

DE GROENE AMSTERDAMMER

Special : [BÈTA-WETENSCHAPPERS](#)

De analoge computers van het leven

Prof.dr. Pieter Rein ten Wolde
Groepsleider Biochemical Networks
FOM Instituut voor Atoom en Molecuulfysica

Wat is de belangrijkste ontwikkeling in uw vakgebied?

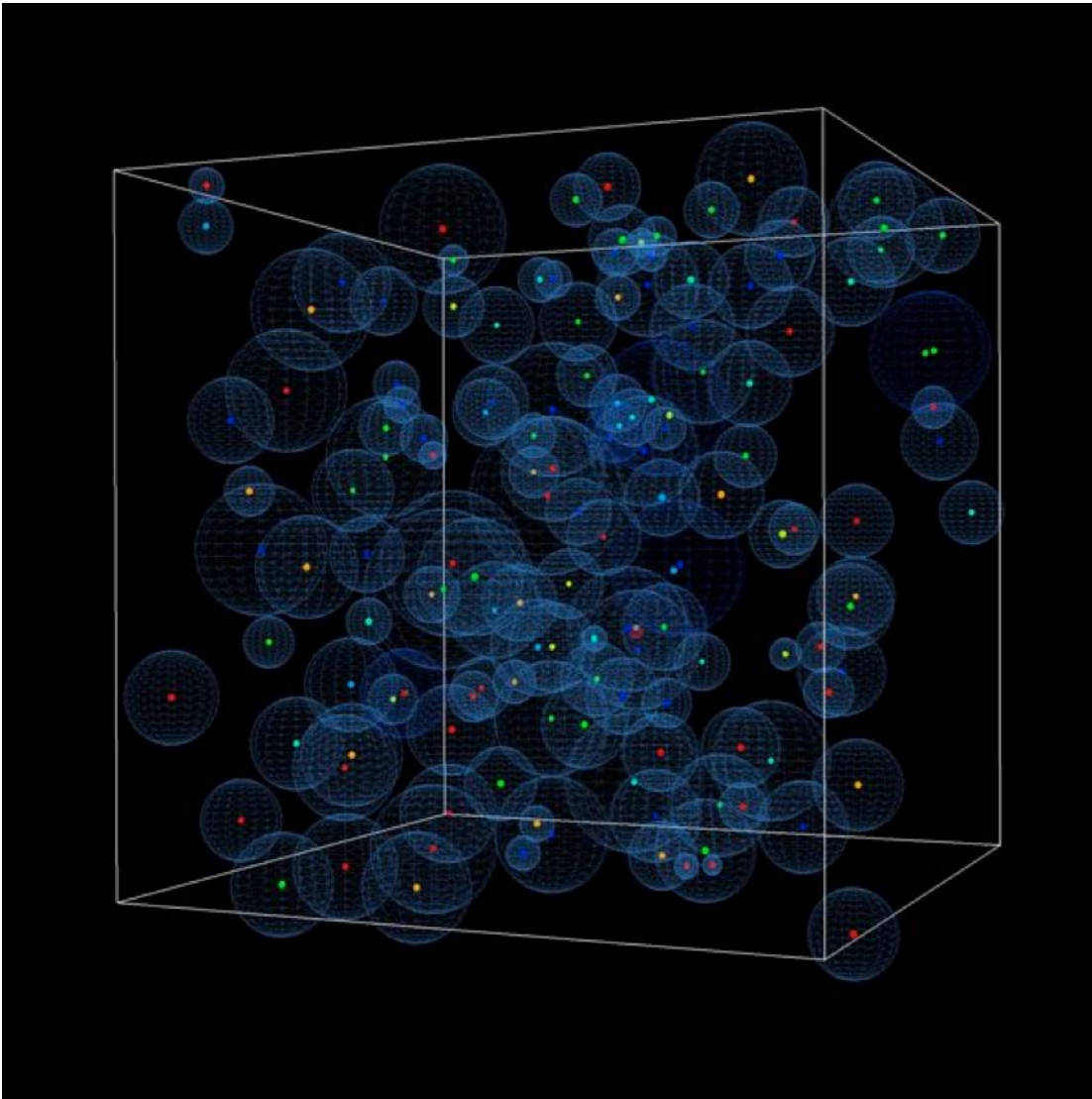
Levende cellen, of het nu gaat om hartcellen, levercellen, bacteriële cellen of gistcellen, moeten continu reageren op allerlei signalen uit hun omgeving. Ondanks dat individuele cellen geen brein hebben dat “bewust” beslissingen neemt, lijkt het daar vaak wel op. Sterker nog, cellen blijken zeer complexe “beslissingen” te kunnen nemen: delen of juist differentiëren, suiker A opnemen maar alleen als suiker B niet aanwezig is, in leven blijven of juist zelfmoord plegen. Dit soort beslissingen worden genomen door zogenaamde biochemische netwerken, die bestaan uit eiwitten en DNA moleculen die fysisch en chemisch met elkaar reageren. Deze moleculen bewegen kriskras door de cel, maar zo nu en dan komen reactiepartners elkaar tegen, en dan modificeert het ene eiwit bijvoorbeeld het andere, dat vervolgens weer op pad gaat om een ander eiwit of gen te activeren. Deze biochemische netwerken zijn de analoge computers van het leven en stellen cellen in staat allerlei processen aan te sturen.

Nieuwe *high-throughput* technologieën hebben het de laatste jaren mogelijk gemaakt op ongekennde schaal de componenten van biochemische netwerken in kaart te brengen. De volgende stap is nu te bepalen hoe de componenten met elkaar interacteren: Wie doet het met wie? Wanneer en waar doen ze het met elkaar? En waarom eigenlijk? Wat is de functie van het netwerk? Wat zijn de principes die aan het ontwerp van het netwerk ten grondslag liggen? En hoe betrouwbaar kan zo'n biochemische netwerk een beslissing nemen?

Met recente technieken waarin eiwitten fluorescent gemerkt worden, kunnen we met behulp van een microscoop zien wanneer eiwitten gemaakt of geactiveerd worden, waar ze naar toe bewegen, met welke eiwitten ze reageren, en hoe snel ze reageren. Met deze fluorescente technieken kunnen we, kortom, de ruimtelijke en temporele dynamica van biochemische netwerken meten.

Echter, weten vereist meten, maar meten is niet per se weten. Het probleem is dat deze biochemische netwerken uitermate complex zijn. Ze bestaan uit duizenden componenten, die bovendien vaak heterogeen over de cel verdeeld zijn. Bovendien is hun dynamica over het algemeen sterk niet-lineair en zijn ze vaak zeer *noisy* omdat de concentraties van de componenten laag zijn. Dit betekent dat kwantitatieve, wiskundige modellen, onontbeerlijk zijn om biochemische netwerken te doorgronden.

Deze modellen zijn, net als de netwerken zelf, echter zeer ingewikkeld. Niet alleen is het aantal componenten groot, vaak is het ook nog essentieel om ze op het niveau van individuele moleculen te modelleren. De conventionele numerieke technieken zijn hiervoor echter veel te traag. Een belangrijke ontwikkeling in het vakgebied is dan ook het ontwerpen van nieuwe algoritmes. Zo heeft onze groep de afgelopen jaren een geheel nieuwe numerieke techniek ontwikkeld die zo'n honderdduizend keer sneller is dan bestaande technieken.



Snapshot van een simulatie. Onze nieuwe numerieke techniek maakt het mogelijk biochemische netwerken efficiënt op het niveau van individuele moleculen te simuleren.

Op welke wetenschappelijke doorbraak hoopt u?

Dit vakgebied is jong, waardoor er nog vele conceptuele inzichten ontwikkeld moeten worden. Een belangrijke vraag is of het ontwerp van biochemische netwerken begrepen kan worden vanuit het perspectief dat ze betrouwbaar informatie moeten verwerken. Veel onderzoekers proberen nu het ontwerp van netwerken te verklaren met behulp van de informatietheorie zoals Claude Shannon die 50 jaar geleden voor de telecommunicatie ontwikkeld heeft.

Op het technologische vlak zijn er twee belangrijke ontwikkelingen. De eerste is het *imagen* van individuele moleculen met hoge temporele en ruimtelijke resolutie. Nu is vaak of de resolutie in de tijd of de resolutie in de ruimte hoog, maar niet beide. Dit betekent dat het visualiseren van bijvoorbeeld clusters van membraaneiwitten nu nog niet goed mogelijk is, terwijl het wel steeds duidelijker wordt dat die een belangrijke rol spelen in het ontstaan van ziektes zoals kanker.

Maar de grootste doorbraak valt ongetwijfeld te verwachten op het gebied van het reconstitueren van levende cellen. Het idee is om *bottom up* cellen na te bouwen door componenten samen te brengen. Mocht dit lukken, dan liggen er vele biomedische toepassingen in het verschiet. Maar minstens zo belangrijk, het zal een ultieme test zijn voor ons begrip van biochemische netwerken. Zoals de beroemde fysicus Richard Feynman zei: “*What I cannot create, I do not understand*”.

Wat is de waarde van uw vakgebied voor de samenleving?

Het is nu duidelijk dat veel ziektes niet ontstaan op het niveau van individuele eiwitten, maar op dat van het netwerk van interacterende biomoleculen. Vele vormen van kanker, het metabool syndroom, immuunziektes vinden hun oorsprong in een slechte communicatie tussen de eiwitten. Het onderzoek naar biochemische netwerken vindt dus een duidelijke toepassing in het ontwikkelen van nieuwe behandelingsmethoden en medicijnen.