

# VU Research Portal

## Emergence of design

Kolodkin, A.N.

2011

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

### **citation for published version (APA)**

Kolodkin, A. N. (2011). *Emergence of design*. [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](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

In hoofdstuk 1 van dit proefschrift bezien we een aantal filosofische grondslagen van de systeembioïogie door het prisma van de emergentie. Vervolgens beschrijven we hoe emergentie kan worden gereconstrueerd in een computermodel en hoe dit model vervolgens kan worden gebruikt om de biologische werkelijkheid te begrijpen, alsook om organisatieprincipes van biologische systemen te ontdekken. In hoofdstuk 2 introduceren we een protocol dat we hebben ontwikkeld voor de systematische bestudering van het ontwerp van een biologisch systeem. Dit protocol begint met het identificeren van "paradoxaal" functies in het netwerk van een specifiek geval en met het formuleren van vragen over het ontwerp van dat netwerk. Dit kunnen vragen zijn naar de voordelen die het specifieke ontwerp zou kunnen bieden. Vervolgens verlangt het protocol dat men wiskundige modellen van alternatieve ontwerpen opstelt. Dit dienen instantiaties te zijn van een blauwdrukmodel, dat van tevoren is opgebouwd als grootste gemene deler van netwerken waarvan vermoed wordt dat ze hetzelfde ontwerp hebben. Slechts één aspect dient anders te zijn in elke instantiatie behorend bij elk alternatief ontwerp. Met behulp van simulaties dient men vervolgens de prestaties van alternatieve ontwerpen te vergelijken. Dit zal de gebruiker van het protocol dan in staat stellen te suggereren waarom het daadwerkelijke ontwerp voordelig zou kunnen zijn en, bijgevolg, waarom de evolutie heeft geleid tot het netwerk zoals het is.

Ons protocol voor ontwerpstudies is toegepast in een aantal biologische voorbeelden, te weten: een metabole route (hoofdstuk 3), een signaalweg (hoofdstuk 4), en een "kruisgesprek"-systeem (hoofdstuk 5). Glycolyse is gekozen als het voorbeeld van een metabole route: In hoofdstuk 3 hebben we vraagtekens gesteld bij de rol van het niet-fosforylerende glycerinaldehyde-3-fosfaat dehydrogenase (GAPN) dat verantwoordelijk is voor de unidirectionele oxidatie van GAP tot 3-fosfoglyceraat. We zijn daarbij op een verklaring gestuit voor het feit dat thermofiele organismen zoals *S. solfataricus* dit enzym tot expressie brengen en niet thermofiele organismen dat niet doen.

Nucleaire receptorsignalering diende als voorbeeld van een signaalweg. In hoofdstuk 4 identificeerden we ontwerpaspecten van de topologie van het nucleaire receptorsignaleringsnetwerk die onnodig ingewikkeld lijken of zelfs functioneel paradoxaal. We lieten zien hoe deze aspecten overeen komen met potentieel belangrijke

ontwerpprincipes, zoals: (i) 'Nucleaire' receptoren zijn waarschijnlijk gedeeltelijk cytosolair opdat ze signaalmoleculen naar de kern kunnen pendelen. (ii) De actieve export van nucleaire receptoren (NR) de kern uit, kan ervoor zorgen dat er voldoende receptor-eiwit in de buurt van de cytoplasmatische membraan zit om ligand te vangen. (iii) Een ontwerp met drie transportbanden verspilt GTP-vrije energie, maar kan ertoe dienen de cellulaire reactie op het verschijnen van nucleaire hormonen te verbeteren. (iv) De actieve export van importines kan het wegvangen van NR in de kern verhinderen. (v) Het gebrek aan specificiteit van de nucleaire porie kan zorgen voor robuustheid van de signaalstroom.

In hoofdstuk 5 hebben we gebruik gemaakt van een soortgelijke aanpak om paradoxale kenmerken van het kruisgesprek tussen twee soorten nucleaire receptor te duiden, te weten de glucocorticoïd hormoon receptor (GR) en de nucleaire receptor voor lichaamsvreemde stoffen (PXR). We toonden aan (i) dat bij GR de negatieve autoregulatie ertoe zou kunnen dienen om de reactie op signaal af te zwakken en (ii) dat een veel hogere affiniteit van ligand voor GR dan voor PXR garant kan staan voor een hogere gevoeligheid van de GR-horige genen bij lage ligand concentratie en, tegelijkertijd, de toename van de ligandconcentratie tot potentieel toxische concentraties kan voorkomen (O'Brien et al. 2004). In hoofdstuk 6 tenslotte, bezien we onze belangrijkste bevindingen in een algemenere context, bijvoorbeeld vanuit het perspectief van de toekomst van de systeembioïologie en in het vooruitzicht van het computerreplicon van een heel menselijk lichaam dat gebaseerd is op zijn werkingsmechanismen - de zogenaamde silicium mens.

Dit proefschrift in zijn geheel bestaat uit filosofische, methodologische en praktisch biologische delen. Elk deel bevat een innovatief aspect en kan op zichzelf waardevol zijn. Het filosofische deel stelt een nieuwe kijk op het concept emergentie voor. Het methodologische deel stelt een duidelijk omschreven aanpak van ontwerpstudies voor, voor de biologie. Het praktische gedeelte onthult verscheidene ontwerpprincipes die voor biologie van belang zijn. De essentie van dit proefschrift ligt echter in de interactie tussen de drie delen: De filosofische concepten dienden als basis voor onze methodologie, die vervolgens met succes werd toegepast op concrete

biologische systemen. De biologische vragen verschenen noch willekeurig, noch in isolement. Elke vraag werd op dezelfde wijze behandeld, op een systematische manier en werd besproken in de brede context van filosofische en methodologische kwesties. Dit proefschrift moge hierbij illustreren hoe een nieuw type systeembioogie aan het ontstaan is vanuit de synergie tussen filosofische, methodologische en praktisch biologische aspecten van wetenschap.