

Microbiologie

Dwalen in een grote kleine wereld.

Erik van Engelen

Abstract De microbiologie heeft zich stormachtig ontwikkeld. Bacteriën blijken geavanceerd te zijn. Ze vormen complexe leefgemeenschappen en hebben intensief interactie met andere organismen. Huidige ontwikkelingen bestaan uit het grootschalig karakteriseren van bacteriële leefgemeenschappen en onderlinge interacties door *DNA-sequencing* of de regulatie van het gedrag van bacteriën. In de (dier)geneeskunde staat de pathogeniteit centraal. De studie van het miniatuurleven vervult met ontzag voor de Schepper. Microleven is een Meesterwerk.

bacteriën, pathogeniteit, functie, complexiteit

1. Introductie

Dit is een persoonlijk verhaal over onderzoek in de microbiologie. Sinds zo'n 15 jaar bestudeer ik bacteriën die bij dieren ziekte veroorzaken. Dit werk vindt plaats bij de Gezondheidsdienst voor Dieren, een bedrijf dat valt onder een stichting die meer dan honderd jaar geleden is opgericht door boerenorganisaties om tuberculose bij koeien te bestrijden en zo ziekte bij mensen te verminderen. Voordat ik iets vertel over het onderzoek dat ik doe, geef ik hieronder eerst enige schetsen van de geschiedenis. Daarna geef ik aan wat de nieuwe inzichten in het vakgebied zijn en hoe mijn onderzoek daarin past. Ten slotte benoem ik hoe dit mij een besef van kleinheid ten opzichte van onze Schepper geeft.

2. Historie

In Nederland en andere westerse landen zijn bacteriële infecties bij de mens relatief onbelangrijk. Er sterven veel meer mensen aan kanker of hart- en vaatziekten dan aan bloedvergiftiging of hersenvliesontsteking (Wolleswinkel-van den Bosch *et al.*, 1997). Dit heeft tot gevolg dat er in Nederland relatief weinig aandacht aan infectieziekten wordt besteed en er weinig geld voor beschikbaar is. Als we in de geschiedenis van Nederland teruggaan, dan zien we een totaal ander beeld. Honderd jaar geleden was tuberculose ook in Nederland een zeer groot probleem. Bijna honderd procent van de bevolking was besmet en tien procent van de mensen overleed eraan. In andere delen van de wereld is tuberculose nog een veelvoorkomende ziekte. Men heeft ingeschat dat over de tijd heen de tuberculosebacterie wereldwijd meer dan een miljard doden op zijn geweten heeft (Vries, 2017).

Maar niet alle bacteriën zijn gevaarlijk. Bacteriën zijn juist bijzonder belangrijk voor het leven op aarde. Ze vormen 13 procent van alle biomassa op aarde. Dat is weliswaar minder dan de planten (82%), maar toch een goede tweede en 35 keer zo veel als alle mensen en dieren bij elkaar (Bar-On *et al.*, 2018). Het aantal bacteriën op aarde wordt geschat op 10^{30} en het aantal verschillende

bacteriesoorten op aarde op 10^{12} . Bacteriën vind je dan ook bijna overal: in heetwaterbronnen, in kilometers dikke oude zoutlagen (Jaakkola *et al.*, 2016) en in onze eigen buik, waar we ongeveer 0,2 kilo bacteriën herbergen (Sender *et al.*, 2016), dat zijn er zo'n $4 \cdot 10^{13}$. Hoewel de aantallen astronomisch hoog zijn, is het aantal bacteriesoorten dat, zoals *Mycobacterium tuberculosis*, pathogeen is voor mens en dier laag: zo rond de 1400. Maar juist die bacteriesoorten krijgen begrijpelijkerwijs de meeste aandacht.

De klinische microbiologie begon halverwege de negentiende eeuw een grote vlucht te nemen. Aan die tijd zijn grote namen verbonden als Robert Koch (Blevins & Bronze, 2010), beroemd van de postulaten van Koch en de ontdekking van *M. tuberculosis*, Rudolf Virchow (Schultz, 2008), beroemd om zijn spreuk: *Omnis cellula e cellula* en Louis Pasteur (Berche, 2012), beroemd om de introductie van pasteurisatie voor het afdoden van kiemen en van vaccinatie tegen hondsdolheid. Laatstgenoemde is het middel geweest waardoor Joseph Meister als eerste persoon in de wereldgeschiedenis een besmetting met hondsdolheid overleefde. Het valt op dat bij deze mensen hoogstaande wetenschap en een praktische inslag vaak samengingen. Hun uitvindingen hadden direct grote positieve effecten op de mensheid. Het is opvallend dat hoewel Charles Darwin in dezelfde tijd leefde als Koch, Virchow en Pasteur, en ze onvermijdelijk elkaars werk gekend hebben, er weinig waardering voor elkaars werk lijkt te zijn geweest (Alizon & Méthot, 2018).

Het valt op dat bij deze mensen hoogstaande wetenschap en een praktische inslag vaak samengingen

3. Huidige technieken

Kweek en identificatie

Basale kweekmethoden van bacteriën zijn in honderd jaar maar weinig veranderd. Ook nu wordt vaak de diagnose van een infectieziekte gesteld door “materiaal op kweek te zetten”. En is het eerst de uitdaging om een kiem te vinden, vervolgens om deze kiem van de juiste soortnaam te voorzien en ten slotte om de eigenschappen van deze kiem verder vast te stellen.

De meest basale methode voor het karakteriseren van bacteriën is ze onder de microscoop te bekijken. Daarnaast worden de bacteriën gekarakteriseerd met biochemische testen. Dit is veelal zeer empirisch. Een andere oude elegante methode was het serologisch karakteriseren van de bacterie. Het bleek namelijk dat dieren waarbij bacteriën werden geïnjecteerd antiserum produceerden dat specifiek reageerde met de oorzakelijke bacteriën. Met dit antiserum kon vervolgens worden getest of een andere bacterie er ook mee reageert. Dan behoort zo'n bacterie tot hetzelfde serotype. Serotypering is lang een belangrijke basis geweest voor het karakteriseren van bacteriën. Bij *Salmonella* worden duizenden verschillende serotypen onderscheiden (Banerji *et al.*, 2020), maar uiteraard zijn er tegenwoordig nog veel andere methoden om ziektekiemen te onderzoeken (Markey *et al.*, 2013).

Moleculaire biologie

De afgelopen decennia zijn moleculair biologische technieken massaal beschikbaar gekomen, methoden waarmee men specifiek DNA van de bacterie aan kan tonen. De PCR (*polymerase*

chain reaction) is sinds de corona-epidemie een bekende moleculair-biologische techniek. PCR's worden sinds enkele tientallen jaren ingezet en vervangen steeds meer het serotyperen (Banerji *et al.*, 2020). Een techniek die meer recent enorm in opkomst is, is *whole genome sequencing* (WGS) (Didelot *et al.*, 2012). Bij deze methode wordt de DNA-volgorde van het complete genoom bepaald. Op die manier kan precies bepaald worden waarin een bepaald isolaat genetisch verschilt van een ander isolaat. Hiermee kunnen genetische stambomen gemaakt worden. Dit is niet altijd een eenduidig verhaal; verschillende methoden kunnen tot verschillende uitkomsten leiden. Als er een aantal recente isolaten geanalyseerd worden, komt er altijd een stamboom uit. Maar of dit ook werkelijk een betrouwbaar beeld geeft van de historische afstamming van de bacteriën, is moeilijk te zeggen (Tsang *et al.*, 2017). Het blijkt namelijk nogal eens, dat als we werkelijk een historisch isolaat hebben, bijvoorbeeld uit een mummie, de stambomen gebaseerd op alleen recente isolaten geen hout snijden. Historische isolaten zijn daarom een goudmijn (Bennett & Baker, 2019).

4. Inzichten

De gedachte wil nog wel eens bestaan dat bacteriën primitieve levensvormen zijn, maar dat is onterecht. Bacteriën hebben in bepaalde opzichten een compleet andere overlevingstactiek dan planten en dieren, maar ze kunnen soms ook veel meer dan 'hogere' levensvormen. Er is veel interactie tussen bacteriën en de omgeving, maar ook tussen bacteriën onderling.

Quorum sensing

Veel bacteriën kunnen zich verplaatsen, bijvoorbeeld door middel van zweep- of trilharen of door kruipbewegingen. Een bacterie kan waarnemen waar voedingsstoffen zijn en zich daarheen begeven. Dit is ingewikkelder dan het lijkt, want daarvoor is coördinatie nodig van het waarnemingssysteem en het motorische systeem. Bacteriën zijn zich dus van de omgeving 'bewust'. Ze wisselen signaalstoffen uit die voor andere bacteriën weer een teken kunnen zijn om bepaalde acties te ondernemen. Het verschijnsel dat bacteriën met elkaar communiceren en dus samen andere eigenschappen hebben dan in hun eentje wordt wel *quorum sensing* genoemd (Diggle *et al.*, 2007). *Quorum sensing* speelt een rol bij het ontstaan van ziekte. Een voorbeeld is *Clostridioides difficile*, die zich in de darmen van mensen en dieren bevindt. Ze doen normaliter geen kwaad, maar na een bepaalde trigger, zoals antibioticumgebruik, gaan ze massaal delen en toxinen produceren. De patiënt krijgt plots heftige diarree met bloed en kan sterven. We beginnen steeds beter de mechanismen te begrijpen die er toe leiden dat het zo fout kan aflopen (Chandra *et al.*, 2023). Samenwerking tussen bacteriën zien we ook terug in het verschijnsel dat bacteriën zich aan oppervlakten hechten en een kit-achtige matrix vormen. Zo'n extracellulaire matrix, biofilm genoemd (Flemming & Wingender, 2010), bestaat uit polysacchariden, DNA en eiwitten. Het is een complexe 3D-structuur met microkolonies van bacteriën en kanalen voor onderling transport. Zo'n biofilm kan een complete leefgemeenschap zijn. De vorming van biofilm kent verschillende fasen. (Tolker-Nielsen, 2015). De aanwezigheid van biofilm bemoeilijkt de werking van antibiotica, het afweersysteem van mens en dier en het poetsen van onze tanden.

Microbioom

Sinds het gebruik van grootschalige en tegelijk gevoelige DNA-detectietechnieken zijn de

mogelijkheden om complete bacteriële leefgemeenschappen, microbiomen, te bestuderen sterk toegenomen (Blaser, 2014). Dat is belangrijk, want het microbioom heeft grote invloed op ziekte en gezondheid. Een probleem hierbij is echter de verwerking van de enorme hoeveelheid data die vrijkomen. Een bacterie bevat immers zomaar één gigabyte aan DNA-data en er kunnen duizenden verschillende bacteriën tegelijk aanwezig zijn. Het interpreteren van de data is uitdagend en de uitkomsten zijn ook nog eens methode-afhankelijk. Daarnaast blijkt het vaak zo te zijn dat een zeer kleine variatie in omstandigheden al leidt tot een duidelijke andere samenstelling van het microbioom. Zo is bijvoorbeeld het microbioom van baby's na een normale bevalling anders dan dat van baby's na een keizersnede (Hoang *et al.*, 2021). Ze hebben andere bacteriën van hun moeder meegekregen. Het is fascinerend dat microbiomen kunnen oscilleren onder gelijkblijvende omstandigheden (Patin *et al.*, 2018). Oscillaties ziet men ook in het microbioom van de darm (Liang & FitzGerald, 2017) en de snelheid van deze oscillaties is geslachtsafhankelijk. Maar, er kan onder gelijkblijvende omstandigheden ook een chaotisch patroon aanwezig zijn (Benincà *et al.*, 2008). Als er echter sprake is van variërende omstandigheden, bijvoorbeeld in de darm door gevarieerde voedselopname, dan is de variatie in ecosystemen nog onvoorspelbaarder. Toch wordt over het algemeen een stabiel soortenrijk microbioom als gezonder beschouwd dan een soortenarm microbioom (Das & Nair, 2019).

Bacteriën hebben in bepaalde opzichten een compleet andere overlevingstactiek dan planten en dieren, maar ze kunnen soms ook veel meer dan 'hogere' levensvormen

Virulentie

Er is steeds meer inzicht in de interactie tussen bacteriën en hun omgeving, zoals andere bacteriën, protozoën, schimmels, gastheren en het abiotisch milieu, maar er is ook steeds meer inzicht in de verschillen tussen de bacteriën binnen een soort. Al sedert lange tijd weet men dat bacteriën van een zelfde soort, zoals de bekende *Escherichia coli*, onschuldige en schadelijke typen bevatten (Mainil, 2013). Het vermogen om schade te veroorzaken, noemen we virulentie. Sommige bacteriën beschikken over een immens arsenaal aan virulentiefactoren die ze kunnen gebruiken om een gastheer te infecteren. Veelal zijn die virulentiefactoren middelen die bedoeld zijn om het immuunsysteem van de gastheer te omzeilen en de expressie van die factoren wordt door de bacterie gereguleerd.

Pathogeniteit

In mijn ogen is een van de meest intrigerende vragen in mijn vakgebied: hoe zou het schadeverwekkend vermogen (pathogeniteit) van bacteriën kunnen zijn ontstaan? Er is in een aantal gevallen aannemelijk gemaakt dat meer pathogene stammen of soorten oorspronkelijk voortkwamen uit stammen met een meer vrijlevend, onschadelijk karakter (Hamidou Soumana, Linz & Harvill, 2017). De oorspronkelijke niet-pathogene stammen of soorten hebben veelal meer genen en zijn gevarieerder dan pathogene stammen. Pathogene stammen hebben over het algemeen minder mogelijkheden om zich aan te passen aan verschillende omstandigheden

(Dobrindt & Hacker, 2001; Suárez-Esquivel, Chaves-Olarte, Moreno & Guzmán-Verri, 2020). Het zijn vaak specialisten met een dier of een mens als specifieke niche. Enerzijds ben je als pathogene bacterie vaak goed voorzien van voedingsstoffen en een stabiel milieu, anderzijds moet je zien om te gaan met de afweer van je gastheer. Het is evolutionair goed voorstelbaar dat er bij het schadelijker worden van bacteriën als specialisatieproces bepaalde functies worden geoptimaliseerd, maar andere functies uitvallen (Maurelli, 2007). Hoewel ik er vanuit mijn levensovertuiging van overtuigd ben dat het leven op aarde een doel heeft, denk ik het niet dat pathogenen het doel hebben om mensen en dieren ziek te maken. Dat is voor een pathogeen gewoonlijk niet voordelig, omdat dit de verspreiding verhindert. Het is dus een teken van goede aanpassing, als een bepaalde pathogeen weinig ziekteverschijnselen geeft. Dit hebben we treffend gezien in de recente SARS-COV-19-epidemie.

Ontstaan pathogeniciteit

Ook als christen heb ik belangstelling voor het ontstaan van pathogeen gedrag van bacteriën (of dieren) door bacteriën die voorheen volstrekt apathogeen waren. Zoals gesteld, lijkt het er nog wel eens op dat de pathogene variant van een bacterie een vereenvoudigde gespecialiseerde versie is van een onschuldige variant. Anderzijds is het ontegenzeggelijk zo dat pathogene bacteriën wel tientallen genen kunnen bevatten voor middelen om een gastheer binnen te dringen, of het afweersysteem te ontduiken. Ik denk dat God het leven op aarde geschapen heeft zonder dat er sprake was van ziekte. Er was sprake van een goede schepping in de zin van afwezigheid van lijden. Als dat inderdaad het geval geweest is, hoe passen de pathogeniteitsmechanismen dan

Ik denk niet dat het mogelijk is om wetenschappelijk betrouwbare uitspraken te doen over het ontstaan van complexe biologische structuren in een prehistorisch verleden

in het plaatje? Ik zie vier opties. Ten eerste kan het zo zijn dat bacteriën met een compleet arsenaal aan virulentiefactoren waren toegerust, maar dat de afweer van mensen en dieren zo goed was, dat een besmetting niet merkbaar de gezondheid aantastte. Op zich is dat niet ongeloofwaardig, want dergelijke situaties doen zich momenteel ook nog voor. Er zijn

mensen en dieren die zelden ziek zijn. Een tweede optie is dat de virulentiemechanismen een ontaarding zijn van mechanismen die in een goede schepping een onschuldig doel dienden, zoals het maken van eiwitten voor het vasthouden van ijzer of voor het maken van biofilm. Dat wordt gesuggereerd doordat bacteriën vergelijkbare virulentiefactoren hebben voor het besmetten van planten en dieren (Rahme *et al.*, 2000). En ook in een laboratoriumsetting wordt gezien dat een nieuwe functie een ontregeling is van een oude functie (Blount *et al.*, 2012; 2020). Ontaarding van in beginsel goede mechanismen komt in ziekteprocessen vaak voor. Als we de zondeval beschouwen als een bovennatuurlijk verschijnsel is er een derde mogelijkheid, namelijk dat deze structuren nieuw zijn ontstaan bij de zondeval. Een vierde optie is dat de structuren nieuw (*de novo*) zijn ontstaan door natuurlijke oorzaken. Deze optie is in mijn ogen hoogst onwaarschijnlijk. Natuurlijke mechanismen zijn naar mijn mening niet in staat om volkomen nieuwe functionele structuren te creëren, zelfs niet als dit door mensen gestuurd wordt. Dit zagen

we bij de Nobelprijzuitreiking voor Scheikunde in 2018 aan Frances H. Arnold, George P. Smith en Sir Gregory P. Winter onder de titel *directed evolution of enzymes and binding proteins*. Deze onderzoekers waren in staat om middels evolutionaire technieken bestaande functies enorm te versterken, maar nieuwe functies konden niet worden opgewekt. Maar uiteindelijk ben ik hierin agnostisch. Ik denk niet dat het mogelijk is om wetenschappelijk betrouwbare uitspraken te doen over het ontstaan van complexe biologische structuren in een prehistorisch verleden.

5. Onderzoekspraktijk

Het een en ander van de hierboven besproken ontwikkelingen komt samen in het onderzoek dat ik met veel anderen samen doe naar luchtwegpathogenen van runderen.

Een belangrijke luchtwegpathogeen van runderen is de bacterie *Mannheimia haemolytica*. Deze bacterie is bij het grote publiek grotendeels onbekend, want deze bacterie is specifiek voor herkauwers. In Nederland vinden we de *Mannheimia* bij koeien die zijn doodgegaan aan een longontsteking en bij vleeskalveren die zijn doodgegaan aan een polyserositis, een buikvliesontsteking gecombineerd met borstvliesontsteking en hartzakjeontsteking (peritonitis, pleuritis en pericarditis). Elders in de wereld wordt dit verschijnsel niet gezien (Biesheuvel *et al.*, 2021). Dat riep bij ons de vraag op wat hiervan de oorzaak kon zijn. Zouden deze *Mannheimia*'s wellicht specifieke eigenschappen bezitten waardoor ze bij kalveren de vliezen infecteren, waardoor deze dieren dood gaan? Om dit te onderzoeken hebben we uit 49 dode kalveren met polyserositis de *Mannheimia*'s gekweekt en het complete DNA geanalyseerd (*whole genome sequencing*) en dat hebben we ook gedaan met *Mannheimia*'s van zo'n 45 koeien die dood waren gegaan aan een longontsteking door *Mannheimia*. We hoopten enkele virulentiefactoren te vinden die karakteristiek waren voor polyserositis (Het Lam *et al.*, 2023). Op basis van het genoom konden we een fylogenetische boom maken waarin de onderlinge verwantschap van de verschillende isolaten werd weergegeven. Zo'n boom gebruiken we niet om precies te zeggen welke *Mannheimia*-isolaat met welke andere *Mannheimia*-isolaat hoe lang geleden een gemeenschappelijke voorouder had. We denken niet dat het mogelijk is om dat met veel betrouwbaarheid te zeggen en we zien de relevantie daarvan ook niet, als we dat niet kunnen relateren aan andere gegevens. Het resultaat was voor ons verbluffend. Er was niet slechts sprake van hier en daar een klein verschilletje: de *Mannheimia*'s uit de kalveren en die uit runderen lagen genetisch gezien mijlenver uit elkaar. Ze behoorden tot een compleet ander serotype. De *Mannheimia*'s uit de longontsteking van dode koeien behoorden tot de *Mannheimia*'s zoals we die kennen uit de literatuur, serotype 1 of 6, maar de *Mannheimia*'s uit de kalveren behoren tot serotype 2, een serotype dat in de literatuur bekend staat als apathogeen en hoogstens van betekenis bij geiten en schapen. Helaas verschillen de *Mannheimia*'s uit de kalveren zo ontzettend veel van de *Mannheimia*'s uit koeien, dat we daaruit geen relevante virulentiefactoren kunnen afleiden. Het aantal verschillen is gewoonweg te groot. Maar hoe nu verder? Het blijft een vreemde zaak dat we een serotype hebben dat bekend staat als relatief apathogeen, maar dat bij onze vleeskalveren een dodelijke aandoening geeft. Zit het toch in de manier van kalverhouden? Of hebben we in Nederland een unieke stam? Dat moeten we weten, willen we methoden kunnen vinden om deze bacterie te bestrijden. Is het misschien zo dat bij de kalveren gewoonweg serotype 1 of 6 afwezig is? Of is serotype 2 zo resistent? Zijn er misschien ook serotype 2 *Mannheimia*'s die geen polyserositis geven? Speelt het microbioom van het kalf mogelijk een rol en is er sprake van

quorum sensing? Zo zoeken we nu verder en hopen we meer zicht te krijgen in het mechanisme van de infectie in het kalf. Hierbij speelt niet alleen analyse een rol, maar ook creativiteit. Het uitdenken van mogelijke pathogeniteitsmechanismen en van methoden om die te onderzoeken. Die methoden moeten natuurlijk ook ethisch en betaalbaar zijn. Zoiets doe je als een team. Ik ben de bacterioloog, daarnaast zijn een projectleider, een moleculair bioloog, patholoog en een veterinaire aanwezig. Samen probeer je een project tot een goed einde te brengen waarbij je resultaten levert die voor een opdrachtgever zinvol zijn. Het is ontzettend jammer als onderzoek geen resultaten oplevert. Daarom is de druk om positieve resultaten af te leveren altijd aanwezig.

6. Reflectie

Analyse en synthese

In zijn algemeenheid is het in onderzoek zo dat we goed zijn in de analyse van processen. We zijn in staat om grote processen in kleine partjes te knippen en dan die kleine delen afzonderlijk te bestuderen. Hierna komt de synthesefase. Het proberen vast te stellen hoe de verschillende onderdelen zich tot elkaar verhouden en uitspraken doen over het totale proces. Dit is een creatief proces waarbij bewust en onbewust keuzes worden gemaakt. Met het toenemen van de kennis over de dynamiek in de vele belangrijke interacties binnen en tussen levende wezens neemt ook de ingewikkeldheid van het syntheseproces hand over hand toe. Dit zien we bij de analyse van microbiomgegevens. Dit roept vragen op over de betrouwbaarheid van het syntheseproces. Ik merk sowieso dat ik een realist ben als het gaat om directe observaties, maar dat ik een instrumentalist word als er grote afstand ontstaat tussen observaties en wetenschappelijke modellen die daarop gebaseerd worden. Want hoe controleren we of de synthese die we gedaan hebben ook daadwerkelijk hout snijdt? Dat kunnen we doen door op basis van de synthese voorspellingen te doen en die dan te toetsen. Maar bij het toetsen kunnen we snel in een cirkelredenering vervallen. Een eenvoudig eindresultaat van het syntheseproces dat veel informatie levert heeft vaak de voorkeur boven een ingewikkeld eindresultaat dat weinig informatie oplevert. Dit heeft tot gevolg dat we ons de werkelijkheid systematisch te eenvoudig voorstellen en dat we onze kennis systematisch overschatten. Metafysische vooronderstellingen kunnen hierin een belangrijke rol spelen.

Functie

Een van de mooiste eigenschappen van de biologie is dat je de waaromvraag mag stellen. De waaromvraag is een van de oudste vragen in veel mensenlevens (Kelemen, 2004). Kleine kinderen kunnen er hun ouders het hoofd mee op hol brengen, maar veel mensen leren het stellen van die vraag na verloop van tijd af. Persoonlijk vind ik het de meest intrigerende vraag, het is de vraag die verlangt naar inzicht. Nu kan men de waaromvraag uitsplitsen in een vraag naar de oorzaak, en een vraag naar het doel. We kunnen de functie-vraag in de biologie dus heel mechanistisch stellen: op welke wijze draagt het waargenomen fenomeen bij aan het overleven van het organisme? Maar toch heeft ook dan 'functie' iets van teleologie in zich. De vraag naar functie leidt in de biologie ook tot baanbrekende inzichten. Zo leidde de ontdekking van typische CRISPR-Cas-structuren in het bacteriechromosoom (Jansen *et al.*, 2002) tot de discussie naar de functie van die structuren (Makarova *et al.*, 2006). Dit leidde tot de hypothese dat ze betrokken waren bij de afweer tegen virussen. Vervolgens kon dezelfde functie worden aangepast om voor

de mens eenvoudig genetische modificatie mogelijk te maken. In de biologie helpt het gewoonlijk de wetenschap niet verder als bepaalde structuren worden gezien als functioneloze littekens van een ver verleden (Amundson & Lauder, 1994).

Ontzag

Als ik me in een onderwerp in de microbiologie verdiep, raak ik vaak overweldigd door de mate van organisatie en ontwerp enerzijds en de geringheid van ons begrip ervan anderzijds. Als ik terugkijk, dan is dat eigenlijk het vaste refrein geweest sinds ik in 1988 biologie ging studeren. De eerste electronenmicroscopische foto's van cellen waren een openbaring van de weergalozes opbouw van de cel, en dan bleken die foto's nog maar een heel klein deel van de werkelijkheid bloot te leggen. Toen ik later kennis maakte met de embryologie was ik gefascineerd door de mechanismen waardoor een dier zich ontwikkelt van een enkele cel tot een voldragen organisme, terwijl alle vitale levensfuncties non-stop worden onderhouden. Tijdens mijn studie en promotie in de diergeneeskunde was ik verbaasd over de verscheidenheid die er is in de anatomie en fysiologie van de voortplanting van onze landbouwhuisdieren. Maar het meest verbijsterend vond ik het verschijnsel dat een enkele bevruchte eicel in staat is in zijn tocht naar de baarmoeder signaalmoleculen te produceren die het metabolisme van de moeder compleet veranderen. Daarna kwam ik bij het bestuderen van de microbiologie ook weer tegen dat interacties binnen bacteriën en tussen bacteriën en gastheren zo geavanceerd zijn, dat dit ver buiten het menselijk voorstellingsvermogen ligt. Steeds als we nieuwe biologische structuren bestuderen, heeft dit een ander niveau van complexiteit en schoonheid dan we vooraf meenden. Dat heeft iets mysterieus in zich. Dat wekt diep ontzag op voor de Schepper Die dit alles tot stand bracht. Anderzijds maakt me dat kritisch ten opzichte van datgene wat we zelf aan kennis en inzicht menen te bezitten. Dit maakt mij terughoudend in het doen van al te stellige uitspraken over zaken die niet direct toegankelijk zijn voor onderzoek. De volgende uitspraak van Pasteur spreekt me dan ook bijzonder aan (*The Literary Digest*, 1902): "Posterity will one day laugh at the foolishness of modern materialistic philosophers. The more I study nature, the more I stand amazed at the work of the Creator. I pray while I am engaged at my work in the laboratory."

Wetenschappelijk onderzoek verschilt in mijn ogen niet wezenlijk van alle andere activiteiten die we als christen van God mogen doen in de tijd dat we hier op aarde zijn. We mogen het met overtuiging, en gebruik van kritisch denkvermogen, creativiteit, veel beschikbare technische hulpmiddelen uitvoeren tot eer van God en heil van onze naaste. Maar daarin moeten we ons ook steeds bewust zijn van onze beperkingen, valkuilen en sturende niet-rationele neigingen. Dan blijft ook in wetenschapsbeoefening het vertrouwen op God belangrijk. Uiteindelijk zal aan het eind van ons leven blijken dat het niet kennis en inzicht zijn, maar dat het de liefde is die telt.

Bij het toetsen kunnen we snel in een cirkelredenering vervallen

Dr. ir. E. (Erik) van Engelen is als onderzoeker werkzaam bij Royal GD, de Gezondheidsdienst voor Dieren in Deventer. Hij schreef deze bijdrage op persoonlijke titel. E Erikvanengelen@solcon.nl

Literatuur

- Alizon, S., & Méthot, P.-O.** (2018). Reconciling Pasteur and Darwin to control infectious diseases. *PLoS Biology* 16(1), e2003815.
- Amundson, R., & Lauder, G. V.** (1994). Function without purpose: The uses of causal role function in evolutionary biology. *Biology and Philosophy* 9, 443-469.
- Banerji, S., Simon, S., Tille, A., Fruth, A., & Flieger, A.** (2020). Genome-based Salmonella serotyping as the new gold standard. *Scientific Reports* 10(1), 4333.
- Bar-On, Y. M., Phillips, R., & Milo, R.** (2018). The biomass distribution on Earth. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115(25), 6506-6511.
- Benincà, E., Huisman, J., Heerkloss, R., Jöhnk, K. D., Branco, P., Van Nes, E. H., . . . Ellner, S. P.** (2008). Chaos in a long-term experiment with a plankton community. *Nature* 451(7180), 822-825.
- Bennett, R. J., & Baker, K. S.** (2019). Looking backward to move forward: the utility of sequencing historical bacterial genomes. *Journal of Clinical Microbiology* 57(8), 100-119.
- Berche, P.** (2012). Louis Pasteur, from crystals of life to vaccination. *Clinical Microbiology and Infection* 18, 1-6.
- Biesheuvel, M., van Schaik, G., Meertens, N., Peperkamp, N., van Engelen, E., & van Garderen, E.** (2021). Emergence of fatal Mannheimia haemolytica infections in cattle in the Netherlands. *The Veterinary Journal* 268, 105576.
- Blaser, M. J.** (2014). The microbiome revolution. *The Journal of Clinical Investigation* 124(10), 4162-4165.
- Blevins, S. M., & Bronze, M. S.** (2010). Robert Koch and the 'golden age' of bacteriology. *International Journal of Infectious Diseases* 14(9), e744-e751.
- Blount, Z. D., Barrick, J. E., Davidson, C. J., & Lenski, R. E.** (2012). Genomic analysis of a key innovation in an experimental *Escherichia coli* population. *Nature* 489(7417), 513-518.
- Blount, Z. D., Maddamsetti, R., Grant, N. A., Ahmed, S. T., Jagdish, T., Baxter, J. A., . . . Slonczewski, J. L.** (2020). Genomic and phenotypic evolution of *Escherichia coli* in a novel citrate-only resource environment. *Elife* 9, e55414.
- Chandra, H., Sorg, J. A., Hassett, D. J., & Sun, X.** (2023). Regulatory transcription factors of *Clostridioides difficile* pathogenesis with a focus on toxin regulation. *Critical Reviews in Microbiology* 49(3), 334-349.
- Das, B., & Nair, G. B.** (2019). Homeostasis and dysbiosis of the gut microbiome in health and disease. *Journal of Biosciences* 44, 1-8.
- Didelot, X., Bowden, R., Wilson, D. J., Peto, T. E., & Crook, D. W.** (2012). Transforming clinical microbiology with bacterial genome sequencing. *Nature Reviews Genetics* 13(9), 601-612.
- Diggle, S. P., Cruz, S. A., & Cámara, M.** (2007). Quorum sensing. *Current Biology* 17(21), R907-R910.
- Dobrindt, U., & Hacker, J.** (2001). Whole genome plasticity in pathogenic bacteria. *Current Opinion in Microbiology* 4(5), 550-557.
- Flemming, H.-C., & Wingender, J.** (2010). The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology* 8(9), 623-633.
- Hamidou Soumana, I., Linz, B., & Harvill, E. T.** (2017). Environmental origin of the genus *Bordetella*. *Frontiers in Microbiology* 8, 28.
- Het Lam, J., Derkman, T., van Garderen, E., Dijkman, R., & van Engelen, E.** (2023). Distinct Mannheimia haemolytica serotypes isolated from fatal infections in veal calves and dairy cows. *The Veterinary Journal* 292, 105940.
- Hoang, D. M., Levy, E. I., & Vandenplas, Y.** (2021). The impact of Caesarean section on the infant gut microbiome. *Acta Paediatrica* 110(1), 60-67.
- Jaakkola, S. T., Ravantti, J. J., Oksanen, H. M., & Bamford, D. H.** (2016). Buried alive: microbes from ancient halite. *Trends in Microbiology* 24(2), 148-160.
- Jansen, R., Embden, J. D. v., Gaastra, W., & Schouls, L. M.** (2002). Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes. *Molecular Microbiology* 43(6), 1565-1575.
- Kelemen, D.** (2004). Are children "intuitive theists"? Reasoning about purpose and design in nature. *Psychological Science* 15(5), 295-301.
- Liang, X., & FitzGerald, G. A.** (2017). Timing the microbes: the circadian rhythm of the gut microbiome. *Journal of Biological Rhythms* 32(6), 505-515.
- Mainil, J.** (2013). *Escherichia coli* virulence factors. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 152(1-2), 2-12.
- Makarova, K. S., Grishin, N. V., Shabalina, S. A., Wolf, Y. I., & Koonin, E. V.** (2006). A putative RNA-interference-based immune system in prokaryotes: computational analysis of the predicted enzymatic machinery, functional analogies with eukaryotic RNAi, and hypothetical mechanisms of action. *Biology Direct* 1(1), 1-26.
- Markey, B., Leonard, F., Archambault, M., Cullinane, A., & Maguire, D.** (2013). *Clinical veterinary microbiology*. Edinburgh: Elsevier Health Sciences.
- Maurelli, A. T.** (2007). Black holes, antivirulence genes, and gene inactivation in the evolution of bacterial pathogens. *FEMS microbiology letters* 267(1), 1-8.
- Patin, N. V., Pratte, Z. A., Regensburger, M., Hall, E., Gilde, K., Dove, A. D., & Stewart, F. J.** (2018). Microbiome dynamics in a large artificial seawater

- aquarium. *Applied and Environmental Microbiology* 84(10), e00179-00118.
- Rahme, L. G., Ausubel, F. M., Cao, H., Drenkard, E., Goumnerov, B. C., Lau, G. W., . . . Tsongalis, J.** (2000). Plants and animals share functionally common bacterial virulence factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97(16), 8815-8821.
- Schultz, M.** (2008). Rudolf Virchow. *Emerging infectious diseases* 14(9), 1480.
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R.** (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PloS Biology* 14(8), e1002533.
- Suárez-Esquivel, M., Chaves-Olarte, E., Moreno, E., & Guzmán-Verri, C.** (2020). Brucella genomics: macro and micro evolution. *International Journal of Molecular Sciences* 21(20), 7749.
- The Literary Digest** (1902, 18 oktober). Is Darwinism on its Death-Bed?. *The Literary Digest* 25(16).
- Tolker-Nielsen, T.** (2015). Biofilm development. *Microbial Biofilms*, 51-66.
- Tsang, A. K., Lee, H. H., Yiu, S.-M., Lau, S. K., & Woo, P. C.** (2017). Failure of phylogeny inferred from multilocus sequence typing to represent bacterial phylogeny. *Scientific reports*, 7(1), 4536.
- Vries, G. D.** (2017). Aandacht voor sterfte aan tuberculose. Geraadpleegd op 4 augustus 2023 op <kncvt-bc.org/uploaded/2017/12/4-AANDACHT-VOOR-STERFTE-AAN-TUBERCULOSE-tdt-2017-3.pdf>
- Wolleswinkel-van den Bosch, J. H., Looman, C., Van Poppel, F., & Mackenbach, J. P.** (1997). Cause-specific mortality trends in The Netherlands, 1875-1992: a formal analysis of the epidemiologic transition. *International Journal of Epidemiology*, 26(4), 772-781.