

Znaczenie bakteriofagów w produkcji drobiarskiej

Bakteriofagi (fagi), to wirusy infekujące bakterie (wirusy bakteryjne). Są uznane za najliczniejszą (ok. 10^{31}), najszybciej powielającą się (ok. 10^{24} infekcji/sek.) i najstarszą (ok. 3,5 mld lat) „formę życia” na naszej planecie. Występują we wszystkich siedliskach skolonizowanych przez bakterie. Wchodzą w skład mikrobioty jelitowej ludzi i zwierząt, odgrywają zasadniczą rolę w regulacji populacji bakterii (Wójcik i wsp., 2020; Nawrotek i wsp., 2020).

Większość bakteriofagów zbudowanych jest z wielościennej główki, w której zdeponowane są kwasy nukleinowe (DNA lub RNA), oraz ogonka zakończonego włóknami (Walker i wsp., 2019) (rys. 1).

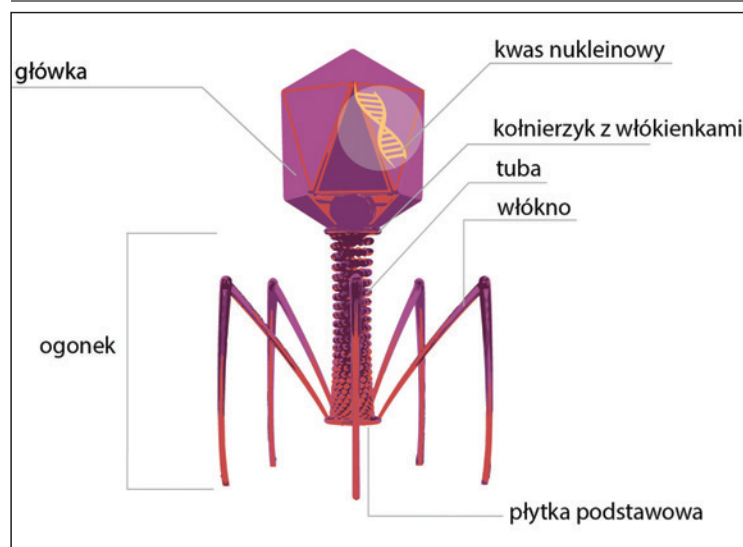
Taksonomia bakteriofagów podlega ciągłym zmianom. Sekwencjonowanie genomu wywarło wpływ na ich klasyfikację, a ostatnie lata przyniosły znaczące zmiany w taksonomii fagów. Przeniesienie rzędu *Caudovirales* i rodzin *Myoviridae*, *Podoviridae* i *Siphoviridae* do klasy *Caudoviricetes*, stworzyła możliwość nowej organizacji systematycznej opartej o podstawowe relacje ewolucyjne (Turner i wsp., 2021).

Bakteriofagi zostały odkryte ponad 100 lat temu przez Fredericka Tworta i Felixa d’Herelle (Duckworth, 1976; Chanishvili, 2012). Kontynuacja badań prowadzonych przez drugiego z uczonych, doprowadziła do wyizolowania bakteriofagów (po raz pierwszy z pomiotu kurzego) i wykorzystania ich do leczenia chorób bakteryjnych u ludzi, co

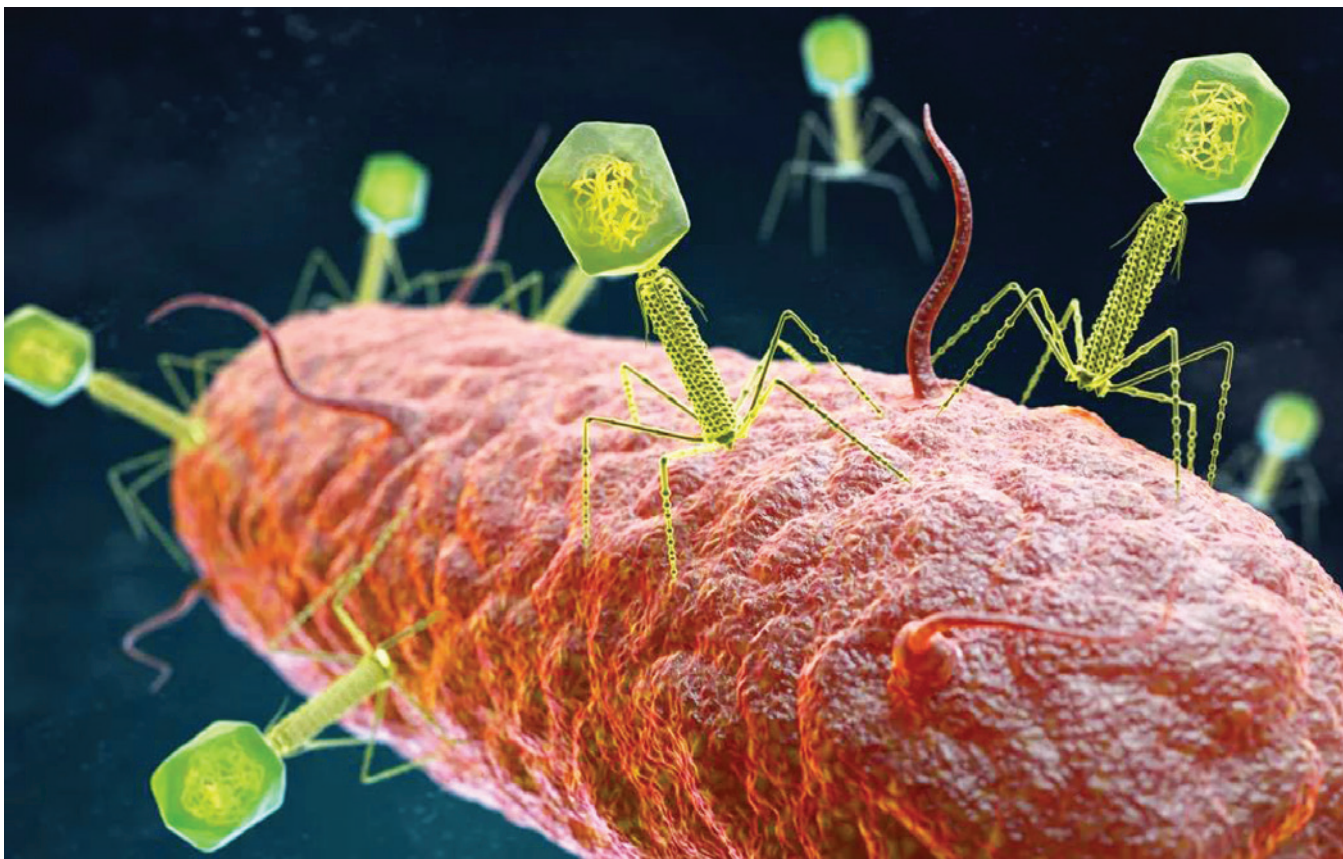
zostało uznane za początki fagoterapii (Penziner i wsp., 2020). Odkrycie antybiotyków i zastosowanie chemioterapeutyków syntetycznych w leczeniu ludzi, stało się głównym powodem marginalizacji fagoterapii we współczesnej medycynie, szczególnie w krajach zachodnich (Myelnikow, 2018; Penziner i wsp., 2021). Jednak wzrost antybiotykooporności bakterii (AMR – *antimicrobial resistance*) i wielolekooporności (MDR – *multi drug resistance*) wydaje się rzucać cień na skuteczność antybiotykoterapii (WHO, 2021). Poszukiwanie nowych metod terapii przeciwbakteryjnej może wpływać na ponowne zainteresowanie bakteriofagami w wielu krajach (Mayne i wsp., 2021).

Wirusy bakteryjne wydają się być doskonałym narzędziem do tego celu, wykorzystują bowiem komórkę bakteryjną do replikacji (fot. 1). Mechanizm infekcji rozpoczyna się od adhezji faga do komórki bakterii i jej identyfikacji na drodze receptory faga - receptory znajdujące się na powierzchni komórki bakteryjnej (otoczki bakteryjne, li-

Rys. 1. Budowa bakteriofaga na przykładzie bakteriofagów ogonkowych z klasy *Caudoviricetes*



Fot. 1. Adhezja bakteriofagów do komórki bakteryjnej (fot. Birecki, 2021; Shutterstock)



popolisacharydy, rzeski, fimbrie i inne białka powierzchniowe bakterii) (Wójcik i wsp., 2020).

W zależności od interakcji z komórką bakteryjną, bakteriofagi dzielą się na lityczne (wirulentne) i lizogenne (łagodne, umiarkowane). Podczas cyklu litycznego materiał genetyczny bakteriofaga wprowadzony do komórki gospodarza stanowi matrycę dla syntezy DNA/RNA fagowego, w oparciu o który produkowane są białka kapsydu i tworzone potomne wiriony. W kolejnym etapie cyklu nowopowstałe wiriony poprzez syntezę białek z grupy holin tworzą kanały w cytoplazmie co umożliwia lizę warstwy peptydoglikanowej ściany komórkowej co prowadzi do lizy (rozpadu) komórki bakteryjnej i uwalniania tysięcy potomnych fagów (wytwarzanych przez gospodarza), które są zdolne do infekcji kolejnych komórek bakteryjnych. W cyklu lizogenicznym (łagodnym) materiał genetyczny faga po wnikięciu do komórki bakteryjnej ulega wbudowaniu w chromosom bakteryjny (tzw. profag) i jest przekazywany komórkom potomnym podczas podziału komórki. Dlatego w medycynie i weterynarii używane są jedynie bakteriofagi lityczne (wirulentne) (Wang i wsp., 2002; Fortier i wsp., 2013; Żbikowska i wsp., 2020).

Wśród wielu zalet zastosowania bakteriofagów w celach leczniczych na pierwszym miejscu należy wymienić bezpieczeństwo. Bakteriofagi posiadają status GRAS (*Generally Recognised As Safe*) oraz zostały uznane przez EFSA (*European Food Safety Authority*), za bezpieczne dla ludzi i zwierząt (Kahn i wsp., 2019; Mayne i wsp., 2021; EFSA, 2021).

Dany bakteriofag atakuje jedynie określony gatunek lub szczep bakterii, więc ryzyko niekorzystnych zmian w składzie naturalnej flory bakteryjnej organizmu jest bardzo niskie. W momencie, gdy wszystkie komórki bakteryjne zostaną zainfekowane, cała populacja zostaje wyeliminowana, a wraz z nią wirus, który traci swego gospodarza (Kuźmińska – Bajor i wsp., 2022). Innymi cechami przyczyniającymi się do faktu, że bakteriofagi są doskonałym narzędziem do walki z zakażeniami bakteryjnymi jest niska toksyczność i brak interakcji z komórkami ludzkimi i zwierzęcymi (ekariotycznymi) (Wojnarowski, 2019; Rehman i wsp., 2019). Zastosowanie koktajlu fagowego (kilku różnych fagów litycznych) w danym preparacie, minimalizuje ryzyko nabywania oporności bakterii na bakteriofagi.

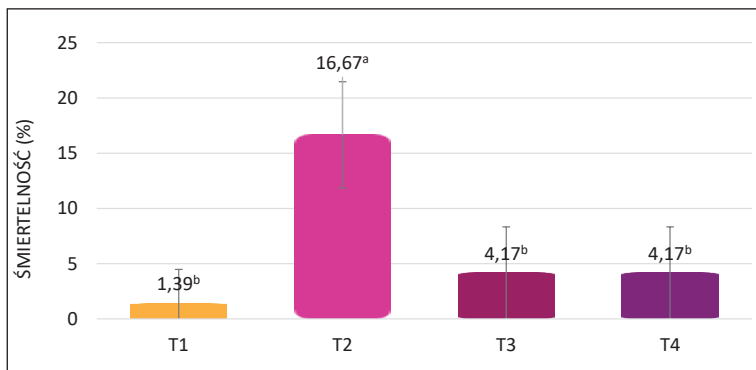
gi poprzez celowanie w różne receptory gospodarza a właściwości farmakokinetyczne fagów pozwalają na precyzyjną aplikację doustną w wodzie do picia (Naghizadeh i wsp., 2019).

Problem antybiotykooporności dotyczy nie tylko bakterii niebezpiecznych dla ludzi, ale też tych atakujących zwierzęta hodowlane, w tym drób. Doniesienia medialne o nadużywaniu „antybiotyków” w produkcji drobiarskiej, wpływające na opinię publiczną, samoistnie stwarzają potrzebę wprowadzenia nowatorskich rozwiązań przeciwbakteryjnych na rynek usług weterynaryjnych. Preparaty bakteriofagowe dla drobiu stwarzają możliwości zastosowania prewencyjno - leczniczego na każdym etapie produkcyjnym, bez potrzeby zachowania karencji. Co więcej bakteriofagi mogą stać się bezcenną metodą eradycji bakterii występujących u drobiu, stwarzających zagrożenie dla zdrowia publicznego: *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* i *Staphylococcus aureus* (MRSA) (Żbikowska i wsp., 2020).

Badania przeprowadzone przez dział naukowo-badawczy firmy Proteon Pharmaceuticals, Polska, wykazały znaczne ograniczenie śmiertelności (wyk. 1) i wzrost nieśności (wyk. 2) w grupach kur niosek poddanych w 24 tyg. życia kontrolowanej infekcji zjadliwymi szczepami *Salmonella* Enteritidis, po zastosowaniu preparatów bakteriofagowych BAFASAL i BAFASAL+G (aplikacja cykliczna: 3 tyg. podawania co drugi dzień, 3 tyg. przerwy, 3 tyg. podawania co drugi dzień, 3 tyg. przerwy).

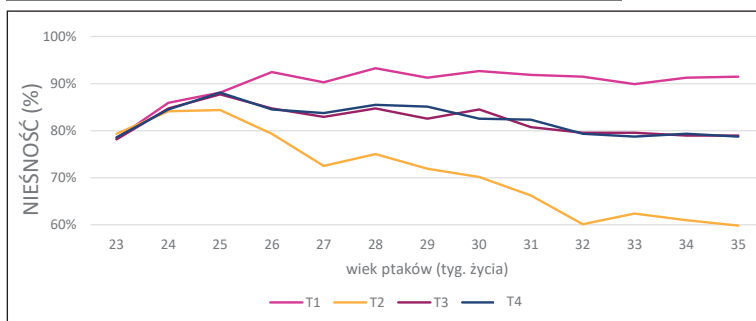
Doświadczenia przeprowadzone na grupach brojlerów kurzych sztucznie zakażonych bakteriami *Escherichia coli* (APEC), wykazały najniższą śmiertelność w grupie T3 z zastosowanym preparatem BAFACOL Proteon Pharmaceuticals, Polska (wyk. 3). Śmiertelność w tej grupie okazała się dwukrotnie niższa w porównaniu z grupą T4 w której został zastosowany chemioterapeutyk enrofloxacyna 10%.

Wyk. 1. Analiza śmiertelności stada kur niosek towarowych



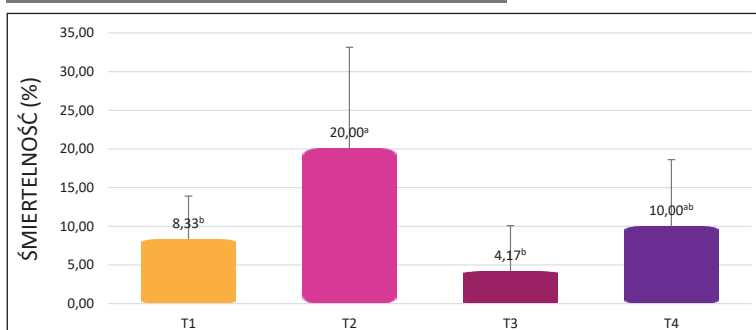
T1: grupa kontrolna
T2: grupa kontrolna infekcja *Salmonella* Enteritidis
T3: BAFASAL, infekcja *Salmonella* Enteritidis
T4: BAFASAL+G, infekcja *Salmonella* Enteritidis

Wyk. 2. Analiza nieśności stada kur niosek towarowych



T1: grupa kontrolna
T2: grupa kontrolna infekcja *Salmonella* Enteritidis
T3: BAFASAL, infekcja *Salmonella* Enteritidis
T4: BAFASAL+G, infekcja *Salmonella* Enteritidis

Wyk. 3. Analiza śmiertelności brojlerów kurzych



T1: grupa kontrolna
T2: grupa kontrolna, infekcja *E. coli*
T3: BAFACOL (1-14 doba), infekcja *E. coli*
T4: Enrofloxacyna (9-13 doba), infekcja *E. coli*

Bakteriofagi obecnie wykorzystywane są w wielu etapach produkcji żywności: terapię fagową u zwierząt gospodarskich, kontrola patogenów w żywności, odkażanie i usuwanie biofilmu oraz biokonserwacja. Dzięki temu zyskały miano skutecznego czynnika wpływającego na poprawę bezpieczeństwa produktów pochodzenia zwierzęcego i zrównoważone rolnictwo.

Pismienictwo dostępne u Autorów.

Artykuł sponsorowany.