

De appel van Newton

Verkenningen, deel 5

Eerder verschenen in deze reeks:

1. De toekomst van het wiskunde-onderzoek in Nederland
2. Bio-exact. Mondiale trends en nationale positie in biochemie en biofysica
3. De toekomst van de theologie in Nederland
4. Tussen Aarde en Leven. Strategische verkenning van de biogeologie in Nederland

Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
Verkenningcommissie Natuurkunde van Levende Materie

De appel van Newton

Nieuwe mogelijkheden voor natuurkundig onderzoek van levende materie

Amsterdam, 2003

Op het omslag: Hart van het eiwit *photoactive yellow protein*, de lichtreceptor van een bacterie. Het eiwit bevat een blauw licht absorberend pigment, dat na de absorptie van een foton een verandering van de structuur van het eiwit teweeg brengt. Deze structurele verandering leidt uiteindelijk tot een signaal dat de bacterie doet wegzwemmen van het schadelijke blauwe licht.



Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
Postbus 19121, 1000 GC Amsterdam T 020-551 07 00
F 020-620 49 41 E knaw@bureau.knaw.nl, www.knaw.nl

Voor het bestellen van publicaties:
T 020-551 07 80 E edita@bureau.knaw.nl

ISBN 90-6984-394-3

Het papier van deze uitgave voldoet aan  iso-norm 9706 (1994) voor permanent houdbaar papier

© 2003 Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW). Niets uit deze uitgave mag worden verveelvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, via internet of op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de rechthebbende, behoudens de uitzonderingen bij de wet gesteld.

Voorwoord

Wetenschappelijk onderzoek dat plaatsvindt op de raakvlakken van twee of meer disciplines blijkt vaak buitengewoon vruchtbaar. Een verkenning van de mogelijkheden die deze raakvlakken bieden is van belang voor een effectief en samenhangend wetenschapsbeleid. De Raad voor Natuur- en Sterrenkunde van de KNAW heeft om deze reden het voortouw genomen voor een verkenning van het natuurkundig onderzoek aan levend materiaal.

De monodisciplinaire natuurkunde heeft een lange traditie. Over objecten van onderzoek, fundamentele wetmatigheden in de verschijnselen van de onbezielde natuur, bestaat in hoge mate overeenstemming en dat geldt ook voor onderzoeksmethodiek en -instrumentarium. De levenswetenschappen daarentegen zijn veel meer inter- en multidisciplinair van aard en de wijze van aanpak vertoont meer diversiteit. Verschijningsvormen in de levende natuur vertonen een mate van onvoorspelbaarheid die de dode natuur niet kent. Deze aspecten zorgen tezamen voor het uiteenlopen van de onderzoekscultuur in beide wetenschapsgebieden.

Het levenswetenschappelijk onderzoek heeft in het recente verleden tot een explosieve toename van inzicht in de levende natuur geleid. Het einde van deze ontwikkeling is nog lang niet in zicht. Levend materiaal blijkt ook voor fysici interessante vragen op te roepen. Het levenswetenschappelijk onderzoek kan veel

baat hebben bij een verdere verbreding van onderzoeksaanpak met natuurkundige principes en technieken. Natuurkundigen en onderzoekers in de levenswetenschappen hebben bovendien in toenemende mate belangstelling voor onderzoeksvragen die door het combineren van inzichten en technieken uit beide onderzoeksvelden kunnen worden opgelost.

De afstand tussen natuurkundigen en onderzoekers in de levenswetenschappen blijkt echter groot en samenwerking vanuit beide disciplines komt daarom niet zonder meer tot stand. De Verkenningscommissie pleit in dit rapport derhalve voor een aanpak die in de praktijk van het onderzoek het inzicht in elkaars manier van denken en werken doet groeien. Dit rapport gaat in op mogelijkheden voor het bundelen van kennis en inzicht uit de genoemde disciplines. De benadering vanuit de natuurkunde staat daarbij centraal.

Dit verkenningsrapport bevat aanbevelingen voor universiteiten, niet-universitaire onderzoeksinstituten, financiers van wetenschappelijk onderzoek en beleidsmakers. De KNAW hoopt hiermee een bijdrage te leveren aan de groei en bloei van het dynamische terrein van onderzoek aan levende materie.

prof. dr. W.J.M. Levelt
president

Inhoud

Summary 8

Samenvatting 9

1. Inleiding 15

1.1. Aanleiding en achtergrond 15

1.2. Natuurkunde en biologie 16

1.3. Doel van de verkenning 18

1.4. Instellen verkenning, opdracht en werkwijze verkenningscommissie 19

2. Nieuwe onderzoeksthema's van natuurkunde van levende materie in Nederland 23

2.1. Inleiding 23

2.2. Het grensvlak tussen apparatuur en levende materie 24

2.3. De moleculaire oorsprong van eigenschappen van biomaterialen 24

2.4. Statistische fysica van biologische informatie 25

2.5. Biomoleculaire nanotechnologie 26

2.6. Experimentele natuurkunde in levende cellen 26

2.7. Fysische processen aan de basis van elementaire biologische reacties 27

2.8. Dynamica van neuronale netwerken 28

3. Stimulering van interdisciplinair onderzoek 31

3.1. Inleiding 31

3.2. De rol van het onderwijs 32

3.3. Onderzoeksfinanciering 33

3.4. Ontwikkelingen buiten Nederland 35

3.5. 'Nederland in de startblokken' 37

Conclusies en aanbevelingen 39

Literatuur 46

Bijlagen 47

1. Natuurkundige inbreng in levenswetenschappelijk onderzoek 48

2. Samenstelling Verkenningscommissie natuurkunde van levende materie 60

3. Geïnterviewden 11 december 2001 61

4. Programma conferentie 25 april 2002 62

5. Lijst van deelnemers conferentie 25 april 2002 63

6. Vragen aan de Verkenningscommissie 64

7. Wetenschapsbeleid rond natuurkunde van levende materie 65

Lijst met gebruikte afkortingen 67

Summary

Dutch physicists have been interested in living matter for a long time. Physicists were conducting biophysical research in the Netherlands as early as the 1950s. Since then many techniques, concepts and methods of calculation from the world of physics have been incorporated into life sciences research. The flow of knowledge in the reverse direction, however, used to be limited. As far as aspects of the life sciences were covered in physics courses, the primary intention was to illustrate the application of techniques used in physics. Most physicists assumed that using physics techniques to study living systems – however useful – would not lead to interesting new physics findings. This situation has, however, changed radically as a result of various factors. The most important of these are the spectacular developments in molecular biology, the rise of a multiplicity of techniques that make it possible to examine and influence biological systems at microscopic level, and, finally, the rapid advent of numerical simulation techniques. As a result of these developments, physics now has much more to offer to biology, while biology – perhaps for the first time – can influence physics itself.

This foresight study focuses on the challenges the study of living matter offers to physics. In this regard it should be noted that much of the research in question is multidisciplinary in nature. In that sense the role of physics cannot be viewed in isolation from that of related disciplines such as chemistry, mathemat-

Samenvatting

De aandacht van Nederlandse natuurkundigen voor levende materie is niet nieuw. Al in de jaren vijftig werd hier te lande door natuurkundigen biofysisch onderzoek verricht. Sindsdien zijn vele natuurkundige technieken, concepten en rekenmethoden geïntegreerd in levenswetenschappelijk onderzoek. De kennisstroom in omgekeerde richting was echter beperkt. Als al aspecten van de levenswetenschappen werden behandeld in de natuurkundeopleiding, dan was dat vooral bedoeld om de toepassing van fysische technieken te illustreren. De meeste fysici gingen er van uit dat het toepassen van natuurkundige technieken bij de studie van levende systemen, hoe nuttig ook, geen interessante, nieuwe fysica zou kunnen opleveren. Maar deze situatie is als gevolg van een aantal factoren totaal veranderd. De belangrijkste zijn de stormachtige ontwikkelingen in de moleculaire biologie, de ontwikkeling van een veelheid aan fysische technieken waarmee biologische systemen op microscopische schaal kunnen worden bestudeerd en beïnvloed en, tenslotte, de snelle opkomst van numerieke simulatietechnieken. Deze ontwikkelingen hebben tot gevolg dat de natuurkunde veel meer te bieden heeft aan de biologie, en dat de biologie – wellicht voor het eerst – de natuurkunde zelf kan beïnvloeden.

Deze verkenning richt zich op de uitdagingen die de studie van levende materie biedt voor de natuurkunde. Hierbij moet worden opgemerkt dat veel van

ics and computer science. The borderline between these areas and the life sciences has already been explored in previous KNAW foresight studies (*De toekomst van het wiskundeonderzoek in Nederland* and *Bio-Exact*). For this reason the present study concentrates on the role that *physics* can play within the current multidisciplinary developments.

The Foresight Study Committee considers that attention should be paid in science education to the physics of living matter. It should be possible for students to specialise in this subject either by studying physics or the life sciences (in a monodisciplinary sense) or by enrolling in broadly-based (i.e. interdisciplinary) science courses. Courses of this kind can only be introduced in the absence of organisational barriers to parallel education in physics and the life sciences at pre-university (vwo) and university (wo) level.

Cooperation between researchers in physics and life sciences needs to be encouraged by means of interdisciplinary research programmes. Researchers from the disciplines in question must be consulted when it comes to the assessment of research proposals. In order to ensure that researchers genuinely strike out in new directions, long-term financial and organisational support is required. This form of support will be of particular benefit to teams that are familiar with one another's work. In addition, however, it is highly important to create a good seedbed for totally new collaborative projects by accommodating researchers from various participating fields in close proximity to one another – preferably in the same building. The establishment of a separate institute or the modification of organisational structures is not an essential prerequisite. Accommodating research groups within a single building maximises the potential for collaboration with a minimum of organisational overhead.

The Foresight Study Committee concludes that it is both possible and desirable to intensify Dutch research carried out at the interface of physics and the life sciences. The Committee sees particular opportunities for new research in the following areas:

- interface between equipment and living matter
- molecular origin of the behaviour of biomaterials
- statistical physics of biological information
- biomolecular nanotechnology
- experimental physics in living cells
- physical processes underlying elementary biological reactions
- dynamics of neural networks

Ethical issues play an important role in the life sciences, both in how research results are used and in the way in which research is conducted. Apart from ex-

het betreffende onderzoek multidisciplinair van aard is. In die zin kan de rol van de natuurkunde niet los worden gezien van die van verwante vakgebieden zoals chemie, wiskunde en informatica. Het grensgebied tussen deze gebieden en de levenswetenschappen is reeds behandeld in eerdere KNAW-verkenningen (*De toekomst van het wiskundeonderzoek in Nederland* en *Bio-Exact*). De huidige verkenning concentreert zich om die reden op de rol die de *natuurkunde* kan spelen binnen de huidige multidisciplinaire ontwikkelingen.

De Verkenningscommissie is van mening dat in het wetenschappelijk onderwijs aandacht moet worden gegeven aan de natuurkunde van levende materie. Studenten moeten zich zowel via de natuurkunde, de levenswetenschappen (monodisciplinair) als via brede bèta-opleidingen (interdisciplinair) kunnen specialiseren in deze richting. Een dergelijke opleiding is slechts dan te realiseren als er op vwo en wo niveau geen organisatorische barrières bestaan voor het parallel volgen van onderwijs in de natuurkunde en in de levenswetenschappen.

De samenwerking tussen onderzoekers uit de natuurkunde en de levenswetenschappen moet met behulp van interdisciplinaire onderzoeksprogramma's worden bevorderd. Bij de beoordeling van onderzoeksvoorstellen moeten onderzoekers uit de betrokken richtingen worden geraadpleegd. Om te bevorderen dat werkelijk nieuwe onderzoeksrichtingen worden ingeslagen, verdient financiële en organisatorische steun voor langere termijn de voorkeur. Deze vorm van steun zal vooral ten goede komen aan teams die goed op de hoogte zijn van elkaars activiteiten. Daarnaast is het echter van groot belang een goede voedingsbodem te creëren voor geheel nieuwe samenwerkingsprojecten. Dat kan door onderzoekers uit verschillende participerende gebieden in elkaars directe nabijheid en bij voorkeur in hetzelfde gebouw te huisvesten. Het oprichten van een afzonderlijk instituut of het wijzigen van organisatievormen is daarvoor in eerste instantie niet noodzakelijk. Door onderzoeksgroepen in één gebouw te huisvesten worden de mogelijkheden voor samenwerking gemaximaliseerd met een minimum aan organisatorische overhead.

De Verkenningscommissie is tot de conclusie gekomen dat een versterking van het Nederlandse onderzoek op het grensvlak van natuurkunde en levenswetenschappen zowel wenselijk als mogelijk is. De Commissie ziet met name mogelijkheden voor nieuw onderzoek op de volgende thema's:

- grensvlak tussen apparatuur en levende materie
- moleculaire oorsprong van het gedrag van biomaterialen
- statistische fysica van biologische informatie
- biomoleculaire nanotechnologie
- experimentele fysica in levende cellen

ceptions in the application of physics, physics research is far removed from any potential negative consequences for human beings and animals. Hence, ethical issues play a small role in physics research. When it comes to physics research into living matter, physicists will therefore need to pay greater attention than customary to potential negative consequences of research and its applications for human beings and society.

- fysische processen aan de basis van elementaire biologische reacties
- dynamica van neurale netwerken

Ethische vraagstukken spelen in de levenswetenschappen een belangrijke rol. Dat geldt zowel voor de toepassing van onderzoeksresultaten als voor de uitvoering van het onderzoek. Behoudens uitzonderingen in de toepassing van natuurkundige kennis, staat de natuurkundige onderzoekspraktijk veraf van mogelijke nadelige gevolgen voor mens en dier. Ethische kwesties spelen daarom bij natuurkundig onderzoek een beperkte rol. In het natuurkundige onderzoek van levende materie zullen natuurkundigen daarom, meer dan zij gewend zijn, aandacht moeten schenken aan mogelijke gevolgen van (toepassingen van) het onderzoek voor mens en maatschappij.

1. Inleiding

1.1. Aanleiding en achtergrond

De verkenning van natuurkundige thema's in het brede veld van levenswetenschappelijk onderzoek staat niet op zich zelf. Zij past in een tendens van toenemende groei van interdisciplinaire onderzoeksrichtingen. Nieuwe takken van wetenschappelijk onderzoek komen tot ontwikkeling op raakvlakken van bestaande disciplines. De ontwikkeling van de biofysica in de afgelopen zeventig jaar is hiervan een goed voorbeeld. Recente ontwikkelingen in zowel de natuurkunde als de levenswetenschappen hebben echter internationaal geleid tot een versnelde groei en verbreding van de mogelijkheden voor natuurkundig onderzoek van levende materie. In de natuurkunde zijn daarvoor twee aanleidingen aan te wijzen. Ten eerste zijn de mogelijkheden voor modellering van processen enorm toegenomen. Ten tweede bieden de ontwikkelingen in de nanowetenschappen¹ geheel nieuwe mogelijkheden voor het bestuderen en beïnvloeden van biologische systemen op nanometerschaal. Complementair hieraan zijn recente ontwikkelingen in de biologie die ertoe geleid hebben dat van steeds meer bi-

¹ FOM-notitie *Ontwikkelingen rond nanowetenschappen en nanotechnologie*, p. 5. Onder nanowetenschappen wordt verstaan: natuur- en exact wetenschappelijk onderzoek naar structuren en eigenschappen op atomaire of moleculaire schaal die van invloed zijn op (macroscopische) eigenschappen van systemen.

ologische processen in detail bekend is welke moleculen erbij betrokken zijn. Vaak kunnen deze moleculen naar believen worden gemodificeerd. Het gevolg van deze ontwikkelingen is dat het in toenemende mate mogelijk is om uiterst complexe biologische processen nauwkeurig te beheersen, met natuurkundige technieken te bestuderen en met natuurkundige modellen te begrijpen. Dit betekent dat er vele mogelijkheden liggen voor het toepassen van nieuwe fysische technieken bij het onderzoek van levensprocessen. Ook kunnen technieken uit de levenswetenschappen worden toegepast bij het vervaardigen van geheel nieuwe klassen van materialen en systemen met eigenschappen die voor fysici interessant zijn.

1.2. Natuurkunde en biologie

De verkenning beoogt gebieden aan te geven waarop natuurkundigen en biologen kunnen samenwerken en waarop deze samenwerking in Nederland gestimuleerd zou moeten worden. De termen ‘natuurkundige’ en ‘bioloog’ staan in dit verband voor de inbreng (en niet de opleiding) van de verschillende onderzoekspartners. ‘Biologen’ zijn, in deze context, deskundig op het gebied van het levende organisme en van de technieken (ook fysische) die gebruikt worden om levensprocessen te bestuderen en te beïnvloeden. De inbreng van ‘natuurkundigen’ kan bestaan uit kennis van fysische processen, de toepassing van natuurkundige principes om verschijnselen te beschrijven en te verklaren en het ontwikkelen van nieuwe meettechnieken die van belang zijn voor het bestuderen van levensprocessen, het ontwikkelen van theoretische en/of numerieke modellen die gebruikt kunnen worden bij het analyseren, beschrijven of voorspellen van bepaalde aspecten van levensprocessen en het toepassen van inzichten verkregen uit de studie van levende systemen bij het ontwikkelen van nieuwe materialen of nieuwe *devices*.

De natuurkunde is gericht op het opsporen en formuleren van de fundamentele wetmatigheden in de verschijnselen van de onbezielde natuur, en tot het verklaren van de verschijningsvormen van materie en energie uit die wetten.

Natuurkunde in Nederland: overzicht en vooruitzicht, Verkenningcommissie Natuurkundig Onderzoek, 1984.

Biologisch onderzoek is (natuur-)wetenschappelijk onderzoek aan objecten uit de levende natuur, omvattende bouw en functie van organismen, hun ontstaanswijze en de relaties tussen organismen en hun levende (biotische) en dode (a-biotische) omgeving.

Biologie: het leven centraal, KNAW, 1997.

Bij een dergelijke samenwerking brengen beide partijen hun eigen expertise in. Het is daarom van belang een aantal belangrijke verschillen tussen beide disciplines in ogenschouw te nemen. Deze verschillen kunnen verklaren waarom samenwerking soms minder voorspoedig verloopt en hoe deze kan worden verbeterd. Biologisch onderzoek richt zich op het vergaren van kennis van en inzicht in de structuur, organisatie en werking van *levende* organismen en systemen. De biologie heeft een belangrijke beschrijvende component. Biologische theorievorming leidt tot zowel kwantitatieve als kwalitatieve, generaliseerbare uitspraken en verklaart verschijningsvormen mede op grond van evolutionaire- en ontwikkelingsaspecten. Natuurkundig onderzoek is gericht op het formuleren van theorieën in kwantitatieve termen om een veelheid aan verschijnselen onder verschillende omstandigheden te beschrijven. De ontwikkeling van nieuwe concepten en (numerieke) modellen speelt daarbij een zeer belangrijke rol. De wiskunde vormt de belangrijkste taal waarin natuurkundige kennis wordt geformuleerd. In de natuurkunde geldt reductionisme als een belangrijk doel. In de biologie zou een vergelijkbaar streven naar reductie absurd zijn. Onderzoek waarin gebruik wordt gemaakt van beide benaderingswijzen kan een grote bijdrage leveren aan het vergroten van het inzicht in levende materie en levensprocessen. Voor deze beoogde combinatie van methoden en inzichten is een inspanning vereist.

Het initiatief voor deze verkenning komt uit de natuurkunde. De verkenning zou inzicht moeten bieden aan fysici en aan onderzoekers in de levenswetenschappen. Er bestaat hier behoefte aan een inventarisatie van ontwikkelingen in natuurkundig onderzoek die het onderzoek in de levenswetenschappen kunnen stimuleren. Tegelijkertijd is het voor natuurkundigen wenselijk belangrijke ontwikkelingen in de levenswetenschappen te identificeren die inspirerend kunnen werken voor natuurkundig onderzoek.

In de verkenning is onderscheid gemaakt tussen de ontwikkeling van nieuwe methodieken en het gebruik daarvan. De commissie onderstreept het belang van het toepassen van bestaande natuurkundige methoden bij de bestudering van levende systemen. Op tal van plaatsen bestuderen biologen, fysisch-chemici, biofysici, natuurkundigen, wiskundigen en informatici een veelheid aan

Onder 'levenswetenschappen' wordt hier verstaan biologie, medische biologie, biochemie en geneeskunde.

Met 'exacte wetenschappen' worden in dit rapport aangeduid: wiskunde, sterrenkunde, informatica en natuurkunde.

Gebiedsindeling NWO-Exacte Wetenschappen

levenswetenschappelijke problemen. In deze verkenning komt dit onderzoek niet integraal aan de orde. Centraal staan nieuwe ontwikkelingen die een extra inspanning van de natuurkunde vergen en een breed overzicht van natuurkunde en levenswetenschappen vereisen. Intensieve samenwerking tussen onderzoekers met verschillende achtergronden is daarom van groot belang. Parallele ontwikkelingen spelen natuurlijk ook een rol in de chemie, wiskunde en informatica. De taak van de huidige verkenning is echter om te komen tot aanbevelingen die de natuurkunde betreffen. De ontwikkelingen in aanpalende gebieden komen in deze verkenning slechts aan de orde wanneer zij consequenties hebben voor de keuzes die binnen de natuurkunde moeten worden gemaakt.

Dit rapport richt zich op dat deel van de natuurkunde dat inspiratie put uit de biologie en dat kan bijdragen aan een verhoogd begrip van levende materie en levensprocessen. Het rapport behandelt de natuurkunde die toegevoegde waarde heeft voor de biologie door het ophelderden van de fysische mechanismen die ten grondslag liggen aan levensprocessen en die nieuwe methoden levert voor experimenteel onderzoek. Computers en rekenmodellen zullen een belangrijke rol spelen in de natuurkunde van levende materie. Door de vooruitgang in computercapaciteit en rekensnelheid zal deze rol in de toekomst nog belangrijker worden. De toename van de reken capaciteit zal echter niet voldoende zijn om het collectieve gedrag van zelfs de meest eenvoudige biologische processen op atomair niveau te simuleren. De ontwikkeling van meer hiërarchische rekenmodellen is daarom een belangrijk onderzoeksthema. In het wetenschappelijk onderwijs zal meer nadruk moeten komen te liggen op het gebruik van computers om fysische problemen met een biologische context op te lossen.

1.3. Doel van de verkenning

Het natuurkundig onderzoek van levende materie en systemen is gericht op het doorgronden van de werkingsmechanismen van biologische verschijnselen. De fysische wetmatigheden die hieraan ten grondslag liggen worden opgespoord en deze verschijnselen worden in termen van natuurkundige modellen beschreven. Het onderwerp van de verkenning bestaat zowel uit het natuurkundig onderzoek dat geïnspireerd is door levende materie en systemen als het natuurkundig onderzoek dat tot wezenlijk nieuwe inzichten in de levenswetenschappen kan leiden. Ook de uit dit onderzoek voortvloeiende ontwikkeling van fundamenteel nieuwe fysische technieken hoort tot het aandachtsveld van de verkenning.

De verkenning heeft als doel gebieden van en ontwikkelingen in levenswetenschappelijk onderzoek te identificeren, waarin de inbreng van natuurkunde van belang is, of die als inspiratiebron kunnen dienen voor nieuwe richtingen in het natuurkundig onderzoek. Het gaat eveneens om ontwikkelingen in de

natuurkunde die van nut kunnen zijn voor levenswetenschappelijk onderzoek en die tegelijkertijd vanuit natuurkundig oogpunt interessant zijn. De fysische principes die ten grondslag liggen aan specifieke biologische processen, zijn vaak niet doorgrond. Ook al zijn de fysische basiswetten van de (quantum)mechanica van toepassing op biologische systemen, een dergelijk elementair beschrijvingsniveau is volstrekt inadequaats om inzicht te geven in de fysische organisatie- en werkingsprincipes van levende systemen. De verkenning kan richtingen aanwijzen voor veelbelovend onderzoek naar fysisch-mathematische modellen en voor technisch onderzoek gericht op de ontwikkeling van nieuwe fysische meetmethoden. Deze ontwikkeling van nieuwe natuurkundige methoden kan bijdragen aan levenswetenschappelijk onderzoek. In de andere richting kan toepassing van kennis uit de levenswetenschappen tot interessant natuurkundig of technologisch onderzoek leiden aan nieuwe materialen. De verkenning kan er toe bijdragen dat onderzoeksthema's worden geïdentificeerd die in samenwerking vanuit de natuurkunde en de levenswetenschappen kunnen worden aangepakt.

De verkenning richt zich op het identificeren van veelbelovend biofysisch, medisch fysisch en nanofysisch onderzoek dat mogelijk wordt dankzij en geïnspireerd is door recente ontwikkelingen in de betrokken disciplines. Veel van deze nieuwe ontwikkelingen bij de studie van levensprocessen doen zich voor op moleculair en cellulair niveau. Echter, ook bij de studie van hogere aggregatieniveaus (bijv. organen) moeten de toepassingsmogelijkheden van nieuwe fysische meet- en modelleertechnieken worden verkend.

1.4. Instellen verkenning, opdracht en werkwijze verkenningcommissie

Naar aanleiding van de genoemde ontwikkelingen in het onderzoek en aansluitend bij beleidsvoornemens van relevante organisaties heeft de Raad voor Natuur- en Sterrenkunde (RNS) van de KNAW het voorstel gedaan een voorstudie te doen naar de mogelijkheden van een verkenning van onderzoek op het raakvlak van de natuurkunde en de levenswetenschappen. In het voorjaar van 2001 heeft het bestuur van de KNAW daarvoor een werkgroep ingesteld onder leiding van prof. dr. D. Frenkel. In haar rapport stelt de Werkgroep-Frenkel dat een verkenning mogelijkheden en inzichten zal identificeren die als inspiratie kunnen dienen voor natuurkundig onderzoek. Ook kunnen gebieden worden aangegeven waarin de natuurkunde kan bijdragen aan het oplossen van vraagstukken over levende materie en levensprocessen. De werkgroep wijst op het toenemende gebruik van fysische technieken bij het beantwoorden van biologische of medisch-wetenschappelijke vraagstellingen en adviseert aandacht te besteden aan de mogelijke bijdrage van de natuurkunde aan onderzoek op micro-, meso- en macroscopische

schaal. Tot slot zal de verkenning de implicaties van deze ontwikkeling voor de natuurkundige onderzoeksagenda moeten aangeven. Uit de aandacht die in een verkenning van natuurkundig onderzoek van levende materie uitgaat naar de natuurkunde mag niet worden afgeleid dat met natuurkundig onderzoek alleen het inzicht in levensprocessen kan worden vergroot. Daarvoor is een multidisciplinaire aanpak absoluut noodzakelijk. Naar aanleiding van het voorstel van de RNS en op grond van de uitkomsten van de voorstudie van de Werkgroep-Frenkel heeft het KNAW-bestuur de Verkenning natuurkunde van levende materie ingesteld.

De Verkenningcommissie (vc) kende de volgende samenstelling: prof. dr. D. Frenkel, voorzitter, prof. dr. C.W.J. Beenakker, prof. dr. R. van Grondelle, prof. dr. F.H. Lopes da Silva, prof. dr. ir. J.E. Mooij, prof. dr. G.Th. Robillard, prof. dr. E.J.J. van Zoelen. De commissie is vanuit het bureau van de KNAW ondersteund door J.D. Schiereck. Mevrouw E.R. Thole heeft aanvullende onderzoeks- en redactiewerkzaamheden verricht voor de vc.

De Verkenningcommissie had als opdracht het uitvoeren van een wetenschapsverkenning op het gebied van de natuurkunde van levende materie, resulterend in concrete aanbevelingen aan overheid, andere sponsors, universiteiten en onderzoekinstellingen. De verkenning diende te zijn gericht op wetenschapsintrinsieke ontwikkelingen en zij zou onder meer aandacht moeten schenken aan ontwikkelingen in de natuurkunde die bij kunnen dragen aan het inzicht in levende materie en levensprocessen (zie bijlage 6: Vragen aan de Verkenningcommissie).

Deze verkenning past in een programma van KNAW-wetenschapsverkenningen. Deze verschillen van de verkenningen die de OCV en meer recent de AWT hebben uitgevoerd aangezien de verkenningen van OCV en AWT veel aandacht besteden aan de 'vraagzijde' van wetenschapsontwikkelingen.

De verkenning van natuurkundig onderzoek van levende materie staat niet op zich. In het recente verleden heeft dit onderzoek van verschillende zijden aandacht gekregen. In bijlage 7 wordt kort ingegaan op documenten waarin natuurkunde van levende materie een rol speelt.

De Verkenningcommissie heeft afzonderlijke gestructureerde open interviews gehouden met tien onderzoeksleiders. Bij de keuze van de geïnterviewden is een spreiding nagestreefd over de verschillende relevante (sub)disciplines van de natuur- en levenswetenschappen. De Verkenningcommissie heeft vervolgens een aantal onderzoeksleiders uitgenodigd hun visie over een deelgebied van het terrein van de natuurkunde van levende materie in een korte notitie uiteen te zetten. Deze notities zijn, tezamen met een aantal stellingen, via het internet

bekend gemaakt, waarbij de mogelijkheid werd geboden commentaar te geven op de notities of de stellingen. Daarna is op 25 april 2002 een conferentie georganiseerd waarin zes onderzoeksleders uit Nederland en daarbuiten hun commentaar hebben geleverd op de concept-visie van de vc. De deelnemers hebben commentaar kunnen leveren op de gedachten van de vc en de reacties van de inleiders. Concepten van het verkenningsrapport zijn voorgelegd aan de adviesraden van de KNAW op het gebied van de natuur-, exacte en levenswetenschappen en aan de besturen van FOM en NWO-Exacte Wetenschappen.

2. Nieuwe onderzoeksthema's van natuurkunde van levende materie in Nederland

2.1. Inleiding

De onderverdeling van de natuurwetenschappen in disciplines wordt bepaald door de mate waarin verschillende onderzoeksgebieden 'nuttig' kunnen samenwerken. De samenwerking tussen de natuurkunde en de wiskunde stamt uit de tijd van Galileï en Newton, die aantoonde dat fysische verschijnselen beschreven kunnen worden met wiskundige formules. In de negentiende eeuw leidde het uitwerken van de 'atoomhypothese' – later overgegaan in de quantummechanica – tot de geboorte van de chemische fysica. In de tweede helft van de twintigste eeuw is de biochemie ontstaan op het raakvlak tussen biologie en scheikunde en de biofysica tussen biologie en natuurkunde. Deze twee vakgebieden hebben een nieuwe impuls gekregen dankzij de vooruitgang die is geboekt in de moleculaire biologie. Dit heeft binnen de levenswetenschappen geresulteerd in toegenomen belangstelling voor de moleculaire basis van leven. Van deze ontwikkelingen heeft de biochemie het meest geprofiteerd; dit gebied heeft een enorme groei doorgemaakt. In de afgelopen tien jaar zijn er echter tussen natuurkunde en levenswetenschappen nieuwe contactpunten ontstaan. Hier vindt een sterke toename plaats van wetenschappelijke activiteiten.

De Verkenningcommissie heeft een aantal specifieke richtingen geïdentificeerd in het onderzoek op het raakvlak van natuurkunde en levenswetenschappen die in wetenschappelijke zin veelbelovend lijken en versterking behoeven. De stimulering van het onderzoek in de natuurkunde van levende materie kan langs de lijnen van deze thema's worden bepaald.

2.2. Het grensvlak tussen apparatuur en levende materie

Nieuwe technieken bieden mogelijkheden om processen in levend materiaal te beïnvloeden op (sub)cellulair niveau. Met behulp van fysische en chemische signalen kunnen specifieke reacties in levende materie worden geïnduceerd. Met behulp van uitgebreide waarnemingstechnieken, manipulatie met behulp van apparaten en met behulp van functionele afbeelding van organen kan inzicht worden verworven in levend materiaal en levensprocessen. Detectie en beïnvloeding van fysische en chemische activiteit in levend materiaal speelt ook een rol bij het onderzoek naar de werking van zintuigen en naar terugkoppelingsmechanismen in levende organismen.

Momenteel worden in Nederland structuren voor het onderzoek in de nanotechnologie en bionanotechnologie ontwikkeld. Een onderdeel van deze onderzoeksvelden is het vervaardigen van nieuwe materialen op nanometerschaal die via interne of externe signalen hun functies kunnen uitoefenen. Dit is een geheel nieuwe werkveld waarin het onderscheid tussen mens en machine niet meer zichtbaar is en nagenoeg irrelevant wordt. Men kan daarbij denken aan de ontwikkeling van mogelijkheden om mechanismen voor signaaloverdracht in de mens te vervangen, versterken of omzeilen wanneer die van nature of als gevolg van aandoeningen niet goed functioneren, of aan het ontwerpen van intelligente *in vivo* diagnostica om afwijkingen op te sporen en beslissingen te nemen over de afgifte van medicamenten. De wetenschappelijke uitdagingen en de maatschappelijke betekenis van deze ontwikkelingen zijn van een bijna ongekende omvang.

2.3. De moleculaire oorsprong van eigenschappen van biomaterialen

Onderzoek kan bijdragen aan inzicht in de microscopische factoren die leiden tot het unieke collectieve gedrag van grote aantallen verschillende (bio)moleculen in levende cellen. Dit onderzoek is gericht op het vinden van antwoorden op de volgende vragen:

- Welke principes bepalen de organisatie van levende systemen in ruimte en tijd?
- Wat is de moleculaire oorsprong van unieke fysische eigenschappen van het inter- en intracellulaire medium?

Er is een goede reden om juist in Nederland aandacht te besteden aan het collectieve gedrag van grote aantallen biomoleculen. Dergelijk onderzoek benut de expertise binnen de Nederlandse fysica en chemie, op het gebied van zelforganisatie in colloïden, polymeren en membranen. Ook vanuit de levenswetenschappen wordt gewerkt aan aspecten van dit onderwerp (bijvoorbeeld in de context van *protein crowding* en de studie aan domeinvorming van membraaneiwitten). Tenslotte maakt dergelijk onderzoek gebruik van de Nederlandse expertise op het gebied van structuuronderzoek met geavanceerde *real-space*- en diffractie-technieken. Daarbij kan met name worden gedacht aan STM bij variabele temperatuur of druk, confocale microscopie of NSOM en aan röntgenverstrooiingsexperimenten met behulp van synchrotronstraling. Ook op het gebied van optical tweezers en AFM is in Nederland voldoende expertise aanwezig om onderzoek te doen naar (grote) conglomeraten van bio-moleculen.

2.4. Statistische fysica van biologische informatie

De ontcijfering van het menselijk genoom biedt uitdagende en veelbelovende nieuwe kansen voor theoretisch fysisch onderzoek. Deze kansen zouden in Nederland meer kunnen worden aangegrepen. Dit staat in contrast met de situatie in bijvoorbeeld de VS, waar de theoretische natuurkunde succesvol is gebleken in het leveren van jonge onderzoekers met relevante expertise voor de bio-informatica. De wisselwerking tussen fysici, biologen en informatici zou in Nederland met een onderzoeksprogramma effectief kunnen worden gestimuleerd.

Een aantrekkelijk onderzoeksprogramma voor de natuurkunde zou ook onderzoek aan de dynamica van eiwitten, neurale en biochemische netwerken dienen te omvatten. Het overkoepelende thema van zo'n programma kan bestaan uit een zoektocht naar een natuurkundig begrip van de wijze van informatieopslag en verwerking in de biologie.

Een beperking tot de bio-informatica in de strikte zin is daarbij ongewenst, omdat dan fysische inzichten en methodieken die van groot belang zijn voor onderzoeksvragen in dit terrein, niet zouden worden ontwikkeld. Ook de verwerving, opslag en verwerking van informatie of stimuli in levende organismen kunnen onderwerp van onderzoek zijn voor natuurkundigen en biologen gezamenlijk.

Aan dit bij uitstek interdisciplinaire onderzoek kan de Nederlandse natuurkunde een belangrijke bijdrage leveren om de volgende redenen. Ten eerste staat de Nederlandse statistische fysica internationaal hoog aangeschreven. Daarnaast is deze discipline goed in staat gebleken om in te spelen op belangrijke wetenschappelijke ontwikkelingen op grensgebieden van de natuurkunde zoals de studie van granulaire media, zachte materie en, in toenemende mate, statistisch

fysisch onderzoek van levende materie. Het belang van de analyse van genetische informatie voor de levenswetenschappen hoeft nauwelijks te worden onderstreept. Maar ook neurale en metabole netwerken vormen een actief gebied van onderzoek binnen de Nederlandse levenswetenschappen. Hierbij komt de nadruk steeds meer te liggen bij een geïntegreerde, 'systeembioïologische' aanpak van levensprocessen.

2.5. Biomoleculaire nanotechnologie

Tot de biomoleculaire nanotechnologie behoort de kunstmatige manipulatie van (delen van) biomoleculen. Deze manipulatie kan zijn gericht op het onderzoek aan structuur, elasticiteit, elektrische eigenschappen van en krachten tussen biomoleculen. Daardoor kan inzicht worden verkregen in de functies van moleculen of de interactie tussen moleculen in levend materiaal. Biomoleculaire nanotechnologie kan ook zijn gericht op het met behulp van biologische processen vervaardigen van nieuwe materialen.

Nanotechnologie zal een belangrijke rol zal spelen in natuurkundig onderzoek van de levende materie. Immers, de structuren en processen die ten grondslag liggen aan de werking van levende systemen, spelen zich af op een schaal van nanometers tot micrometers. Een cel is een prachtig voorbeeld van *nano technology in action*. Er is behoefte aan fysische manipulatietechnieken die werken op een schaal van nanometers tot microns om levensprocessen te beïnvloeden. Nederland heeft, wat dit betreft, een zeer gunstige uitgangspositie. Op het gebied van de moleculaire nanotechnologie (*single molecule devices*) lopen Nederlandse groepen internationaal vooraan. Dit geldt evenzeer op het gebied van geavanceerde *scanning probe* technieken (STM, AFM, NSOM). De wenselijke integratie van nanotechnologie en moleculaire biofysica vindt nu reeds plaats. Ook liggen er in Nederland grote mogelijkheden voor de complementaire ontwikkeling: het toepassen van biologische processen om te komen tot op nanoschaal gestructureerde materialen met interessante fysische eigenschappen.

2.6. Experimentele natuurkunde in levende cellen

De cel kan worden beschouwd als de kleinste eenheid van levende materie. Door de ontwikkeling van nieuwe fysische technieken is het de laatste jaren mogelijk geworden op niveau van een enkele cel biologisch belangrijke processen te volgen in levende cellen. Al geruime tijd worden daarvoor electrofysiologische technieken (*patch clamp*, AFM) gebruikt. Dit fysisch onderzoek aan levende cellen heeft de laatste jaren een stormachtige ontwikkeling doorgemaakt, met name door het gebruik van spectroscopische technieken (CLSM, FRAP, FRET, FLIM, etc).

De ontwikkeling van fluorescente probes waarmee het gedrag van specifiek gelabelde moleculen in de cel kan worden gevolgd, heeft hieraan bijgedragen. Dankzij de introductie van fluorescerende membraanlipiden en antilichamen, ion-selectieve fluorescerende probes en *caged second messengers* kan de dynamiek van membraancomponenten en de modulatie van intracellulaire ionconcentraties kwantitatief worden geanalyseerd. Daarnaast is het nu mogelijk om met de recent ontwikkelde technologie fluorescerende GFP-fusie eiwitten recombinant in cellen tot expressie te brengen, de dynamiek van cellulaire componenten te bestuderen en hun interacties met andere componenten te kwantificeren.

Voor de fysica van levende materie ligt er nu de belangrijke uitdaging het gedrag van individuele cellulaire componenten niet alleen kwantitatief te meten, maar ook modelmatig te analyseren. Hoewel elke cel tienduizenden verschillende moleculen bevat, blijken biologische processen op cellulair niveau zich uitstekend voor een dergelijke aanpak te lenen. Hierbij speelt een belangrijke rol dat de diverse genomprojecten in principe inzicht kunnen bieden in het voorkomen van alle componenten in de cel en dat met moleculair biologische technieken hun concentraties op lokale schaal kunnen worden beheerst. De tijd- en lengteschaal waarover thans kan worden gemeten komen overeen met of benaderen de afmetingen van cellen en de snelheid waarmee biologisch processen plaatsvinden. Door de goede infrastructuur in Nederland biedt dit type onderzoek veel mogelijkheden voor geïntegreerd onderzoek tussen biologen, chemici en natuurkundigen, temeer daar Nederlandse onderzoekers op veel van deze terreinen een vooraanstaande positie innemen. Het onderzoek levert veel nieuwe biologische inzichten op en vormt tevens een stimulans voor de verdere ontwikkeling van fysische technieken, het modelleren van niet-lineair gedrag in biologische systemen en het formuleren van nieuwe onderzoeksthema's aan levende materie. Dit onderzoek kan zowel uit nieuwsgierigheid voortkomen als gericht zijn op toepassing bij medisch, veterinair en plantkundig onderzoek.

2.7. Fysische processen aan de basis van elementaire biologische reacties

Leven vereist de zeer specifieke activiteit van enzymen. Vrijwel alle elementaire enzymatische processen vereisen het transport van elektronen, protonen en waterstofatomen, veelal gekoppeld aan specifieke structurele veranderingen in het omringende (eiwit) medium. Nieuwe experimentele en computationele methoden worden ontwikkeld waarmee deze processen in *real time* worden bestudeerd, relevante fysische mechanismen worden opgehelderd en een kwantitatieve beschrijving wordt gegeven van de biologische *transition state*.

Onderzoek naar zeer snel verlopende processen (*ultra fast dynamics*) kan inzicht bieden in de selectiviteit en doelgerichtheid van elementaire processen in levende materie. In deze processen treden overgangstoestanden op in de zeer complexe omgeving van eiwitten. De bewegingsvrijheden van eiwitten zijn in deze overgangstoestanden beperkt, maar zij leiden met een grote mate van selectiviteit en doelgerichtheid tot unieke en adequate katalytische actie. De bestudering van deze processen en de overgangstoestanden daarin vereist de ontwikkeling van nieuwe technieken, zoals opgeloste röntgen- en ultra-snelle (multi-dimensionele) infrarood spectroscopie, en de verdere toepassing van bestaande technieken (zoals NMR-, foto-akoestische- en optische spectroscopie). Zo kan de exacte volgorde van overgangstoestanden in levensprocessen worden beschreven. De combinatie van deze nieuwe technieken met geavanceerde moleculaire dynamische simulaties biedt voor het eerst de mogelijkheid om voor levensprocessen zeer belangrijke reactiemechanismen te begrijpen. De uitdaging bestaat enerzijds uit het zichtbaar maken van de onderlinge positionering van atomen in levend materiaal waarbij een katalytische gebeurtenis met grote efficiëntie kan plaatsvinden en anderzijds uit het begrijpen van het samenspel van krachten en energetica bij dergelijke processen. De mogelijkheid bestaat nu generieke systemen te bestuderen waarin de actie van het onderzochte eiwit bestaat uit de overdracht van elektronen, protonen, H-atomen of hydriden, waarbij de specifieke dynamica van de (geladen) eiwitomgeving van wezenlijk belang is. Dit nieuwe thema sluit bij uitstek aan bij de expertise van zeer goede onderzoeksgroepen in Nederland die onderzoek doen aan de gecondenseerde fase (AMOLF, RUG) en aan biosystemen (UVA, VU, AMOLF, UL).

2.8. Dynamica van neuronale netwerken

Het onderzoek naar hersendynamica van de afgelopen decennia heeft veel inzicht opgeleverd in de biofysica van neuronale membranen en ionkanalen, van synaptische processen en van genetische factoren die de ontwikkeling van zenuwstelsels bepalen. Er gaapt echter nog een enorme kloof tussen kennis op het niveau van één of enkele zenuwcellen, en kennis over de gezamenlijke rol van zenuwcellen in hogere hersenfuncties of cognitieve processen. Het verwerven van electrofysiologische, magnetoencefalografische en metabole/biochemische gegevens met behulp van positron emissie tomografie (PET) of functionele magnetische resonantie (fMRI) over hersenactiviteit bij de mens heeft nieuwe aanknopingspunten opgeleverd voor onderzoek naar cognitieve processen. Dit onderzoek heeft een vlucht kunnen nemen dankzij de ontwikkeling van moderne beeldverwerkings-technieken. In dit opzicht verrichten Nederlandse onderzoeksgroepen, waarin fysici en onderzoekers in de neurowetenschappen samenwerken, vooraanstaand theoretisch en experimenteel onderzoek.

Het onderzoek naar zintuiglijke processen heeft nieuwe inzichten verschaft in de wijze waarop waarnemingen tot stand komen. Er worden nieuwe theorieën ontwikkeld, gebaseerd op statistische methoden (bijvoorbeeld Bayesiaanse statistiek) en op principes uit de signaalanalyse. Deze zijn reeds toegepast om bewust geselecteerde waarnemingen te voorspellen. Ontwikkelingen in de psychofysica zijn het gevolg van nieuwe theoretische benaderingswijzen en van de vooruitgang in de fysiologie/biofysica van zintuigen en van de hersenprocessen die aan perceptie ten grondslag liggen. Interessante nieuwe uitdagingen liggen op het gebied van de ontwikkeling van kunstmatige zintuigen voor toepassing in de geneeskunde en de robotica.

In de huidige neurowetenschappen convergeert de moderne perceptiefysica met onderzoek naar de dynamica van hersencellen en neuronale netwerken. Het is in dit verband belangrijk kennis te ontwikkelen van de complexe neuronale netwerken die ten grondslag liggen aan cognitieve functies. Hiervoor is de samenwerking van wiskundigen, informatici, fysici en onderzoekers in de neurowetenschappen van groot belang. Dit geldt in het bijzonder voor de ontwikkeling van nieuwe wiskundige modellen op basis van de theorie van de niet-lineaire dynamica, waarin in Nederland pionierswerk is verricht. Computationale neurowetenschappen hebben een belangrijke taak bij het onderzoek naar de relatie tussen de microscopische en macroscopische functionele organisatie van de hersenen.

3. Stimulering van interdisciplinair onderzoek

3.1. Inleiding

Wetenschappelijk onderzoek in nieuwe richtingen of buiten de algemeen geaccepteerde (disciplinaire) grenzen komt soms moeilijk tot ontwikkeling. Dat heeft te maken met inhoudelijke belemmeringen als de onbekendheid van het nieuwe terrein. Dat leidt tot problemen bij de formulering van onderzoeksvragen, onbekendheid met en experimentele en technische mogelijkheden. Maar ook financieel-organisatorische problemen kunnen een rol spelen, evenals de moeilijkheid aanstaande en jonge onderzoekers in een nieuw vakgebied op te leiden. Op betrekkelijk korte termijn kunnen nieuwe richtingen in onderzoek worden gestimuleerd door het instellen van onderzoeksprogramma's in de tweede geldstroom. Voor de langere termijn zijn de vormgeving van studierichtingen en onderzoekersopleidingen van belang om het onderzoek in vakgebieden te stimuleren of op peil te houden. Een enkele opmerking over onderwijs en financiering van de natuurkunde van levende materie is hier op zijn plaats. Voorts wordt als voorbeeld een aantal initiatieven genoemd die in het buitenland zijn genomen om het onderzoek op het raakvlak van natuurkunde en levenswetenschappen te steunen. Tot slot volgen enkele opmerkingen over de Nederlandse uitgangspositie voor nieuw onderzoek.

3.2. De rol van het onderwijs

Het onderwijs in de natuurkunde van levende materie vraagt om twee redenen aandacht. Ten eerste is de belangstelling van scholieren voor natuur- en exacte wetenschappen al jaren tanende. Ook al is het arbeidsmarktperspectief voor afgestudeerden in deze wetenschappen goed, de diversiteit van functies die men kan vervullen draagt bij aan de onduidelijkheid van het beroepsperspectief en vormt daarom vaak aanleiding om een andere studie te kiezen. Deze negatieve beeldvorming is veel minder van toepassing op de levenswetenschappen. Voor geneeskunde en biologie bestaat veel interesse. Ook nieuwe opleidingen waarin levenswetenschappelijke en technologische kennis wordt gecombineerd, staan in de belangstelling van (aanstaande) studenten. Aandacht in het onderwijs van exacte vakken voor de levenswetenschappen of voor levend materiaal kan er daarom toe bijdragen dat de instroom in de exacte en natuurwetenschappelijke vakken niet verder daalt of zelfs weer gaat toenemen. Ten tweede verschillen de uitgangspunten en werkwijzen in de natuurkunde en in de levenswetenschappen sterk van elkaar. Ten behoeve van het natuurkundige onderzoek van levende materie is het daarom van belang in onderwijsprogramma's voor aanstaande onderzoekers zowel levenswetenschappen als natuurkunde op te nemen. Dat bevordert inzicht in de thema's die in het onderzoek in elk van beide disciplines een rol spelen. Tevens draagt het leren spreken van elkaars taal bij aan begrip voor de cultuur van het onderzoek in elk van beide vakgebieden, natuurkunde en levenswetenschappen.

De AWT stelt vast in zijn rapport *Vitaliteit en Kritische Massa* (1999) dat de instroom in de vakken wiskunde, natuurkunde en scheikunde te laag is om alle thans bestaande opleidingen en onderzoeksfaciliteiten open te houden. De VSNU heeft in reactie op het AWT-rapport een Bachelor-Masterconvenant geschreven waarin de universiteiten afspraken maken over de samenwerking in het onderwijs in de (technische) natuurwetenschappen. De universiteiten streven naar goede doorstroommogelijkheden tussen natuurwetenschappen onderling en tussen natuur- en levenswetenschappen. De VSNU constateert een toenemende behoefte bij studenten aan multidisciplinaire opleidingen en de universiteiten met (technisch) natuurwetenschappelijke opleidingen streven er naar nauw samen te werken om aan deze vraag tegemoet te komen. Voor de werving van studenten en opleiding van onderzoekers in het gebied van natuurkunde van levende materie kan een aanbod van aansluitende bachelors- en mastersopleidingen gunstig zijn wanneer ook de levenswetenschappen in deze samenwerking worden betrokken.

Thans worden al studierichtingen aangeboden met een multidisciplinair karakter. Een groot aantal universiteiten heeft bachelors- en mastersprogram-

ma's voorbereid waarin delen van natuur- en levenswetenschappen zijn verenigd. Onder studenten bestaat betrekkelijk grote belangstelling voor dergelijke opleidingen. Daarbij valt op dat ze vooral aantrekkingskracht hebben op studenten met een biologische of een technische belangstelling. Studenten wier belangstelling in de eerste plaats uitgaat naar de natuurkunde kiezen eerder voor een monodisciplinaire studie. Vanuit natuurkundige en levenswetenschappelijke basisopleidingen moet het mogelijk zijn door te stromen naar een mastersopleiding op het gebied van natuurkunde van levende materie. In natuurkundige bachelorsopleidingen zou daarom (keuze)ruimte moeten zijn voor levenswetenschappelijke vakken en in levenswetenschappelijk bachelorsopleidingen moet studenten de mogelijkheid worden geboden zich de fysische manier van denken eigen te maken.

In recente plannen voor de vormgeving van natuurwetenschappelijk opleidingen wordt een sterke bundeling van opleidingen in drie hoofdrichtingen voorgesteld:

- Levenswetenschappen en technologie: biologie, een groot deel van de scheikunde, milieu- en farmaceutische wetenschappen; een koppeling met medische wetenschappen.
- Natuurwetenschappen en technologie: wiskunde, natuurkunde, sterrenkunde, een deel van de scheikunde; een relatie met bedrijfskunde en economie.
- (Technische) informatica: informatica, kunstmatige intelligentie, informatiekunde.

Het Bachelor-Masterconvenant van de vsnu scheidt de opleidingen in wis-, natuur- en scheikunde in algemene universiteiten af van die in technische universiteiten. De natuurkunde wordt daardoor op afstand geplaatst van de levenswetenschappen. Het is duidelijk dat binnen een dergelijke indeling de interactie tussen beide gebieden niet vanzelf tot stand komt. Speciale aandacht moet daarom uitgaan naar het opzetten van onderwijs dat voorbereidt op onderzoek in de natuurkunde van levende materie. In dat onderwijs wordt aandacht besteed aan een breed scala van thema's uit natuurkundig en levenswetenschappelijk onderzoek. Reeds in het voortgezet onderwijs moeten leerlingen de mogelijkheid hebben zowel natuurkunde als biologie te volgen. In het hoger onderwijs moet de combinatie nog steeds eenvoudig kunnen worden gemaakt.

3.3. Onderzoeksfinanciering

De financiering van het onderzoek in de natuurkunde van levende materie kan worden gerealiseerd volgens de thema's uit het vorige hoofdstuk. Een duidelijke structuur van onderzoeksfinanciering is met name in dit veld van belang omdat het om multidisciplinair onderzoek gaat.

De steun vanuit bestaande disciplines voor ontwikkelingen in het grensgebied van natuurkunde en levenswetenschappen verdient nadere aandacht. Het uitgangspunt is dat nieuwe ontwikkelingen een kans moeten krijgen. Het is echter zo goed als onmogelijk te voorspellen of een bepaalde vorm van natuurkundig onderzoek op termijn een belangrijke bijdrage zal leveren aan de beantwoording van biologische vragen, of omgekeerd. Het is wel mogelijk om op basis van een *educated guess* een verwachting op te stellen. Teneinde enig overzicht te krijgen kunnen aanvragen voor fysisch-biologisch onderzoek in vier categorieën worden onderscheiden:

1. Onderzoek dat zowel voor fysici als voor onderzoekers in de levenswetenschappen interessant lijkt.
2. Onderzoek dat nu voor de levenswetenschappen relevant is, maar dat (nog) geen directe consequenties heeft voor fysisch onderzoek.
3. Onderzoek dat thans voor de natuurkunde interessant lijkt, maar waarvan het belang voor de levenswetenschappen nog moet blijken.
4. Tenslotte is er speculatief onderzoek waarvan de relevantie voor beide takken van wetenschap nog zal moeten blijken.

Voor het onderzoek in de eerste categorie (nu relevant voor beide groepen) zou het weinig moeite moeten kosten een onderzoeksstrategie en een prioritering van onderzoeksprojecten te formuleren. Voor het onderzoek in de tweede categorie (nu alleen relevant voor de levenswetenschappen) kunnen strategie en prioriteiten het beste door biologen worden vastgesteld. Voor het onderzoek in de derde categorie moeten strategie en prioriteit door natuurkundigen worden vastgesteld. De vraagstellingen van onderzoek in deze categorie zullen fysisch van aard zijn ook al zullen levenswetenschappelijke inzichten een belangrijke rol spelen. Men zou geneigd zijn om de laatste categorie (eventueel in een later stadium relevant voor een of voor beide groepen onderzoekers) buiten beschouwing te laten. Toch is dat niet verstandig. Er moet, ook in de toekomst, ruimte blijven voor briljant maar tegendraads onderzoek. De beoordeling van dergelijke onderzoeksvoorstellen is met behulp van *peer review* maar in beperkte mate mogelijk. De beste methode om ruimte te laten voor dit soort werk bestaat uit het toekennen van persoonsgebonden steun aan briljante onderzoekers.

De rol van de natuurkunde verschilt voor de bovengenoemde categorieën. Bij het initiëren van onderzoek van categorie 1 (zie hierboven), ligt een interdisciplinaire financiering voor de hand. Bij onderzoek van categorie 2 zullen organisaties die biologisch onderzoek financieren een voortrekkersrol moeten vervullen. Bij onderzoek van categorie 3 zullen juist de fysische organisaties het voortouw moeten nemen. Zodra blijkt dat onderzoek dat in eerste instantie past in een van de categorieën 2 of 3 voor natuurkunde én levenswetenschappen relevant is, dient

samenwerking en (financiële) steun vanuit beide disciplines te worden bewerkstelligd. Dit onderzoek is dan tot de eerste categorie gaan behoren.

De uitwerking van thema's voor onderzoek in de categorieën 1 en 2 is van belang voor de samenwerking tussen natuurkundigen en levenswetenschappers. Deze uitwerking staat echter voor de onderhavige verkenning op de tweede plaats. Het gaat er nu juist om die gebieden van onderzoek aan biologische systemen en materialen te identificeren die toegankelijk worden dankzij recente ontwikkelingen in de natuurkunde.

3.4. Ontwikkelingen buiten Nederland

Mondiaal gezien maakt veel onderzoek dat voor de verkenning relevant is deel uit van een van de (sub)disciplines biofysica, moleculaire biologie, natuurkunde van levende materie of fysische biologie. Aangezien deze verkenningsactiviteit beperkt van omvang is en de grenzen van het te verkennen onderzoeksterrein diffuus zijn, is het niet mogelijk een 'volledige' inventarisatie te maken van natuurkundig onderzoek aan levend materiaal. Bovendien bestaan sommige samenwerkingsverbanden voornamelijk uit een losse bundeling van afzonderlijk opererende (monodisciplinaire) onderzoeksgroepen. Enkele initiatieven zijn echter als voorbeeld het vermelden waard. Het eerste betreft de organisatie van het levenswetenschappelijk onderzoek aan de University of Michigan en de bouw daarvoor van een 'stenen instituut'. Het tweede gaat over een speciale vorm van onderzoeksstimulering door de National Institute of General Medical Sciences in de Verenigde Staten met als doel de samenwerking van onderzoekers uit verschillende disciplines te bevorderen. Het derde betreft een initiatief van het Franse Centre National de Recherche Scientifique waarmee samenwerking tussen onderzoekers in de natuurkunde en de levenswetenschappen wordt gestimuleerd, maar dan geïnitieerd vanuit de natuurwetenschappen. Bij wijze van voorbeeld zijn twee instituten vermeld waarin natuurkundigen en biologen een traditie hebben opgebouwd om 'onder één dak' samen te werken: het Centre for Studies in Physics and Biology (Rockefeller University) en het Institut Curie te Parijs. Tot slot wordt verwezen naar twee Max Planck Instituten, in Dresden en Dortmund.

De University of Michigan kent het Life Sciences Institute. De universiteit streeft er naar onderzoekers uit de biologie, informatica, scheikunde, natuurkunde en klinische geneeskunde onder één dak te huisvesten. De aanleiding voor dit initiatief is de overtuiging dat voor de oplossing van problemen in de levenswetenschappen samenwerking tussen onderzoekers met verschillende academische achtergronden noodzakelijk is. Het instituut zal in het najaar van 2003 worden geopend. Het hoofdprogramma van het onderzoek betreft de signaaloverdracht

in en tussen cellen. Onderzoeksthema's zijn biocomplexiteit, bio-informatica, biotechnologie en translationeel onderzoek, scheikundige en structurele biologie, cognitieve neurowetenschappen, genomics en complexe genetica, en maatschappelijke en ethische aspecten van levenswetenschappen.

Het National Institute of General Medical Sciences (onderdeel van de National Institutes of Health, vs) biedt mogelijkheden om integrerend onderzoek te doen naar biologische processen. Het uitgangspunt daarbij is dat hoewel veel kennis van moleculaire processen nog ontbreekt, inmiddels voldoende bekend is om complexe problemen op het gebied van de levenswetenschappen aan te pakken. Met zogenaamde *glue grants* wordt de mogelijkheid geboden zowel het eigen onderzoek voort te zetten (disciplinair) als interdisciplinaire onderzoekssamenwerking te starten, teneinde complexe biologische problemen te bestuderen. De samenwerking van onderzoekers uit natuurkunde, technische wetenschappen, wiskunde, informatica met onderzoekers uit de levenswetenschappen wordt hiermee bevorderd.

Het Franse Centre National de la Recherche Scientifique heeft in het laatste paar jaren van de vorige eeuw het programma *Physique et Chimie du Vivant* uitgevoerd. Dit programma had als doel de samenwerking tussen natuurkundigen, scheikundigen en biologen te bevorderen door innovatief onderzoek aan biologische problemen te stimuleren. Een van de doelen van het programma was gebruik te maken van de verworven kennis van genetisch materiaal.

Aan de Rockefeller University, New York, werken natuurkundigen en biologen samen in het Centre for Studies in Physics and Biology. Dit instituut is opgericht om de wisselwerking tussen natuurkundigen en biologen te vergroten; het biedt ruimte en faciliteiten aan onderzoekers uit beide disciplines. Het bevordert samenhang in natuurkundig en wiskundig onderzoek van biologische systemen, onder meer door informele contacten te stimuleren tussen onderzoekers uit verschillende disciplines. De samenwerking tussen beide groepen onderzoekers kan nieuwe benaderingen voor biologische problemen opleveren en nieuwe richtingen voor natuurkundig onderzoek. Er wordt onder meer onderzoek gedaan naar niet-lineaire dynamica in natuurkundige processen en dynamisch gedrag van biologische structuren. Met behulp van statistische fysica en numerieke methoden worden modellen ontwikkeld van cellulaire biofysische processen, zoals de vouwing van bio-macromoleculen. Statistische mechanische technieken worden toegepast bij het analyseren van genomische informatie. Bij het onderzoek naar wisselwerkingen tussen eiwitten wordt gebruik gemaakt van fluorescentietechnieken. In het Institut Curie, Parijs, wordt onderzoek gedaan naar biologische vraagstukken met behulp van natuurkundige technieken. Het onderzoek is onder meer gericht op de dynamica van cytoskeletten, moleculaire motoren en polymerisatie

van RNA en DNA, maar ook op het ontrafelen van de fysica die ten grondslag ligt aan de geluidsdetectie door haarcellen.

In de biologisch-geneeskundige sectie van het Max-Planck-Gesellschaft wordt in een aantal instituten voor levenswetenschappelijk onderzoek gebruik gemaakt van natuurkundige principes of van met behulp van natuurkunde ontwikkelde apparatuur. Het onderzoeksoogmerk ligt daar echter primair in de geneeskunde of de biologie. Voor het type onderzoek waar deze verkenning naar uitgaat zijn voorbeelden te vinden in de sectie natuur-, scheikunde en technische wetenschappen, zoals het Instituut voor de natuurkunde van complexe systemen te Dresden, waar onderzoek wordt gedaan naar kracht en beweging in cellen en naar dynamische eigenschappen van membranen. In deze zelfde sectie van het Max-Planck-Gesellschaft wordt in het nieuwe Instituut voor moleculaire fysiologie, Dortmund, onderzoek gedaan naar relaties tussen structuur en functies van eiwitten die een rol spelen bij signaaloverdracht en energietransport.

3.5. 'Nederland in de startblokken'

Het raakvlak van natuurkunde en levenswetenschappen breidt zich momenteel sterk uit. Sinds enkele jaren leiden mogelijkheden op gebied van instrumentatie en inzichten in levensprocessen tot geheel nieuwe invalshoeken voor natuurkundig onderzoek aan levend materiaal. Een analyse van sterke en minder sterke onderzoeksgroepen op dit gebied in Nederland is daarom nu nog niet te geven. Ook maakt de vernieuwing die nu plaatsvindt het zo goed als onmogelijk om bij deze verkenning terug te grijpen op in het verleden uitgevoerd onderzoek in de natuurkunde van levende materie. De Verkenningscommissie kan om deze reden geen overzicht geven van past performances op het terrein van de natuurkunde van levende materie. Andere organisaties die onderzoek beoordelen hebben dat voor het onderhavige onderzoek in het recente verleden evenmin gedaan, omdat natuurkunde van levende materie niet werd gezien als een aandachtspunt.

De Verkenningscommissie meent echter wel dat in Nederland delen van het onderzoek in de natuurkunde, scheikunde, wiskunde en biologie een zeer gunstige uitgangspositie hebben voor natuurkundig onderzoek aan levend materiaal en levende systemen. Samenwerking met groepen in de te noemen subdisciplines en onderzoeksgebieden zou kunnen worden bevorderd. Aan de hand van VSNU-onderzoeksbeoordelingen van de scheikunde (2002) en biologie (najaar 1999), het verkenningsrapport *Bio-exact mondiale trends en nationale positie in biochemie en biofysica*, een recente studie in opdracht van het Gebied Chemische Wetenschappen van NWO en een notitie van FOM over fysica van levensprocessen is dit beeld als volgt nader te onderbouwen.

Voor de scheikunde is het onderzoek in de biochemie, moleculaire biologie, katalyse en vloeistoffen en grensvlakken van belang. Ook op het gebied van spectroscopie (structuurbepaling van grote (bio)moleculen), colloïdchemie (ontwikkeling van colloïdale deeltjes, functionele colloïden, structuurvorming in colloïdale systemen), structuuranalyse in biochemie en microbiologie, eiwitdynamica en delen van het materialenonderzoek kent Nederland goede onderzoeksgroepen die zouden kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van natuurkunde van levende materie.

In de biologie kan samenwerking met onderzoekers uit de natuurkunde tot grote vooruitgang leiden, met name op het gebied van kwantitatieve analyse van biologische processen op moleculair en cellulair niveau en van modelmatige analyse van fysiologische processen zoals signaaltransductie in zowel dierlijke, plantaardige als microbiologische systemen. De uiteindelijke uitdagingen zullen liggen bij modelmatige analyses van biologische processen op het niveau van organismen en op ecologisch niveau. Daarnaast zullen technische ontwikkelingen van fysische technieken een sterke verbetering mogelijk maken van on-line analyses van biologische processen op alle organisatieniveaus.

In de natuurkunde zelf zijn het onderzoek naar mechanische en dynamische functies van biomoleculen, microscopische dynamica van biomacromoleculen en bionanotechnologie van belang. De statistische fysica is in een goede uitgangspositie om inzicht te verschaffen in biomoleculaire regelnetwerken en signaaloverdracht. De natuurkunde kan voorts bijdragen aan onderzoek naar de complexe en hiërarchische architectuur van de cel. Daarbij kan worden gedacht aan dynamica van het cytoskelet, biopolymere materialen, transport in en door membranen en de ordening van chromatine.

Samenwerking vanuit de hierboven genoemde deelgebieden kan Nederland een sterke uitgangspositie opleveren voor *single molecule*-onderzoek, spectroscopie en *imaging*. Ook op het gebied van de fysische verwerking van zintuiglijke waarnemingen en, meer algemeen, de modelvorming binnen de systeembioïologie, kan Nederland, mondiaal gezien, een vooraanstaande plaats innemen.

Conclusies en aanbevelingen

Het onderzoek tussen natuur- en levenswetenschappen biedt in de nabije toekomst vele mogelijkheden voor interessant onderzoek. Dit onderzoek kan op afzienbare termijn leiden tot toepassingen die nuttig zijn voor de maatschappij. De Commissie doet een aantal aanbevelingen om de ontwikkeling van dit onderzoek te steunen.

1. Onderwijs

overweging

De toegankelijkheid en aantrekkelijkheid van studierichtingen wordt bevorderd door een bij aanvang breed programma aan te bieden. Dat begint al in het voortgezet onderwijs, waar natuurwetenschappen en levenswetenschappen zoveel mogelijk deel moeten uitmaken van dezelfde profielen. Dit is van bijzonder belang voor het natuurkundig onderzoek in levende materie. Voor dit onderzoek hebben beide genoemde takken van wetenschapsbeoefening een gelijkwaardige positie, ook al zijn natuurlijk steeds accentverschillen aanwezig. Dit is een interessant wetenschapsgebied, waarin zowel fundamentele vraagstukken als op toepassingen gerichte problemen aan de orde komen. De instroom van studenten in de natuurkunde is momenteel echter te laag om in de vraag naar onderzoekers te voorzien.

Een opleiding in de natuurkunde van de levende materie kan zowel aantrekkelijk zijn voor studenten die in levenswetenschappen zijn geïnteresseerd als voor studenten met belangstelling voor natuurwetenschappen. Het is van groot belang dat bètastudierichtingen zo zijn georganiseerd dat een dergelijke opleiding mogelijk is. Ook in het voortgezet onderwijs moet het mogelijk zijn voor leerlingen om kennis te maken met zowel natuur- als levenswetenschappen.

Het is wenselijk dat studenten enerzijds kennisnemen van de cultuur en aansprekende thema's in een breder veld van onderzoek dan dat van hun eigen specialisme en dat zij anderzijds een goede basis ontwikkelen in de discipline waartoe hun specialisme behoort. Door hun aandacht gaandeweg te concentreren, zullen studenten uiteindelijk op een zelf gekozen gebied de voor een academische opleiding kenmerkende diepgang bereiken.

De thans ingevoerde bachelor-masterstructuur, in combinatie met *major*- en *minor*onderdelen, biedt goede mogelijkheden om mono- en interdisciplinaire richtingen met elkaar te combineren. Het is wenselijk dat een aanvankelijk gekozen *minor*onderdeel later nog kan worden gewijzigd in een *major*, en omgekeerd. Dit geldt zowel voor een levenswetenschappelijke *minor* in een natuurkundeopleiding, als voor een natuurkundige *minor* in een levenswetenschappelijke opleiding. Hiervoor is een goede afstemming van het onderwijs in de verschillende vakken essentieel.

aanbeveling

De Commissie beveelt aan dat twee routes worden gecreëerd voor specialisatie in de natuurkunde van levende materie. Enerzijds kan instroom plaatsvinden via de natuurkunde, waarbij in de natuurkundige bachelorsopleiding, door middel van een juiste keuze van *minor*onderdelen, zicht op en affiniteit met de levenswetenschappen wordt bevorderd. Voor studenten die instromen vanuit een levenswetenschappelijke bachelorsopleiding moet de mogelijkheid bestaan om door een gerichte keuze van vakken kennis te maken met en inzicht te krijgen in de natuurkunde. Anderzijds beveelt de Commissie aan de mogelijkheid te bieden dat begonnen wordt met een brede basisopleiding. In een dergelijke opleiding zou het niveau moeten worden gewaarborgd door het onderwijs in de verschillende onderdelen te laten verzorgen door onderzoekers uit de afzonderlijke vakgebieden (natuurkunde door natuurkundigen, biologie door biologen, etc.). De Commissie acht een goede wiskundige basis essentieel, ongeacht de afstudeerrichting. In het algemeen acht de Commissie een bachelorstraject met een goede scholing in monodisciplinaire onderdelen van groot belang om een masterstudie te kunnen afronden.

2. Bemensing van het onderzoek

overweging

De animo onder afgestudeerden om te kiezen voor een wetenschappelijke loopbaan blijft achter bij de maatschappelijke vraag naar wetenschappelijk onderzoekers. Ook het aanbod van goede (toekomstige) onderzoekers op het gebied van natuurkundig onderzoek van levende materie blijft momenteel achter bij de vraag.

Een interdisciplinaire opleiding in de natuurkunde van de levende materie zal naar verwachting op de lange termijn voor toename van de instroom van jonge onderzoekers zorgen. Vanuit het buitenland komt al enig aanbod van meer ervaren onderzoekers, maar de markt is krap. Het is met name moeilijk gebleken om internationale coryfeeën op het gebied van de natuurkunde van de levende materie aan te trekken en te behouden. Afgezien van het bieden van passende primaire arbeidsvoorwaarden, kan het scheppen van een goed onderzoeksklimaat bijdragen aan de aantrekkelijkheid van een onderzoekspost in Nederland. Faciliteiten die de samenwerking met onderzoekers uit andere disciplines bevorderen, mogelijkheden om promovendi en postdocs aan te stellen en een adequate materiële infrastructuur kunnen bijdragen aan de aantrekkelijkheid van Nederland als vestigingsplaats voor onderzoekers.

aanbeveling

De commissie bepleit de vorming van onderzoekskernen rond jonge stafleden die internationale onderzoekservaring hebben opgedaan. Persoonsgerichte programma's zijn van belang voor het werven en behouden van dergelijke onderzoekers.

In de praktijk blijkt dat het huidige Nederlandse beloningssysteem en de faciliteiten om nieuwe onderzoekslijnen te starten en in stand te houden onvoldoende mogelijkheden bieden om goede onderzoeksleiders uit het buitenland aan te trekken. Het verruimen van de onderhandelingsvrijheid aan werkgeverszijde zou dit manco kunnen helpen oplossen.

3. Rol onderzoekcentra

overweging

Het is voor het wetenschappelijk onderzoek van belang dat onderzoekers onderling veelvuldig (ook informeel) contact met elkaar kunnen leggen. Voor onderzoekers binnen een en hetzelfde vakgebied is dit over het algemeen geen probleem. Wanneer onderzoekssamenwerking over de grenzen van disciplines heen eenmaal tot stand is gekomen, vormt ook geografische afstand geen belemmering van betekenis meer.

Voor natuurkundigen en biologen bestaan vele mogelijkheden om kennis te nemen van ontwikkelingen in het eigen vakgebied. Het is echter moeilijker voor natuurkundigen en biologen om zonder frequente, informele contacten vergelijkbare ‘informele’ kennis op te doen over relevante ontwikkelingen buiten het eigen vakgebied. Het kan hierbij gaan over informatie over onderwerpen die in de belangstelling staan, over recente doorbraken en over mogelijke *bottlenecks* die de voortgang doen stagneren. Eén van de mogelijkheden om contacten te stimuleren bestaat uit de benoeming van hoogleraren uit de levenswetenschappen en uit natuurkunde met een gedeelde aanstelling (‘dubbelaanstelling’) in onderzoeksafdelingen voor natuurkunde en voor levenswetenschappen.

Samenwerking tussen onderzoekers uit verschillende vakgebieden ontstaat zelden vanzelf. Deze samenwerking kan worden gestimuleerd door fysieke barrières te slechten, bijvoorbeeld door onderzoeksgroepen vanuit verschillende disciplines met elkaar in één gebouw te huisvesten. De toegevoegde waarde hiervan bestaat uit het faciliteren van de communicatie tussen onderzoekers. Ook het sturen van het onderzoek van het instituut met behulp van een globaal onderzoeksbeleid dat rekening houdt met ontwikkelingen die voor het raakvlak tussen verschillende relevante disciplines van belang zijn en het optimaliseren van technische ondersteuning dragen bij aan de samenwerking. Nederland zou met de realisatie van één of meer centra waarin natuurkundigen en levenswetenschappelijke onderzoekers nauw samenwerken, mondiaal gezien een rol van betekenis kunnen spelen in dit onderzoeksgebied. Ons land bevindt zich hiervoor in een goede uitgangspositie. Zo'n centrum is ook buitengewoon geschikt om buitenlandse toponderzoekers aan te trekken, die er gedurende korte of langere tijd kunnen worden gedetacheerd. Het kan daarom bijdragen aan het verbeteren van de concurrentiepositie van Nederland op de internationale onderzoeksmarkt.

aanbeveling

De noodzakelijke intensivering van de samenwerking tussen onderzoekers uit de natuurkunde en de levenswetenschappen zou zeer gebaat zijn bij instituutsvorming. De Verkenningcommissie realiseert zich dat de verschillen tussen de betrokken disciplines groot zijn. Eerst zullen duidelijke, multidisciplinaire onderzoeksthema's verder moeten uitkristalliseren. Het is daarom nog te vroeg om een of meer instituten op te richten.

De commissie beveelt daarom als eerste stap aan onderzoekers uit de natuurkunde en de levenswetenschappen in elkaars nabijheid (onder één dak) te huisvesten. Dit kan daar worden gerealiseerd waar nu reeds onderzoek plaatsvindt op het gebied van de levenswetenschappen en van de natuurkunde. Op tenminste één plaats in Nederland zou een dergelijke geografische concentratie van

natuurkundigen en onderzoekers in de levenswetenschappen moeten worden gerealiseerd, zodat zij nauw met elkaar kunnen samenwerken. Zo kan worden bevorderd dat onderzoekers informeel van gedachten wisselen over elkaars werk. Onderzoeksvragen waaraan voor onderzoekers uit beide disciplines interessante aspecten zijn verbonden en die anders onopgemerkt zouden zijn gebleven kunnen zo onder de aandacht komen. Ten behoeve van de band van onderzoekers met hun eigen vakgebied is het wenselijk dat dergelijke multidisciplinaire concentraties van onderzoekers verbonden blijven met flankerende, monodisciplinaire onderzoeksinstituten. Op deze wijze kan de stroom van ideeën tussen mono- en interdisciplinaire onderzoeksgroepen worden gewaarborgd. Het is om die reden tevens noodzakelijk dat elk van de afzonderlijke disciplinaire groepen een kritische omvang te boven gaat.

Huisvesting op één plaats is van wezenlijk belang om dit onderzoeksveld verder te ontwikkelen. Nederland verkeert in een betrekkelijk gunstige uitgangspositie, getuige de uitkomsten van recente onderzoeksbeoordelingen (zie paragraaf 3.5. 'Nederland in de startblokken'). De recente samenwerking tussen de universiteiten te Delft en Leiden, of de concentratie van instituten en faculteiten in de Amsterdamse Watergraafmeer kunnen op natuurlijke wijze leiden tot een locatie voor natuurkundig onderzoek aan levende materie. Op andere plaatsen zijn echter eveneens vruchtbare initiatieven te ontplooiën. Voor Nederland is cruciaal dat één of enkele besturen van onderzoeksinstellingen of universiteiten het initiatief nemen samenwerking op dit onderzoeksgebied te bevorderen. In eerste instantie komen hiervoor die locaties in aanmerking waar *bottom up* initiatieven reeds een goede basis hebben gelegd voor multidisciplinaire samenwerking. Daar waar deze initiatieven leiden tot gezamenlijke, vernieuwende onderzoeksprogramma's, dienen de betrokken instellingen na te gaan of het onderzoek verder kan worden versterkt door het onder te brengen in een apart instituut.

4. Organisatie en financiering

overweging

De tweede geldstroom in het Nederlandse onderzoek is overwegend langs lijnen van disciplines georganiseerd. Het onderzoek in de natuurkunde van levende materie zal gebaat zijn bij het instellen van specifieke onderzoeksprogramma's. Een recent voorbeeld van zo'n programma, het FOM-ALW-programma Fysische Biologie, is aantoonbaar een stimulans gebleken voor ontwikkeling van nieuwe richtingen in het onderzoek en voor nieuwe onderzoekskernen op het grensgebied van natuurkunde en biologie. Het budget van dergelijke programma's bepaalt uiteraard de mate waarin het onderzoek kan worden gestimuleerd. De continuïteit van onderzoeksprogramma's is in deze context echter van minstens even groot

belang als hun omvang. Immers, het incidenteel beschikbaar stellen van een groot budget kan gemakkelijk leiden tot ‘gelegenheidssamenwerking’ in plaats van tot structurele vernieuwing.

aanbeveling

De commissie beveelt de instelling aan van een tweede geldstroomprogramma voor onderzoek op het gebied van de natuurkunde van de levende materie. De beoordeling zou moeten worden uitgevoerd door vertegenwoordigers van alle participerende vakgebieden. Zij zullen criteria hanteren bij het bepalen van de wetenschappelijke urgentie van voorgesteld onderzoek die deels van elkaar afwijken. Daar waar dit leidt tot aanzienlijke verschillen in de inschatting van de wetenschappelijke kwaliteit van een voorstel, behoort het stimuleren van dergelijk ‘pre-interdisciplinair’ onderzoek tot de verantwoordelijkheid van de meest betrokken discipline.

5. Kansrijke onderzoeksthema’s

overweging

De natuurkunde draagt met name bij aan het onderzoek in biologie en levenswetenschappen door inzichten te leveren in ‘organisatieprincipes’ van structuren en processen in de levende materie. De toename van het onderscheidings- en meetvermogen van op natuurkundig onderzoek gebaseerde onderzoeksapparatuur in levenswetenschappelijk onderzoek en diagnostische apparatuur in klinisch fysisch onderzoek en de vergroting van inzichten in levende materie en levensprocessen hebben elkaar in het recente verleden wederzijds versterkt. De in Nederland aanwezige expertise in statistische fysica, spectroscopie en nanotechnologie biedt veel mogelijkheden om op baanbrekende wijze bij te dragen aan deze ontwikkeling. In het recente verleden zijn reeds initiatieven genomen om deze natuurkundige bijdragen aan het levenswetenschappelijke onderzoek gericht te versterken.

aanbeveling

De commissie identificeert voor het Nederlandse onderzoek een aantal thema’s als kansrijk. Steun voor de natuurkunde van levende materie dient met name te worden gericht op deze deelgebieden. In het leerstoelenbeleid van universiteiten en in de formulering van onderzoeksprogramma’s van een of meerdere NWO-gebieden gezamenlijk kan een keuze voor deze thema’s tot uiting komen. Of daadwerkelijk op bepaalde thema’s wordt ingezet dient ook af te hangen van de mogelijkheid goede onderzoekers te werven. Met name jonge onderzoekers zouden de mogelijkheid moeten krijgen zich in het Nederlandse onderzoekslandschap op de volgende deelterreinen te profileren:

- grensvlak tussen apparatuur en levende materie
- moleculaire oorsprong van het gedrag van biomaterialen
- statistische fysica van biologische informatie
- biomoleculaire nanotechnologie
- experimentele fysica in levende cellen
- fysische processen aan de basis van elementaire biologische reacties
- dynamica van neuronale netwerken

Op korte termijn heeft vooral het thema ‘grensvlak tussen apparatuur en levende materie’ een breed maatschappelijk belang. Echter, op langere termijn, geldt dit voor elk van de genoemde thema’s.

6. Maatschappelijke en ethische aspecten

overweging

Aan natuurkundig onderzoek van levende materie zijn andere maatschappelijke en ethische risico’s verbonden dan aan mono-disciplinair natuurkundig onderzoek. Gedeeltelijk zijn deze risico’s analoog aan de gevaren die nu reeds worden herkend op het gebied van genomics. Een ander gebied waar grote maatschappelijke voordelen gekoppeld zijn aan potentiële risico’s, is het gebied van de interactie tussen organisme en apparaat. De beschikbaarheid van apparatuur die signalen (elektrisch of chemisch) uit levende organismen kan ‘verwerken’ en die, omgekeerd, organismen kan ‘aansturen’, kan zeer grote positieve gevolgen hebben voor de kwaliteit van leven van velen die aan een handicap of aandoening lijden. Aan een dergelijke ontwikkeling kunnen echter ook risico’s kleven.

aanbeveling

De commissie beveelt aan dat wordt gewaarborgd dat natuurkundigen zich rekenschap geven van de ethische dilemma’s die verbonden kunnen zijn aan het onderzoek met levende materie. In het onderwijs van de natuurkunde van levende materie dient hieraan aandacht te worden geschonken.

Literatuur

- Wetenschap en Techniek: Welvaart en Welzijn*, KNAW, 1997.
- Vitaliteit en Kritische Massa*, AWT, 1999.
- Bio-exact: Mondiale trends en nationale positie in biochemie en biofysica*, KNAW, 1999.
- De toekomst van het wiskunde-onderzoek in Nederland*, KNAW, 1999.
- Inzet op vernieuwing, ruimte voor talent: Meerjarenplan NWO 2000-2004*, NWO, 1999.
- Biology: assessment of research quality*, VSNU, 1999.
- Physics at FOM: An overview of current FOM research programmes*, FOM, 2000.
- Onderzoekbeleid FOM 2001-2006: Strategisch Plan*, FOM, 2000.
- Verkenningen-Agenda KNAW*, KNAW, 2000.
- Benutten van kwaliteit en capaciteit van de wiskunde, natuurkunde en scheikunde*, VSNU, 2001.
- Thema's met talent: Strategienota 2002-2005*, NWO, 2001.
- Strategienota 2002-2005*, NWO-Exacte Wetenschappen, 2001.
- Strategienota 2002-2005*, NWO-Aard- en Levenswetenschappen, 2001.
- Biologie: een vitaal belang: Strategische visie op de universitaire biologie in Nederland*, KNAW, 2001.
- Physics in a New Era: An Overview*, National Research Council, 2001.
- Rapportage Werkgroep Voorstudie Verkenning Fysica en Levensprocessen*, KNAW, 2001.
- Bachelor-Masterconvenant: Opleidingen in de (Technische) Natuurwetenschappen*, VSNU, 2002.
- De toekomst van de bioinformatica in Nederland*, KNAW en NWO, 2002.
- Chemistry and chemical engineering: assessment of research quality*, VSNU, 2002.
- FOM-Focusnotitie Fysica van Levensprocessen*, FOM, 2002.
- The third Bibliometric Study on Chemistry Research Associated with the Council for Chemical Sciences of the Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO-CW) 1991-2000*, CWTS, 2002.
- Zachariasse M., *Ontwikkelingen rond nanowetenschappen en nanotechnologie*, FOM, 2003.

Bijlagen

Bijlage 1 Natuurkundige inbreng in levenswetenschappelijk onderzoek²

1. Inleiding

Levende en dode materie voldoen aan dezelfde natuurkundige wetten. Echter, de enorme verscheidenheid aan levende organismen maakt het op het eerste gezicht onmogelijk algemeen geldende fysische principes te definiëren die het gedrag van levende materie beschrijven.

In tegenstelling tot processen in dode materie worden processen in levende organismen bepaald door genetische programatuur. Op basis hiervan zorgen enzymatische functies in een cel ervoor dat, van alle mogelijke intermoleculaire reacties, alleen die reacties plaatsvinden die van belang zijn voor het functioneren van cellen. Processen die niet gereguleerd worden door enzymen zijn zeldzaam in levende organismen. Als gevolg van de enzymatische link tussen exogene en endogene reacties is de cel in staat zijn componenten zowel op te bouwen als af te breken.

De cel kan worden beschouwd als de kleinste eenheid van levende materie. Elke cel bevat alle noodzakelijke genetische informatie voor het functioneren en onderhouden van zijn soort. Door de aanwezige genetische informatie selectief tot expressie te laten komen kan een cel een grote verscheidenheid aan fenotypische eigenschappen genereren. Als gevolg hiervan kunnen genetisch identieke cellen binnen hetzelfde organisme een veelheid aan kenmerken vertonen.

Het functioneren van cellen berust op biomoleculen en hun interacties. Cellen kunnen hun functies uitvoeren omdat ze bestaan uit dynamische structuren met een zeer hoge organisatiegraad waarbinnen processen op de juiste tijd en locatie plaatsvinden. De cellulaire opbouw berust op compartimentering door middel van membranen. Membranen vormen het centrale verbindende element tussen de verschillende structuurelementen van de cel. De structuur van een cel en de verbindingen tussen de membranen worden gevormd door niet-covalente interacties. Naast hun functie als verbindend element zijn membranen ook het aangrijpingspunt voor kleine signaalmoleculen. Membranen bevatten bouwstenen die niet direct door het genoom worden gecodeerd, zoals lipiden en koolhydraten. De complete cellulaire structuur kan alleen gevormd worden door de evolutie van bestaande structuren met behulp van transport- en assemblageprocessen.

² Dit deel van het rapport berust in belangrijke mate op notities die zijn geschreven ten behoeve van het verkenningsproces. De auteurs van de oorspronkelijke notities zijn prof. dr. C.W.J. Beenakker, prof. dr. H. Bakker, prof. dr. C. Dekker, prof. dr. D. Frenkel, prof. dr. R. van Grondelle, dr. M.-L. Groot, prof. dr. R.M. Heethaar, prof. dr. B. de Kruijff, prof. dr. D.G. Stavenga, prof. dr. E.J.J. van Zoelen.

Een groot deel van het huidige biofysische onderzoek is gericht op transportprocessen in membranen, de dynamica van specifieke cellulaire componenten en de interacties tussen individuele moleculen als componenten van intracellulaire netwerken voor signaaltransductie. Daarnaast spelen complexen van biomacromoleculen een cruciale rol in veel processen zoals energieconversie, receptorfuncties, signaaltransductie, membraanfusie, transport door *vesicles*, assemblage en afbraak van membraaneiwitten, en transport van en naar de celkern. De samenstelling en locatie van deze complexen veranderen afhankelijk van het proces waarbij ze betrokken zijn. Het ophelderen van de mechanismen die de vorming van deze complexen sturen en de werking ervan bepalen is een grote uitdaging. Zo is het onduidelijk hoe membranen en andere structurelementen worden gevormd en hoe zij hun samenstelling behouden, terwijl er continu intensief transport van en naar de membranen plaatsvindt.

Met behulp van de huidige weefselkweektechnieken kunnen de eigenschappen van genetisch homogene celpopulaties experimenteel worden bestudeerd. Deze cellen vormen een aantrekkelijk modelsysteem voor moleculair biologisch, celbiologisch, biochemisch en biofysisch onderzoek. Een gecultiveerde cel is vanuit fysisch oogpunt gezien een zeer complexe eenheid. Het menselijk genoom bevat naar schatting 30.000 genen en een enkele cel heeft daarmee een praktisch oneindig aantal vrijheidsgraden. Het ophelderen van de manier waarop de verschillende componenten in een cel met elkaar in verbinding staan is daarom een indrukwekkende taak. Echter, het *humane genome project* en de bijbehorende vooruitgang binnen de bioinformatica hebben geleid tot de verwachting dat alle componenten van een cel in de nabij toekomst bekend zullen zijn. En nadat alle spelers bekend, begint het begrijpen van de spelregels.

2. Theoretische natuurkunde

De theoretische natuurkunde beschrijft waargenomen verschijnselen met behulp van de wiskunde en leidt uit deze beschrijvingen universele principes en wetten af waarmee deze verschijnselen zo volledig mogelijk kunnen worden verklaard. Het gebruik van wiskunde in de beschrijving van verschijnselen is zeer succesvol gebleken in zowel de scheikunde als de natuurkunde. Dit is opmerkelijk omdat het niet *a priori* duidelijk is dat abstracte wiskundige constructen, zoals bijvoorbeeld imaginaire getallen, van betekenis kunnen zijn voor het beschrijven van fysische processen.

Binnen de biologie is het gebruik van wiskundige beschrijvingen minder ver ontwikkeld, omdat deze hier minder effectief bleken te zijn dan in de natuur- en scheikunde. Een uitzondering vormt de bioinformatica, waarin wiskunde een centrale rol speelt bij het bepalen van empirische links in grote databestanden.

Als voorbeeld kan men denken aan het onderzoek naar het genoom van de mens en van andere organismen. Statistische fysica is een onderdeel van de theoretische natuurkunde dat een grote hoeveelheid technieken voor data-analyse heeft voortgebracht en dat daarmee van direct belang is voor de bioinformatica.

Theoretische natuurkunde kan bij verschillende thema's in het onderzoek van levende materie een rol spelen.

Gecondenseerde materie

Met name de statistische fysica van celmembranen, de elektrodynamische eigenschappen van geladen eiwitten in oplossing en de mechanica van eiwitten, bijvoorbeeld motoreiwitten, zijn van belang. De activiteiten beslaan veeleer biologisch geïnspireerde natuurkunde dan fysica van levende materie.

Bioinformatica

Bioinformatica wordt soms het enige relevante levenswetenschappelijke deel terrein genoemd waaraan de theoretische natuurkunde een daadwerkelijke bijdrage heeft geleverd gedurende de afgelopen tien jaar. Op de korte termijn lijkt de bioinformatica inderdaad de discipline te zijn waarin de biologie de grootste behoefte heeft aan bijdragen uit de theoretischfysische hoek. Voor de lange termijn echter moet de theoretische natuurkunde meer en meer verklaringen gaan leveren in plaats van (wiskundige) beschrijvingen, zoals in de bioinformatica. Het is momenteel nog onduidelijk of dit een haalbaar streven is. In het verleden zijn verschillende fysische principes met dit doel gepresenteerd, (zoals 'minimale entropie productie' en '*self-organised criticality*') maar een fundamenteel principe als antwoord op de vraag 'Wat is leven?', is nog niet gevonden. Een beperktere vraagstelling lijkt voor de middellange termijn beter toepasbaar.

Eiwitvouwing

Welke fysische processen bepalen op basis van aminozuurvolgorde de gevouwen structuur van een eiwit? In welk opzicht verschilt een eiwit van een willekeurig gekozen reeks aminozuren? De experimentele onderbouwing van theoretische constructies zal in dit gebied leiden tot een toename van onderzoeksactiviteiten. De enorme vlucht die de reken capaciteit van computerclusters nog steeds neemt kan echter slechts tot op zekere hoogte de rol van de experimentele benadering aanvullen.

Non-lineaire dynamica

Dit onderzoeksgebied richt zich op biologische processen, en dan bijvoorbeeld op patroonvorming en andere collectieve verschijnselen in bacteriepopulaties. Er lijkt een breed spectrum aan samenwerkingsverbanden op dit gebied mogelijk.

Neurale netwerken

Er is aanzienlijke vooruitgang geboekt in het begrijpen van de relatie tussen functies als perceptie, geheugen en ontwikkeling aan de ene kant en hersenactiviteit aan de andere kant. Een fysische theorie met betrekking tot het bewustzijn lijkt echter nog steeds ver weg.

3. Computatieve natuurkunde

De uitzonderlijke groei in reken capaciteit van computers heeft de ontwikkeling van nieuwe numerieke rekentechnieken mogelijk gemaakt. Het is bijna mogelijk om niet alleen de individuele componenten van een biologisch systeem (zoals eiwitten of membranen) te modelleren, maar ook de geïntegreerde werking van diverse componenten in biologische subsystemen zoals een cel, orgaan of organisme. Bij het modelleren van levensprocessen spelen vele disciplines een rol omdat het doel van dit onderzoek is te begrijpen welke fysische processen het genereren en onderhouden mogelijk maken van levende organismen. Deze processen beïnvloeden de expressie van genetische informatie. Het ontrafelen van de regulering van deze expressie is bij uitstek een interdisciplinaire uitdaging. Zelfs de meest eenvoudige reguleringssystemen met terugkoppeling kunnen zeer complex gedrag vertonen. Op een meer fundamenteel niveau is de vraag hoe de werking van een cel adequaat kan worden beschreven aangezien deze ontzagwekkend veel en verschillende moleculen bevat. Modellen die gebaseerd zijn op macroscopische notie van massa blijken de werkelijkheid niet bevredigend weer te kunnen geven. De discrete aard van moleculen (in bijvoorbeeld de vorming van eiwitcomplexen) moet in beschouwing worden genomen. In andere gevallen, zoals de beschrijving van de dynamica van cellulaire vloeistoffen, is een continuïmbeschrijving mogelijk wel voldoende.

Om de werking van een cel adequaat te kunnen modelleren moet inzicht worden verkregen in de manier waarop lokale verschijnselen de cel als geheel beïnvloeden en in de verschillende tijdsschalen die van toepassing zijn. De wetenschappelijk uitdaging bij het modelleren van biologische systemen ligt in de weergave van het gedrag van grote dynamische systemen met onderling sterk verbonden componenten, waarbij de nadruk ligt op micro- en macro effecten en hun wederzijdse verbondenheid. Het aantal interessante problemen bij het numeriek modelleren van biologische systemen is zeer groot. Aanzienlijke vooruitgang is in de komende jaren te verwachten bij de volgende thema's.

Multi-unit interacties in cellen en weefsels

Biologische netwerken zijn essentieel voor het begrijpen van het functioneren van een levende cel of een cluster van cellen. Het probleem is dat de diverse elementen op zeer verschillende manieren met elkaar in contact staan. Belangrijke

nieuwe inzichten kunnen gerealiseerd worden in het onderzoek naar het immuunsysteem, het zenuwstelsel, ontwikkelingsbiologie, membraanprocessen en het cytoskelet van de cel.

Modelleren van evolutieprocessen

Evolutieprocessen (evolutie en adaptatie van planten en dieren) worden bepaald door veel verschillende biologische, fysische en chemische processen, elk met een eigen dynamica. De tijdschaal varieert van minuten tot tienduizenden jaren, waarbij stabiele en instabiele processen voor lange periode naast elkaar kunnen bestaan. Bij het modelleren van evolutieprocessen kan in sommige gevallen een continuïmbeschrijving worden gemaakt, maar in de meeste gevallen moet rekening worden gehouden met de discrete aard van individuen binnen een populatie.

'In silico' modellen

In de afgelopen jaren zijn enorme hoeveelheden gegevens over verschillende soorten weefsels en organen beschikbaar gekomen, bijvoorbeeld over het genoom, eiwitten die een rol spelen in cellen, de verschillende stadia van glucosebeheer in cellen, verschillende soorten cellen in de hersenen en het immuunsysteem. Om de complexiteit van het biologische object (cel of orgaan) te beschrijven zijn geïntegreerde (systeembiologische) modellen van groot belang. Zij moeten een conceptueel raamwerk bieden dat zo veel gegevens kan bevatten, dat een beter begrip mogelijk wordt van de effecten van individuele factoren op de complexe processen. Dit onderzoek heeft grote potentiële waarde voor verschillende wetenschapsgebieden zoals genomics, proteomics, metabolomics, voedingstoffen onderzoek, celbiologie en neurowetenschappen. *In silico* experimenten kunnen daar als voorbereiding dienen van kostbare *in vivo* experimenten.

De cel als multi-component mengsel

Levende organismen bevatten duizenden verschillende moleculen die op zeer specifieke manieren interacties aangaan. Om informatie te verkrijgen over het gedrag van individuele biomoleculen en hun interacties, is veel van het biochemisch/biofysisch onderzoek gericht geweest op de structuur van biologische macromoleculen (NMR en röntgenanalyse van geïsoleerde eiwitten en DNA fragmenten) en op de complexen die deze moleculen *in vitro* vormen. De huidige uitdaging ligt in het begrijpen van de eigenschappen van deze componenten in relatie tot de levende cel. Hiervoor is inzicht in het collectieve gedrag van systemen die bestaan uit grote hoeveelheden biomoleculen zeer belangrijk. Modelleren zal een centrale rol spelen bij het verkrijgen van dit inzicht. Dergelijke modellen zullen echter

niet hetzelfde atomaire niveau bereiken dat gebruikt wordt bij het simuleren van individuele biomoleculen. Onze huidige taak is het ontwikkelen van geschikte modellen en simulatietechnieken die in staat zijn het gedrag van biomoleculen *in vivo* te modelleren.

4. Nanotechnologie

De toegenomen focus op de microscopische details van het leven stelt de natuurkunde voor nieuwe en uitdagende problemen. Fysisch onderzoek aan biomacromoleculen is gericht op een kwantitatief begrip van hun dynamische functie en gedrag in de cel als functie van hun chemische structuur en hun interacties. Een gedetailleerd fysisch begrip van biologische systemen kan op termijn worden gerealiseerd, maar dit vereist gedetailleerde kennis van de individuele moleculaire processen. De opkomst van de nanotechnologie gedurende het afgelopen decennium biedt nieuwe mogelijkheden voor de studie van deze moleculaire processen door het toepassen van specifiek geconstrueerde objecten op nanoschaal.

In de nanotechnologie worden wetenschappelijke technieken en concepten uit de gecondenseerde materie, micro-elektronica, supramoleculaire chemie, natuurkunde en biotechnologie gebruikt voor het samenstellen, manipuleren en ontdekken van de fysische eigenschappen van structuren met nano-afmetingen. Recent ontwikkelde technieken zoals *scanning probe microscopy* (SPM), *optical tweezers* (OT) en gefabriceerde nanostructuren, zijn krachtige instrumenten bij het onderzoeken van biologische probleemstellingen op het niveau van individuele moleculen.

Nanostructuren die zijn vervaardigd uit silicium of andere anorganische materialen kunnen worden gebruikt om de lokale ordening en het dynamisch gedrag van biomoleculen te bestuderen en te manipuleren binnen nauwkeurig bepaalde ruimtelijke grenzen. Zeer interessant zijn hybride bio-anorganische structuren, waarbij biomoleculen worden ingezet om nieuwe objecten op nanometer schaal te bouwen met geavanceerde fysische eigenschappen. Deze objecten zijn in en buiten de biologische omgeving bruikbaar. DNA kan bijvoorbeeld gebruikt worden als *template* voor het maken van elektrische of magnetische draden en kruisingen, wat een zinvolle benadering zou kunnen bieden voor het bouwen van moleculaire elektronica. Op dit moment zijn twee specifieke onderwerpen de moeite waard om verder te worden bestudeerd.

Onderzoek aan individuele moleculen

Belangrijke functionele eigenschappen van biomoleculen kunnen alleen op het niveau van individuele moleculen worden bestudeerd. Met *single molecule* technieken kunnen structuur-, elastische, spectroscopische, transport- en elek-

tronische eigenschappen worden gemeten. Kracht- en elektrische spectroscopie kan lokaal in het molecuul worden toegepast. Bekende voorbeelden zijn het gebruik van OT bij het manipuleren van motoreiwitten zoals myosine en kinesine en het gebruik van SPM en OT om de krachten te meten die nodig zijn voor het ontvouwen, uitrekken en breken van DNA moleculen. Deze metingen kunnen dermate accuraat worden uitgevoerd dat scheiding op het niveau van specifieke bindingen wordt benaderd. Met behulp van deze directe manipulaties kunnen ook *supercoiling*, eiwitvouwing en andere dynamische processen van DNA worden bestudeerd. Toekomstig nanotechnologisch onderzoek omvat onder meer het gebruik van lokale SPM *probes* om de plaatselijke elektronische eigenschappen van individuele bio-elektronische elementen zoals het fotosynthetisch reactiecentrum of ionenkanalen te bepalen.

Een andere bron van kracht en beweging bestaat uit niet-evenwicht polymerisatieprocessen waarbij filamenten of membranen zijn betrokken. Veel van deze elementen sturen samen zeer complexe processen aan zoals celdeling en voortbeweging. In het algemeen loopt de tijdschaal van deze processen van microseconden tot seconden, waardoor het mogelijk is microscopische technieken toe te passen. Theoretische en numerieke modellen kunnen worden toegepast waarin nieuwe concepten uit de statistische fysica en de fysica van (zachte) gecondenseerde materie worden gebruikt. Het opwekken van kracht en beweging door biomoleculen is een voorbeeld van problemen die betrekking hebben op de ruimtelijke ordening van dynamische biopolymeren onder invloed van doelgerichte nucleatie, ruimtelijke beperkingen en mogelijke interacties met motoreiwitten. Deze systemen bieden uitdagingen voor zowel *in vitro* experimentele methoden als theoretische statistische mechanica.

Moleculaire machines

Microscopisch begrip van levende systemen begint bij moleculen, met name bij eiwitten en nucleïnezuren. Daarna volgen hogere organisatieniveaus zoals structuren die bestaan uit meerdere moleculen en de interacties tussen moleculen in afzonderlijke systemen. Natuurkundig onderzoek aan dergelijke systemen impliceert het in kaart brengen van de dynamica, krachten, elastische eigenschappen, patroonvorming, etcetera, op een gedetailleerd niveau. Met andere woorden, het behelst niet alleen het bepalen van de structuur en samenstelling van microscopische moleculaire machines maar een beschrijving van de feitelijke werking. Vele biomoleculen fungeren als microscopische machines die energie omzetten van de ene vorm in de andere. Dit geldt voor vele enzymen, zoals ‘mechano-enzymen’ (bijvoorbeeld myosine) in spiercellen, kinesines en dyneïnes die een rol spelen bij

intracellulair transport en enzymen die een rol spelen bij transport van elektronen, protonen, ionen of kleine moleculen en een scala aan DNA manipulerende enzymen.

5. Snelle processen

Eén van de belangrijkste doelstellingen van het onderzoek in de levenswetenschappen is het vaststellen van de relatie tussen structuur, dynamiek en functie van biomoleculen en biomoleculaire complexen in samenhang met de levende cel. De aandacht hiervoor is voor een groot deel voortgekomen uit de biochemische en technologische ontwikkelingen van de afgelopen 20 jaar. Allereerst zijn, dankzij röntgendiffractie, electronenmicroscopie en multidimensionale NMR van veel belangrijke moleculen de structuren op een hoog resolutieniveau bekend geworden. Daarnaast hebben technieken afkomstig uit de *reversed genetic* het mogelijk gemaakt om deze structuren en hun functie op atomair niveau te veranderen. Tenslotte zijn er vele nieuwe experimenten ontwikkeld waarbij gebruik wordt gemaakt van (vaste stof) NMR, ESR, geavanceerde (gepulserde) laser-spectroscopie of synchotrons.

Enzymen spelen een rol in de katalyse van chemisch reacties, het transport van kleine moleculen, signaaloverdracht, DNA-reparatie en -verdubbeling, etcetera. Het hergroeperen van moleculaire groepen, netwerken van waterstofbruggen en transport van protonen en elektronen komen daarbij veelvuldig voor. Katalytische reacties in metabole processen zoals de biosynthese van vetzuren of de ademhalingscyclus, gaan vaak gepaard aan reductieprocessen door elektronen en protonen.

De natuurkunde heeft reeds belangrijke bijdragen geleverd en zal dat in de toekomst nog vaker doen, aan het verhelderen van de bewegingen van elektronen, protonen en kleine moleculen in gestructureerde media, zoals eiwitten. Combinatie van inzichten uit de natuurkunde van (zachte) gecondenseerde materie, nanotechnologie, supramoleculaire chemie, biochemie en spectroscopie, kan het functioneren van zeer gestructureerde systemen ophelderen.

Belangrijke onderzoeksthema's zijn:

- Ontwikkeling van fysische (spectroscopische) methoden waarmee kleine structuurveranderingen met hoge selectiviteit, precisie en tijdsresolutie gevolgd kunnen worden. Nieuwe spectroscopische technieken kunnen inzicht bieden in de structuur, dynamica en zelfassemblage van membranen. Systemen met vele componenten en snelle membraanprocessen kunnen worden bestudeerd met nieuwe reken- en modelleringsmethoden. Nieuwe ultrasnelle infraroodlasertechnieken kunnen worden gebruikt om bijvoorbeeld wa-

terstofbindingen in *real time* te volgen. Multidimensionale femtoseconde spectroscopie is bruikbaar voor het observeren van *real time* eiwitbewegingen. Specifiek gevormde laser pulsen die vibratie coherenties gebruiken kunnen elementaire biochemische reacties worden gestuurd.

- Theorie en modelleringmethodologie om veranderingen in biologische systemen te beschrijven, waarbij de tot op heden onbekende ‘biologische overgangstoestanden’ en hun cellulaire modulaties worden meegenomen.
- NMR/ESR methoden om membraaneiwwitten te bestuderen. Concepten uit de natuurkunde van gecondenseerde materie om de coherente acties in geordende systemen zonder translatiesymmetrie te beschrijven zullen worden toegepast om de mechanismen van membraaneiwwitten te begrijpen.
- Combinatie van *scanning probe* technieken en (ultrasnelle) spectroscopie kan duidelijkheid verschaffen omtrent de vraag of de omzetting van chemische naar mechanische energie verbonden is aan grote ladingsverschuivingen in biomoleculen en de collectieve afbraak en vorming van waterstofbruggen.

6. Zintuigbiofysica

Dierlijke zintuigen bestaan uit hoogontwikkelde systemen om signalen uit de omgeving te detecteren. In het waarnemingsproces worden (fysische of chemische) signalen in de primaire zintuigcellen omgezet in elektrische spanningsveranderingen. Deze worden vervolgens verwerkt door de netwerken van neuronen van het zenuwstelsel en de hersenen. Het onderzoek aan zintuigprocessen vereist geavanceerde fysische onderzoeksmethoden, instrumenteel, experimenteel, theoretisch en computationeel. In Nederland wordt vooral intensief onderzoek verricht aan de zintuigen voor licht en geluid; ook wordt de werking van chemoreceptoren en electroreceptoren bestudeerd.

Kernthema's in het primaire receptoronderzoek betreffen de analyse van de transductiemechanismen, de adaptatie van de zintuigen aan ontvangen signalen en de optimalisatie van zintuigen door afstemming op de voor het dier meest relevante signalen. Een omvangrijk onderzoeksterrein bestaat uit de neuronale verwerking. In recente onderzoek bestaat veel aandacht voor cognitieve aspecten als gevolg van een aantal belangrijke technische ontwikkelingen, in het bijzonder van fMRI, PET en MEG.

7. Beeldverwerking

Fysische technieken hebben altijd een belangrijke rol gespeeld bij de analyse van cellulaire processen. Dit is over het algemeen biologisch onderzoek waarin de natuurkunde een instrumentele rol speelt. Recente ontwikkelingen bieden nieuw mogelijkheden voor het gebruik van fysische technologie en de aandacht voor de fysische aspecten van levende materie is daarom toegenomen.

Tot voor kort vonden studies naar cellulaire processen plaats in gefixeerde of bevroren celpreparaten. De huidige spectroscopische technieken maken echter *real time* onderzoek mogelijk naar de dynamica van de componenten in levende cellen. Hierbij wordt gebruik gemaakt van *vital imaging labeling*, zoals groen fluorescent eiwit (GFP). Op deze manier kunnen de bewegingen van intracellulaire componenten gevolgd worden (*confocal laser scanning microscopy*, CLSM), de bewegingsnelheid kan gekwantificeerd worden (*fluorescence recovery after photo bleaching*, FRAP) en de interacties tussen componenten kunnen geanalyseerd worden (*fluorescence resonance energy transfer*, FRET, en *fluorescence lifetime imaging microscopy*, FLIM). Daarnaast zijn fluorescente *probes* ontwikkeld om veranderingen in concentraties van ionen te meten en de lokale inductie van *second messenger* moleculen zichtbaar te maken.

De ontwikkelingen in diverse relevante vakgebieden en de snelle technologische vooruitgang daadwerkelijke doorbraken mogelijk in verschillende onderzoeksvelden. Visuele technologieën zoals confocale microscopie en 3D electronenmicroscopie maken het mogelijk celstructuren af te beelden en moleculen in cellen de lokaliseren. Met behulp van *atomic force* microscopie (AFM) kunnen oppervlakken zichtbaar worden gemaakt en krachten tussen structuren en moleculen worden gemeten. De statische structuur van biomacromoleculen is veel beter begrepen dan hun fysisch dynamische eigenschappen. Het onderzoeken van deze eigenschappen is één van de cruciale taken voor de nabije toekomst. Met te ontwikkelen *multiple light scattering* technieken kunnen bijvoorbeeld tumoren worden gedetecteerd.

Bioinformatica en moleculaire biologie spelen een belangrijke rol in de ontwikkeling van nieuwe technieken voor waarneming en analyse van moleculaire processen in cellen. Ook moet onderzoek uitgevoerd worden naar de 'inversie' van beeldverwerkingstechnieken, zoals de ontwikkeling van concepten en software voor data-analyse.

Apparatuur

Voor de verdere ontwikkeling van apparatuur voor beeldverwerking en -weergave is behoefte aan een substantiële bijdrage vanuit de natuurkunde. Deze bijdrage moet zijn gericht op het verhogen van de ruimte- en tijdsresolutie van huidige instrumenten. Neurale netwerken moeten worden ontwikkeld en toegepast om visuele informatie toegankelijk te maken en automatische herkenning en kwantificering van specifieke kenmerken mogelijk te maken. Het combineren van gegevens uit de verschillende visuele modaliteiten (visuele fusie) is ook een veelbelovend domein, waarin natuurkunde en wiskunde overlappen.

8. Klinische en medische fysica

In de toekomst zullen belangrijke vernieuwingen in de klinische en medische fysica worden gerealiseerd op grond van vooruitgang in disciplines zoals medische technologie, wiskunde, informatica en biologie. Op alle niveaus, van subcellulair tot organismaal, zijn belangrijke ontwikkelingen te verwachten. De complexiteit van de levende mens levert een enorme uitdaging voor het toepassen van fysische methoden en theorieën. Deze complexiteit is te zien in de grote variëteit aan celstructuren in levend weefsel, de tijdsgestuurde eigenschappen en corresponderende homeostatische krachten, en de onmogelijkheid, in veel gevallen, om delen te isoleren zonder het intacte organisme of de afgescheiden sectie te beschadigen of te beïnvloeden. Natuurkundig onderzoek zal het mogelijk maken om stoornissen te begrijpen en te corrigeren, op het niveau van cel, orgaan en organisme. Modelleren zal dankzij de toegenomen computercapaciteit een zeer belangrijke rol spelen.

Belangrijke vernieuwingen in klinische en medische fysica kunnen in de volgende gebieden worden gerealiseerd:

Bio-electriciteit en magnetisme

Intracellulaire processen en communicatie worden sterk bepaald door elektrische processen. Kennis van deze processen stelt ons in staat de functie van zintuigen en organen beter te begrijpen en afwijkingen te corrigeren. Toepassingen die mogelijk de kwaliteit van leven kunnen verbeteren zijn het herstellen van auditieve functie door cochleaire implantaten, het herwinnen van spierfuncties door functionele elektrostimulatie en het herstel van de visuele functies met behulp van lichtgevoelige facetelementen die verbonden zijn met de oogzenuw en hersenen.

Om te komen tot een beter begrip van de hersenfunctie en -stoornissen moet meer informatie verkregen worden over lokale en regionale cellulaire processen en -communicatie. Speciale aandacht dient uit te gaan naar *inverse modelling* op basis van EEG en MEG metingen.

Biomechanica, rheologie en tissue engineering

Belasting en stress beïnvloeden de degeneratie van verschillende weefsels (bot, skeletspieren, hartspier). De exacte mechanismen die hieraan ten grondslag liggen zijn nog verre van duidelijk. Met nieuwe fysische technieken (zoals *optical tweezers*) kunnen geïsoleerde cellen en celpreparaten in microstromen worden onderworpen aan gekalibreerde krachten en de effecten hiervan worden geobserveerd. *Tissue engineering*, waarbij nieuwe cellen geproduceerd worden vanuit bestaande cellen, is een zeer belangrijk onderzoeksgebied waarin de natuurkunde

een sleutelrol zal innemen. Een beschrijving van het mechanische gedrag van poreuze, vervormbare media (zoals bloedvaten) wordt mogelijk door de ontwikkeling van nieuwe multifase theorieën. Er dient aandacht uit te gaan naar het verkrijgen en combineren van anatomische en functionele informatie, bijvoorbeeld door het ontwikkelen van speciale MRI *tagging* technieken en methoden voor dataverwerking. Van algemeen belang is het ‘inversieprobleem’: het extraheren van informatie over onderdelen uit experimenten die ‘geïntegreerde’ informatie leveren, zoals bijvoorbeeld bij lasertomografie en bioimpedantietomografie.

Bijlage 2. Samenstelling Verkenningcommissie natuurkunde van levende materie

Prof. dr. C.W.J. Beenakker, Universiteit Leiden, Instituut Lorentz

Prof. dr. D. Frenkel, voorzitter FOM-AMOLF

Prof. dr. R. van Grondelle, Vrije Universiteit Amsterdam, Faculteit der Exacte Wetenschappen

Prof. dr. F.H. Lopes da Silva, Universiteit van Amsterdam, Faculteit der Natuurwetenschappen, Instituut voor Neurobiologie

Prof. dr. ir. J.E. Mooij, Technische Universiteit Delft, Faculteit der Technische Natuurkunde

Prof. dr. G.Th. Robillard, Rijksuniversiteit Groningen, Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen

Prof. dr. E.J.J. van Zoelen, Katholieke Universiteit Nijmegen, Afdeling Celbiologie

Drs. J.D. Schiereck, secretaris, Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen

Bijlage 3. Geïnterviewden 11 december 2001

De Verkenningcommissie heeft op 11 december de volgende personen geïnterviewd:

- prof. dr. C. Dekker (Technische Universiteit Delft)
- prof. dr. M.J.C. van Gemert (Academisch Medisch Centrum)
- prof. dr. J. Greve (Universiteit Twente)
- prof. dr. H.J.M. de Groot (Universiteit Leiden)
- prof. dr. K.J. Hellingwerf (Universiteit van Amsterdam)
- prof. dr. J.H.J. Hoeijmakers (Erasmus Universiteit Rotterdam)
- prof. dr. A.J. Hoff † (Universiteit Leiden)
- prof. dr. F.C. MacKintosh (Vrije Universiteit Amsterdam)
- prof. dr. W.H. Moolenaar (Nederlands Kanker Instituut)
- prof. dr. W.J. Wadman (Universiteit van Amsterdam)

Bijlage 4. Programma conferentie 25 april 2002

Conference Foresight Physics of Living Matter

Thursday, April 25, 2002

Trippehuis, Koveniersburgwal 29, Amsterdam

10.00	Welcome	prof. Peter C. van der Vliet; chairman Science Division of the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences
10.05	Introduction	prof. Daan Frenkel; chairman Foresight Committee Physics of Living Matter
10.15	Applications of biophysical techniques and principles on the development of new materials and devices with unique physical properties	prof. Erez Braun; Dept. of Physics, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel
11.00	Education of MSc- and PhD-students	prof. Christoph Schmidt; Faculteit der Exacte Wetenschappen, Vrije Universiteit, Amsterdam
11.45	Organisation of scientific research in physics and life sciences	prof. Jook T.M. Walraven; AMOLF, Amsterdam
12.30	Lunch break	
13.30	Physics and mathematics research on biological systems of organisms	prof. Johan L. van Leeuwen; Experimentele dierkunde, Wageningen Universiteit
14.15	International perspective on Dutch physics research on biological systems	prof. Howard C. Berg; Department of Molecular and Cellular Biology, Harvard University
15.00	Break	
15.30	Plenary discussion	prof. Daan Frenkel
17.00	Drinks	

Bijlage 5. Lijst van deelnemers conferentie 25 april 2002

M. Ameloot
dr. H. van As
dr. T.J. T.P. van den Berg
prof. dr. H. Beukers
dr. A.H. de Boer
H.A. de Boer
W.P.H. de Boer
dr. A.J.J. Bos
L.J. Bour
prof. dr. P.C. Breedveld
mw dr. ir. M. Bremer
mw dr. R. Broer
dr. H.B. Brom
prof. dr. W.J. Buma
K. Deen
prof. dr. C. Dekker
dr. J. Derksen
mw prof. dr. M.
Dogterom
prof. dr. R. van Driel
prof. dr. M.J.C. van
Gemert
prof. dr. H.J. Th. Goos
prof. dr. ir. C.A.
Grimbergen
prof. dr. A.J. Heck
prof. dr. R.M. Heethaar
prof. dr. K.J. Hellingwerf
J. den Hertog
prof. dr. J.E.J.M. van
Himbergen

L. Hoofd
mw. C. Hooijer
dr. H.R. de Jonge
dr. J. Keltjens
prof. dr. H.C.G. Kemper
L.P. Kok
prof. dr. S.A.L.M.
Kooiman
prof. dr. C.G. de Kruif
prof. dr. B. de Kruijff
dr. F. van Langevelde
prof. dr. J. Lankelma
T.G. van Leeuwen
prof. dr. J. van der Lei
prof. dr. H. Lill
prof. dr. D. Lindhout
prof. dr. D. Lohse
J.T. Marcus
prof. dr. A.E. Mark
F.M. Martens
dr. ir. R. van Mastrigt
dr. ir. G.J. te Meerman
prof. dr. A.F. Mehlkopf
mw dr. A.P. Meijler
H.G.J. van Mil
J.F. Nagelkerke
prof. dr. J. Neefjes
D. van Ormondt
prof. dr. B. Oudega

prof. dr. R.E. Poelmann
J.C. Pronk
prof. dr. H. Rudolph
T.J. Schaafsma
prof. dr. G.L. Scherphof
F.W. Schultz
prof. dr. ir. J.A.E. Spaan
prof. dr. H.P. Spaink
prof. dr. H.J. Tanke
dr. A.P.R. Theuvenet
H.E.J. Veeger
M. van de Ven
dr. E.R. Verheij
prof. dr. J.J. Videler
mw dr. S. van der Vies
prof. dr. M.J.A. de Voigt
G. Vriend
prof. dr. S. de Vries
prof. dr. K. Vrieze
mw dr. H.S. van
Walraven
J.J.L. van der Want
prof. dr. P.J. Weisbeek
prof. dr. P.A.Th.J. Werrij
H.J. Wichers
prof. dr. M.J. van der
Wiel
mw dr. B. Wierczynski

Bijlage 6. Vragen aan de Verkenningcommissie

Bij haar installatie heeft de Verkenningcommissie een aantal vragen meegekregen. Deze vragen hebben een rol gespeeld bij het bepalen van de werkwijze van de commissie en het rapporteren over de bevindingen.

1. Wat zijn mondiale trends en ontwikkelingen op het terrein van de natuurkunde van levende materie en systemen? Welke van die trends en ontwikkelingen zijn een gevolg van de dynamiek van de wetenschapsbeoefening, in de natuurkunde, de levenswetenschappen, de biofysica, en welke van maatschappelijke ontwikkelingen?
2. Welke nieuwe richtingen dienen zich aan in het natuurkundig onderzoek van levende materie en systemen en waar kunnen doorbraken worden verwacht?
3. Welke mogelijkheden bieden combinaties van kennis afkomstig uit natuurkunde met geneeskunde, biologie, scheikunde, wiskunde en informatica voor het inzicht in levende materie en levensprocessen en welke fundamentele technologische vernieuwingen zouden hieruit kunnen voortvloeien?
4. Welke zijn sterke en welke zwakke kanten – in kwantitatieve en in kwalitatieve zin – van het Nederlandse onderzoeksstelsel voor natuurkunde van levende materie en systemen? Op welke wijze kan de samenwerking tussen onderzoekers uit de genoemde disciplines worden bevorderd?
5. Zijn voor het onderzoek in de natuurkunde van levende materie en systemen structurele veranderingen wenselijk in de organisatie en de financiering, en zo ja welke zijn dat?
6. Op welk onderzoek zou het Nederlandse publiek gefinancierde onderzoek zich moeten concentreren? Welke ‘niches’ zijn er, gezien vanuit een internationaal perspectief?
7. Welke maatschappelijke ontwikkelingen kunnen bijdragen aan de koersbepaling van het onderzoek en welke maatschappelijke of ethische belemmeringen zijn er?
8. Op welke wijze kan de vormgeving van het onderwijs in de natuurkunde, de levenswetenschappen en aanpalende vakgebieden er toe bijdragen dat op middellange en lange termijn voldoende onderzoekers geïnteresseerd raken in het te verkennen onderzoeksterrein?

Bijlage 7. Wetenschapsbeleid rond natuurkunde van levende materie

In het najaar van 1999 publiceerde de KNAW het rapport BIO-exact: mondiale trend en nationale positie in biochemie en biofysica. Het rapport geeft aan dat de positie van de Nederlandse biochemie en biofysica goed is en het bevat een aantal aanbevelingen voor de biochemie en de biofysica. Na het verschijnen van dit rapport is, juist in de natuurkunde, de aandacht voor levend materiaal als onderzoeksobject sterk toegenomen. Voor onderzoek van levende materie is een multidisciplinaire aanpak cruciaal. Vergroting van inzicht in levensprocessen en in aard en eigenschappen van levend materiaal kunnen het beste worden bereikt wanneer gebruik wordt gemaakt van inzichten, concepten en methoden uit natuur-, exacte en levenswetenschappen. Bio-exact laat zien welke uitdagingen er met name bestaan voor onderzoek op het raakvlak van levenswetenschappen en scheikunde. Het huidige rapport beoogt een aanvulling daarop te geven door te laten zien welk natuurkundig onderzoek interessant is voor natuurkundigen en tegelijkertijd kan bijdragen aan het vergroten van inzicht in levend materiaal en levensprocessen.

De toegenomen aandacht vanuit de levenswetenschappen voor een natuurkundige inbreng blijkt bijvoorbeeld ook uit het strategisch plan van de Stichting FOM (*Onderzoekbeleid FOM 2001-2006: strategisch plan*). In dit document staan de doelstellingen voor het onderzoek in de komende jaren. De natuurkunde van levende materie neemt daarin een belangrijke plaats in. De verwachting is dat op het terrein van de (zachte) gecondenseerde materie nieuwe ontwikkelingen zullen plaatsvinden. Voorts wordt interessant nieuw onderzoek verwacht op het gebied van de nano-biofysica, biomacromoleculen en de studie van zeer snelle fysische processen in biologische systemen.

In *Biologie: een vitaal belang. Strategische visie op de universitaire biologie in Nederland* worden voorstellen gedaan voor de afstemming en versterking van het Nederlandse biologische onderzoek. De biologie heeft in de tweede helft van de twintigste eeuw een enorme sprong vooruit gemaakt dankzij ontwikkelingen in de moleculaire biologie. Het is nu mogelijk om de relatie tussen structuur en functie van levende systemen te bestuderen over een breed scala van aggregatieniveaus, van celonderdelen tot organismen. Ook kan onderzoek worden gedaan naar communicatie tussen biologisch actieve onderdelen van cellen, de vorming van organen, waarneming van omgevingsveranderingen door organismen en de evolutie van soorten. Bij deze ontwikkelingen is de aanpak in de biologie gelijk aan die van exacte wetenschappen, waar modelvorming en experimentele toetsing een centrale rol spelen. Geconcludeerd wordt dat in toekomstig biologisch onderzoek samenwerking tussen biologen en natuurkundigen zal

toenemen door een meer intensieve inzet van natuurkundige principes en aan natuurkundig onderzoek ontleende instrumenten.

De Stichting FOM en het NWO-Gebied Aard- en Levenswetenschappen (ALW) hebben een gezamenlijk programma Fysische Biologie in het leven geroepen. Dit programma neemt de mogelijkheden voor onderzoek op basis van ontwikkelingen in de moleculaire biologie en de biochemie als uitgangspunt. Dankzij deze ontwikkelingen wordt het mogelijk natuurkundige principes van processen in levende organismen te bestuderen. Het programma wordt bestuurd door een commissie waarin onderzoekers vanuit de levenswetenschappen en vanuit de natuurkunde zitting hebben.

Het NWO-Gebied Aard- en Levenswetenschappen onderscheidt in haar Strategienota 2002-2005 negen thema's, waarvan er twee relevant zijn voor het raakvlak van natuurkunde en levenswetenschappen. Het programma 'Van Molecuul tot Cel' beoogt onderzoek te stimuleren naar structuur en functie van cellulaire componenten. Daarbij moet gebruik worden gemaakt van principes en methoden uit een aantal exacte wetenschappen. Een voorbeeld hiervan is het onderzoek naar de relatie tussen neuronale componenten en cognitieve functies. Dit onderzoek vereist een multidisciplinaire benadering vanuit neurowetenschappen, gedragsbiologie, biofysica en *computational neurobiology*.

In de strategie van het NWO-Gebied Exacte Wetenschappen (EW) voor de periode 2002 – 2005 vormt 'Exacte wetenschappen voor de levenswetenschappen' één van de twee hoofdthema's. Het onderzoek naar levende systemen wordt onder meer gekenmerkt door de grote hoeveelheid gedetailleerde informatie die met behulp van experimenten wordt verkregen. De resulterende informatiestromen worden dusdanig groot dat het destilleren van relevante informatie daaruit op zichzelf een onderzoeksthema wordt. Het strategieplan beoogt ontwikkelingen op het gebied van numerieke simulaties, modellering, micro- en nanoinstrumentatie, detectietechnieken en *data mining* te stimuleren. In het genoemde hoofdthema onderscheidt EW drie deelthema's, te weten moleculaire processen op niveaus van molecuulsystemen tot cellen, toepassing van exacte wetenschappen in de levenswetenschappen en een bijdrage van bio-informatica aan *functional genomics*. Voor het eerstgenoemde onderwerp is het programma 'Van Molecuul tot Cel' ingericht. Het is gericht op onderzoek aan de dynamiek van eiwitstructuren, membranen, multibiomoleculaire systemen en funderend onderzoek.

Lijst met gebruikte afkortingen

ACC	Akademie Commissie voor de Chemie
AFM	atomic force microscope
AMOLF	Instituut voor Atoom-, Molecuul- en Laserfysica
ARW	Akademie Raad voor de Wiskunde
AWT	Adviesraad voor het Wetenschaps- en Technologiebeleid
BR	Biologische Raad
CBB	Commissie voor de Biochemie en de Biofysica
CLSM	confocal laser scanning microscopy
LIM	fluorescence lifetime imaging microscopy
fMRI	functional magnetic resonance imaging
FOM	Stichting voor Fundamenteel Onderzoek der Materie
FRAP	fluorescence recovery after photobleaching
FRET	fluorescence resonance energy transfer
GFP	green fluorescent protein
KNAW	Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
NMR	nuclear magnetic resonance
NSOM	near-field scanning optical microscopy
NWO	Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek
OCV	Overleg Commissie Verkenningen
PET	positron emission photography
RMW	Raad voor Medische Wetenschappen
RNS	Raad voor Natuur- en Sterrenkunde
STM	scanning tunneling microscopy
VSNU	Vereniging van Universiteiten

