Een Mona Lisa van bacteriën

Bacteriën – we denken er het liefst niet te veel over na. Behalve voor microbiologen zijn bacteriën voor veel mensen een onaangenaam onderwerp. Deze organismen hebben echter heel bijzondere toepassingen binnen en buiten de biologie. Vanuit een natuurkundig perspectief worden bacteriën beschouwd als actieve materie en dat maakt ze erg interessant. Actieve-materiesystemen kunnen namelijk unieke *faseovergangen* ondergaan en hierdoor kunnen ze complexe patronen vormen. Deze patronen zijn zelfs zo complex dat het onderzoekers recent gelukt is om de Mona Lisa te schilderen met lichtgevoelige *E. coli*-bacteriën.



Afbeelding 1. Mona Lisa.

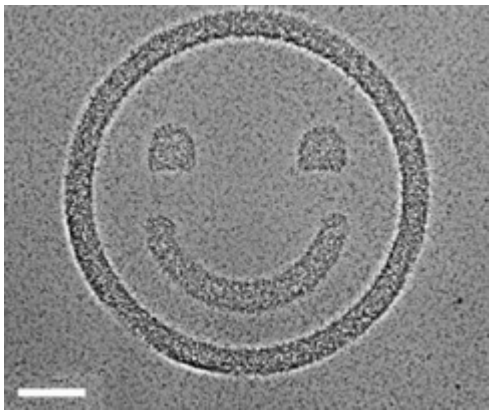
Wereldberoemd Italiaans Renaissance schilderij van Leonardo Da Vinci. Via Wikimedia Commons.

Dat sommige deeltjes onder bepaalde stimuli bewegen en patronen vormen, is een concept dat al langer bekend is. Een voorbeeld hiervan is ijzerschaafsel dat onder invloed van een magnetisch veld het patroon van de magnetischte veldlijnen aanneemt. IJzerschaafsel is een voorbeeld van **passieve materie**. Dat is materie waarvan de deeltjes alleen kunnen bewegen als er een externe kracht op werkt. Bacteriën zijn echter bijzonder, want deze organismen vallen onder de categorie van **actieve materie**. Actieve materie is een bijzonder soort materie die bestaat uit deeltjes die inwendige energie gebruiken om te bewegen of zelf kracht uit te oefenen. Elke bacterie in een kolonie verbruikt energie om te kunnen bewegen, onafhankelijk van de externe krachten die erop worden uitgeoefend.

Het feit dat actieve materie een patroon kan vormen door externe stimuli is erg bijzonder, aangezien de je zou verwachten dat de deeltjes gewoon wegbewegen. Dat dit mogelijk is komt door een fenomeen genaamd **M**otility **I**nduced **P**hase **S**eparation (MIPS). Hierbij ontstaan er in één systeem meerdere fases, meerdere toestanden dus – bijvoorbeeld vast en vloeibaar, doordat deeltjes in verschillende gebieden verschillende snelheden hebben. MIPS is een fenomeen dat specifiek plaatsvindt in systemen van actieve materie. Het werkt als volgt: als de dichtheid van actieve deeltjes laag is, zal de snelheid van elk deeltje groot zijn, want er is veel ruimte om te bewegen. Als daarentegen de dichtheid van deeltjes groot is, zal de snelheid laag zijn, want de deeltjes houden elkaar tegen. Dit zorgt voor een *feedback loop* waarbij de snelheid van deeltjes in gebieden met grote dichtheden vermindert, waardoor de dichtheid nog meer toeneemt, enzovoort. Dit gaat door totdat de fase van de stof verandert en je bijvoorbeeld een vloeibare fase (met lage dichtheid) en een vaste fase (met hoge dichtheid) in hetzelfde systeem krijgt.

Er wordt al jaren onderzoek gedaan naar MIPS en de mogelijkheden die het biedt, maar recent is bewezen dat het mogelijk is om dit fenomeen te gebruiken om complexe patronen te creëren met lichtgevoelige *E. coli*-bacteriën. Deze bacteriën zijn gevoelig voor groen licht en zullen bewegen naar gebieden waar dit licht het felst is. Door de intensiteit van het licht in verschillende gebieden aan te passen en zo variaties in de dichtheid van bacteriën teweeg te brengen, kan dus in theorie een complex patroon ontstaan. In 2018 hebben Arlt *et al.*

bewezen dat het mogelijk is om een lichtsjabloon te gebruiken om te tekenen met *E. coli*-bacteriën [1]. Om dit te bereiken hebben ze genetisch gemodificeerde bacteriën gebruikt die erg snel kunnen reageren op lichtprikkels. Als er licht in een bepaald patroon op de kolonie valt, zorgt dit ervoor dat de bacteriën bewegen naar de gebieden met feller licht en verdwijnen uit de gebieden met weinig licht. Dit zorgt ervoor dat gebieden met fel licht een grotere concentratie bacteriën hebben, waardoor een patroon kan ontstaat zoals een smiley – zie afbeelding 2.

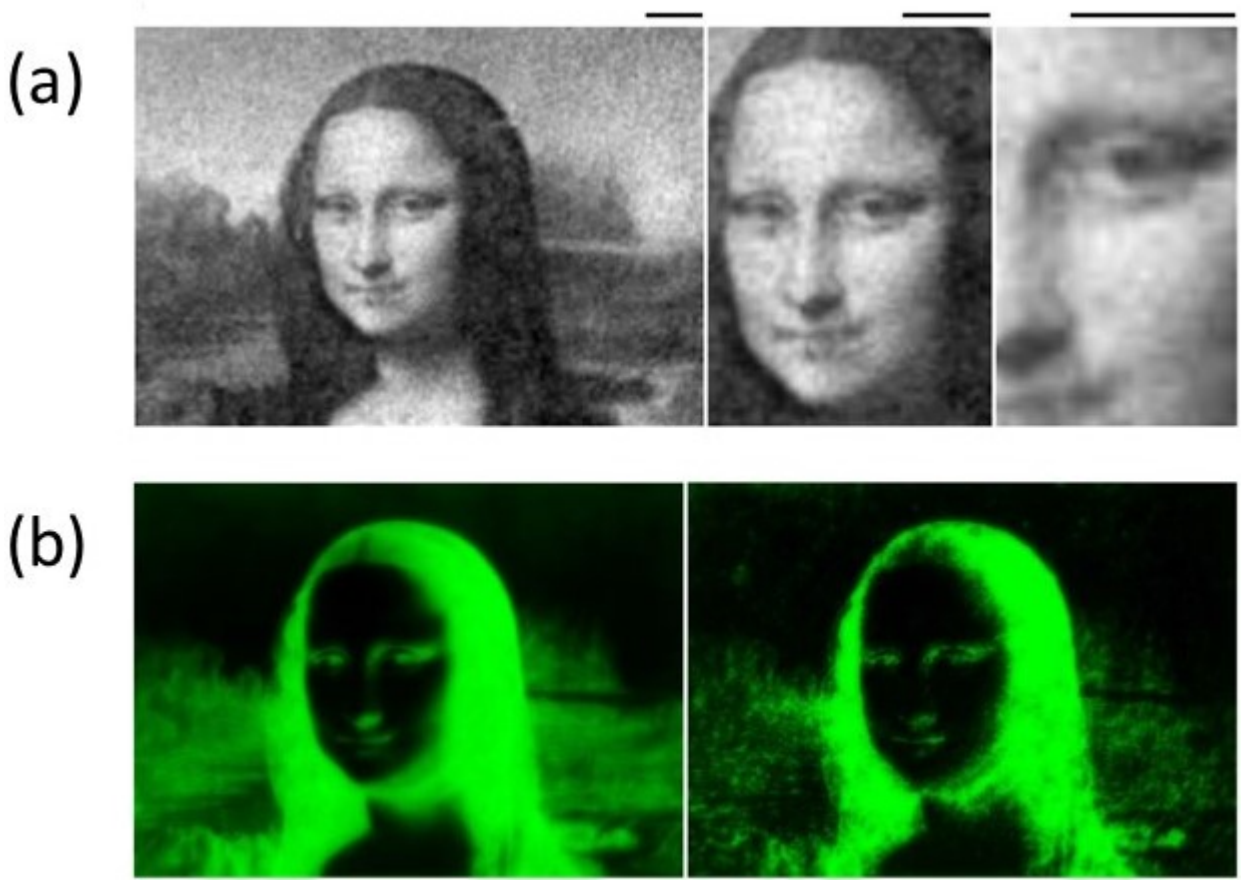


Afbeelding 2. Smiley van bacteriën. Doordat licht in een specifiek sjabloon valt op een kolonie genetisch gemodificeerde E. coli bacteriën kunnen deze een patroon creëren. De witte lijn is 100 µm breed. Afbeelding uit [1].

Een smiley is echter een vrij simpel patroon en daarnaast is het met deze methode niet mogelijk om het ontwerp lang in stand te houden of hoge resoluties te bereiken – die is afhankelijk van de grootte van de bacteriën en de snelheid waarmee ze reageren op het licht. Dit komt door de specifieke genetische modificaties van deze bacteriën. Aangezien de bacteriën supersnel reageren op lichtprikkels, reageren ze ook zodra er kleine veranderingen plaatsvinden. Als het licht verandert, zullen de bacteriën bewegen en zal het patroon aangetast worden. Dit maakt dat dit leuke experiment verder in deze vorm nog weinig praktische toepassingen heeft.

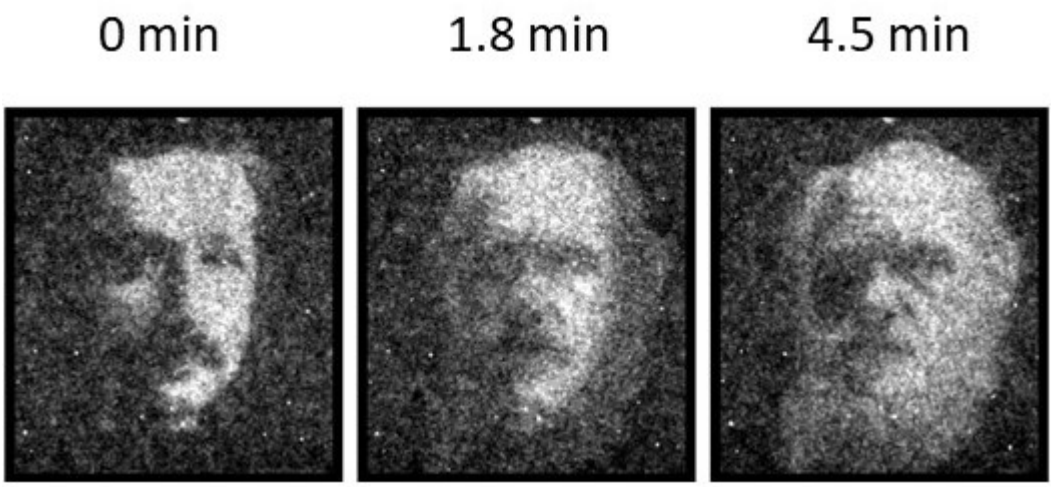
Het is onderzoekers uit Italië echter gelukt om veel complexere patronen te maken die langer

in te stand houden zijn en een hoge resolutie hebben. Frangipane *et al.* hebben een vergelijkbare methode gebruikt als Arlt *et al.*, maar met iets andere genetische modificaties aan de bacteriën, waardoor deze minder snel reageren op lichtprikkels. Om alsnog een hoge-resolutieafbeelding te kunnen maken met deze bacteriën, gebruiken ze een lichtsjabloon dat zichzelf updatet [2]. Hun methode werkt als volgt: ze beginnen met een lichtsjabloon dat ervoor zorgt dat er een eerste versie van een beeld ontstaat. Deze eerste versie is echter nog redelijk wazig. Vervolgens meten ze het verschil tussen het patroon dat de bacteriën maken en het patroon dat ze uiteindelijk willen bereiken. Aan de hand hiervan updatet het sjabloon zich om een scherpere versie van de afbeelding te creëren. Dit wordt *feedback-optimalisatie* genoemd. Deze procedure wordt zo'n twintig keer herhaald totdat de maximale resolutie is bereikt. Met deze methode is het de onderzoekers gelukt om de Mona Lisa te schilderen met bacteriën – zie afbeelding 3.



Afbeelding 3. Mona Lisa geschilderd met bacteriën. (a) Mona Lisa gevormd door *E. coli* bacteriën die zich naar een lichtveld vormen dat op hen schijnt. Van links naar rechts meer ingezoomd om de resolutie van de afbeelding aan te tonen. De zwarte lijn rechtsboven elke afbeelding is 100 µm breed. (b) Lichtveld dat op de bacteriën schijnt. Links: eerste versie van het sjabloon. Rechts: geupdatete versie

van het sjabloon na feedback-optimalisatie. Afbeelding: Fig. 5 van [2].
Het is niet alleen mogelijk om een enkele afbeelding te maken; Frangipane *et al.* kunnen zelfs veranderende patronen maken. Ze hebben dezelfde bacteriën gebruikt om een afbeelding van Einstein te maken, en deze vervolgens aangepast naar een afbeelding van Darwin – zie afbeelding 4. Je kunt hier een video vinden van deze metamorfose. De bacteriën passen zich aan naar het nieuwe patroon in zo'n twee minuten, supersnel dus! Alle afbeeldingen zijn stabiel en kunnen zelfs een paar uur in stand blijven, zolang het licht aanblijft. De resolutie zal echter na een uur beginnen af te nemen doordat de randen van de afbeelding donker zijn. Dat zorgt ervoor dat bacteriën die wegzwemmen uit het lichtveld niet meer terugkomen. Daar is een makkelijke oplossing voor: maak de ruimte die de bacteriën beschikbaar hebben even groot als het uiteindelijke beeld. Zo kunnen de bacteriën niet wegzwemmen uit het frame. Door MIPS houden de verschillende fases in het systeem zichzelf in stand en dit zorgt ervoor dat het patroon langdurig zichtbaar en scherp blijft.



Afbeelding 4. Bacteriën vormen een beeld van Einstein en veranderen vervolgens in Darwin. Bacteriën vormen het beeld van Albert Einstein en na 1,8 minuten nemen ze de vorm van een nieuw sjabloon aan, namelijk Charles Darwin. Na ongeveer 5 minuten is het beeld volledig scherp. Afbeelding: Fig. 6 van [2].
Deze experimenten laten zien dat lichtgevoelige *E. coli* bacteriën gebruikt kunnen worden als een actief materiaal, waarvan de dichtheid makkelijk en snel kan worden aangepast aan de hand van een groen lichtsjabloon. De bacteriën kunnen daarnaast ook reageren op blauw licht. Hiermee is het mogelijk om bacteriën een statisch patroon te laten vormen dat in stand blijft nadat het licht wordt uitgedaan. Beide technieken zouden gecombineerd kunnen worden door een patroon te creëren met groen licht en vervolgens dit vast te leggen met

blauw licht om een permanente structuur van bacteriën te maken. Hierdoor zou men in de toekomst op maat gemaakte microstructuren kunnen maken. Dit heeft zelfs toepassingen in de geneeskunde: men zou bijvoorbeeld ervoor kunnen zorgen dat microstructuren van bacteriën een bepaald geneesmiddel omhullen en naar een specifieke plek in het lichaam verplaatsen. Al met al zien we dat lichtgevoelige bacteriën een uniek actieve-materiesysteem zijn met bijzondere toepassingen.

Referenties

[1] Arlt, Jochen, et al. “Painting with light-powered bacteria.” *Nature communications* 9.1 (2018): 1-7.

[2] Frangipane, Giacomo, et al. “Dynamic density shaping of photokinetic E. coli.” *Elife* 7 (2018): e36608.