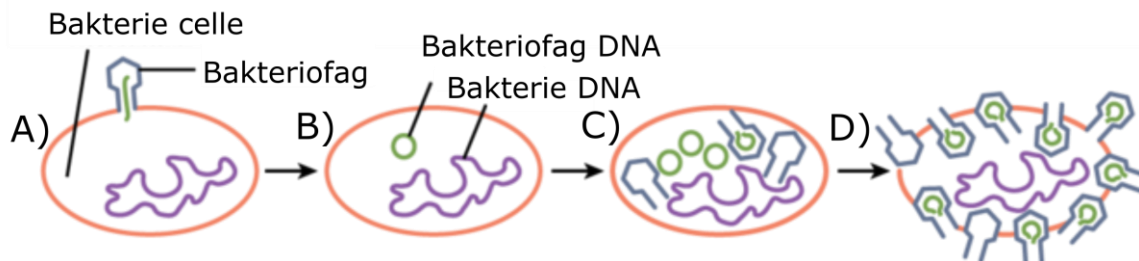


## Kan vi gøre sygdommen syg?

Selvom langt de fleste bakterier, der omringer os, er gode, så er der nogen, der giver anledning til sygdom i både mennesker, dyr og planter. Heldigvis har vi udviklet medicin, der kan bruges til at bekæmpe disse sygdomsfremkaldende bakterier. Problemet er bare, at flere af disse bakterier bliver resistente over for den medicin, som vi bruger - et godt eksempel på dette er MRSA. Samtidig med risikoen for resistens er noget af medicinen skadeligt for de gode bakterier og miljøet som helhed. Men hvad nu, hvis vi kunne bruge de sygdomsfremkaldende bakteriers eget våben imod dem? Hvad hvis vi kunne gøre bakterierne syge? At gøre sygdommen syg lyder måske lidt langt ude, men det er faktisk det, jeg arbejder på og det gør jeg ved hjælp af nogle små organismer, som du måske aldrig har hørt om – **bakteriofager**.

Navnet bakteriofag kommer fra græsk og betyder ”bakterie-spiser”. Det er faktisk et meget beskrivende navn, fordi bakteriofager lever udelukkende af bakterier. Bakteriofager er nemlig en type af virus, der inficerer bakterier. Nedenfor kan du se, hvordan en typisk bakteriofags livscyklus ser ud:

### Lytisk livscyklus



Figur 1: modificeret og oversat til dansk fra [http://cnx.org/contents/GFy\\_h8cu@10.53:rZudN6XP@2/Introduction of OpenStax](http://cnx.org/contents/GFy_h8cu@10.53:rZudN6XP@2/Introduction of OpenStax) (Creative Commons Attribution License 4.0)

Når en virulent bakteriofag fanger den rigtige bakterie, skyder den arvemateriale, typisk DNA, ind i bakterien (figur 1A). Når bakteriofagens DNA er kommet ind i cellen, samler det sig i en cirkel, også kaldet cirkualisering (figur 1B). Herefter overtager bakteriofagen kontrollen over bakteriecellen og tvinger bakterien til at lave flere nye bakteriofager inde i cellen – man kan sige, at den spiser bakterien indefra. Efter bakteriofagen har opbrugt alt bakteriens energi og derfor ikke kan lave flere nye bakteriofager, så den dræber bakterien i en proces, der kaldes lysis, som får cellen til at eksploder (figur 1D). Dette frigiver alle de nye bakteriofager, som så kan gå ud og finde nye bakterier at inficere og dermed starter processen om igen.

Da slut resultatet af en denne livscyklus er, at bakteriofagen slår bakterien ihjel, er det selvfølgelig oplagt at forsøge at bruge bakteriofager til at dræbe uønskede bakterier. Det kan både være bakterier, der giver anledning til sygdomme i mennesker eller dyr, men det kan også være bakterier, der gør planter syge. Det kan sågar være bakterier, der får vores mad til at rådne før tid. Bakteriofager har derfor ikke kun potentiale til at kunne bruges som medicin, men de kan også bruges til at øge effektiviteten i landbruget og reducere madspild. Selvom man skulle mene, at dette var nok, så har bakteriofager faktisk en række andre egenskaber, der gør dem meget attraktive, som alternativ til vores nuværende bekæmpelsesmidler mod sygdomme.

### **Fordelen ved bakteriofager**

Der findes mange forskellige arter af bakteriofager, men en bakteriofag vil typisk kun kunne inficere én eller et par bestemte bakterier. Det betyder, at hvis man finder den rigtige bakteriofag, så vil den kun inficere og dræbe en bestemt sygdomsfremkaldende bakterie uden at skade alle de gode bakterier, som vi er omringet af. På denne måde kan man undgå mange af de bivirkninger, der eksisterer med den nuværende medicin og det betyder samtidig, at man kan sprede en bakteriofag på en mark uden de store negative virkninger på miljøet, som f.eks. antibiotika har. Da bakteriofager derudover er biologiske organismer, er de også 100% bionedbrydelige og vil ikke kunne blive ophobet i hverken natur eller grundvand, hvorved de også kan benyttes i økologisk landbrug.

Det største problem med vores medicin imod sygdomsfremkaldende bakterier er som sagt, at bakterierne konstant udvikler resistens imod den medicin, vi benytter. Dette gør, at medicinen ikke længere virker, men også her har bakteriofager en fordel. Da de også er biologiske organismer, kan de ligeledes udvikle sig parallelt med bakterierne. Det betyder, at hvis en bakterie udvikler resistens, vil bakteriofager kunne udvikle sig til at overkomme denne resistens. Forskere forventer derfor ikke, at resistens vil være et lige så stort problem for bakteriofager, som vi ser med antibiotika.

I mit ph.d.-projekt har jeg studeret de metoder, som bakterierne benytter til at undgå infektion af bakteriofager og hvordan bakteriofagerne som modsvar har udviklet sig til at overkomme de forsvarsmekanismer, som bakterierne benytter. Dette er vigtigt at undersøge for at finde ud af, hvilke bakteriofager der er bedst egnede til at slå bestemte uønskede bakterier ihjel.

#### **CRISPR:**

DNA-saksen CRISPR har for nyligt fået meget omtale, da man kan benytte det til let at klippe i, og derved redigere, DNA, hvilket gør gensplejsning meget nemmere. CRISPR kommer oprindeligt fra bakterier, som i millioner af år har brugt det til at bekæmpe bakteriofager ved at klippe deres DNA i småstykker, inden de kan nå slå bakterien ihjel. Desværre for bakterierne har bakteriofagerne udviklet metoder til at undgå CRISPR og bakterier bliver derfor ofte slået ihjel selvom de har et fungerende CRISPR.

## Den trojanske hest

Nogle bakteriofager har et ekstra trick i ærmet. Når de inficerer en bakterie, kan de gå i en form for dvale inde i cellen, i stedet for at gå i gang med at replikere sig og dræbe cellen. I denne situation sætter de deres DNA ind i bakteriens DNA, så når bakterien kopierer dens eget DNA for at lave en ny bakteriecelle, kommer den utilsigtet til samtidig at kopiere bakteriofagens DNA. Således vil der også blive lavet en ny bakteriofag, hver gang der bliver lavet en ny bakterie. Disse inficerede bakterier er nu blevet til en lille biologisk trojansk hest, for hvis den inficerede bakterie kommer i nærheden af raske bakterier, kan bakteriofagen på et hvilket som helst tidspunkt forlade dens dvalestadium, springe ud af bakteriens DNA og begynde at replikere som normalt, slå bakterien ihjel og sprede nye fager, der kan gentage processen.

## Det er ikke størrelsen der tæller

Før vi kan benytte bakteriofager til at bekæmpe sygdomme eller forlænge holdbarheden af madvarer, skal vi først finde lige præcis de bakteriofager, der dræber den uønskede bakterie uden at skade de gode bakterier. Jeg har derfor brugt meget af tiden i mit ph.d.-projekt på at finde nye bakteriofager og det kan være besværligt, da de er meget små. Faktisk er bakteriofager så små, at deres størrelse måles i nanometer. Det er så småt, at de ikke kan ses i et normalt mikroskop og derfor benyttes et særligt mikroskop kaldet et elektronmikroskop.

### Elektronmikroskop:

Elektronmikroskoper er særlige mikroskoper, der benytter elektroner i stedet for lys (fotoner), som vores øjne og et normalt mikroskop opfanger. Et elektronmikroskop kan derved benyttes til at se ting, der er for små til at se i normale mikroskoper, men de kan til gengæld ikke se farver på den måde, som vi er vant til.

Hvad bakteriofager ikke har i størrelse, gør de op for i antal. Bakteriofager er nemlig den absolut mest talrige organisme på jorden. Forskere mener, at der findes ca. 10 gange så mange bakteriofager på jorden, som der findes bakterier. Det svarer til ca.  $10^{31}$  bakteriofager - altså et ettal efterfulgt af 31 nuller. Det er omtrent en milliard gange flere bakteriofager, end der er stjerner i det observerbare univers. Der er derfor god grund til at tro, at der findes en bakteriofag, der er god til at bekæmpe en hvilken som helst af de uønskede bakterier – tricket er bare at finde den rigtige i mængden.

## Ikke alle bakteriofager er lige gode

Selvom der er nogle bakterier, som vi gerne vil af med, så er der også en masse bakterier, som vi er afhængige af. For eksempel benytter mejerier bakterier til at lave mælk om til yoghurt, disse gode bakterier er det, der giver yoghurt dens smag og konsistens og de kan samtidig være gode for vores

mave. Men der findes også bakteriofager, der inficerer disse gode bakterier. Kommer en af disse bakteriofager ind i mejeriet, kan den slå de gode bakterier ihjel og betyde at mejeriet i stedet for yoghurt ender op med rådden mælk – knap så lækkert og et værre madspild, der ikke er godt for miljøet eller mejeriets bundlinje.

Nogle bakteriofager indeholder også toxiner eller virulens gener, der kan være skadelige for mennesker eller miljøet. Derfor har jeg i min ph.d. sekventeret DNA'et på alle de bakteriofager, som jeg har fundet. Det betyder, at jeg finder ud af rækkefølgen (sekvensen) af de baser, som bakteriofagens DNA består af. Dette kan jeg bruge til at finde frem til, hvilke gener bakteriofagen har og på den måde finde ud af en masse om, hvad denne bakteriofag kan gøre og hvordan den "virker". Alt dette kan benyttes til at udvælge de bakteriofager, der er bedst at bruge til at slå en bestemt uønsket bakterie ihjel uden at skade de gode bakterier unødigt eller risikere at skade mennesker og miljø.

I min ph.d. testede jeg også, om jeg faktisk kunne bruge de bakteriofager, som jeg har fundet til at bekæmpe to bakterier (*Pectobacterium atrosepticum* og *Dickeya solani*), der forårsager sygdommene blødråd og sortbensyge i kartofler. Og det lykkedes, kartofler behandlet med bakteriofager, fik deres symptomer reduceret med over 60% sammenlignet med kartofler, der ikke fik en bakteriofag behandling.

Mit ph.d.-projekt bringer os et skridt tættere på at finde ud af, hvordan vi pålideligt, effektivt og sikkert kan benytte bakteriofager til at behandle sygdomme og reducere madspild. Men der er stadig mange spændende ting at lære omkring, hvordan bakteriofager og bakterier lever sammen og bekæmper hinanden, så arbejdet fortsætter. Næste skridt er nu at se, om vi kan tage de positive resultater fra laboratoriet og overføre dem til sygdomsbekæmpelse på marker og hospitaler.