

DISS. ETH NO. 23447

**The role of metabolic interactions
in spatial self-organization and diversity
of expanding microbial communities**

A thesis submitted to attain the degree of

DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

Presented by
FELIX GOLDSCHMIDT

MSc ETH in Environmental Science, ETH Zurich
Born on 23.03.1984

Citizen of
Basel, Basel-Stadt

Accepted on the recommendations of

Prof. Martin Ackermann	Examiner
Prof. Manfred Claassen	Co-examiner
Prof. Laurent Excoffier	Co-examiner
Dr. David R. Johnson	Co-examiner

2016

Summary

This thesis examines how metabolic interactions determine the spatial self-organization and diversity of expanding microbial populations. I have investigated the spatial dynamics of self-organization during a range expansion using experiments with a microbial model system, which allows for the selective manipulation of metabolic interactions between populations. In addition, I used spatial simulations of a mathematical model to make predictions about long-term developments and to draw conclusions about the underlying mechanisms.

In Chapter 1, I give a brief introduction to key concepts and present the experimental model system and the mathematical model. Chapter 2 is a review of the literature on synthetic microbial communities that have been used to study various interactions and their dynamics. In this review I was mainly involved in the part about the role of spatial structure in such systems and the general discussion. Chapter 3 is a perspective about how metabolic specialization affects the composition of microbial communities. Metabolic specialization refers to the specialization of different microbial populations to certain metabolic degradation processes. My coauthors and I proposed that metabolic specialization is to be expected when biochemical conflicts exist between certain degradation processes. A more fundamental understanding of the metabolic specialization could be used to design synthetic microbial ecosystems with defined metabolic functions.

The following chapters 4-6 deal with my experimental research and constitute the main part of my thesis. In Chapter 4, I examine the consequences of successive range expansion on the spatial self-organization and diversity of a microbial model system. Previous investigations on range expansions have mainly studied primary expansions into uncolonized areas and have generally found a reduction of diversity during expansion. In contrast, I show that a successive expansion can increase spatial diversity in the secondary expansion zone because the secondary expansion front branches into dendritic structures. Furthermore, I examine the long-term impact of a secondary, dendritic expansion on genetic diversity by introducing mutations into the mathematical model. I then propose that a secondary, dendritic expansion can lead to a higher accumulation of mutations than a primary expansion, and thus accelerate evolutionary processes.

In Chapter 5, I examine the influence of a toxic metabolite on spatial diversity. I show that the spatial separation caused by successive expansion impedes direct interaction between the two populations, which prohibits the interaction to affect spatial arrangement. Furthermore, I show that toxicity leads to a slowdown of the primary expansion, which has the consequence that a larger proportion of the population can reproduce. This in turn reduces genetic drift on the expansion front and therefore maintains more of the initial diversity than in a rapidly expanding population without toxicity.

Chapter 6 deals with a phenomenon that I have observed in most of my experiments: while the largest part of the microbial colonies was expanding successively, there were often areas where the two populations expanded simultaneously. The study of this phenomenon revealed that the successive or simultaneous mode of expansion depends on the initial frequency of the secondary population. Such behavior is characteristic of chaotic systems in which differences in the initial conditions has a strong impact on the development over time. However, since the mechanism that causes these two different spatial organizations is not clear yet, further research is necessary to clarify the exact behavior of the system.

Finally, in Chapter 7 I discuss the results in a more general context, identify new questions raised by my research, and discuss direction of further research.

Zusammenfassung

Diese Dissertation untersucht wie Stoffwechselinteraktionen die räumliche Selbstorganisation und Diversität von expandierenden mikrobiellen Populationen beeinflussen. Ich habe die räumlichen Dynamiken der Selbstorganisation während einer Gebietsexpansion, welches das gezielte Manipulieren der Interaktionen erlaubt, untersucht. Darüber hinaus benutzte ich räumliche Simulationen eines mathematischen Modells, um Vorhersagen über längerfristige Entwicklungen zu machen und Rückschlüsse über die zugrundeliegenden Mechanismen zu ziehen.

In Kapitel 1 gebe ich eine kurze Einführung zu wichtigen Konzepten und stelle sowohl das experimentelle Modellsystem als auch das mathematische Modell vor. Kapitel 2 ist eine Rezension der Literatur über künstliche Mikrobielle Gemeinschaften, die dazu verwendet wurden um verschiedenste Interaktionen und deren Dynamiken zu studieren. Ich habe darin vor allem beim Teil über den Einfluss räumlicher Struktur auf solche Systeme und der generellen Diskussion mitgewirkt. Kapitel 3 behandelt das Thema wie metabolische Spezialisierung die Zusammensetzung von mikrobiellen Gemeinschaften beeinflusst. Meine Koautoren und ich stellen darin die These auf, dass metabolische Spezialisierung, d.h. die Spezialisierung von verschiedenen mikrobiellen Populationen auf bestimmte metabolischen Abbauschritte, vor allem dann zu erwarten ist, wenn gewisse Zwischenschritte des Abbaus aus biochemischer Sicht nicht gut miteinander vereinbar sind. Ein fundierteres Verständnis der metabolischen Spezialisierung könnte dazu verwendet werden künstliche mikrobielle Ökosysteme mit definierten metabolischen Eigenschaften zu entwickeln.

Die folgenden Kapitel 4-6 behandeln meine experimentelle Forschung und stellen den Hauptteil meiner Dissertation dar. In Kapitel 4 untersuche ich die Folgen einer sukzessiven Gebietsexpansion auf die räumliche Anordnung und Diversität des mikrobiellen Modellsystems. Vorhergehenden Untersuchungen zu Gebietserweiterungen, die vor allem Primäre Expansionen in unbewohntes Gebiet untersucht haben stellten dabei eine Reduktion der Diversität fest. Ich lege hier im Gegensatz dazu dar, dass eine sukzessive Expansion zu einer Erhöhung der räumlichen Diversität in der sekundären Expansionszone führt, da sich die sekundäre Expansionsfront dendritisch verzweigt. Desweiteren untersuche ich den langfristigen Einfluss einer sekundären, dendritische Expansion auf die Genetische Diversität indem ich Mutationen in das mathematische Modell einführe. Damit mache ich die Vorhersage, dass eine sekundäre, dendritische Expansion langfristig zu einer höheren Ansammlung von Mutationen als in einer primären Expansion führt.

In Kapitel 5 untersuche ich den Einfluss eines toxischen, metabolischen Zwischenprodukts auf die räumliche Diversität. Ich zeige dabei auf, dass die räumliche Trennung durch eine sukzessive Expansion eine direkte Interaktion zwischen den beiden Populationen erschwert, was verhindert, dass die Interaktion die räumliche Anordnung prägt. Desweiteren zeige ich, dass die Toxizität zu einer Verlangsamung der primären Expansion führt, was zur Folge hat dass sich ein grösserer Teil der Population fortpflanzen kann. Dies wiederum verringert die genetische Drift an der Expansionsfront und erhält deshalb mehr der anfänglichen, räumlichen Diversität als in einer schneller expandierenden Population ohne Toxizität.

Kapitel 6 behandelt ein Phänomen, welches ich in den meisten meiner Experimente beobachtet habe: während der grösste Teil der mikrobiellen Kolonien sukzessiv expandierte, gab es meistens auch Stellen, wo die beiden Populationen gleichzeitig expandierten. Die Untersuchung dieses Phänomens brachte zum Vorschein, dass die sukzessive oder simultane Expansion von der Anfangsfrequenz der sekundären Population abhängt. Ein solches Verhalten

ist charakteristisch für chaotische Systeme, in denen unterschiede in den Anfangsbedingungen starke Auswirkungen auf die zeitliche Entwicklung hat. Da jedoch der Mechanismus der diese zwei unterschiedlichen räumliche Organisationsformen bewirkt noch nicht klar ist, ist weitere Forschungsarbeit nötig um das genau Verhalten des Systems zu klären.

Zum Schluss diskutiere ich in Kapitel 7 die Ergebnisse in einem allgemeineren Zusammenhang, identifiziere neue Fragen, die meine Forschung aufgeworfen hat, und bespreche in welche Richtung weitergehende Forschung auf diesem Gebiet gehen könnte.