

De Tuin der Moleculen

Rede uitgesproken door

Dr. R.F. Bruinsma

ter gelegenheid van de aanvaarding van het ambt van hoogleraar aan de faculteit der wiskunde en natuurwetenschappen om werkzaam te zijn op het vakgebied van de theoretische fysica van levensprocessen, aan de Universiteit Leiden op vrijdag 28 juni 2002.

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

1) Mijn leerstoel is een experiment: de toepassing van de theoretische natuurkunde op de biologie, de moleculaire biologie om precies te zijn. “Stranger in a Strange Land” is de titel van een bekend science-fiction boek. Een theoretische natuurkundige die werkt binnen de moleculaire biologie is een vreemde bezoeker aan een tuin met bizarre, weelderige, en soms zelfs gevaarlijke bloemen. Laten wij onszelf een miljoen keer kleiner maken zodat we de cel van een plant of dier kunnen binnentreden. We bevinden ons nu in een dikke soep waarin we allerlei merkwaardige vormen zien rondrijven. Dat zijn de biologische macromoleculen: de molecuulbloemen van onze tuin. Het zijn enorme moleculen. De 22+ chromosomen met onze erfcode zijn individuele DNA moleculen met die beroemde dubbele-spiraal vorm. Elk heeft een lengte van een paar centimeter; een soort kampioenschap in de kleine wereld der moleculen. Die centimeter lange DNA moleculen zijn dan opgevouwen in minuscule pakketjes met een gecompliceerde interne structuur, kleiner dan de golflengte van licht, die toch gemakkelijk geopend worden wanneer het nodig is de erfcode te kopiëren of te dupliceren. Een chromosoom kan worden beschouwt als een lineaire, eendimensionale moleculaire bibliotheek; een lange lijst van instructies voor de bouw, onderhoud en afbraak van onze cellen. Maar net als de beroemde circulaire bibliotheek van de schrijver Borges, bevat onze DNA bibliotheek ook veel meer rommel dan nuttige informatie. Die rommel is het overblijfsel van oorlogsvoering op moleculair niveau: overvallen op ons DNA door virussen en transposons. Een andere bizarre moleculaire bloem is het Ribosoom, een gigantisch moleculair aggregaat dat een volledig uitgeruste chemische fabriek vormt voor de productie van proteïnes, de bezige moleculaire bijen van onze tuin die bijna alle functies uitvoeren binnen de cel, vooral de controle van biochemische reacties. Om deze proteïnes te bouwen gebruikt het Ribosoom een handleiding, een moleculaire bouwtekening. Die bouwtekeningen heten “messenger RNA” en worden overgeschreven van de master DNA bibliotheek door een andere, fraaie, moleculaire machine: het RNA polymerase. Dat RNA polymerase is een combinatie instrument dat de functies verenigd van een zakmes, een taperecorder, en een tractor. Het opent de DNA dubbele helix, maakt de gewenste kopie van een stukje erfcode terwijl het over het DNA rijdt als over een soort rollercoaster. Een leger van “motor” proteïnes, myosine geheten, verschaft ons met de spierkracht voor lichaamsbeweging. Een myosine proteïne heeft twee bewegende “benen” waarmee het heen en weer loopt, in een soort parodie van de militaire mars. Er is zelfs een politie corps van proteïnes aan het werk. Verdachte proteïnes die een of andere afwijking vertonen worden eerst voorzien van een etiket dat ze markeert als doelwit voor de vuilnisophaaldienst, de “proteases”, die afgedankte proteïnes genadeloos openknippen. Overgebleven moleculaire onderdelen verschaffen dan materiaal voor de synthese van nieuwe macromoleculen. Duidelijk geen plaats voor al te tere moleculaire zielen.

2) De bezoeker aan onze tuin der moleculen, de theoretische natuurkundige, is ook een vreemd beest. In het openbare oog is de theoretisch natuurkundige een wat onpraktische, ouderwetse verschijning die onbegrijpelijk wiskundige formules neerschrijft op een bord. De klassieke “nerd”. Bepaalde beroemde foto’s van Einstein op oudere leeftijd hebben een boel bijgedragen tot dit beeld. Het ideaal van de theoretische natuurkunde is inderdaad de vereniging van natuurverschijnselen binnen een stelsel wiskundige vergelijkingen. Analyse van die vergelijkingen moet dan tot de voorspelling leiden van nieuwe effecten die door de experimentele natuurkunde kunnen worden getest. Dit ideaal is een oude droom die terug gaat op de aartsvaders Plato en Galileo Gallilei. Volgens Galileo kan “het boek van de natuur niet worden gelezen voordat we de taal hebben geleerd en ons de letters hebben eigen gemaakt waarin het geschreven is. De taal van het boek is de wiskunde.” Galileo zei ook dat natuurwetten horen te worden uitgedrukt in wiskundige taal. De theoretische natuurkunde begint eigenlijk met de wiskundige oplossing van de bewegingsvergelijking van Newton, de beroemde tweede wet, toegepast op de baan van een planeet rond de Zon. De oplossing voorspelt dat de baan van een planeet de vorm moet hebben van een ellips, precies wat Kepler eerder had ontdekt voor de baan van Mars op grond van de nauwkeurige waarnemingen van Tycho Brahe. Het magische, mysterieuze middeleeuwse zonnestelsel met roterende kristal ballen wordt plotseling een soort mechanische klok. De ontwikkeling van een nieuw soort wiskunde, de differentiaal en integraal rekening, was een noodzaak voor het oplossen van Newton’s tweede wet. Later, in de negentiende eeuw, verenigt Clerk Maxwell alle bekende elektrische en magnetische verschijnselen binnen een stelsel wiskundige vergelijkingen. De oplossing van die vergelijkingen leidt dan tot de voorspelling van een belangrijk nieuw verschijnsel: *elektromagnetische golven*. Licht en radiogolven worden verenigd als speciale voorbeelden van dit nieuwe natuurkundige principe. Ook in dit geval hebben we een apart soort wiskunde nodig, dat van het vector veld. In de 20^{ste} eeuw wordt de rol van de wiskunde binnen de theoretische natuurkunde nog meer centraal. De beschrijving van gassen en vloeistoffen wordt gebaseerd op de intuïtief moeilijk toegankelijke statistische methodes van Ludwig Boltzmann, de statistische mechanica. Einstein’s algemene relativiteits theorie beschrijft zwaartekracht niet langer als een kracht in de zin van Newton maar als een geometrische structuur. Kwantummechanica beschrijft de natuurkunde op microscopisch niveau in termen van het optellen en vermenigvuldigen van *complexe getallen* om alweer statistische grootheden uit te rekenen. Complexe getallen waren eerder uitgevonden als een soort “spelerij” om te kijken wat er gebeurt als je de normale regels van de rekenkunde afschaft. Dan blijken die complexe getallen de juiste taal voor de wereld op subatomair niveau. Binnen de moderne veldentheorie worden nu nieuwe natuurkundige ideeën geformuleerd puur op grond van wiskundige logica en symmetrie – met name de eiknvariantie. Het verlies aan intuïtief inzicht dat daarmee gepaard gaat is geen probleem omdat we in staat zijn met precisie meetbare grootheden uit te rekenen, zoals met het prachtige Standard Model van de elementaire deeltjes fysica. Om kort te gaan, de wiskundige visie van de natuur heeft, althans binnen de natuurkunde, een ongelofelijk succes gehad.

3) Wanneer we nu vragen waarom precies de wiskunde de juiste taal is voor de natuurbeschrijving dan staan we met onze mond vol tanden. Op zichzelf lijken wiskunde en natuurkunde niet veel met elkaar te maken. Wiskunde is een abstractie; een “grin without a cat” zoals Alice in Wonderland dat uitdrukt, juist voordat de Cheshire kat verdwijnt. Volgens Bertrand Russell, de beroemde Engelse wiskundige en filosoof, behoort de wiskunde tot een andere wereld “remote from human passions, remote even from the pitiful facts of nature”. Wiskunde is “an ordered cosmos where pure thought can dwell as in its natural home. Where one at least of our noble impulses can escape from the dreary exile of the actual world”. Duidelijk niet iemand die we tegen zullen komen in de tuin der moleculen. Eugene Wigner, een bekend wiskundige zowel als natuurkundige, noemt de rol van wiskunde “the unreasonable effectiveness of mathematics”. Robert Feynman, de populaire theoretische natuurkundige, speculeerde dat op het meest fundamentele niveau wiskunde misschien niet meer de juiste taal zal zijn en dat dan de natuurwetten geformuleerd moeten worden als een stelsel regels voor een spel, zoals schaken. Normaliter is het is voor een theoretische natuurkundige volkomen vanzelfsprekend dat zijn of haar resultaten in wiskundige vorm worden uitgedrukt. In de dagelijkse gang word van een theoretische natuurkundige dan ook verwacht dat regelmatig een minimum aan wiskundige lenigheid aan de dag word gelegd.

4) Terug naar de moleculaire biologie. De rusteloze tuin van biologische macromoleculen heeft niet erg veel weg van de wiskundige esthetiek van Einstein’s relativiteits theorie, om maar een voorbeeld te noemen. Het lijkt meer op de “Modern World” van zijn tijdgenoot Charlie Chaplin. Het is je moeilijk voor te stellen dat het DNA, het Ribosoom, RNA polymerase en myosine gezamenlijk verenigd kunnen worden binnen een wiskundige vergelijking. De reden dat een toenemend aantal natuurkundigen zich nu toch toeleggen op de moleculaire biologie is dan ook niet in de hoop om fraaie wiskunde te bedrijven. Nog niet zo lang geleden was er een hoog hek rond de tuin der moleculen. Een noodzaak voor het bedrijven van natuurkunde is de mogelijkheid een theorie of een model op kwantitatieve manier te verifiëren. Biologische macromoleculen werden door natuurkundigen als te gecompliceerd beschouwd voor precieze, reproduceerbare metingen. Technische vooruitgang heeft een deur geopend in het hek rond de tuin. Vooral dankzij optische technieken zoals de “optical trap” en “fluorescent resonant energy transfer” kunnen we nu *individuele* macromoleculen oppakken, bekijken, en uit elkaar pluizen. De studie van de mechanische eigenschappen van individuele macromoleculen is nu praktisch een routine zaak. Maar die nieuwe optische technieken zouden op zich zelf minder nut hebben gehad zonder de ontwikkeling van de miraculeuze “genetic engineering” technieken van de 70’er en 80’er jaren van de vorige eeuw. Genetic engineering methoden laten ons toe de structuur van een proteïne op te manipuleren, praktisch op atomair niveau. Door de structuur van een proteïne op systematische manier te veranderen leer je een boel hoe het “werkt”. Het is ook mogelijk om de genetische code van een moleculaire lamp – het Green Fluorescent Protein - vast te hechten aan de code van

een of ander proteïne. Als dit “fusion-protein” gefabriceerd word door een cel op een gegeven moment gedurende het uitvoeren van de DNA instructielijst, dan kunnen we het lokaliseren in de cel met een microscoop.

5) Goed, aangenomen dan dat de moleculaire biologie een interessant *toepassing gebied* vormt. Een mooie, nieuwe tak van de technische natuurkunde. Ik verwacht dat in de nabije toekomst moleculair-natuurkundige ingenieurs even normaal zullen worden als wegebouwkundigen. Binnen de groeiende biotechnologie industrie zullen die moleculaire ingenieurs zeker geen gebrek hebben aan arbeidsplaatsen en de Technische Universiteit Delft heeft ook niet voor niets grote investeringen gedaan in dit vakgebied. Maar het nut van een natuurkundige *theoret* lijkt helemaal niet zo duidelijk. Van een theoretisch natuurkundige word toch verwacht dat die zich concentreert op de wiskundige beschrijving van fundamentele problemen? Wat voor fundamenteel probleem komen we tegen in de tuin der moleculen? Voor zover we weten gehoorzamen biologische macromoleculen aan dezelfde grondwetten van de natuurkunde als eenvoudigere moleculen. Maar toch is er hier een diep fundamenteel probleem op het spel en dat betreft niets anders dan de rol van de wiskunde als natuurbeschrijving. Die vraag van Wigner en Feynman dus: *is de wiskunde de taal van de natuur?*

6) Het probleem van die juiste beschrijvingstaal wil ik illustreren aan de hand van een relatief eenvoudige moleculaire machine, een signaal proteïne dat functioneert als een soort chemische alarm wekker. De officiële naam is wat vreemd, “Ras”, dus ik zal het maar gewoon de “proteïne klok” noemen. Bij elke “tik” en “tak” van de klok flipt dat proteïne tussen twee verschillende structuren. Zolang de klok tikt gaat een of ander belangrijk proces door, zoals celdeling. De energie nodig voor het tikken, het stopcontact van de wekker, word verschaft door kleine, energierijke moleculen – GTP geheten – die het proteïne oppikt uit de nabije omgeving van de cel, vastbind, en dan afbreekt tot een lager energie molecuul (GDP). Een beetje vergelijkbaar met een ontploffingsmotor hoewel warmte ontwikkeling geen rol speelt. Hier ziet u nu hoe een biochemicus zich die twee toestanden van de klok voorstelt op grond van röntgen studies:

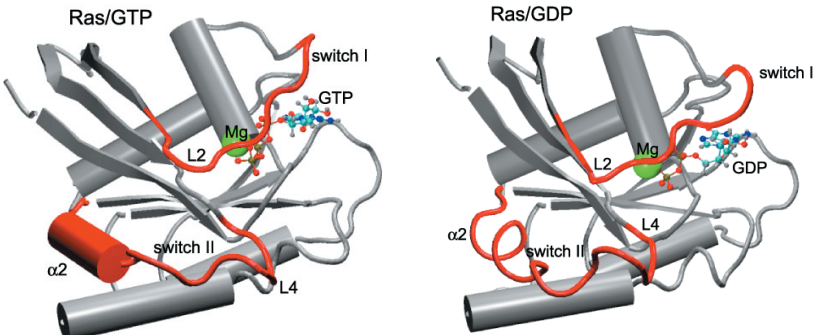


Fig.1 De twee toestanden van Ras: Ras/GTP en Ras/GDP.

Een strak, ordelijk, statisch beeld van tubes, cilinders, en pijlen. Die tubes en pijlen zijn de bouweenheden van het proteïne (ze bestaan uit kleinere groepen van aminozuren). Het aparte kleine energie molecuul (GTP of GDP) is zichtbaar bovenrechts.

Voor een natuurkundige is dit plaatje veel te ingewikkeld als beginpunt van een studie. Onze neiging in dit soort gevallen is om eerst een eenvoudiger, makkelijk oplosbaar probleem te bestuderen en dan later terug te keren tot het meer gecompliceerde probleem. We noemen dat zo in de dagelijkse gang de studie van de “Spherical Cow”, de bolvormige koe. Wel, we beschikken inderdaad over Spherical Cows wanneer we proteïnes willen bestuderen. Een proteïne bestaat uit een keten van aminozuren die aan elkaar zijn geregen, net als de kralen van een ketting. Sommige van die aminozuren trekken elkaar aan zodat de ketting de neiging heeft zich op te vouwen. Als we nu de temperatuur verhogen met een graad of twintig dan ontvouwt het proteïne zich. “Denatured”, of “ontaard”, is de politiek wat ongelukkige naam voor een proteïne in deze staat. Wel, ontaarde proteïnes zijn onze Spherical Cows en de theoretische natuurkunde weet inderdaad heel goed hoe die beschreven moeten worden. Beschouw het proteïne als een aantal bollen die weer aan een keten zijn geregen. Sommige bollen trekken elkaar aan en bij lage temperatuur produceert dat een miniatuur kristal, de opgevouwen toestand getoond in het laatste paneel van de volgende illustratie:

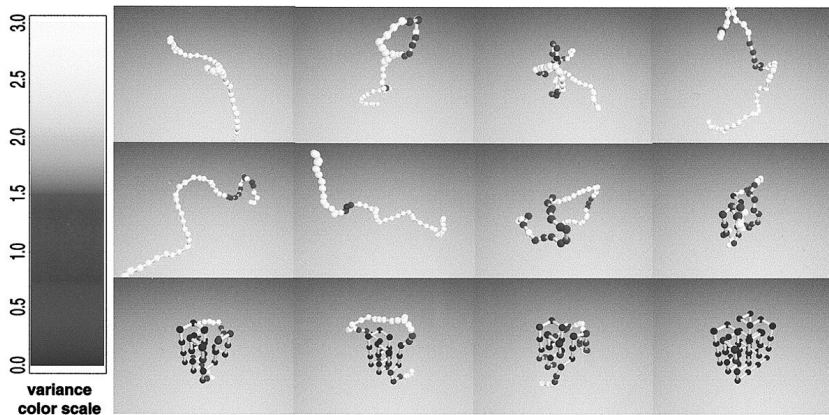


Fig.2 Computersimulatie van het opvouwen van het bollen model voor proteïnes. (V.S. Pande en D.S. Rokhsar Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999 Feb. 16;96(4):1273-8)

Na temperatuur verhoging smelt dat kleine kristalletje, de keten ontvouwd zich en neemt allerlei, statistisch willekeurige, configuraties aan. De eerste panelen laten die ontvouwde toestand zien. Het proteïne is aan voortdurende veranderingen onderhevig in de ontaarde toestand. De rede voor dat dynamische gedrag is de opname van warmte energie uit de omgeving door botsingen van de omringende water moleculen met het proteïne. Warmte energie gaat ook weer verloren door visceuze

wrijving van het proteïne met het omringende water. We noemen die slangendans van het proteïne “thermische fluctuaties” of ook “Brownian Motion”. Het is een geliefd onderwerp van de statistische mechanica, vooral in Nederland. Kramers, Debije en van Kampen hebben veel aan de studie van thermische fluctuaties bijgedragen en precieze voorspellingen kunnen worden gedaan voor de thermische fluctuaties van het bollen model. De gemiddelde afstand tussen de eindpunten van de ontvouwde keten, de “end-to-end” afstand $R(N)$, neemt toe als je het aantal schakels N van de keten vergroot (voor Fig.2 is $N=48$). Een heel beroemde formule, ontwikkeld in de vijftiger jaren door Flory, een grondlegger van de polymeer fysica, voorspelt dat $R(N)$ toeneemt met N als $N^{3/5}$. Die Flory formule voldoet aan alle klassieke eisen voor theoretische natuurkunde van goede huize. Het is simpel en elegant maar een wiskundig geavanceerde statistische techniek, de zogeheten “ ϵ -expansion”, is nodig om de formule te bewijzen en ook om de exponent $3/5$ een beetje te verbeteren. Die exponent is universeel en hangt niet af van de details van het bollen model. Andere modellen, zoals de “freely-jointed chain” en de “worm-like chain” produceren dezelfde exponent. De Flory formule is zelfs gerelateerd met ruimtelijke geometrie: het nummer vijf in de exponent is eigenlijk de ruimtelijke dimensie plus twee. De exponent is experimenteel goed getest en de Flory theorie werkt inderdaad heel fraai. Galileo knikt toestemmend. We hebben het probleem van de Spherical Cow opgelost, en de fysica van proteïnes is geslaagd voor haar toelating examen

7) Ontaarde proteïnes werken echter niet als moleculaire machines. Onze proteïne klok tikt bijvoorbeeld niet meer in de ontvouwde toestand. Het ontvouwen van proteïnes is een van de redenen dat onmatige temperatuur verhogingen onplezierige gevolgen kunnen hebben. Maar met het succes voor ontaarde proteïnes in onze zak gaan we toch welgemoed op naar de studie van proteïnes in de opgevouwen toestand. Het verhaal is nu helaas heel anders. Wanneer je een biochemicus vertelt over het bollen model voor proteïnes dan is die hetzij geamuseerd hetzij verontwaardigd: het is veel, veel te simplistisch althans voor de opgevouwen toestand. Dat kleine kristal van Fig.2 lijkt inderdaad helemaal niet op de correcte structuur van de proteïne klok van Fig.1. “If at first you don’t succeed, try and try again.” Wel, theoretische natuurkundigen hebben nu al voor tientallen jaren keihard gewerkt om het probleem op te lossen van het opvouwen van proteïnes, ook voor meer realistische modellen, in termen van een algemeen wiskundig formalisme. Het probleem is dus: kunnen we een mooie formule ontwikkelen die voorspelt hoe een proteïne zich vouwt wanneer de moleculaire bouwstenen van een proteïne bekend zijn? Zo een formule zou veel nut hebben voor het ontwerpen van kunstmatige proteïnes die een of andere taak moeten verrichten. Ondanks uitstekende werk zijn de resultaten van de theoretische natuurkunde op dit gebied heel mager. We hebben wel een goed *algemeen* inzicht betreffende de statistische natuurkunde van het opvouwen maar dat helpt niet veel met het voorspellen van de vouwingstoestand voor een *individueel* proteïne. Om eerlijk te zijn hebben we nu ook de moed een beetje opgegeven. De reden is dat de theoretische natuurkunde is ingehaald door de *bioinformatica*.

Bioinformatici kunnen, blijkt het, met behulp van computers vrij goed voorspellen hoe een proteïne zich opvouwt *zonder dat ze veel weten over natuurkunde of zelfs over moleculaire biologie*. Hoe is deze schandalige situatie mogelijk? Wel, de eerste stap in deze techniek is dat men een groep *verwante* proteïnes identificeert wier structuur al eerder bekend is, bijvoorbeeld van röntgen studies. Je kunt dat opzoeken op een openbaar toegankelijke computer bibliotheek, de Protein Data Base. De tweede stap is dat je een of ander computer opbouwprogramma gebruikt dat een boel vrije parameters heeft. Je vraagt de computer waardes te kiezen voor die vrije parameters op een “trial-and-error” basis zodat het programma de vouwpatronen van de bekende, verwante proteïnes correct reproduceert. Je kan zeggen dat je de computer naar een trainingskamp stuurt. Wanneer dat gereed is, laat je tenslotte het programma los op het proteïne dat je wil opvouwen en de resultaten zijn heel aardig. Bedrog hijgt een opgewonden theoretische natuurkundige, zoals ik, wanneer die daar voor het eerst van hoort: je leert niets fundamenteels. Misschien niet maar helaas, “you can’t argue with success”.

8) Nadat we afgekoeld zijn moeten we ons realiseren dat deze nederlaag niet het gevolg is van een gebrek aan wiskundig inzicht. Het is een fundamentele zaak die van doen heeft met de keuze van wiskunde als de juiste taal voor natuurbeschrijving. Net als de Linneaus classificatie voor de bloemen en planten van een echte tuin komen de proteïnes van onze molecuultuin ook voor in genera en species. “Proteomics” heet dat met een duur woord. De verschillende motor proteïnes – een omvangrijke familie - kunnen bijvoorbeeld worden verzameld binnen een “vertakkingsboom” op basis van de volgorde in de ketting van aminozuren. De bioinformatica methode is gebaseerd op de aanname van het bestaan van een vertakkingstructuur voor proteïnes in het algemeen. Vertakkingstructuren zijn het gevolg van de werking van Darwin’s principe van *natuurlijke selectie* over een lange tijdsduur. Onze moleculaire machines oefenen essentiële functies uit binnen het huishouden van een cel. Wanneer de moleculaire machine van een mutant niet werkt, dan sterft dat organisme en de mutant plant zich niet voor. Er is dus een tuinman aan het werk in onze tuin, de natuurlijke selectie, en de moleculaire bloemen zijn geselecteerd van uit een schier oneindig aantal mogelijke vormen op basis van functie.

De vertakkingstructuur van een organisme hangt in het algemeen af van de “geschiedenis”, de natuurlijke historie. Net als een plant of dier, heeft ook een proteïne zijn eigen natuurlijke historie die ons vertelt hoe de moleculaire structuur zich ontwikkeld heeft en met welke andere proteïnes het verwant is. Toevallige omstandigheden kunnen een belangrijke rol spelen in de natuurlijke selectie van een plant of dier en dat is waarschijnlijk ook het geval met de moleculaire evolutie van proteïnes. Om een voorbeeld te noemen, de structuur van de motor van onze proteïne klok is bijna dezelfde als de “motor-unit” van de spierproteïne myosine, behalve dan dat het toerental ongeveer 1000 keer lager ligt. Waarom? In termen van hun huidige functie hebben die twee proteïnes niets meer met elkaar te maken. Waarschijnlijk hebben onze klok en myosine een gemeenschappelijke moleculaire stamvader, misschien een eenvoudig “schakel” proteïne

dat miljarden jaren geleden gerekruteerd werd om ook dienst te doen als motor. Een ander voorbeeld is GTP, de brandstof van onze miniatuur ontploffingsmotoren, die kleine energierijke moleculen. GTP wordt ook gebruikt als een van de fundamentele bouwstenen van ons DNA. Waarom? We weten het niet maar misschien stammen moleculaire motoren af van proteïnes die, net als RNA polymerase, vroeger een functie hadden bij het kopiëren of dupliceren van DNA. Om er achter te komen zou je een soort moleculaire paleontologie moeten bedrijven maar helaas is het moeilijk om moleculaire fossielen op te graven. Een ding is duidelijk: het is hopeloos om te verwachten dat een generieke wiskundige formule ons ooit zal kunnen vertellen *waarom* een proteïne een bepaalde vorm heeft omdat zo een formule geen rekening kan houden met de toevallige omstandigheden van de natuurlijke historie van dat proteïne.

Om kort te gaan: functionerende proteïnes zijn hoogst *niet typische* structuren; het gevolg van historische ontwikkeling onder druk van natuurlijke selectie binnen bepaalde limieten gesteld door de basis structuur van de familie. Natuurkundigen voelen zich veel meer op hun gemak wanneer ze van doen hebben met *typische* moleculen, zodat statistische methodes toepasbaar zijn en zodat de historische achtergrond geen rol speelt. Door geen aandacht te besteden aan de moleculaire botanica verloor de theoretische natuurkunde een belangrijk wapen in het wetenschappelijk arsenaal en dat is waarom we buitenspel raakten in de studie van het opvouwingsprobleem.

9) Begrip voor de rol van natuurlijke selectie komt niet makkelijk voor een theoretische natuurkundige. Dat heeft uiteindelijk van doen met het feit dat wij vinden dat fundamentele natuurwetten een wiskundige vorm moeten hebben. In de klassieke tekst van de theorie van evolutie, Darwin's "Origin of Species", kom je geen enkele vergelijking tegen. Centraal is het "narrative": de beschrijving van een organisme in termen van familie-verwantschap en geschiedenis. In een meer recent overzicht door Stephen Jay Gould, de beroemde paleontoloog en schrijver van Harvard, van theoretische ontwikkelingen binnen de studie van evolutie speelt wiskunde nog altijd een heel ondergeschikte rol, voornamelijk voor eenvoudige statistische berekeningen in de genetica. De meest interessante, niet-triviale rol voor de wiskunde binnen de evolutie is de toepassing van spel theorie, door bijvoorbeeld John Maynard Smith en John Nash, de bekende wiskundige van de Hollywood film "A Beautiful Mind". Je kunt bijvoorbeeld spel theorie gebruiken om met grote zekerheid te voorspellen dat volgend jaar in Nederland bijna precies hetzelfde aantal mannelijke en vrouwelijke kinderen zullen worden geboren. Spel theorie is nu precies een van de weinige takken van de wiskunde die geen toepassing hebben gevonden in de theoretische natuurkunde.

Theoretische natuurkunde en evolutie zijn dus twee succesvolle vormen van natuurbeschrijving die verschillende talen gebruiken. Een functionerend proteïne, zoals onze klok, ligt op de scherpe kant van het mes dat ze scheid. Aan de ene kant gehoorzaamt de klok zeker aan de grondwetten van de natuurkunde. Voor de ontaarde toestand kunnen we een goede beschrijving geven, puur in termen van theoretische natuurkunde, maar de wiskundige basisfilosofie van de theoretische natuurkunde verliest aan kracht als univer-

sele beschrijvingsmethode, zowel ten opzichte van het opvouwen van proteïnes als van het begrijpen waarom een proteïne een bepaalde structuur heeft.

Je ziet trouwens vaker dat een puur natuurkundige beschrijving van een verschijnsel binnen de levenswetenschappen juist relevant wordt onder *pathologische* omstandigheden, zoals bijvoorbeeld het fraaie chaotische gedrag van het hart wanneer het op bepaalde manier gestoord is. Misschien kunnen we zeggen dat een pathologie, zoals ontaarding, het scherm van de natuurlijke selectie verwijderd zodanig dat de natuurkundige basis principes aan de dag komen. Een vrolijke collega merkte eens op dat de toepassing van de statistische mechanica op de moleculaire biologie duidelijk het meest relevant is voor *dode* organismes en hij wenste me een boel geluk om te proberen voor dat soort onderzoek overheidssubsidie te verkrijgen.

10) Ik heb weinig meer te zeggen over het filosofische probleem van de relatie tussen die twee natuurbeschrijvingen en de vreemde gebreken van de puur wiskundige beschrijving wanneer het evolutionair geselecteerde structuren betreft. Ik geloof alleen dat we er meer over zullen gaan leren aan de hand van gedetailleerde “case-studies” van functionerende proteïnes, zoals onze klok, dan van algemeen wiskundig-filosofische ideeën zoals network-theory, complexity theory, en self-organised criticality. In plaats daarvan wil ik me concentreren op de vraag hoe een theoretisch natuurkundige toch op een nuttige manier kan tuinieren zonder zelf een bioloog of een bioinformant te worden.

In het begin van de 19^{de} eeuw was een groep beroemde natuurkundigen, zoals James Prescott Joule, Lord Kelvin, en Robert Clausius, gefascineerd door de ontdekking en de ontwikkeling van stoomschepen, elektromotoren, locomotieven, eiskasten en al de andere gigantische machines van de Industriële Revolutie. Zij bestudeerden die zwaargewichten om de algemene principes te vinden, vooral in termen van efficiëntie. Dat leidde tot de ontwikkeling van een hele nieuwe tak van de natuurkunde, de thermodynamica. Een belangrijk resultaat was bijvoorbeeld de ontdekking dat industriële machines een *maximale* efficiëntie hebben; later bleek dat dit een speciale vorm was van een nieuwe fundamentele natuurwet, de tweede hoofdwet van de thermodynamica, misschien de meest betrouwbare en minst begrepen van alle natuurwetten. Hun werk leidde ook tot belangrijke verbeteringen in het ontwerp van machines. In de 40^{er} jaren van de vorige eeuw bestudeerden theoretici zoals Claude Shannon, John von Neumann, en Alan Turing de rekenmachines en schakelapparaten die ontwikkeld werden in die tijd. Zij vonden een taal uit voor de beschrijving van informatie inhoud en informatie overdracht. Het is in die taal van “bits” dat we de capaciteiten van onze computers en van het Internet beschrijven.

Ik geloof dat we nu in een vergelijkbare situatie zijn ten opzichte van de moleculaire machines die beschikbaar zijn gesteld aan de natuurkunde door de revoluties in de moleculaire biologie en de optische technologie: we moeten microscopische machines bestuderen op dezelfde basis als macroscopische machines om hun ontwerp principes beter te begrijpen. Vergeleken met ons hadden de collegae van de 19^{de} eeuw

20'ste eeuw toch een geweldig voordeel: zij konden een locomotief of een computer aanraken, uit elkaar halen, en de ingenieur vragen waarom een bepaalde machine op andere manier ontworpen was dan eerdere modellen. Helaas kunnen we proteïnes niet direct aanraken en, zoals we al zagen, weten we weinig over de evolutie van hun structuur. Er is dus ook voor theoretische natuurkundigen een hek rond de tuin der moleculen, maar technische vooruitgang komt ons weer te hulp: we kunnen macromoleculen bestuderen in het comfort van onze kamer met behulp van de computer. Proteïnes gehoorzamen aan de grondwetten van de mechanica en de statistische mechanica, net als kleinere moleculen. Door numerieke toepassing van die grondwetten is het mogelijk met moderne computers de beweging van opgevouwen proteïnes te simuleren en te visualiseren. De Protein Data Base geeft voor een boel proteïnes de precieze informatie geeft waar de atomen zich bevinden in de opgevouwen toestand zodat het niet nodig is om eerst dat afschuwelijke opbouw probleem op te lossen. Je gebruikt dan de posities van de atomen in die opgevouwen toestand als *beginvoorwaarden* voor de oplossing van Newton's bewegingsvergelijking en, voilà, de computer maakt voor ons een film van een proteïne. Alleen de popcorn moeten we zelf aanschaffen.

12) Deze computer films geven een heel interessant beeld van proteïnes. Het blijkt dat de strakke structuur van Fig.1 misleidend is. Net als in de ontaarde toestand is het proteïne ook in opgevouwen toestand in voortdurende beweging. Die beweging is inderdaad niets anders dan de thermische fluctuaties die we al eerder tegenkwamen. Het verschil is dat de fluctuaties nu *heterogeen* zijn: sommige gedeeltes van het proteïne fluctueren heel sterk en andere gedeeltes veel minder. Voor onze proteïne klok heten die sterk fluctuerende gedeeltes "Switch I" en "Switch II".

Zoals getoond in Fig.3 zijn er behoorlijke verschillen in het niveau van de Switch I en II thermische fluctuaties voor de twee verschillende toestanden van het proteïne en er is ook een verschil in de *gemiddelde* structuur van Switch I en II.

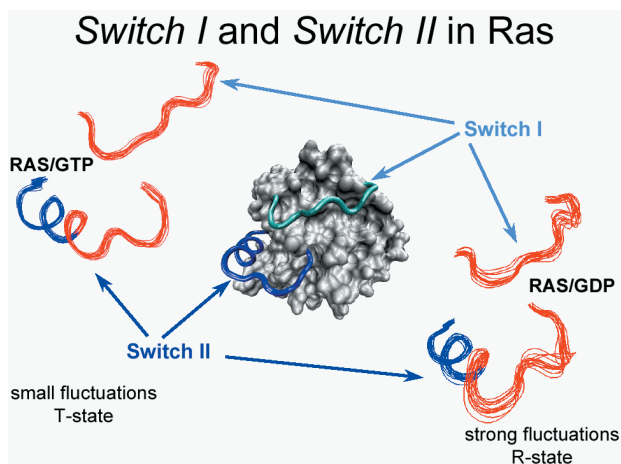


Fig.3: Thermische fluctuaties van Ras voor Ras/GTP ("T-state") en voor Ras/GDP ("R-state").

Je kunt zeggen dat ons proteïne *bewegende onderdelen* heeft, net als een stoom locomotief, maar die onderdelen bewegen zich op een *statistische* manier in plaats van het zich precies herhalende bewegingsscenario van stoom machines. Proteïnes zijn dus “zachte”, statistische machines.

De chemische reactie die GTP in GDP omzet heeft dus zowel een structuurverandering geproduceerd als een grote verandering in het niveau van thermische fluctuaties. Is hiervoor een functionele rol? Onze klok moet met ander proteïnes kunnen “communiceren” om hun mee te delen dat hij nog aan het tikken is. Die chemische reactie die de energie verschaft voor het tikken betreft alleen maar het verwijderen van een paar atomen van het kleine energie molecuul GTP. Zoals u misschien kan zien in Fig.1 is het structuur verschil tussen GTP en GDP maar heel beperkt: alleen een kleine fosfaat groep is verwijderd. Hoe weten andere proteïnes of die reactie zich ook wel heeft plaatsgevonden? We zagen dat zowel de thermische fluctuaties als de gemiddelde structuur van de klok gevoelig zijn ten opzichte van de chemische reactie. De structuurveranderingen en de fluctuaties en spelen zich op veel grotere schaal af en inderdaad liggen de Switch regions op het bindingsoppervlak van Ras met collega proteïnes waar het mee in contact is. Ons proteïne werkt dus als een soort *geluidsversterker* voor de chemische reactie, zodanig dat andere proteïnes het resultaat kunnen detecteren.

De ontwerp principes van deze biologische “nanomachines” zijn duidelijk heel anders dan die van macroscopische machines, maar de computer verschaft ons met een “table-top” model om allerlei experimenten te doen op dit soort nanomachines, die moeilijk zouden zijn in de “real world”. De theoretische natuurkunde is goed geplaatst om deze techniek uit te buiten, vanwege onze ervaring met numerieke simulaties, terwijl de statistische mechanica ons met een formalisme verschaft om die heterogene thermische fluctuaties wiskundig te beschrijven. De verwachte groei in de capaciteiten van computers zal dit soort studies nog belangrijker maken in de toekomst (structuur veranderingen in proteïnes duren vaak te lang om ze te kunnen bestuderen met de huidige computers).

13) Er is ook een andere rol mogelijk voor een theoretisch natuurkundige. Hermann von Helmholtz was een 19^{de} eeuwse Duitse natuurkundige die belangrijke theoretische bijdragen leverde aan de theorie van thermodynamica, turbulentie en het elektromagnetisme. Maar hij is nu vooral bekend als de grondlegger van de modern biofysica. Zijn studies op het gebied van het gezichtsvermogen, kleurvermogen, gehoor, muziek, en zenuwgeleiding zijn nog altijd klassiek. Hij combineerde natuurkundige meetmethoden met precieze fysiologische technieken, die hij geleerd had gedurende zijn opleiding als medicus. Helmholtz was een geleerde in de beste zin van het woord: hij sprak de zowel de taal van de wiskunde als van de levenswetenschappen. Het word vaak gezegd dat soort wetenschap niet meer mogelijk is vanwege de onvermijdelijke vakspecialisatie. Dat is gewoon niet waar. Mijn collega Stanislas Leibler was opgeleid als een theoretische natuurkundige in Frankrijk en deed uitstekend werk op het

gebied van de statistische mechanica van cel membranen. Maar hij veranderde toen van richting en werd vakgroepleider in de Biologie afdeling van Princeton. Met zijn groep bestuurdde hij de chemotaxis van bacteria (chemotaxis betekent dat een bacterium toezwemt naar een voedselbron). Hij gebruikte voor zijn studie genetic engineering methodes om het gedrag van die bacteria te manipuleren, natuurkundige methodes om het zwemgedrag van de te karakteriseren, en wiskundige analyse om het chemisch schakelschema te beschrijven. Hij toonde aan dat het schakel-schema kwantitatief kon worden uitgedrukt in termen van eenvoudige wiskundige vergelijkingen. Dat betekent niet dat wiskunde nu plotseling weer de enig juiste taal is voor de beschrijving van de chemotaxis. Het is een belangrijk *hulpmiddel*, en wiskunde is maar een van de talen die we moeten spreken voor een volledige beschrijving. Het werk van Leibler laat zien dat 19^{de} eeuwse “geleerdheid” niet alleen mogelijk is: het is een absolute noodzaak in dit nieuwe vakgebied.

Die andere rol voor een theoretische natuurkundige is dus om groepleider te worden van een verzameling biologen, biochemici, en experimenteel natuurkundigen. Een riskante tactiek wel te verstaan: je moet sterk in je schoenen staan en een goede smaak hebben om het juiste probleem aan te pakken. Je kunt je zeker niet veroorloven om je te beperken tot de studie van een wiskundig specialisme. Is dit nog wel natuurkunde? Sommige van de wetenschappers die opgeleid zijn door Leibler hebben nu hun eigen groep, en zetten zijn traditie voort, vooral in het Weizmann Instituut in Israel. Wanneer je hun vraagt op ze natuurkundigen zijn, of biologen, of chemici, of wiskundigen dan lachen ze smadelijk. “Get out of the way”, is het antwoord. We zijn bezig interessante problemen op te lossen en “that is that”. De Universiteit van Leiden is in een uitstekende positie om wetenschappers op te leiden die net zulke onbescheiden antwoorden kunnen gaan geven in de toekomst. Binnen Nederland is dit nieuwe vakgebied terecht door de FOM geïdentificeerd als een groeicentrum. Een aantal leiders in de “single-molecule” techniek zijn al aan onze faculteit verbonden en er bestaat binnen Nederland een uitstekende samenwerking tussen wetenschappers in de VU, Delft en AMOLF en ik verwacht dat die gezamenlijk een grote impact zullen hebben op internationaal niveau.

14) Geacht gehoor: ik ben aan het einde van mijn rede gekomen en tot slot wil ik mijn dank uitspreken.

Mijnheer de Rector Magnificus, ik wil u, het College van Bestuur, en mijn collegae binnen de Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen danken voor het vertrouwen dat in mij gesteld is. Mijn aanstelling aan Universiteit van Leiden is een eer. Ik hoop het ambt van hoogleraar op waardige wijze te vervullen.

Mijn hoge dank aan mijn leraren die zoveel gaven en die zowenig terugkregen. Robert van Amerongen van mijn gymnasium in Haarlem, Nico van Kampen van de Natuurkunde faculteit van Utrecht, en Kazumi Maki van de University of Southern California.

Mijn vriend Evert-Ben en je ouders. Dank voor de vriendschap en steun in het verleden en voor het nieuwe welkom.

Mijn vrienden Redbad, Jaap, en Daan. Het is een vreugde om jullie weer te zien na al die jaren.

Mijn broer Theo-Rein, zijn vrouw Margret, mijn nichten en Karel en Ada: mijn dank voor de gastvrijheid voor al de jaren dat ik zo onregelmatig terugkwam naar Nederland.

Anna, my dear daughter. My thanks for the drawings you made for my oration. Your courage and determination are an example to me. My best wishes for your new career in the arts. I have high expectations.

Constance, my wife. I can not express in words what I feel. My thanks for everything.

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders. Ik heb gezegd.

