

## KETENS EN ASSOCIATIES

door prof.dr.ir. Frans A.M. Leermakers



WAGENINGEN UNIVERSITEIT

WAGENINGEN **UR**



# Ketens en Associaties

door prof. dr. ir. Frans A.M. Leermakers

4 oktober, 2007.

*Het verschil tussen een voordracht en een lezing staat op papier.*

Jan Scheutjens, 11 januari, 1985.

Ik kan geen beter begin van mijn rede bedenken dan te starten met een dankwoord. Allereerst wil ik alle mensen van de leerstoelgroep fysische chemie en kolloïdkunde, die mij door de jaren heen gesteund en geïnspireerd hebben, een groot compliment geven. De werksfeer, de letterlijk maar ook figuurlijk open deuren, de saamhorigheid en constructieve kritische houding maken het een genoegen om op Fysko te werken. Ik wil deze dankbetuiging verbreden tot alle studenten, AIO's en andere, vaak buitenlandse, medewerkers waarmee ik de eer heb om mee samen te werken; ... collaborators, thank you! Als ik namen noem, dan doe ik velen te kort. Mijn moeder hier aanwezig op de voorste rij, ben ik erkentelijk voor de vele aanmoedigingen. Roelfrieke, Inge, Tesse en Daan jullie noem ik wel bij naam, omdat jullie er voor zorgen dat ik na een lange werkdag graag naar huis kom. Dat ik dan later op de avond weer de papieren in duik, wordt in harmonie toegestaan. Lieve Roelfrieke, vooral door jouw steun sta ik hier.

In het jaar 1519 maakte Phillip Melanchthon (alias Phillip Schwartzerd), professor in de wiskunde aan de Universiteit van Wittenberg, alom bekend dat men er niet langer voor behoefde terug te schrikken om bij hem 'mathesis' te komen studeren, want hij had een nieuwe methode gevonden om een zaak duidelijk te maken, die tot dan toe voor bijzonder moeilijk gegolden had, ..., de deling van grote gehele getallen. We zien hier het kenmerk van goed onderzoek, iets wat aanvankelijk moeilijk was wordt makkelijk gemaakt.

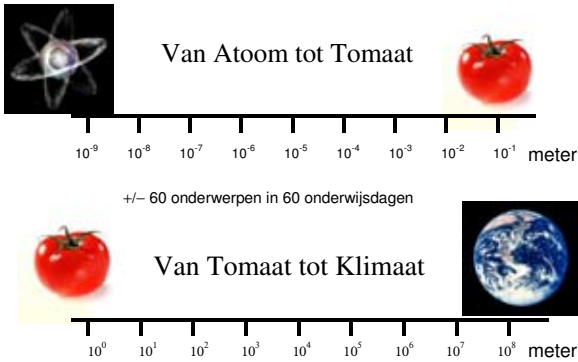
Wetenschap en kennis, mijnheer de rector, we staan er niet vaak bij stil, zijn tot stand gekomen door jaren, ja zelfs eeuwen van arbeid van wetenschappers zoals Melachthon. Een univer-

siteit moet staan voor het behoud van deze kennis. Een primaire taak van haar hoogleraren is om te fungeren als een schakel in de keten van kennis, door deze in colleges aan studenten door te geven. Zo kan een moeilijk onderwerp, zoals het delen van grote getallen, uiteindelijk als tamelijk eenvoudig te boek komen te staan.

Daarnaast moet de universiteit ijveren voor het uitbreiden van de kennis door het stimuleren en faciliteren van wetenschappelijk onderzoek. Goed onderzoek kost veel geld en de universiteit als wetenschapvermeerderingsbedrijf heeft het moeilijk. Toch vordert het onderzoek en in deze lezing geef ik kort aan waar mijn onderzoek staat in de keten van kennis. Ik beperk me tot een enkel voorbeeld en geef daarna aan wat ik in de toekomst graag zou willen doen. Als U, geachte aanwezigen, één boodschap mee naar huis wilt nemen, neem dan deze. Zegt het voort, vooral aan studenten, dat men er niet langer voor hoeft terug te deinzen om bij ons, ik bedoel de leerstoelgroep fysische chemie en kolloïdkunde, te komen studeren omdat we nu zaken duidelijk kunnen maken, waarover we tot voor kort slechts konden dromen.

Het zal U niet ontgaan zijn dat het woord 'keten' zowel in de titel van mijn voordracht als in die van de afscheidsrede van collega Gerard Fleer voorkomt. Dit is geen toeval. Het woord 'associatie' is een term die bij uitstek bij mij en mijn onderzoek past. Ik hoop dit weldra aan te tonen.

Omdat de spreektijd eindig is en Gerard en ik deze met elkaar delen, zal ik me tot drie korte onderwerpen beperken. Ik wil beginnen met een persoonlijke kijk op het onderwijs. Daarna wil ik op mijn onderzoek ingaan en ten slotte heb ik wat tijd



*Figuur 1. De Wageningse Canon.*

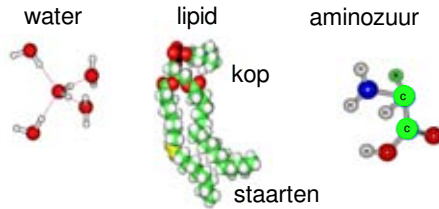
gereserveerd om een idee te lanceren over hoe je appels met peren kunt vergelijken.

## De Wageningse Canon

Wageningen Universiteit bestrijkt vooral de levenswetenschappen en richt zich op onderwerpen op het terrein van de voeding, gezondheid, natuur en leefomgeving. Dit omvat de klassieke onderwerpen van de voedselketen met al haar agrarische aspecten, uitgebreid met nieuwe onderwerpen zoals bionanotechnologie en duurzaamheid. Wageningen Universiteit heeft een internationaal werkterrein. Voor het wereldvoedselprobleem, de landinrichting, de milieuproblematiek, en het energievraagstuk,

om maar enkele belangrijke thema's te noemen, wordt vaak richting Wageningen gekeken. Ik ben van mening dat Wageningen Universiteit met 'healthy food and living environment' (gezond eten en leefbare omgeving, -dat gaat iedereen aan-) zich realistisch profileert. Maar zoals zo vaak hebben deze mooie kreten tot nu toe weinig of geen neerslag op het onderwijs gehad. Dat moet anders. Daarnaast signaleer ik dat de huidige studenten eerst willen weten waarvoor ze iets doen, voordat ze zich op hun studie storten.

In 1977 ben ik moleculaire wetenschappen op de toenmalige landbouwhogeschool gaan studeren. Een voor mij aantrekkelijk aspect van de LH was dat er een brede propedeuse werd aangeboden, waardoor je in de loop van het eerste jaar nog van studie kon veranderen. De colleges waren weliswaar massaal, maar de kosten waren laag. Ik wil pleiten voor het herinvoren van grote onderwijselementen in het eerste studiejaar, die voor alle studenten van Wageningen universiteit gegeven zouden moeten worden. De Wageningse canon! Deze algemene onderwijselementen moeten bij uitstek motiverend zijn door expliciet en exclusief in te gaan op de actuele onderzoeksvraagstellingen en wereldwijde problematiek. De keuze van de onderwerpen in de canon worden direct afgeleid van de Wageningse missie. Ik denk dat deze collectieve onderwijselementen de helft van de onderwijsbelasting van het eerste jaar zouden kunnen omvatten. De rest van de tijd wordt studierichtingafhankelijk ingevuld. Daarnaast laat je studenten weer profiteren van de mogelijkheid om de keuze van de studierichting uit te stellen. De canon moet de kritische houding "is het wel waar wat U zegt?", de academische diepgang "hoe zit het nu precies?" en het



*Figuur 2. Van links naar rechts: clustertje van 5 watermoleculen met waterstofbruggen die met elkaar verbonden zijn. Een lipidmolecuul met een hydrofiële kop en twee hydrofobe staarten. De generieke structuur van aminozuren: de R-groep verschilt van aminozuur tot aminozuur.*

maatschappelijke geweten "is dit wel wenselijk?" bij studenten opwekken. Het moet de student ook inzicht geven in de verbanden tussen diverse disciplines. Kunnen verworvenheden op een bepaald vakgebied, bv. in de moleculaire modellering, gebruikt worden voor een ander probleem, zoals het analyseren van het fileprobleem of de simulatie van het consumentengedrag? Zo'n startcursus dwingt respect af! Als je door de Wageningse canon bent gekomen, kun je wat. Latere werkgevers weten dan dat de Wageningse student niet alleen een specialist is op zijn of haar vakgebied, maar dat hij of zij ook in een breder kader kan functioneren. Deze kwalificatie past de Wageningse student. Ik stel twee onderwijselementen voor (zie figuur 1):

- 1 **Van Atoom tot Tomaat.** Hierbij komt een selectie aan onderwerpen aan de orde met als gemeenschappelijk ken-



merk dat er een kleine lengteschaal in het geding is. Veelal een onvoorstelbaar kleine schaal. De meeste thema's hebben een  $\beta$ -karakter. De chemie staat centraal. Atomen vormen moleculen. De wereld van de atomen en moleculen is een bizarre. De kleine moleculen, zoals water bewegen met een gemiddelde snelheid van zo'n 1000 km/uur en botsen voortdurend tegen alles wat op hun pad komt. Dat is maar goed ook omdat het anders een dooie boel zou zijn. Moleculen zijn er van klein tot "groot": water, alcohol, olie en zeep, lipiden. (Voor enkele voorbeelden zie figuur 2) Als kleine organische moleculen zich als een keten aaneen rijgen, vormen zich polymeren zoals eiwitten of DNA. Moleculen ordenen zich onder invloed van fysische krachten (hydrofiel/hydrofoob, plus/min, sleutel/slot) en vormen associatiestructuren op een grotere maar nog altijd submicroscopische lengteschaal. DNA met eiwit is voldoende voor de bouw van virussen. Lipidemoleculen associëren tot membranen, essentieel voor de bouw van cellen. Wat zijn de grenzen van de kennis over, bijvoorbeeld, het functioneren van cellen? Dáár gaat het over.

Misschien zou het beter zijn om i.p.v. "tomaat", "tomatenpuree" in de titel op te nemen, om te duiden dat we niet alleen de natuur observeren en proberen te begrijpen, maar dat we bioproducten ook gebruiken voor toepassingen in technologie en levensmiddelen. Het gedrag van de materie op nanometerschaal bepaalt in veel gevallen de producteigenschappen. De bio-nanotechnologie, welke nauw verwant is aan de fysische chemie en kolloïdkunde,

is derhalve een belangrijk nieuw vakgebied. Mijn collega Willem Norde heeft recent op deze plaats een lans gebroken voor dit onderzoeksveld. Ik zal dit niet herhalen.

Veel van deze disciplines maken een stormachtige ontwikkeling door. Denk maar eens aan de implicaties van genetische manipulaties en wat er mogelijk is na het in kaart brengen van de genetische broncode welke op het DNA geschreven staat. Ook al worden veel van deze onderwerpen al jaren gewerkt, ze zijn en blijven bijzonder actueel. Enkele voorbeelden ter illustratie.

Er komen steeds meer ziekteverwekkende bacteriën die resistent zijn tegen een groot aantal (bijna alle) antibiotica. Wat kunnen we hieraan doen?

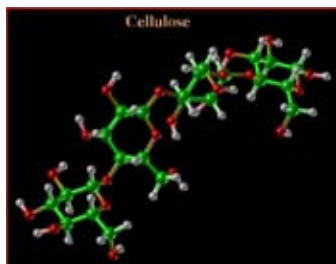
Het vogelgriepvirus kan overgaan van dier naar mens met potentieel fatale gevolgen. Hoe kijkt een viroloog tegen dit probleem aan?

Bij collega's van AFSG (A&F) wordt gewerkt aan de chemie voor de bio-gebaseerde economie. Het idee is om, in plaats van olie, biologische grondstoffen als basis te gebruiken voor het maken van kunststoffen. Een droom of nabije toekomst?

- 2 **Van Tomaat tot Klimaat.** De onderwerpen in dit onderwijselement hebben met elkaar gemeen dat ze zich op grote lengteschaal voordoen. Veelal een onvoorstelbaar grote. In dit onderwerp zie ik ook mogelijkheden voor  $\beta$ - $\gamma$  interactie. Onderwerpen met aanwijsbaar academische aspecten zijn er voldoende. Bv. vanuit de veeteelt is

het thema van dierenwelzijn actueel; vanuit de plantenveredeling kunnen methodes om ziekeresistente gewassen te ontwikkelen besproken worden. Via bestrijding van plagen -al dan niet met biologische middelen-, en de ontwikkeling en verspreiding van ziektes in gewassen klimmen we naar grotere en grotere lengteschalen. Zo is de stap naar de wereldvoedselproblematiek en armoedebestrijding snel gemaakt. Via de ontbossing, het oprukken van woestijnen, het smelten van gletsjers en poolkappen komen we vanzelf bij het probleem van de CO<sub>2</sub>-uitstoot en de onafwendbare klimaatsveranderingen, het wel en wee van onze Gaia. Over al deze onderwerpen worden we via de media vaak eenzijdig geïnformeerd. Wat zijn de objectieve feiten? Wat is de status van de opkomst van grote economische blokken in het verre oosten? Wat zijn de gevolgen van de naderende uitputting van grondstoffen en fossiele brandstof? Hoe beïnvloedt de vergrijzing van onze samenleving het sociale, het economische, en het politieke klimaat? Welke rol heeft Nederland in de Europese gemeenschap, en hoe staat het met de verankering van de democratie - hou dit in de gaten - op locale, landelijke en Europese schaal. Ik realiseer me dat er wellicht te veel onderwerpen zijn, maar al deze zijn inspiratiebronnen, geven randvoorwaarden, geven de urgentie aan het onderzoek, waarmee de nieuwe generatie studenten opgroeit.

Deze twee onderwijs-elementen kunnen, te zijner tijd, in willekeurige volgorde door de studenten worden gevolgd. Dit heeft zijn organisatorische voordelen. Aangezien het Forumgebouw,



*Figuur 3. Een kort fragment van cellulose, het meest frequent voorkomende polymeer in de natuur. Cellulose heeft suikereenheden als bouwsteen (monomeer).*

het onderwijsgebouw dat vorige maand door de koningin geopend is, geen grote collegezalen heeft, stel ik voor om overbodig geworden bibliotheekruimte te verbouwen om zodoende twee of meer grote collegezalen te krijgen. Ik beklemtoon nogmaals dat dit onderwijsplan voorziet in de wenselijkheid om de missie te implementeren in het onderwijs. Het onderwijs is sterk motiverend omdat wordt ingegaan op de actuele onderzoeksvragen. Omdat het gaat over kennis in wording is het toegestaan, - sterker zelfs - wordt de hoogleraar uitgedaagd om naast feiten nadrukkelijk ook vermoedens uit te spreken. De belangrijkste onderwerpen worden via werkcolleges uitgewerkt, zonodig voorzien van een bijpassende wiskundige / fysische chemische / proces technologische onderbouwing, wellicht voorzien van relevante computersimulaties. Hierbij hoort een inhoudelijke toetsing op niveau waarin wiskunde aspecten (bv. via statisti-

sche analyses) niet worden gemedan. De canon wordt van jaar tot jaar vernieuwd; immers het onderzoek verandert ook voortdurend. Als hoogleraar is het een eer om met de canon mee te mogen doen.

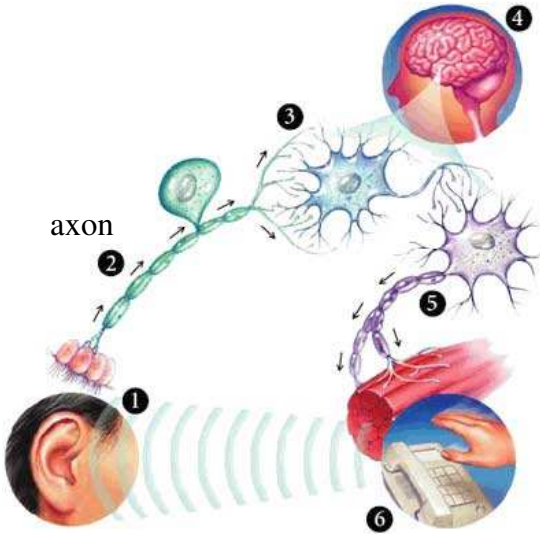
Het spreekt voor zich dat er bij de presentatie van de Wageningse canon veel basis- en achtergrondkennis overgeslagen wordt. Dit is geen probleem omdat in het vervolg van de studie er nog voldoende ruimte en tijd is om deze hiaten op te vullen. Hier komt het academisch onderwijs echt tot zijn recht, omdat we ons dan kunnen concentreren op de zaken die (wellicht al jaren) vast staan; er is geen of weinig ruimte voor speculaties. We kunnen bij de (soms saaie) basis beginnen. Voor veel van deze elementen hoeven we niet per se de aansluiting met het onderzoek na te streven. We kunnen immers, veel beter dan bij de huidige studieopzet, ervan uitgaan dat de studenten intrinsiek geïnteresseerd zijn, omdat ze de Wageningse canon in hun bagage hebben.

## Onderzoek: vers van de pers

U hebt zojuist gehoord dat het onderzoek in Wageningen Universiteit via een keten van lengteschalen vanaf het atoom via de tomaat zich uitstrekt tot aan het klimaat. Het lijkt mij nu een geschikt moment om te bespreken hoe mijn eigen onderzoek in dit plaatje past. Het zal U niet verbazen dat we moeten afdalen naar de kleine dingen, ergens tussen het atoom en de tomaat.

Ik ben werkzaam bij de leerstoelgroep fysische chemie en kolloïdkunde. In de naam van de vakgroep staat de fysische

## Het pad van een zenuwpuls



Pearson Education

*Figuur 4. Tekstboekplaatje met als doel het pad van een 'zenuwpuls' te illustreren. Zo'n pad wordt opgestart door een geluid, via oor-zenuw-hersenen-zenuw wordt een spier actief. Waar het in deze lezing om gaat is het axon, de lange cel die de informatie doorsluisst van het oor naar de hersenen (2), en van de hersenen naar de spieren (5).*

chemie voorop. In de chemie is de focus op hoe moleculen opgebouwd zijn uit atomen en hoe via chemische reacties het ene molecuul over kan gaan in een ander. Dit gebeurt onder voor moleculen extreme omstandigheden of in de aanwezigheid van reactieversnellers zoals enzymen of katalysatoren. Enzymen zijn ketenmoleculen met wel 20 verschillende soorten bouwstenen, de aminozuren. Van veel enzymen is de ruimtelijke structuur goed bekend omdat via röntgenverstrooiing en magnetische resonantie de rangschikking van alle bouwstenen precies achterhaald is. Enzymen behoren tot de klasse van eiwitten. Eiwitten hebben tal van functies en lang niet altijd is de structuur precies bekend, simpelweg omdat deze voortdurend verandert (doordat alles alsmaar in beweging is). Voor zo'n systeem is het nuttig om je af te vragen hoe een grote verzameling van deze moleculen zich gedraagt. Deze vraagstelling past bij de fysische chemie. In de naam van de vakgroep komt ook de term kolloïdkunde voor. Hiermee wordt kortweg de leer van kleine deeltjes bedoeld. Wat klein is in dit verband zal weldra duidelijk worden. In Wageningen bestuderen we de fysische chemie van biologisch relevante systemen. Onze focus op waterige systemen behoeft geen verdere toelichting. In de loop van de evolutie heeft de natuur nadrukkelijk ingezet op ketenmoleculen. Dit zijn moleculen die uit een groot aantal subeenheden (ofwel monomeren) zijn opgebouwd (zie figuur 3 voor een voorbeeld). Je hebt niet veel verbeeldingskracht nodig om in te zien dat deze macromoleculen opgevat kunnen worden als kleine (zachte) deeltjes. Ketenmoleculen of kortweg ketens nemen een belangrijke plaats in op ons onderzoekspalet.

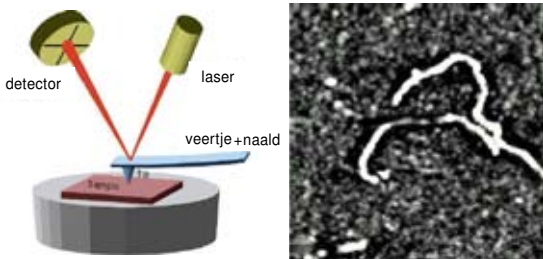
Het begrip kolloïd is nog iets ruimer. Ook als een grote verza-

meling van kleine moleculen associëert tot grotere eenheden noemen we deze kolloïden. De thematiek van zelfassemblage, dan wel coassemblage, doet zich op allerlei lengteschalen voor in de natuur. Ik zal straks één voorbeeld bespreken. Bij de associatie van ketenmoleculen komen beide kernwoorden van mijn titel bij elkaar. Ik bestudeer dit soort problemen vooral omdat ze veelvuldig in de biologische natuur, maar ook in nanotechnologische toepassingen voorkomen.

Ons vakgebied heeft zich in de afgelopen decennia ontwikkeld van een sterk experimenteel en empirisch onderzoeksveld naar een discipline waarin experiment en theorie hand in hand gaan. Veel van onze experimenten zijn zo ontworpen dat theoretische concepten getoetst worden en nieuwe theorievorming plaatsvindt zodra er zich experimentele gegevens aandienen. Het doen van experimenten in samenhang met theorie heeft onze leerstoelgroep internationale bekendheid opgeleverd. Vanaf mijn promotietijd heb ik me gespecialiseerd op modellen die afgeleid zijn van de Scheutjens-Fleer theorie met als gemeenschappelijke kernwoorden, u raad het al, ketens en associaties. Collega Fleer zal straks iets meer over het ontstaan van deze belangrijke theorie zeggen.

Ik wil U meenemen naar een onderwerp waarover ik, samen met Katya Zhulina, juist afgelopen maand in een vooraanstaand biofysische tijdschrift heb gepubliceerd in een tweetal artikelen. Deze gaan over een theoretische analyse van enkele moleculaire eigenschappen van het skelet van een zenuwcel. Iedereen kent neuronen en zenuwcellen. Ze maken het mogelijk dat er informatie van onze zintuigen naar de hersenen gaat en omgekeerd. Bij U en ook bij mij maken ze nu overuren. In feite bestaat zo'n

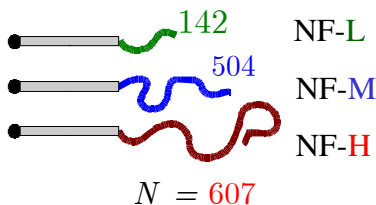




*Figuur 5. Links: Schematische opzet van een AFM. Rechts: een voorbeeld van wat je 'ziet' met een AFM als je een preparaat, waarop neurofilamenten (NF) liggen, aftast (dit zijn de 5 tot 10nm dikke witte wormen). De vlekjes op de achtergrond is losliggend kleiner materiaal. Wat opvalt, is dat het er net naast de neurofilamenten relatief schoon is (egaal zwart). Dit komt omdat er een moleculaire borstel aan zo'n NF vastzit, die je met de AFM niet ziet, maar die klaarblijkelijk wel het losse spul weggeduwd heeft. De berekeningen gaan over deze voor AFM 'onzichtbare' borstel.*

zenuw uit één of meer zeer lange (vele cm's) uitgerekte cellen welke omgeven zijn door een groot aantal membranen. Tot zover middelbare school kennis. Als je een neuroncel nu eens nader bekijkt, zijn er wel heel veel eigenaardigheden. Zo kun je jezelf afvragen hoe het komt dat deze cel zo lang is en hoe zoiets in stand gehouden wordt, en wat bepaalt nu de doorsnede van zo'n cel?

Het blijkt dat een neuron een intern skelet heeft van heel fijne nogal stijve draadjes die wel 100 keer zo dun zijn als de cel zelf. Zo'n zenuwcel kun je goed waarnemen onder een microscoop, maar deze draadjes lichten niet op; ze zijn te dun. Beperkingen in het oplossend vermogen spelen voor de aftastmicroscoop, ook wel AFM (=Atomic Force Microscope) genoemd, pas bij een veel kleinere lengteschaal op. Met de AFM tast je met een heel scherp naaldje (voor de ouderen onder ons een soort pick-up naaldje) over een voorwerp met submicroscopische afmetingen. Via een ingenieus versterkingsysteem kan er een beeld verkregen worden van wat het naaldje voelt. Kijk, daar zit muziek in! In figuur 5 geef ik een voorbeeld van zo'n plaatje. Nu is het zo dat allerlei neurodegeneratieve aandoeningen zoals amyotrofische laterale sclerose (Stephen Hawking's ziekte), Parkinson en Lewy-body-type dementie geassocieerd worden met een afwijkend beeld van de ordening en structuur van de eiwitmoleculen die deze draadjes vormen. Omdat we ondertussen op het onderzoeksgebied van de kolloïdkunde zijn aangeland wordt het voor ons ook interessant. Experimenteel onderzoek, waarin biochemische, moleculair biologische en medische disciplines hebben bijgedragen, heeft al veel zaken duidelijk gemaakt. Doch indringende vragen blijven onbeantwoord.

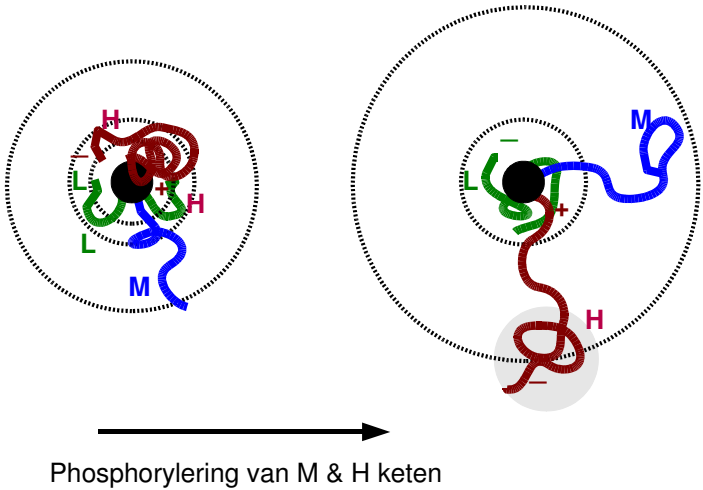


*Figuur 6. Schematische voorstelling van de drie belangrijkste eiwitten die samen de neurofilamenten vormen. Alle drie hebben ze een blok dat in de kern wordt opgeslagen. Het aantal aminozuursegmenten van de flexibele uiteinden, die ook wel projectiedomeinen worden genoemd, zijn aangegeven. De NF-L is  $N = 142$ , de NF-M is 504 en de NF-H is 607 aminozuren lang.*

De draden worden neurofilamenten genoemd en blijken opgebouwd te zijn uit een drietal type eiwitmoleculen (zie figuur 6), met de eenvoudige namen NF-L, NF-M, en NF-H, voor varianten met een 'Laag', een 'Midden' en een 'Hoog' moleculair gewicht, die met bekende verhoudingen voorkomen. Alle drie hebben ze een vrij lang domein dat dicht op elkaar gepakt via zogenaamde coiled-coil structuren een langgerekte kern vormen met een straal van ongeveer 5 nm. Omdat deze kern goed geordend materiaal bevat weten we relatief veel van de interne structuur van deze kern. De overgebleven eiwitfragmenten (honderden aminozuren lang) steken naar allerlei kanten uit als een moleculaire borstel. Nu zijn er nauwelijks methodes om gedetailleerde kennis te verzamelen over zo'n georganiseerd maar ook wanordelijk laagje van gecompliceerde macromoleculen (met de

AFM zie je ze maar indirect -zie figuur 5-). De Scheutjens-Fleer theorie vormt een gunstige uitzondering. In deze methode gebruiken we de computer om relatief eenvoudige rekenregels los te laten op complexe moleculaire problemen. We hebben voorspeld welke eigenschappen de onderlinge afstand tussen twee van die neurofilamenten bepalen. We hebben ontdekt dat bij deze wanordelijke eiwitstructuren de interneurofilamentafstand op een wel heel bijzondere manier tot stand komt. De NF-H keten speelt een hoofdrol.

De NF-H keten is sterk positief geladen in het deel dat dicht bij de kern zit en heeft een negatief geladen vrije uiteinde; het is dus een polyampholyte. Omdat + en - elkaar aantrekken, heeft dit molecuul een grote lusconformatie. Deze conformatie wordt maar marginaal door de L en M keten ondersteund. Met name zou ook de L keten, die zelf negatief geladen is de ladingscompensatie voor haar rekening willen nemen maar die krijgt daar geen kans voor. Via een gereguleerd enzymatische proces worden er negatiefgeladen fosfaatgroepen aan de H en M keten gekoppeld. Wanneer het aantal van deze fosfaatgroepen boven een drempelwaarde (orde 50 per keten) uitkomt, vindt er een grote conformatieverandering plaats en iedere H-lus wordt omgezet tot een lange staart. Hierbij neemt de L-keten de taak van het H-uiteinde over. Het vrije eind van de H-keten zoekt vervolgens een lotgenoot van een nabijgelegen NF en deze hechten aan elkaar (via o.a. hydrofobe interacties). Hierbij worden associatiebruggen gevormd. Deze bruggen definiëren de afstand tussen naburige filamenten. Zo ontstaat een soort gel die zich uitstrekt via meerdere filamenten tot aan de rand van de zenuwcel. Het aantal NF bepaalt dus de diameter van zo'n cel. De fila-

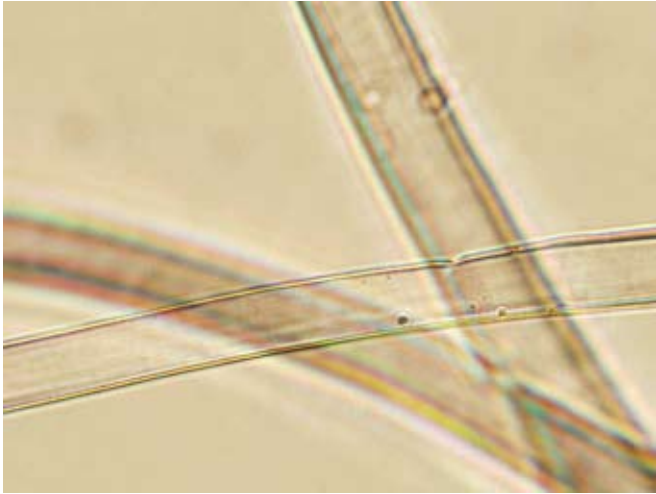


Figuur 7. Een schematische voorstelling van een dwarsdoorsnede van een neurofilament. De NF-L, NF-M en NF-H ketens zijn aangegeven. De kern is in het zwart. Links: de situatie bij een klein aantal fosfaatgroepen aan de M en H keten. Rechts de toestand als er veel fosfaatgroepen aan de M en H ketens zijn gezet. Met toenemende fosfaatgroepdichtheid verhuist vrij abrupt het eind van de H-keten van nabij de kern naar de buitenkant. Ook zwelt de borstellaag met toenemend aantal fosfaatgroepen. De grijze vlek rond het eind van de H-keten geeft het zogenaamde KEP domein aan waarmee associatiebruggen worden gevormd. De cirkels zijn getekend voor illustratiedoel-einden.

menten zijn stijf en lang en liggen in de lengterichting van de cel. Zo komt de uitzonderlijke vorm van de zenuwcel tot stand. Een en ander sluit zeer goed aan bij de experimentele gegevens en geeft een modelmatige ondersteuning aan het onderzoek. Zo kan een moeilijk onderwerp, zoals het analyseren van ongeordende eiwitstaarten, uiteindelijk toch als tamelijk eenvoudig te boek komen te staan.

Ik kan me voorstellen dat inzichten in de interne structuur van zenuwcellen het in de toekomst mogelijk maken om bijvoorbeeld dwarslaesies te repareren. Ik wijs erop dat kapok, prachtige cellulose buisjes gemaakt door moeder natuur, mogelijk geschikt materiaal is om de groei van zenuwcellen te leiden. Dit vermoeden baseer ik op het feit dat de buisjes een hydrofiële binnenkant hebben met de juiste afmeting om zenuwcellen te leiden.

Nu we toch aan de rand van de zenuwcel aangekomen zijn, kunnen we onze aandacht verleggen naar de membranen die de prikkelgeleiding mogelijk maken. Membranen zijn unieke structuren opgebouwd uit twee laagjes van dicht op elkaar gepakte lipidemoleculen. De staartjes van de lipiden willen niet met water omringd worden en kruipen liever dicht bij elkaar (zie figuur 9). De koppen zijn vaak geladen en willen zich juist graag met water omringen. Membranen zijn dus compromisstructuren. Sinds mijn doctoraalstudie heb ik allerlei aspecten van deze membranen bestudeerd. In de beginjaren had ik aandacht voor de structuur en thermodynamische stabiliteit. Recentelijk ben ik meer geïnteresseerd geraakt in de mechanische eigenschappen van bilagen, bv. hoe moeilijk of makkelijk het is om membranen in een bepaalde vorm te buigen of wat er



*Figuur 8. Een lichtmicroscopieopname van kapok. Kapok bestaat uit buisjes met een doorsnede van zo'n  $15\ \mu\text{m}$ . De wanden zijn van cellulose en hebben een dikte van  $1\ \mu\text{m}$ . De binnenkant van de kapokbuizen zijn hydrofiel, de buitenkant bijzonder hydrofoob. De drie kapokbuizen die op dit plaatje te zien zijn, liggen boven en onder elkaar waardoor ze niet alle drie tegelijk in focus kunnen liggen.*

gebeurt als je membranen oprekt. Over ongeveer 1 week zal Richard Kik uit onze groep een proefschrift verdedigen over de interacties tussen oppervlakken en membranen, waarin zowel theoretische als experimentele resultaten zijn verzameld. Hierin komen ook membraan-eiwit interacties aan de orde. Dit is een heel belangrijk onderwerp omdat eiwitmoleculen specifieke functies toevoegen aan membranen.

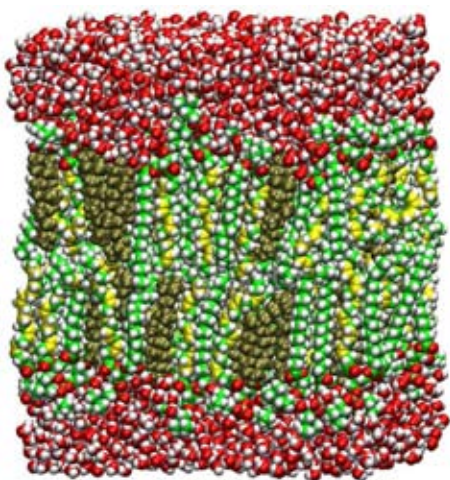
In mijn onderzoek heb ik vooral aandacht geschonken aan modelsystemen, waarin lipidmembranen hun evenwichtsstructuur aannemen. Veel biologische membranen worden echter voortdurend uit evenwicht gehouden. Zo ook de membranen rond een zenuwcel. In deze membranen zitten eiwitten die ten koste van chemische energie ionen van de ene naar de ander kant van het membraan pompen. Zodoende komt het membraan in een 'alerte' toestand zodat het in staat is een elektrische puls acuut door te geven als deze zich aandient. Een langgekoeserde droom is om dit onderwerp op moleculair nivo te mogen bestuderen. De eerste fundamentele stap is dan om een lipide bilaag niet in evenwicht maar in een zogenaamde 'steady state' te beschouwen. Ik zou bijvoorbeeld de invloed van een opgelegde gradiënt in de zoutsterkte willen kennen. Voor mij is het duidelijk dat zo'n structuur niet meer symmetrisch blijft; je kunt een binnen- en buitenkant aanwijzen. Uit algemene overwegingen kom je dan tot de conclusie dat zo'n membraan spontaan in een bepaalde richting wil gaan krommen, zoals een voetbal. Relevant is dan om te weten hoeveel kracht je nodig hebt om deze spontane kromming te voorkomen. En inderdaad, daar is zo'n intern skelet prima voor geschikt. Ideeën zijn er voldoende. Dit brengt me op mijn laatste onderwerp.



## Het $\pm 1$ systeem

U kunt zich vast en zeker voorstellen dat het mogelijk is om een prachtig onderzoeksvoorstel te formuleren waarin de zojuist uitgesproken ideeën worden gepresenteerd. Ik schets eerst de huidige praktijk van wat er gebeurt met zo'n voorstel als het, bv. bij het bureau van NWO (Nederlands Wetenschappelijk Onderzoek), wordt aangeboden om mee te dingen naar onderzoeksgeld. In de praktijk komen er zeg 4 keer zoveel voorstellen binnen als waarvoor geld beschikbaar is. De onderzoeksvorstellen moeten op urgentie geordend worden. Hiertoe wordt ieder voorstel samen met een lange vragenlijst naar een expert op het vakgebied gestuurd. Deze referent bestudeert de plannen en moet de meest onmogelijke vragen beantwoorden. Hoe goed is het voorstel? Wat is het niveau van de onderzoekers? Wat zijn de risico's? Is het onderzoek haalbaar of te ambitieus? etcetera. Het werk van de referent is verre van eenvoudig en kost veel tijd, mede omdat ieder woord in het rapport met zorg gekozen moet worden. Hoewel de referent een expert is op het gebied van het voorstel, is het niet evident dat het rapport kritisch is. Immers de referent is er bij gebaat dat op zijn geliefd onderwerp veel onderzoekers werkzaam zijn; hoe meer zielen hoe meer vreugd. De bevindingen van de referent, die derhalve veelal lovend zijn, worden aan de indiener voorgelegd, die vervolgens zijn of haar weerwoord mag geven op mogelijk kritische noten.

De uiteindelijke afweging welk voorstel wel en welk voorstel niet voor honorering in aanmerking komt, wordt gedaan door een kleine jury. Deze moet hiervoor in de orde van 30 onderzoeksvorstellen, ieder voorzien van twee of drie referen-



*Figuur 9. Een momentopname van een moleculair dynamica simulatie van een fragment van een lipidmembraan waarin cholesterol moleculen zijn bijgemengd. De drijvende kracht voor de associatie van lipiden komt van de neiging van de staartjes om contact met water te meiden. De hydrofiele koppen willen zich wel omringen met water en geven een tegendruk die verdere associatie afremt. In evenwicht is de grensulakspanning van een dergelijke bilaag nagenoeg afwezig.*

tenrapporten en het weerwoord hierop, bestuderen. U kunt zich voorstellen dat de stapel papierwerk zeer aanzienlijk is. Juryleden zijn vaak wetenschappers met een drukke agenda en de stapel is in ieder geval veel te groot om in detail door te nemen. Trouwens, de jury kan dit ook niet doen om inhoudelijke redenen; immers de deskundigheid over het brede scala van onderwerpen ontbreekt hiervoor. Veel hulp van de referenten is er ook al niet en het is appels met peren vergelijken. De rangschikking die er uit komt is keer op keer onderwerp van heftige discussies. De afwijsbrieven raken vaak kant noch wal. Dat houdt in dat onderzoeksvoorstellen die het wel gehaald hebben bij toeval (met vraagtekens) zijn komen bovendien, in een tijdrovend en heel kostbaar proces. Letterlijk een dure grap.

Waar gaat het fout? Het eerste probleem is dat de referent geen vergelijkingsmateriaal krijgt. Zonder referentiekader kun je eigenlijk niet zeggen hoe goed een voorstel is. Het is als in een songfestival waarvan je maar een deel meegekregen hebt omdat je de TV te laat hebt ingeschakeld. Je kunt moeilijk zeggen hoe goed het ene liedje is als je de andere liedjes niet hebt gehoord. Het tweede probleem is dat de jury wel haast het onmogelijke moet doen. Zonder alle liedjes te hebben gehoord, laat staan de acts te hebben gezien, en vooral af te gaan op de refreintjes, die bij overmaat van ramp - doordat ze in een vreemde taal worden gezongen - voor de jury onbegrijpelijk zijn, moeten de winnaars aangewezen worden.

Dit kan beter! Mijn idee is dat de onderzoeksvoorstellen in groepjes van drie naar referenten toegestuurd worden. De referent vergelijkt de drie voorstellen en wijst de beste aan, die met +1 punt wordt beloond, en de slechtste die met -1 punt wordt

bestraft. Ik noem deze methode daarom 'het  $\pm 1$  systeem' (uit te spreken als het plus en min één systeem). In het  $\pm 1$  systeem wordt de referent ontslagen van het geven van een tijdrovende gedetailleerde motivatie. De klus wordt dus aanmerkelijk verlicht. In mijn opzet wordt ieder voorstel door, zeg, 15 referenten beoordeeld; waarbij alle stapeltjes van drie natuurlijk telkens weer anders zijn. Een voorstel kan dus maximaal +15 en minimaal -15 punten behalen. De voorstellen die de meeste punten hebben verzameld krijgen het geld. Er komt geen jury aan te pas. Er komt geen discussie over de uitkomst. Een theoretisch probleem doet zich voor als alle voorstellen even goed of slecht zijn. Er ontstaat dan een normaalverdeling van scores. De oplossing is simpel en doeltreffend. Als alle voorstellen even goed zijn, mag je willekeurig toewijzen! Hierin voorziet het  $\pm 1$  systeem al. Je kunt echter in zo'n geval ook beslissen om het geld op te potten totdat er zich in een nieuwe set van voorstellen wel uitmuntende ideeën aandienen. Het  $\pm 1$  systeem is snel, goedkoop, rechtvaardig en wetenschappelijk verantwoord. Zo kan een moeilijk onderwerp, zoals het optimaal verdelen van overheidsmiddelen, uiteindelijk toch als tamelijk eenvoudig te boek komen te staan.

Ik wil ten slotte nog één keer terugkomen op de onderwijs canon. Er is natuurlijk een groot dilemma. Welk onderwerp komt er nu wel en welk niet in de Wageningse canon. Ik stel voor hiervoor een web-pagina te openen, waarmee leerstoelhouders hun ideeën kunnen aanmelden. Deze worden marginaal getoetst aan de brede missie van Wageningen universiteit. Tweede jaars en oudere studenten en alle wetenschappelijk medewerkers worden uitgenodigd om als referent te fungeren. Ik stel voor het  $\pm 1$



## Het + en – 1 systeem



*Figuur 10. Appels met peren vergelijken: gebruik het  $\pm 1$  systeem.*

systeem te adopteren. In zo'n stemsessie gaat het als volgt. Bij binnenkomst op de web-pagina krijg je drie willekeurige voorstellen voorgeschoteld. Je wijst de beste en slechtste aan en de score wordt genoteerd. Iedereen kan natuurlijk maar een beperkt aantal keren stemmen (zeg  $10\times$  per jaar). De onderwerpen met de meeste stemmen worden onderwezen door de indieners. Een examiner, met enig associatievermogen rangschikt de onderwerpen in een onderwijsketen en stelt de tentamens op. Er hoeft geen groot bestuurs- of onderwijscentrum voor worden opgetuigd.

Mijnheer de rector, dames en heren; van hoogleraren wordt gevraagd om hun kennis en inzichten in begrijpelijke taal bekend te maken bij een groter publiek. Ik hoop dat ik met deze openbare lezing hierin ben geslaagd.

Ik heb gezegd.

