

# MICROCHIP ALS ECOSYSTEEM

Waar je bodem- en darmbacteriën normaal gesproken bestudeert in buisjes en op agarplaten, zijn er nu microchips die hun natuurlijke leefomgeving beter nabootsen. Maar het maken van die chips vraagt om hightech deskundigheid.

MARIANNE HESELMANS

**S**tel, je bent bodembacterie en je zit in een spleetje met enkele honderden op een kluitje. Het voedsel raakt op en je krijgt het behoorlijk benauwd. Vlakbij is een leeg holletje met nog bergen voedsel. Maar dat zit vol dodelijk antibioticum. Wat doe je? “Nou misschien toch dat dodelijk holletje in gaan”, zegt Felix Hol, biofysicus aan het Kavli Instituut van de TU Delft.

Hol weet dat sommige bacteriën zo moedig zijn. Want op een microchip met geëtste holletjes zag hij het namelijk gebeuren. Vijftien keer zwom een groep *E. coli* van het te volle, naar het nog lege, dodelijk holletje. Vier ervan overleefden de hoge dosis antibiotica, ondanks dat ze er genetisch gevoelig voor waren. “Sommige maakten zich zelfs los om een rondje te gaan zwemmen”, vertelt hij.

## NATUURLIJKE SITUATIE

Hol promoveerde afgelopen jaar op een nieuwe techniek waarmee je het groepsgedrag van micro-organismen kunt bestuderen. Daarbij volg je bacteriën op een microchip onder een fluorescentiemicroscop. De microchips bootsen de natuurlijke situatie

voor micro-organismen beter na dan de geschudde buisjes en agarplaatjes waarin ze tot nog toe zijn bestudeerd. De bodem en de darmen zijn immers ook niet homogeen, maar bevatten allerlei kuultjes waarin gemeenschappen zich kunnen terugtrekken.

## De bacteriën koloniseren de holletjes in golven

Het is voor andere groepen nog lastig zulke chips te maken. De Delftse onderzoekers gebruiken er een *clean room* voor met apparatuur van enkele miljoenen euro's. Fotolithografie brengt het patroon in de polymeerlaag, waarna een ontwikkelaar de coating weghaalt daar waar licht is geweest. Daarna etst droogetsapparatuur het patroon uit in silicium. Na elk experiment moet je een nieuwe chip maken, wat een paar dagen werk is. “Als ik tijdens zo'n experiment zie dat de bacteriën wat interessants doen,” vertelt Hol, “moet ik in het laboratorium blijven om het te filmen.” Op een van zijn filmpjes is te zien hoe bacteriën zich bewegen over holletjes met voedsel: een zwerm roodgekleurde cellen zwenkt eerst naar rechtsonder en

wijkt dan naar links af. “Het is logisch dat ze uit een kamertje wegtrekken als het voedsel opraakt”, zegt Hol. “Maar waarom ze in zo'n S-vorm bewegen weten we niet.” De bacteriën koloniseren de holletjes in golven, vergelijkbaar met een school vissen. Hol vermoedt dat ze continu de afstand tot elkaar detecteren via bepaalde, nog onbekende signaalstoffen.

## NAUWKEURIG VOLGEN

In 2006 gebruikte de Princeton University als eerste microchips om het gedrag van bacteriën te onderzoeken. Delft pakte het snel daarna op. Inmiddels zijn wereldwijd enkele tientallen gedragsstudies gedaan met kunstmatige ecosystemen. Zo vonden Amerikaanse onderzoekers bijvoorbeeld in 2013 dat de darmbacterie *E. coli* op een ruw oppervlak haar flagella niet alleen gebruikt om zich voort te bewegen, maar ook om zich vast te grijpen. Zonder die flagellen is de kolonisatie van een oppervlakte met spleten en bergjes veel minder. Dergelijk onderzoek kan bijvoorbeeld ideeën opleveren om te voorkomen dat vervelende biofilms zich vormen op protheses of het gebit.

Toby Kiers, evolutionair bioloog aan de Vrije Universiteit Amsterdam, wil de

Advertentie

Chemische  
Feitelijkheden

Actieve ingrediënten over  
melocolla  
manaps  
metabolisme  
stijlen

4 REDENEN





relatie tussen plant en schimmel onderzoeken op microchips. Tachtig procent van de planten krijgt in de voedingsstofvoorziening hulp van lange hyfdraden van mycorrhizaschimmels in de bodem. Kiers wil nu in een petrischaaltje een plantenwortel zetten met daarop mycorrhiza, waarna ze de schimmel op microchips laat doorgroeien. Op de chip kan ze dan zowel de schimmelcellen als de uitwisseling van voedingsstoffen nauwkeurig sturen en volgen.

#### DOOLHOF

“We etsen in de chip een doolhof van kanaaltjes”, vertelt Kiers. “Een schimmelcel kan in een doodlopend kanaaltje alleen nog naar rechts of links. Links vindt hij fosfaat, wat gunstig voor hem is, omdat hij dit van ons te weinig krijgt. Rechts vindt hij stikstof, waaraan de plant een tekort heeft. Wat kiest hij? En als hij voor de plant kiest, hoe zorgt die er dan voor dat de schimmel dit doet?” Die ‘onderhandeling’ kan per type mycorrhiza en plantensoort anders uitpakken.

Als je meer inzicht krijgt in hoe verschillende planten en mycorrhiza ‘onderhandelen’, kun je daarmee de evolutietheorie aanvullen en planten zo veredelen dat ze beter samenwerken met mycorrhiza. Kiers onderzoek is onderdeel van het

EU-project ‘De evolutie van plant-schimmelmarkten’ waarvoor de onderzoeker vorig jaar bijna 1,5 miljoen euro kreeg. Biofysicus Tom Shimizu van het onderzoeksinstituut Amolf in Amsterdam gaat helpen de chips te maken. De hoogleraar denkt wel dat het lastig zal zijn om hiervoor goede postdocs te vinden. “Het is nog zo’n nieuw vakgebied, biologen die ook chips kunnen maken, vind je nog bijna niet.”

### ‘Sommige biologen zijn sceptisch’

Hol krijgt regelmatig vragen van microbiologen die hun organismen op microchips willen bestuderen. Om deze techniek voor hen toegankelijker te maken, bekijkt hij nu of laboratoria stukjes filterpapier kunnen gebruiken om gedragingen van bacteriën te onderzoeken. “Papiervezels bevatten ook allerlei holletjes. En ze hebben dezelfde grootte als wortels.”

“Sommige biologen zijn sceptisch over de microchips”, vertelt Kiers. Ze vinden dat de chips geen recht doen aan de complexe ecologische netwerken in bodem of darm. Hol brengt daartegenin dat microchips in ieder geval een beter modelsysteem zijn dan buisjes of

schaaltjes. Daardoor ontdekte hij zaken waarnaar nooit eerder was gekeken. Als een patiënt bijvoorbeeld een antibioticum krijgt tegen longontsteking, verspreidt dat zich als een gradiënt over de longen. Met de microchips zijn bacteriën voor het eerst te volgen over zo’n gradiënt. “Tot onze verbazing vonden we dat bacteriën die gevoelig zijn voor kanamycine in een dodelijke concentratie kunnen blijven groeien, zolang de populatiedichtheid hoog genoeg is en ze mobiel zijn. Kennelijk gebruiken bacteriën nog onbekende mechanismes om antibiotica te omzeilen.” Met de microchips valt kortom nog genoeg te ontdekken.



*Microchips bootsen de natuurlijke situatie voor micro-organismen beter na dan agarplaten.*