

Inficerede fluekadavere virker meget tiltrækkende på fluehanner, som forsøger at parre sig med de døde fluer. Herved inficeres hannerne med svampesporer, og cyklussen kan fortsætte.

Foto: Filippo Castelucci



DRÆBERSVAMP GØR FLUER NEKROFILE

Om forfatteren

Af Kristian Sjøgren,
videnskabsjournalist.
ksjoegren@gmail.com



**DANMARKS FRIE
FORSKNINGSFOND**
INDEPENDENT RESEARCH
FUND DENMARK

Artiklen er sponsoreret af Danmarks Frie Forskningsfond | Natur og Univers.

Danmarks Frie Forskningsfond dækker alle videnskabelige hovedområder og uddeler hvert år godt 1 mia. kr. til forskningsprojekter baseret på forskernes egne ideer. Danmarks Frie Forskningsfond består af 84 anerkendte forskere udpeget på baggrund af deres høje faglige kompetence. Formand for Danmarks Frie Forskningsfond | Natur og Univers er professor ved Københavns Universitet, Henrik Grum Kjærgaard. Læs mere på www.dff.dk

En særlig svampeart nøjes ikke bare med at slå fluer ihjel. Den får dem til at udskille duftstoffer, så hanfluer flokkes om ligene for at parre sig med dem. Gør de det, betyder det samtidig en dødsdom seks dage senere, når svampen gør dem til zombie-fluer.

Der findes i naturen organismer, som er så skræmmende, at der end ikke skal pyntes på historien for at få selv Alfred Hitchcock til at gyse. Nej, vi taler ikke om hajer, dræberbier eller fugle, men om parasitsvampe, der overtager værtens krop, slår dyret ihjel og samtidig udskiller duftstoffer, der tiltrækker andre dyr, som oplever en uimodståelig trang til at parre sig med liget.

Heldigvis angriber parasitsvampene ikke mennesker, men insekter, og forskere fra Københavns Universitet

er med helt fremme i forskningen i forståelsen af, hvordan en svamp kan gøre fluer nekrofile, selvom det i praksis er et selvmord. Det hele lyder måske som en god (røver) historie, men der er faktisk en mening med det hele, og forskningen i dræbersvampenes angreb på stuefluer kan få praktisk betydning indenfor forskellige områder, hvor hygiejne er i højsædet.

»Forståelsen af denne fascinerende biologi kan benyttes inden for blandt andet bekæmpelse af skadedyr. Man kan forestille sig, at man i forbindelse med fødevare-

produktion eller på hospitaler ikke er interesseret i tilstedeværelsen af fluer, der kan være smittespredere af mere end 100 forskellige sygdomsfremkaldende mikrober. Ved at forstå, hvordan parasitten tiltrækker og slår fluerne ihjel, kan vi måske genskabe det i fluefælder, som kan benyttes på steder, hvor man gerne vil minimere mængden af fluer, for eksempel på mere primitive hospitaler og lægeklinikker, hvor fluer kan være et kæmpe problem,« forklarer lektor Henrik Hjarvard de Fine Licht fra Institut for Plante- og Miljøvidenskab ved Københavns Universitet.

Helt speciel type af svampe inficerer insekter

Naturen er fyldt med eksempler på, at parasitter ikke blot er i stand til at inficere en værtsorganisme, men faktisk også kan tage styringen med organismens krop. Formålet med adfærdsmanipulationen er oftest at øge parasittens muligheder for at sprede sig til nye værter.

Henrik Hjarvard de Fine Licht forsker i parasitiske svampe af slægten *Entomophthora*, som har udviklet sig til at snylte på insekter. *Entomophthora* er særligt interessant, fordi svampen meget tidligt i den evolutionære historie blev udspaltet fra svampenes livstræ.

Der findes i dag to store grupper af svampe. Til den ene gruppe hører blandt andet champignoner og andre lignende svampe (*Basidiomycota*), mens der til den anden gruppe (*Ascomycota*) hører de svampe, som for eksempel bruges som gær til bagning og i ølbrygning. *Entomophthora* tilhører en tredje og mindre gruppe af alle mulige mærkelige svampe med livscyklusser, der ikke minder om noget andet.

»*Entomophthora* er speciel, fordi den ikke lever andre steder end i insekter. Forskellige arter inden for *Entomophthora* angriber forskellige insekter, men de er alle sammen meget specialiserede. Vi studerer som eksempel én, der kun angriber stuefluer, mens andre angriber bananfluer eller bladlus,« forklarer Henrik Hjarvard de Fine Licht.

Man kunne fristes til at tro, at denne slags bizarre dræbersvampe kun findes i mørke jungler i Centralafrika og slet ikke i lille, trygge Danmark, men faktisk findes de over alt, hvor der er fluer. Henrik Hjarvard de Fine Licht arbejder selv med en art af *Entomophthora*, som han har fundet og isoleret fra en syg flue i en kostald i Slangørup.

Inficerer alle dele af fluen

Når den parasitiske svamp skal inficere en flue, skal den først lande på værtsdyret. Når det er

Om forskeren

Henrik Hjarvard de Fine Licht har altid haft en passion for interaktionen mellem insekter og svampe. Tidligere arbejdede han med interaktioner mellem myrer, termitter og svampe. Både myrer og termitter er kendt for at leve i symbiose med svampe, som de dyrker i svampehaver og passer godt på. Det er godt for svampene, der bliver passet og plejet, og det er godt for myrerne og termitterne, der på den måde har adgang til føde hele tiden.

For ti år siden ændrede Henrik Hjarvard de Fine Licht dog sin forskningsinteresse i retning af insektpatologi, og hvordan parasitter påvirker insekters adfærd. Passionen er i dag drevet af et ønske om at forstå principperne indenfor evolutionær økologi og samspillet mellem organismer. Det handler om at forstå parasitternes tilpasning til den enkelte vært, og hvorfor de ikke bare kan inficere alle mulige arter. Ydermere ønsker Henrik Hjarvard de Fine Licht at forstå de parasitiske svampes komplekse livscyklus, hvor nogle ud over at kunne inficere fluer og slå dem ihjel også kan leve andre steder.

Henrik Hjarvard de Fine Licht er uddannet i biologi fra Københavns Universitet og skrev også sin ph.d.-afhandling i evolutionær biologi ved universitetet. Efterfølgende blev han ansat som postdoc ved



Henrik Hjarvard de Fine Licht indsamler fluer i en stald for at undersøge dem for parasitiske svampe. Op til 95 % af de indsamlede fluer kan være smittet. Foto: Anje Wynns.

universitet i Lund i to år, hvorefter han vendte hjem til Københavns Universitet igen til først en stilling som postdoc, derefter adjunkt og nu lektor.

sket, begynder den langsomt at vokse sig ind gennem den skal, der omgiver fluens indre. Insekters kredsløb består af en blodlignende væske, der kaldes hæmolymfe, og i hæmolymfen vokser parasitsvampen på en helt bestemt måde, så den ikke bliver genkendt af fluens immunforsvar. Svampen danner meget snedigt ikke nævneværdige cellevægge, fordi immunforsvaret er i stand til at genkende proteiner på overfladen af cellevæggene. Derfor kan de vokse næsten helt uforstyrret og sprede sig til alle dele af fluen.

Samtidig med at svampen vokser, begynder den at suge næring ud af fluen. Fluens sult, og jo mere den spiser, des mere vokser

parasitten inde i den. Efter seks dage findes svampen i alle dele af fluen.

Ved solnedgang på den sjette dag efter inficeringen tager svampen kontrol over fluen. Fra at være en masse enkelte celler begynder svampen at danne lange tråde, såkaldte hyfer, hvormed den manipulerer fluens adfærd. Den får den for det første til at kravle højt op i vegetationen eller i loftet i stalden. På det tidspunkt er fluen tydeligt syg, og den groteske ende på dens liv er også nært forestående. Svampen har spist næsten alt inden i fluen bortset fra lidt muskler og nerver. Nerverne og cellerne i hjernen er dog dramatisk infiltreret af parasittens lange hyfetråde.



**DANMARKS FRIE
FORSKNINGSFOND**
INDEPENDENT RESEARCH
FUND DENMARK



Flue inficeret og dræbt af parasitisk svamp. Man ser tydeligt svampesporer som hvidt pulver der trænger ud gennem pladerne i fluens ydre skelet. Svampen er nu klar til at inficere en ny flue, der kommer for tæt på liget.

Foto: Filippo Castelucci

Efter fluen er kravlet op i toppen af vegetationen eller i loftet af kostalden, tvinger parasitten fluen til at suge fast i underlaget med munddelene. Idet den gør det, vokser svampen ud af munden på fluen, griber fat i underlaget og binder derved fluen fast, så den ikke kan

komme væk igen. Benene låses også fast i en positur, så de holder fast i underlaget.

»Fluen er på dette tidspunkt knap nok levende, og vi kalder dem for zombie-fluer,« siger Henrik Hjarvard de Fine Licht.

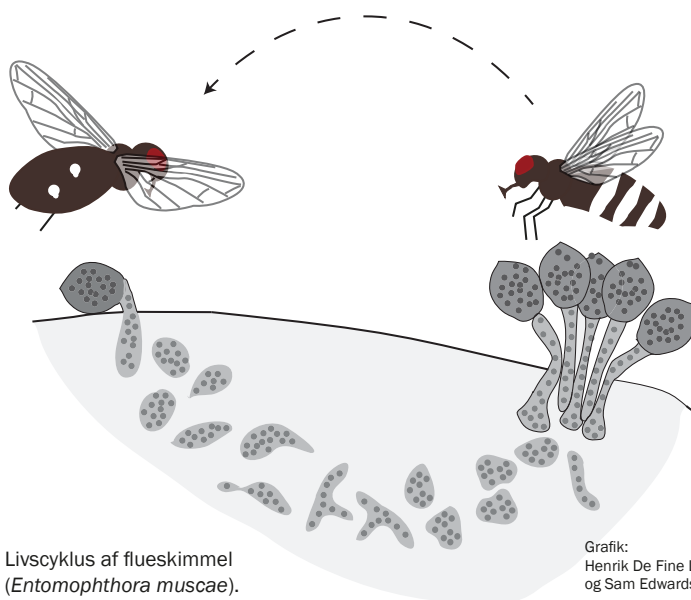
Skyder svampesporer ud i omgivelserne

Det næste skridt i dødsdansen mellem parasit og flue er, at parasitten får fluens vinger til at blive spredt ud i flyvepositur. Normalt sidder vingerne ned langs med bagkroppen, men parasitten vil det anderledes og tvinger vingerne ud. Først efter fluen er klistret fast til underlaget og har fået spredt vingerne, slår parasitten endelig fluen ihjel.

Selvom fluen er død, er parasitten dog langt fra færdig med sit morbidt foretagende. Svampen vokser langsomt ud mellem de plader, som fluens ydre skelet består af. På bagkroppen kan man se det som fyldige hvide plamager. Det er de såkaldte konidioforer, hvorfra svampesporerne bliver afskudt.

I sin forskning har Henrik Hjarvard de Fine Licht med kollegaer fra DTU kortlagt, hvordan sporerne bliver afskudt fra konidioforerne. En dygtig studerende byggede via plastikrør en model, som svarer til det, der sker med svampesporerne.

Sporerne sidder i spidsen af et væskefyldt rør, der langsomt bliver opbygget tryk i. Trykket i røret bliver



Livscyklus af flueskimmel (*Entomophthora muscae*).

Svampesporer (konidier) lander på fluen til venstre. Konidierne vokser ind igennem fluens hårde ydre kutikula ved hjælp af enzymer og ved at lave et stort mekanisk tryk. Inde i fluen spreder svampen sig som enkeltcellede protoplaster med meget reduceret cellevæg. Efter seks dage begynder *E. muscae* at danne cellevægge og overtager fluens adfærd. Svampen vokser ud gennem primært de membraner, der forbinder kutikula-plader i bagkroppen, og danner konidioforer, som afskyder nye konidier, og cyklussen fortsætter. Hver svampecelle har mange cellekerner i alle vækstformer.

Grafik:
Henrik De Fine Licht
og Sam Edwards.



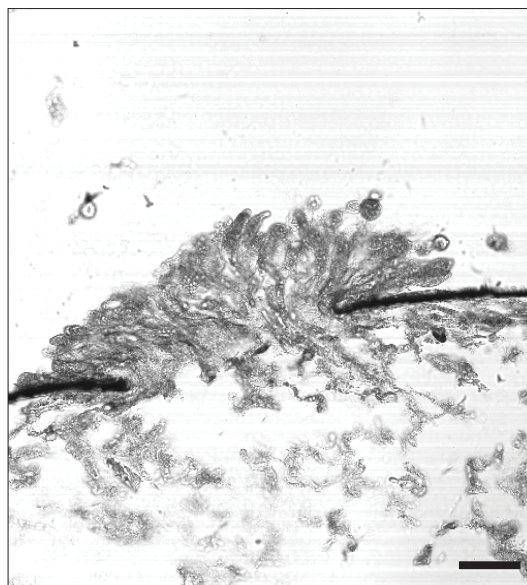
større og større, indtil det pludselig er så stort, at sporens hæftning i toppen af røret brister, og sporen bliver skudt ud. Det sker med 10 meter i sekundet. Det giver noget af den hurtigste acceleration indenfor biologien.

»Hele denne afskydning foregår få timer efter, at fluen er død. Konidioforerne har faktisk to skud i bøssen, for hvis de ikke rammer en flue i første forsøg, kan de danne en sekundær konidiofor på den overflade, som de lander på, og så forsøge igen. Rammer den en flue, gentager hele svampens livscyklus sig,« forklarer Henrik Hjarvard de Fine Licht.

Døde fluer udsender kraftig lugt

I Henrik Hjarvard de Fine Lichts forskning studerer han samspillet mellem svamp og flue. Han undersøger blandt andet, hvad fluerne gør for at bekæmpe svampene, og hvad svampene gør for at optimere deres chancer for succes. I den sammenhæng er en af de vigtigste faktorer, at svampesporerne rent faktisk lander på en ny flue, efter de er blevet skudt afsted. Det kræver, at raske fluer på et tidspunkt nærmer sig den døde og inficerede flue.

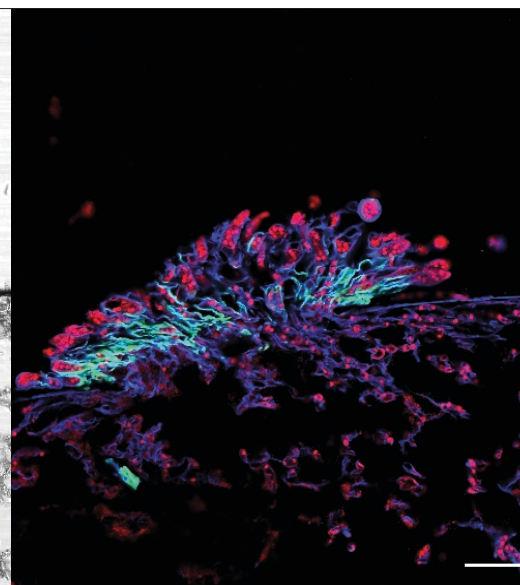
Ph.d.-studerende Sam Edwards med en petriskål med fluekadavere. De hvide ringe rundt om kadaverne er svampesporer, som er skudt ud fra kadaveret.
Foto: Filippo Castelucci



Mikroskopisk tværsnit af *E. muscae*, der vokser ud gennem membranen mellem to kutikulaplader i en stueflue og danner konidioforer med konidier.

Venstre billede standard-lysmikroskopi, hvor de to kutikulaplader ses som to tykke sorte streger, hvor fluens indre med svampevækst er vist nederst med konidioforer, der bryder igennem.

Højre billede er identisk, men her er cellevægge farvet blå, cellekerner farvet røde, og sukkermolekylet chitosan, som kun dannes i de nederste cellevægge af konidioforer hos *E. muscae*, farvet grønne.



Fotos: Jozef Mravec

Parasitter kan påvirke mange forskellige dyr

I naturen findes der en lang række parasitter, der er i stand til at påvirke dyrs adfærd. Forskellige svampe kan påvirke forskellige fluer, som det blandt andet ses med parasitten, der slår stuefluer ihjel. En anden parasitisk svamp inficerer myrer og får dem på samme måde til at kravle højt op i vegetationen og bide sig fast.

Fårekylinger kan blive inficeret med en lille orm, der ændrer deres adfærd, så de hopper i vand i stedet for at blive på det tørre. Når det sker, kravler ormene ud af fårekylingerne og genstarter deres livscyklus.

Endelig findes der også parasitten *Toxoplasma gondii*, der inficerer mus, rotter og katte. Parasitten findes i blandt andet katteafføring, men i mus og rotter manipulerer den dyrene til ikke at være bange for katte. Det gør det lettere for kattene at fange og spise musene og rotterne, hvorved parasitten igen



Myre dræbt af parasitisk svamp. Foto: Bernard Dupont/CC BY-SA 2.0

ender i kattens afføring. Derfra kan den igen sprede sig til mus og rotter, idet mus og rotter ikke er blege for at gnaske lidt på en kattelort.

Toxoplasmose er også koblet sammen med ændret adfærd hos mennesker. Blandt andet har nogle

studier peget på, at smitte med toxoplasmose øger risikoen for at begå selvmord eller være involveret i en trafikulykke. Studier har også indikeret, at smitte med parasitten øger risikoen for at udvikle neurologiske lidelser som epilepsi, Alzheimers og Parkinsons sygdom.

Henrik Hjarvard de Fine Licht opdagede med sine kollegaer på et tidspunkt, at de døde fluer udsender en ret kraftig lugt. De lugter våde og af rådden jord. Man kan sige, at de lugter lidt svampeagtige. Desuden observerede forskerne, at hvis nogle fluer var sluppet ud af deres bur i laboratoriet, og der lå døde parasit-inficerede fluer rundt omkring, tiltrak de andre fluer. Andre forskere havde også tidligere oplevet og beskrevet, at fluerne så ud til at være særligt interesserede i kadavere af deres artsfæller, men forskerne havde ikke fundet mekanismen.

Henrik Hjarvard de Fine Licht så selv, at hanfluer forsøgte at parre sig med døde, inficerede hunfluer, hvilket alt andet lige er uhensigtsmæssig adfærd, som er med til at sprede smitten med den parasitiske svamp. Og smittespredning er i den grad noget, som svampene er gode til. Nogle gange, når Henrik Hjarvard

de Fine Licht med sine kollegaer indsamler fluer fra stalde rundt om i Danmark, kan op imod 95 % af de indsamlede fluer været inficeret. Fluerne kan stadig parre sig og lægge æg, men det er på lånt tid. Indenfor maksimalt seks dage er de omdannet til zombier. Det er også med til at sikre, at fluerne ikke uddør, selvom svampene ender med at tage livet af så godt som dem alle sammen. Så længe de parrer sig og lægger æg, sikrer det artens overlevelse.

»Observationerne og de tidligere studier fik os selvfølgelig til at tænke på, om de inficerede fluer udskiller en eller anden form for duft, som får raske fluer til at blive tiltrukket af ligene. I et af vores forskningsprojekter har ph.d-studerende Andreas N. Hansen derfor undersøgt, hvilke kemiske stoffer fluerne udskiller, og om de kommer fra fluerne eller fra svampen,« siger Henrik Hjarvard de Fine Licht.

Hanfluer vil parre sig med døde hunfluer

I forskningsarbejdet har forskerne blandt andet undersøgt, om fluer, der er døde på grund af en infektion med den parasitiske svamp, lugter anderledes og udskiller andre kemiske stoffer sammenlignet med fluer, der er døde af andre årsager. Forskerne undersøgte også, om stofferne var anderledes, når de tvang svampen til at inficere en bananflue i stedet for en stueflue. Resultatet af undersøgelserne viste, at parasitterne enten selv producerer en anderledes komposition af kemiske stoffer, eller får den døde flue til at producere dem i forbindelse med nedbrydningen af liget.

Forskerne lavede også forsøg, hvor de lod raske hanfluer være sammen med kadavere af hunfluer, som enten var døde ved nedfrysning eller på grund af en svampeinfektion. Her observerede de tydeligt

en øget seksuel adfærd omkring de fluer, som svampene havde slået ihjel. Fluerne undersøgte dem mere og forsøgte også at parre sig med ligene.

For at komme til en dybere forståelse af stofferne, lavede forskerne et opfindsomt forsøg, hvor de satte hanfluer fast i et lille rør, hvor kun deres hoveder stak ud af toppen på røret. Derefter satte de elektroder på fluerne hoveder for på den måde at kunne måle, hvordan de reagerede på at blive stimuleret på antennerne med duften fra de døde fluer.

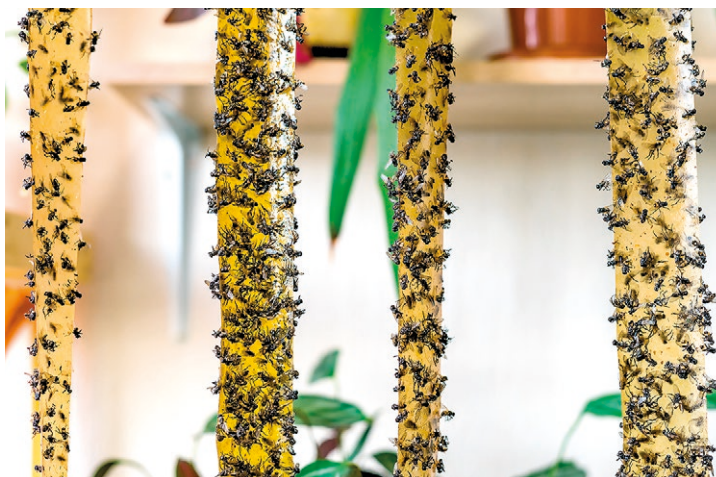
»De reagerede helt tydeligt på duftblandingen fra de døde fluer, og da vi efterfølgende analyserede på de enkelte duftstoffer, kunne vi helt specifikt se, hvilke de reagerede på,« fortæller Henrik Hjarvard de Fine Licht.

Udtrykker gener selv efter døden

Forskerne sammenlignede deres fund med databaser over kendte molekyler og fandt, at de fleste af de stoffer, som fluerne reagerede på, tilhører den klasse af molekyler, der hedder sesquiterpener. Den sidste del af dette forskningsarbejde handlede derfor naturligvis om at identificere, om sesquiterpenerne kommer fra fluerne eller svampen, og det undersøgte forskerne ved at studere både fluerne og svampens gener for at se, hvem der indeholder det genetiske materiale til at lave de nævnte molekyler.

Det interessante i denne sammenhæng er ifølge Henrik Hjarvard de Fine Licht også, at der er tale om et koncept, der hedder postmortem genekspression, altså at gener bliver ved med at blive udtrykt i en kort periode, selv efter organismen er død.

Forskerne undersøgte genekspressionen i fluerne til flere tidspunkter efter deres død, og her fandt de, at genekspressionen faldt, jo ældre kadaveret blev. Omvendt kunne de også se, at fra det tidspunkt, hvor svampene begyndte at sende sporer ud i omgivelserne, steg ge-



Viden om de parasitiske svampes tiltrækning på fluer kan give inspiration til mere effektive og selektive fluefælder, der kan indfange fluer på steder, hvor de udgør en plage. Foto: Shutterstock

nekspressionen i den af svampens biosynteseveje, der producerer sesquiterpener.

Samlet set peger resultatet af undersøgelserne på, at svampene selv producerer stoffer, der tiltrækker hanfluerne. Ydermere fandt forskerne også, at de døde fluer udskilte flere af en type af fedtstoffer, som er involveret i at tiltrække mager hos stuefluer.

Henrik Hjarvard de Fine Licht fortæller, at det snedige ved svampens måde at tiltrække hanfluerne på er, at når hanfluerne kravler rundt på kadaverne af døde fluer, kan de ikke undgå at komme i kontakt med sporerne. Desuden kommer de uundgåeligt til at presse på de små rør, som sporerne sidder i. Hvis trykket inde i rørene er højt nok, kan hanfluens bevægelser uforvarende komme til at udløse sporeafskydningen.

»Det med at udnytte parringstiltrækning er enormt smart, fordi det også gør, at de døde fluer kun tiltrækker raske fluer af samme art. Svampene bliver som en seksuelt overført sygdom mellem kun stuefluer og ikke alle mulige andre fluer, som svampene ikke er interesseret i,« siger han.

Vil lokke fluer i en dødsfælde

Henrik Hjarvard de Fine Licht fortæller, at de opdagelser, som forskerne gør vedrørende de parasitiske svampe, også kan bruges til

andet end at fortælle gyserhistorier. Her tænker forskeren især på biologisk bekæmpelse af skadedyr.

Stuefluer er måske ikke et stort problem for de fleste mennesker i deres dagligdag, men mange andre steder, for eksempel på hospitaler eller i fødevarerindustrien, vil man gerne begrænse deres tilstedeværelse. Her kan man forestille sig, at man kan lave fælder, der dufter af de stoffer, som parasitsvampene bruger til at tiltrække fluer.

»Fordi disse stoffer er meget specifikke på artsniveau, kan man gøre noget ved en plage af fluer, uden at man tager livet af bier og andre bestøvere,« forklarer Henrik Hjarvard de Fine Licht.

Et andet muligt anvendelsesområde er indenfor neurologien. Selvom den parasitiske svamp ikke kan inficere mennesker, kan viden om effekten på fluer godt gøre forskere klogere på, hvad der sker inde i hjernen på os. Der kan være mekanismer eller virkningsmåder, som er ens mellem fluer og mennesker.

»Mange af de store molekulære opdagelser omkring mennesker er først gjort i fluer. Det kan være, at konserverede mekanismer kan inspirere til nye studier af mennesker, og hvordan vores hjerner bliver påvirket af omgivelserne,« siger Henrik Hjarvard de Fine Licht. ■

Videre læsning:
Naundrup, A., Bohman, B., Kwadha, C.A. et al. *Pathogenic fungus uses volatiles to entice male flies into fatal matings with infected female cadavers*. ISME J 16, 2388–2397 (2022). doi.org/10.1038/s41396-022-01284-x

Elya, C., De Fine Licht, H.H. *The genus Entomophthora: bringing the insect destroyers into the twenty-first century*. IMA Fungus 12, 34 (2021). doi.org/10.1186/s43008-021-00084-w

Gryganskyi, A.P. et al (2017): *Hijacked: Co-option of host behavior by entomophthorean fungi*. PLoS Pathog 13(5):e1006274

De Fine Licht HH, Hajek AE, Eilenberg J, Jensen AB. *Utilizing Genomics to Study Entomopathogenicity in the Fungal Phylum Entomophthoromycota: A Review of Current Genetic Resources*. Adv Genet 2016;94:41–65. doi:10.1016/bs.adgen.2016.01.003.

Schmid-Hempel P. *Evolutionary parasitology: The integrated study of infections, immunology, ecology and genetics*. Oxford: Oxford University Press; 2011.



DANMARKS FRIE FORSKNINGSFOND
INDEPENDENT RESEARCH FUND DENMARK