

Syrestress gener i *Giardia lamblia*

Anders Johansson

Giardia lamblia, också känd under namnen *Giardia intestinalis* eller *Giardia duodenalis*, är en parasit som fäster sig i tunntarmen. Där orsakar den diarré och försvårar tarmens upptag av näringsämnen. Den förekommer främst i utvecklingsländer utan avlopp då dess primära infektionsväg är fekal-oral. Utbrott händer också i mer utvecklade länder, bland annat i Bergen, Norge 2004. Parasiten har en tvåstadig livscykel, först som cysta, en liten rund boll inte större än 7-10 µm i diametern med en tjock cystvägg som gör att den kan leva månader utan för en värd så länge som miljön är fuktig. När ett värdjur tar upp cystan och den hamnar i magsäcken så börjar den sura miljön i magsäcken att lösa upp cystvägen och päronformade parasiter kommer ut ur cystan i tunntarmen och använder sig av 8 stycken flageller för att simma igenom slemmet i tunntarmen för att sätta sig på tunntarmsceller med en sugkopp på undersidan av parasiten. Parasiterna är 12-15 µm långa och är 5-9 µm breda.

Parasiten är encellig och eukaryot, det vill säga att cellen består av bara en cell och att den är av den mer avancerade celltypen. Alla organismer som består av flera celler är eukaryota celler. *Giardia* tros vara en tidig eukaryot cell och det är flera organeller inuti cellen som en eukaryot cell generellt sett har, men som *Giardia* saknar eller har en enklare variant av. Den viktigaste saknande organellen är mitokondrien. I en vanlig cell så används den till att skapa energi till hela cellen. Det är tack vare att *Giardia* saknar eller bara har delar av olika organeller som den anses vara tidigt eukaryot. Det är detta som gör *Giardia* intressant att studera då den kan berätta om hur eukaryoter uppstod samt hur de olika organellerna faktiskt evolverade och vad de var från början.

Det finns mycket att studera om *Giardia* då det är mycket som är okänt. Vi vet till exempel inte hur den orsakar diarré, vi vet att parasiten inte utsöndrar några gifter men annars så är mekanismen helt okänd. Vi vet inte heller vad exakt den får ut av att sitta på epitelcellerna i tunntarmen. Det finns flera antibiotika som fungerar men den mest effektiva och populära klassen nitroimidazole vet man inte exakt hur den fungerar. Den bryts ner i komponenter men om det är dessa komponenter eller om dem bryts ner igen och det är dessa komponenter som är giftiga har man ingen aning om. Till råga på allt så har det börjat utvecklas motståndskraftiga parasiter. Vad man däremot vet är att vi har en någorlunda koll på metabolismen, delvis genom att studera *Giardia* men också andra liknande parasiter. Ett genomprojekt har kartlagt hela genomet (<http://giardiadb.org>) så de flesta gener är kända, man har också mätt hur mycket varje gen är uttryckt under olika förhållanden på flera olika sätt.

Vi jämförde uttrycket av gener som var upp-reglerade av syrestress samt när de satt på CaCo-2 celler vilket är en typ av humana celler som liknar tunntarmsceller. Vi fann att flera gener som tillverkar energi i parasiten var uppregraderade samt flera skyddsproteiner. Vi fann också att *Giardia* parasiter i ett medium som syre och metaboliskt stressande faktiskt överlever längre om de sitter fast på CaCo-2 celler. Så cellerna skyddar dem på något sätt. Vi skapade en trolig kemisk reaktions karta över hur parasiten borde skydda sig mot syre och vi fokuserade på en del av kartan, thioredoxin och thioredoxin reduktas. Vi skapade parasiter som överuttrycker dessa gener och testade om de var mindre känsliga för syre samt om de var mer känsliga för antibiotika. Svaret visade sig vara nej i båda fallen.