

**Biofysica** Juan Keymer speelt met bacteriën in microscopische landschapjes ecologische processen na

# Bacterieel egoïsme op een chip

Juan Keymer speelt in Delft evolutionaire en ecologische spelletjes met bacteriën op nanoschaal. Dat levert ook lessen op voor de mens. Door Ben van Raaij

Juan Keymer spreekt snel, maar denkt nog veel sneller. De gedachten buitelen in hoog tempo over elkaar heen, de ene nog spannender dan de andere. Temidden van boeken over evolutie, ecologie, deeltjesfysica en filosofie krabbelt hij met een viltstift diagrammen en grafiekjes op elk papier dat ook even maar langs dwarrelt. De opwindende is begrijpelijk, want Keymer trapt de evolutie op haar staart.

Dr. Juan Keymer Vergara (34), bioloog en wiskundige, Chileen van geboorte en sinds kort verbonden aan het Kavli Institute of Nanoscience van prof. Cees Dekker in Delft, maakt biochips, landschapjes van silicium op nanoschaal, en brengt daar *E. coli*-bacteriën in onder om evolutionaire en ecologische experimenten mee te doen.

De biochips zijn mini-ecosystemen waarin de bacteriën leven, zich voortplanten, om voedsel en leefruimte concurreren, zich aan hun omgeving aanpassen en nieuwe gebieden koloniseren. Door het systeem te manipuleren, probeert Keymer te ontdekken hoe organismen zich door aanpassing staande houden in de natuur. Darwin zou vast jaloers zijn geweest.

Zo'n biochip – één vierkante centimeter groot – heeft wel wat weg van een flat voor bacteriën. Hij bevat 85 kamertjes (100 bij 100 micrometer groot, 10 diep), mini-habitats met elk ruimte voor pakweg tienduizend bacteriën. Elke kamer heeft nanosluisjes waarmee voedsel kan worden aangevoerd en afval verwijderd. Zo kan van elke kamer een meer of minder aantrekkelijke niche worden gemaakt.

## Woonkazerne

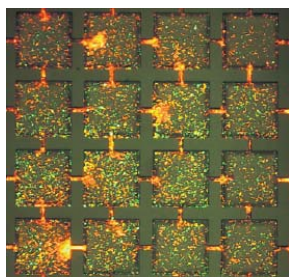
De kamertjes zijn via smalle gangetjes verbonden, zodat de bacteriën van de ene naar de andere ruimte kunnen reizen, op zoek naar voedsel of ruimte. Daar moeten ze dan wel enige moeite voor doen, want de gangetjes zijn 50 micrometer lang, een flinke wandeling voor de gemiddelde *E. coli*.

Wat oogt als een sobere woonkazerne, zegt Keymer, is voor de bacteriën een omgeving die even complex en divers als een echt landschap. Ze leren leven in hun chip. Zo beperken ze hun groei in plekken met veel voedsel om overbevolking te voorkomen, en leren ze gedijen in plekken met minder voedsel maar meer ruimte. En dat laat zich allemaal volgen. De bacteriën zijn genetisch gemanipuleerd zodat ze fluorescerend oplichten en desgewenst *real-time* microscopisch kunnen worden gevolgd.

Keymers onderzoek is zelf moeilijker in een vakje te stoppen. Het is multidisciplinair onderzoek in de breedste zin van het woord. Mole-



Juan Keymer: 'Dit raakt aan al mijn interesses: ecologie, evolutie, genetica, microbiologie, wiskunde, systeembio, filosofie.' Foto Jean-Pierre Jans / de Volkskrant



Chip met kolonies *E. coli*. TU Delft

culaire biofysica, evolutionaire ecologie, theoretische biologie, evolutionaire speltheorie en nanotechnologie tegelijk. 'Het raakt aan al mijn interesses: ecologie, evolutie, genetica, microbiologie, wiskunde, systeembio, filosofie', zegt Keymer in zijn kamer in Delft, terwijl ergens op de achtergrond een collega piano speelt.

Laboratoriumonderzoek aan micro-organismen staat in een lange traditie. Zo onderzoekt de Amerikanen Richard Lenski al twee decennia de evolutie van populaties *E. coli*. Onlangs werd bekend dat hij na 44 duizend generaties in één populatie een mutatie heeft betrapt waardoor de bacteriën een geheel nieuwe nuttige vaardigheid verwerven (citraat verteren).

Keymers werk – bacteriën op een biochip – is de logische uitkomst van een ontwikkeling die in de jaren negentig begon, toen hij nog

gewoon student biologie was aan de katholieke universiteit van Chili in Santiago. Die studie biologie was erg ouderwets opgezet, en dat zinde hem niet. Daarom nam hij er maar een studie wiskunde bij.

Van ecologie moest hij in die tijd niets hebben. 'Dat was saai, iets voor oude hippies.' Hij stelde dat studieonderdeel uit tot het laatst. Toen pas ontdekte hij dat je ecologische kwesties ook kunt berekenen. 'Het bleek heel coole wiskunde. Dat veranderde mijn leven.'

## Patronen

Keymer werd met name gegrepen door het wiskundig model van 'cellulaire automaten' – cellen met een eindig aantal toestanden. Volgens een gegeven set regels kun je uitrekenen hoe die toestanden in elkaar overgaan, wat leidt tot spontane patronen die lijken op natuurlijke patronen als de groei van kristallen en de zelforganisatie van levende organismen. Keymer gebruikte het om de ontwikkeling van 'metapopulaties' (populaties van populaties) te modelleren. En kwam zo fractal-achtige clusterings op het spoor.

Een nieuw element diende zich aan toen Keymer als promovendus terecht kwam bij de ecoloog Simon Levin in het Amerikaanse Princeton. Daar ontwikkelde hij een model waarmee je kunt simuleren hoe metapopulaties zich al dan niet handhaven in voortdu-

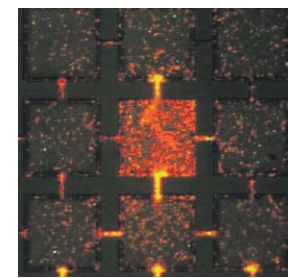
De bacteriën weten een ecologische catastrofe te vermijden

rend veranderende landschappen. Een raster-model, vanuit het idee dat elk landschap altijd bestaat uit patches of niches, lege plekken die gekoloniseerd kunnen worden, zoals eilanden in een archipel.

De *E. coli*-bacteriën kwamen in het spel tijdens een project bij NEC Labs, ook in Princeton. Keymer deed er onderzoek aan de manier waarop bacteriën communiceren. Hij analyseerde hoe ze via chemische signalen met elkaar 'praten', zich in clusters kunnen verzamelen en in staat zijn zich als populatie aan te passen aan de omstandigheden (via *quorum sensing*). 'Je kunt een bacteriekolonie zien als een biologische computer, een neurale netwerk dat uitrekent dat ze met te veel zijn voor de hoeveelheid beschikbaar voedsel en dus moeten ophouden met delen.'

## Eureka-moment

Zo kwam Keymer in Princeton uiteindelijk op het idee om op speciaal geprepareerde chips nanolandschapjes te gaan ontwerpen voor bacteriën. 'Dat was mijn eureka-moment. Je kunt op een chip immers met een eindig aantal variabelen een oneindig aantal combinaties maken, zoals Chomsky zegt over grammatica. Je kunt dus eindeloos landschappen maken om populaties te sturen. Want de omgeving bepaalt het organisme. Als je naar Los Angeles verhuist, surf je binnen drie maanden.'



Clustering op *E. coli*-chip. TU Delft

In zijn jongste experiment (inmiddels online gepubliceerd in *Nature Precedings*) heeft Keymer zich, in samenwerking met oud-collega's van Princeton en Harvard, laten inspireren door de (evolutionaire) speltheorie. Daarbij demonstreren zijn bacteriën een nieuwe variant op een bekend ecologisch *prisoner's dilemma*.

De omgeving, legt Keymer uit, heeft grote invloed op hoe concurrerende populaties zich aanpassen en evolueren. Als in een gesloten habitat het voedsel begint op te raken, komen *E. coli*-bacteriën in een 'metabole stress' en beginnen zich dan collectief aan te passen. De populatie komt door deze zelfregulering in een stabiele toestand en houdt op met delen.

Na een dag of vier duiken echter tussen de 'altruïstische' bacteriën (samenwerkers) 'egoïstische' mutanten (bedriegers) op die zich

niet aan de collectieve afspraken houden. Zij hebben een gen dat ze groeivoordeel oplevert in deze stabiele fase. Ze voeden zich met afgestorven altruïsten en gaan zich steeds sneller delen. De egoïsten verdringen de altruïsten, en het eindresultaat is dat beide populaties ten onder gaan. Een speltheoretisch scenario dat bekend staat als de 'Tragedy of the Commons'.

Keymer testte in zijn biochip-experiment of deze ecologische ramp zich ook voltrekt in een gevarieerde, voedselrijke omgeving die niet gemengd en gesloten is. Hoe vergaat het altruïsten en egoïsten – respectievelijk groen en rood fluorescerend gemerkt – in dat geval?

Prima, zo blijkt opmerkelijk genoeg. In de loop van het experiment, dat 72 uur duurde, blijken altruïsten en egoïsten te leren om 'duurzaam' samen te leven. Beide populaties houden elkaar na enige tijd kwantitatief in evenwicht. Ook ruimtelijk bereiken ze een balans.

'De bacteriën weten een ecologische catastrofe te vermijden door zich te clusteren en in eigen gebiedjes terug te trekken, tussen de verschillende habitats, maar ook binnen habitats. Het lijkt dus een nieuwe variant op het oude prisoner's dilemma', aldus Keymer.

## Hulpbronnen

De studie toont aan dat simpele bacteriën slim reageren op concurrentie en stress. Mogelijk kun je daar lessen uit trekken voor de manier waarop hogere organismen zich aanpassen aan afnemende hulpbronnen, zoals de mens.

In elk geval moeten we onze kijk op het *prisoner's dilemma* herzien, vindt Keymer. 'Altruïsten en egoïsten, samenwerkers en bedriegers – dat is toch diskwalificerende terminologie. Terwijl je beide groepen nodig hebt om in een veranderende omgeving een stabiele populatie te handhaven.' Dat blijkt ook uit het feit dat de egoïstische variant altijd al na een paar dagen stress opduikt. Blijkbaar is het een ingeprogrammeerd overlevingsmechanisme van *E. coli*.

Waar moet Keymers onderzoek uiteindelijk toe leiden? In theorie, zegt hij, kun je met biochips niet alleen de aanpassing maar wellicht ook de evolutie van bacteriën sturen. 'Dan kun je ooit nuttige bacteriën kweken, zoals een bacterie die waterstof produceert.'

Zelf hoopt Keymer op antwoorden op filosofische vragen. 'Uiteindelijk draait de evolutie om individualiteit en universaliteit en toenemende integratie', zegt hij. 'Hoe uit egoïstische eencelligen samenwerkende kolonies en uiteindelijk meercellige organismen zijn geëvolueerd. Hoe meercellige organismen sociale structuren creëren. En hoe die misschien ooit opgaan in een nog groter geheel.'

Keymer laat op internet plaatjes zien van de Zwitserse kunstenaar H. R. Giger, de ontwerper van het buitenaardse monster in *Alien*, die sf-visioenen schiept van mens-machine-integraties. 'Wat is een individu', mijmert Keymer. 'We weten het niet. Iets halverwege de schaal tussen competitie en symbiose.'