

DOKTORAND: Cathrine Elisabeth Fagernes
GRAD: Philosophiae doctor
FAKULTET: Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet
INSTITUTT: Institutt for biovitenskap
FAGOMRÅDE: Molekylærbiologi og fysiologi
VEILEDERE: Professor Göran E. Nilsson (UiO) og
Førsteamanuensis Stian Ellefsen (HiL)
DISPUTASDATO: 9. mai 2014

AVHANDLINGENS *Molecular background of ethanol production in*
TITTEL: *anoxia tolerant fish*

Avhandlingen frembringer evidens for de sannsynlige molekylære tilpasninger som ligger til grunn for karussens mulighet til å produsere etanol og dermed overleve i flere måneder uten oksygen. For første gang fremvises det indikasjoner på tilstedeværelse av et pyruvatdekarboksylase-enzym hos vertebrater, tilsvarende enzymet som produserer etanol i gjær. Videre peker resultatene mot at pyruvatdekarboksylase i karuss trolig er regulert via samme mekanismer som pyruvatdehydrogenase-komplekset, som normalt sett er sentralt i stoffskiftet når oksygen er tilgjengelig, men at de to systemene er motsatt regulert. I tillegg viser vi en ny, modifisert variant av alkoholdehydrogenase, et enzym som er nødvendig for å omdanne acetaldehyd (produsert av pyruvatdekarboksylase) til etanol.

Karuss (*Carassius carassius*) er en ferskvannsfisk som lever i små dammer og tjern i Europa og Asia, og som er kjent for sin svært særegne evne til å leve flere måneder helt uten oksygen (anoksi). Dette er mulig fordi den produserer etanol i stedet for melkesyre når den ikke har tilgjengelig oksygen. Denne etanolen kan passere over gjellene og ut i vannet, og dermed kan fisken overvintre under tykke islag i vann uten oksygen. Dette har gjort at karuss er svært interessant som modell for å forstå effekten og konsekvensen av oksygenmangel hos vertebrater, fordi dyr uten denne evnen vil dø forholdsvis raskt når oksygen blir fraværende. Ved å studere ulike prosesser og tilpasninger i karuss kan vi forhåpentligvis lære mer om situasjoner som også kan ramme mennesker når vi står overfor lave konsentrasjoner (eller fravær) av oksygen i enkelte vev eller hele kroppen. Eksempler på dette er hjerteinfarkt, hjerneslag, dykkersyke og høydesyke.

I mitt doktorgradsarbeid har jeg studert to enzymssystemer som fra før har vært antatt involvert i etanolproduksjon, samt en mulig reguleringsmekanisme. I begge systemene har jeg funnet molekylære tilpasninger som ser ut til å ha muliggjort evolusjon av evnen til å produsere etanol. Det viktigste funnet er tilstedeværelse av pyruvatdekarboksylase, som ser ut til å ha mutert fra pyruvatdehydrogenase, og dette ser ut til å ha skjedd i sammenheng med at hele genomet til karussen har blitt duplisert i flere omganger. Karussen har begge disse enzym-systemene, og det gjør at den både kan opprettholde normalt stoffskifte når oksygen er tilgjengelig, og bytte over til etanolproduksjon straks oksygenet forsvinner.