

## FOM-Focusnotitie “Fysica van Levensprocessen”

### 1. Doel van deze notitie

Doel van deze notitie is het aangeven van de focus van FOM binnen het gebied Fysica van Levensprocessen (FL) voor de komende 5 à 10 jaar.

### 2. Definitie van het veld

Het terrein Fysica van Levensprocessen wordt gedefinieerd als dat fysisch onderzoek dat wordt geïnspireerd door vragen die voortkomen uit de studie van de levende natuur. Dit terrein heeft daardoor intensieve raakvlakken met biologisch en biomedisch onderzoek in de breedste zin.

### 3. Ontwikkeling van het veld

De Raad van Bestuur van FOM heeft in 2000 besloten dat rond 2006 ongeveer 15% van de FOM programmafondsen zal worden ingezet in het onderzoeksveld FL. Dit betekent méér dan een verdubbeling ten opzichte van de investering in het jaar 2000. Deze beleidsbeslissing is genomen tegen de achtergrond van de internationale ontwikkeling dat de levenswetenschappen zich naar het front van de fundamentele wetenschap bewegen, en de verwachting dat daarmee ook “*biology-driven*” natuurkundig onderzoek een aanzienlijk grotere rol gaat spelen. Parallele ontwikkelingen zijn te zien in de wiskunde en informatica, terwijl de chemie al langer een nauwe wetenschappelijke relatie met het biologisch onderzoek onderhoudt.

In deze ontwikkeling vervagen de scheidslijnen tussen de klassieke disciplines. Aangezwengeld door fundamentele doorbraken in de biomoleculaire wetenschappen ligt het focus van biologisch and medisch onderzoek meer en meer bij de microscopische details van het leven, geïllustreerd door de “*omics*” revolutie (genomics, proteomics, metabolomics,...) die het in toenemende mate mogelijk maakt een volledig inzicht te krijgen in de moleculaire samenstelling en dynamische eigenschappen van complexe biologische systemen. Een dergelijke kwantitatieve benadering van de biologie staat momenteel internationaal sterk in de belangstelling aangeduid als systeembioïologie. Bovendien is de biologie nu in staat om via de weg van genetische manipulatie op gerichte wijze veranderingen in cellen aan te brengen, waardoor op systematische wijze causale relaties in kaart kunnen worden gebracht. Dit alles is echter slechts één aspect van een convergerende ontwikkeling. Een ander belangrijk aspect is de uitdaging aan de fysica om haar conceptuele en experimentele gereedschap uit te breiden in een poging om biologische systemen op een kwantitatieve en gedetailleerde manier te benaderen. Tegelijkertijd komt er een steeds breder scala aan fysische technieken beschikbaar voor de analyse van biomoleculaire systemen in de reageerbuis en, belangrijker nog, in de levende cel. Met het inzetten van deze methoden, lijkt een gedetailleerd fysisch begrip van de moleculaire systemen in de levende cel lijkt dus binnen ons bereik te komen.

De hierboven geschetste ontwikkelingen, waarin ook het fundamenteel onderzoek naar de fysica van levensprocessen van essentieel belang is, bieden de mogelijkheid om de bouwstenen van het leven vergaand te manipuleren. De daaraan ontleende inzichten, kennis en technologieën leiden tot vergaande innovatie op gebieden als de gezondheidszorg, de zorg voor het milieu, de bioïndustrie en de biotechnologie. Dit zal een ongekende impact hebben op maatschappelijk en economisch gebied, sommigen spreken van een revolutie. De hoogwaardige kennis waarop deze innovatie is gebaseerd maakt de levenswetenschappen tot een essentieel onderdeel van de kenniseconomie die Nederland nastreeft<sup>1</sup>.

### 4. Uitdagingen

<sup>1</sup> "Life science: een pijler van de Nederlandse kenniseconomie", uitgave van het Ministerie van Economische Zaken, Den Haag, Juli 2003.

Het is vooral de complexiteit van biologische systemen die fysici voor nieuwe grote uitdagingen stelt. Hieronder worden een aantal actuele onderzoeksterreinen benoemd, waarin dit aspect steeds prominent aanwezig is. Deels sluiten deze nauw aan op lopend fysisch onderzoek in Nederland, deels zijn het geheel nieuwe gebieden. De onderstaande opsomming geeft weliswaar actuele ontwikkelingen in het veld weer, maar is uitdrukkelijk niet bedoeld als een vaststaande lijst van nieuwe FOM onderzoeksprogramma's. Ideeën hiervoor zullen in de komende jaren uit de actieve onderzoekers zelf moeten voortkomen. Het veld groeit immers zo snel dat er naar verwachting in de komende vijf jaren nieuwe belangrijke "*biology-driven*" fysische onderzoeksvelden bijkomen. FOM wordt dan ook nadrukkelijk geadviseerd ruimte te reserveren voor dergelijke nieuwe op dit moment niet te voorziene ontwikkelingen.

Hoewel het veld van de biologie-gerelateerde fysica bijzonder breed is en problemen op vele niveaus omvat, van moleculen, via organen en organismen, tot ecologische systemen, beperken wij ons bewust tot het niveau van de enkele cel en de daaronder gelegen lengteschalen. Het is in dit gebied waar zonder twijfel in de komende jaren de fysica de meeste en belangrijkste vooruitgang zal boeken. Een aparte uitdaging is tevens het op efficiënte wijze coördineren van het fysisch onderzoek met uiteraard de biologie, maar ook de chemie, de wiskunde en de (bio)informatica.

**a. *Onderzoek naar de mechanisch-dynamische functie van biomoleculen***

Biomacromoleculen, zij het eiwitten, nucleïne-zuren, polysachariden of lipiden hebben zich ontwikkeld om zeer complexe dynamische functies in levende systemen te vervullen. Men moet ze beschouwen als complexe machines ter grootte van enkele nanometers, die moeten werken in weerwil van de sterke fluctuaties die heersen in een waterige omgeving bij kamertemperatuur.

Fundamentele vragen liggen er op het terrein van de dynamica van deze systemen die meer dan 12 ordes van grootte in de tijd bestrijkt, beginnend bij de interactie van eiwitten met licht op de picoseconde schaal, tot de zeer langzame, glasachtige dynamica in eiwit (mis)vouwing zoals bij het vormen van plaques in de ziekte van Alzheimer en bij prionen.

Een prominente klasse van biologische nanomachines zijn de moleculaire motoren, krachtgenererende systemen die chemische energie in gerichte arbeid omzetten. Een archetypisch voorbeeld is het actine-myosine systeem in spieren, maar ook bij de actieve beweging van cellen, bij de werking van de mitotische spindel en bij het manipuleren en aflezen van genetische informatie in de celkern spelen motor eiwitten een cruciale rol. Een ander fascinerend voorbeeld is de ATP-synthase, een door protonen aangedreven roterende nano-generator voor chemische energie.

Een scala van spectroscopische methoden draagt bij aan ons begrip van ultrasnelle intramoleculaire processen in biomacromoleculen. Op dit moment biedt de nieuwe klasse van *single-molecule* technieken een blik op de functioneel zeer belangrijke langzamere dynamica ( $\mu\text{s}$  - s) van individuele biomacromoleculen. Een potentieel zeer interessante mogelijkheid is verder het gebruik van biomoleculen in nanogefabriceerde *devices*, met het oog op toepassingen in bijv. de biotechnologie en medische diagnostiek.

Mogelijke nieuwe FOM-programma's:

- Microscopic dynamics of biomacromolecules, from ultrafast to ultraslow
- Molecular motors
- Bionanotechnology

### b. *Statistische fysica van biomoleculaire regelnetwerken*

De levende cel beschikt over zeer effectief meet- en regelsystemen, geïmplementeerd met behulp van biomoleculaire reactienetwerken. De meeste van de voorkomende reacties zijn effectief reversibel, waardoor thermische fluctuaties van belang zijn. Daarnaast is het een verrassend feit dat de aantallen van deelnemende moleculen in deze reactienetwerken soms zeer klein zijn, zodat ook ruimtelijke fluctuaties een belangrijke rol kunnen spelen. Door de hydrolyse van energierijke moleculen, zoals ATP en GTP, worden de reactienetwerken doorgaans ver buiten evenwicht gehouden. De vraag hoe deze intrinsiek fluctuerende niet-evenwichtssystemen tot reproduceerbaar en robuust gedrag leiden is een van de grote uitdagingen voor de fysica van levensprocessen. In feite gaat het hier om een geheel nieuwe klasse van problemen, waarbij ook nieuwe concepten ontwikkeld moeten worden. Voor de beschrijving van deze systemen is geïntegreerde kennis nodig van de dynamica van moleculen en hun interacties, netwerktheorie en de niet-evenwichts statistische fysica. Onderzoek in dit zich pas net ontwikkelende veld heeft al meerdere malen internationaal de aandacht getrokken. Dankzij een gedegen Nederlandse traditie in de statistische fysica liggen hier duidelijk kansen voor succesvol onderzoek, dat bovendien goed aansluit bij de interesse van veel biologen en biochemici, die in hoog tempo de constituenten van de biochemische regulatienetwerken van de cel in kaart aan het brengen zijn.

Mogelijke nieuwe FOM-programma's:
-----------------------------------

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biochemical networks and signal transduction</li> </ul> |
|--|

### c. *Complexe en hiërarchische architectuur van de cel*

Levende systemen zijn op een hiërarchische manier opgebouwd, met complexe interacties binnen ieder niveau, maar ook met terugkoppelingen tussen alle verschillende niveaus. Een voorbeeld: eiwitten zijn polymeren van aminozuren, eiwitten op hun beurt aggregeren tot functionele structuren in de cel, het zogenoemde cytoskelet. Groepen van cellen tenslotte vormen weer structuren in het organisme.

Een gebruikelijke methode om de eigenschappen van een geheel systeem te begrijpen zonder alle details te hoeven beschrijven of zelfs te begrijpen is *coarse-graining*. Een uitdaging voor de fysica is om dergelijke *coarse-graining* procedures te ontwikkelen om de cellulaire architectuur te begrijpen en deze benaderingen te testen in echte biologische systemen. Zo wil men bijvoorbeeld celvoortbeweging begrijpen op basis van de materiaaleigenschappen van een cel, waarbij dan alle complexe moleculaire mechanismen die dit proces controleren zijn inbegrepen.

De structuurgevende materialen van de cel spelen een prominente rol in dit gebied. Naast de reeds genoemde uit eiwitpolymeren opgebouwde cytoskelet zijn membranen (zelf ook weer dragers van vele membraan eiwitten), polysacchariden en nucleïnezuren belangrijke componenten. Membranen, bestaande uit lipide dubbellen, vormen functionele afscheidingen in cellen en ondersteunen cruciale signaal- en transportfuncties. Het fysische gedrag van lipiden en eiwitten in deze vervormbare tweedimensionale systemen is nog maar op rudimentaire wijze in kaart gebracht. Een volgende stap in de complexiteit is de in de cel precies gecontroleerde fusie en afbraak van membraansystemen en de koppeling van membranen met netwerken van structurele eiwitten. Het begrijpen van de onderliggende fysische processen die hier een rol spelen is een uitdagende taak die kennis combineert uit de zachte gecondenseerde materie, de statistische fysica en de niet-evenwicht thermodynamica met de biochemie en de biologie.

Een eveneens nog nauwelijks betreden, maar desalniettemin zeer kansrijk terrein voor de fysica is het genetisch systeem. De uitdaging ligt hier in de vraag hoe het genetisch

materiaal, bestaand uit een verzameling van zeer lange DNA polymeren, ruimtelijk is georganiseerd binnen de celkern. Er is een hiërarchie van organisatie niveaus vastgesteld en het is vooralsnog onbekend hoe deze structuur gericht door de cel wordt gemanipuleerd in directe relatie tot de regulering van genexpressie.

Mogelijke nieuwe FOM-programma's:

- Dynamics of the cytoskeleton
- Biopolymer materials
- Transport in and across membranes
- Organisation of chromatin

## 5. Adviezen

Voortvloeiend uit dit overzicht van het veld en met het oog op het maximaliseren van de efficiëntie van de FOM-ondersteuning voor deze dynamische en groeiende tak van onderzoek in Nederland, komen we tot de volgende adviezen:

- concentreer FL-FOM aandacht op het terrein lopend van individuele biomoleculen tot de complete cel; supracellulaire systemen zijn vooralsnog te complex voor een programmatische fysische aanpak,
- overweeg met name onderzoeksvorstellen die vallen onder de gebieden die in deze notitie zijn beschreven,
- zoek wegen voor gestructureerde samenwerking tussen fysici, biologen, chemici, mathematici en (bio)informatici,
- om het gestelde budgettaire doel te halen is het noodzakelijk om de vorming van nieuwe onderzoeksgroepen te steunen en te stimuleren middels de vernieuwingsimpuls, dakpanconstructies en startsubsidies.

**Appendix:****Lopend FOM-gesubsidieerd onderzoek op het terrein van de fysica van levensprocessen**

De concrete invulling van het FL-subgebied bestaat vooralsnog voor het grootste deel uit de volgende FOM programma's:

- (i) de lopende ALW/FOM programma's *Fysische Biologie I en II*, die zich richten op processen die zich afspelen op de schaal tussen die van individuele biomoleculen en van de cel als geheel;
- (ii) het recent in ontwikkeling genomen programma *Biomolecular Physics*, dat zich op de biomoleculen zelf zal gaan richten
- (iii) het programma *Physics for Medical Technology (100%)*, dat in mei 2001 van start ging en een meer toegepast doel heeft, namelijk te komen tot fundamenteel begrip en beheersing van fysische processen die de basis kunnen vormen van nieuwe technologieën in de gezondheidszorg.
- (iv) Het FL-onderzoek binnen AMOLF vindt thans plaats in de FOM-programma's *Mass spectrometric imaging and structural analysis of biomacromoleculair complexes (70% FL)* en *Structure function and flow of soft materials (25% FL)*. In 2006 zal 50% van het onderzoek op AMOLF op het FL-subgebied plaats vinden. De nadruk zal liggen op de volgende onderwerpen: snelle dynamica van biomoleculaire systemen, krachtgeneratie en actief transport van biomoleculen, massaspectrometrische imaging van biomaterialen, modelsystemen van biomoleculaire netwerken en numerieke simulatie van collectief gedrag van biomacromoleculaire systemen.
- (v) Daarnaast zijn er een aantal programma's die gedeeltelijk tot het subgebied Fysica van Levensprocessen worden gerekend. Dit zijn *Physics for technology (10% FL)*, *Overgangsprogramma KVI (50% FL)* en *Softlink (25% FL)*.

De toename van de programmagelden voor dit subgebied betekent dat er ruimte is voor nieuwe FOM-programma's in de komende jaren.