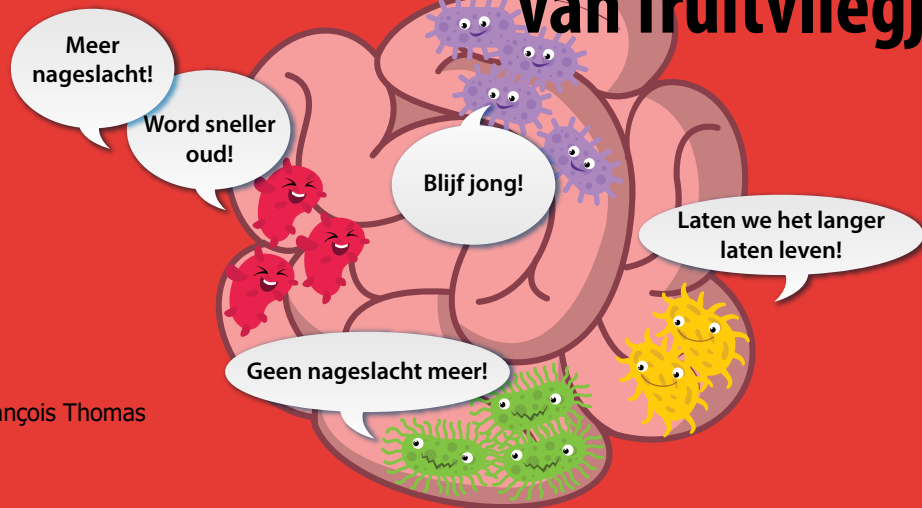


Hoe beïnvloeden microben de fitness van fruitvliegjes?



Auteurs:

Stefan M. Sievert, Jesse McNichol, en François Thomas

Redacteurs:

Seda Dawson en Madeleine Corcoran

Abstract

Wist je dat je nooit alleen bent in je eigen lichaam? Net als bij dieren geeft jouw lichaam onderdak aan een hele gemeenschap van *microben*, die samen een *microbioom* vormen. Microbiomen beïnvloeden het vermogen van hun gastheer om te overleven, ouder te worden, en nageslacht te krijgen. Een belangrijke vraag is hoe elke *bacteriesoort* onze gezondheid beïnvloedt, maar met honderden soorten in onze darmen is het moeilijk om één belangrijke microbe te vinden. Elke soort zou een direct effect op ons kunnen hebben, of de effecten zouden kunnen komen door interacties tussen soorten. Hoe moeten we deze complexiteit

onttrafelen? Om te onderzoeken hoe microben hun gastheer beïnvloeden, keken we naar de *Drosophila melanogaster* fruitvlieg. Deze fruitvlieg heeft maar vijf bacteriesoorten in zijn darmen, wat hem makkelijker te bestuderen maakt dan een mens. We onderzochten een vlieg zonder bacteriën en vliegen met alle mogelijke combinaties van de vijf bacteriesoorten. We vonden dat zowel de soorten in de darmen als de interacties daartussen de vlieg beïnvloedden. Deze resultaten suggereren dat mensen ook beïnvloed kunnen worden door de ingewikkelde interacties van de microben in hun darmen.

Introductie

Hoe zou je fitness omschrijven? Groot en sterk zijn? Dat is misschien wel zo als we het hebben over lichamelijke *fitness*, maar in de biologie betekent fitness hoe goed een organisme is in het doorgeven van zijn genen aan de volgende generatie.

Bepaalde eigenschappen bepalen biologische fitness:

- Het vermogen om meer nageslacht te krijgen (*vruchtbaarheid*)
- Een korte *ontwikkelingsduur* (het organisme wordt snel volwassen)
- Een langere tijd waarin het organisme nageslacht kan krijgen.

Organismen die zich beter hebben aangepast aan hun omgeving produceren meer nageslacht dan organismen die dat niet hebben gedaan. Na verloop van tijd komen deze 'gunstige' eigenschappen steeds vaker voor in de populatie. Dit proces noemen we *natuurlijke selectie*. Wetenschappers geloven dat het darm-microbioom – de gemeenschap microben die in de darmen van dieren leeft – een belangrijke rol heeft in de fitness, gezondheid, en het gedrag van de gastheer (zie ook het Science Journal for Kids' artikel Hoe besturen bacteriën in de darmen de

hersenen?). Voorafgaand onderzoek liet zien dat *vliegen zonder microben* langer leven dan vliegen met een microbioom. Dat wijst aan dat bacteriën de fitness van de gastheer kunnen verminderen.

Echter, fitness wordt gemeten door hoeveel nageslacht een organisme krijgt tijdens zijn hele leven, niet alleen maar door hoe lang het leeft. Een organisme kan dus dezelfde fitness hebben als het korter leeft, maar sneller nageslacht krijgt. Bovendien is het darm-microbioom heel ingewikkeld. Er leven veel verschillende soorten bacteriën in de darmen die met elkaar interacteren en reageren op hun omgeving. Deze interacties kunnen het microbioom veranderen, wat de gastheer van het microbioom weer kan veranderen.

Deze observaties roepen een paar vragen op:

1. Hoeveel wordt de gastheer beïnvloed door een complex netwerk van bacteriële interacties in de darmen?
2. Hoe kunnen we deze interacties meten?
3. Hoe verandert het microbioom de fitness van de gastheer door de levensduur en vruchtbaarheid te beïnvloeden?

Methoden

Omdat het menselijke microbiom meer dan honderd bacteriesoorten bevat, is het erg complex en moeilijk te begrijpen. Daarom gebruikten we een modelorganisme met een redelijk simpel microbiom: *Drosophila melanogaster*, ook wel de fruitvlieg genoemd (Fig. 1).

- Er leven vijf soorten bacteriën in de darmen van de fruitvliegen: *Lactobacillus plantarum* (Lp), *Lactobacillus brevis* (Lb), *Acetobacter pasteurianus* (Ap), *Acetobacter tropicalis* (At), en *Acetobacter orientalis* (Ao). We isoleerden deze soorten en plaatsten ze in de darmen van vliegen zonder microben.
- Met vijf bacteriesoorten zijn er **32 mogelijke microbiomen**. We creëerden vliegen zonder microbiom en verdeelden ze in groepen (tien mannetjes en tien vrouwtjes per groep). We stopten vervolgens één bacterie-combinatie in elke groep, totdat we een groep hadden voor elke mogelijke combinatie. We hielden één groep vliegen zonder microben als controle groep (Fig. 2).

We maten de gevolgen in de vliegen op de volgende vlakken:

- ontwikkelingsduur: het aantal dagen van embryo tot volwassen vlieg
- vruchtbaarheid: het aantal kinderen dat een vrouwtje krijgt in haar leven dat volwassen wordt
- levensduur: de lengte van het leven van een vlieg in dagen

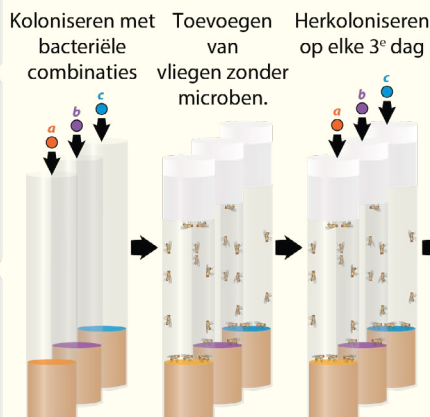
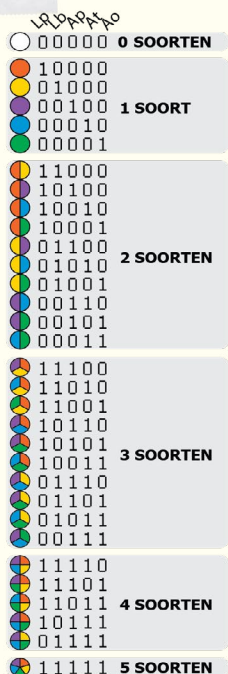


Figuur 1:

Heb je ooit wel eens fruitvliegjes in de keuken gehad? Ze zijn klein, lijken uit het niets te verschijnen, en vermenigvuldigen zich heel snel. Terwijl deze eigenschappen fruitvliegjes erg vervelend maken in de keuken, zijn fruitvliegjes juist erg populaire organismen in laboratoria omdat ze zo makkelijk te kweken zijn. Wetenschappers gebruiken fruitvliegjes als een modelorganisme om het menselijk lichaam te begrijpen. (Bron: Martin Cooper op Wikimedia Commons)

- We vergeleken hoe de aanwezigheid van bepaalde bacteriën de eigenschappen in vliegen veranderden (als er al iets veranderde), en of het uitmaakte hoeveel bacteriën er aanwezig waren in de darmen van de vlieg.
- We gebruikten een wiskundig model om te berekenen hoe de interacties tussen bacteriesoorten de vlieg beïnvloedden (Fig. 3). We overwogen de interacties tussen twee, drie, vier, of alle vijf de soorten.

**Zie Figuur 3,
Pagina 3**

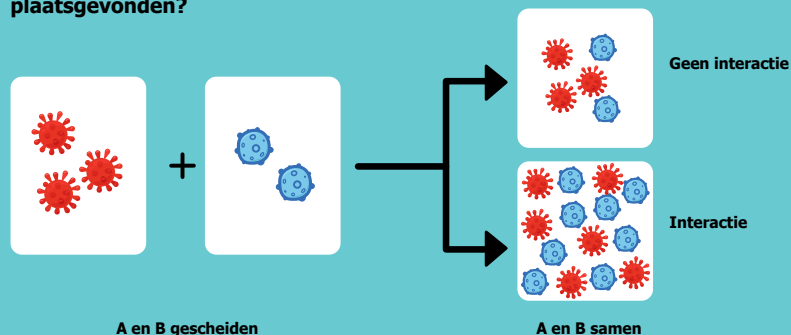


Meten van de ontwikkelingsduur, hoeveelheid bacteriën, vruchtbaarheid, en levensduur

● *Lactobacillus plantarum* ● *Lactobacillus brevis* ● *Acetobacter pasteurianus* ● *Acetobacter tropicalis* ● *Acetobacter orientalis*

Figuur 2:
Normaal gesproken leven er vijf bacteriesoorten in de darmen van fruitvliegen. We kweekten deze bacteriën in bakjes en stopten daar vliegen zonder microben in, zodat de bacteriën de vliegen konden koloniseren. Om het microbiom van de vliegen consistent te houden herhaalden we dit elke drie dagen. We testten de fitness eigenschappen en maten de hoeveelheid bacteriën in elke vlieg.

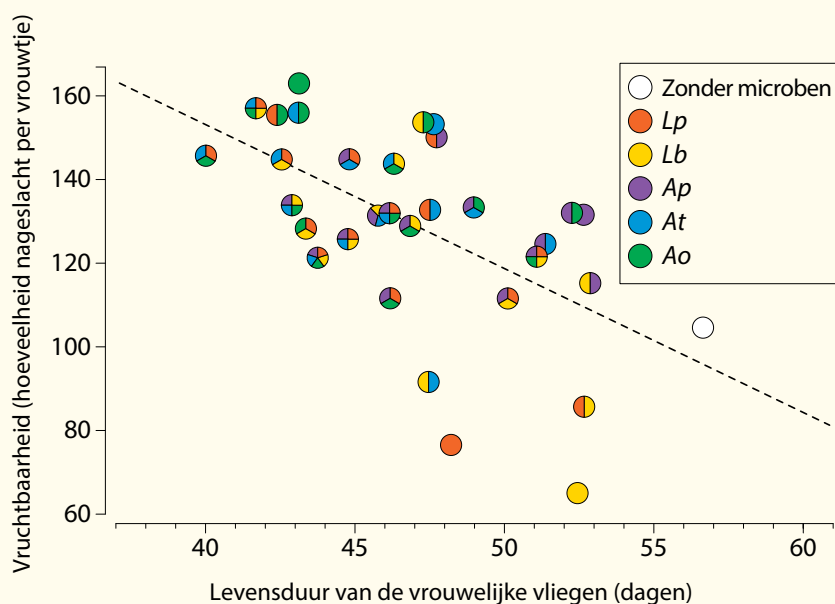
Hoe weten we dat een interactie heeft plaatsgevonden?



Figuur 3: We weten dat bepaalde interacties tussen verschillende soorten bacteriën hebben plaatsgevonden in de darmen van een vlieg, omdat we een verandering kunnen zien. Ons model berekent deze verandering. Dit diagram laat een verzonnen voorbeeld zien waarin twee bacteriën, A en B, kunnen reageren of niet. Als A en B gescheiden zijn, produceren ze respectievelijk 3 en 2 cellen. Als er geen interactie is, dan zouden A en B nog steeds 3 en 2 cellen produceren wanneer je ze samenvoegt. Echter, als er wel een interactie is, produceren ze een ander aantal cellen, bijvoorbeeld 6 en 8 cellen respectievelijk. Ons model berekent deze interactie als het verschil in het aantal cellen wanneer ze gescheiden of samen worden gekweekt, hier $14 - 5 = 9$. Hier is de interactie positief omdat er meer cellen worden geproduceerd, maar we zagen ook voorbeelden van negatieve interacties. We pasten ons model niet alleen toe op het aantal bacteriën, maar ook op de levensduur en reproductie van de vliegen.

Resultaten

- Vliegen zonder microben overleefden het langste. Hoe diverser het microbioom werd, hoe meer de levensduur van de vliegen daalde. Vliegen zonder microben overleefden ongeveer 20% langer dan vliegen met alle vijf de bacteriën.
- Vliegen zonder microben hadden een lage vruchtbaarheid. Hoe meer bacteriesoorten werden toegevoegd aan het microbioom van de vliegen, hoe hoger de vruchtbaarheid. Wanneer de vruchtbaarheid van de vrouwelijke vliegen toenam, daalde hun levensduur (Fig. 4).
- Hierdoor dachten we dat een hoge vruchtbaarheid voor een korte levensduur zorgt. Net zoals mensen planten vliegen zich vooral voort op middelbare leeftijd (21 dagen oud). We lieten vliegen met een microbioom opgroeien tot ze 21 dagen oud waren. Wanneer we het microbioom weghaalden met antibiotica steeg de levensduur met 15%. Dit suggereert dat het microbioom, in plaats van de hoge vruchtbaarheid, zorgt voor een kortere levensduur.
- Onze kennis over hoe individuele bacteriesoorten de levensduur van vliegen beïnvloeden was onvoldoende om te weten wat de individuele soorten doen wanneer andere soorten aanwezig zijn.



Hebben vliegen die meer nageslacht krijgen vaker een langere of kortere levensduur?

Figuur 4: De cirkels staan voor alle 32 mogelijke combinaties van bacteriën. Elke kleur staat voor een bacteriesoort. Hier vergelijken we hoe deze verschillende microbiomen de levensduur en vruchtbaarheid van de vliegen beïnvloeden.

Discussie

Onze resultaten laten duidelijk zien dat het microbioom de fitness van de gastheer beïnvloedt. Wanneer we de mix van bacteriesoorten in de darmen van de vliegen veranderden, zagen we veranderingen in de ontwikkeling van de vliegen, hoe oud ze werden, en hoe ze zich voortplantten. Echter, terwijl deze eigenschappen van de vliegen veranderden, bleef de algemene fitness van de vliegen relatief constant, omdat de vliegen die zich vaker voortplantten sneller overleden.

Wat interessanter is, is dat ons wiskundige model de interacties tussen de bacteriesoorten liet zien. We vergeleken

vliegen met één bacteriesoort in hun darmen met vliegen met meerdere bacteriesoorten in hun darmen. We zagen dat de tweede groep korter leefde dan de eerste. Echter, we konden niet de levensduur van de vliegen met meerdere bacteriesoorten in hun darmen voorspellen gebaseerd op de levensduur van vliegen met één bacteriesoort. Dit laat zien dat **interacties tussen verschillende bacteriën net zo belangrijk kunnen zijn als de bacteriesoort zelf voor de fitness van de vlieg.**

Conclusie

Maar waarom is dit belangrijk voor ons? Onze resultaten kunnen toekomstig onderzoek helpen met het oplossen van het mysterie van het menselijke microbioom. Mensen en planten hebben heel diverse microbiomen met een complex netwerk aan interacties tussen bacteriesoorten. Het bestuderen van simpele fruitvliegjes kan ons aanwijzingen geven over deze ingewikkelde microbiomen.

Je realiseert het je misschien niet, maar je bent een lopend *ecosysteem*. Net zoals de ecosystemen in de natuur interacteren onze microben met elkaar en reageren ze op veranderingen in hun omgeving. Zorg goed voor je microbioom door een divers en gebalanceerd dieet te eten.

Kijk of je het begrepen hebt

- 1 Wat is biologische fitness? Waarom is het belangrijk?
- 2 Waarom gebruiken wetenschappers een modelorganisme om de invloed van het microbioom in de darmen op de fitness van de gastheer te bestuderen?
- 3 Wat waren de overeenkomsten en verschillen tussen vliegen zonder microben en vliegen met een microbioom?
- 4 Hoe weten we dat de bacteriën in het microbioom met elkaar en met hun gastheer interacteren?

Belangrijke termen

Antibioticum – een chemische stof die bacteriën doodt.

Bacteriën – microscopische eencellige organismen

[Biologische] fitness – het vermogen om lang genoeg te overleven om vruchtbaar te worden, een partner te vinden, en nageslacht te krijgen. In een woestijn ecosysteem hebben zandkleurige hagedissen bijvoorbeeld een hogere fitness dan groene hagedissen, omdat ze zich beter voor roofdieren kunnen verstoppen, en daarom langer overleven en meer kansen krijgen om nageslacht te krijgen.

Ecosysteem – een biologische gemeenschap van interacterende organismen en hun natuurlijke omgeving.

Fenotype – de set observeerbare, lichamelijke eigenschappen van een individu. Levensduur, ontwikkelingsduur, vruchtbaarheid, haarkleur, oogkleur, en lengte zijn allemaal voorbeelden van fenotypen.

Fruitvliegen zonder microben – vliegen die steriel zijn hebben geen bacteriën in hun darmen.

Microben – organismen die zo klein zijn dat je een microscoop nodig hebt om ze te kunnen zien. Ze kunnen bestaan uit slechts één cel of meerdere cellen. Het kunnen bacteriën, archaea, schimmels, of andere kleine organismen zijn.

Microbioom – de ecologische gemeenschap van micro-organismen die in en op een organisme of menselijk lichaam leeft. Deze micro-organismen kunnen zowel voordelig als neutraal of slecht voor de gastheer zijn. Een plek waar je een microbioom kunt vinden is in de darmen.

Modelorganisme – een soort die veel wordt bestudeerd, meestal omdat hij makkelijk te onderhouden en te kweken is in het laboratorium. Wetenschappelijke ontdekkingen in modelorganismen kunnen ons vaak vertellen hoe die processen in andere organismen werken. Veelvoorkomende modelorganismen, naast fruitvliegen, zijn muizen, zebrafissen, en de bacterie *Escherichia coli*.

Natuurlijke selectie – een proces in de natuur waarin organismen met voordelige eigenschappen een grotere kans hebben te overleven en zich voort te planten.

Ontwikkelingsduur – de tijd die vliegen nodig hebben om hun metamorfose af te ronden en uit hun pop te komen, waardoor ze veranderen in hun volwassen vorm.

Pop – levensfase van sommige insecten die veranderen van hun onvolwassen vorm naar hun volwassen vorm.

Vruchtbaarheid – vermogen om voort te planten. Dieren met een hoge vruchtbaarheid krijgen meer nageslacht.

[Wiskundig] model – Een wiskundige omschrijving van een fenomeen (gebeurtenis). Zulke omschrijvingen kunnen bestaan uit grafieken, vergelijkingen, of diagrammen.

BRONNEN

Alison L. Gould, Vivian Zhang, Lisa Lamberti, Eric W. Jones, Benjamin Obadia, Nikolaos Korasidis, Alex Gavryushkin, Jean M. Carlson, Niko Beerenwinkel, William B. Ludington. "Microbiome interactions shape host fitness", PNAS, December 18, 2018 115 (51) E11951-E11960.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1809349115>

Eerste kijkje in menselijk microbioom.

<https://www.nemokennislink.nl/publicaties/eerste-kijkje-in-menselijk-microbioom/>

Darmbacteriën voor dik en dun.

<https://www.nemokennislink.nl/publicaties/darmbacterien-voor-dik-en-dun/>

Zie ook, "Hoe besturen bacteriën in de darmen de hersenen?", Science Journal for Kid

<https://www.sciencejournalforkids.org/search-articles/how-do-bacteria-in-the-gut-control-the-brain>