



Het kleine is
GROOTS

prof.dr. Cees Dekker
intreerede 17 november 2000

750782
3-73729

Het kleine is groots

Inaugurele rede

Uitgesproken op 17 november 2000
bij de aanvaarding van het ambt van
Antoni van Leeuwenhoek Hoogleraar
voor de periode van 1 april 1999 tot 1 oktober 2000
en bij de aanvaarding van het ambt van
Hoogleraar Moleculaire Biofysica vanaf 1 oktober 2000,
beide verbonden aan de
faculteit Technische Natuurwetenschappen
van de Technische Universiteit Delft

door

Prof. Dr. C. Dekker

Dekker_
red_
2000

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van het College van Bestuur,
Collegae hoogleraren en andere leden van de universitaire
gemeenschap,
Zeer gewaardeerde toehoorders,
Dames en heren,*

Motivering

Op 1 april 1999 werd ik bij deze universiteit benoemd als Antoni van Leeuwenhoek hoogleraar, een persoonlijk hoogleraarschap waarmee ik mijn bestaande activiteiten op het gebied van de Nanofysica kon voortzetten. Vorige maand besloot het College van Bestuur mij te benoemen als hoogleraar op het vakgebied van de Moleculaire Biofysica hetgeen voor mij een interessante nieuwe uitdaging is. In deze inaugurele rede met de titel 'Het kleine is groots' wil ik u deelgenoot maken van mijn fascinatie voor de wereld van atomen en moleculen, en met name voor biologische systemen waar moleculen gerangschikt zijn in fantastische moleculaire machientjes die aan de basis staan van de processen in levende wezens. Eerst echter wil ik enkele algemene kanttekeningen maken over het karakter van wetenschap en proberen om in een notendop de stand van zaken op te maken wat betreft de uitdagingen in de wetenschap anno 2000.

Copyright © 2000 by C. Dekker

All rights reserved. No part of the material protected by this copyright notice may be reproduced or utilized in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, or by any information storage and retrieval system, without permission from the author or Delft University of Technology.

Omslag: Foto Henk Bruggemans; layoutadvies Luuk Platschorre

Overzicht van deze intreerede

	pagina
➤ Wetenschap en verwondering	5
➤ Een einde voor de wetenschap?	7
➤ Van mesoscopie naar nanotechnologie	11
➤ Wordt dit de eeuw van de biologie?	16
➤ Over moleculen en motoren	20
➤ Afsluitende notities	27
➤ Referenties	31

Wetenschap en verwondering

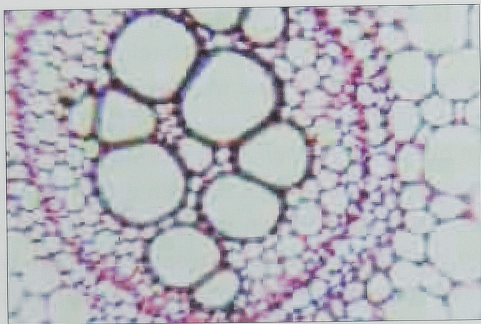
Wat is eigenlijk wetenschap?* Het verschijnsel wetenschap heeft zeer verschillende aspecten. Ik zou een formele definitie kunnen geven, zoals: "Natuurwetenschap is de menselijke activiteit waar logische verklaringen worden gezocht voor verschijnselen in de wereld om ons heen door verstandelijk nadenken en experimentele toetsing". Zo'n definitie met alleen modelvorming en experimentele toetsing karakteriseert wetenschap echter geenszins volledig omdat het de vele menselijke aspecten mist die zo sterk bepalend zijn. Zoals voor het eerst onderkend door Thomas Kuhn, is wetenschap mensenwerk. Wetenschap als een onderzoeksactiviteit waar vanuit een bepaald denkkader nieuwe grenzen worden verkend is fascinerend en werkt in zekere zin zelfs verslavend. Het is gedreven worden door de jacht naar nieuwe resultaten en internationale erkenning. Wetenschap in de dagelijkse praktijk speelt zich dus niet af in een ivoren toren maar betekent contact en afstemming met collega's, zowel internationaal als lokaal op het lab.

In brede zin is wetenschap belangrijk vanwege het grote maatschappelijke belang (zoals bijvoorbeeld duidelijk is uit de vele technologische producten die we vierentwintig uur per dag gebruiken), en tevens als culturele activiteit waar de mens zoekt naar een beter begrip van deze wereld. Meer persoonlijk geformuleerd zou ik willen stellen dat ten diepste de motivatie voor wetenschap wordt gevonden in de verwondering over hoe deze schepping in elkaar zit. Die verwondering is de basis voor nader onderzoek. Dat geeft antwoorden die leiden tot meer

* Ik beperk de discussie hier tot natuurwetenschap. Voor bijvoorbeeld de historische wetenschap geldt een andere definitie en afbakening.

kennis en meer begrip. Sommige mensen betogen dat dit leidt tot een ontmystificering en zelfs ontluistering van de schoonheid van deze wereld. Ikzelf zie dat niet zo. De diepe complexiteit van de natuur wordt meer en meer zichtbaar. De wetenschappelijke antwoorden die we verkrijgen leiden tot een verdieping van de vragen die wij stellen over de wereld om ons heen. Zoals Dietrich Bonhoeffer mooi zei: 'Het weten heft het geheim niet op maar verdiept het' [1].

Om een concreet voorbeeld te geven, heeft u zich wel eens verwonderd over een grasspriet? Zo'n sprietje lijkt zo gewoon maar zit heel bijzonder in elkaar. Als je een grasspriet nauwkeurig van dichtbij bekijkt zie je van alles: kleuren, nerven, wortels, haartjes,... In de 17de eeuw was Delftenaar Antoni van Leeuwenhoek één van de pioniers in het gebruik van de microscopie. Hij ontwikkelde microscopen die een vergroting tot 200 keer hadden en uniek waren voor zijn tijd. Als je een graspriet onder zo'n microscoop bekijkt zie je nog veel meer (figuur 1). In de afgelopen eeuwen zijn we steeds meer te weten gekomen over de microscopische structuren die ten grondslag



Figuur 1: Microscopopname van een varenpreparaat van Antoni van Leeuwenhoek. Dit is een van de originele preparaten van Van Leeuwenhoek die recent opnieuw zijn afgebeeld [3].

liggen aan het functioneren van zo'n grasspriet. Zo'n sprietje blijkt huidmondjes te hebben voor gasuitwisseling, een vatenstelsel voor de vochthuishouding, fotosynthesecentra voor de energie-huishouding, etc etc. Als je verder en verder inzoomt naar de kleinste details in een grasspriet zie je de wonderen van de moleculaire wereld, waarover straks meer. Verwondering over zoiets gewoons als een grassprietje heeft geleid tot heel wat wetenschap, en dit groene plantje blijkt al met al een indrukwekkend complex-geordend organisme te zijn.

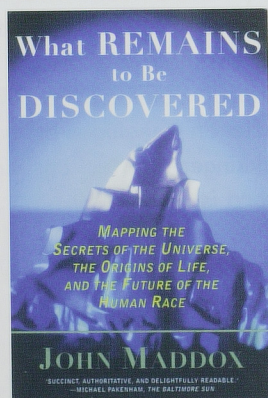
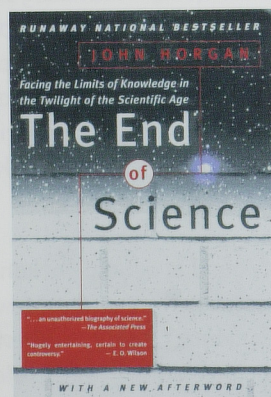
Wetenschap in het derde millennium: een theorie van alles en een einde aan de verwondering?

Hoe is de stand van zaken in de wetenschap nu in het jaar 2000, op de grens tussen het tweede en het derde millennium? In 1996 publiceerde wetenschapsjournalist John Horgan een provocerend boek met de titel 'The end of science' [4] (figuur 2). Op basis van interviews met vele toonaangevende wetenschappers concludeerde hij in dit boek dat het einde van de wetenschap in zicht is. Zowel voor de fysica, kosmologie, evolutionaire biologie, neurowetenschap, sociale wetenschappen, filosofie en theologie betoogde Horgan dat de belangrijkste ontdekkingen achter ons liggen en dat de essentiële kennis vergaard is.

Heeft John Horgan gelijk? Mijn antwoord is geheel ontkennend. Ik kan weliswaar meevoelen met Horgan's stelling dat Newton's mechanica, Maxwell's elektromagnetisme, Einstein's relativiteitstheorie, Bohr's quantummechanica, etc., slechts éénmaal kunnen worden ontdekt, en dat naarmate de tijd voortschrijdt er minder van dit soort basiswetten valt te ontdekken. In dit kader bezien is het begrijpelijk dat de

discussie in het Horgan's hoofdstuk over de fysica zich beperkt tot de hoge energie fysica, een deelgebied van de natuurkunde waar een discussie woedt over de mogelijkheid om tot een universele beschrijving te komen van alle verschillende krachten in de natuur (gravitatie, sterke en zwakke kernkrachten, en electromagnetisme). Deze 'theorie van alles' is volgens velen, waaronder 'onze' recente Nobelprijswinnaar Gerard 't Hooft, waarschijnlijk mogelijk. Zo'n universele beschrijving zou een interessante stap voorwaarts zijn in de fysica. Maar velen, Stephen Hawking bijvoorbeeld, laten de implicaties van zo'n theorie onnoemelijk veel verder reiken. De gedachte dat wij met het bereiken van zo'n theorie-van-alles 'alles zouden weten' is mijns inziens echter arrogant en onzinnig.

Ten eerste is het altijd mogelijk dat er nieuwe verrassingen zijn. Er zijn allerlei verschijnselen die niet bevredigend kunnen worden verklaard en er worden dagelijks nieuwe verschijnselen



Figuur 2: 'Einde van de wetenschap' [4] of 'Wat we nog niet weten' [5]?

ontdekt die mogelijkwijs niet verklaard kunnen worden op basis van de huidige kennis. Dit heeft een belangrijk historisch precedent: Eind 19de eeuw was er de voorspelling dat het mechanische wereldbeeld 'af' was, maar slechts enkele jaren later haalden de relativiteitstheorie en quantummechanica dit idee volslagen onderuit. In dit opzicht heeft het boek van Horgan een hoog 'fin de siècle' gehalte (al beweert hij zelf ten stelligste dat dit niet de aanleiding is voor zijn stelling).

Ten tweede, antwoorden genereren altijd weer nieuwe vragen. Zelfs in het onwaarschijnlijke geval dat er geen nieuwe natuurkundige basiswetten meer zouden worden ontdekt, dan nog is de wetenschap op geen stukken na af. Er blijven vele open vragen op allerlei niveaus. Zoals Frans Saris het in een discussie met Gerard 't Hooft kernachtig uitdrukte: Een 'theorie van alles' verklaart niet waarom een kikker groen is. Dit simpele voorbeeld karakteriseert het op beeldende wijze. Het is niet terecht voortgang van de wetenschap enkel af te meten aan ontdekkingen van nieuwe basisprincipes, maar meer aan de verdieping van de vragen die wij stellen over de wereld om ons heen.

Tenslotte, en meest belangrijk, ons past de nodige bescheidenheid omdat natuurwetenschap zijn beperkingen heeft. Zoals één van Nederlands belangrijkste fysici Hendrik Casimir zei: 'Natuurkundige theorieën zijn een benaderende beschrijving van een beperkt gedeelte van de fysische verschijnselen die op hun beurt slechts een beperkt gedeelte van onze menselijke ervaringen uitmaken' [1]. Erwin Schrödinger, grondlegger van de quantumfysica en één van de grote fysici van de vorige eeuw, zei het nog krachtiger: 'Ik sta er versteld van dat het wetenschappelijke beeld van de werkelijke wereld zo onvolkomen is. Het geeft een heleboel

feitelijke informatie en zet onze ervaring in een prachtig consistent geordend perspectief, maar het is ijszeggend stil over alles wat ons hart echt raakt, wat echt belangrijk is voor ons. Het kan ons niets zeggen over rood en blauw, bitter en zoet, fysieke pijn en fysiek genot; het weet niets van pracht of lelijkheid, goed of slecht, God en eeuwigheid. Wetenschap pretendeert soms wel antwoorden te geven in deze domeinen, maar de antwoorden zijn vaak zo onnozel dat we niet geneigd zijn om ze serieus te nemen.' [6]

Twee jaar na het verschijnen van Horgan's boek schreef John Maddox, 23 jaar lang editor van 's werelds meest prestigieuze wetenschappelijk tijdschrift Nature, een boek met de titel 'What remains to be discovered' [5]. Hierin schetst hij een aantal grote wetenschappelijk vraagstukken waar wij nog diep in het duister tasten. Enkele voorbeelden: Waar komt het heelal vandaan? Wat is de oorsprong van het leven op aarde? Wat is de oorsprong van de biologische soorten? Hoe ontwikkelen organismen zich uitgaande van de genetische informatie? Hoe werken de menselijke hersenen? Wat is de menselijke geest? Vragen te over dus, en meer dan genoeg werk aan de winkel voor wetenschappers. Ik voel dan ook volstrekt mee met Isaac Newton, één van de grootste geleerden ooit, die, bijna drie eeuwen, geleden aan het eind van zijn leven zei: 'Ik weet niet wat ik voor de wereld schijnen moge, maar voor mijzelf lijkt ik slechts een kind geweest te zijn, dat aan het zeestrand speelt en zich vermaakt met nu en dan een gladdere steen of een mooiere schelp te vinden dan gewoon, terwijl de grote Oceaan der wereld onontdekt voor mij lag' [7].

Van mesoscopie naar nanotechnologie

Het is interessant om na te denken over de grote lijnen zoals bijvoorbeeld Maddox dat doet in zijn boek. Ik wil hier, meer bescheiden, enkele opmerkingen maken over de wetenschappelijke uitdagingen op mijn specifieke vakgebied.

Op dit moment ben ik werkzaam op het gebied van de natuurkunde van de gecondenseerde materie. Achter deze wat saaie term schuilt een interessante wereld waar alles draait om de eigenschappen van materialen zoals de microscopische structuur, elektrische geleiding, magnetisme, warmtegeleiding, enzovoorts. Veel basiswerk in de gecondenseerde materie werd verricht na de ontwikkeling van de quantummechanica in de eerste helft van de 20ste eeuw. Er is wel betoogd dat al het fundamentele werk in deze periode werd voltooid, en dat alles wat we nu nog kunnen doen materiaalkunde is, in de zin van het verder uitzoeken van de details voor verschillende materialen. Deze zogenaamde 'stelling van Miedema' is eigenlijk een vroege versie van de stelling van Horgan voor ons vakgebied. Ik ben het er mee oneens. In de laatste decennia zijn vele verrassende ontdekkingen gedaan in de gecondenseerde materie, zoals bijvoorbeeld het quantum Hall effect, Bose-Einstein condensatie van atomaire gassen, en hoge temperatuur supergeleiding. Ook zijn er spectaculaire nieuwe technieken uitgevonden zoals de scanning tunneling microscoop. Het is dan ook tekenend dat meer dan de helft van de Nobelprijzen in de fysica en chemie in het afgelopen decennium werden toegekend voor ontdekkingen in het gebied van de gecondenseerde materie.

Binnen het vakgebied van de gecondenseerde materie wordt een vooraanstaande plaats ingenomen door de zogenaamde

mesoscopische fysica. Hier houden we ons bezig met de met name elektrische verschijnselen in devices die een 'mesoscopische' lengteschaal hebben die in ligt tussen de macroscopische schaal van de zichtbare wereld en de microscopische schaal van enkele atomen. In de afgelopen twintig jaar is dit één van de meest actieve en spannende wetenschapsvelden in de natuurkunde geweest. Gequantiseerde geleiding - ontdekt hier op het Technische Natuurkunde lab bij de TU Delft - en enkel-elektron transistors lieten de quantum effecten zien van elektronen in nanostructuren met kleine dimensies. Nieuwe concepten zijn ontdekt en dieper begrepen.

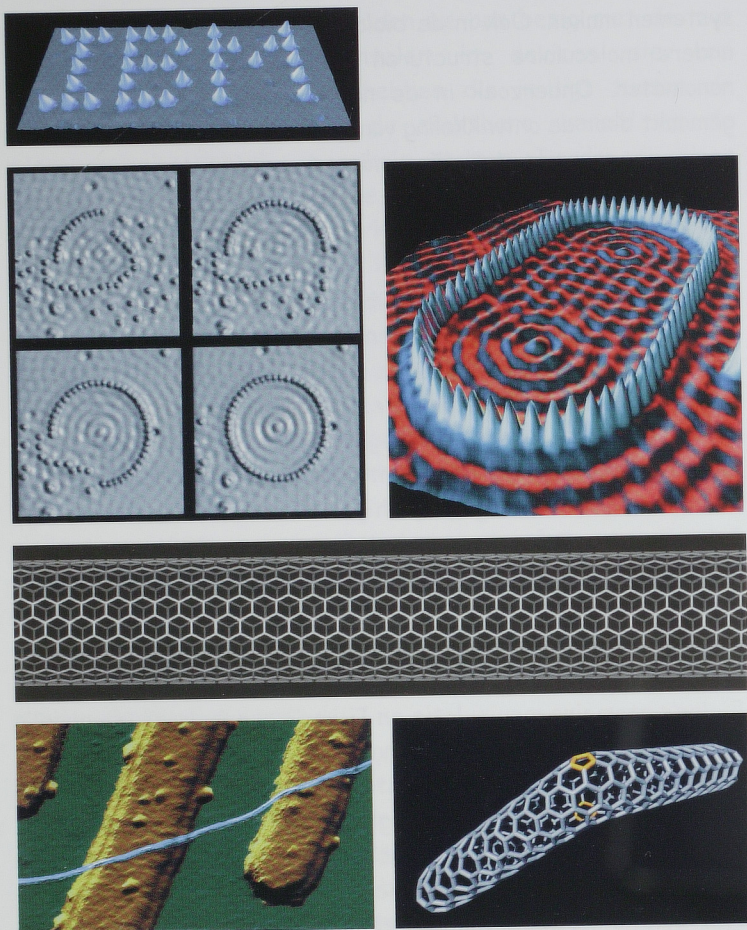
Naar mijn mening is de mesoscopische fysica nu echter over zijn hoogste punt heen. Er zijn zeker nog uitdagende problemen over, zoals bijvoorbeeld het begrijpen van gecorreleerde elektronsystemen, nanomagnetisme, en quantum computation. Diverse van mijn collega's in Delft werken hieraan op top niveau, en ik wens ze hier alle succes mee. Ik meen echter in algemene zin de trend op te merken dat - naar mijn smaak - de aard van het onderzoek in de mesoscopische fysica gedetailleerder en minder exploratief wordt.

In de laatste paar jaar is de mesoscopische fysica toegegroeid naar een breder, interdisciplinair vakgebied dat algemeen wordt aangeduid met de term nanotechnologie [8]. In nanotechnologie draait het om het waarnemen, bestuderen, en manipuleren van enkele atomen en moleculen, oftewel, wetenschap op de schaal van enkele nanometers (miljoenste millimeters). Hier komen allerlei lijnen samen. Door de miniaturisering van de microelektronica, komen devices met steeds kleinere dimensies in zicht, dimensies die in de buurt komen van de grootte van enkele moleculen en atomen. Chemici komen van de andere kant; zij kunnen op gecontroleerde wijze moleculen en supramoleculaire

systemen maken. Ook in de biologie vinden we vele eiwitten en andere moleculaire structuren met dimensies van een paar nanometer. Onderzoek in de nanotechnologie wordt mogelijk gemaakt door de ontwikkeling van technieken voor de nanoschaal, zoals de scanning tunneling microscope (STM) en varianten hiervan (zoals de atomic force microscope, AFM) [9], optische pincetten, en nanolithografie.

Nanotechnologie lijkt het buzz-word voor het nieuwe millennium. Er wordt gesproken over nanotechnologie als een nieuwe industriële revolutie waar spectaculaire nieuwe materialen, moleculaire computers en biomedische toepassingen uit zullen volgen. Nanotechnologie werd recent prominent op de agenda gezet door US president Clinton die in de laatste State of the Union aankondigde dat hij een National Nanotechnology Initiative start waarvoor in het fiscale jaar 2001 een bedrag van 495 miljoen dollar is uitgetrokken [10].

Wat is de wetenschappelijke basis van de nanotechnologie? Laten we kijken naar twee 'iconen van de nanotechnologie', Eigler's atomaire manipulatie en Iijima's nanobuisjes (figuur 3). Het bekendste voorbeeld van nanotechnologie is waarschijnlijk het werk van Don Eigler uit het begin van de jaren 90. Onder zeer gecontroleerde omstandigheden (ultrahoog vacuüm, zeer lage temperaturen nabij het absolute nulpunt) kon hij met de naald van een STM naar willekeur xenon atomen één voor één over een nikkel oppervlak bewegen. Zo spelde hij het logo van zijn werkgever op een schaal van pakweg een miljoenste millimeter [11]. Deze ultieme vorm van miniaturisatie was een opmerkelijke technische prestatie die gezien kan worden als de start van het veld van de nanotechnologie. Met Eigler's techniek kunnen structuren zoals 'quantum corrals' worden gevormd waarin fundamentele fysica effecten zoals quantum



Figuur 3: Iconen van de nanotechnologie. Van boven naar beneden: IBM gespeld met Xenon atomen op een nikkeloppervlak [11]; Tussenstadia bij het formeren van een cirkel van xenon atomen op een koperoppervlak [11]; Een stadionvormig quantum corral [11]; Model van een koolstof nanobuis [14]; Een koolstof nanobuis (blauw) opgespannen over twee platina electrodes (bruin) op SiO_2 (groen) [13]; Een nanobuis kinkjunctie [13].

opsluiting van elektronen op elegante wijze zichtbaar kunnen worden gemaakt en worden bestudeerd.

Binnen de nanotechnologie wordt vaak gesproken over geheel nieuwe materialen die op nanoschaal ge-engineered kunnen worden en die beschikken over bijzondere eigenschappen. In dit verband kan ik niet anders dan toch kort iets zeggen over koolstof nanobuisjes, de moleculen die hebben geleid tot de grootste wetenschappelijke successen in mijn loopbaan tot nog toe. Deze buisvormige moleculen werden in 1991 ontdekt door Sumio Iijima [12]. Ze bestaan uit alleen koolstof, hebben een diameter van ongeveer een nanometer, zijn het sterkste materiaal op deze aardbol, en hebben ook nog eens zeer interessante elektrische eigenschappen omdat ze halfgeleidend of zelfs metallisch kunnen zijn. Al deze eigenschappen zijn te meten op het niveau van een enkel molecuul, en we hebben met onze groep hier aan mogen bijdragen in de afgelopen jaren [13]. Wat mij betreft is de titel van mijn oratie zeker van toepassing op deze opmerkelijke moleculen.

Over de toekomst van de nanotechnologie valt nog niet veel te zeggen. Het perspectief is goed: Wellicht zijn er nieuwe materialen te componeren. Wellicht zijn er nieuwe concepten voor computing te ontwikkelen. Wellicht kunnen we inderdaad op nieuwe wijze structuren fabriceren, bottom-up in plaats van top-down zoals nu. Wellicht, wellicht... De tijd zal leren waar de grenzen liggen. Voorlopig ligt het veld open voor verder fundamenteel wetenschappelijk onderzoek.

Op dit moment ben ik zelf werkzaam op het gebied van de nanotechnologie, en dat zal zo blijven. Mijn nieuwe leerstoel draagt de naam 'Moleculaire Biofysica'. Dit draagt drie

elementen in zich: moleculair, bio, en fysica. Die combinatie herbergt een spannende mix voor de komende eeuw.

Wordt dit de eeuw van de biologie?

De 20ste eeuw is in de wetenschap te karakteriseren als de eeuw van de fysica, met als belangrijkste natuurkundige ontdekking de quantum fysica die een paradigmaverandering betekende ten opzichte van de klassieke mechanistische fysica. Wat wordt de wetenschap van de 21ste eeuw? Is dat de biologie, zoals wel beweerd wordt? Ik zou deze vraag met zowel ja als nee willen beantwoorden:

Nee, om een heel simpele reden: Steeds minder en minder bestaat er een strikte scheiding van de wetenschappelijke disciplines, en hierdoor wordt het zinloos om strikt te spreken van biologie, scheikunde, of natuurkunde; het is alles natuurwetenschap. In de laatste eeuwen is een steeds sterkere specialisatie opgetreden. In tegenstelling tot wetenschappers uit de tijd van Newton weet de moderne wetenschapper zeer zeer veel over een zeer zeer nauw gedefinieerd gebiedje. Ik vind het daarom een heel opmerkelijke ontwikkeling dat in het laatste decennium wetenschappers zich weer verbreden en dat bijvoorbeeld fysici over de heg kijken bij de chemische en biologische burens. Nanotechnologie is bij uitstek een veld waar dit speelt; een molecuul gedraagt zich nu eenmaal niet anders voor fysici, chemici, of biologen. De verschillende disciplines hebben wel nog grote cultuurverschillen. Door hun verschillende achtergrond en training benaderen een bioloog en een fysicus hetzelfde probleem op een andere wijze, en hier ligt een motivering waarom natuurkundigen met hun kwantitatieve

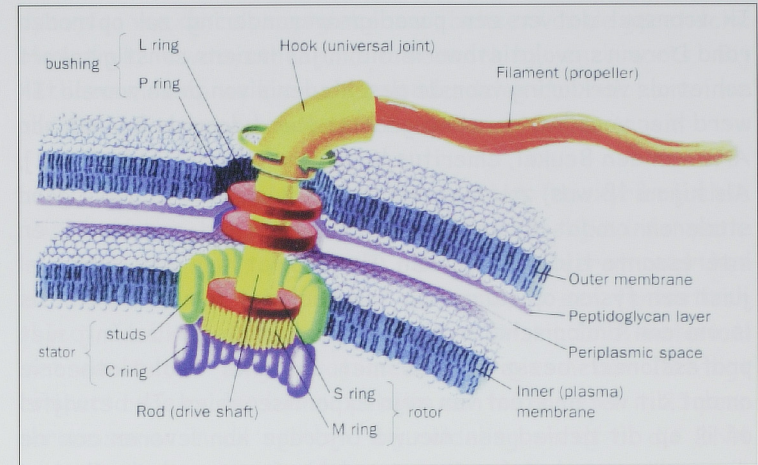
modelgerichte benadering een nuttige bijdrage kunnen leveren aan biologische probleemstellingen.

Voorbijgaande aan de naamgeving kan ik de vraag of biologie de wetenschap van de 21ste eeuw wordt, zeker ook met een welgemeend 'Ja' beantwoorden, omdat er mijns inziens interessante wetenschappelijke uitdagingen liggen in een beter begrip van de werking van levende wezens. De verwondering over hoe dingen werken en de fascinatie om dat beter te begrijpen stopt niet bij de natuurkundige vragen over levenloze materie. Er is bij mij (en bij anderen) het gevoel dat er juist in de complexiteit van de biologie vele open vragen liggen voor de toekomst. Dat geldt op allerlei niveaus in de biologie, maar met name op dat van de cel en de vele microscopische elementen hierin. Laat mij twee zeer verschillende voorbeelden geven van uitdagingen voor de 21ste eeuw, één op de allergrootste schaal, te weten Darwin's evolutietheorie, en één op de allerkleinste schaal, de moleculaire biofysica.

Charles Darwin's boek 'The origin of species' [15] gepubliceerd in 1859 was zonder twijfel het meest invloedrijke boek van de 19de eeuw. Het was niet zozeer schokkend als biologische theorie, maar met name vanwege de verandering in het wereldbeeld die het teweeg bracht. Niet langer werd de wereld gezien als één die noodzakelijkerwijs gecreëerd was door een Schepper, maar volgens Darwin kon de combinatie van natuurlijke wetmatigheden en toevallige veranderingen het ontstaan van de natuurlijke wereld verklaren. Omdat dit idee goed aansloot bij de wetenschappelijk-filosofische en sociaal-politieke tijdsgeest van de 19de eeuw vond het grote weerklank [7]. Darwin's gedachtegoed is inmiddels gemeengoed geworden en begrippen als 'natuurlijke selectie' en 'survival of the fittest' zijn algemeen bekende termen.

Bij een kritische beschouwing blijkt er echter verbazend weinig wetenschappelijke onderbouwing te zijn voor zo'n belangrijke theorie als Darwin's mechanisme van evolutie. Een goede definitie van het begrip evolutie is nodig om dit te verduidelijken. Evolutie als simpelweg 'verandering' of 'adaptatie' is overal in de levende wereld waar te nemen. Er zijn allerlei voorbeelden hiervan, bijvoorbeeld de verandering van de bekgrootte van de beroemde vinken die Darwin op de Galapagos eilanden bestudeerde. Evolutie gedefinieerd als de 'verklaring voor het ontstaan van het leven en het ontstaan van de huidige biodiversiteit' is echter een dogma dat bij nauwkeurige beschouwing nauwelijks wetenschappelijk onderbouwd is. Bewijs ervoor is op zijn best sporadisch. Bijvoorbeeld, binnen Darwin's mechanisme van geleidelijke veranderingen zouden nieuwe soorten zeer geleidelijk ontstaan en zou men in fossiele vondsten vele overgangsvormen moeten aantreffen. Het tegendeel is waar. Soorten zijn verbazend stabiel en nieuwe soorten blijken plotseling in reeds tamelijk complete vorm te verschijnen. In 1972, ruim een eeuw na Darwin's boek, verscheen een gezaghebbend artikel van Niles Eldredge en Stephen Jay Gould [17], waarin dit werd onderkend en een ander idee, punctuated equilibrium, werd geponeerd waar juist plotselinge veranderingen door catastrofes essentieel zijn. De oorzaak voor de biodiversiteit werd hierdoor echter nog niet veel duidelijker.

Een interessante moderne tool voor evolutieonderzoek wordt geboden door de moleculaire biologie en biochemie van de microscopische processen in de cel. De cel is een wonderbaarlijk complex geheel van vele onafhankelijke elementen en processen. Een eenvoudige cel bevat reeds pakweg 10000 verschillende moleculen die op vele wijzen met elkaar verbonden zijn. Moleculair biologen en biochemici zoals



Figuur 4: Bacteriële zweepstaartmotor [16].

Michael Denton en Michael Behe [18] kritiseren het evolutiemechanisme naar aanleiding van specifieke voorbeelden zoals bijvoorbeeld de bacteriele zweepstaartmotor (figuur 4), de bloedstollings-cascade, en het intracellulaire transportsysteem. Deze biologische systemen zijn onherleidbaar complex in de zin dat alle componenten met elkaar verweven zijn en het systeem niet functioneert als je één element wegneemt. Een nauwkeurige beschouwing van de microscopische details toont aan dat zulke systemen onmogelijk door de combinatie van mutaties en natuurlijke selectie kunnen zijn geëvolueerd, zelfs niet in het ontzagwekkende tijdsbestek van vier miljard jaar. Dit soort studies tonen op zijn minst het ongelijk aan van de grote stelligheid waarmee door dogmatische neo-darwinisten zoals Richard Dawkins [19] het 'feit van de evolutie' van chemische soep naar cel, en van cel naar complexe organismen als de mens wordt gepresenteerd.

Ik voorspel dat er een paradigmaverandering zal optreden rond Darwin's evolutietheorie die mijns inziens ernstig tekort schiet als verklaring voor de geschiedenis van deze wereld. Ik werd hier voor het eerst op geattendeerd door de boeken van Arie van den Beukel, emeritus hoogleraar bij de TU Delft [2]. Als hij nú 18 was, zou hij geen fysica maar juist biologie gaan studeren omdat het dáár volgens hem een spannende en interessante tijd gaat worden. Ik voel met hem mee, alhoewel juist een fysica-opleiding nog helemaal niet zo'n slechte basis is om aan biologische problemen te werken. Ik zal mij niet professioneel bezig houden met Darwin's evolutietheorie omdat dit ver af staat van mijn expertisegebied. Ik betwijfel of ik op dit gebied een nieuwe bijdrage kan leveren aan de discussie, maar het fascineert wel, mede vanwege de diepere vragen die hierachter liggen op gebied van wetenschap en levensbeschouwing.

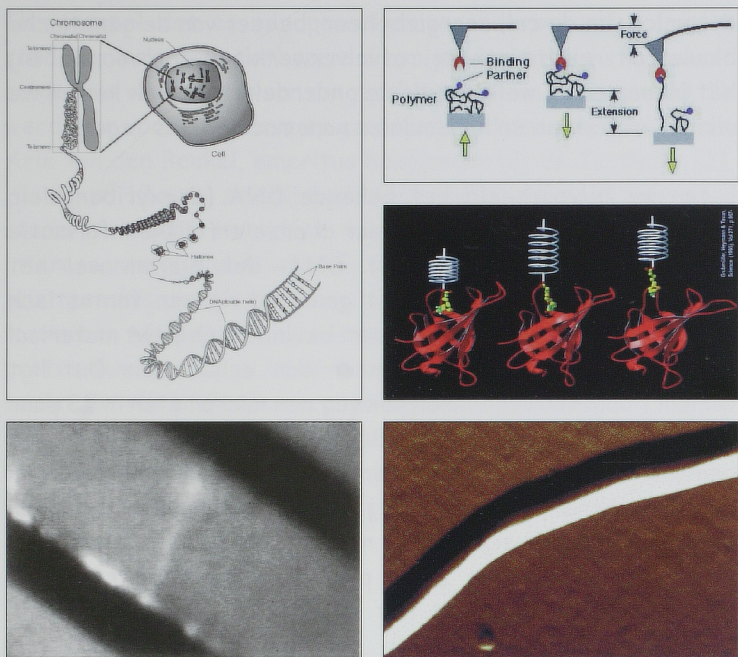
Over moleculen en motoren

Voor een tweede voorbeeld van een grote uitdaging in de biologische wetenschap dalen we af van het globale filosofische niveau naar de moleculaire wereld in biologische organismen. Dat is dichterbij huis want hier beschouwen we zelfs de eigenschappen van enkele biomoleculen, ofwel moleculaire biofysica. Om de kleine schaal van moleculen te kunnen waarderen is het wenselijk kort iets te zeggen over de architectuur van de cel. Elk organisme zoals een plant of een dier bestaat uit miljoenen cellen. Elk van die eukaryotische cellen heeft een complexe structuur met vele samenwerkende delen: een membraanwand, een celkern, een celskelet, mitochondrieën, Golgi blaasjes, en nog veel meer. Elk van deze onderdelen heeft een specifieke functie zoals de structuur en

dynamica van de cel, energiebeheer, beheer van de genetische blauwdruk, eiwitsynthese, afvalverwerking, enzovoorts. Bij het inzoomen op welk van de celonderdelen dan ook komen we allerlei moleculen en moleculaire nanomachientjes tegen.

Laten we bijvoorbeeld het bekende DNA (deoxyribonucleic acid) bekijken, het molecuul waar al onze erfelijke informatie in opgeslagen ligt, (Figuur 5). DNA, dat hierom wel het 'molecuul van het leven' wordt genoemd, is een fantastisch object. In elke cel van uw lichaam bevindt zich DNA materiaal met een totale lengte van meer dan een meter. Dat ligt compact opgevouwen binnen pakweg een micrometer in 23 paar chromosomen in de celkern. Bij celdeling wordt al dit DNA gedupliceerd en verdeeld over de twee dochtercellen, een indrukwekkend proces waarbij vele microscopische stappen een rol spelen. Er zijn op het microscopische niveau nog vele vragen open. Hoe is DNA precies samengepakt in een chromosoom? Hoe wordt het op exacte wijze gekopieerd, inclusief de fout-correctie routines? Hoe wordt DNA uitgelezen naar al die verschillende eiwitten? Hoe vinden deze eiwitten hun plek in de cel en hoe voeren ze hun functies uit? En zo voorts.

Fysici hebben de tools ontwikkeld om op het niveau van een enkel DNA molecuul de eigenschappen te onderzoeken. Met scanning probe microscopen en optische pincetten is het bijvoorbeeld mogelijk om de mechanische eigenschappen van DNA direct te meten. DNA gedraagt zich normaliter als een enigszins flexibel polymeer. Als je eraan trekt kan je het wat oprekken. Voorbij het punt waar je zou verwachten dat het zou breken, strekt het zich onverwacht nog eens extra uit en wordt het DNA nog bijna eens zo lang (figuur 5). Met scanning probes zijn al de relevante krachten in dit proces te meten op



Figuur 5: DNA. Linksboven: DNA is een lang biopolymeermolecuul dat opgevouwen ligt in de celkern. Rechtsboven: Met een AFM tip kan een enkel molecuul worden opgepakt en uitgerekt. Met deze techniek kan zelfs een enkele groep binnen een eiwit worden ontvouwen (plaatje rechtsmidden [20]). Linksonder: Een enkel DNA molecuul (wit) opgespannen tussen twee electrodes (zwart) [21]. Rechtsonder: Een DNA molecuul waarop een 60 nm dun goudlaagje is aangebracht [22].

het niveau van een enkel DNA molecuul. Deze krachtmicroscopietechnieken zijn breed inzetbaar, van het bestuderen van dynamica van biopolymeren tot eiwitvouwing. Naast de mechanische karakteristieken van DNA staan

momenteel ook andere eigenschappen zoals de elektrische geleidbaarheid en de elektrostatistische eigenschappen in de vloeistoffase volop in de belangstelling.

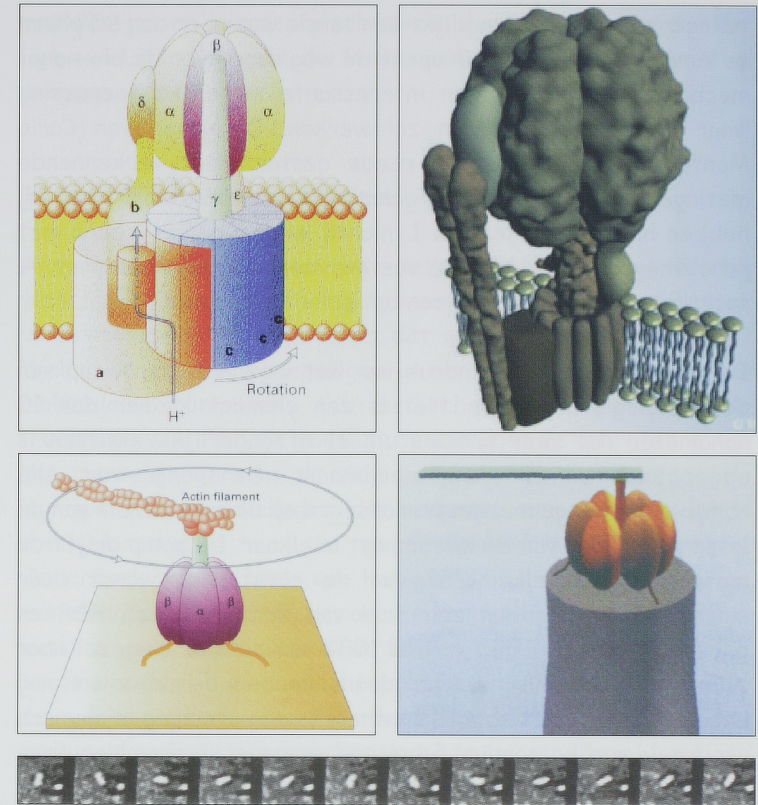
DNA is dus een heel veelzijdig molecuul. Boven alles is DNA bijzonder vanwege de erfelijke codering van base-paren langs de keten. In de dubbele helix structuur van DNA bindt guanine (G) aan cytosine (C), en adenine (A) aan thymine (T). DNA is lange keten van vele miljoenen van deze vier bases G, A, C, T. Met technieken uit de moleculaire biologie is men nu hard bezig om deze lange reeks in het DNA, het menselijk genoom, in kaart brengen. Als dit het komende jaar voltooid is, weten we echter nog niet zo veel. Het is alsof we een boek in een onbekende taal hebben ontdekt waarvan we de lettertekens en woorden wel hebben kunnen ontcijferen, maar voor het overgrote deel nog niet kunnen vertalen en begrijpen. Veel onderzoek van de komende jaren zal zich richten op de vraag hoe de informatie die gecodeerd is in het DNA via allerlei regulatiemechanismen vertaald wordt naar eiwitten die de processen in de cel aansturen.

De unieke DNA structuur en assemblage eigenschappen zijn wellicht ook voor volstrekt nieuwe doeleinden te gebruiken. De groep van Erez Braun en Uri Sivan heeft recent eerste stappen ondernomen om te bezien of DNA gebruikt kan worden om moleculaire elektronica te realiseren [21]. Zij gebruikten technieken uit de moleculaire biologie om DNA op te spannen tussen twee metalen microelektrodes (figuur 5). Hierna werd met chemische technieken zilver op het DNA aangebracht, wat het DNA omtoverde in een metaaldradje. Tenslotte werd elektrisch transport gemeten door dit draadje. Dit concept is mogelijkwerwijs de basis voor een geheel nieuw type moleculaire elektronica. Hier worden de voordelen van twee

werelden, de moleculaire biologie en de elektronica, gecombineerd omdat de unieke assemblage eigenschappen van DNA worden gekoppeld met de superieure elektronische eigenschappen van inorganische componenten als metalen, halfgeleiders, clusters, en nanobuisjes. Ik hoop zelf actief in deze uitdagende richting onderzoek te gaan doen.

Een ander voorbeeld van een fascinerend biomoleculair systeem is ATP synthase (het F_0F_1 ATPase complex). Dit is een complex van eiwitten dat fungeert als biologische motor. Het bestaat uit de combinatie van een protonpomp en een rotatiemotorgedeelte. De pomp drijft de rotorbeweging aan; hoe precies is nog een raadsel. Bij elke rotatie wordt mechanische energie gebruikt voor de chemische omzetting van ADP (adenosine-diphosphate) naar ATP (adenosine-triphosphate), de chemische brandstof in de cel. Dit gebeurt doordat in elke rotatieslag ADP en een fosfaatgroep binden aan de buitenzijde van de motor, dan door de excentrische rotorstang 'samengedrukt' worden waarbij het overgezet wordt in ATP, waarna het ATP dan weer losgemaakt wordt van de motor. Het proces kan ook andersom uitgevoerd worden waarbij dus met chemische energie een mechanische beweging wordt aangedreven. De ATP huishouding is essentieel voor de cel, en ons lichaam bevat wel 10^{14} van deze biomotoren. In 1997 kregen Paul Boyer en John Walker de Nobelprijs voor het ontrafelen van de structuur van deze 'motor van het leven'.

Met recente technieken is het mogelijk de rotatiebeweging direct waar te nemen, hetgeen voor het eerst werd uitgevoerd door de groep van Masasuke Yoshida [26]. De ATP synthase biologische motor kan roteren met een snelheid van 100 omwen-



Figuur 6: ATP synthase, een biomoleculaire rotatiemotor [23-26]. Boven: Structuur van het ATP synthase complex dat een doorsnede heeft van circa 8 nm. Midden links: Yoshida et al hebben een fluorescent actine polymeer bevestigd aan het roterende gedeelte en zo de rotatie direct waargenomen [26]. Op soortgelijke wijze hebben Montemagno et al recent kunstmatige nanostructuren (nikkel staafjes) bevestigd aan ATP synthase (midden rechts) en de rotatie hiervan optisch waargenomen, [23]. De onderste balk geeft een serie opeenvolgende microscopopnames die de rotatie als functie van de tijd weergeeft [23].

telingen per seconde en blijkt een torsie van meer dan 80 pNm te kunnen uitoefenen. Dit opent de weg voor hybride bio-nano-mechanische devices, een interessante mogelijke toepassing waar ik wellicht ook aan zal werken. De groep van Carlo Montemagno in Cornell is reeds gestart met verkennende metingen aan ATP synthase gekoppeld aan nanostructuren. Zij hebben nikkel staafjes van 1 micron lengte, gefabriceerd met nanolithografie-technieken, vastgemaakt aan de rotor, en de rotatie waargenomen met een optische microscoop [23].

Ik ben diep onder de indruk van het ingenieuze ontwerp van deze biologische motor. Het is een element kleiner dan 10 nanometer dat zeer precies uit 31 afzonderlijke eiwitten is opgebouwd binnen een membraam. De vorm van alle componenten is geheel geoptimaliseerd op de functie. Elk van de losse elementen van de motor past in elkaar. De pomp drijft de motor aan. Bij elke 120° van de rotatieslag wordt door selectieve binding aan een deel van de motor een ADP en phosphate molecuul met vrijwel 100% efficiëntie omgezet naar ATP. Met biochemische schakelaars kan men de motor ook nog eens aan en uit zetten. ATP synthase is een prachtig biologisch voorbeeld van 'bottom up' fabricage waar met supramoleculaire structuren een complex is gerealiseerd met een bepaalde functie, een motor voor chemische synthese in dit geval. Met nanotechnieken kan onderzocht worden wat de functie en eigenschappen van zo'n structuur is. Het is de fascinatie voor dit soort wonderlijke moleculaire machientjes die de inspiratie is voor de titel van mijn oratie 'Het kleine is groots'.

Er zijn nog vele andere voorbeelden te geven van fascinerende biologische moleculen. Elk standaard moleculair biochemie boek staat er vol van [27]. Nieuw is dat nu met enkel-molecuul technieken gekeken kan worden hoe de functie van moleculaire

machientjes op microscopisch niveau gerealiseerd wordt. Hier ligt een uitdaging voor de fysici, een uitdaging die ook ik wil aangaan.

Waar is dat nu allemaal goed voor?

Aan het eind gekomen van deze intreerede zal er bij verschillenden van u toch nog de vraag blijven: Al dat onderzoek in de moleculaire biofysica, is dat nu nog ergens *góed* voor? Welnu, ik voorzie toepassingen in een heel breed gebied, van moleculaire computers tot medische toepassingen. In de troonrede van dit jaar noemde de koningin de ontrafeling van het menselijk genoom als een aansprekend voorbeeld van de ingrijpende ontwikkelingen die verdere verbeteringen in de voedselproductie en de geneeskunde mogelijk maken. Onderzoek van de basis van het genoom is dus van een groot maatschappelijk belang. Ik noemde eerder het nanotechnologie initiatief van Clinton ter waarde van 495 miljoen dollar. Dit heeft wereldwijd de aandacht getrokken en nanotechnologie op de agenda gezet. Wellicht minder bekend is dat hij in dezelfde rede aankondigde een nog tweemaal zo hoog bedrag, 1 miljard dollar extra voor 2001, in te zetten voor biomedisch onderzoek, vanwege het immense maatschappelijke belang. Een technische universiteit als de TU Delft behoort bij dit type onderzoek met grote maatschappelijke impact een voortrekkersrol spelen.

Ik wil hierbij nog wel een kanttekening maken. De verwachtingen over de nieuwe technologie zijn soms overdreven hoog gespannen. Om een voorbeeld te geven: Journalist Henk Klomp beschreef enkele weken geleden in een artikel in *Intermediair* dat 'nanotechnologen de wereld mooier, beter, en sneller gaan maken door met machientjes van DNA het

broddelwerk van God te perfectioneren' [28]. Naast onnodig godslasterlijk, is deze bewering een uiting van een ongebreideld vertrouwen in de techniek. In de taaie werkelijkheid moeten we maar zien in hoeverre wij de moleculaire machientjes van de nano-bio-wereld zullen kunnen begrijpen, beheersen, en gebruiken tot welzijn voor mens en maatschappij.

Naast mogelijke maatschappelijke toepassingen, verwacht ik dat mijn onderzoek toch voornamelijk zal leiden tot meer kennis, ofwel tot een beter begrip van de werking van biologische processen op het allerkleinste niveau. Want, zoals ik aangaf in het begin van mijn verhaal, het is toch in eerste instantie de verwondering die mijn motivatie is voor wetenschappelijk onderzoek. De TU Delft heeft de ambitie om een topuniversiteit te zijn met een plaats bij de top vijf op wereldschaal. Ik ondersteun dit streven van harte en ben het met het college van bestuur eens dat fundamenteel onderzoek een prominente plaats moet hebben binnen zo'n academische instelling.

Dank dank dank...

Ik wil eindigen met een dankwoord. Ik dank het College van Bestuur dat mij benoemd heeft als hoogleraar. Met name wil ik de voorzitter van het college, Nico de Voogd, bedanken voor zijn support bij het opzetten van de nieuwe leerstoel Moleculaire Biofysica. Op facultair niveau hebben Karel Luyben, decaan van de faculteit Technische Natuurwetenschappen, en Ted Young, voorzitter van de Technische Natuurkunde afdeling, zich zeer ingespannen om deze leerstoel te formeren. Ik dank hen voor het grote vertrouwen dat ze in mij stellen, en ik hoop dit waar te maken.

Ik heb veel te danken aan de vroege leermeesters die mij ingeleid hebben in het handwerk van de wetenschapsbeoefening: Ben Dikken, Toine Arts, en Harold de Wijn. Ik heb nog meer te danken aan mijn huidige leermeester, Hans Mooij. Vanwege de aantrekkingskracht van zijn onderzoek kwam ik in 1993 naar Delft toe. In de afgelopen zeven jaar ben ik diep onder de indruk geraakt van Hans zijn stijl als wetenschapper, van de grote openheid voor vernieuwing, en de leiderschapsstijl waarbij ik alle ruimte kreeg. Ik heb hier heel veel van geleerd en hoop dit na te volgen nu ik zelf groepsleider ben geworden.

Ik heb reeds betoogd dat wetenschap mensenwerk is. Ik bedank alle leden van de Quantum Transport groep voor de geweldige sfeer in de afgelopen jaren. Ik hoop samen met alle leden van de nieuwe groep Moleculaire Biofysica dezelfde kwaliteit te realiseren, zowel in wetenschappelijke ambiance als in de onderlinge sfeer. Ik hoop en verwacht dat de band met QT hecht zal blijven. Ik bedankt ook de andere collega's van de afdeling Technische Natuurkunde, DIMES, en het Kluyver laboratorium. Een speciaal woord is wellicht gepast

voor mijn collega Leo Kouwenhoven. Wij zijn van dezelfde generatie, zijn vanuit dezelfde groep op het zelfde moment hoogleraar geworden, en hebben beide gekozen om in Delft te blijven. Met ons onderzoek in quantum transport c.q. moleculaire biofysica zullen onze wegen wat minder vaak kruisen maar toch nog heel geregeld. Ik wens je veel succes en zie uit naar een vruchtbare wederzijdse aanvulling in ons beider onderzoek.

Ik bedank ook hen die mij persoonlijk het dierbaarst zijn: Mijn ouders die mij alle ruimte boden om te gaan studeren wat ik leuk vond. Gerda, Niek, Lianne, en Leonieke die mij dagelijks doen beseffen dat het belang van al die wetenschap maar heel heel relatief is. Ik blijf daarom proberen om mijn prioriteit voor hen ook beter om te zetten in werkelijke tijd voor hen.

In deze oratie heb ik gepoogd u deelgenoot te maken van het grootse van het kleine. De verwondering over de ontzagwekkende nano-wereld van biomoleculaire systemen kan mij alleen maar brengen tot een diep ontzag voor de Schepper die dit alles uitgedacht en gemaakt heeft. Ofwel, in de drieduizend-jaar oude woorden van David, dichter en koning van Israel: 'Mijn lichaam werd door U geweven. Ik wil U loven, omdat ik verbazend wonderbaar gevormd ben. Wonderbaar zijn Uw werken, en ik erken dit van ganser harte' [29].

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Geciteerd in Ref. 2b
2. A. van den Beukel, *De dingen hebben hun geheim, gedachten over natuurkunde, mens en God* (Ten Have, 1990); A. van den Beukel, *Met andere ogen, over wetenschap en het zoeken naar zin* (Ten Have, 1994)
3. De originele samples van Antoni van Leeuwenhoek zijn enkele eeuwen bewaard gebleven en recent opnieuw afgebeeld. Voor een recent overzicht zie <http://www.sciences.demon.co.uk/wav-spg.htm>
4. J. Horgan, *The end of science, facing the limits of knowledge in the twilight of the scientific age* (Addison-Wesley Publ, 1996)
5. J. R. Maddox, *What remains to be discovered, mapping the secrets of the universe, the origins of life, and the future of the human race* (Touchstone, 1998)
6. H. F. Schaeffer III, *Scientists and their Gods*, zie <http://leaderu.com/offices/schaefer/docs/scientists.html>
7. R. Hooykaas, *Geschiedenis der natuurwetenschappen* (Bohn, Scheltema, Holkema, 1972)
8. A. ten Wolde (Ed.), *Nanotechnologie, towards a molecular construction kit* (St. Toekomstbeeld der Techniek, 1998); M. Rocco (ed), *Nanotechnology, a revolution in the making*, (Interagency Working Group on Nano Science, Engineering and Technology, 1999)
9. R. Wiesendanger, *Scanning Probe Microscopy and Spectroscopy* (Cambridge Univ. Press, 1994)
10. W. J. Clinton, 2000 State of the Union Address
11. D. M. Eigler, E. K. Schweizer, *Nature* 344, 524 (1990); zie <http://www.almaden.ibm.com/vis/stm/gallery.html>
12. S. Iijima, *Nature* 354, 56 (1991)
13. C. Dekker, *Physics Today* 52 (5), p. 22-28 (May 1999)
14. From <http://cnst.rice.edu/pics.html>
15. C. Darwin, *The origin of species, by means of natural selection, or, the preservation of flavoured races in the struggle for life* (Murray, 1859)
16. Uit Ref. 27a

17. N. Eldridge and S. J. Gould, in *Models in Paleobiology* by T. J. M. Schopf and W. H. Freeman (Eds.) (Freeman, 1972); See also, S. J. Gould and N. Eldridge, *Nature* 366, 223 (1993)
18. M. Denton, *Evolution: a theory in crisis* (Burnett, 1985); M. J. Behe, *Darwin's black box, the biochemical challenge to evolution* (Free Press, 1996); P. E. Johnson, *Darwin on trial* (Intervarsity Press, 1991)
19. R. Dawkins, *The blind watchmaker* (Longmans, 1986)
20. Van <http://www.biophysik.physik.uni-muenchen.de/>
21. E. Braun, Y. Eichen, U. Sivan and G. Ben Yoseph, *Nature*, 391, 775 (1998)
22. C. Dekker, E. Braun, U. Sivan, unpublished.
23. R. K. Soong et al, *Science* 290, 1555 (2000) en <http://falcon.aben.cornell.edu>
24. Uit Ref. 27a.
25. Uit Ref. 27b
26. H. Noji, R. Yashuda, M. Yoshida, and K. Kinosita jr, *Nature*, 386, 299 (1997); zie ook <http://www.res.titech.ac.jp/seibutu/nature/f1rotate.html>
27. D. Voet and J. G. Voet, *Biochemistry* (Wiley, 1995); H. Lodish, A. Berk; S. L. Zipursky, P. Matsudaira, D. Baltimore and J. Darnell, *Molecular cell biology* (Freeman, 2000); B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and J. D. Watson, *Molecular biology of the cell* (Garland, 1994)
28. H. Klomp, *Een piepkleine schepping*, *Intermediair* 43, p.113, 26 oktober 2000
29. Psalm 139, vers 13b-14, vertaling Het Boek (vers 13b) en Leidse vertaling 1912/1994 (vers 14).

