

Nathalie Nina Suhr Eiris Henriksen, Ph.d.

Kunsten at lære hvad bakterier snakker om

'Small talk' der kan ses

Natten sænker sig og en lille, veludhvilet blæksprutte forlader sit skjulested for at begive sig ud på jagt. Det passer den godt, fordi i nattens mørke kan den lettere gemme sig for sit bytte og fjender der ligger på lur – og dog. For selvom solens kraftige stråler er forsvundet, så afslører månens bløde skær tydeligt den lille buttede blækspruttes silhuet på havets bund. Men det holder ikke den lille sprutte tilbage for at bevæge sig ud – for den ifører sig en forklædning – som ville gøre de fleste misundelige. For hvad er den bedste kamuflage i lys? Lys selvfølgelig. Den er nemlig udstyret med et unikt lysorgan på undersiden af kroppen og når disse lyser op, så kaster den ikke en skygge på bunden. Selvom blæksprutter er temmelig intelligente, så er det faktisk en helt anden og måske vores jordklodes mest primitive organisme som kan tage æren for at skabe dette værdifulde lys: Bakterier.



Den hawaiianske 'bobtail' blæksprutte (venstre) er mindre end din tommelfinger og lever lykkeligt sammen med selvlysende bakterier (til højre), der bor i et organ på blækspruttens underside. Bakterierne snakker sammen ved hjælp af små molekyler, og derved bliver de enige om at lave lys, som hjælper blæksprutten til at kamuflere sig i måneskinnet når den skal jage bytter og gemme sig for fjender. Fotos fra [iStock](#) af David Slater og [Microbiotests](#).

Disse bakterier, alle tilhørende samme art, producerer kun lys, når deres antal når en bestemt tærskelværdi. Dette giver anledning til et interessant spørgsmål, da bakterier nu engang ikke har øjne: Hvordan er det, at de enkelte bakterier ved, hvornår der er tilstrækkeligt med dem til at begynde lysproduktionen? Svaret er, at de snakker sammen. Evnen til at kommunikere er ikke forbeholdt dyr, men gælder også for bakterier. De benytter sig dog ikke af lyd, men derimod af kemiske molekyler, som vi kalder *sekundære metabolitter*. De selvlysende bakterier anvender f.eks. *sekundære metabolitter*, kaldet homoserin laktoner, til at koordinere deres adfærd baseret på størrelsen af bakteriegruppen. Mens det er almindeligt kendt, at bakterier kan kommunikere inden for deres egen art, rejser et nyt spørgsmål sig: Kan de også kommunikere med andre der ikke ligner dem? Dette var formålet med mit Ph.d.-projekt.

Det er vigtigt at kende klodens herskere

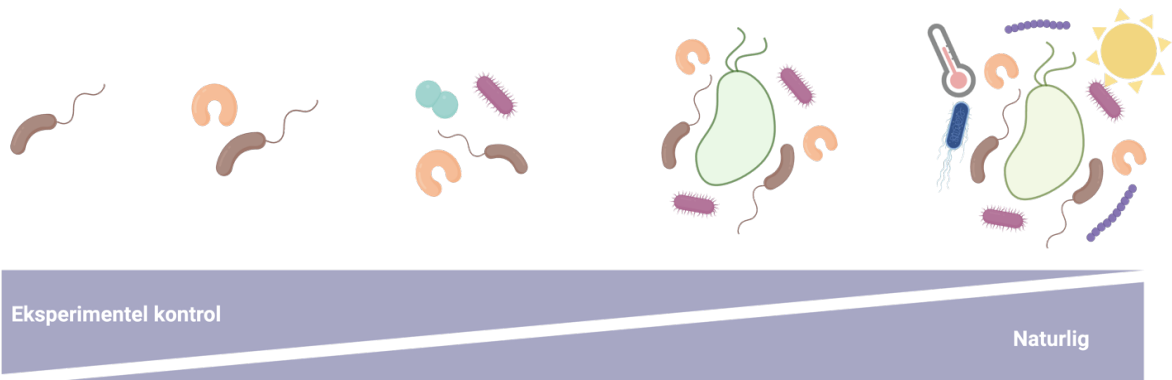
Hvad har bakterier så lige at gøre med dig? Det korte svar er: Alt. Det lange svar er, at med en overflod på 5×10^{30} bakterier på planeten¹, udgør de en biomasse der overstiger alle dyr tilsammen. Vi bør derfor ikke undererkende deres tilstedeværelse. De findes alle steder, fra dybhavet til ørkenenerne, og ja, du er også smurt ind i dem fra top til tå. Faktisk kan man påstå at du er mere bakterie end menneske,

¹ eller 500.000.000.000.000.000.000.000.000.000.000.000.000.000.000.000.000.000.000 bakterier

for tæller man alle de celler der i din krop, består du groft set kun af 10% menneske celler, resten er bakterier, og det skal du faktisk være glad for. For bakterier er den "usynlige ryggrad" for alt liv på jorden. De er en fundamental brik for vores næringsstofkredsløb (f.eks. kvælstof) og for din evne til at fordøje mad. Det er vigtigt at forstå at fordi vi, naturligvis, kun har erfaringer med det niveau vi selv lever på, kommer vi nemt til at tro at det er på det niveau at alle kræfter og processer foregår. Men det er ikke hele sandheden. På en måde er vi mennesker blot gæster på bakteriernes planet. Derfor er det vigtigt at vi forstår disse væsner, helt bogstaveligt talt, for hvis vi forstår hvad bakterier snakker om, og med hvem, så har vi måske muligheden for ikke bare at forstå hvad de laver, men måske at snakke med. Men det kræver selvfølgelig at vi lærer at forstå deres sprog og overhører under de rigtige forhold. Det kræver kreativitet og viden om hvem vi har med at gøre.

Det er et spørgsmål om koncentration og dette rette miljø for at forstå bakterierne

Så hvad ved vi om disse klodens egentlige herskere? Grundlæggende er bakterier encellede organismer og der findes ustyrlig mange arter af dem i alle former og farver. De kan producere en hel palette af molekyler, herunder de såkaldte *sekundære metabolitter*. Navnet "sekundære" bruger vi, fordi bakterier ikke er afhængige af dem for at overleve, men de gør livet sjovere for bakterierne, f.eks. homoserine laktonerne som du hørte om tidligere. Men du har måske også stiftet bekendtskab med en anden type *sekundær metabolit*, antibiotika, hvis du har haft en bakterieinfektion som en blærebetændelse. Antibiotika fungerer som et dødbringende våben mod bakterier, da det ødelægger livsvigtige funktioner i cellen. Men det interessante er at det måske kun er tilfældet når vi administrer antibiotika i de unaturlige høje koncentrationer som vi bruger under behandling. Overraskende nok så viser eksperimenter nemlig at når bakterier udsættes for lavere koncentrationer af antibiotika, end dem vi bruger i behandlinger, dør bakterier ikke nødvendigvis. I stedet for begynder de f.eks. at kommunikere og samarbejde om at ændre deres omgivelser – ligesom med de selvlysende bakterier. Dog er disse eksperimenter ofte udført under kunstige forhold i sterile laboratorier, hvor bakterierne er taget ud af deres naturlige miljø og sat ind i forenklede omgivelser. Dette har været nødvendigt, fordi i naturen er det som at finde en nål i en høstak at lokalisere bakterierne og deres molekyler. Desuden er der så mange ukendte faktorer i naturen. For at forstå, hvem bakterierne taler med og om hvad, må vi undersøge deres samtaler så tæt på deres naturlige miljø som muligt, men samtidig bevare muligheden for at kunne skelne mellem alle de kemiske samtaler som finder sted på samme tid i naturen. Dette er en udfordrende balance, men om ikke andet nødvendigt at udforske.



Bakterier kan undersøges på forskellige måder. En tilgang er at isolere en enkelt bakterie i laboratoriet, hvor kontrol er lettere, men betingelserne ikke afspejler bakteriens naturlige miljø. Modsat, kan man undersøge bakterien direkte i naturen, men dette kan gøre det vanskeligere at skelne mellem forskellige bakterier. Figuren er lavet med biorender.com.

Hvordan lærer man hvad bakterierne snakker om?

I mit Ph.d.-projekt udviklede jeg og brugte jeg bakterie systemer som skulle være så tæt på bakteriernes naturlige oprindelse uden at opgive den eksperimentelle kontrol, for at finde ud af hvem en bakterie som bruger et molekyle til at snakke med, snakker med. Som tidligere nævnt findes der utrylrigt mange bakterier og molekyler, så jeg fokuserede på en enkel bakterie, *Phaeobacter inhibens*, og en enkel metabolit som den kan producere, Tropodithietic acid (TDA). Hvad der er interessant ved denne bakterie, er den lever sammen med mikroalger, som fungerer som planter ved at absorbere CO₂ og omdanne det til sukker og ilt ved hjælp af sollys. TDA fungerer som et antibiotikum, og ved unaturligt høje koncentrationer har man observeret at bakterier, som normalt ville være skadelige for algen og er fjernt beslægtet med bakterien der producerer TDA, dør. Men vi ved ikke hvad der sker når TDA er til stede i naturlige koncentrationer.

For at finde ud af det oprettede jeg mit eget økosystem ved at give algen det nødvendige lys for dens overlevelse. Dette skabte en naturlig fødekilde for bakterierne, da sukkeret produceret af algen fungerer som deres mad. For at forstå denne kommunikation nærmere, indførte jeg to scenarier. I det ene tilføjede jeg bakterien med evnen til at producere TDA, mens jeg i det andet tilføjede den samme bakterie, hvor denne evne var fjernet ved genmanipulation. Dette tillod mig at afgøre, om de observerede effekter skyldtes TDA-kommunikation eller andre faktorer.

Gennem tidsmæssige observationer af de to økosystemer kunne jeg bruge forskellige teknologier som DNA-sekventering og kemisk analyse til at prøve at identificere tilstedeværelsen af bakterier, alge og molekyler. Dette gav mig indsigt i, hvordan bakterierne reagerede på tilstedeværelsen af TDA under naturlige forhold.

Gennem min økosystemtilgang identificerede jeg at de bakterier, der viste reaktioner på TDA-signalet er de nærmeste slægtninge til TDA-producenten. Dette blev klart, da disse bakterier gradvist forsvandt over tid fra det økosystem, hvor jeg startede med at introducere en TDA-producerende bakterie. Overraskende forblev de andre bakterier upåvirkede af tilstedeværelsen af TDA. Denne observationsmæssige forskel kan sandsynligvis forklares ved at i naturen er det ofte sådan, at jo tættere beslægtede organismer er, desto mere ligner de hinanden i deres genetiske sammensætning, hvilket kan betyde at de har fælles egenskaber og lighed i kommunikationssystemerne, og dermed mere sandsynligt at bakterierne forstår hinanden og dermed deltage i "samtaler".

Kan vi snart snakke med bakterierne?

Hvad er næste skridt? Vi står stadig overfor udfordringer med at forstå, hvad bakterier "snakker" om. I løbet af min Ph.d.-forskning opdagede jeg, at det var vanskeligt at måle molekylerne i mine egne skabte økosystemer. Jeg havde svært ved at identificere, hvilke modsvarende molekyler andre bakterier eventuelt producerede. Derfor er der stadig behov for at optimere vores metoder til præcis måling af de molekyler, som bakterierne producerer. Ud over at mine resultater har bidraget til at fastlægge rammerne for at forstå bakteriers sprog, har min forskning positive konsekvenser for anvendelsen af *Phaeobacter inhibens* som probiotika i fiskeopdrætsindustrien. *Phaeobacter inhibens* har længe været ønsket som probiotika på grund af dets produktion af TDA, som bekæmper bakterier, der forårsager sygdomme hos opdrættede fisk. TDA viser sig at være effektivt mod disse sygdomsfremkaldende bakterier, hvilket kan reducere behovet for store mængder antibiotika i havbrugsindustrien og dermed mindske risikoen for udvikling af antibiotikaresistens i miljøet.

Mine resultater indikerer, at administration af *Phaeobacter inhibens* sammen med mikroalger er en sikker praksis, da alger og andre naturligt forekommende bakterier ikke påvirkes negativt af denne

kombination. Dette åbner op for en bæredygtig metode til at forhindre sygdomme hos opdrættede fisk uden at påvirke det omgivende miljø.

Naturen er kompleks og det bliver svarene også

Min forskning har overordnet set skabt flere spørgsmål end svar. Da jeg indledte min Ph.d.-rejse, forestillede jeg mig, at jeg ville ende med at kunne præsentere enkle og klare svar på den komplekse problemstilling: hvem snakker bakterierne med og om hvad? Men rejsen har gjort mig langt klogere. Naturen er ikke simpel, og derfor er svarene til biologiske problemstillinger sjældent simple. Det gør det dog udfordrende at være forsker når vejen til svarene, eller selve svaret, ikke er ligetil. Inden for mit felt, siger vi ofte, at ca. 90% af vores resultater er negative, hvilket betyder, at de ikke har givet et svar. Det kan skyldes, at vores metode ikke fungerede som forventet, eller at resultaterne modsiger andre fund. Denne virkelighed er frustrerende, også fordi det er vanskeligt at formidle en god historie om negative resultater. Ikke desto mindre er det afgørende at dele disse resultater. Som forsker er mit mål at søge sandheden og dele resultaterne, uanset konsekvenserne eller udfordringerne ved dette.

Bakterier kommunikerer for at løse deres problemer og det samme skal mennesker

Min forskning udgør et klassisk grundforskningsprojekt. Der er så meget der er udforsket og der er meget, vi ikke forstår, specielt i mikroorganismernes univers. Vi befinder os dog på vejen mod en opdagelsesrejse, og for enden af denne venter belønningen i form af ny viden. Denne viden åbner dørene til nye muligheder; muligheder for at tackle nogle af vores planets mest presserende udfordringer. Jeg er overbevist om, at for at håndtere store problemer som klimaforandringer og globale pandemier er det afgørende at forstå og kende til de små, oversete aktører: mikroorganismene. Jeg håber I vil give mig muligheden for at komme op på scenen og dele, for de fleste personer, bakteriernes hemmelige verden, som vi alle er afhængige af. Jeg er overbevist om at vi ikke kun kan løse vores planets problemer med viden, men at det også kræver at vi kommunikerer og samarbejder. Ligesom bakterier løser deres udfordringer ved at snakke sammen. På den måde er vi slet ikke så forskellige fra hinanden.