

De glazen bol van levende cellen

Kan een cel de toekomst voorspellen? Weet een bacterie bijvoorbeeld of zijn voedingsstoffen opraken, zodat hij zich aan moet passen? AMOLF-onderzoeker Pieter Rein ten Wolde denkt van wel en gaat met behulp van computersimulaties berekenen hoe eencellige organismen zoals bacteriën en gistcellen dat doen. Daarvoor kreeg hij onlangs de belangrijke ERC Advanced Grant toegekend.

Tekst: Bastienne Wentzel, foto: Lukas Helmbrecht

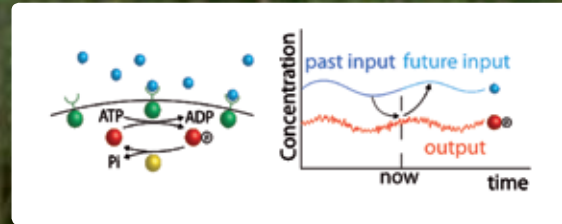
E. coli, de bekende darmbacterie, die rent en buitelt om zoveel mogelijk voedingsstoffen binnen te krijgen. Je hebt gelijk een beeld. Maar hoe doen ze dat, deze eencellige organismen? Hoe weet een bacterie dat het voedsel op is en waar hij heen moet voor meer? Daaraan ligt een complex signaleringsproces op basis van eiwitten en receptoren ten grondslag. Pieter Rein ten Wolde, groepsleider Biochemical Networks bij AMOLF, bestudeert deze processen al vele jaren, met behulp van theoretische modellen en computersimulaties. Met de 2,5 miljoen euro van de ERC Advanced Grant, een Europese beurs, kan hij dit onderzoek voortzetten.

Want *E. coli*-bacteriën, net als gistcellen, weten niet alleen hoeveel voedsel er in hun omgeving is, maar ze kunnen ook voorspellen hoe die voorraad verandert in de toekomst. Althans, dat veronderstelt Ten Wolde. “De structuur, ofwel topologie, van *E. coli* en van gistcellen is zo opgebouwd dat het heel goed mogelijk is,” zegt hij. “En onze eerste berekeningen zijn veelbelovend, dus het zou mij verbazen als het niet zo is. Maar het blijft fundamenteel onderzoek.”

Metten is weten

Cellen moeten hun omgeving waarnemen om te kunnen besluiten of ze moeten delen, groeien of verplaatsen. De eencellige *E. coli*-bacterie heeft daarvoor een laag receptoren aan de buitenkant waaraan bijvoorbeeld voedingsstoffen kunnen binden. Bindt er weinig of juist veel van zo'n stof, dan verandert er iets binnenin de cel zodat actie wordt ondernomen. De zweepstaartjes van de cel, de flagella, bewegen bijvoorbeeld zo dat de cellen rechtdoor rennen of juist een andere kant op buitelen, om zoveel mogelijk voedsel te vinden. Deze hele keten van reacties kost de cel veel energie, het heeft dus zin om goed te weten waar je heen moet als cel. Ten Wolde rekende enkele jaren geleden uit wat een cel nodig heeft om optimaal te kunnen reageren op zijn omgeving. “We wilden weten hoe betrouwbaar een cel zijn omgeving kan meten. Dat wisten ook biologen nog niet”, legt hij uit. Het bleek belangrijk om precies de juiste verhouding tussen receptoren en signaalstoffen (eiwitten) te hebben voor een gegeven meettijd. Meer eiwitten of receptoren verbeteren de precisie →

“We wilden weten hoe betrouwbaar een cel zijn omgeving kan meten”



“Het kost tijd voor de cel om zich aan te passen. Het zou dus zinvol zijn om de veranderingen te kunnen voorspellen.”

→ van de meting niet altijd, de keten is zo sterk als de zwakste schakel. “Ons model was destijds nieuw en opzienbarend”, zegt Ten Wolde. “Modellen worden meestal gevoed met meetdata en door middel van fitten geoptimaliseerd. Wij deden het andersom: wij gingen ervan uit dat het systeem geoptimaliseerd is om informatie zo efficiënt mogelijk te verwerken en ontwikkelden op basis daarvan een model. We gebruikten daarbij ideeën uit de statistische fysica en informatietheorie. Na een vergelijking met experimentele data bleken *E. coli*-bacteriën inderdaad op deze manier te functioneren.”

Toekomst voorspellen

Nu voegt Ten Wolde een aspect aan deze modellen toe. “Wanneer het voedsel opraaft moet een cel doorgaans een heel ander metabool netwerk activeren. Het kost tijd voor de cel om zich aan

te passen. Het zou dus zinvol kunnen zijn om de veranderingen te kunnen voorspellen. We willen graag weten of en hoe nauwkeurig cellen de toekomstige signalen kunnen voorspellen.” Met de ERC-beurs start Ten Wolde niet alleen drie theoretische projecten, waarin hij nieuwe theorieën en modellen zal ontwikkelen voor deze hypothese, maar werkt hij ook samen met twee experimentele groepen: binnen AMOLF met de Systems Biology groep van Tom Shimizu en daarbuiten met Peter Swain van de universiteit van Edinburgh (VK). Experimenten met levende cellen zoals gist en *E. coli* moeten uitwijzen of de nieuwe voorspellingen kloppen. “De grootste uitdaging is ruis. Cellen meten signalen via chemische reacties en dat zijn kansprocessen. Er zit veel ruis in cellulaire meetsystemen. Dat maakt deze experimenten intrinsiek moeilijk. Bovendien zal het een hele kunst worden om de

echte biochemische ruis in het systeem van de experimentele ruis in de metingen te onderscheiden. De experimenten zijn echt heel lastig, dat wordt aanpoten. Maar het is niet voor niks fundamenteel onderzoek. De lat moet hoog liggen.”

De waarde van fundamenteel onderzoek

Ten Wolde is heel blij met het Europese geld, maar tegelijk bezorgd over het gebrek aan Nederlandse fondsen voor dit soort fundamenteel onderzoek. “Onderzoek zonder concrete toepassing staat onder druk. Het is inderdaad vaak moeilijk te voorspellen wat fundamenteel onderzoek zal opleveren. Maar dat geldt voor toegepast onderzoek vaak ook. Alle grote veranderingen zijn begonnen met fundamenteel onderzoek. Wie weet zal ons onderzoek aan gistcellen ertoe leiden dat in de voedingsmiddelenindustrie en de biotechnologie men deze cellen sneller kan laten groeien.”•