



// Fra lille lort til big data

Teskeer og tilfældigheder

Juleaftensdag 1993 sad jeg i en barak på Statens Serum Institut på Artillerivej med en teske i hånden og ventede tålmodigt. I buret foran mig pilede en hvid laboriemus rundt og stak indimellem sin snude i vejret for at vejre, om jeg mon havde mere mad til den. Jeg håbede, at musens tarmindehold snart ville manifestere sig som efterladenskaber, og sad klar med skeen for at indsamle dem.

Der var ikke andre end mig og musene i barakken. De hvide kitler hang på knagerne i det ramponerede vindfang, og når man trådte ind i den gammeldags gnaverstald, mødte dunsten af dyrehandel næseborerene. Musen tog sig god tid, så jeg havde rig mulighed for at falde i staver. Og pludselig så jeg mig selv udefra. I et glimt ramte det absurde i situationen mig: Hvem i alverden vælger at bruge sin juleferie på at samle muselort ind med en teske?

Eksperimentet, som var en del af mit ph.d.-arbejde, startede i den anden ende af musene. Inden forsøget havde jeg givet dem sukkervand med uskadelige colibakterier af arten *Escherichia coli* i en lille pipette, som de kunne slikke af. Jeg ville se, hvor hurtigt colibakterierne delte sig inde i musenes tarm. Derfor indsamlede jeg deres ekskrementer på fastlagte tidspunkter. For hvert opsamlings tidspunkt ville jeg undersøge antallet af colibakterier i lortene og regne ud, hvor hurtigt bakterierne havde delt sig inde i tarmen.

Indimellem er det nødvendigt for forskere at studere laboriemus for at forstå, hvordan bakterier lever i tarmen. Når vi laver kostforsøg, kan vi styre, hvad der kommer i musenes foder. Men det er meget svært at styre 100 %, hvad mennesker spiser.

// Tek Image/Science Photo Library

Jeg kom glad hjem til jul. Musene leverede tilstrækkeligt med små brune efterladenskaber til, at jeg kunne komme videre med forsøget som planlagt.

Mit arbejde i barakken med musene hører til det, vi kalder for grundforskning. Her beskriver, analyserer og afdækker forskere, hvordan tingene hænger sammen uden nødvendigvis at sigte efter at løse et konkret problem. Der sker bare meget ofte det med grundforskning, at det giver os indsigter, som på den længere bane faktisk løser nogle af menneskehedens vigtigste problemer. Men den jul vidste jeg endnu ikke, at det forskningsfelt, som jeg mere eller mindre tilfældigt var havnet i, var på vej mod en slags revolution.

I de gode gamle dage

Sammen med sukkervandet fik musene en hel masse bakterieceller fra samme kultur. De fleste mennesker forbinder nok kultur med museer og teatre, men for en mikrobiolog er der altså tale om en masse ens bakterier. Kultur betyder da også "det dyrkede", og det er lige præcis det, som mikrobiologen gør: dyrker sine bakterier i laboratoriet og ender med en kultur. Typisk starter mikrobiologen en kultur ved at pøde en næringsholdig suppe med nogle få bakterieceller. Når bakterierne slipper løs i suppen, deler de sig igen og igen. Til sidst ender suppen som en grumset, snotagtig væske med millioner eller endda milliarder af efterkommere af de første bakterier.

Dengang jeg som ph.d.-studerende lavede forsøg med musene i barakkerne, havde vi ikke særlig mange redskaber at gribe ud efter for at undersøge, hvor ofte bakterierne delte sig. Som regel benyttede vi såkaldt optisk densitet, som vi i det daglige bare forkorter til OD-måling. Det er en nem måde at følge antallet af bakterier i en kultur over længere tid. Teknikken er stadig helt almindelig i de fleste laboratorier og går ud på at sende en lysstråle igennem kulturen. Vi måler, hvor meget lyset spreder sig på vejen, og ser – med andre ord – hvor gennemsigtig kulturen er.

Jo flere bakterieceller der bryder lyset, jo højere er den optiske densitet. Efterhånden som bakterierne formerer sig i kulturen, kan vi med OD-målingerne følge antallet af bakterier over tid, og det leder os frem til, hvor ofte de deler sig. Hvis fødevareproducenter og læger har et godt bud på, hvor hurtigt madfordærende eller sygdomsfremkaldende bakterier deler sig, kan de bedre forudse, hvornår en madvare bliver fordærvet, eller hvor lang tid der går, fra vi bliver smittet, til vi bliver syge.

En anden og mere besværlig måde at tælle bakterier på er at sprede sin kultur ud over en agarplade. Agar findes i rødalger og visse typer tang og danner en slags gelé. Den geléagtige masse minder om det øverste lag i en oksekødssuppe, der er kogt med ben i, og som efterfølgende står og størkner i køleskabet. Hvis vi fortynder kulturen tilstrækkeligt, ligger bakterierne med god afstand til hinanden på agarpladerne. Her finder de næring, som de kan leve af, og typisk lader vi



Man kan ikke se en enkelt bakterie med det blotte øje. Men hvis man lader den dele sig natten over på en agarplade med næring, vokser den til en synlig koloni.

// SomprasongWittayanupakorn/Shutterstock

dem stå natten over, eller indtil hver enkelt af dem har dannet en hel lille koloni af bakterier, der er synlig for det blotte øje.

Næste morgen kan man tælle kolonierne og regne baglæns for at finde ud af, hvor mange bakterier den oprindelige og ufortyndede kultur indeholdt. Det er både bøvlet og langsommeligt, men det virker. Og mikrobiologer dyrker ofte levende bakterier på agarplader for at finde frem til bakterieindholdet i prøver fra mad, vand, jord, spyt, tarm, eller hvad de nu ellers er i færd med at undersøge.

Flere og flere og flere

En muselort er som bekendt ikke gennemsigtig, så prøverne fra musene i mit juleforsøg egnede sig ikke til OD-metoden. Selv hvis jeg fortyndede dem, ville opløsningen stadig indeholde alt for meget snavs, som kunne forstyrre lysets spredning. Og selv hvis jeg på en eller anden måde kom af med snavset, ville det ikke være muligt at se forskel på de tilførte colibakterier og alle mulige andre bakteriearter fra musens tarm med OD-metoden.

Jeg måtte altså gå den lange vej og fortynde efterladenskaberne i saltvand og dernæst sprede opløsningen ud på agarplader. Men det løste ikke problemet med at skille skidt fra kanel, for alle mulige andre tarmbakterier fra musen ville gro side om side med de tilførte colibakterier. Og der er mange forskellige arter af bakterier i sådan en musetarm. Rigtig mange. Jeg havde derfor brug for et benspænd til at stoppe væksten af de forstyrrende kolonier på agarpladen. Eller to faktisk.

Heldigvis findes der agarplader med en sammensætning af næring og tilsætningsstoffer, som kun tillader vækst af bestemte typer bakterier. På den måde kunne jeg i en vis udstrækning styre, hvilke bakteriearter der voksede frem på pladerne. Næste stopklods for de uønskede kolonier lå også i agaren. Colibakterierne var nemlig resistente imod et bestemt antibiotikum,

som jeg tilsatte agarpladerne. Med antibiotikummet blokerede jeg væksten af andre colibakterier end dem, jeg netop ville tælle.

Prøverne fra klokken 11:00 juleaftensdag resulterede i cirka 10 bakteriekolonier på agaren, klokken 13:00-prøven gav ophav til omkring 40 kolonier, og klokken 15:00-prøven gav anledning til hele 160 kolonier. Bakterierne havde altså delt sig cirka en gang i timen inde i musens tarm, og fordoblingstiden var dermed en time. Vi kalder det også generationstiden – og det er et ganske vigtigt begreb for os mikrobiologer, når vi skal beskrive væksten af en bakteriekultur.

En times fordoblingstid lyder måske ikke af meget. Men prøv lige at regne videre: Hvis bakterierne fortsatte med at dele sig i samme tempo, ville det resultere i 167 millioner bakterier efter bare 24 timer. Efter yderligere 48 timer ville der være mere end tusind billioner. Et ganske stort tal, som vi for nemheds skyld bare kalder "ti i femtende" og skriver som 10^{15} . Altså et 1-tal med 15 nuller efter. Så mange bakterier kan der slet ikke være i en lille mus. Heldigvis stopper bakterierne med at dele sig så ofte, når først de når et vist antal og skal konkurrere med hinanden om næring i musens tarm.

Snapshot af mikrolivet

I 1980'erne og 1990'erne talte alle mikrobiologistuderende bakteriekolonier på agarplader. Det er nok fair at sige, at det ikke er verdens mest spændende beskæftigelse, men efterhånden dukkede der heldigvis nye metoder op. Allerede i 1970'erne lagde den danske læge og molekylærbiolog Ole Maaløe grundstenene til molekylærbiologisk forskning i Danmark. Siden har han fået sin egen sidegade i København, der bærer navnet Ole Maaløes Vej og huser flere forskellige institutter og centre for biologisk forskning.

Molekylærbiologi handler om livets molekyler og zoomer ind på de bittesmå byggesten, der danner maskineriet i en levende celle. Et af de vigtigste af dem er DNA, som udgør arvematerialet hos alle levende



væsner fra mennesker til egetræer og colibakterier. Selv om DNA efterhånden er et velkendt begreb fra tv-serier om *true crime*, kriminaltekniske rapporter og genetiske tests, er det faktisk en relativt ny opdagelse. Amerikaneren James Watson og englænderen Francis Crick beskrev DNA-molekylet første gang i 1953 og leverede dermed hovednøglen til hele molekylærbiologien. Ni år efter modtog de Nobelprisen for deres opdagelse.

I Danmark brugte Maaløe den nye viden om livets molekyler i sine studier af colibakterier og gjorde nogle helt centrale opdagelser om bakteriers vækst. Han vidste, at bakterier formerer sig ved celledeling. En bakteriecelle vokser sig større og større, inden den til sidst "brækker over" i to nye celler. Men inden den når så langt, må bakterien først producere nok biologiske byggesten til at danne to nye celler. Byggestenene er især proteiner. De små maskiner inden i bakteriecellen,