

VU Research Portal

Fluxes and fluctuations in biochemical models

Maarleveld, T.R.

2015

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

citation for published version (APA)

Maarleveld, T. R. (2015). *Fluxes and fluctuations in biochemical models*. [PhD-Thesis – Research external, 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

BIOLOGIE, informatica en wiskunde zijn wetenschappen die gaan over compleet verschillende aspecten. Biologie bestudeert levende organismen. Informatica is het vakgebied van de digitale informatieverwerking. Wiskunde is de studie van onder andere getallen, hoeveelheden en ruimtes die je kunt toepassen in andere wetenschappen. Computatieve systeembioïogie is een snel groeiende interdisciplinaire wetenschap die informatica en (toegepaste) wiskunde gebruikt voor het onderzoeken van complexe biologische systemen.

Het ontwikkelen van een wiskundig model is een attractieve en effectieve methode voor het onderzoeken van een complex biologisch systeem. Met behulp van een computersimulatie kun je zo'n model vervolgens gebruiken om het gedrag van een biologisch systeem—in een specifieke situatie—te voorspellen. Dit soort simulaties voeren een set van wiskundige instructies uit, oftewel een algoritme. De gebruikte modellen en algoritmes zijn vaak zo complex, zodat geschikte software noodzakelijk is.

Het is geen willekeur dat ik zowel wiskundig model, computersimulatie, algoritme en software onderstreept heb. In hoofdstuk 1 heb ik uitgelegd dat dit de belangrijkste spelers zijn in mijn proefschrift voor het onderzoeken van *fluxen en fluctuaties in biochemische modellen* (de titel van mijn proefschrift). Ik heb twee verschillende soorten simulaties gebruikt voor het onderzoeken van fluxen en fluctuaties in biochemische modellen: stoichiometrische simulaties voor het onderzoeken van fluxen (hoofdstukken 2–5) en stochastische simulaties voor het onderzoeken van fluctuaties (hoofdstukken 6–8). Een stoichiometrische simulatie is deterministisch (een simulatie zonder random variabelen; de uitkomst van de simulatie is iedere keer hetzelfde). Het wordt een stoichiometrische simulatie genoemd, omdat de kinetiek wordt weglaten. Stochastische simulaties daarentegen nemen deze kinetiek mee en laten een vorm van willekeur toe (een simulatie met random variabelen; de uitkomst van de simulatie is telkens anders). Dit betekent dat beide soorten simulaties compleet verschillend zijn; je hebt daarom verschillende modellen nodig voor stoichiometrische en stochastische simulaties. Dit proefschrift is daarom logischerwijs onderverdeeld in verschillende delen: een deel over stoichiometrische modellen en simulaties en een deel over stochastische modellen en simulaties.

Het deel over fluxen in biochemische modellen start met hoofdstuk 2. Hierin hebben we de huidige stand van zaken voor stoichiometrische modellen en simulatiemethodes besproken. In dit hoofdstuk hebben we ook de biologische implicaties van deze modellen en

simulatiemethodes besproken. Stoichiometrische modellen en simulatiemethodes worden met name gebruikt voor het onderzoeken van het metabolisme (stofwisseling). Hiervoor worden stoichiometrische modellen van het metabolisme op genoom-schaal gebruikt; dit betekent dat er rekening gehouden wordt met het totale metabole potentieel dat is gecodeerd in het genoom. Wij hebben zo'n genoom-schaal stoichiometrisch model ontwikkeld over het metabolisme van de cyanobacterie *Synechocystis* (hoofdstuk 3). Er is veel interesse in deze cyanobacteriën, omdat ze de potentie hebben om gebruikt te worden als "cellulaire fabriek" voor het omzetten van zonlicht en koolstofdioxide in diverse industriële producten, zoals biobrandstoffen.

De simulatie van deze genoom-schaal modellen resulteert vaak in grote datasets. Het interpreteren van deze grote datasets is een uitdaging. Om van biologische waarde te zijn, is het belangrijk om deze grote datasets te kunnen interpreteren in de vorm van biologische routes; deze routes kun je vergelijken met snelwegen. Routekaarten en navigatiesystemen worden veel gebruikt om van A naar B te komen. Om het interpreteren van deze datasets te vereenvoudigen hebben we een handgemaakte metabole routekaart ontwikkeld (hoofdstuk 3). Deze metabole routekaart is zowel door de computer te lezen en te bewerken als door wetenschappers te interpreteren. Deze metabole routekaart kan gebruikt worden voor bijvoorbeeld het automatisch visualiseren van (grote) datasets die gegenereerd worden met stoichiometrische simulaties.

Genoom-schaal stoichiometrische modellen worden vaak gebruikt om de optimale biomassa opbrengst uit voedingsstoffen uit te rekenen. Misschien verrassend, maar er zijn doorgaans meerdere biologische routes (en combinaties daarvan) die de biomassa opbrengst optimaliseren; dit geeft de optimale oplossingsruimte. In hoofdstuk 4 hebben we de eigenschappen van deze oplossingsruimte onderzocht. We hebben als eerste de complete oplossingsruimte op een unieke manier omschreven met een specifieke collectie van biologische routes. Deze collectie van biologische routes kunnen we efficiënt uitrekenen met de TimoTimo (de naam is afgeleid van de navigatiesystemenfabrikant TomTom). De TimoTimo gebruikt een verdeel en heers strategie (hoofdstuk 5) om deze specifieke collectie van biologische routes in het optimum efficiënt uit te rekenen.

Stoichiometrische simulaties zijn, zoals eerder gezegd, deterministisch. Ze negeren dat biologische systemen van nature stochastisch zijn. Indien de stochastische fluctuaties verwaarloosbaar zijn, kunnen we deterministische simulaties gebruiken. Dit is niet altijd het geval. Voor complex biologische systemen spelen stochastische fluctuaties met name een rol wanneer specifieke moleculen (bijvoorbeeld mRNA of transcriptiefactoren) aanwezig zijn in lage aantallen. Er bestaan wiskundige methodes die kunnen omgaan met stochastische fluctuaties. Deze methodes worden stochastische simulatie algoritmes genoemd.

Over de toepassing en het ontwikkelen van deze algoritmes voor het onderzoeken van fluctuaties in biochemische modellen gaat het tweede deel van mijn proefschrift. Dit deel begint in hoofdstuk 6 waar we een overzicht hebben gegeven van de huidige stand van zaken

over stochastische simulatie algoritmes. Met een aantal illustratieve voorbeelden hebben we ook de voordelen van stochastische simulaties laten zien ten opzichte van deterministische simulaties. Stochastische simulatie algoritmes zijn bijvoorbeeld uitermate geschikt om de parameters van een (kinetisch) model te schatten.

Voor het onderzoeken van fluctuaties in biochemische modellen hebben we StochPy ontwikkeld (hoofdstuk 7). StochPy is een uitgebreid en gebruiksvriendelijk softwarepakket voor stochastische simulaties. De kracht van StochPy hebben we in hoofdstuk 7 geïllustreerd door middel van een aantal voorbeelden. De vaak niet te verwaarlozen stochastische contributies van celdgroei en celdeling worden niet meegenomen in de tot nu toe ontwikkelde stochastische simulatie algoritmes. Wij hebben in hoofdstuk 8 een generiek stochastisch simulatie algoritme ontwikkeld dat rekening houdt met zowel de stochastische contributies van netto molecuul synthese als de stochastische contributies van celdgroei en celdeling. Dit nieuwe algoritme is toegevoegd aan StochPy en de voorspellingen komen exact overeen met theorie en goed overeen met time-lapse microscoop data van groeiende micro-organismen.

In een afsluitende discussie (hoofdstuk 9) heb ik kritisch gekeken naar het gebruik en de toekomst van de vier hoofdrolspelers (model, simulatie, algoritme en software) in systeembiologie. Ik verwacht dat ze een onmisbaar onderdeel gaan worden van onderzoek naar complex biologische systemen. De discussie eindigt met mijn filosofie over de eisen voor nuttige software in de wetenschap.