UNIVERSITY OF AMSTERDAM

UvA-DARE (Digital Academic Repository)

The road to knowledge: from biology to databases and back again

Stobbe, M.D.

Publication date
2012

Link to publication

Citation for published version (APA):
Stobbe, M. D. (2012). *The road to knowledge: from biology to databases and back again*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights
It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations
If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: https://uba.uva.nl/en/contact, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (https://dare.uva.nl)

Download date:13 Dec 2025

Samenvatting

Stofwisseling, ook wel metabolisme genoemd, vindt voortdurend plaats in ons lichaam of we nu eten, slapen of sporten. Voedsel wordt omgezet in energie om bijvoorbeeld onze spieren te kunnen samentrekken en om bouwstoffen aan te maken die nodig zijn om onze lichaamscellen te onderhouden. In de 19de eeuw realiseerden onderzoekers zich voor het eerst dat stofwisseling gezien kan worden als een netwerk van aaneengeschakelde biochemische reacties. Enzymen katalyseren deze reacties, dat wil zeggen ze zorgen ervoor dat reacties kunnen plaatsvinden en verhogen de snelheid van reacties. Verscheidene veel voorkomende welvaartsziekten, zoals diabetes, hart- en vaatziekten en obesitas, hebben te maken met een verstoring van stofwisselingprocessen. In patiënten met diabetes mellitus, bijvoorbeeld, resulteert dit in een overmatige hoeveelheid suiker in het bloed. Stofwisseling speelt ook een belangrijke rol in kanker, aangezien een tumor energie nodig heeft om te kunnen groeien.

Het onderzoek naar stofwisseling heeft een lange historie. Het eerste wetenschappelijke artikel over een stofwisselingproces dateert uit de 17de eeuw[1]. Momenteel, zijn er bijna zes miljoen artikelen over stofwisseling gepubliceerd volgens Medline, de grootste databank van biomedische artikelen. Nog steeds worden er nieuwe artikelen gepubliceerd over dit onderwerp, die allemaal hun steentje bijdragen aan het compleet maken van onze kennis over stofwisseling in mens en vele andere (dier)soorten. We kunnen de stofwisseling echter niet volledig doorgronden als we enkel en alleen de individuele onderdelen van het stofwisselingsnetwerk bekijken. Op dezelfde manier kunnen we ook niet begrijpen hoe een vliegtuig kan vliegen als we enkel zijn aparte onderdelen in beschouwing nemen[2]. In het geval van stofwisseling moeten we weten hoe reacties en de enzymen die de reacties katalyseren verbonden zijn en als één geheel samenwerken. Omdat onze huidige kennis over stofwisseling nu verspreid is over een groot aantal artikelen zijn specifieke databanken opgezet om deze kennis te verzamelen en te integreren. Deze databanken zijn te vergelijken met een digitale encyclopedie en zijn meestal vrij toegankelijk via een standaard webbrowser. Een belangrijke langetermijndoelstelling in de bioinformatica is om de kennis die verzameld is in deze databanken te gebruiken om een computermodel te bouwen van stofwisseling (in mens). Een dergelijk model kan bijvoorbeeld gebruikt worden om simulaties uit te voeren om te bepalen wat het effect is van verstoringen van de stofwisseling in een

[1] Sanctorius S (1614) Ars de statica medicina.
[2] Vastrik I *et al* (2007) Reactome: a knowledge base of biologic pathways and processes. *Genome Biology* **8**: R39.

ziekte. Dit kan uiteindelijk ook bijdragen aan de selectie of ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden, zoals medicijnen.

Het verzamelen van alle kennis over stofwisseling met als doel het bouwen van een nauwkeurig computermodel is een enorme uitdaging. De literatuur over stofwisseling is omvangrijk en tegelijkertijd is er niet voor elk onderdeel van het humane metabole netwerk doorslaggevend bewijs voorhanden. Een tweede uitdaging is om het metabole netwerk in een elektronisch formaat op te slaan zodanig dat een computer het kan begrijpen en er mee kan werken. Desalniettemin hebben verschillende initiatieven inmiddels geresulteerd in meer dan tien databanken over stofwisseling in de mens. Men zou verwachten dat deze databanken grotendeels dezelfde informatie bevatten maar in dit proefschrift laten we zien dat dit niet het geval is. De verschillen tussen de databanken zijn enorm, wat ook invloed kan hebben op de resultaten van computeranalyses die gebruik maken van deze databanken. Verder stellen wij manieren voor waarop deze verschillen opgelost kunnen worden om zo te komen tot een completere en betere beschrijving van de stofwisseling in de mens.

We hebben vijf vaak gebruikte databanken vergeleken die allen de menselijke stofwisseling beschrijven. We laten zien dat van de bijna 7000 reacties die de databanken gezamenlijk bevatten slechts 199 reacties in alle vijf de databanken gevonden kunnen worden (*Hoofdstuk 2*). We hebben in meer detail gekeken naar de beschrijving van de citroenzuurcyclus, een algemeen bekend stofwisselingsproces dat als voorbeeld dient in nagenoeg elk biologie- en scheikundecurriculum. De citroenzuurcyclus speelt een belangrijke rol in het genereren van energie en werd voor het eerst in zijn geheel beschreven in 1937 door Hans Krebs[3], waarvoor hij de Nobelprijs kreeg toegekend. Onze vergelijking laat zien dat zelfs voor dit veelbestudeerde proces er grote verschillen zijn tussen de vijf databanken. We hebben een aantal verklaringen geïdentificeerd voor dit gebrek aan consensus tussen de vijf beschrijvingen van het metabole netwerk. Een belangrijke verklaring is dat de databanken elkaar aanvullen; ze beschrijven soms verschillende stukjes van het menselijk stofwisselingsnetwerk. Om te profiteren van alle tijd, inspanning en ook geld die al zijn gestoken in de ontwikkeling van deze verschillende databanken, moeten we streven naar het combineren van alle kennis die is vergaard. Op deze manier kunnen we de digitale beschrijving van de menselijke stofwisseling verder verbeteren.

[3] Krebs HA, Johnson WA (1937) The role of citric acid in intermediate metabolism in animal tissues. *Enzymologia* **4**: 148-156.

Het integreren van de kennis in de verschillende databanken is echter makkelijker gezegd dan gedaan. De databanken hebben zeer verschillende keuzes gemaakt in de wijze waarop het metabole netwerk in een digitaal formaat wordt gerepresenteerd (*Hoofdstuk 3*).Verschillende formaten zijn voorgesteld om de manier waarop kennis wordt opgeslagen te standaardiseren en op deze manier integratie en uitwisseling van data tussen databanken mogelijk te maken. Onze analyse heeft echter laten zien dat zelfs een gestandaardiseerd formaat niet genoeg is om alle verschillen in representatie van het stofwisselingsnetwerk op te lossen. Een ander probleem dat de vergelijking en integratie van databanken lastig maakt is dat verschillende namen gebruikt worden voor dezelfde biochemische stoffen en enzymen. In de literatuur zijn meerdere naamstandaarden voorgesteld, maar deze worden niet altijd gebruikt of er worden verschillende standaarden gebruikt door de databanken. Een andere belangrijke uitdaging is dat het louter combineren van de verschillende beschrijvingen van de menselijke stofwisseling niet genoeg is, aangezien we hiermee tegenstrijdigheden niet oplossen en eventuele fouten niet gecorrigeerd worden. Om deze redenen is een volledig automatische integratie onmogelijk.

Voor de citroenzuurcyclus hebben we handmatig tien beschrijvingen uit verschillende databanken geïntegreerd (*Hoofdstuk 4*). We hebben de verschillen tussen de beschrijvingen geïdentificeerd en opgelost met behulp van literatuuronderzoek en de kennis van twee experts op het gebied van stofwisseling. Op deze manier waren we in staat om de beschrijving van de citroenzuurcyclus te verbeteren. Deze inspanning illustreert dat het belangrijk is om terug te gaan naar de biologie, zoals beschreven in de literatuur, en dat deskundigen een cruciale rol spelen bij het oplossen van verschillen tussen databanken. Het is echter een nogal tijdrovende bezigheid, zelfs voor een stofwisselingsproces met een relatief klein aantal stappen. Om hetzelfde te doen voor alle stofwisselingsprocessen vereist de gezamenlijke inzet van een grote groep deskundigen. Bovendien moet het een continu proces zijn aangezien nieuwe feiten over de stofwisseling nog steeds worden ontdekt.

Wij hebben een webapplicatie gebouwd genaamd 'Consensus en Conflict Cards' (C_2Cards) die gebruikt kan worden om de beschrijving van het menselijk metabole netwerk verder te verbeteren (*Hoofdstuk 5*). De applicatie genereert beknopte en eenvoudig op te halen overzichten van de verschillen tussen vijf databanken die de menselijke stofwisseling beschrijven. Experts kunnen de C_2Cards gebruiken om te proberen de meningsverschillen op te lossen, bijvoorbeeld over welk enzym een specifieke reactie katalyseert. Door het zichtbaar maken van de verschillende

standpunten die de databanken hebben over een stukje van het metabole netwerk kan zowel controversiële als complementaire biologische kennis worden onthuld. Een aantal van onze voorbeelden laat zien dat in sommige gevallen verdere biochemische experimenten nodig zijn om de waargenomen verschillen op te lossen. Door de C_2Card applicatie als een webpagina aan te bieden, is de drempel voor deskundigen om deze applicatie te gebruiken laag.

Een belangrijke conclusie van dit proefschrift is dat het van groot belang is om de kennis die vergaard is door de verschillende databanken te combineren. Onze analyses en de C_2Cards applicatie vormen hiervoor een geschikt uitgangspunt. De bijdrage en aanhoudende inzet van een brede gemeenschap van experts is nodig om dichter bij het uiteindelijke doel te komen van een nauwkeurig model van de (menselijke) stofwisseling.