

‘Alle biologie is eigenlijk systeembioologie’

Bas Teusink volgde een klassieke chemieopleiding, maar vond zijn draai na een keuzevak biochemie over metabolisme. ‘Er is nog heel veel te doen binnen dat onderwerp.’

Bas Teusink (45) kijkt naar het metabolisme van cellen, maar dan wel als systeembiooloog. Dat betekent heel veel modelleren, maar volgens de VU-hoogleraar is dat niet anders dan vroeger. ‘Je zoekt steeds naar waarom iets werkt zoals het werkt. Het is een cyclus van inductie, deductie, inductie, deductie. Dat deden we vroeger ook. Alleen is de schaal waarop we de data genereren veel groter geworden. Daardoor ontkomen we niet aan de wiskunde om er iets van te maken.’

Ben ik al met systeembioologie bezig als ik naar een grote hoeveelheid processen in een cel kijk?

‘Nee, dan ben je aan het postzegelverzamelen.’

Wanneer ben je er dan wel mee bezig?

‘Als je kwantitatief werkt en computermodellen maakt die je gebruikt om biologische vragen, die te complex zijn om zonder modellen te beantwoorden, te beantwoorden. Eigenlijk vind ik diep in mijn hart dat alle biologie systeembioologie is.’

Hebben veel onderzoekers geen zin in abstracte denkvormen?

‘Dat zou kunnen. Ik ben chemicus en werd via de biochemie steeds meer een bioloog. Geleidelijk aan vond ik meer evolutionaire vragen interessant, niet in de vorm van het postzegels verzamelen, maar wel: hoe kan

een cel 1.500 biochemische reacties coördineren? Je moet echt iets met systeembioologie gaan doen als je die vraag wilt beantwoorden. Je kunt dan wel naar individuele enzymkinetiek of -regulatie kijken, maar hoe ze samen tot gedrag leiden, daarvoor heb je modellen nodig en die bevatten formules. Een klein beetje overweg kunnen met formules is toch wel handig, zeker tegenwoordig met die enorme hoeveelheden data.’

Hoe kwam je in de systeembioologie terecht?

‘Ik volgde zelf een klassieke chemieopleiding. Ik deed op een gegeven moment fysische chemie en rekende hogere energiebanen van zoutzuur door, maar dacht opeens: dit interesseert me helemaal geen drol. Daarna volgde ik een keuzevak biochemie dat over metabolisme ging. En toen dacht ik: dit is het, dit is interessant. Eigenlijk ging dat vak over regelsystemen en hoe slim al die fluxen worden geregeld.’

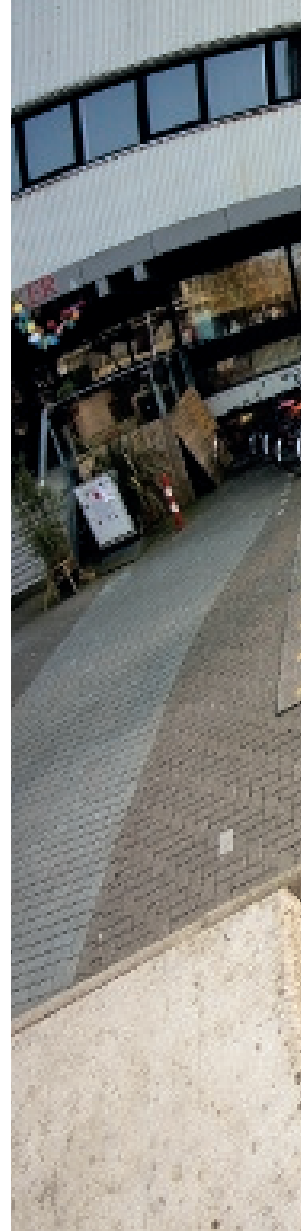
‘Fermentatie is uiteindelijk gewoon metabolisme’

Je beschouwde het ook meteen als regelsystemen?

‘Ik weet nog wanneer het kwartje viel. Er kwam op een gegeven moment een deficiëntie in glucose-6-fosfatase langs. In de levercellen komt glucose-6-fosfaat vrij uit glycogeen en dat fosfaatje moet er nog af voordat de glucose de bloedbaan in kan. Patiënten die dat enzym missen, kunnen dus eigenlijk geen glucose exporteren. Het bleek toen dat die patiënten als een gek glycogeen maken en afbreken: een op de tien keer komt er namelijk toch een glucosemolecuul vrij. Die flexibiliteit van het systeem fascineerde me buitengewoon. Ik ging vervolgens stage lopen bij kwantitatieve biochemie, wat we tegenwoordig gewoon systeembioologie zouden noemen, en zat helemaal op mijn plek.’

En nu zit je tussen de biologen.

‘Ja, maar we gaan bijna verhuizen. In het nieuwe gebouw zitten we dan met preklinische onderzoekers, maar ook met veel chemici, vooral analytisch en farmacochemici. Ik weet echter niet of ik in de biomedische





KEVIN GOSIERMAN

hoek meer op mijn plek zit. De faciliteiten zijn er beter en ik kom samen te zitten met een aantal groepen waarmee ik nu al intensief samenwerk. Aan de andere kant is de systeembioogie op dit moment vooral erg sterk in de biotechnologiehoek. De biomedische hoek begint nu langzaam te zien dat metabolisme belangrijk is, maar het systeemdenken zit er nog echt helemaal niet in. Nog minder dan bij de biochemici. Ik krijg het merendeel van mijn funding dan ook uit de biotechhoek. Voor gist, melkzuurbacteriën en andere micro-organismen.'

Waarom richt je je zo op metabolisme?

'Volgens mij geldt voor iedereen dat je promotieonderwerp diep in je zit. Bovendien is er nog heel veel te doen binnen dat onderwerp. In de biotech, zowel food als biobased chemicals, is er ook nog veel funding. En fermentatie is uiteindelijk gewoon metabolisme. Als je dat leuk vindt, kun je daar dus blijven. Maar er zijn ook interessante ontwikkelingen. Je ziet bijvoorbeeld

dat op dit moment metabolisme en signaaltransductie nog echt losse velden zijn die we in elkaar moeten schuiven. Er loopt nu één project samen met een groep uit Heidelberg op het gebied van kanker. Bij kanker heb je te maken met het Warbureffect (sterk verhoogde glycolyse met melkzuur als bijproduct, red.). Het metabolisme is daar logischerwijze belangrijk. We bedachten dat we Heidelberg kennis van de signaaltransductie en mijn kennis van het metabolisme bij elkaar moesten brengen. Gezamenlijk kijken we nu of we cellen kunnen kweken waarin zowel voor het metabolisme als de signaaltransductie interessante dingen gebeuren die we ook kunnen analyseren. Uiteindelijk wil ik weten hoe cellen werken. Het is heel interessant om dan naar het metabolisme van kankercellen te kijken en erachter te komen hoe dat wordt aangestuurd. Waar komen signalen binnen in een cel? Is dat op signaaltransductieniveau, zit het in de genexpressie of in het hele netwerk? Ik denk niet dat er een 'baas' is die iets bepaalt.' ▶

Bas Teusink

▶ **2008-heden**
hoogleraar systeembioogie, VU

▶ **2015**

Vici

▶ **1999**

promotie systeembioogie, UvA

▶ **1993**

studie chemie, UvA



► Een geneticus die zegt dat alles in de genen zit, lach jij uit?

‘Ja’, lacht Teusink. ‘Het is natuurlijk nooit helemaal zo zwart-wit. Als er een mutatie in een gen zit, stuurt zo’n gen het een en ander aan. Dat die mutatie uiteindelijk leidt tot een fenotype, dat is redelijk duidelijk, dat wil echter niet zeggen dat alle controle bij het gen ligt. Ik geloof dat het hele systeem meewerkt en je het misschien als een democratie moet zien. Er zijn wel principes en je kunt vereenvoudigen, maar je moet niet op één niveau – het genetische – vereenvoudigen.’

Wanneer weet je dat je alle betrokken systemen van een effect hebt gevonden?

‘Allés is lastig. Voor mij is dat wanneer ik op chemische en fysische grenzen stuit. Dan ben ik klaar. Neem het Warburgeffect: een verklaring voor een switch naar lactaatproductie is dat de affiniteit voor het ene of andere enzym groter is, klaar. Maar dan ben ik nog niet klaar, waarom is die affiniteit dan hoger? En waarom gebeurt het ook in bakkersgist en in een *E. coli* met een heel andere set aan enzymen? Dan ga je dus op zoek naar de grenzen en beperkingen van enzymen en systemen. Dat is eigenlijk de economie van de cel. Je hebt een bepaald volume en een bepaald oppervlak. Daarbinnen kun je maar een x-aantal eiwitten kwijt. Als je snel wilt groei-

en, dan heb je veel ribosomen nodig om eiwitten te maken. Als je echter heel veel ribosomen hebt, dan blijft er weinig ruimte over voor zoiets ‘duurs’ als een mitochondrium. Je moet dus misschien op een gegeven moment zeggen dat je een bepaalde efficiëntie moet inleveren voor ruimte voor snelheid. Op die manier kijken we nu naar die systemen. Als je ervan uitgaat dat ribosomen helemaal zijn uitgeëvolueerd, dan kunnen ze niet meer beter worden en heb je er meer nodig als je sneller wilt. Maar op een gegeven moment passen ze niet meer in een cel. Je kunt de cel dan wel groter maken, dan heb je echter weer te weinig membraan ten opzichte van je volume om voldoende nutriënten binnen te kunnen krijgen. Ergens raak je dus een harde limiet.’

Wat zijn chemische grenzen?

‘De oplosbaarheid van eiwitten in het cytosol. De vloeibaarheid van membranen en de hoeveelheid eiwitten die je in een membraan kunt zetten. Laatst was ik zijdelings betrokken bij een project dat werkte aan kwantitatieve proteomics. Als je al die eiwitten gaat optellen, kun je niet anders dan concluderen dat het cytosol propvol zit. Een andere opmerkelijke grens is de inherente stochastiek van moleculen. We leven nu eenmaal bij 30 of 37 °C, dus al die moleculen hebben een enorme kinetische energie en botsen en klotsen. En we

hebben maar een of twee moleculen DNA in een cel. Van heel veel transcriptiefactoren of mRNA’s heb je er maar enkele tot tientallen in een cel. Dat ene mRNA’tje moet bijvoorbeeld wel een ribosoom tegenkomen. Er is dus ontzettend veel ruis in zo’n cel en de heterogeniteit is enorm tussen twee cellen die genetisch verder identiek zijn. Systemen moeten robuust zijn tegen zulke ruis.’

Je gebruikt bakkersgist, *E. coli* én *Lactococcus lactis* als modelorganismen.

‘Ik werkte hiervoor bij NIZO food research en gebruikte daar de melkzuurbacterie. Ik deed veel contacten op met allerlei bedrijven en vanuit het opzicht van funding ga je dan graag door met zo’n bacterie. Vanuit fundamenteel opzicht is het ook een interessant beest, omdat het een soort Warburgeffect heeft, maar dan anaeroob. Het kan switchen tussen azijnzuur en melkzuur. Als het azijnzuur maakt, levert het 3 ATP op en als het melkzuur maakt, levert het 2 ATP op. Dat is dus efficiënt versus inefficiënt, maar dan zonder zuurstof. En *E. coli* is interessant, want die is heel goed onderzocht, en is eenvoudiger dan bakkersgist, omdat het een bacterie is. Vaak leer je ook door te vergelijken. Als je op zoek bent naar principes, dan wil je graag dat het in meerdere systemen werkt.’

Je wilt ook met zoogdiercellen gaan werken.

‘De firma is voor mij een nieuw en ontgonnen terrein. Ik wil ook naar zoogdiercellen gaan kijken vanwege de biomedische relevantie, maar er zijn wel twee aarzelingen. Ten eerste: de complexiteit. Kunnen we ons kwantitatieve reproduceerbare onderzoek volhouden met zoogdiercellen? Dat is nu soms al lastig voor celkweek, met verschillende *serum batches* en *lot numbers*. Laat staan dat je naar een muismodel gaat. Ten tweede maakt die complexiteit in combinatie met het reproduceren het lastig om echt op het niveau van micro-organismen te komen met de diepte die ik nu gewend ben. Daarom heb ik dus echt sterke biologische partners nodig die daarvoor willen gaan. Om die reden ben ik blij met de samenwerking in Heidelberg, zij willen dat namelijk.’ ●

Website Bas Teusink: www.teusinklab.nl