

VU Research Portal

Darwin s invisible hand

Bosdriesz, E.

2015

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Bosdriesz, E. (2015). *Darwin s invisible hand*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting

Het functioneren van levende cellen is het resultaat van miljarden jaren van natuurlijke selectie. Als gevolg daarvan zijn de meeste subsystemen binnen een cel sterk geoptimaliseerd voor een bepaalde taak. Een begrip van wat deze taak inhoudt, en hoe die uitgevoerd moet worden om de fitness van de cel te maximaliseren, is dus van belang voor het begrip van het functioneren van de cel. Of, zoals Theodosius Dobzhansky het stelde, “Nothing in biology makes sense except in the light of evolution”^{††}. Het gebruik van zogenaamde ‘optimalisatie principes’ is dan ook zeer vruchtbaar gebleken in het doorgronden van de biologie van de cel.

In dit proefschrift bestuderen we (eencellige) micro-organismen aan de hand van optimalisatie principes. De fitness van een micro-organisme is direct gerelateerd aan de snelheid waarmee zij zich kan reproduceren, de zogenaamde groei-snelheid. Deze wordt gelimiteerd door externe factoren, zoals de beschikbaarheid van nutriënten, maar ook door beperkingen in interne ‘middelen’ zoals de hoeveelheid eiwitten die in een cel passen of het totale membraan oppervlak waarin transporter-eiwitten kunnen worden geplaatst. Door aan te nemen dat deze interne middelen zo efficiënt mogelijk ingezet worden, proberen we de logica te ontdekken achter een aantal bekende eigenschappen van micro-organismen waar nog geen goede verklaring voor is^{‡‡}. Deze eigenschappen zijn het gebruik van verschillende transport systemen voor dezelfde nutriënten (hoofdstukken 4 en 5) en de regulatie van ribosoom-expressie in de bacterie *Escherichia coli*, en waarschijnlijk ook in andere organismen (hoofdstuk 6). We gebruiken voornamelijk simpele kinetische modellen om deze vragen te beantwoorden. In de algemene inleiding (hoofdstuk 1) gaan we dieper in op de rol van allocatie van middelen in het functioneren van cellen, en waarom simpele kinetische modellen het meest geschikte gereedschap zijn om dit te onderzoeken.

Voordat we specifieke systemen kunnen bestuderen moeten we een duidelijk idee hebben van wat fitness precies is, en wat dit inhoudt voor de allocatie van middelen. Dat is het onderwerp van hoofdstukken 2 en 3, waarin we theorieën ontwikkelen

^{††}Vrij vertaald: Biologische feiten zijn alleen te begrijpen in het licht van de evolutie

^{‡‡}De titel van dit proefschrift, “Darwins onzichtbare hand”, reflecteert deze aanpak. Ze verwijst naar Darwins idee van natuurlijke selectie en Adam Smith’s metafoor van de onzichtbare hand van concurrentie tussen producenten, die ervoor zorgt dat productiemiddelen zo efficiënt mogelijk worden ingezet.

over wat optimaal is onder welke omstandigheden. Specifiek, welke eiwitten, en hoeveel daarvan, moet een cel idealiter maken? In hoofdstuk 2 doen we dit voor een cellen die groeien in een constante omgeving, zoals tijdens exponentiële groei in batchexperiment. We ontwikkelen een raamwerk om de baten van het maken van een eiwit (in de vorm van biochemische activiteit), en de kosten (het gebruik van metabolieten, energie of biosynthetische capaciteit), te ontrafelen. Hieruit volgen algemene definities van kosten en baten van eiwit expressie. Deze definities worden in de context van metabole controle analyse geplaatst.

Vervolgens bestuderen we selectie en evolutie in de chemostaat, een continue-kweek methode. In een chemostaat is er een sterke feedback van de micro-organismen op hun omgeving, door de consumptie van limiterende nutriënten en het (potentieel) uitscheiden van toxische afvalstoffen, wat de analyse complexer maakt. De steady state groeisnelheid wordt in de chemostaat extern bepaald door de toevoersnelheid van het limiterende nutriënt. Hierdoor is fitness niet meer direct gelijk aan groeisnelheidsmaximalisatie. Echter, ook in de chemostaat verloopt selectie uiteindelijk wel degelijk via (tijdelijke) verschillen in groeisnelheid. In hoofdstuk 3 wordt uitgewerkt welke implicaties dit heeft voor optimale metabole strategieën en eiwit concentraties. In tegenstelling tot de situatie in batch, kan negatieve frequentieafhankelijke selectie in een chemostaat leiden tot stabiele coëxistentie van verschillende stammen.

Micro-organismen beschikken vaak over verschillende eiwitten die dezelfde functie vervullen. Welke van deze daadwerkelijk gebruikt worden, hangt af van omgevingsfactoren. Zo beschikken veel micro-organismen over zowel hoge als lage affiniteit transporters voor hetzelfde substraat. Een opvallend voorbeeld hiervan is glucose opname door gist; gist heeft maar liefst 17 verschillende glucose transporters, die sterk verschillen in hun affiniteit voor glucose. Gistcellen gebruiken hoge affiniteit transporters wanneer de glucose concentratie buiten de cel laag is. Met toenemende glucose concentraties beginnen de cellen lage affiniteit transporters te gebruiken. Welk voordeel deze lage affiniteit transporters verschaffen is onduidelijk. In hoofdstuk 4 betogen wij dat bij hoge substraat concentraties lage affiniteit transporters voordelig zijn, omdat er minder substraat door wegvloeit, wat de netto opnamesnelheid verhoogt en de cel dus in staat stelt sneller te groeien.

Een ander veel voorkomend thema is het gebruik van bindingseiwit afhankelijke transport systemen, terwijl bindingseiwit onafhankelijke systemen ook beschikbaar zijn. Bij een bindingseiwit afhankelijk systeem bindt het substraat molecuul eerst aan het bindingseiwit. Vervolgens bindt het bindingseiwit-substraat complex aan een transporter, waarna het substraat de cel in getransporteerd wordt. Deze bindingseiwitten zijn vaak in hoge concentraties aanwezig, wat betekent dat de investering erin vrij groot is, terwijl het voordeel dat ze bieden onduidelijk is. In hoofdstuk 5 laten we zien dat bindingseiwitten de transportsnelheid per transporter vergroten door de frequentie waarin substraat moleculen en transporters elkaar treffen te verhogen.

Een laatste aspect van optimalisatie dat aan bod komt is hoe hoe cellen in staat zijn hun eiwit concentraties te optimaliseren. In hoofdstuk 6 laten we zien dat het regulatie mechanisme voor ribosoom expressie in *E. coli* tot optimale aanpassing

van ribosoom concentratie aan de omgeving leidt. *E. coli* “meet” hoeveel ribosomen inactief zijn; als dit er veel zijn, is er een overcapaciteit aan ribosomen en wordt de synthese van nieuwe ribosomen stopgezet. Het signaal dat *E. coli* hiervoor gebruikt, reageert extreem sterk op kleine afwijkingen van optimaliteit, waardoor dit systeem zeer robuust is.

Alle resultaten in dit proefschrift zijn verkregen door de analyse van (wiskundige) modellen die de processen in kwestie beschrijven. In de algemene discussie (hoofdstuk 7) kijken we kritisch naar de aannames die aan deze modellen ten grondslag liggen, stellen we experimenten voor die de geformuleerde hypothesen kunnen testen, en speculeren we over de veralgemeniseringen van sommige ideeën afgeleid van deze hypothesen.