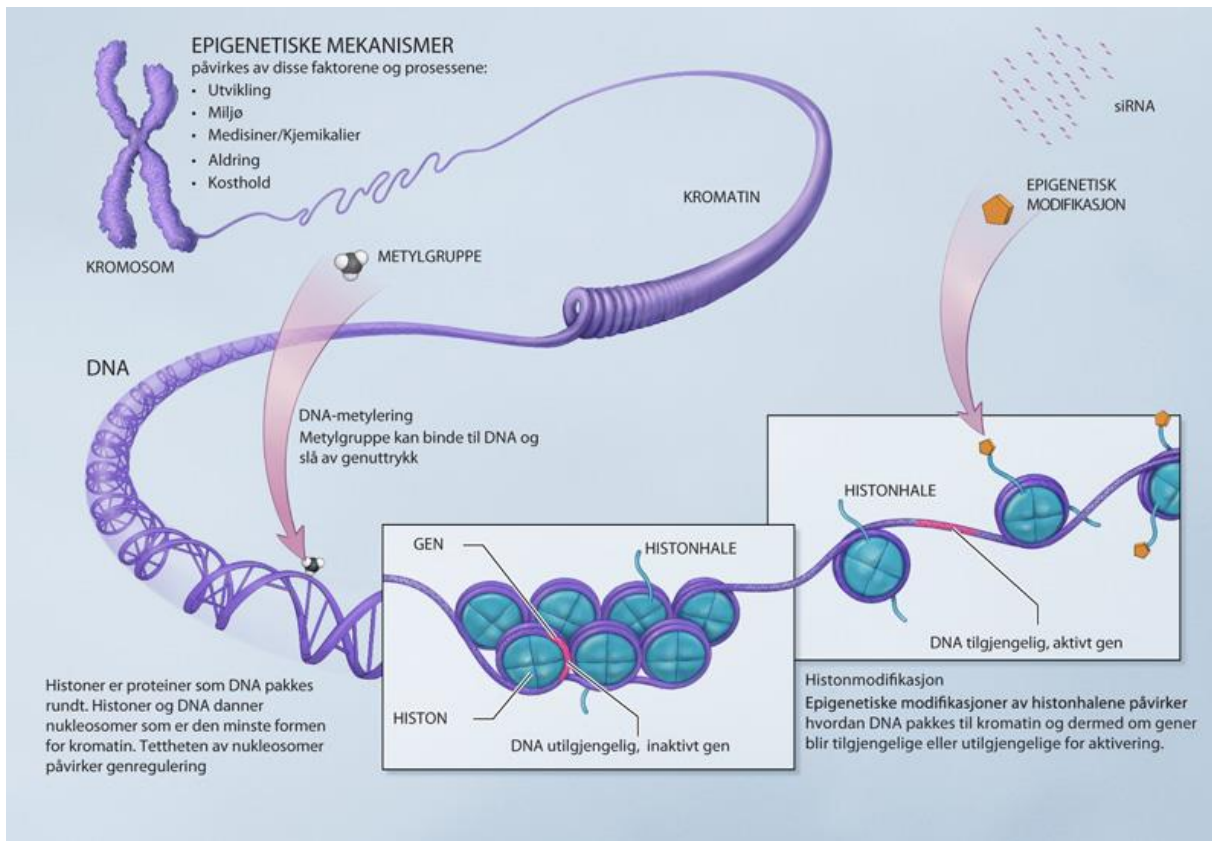
Gener blir uttrykt når sekvenser av DNA-koden leses av ved hjelp av RNA, som deretter overfører informasjonen til ribosomene (strukturer i cellene –«proteinfabrikkene»), som i sin tur produserer proteiner. Prosessen er illustrert nedenfor.



Epigenetikk dreier seg om miljøforhold som aktiverer og deaktiverer gener, og som dermed bestemmer hvilke gener som kommer til uttrykk i fenotypen (framtoningspreget, eller slik individet ser ut eller «er»). Observasjoner tyder på at noen fenotypiske egenskaper kan overføres fra en generasjon til den neste, ved såkalt **transgenerasjonell epigentisk arv**.

Et eksempel er at en fryktrespons hos mus betinget av mandellukt ble overført fra besteforeldre til barn og videre til barnebarn. Musene utviklet denne fryktresponsen ved at de ble påført et elektrisk sjokk samtidig som de ble eksponert for mandellukt. Avkommet hadde samme fryktrespons, uten at de hadde opplevd noen form for kopling med smerte eller straff. Det samme gikk igjen i neste generasjon.

Mekanismene bak epigenetisk arv er foreløpig dårlig forstått. Forskerne tenker seg at miljøet påvirker DNA-uttrykket ved å skape epigentiske merker, som fester seg til DNA-strengen eller de tønneformede proteinstrukturene som DNAet er kveilet opp på. Disse merkene kalles epigenomet. I illustrasjonen nedenfor er merkene vist som molekyler som fester seg til histonhalene som stikker ut av DNA-kveilen.



Illustrasjonen er kopiert fra Bioteknologirådets hjemmeside (basert på figur fra National Institutes of Health), der det også er gitt en nærmere forklaring av epigenetikk (<http://www.bioteknologiradet.no/2010/09/epigenetikk-%E2%80%93-alt-ligger-ikke-i-genene/>).

Epigenetiske endringer blir som oftest reversert når kjønncellene utvikler seg, og blir derfor ikke alltid overført til avkommet. Men noen ganger kan endringene tydeligvis overleve celledeling, og kan dermed overføres til neste generasjon. Vi kan tenke oss at merkene/halene blir fraktet med kjønncellene over til neste generasjon.

Epigenetiske merker kan også være reverserbare i senere generasjoner. For eksempel kan foreldrenes dårlige livsførsel føre til nedarving av sykdomsdisposisjon, og så tenker man seg at sunn livsførsel i neste generasjon kan redusere eller eliminere skadevirkningene.

Født sånn eller blitt sånn?

Epigenetikken har vist at oppskriften som ligger i DNA-koden ikke er deterministisk, i den forstand at arbeidstegningen ikke overføres slavisk til byggverket. Gjennombruddet som kom med beskrivelser av hele genomet til ulike arter har egentlig ikke skapt en revolusjon, verken i sykdomsforskning eller avlsarbeid. Menneskets 25.000 gener utgjør bare 2% av genomet, og vi vet ikke om eller hvilken funksjon de øvrige 98 prosentene har. Sannsynligvis er ikke alt dette «junk-DNA», som det tidligere ble kalt. «Junk-DNA» har ganske sikkert epigenetiske funksjoner ved å delta i reguleringen av genuttrykket. Genterapi dreier seg ikke nødvendigvis om å manipulere DNAet, men kanskje i like stor grad om å manipulere bryterne som slår gener på og av.

Klekkeriet eliminerer naturlig partnervalg

Det er ikke urimelig å tenke seg at selv et opphold på noen få måneder i et klekkeri kan gi epigenetiske effekter formidlet av temperatur, lys, miljøet i klekkesylindre, karmiljøet, fôret osv. Det er dette den spanske studien viser¹.

En ofte oversett, og i alle fall undervurdert mekanisme, er partnervalg. Vi snakker her om hunnenes aktive valg av partner på gyteplassen, men også om spermkonkurranse mellom hanner, og hunnenes kryptiske valg av hvilke spermier som skal få befrukte i egget. I klekkeriproduksjon er det oppdretteren som velger ut hvilke fisk som blir kryssset med hverandre. Dette gjelder ikke bare når fisken skal settes ut i naturen, men også i kommersielt fiskeoppdrett.

Klekkeprosenten i naturen ligger ofte på 95, mens den i lakselekkeeriene kan bli så lav som 80. Den relativt lavere klekkeriprosenten kan ikke uten videre tolkes som et resultat av manglende naturlig partnervalg. Men fordi «tvangsparring» kan mistenkes for å være et bidrag til svekkelse av avkommet, bør det likevel bli et tema for nærmere undersøkelser.

En amerikansk evaluering av krysningsprotokoller i klekkerier som produserer yngel til utsettinger i elver ("*ocean ranching*") peker på at spermkonkurranse kan føre til at bare et fåtall hanner bidrar til befruktning av eggene, og at dette har konsekvenser for effektiv populasjonsstørrelse, innavlsrisiko og genetisk drift². Rapporten referer til studier som har vist at befruktningssuksessen til chinook-hanner kan variere fra 1,4 til 88%, når egg fra 5 hunner blandes og tilsettes melke fra 5 hanner.

Partnervalg som genetisk strategi i naturen

En hypotese om partnervalg går ut på at dette er en mekanisme for å sørge for størst mulig (eller optimal) variasjon i genene som styrer immunforsvaret. På engelsk kalles disse genene *Major Histocompatibility Complex* (MHC). En dårlig norsk oversettelse kaller dette vevsforlikelighetsantigenkompleks, eller bare vevstypantigen.

Eventuell naturlig optimalisering av MHC-kompatibilitet trenger som allerede nevnt ikke bare skyldes aktivt partnervalg, men også spermkonkurranse og/eller hunnenes kryptiske partnervalg.

Spermkonkurranse innebærer at hannenes strategi for å befrukte flest mulig egg ikke bare beror på konkurransedyktig gyteatferd, men også på spermienes kvalitet mht til faktorer som svømmehastighet og optimalisert svømmeretning ("*først til mølla*"), levetid et.c. **Hunnenes kryptiske partnervalg** er evnen til å manipulere hvilken sperm som får befrukte eggene, slik at hanner med gode gener eller kompatible gener får et fortrinn. For eksempel kan rognvæsken favorisere sperm fra hanner med foretrukne egenskaper, eller egget selv kan velge hvilken sperm som skal slippes inn, eller at prosesser etter befruktning sorterer vekk inkompatibel sperm. Valg av kompatibel sperm kan sørge for at hannen og hunnen ikke er i slekt, eller at hunnens og hannens gener passer sammen med hensyn til optimalisering av MH-komplekset. Valg av gode gener innebærer at bestemte varianter (alleler) gir avkommet fitness-fordeler. Mekanismene som er listet opp ovenfor diskuteres forbillig i en review-artikkel av Neff og Pitcher³.

¹ Horreo JL, Valiente AG, Ardura A, Blanco A, Garcia-Gonzalez C, Garcia-Vazquez E. Nature versus nurture? Consequences of short captivity in early stages. *Ecol Evol.* 2017;00:1–9. <https://doi.org/10.1002/ece3.3555>
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ece3.3555/full>

² Donald E. Campton 2004: Sperm Competition in Salmon Hatcheries: The Need to Institutionalize Genetically Benign Spawning Protocols. *Transactions of the American Fisheries Society* 133:1277–1289, 2004. Se side 1285. ftp://ftp.pcouncil.org/pub/Salmon%20EFH/323_Campton_2004.pdf

³ Neff, B. D. and Pitcher, T. E. (2005), Genetic quality and sexual selection: an integrated framework for good genes and compatible genes. *Molecular Ecology*, 14: 19–38. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-294X.2004.02395.x/pdf>

Er klekkeriet arena for usunn påvirkning?

Det kan lages hypoteser om en rekke epigenetiske påvirkninger av klekkeriproduisert yngel. Vi vet ikke hvilke som er aktive eller mest skadelige for fitness, og vi vet ikke hvilke fitness-svekkelser som overføres til neste generasjon. Epigenetisk svekkelse framstår imidlertid som en svært aktuell forklaring på en rekke fenomen, som for eksempel:

1. Reproduktiv isolasjon mellom villaks og oppdrettslaks, som blir stadig sterkere etter som generasjonene går.
2. Dårlig fitness for klekkeriproduserte egg, yngel og settefisk som brukes i forsterkningsutsetninger, og at denne blir dårligere for hver generasjon i fangenskap.

Den nærmest selvsagte anbefalingen i artikler som handler om forsterkningsutsetninger, er å gjøre livet i klekkeriet mest mulig likt livet i naturen. Dette er ikke et forskningsfunn, men intuitivt korrekt synsing, og sannsynligvis også riktig. Men det hjelper oss ikke til å finne fram til bedre metoder for drift av klekkerier. Her trengs det en idédugnad for å stable på beina hypoteser som er forskbare.

En amerikansk forsker, Nathan F. Putman, mener at forstyrrelser av magnetfelt under oppvekst i klekkerier kan føre til at klekkerismolt har dårligere homing (tilbakevandring til hjemmeelva). Det er dokumentert at kunstige oppvekstforhold i kar gir dårligere antipredatoratferd. Slike effekter vil føre til at avkom av klekkerifisk får stadig dårligere suksess ettersom tiden går.

Kan oppdrettsnæringens produksjonsmetoder for smolt påføre laksen redusert ytelse?

Hva kan smoltprodusentene i oppdrettsnæringen lære av dette? Sikkert en god del; se for eksempel Gavery og Roberts 2017⁴. Teknologiutviklingen i denne delen av næringen er fokusert på metoder for å håndtere stadig større mengder egg og yngel, effektivisering og logistikk. Smoltkvalitet måles stort sett som størrelse, saltvannstoleranse og helsemessig status. Dette er selvfølgelig viktige egenskaper. Noen oppdrettere legger stor vekt på å minimalisere stress i alle faser av håndteringen. Dette gir positive resultater.

Men villsmolten ser ut til å greie seg bedre enn oppdrettssmolten. Det er et tankekors at villsmolt på 15-20 g greier å komme tilbake til sin hjemmeelv 12-13 måneder senere med en vekt på 2-3 kg. Det betyr at VF3 er i størrelsesorden 3-3,6. Årsaken til at den ikke er enda høyere, er at temperaturen i havet der laksen oppholder seg, sjeldent overstiger 8°C. Varmesummen er neppe mer enn 60-70% av det vi tilbyr oppdrettslaksen. Attpåtil er oppdrettslaksen avlsmessig foredlet, og skal etter beregningene vokse 2-3 ganger fortere nå enn en villsmolt.

Den kontraintuitive observasjonen at en fisk som må ut i havet og jakte på maten selv, kan vokse minst like raskt som en oppdrettsfisk som får maten servert, burde få oppdretterne til å stusse. Det betimelige spørsmålet er: hva gjør vi feil? Epigenetisk svekkelse forårsaket av «tvangsparring» av inkompatible partnere kan ikke utelukkes som forklaring. En eventuell skade forårsaket av selve klekkerimiljøet kan forsterke skaden som skyldes mangel på naturlig partnervalg. Det er et mysterium at oppdrettsnæringen ikke har interessert seg for å finne ut om disse hypotesene har noe for seg.

Er levende genbank et feilspor?

Spørsmålet må også stilles om levende genbank tilbakefører livskraftig laks til elva som trenger hjelp. Dersom villaksegenkapene blir svekket av et kort opphold i klekkeriet, må vi tro at laks som

⁴ Gavery MR, Roberts SB. (2017) Epigenetic considerations in aquaculture. PeerJ 5:e4147
<https://doi.org/10.7717/peerj.4147>

gjennomfører hele livssyklusen i et kunstig miljø i flere generasjoner, blir enda mer svekket. Ettersom svekkelsen kan overføres til nye generasjoner gjennom epigenetisk arv, vil forsterkningsutsetninger av slik fisk lett kunne bli til det motsatte.

Vi kan alltid håpe på at det ikke er så lett for villaksforvalterne å ødelegge laksestammer de skal ta vare på, fordi det egentlig ikke spiller noen rolle hva de hiver uti. Naturens evne til egenreparasjon er forhåpentlig større enn vår evne til å ødelegge. Det kan hende at lokal tilpasning ikke styres av genomet, men av epigenomet. Dette er en forskbar hypotese.

Reetableringen av laks i Ranaelva kan ha et ganske begrenset bidrag av fisk som stammer fra egg og yngel produsert ved genbanken i Bjerka. Storparten av laksen som bidro til gyting i 2016 (etter rotenonbehandlingen i 2015) stammet enten fra andre elver eller var rømt oppdrettslaks.

Er forsterkningsutsetninger et feilspor?

Sjøoverlevelsen til kultivert laks er svært mye dårligere enn for villaks. Forsterkningsutsetninger kan være tvilsomt i et kost-nytte-perspektiv, men kan tross alt bidra både til bedre fiske og større gytebestand. Et eksempel fra Suldalslågen er vist i tabellen nedenfor. Her ble det gjennomført videotelling av oppvandrende gytelaks i 2012 og 2013 (kolonnen helt til høyre), som er sammenlignet med offisiell fangst disse to årene.

		<3 kg	3-7 kg	>7 kg	Sum	Fangst	Gytefisk
2012	Vill	195	234	263	692	64,6 %	42,1%
	Kultivert	29	77	244	350	32,7 %	55,1%
	Oppdrett	7	22	0	29	2,7 %	1,5%
	N				1071		
2013	Vill	257	246	145	648	66,4 %	45,7%
	Kultivert	23	103	112	238	24,4 %	53,5%
	Oppdrett	69	21	0	90	9,2 %	0,8%
	N				976		1532

Kultivert laks utgjorde henholdsvis 24 og 33% av fangsten, men 54 og 55% av gytebestanden i disse to årene. Enten gikk store deler av den kultiverte laksen sent opp (etter fiskesesongen), eller den gikk til hølen utenfor klekkeriet der det fiskes lite. Observasjonen tyder uansett på at klekkeriproduert laks bidrar ganske mye til gytebestanden, og slett ikke ubetydelig til fisket.

Interessant nok kom 20% av villaksen tilbake som storlaks, mot 45% av klekkerilaksen, målt etter fangstfordelingen. Klekkerilaksen er resultatet av et utsettingspålegg på 80.000 smolt, som etter 2012 er redusert til 40.000. Villaksen er derimot resultatet av utvandring av ca 5000 smolt. Dersom vi bruker øyemål, legger tellingene av gytelaks til grunn, runder av til 50/50 fordeling på vill/kultivert blant tilbakevandrerne, og regner med at 40% er flergangsgytere, så får vi en sjøoverlevelse på 12% for villsmolten og 0,8% for klekkerismolten. Altså 15 ganger bedre overlevelse for villsmolten.

Selv om håndtering i forbindelse med fettfinneklipping av klekkerismolten kan ha skadet den og redusert overlevelsen til la oss si halvparten, så er likevel forskjellen svært stor. Det er neppe noen annen forklaring på den dårlige overlevelsen enn skavanker produsert av epigenetikk. Vi kan heller ikke se bort fra at miljøskader kan akkumuleres gjennom transgenerasjonell epigenetisk arv, og derfor blir verre og verre år for år.

Konklusjon

Det kan se ut til at både oppdrettsnæring og villaksnæring har mye å hente på å sette seg inn i epigentikk, og forske på hvordan epigenetiske effekter eventuelt kan manipuleres til fordel for hensikten, i stedet for til skade.