

1841

NINA Rapport

Gendrivere i naturen:

Matematiske modeller for å forstå deres effekt på målorganismer og økosystem

Kjetil Hindar, Geir H. Bolstad, Ola H. Diserud, Sondre Dahle og Jarle Tufto



NINAs publikasjoner

NINA Rapport

Dette er NINAs ordinære rapportering til oppdragsgiver etter gjennomført forsknings-, overvåkings- eller utredningsarbeid. I tillegg vil serien favne mye av instituttets øvrige rapportering, for eksempel fra seminarer og konferanser, resultater av eget forsknings- og utredningsarbeid og litteraturstudier. NINA Rapport kan også utgis på engelsk, som NINA Report.

NINA Temahefte

Heftene utarbeides etter behov og serien favner svært vidt; fra systematiske bestemmelsesnøkler til informasjon om viktige problemstillinger i samfunnet. Heftene har vanligvis en populærvitenskapelig form med vekt på illustrasjoner. NINA Temahefte kan også utgis på engelsk, som NINA Special Report.

NINA Fakta

Faktaarkene har som mål å gjøre NINAs forskningsresultater raskt og enkelt tilgjengelig for et større publikum. Faktaarkene gir en kort framstilling av noen av våre viktigste forskningstema.

Annen publisering

I tillegg til rapporteringen i NINAs egne serier publiserer instituttets ansatte en stor del av sine forskningsresultater i internasjonale vitenskapelige journaler og i populærfaglige bøker og tidsskrifter.

Gendrivere i naturen:

Matematiske modeller for å forstå deres effekt på målorganismer og økosystem

Kjetil Hindar
Geir H. Bolstad
Ola H. Diserud
Sondre Dahle
Jarle Tufto

Hindar, K., Bolstad, G. H., Diserud, O. H., Dahle, S. & Tufto, J.
2020. Gendrivere i naturen: Matematiske modeller for å forstå
deres effekt på målorganismer og økosystem. NINA Rapport 1841.
Norsk institutt for naturforskning.

Trondheim, juni 2020

ISSN: 1504-3312

ISBN: 978-82-426-4601-9

RETTIGHETSHAVER

© Norsk institutt for naturforskning

Publikasjonen kan siteres fritt med kildeangivelse

TILGJENGELIGHET

Åpen

PUBLISERINGSTYPE

Digitalt dokument (pdf)

KVALITETSSIKRET AV

Sten Karlsson

ANSVARLIG SIGNATUR

Assisterende forskningssjef Anne Kristin Jørnliid (sign.)

OPPDRAGSGIVER(E)/BIDRAGSYTER(E)

Miljødirektoratet

OPPDRAGSGIVERS REFERANSE

M-1750|2020

KONTAKTPERSON(ER) HOS OPPDRAGSGIVER/BIDRAGSYTER

Kine Rautio Øverland

FORSIDEBILDE

Malariamygg *Anopheles maculipennis s.l.*
fra Østfold. ©Sondre Dahle, NINA

NØKKEWORD

- gendriver
- miljørisikovurdering
- matematiske modeller
- populasjonsgenetikk
- økologi

KEY WORDS

- gene drive
- environmental risk assessment
- mathematical models
- population genetics
- ecology

KONTAKTOPPLYSNINGER

NINA hovedkontor
Postboks 5685 Torgarden
7485 Trondheim
Tlf: 73 80 14 00

NINA Oslo
Gaustadalléen 21
0349 Oslo
Tlf: 73 80 14 00

NINA Tromsø
Postboks 6606 Langnes
9296 Tromsø
Tlf: 77 75 04 00

NINA Lillehammer
Vormstuguvegen 40
2624 Lillehammer
Tlf: 73 80 14 00

NINA Bergen
Thormøhlens gate 55
5006 Bergen
Tlf: 73 80 14 00

www.nina.no

Sammendrag

Hindar, K., Bolstad, G. H., Diserud, O. H., Dahle, S. & Tufto, J. 2020. Gendrivere i naturen: Matematiske modeller for å forstå deres effekt på målorganismer og økosystem. NINA Rapport 1841. Norsk institutt for naturforskning.

Gendriverorganismer er genmodifiserte organismer som har fått satt inn et genkompleks som kopierer seg selv. Kopieringen skjer enten ved dannelsen av kjønnsceller eller i det befruktete egget, slik at et individ som i utgangspunktet har to ulike varianter av samme arveanlegg, kun bringer videre det ene – gendriveren. Gendrivere nedarves derfor med mye høyere sannsynlighet enn en genvariant som følger lovene for mendelsk nedarving. Gendriverorganismer kan sees på som en genmodifisert organisme som har fått en så høy formeringsevne at den kan tvinge en ufordelaktig genvariant gjennom en bestand med høy effektivitet. Internasjonalt knyttes det forhåpninger til at gendrivere skal kunne brukes i bekjempelsen av malaria, siden det kan konstrueres genmodifikasjoner som utrydder – eller reduserer antallet av – de myggartene som er bærere av parasitten som forårsaker malaria. Gendrivere er også tenkt anvendt i andre sammenhenger slik som i bekjempelsen av skadeinsekter og invasive arter fra områder der de ikke hører naturlig hjemme, og det er foreslått at de kan brukes til å redde arter fra utdøelse dersom det er genetiske årsaker til bestandsnedgangen. Per i dag er det ikke satt ut gendriverorganismer i naturen, men det gjøres forsøk for å undersøke om det er mulig å gjøre dette på en måte som ikke har urimelig stor – eller også ukjent – økologisk risiko ved seg. Dette er særlig viktig siden gendriverorganismene er tenkt utsatt i naturen. Både for malariamygg og andre organismer kan bruken av gendrivere gi irreversible endringer i naturen, siden utdøing av arten som blir gjenstand for gendrivning kan være et mulig utfall. Dette krever at det lages realistiske og gjennomtenkte scenarier for hva som kan skje med bruken av gendriverorganismer. Matematiske modeller for hvordan en gendriver sprer seg innen en bestand og til omkringliggende bestander, og i neste omgang hvilke konsekvenser dette har for biologiske samfunn og økosystemer, er viktige i risikovurderingene av gendriverorganismer. På bestandsnivå fins det godt kjente matematiske modeller som kan beskrive hvordan en gendriver spres gjennom bestanden. De viktigste parameterne for hvor raskt disse prosessene går er også kjent, dog med unntak av den demografiske strukturen (alders- og sosial struktur) i bestanden. Spredningsbiologi er et vanskeligere felt teoretisk, særlig i forhold til å forstå kombinasjonen mellom lokal spredning og langdistansespredning i tid og rom. Her er det viktige spørsmål som krever avklaring, for eksempel hva sannsynligheten er for at en gendriver brukt på en invasiv art kan spre seg tilbake til artens kjerneområde, og derved føre til total istedenfor lokal utryddelse av arten. De største begrensningene for matematiske modeller i dag er å kunne forutsi de økologiske konsekvensene av gendrivere i biologiske samfunn og økosystem. Matematiske modeller kan her ha sin største nytte i å lage kvalitativt informative scenarier og synliggjøre hvor kunnskapshullene er, mens selve risikovurderingene må være ekspertvurderinger der så mye kunnskap som mulig innhentes om sannsynlige interaksjoner mellom gendriverorganismen, andre arter, og deres miljø.

Kjetil Hindar, Norsk institutt for naturforskning (NINA), 7485 Trondheim, kjetil.hindar@nina.no
Geir H. Bolstad, Norsk institutt for naturforskning (NINA), 7485 Trondheim, geir.bolstad@nina.no
Ola H. Diserud, Norsk institutt for naturforskning (NINA), 7485 Trondheim, ola.diserud@nina.no
Sondre Dahle, Norsk institutt for naturforskning (NINA), 7485 Trondheim, sondre.dahle@nina.no
Jarle Tufto, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU), 7491 Trondheim, jarle.tufto@ntnu.no

Abstract

Hindar, K., Bolstad, G. H., Diserud, O. H., Dahle, S. & Tufto, J. 2020. Gene drives in nature: Mathematical models to understand their effects on target organisms and ecosystems. NINA Report 1841. Norwegian Institute for Nature Research.

Gene drive organisms are genetically modified organisms (GMO) with a synthetic DNA complex that copies itself during the formation of germ cells or in the zygote. The gene drive replaces itself in the sister chromosome so that the DNA construct is inherited with much higher efficiency than follows from Mendelian inheritance. A gene drive organism can therefore be viewed as a GMO which has achieved a super-high efficiency of reproducing itself, so that it can be driven through a population even when there is strong selection against the genetic modification. Internationally, there is hope that this property can be used to construct gene drives that eradicate, or strongly reduce, mosquito populations that are host to the parasites that cause malaria. Gene drives have also been constructed (or proposed) for other purposes, like suppression of disease organisms, agricultural pests and invasive species, and also to rescue species or populations that are threatened by extinction – in the latter case, the gene construct must increase rather than decrease the fitness of its bearer. As of today, no gene drive organism has been released into natural environments, but large-scale research programmes have been launched to investigate how this can be done without unnecessary – or unknown – ecological risk. This is important, as the gene drives that we discuss here are intended for releases into nature whereas GMOs traditionally have been intended for enclosed or controlled environments. Both with respect to mosquito control and other target organisms intended for population suppression, the application of gene drives can lead to irreversible changes in the environment, as extinction of the target organism is a possible outcome. This calls for research to establish realistic and contemplated scenarios for the outcome of gene drives in nature. Mathematical models for how a gene drive spreads within and between populations, and secondly, what the impacts are for biological communities and ecosystems, are an essential component in risk assessment of gene drive organisms. Well-known mathematical models describe the fate of a (modified) gene within a population and the parameters that determine the dynamics of this process are also well researched. One exception may be how gene drives are affected by social structure and age structure in the target organism. The spread of gene drives between populations demands more complex models, especially with respect to modelling rare long-distance dispersal as opposed to more common local dispersal. This may be important when trying to understand how an invasive species can be eradicated locally without going globally extinct. The capability of mathematical models to predict the ecological consequences of gene drives in biological communities and ecosystems is much more limited. Here, mathematical models have their biggest strengths in making qualitatively informative scenarios and identify knowledge gaps. Detailed risk assessments, however, at the level of biological communities and ecosystems, must rely on expert judgements that make use of as much knowledge as possible on the interactions between the gene drive organism and other species, and their environment.

Kjetil Hindar, Norwegian Institute for Nature Research (NINA), NO-7485 Trondheim, Norway
kjetil.hindar@nina.no

Geir H. Bolstad, Norwegian Institute for Nature Research (NINA), NO-7485 Trondheim, Norway,
geir.bolstad@nina.no

Ola H. Diserud, Norwegian Institute for Nature Research (NINA), NO-7485 Trondheim, Norway,
ola.diserud@nina.no

Sondre Dahle, Norwegian Institute for Nature Research (NINA), NO-7485 Trondheim, Norway,
sondre.dahle@nina.no

Jarle Tufto, Norwegian University of Science and Technology (NTNU), NO-7491 Trondheim,
jarle.tufto@ntnu.no

Innhold

Sammendrag	3
Abstract	4
Innhold	5
Forord	6
1 Innledning	7
2 Hva er en gendriver?	10
2.1 Naturlige og kunstige gendrivere.....	10
2.2 Mendelsk nedarving	10
2.3 Nedarving med gendriver.....	11
2.4 Ulike typer gendrivere	11
3 Matematiske modeller	13
3.1 Matematiske modeller for endringer av målorganismen.....	14
3.2 Viktige parametere for gendrivere	17
3.3 Matematiske modeller for spredning av målgenet mellom populasjoner.....	20
3.4 Evolusjon av resistens mot gendrivere.....	21
3.5 Matematiske modeller for tap og invasjon av arter i et økosystem.....	22
3.6 Romlig eksplisitte modeller for malariamygg	25
4 Andre modellsystemer	27
5 Framtidige modeller	28
6 Vedlegg	29
6.1 Den norske malariamyggen, av Sondre Dahle.....	29
6.2 Kort om malariamyggens biologi og generasjonstid.....	30
7 Referanser	32

Forord

Dette prosjektet viser hvordan matematiske modeller kan brukes for å vurdere økologiske effekter ved utsetting av gendriverorganismer i miljøet, og gjennomgår hvilke parametre som er viktige for å vurdere effekter i populasjoner og biologiske samfunn. Vi har vurdert genetiske og økologiske modeller som har betydning for spredning av gendriverkompleks gjennom en populasjon og mellom populasjoner av samme art, og også vurdert økologiske og evolusjonære effekter av gendriverorganismer i økosystemer.

Vi takker Miljødirektoratet for oppdraget.

Trondheim, juni 2020

Kjetil Hindar
Prosjektleder

1 Innledning

Gendriverorganismer er en type genmodifiserte organismer (GMO) som har fått innført et genkompleks som medfører at et målgen nedarves og spres gjennom en populasjon raskere enn ved vanlig, mendelsk nedarving.

Genmodifikasjon gir uante muligheter for å endre organismer. De viktigste utnyttelsesområdene som berører naturmiljøet har vært innenfor landbruket, der det er utviklet genmodifiserte organismer for større ytelse i produksjonen, og for bekjempelse av skadeinsekter og ugress.

Selv om GMO-er er utviklet for bruk innenfor et avgrenset og i prinsippet lukket område, ble det tidlig uttrykt bekymring for at GMO-ene kunne spre seg til det naturlige miljøet, enten ved at genmodifiserte individer spredte seg ukontrollert eller ved at selve genmodifikasjonen ble spredt gjennom genflyt til ville slektinger av GMO-en. Det var også bekymring for at noen av egenskapene som ble modifisert med genteknologi, ville kunne ha uheldige konsekvenser om de spredte seg til feil organisme (som for eksempel spredning av sprøytemiddelresistens fra en kulturplante til ugress). Dette ble diskutert på en rekke konferanser fra 1980-tallet og framover (se bl.a. Mooney & Bernardi 1990) og det ble utviklet egne retningslinjer for innesluttet bruk og for utsetting av genmodifiserte organismer.

Det er tidkrevende å utvikle genmodifiserte organismer, siden innsetting av et modifisert gen eller genkompleks tidligere har inneholdt en del tilfeldigheter med hensyn til hvor i genomet det havner, og også fordi det – gitt at man har funnet en ønsket fenotype gjennom genmodifikasjon – tar flere generasjoner fra man har et vellykket konstrukt av modifisert gen og vert til man har en populasjon av genmodifiserte individer.

To forskningsgjennombrudd de siste årene har gjort at genmodifikasjon kan gjøres mer presist og effektivt (Knott & Doudna 2018). Presisjonen er økt ved en teknikk som kalles CRISPR-Cas9 og er en genredigeringsmekanisme som modifiserer et gen på ønsket plass i genomet. CRISPR-Cas9 fungerer som en molekylær «saks» som kutter DNA-et i en gitt DNA-sekvens. Teknikken kan brukes til å fjerne eller endre et målgen som settes inn igjen på rett plass i genomet. Den har anvendelser innen forskning, human- og veterinærmedisin, landbruk og akvakultur. Et eksempel fra Norge er forsøk med å bruke CRISPR-teknikken på oppdrettslaks for å slå ut uttrykket av et gen som er viktig for kjønnsmodning, og derved lage en steril oppdrettslaks (Wargelius m.fl. 2016).

Et annet forskningsgjennombrudd har vært å lage syntetiske gendrivere, dvs. en genkonstruksjon som oppformerer seg selv langt raskere enn ved mendelsk nedarving. Dette oppnås ved å sette hele CRISPR-Cas9-komplekset inn i arvestoffet sammen med en DNA-sekvens for et endret målgen (en ønsket genvariant). Da vil «saksen» også kutte i tilsvarende gen på kromosomet som er arvet fra den andre forelderen. Dermed vil begge versjonene av genet bli av den ønskede varianten, og vil arves av alle avkom i neste generasjon. Ved seksuell reproduksjon vil det oppstå en kjedereaksjon hvor CRISPR-Cas9-komplekset nedarves til påfølgende generasjoner mye raskere enn ved mendelsk nedarving, og dette kan skje selv om den ønskede varianten ikke gir noen selektiv fordel til den modifiserte organismen. Slik kan en ønsket genvariant tvinges gjennom en populasjon. Dette kalles gendrivning (engelsk: *gene drive*) og er forklart blant annet på Bioteknologirådets hjemmesider (<https://www.bioteknologiradet.no/temaer/gendrivere/>).

En rekke ulike anvendelsesområder for gendrivere kan være aktuelle. Den anvendelsen som er kommet lengst i utvikling og testing, er metoder for å utrydde eller undertrykke malariamygg, som årlig smitter 200 millioner mennesker med malaria som tar livet av 0,5 millioner – de fleste barn (<https://sml.sn.no/malaria>). Malaria forårsakes av en éncellet parasitt i slekten *Plasmodium*. Totalt er det fem ulike *Plasmodium*-parasitter som forårsaker sykdom hos mennesker, hvorav *Plasmodium falciparum* forårsaker flest dødsfall i Afrika og regnes som den dødeligste formen. Den spres mellom mennesker av blodsugende mygg av arten *Anopheles gambiae* og nærbeslektede arter. Fokuset for gendrivning er å modifisere reproduksjonssystemet til myggarten slik

at populasjonen utrydder seg selv, eller sterkt begrenser sin egen reproduksjon (www.targetmalaria.org).

Bekjempelse av myggarter med store konsekvenser for menneskets helse har vært et fokus i sykdomsbekjemping i årtier. Store summer brukes årlig på kjemisk eller biologisk bekjempelse for å redusere myggpopulasjonen, og på medisiner som reduserer effekten av malaria på mennesker. Utsetting av mygg med målrettede gendrivere er antatt å kunne gjøres betydelig billigere, og er via modelleringsstudier vist å kunne ha en betydelig effekt over et stort område i Afrika (North m.fl. 2019).

Gendrivere for å bekjempe skadeinsekter i landbruket er andre anvendelsesområder med store økonomiske konsekvenser. Et eksempel er en øst-asiatisk bananflue, *Drosophila suzukii*, som inntil 1980-tallet kun forekom i Japan og som har spredt seg globalt de siste 10-15 årene (Buchman m.fl. 2018). Ulikt andre bananfluer, legger ikke *D. suzukii* eggene sine i myk eller råttent frukt, men i umoden og hard frukt. De økonomiske tapene for bær- og fruktdyrkere er ifølge Buchman meget store både i USA og i Europa. I denne arten tenkes det å lage gendrivere som utrydder arten der den har invadert, eller også svekker eggleggingsorganet slik at arten hindres i å bore i hard frukt (Buchman m.fl. 2018). Andre anvendelser som er gjenstand for testing er utryddelse av rotter og andre predatorer fra øyer der de ikke hører hjemme og samtidig har en sterkt negativ effekt på lokalt (og i mange tilfeller, globalt) biologisk mangfold (Hall 2017).

Det kan settes spørsmålstegn ved den økologiske og etiske klokskapen i å syntetisere genkonstruksjoner som kan utrydde arter, når det i de siste årene har kommet stadig flere rapporter om tap av arter, først og fremst av store virveldyr, men også en 75 % nedgang i biomassen av flyvende insekter i verneområder i Tyskland – i løpet av kun 27 år (Hallmann m.fl. 2017).

Den internasjonale naturvernunionen, IUCN, har nylig gjennomgått mulighetene for bruk av gendrivere (og annen såkalt syntetisk biologi) i naturforvaltningen ved å redde arter fra utryddelse (IUCN 2019, Redford m.fl. 2019). Tenkte eksempler inkluderer å introdusere genetisk variasjon som skal øke overlevelsen gjennom bedre genetisk tilpasning til miljøet som arten lever i; noe som krever inngående kjennskap til enkeltgener som er viktige for tilpasningen (Phelps m.fl. 2020). Et eksempel kan være økt resistens mot soppen som tar livet av mange av jordas amfibiearter (Fisher m.fl. 2009). Dette ville i tilfellet være gendrivere der man satser på å gi økt 'fitness' (relativ reproduksjonsrate) til målorganismen, mens eksemplene som er nevnt over, representerer gendrivere som har til hensikt å redusere 'fitness' til målorganismen.

Ingen av eksemplene nevnt over er på et stadium som innebærer utsetting av gendriverorganismer i naturen. Og ingen av dem er uproblematisk. Gendrivere i naturlige bestander innebærer en utsetting av en genmodifisert organisme i naturen (og ikke i et drivhus eller annen innhegning) og i et miljø som ikke er kontrollerbart. Hensikten er at modifikasjonen skal spre seg, og i noen tilfeller er hensikten at en populasjon eller en art utryddes. Siden utsettingene ikke kjenner nasjonale grenser, og kan ha biologiske effekter på populasjons-, arts- og økosystemnivå, er det viktig at det gjøres grundige risikovurderinger før utsetting.

Gendriverorganismer kommer sannsynligvis først til å bli anvendt på problemet med malaria-mygg i Afrika, og mest sannsynlig i regi av det store prosjektet Target Malaria (www.targetmalaria.org). I prosjektet er det laget genmodifiserte mygg – uten selve gendriverkomplekset – som er testet i naturlige omgivelser. Prosjektet har også laget gendrivermygg som studeres i kontrollerte, innesluttede miljøer, og det er laget alt fra enkle populasjonsgenetiske modeller med gendriver i en enkeltpopulasjon i et konstant miljø til store, romlig eksplisitte modeller for hvordan myggarten reagerer på utsetting av gendrivermygg i et område på 1 million kvadratkilometer over flere år med byer, landsbygd, stabile og ustabile vannforekomster og sesongvariasjon (North m.fl. 2019). Siden den internasjonale interessen for anvendelse av gendrivere i bekjempelse av malariamygg er så stor, og forskning og utvikling på et så avansert stadium, har vi i denne rapporten et eget Vedlegg om malariamygg i Norge, skrevet av Sondre Dahle.

I den norske genteknologiloven, §10, heter det: «Utsetting av genmodifiserte organismer kan bare godkjennes når det ikke foreligger fare for miljø- og helsemessige skadevirkninger. Ved avgjørelsen skal det dessuten legges vesentlig vekt på om utsettingen har samfunnsmessig nytteverdi og er egnet til å fremme en bærekraftig utvikling.» I den vanskelige avveiningen mellom menneskets helse og konsekvenser for naturmiljøet, kan det være at halehenget i §10 om *samfunnsmessig nytte og ... bærekraftig utvikling* får spille en viktig rolle i framtidens internasjonale helse- og miljøforvaltning.

Som et ledd i risikovurderingene av gendrivere nasjonalt og internasjonalt kan matematiske modeller på alle de ovennevnte biologiske organisasjonsnivåene (populasjon, art, økosystem) være viktige for å øke forståelsen av hvilke økologiske parametere som er viktige for å karakterisere risiko, og hvilke egenskaper ved organismen og miljøet som det er viktig å kunne overvåke.

Denne rapporten går gjennom kunnskapen om matematiske modeller og andre modellsystem som kan karakterisere miljørisiko med minimal fare for å gjøre uopprettelig skade på naturmiljøet.

2 Hva er en gendriver?

2.1 Naturlige og kunstige gendrivere

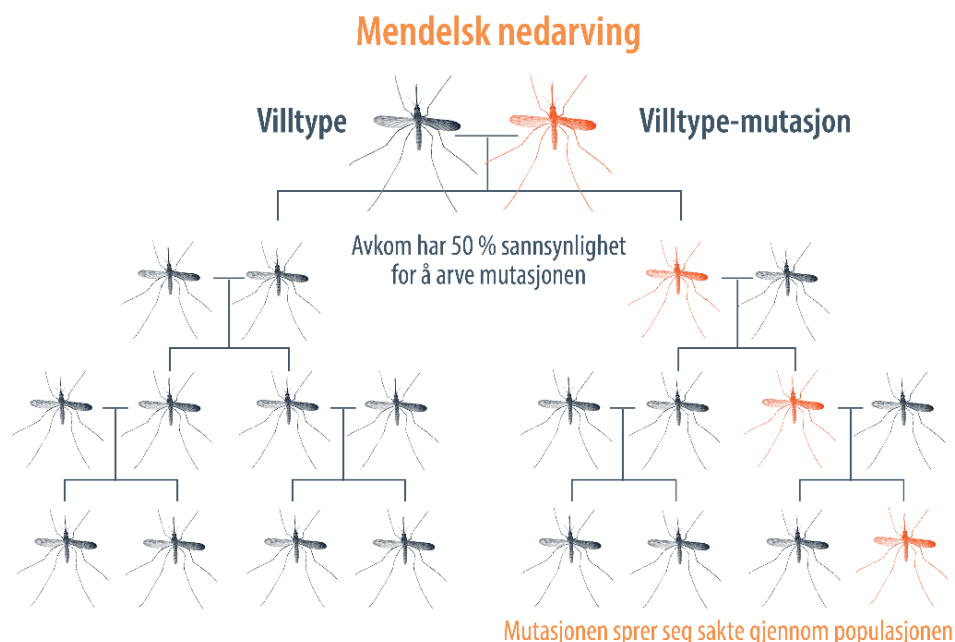
Gendrivere er et fellesnavn på molekylære mekanismer som gjør at en DNA-sekvens sprer seg raskere i en populasjon enn det som følger lovene for mendelsk nedarving. Gendrivere virker i populasjoner med kjønnnet formering. Naturlige gendrivere har vært kjent siden den moderne genetikken startet (Rice 2013) og inkluderer fenomener som såkalt «selvisk DNA» og transposoner som oppformerer seg selv i ulike deler av genomet utenfor lovene for mendelsk nedarving.

Først for rundt ti år siden fant man en mekanisme som gjør at gendrivere ser ut til å kunne få en stor og mangartet anvendelse (Knott & Doudna 2018). Dette er knyttet til en genredigeringsmekanisme (CRISPR-Cas9); en molekylær «saks» som kan modifisere et gen på en presis plass i genomet. Når hele «saksen» settes inn i genomet, vil den selvreplikere (dvs at den bytter ut seg selv med samme sted på kromosomet fra den andre forelderen), enten i det befruktete egget (zygoten) eller når den voksne organismen (dyr eller planter) danner kjønnsceller. Til forskjell fra transposoner er dette en kunstig (syntetisk) gendriver.

2.2 Mendelsk nedarving

Gregor Mendel viste gjennom en serie eksperimenter for mer enn hundre år siden, og lenge før gener var kjent, at arvegangen for egenskaper fulgte presise regler.

Ved mendelsk nedarving vil et individ som inneholder to forskjellige genvarianter i et gen (nedarvet fra mor og far) bringe disse intakt videre til avkommet i forholdet 1:1 – halvparten av avkommet arver den ene varianten og den andre halvparten arver den andre varianten (**Figur 1**) – uavhengig av om begge varianter er uttrykt i forelderen (dvs at den ene varianten kan være dominant og den andre recessiv, eller begge kan være uttrykt i en gjennomsnittlig egenskap).

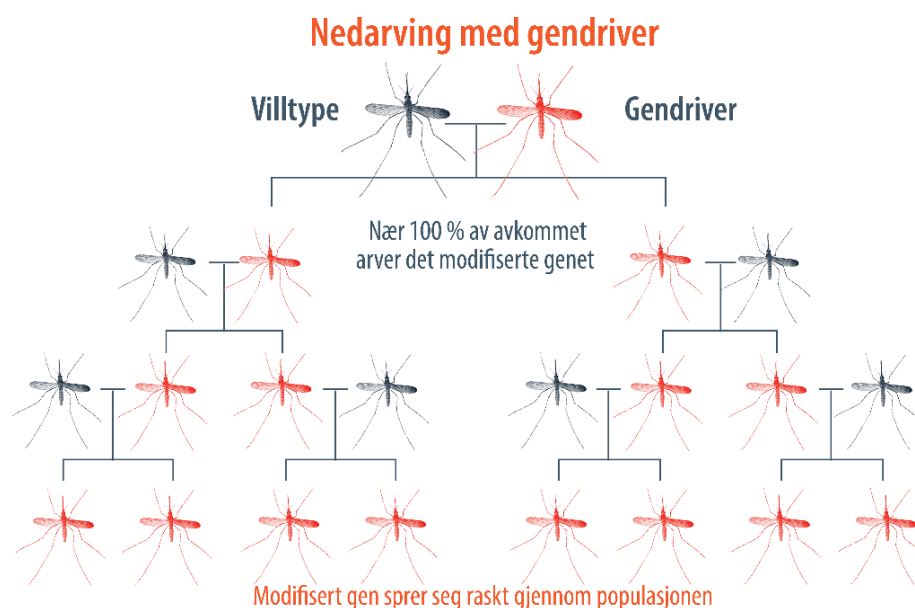


Figur 1. Mendelsk nedarving gjør at halvparten av avkommet arver et mutert gen. I denne stiliserte figuren, er det kun illustrert to avkom fra en parring mellom en homozygot AA villtype (grå) og en mutert villtype Aa (rosa). I virkeligheten får myggen kanskje 200 avkom hvorav om lag 100 er AA og 100 er Aa. Mutasjonen kan spre seg dersom mutanten har en 'fitness'-fordel relativt til villtypen.

2.3 Nedarving med gendriver

Under nedarving med gendriver vil den modifiserte genvarianten bytte ut seg selv med samme sted på kromosomet som nedarves fra den andre forelderen. Altså vil et individ med begge varianter av et gen gi kun én av dem videre til avkommet og i prinsippet kan 100 % av avkommet arve den ene varianten i en krysning der foreldrene hadde begge.

Selve konverteringen av den ene genvarianten til den andre er ikke nødvendigvis 100 % effektiv. Dette er derfor en viktig parameter i all modellering av gendrivere. Det er målt betydelig variasjon i konverteringssuksess i ulike modellsystem – i laboratoriemus er det for eksempel målt en gjennomsnittlig nedarving på 72 % (Rode m.fl. 2019). Andre gendrivere kan være mer effektive enn dette og ha opp mot 100 % nedarving som i **figur 2**.



Figur 2. Nedarving med gendriver som sikrer at nær 100 % av avkommet arver et modifisert gen. Her er det illustrert at avkommet av en homozygot AA villtype (grå) og en gendrivertype AA' (rød) ved genkonvertering på 100 % gir kun avkom som selv er gendrivere, og derfor sprer seg raskt gjennom bestanden.

2.4 Ulike typer gendrivere

Siden anvendelse av gendrivere er et forholdsvis nytt fenomen, er det også flere sett med navnet basert på hva som er hensikten med en gendriver eller også hva som er deres effekt.

Det er vanlig å skille mellom gendrivere ut fra deres hensikt, for eksempel mellom gendrivere som *undertykker* (en populasjon, for eksempel ved å introdusere sterilitet hos hunner) og de som *modifiserer* (en egenskap, for eksempel ved å introdusere en genvariant som endrer myggens *resistens* mot *Plasmodium*-bakterien) (Gantz m.fl. 2015).

For matematisk modellering i naturlige populasjoner er det et viktigere skille mellom endringer som er ment å gi individer med gendriver dårligere 'fitness', og endringer som er ment å gi individet bedre 'fitness' enn villtypen (Rode m.fl. 2019).

Den første typen dekker tilfeller der et målgen endres for å utrydde en populasjon og tilfeller der målgenet endres for å svekke et individ relativt til andre individer i populasjonen – dette kalles '*eradication and suppression drive*' på engelsk og vi kaller det **undertrykkingsdriver**.

Den andre typen dekker alle tilfeller der målgenet endres slik at organismen reddes fra utryddelse eller får økt populasjonsstørrelse og kalles derfor '*rescue drive*' på engelsk (Rode m.fl. 2019). Vi kaller det **redningsdriver** og bruker denne todelingen når vi beskriver modellering av gendrivere i en populasjon.

Det fins også molekylærbiologer som jobber med fundamentalt annerledes typer gendrivere. En tilnærming er såkalte 'brake drives' (Girardin m.fl. 2019) som er en ekstra gendriver som introduseres der den som allerede er innsatt, løper løpsk og må stoppes. En annen tilnærming er såkalte 'daisy-chain drives' (Noble m.fl. 2019) der flere typer gendrivere som introduseres på likt i ulike kromosomer er avhengige av hverandre for å virke, men der effekten brenner ut seg selv i løpet av prosessen. Disse er ikke modellert her.

3 Matematiske modeller

Vi kan bruke matematiske modeller for å skaffe grunnleggende kunnskap innenfor ulike biologiske organisasjonsnivå med tanke på framtidig bruk av gendriverorganismer. For hvert organisasjonsnivå presenterer vi bruk og nytte av de matematiske modellene.

De tre organisasjonsnivåene vi diskuterer, er innen populasjon, mellom populasjoner i en art, og mellom arter i et økosystem:

1. *Spredning av et genetisk endret målgen gjennom en populasjon, og de økologiske konsekvensene av dette.*

Modeller for hvordan en mutasjon sprer seg gjennom en populasjon med vanlig mendelsk nedarving har vært studert i populasjonsgenetisk litteratur i mange tiår. Dette har også vært et forskningsområde for studier av genflyt og konkurranse mellom genmodifiserte individer og ikke-modifiserte individer (villtype).

De siste årene er det blitt utviklet matematiske modeller for hvordan et målgen tvinges gjennom populasjonen det settes ut i via gendrivermekanismer. Vi har brukt en metode som er utviklet av Deredec m.fl. (2008) og som er videreutviklet av Rode m.fl. (2019). Eksempelene vi bruker under er hentet fra Rode sin modell, der modellverktøyet er publisert under *Creative Commons*.

2. *Spredning av målgenet mellom populasjoner til alle populasjoner av arten*

Det finnes også litteratur som beskriver matematiske modeller for spredningen av et målgen fra én populasjon til omkringliggende populasjoner. Avhengig av den geografiske populasjonsstrukturen til en art, er dette modeller som kan beskrive spredning i et kontinuerlig habitat, eller også i «øy-samfunn» av populasjoner med ulike grader av symmetri i genflyten.

Hvordan arter fordeler seg i landskapet er både avhengig av hvilke miljøkrav de har, og av hvor heterogent landskapet er med hensyn til disse miljøkravene. For arter på landjorda kan vi tenke oss at det er stor forskjell mellom arter som lever på prærier (og har en nær kontinuerlig utbredelse) og arter som lever på øyer (eller har leveområder som likner på øyer, som for eksempel fjelltopper).

I havet kan vi tenke oss ekstremer fra arter som lever i de frie vannmassene i åpent hav, til arter som er tilknyttet en særegen bunntype i strandsonen.

I ferskvann er miljøet for de aller fleste arter naturlig fragmentert. Mens noen miljøer er stillestående er andre rennende (og retningsbestemte), og noen miljøer er ikke permanente ferskvannsforekomster men temporære – slik mange smådammer og pytter kan være.

Noen organismer har andre organismer som sitt «leveområde» (f. eks. parasitter). Dette leveområdet er naturlig fragmentert og slike arter har vanligvis stor spredningsevne eller andre metoder for å sikre at de finner en ny vert.

3. *Invasjon og tap av arter i biologiske samfunn og økosystem*

Effektstudier av genmodifiserte organismer med hensyn til effekter på samfunn- og økosystemnivå er først og fremst knyttet til invasjoner som har skjedd naturlig eller ved menneskets hjelp (utsettinger).

Her er det utallige, ulike scenarier for hva som kan skje eller hva som er de viktigste effektene. I de siste årene har man fått økt forståelse om disse effektene fra såkalte metaanalyser (som

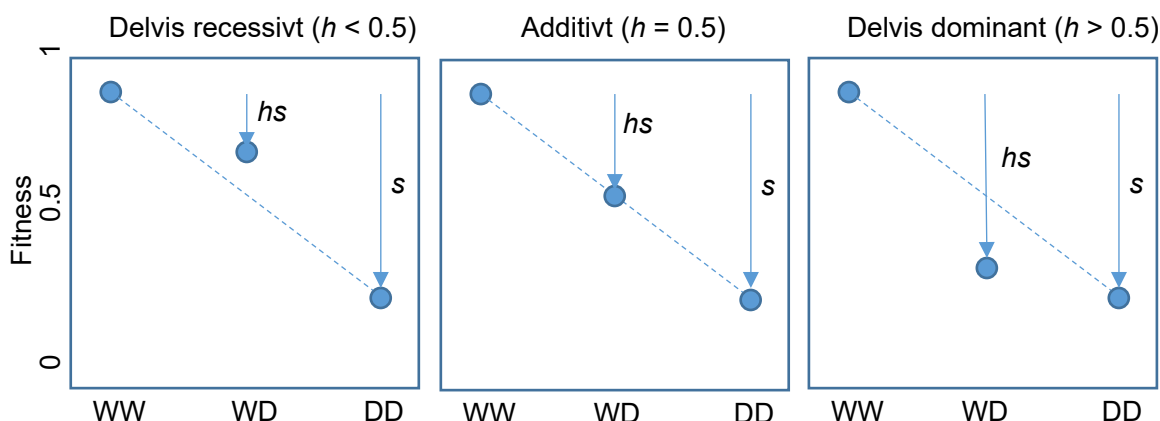
studerer alle relevante publikasjoner og standardiserer effekten) på ulike organisasjonsnivå: populasjon, art, biosamfunn og økosystem.

3.1 Matematiske modeller for endringer av målorganismen

Utgangspunktet for de matematiske modellene er ofte store populasjoner der tilfeldige endringer i genfrekvens ignoreres (i såkalte deterministiske modeller).

Villtypen (wild type, WW) gis fitness 1 og den endrete varianten har fitness $1 - s$ der alle positive s (for seleksjonsintensitet) gir lavere 'fitness' enn villtypen, som i undertrykkingsdrivere, og alle negative verdier av s gir høyere fitness enn villtypen, som i redningsdrivere.

I hvilken grad individer som er heterozygote for villtype-variant og gendriver-variant likner på den ene eller andre varianten, beskrives med en dominanskoeffisient h der $h = 1$ når heterozygoten har fitness som gendrivertypen (dvs gendrivertypen er dominant), $h = 0.5$ når heterozygoten har fitness midt mellom de to homozygotene, mens $h = 0$ når heterozygoten har fitness som villtypen (dvs gendrivertypen er recessiv). Det kan finnes verdier av h som er delvis recessive eller delvis dominante, som illustrert i **figur 3**.



Figur 3. Relativ fitness til genotyper med driverallelet (D) i forhold til vill-genotypen (WW) for tre ulike grader av dominans. Effekten av seleksjonskoeffisienten s og dominanskoeffisienten h på relativ fitness er illustrert med piler.

Modellen

Gitt tilfeldig parring, at relativ fitness til de tre genotypene WW, WD og DD er gitt ved 1, $1 - hs$, og s (se figuren over), og at sannsynligheten for genkonvertering er c , så vil allelfrekvensen for driverallelet i neste generasjon (p') være lik (Rode m.fl. 2019):

$$p' = \frac{(1 - s)p^2 + p(1 - p)(1 - sh)(1 + c)}{1 - sp^2 - 2p(1 - p)sh}$$

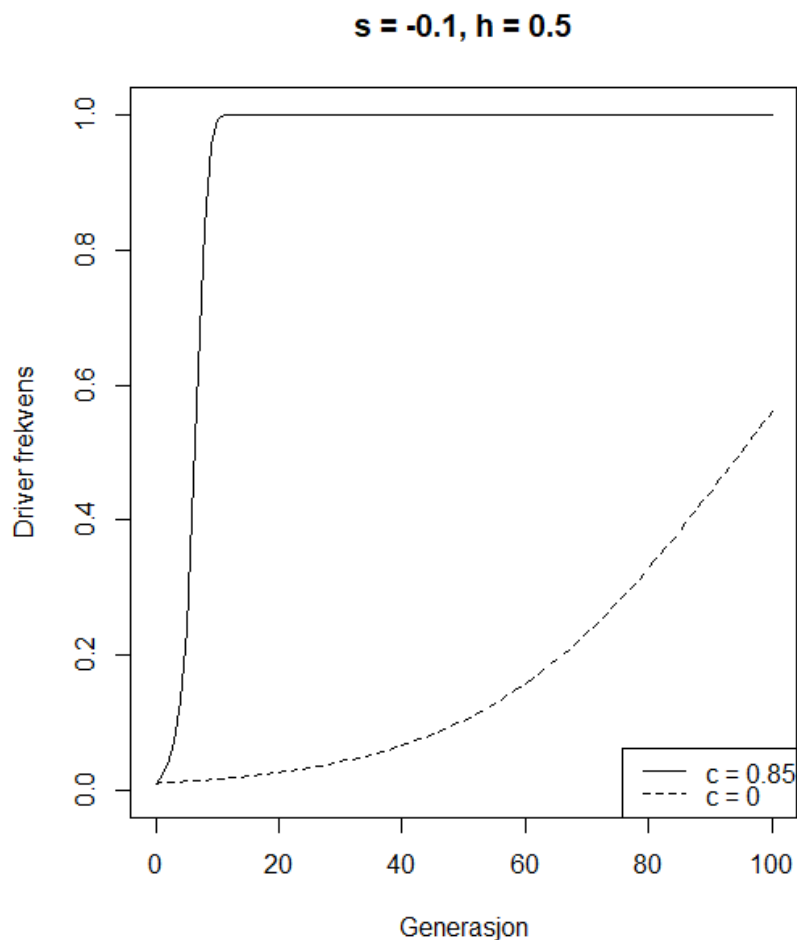
Konverteringsraten c er i modelleringene erstattet med en konstant mellom 0 % (ingen gendri-ving) og opp mot 100 % som er erfaringstall i forsøk.

Vi viser resultater for en såkalt deterministisk modell som forutsetter svært store populasjoner der vi kan ignorere tilfeldigheter i reproduksjonen (genetisk drift). Vi kommer tilbake til stokastiske modeller senere, dvs. modeller som tar hensyn til tilfeldigheter.

Redningsdrivere

I tilfeller med negative verdier av seleksjonskoeffisienten s , som vil si at $1 - s$ (gendriverens fitness) er større enn villtypens fitness 1, er det kun ett utfallsrom. Det er at gendriveren fikseres i populasjonen (med frekvens 1 eller altså 100 %). Dette er en såkalt redningsdriver som er tenkt brukt i tilfeller der en bestand eller art er nær utryddelse av en genetisk betinget årsak.

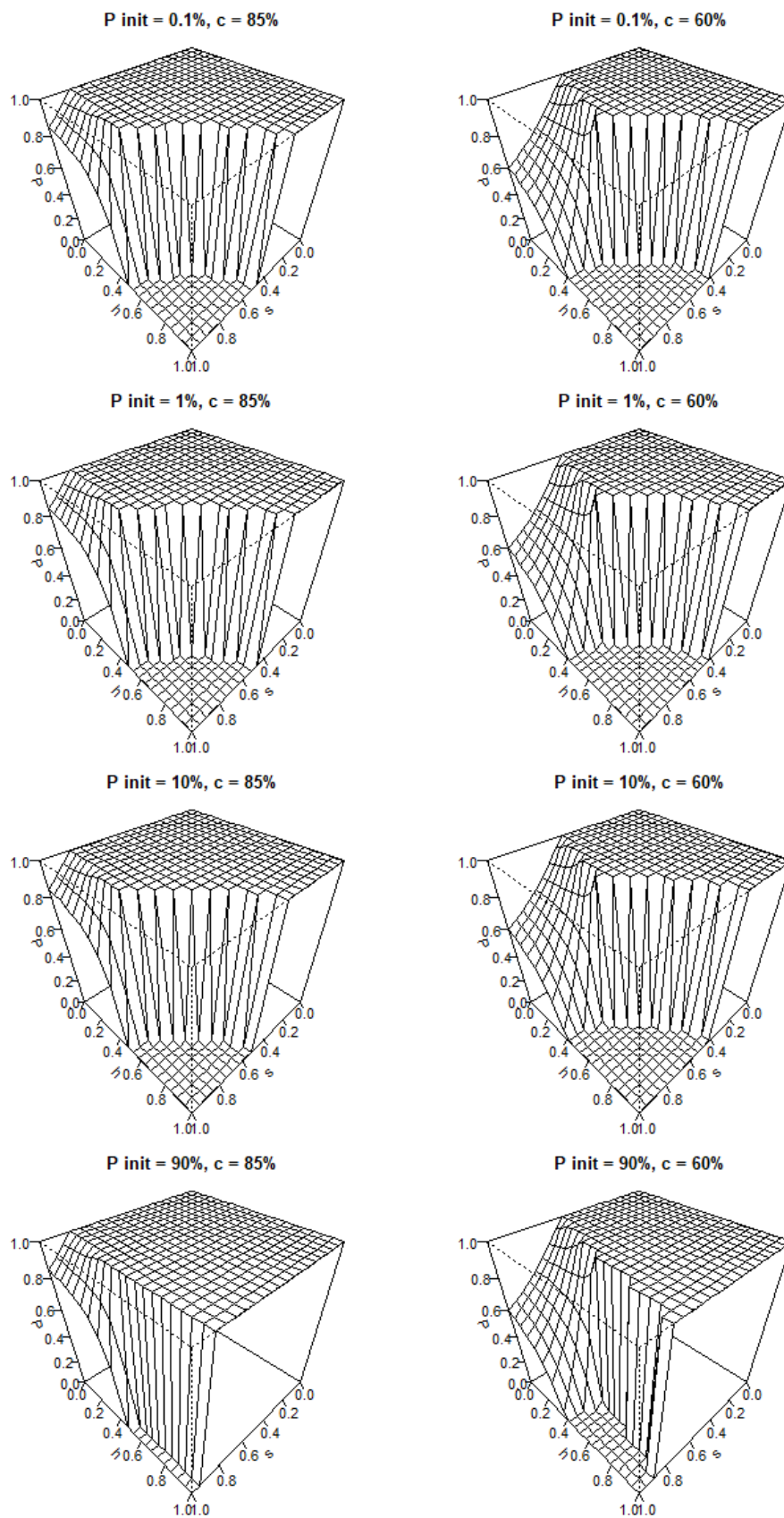
I **figur 4** illustrerer vi dette for seleksjonskoeffisienten $s = -0.1$, dominanskoeffisienten $h = 0.5$ og konverteringsraten $c = 85\%$. I figuren er utgangsfrekvensen av drivertypen kun 0.01. Likevel ser vi at frekvensen P av driverallelet går mot 1 (fiksering) i løpet av noen få generasjoner (se helt-rukken linje i **figur 4**). Den raske fikseringen er i stor grad en effekt av gendriverens konverteringsrate. Dette er illustrert ved at vi i samme figur har illustrert vanlig mendelsk nedarving ved å sette $c = 0$ (dvs. ingen gendrivning) med stiplet linje. Denne har fortsatt lavere frekvens enn 0.6 etter 100 generasjoner.



Figur 4. Sammenligning av et gendriverallel med $c = 0.85$ med et allel som har vanlig mendelsk nedarving ($c = 0$). Begge allelene er under den samme positive seleksjonen (altså at $s = -0.1$). Det er ingen dominans siden $h = 0.5$. Initialfrekvensen av driveren er 0.01 (dvs 1 %).

Undertrykkingsdrivere

Når s og h varieres mellom 0 og 1, viser modelleringer av Rode m.fl. (2019) at det er mange ulike utfallsrom. Verdier av s mellom 0 og 1 betyr at dette er undertrykkingsdrivere (med økende reduksjon i fitness med økende s). I dette parameterrommet fins det stabile likevekter der enten gendriveren eller villtypen fikseres, eller begge blir opprettholdt i en intermedieær frekvens. Likevektstilstanden vil også være avhengig av initialfrekvensen til gendriveren (**Figur 5**).



Figur 5. Effekten av seleksjonsintensitet (s) og dominanskoeffisient (h) på den stabile likevektstilstanden i driverallelets allelfrekvens (P) ved ulike startverdier for driverens allelfrekvens ("P init"). Konverteringsraten c er her satt til 85 % (venstre paneler) eller 60 % (høyre paneler).

Det mest realistiske scenarioet er at gendriverallelet introduseres i populasjonen i en lav allelfrekvens. Vi har illustrert dette i **figur 5** med ulike startfrekvenser på 0.1 % og 1 % (dvs. de to øverste panelene). Likevel ser vi at driverallelet går til fiksering ($P = 1$) i nesten hele parameterrommet (for variasjon i s og i h , med konverteringsraten 85 %), så lenge seleksjonen mot driverallelet ikke er svært sterk (s er under 0.5). Og til og med i de tilfellene der seleksjonen mot driverallelet er sterk, så går ikke driverallelet mot 0 dersom det er delvis recessivt ($h < 0.5$, som vil si at heterozygoten har høyere fitness enn gjennomsnittet av de to homozygotene). Dette skjer siden driverallelet kan «gjemme seg» helt ($h = 0$) eller delvis ($0 < h < 0.5$) fra naturlig seleksjon i heterozygoten.

Når seleksjonen er sterk og driverallelet er delvis recessivt, vil det bli en stabil allelfrekvens som er flyttet i retning av driverallelet, men det blir ingen fiksering. Her må det understrekes at dette er en deterministisk modell som kun er representativ for store populasjoner. I små populasjoner med lave initielle allelfrekvenser for driverallelet, er det vanlig at driverallelet går tapt på grunn av tilfeldigheter alene. I den deterministiske modellen er det liten forskjell i startfrekvens i området 0.1 % til 10 % på endepunktet, mens om startfrekvensen er høy (illustrert ved 90 %) vil en enda større del av parameterrommet føre til fiksering av driverallelet. Konverteringsraten (c) er viktig for spredningen av gendriveren, en mindre effektiv gendriver som har $c = 60$ % blir fiksert i en mindre del av parameterrommet sammenliknet med en mer effektiv gendriver med $c = 85$ % (**Figur 5**). Vi observerer likevel at selv en gendriver med $c = 60$ % vil fikseres i store deler av parameterrommet.

Dersom tiden (antallet generasjoner) det tar før det oppnås en likevekt i frekvensen av gendriverallelet og villtypen er lang, så kan dynamikken i allelfrekvenser være viktig. Selv for initielle allelfrekvenser så lave som 1 %, så er antallet generasjoner til likevekt under 20 for en stor del av parameterrommet, dvs. i alle tilfellene der seleksjonen imot driverallelet ikke er sterk (**Figur 6**). Også for dynamikken er konverteringsraten (c) viktig, med langsommere økning i frekvens ved lavere konverteringssuksess.

Genetisk hiking

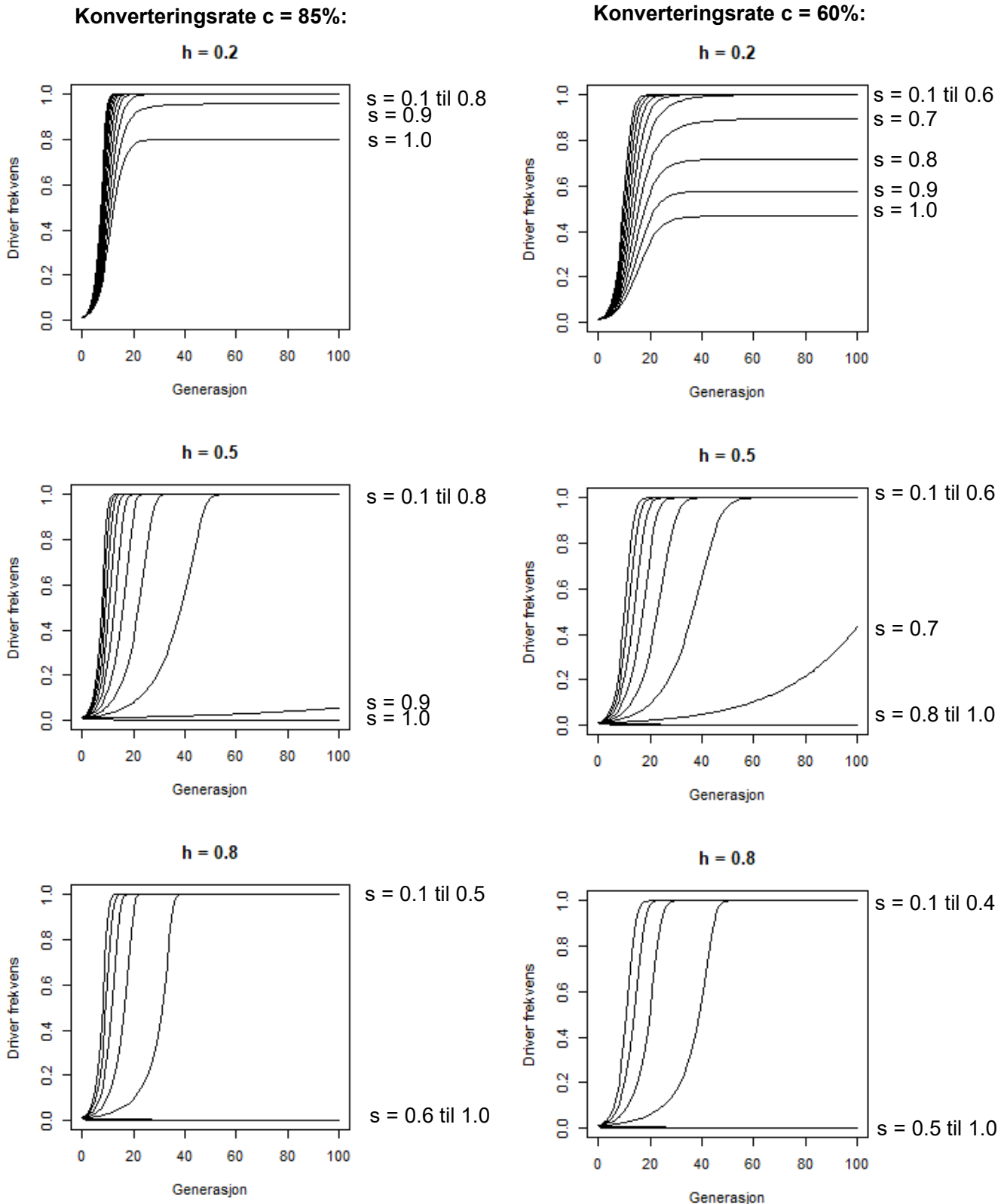
Når et allel er under positiv seleksjon vil andre allel som ligger fysisk nær dette også øke i frekvens i populasjonen (engelsk: 'genetic hitchhiking'). Dette skjer siden det vil være begrenset med rekombinasjon i området rundt det positivt selekterte allelet og nærliggende alleler vil derfor bli dratt med selv om de ikke påvirker fitness (Christiansen 1990). Dette er ikke forventet å skje med gendrivning. Årsaken er at gendriverallelet sprer seg gjennom å bli kopiert inn i nye kromosomer, og ikke gjennom positiv seleksjon. Derfor vil det ikke dra med seg og øke frekvensen til nærliggende alleler.

3.2 Viktige parametere for gendrivere

Tidspunkt for uttrykk av gendriveren

I undertrykkingsdrivere har villtype/gendriver-heterozygoten høyere fitness enn gendriverhomozygoten. Genkonvertering sent i livet (under dannelse av gameter) er derfor mer effektive enn genkonvertering i zygoten, siden individene får anledning til å spre seg før genkonverteringen skjer.

I redningsdrivere har heterozygoten lavere fitness enn gendriverhomozygoten, så konvertering tidlig i livet er mer effektiv og gir raskere resultat i populasjonen (Rode m.fl. 2019).



Figur 6. Utviklingen av allelfrekvensen til et driverallel over 100 generasjoner når driverallelet er delvis recessivt ($h = 0.2$), additivt ($h = 0.5$) og delvis dominant ($h = 0.8$) ved ti ulike nivåer for seleksjon mot driverallelet, der $s = 0.1$ representerer svakest seleksjon mot driverallelet og $s = 1$ representerer den sterkeste seleksjonen imot driverallelet ($s = 1$ betyr at genotypen som er homozygot for driverallelet ikke etterlater seg avkom). Initiell allelfrekvens av driverallelet er 1 % og konverteringssuksess $c = 85\%$ (venstre panel) eller 60% (høyre panel).

Reproduksjonssystem

Gendrivere er avhengig av kjønnnet formering. Avvik fra kjønnnet formering – for eksempel i arter som har en blanding av ukjønnnet og kjønnnet formering – gir derfor mindre effektiv gendrivning.

Arter som er selvbefruktende i deler av populasjonen eller alternerer mellom utavl og innavl, vil også være mindre effektive med hensyn til gendrivning (Rode m.fl. 2019).

Generasjonstid

Forsøk og teori viser at gendrivning kan skje med stor effekt i løpet av forholdsvis få generasjoner. Generasjonstid er derfor en viktig parameter for hvor effektivt gendrivning er, og mygg og mus med generasjonstid på måneder vil være mer effektive gendrivere enn for eksempel skogstrær med generasjonstid på 25 år.

Populasjonsstruktur

Populasjonsstruktur i rom, for eksempel i en fragmentert populasjon bestående av mange delvis atskilte sub-populasjoner som en kontrast til en populasjon der det er stor genflyt mellom sub-populasjonene, vil ha ulik effekt på gendrivere. Gendriverprosessene går saktere i arter der spredningshastigheten er liten.

Populasjonsstruktur i tid, slik som i planter med store og langvarige frøbanker, vil kunne ha betydelig influx av villtype etter til dels lange tidsrom, og vil derfor være mindre effektive som gendrivere.

Aldersstruktur og sosial struktur

I arter der få hanner dominerer reproduksjonen betyr det mye om minst én av disse hannene er en gendriver eller ikke. Ellers er sosial struktur og aldersstruktur dårlig studert i modellering av gendrivere. Begge har antageligvis en betydelig effekt på gendrivere uten at det er enkelt å si i hvilken retning dette går.

Genotype-miljøinteraksjoner

Det er ikke gitt at en gendriver viser samme endringer i en organisme i naturlige miljø som den gjør i laboratoriet. Dette er studert hos genmodifisert laksefisk med innsatt gen for økt uttrykk av veksthormon (men altså ikke med en gendriver), der så godt som enhver fenotypisk egenskap som er studert, viser forskjellige uttrykk under laboratoriebetingelser enn de gjør i semi-naturlige, innesluttete miljøer (Sundström m.fl. 2007, Vandersteen m.fl. 2019).

Stokastiske modeller og ikke-stasjonære populasjonsmodeller

I det biostatistiske miljøet på NTNU er det arbeidet mye med hvordan stokastiske prosesser skiller seg fra deterministiske prosesser i populasjonsgenetiske modeller, og også hvordan aldersstruktur i en populasjon påvirker den genetiske dynamikken (Land m.fl. 2017).

Et annet aktuelt forskningsfelt er ikke-stasjonære populasjonsmodeller, dvs. med modellparametere som kan variere i tid. Enten ved at miljøet til arten endres, og påvirker populasjonens bærekapasitet eller vekstrate eller, som her, at artens genetikk endres på en måte som påvirker populasjonens vekstrate via overlevelse eller reproduksjon. Brå eller gradvise endringer i vitale rater kan påvirke bestandsdynamikken på forskjellige måter, f.eks. forventer vi en tidsforsinkelse i bestandens respons på endringer. Generasjonstid er da en viktig parameter (Solbu m.fl. 2013, 2015).

En detaljert gjennomgang må knyttes opp mot spesifikke arter. Arter som lever i miljøer med stor sesongvariasjon forventes å ha store populasjonsfluktuasjoner på grunn av et stokastisk miljø, noe som kan være svært viktig for dynamikken i den første fasen etter utsetting.

Dersom gendrivere en gang i framtiden skal brukes til å endre (eller redde) truede eller små bestander kan deterministiske og stokastiske modeller (demografisk stokastisitet og miljøstokastisitet) gi ganske forskjellige svar.

3.3 Matematiske modeller for spredning av målgenet mellom populasjoner

Vi ser først på modeller for romlig spredning av gener med vanlig mendelsk nedarving. Fisher (1937) utviklet den første modellen for hvordan et allel favorisert av naturlig seleksjon sprer seg gjennom et romlig kontinuerlig habitat. Fisher tenkte seg en mutant som ga relativ fitness $1+2s$ i en homozygot med to kopier av allelet, og relativ fitness $1+s$ i heterozygoter som bærer én kopi i forhold til homozygoter av villtypen (Merk ulik notasjon fra andre likninger her). Vi tenker oss også at det skjer en viss spredning av individer fra det er nyfødt fram til reproduksjon. Vanligvis antas det at fordelingen til denne forflytningen (dvs. den individuelle spredningsfordelingen, som vi heretter kaller spredningskjernen) er symmetrisk rundt hvert individs romlige posisjon ved fødsel. Dersom det favoriserte allelet initielt er tilstede med en viss frekvens i en avgrenset del av rommet vil det da lokalt øke i frekvens og etter hvert fikseres samtidig som frekvensen av allelet brer seg utover i omkringliggende områder på grunn av individuell spredning.

Tidsderivert til genfrekvensen $q(x,t)$ ved i en gitt posisjon x ved tid t , oppfyller den partielle differensialligningen

$$\frac{\partial q}{\partial t} = sq(1-q) + \frac{\sigma^2}{2} \frac{\partial^2 q}{\partial x^2},$$

hvor σ^2 er variansen til forflytningen til hvert individ mellom fødsel og reproduksjon. Under visse forutsetninger vil frekvensen av allelet som funksjon av geografisk posisjon asymptotisk danne en sigmoid kurve (en såkalt bølgefront). Denne bølgefronten vil asymptotisk forflytte seg en bestemt avstand per generasjon. Fisher (1937) viste at denne hastigheten er gitt ved $v = 2\sigma\sqrt{2s}$. Gitt denne variansen kan likevel andre egenskaper ved spredningskjernen ha betydning dersom spredningskjernen har tunge haler (altså at det skjer langdistansespredning med en viss sannsynlighet), se Kot m.fl. (1996) og Tufto m.fl. (2005).

Tilsvarende modeller for spredning av gendrivere som ikke oppfyller mendelsk nedarving, inkluderer Tanaka m.fl. (2017). Deres modell ser på en gendriver med konverteringsrate $c = 100\%$ slik at heterozygoter Aa alltid konverteres til homozygoter av type AA . Relativ fitness til homozygote bærere av gendrивeren antas å være lik $1-s$ i forhold til homozygoter av villtypen.

Dersom gendrивeren har minst halvparten så stor relativ fitness som villtypen ($s < 0.5$), følger det at frekvensen av gendrивeren q alltid vil øke i frekvens lokalt, uansett gendrивerens nåværende frekvens q . Kombinert med at individer sprer seg mellom fødsel og reproduksjon dannes det da en bølgefront som asymptotisk beveger seg med en konstant hastighet på tilsvarende måte som i Fishers (1937) modell, uansett om gendrивeren initielt er tilstede i lav frekvens i et begrenset geografisk område. Tanaka omtaler dette som en «pulled wave» fordi hastigheten til bølgefronten er bestemt av dynamikken helt i dennes front. Det er her dynamikken «trekker» resten av bølgen etter seg.

Et viktig poeng er at denne bølgetypen («pulled wave») vanskelig vil la seg stanse ved å opprette barrieresoner for å atskille områder hvor gendrивeren er ønsket fra omkringliggende områder hvor gendrивeren er uønsket. Slike barrieresoner kan være av ulike typer – Tanaka tenker seg som et eksempel en gendriver for malariaresistens i mygg konstruert slik at gendrивerallelet er gjort sårbar også for et bestemt insektmiddel. Gendrивeren kan da gis en ekstra selektiv ulempe lokalt i en barrieresone ved bruk av dette insektmiddelet i barrieresonen og slik potensielt stoppe spredning av gendrивeren inn i områder hvor den er uønsket. For seleksjonskoeffisienter i delen av parameterrommet som fører til «pulled waves» nevnt over (altså $s < 0.5$) vil imidlertid en slik barrieresone kun forsinke bølgefrontens forflytning over sonen fordi gendrивeren etter en tid, på grunn av individuell spredning, alltid vil dukke opp ved lav frekvens på den andre siden av barrieren for deretter å øke i frekvens. Det er derfor ønskelig at gendrивere konstrueres på en slik måte at det relative fitnessstapet s er minst 50% .

For gendrivere med slikt tilstrekkelig stort fitnessstap ($0.5 < s < 1$) vil ikke lenger frekvensen av gendrивeren øke i områder der den opptrer i lav frekvens. Dette følger siden doblingen av frekvens som følge av konversjon av heterozygoter Aa til homozygoter AA (når allelfrekvensen er liten) ikke er tilstrekkelig til å motvirke reduksjonen i frekvens som følge av naturlig seleksjon. Likevel følger det at frekvensen q kan øke lokalt dersom nåværende lokal frekvens q er tilstrekkelig stor. Dette kan forstås ved først å se på spesialtilfellet at frekvensen q er i nærheten av 1. Da opptrer villtype-allelet (ved tilfeldig parring, som vi antar) nesten bare i heterozygoter Aa og alle disse heterozygotene omdannes til homozygoter AA, slik at q øker, uansett størrelsen på fitnessstapet s . Mellom disse to yttertilfellene, altså q nær 0 hvor frekvensen q vil avta og q nær 1 hvor frekvensen q vil øke, finner vi en ustabil likevekt ved $q^* = (2s - 1)/s$.

Når modellen også er romlig eksplisitt som beskrevet over, finner vi for $0.5 < s < 1$ derfor såkalte «pushed waves». Disse er karakterisert ved at en bølgefront kun vil etableres dersom gendrивeren initielt er tilstede lokalt i tilstrekkelig høy frekvens større enn q^* . Bølgefronten «dyttes» da framover av dynamikken i områder hvor gendrивeren allerede har nådd den kritiske frekvensen q^* . Det er ikke tilstrekkelig at $s > 0.5$, dersom det relative fitnessstapet til gendrивeren er for stort ($s > 0.697$), vil bølgefrontens retning reverseres fordi dynamikken totalt sett domineres mer av at gendrивeren er selektert imot i områder hvor frekvensen er liten (q nær 0) enn av at gendrивeren er favorisert i områder der frekvens ligger nær fiksering (q nær 1). For $s > 0.697$, om gendrивeren kun settes ut i et begrenset geografisk område, vil den dermed forsvinne fra populasjonen selv om frekvensen lokalt er tilstrekkelig høy initielt.

I forhold til å kontrollere utbredelsen av gendrivere slik at gendrivere ikke sprer seg inn i andre områder enn der hvor de er ønsket, argumenterer derfor Tanaka m.fl. (2017) for at det ønskelig å konstruere gendrivere slik at seleksjonskoeffisienten ligger i området $0.5 < s < 0.697$. Det vil da la seg gjøre å begrense spredningen ved å opprette barrieresoner som nevnt over. Dersom en slik barrieresone er tilstrekkelig vid, vil bølgefronten stoppes av barrieresonen fordi frekvensen q aldri når en tilstrekkelig høy frekvens på den andre siden av barrieren. Det må nevnes at området $0.5 < s < 0.697$ med denne gunstige dynamikken krymper hvis konverteringsraten mer realistisk settes til verdier $c < 100$ %.

3.4 Evolusjon av resistens mot gendrivere

Virkemåten til CRISPR-Cas9-gendrivere innebærer at det kan oppstå resistens mot gendrивeren ved at mål-locuset gendrивeren er konstruert for å gjenkjenne muterer eller ved at slike mutasjoner allerede er tilstede som stående genetisk variasjon i populasjonen ved utsetting av gendrивeren. Det antas at en punktmutasjon i en enkelt nukleotide i PAM-motivet (DNA-sekvens 2-6 basepar nedenfor kuttstedet i CRISPR-systemet) er tilstrekkelig for at det skal oppstå resistens. Også såkalte strukturelle mutasjoner (innskutte eller tapte nukleotider, såkalte 'in-dels') vil med høy sannsynlighet generere variasjon som gjør at gendrивeren ikke virker. I tillegg til slike *de novo* mutasjoner forventes det videre det at gendrивerens virkemåte selv fører til at det kan oppstå resistens gjennom såkalt «non-homologous end-joining» (NHEJ), som vil si at reparasjonen av et kuttsted ikke skjer ved perfekt (homolog) match men gjennom at endestykkene utenfor gendrивeren matcher.

Unckless, Clark & Messer (2017) beskriver populasjonsgenetiske modeller for spredning av en CRISPR-Cas9-gendrивer og ser på hvilke faktorer som påvirker sannsynligheten for resistens gjennom mekanismene nevnt over (stående genetisk variasjon, *de novo* mutasjoner og via NHEJ) og modellerer så hvordan tilstedeværelsen av resistens påvirker spredning av gendrивeren. Totalt sett, basert på konservative estimater av mutasjonsrate for resistens via NHEJ ($\delta = 10^{-6}$), er hovedkonklusjonen at resistens oppstår gjennom en av disse mekanismene med sannsynlighet i nærheten av 100 %. Spesielt avhenger dette av produktet av effektiv populasjonsstørrelse og de ulike mutasjonsratene. Når dette produktet er større enn omkring 1 i størrelsesorden (dvs. for store naturlige populasjoner, eksempelvis mygg), er utvikling av resistens høyst sannsynlig.

Noble m.fl. (2018) ser på spredning av en gendriver og hvordan spredningen er påvirket av «homing efficiency» P (denne parameteren tilsvarer konverteringsraten c i Tanaka m.fl. (2017)) og spesielt relativ fitness til gendriver-villtype heterozygoter, f . Som i Unckless m.fl. (2017) kan det oppstå resistens som følge av mutasjoner, NHEJ eller fra stående genetisk variasjon. Som i Tanakas modell, vil gendriveren rent deterministisk invadere hvis $f > 0.5$ gitt at «homing efficiency» er 100 %. Når homing efficiency P nærmer seg null, krever dette at relativ fitness til heterozygote gendrivere er like under 1 sammenlignet med villtype for at gendriveren skal invadere. For parameterverdier hvor gendriveren sprer seg i en deterministisk modell (tilsvarende «pushed waves» i Tanaka), finner dette studiet ikke overraskende at gendriveren er høyt invasiv.

Spesielt ser Noble m.fl. (2018) på spredning mellom ulike subpopulasjoner som utveksler migranter med en viss rate og finner at spesielt små migrasjonsrater typisk forsinket spredning av gendriveren inn i nye subpopulasjoner. Selv om også Noble m.fl. (2018) inkluderer resistens fra mutasjoner eller stående genetisk variasjon, og alleler for resistens forhindrer at gendriveren fikseres slik som i Unckless m.fl. (2017), vektlegger Noble m.fl. det høye potensialet for spredning mens de ikke vektlegger at det nesten uunngåelig vil oppstå resistens.

Noble m.fl. (2018) diskuterer ikke parameterregimet ($0.5 < s < 0.697$) analysert i Tanaka m.fl. (2017) som kanskje i større grad kan sikre utbredelse av en gendriver kun til områder hvor den er ønsket. I praksis vil imidlertid kritiske parametere som s eller f kun kunne estimeres og vil således være beheftet med en del usikkerhet.

Fitness-effekten av en gendriver vil også kunne være miljøavhengig slik at gendriveren kan være mer invasiv i naturlige miljø enn miljøet i laboratoriet eller feltforsøk.

3.5 Matematiske modeller for tap og invasjon av arter i et økosystem

Menneskelig atferd som reduserer, fragmenterer eller øker leveområdet til en art, og naturlige endringer i miljøet som for eksempel forårsaket av klimaendringer, gjør at arter nå tapes i et tempo som likner på de store masseutryddelsene i jordas historie (terrestre virveldyr: Ceballos m.fl. 2020, fisk: Burkhead 2012, insekter: Hallmann m.fl. 2017, planter: Humphreys m.fl. 2019).

Om det brukes utryddingsdrivere for å fjerne arter fra der de er invasive eller også fjerne dem helt fordi de sprer sykdommer, vil gendrivere kunne føre til ytterligere tap av arter i naturen. Hvilke konsekvenser dette kan ha for biologiske samfunn og økosystem, er derfor viktig å undersøke. Dette innebærer også at vi må forstå rollen til arter i et geografisk område der de er invasive.

Det fins ingen matematiske modeller som er ment å ta hensyn til alle mulige interaksjoner mellom artene i et økosystem og deres miljø. Derimot fins det kunnskap om hvordan økologisk viktige (nøkkel-)arter kan påvirke andre arter i økosystemet, og også omsetningen av viktige næringsstoffer i økosystemet. I ferskvann kan fiskearter som er topp-predatorer påvirke mange andre arter, ofte gjennom kaskadeeffekter der påvirkningen på ett trofisk nivå bestemmer virkningen på nivået under (Power 1990, Carpenter & Kitchell 1993). McIntyre m.fl. (2007) studerte næringsstoffsyklus i to tropiske innsjøer på hvert sitt kontinent, og fant ut gjennom å måle ekskresjon av nitrogen og fosfor at artene varierte svært mye i forhold til hvor viktige de var for å resirkulere nitrogen og fosfor tilbake til økosystemet. En av konklusjonene var at overfiske kunne ha spesielt negative effekt på disse økosystemfunksjonene. I en kommentar til denne artikkelen, skriver Schindler (2007) at uansett hvor stort og omfattende arbeid som er gjort, representerer de studerte fiskeartene kun en begrenset del av interaksjonene mellom artene i innsjøene. Et fenomen som gikk igjen i modellen, var hvorvidt en tenkt utdøing av én art ble reflektert i at andre arter tok over og dekket samme økologiske funksjon, eller at det ikke skjedde noen respons i de andre artene. Begge deler er sannsynligvis en overforenkling.

Kunnskapen om hva som skjer i et økosystem når arter utryddes eller introduseres er økende, men det er også en type kunnskap som det er vanskelig å innhente – og også å modellere. Vi tror at det i overskuelig framtid først og fremst blir ekspertvurderinger som blir viktige på biosamfunns- og økosystemnivå, og ikke matematiske modeller. Teoretisk forskning er likevel viktig for å forstå effekter på økosystemnivå. Matematiske modeller er nyttige for å illustrere mulige responser på forskjellige scenarier, og eventuelt hvilken kunnskap som mangler for å kunne si noe mer sikkert, men resultatene være helt avhengig av forutsetningene modellen baseres på og kan ikke brukes i f.eks. risikovurderinger.

Vurderinger av gendrivere i naturen vil komme til å måtte omhandle effekter på biosamfunns- og økosystemnivå av både tap og invasjon av en art, og også effektene av at en art endres økologisk som følge av gendrивeren. Et sentralt spørsmål er hvorvidt utryddelse av én art fører til sekundær utdøing av andre arter. En gjennomgang av litteraturen viser at dette særlig kan skje der to arter er sterkt spesialiserte og i et gjensidig avhengighetsforhold (Brodie m.fl. 2014).

I 2005 oppsummerte Hooper m.fl. (2005) det internasjonale kunnskapsnivået knyttet til effektene av biologisk mangfold på økosystemenes funksjonsevne og på goder og tjenester som funksjonelle økosystemer gir. Her er et utvalg av konklusjonene de kom fram til:

Sikre konklusjoner ifølge Hooper m.fl. (2005):

1. Artenes funksjonelle egenskaper påvirker økosystemet. Artenes egenskaper er avhengige av økologisk kontekst og kan inkludere effekter av dominante arter, nøkkelarter, økologiske ingeniører (dvs. arter som bygger struktur i og endrer selve miljøet) og interaksjoner mellom arter (for eksempel konkurransen, predasjon, sykdommer og mutualisme). Forekomsten av hver art er ikke nødvendigvis noen god pekepinn på hvilken rolle de spiller i økosystemet, og til og med sjeldne arter (for eksempel en topp-predator) kan være helt sentrale i energi- og materialflyt i økosystemet.
2. Endringer i biologiske samfunn i økosystemet via invasjon eller utdøing som følge av menneskelig aktivitet er dokumentert å kunne endre økosystemgoder og -tjenester. Mange av endringene er det vanskelig og kostbart – eller endog umulig – å reversere med teknologiske løsninger.
3. Effektene av tap av arter eller endringer i artssammensetning, og hvilke mekanismer som er operative, vil variere mellom ulike typer av økosystemer og mellom ulike økosystemegenskaper.
4. Noen økosystemegenskaper er initielt lite påvirket av tap av arter i de tilfellene der (a) økosystemet har mange arter med samme funksjonelle egenskaper, (b) noen arter bidrar lite til økosystemegenskaper, eller (c) økosystemegenskapen er først og fremst kontrollert av abiotiske miljøfaktorer.
5. Jo flere arter i et økosystem, dess større er sannsynligheten for at økosystemets goder og tjenester kan opprettholdes når miljøvariasjonen i rom og tid økes.

Konklusjoner det knyttes høy tiltro til ifølge Hopper m.fl. (2005):

1. Noen (bestemte) kombinasjoner av arter er komplementære i deres bruk av ressurser og kan øke økosystemets gjennomsnittlige produktivitet og næringsstoffutnyttelse. Samtidig kan ulike miljøfaktorer påvirke hvor viktig komplementaritet er i å strukturere økosystemet. Akkurat hvilke arter og hvor mange arter som virker komplementært i artsrike biosamfunn, er i liten grad kjent.
2. Sårbarhet for invasjon av fremmede arter er sterkt påvirket av artssammensetningen i økosystemet. Under like miljøbetingelser avtar sårbarheten overfor invaderende arter med økende artsrikdom. Andre faktorer, slik som invasjonspres, miljøforstyrrelser og ressurstilgang, vil også påvirke invasjonssuksess og kan virke kraftigere enn økosystemets artsrikdom i sammenlikninger mellom økosystemer eller geografiske områder.
3. Der det fins mange arter som reagerer ulikt på miljøforstyrrelser, vil artene være med på å stabilisere økosystemprosesser i perioder med store ytre påvirkninger.

Ytterligere forskning er viktig for å forstå:

1. Sammenhengen mellom artsmangfold, funksjonelt mangfold og biosamfunnsstruktur er viktig for å forstå mekanismene for effekter på økosystemnivå.
2. Økosystemer har flere trofiske nivåer, men de ulike nivåene har sjelden blitt studert sammen i studier av sammenhengen mellom biologisk mangfold og økosystemfunksjon. Responsen i økosystemprosesser når sammensetning og mangfold blant konsumenter studeres, er betydelig mer kompleks enn når kun variasjon blant primærprodusenter studeres.
3. Teoretisk forskning på økosystemstabilitet går raskere enn eksperimentell forskning, og særlig eksperimentell forskning i felt. Dette krever at det gjøres langtidseksperimenter i naturlige omgivelser for å øke kunnskapen om økosystemstabilitet, og også forstå responsen til og gjenoppretting fra miljøforstyrrelser.
4. Fordi biologisk mangfold både påvirkes av og påvirker økosystemegenskaper, er det viktig å øke forståelsen av denne gjensidigheten. Dette krever integrering av resultater fra eksperimenter med de mønstrene som kan observeres på større skala i naturen. Mønstrene for tap og invasjon av arter må også kobles til drivere for globale endringer, faktorer som strukturerer biologiske samfunn og påvirkninger av økosystemegenskaper for å kunne brukes effektivt i forvaltnings- og bevaringsstrategier.

Artikkelen til Hooper m.fl. (2005) bygger først og fremst på kunnskap fra terrestre og ferskvanns-økosystemer og i mindre grad på marine økosystemer. Artikkelen representerer den akkumulerte kunnskapen frem til tidlig på 2000-tallet, og vektlegger at kunnskap om komplekse egenskaper ved økosystemene, slik som sammenhengen mellom diversitet og økosystemfunksjon, er viktig fordi den trengs for å sikre flere muligheter i framtidig forvaltning.

Mens det mangler matematiske modeller for økosystem med flere trofiske nivåer og mange arter, samt interaksjoner mellom arter og deres abiotiske miljø, så fins det velutviklede modeller for enkeltarter og interaksjoner mellom dem. Matematiske modeller for dynamikken til én og to arter (predator-byttedyr, og to konkurrenter) er mer enn hundre år gammel. Utviklingen av økologisk teori og bruken av matematiske modeller i økologiske studier økte kraftig på 1960- og 1970-tallet. Sentrale verk fra denne perioden er oppsummert i bøker av MacArthur (1972), MacArthur & Wilson (1967) og May (1973), og i Hutchinsons (1959) artikkel som stilte spørsmålet «hvorfors er det så mange arter?». Fra denne tiden kommer også konseptet økologisk nisje, som er en flerdimensjonal beskrivelse av artens habitat og levevis. Hutchinson (1959) stilte seg også spørsmålet hvor like to arter kunne være (i for eksempel i utnyttelse av en ressurs) for at de kunne sameksistere.

Det fins betydelig kunnskap om egenskaper ved arter som er invasive (Asner m.fl. 2008, Sandlund m.fl. 2019, <https://artsdatabanken.no/fremmedartslista2018>), og også egenskaper ved miljøer som lar seg lettere invadere (Chytrý m.fl. 2008). Det fins også biologisk teori om effekten av arter som utrykkes fra et økosystem, spesielt knyttet plass i næringskjeden (dvs nøkkelarter fra produsent til topp-predator; Power 1990, Carpenter & Kitchell 1993) og til funksjonelle egenskaper (dvs om det fins arter med liknende funksjon eller ikke; Blondel 2003).

Vi vil trenge forskjellige modelleringstilnærminger om vi skal forsøke å si noe om effekten på hele samfunnet / økosystemet, eller om effekten skjer på enkeltarter i økosystemet der vi kan ha en idé om hvordan artene (gendriverorganismer vs «de andre») avhenger av hverandre. Et sentralt spørsmål er om gendriverorganismen er en nøkkelart.

Dynamiske samfunnsmodeller mangler vanligvis spesifiserte artsinteraksjoner, men kan dekke invasjon eller tap av arter gjennom endringer i total konkurranse (tetthetsregulering). Det er utviklet stokastiske samfunnsmodeller hvor modellparameterne kan variere i tid, f.eks. ved at bærekapasiteten endres gradvis eller stegvis (Solbu m.fl. 2016, 2018). Samfunnsmodeller kan brukes for å illustrere mulige scenarier for utvikling, men vil ikke kunne gi robuste prediksjoner til bruk i risikoanalyser.

Det er usikkert hva tap av enkeltarter som malariamygg betyr for akvatiske og terrestre økosystemer i Afrika. Foruten at de er vektor for *Plasmodium*, er de sannsynligvis også viktige som mat for fisk og fiskeyngel av mange arter. Som voksne mygg suger hunnene blod av mennesker mens hannene suger nektar og bidrar derved til pollinering av planter. Begge kjønn er byttedyr for fugler, flaggemus, edderkopper og sannsynligvis andre dyregrupper. Dersom det er mange lokale myggarter med likeartet økologisk funksjon som kan ta over malariamyggs rolle i økosystemene, er det mulig at verken økosystemfunksjoner eller samfunnssammensetning endret seg mye om malariamyggen ble borte. Dette kan vi imidlertid ikke vite uten omfattende undersøkelser. McIntyre m.fl. (2007) fant for eksempel at tap av et fåtall fiskearter kunne påvirke stoffomsetningen negativt i en stor, afrikansk innsjø. Det er kanskje mer tvilsomt om tap av en myggart kan gjøre det samme, men dette må uansett undersøkes gjennom en grundig økologisk risikovurdering.

I andre situasjoner der gendrivere kan bli brukt for å utrydde arter lokalt, slik som eksotiske og invasive gnagere og predatorer på New Zealand (eller mindre øyer med helt spesielle biologiske samfunn; Hall 2017), er dette arter som kan ha en meget sterk effekt på det biologiske samfunnet og økosystemet. I disse tilfellene trengs det kunnskap om effekten av enkeltarter på for eksempel lokale fuglearter, som i neste steg kan påvirke økosystemfunksjoner.

Når informasjon om artsinteraksjoner er begrenset kan mer kvantitative modeller gi tvetydige prediksjoner for økosystempåvirkninger fra artsutryddelse. Han m.fl. (2020) presenterer en case-studie for utryddelse av katter og rotter på Christmas Island i det Indiske hav. Dette er to innførte arter som påvirker lokale arter sterkt, men også hverandre. Kontroll (gjennom utryddelse) av kun kattebestanden viser seg å være en risikabel strategi, mens forventet risiko for naturlig forekommende arter ble redusert dersom man i tillegg kontrollerer rottebestanden. Det kan altså være nødvendig å forvalte flere arter enn den som gendrives hvis en ønsker å redusere risikoen for negative effekter på økosystemnivå. Slike risikovurderinger forutsetter god kunnskap om interaksjoner mellom nøkkelarter i økosystemet.

Han m.fl. (2020) konkluderer med å anbefale en kvalitativ modelleringstilnærming, siden mer kvantitativ modellering som må parameteriseres fort gir flertydige konklusjoner når kunnskapen er begrenset. I eksempelet de trekker fram brukes modeller som et redskap i en ekspertvurdering.

3.6 Romlig eksplisitte modeller for malariamygg

En full, romlig eksplisitt modell krever stor datakapasitet dersom den skal være økologisk realistisk. Det arbeides nå med modeller for kontroll av malariamygg i hele Burkina Faso og omegn, som til sammen utgjør omtrent et areal på 1 million kvadratkilometer i modellområdet (North m.fl. 2019).

Gendriveren som modelleres er en såkalt «driver-Y-kromosom», der CRISPR-Cas9-teknologien er brukt til å lage Y-kromosomer slik at de kutter X-kromosomet på ett eller flere steder (North m.fl. 2019). Driveren virker under dannelsen av kjønnsceller (meiosen) på den måten at en stor del av X-kromosomene blir ødelagt, og individet lager først og fremst Y-spermier. Dette driver kjønnsratioen mot et stort flertall av hanner, og driver-Y-kromosomet utkonkurrerer vanlige Y-kromosomer fordi den forekommer i mer enn halvparten av bærerens avkom. Populasjonen går mot null når en hunn som parres med en hann med driver-Y-kromosom i gjennomsnitt produserer færre enn én hunnmygg (North m.fl. 2019).

Den romlige modellen ble laget for malariamygg av artene *Anopheles gambiae* og søsterarten *An. coluzzii* som er to av de mest effektive vektorene for malaria. Begge er sterkt knyttet til mennesker og modellen regner med at det er bosetninger som er det viktigste habitatet for myggartene (North m.fl. 2019). Modellen er økologisk eksplisitt ved at den tar med konkurranse mellom mygglarver som avhenger i styrke av mengden nedbør og fordeling av grunnvannsforkomster

nær elver og vatn. Spredningen skjer fra disse vannforekomstene og det er også tatt hensyn til at myggen kan ha langdistansespredning med vind høyt over bakken. Modellområdet syd for Sahara har tørkeperioder der myggen har lav reproduksjon og hunnene går i dvale.

Modellen til North m.fl. (2019) viser at selv et lite antall utsatte gendrivermygg (10 driver-Y-kromosom-hanner i 1 % av bosetningene én gang per år) gir en reduksjon av malariamyggartene på i gjennomsnitt 93.6 % etter fire år. Dette er betydelig mer enn en annen brukt strategi mot mygg der sterile hanner settes ut i store antall for å utkonkurrere fertile hanner, men likevel ikke gir mer enn 0.4 % reduksjon i samme fireårsperiode.

Konsekvensene av driver-Y-kromosom-hanner er ulike gjennom det modellerte området på 1 million kvadratkilometer. Modellen predikerer utdøing av malariamygg i områder med permanente vannforekomster og i tett befolkete områder (North m.fl. 2019). Reduksjon av myggpopulasjonen er den vanligste prediksjonen i andre områder der det abiotiske miljøet (særlig tørke) styrer dynamikken. Der myggpopulasjonen blir slått ut av tørke, koloniseres området igjen først av villtypemygg, før gendrivermyggen tar over og slår ned bestanden igjen – dette gir populasjonssvingninger på et lavere gjennomsnittlig nivå enn dersom det kun var villtypemygg i området.

En blanding av de to responsene (utdøing og sykliske svingninger) ser ut til å skje i tørre områder som ikke ligger alt for langt unna permanente vannforekomster (North m.fl. 2019). I TargetMalaria-prosjektet er det i forsøkssammenheng satt ut genmodifiserte mygg *uten* gendriver, mens mygg *med* gendrivere blir testet i innesluttete laboratorier (www.targetmalaria.org).

4 Andre modellsystemer

Myggarten *Aedes aegypti* er kjent for å spre RNA-virusykdommer som denguefeber, gulfeber, chikungunyafeber og zikafeber (Garcia m.fl. 2020). Denne myggen er målorganisme for en annen type bioteknologiske metode for å redusere smittepresset. Metoden går ut på å utnytte en såkalt cytoplasmisk inkompatibilitet mellom en bakterie (*Wolbachia*) og reproduksjonssystemet til myggen. Noen vil kalle dette en «gendriver» fordi bakterien derved modifierer sin egen ned-arving. *Wolbachia* fins hos 60 % av insektartene men er vanligvis ikke assosiert med *Aedes aegypti* (Zhang & Lui 2020), der den både gir fordeler og ulemper hos infiserte individer i forhold til villtypen. *Wolbachia*-infiserte hunnmygg fertilisert av enten villtypehanner eller *Wolbachia*-infiserte hanner, gir *Wolbachia*-infiserte avkom med færre egg og kortere levetid enn villtypen. Men når *Wolbachia*-negative hunner blir fertilisert av *Wolbachia*-positive hanner, så klekker ikke avkommet.

Denne inkompatibiliteten kan utnyttes ved å injisere *Aedes*-myggen med *Wolbachia*-bakterier i eggene og fører til at *Wolbachia*-infiserte mygg øker i bestanden når den frekvensavhengige fordelten av cytoplasmisk inkompatibilitet er større enn de frekvensuavhengige kostnadene (Garcia m.fl. 2020). Det er laget avanserte modeller for hvordan utsettingsstrategien skal være for å sikre at *Wolbachia*-positive individer tar over myggpopulasjonen (Zhang & Lui 2020), og også laget modeller som forklarer hvordan insektresistens mot sprøytemidler kan øke (eller redusere) sannsynligheten for suksess (Garcia m.fl. 2020).

Det er ikke enkelt å gjøre økologisk realistiske eksperimenter for langlevende og langtvandrende organismer, slik som vandrende fiskearter, og det er heller ikke tillatt ifølge lovgivingen for GMO. Vi har brukt interaksjonene mellom domestiserte og ville bestander av laks som ett mulig modellsystem. Vi har gjort teoretiske studier av genflyt og bevaring av genetisk variasjon (Tufto & Hindar 2003) og empiriske studier av genflyt og økologiske effekter av genflyt fra domestiserte til ville populasjoner (Karlsson m.fl. 2016; Bolstad m.fl. 2017). Studiene viser at slik genflyt har negative økologiske konsekvenser.

Sammen med fysiologer, bioteknologer og økosystemforskere, har vi «hermet» veksthormongenmodifiserte fisk og studert deres effekt på ikke-modifisert villfisk mht. atferd og økologi (Sundt-Hansen m.fl. 2012). Dette er gjort ved implantering av veksthormon i bukhulen til fisk, som får en veksthastighet som om de var genmodifisert i noen uker. Da kan de studeres i et økologisk realistisk eksperiment i løpet av denne tiden, uten at man risikerer å miste kontroll på noen genmodifisert organisme. Dette er helt sentralt i forhold til å modellere effekter av en genmodifisert fisk, eller en gendriverorganisme, som *de facto* er ukontrollert så sant den unnslipper til naturen.

Vi har også studert eksperimentelt effekten på ferskvannsøkosystemet av «hermet genmodifisert», rasktvoksende fisk og funnet at rask vekst som egenskap i en organisme kan ha effekter på flere trofiske nivåer i en næringskjede (Cucherousset m.fl., under utarbeidelse).

Det bør være et viktig prinsipp i risikovurdering at så mye kunnskap som mulig innhentes uten risiko for naturmiljøet (Hindar 1993). Dette kan være via matematiske modeller, eller også ved å bruke andre typer modellsystem for å etterlikne de fenomenene man vil forstå for å gjøre en trygg risikovurdering.

5 Framtidige modeller

Modeller er nyttige for å vise hva som kan skje, gitt et sett med forutsetninger og scenarier, men vi må ikke glemme at de ikke nødvendigvis viser *alt* som kan skje. I modellbyggingen tar vi kun hensyn til det vi har vært smarte nok til å tenke på – mens det som skjer i naturen kan være totalt uventet; og såkalte «svarte svaner».

Gendrivere innen en bestand

Strukturerte populasjoner med hensyn til stadium, alder og sosial struktur påvirker hvordan en gendriver oppfører seg i en bestand, og er lite undersøkt i dag. Selv om flere publiserte modeller er eksplisitte med hensyn til kjønnenes ulike biologi, tror vi at matematiske modeller for kan videreutvikles for kjønn og andre demografiske parametere.

Intraspesifikk variasjon

For hver art som tapes, er det sannsynligvis mange genetisk forskjellige populasjoner som har gått tapt. I de siste årene er det kommet flere studier som viser at genetisk og fenotypisk variasjon innen en art kan ha betydelig innvirkning på økosystemprosesser (Des Roches m.fl. 2018, Raffard m.fl. 2019). I sin gjennomgang av litteraturen fant Raffard m.fl. at to aspekter ved innenartsdiversitet (genetisk/fenotypisk rikdom og variasjon) begge kunne påvirke samfunns- og økosystemdynamikk. Vi tror innenartsvariasjon og eksperimentelle studier av hvordan den påvirker økosystemers funksjonsevne og samfunnsdynamikk, blir viktige forskningsfelt framover.

Spredningsmodeller

Tanaka m.fl. (2017) argumenterte for at det ønskelig å konstruere gendrivere slik at seleksjonskoeffisienten ligger i området $0.5 < s < 0.697$. Årsaken til dette, mener de, er at det da er mulig å kontrollere spredningen til gendriveren. Dette resultatet forutsetter at dynamikken er helt deterministisk slik som antatt i Tanakas modell. I en utvidet modell med lokal genetisk drift vil det trolig være slik at bølgefronten før eller siden vil krysse barrieresoner etter en tilnærmet eksponentielt fordelt ventetid fordi frekvensen som følge av tilfeldig genetisk drift kan nå den kritiske frekvensen q^* , spesielt om s ligger i nærheten av parameterregimet hvor vi får «pulled waves», det vil si når s bare er litt større enn 0.5 og gendriveren kun er svakt selektert imot ved lave frekvenser. Rateparameteren i denne eksponentielle fordelingen (sannsynlighet for å krysse barrieren per generasjon) vil antakelig også være sterkt avhengig av bredden på barrieresonen og dette vil det kunne være interessant å se på i videre forskning.

Selv om generasjonene i modellen til Tanaka i utgangspunktet er diskrete, er analysen av modellen basert på en kontinuerlig-tid tilnærming og diffusjon av individer i kontinuerlig rom slik at dynamikken til q er beskrevet ved en partiell differensialligning på samme måte som Fishers modell nevnt tidligere. Et alternativ er å formulere modellen som en integrodifferensligning slik som i Kot m.fl. (1996). En kan da bygge inn en eksplisitt spredningskjerne med mulighet for at individuell langdistansespredning inntreffer med en viss sannsynlighet, noe som igjen kan ha betydning i forhold til krysningsraten av barrieresoner i ikke-deterministiske modeller med genetisk drift som skissert over. Modeller basert på integrodifferensligninger gjør det også mulig å vurdere effekten av andre typer barrieresoner enn nevnt, f.eks. kan vi la habitatet som organismen er tilstede i være delvis diskontinuerlig i rommet.

Spredningsbiologi blir en helt sentral kunnskap dersom arter skal utryddes der de er eksotiske, og ikke der de forekommer naturlig, fordi det ikke kan være noe ønske om å utrydde artene som sådan – og derved må det være mekanismer på plass for å hindre at gendriveren ikke spres tilbake til artenes kjerneområde, eller også at de ikke kommer i kontakt med nærstående arter og kan overføre gendriveren gjennom artshybridisering.

6 Vedlegg

6.1 Den norske malariamyggen, av Sondre Dahle

Malariamygge fra Norge dukker første gang opp i Siebke sin insektkatalog fra 1877 (Siebke 1877) hvor han nevner arten *Anopheles maculipennis* og skriver at den er: «ikke sjelden i den botaniske hagen i Kristiania i mars til september». Malariamygge nevnes imidlertid ikke, på den tiden kjente man ikke til at myggen hadde noen sammenheng med sykdommen.

I samme århundre er det mange rapporter om malaria å finne i medisinalberetningene fra Norge, da under det norske navnet koldfeber. Spesielt ille var det på Kirkøy, Hvaler, i perioden 1854-57, hvor det ble var så alvorlig at departementet sendte en lege dit som kartla årsakene og behandlet de syke. Lege Vogt (1856) beskrev at ca 100 av Kirkøyens 700 innbyggere var rammet av sykdommen og satte opp en tabell som viste hvor på øya de syke bodde. Den viste en åpenbar sammenheng mellom antall syke og nærhet til området Arekilen, altså måtte det være noe spesielt med dette stedet. Arekilen er nå som da et stort uframkommelig sumpområde og legen mente den skadelige gassen som seig ut fra området måtte være den eneste forklaringen til sykdomsutbruddet. Dette var i tråd med datidens forklaringsmodell, ordet malaria kommer fra italiensk og betyr «dårlig luft». Foruten Hvaler er det i medisinalberetningene i hovedsak beskrevet større tilfeller av malariautbrudd på andre steder i Østfold, ved Drammen og på en rekke steder langs sørlandskysten. For flere detaljer om sykdommen i Norge vises det til Fossmark & Bergström (1994).

I 1898 ble det påvist at malaria hos mennesker kommer av en parasitt som smitter via mygg i *Anopheles* slekten, som heretter blir kalt malariamygge. *Anopheles* kommer fra gresk og betyr unyttig eller meningsløs, men fra denne oppdagelsen ble forholdet mellom mennesker og myggen enda mere anstrengt. Alt fra år 1900 leker man seg med tanken om å utrydde *Anopheles* fra jorden i norsk litteratur (Marenzeller 1900). Det er verdt å påpeke at det er malariaparasitten og ikke myggen som gir sykdom.

Etterfølgende studier av malariamygge i Europa viste at den mest utbredte arten, *Anopheles maculipennis*, som alt var påvist i Norge, flere steder fantes uten at sykdommen var tilstede. Man observerte at den noen steder hadde larvene sine i brakkvann, mens de andre steder levde bare i ferskvann. Noen steder foretrakk de mennesker, mens andre steder holdt de seg til husdyr. På 1930 tallet ble det klart at *Anopheles maculipennis* ikke er en art, men et kompleks en rekke ulike arter som er omtrent helt like av utseende. Noen er regnet som effektive malariavektorer, mens andre ikke er det. Malariamygge heter altså malariamygge enten de overfører malaria til mennesker, eller de sjelden eller aldri gjør det på grunn av sitt levesett eller sin fysiologi. Derfor er det viktig å kjenne til myggartene i et område for å kunne vurdere mulighetene for overføring av malaria. Til nå er det oppdaget 9 arter i *maculipennis*-komplekset i Europa, men det forventes at flere arter vil bli oppdaget med genetiske metoder i fremtiden (Becker m.fl. 2010). Det finnes også andre europeiske *Anopheles* arter utenom *maculipennis*-komplekset.

Malariamygge er lite studert i Norge (Mehl 1996), men gjennom det Artsdatabanken-finansierte prosjektet NorBite (www.nina.no/mygg) har NINA fått mulighet til å se nærmere på de norske malariamyggene. Prosjektet avsluttes ved utgangen av 2020 og vil oppdatere den norske artslisten. Etter som mange av malariamyggeartene er svært like hverandre er DNA-strekkoding et viktig verktøy, men det har aldri vært benyttet på norske malariamygge før NorBite prosjektet. Det er derfor knyttet usikkerhet rundt hvilke arter som faktisk finnes i landet. Slekten malariamygge er fra før beskrevet fra Norge på Østlandet, nord til og med Oppdal (Mehl 1996). Det var dermed overraskende å finne malariamygge i Pasvik, Finnmark, gjennom innsamlinger der i 2017. DNA-strekkoding har bestemt arten til *Anopheles beklemishevi*, en art som først ble beskrevet i 1976 og som vi generelt kjenner lite av biologien til, inkludert hvorvidt de stikker mennesker (Becker m.fl. 2010). NorBite prosjektet har ellers vært med på å påvise malariamygge på Tautra (august 2019), en lokalitet som representerer et stort hopp på utbredelseskartet, og vi har samlet inn

mygg ved Arekilen, Hvaler, med sikte på DNA-strekkoding. Her har vi påvist arten *Anopheles daciae*, som ble beskrevet så sent som i 2004. Både arten fra Pasvik og den sistnevnte er nye for Norge, og de er arter som det foreligger lite informasjon om, blant annet om de er effektive til å overføre malaria eller ikke. Vi vet imidlertid at malaria har blitt overført med mygg på Hvaler i lokalt relativt stort omfang på 1800-tallet og at det er sannsynlig at disse artene fortsatt er tilstede, enten de tilhører arter som alt er oppdaget eller andre. Når malaria forsvant som hjemmehørende sykdom i Norge en gang rundt det forrige århundreskiftet skyldtes det nemlig ikke tiltak mot myggen, men trolig endringer i sosioøkonomiske forhold som medførte bedret levestandard og mindre barnekull, noe som gjorde den gamle smitteveien mindre aktuell (Huldén & Huldén 2009).



Figur V1. Malariamygge av arten *Anopheles beklemishevi* fra Pasvik, Finnmark.

6.2 Kort om malariamyggenes biologi og generasjonstid

“the dry season survival mechanisms of mosquitoes, such as *Anopheles gambiae*, is one of the most vexing deficiencies in the understanding of the biology of major malaria vectors.”

Becker m.fl. (2010)

Stikkmygg gjennomgår fire livsstadier; egg, larve, puppe og voksen. Det siste stadiet foregår på land, mens resten er akvatiske stadier. Stikkmygg i tempererte områder som Norge, løser utfordringen knyttet til overvintring på ulike måter avhengig av arten. De fleste overvintrer som egg, mens noen få overvintrer som larver under isen. Noen overvintrer som voksne mygg, inkludert artene av malariamygge som er registrert i Norge. Disse har da en levetid som voksne på mellom et halvt år og ett år.

Det er store kunnskapshull knyttet til levetiden til voksne stikkmygg. Publisert litteratur angir en normal levetid på 24-67 dager (Waldock m.fl. 2013). I tropiske områder er tørketiden en tilsvarende utfordring som vinteren i kalde områder. Hovedvektoren for malaria i Afrika, *Anopheles gambiae*, kommer seg blant annet gjennom tørketiden ved at de voksne oppsøker de fåtall akvatiske habitatene som fortsatt finnes og gjennom at egg overlever i fuktig jord til regntiden, men dette er en del av artens biologi som er mangelfullt forstått (Becker m.fl. 2010, Minakawa m.fl. 2001).

Kildene til denne teksten står i den samlede referanselisten bak.

7 Referanser

- Asner, G. P., Flint Hughes, R., Vitousek, P.M. m.fl. 2008. Invasive plants transform the three-dimensional structure of rain forests. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.* 105: 4519-4523.
- Becker, N., Petrić, D., Zgomba, M., Boase, C., Madon, M., Dahl, C., Kaiser, A. 2010. *Mosquitoes and their control*. Springer, Heidelberg/ Dordrecht/London/New York, 577 pp.
- Blondel, J. 2003. Guilds or functional groups: does it matter? *Oikos* 100: 223–231.
- Bolstad, G.H., Hindar, K., Robertsen, G., Jonsson, B., Sæggrov, H., Diserud, O.H., Fiske, P., Jensen, A.J., Urdal, K., Næsje, T.F., Barlaup, B.T., Florø-Larsen, B., Lo, H., Niemelä, E. & Karlsson, S. 2017. Gene flow from domesticated escapes alters the life history of wild Atlantic salmon. *Nature Ecology & Evolution* 1: 0124.
- Brodie, J.F., Aslan, C.E., Rogers, H.S. m.fl. 2014. Secondary extinctions of biodiversity. *Trends in Ecology & Evolution* 29: 664-672.
- Buchman, A., Marshall, J.M., Ostrovski, D., Yang, T. & Akbari, O.S. 2018. Synthetically engineered Medea gene drive system in the worldwide crop pest *Drosophila suzukii*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.* 115: 4725-4730.
- Burkhead, N.M. 2012. Extinction rates in North American freshwater fishes, 1900-2010. *BioScience* 62: 798-808.
- Carpenter, S.R. & Kitchell, J.F. (red.) 1993. *The Trophic Cascade in Lakes*. Cambridge University Press. New York.
- Ceballos, G., Ehrlich, P.R. & Raven, P.H. 2020. Vertebrates on the brink as indicators of biological annihilation and the sixth mass extinction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.* doi: 10.1073/pnas.1922686117
- Christiansen, F.B. 1990. Population consequences of genetic design in sexually reproducing organisms. I: Mooney, H.A. & Bernardi, G. (red.) 1990. *Introduction of Genetically Modified Organisms into the Environment*. SCOPE 44. John Wiley & Sons Ltd., Chichester., pp. 43-55.
- Chytrý, M., Maskell, L.C., Pino, J. m.fl. 2008. Habitat invasions by alien plants: a quantitative comparison among Mediterranean, subcontinental and oceanic regions of Europe. *Journal of Applied Ecology* 45: 448-458.
- Deredec, A., Burt, A. & Godfray, H.C.J. 2008. The population genetics of using homing endonuclease genes in vector and pest management. *Genetics* 179: 2013–2026.
- Des Roches, S., Post, D.M., Turley, S.E. m.fl. 2018. The ecological importance of intraspecific variation. *Nature Ecology & Evolution* 2: 57-64.
- Fisher, M.C., Garner, T.W.J. & Walker, S.F. 2009. Global emergence of *Batrachochytrium dendrobatidis* and amphibian chytridiomycosis in space, time, and host. *Annual Review of Microbiology* 63: 291–310.
- Fisher, R.A. 1937. The wave of advance of advantageous genes. *Annals of Human Genetics* 7: 355-369.
- Fossmark, R. & Bergström, S. 1994. Malaria i Norge – en tropesykdom på villspor? *Tidsskrift for den Norske Lægeforening*. Dec 10;114(30):3643-5.
- Gantz, V.M., Jasinskiene, N., Tatarenkova, O. m.fl. 2015. Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.* 112: E6736–E6743.
- Garcia, G.G., Hoffmann, A.A., Maciel-de-Freitas, R. & Villela, D.A.M. 2020. *Aedes aegypti* insecticide resistance underlies the success (and failure) of *Wolbachia* population replacement. *Scientific Reports* 10: 63.
- Girardin, J., Calvez, V. & Debarre, F. 2019. Catch me if you can: a spatial model for a brake-driven gene drive reversal. Deposited at arxiv.org/pdf/1812.06641.pdf

- Hall, S. S. 2017. Could genetic engineering save the Galápagos? *Scientific American* 317: 48-57.
- Hallmann, C.A., Sorg, M., Jongejans, E., Siepel, H., Hofland, N., Schwan, H., m.fl. 2017 More than 75 percent decline over 27 years in total flying insect biomass in protected areas. *PLoS ONE* 12: e0185809.
- Han, Y., Kristensen, N.P., Buckley, Y.M., Maple, D.J., West, J. & McDonald-Madden, E. 2020. Predicting the ecosystem-wide impacts of eradication with limited information using a qualitative modelling approach. *Ecological Modelling* 430: 109-122.
- Hindar, K. 1993. Genetically engineered fish and their possible environmental impact. NINA Oppdragsmelding 215. Norsk institutt for naturforskning, Trondheim.
- Hooper, D.U., Chapin III, F.S., Ewel, J.J. m.fl. 2005. Effects of biodiversity on ecosystem functioning: a consensus of current knowledge. *Ecological Monographs* 75: 3-35.
- Huldén, L. & Huldén, L., 2009. The decline of malaria in Finland – the impact of the vector and social variables. *Malaria Journal*, 8: 94.
- Humphreys, A.M., Govaerts, R., Ficinski, S.Z., Lugadha, E.N. & Vorontsova, M.S. 2019. Global dataset shows geography and life form predict modern plant extinction and rediscovery. *Nature Ecology & Evolution* 3: 1043-1047.
- Hutchinson, G.E. 1959. Homage to Santa Rosalia, or Why are there so many kinds of animals? *American Naturalist* 93: 145-159.
- IUCN 2019. *Genetic frontiers for conservation: An assessment of synthetic biology and biodiversity conservation. Synthesis and key messages*. IUCN, Gland, Switzerland. viii + 16 pp.
- Karlsson, S., Diserud, O.H., Fiske, P. & Hindar, K. 2016. Widespread genetic introgression of escaped farmed Atlantic salmon in wild salmon populations. *ICES Journal of Marine Science* 73: 2488–2498.
- Knott, G.J. & Doudna, J.A. 2018. CRISPR-Cas guides the future of genetic engineering. *Science* 361:866–869.
- Kot, M., Lewis, M.A. & van den Driessche, P. 1996. Dispersal data and the spread of invading organisms. *Ecology* 77: 2027–2042.
- Lande, R., Engen, S. & Sæther, B.-E. 2017. Evolution of stochastic demography with life history tradeoffs in density-dependent age-structured populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.* 114: 11582-11590.
- MacArthur, R.H. 1972. *Geographical Ecology: Patterns in the Distribution of Species*. Harper & Row, Publishers. (Reprinted by Princeton University Press, 1984)
- MacArthur, R.H. & Wilson, E.O. 1967. *The Theory of Island Biogeography*. Princeton University Press, Princeton, New Jersey.
- Marenzeller, E. 1900. Om dyr i det menneskelige blod. *Naturen* nr 10. 24de aargang. Bergen Museum, Bergen.
- May, R.M. 1973. *Stability and Complexity in Model Ecosystems*. Princeton University Press, Princeton, New Jersey.
- McIntyre, P.B., Jones, L.E., Flecker, A.S. & Vanni, M.J. 2007. Fish extinctions alter nutrient recycling in tropical freshwaters. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.* 104: 4461-4466.
- Mehl, R. 1996. Culicidae – Stikkmygg, I: Aagaard K, Dolmen D. (Eds) *Limnofauna Norvegica. Katalog over norsk ferskvannsfauna*. 251 pp. Tapir Forlag, Trondheim.
- Minakawa, N., Githure, J.I., Beier, J.C. & Yan, G. 2001. Anopheline mosquito survival strategies during the dry period in western Kenya. *Journal of Medical Entomology* 38: 388-392.
- Mooney, H.A. & Bernardi, G. (red.) 1990. *Introduction of Genetically Modified Organisms into the Environment*. SCOPE 44. John Wiley & Sons Ltd., Chichester.

- Noble, C., Adlam, B., Church, G.M. m.fl. 2018. Current CRISPR gene drives are likely to be highly invasive in wild populations. *eLife* 7: e33423.
- Noble, C., Min, J., Olejarz, J. m.fl. 2019. Daisy-chain gene drives for the alteration of local populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.* 116: 8275-8282.
- North, A.R., Burt, A. & Godfray, H.C.J. 2019. Modelling the potential of genetic control of malaria mosquitoes at national scale. *BMC Biology* 17: 26.
- Phelps, M.P., Seeb, L.W. & Seeb, J.E. 2020. Transforming ecology and conservation biology through genome editing. *Conservation Biology* 34: 54-65.
- Power, M.E. 1990. Effects of fish in river food webs. *Science* 250: 811-814.
- Raffard, A., Santoul, F., Cucherousset, J. & Blanchet, S. 2019. The community and ecosystem consequences of intraspecific diversity: a meta-analysis. *Biological Reviews* 94: 648-661.
- Redford, K.H., Brooks, T.M., MacFarlane, N.B.W. & Adams, J.S. (red.) 2019. *Genetic frontiers for conservation: An assessment of synthetic biology and biodiversity conservation*. Technical assessment. IUCN, Gland, Switzerland. xiv + 166 pp.
- Rice, W.R. 2013. Nothing in genetics makes sense except in light of genomic conflict. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics* 44: 217-237.
- Rode, N.O., Estoup, A., Bourguet, D., Courtier-Orgogozo, V. & Débarre, F. 2019. Population management using gene drive: molecular design, models of spread dynamics and assessment of ecological risks. *Conservation Genetics* 20: 671-690.
- Sandlund, O.T., Berntsen, H.H., Fiske, P. m.fl. 2019. Pink salmon in Norway: the reluctant invader. *Biological Invasions* 31: 1033-1054.
- Schindler, D.E. 2007. Fish extinctions and ecosystem functioning in tropical ecosystems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.* 104: 5707-5708.
- Siebke, J.H.S. 1877. *Enumeratio Insectorum Norvegicorum Fasciculum IV. Catalogum Diptero-Continentem*, XIV + 255 pp. A.W.Brøgger, Christianiae (Oslo).
- Solbu, E.B., Engen, S., Diserud, O.H. 2013. Changing environments causing time delays in population dynamics. *Mathematical Biosciences* 244: 213-223.
- Solbu, E.B., Engen, S., Diserud, O.H. 2015. Guidelines for estimating temporal changes in density dependent populations. *Ecological Modelling* 313: 355-376.
- Solbu, E.B., Engen, S., Diserud, O.H. 2016. Characteristics of temporal changes in communities where individual dynamics may vary among species. *Theoretical Population Biology* 111: 65-74.
- Solbu, E.B., Diserud, O.H., Kålås, J.A., Engen, S. 2018. Heterogeneity among species and community dynamics - Norwegian bird communities as a case study. *Ecological Modelling* 388: 13-23.
- Sundström, L.F., Löhmus, M., Tymchuk, W.E. & Devlin, R.H. 2007. Gene-environment interactions influence ecological consequences of transgenic animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.* 104: 3889-3894.
- Sundt-Hansen, L., Einum, S., Neregård, L., Björnsson, B.T., Johnsson, J., Fleming, I.A., Devlin, R., Hindar, K. 2012. Growth hormone reduces growth in free-living Atlantic salmon fry. *Functional Ecology* 26: 904-911.
- Tanaka, H., Stone, H.A. & Nelson, D.R. 2017. Spatial gene drives and pushed genetic waves. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.* 114: 8452-8457.
- Tufto, J. & Hindar, K. 2003. Effective size in management and conservation of subdivided populations. *Journal of Theoretical Biology* 222: 273-281.
- Tufto, J., Ringsby, T.H., Dhondt, A.A., Adriaensen, F. & Matthysen, E. 2005. A parametric model for estimation of dispersal patterns applied to five passerine spatially structured populations. *American Naturalist* 165: E13-E26.
- Unckless, R.L., Clark, A.G. & Messer, P.W. 2017. Evolution of resistance against CRISPR/Cas9 gene drive. *Genetics* 205: 827-841.

- Vandersteen, W.E., Leggatt, R., Sundström, L.F. & Devlin, R.H. 2019. Importance of experimental environmental conditions in estimating risks and associated uncertainty of transgenic fish prior to entry in nature. *Scientific Reports* 9: 406-417.
- VKM, Hindar, K., Hole, L.R., Kausrud, K., Malmstrøm, M., Rimstad, E., Robertson, L., Sandlund, O.T., Thorstad, E.B., Vollset, K.W., de Boer, H., Eldegard, K., Järnegren, J., Kirkendall, L., Måren, I., Nielsen, A., Nilsen, E.B., Rueness, E. & Velle, G. 2020. Assessment of the risk to Norwegian biodiversity and aquaculture from pink salmon (*Oncorhynchus gorbuscha*). Scientific Opinion of the Panel on Alien Organisms and Trade in Endangered Species (CITES). VKM report 2020:01, ISBN: 978-82-8259-334-2, ISSN: 2535-4019. Norwegian Scientific Committee for Food and Environment (VKM), Oslo, Norway. 157 pp.
- Vogt F. 1856. Indberetning til Amtrmanden i Smaalehnen om den i Hvaløernes Præstegjeld Herskende Koldfebersygdum for Tidsrummet fra 12te Februar til 13de April (incl) 1856. *Norsk Mag*
- Waldock, J., Chandra, N.L., Lelieveld, J., Proestos, Y., Michael, E., Christophides, G. & Parham, P.E. 2013. The role of environmental variables on *Aedes albopictus* biology and chikungunya epidemiology. *Pathogens and Global Health* 107: 224-241.
- Wargelius, A., Leininger, S., Skaftnesmo, K.O., Kleppe, L., Andersson, E., Taranger, G.L., Schulz, R.W. & Edvardsen, R.B. 2016. *Dnd* knockout ablates germ cells and demonstrates germ cell independent sex differentiation in Atlantic salmon. *Scientific Reports* 6: 21284.
- Zhang, H. & Lui, R. 2020. Releasing *Wolbachia*-infected *Aedes aegypti* to prevent the spread of dengue virus: A mathematical study. *Infectious Disease Modelling* 5: 142-160.

Norsk institutt for naturforskning, NINA, er en uavhengig stiftelse som forsker på natur og samspillet natur–samfunn.

NINA ble etablert i 1988. Hovedkontoret er i Trondheim, med avdelingskontorer i Tromsø, Lillehammer, Bergen og Oslo. I tillegg driver NINA Sæterfjellet avlsstasjon for fjellrev på Oppdal, og forskningsstasjonen for vill laksefisk på lms i Rogaland.

NINAs virksomhet omfatter både forskning og utredning, miljøovervåking, rådgivning og evaluering. NINA har stor bredde i kompetanse og erfaring med både naturvitere og samfunnsvitere i staben. Vi har kunnskap om artene, naturtypene, samfunnets bruk av naturen og sammenhenger med de store drivkreftene i naturen.

ISSN:1504-3312
ISBN: 978-82-426-4601-9

Norsk institutt for naturforskning

NINA Hovedkontor

Postadresse: Postboks 5685 Torgarden, 7485 Trondheim

Besøks-/leveringsadresse: Høgskoleringen 9, 7034 Trondheim

Telefon: 73 80 14 00, Telefaks: 73 80 14 01

E-post: firmapost@nina.no

Organisasjonsnummer 9500 37 687

<http://www.nina.no>



Samarbeid og kunnskap for framtidens miljøløsninger