



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## Watching and Feeling Proteins at Work

Schmidt, J.

### Citation

Schmidt, J. (2001). *Watching and Feeling Proteins at Work*.

Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/5364>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/5364>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# Watching and Feeling Proteins at Work

Rede uitgesproken door

**Thomas Schmidt**

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar  
in de experimentele natuurkunde  
aan de Universiteit Leiden op vrijdag 30 maart 2001.



Mijnheer de Rector Magnificus,  
Werte Zuhörer,  
Zeer gewaardeerde toehoorders,

in zijn boek *What is Life* uit 1944 schrijft Erwin Schödinger<sup>1</sup> over de vergelijking tussen een biologisch molecuul met een perfect kristal:

*“Yet, compared with a biomolecule<sup>2</sup>, they are rather plain and dull. The difference in structure is of the same kind as that between an ordinary wallpaper in which the same pattern is repeated again and again in regular periodicity and a masterpiece of embroidery, say a Rafael tapestry, which shows no dull repetition, but an elaborate, coherent, meaningful design traced by the great master.”*

Misschien bestaat er geen betere uitspraak die mijn persoonlijke enthousiasme en fascinatie voor het vak Biofysica of Fysica van de Levende Materie uitdrukt.

Het vak berust op een fundament waar nieuwe technische en theoretische ontwikkelingen uit de natuurkunde worden toegepast op de levende materie. De ontwikkeling van het microscoop door Leeuwenhoek in Delft<sup>3</sup> heeft het bij voorbeeld pas mogelijk gemaakt dat wij nu sinds meer dan honderdvijftig jaar weten dat cellen de functionele eenheden van ieder organisme vormen<sup>4</sup>. Sindsdien werd er een gigantische hoeveelheid bijkomende informatie over de levende materie gevonden. In de afgelopen jaren hebben wij met behulp van soortgelijke ontwikkelingen uit de natuur- en scheikunde zelfs een stroomversnelling in de biowetenschappen kunnen meemaken. Pas een kleine maand geleden werd het menselijke genom, het bouwplan van de mens, in de wetenschapsbladen *Nature* en *Science*<sup>5</sup> gepubliceerd. Daarmee hebben wij nu alle bouwstenen van het leven gecatalogiseerd. Alleen, hoe al deze bouwstenen in elkaar zitten en werken in een cel, laat staan in de mens, is nog steeds een mysterie.

Dit wordt door de een of andere massamedia heel anders geïnterpreteerd. Iedereen heeft wellicht van de ‘biologische revolutie’ gehoord, en dat het ‘Eeuw der Biologie’ is uitgeroepen. Verder worden wij bijna iedere dag bestoken met termen zoals ‘biotechnology’, ‘nanotechnology’ of ‘new economy’, die tenminste gedeeltelijk synoniem gebruikt worden. Toen ik een tijd geleden in Oostenrijk een TV-interview gaf waarin ik berichtte dat wij bezig waren een nieuwe technologie te ontwikkelen om AIDS in een heel vroeg stadium te kunnen detecteren, kon ik twee dagen later in een nationale krant lezen dat onze groep in Linz een oplossing voor het AIDS probleem in handen had. Dit was net zo fout als de opmerking, die je af en toe kunt lezen, dat met de ontrafeling van het genom de biowetenschappen zijn beëindigd. Daar houd ik mij liever aan Berthold Brecht die Gallileo Gallilei laat zeggen:

*“Unsere Unwissenheit ist unendlich: tragen wir einen Kubikmillimeter ab.”*<sup>6</sup>

Ik zou deze oratie nu graag willen gebruiken om u een door mij getinte overzicht over ons vakgebied, de biofysica, te geven. Dit wil ik doen aan de hand van voorbeelden die laten zien hoe fascinerend de biowetenschappen zijn – tenminste voor mij en ik hoop door deze rede iets van deze betovering op u te kunnen overdragen.

Een gedeelte van deze fascinatie komt vanuit een vak dat met de harde natuurkunde te maken heeft, de halfgeleiderfysica. Ook hier hebben wij een revolutie kunnen meemaken. Gedreven door economische druk worden de afmetingen van de elektronische schakelingen om de 18 maanden gehalveerd. Dit wordt veel geciteerd als het wet van Moore<sup>7</sup>. Momenteel kunnen structuren op industriële schaal met een afmeting van maar tien nanometer geproduceerd worden<sup>8</sup>. Dit is een tienduizendste van de doorsnee van een haar, of alleen maar 50 atomen naast elkaar. Wat een gigantische technische vooruitgang! Het heeft de PC op iedere schrijftafel gebracht, wij kunnen mobiel telefoneren, en onze lievelingsmuziek beluisteren wij met behulp van de CD speler op iedere plek ter wereld. En dit allemaal voor een heel aantrekkelijke prijs.

Maar als wij nu deze door de mens geproduceerde, op het eerste gezicht ongelooflijk kleine structuren vergelijken met structuren die door de natuur zijn gemaakt blijkt dat de natuur tot veel ingewikkeldere producties in staat is. Een condensator waarin wij elektrische lading kunnen opslaan heeft een afmeting van 10 nanometer. Een transistor, de aan- en uitschakelaar in de elektronica, heeft een afmeting van ongeveer 200x200 nanometer<sup>8</sup>, dat is nog steeds vijfhonderd keer kleiner dan een haar. Alleen de intelligente microprocessor heeft al een afmeting van 1x1 centimeter<sup>8</sup>.

Laten wij dit nu vergelijken met structuren die door de natuur worden gemaakt. Daar is voor het eerst de DNA<sup>5,9</sup>, zo te zeggen de programma code voor alles wat leeft. Het DNA molecule van de mens heeft een opslagcapaciteit van ruim 1.5 gigabyte, een sequentie van 15 miljard nullen en enen. Dit lijkt niet veel aangezien de standaard harde schijven van een moderne PC een opslagcapaciteit van 30 gigabyte hebben. Alleen, de DNA is opgeborgen in de celkern met een doorsnee van ongeveer een micrometer<sup>9</sup>, het honderdste van de doorsnee van een haar. Dit betekent dat, als ik 30 cellen naast elkaar leg, ik wel de opslagcapaciteit van de harde schijf heb bereikt maar nog steeds niet de doorsnee van een haar.

Als ik de DNA als opslag en programma beschouw, zo te zeggen de software van de cel, moet de cel ook over een hardware beschikken die het programma kan uitvoeren. Dit zijn de proteïnes. Zij maken het grootste gedeelte van de celmassa uit, ongeveer 70%.<sup>9</sup> Het menselijk genom, de bouwplan van de mens, bestaat uit zo'n vijftien tot dertigduizend verschillende proteïnes<sup>5</sup>. De typische grootte van een proteïne omvat omtrent tien nanometer, dat is net zo groot als de kleinste technologisch geproduceerde structuren. Alleen, in vergelijking met deze zijn proteïnes, oftewel biologische machines, vreselijk complex. Zij bestaan uit duizenden van atomen die op een exact gedefinieerde

plaats zitten. En zij voeren hun taak met hoge precisie uit. Een polymerase bij voorbeeld, zo te zeggen het kopieerapparaat voor de DNA, maakt alleen een fout in een miljard operaties<sup>9</sup>. Dit betekent maar drie fouten tijdens het kopiëren van een volledig menselijk genom. Bovendien kunnen proteïnes van buiten af gestuurd worden. Om bij hetzelfde voorbeeld te blijven, mag de polymerase alleen maar werken, als de cel zich gaat delen. Als dit niet het geval is, mag het kopieerproces niet van start gaan. Dit maakt duidelijk dat een groot aantal nauwkeurig regulatiemechanisme in ieder cel moet aflopen om dit te bewerkstelligen. Fouten in het mechanisme leiden bij voorbeeld tot kanker en vetzucht.

Het is gewoon fascinerend hoe deze biologische machines werken. Vergelijken wij ze met de door de mens ontworpen machines moeten wij helaas constateren dat wij bij de technische ontwikkeling nog altijd in het stadium van de Neandertalers zijn blijven steken. Dit wordt ook mooi beschreven door Mark Pearson, voormalig research directeur van DuPont, met betrekking tot de medische invalshoek<sup>10</sup>:

*„In some areas medicine has become much more scientific and in others not much at all. We're still short of what I would consider a reasonable scientific level. Many people don't realize that we just don't know fundamentally how things work. It's like having an automobile and hoping that by taking all things apart we'll understand something of how they operate. We know that there's an engine in the front and we know it's under the hood, we have an idea that it's big and heavy, but we don't really see the rings that allow pistons to slide in the block. We don't even understand that controlled explosions are responsible for providing the energy that drives the engine.“*

Dit is inderdaad een feit. Van al de verschillende menselijke proteïnes weten wij van de meeste niet wat ze doen, ja, niet eens waar zij in de cel gelokaliseerd zijn. Maar hoe zouden wij dit nu kunnen bestuderen? Éen mogelijke aanpak - en daar zal het nu verder om gaan - wordt beschreven door het baseball idool Jogi Berra die eens zei<sup>11</sup>:

*„You can learn a lot - just by watching.“*

Aangezien de kleinheid van de proteïnes is dit alleen maar niet zo eenvoudig. Er is wel een elektronenmicroscop<sup>12</sup> beschikbaar waarmee het in principe mogelijk is om elk atoom in een structuur zichtbaar te maken. In verband met anorganische stoffen zoals heel dunne laagjes metaal of halfgeleiders wordt dit ook inderdaad gedaan. Voor de toepassing op organische of biologische monsters bestaan er echter grenzen<sup>13</sup>. Want deze stoffen worden door de elektronen beschadigd. Om een aantasting te voorkomen mag een biologisch preparaat slechts heel kort worden belicht, wat betekent dat de afbeelding die wij van en proteïne krijgen vrij onduidelijk blijft. Met behulp van moderne analysemethoden en een flinke hoeveelheid computer power zijn onderzoeksgroepen recentelijk er wel in geslaagd om nauwkeurig de interne structuur van een

aantal proteïnes met behulp van cryo-elektronen microscopie te ontrafelen<sup>14</sup>. Daarbij wordt een groot aantal individuele opnames van proteïnes in de computer over elkaar gelegd wat uiteindelijk de details van de structuur openlegt<sup>15</sup>. Op deze manier kunnen wij inderdaad de grovere interne structuur van proteïnes zichtbaar maken, of, om bij het voorbeeld van Pearson te blijven: wij kunnen uitmaken waar zit de kap, waar de motor, en misschien waar de krukas.

Om de structuur van een proteïne tot op de atomaire schaal te bepalen hebben wij echter een andere techniek nodig. Dit zijn röntgen diffractie<sup>16</sup> of, onder voorbehoud dat wij in kleine proteïnes geïnteresseerd zijn, magnetische resonantie<sup>17</sup> methodes. Deze zijn uitermate geschikt om een afbeelding van een proteïne te leveren, met alle details tot op het niveau van de atomen. Alleen vragen zij dat de proteïnes gekristalliseerd zijn. En een kristal van een gezuiverde proteïne maken is niet zomaar gedaan<sup>18</sup>. Voor de vervaardiging van kristallen bestaan geen algemeen geldige regels. Deze moeten voor ieder proteïne speciaal aangepast worden en dit is soms jaren werk voor een hele onderzoeksgroep. Verder vergt deze procedure een gigantische hoeveelheid proteïnes, zoveel dat het al een industriële dimensie aanneemt. Niettemin wordt op dit moment wereldwijd inderdaad een grote inspanning genomen om zoveel proteïnes als mogelijk, zo niet alle, te kristalliseren en zo hun structuur tot op atomair niveau te bepalen<sup>19</sup>. Dit is Big Science, groter nog dan het wereldomspannend Human Genome Project<sup>20</sup> dat pas werd beëindigd. Tot de huidige dag toe is de atomaire structuur van enkele honderd proteïnes bekend die in de Protein-Databank (PDB)<sup>21</sup> door iedereen kan worden opgevraagd. Daarmee hebben wij, om met Pearson te spreken, zo te zeggen de blauwdruk van het automobiel, met ieder moer, schroef en klinknagel, in ons handen.

De bepaling van de atomaire structuur is wel een basisstap voor de ontrafeling van de werkwijze van een proteïne. Maar met de boven genoemde methodes worden de proteïnes slechts in een heel artificiële omgeving bestudeerd, bevroren in een toestand, waarbij de vraag is of deze in de natuur überhaupt zo voorkomt. Verder gaat door het kristalliseren alle informatie over de dynamische werkwijze van een proteïne verloren. Maar juist dit willen wij natuurlijk ook te weten komen: zien en begrijpen hoe de motor draait. En dit in de meest natuurlijke omgeving, de levende cel – het auto zien rijden op straat.

De tijdschaal op welke zich de dynamica van proteïnes afspeelt is extreem groot en hangt samen met de lengteschaal van de beweging. Kleine veranderingen in een proteïne, zoals de rotatie van een carboxyl groep, spelen zich op een tijdschaal af die alleen met de meest geavanceerde laseropstelling bereikbaar is<sup>22</sup>. Voor het begrip van de grote veranderingen welke de werkwijze van een proteïne in zijn biologische omgeving beschrijven is een veel langere tijdschaal van belang. Hier gaat het om veranderingen van de structuur die bij voorbeeld door de binding van het proteïne aan een partner geïnduceerd wordt. Zo stapt de polymerase iedere 3 milliseconde een stap op de DNA

ladder verder<sup>9</sup>. Ook onze zenuwen en spieren werken op deze tijdschalen. Voor onze experimenten betekent dit dat wij voor het begrip van de werkwijze van een proteïne naar methodes moeten grijpen die precies op deze tijdschalen werken.

Wat zijn nu mogelijke methodes om een proteïne tijdens zijn werk te bestuderen? De aanpak die wij in mijn groep volgen is heel eenvoudig en dezelfde waarop je als kind de wereld leert kennen: je gebruikt je zinnen. In ons geval betekent dit: kijken en voelen wat de proteïnes doen. Wij noemen het *Watching and Feeling Proteins at Work*.<sup>23</sup>

Om een molecule in een cel te zien moet je het eerst van alle andere moleculen kunnen afscheiden. Een gebruikelijke methode ervoor is om een fluorescente marker aan het proteïne te plakken. Deze marker heeft de eigenschap dat hij licht van een bepaalde kleur absorbeert en bij een andere kleur weer uitzendt<sup>24</sup>. Deze verandering in golflengte – met andere woorden in kleur - wordt Stokes-shift genoemd. De kleur voor absorptie en emissie is voor iedere fluorescente marker anders. Daardoor wordt het vrij eenvoudig om met behulp van gekleurde filters alleen het licht van een bepaald molecule te selecteren.

Alleen is de bevestiging van de marker aan een proteïne in het algemeen niet zo makkelijk. Maar sinds een jaar of 5 bestaat er een goede oplossing voor. Want er werd een familie van vrij kleine proteïnes opgespoord, afkomstig van een kwal, die zelf fluorescent licht uitzenden<sup>25</sup>. Met de ontrafeling van hun genetische codes hebben wij de mogelijkheid in handen om in principe ieder proteïne zo te modificeren dat het uit een koppel van een gewone proteïne en een fluorescente proteïne bestaat. In vaktermen uitgedrukt: wij hebben een *fusion protein* gemaakt. Ongeveer een maand geleden heeft deze, in de celbiologie gebruikelijke methode, de voorpagina's van vele kranten gehaald waar foto's van groen fluorescerende muizen en apen te bewonderen waren<sup>26</sup>. Hoewel ik de wetenschappelijke waarde van deze prestaties als twijfelachtig beschouw is het gebruik van de boven genoemde genetische methodes hedendaags uit de moleculaire biofysica niet meer weg te denken. Met behulp van de fluorescente markeermethode kunnen wij de proteïnes in welke wij geïnteresseerd zijn van alle andere moleculen in een cel afscheiden en daarmee afzonderlijk bestuderen.

De fluorescente markeermethode is zo gevoelig dat je ermee zelfs één enkel molecule kunt bestuderen, iets wat 50 jaar geleden nog onvoorstelbaar leek. Zo schreef Erwin Schrödinger 1948 in zijn publicatie *Are there Quantum Jumps*:<sup>27</sup>

“... *this is the obvious way of registering the fact, that we never experiment with just one electron or atom or small molecule. In thought-experiments we sometimes assume that we do ...*”, en verder, “... *Even better: the certain detection of one does not reduce the expectation of a second or third, it leaves it unchanged, according to generally accepted principles of statistics.*”



Maar dit bleek te pessimistisch te zijn. Een heel eenvoudige schatting van de fluorescentie emissie van één enkel molecule met een gemiddelde leeftijd van de aangeslagen toestand van 10 nanosecondes<sup>24</sup>, het een 100 miljoenste van een seconde, geeft aan dat wij een lichtopbrengst van zo'n 100 miljoen fotonen per seconde kunnen verwachten. Dit is een stevige hoeveelheid en zelfs vrij eenvoudig met het blote oog waar te nemen. Om een visuele indruk te krijgen heeft het menselijke oog alleen enkele duizend fotonen per seconde nodig - iets wat dus makkelijk door een fluorescente molecule uitgestraald wordt. Iedereen van u is van harte welkom om zich bij ons op het lab er eens zelf van te overtuigen<sup>28</sup>.

*Single-Molecule Microscopy*, de microscopie aan enkele molecuulen is dan wel de specialiteit van onze groep. Het is een van de methodes om met behulp van microscopen en gevoelige detectoren zoals videocamera's proteïnes in de cel te kunnen volgen en ze bij het verrichten van hun taak te observeren: *Watching Proteins at Work*.<sup>23</sup>

De tweede methode die wij toepassen om het dynamisch gedrag van proteïnes te bestuderen is het voelen. Dit wordt mogelijk gemaakt door een techniek die Atomic Force Microscopy, of in het kort AFM, wordt genoemd<sup>29</sup>. Het AFM is een soort nanoplatenspeler waar met een heel dunne naald over de oppervlakte van het monster wordt gekrassd of, zoals Gerd Binnig van IBM Rüschlikon, een van de uitvinders van het AFM, het eens heeft beschreven:<sup>30</sup>

*„I was staring up from a sofa in my apartment at the stippled stucco ceiling and envisioned a fine stylus tracing its bumps. Immediately, I could have drawn out a design of the AFM with a pencil“.*

De naald is in feite een piramide met een typische basislengte en hoogte van telkens tien micrometer<sup>29</sup> – dus een tiende van de doorsnee van een haar - vastgemaakt onder een hefboom. De naald loopt schuin naar de top toe waar één van de atomen iets meer uitsteekt dan alle anderen. Dit betekent dat de piramide aan het uiteinde atomair scherp is met een doorsnee van een Ångstrom, het een miljoenste van de doorsnee van een haar. Daarmee kras je dan over het monster heen. Als de naald een obstakel tegenkomt, bij voorbeeld een proteïne dat uit de celmembraan uitsteekt, wordt de hefboom verbogen wat over een lichtwijzer te detecteren is. Om u een indruk te geven van de verhoudingen bij deze methode wil ik graag een vergelijking van Thomas Jung uit Zürich aanhalen die het heel illustratief heeft beschreven:

*“Ein AFM zu benutzen ist, als würde man mit der Spitze des Matterhorns über eine Stadt streichen, und versuchen die Häuser, Straßen, Autos und Menschen zu ertasten“.*

Dit maakt dan ook duidelijk hoeveel fijngevoel ervoor nodig is: je moet dit heel erg zacht doen anders valt het Matterhorn op je kop.

Hoe zacht, dat kunnen wij eenvoudig afschatten. Als wij de gemiddelde thermische energie nemen, de energie die in ieder molecule bij kamertemperatuur zit, en veron-

derstellen dat wij een structuurverandering van 3 Ångstrom, de dimensie van een watermolecule, mogen toelaten dan komen wij uit bij een kracht van 10 pN.<sup>31</sup> Deze kracht is duizend keer zo groot als de zwaartekracht met die de minuscule naald naar de grond toe wordt getrokken<sup>32</sup>. Beide getallen in deze schatting - een verplaatsing van 3 Ångstrom en een kracht van 10 pN - zijn met een geoptimaliseerd AFM bereikbaar. Verschillende onderzoeksgroepen hebben aangetoond dat je met een AFM de oppervlakte van proteïnes met een resolutie kunt afbeelden die anders alleen met een electronenmicroscop bereikbaar is<sup>33</sup>. Het verschil tussen deze twee methodes is echter dat het met een AFM in de natuurlijke omgeving kan in plaats van het vacuüm in een electronenmicroscop.

In ons lab wordt de AFM momenteel verder ontwikkeld met oog op het bestuderen van het dynamisch gedrag van proteïnes. Wij noemen dit Atomic Force Spectroscopy. Het AFM wordt daarbij gebruikt om op verschillende plaatsen op het oppervlak van de proteïne te zitten en daar structurele veranderingen met behulp van ruisanalyse op te pikken. Figuurlijk gesproken leggen wij onze kunstmatige vinger op de pols van het proteïne: *Feeling Proteins at Work*.<sup>23</sup>

Degenen onder u die erin zijn geïnteresseerd, zullen tijdens de receptie de mogelijkheid hebben om demonstraties van dit soort experimenten aan enkele moleculen zowel uit ons lab als uit laboratoria van collega's op een tv- scherm te volgen<sup>34</sup>.

Een van de meest belovende richtingen voor toepassing van deze *Single-Molecule Techniques* is het onderzoek van communicatieprocessen in één cel en tussen verschillende cellen. Dit is een lijn van onderzoek in mijn groep wat met onze aankomst hier in Leiden is gestart. De cellulaire communicatie berust - als wij de elektrische stimulering buiten beschouwing laten - op de uitwisseling van kleine signaalmoleculen<sup>9</sup>. Deze signalen worden in de cel verder verwerkt waarbij tal van parallelle versterkingsmechanismen aflopen, die gedeeltelijk weer van elkaar afhangen. Stoornissen in deze mechanismen, leiden onder meer tot kanker: in dit geval wordt de celdeling nooit afgezet. De complexe intra- en intercellulaire communicatieprocessen zijn tot nu toe pas heel rudimentair begrepen. Een essentiële reden ervoor is dat men tot nu toe niet in staat was de allereerste stappen van de celcommunicatie te volgen, omdat zij vaak op de basis van één enkel molecuul aflopen. Het is zeker duidelijk dat dit soort onderzoek een uitgebreide kennis van de natuurkunde, scheikunde, biologie en de medische wetenschappen vraagt. De breedte van deze universiteit en die van onze faculteit maakt het mogelijk dat dit soort onderzoek allemaal op één plaats kan worden aangegaan.

Bijna aan het eind gekomen van deze rede wil ik graag nog even in de toekomst kijken. Wat zal er nog allemaal mogelijk zijn? Vele van de tot nu toe bestudeerde en gekarakteriseerde proteïnes lijken veel op machines zoals wij ze kennen: de celwand als de wand van een gebouw, microtubuli als het stalen gerust, de ATPase<sup>9,35</sup> als de

draaiende motor van een krachtcentrale, de bindingsplek van een enzym als een klem, en het actine/myosine koppel<sup>9,36</sup> als het lopende band. De mens heeft al deze dingen - alleen op een factor tien miljoen grotere schaal dan de natuur - zelf ontwikkeld, meestal zonder kennis van de soortgelijke, in de natuur voorkomende ontwerpen. De vraag is of het ooit mogelijk zal zijn om kunstmatige machines op een lengteschaal van de biologische te produceren. Deze vraag gaat terug naar de veel geciteerde uitspraak van Richard Feynman uit een lezing in 1959:

*“There is plenty of room at the bottom”.*<sup>37</sup>

Aan de ene kant moet je ervoor de principes begrijpen hoe proteïnes werken – iets waar wij op het moment dus mee bezig zijn - om in het vervolg strategien te kunnen ontwikkelen voor het ontwerp van artificiële nanomachines. Voor de bouw zelf ligt één mogelijke aanpak voor de hand: gewoon met de hedendaagse miniaturisatie doorgaan. Wij kunnen er bij voorbeeld aan denken om het AFM als een soort verkleinerde hand te gebruiken. Dit wordt al door verschillende onderzoeksgroepen gedaan. Eenvoudige structuren kunnen ermee uit enkele atomen in elkaar worden gezet. Of je kunt, via *virtual reality* gekoppeld aan een AFM, zelf door de nanowereld wandelen en met je handen dingen manipuleren. Alleen vrees ik dat het met deze aanpak niet zal lukken. Aan de ene kant zal het veel te langzaam zijn als wij met deze methodes op industriële schaal willen produceren. Aan de andere kant is dit geen vernieuwend ontwikkeling in technologie of zoals Eric Drexler van het Foresight Institute in zijn boek over nanotechnology het beschrijft:

*“This is as if we would try to use bulldozers to assemble wrist-watches.  
With bulldozers we are to built the buildings!”.*

De aanpak moet dus van de andere kant komen: *Nanotech is making small things big!* Wij moeten gebruik maken van bij voorbeeld zelforganisatie mechanismen zoals de natuur het doet. En waarom niet een kant en klare biologische machine in een artificiële structuur inbouwen. Ik ben zeker dat wij al gauw eerste resultaten van op deze manier gemaakte artificiele nanomachines kunnen bewonderen. De wetenschappelijke aanpak voor de ontwikkeling van deze technologie zal dan ook niet meer alleen in een van de vakjes natuurkunde, scheikunde, biologie of medicijn te vinden zijn:

*Welcome to the era of the integrated biosciences.*

Voordat ik nu mijn rede afsluit wil ik graag nog enkele mensen bedanken die een belangrijke rol hebben gespeeld in mijn wetenschappelijke carrière of die de doorslag hebben gegeven voor mijn keuze om hier naar de Universiteit Leiden te komen.

Ik dank het college van bestuur voor mijn benoeming tot hoogleraar. Ik hoop dat deze rede uw vertrouwen heeft bevestigd dat de steun voor de Fysica van Levensprocessen een goede beslissing is geweest.

Voor het tot stand komen van deze nieuw ingerichte leerstoel was de inspanning en visie van verschillende personen in de faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen en in het Leidse Instituut voor Onderzoek in de Natuurkunde belangrijk. Decaan professor Kees Libbenga, professor Jos de Jongh toen directeur van het LION, professor Arnold Hoff voorzitter van de sectie Biofysica, en professor Jan Schmidt hebben daar zeker veel toe bijgedragen.

Verder wil ik mij bedanken voor het warm onthaal van onze groep door iedereen in de sectie Biofysica, zowel door de wetenschappelijke en de niet wetenschappelijke staf, als ook door de promovendi en studenten. Ik wil hier ook de belangrijke steun door professor Jan Amesz benadrukken die mij in zijn typische manier heel onopvallend bij de start heeft geholpen.

Verder gaat mijn dank uit naar de studenten, promovendi en postdocs, die zoals wel overal ter wereld, het onderzoek vooruitdrijven en vaak met hun ideeën sturen. Uit naam van allen wil ik hier graag Gerhard, Greg, Laurent en Piet noemen, die veel tot onze goede start hier in Leiden hebben bijgedragen.

In meiner akademischen Ausbildung waren für mich drei Personen von besonderer Bedeutung: mein Doktorvater Professor Dankward Schmid war nicht nur Lehrer, sondern hat darüber hinaus meine Begeisterung für die akademische Forschung entscheidend beeinflusst. Sein Umgang mit den Studenten sowie seine perfekten Vorlesungen sind für mich Vorbilder, denen ich nachstrebe.

Professor Silvia Völker, bei der ich meine Postdoczeit hier in Leiden verbrachte, hat ebenfalls nicht nur meine akademische Weiterbildung beeinflusst. Bei Silvia lernte ich, dass Forschung auf internationalem Niveau ähnlich wie im Sport abläuft: man trainiert zu Hause hart und vergleicht sich dann auf Meetings mit der Konkurrenz. Auch lässt sich Forschung so immer mit Fun verbinden: ob im Labor, auf der Wanderung in den Bergen oder auf dem Boot, immer haben wir über unsere Projekte und Ideen diskutiert.

Professor Hansgeorg Schindler, an dessen Institut an der Universität Linz ich meine Arbeitsgruppe aufbauen konnte, hat meine Ausrichtung in die Biophysik wesentlich beeinflusst. Seine Frage “*And so what?*”, die mich immer wieder auf die biologische Relevanz unserer Forschung zurückführte, ist noch stets mein eigener Prüfstein für die wissenschaftliche Arbeit.

Meinen Eltern danke ich, dass sie mir immer genügend Freiraum und Unterstützung gegeben haben, mich zu dem zu entwickeln, was ich heute bin. Und Vater, denkst du jetzt nicht auch: Es hat was gebracht?

Nicht nur in der Wissenschaft ist Teamwork gefragt. Auch das Alltagsleben lässt sich viel besser im Team meistern. Wie tückisch das Leben vor allem als Professor sein

kann, ist bei Annie M.G. Schmidt nachzulesen<sup>38</sup>:

*Er woont een professor bij ons op de trap  
die is toch zo knap, zo verschrikkelijk knap!  
Hij leest altijd Kapitein Rob in't Latijn,  
daar moet je wel heel erg geleerd voor zijn.  
Hij weet hoe de keizer van Bilibam heet.  
Weet jij dat? O, zie je wel, dat je 't niet weet!  
En dikwijls vertelt hij Arabische grappen  
die niemand en niemand en niemand kan snappen.*

*Maar dat is wel jammer, hij is zo verstrooid.  
Hij weet dan ook nooit of het vriest, of het dooit...  
Soms wil hij in juli ineens op het ijs,  
soms eet hij wel vlakgom in plaats van radijs,  
soms eet hij bierviltjes in plaats van beschuit,  
soms kamt hij zijn baard met het sla-bestek uit,  
en steeds, als hij uitgaat, dan is hij abuis,  
hij denkt, dat hij uit is, en dan is hij thuis.*

*O, denkt de professor, ik sta in lijn twee,  
ik hang aan de lus. Ja, dat denkt hij, maar nee,  
want kijk toch eens aan, wat een ramp, wat een ramp,  
hij staat in zijn kamer, hij hangt aan de lamp  
en als je professor bent, merk je dat niet.  
Wat zal er gebeuren, als niemand het ziet?  
Als niemand en niemand het merkt... och, och,  
dan staat hij er over een halfjaar nog.*

*Ach, zeg het hem maar, 't is zo zielig voor hem:  
Professor, professor, dit is niet de tram!*

Silke, bei uns im Team bist du diejenige die mich aus diesen gefährlichen Lagen befreit. Neben jedem starken Mann steht eine starke Frau.

Ik heb gezegd.

- 1 E. Schrödinger. *What is Life* (1944), Cambridge University Press, Cambridge.
- 2 in het origineel: '*an aperiodic crystal*'.
- 3 A. van Leeuwenhoek, Philos.Trans. R. Soc. London, (1674) 14:568.
- 4 Schleiden, Schwann (1838).
- 5 *The Human Genome*, Nature 15 Feb 2001 en Science 16 Feb 2001.
- 6 Berthold Brecht. *Gallileo Gallilei* (1938) Suhrkamp Verlag, Berlin.
- 7 G.E. Moore, *Cramming more components onto integrated circuits*. Electronics 38 (1965) 114-116.
- 8 bij voorbeeld: <http://www.chips.ibm.com/gallery>.
- 9 B.Alberts, D. Bray, J.Lewis, M.Raff, K.Roberts & J.D.Watson. *The Molecular Biology of the Cell* (1999) Garland, New York.
- 10 [http://www.foresight.org/UTF/Unbound\\_LWB/chapt\\_10.html](http://www.foresight.org/UTF/Unbound_LWB/chapt_10.html).
- 11 <http://www.yogi-berra.com /yogiisms.html>.
- 12 H. Ruska. *Die Sichtbarmachung der bacteriophagen Lyse mit dem Übermikroskop*. Naturwissenschaften (1940) 28:45-60.
- 13 R. Henderson, Quart. Rev. Biophys. *The potential and limitations of neutrons, electrons and x-rays for atomic resolution microscopy of unstained biological molecules*. (1995) 28:171-193.
- 14 J.P. Abrahams, A.G. Leslie, R. Lutter, J.E. Walker. *Structure at 2.8 Å resolution of F1-ATPase from bovine heart mitochondria*. Nature (1994) 370:621-628; E.R. Kunji, S. von Gronau, D. Oesterhelt, R. Henderson. *The three-dimensional structure of halorhodopsin to 5 Å by electron crystallography: A new unbending procedure for two-dimensional crystals by using a global reference structure*. Proc. Natl. Acad. Sci USA. (2000) 97:4637-4642; F. Mueller, I. Sommer, P. Baranov, R. Matadeen, M. Stoldt, J. Wohnert, M. Gorch, M. van Heel, R. Brimacombe. *The 3D arrangement of the 23 S and 5 S rRNA in the Escherichia coli 50 S ribosomal subunit based on a cryo-electron microscopic reconstruction at 7.5 Å resolution*. J. Mol. Biol. (2000) 298:35-59.
- 15 M. van Heel, J. Frank. *Use of multivariate statistics in analysing the images of biological macromolecules*. Ultramicroscopy (1981) 6:187-94.
- 16 Bernal & Crawford (1934)
- 17 G. Wagner, *An account of NMR in structural biology*. Nat. Struct. Biol. (1997) 4:841.
- 18 A.M. Edwards, C.H. Arrowsmith, D. Christendat, A. Dharamsi, J.D. Friesen, J.F. Greenblatt, M. Vedadi. *Protein production: feeding the crystallographers and NMR spectroscopists*. Nat. Struct. Biol. (2000) 7:970-972.

- 19 link naar een 'proteomics' bedrijf: <http://www.mdsproteomics.com/leading.htm>,  
en naar de 'Structural Genomics Initiative':  
<http://www.nigms.nih.gov/funding/psi.html>.
- 20 <http://www.gene.ucl.ac.uk/hugo>.
- 21 <http://www.pdb.org>.
- 22 J.L. Martin, M.H. Vos. *Femtosecond biology*. Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct. (1992) 21:199-222.
- 23 <http://www.biophys.leidenuniv.nl/Research/FvL>
- 24 J.R. Lakowicz. *Principles of fluorescence spectroscopy*. (1999) Kluwer, New York.
- 25 R.Y. Tsien. *The green fluorescent protein*. Annu. Rev. Biochem. (1998) 67:509-544.
- 26 DeVolkskrant, 12 Jan 2001; <http://www.volkskrant.nl/nieuws/international/355032802.html?history=/i345028200>.
- 27 E. Schrödinger. *Are there quantum jumps?* Brit. J. Philos. Sci. (1952) 3.
- 28 vaak zijn actuele metingen op onze web page te vinden:  
<http://www.biophys.leidenuniv.nl/Research/FvL>.
- 29 G. Binnig, C.F. Quate, C. Gerber, *Atomic force microscope*. (1986) Phys. Rev. Lett. 56:930-933; <http://www.di.com/NanoTheatre/theater.html>.
- 30 Science, 27 Juni 1997, *New eyes on hidden worlds*.
- 31 Kracht  $F = E / s = 13 \text{ pN}$ , met energie  $E = k_B T = 4 \cdot 10^{-21} \text{ J}$  en weglengte  $s = 3 \text{ \AA}$ .
- 32 Schwaartekracht  $F_G = V r g = 7.5 \text{ fN}$ , met volume  $V = 1/3 b^3$ , basislengte  $b = 10 \text{ \mu m}$  en dichtheid silicium  $\rho = 2.3 \text{ kg/m}^3$ .
- 33 D.J. Müller, C.A. Schoenenberger, F. Schabert, A. Engel. *Structural changes in native membrane proteins monitored at subnanometer resolution with the atomic force microscope*. (1997) J. Struct. Biol. 119:149-157.
- 34 ook op internet: <http://www.biophys.leidenuniv.nl/~tschmidt/Oratie.htm>.
- 35 <http://www.biologie.Uni-Osnabrueck.de/biophysik/biophys.htm>.
- 36 <http://www.bio.brandeis.edu/~gelles/>.
- 37 R.R. Feynman lecture given at the APS-meeting Dec. 1995,  
<http://www.zyvex.com/nanotech/feynman.html>.
- 38 A.M.G. Schmidt, *Ziezo. De 347 kinderversjes*. (1987) Querido, Amsterdam.





