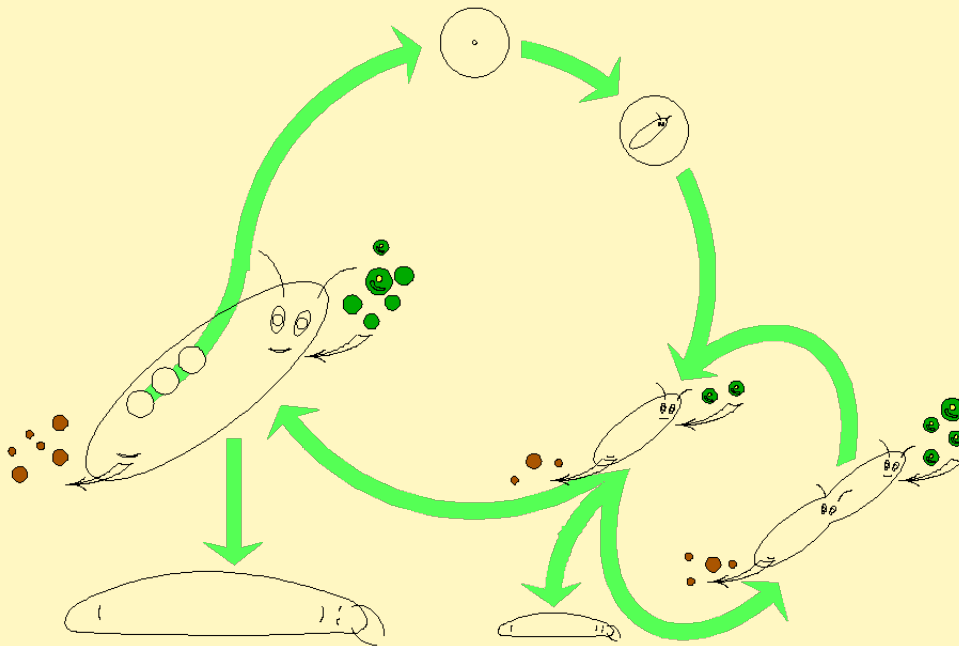


Trilogie over een casus in Theoretische Biologie



S.A.L.M. Kooijman

Afscheidsrede Vrije Universiteit Amsterdam

Mei 2015

Trilogie over een casus in Theoretische Biologie

Sebastiaan A. L. M. Kooijman 1985/09/01 – 2015/05/02

Bas.Kooijman@vu.nl

Dept. of Theoretical Biology, VU University Amsterdam
de Boelelaan 1087, 1081 HV Amsterdam – the Netherlands

30 jaar Theoretische Biologie

Afscheidsrede als Professor bij de Vrije Universiteit Amsterdam

Aula van de Vrije Universiteit Amsterdam 2015/05/08/15:45

Balans ◦ **Biologie als wetenschap** ◦ **Taakstelling** ◦ **Wat is er bereikt?** ◦ **Impact** ◦ **Dankbetuiging**

DEB theory: where fascination meets profession

Farewell address upon retiring as Professor of Theoretical Biology

4th DEB symposium, Luminy (Marseille) 2015/04/30/17:10

Fascination and profession ◦ **Planting the seed** ◦ **Theory for energetics** ◦ **Ontogeny of DEB theory** ◦ **Future developments** ◦ **Acknowledgements** ◦ **Farewell**

Theoretische Biologie, een specialisatie in integratie

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van gewoon hoogleraar in de Toegepaste Theoretische Biologie aan de Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen/ Subfaculteit der Biologie van de Vrije Universiteit te Amsterdam op 18 juni 1987.

Het vakgebied ◦ **Programma en plannen** ◦ **Afsluiting**

30 jaar Theoretische Biologie

Afscheidsrede als Professor bij de Vrije Universiteit Amsterdam,
uitgesproken op 8 Mei 2015

Mevrouw de Rector

Dames en Heren,

Balans

Nu, bij mijn afscheid na 30 jaar als hoogleraar Theoretische Biologie aan de VU, is het een mooi moment om de balans op te maken: wat wilde ik bereiken en in hoeverre is dat gelukt?

De standaard manier om wetenschappers te evalueren is via eenvoudige statistieken. Ik heb 60 cursussen gegeven, over uiteenlopende onderwerpen als statistiek, waarschijnlijkheidsrekening, modelbouw, theoretische biologie, ecologie, ecotoxicologie, variërend van 1 dag tot 10 weken, nationaal en internationaal; gemiddeld zo'n 5 tot 10 lezingen per jaar gegeven en, tot nu toe, 46 promovendi afgeleverd, daarin gesteund door een kleine groep. Ik heb 300 publicaties geschreven of helpen schrijven, waaronder 4 boeken, een h-index van 43, een i10-index van 164 en een citatie-snelheid langzaam oplopend tot nu eens per 8 uur. Het onderzoek heb ik gedaan in de vorm van projecten die allen extern gefinancierd werden en we hebben in de 30 jaar kans gezien mijn afdeling financieel gezond te houden.

Het staat U uiteraard geheel vrij om er van te vinden wat U wilt, maar mij zeggen zulke statistieken bitter weinig. Cursussen geven, leuk, maar wat hebben de studenten er eigenlijk van opgestoken en wat hebben ze met deze kennis gedaan? Mooi, financieel het hoofd boven water houden en geen probleem voor collega's in de faculteit te vormen, maar dit kan geen doel in zich zijn. Het doel van de wetenschap is niet zoveel mogelijk publicaties schrijven. Ook de citatie-score is van zeer beperkte waarde voor de betekenis van weten-

schappelijk werk en zegt vooral wat over het aantal collega's in het vakgebied dan wel de populariteit van het onderwerp. Het is makkelijker deze score te pimpen met blunders dan met mooie resultaten, en wat wiskunde verwerken in artikelen voor een biologisch publiek laat de score op spectaculaire wijze kelderen.

Een relevante evaluatie kan niet zonder een inhoudelijke beoordeling. Om duidelijk te kunnen maken wat ik heb willen bereiken en waarom, moet ik eerst wat context aangeven.

Biologie als wetenschap

Voor niet-biologen zijn biologen vaak mensen die met plantjes en beestjes bezig zijn. Voor biologen, echter, is kennis van soorten allang niet meer populair en in de praktijk vaak zeer beperkt.

Ik zie biologie behoorlijk ruim. Voor mij zijn de medische wetenschappen, farmacologie, toxicologie, landbouw, visserij, biotechnologie, afvalwaterzuivering allemaal voorbeelden van toepassingen van biologie: de wetenschap van het leven. Sectoren als milieubeheer, klimaatsveranderingen en recycling hebben, inhoudelijk, belangrijke biologische componenten. Sociologie, psychologie en economie zouden veel baat kunnen hebben een grotere rol van biologie in deze disciplines. Spelen biologen dan ook een belangrijke rol in deze sectoren? Ik ben daar zeer kritisch over en zie als belangrijkste oorzaak de opstelling van biologen zelf en wat ze van het vak tot nu toe gemaakt hebben.

Biologie is van oudsher erg beschrijvend en constaterend, in plaats van analyserend en oplossings-gericht. Veel biologen ervaren biologische feiten als een enorme verzameling uitzonderingen waar nauwelijks ruimte lijkt te zijn voor een klassiek fysisch-chemische benadering die op algemene logische principes is gebaseerd. Een verwarrende chaos die het vakgebied ontoegankelijk maakt voor buitenstaanders. Daarnaast vereist biologie een ruime kennis van wiskunde, fysica, chemie en geologie, terwijl de enorme literatuur en de breedte van het vakgebied tot vergaande specialisatie dwingt, die zo ver gaat dat het verstikkend werkt. Waar fysica enorm profiteert van de mogelijkheid tot vereenvoudiging door het experimenteel uitsluiten van complicerende factoren, is in de biologie het meest eenvoudige levende organisme nog steeds hopeloos ingewikkeld. Het aantal chemische verbindingen in een levende cel is in feite oneindig groot, de processen mede door het dynamisch veranderen van de ruimtelijke structuur in een cel kwantitatief zo goed als onnavolgbaar en het aantal moleculen van de meeste chemische verbindingen in een cel schrikjagend klein. Cel compartimenten zijn zo klein dat de in de chemie klassieke reactie-diffusie nauwelijks van toepassing is. We weten nog erg weinig van transport in vloeistof-kristallen, zie voor cellen een grotere relevantie heeft,

waar bovendien membraan-activiteit van groot belang is.

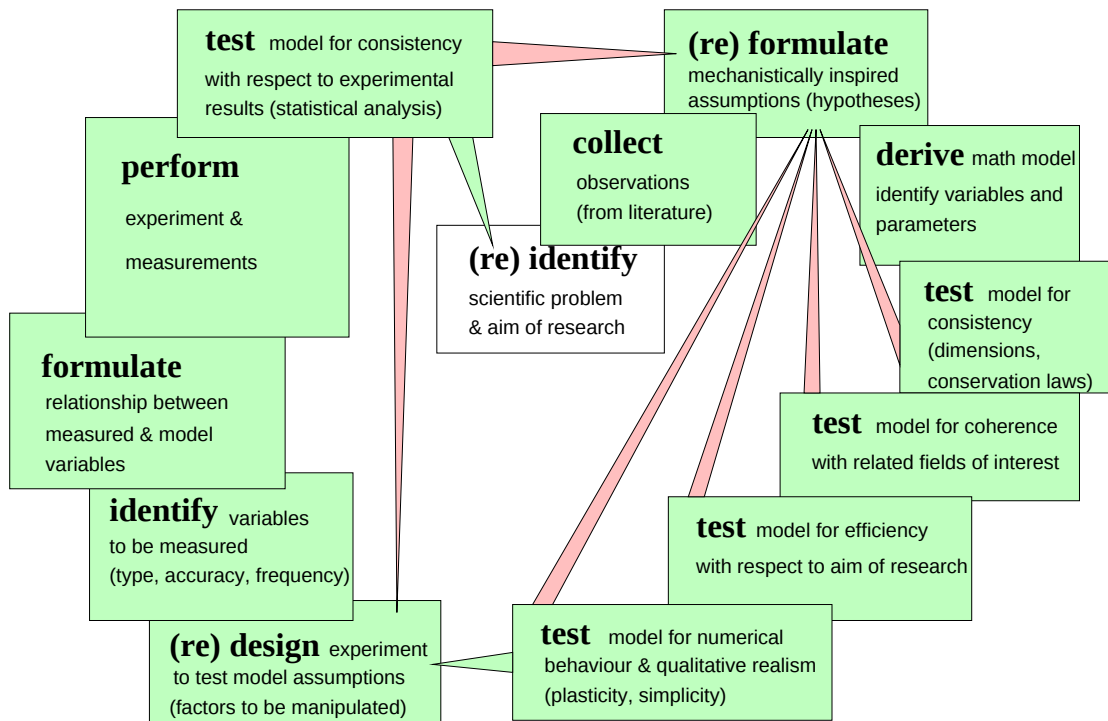
Theoretische biologie zie ik als een specialisatie in integratie in de biologie, waar specialisaties als moleculaire, cellulaire, organismale, populatie, ecosysteem en evolutie biologie met elkaar inhoudelijk verbonden worden. Disciplines als wetenschaps-methodologie, wiskunde, fysica, chemie en geologie zijn natuurlijke steunpilaren in zo'n onderneming. Nauwe samenwerking met specialisten in de verschillende richtingen zie ik als een 'must' voor enige hoop op succes.

Naast deze specialisatie-overkoepelende theorie-vorming heeft theoretische biologie een rol in de omvorming van empirisch- naar theorie-gedreven onderzoek. Bij empirisch-gedreven onderzoek is er geen sprake van een scherp geformuleerde vraagstelling, ligt de nadruk niet sterk op kwantitatieve aspecten, verzamelt men waarnemingen en data om vervolgens patronen te zoeken om dan te komen tot verklaringen van deze patronen. Zo begint alle wetenschap, inclusief fysica en chemie. Het probleem van de biologie is echter dat de natuurlijke vervolgstap moeilijk gemaakt kan worden naar een theorie-gedreven onderzoek, dat voortbouwt op empirische-gedreven onderzoek, een scherp geformuleerde vraagstellingen heeft, sterk kwantitatief is en waarin wiskundige modellen een centrale rol vervullen. Zie Figuur 1.

Taakstelling

Met mijn achtergrond in de theoretische biologie heb ik, voor mijzelf, een zeer ambitieuze, mogelijk roekeloze, taak gesteld: Het opstellen van een formeel en consistent raamwerk waarin het mogelijk is biologie op eenzelfde wijze te bedrijven als fysica en chemie. De heldere geordende structuur die op deze wijze ontstaat opent deuren voor buitenstaanders, zoals ingenieurs bijvoorbeeld, om zich op biologische terrein te wagen, en voor biologen om, via toepassingen, de maatschappelijke taak ter hand te nemen die biologen in mijn ogen horen te hebben, vooral via samenwerking met anderen. Ik heb een praktisch karakter en verafschuw vaagheden en wilde brede gedachten die nergens toe leiden. Ik heb daarom gekozen voor een specifiek onderwerp dat centraal in de biologie staat en voor de vorm van het in elkaar steken van een expliciete theorie. De naam Dynamische Energie Budget (DEB) theorie is ervoor gekozen en deze gaat over de stromen van energie en stoffen van en naar een individu gedurende de hele ontwikkeling van dit individu, van de start tot de dood door veroudering. Dit individu kan één of meer-cellig zijn, plant, dier of micro-organisme, kortom het idee is de theorie van toepassing te laten zijn op alles wat leeft, zonder uitzonderingen, in een veranderend milieu. Interacties tussen individuen, zoals concurrentie, symbiose, parasitisme, predatie, worden ook door de theorie meegenomen, zodat het pad naar populatie-dynamica open ligt.

Empirical cycle



Figuur 1: De empirische cyclus door de ogen van een theoreticus die start bij het formuleren van het probleem en bestaand werk gebruikt als inspiratiebron voor het opstellen van een lijstje aannamen: de rode pijlen worden gevolgd in geval van een slecht resultaat, de groene in geval van een goed resultaat. Hoewel het uitvoeren van de meting of experiment hier maar in één hokje zit, hoeft dit niet te betekenen dat het relatief weinig werk is, maar wel dat de betekenis van dit werk geheel rust op de rest van de cyclus. De rol van de statistiek is in de laatste stap bij het sluiten van de cyclus. Veel modellen hoeven helemaal niet getoetst te worden tegen data, omdat ze op andere gronden al verworpen zouden moeten worden. Ruim de helft van in de biologische literatuur gepubliceerde modellen heeft last van dimensie-fouten en zijn dus onzin; ruim 80% van de door mij beoordeelde manuscripten voor tijdschriften heeft daar ook last van. Gegeven het feit dat onzin-modellen makkelijk data goed kunnen beschrijven als ze maar voldoende flexibel zijn, is een minder goede beschrijving niet het belangrijkste criterium voor bruikbare modellen. Mits de stap van aannamen naar model voldoende helder is, leidt een slechte beschrijving naar de aanname die vervangen moet worden. Aangezien de aannamen ons inzicht weergeven, betekent dit dus een vergroting van ons inzicht. Dit is de meest waardevolle rol voor modellen die afgeleid zijn uit een lijstje aannamen. Zulke modellen zijn overigens schaars.

Zo'n theorie zou dan een voorbeeld-functie kunnen hebben voor vergelijkbare pogingen op andere terreinen in de biologie en, op termijn, het hele aanzien van de biologie als discipline behoorlijk kunnen verbeteren en leiden tot verdere integratie van natuurwetenschappen, die ik als noodzakelijk beschouw. Het idee was om een formele theorie te bouwen, dat wil zeggen gebaseerd op expliciete aannamen, die sterke wortels hebben in fysica en chemie, en dat deze aannamen gezamenlijk een wiskundig model, of een familie van verwante modellen, op eenduidige wijze vastleggen om kwantitatieve voorspellingen te doen en de theorie te testen op realisme. De aannamen zouden vrij moeten zijn van empirie en ook van optimaliteit, een denksport die populair is bij evolutie-biologen, maar niet bij mij.

Als ik mezelf zo hoor praten zou ik, zonder verdere kennis, al gauw tot het idee komen dat hier een gestoorde aan het werk is geweest. Mogelijk heeft U dat ook, en mogelijk zelfs heeft U nog gelijk ook, maar het kan ook meevallen als ik meer context aan mag brengen.

Klassiek bestaat, binnen de natuurwetenschappen, nog steeds het algemene beeld dat alles verklaard moet worden uit onderliggende organisatie-niveaus, tot deeltjes fysica aan toe: het fundament waar alles uit zou moeten volgen. Dit beeld lijkt mij onjuist en is, vooral in de biologie, niet productief. Er is een noodzaak rekening te houden met interacties tussen de verschillende organisatie niveaus: emergente eigenschappen. Dit beeld is de oorzaak dat de klassieke benadering van de energetica van de cel biochemisch is. Zoals gezegd, een organisme (zoals een eencellige) bestaat uit oneindig veel chemische verbindingen en pogingen om deze te volgen komt met de noodzaak van selectie van een klein aantal belangrijke verbindingen, een keuze die de vele andere verbindingen onbelangrijk maken. Hiermee gaan belangrijke principes, zoals energie en massa behoud, overboord en wordt het zo goed als onmogelijk om goed rekening te houden met thermodynamische randvoorwaarden die van deze behouds-principes zijn afgeleid. Een alternatief is om het individu op splitsen in metabole poelen die wel van grootte, maar niet van chemische samenstelling, veranderen, een principe dat homeostasis heet. Het idee is met deze opsplitsing zo ver te gaan dat de realiteit benaderd wordt. Vervolgens moet de dynamica van deze poelen verder worden vastgelegd; een wonderlijk proces dat te ver voert om hier in detail te bespreken. De twee benaderingen sluiten elkaar niet uit. Naast de mogelijkheid om afzonderlijke stoffen te volgen, hebben we nu ook de dynamika (van poelen) op individu-niveau, wat modellen op tussenliggende niveaus sterk inperkt. Een mogelijkheid is, omwille van de eenvoud, om in het individu slechts één metabole pool te onderscheiden, die we biomassa zouden kunnen noemen. Deze zou dan niet van samenstelling mogen veranderen en het individu zou ook geen metabool geheugen hebben. Een onrealistische situatie, want veranderingen in samenstelling van biomassa vinden wel degelijk plaats en het metabole gedrag van indivi-

duen wordt sterk beïnvloed door voedsel-opname in het (recente) verleden. Er zouden minstens 2 poelen in individuen onderscheiden moeten worden, die ik structuur en reserve heb genoemd. Zelf zie ik het metabool geheugen als de belangrijkste hoeksteen van DEB theorie, waarmee deze zich onderscheidt van enige andere mij bekende theorie voor het metabool gedrag van individuen. Het blijkt, naar 35 jaar onderzoek, dat je hiermee al een heel eind komt voor het vastleggen wat dieren in grote lijnen doen tijdens hun leven. Voor planten en micro-organismen zijn meerdere poelen nodig, om redenen die uit de theorie zelf volgen.

Wat is er bereikt?

35 jaar werk aan DEB theorie van een toenemend aantal samenwerkers over de hele wereld laat zich slecht in een paar zinnnetjes samenvatten. Al in een vrij vroeg stadium van de theorie-vorming heb ik een kwantitatief fundament gelegd die de tand des tijds goed heeft doorstaan, ondanks het stevige test-programma dat erop is los gelaten en nog steeds door gaat. Een onderdeel van dit test-programma is, bijvoorbeeld, vast te stellen of de theorie de effecten van toxische stoffen op individuen goed kan pakken. Het idee is dat hiermee de metabole organisatie stof-afhankelijk wordt verstoord, wat informatie oplevert over die organisatie. Dit jaar komt een artikel van Jan Baas uit dat een duidelijk verband legt tussen de gevoeligheid van soorten voor toxische stoffen en één van de DEB parameters, dat m.i. een kroon zet op dit werk.

De theorie heeft een sterk modulair karakter gekregen, waarin het mogelijk is modules voor bepaalde toepassingen op te hangen om bepaalde details te kunnen pakken, bijvoorbeeld de isotopen dynamica, moeder-foetus en gastheer-parasiet interacties, de groei van tumoren en van microbiële vlokken in rioolwaterzuiveringsinstallaties. Modules zijn echter toepassing-specifiek en kunnen er ook weer uit gehaald worden om zodoende een structuur te krijgen die voor alle toepassingen redelijk eenvoudig blijft. Tijd- en ruimte-schalen spelen hierbij een belangrijke rol.

Ik heb een alternatief voor enzym-kinetica gevonden, die ik de dynamica van Synthesizing Units (SUs) heb genoemd. Enzym-kinetica kwantificeert chemische reacties die met hulp van enzymen plaatsvinden, zoals alle reacties in levende cellen. Mijn alternatief werkt met stromen van deeltjes (zoals moleculen) en vermijdt het gebruik van het begrip concentratie dat kenmerkend is voor enzym-kinetica, maar erg problematisch blijkt te zijn als de ruimtelijke structuur van belang is waar reacties plaatsvinden en het aantal moleculen klein is. Het begrip concentratie werkt alleen lekker in ruimtelijk homogene milieus, en bij grote aantallen deeltjes, maar deze zijn in cellen niet voorhanden. SUs worden in DEB theorie veel toegepast. Verschijnselen als co-metabolisme

en adaptatie zijn anders moeilijk te kwantificeren, maar Bernd Brandt is dat zeer goed gelukt met SU dynamica. SUs vinden ook toepassing bij het modelleren van gedrag van individuen, met name dieren, waarbij het individu de rol van een enzym-molecuul speelt. Dit gedrag moet hier in brede zin worden opgevat, en omvat niet alleen gedrags-handelingen, maar bijvoorbeeld ook keuzen van type voedsel, gekoppeld aan de toestand van het individu, en het uitwisselen van uitscheidingsproducten tussen individuen in symbiotische relaties en in mitochondrion-cel interacties bijvoorbeeld. Deze uitwisseling heeft ook relevantie voor de dynamica van bedrijven in een economische context. SU-dynamica is gebaseerd op processen die afhankelijk zijn van het toeval, dat een grotere rol gaat spelen als de stroom van deeltjes kleiner wordt. Dit toeval is dominant in gedrag, inclusief het eet-gedrag, dus in de aansturing van het metabolisme van individuen, waardoor alles wat het individu doet afhankelijk wordt van het toeval, maar dan wel op een heel speciale manier. Dit aspect is erg van belang in vergelijking van data met model-voorspellingen. Het is, naar mijn verwachting, slechts een kwestie van tijd, en SU-dynamica zal enzym-dynamica geheel verdringen bij toepassingen in levensprocessen.

Door verder onderzoek is een belangrijke verdieping ontstaan en werd het duidelijk waarom de basis-structuur zo stabiel is gebleven. Een krachtig element hierbij is dat ik co-variatie regels voor parameter waarden heb gevonden, als verschillende soorten dieren worden vergeleken. Die regels volgen uit dimensie-analyse en vrij zijn van enig empirische argument. Ik heb veel tijd moeten besteden om te snappen waarom een theorie die gebaseerd is op aannamen die gaan over de logica van onderliggende processen, iets zeggen over het gedrag van parameter waarden. Veel eigenschappen van soorten, zoals maximum lichaams-grootte en reproductie snelheid, lengte van de embryonale en juveniele periode, maximum groeisnelheid, kunnen binnen DEB theorie geschreven worden als functies van parameter waarden, en dus ook als functie van één van die functies: maximum grootte. Het log-log plotten van deze eigenschappen tegen de maximum grootte erg populair in de literatuur. DEB theorie levert steeds de juiste voorspellingen op voor zo'n 40 verschillende eigenschappen, maar nu gebaseerd op een begrip van het waarom. Ik heb soort-gelijke co-variatie regels gevonden voor transport processen van stoffen in het milieu naar en van individuen. Belangrijk om te snappen hoe individuen van verschillende soorten zullen reageren op verschillende typen toxische stoffen.

Over de hele onderzoeks-periode waren er elk jaar weer nieuwe ontwikkelingen die ik zelf als doorbraken ervoer, iets dat ik zelf niet had verwacht na zo lang gericht onderzoek.

Meer dan 30 erg verschillende populaire empirische modellen in de biologie blijken wiskundig te volgen uit DEB theorie, ofwel exact, dan wel in zeer goede benadering. Dit geeft inzicht onder welke omstandigheden deze model-

len bruikbare voorspellingen op zullen leveren. Het oudste model, die van de indirecte calorimetrie, gaat terug tot Lavoisier uit 1780. Dit model stelt dat warmte die uit een dier komt een gewogen som is van zijn zuurstof verbruik, koolstof dioxide en urine productie. Het meest beroemde model is mogelijk dat van Kleiber uit 1932: zuurstof verbruik bij dieren is evenredig met hun gewicht tot de macht $3/4$. In leerboeken dierfysiologie staat het begrijpen van deze relatie beschreven als het centrale raadsel van de fysiologie. Hele volkstammen wetenschappers hebben over de jaren heen tevergeefs geprobeerd dit te verklaren, maar alleen DEB theorie is het gelukt. Behalve de vreugde die het mij gaf om deze formele reconstructies van bestaande modellen op het spoor te komen, ondersteunen de data waarop deze modellen zijn gebaseerd meteen ook DEB theorie.

Elke toepassing van kwantitatieve theorie komt met de noodzaak parameterwaarden te kennen. Mede om deze reden is een standaard onderdeel van de DEB cursus het schatten van deze waarden voor het dier van interesse voor de student, meestal promovendus. Die wordt gevraagd bij de start van de cursus een data-scheet in te vullen, en met behulp van de begeleiding worden tijdens de cursus deze parameter waarden verkregen, zodat de toepassing meteen na de cursus kan aanvangen. Om dit te vergemakkelijken heb ik een krachtig computer-programma-pakket geschreven, met meer dan 1000 functies, om alle mogelijke aspecten van DEB theorie snel te kunnen doorrekenen. Mede op deze wijze is er nu een collectie van ruim 400 diersoorten uit vrijwel alle stammen, en voor de chordaten zelfs uit vrijwel alle orden. De data worden steeds met grote precisie voorspeld, en het aantal artikelen over verrassende evolutionaire en ecologische patronen in deze parameter waarden neemt nu snel toe.

Samen met al het toetsingswerk dat we in de loop der jaren gedaan hebben, kom ik tot de conclusie dat DEB theorie op dit moment de best-getoetste kwantitatieve theorie in de biologie is. Toch, ondanks de enorme hoeveelheid werk dat is verzet, staat de ontwikkeling van DEB theorie nog in de kinderschoenen. Dit is uiteraard niet onverwacht, gegeven de doelstelling. Eeuwen ontwikkeling van de biologie buig je niet in 30 jaar om met een kleine groep en achter elke deur die je opent komen een aantal nieuwe deuren in beeld.

Impact

Met betrekking tot de impact van mijn werk kom ik tot een genuanceerde analyse. Op de VU is er nauwelijks sprake van enige impact. Dat ligt, gelukkig, nationaal beter en internationaal veel beter. Met ruim 120 deelnemers aan de internationale DEB cursus die vorige week eindigde, 4 DEB symposia, 5 nummers van tijdschriften die geheel gewijd zijn aan DEB theorie, 500 publicaties

waarin DEB theorie een belangrijke rol vervult, laat DEB theorie concurrentie achter zich. In ken trouwens geen andere pogingen om tot een vergelijkbare generalisatie te komen op formele grondslag, enigszins tot mijn verbazing en teleurstelling. Het is dus niet heel moeilijk om de concurrentie achter te laten. Mijn ere-doctoraat in Marseille en lidmaatschap van de KNAW kunnen gezien worden als vormen van erkenning, wat nog weinig zegt over de impact. Dat op DEB theorie gebaseerde methoden om de toxiciteit van chemische stoffen te bepalen zijn doorgedrongen tot OECD en ISO guidelines zegt wel iets over impact. Verder kan ik niet bogen op een reeks onderscheidingen, maar wel een aantal mensen om mij heen op basis van DEB onderzoek. Voor mij veel belangrijker is dat een toenemend aantal ex-studenten een baan hebben gevonden, juist vanwege hun kennis van DEB theorie, en dat een aantal instituten tot het inzicht zijn gekomen dat DEB theorie de potentie heeft om ogenschijnlijk onsamenvhangende projecten te koppelen en zodoende de interne samenhang en team-vorming binnen hun muren te vergroten. Hoopvol is ook de ontwikkeling dat op een aantal universiteiten DEB theorie nu onderwezen wordt in het verplichte deel van het biologie curriculum. Hoewel DEB onderzoek en theoretische biologie aan de VU nu tot een einde zijn gekomen, is het voor mij verheugend dat het elders doorgaat en dat de DEB cursussen nu door anderen worden overgenomen en in 2017 vanuit Tromsø worden georganiseerd, dankzij Starrlight Augustine.

De belangrijkste kritiek op DEB theorie, tot nu toe, is de vermeende complexiteit van de theorie. Ik ben nog geen inhoudelijke kritiek tegen gekomen, bijvoorbeeld op de aannamen die binnen de theorie worden gemaakt. Op zichzelf begrijp ik de kritiek, maar vind dat DEB theorie een zeer eenvoudige theorie is voor een zeer complexe verzameling van samenhangende fenomenen. Veel mensen verwarren, mijns inziens, het probleem van complexiteit van de theorie met het feit dat veel vakken in de theorie samenkomen, waarvan de meeste nieuw voor ze zijn. Dit heeft op zich weinig te maken met de inhoud van de theorie, maar met het kennis maken met nieuwe vakken. Ik geef grif toe dat de theorie om een substantiële moeite-investering vraagt om ermee te kunnen werken. Dit is zeker niet bevordelijk voor een snelle brede acceptatie binnen de wetenschap, maar hoe erg is dat inhoudelijk gezien?

Als je fysica studeert en relativiteits-theorie belangrijk voor je is, vindt iedereen het vanzelf-sprekend om er een half jaar voor uit te trekken en doet dit zonder morren. Mijn vraag aan biologen zou zijn: waarom zouden fysici het nodig vinden om ingewikkelde theoriën op te stellen voor relatief eenvoudige fenomenen en biologen denken uit de voeten te kunnen met eenvoudige theoriën voor ingewikkelde fenomenen? Nemen zijn hun vak wel serieus of hebben ze alle hoop verloren er ooit nog een solide wetenschap van te maken?

De noodzaak voor een substantiële moeite investering komt met de noodzaak van het genereren van voldoende motivatie om deze investering te doen.

Mijns inziens kan die alleen komen uit de resultaten van toepassingen van de theorie, die zo overtuigend moeten zijn dat deze motivatie voldoende groot wordt. In mijn ogen groeit de stapel van overtuigende toepassingen gestaag en zal op termijn voldoende groot zijn om dit probleem voor velen te overwinnen. De tijd die daar voor nodig blijkt te zijn is groter dan ik in mijn naïviteit had gedacht. Ik zie positieve ontwikkelingen, maar niet noodzakelijkerwijs in de biologie en ook niet in Nederland.

Niet alleen in Nederland, maar ook daarbuiten, zie ik tendensen om het universitair biologie curriculum verder uit te kleden m.b.t. steunvakken. Ik vraag me af welk maatschappelijk relevant probleem afgestudeerden gaan helpen oplossen. Op deze vraag weet ik geen antwoord en glijdt de biologie studie m.i. af naar de recreatieve sfeer. Mijn promovendi vinden snel banen in hun vakgebied en ik krijg berichten uit Frankrijk dat het zonder wiskunde heel moeilijk wordt een baan te vinden in de ecologie. Er is dus nog hoop. Het zijn overigens geen makkelijke tijden voor jonge wetenschappers. Onder Amerikaanse leiding vindt wetenschappelijk onderzoek in toenemende mate plaats in de vorm van 2 tot 3 jaars projecten, opgehangen in stimuleringsprogramma's. Vijf jaar stimuleren in één richting is op zichzelf al een rede om dat vervolgens in andere richtingen te doen omwille van de vernieuwing. Een samenhang van opvolgende projecten is moeilijk aan te brengen. Welk relevant wetenschappelijk probleem laat zich in 2 of 3 jaar oplossen? Ik zie dit als een succesvolle strategie om solide wetenschap om zeep te helpen en geld, en vooral talent, over de balk te smijten. Het leidt alleen tot een grote stroom van nutteloze publicaties die de paar waardevolle verbergen. De zucht naar economisch succesvolle toepassingen van wetenschap doet de noodzaak van het eerst aanleren en verder ontwikkelen van een degelijke basis vergeten. Er wordt te weinig verschil gemaakt tussen randvoorwaarden voor technologische en voor wetenschappelijk onderzoek; wat goed is voor de technologie is niet altijd ook goed voor de wetenschap. Dit komt neer op investeren in de korte of lange termijn. De druk tot veel publiceren is enorm, maar niemand vraagt hoeveel er eigenlijk nog gelezen wordt. Uit de vele review-commentaren die ik heb mogen zien over naar tijdschriften ingezonden manuscripten is mij één ding glashelder geworden: bitter weinig. Dankzij een aantal trucs is het mij nog gelukt om een langdurige samenhang aan te brengen in verschillende projecten, maar ik kom ook tot de conclusie dat dit snel moeilijker wordt zo niet al onmogelijk is geworden. Dat ik hierbij zeer planmatig te werk ben gegaan moge blijken uit de vergelijking met mijn inaugurele rede, nu 28 jaar geleden, die ik in het boekje van deze lezing gemakshalve bij heb toegevoegd. Ik sta nog helemaal achter de inhoud en hebt precies gedaan wat ik toen van plan was. Ik heb trouwens ook mijn internationale afscheidsrede toegevoegd die ik vorige week in Marseille heb gegeven op het DEB symposium, die meer persoonlijk was en dieper inging op de theorie.

Zelf acht ik het nog te vroeg om tot een degelijke impact-analyse van mijn werk te komen en dat van de afdeling. Het is bovendien ook niet aan mij om dit te doen. De toekomst zal het leren, maar ik heb er positieve verwachtingen over. Deze verwachtingen zijn gebaseerd op de constatering dat DEB theorie gaat over problemen die in het hart liggen van milieu-kwaliteitszorg, voedsel productie en medische zorg. Drie probleem-gebieden die in de nabije toekomst zo groot zullen worden dat beleidsmakers er moeilijk om heen kunnen. DEB theorie niet snel concurrenten zal hebben. Wel is het nodig de theorie verder uit te bouwen en te combineren met andere elementen die voor oplossingen nodig zijn. In ieder geval heb ik met erg veel plezier aan de theorie gewerkt en er leuke contacten aan overgehouden, over de hele wereld.

Dankbetuiging

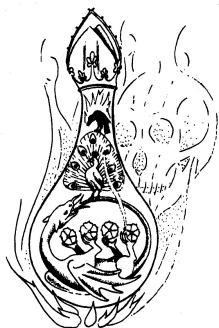
Graag wil ik de Vrije Universiteit danken voor het in mij gestelde vertrouwen dat ik al die jaren kreeg. Mijn vrouw, Truus Meijer, wil ik verder als eerste danken voor alle steun die ik in de achtergrond heb mogen ontvangen in een veelvoud van contexten. Soms klaagde je een beetje dat ons huis meer op een hotel leek, maar je genoot ook als je gasten je uitstekende kookkunst waardeerden, die inmiddels op alle continenten geroemd wordt, en van de verhalen die ze meebrachten met een rijk-geschakeerde culturele achtergrond. Door onze gasten weten we nu dat Nederland groot is in de poffertjes, stroopwafels en pindakaas. Voor velen was wandelen door het Amsterdamse Bos tijdens de lunch een unieke ervaring; lunchen doe je zittend.

Mijn VU collega's in de groep Theoretische Biologie wil ik danken voor de productieve samenwerking en gezellige atmosfeer die we met elkaar hebben weten te creëren en te onderhouden. Met name wil ik noemen Bob Kooi en Tjalling Jager, met wie ik na een tweetal afdelingsgenoten nu ook de Theoretische Biologie bij de VU mag helpen begraven. Ik heb genoten van de intensieve interactie met mijn 50 promovendi en hun frisse kritiek die zo nodig is in een gezonde wetenschappelijke omgeving. De grote hoeveelheid werk dat in loop van de 30 jaar Theoretische Biologie aan de VU is verzet was alleen mogelijk dankzij de volle inzet van alle betrokkenen.

Zoals ik eerder stelde is theoretische biologie een discipline die je alleen in nauwe samenwerking met anderen tot bloei kunt brengen. Dit is dan ook op ruime schaal gebeurd, in Nederland, maar ook in de rest van de wereld. Ik heb genoten van de samenwerking en wil hun allen daarvoor hartelijk danken.

Ik zou niet graag in mijn dankbetuiging het ondersteund personeel willen vergeten van de administratie, financiën, de pedel en met name Karin Uyldert die, lang nadat het allang niet meer in haar functie-omschrijving stond, mij is blijven helpen met een veelheid aan klusjes.

Last, but not least, wil ik U allen danken die door Uw aanwezigheid blijkt geeft van een hartverwarmende belangstelling. Graag wil in U nu uitnodigen voor de receptie, die mede aangeboden wordt door mijn eveneens afscheidnende collega Bob Kooi.



DEB theory: where fascination meets profession

Farewell address upon retiring as Professor of Theoretical Biology
at 4th DEB symposium, Luminy (Marseille) 30 April 2015

Choose a job you love, and you will never have to work a day in your life.
Confucius: 551 BC – 479 BC

Fascination and profession

Nobody knows or understands why I was born with an intense interest in everything that lives; a mutation in the family that will last till the day I die. I became fully trapped in the interest-knowledge spiral, a most precious gift. Happy enough, my parents and sisters tolerated all my pets, including the many oil-birds from the beach that I tried to clean-up and prepare for a more happy release, the lizards, fish and name it. This interest combines well with hiking, another passion of me, and, with my friend Jacob van Dijk, we visited many remote areas all over the world for more than half of our lives on yearly basis; much more than Darwin could ever do. Apart from utterly enjoying the beauty of nature, these travels are very confronting at the same time. We live on a most gorgeous planet in the universe that took millions

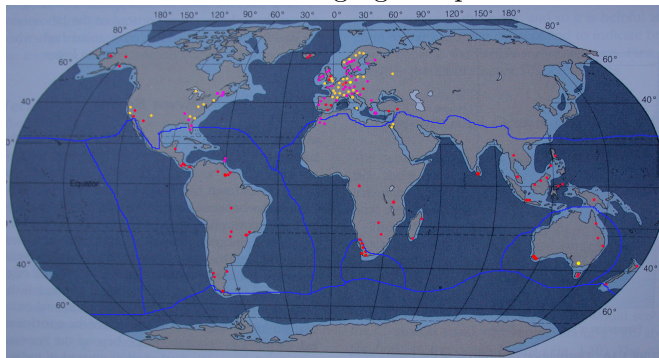


Figure 2: Sites
of my extended
wilderness hikes

of years to mature and we, as humans, do our utmost to spoil it in a century. I still accumulate pictures of wildlife, now some 150 thousand, which I try to identify in order to learn more about the specific properties. Since most life on earth is very small, I am amazed how few persons take the effort of using a microscope, an interest that was sparked by my friend Jan Parmentier. It is still easy to meet small creatures in your own backyard that is not in any of the books I know, while I have more than 100 meters of books at home. Internet resembles an accumulation of errors about the micro-world and is of little help here; the consequence of being a lonely place.

That I wanted to study biology never has been a point of discussion. Being very dyslectic, I had problems with languages and my older friends who started already, warned me that Latin names of plants they had to learn were not much easier than the French words at high-school. This is why I started to learn them for the plants around me in the summer before the biology study, and why my fellows frequently asked me names, which added to my kick-start at Leiden university.

After 3 years of study it became clear that finding a job in biology would be difficult, so I asked myself the question ‘What specialisation is useful but not popular?’ to shake-off competition. The obvious answer for me was mathematics; when I saw how ecologists around me used statistics to step from data to conclusions, I thought that it should not be too difficult to improve on that. Moreover my dyslexia here works out as an advantage, rather than a handicap. The strategy was successful for me and I enjoyed giving statistical advices that much that I continued to do this from a student assistantship, during my PhD and my first job at the TNO laboratories in Delft. After talking to people who seek advice, their actual problem frequently differs a lot from the problem they thought they had. I learned a lot from this interaction and helped me to develop an interest in science in general and to see links between seemingly different disciplines. The key value of mathematics is not the handling of symbols or the rules of calculus, but the formalised abstract thinking, which helps in all disciplines.

It took me quite some time to transform my mathematics from a tool to get a job into one to learn more about biology with intrinsic beauty. It came hand-in-hand with a shift in interest in statistical applications: from ‘Given assumptions about data, how do I arrive at conclusions?’ to ‘What am I ready to assume about data and why?’. My interest in the methodology of science was born from practical necessity; it is easy to fool yourself and others with statistics by not paying sufficient attention to the underlying assumptions. Where mathematical reasoning starts and ends in the abstract world, a lot happens during the step from the real to the abstract world and backwards. During my PhD project on the statistical analysis of point patterns in the plane, with applications in vegetation research, I came to the conclusion

that patterns themselves have little information; the focus should be on the behaviour of patterns in time: life is a process. This insight helped me to step from statistical analysis to modelling in terms of dynamical systems and stochastic processes.

Planting the seed

At the TNO laboratories in 1977, we were with very few biologists among a building full of chemists, physicists and engineers in a setting that was very different from my peaceful academic existence at the university with lots of contacts and contracts with chemical industry and governmental institutions. In combination with having to supervise a bunch of young ladies with little patience with me, this was a jump into cold water that eventually worked out very refreshing. We worked on problems in chemical pollution, waste water treatment, environmental risk assessment; from laboratory experiments and mesocosms to environmental monitoring. My additional statistical advice work brought me in all corners of the building, far outside my own field. I learned a lot here and it opened my eyes for the various and complex aspects of environmental quality management.

This was perhaps the least likely setting for planting the seed of Dynamic Energy Budget (DEB) theory in my mind, yet this is how it happened: the combination of two independent questions asked to me: ‘How should we quantify effects of chemical compounds on the reproduction of daphnids in some standardised laboratory experiment?’ and ‘What is the societal significance of a small effect on daphnia reproduction?’. Daphnids are frequently used as test animals in ecotoxicity research and, starting with neonates, they can easily have 600 offspring per female in 3 weeks. I realised that these questions were special cases of a wider question ‘What are the ecosystem effects of a change in the energetics of individuals of some species?’ and that this question has the potential of changing biology as a discipline if approached with sufficient rigour, not respecting any disciplinary boundary. Not only chemical industries can induce such changes, but also environmental conditions in general and evolution. Individuals are the units of evolutionary selection and the link between properties of individuals, via that of populations, and properties of ecosystems are the basis of evolutionary selection. So this question is at the root of evolutionary change and probably at the root of understanding life itself as a biogeochemical process. Moreover, the environment is not only controlling the performance of individuals, but individuals are also effecting the environment, so it is an interaction. This opens the door to systems earth dynamics; Peter Westbroek showed me that this is an exciting field that is in urgent need for ideas how life affects planetary development. In August 1979,

lots of population models existed, but none of them accommodated properties of individuals. I went to Hans Metz and Odo Diekmann for help on how to step from unique individuals to populations in an advanced bookkeeping scheme and, in parallel, worked on theory for how an individual interacts with its environment throughout its life cycle. After working on the problem for several years, mostly in spare time, I went to VU University Amsterdam in 1985 to boost progress.

Letting the seed grow in funded research has been a challenge, however, especially during the first 25 years. I had to hide my real aims in 3-year research proposals behind applications that made no reference to it. But finding applications has never been a problem: waste water treatment and biodegradation, global change, ageing and cancer research, fisheries, name it. This diversity of applications inspired international review committees to criticise the lack of coherence in the research program of our group. Only during the last 10 years, DEB theory became sufficiently known to mention it in research proposals. I have been very pleased to see that Roger Nisbet has been able to use the label ‘DEB theory’ to acquire funds for his research on the toxicity of nano particles. Why I think that the development of theory on the basis of applications is a powerful strategy becomes clear in my philosophical position with respect to theories.

Theory for energetics

Theoretical Biology, the name of my chair in Amsterdam that I hold for exactly 30 years now, is a specialisation in integration where biology meets mathematics, computer science and methodology. Chemistry, physics and geology are natural components of such a generalisation in biology. If done properly, theoretical biology connects specialisations in biology and serves the function of cross-fertilisation. The rationale for the existence of this discipline is simple, direct and inescapable. Measurements need interpretation before they get a meaning. This interpretation comes with the need to make assumptions and this then comes with the need to do this in a formalised explicit manner in order to be in control of these assumptions.

A quantitative theory is, for me, a list of consistent and coherent assumptions from which mathematical models follow. Models are formulas that describe the behaviour of quantities. These quantities can frequently not be measured directly, so we need auxiliary theory to link quantities in the model to quantities that can be measured. Wanting to have theory as concrete and applicable as possible, I always have seen DEB theory as a case study to construct theories in biology. Without such a concrete case one runs the risk of becoming vague and useless.

In this view, the value of a model is in the list of assumptions that generates the model. Most models in the literature are not constructed like this, they are just presented, and the reconstruction of the assumption list from a model is rarely possible and even more rarely unique. A model without this list has little value; if one is in need of a curve through a set of points in a graph, this can much easier and more beautifully be done with a pencil rather than a model. So a mathematical model does not necessarily represent a quantitative theory.

Complex models, with lots of variables and quantities, are of less scientific value than simple ones, for several reasons. However complex they might be, they are an extremely simplified abstraction from a much more complex reality. This simplification is essential of the role of models to help our understanding of reality. No wonder that, if we look hard enough, models don't predict reality in all detail, which we can potentially always detect with measurements. I agree with Popper that verification does not work in science, but falsification also has limitations. The philosophical situation is complex indeed and science has, for me, artistic elements. I see the role of theories in science as tools to understand reality and as long as they help us with that, we continue to use them. So the value of a theory is not absolute, but in its practical use; if a theory is not used, it is without value. With the increase of our understanding of reality, we need to adapt or replace theories. Theories, being the building blocks of science, are part of a process. They cannot be judged on their usefulness independent of what we want to understand or predict.

Is it, with this philosophical position, possible to build a theory for the behaviour of an individual, such that, in combination with models for environmental dynamics, properties of individuals can be linked to properties of ecosystems? I think here of individuals of any form of life, including plants, animals, micro-organisms, etc.; no exceptions. Given the overwhelming diversity of life, where it seems easy to find exceptions to any rule you can dream up, most biologists are inclined to answer by a firm 'No!'. With my hobby in natural history, it is easy to see that logic. Yet if you don't try, you will not find such a theory, and how can you be sure, without trying, that it is impossible? Although species share a lot of biochemical machinery, many regulation systems are species-specific. Do we really need such detail to specify what individuals do, or do these regulation systems serve a limited number of particular functions that all species share? I was also not thinking of an overly simple model, because we need sufficient flexibility to accommodate the various life history strategies species do have. When we work hard to trim complexity down, what minimum complexity do we actually need for it?

In the biochemical approach to energetics, chemical compounds are classified into a few that are important and the bulk that is not. Only the few important ones are followed at molecular level, because the number of chemi-

cal compounds in an organism is countless. Many individuals are unicellular, which brings for them the molecular and individual levels closer together. For multicellulars we need tissues and organs in addition to ideas about how cells work, but useful models for cells already help a lot in understanding multicellulars. Although many researchers follow this line of reasoning, I see several major problems. First: what makes a chemical compound important or unimportant? Can we really make such a classification in ways that are not species-specific? Second: chemical transformations make that important compounds are synthesized from and decomposed into unimportant ones, which prohibits the use of mass and energy conservation rules since unimportant compounds are not followed. Third: the time scale at which chemical transformation operate is many orders of magnitude smaller than that of growth and division of the cell. It is never a good idea to combine such widely different time scales in one model and leads to hopelessly complex models that do a poor job in helping understanding. We need organisation levels between the molecule and the cell to reduce the huge difference in time scales and reduce complexity. Fourth: the spatial scale of cells, or cell compartments, is so small that classic ideas on chemical and enzyme kinetics don't apply. I come back to this point.

If we don't follow particular chemical compounds in an individual, what alternatives do we have? I think that the only answer is to follow the dynamics of pools of metabolites of constant chemical composition, a principle that I call strong homeostasis. Biomass as a whole could be such a pool, but with one pool we cannot capture the notion of metabolic memory nor can we handle changes in composition or help us to go into the direction of lower levels of organisation. So we need more pools. Strong homeostasis is obviously a idealisation that is never satisfied in detail, but still allows the use of mass and energy balances and access entropy. The delineation of pools directly comes with the problem 'How can we access the chemical composition of such pools?'. At least at the level of frequencies of chemical elements this is essential to close the mass and energy balance. I came to the insight that weak homeostasis is essential for this: as long as environmental conditions are constant, biomass as a whole remains of constant composition, even during growth, but possibly after an adaptation period. So the various pools grow in harmony under such conditions. The relative size of pools might depend on environmental conditions and this we can use to access their chemical composition by comparing the effect of different environmental conditions. Weak homeostasis, therefore, restricts the quantitative behaviour of pools and implies strong homeostasis, but not vice versa. Although the weak homeostasis principle leaves quite some freedom to further design the behaviour of individual energetics, theoretically, it also substantially restricts the set of all possibilities. Once you accept this principle, it will be hard to escape the further details of DEB theory. You are trapped before you realise it. I think that there will never be alternatives for

Table 1: Empirical models that turn out to be special cases of DEB models, or very good numerical approximations to them.

author	year	model
Lavoisier	1780	multiple regression of heat against mineral fluxes
Gompertz	1825	survival probability for ageing
Bergmann	1847	body size increase toward the poles
Arrhenius	1889	temperature dependence of physiological rates
Huxley	1891	allometric growth of body parts
Henri	1902	Michaelis–Menten kinetics
Blackman	1905	bilinear functional response
Hill	1910	Hill’s functional response
Thornton	1917	heat dissipation
Pütter	1920	von Bertalanffy growth of individuals
Pearl	1927	logistic population growth
Fisher and Tippitt	1928	Weibull ageing
Kleiber	1932	respiration scales with body weight ^{3/4}
Mayneord	1932	cube root growth of tumours
Monod	1942	growth of bacterial populations
Emerson	1950	cube root growth of bacterial colonies
Huggett and Widdas	1951	foetal growth
Weibull	1951	survival probability for ageing
Best	1955	diffusion limitation of uptake
Smith	1957	embryonic respiration
Leudeking and Piret	1959	microbial product formation
Holling	1959	hyperbolic functional response
Marr and Pirt	1962	maintenance in yields of biomass
Droop	1973	reserve (cell quota) dynamics
Rahn and Ar	1974	water loss in bird eggs
Hungate	1975	digestion
Beer and Anderson	1997	development of salmonid embryos

DEB theory with a similar low level of complexity and high level of generality. The alternatives that I know of suffer from major inconsistencies and don’t count, for me, as alternatives. I do realise that this is an extreme position and I will try to give it more context in the rest of this lecture. The remark is also meant to stimulate you proving that I am wrong on this point.

My conjecture is partly based on the observation that quite a list of popular and seemingly unrelated empirical models turn out to be special cases of DEB theory. See Table 1. The oldest empirical and widely accepted model in the list is indirect calorimetry of Lavoisier and Laplace in 1780, who presented dissipating heat as a weighted sum of fluxes of dioxygen, carbon dioxide and nitrogen waste. DEB theory gives an explanation for this as well as for the

many other models, with the result that it became clear under what conditions these models are likely to apply. DEB theory can be seen as a synthesis of all these models and even if DEB theory will transform in the future to a construct that can hardly be recognized, this synthesis will stay as an intellectual monument. But for me, DEB theory is much more than that and predicts phenomena that none of empirical models capture. In terms of testing against reality this synthesis of empirical models also means that DEB theory is presently the best tested quantitative theory in biology. Apart from the data that are well described by the list of empirical models, the 35 years of research on DEB theory not only developed the theory, but also paid due attention to testing elements of it against data. The `add_my_pet` collection of data, parameters estimates and code is part of the testing program for the various aspects of animal energetics. It has now over 400 species of most larger phyla and almost all chordate orders, which high marks for goodness of fit. A strong point in this testing program is that the various aspects of energetics are considered simultaneously, which adds to the supportive value of the goodness of fit.

Ontogeny of DEB theory

The primary aim of DEB theory was to have a quantitative description of feeding, growth, development and reproduction during the full life cycle of an individual. The original version of DEB theory did not have reserve; it took me 2 years to discover that we badly need that concept for embryo development and to compare different food levels. My ambitions with the theory were originally modest, only thinking of reproduction of daphnia in routine toxicity tests. But that changed radically, within a week, when I made two discoveries.

The first one was on embryo development. My assumption was that an embryo only differed from a juvenile by not eating. This gives a particular pattern of embryo growth and respiration, but I had no idea about data. This was not available for daphnids but, so I thought, probably was available for chicken. I went to the veterinarian library in Utrecht, took a random volume of a random journal on a random page and saw the qualitatively same graphs with data for pelicans that were in my pocket as predictions for daphnia.

The second was on respiration, comparing different species. I was rather nervous about Kleiber's law which states that respiration is proportional to body weight^{3/4}. If my model was inconsistent with this generally accepted empirical rule, I could expect problems at ecosystem level, were a large range in body sizes exists. I suddenly saw what I presently call the co-variation rules for DEB parameters: Maximum structural length depends on just 3 parameters, while 2 of them were intensive, meaning that size is irrelevant. So

Table 2: The DEB calender

1977	Effects of toxicants on survival depend in internal concentrations; one compartment model as basic transport model	1998	Start writing of DEB2; symbiosis on the basis of mutual syntrophy
1978	No Effect Concentration (NEC) as parameter	1999	Toxicity of mixtures of compounds; co-variation rules for parameters one-compartment and film models and for effects of toxicants
1979	Start of DEB work with Holling, von Bertalanffy, Arrhenius and the κ -rule; start of work on structured population dynamics with Hans Metz & Odo	2000	Start of DEBtool in Matlab/Octave; modules for mixotrophy; co-metabolism & inhibition with SUs
1980	Sublethal effects of toxicants as changes in parameter values	2001	First tele course; merging of symbiotic partners into a new individual; effect of ionization on toxico-kinetics
1981	Reserve on the basis of Droop	2002	Ageing acceleration; Gompertz stress coefficient with Ingeborg van Leeuwen
1982	Embryos are juvenile that don't eat; costs of eggs & maternal effects; maturity as state variable	2003	Generalisations of the κ -rule
1983	co-variation rules of DEB parameters; Bacterial populations as juveniles	2004	Handshaking protocols for Synthesizing Units; mitochondria-cytosol interactions
1984	Maturity maintenance as energy sink	2005	Stochastic formulations for DEB population dynamics with Johan Grasman & Bob Kooi; Entropy of living individuals with Tânia Sousa
1985	Shape correction function; bacteria as static mixtures between V0- and V1-morphs	2006	Isotope dynamics
1986	The name DEB was chosen on instigation by Joost Joosse; microbial product formation & fermentation	2007	Type $\mathcal{M}$ acceleration of metabolism with Laure Pecquerie
1987	Mass as conserved quantity in combination with energy; respiration as in indirect calorimetry	2008	Start writing of DEB3 and of add_my_pet; mergeability of reserve dynamics with Tânia Sousa
1988	Reconstruction of food uptake from growth	2009	Reserve dynamics as consequence of weak homeostasis; evolution of central metabolism in 5 modules
1989	Ageing as accumulation of damage compounds in 2 steps; Weibull ageing rate; microbial food chains with Bob Kooi	2010	Topology of allocation schemes with Dina Lika
1990	Start writing of DEB1; Type T acceleration of metabolism	2011	Type R acceleration of maturation with Starrlight Augustine; interactions between photo-synthesis, -respiration & -inhibition
1991	Multiple reserve and partitionability of reserve kinetics	2012	Bijection between data- and parameter space; quantification of supply-demand spectra
1992	Static generalisations of the κ -rule	2013	Waste-to-hurry
1993	First local DEB course; Dynamic generalization of the κ -rule	2014	NECs depend on specific somatic maintenance
1994	Multiple substrates, reserves & structures: plants		
1996	Synthesising Units (SUs) as alternative for enzyme kinetics		
1997	Excretion of reserves in multiple reserve systems		

the third one, the extensive one, must be proportional to maximum length. Ratios of all other parameters could be formed such that they are intensive, meaning that all parameters could be linked to maximum length in a way that does not make use of any empirical argument. It is all in the structure of the model. Suddenly I had could compare species on the basis of parameter values, while the assumptions only relate to mechanisms. And indeed, respiration of a fully grown adult, being a particular function of parameters, turns out to scale approximately with body weight to the power $3/4$ between species. I knew the huge literature with attempts for explanation and all failed. I was very happy in that week. Being naive, I thought that these results would be received enthusiastically by the scientific community. If I knew that publishing it would be a fight for several years and publishing further results a fight for 30 years, I am not sure that I would have brought up the stamina. Later I understood that this experience is typical for science and only shows that the ideas are original.

I started with a focus on energetics as a nice simplification of the household of an individual in 1979. There are many types of masses, but just a single type of energy. With my transfer from TNO to the university in 1985, I started to work with my colleague in microbiology, Ad Stouthamer, and his PhD Paul Hanegraaf. It became clear to me, that this simplification was an illusion. We need both energy and all nutrients simultaneously in order to understand what microbes do. It took me a year to find out how to do this, using conservation laws for chemical elements, and to discover the crucial role of indirect calorimetry in this, which links dissipating heat to three mass fluxes: dioxygen, carbon dioxide and nitrogen waste. It suddenly became clear to me why we have 3 fluxes here; it follows from the structure of DEB theory and, again, reserve plays a crucial role in this. Over the years, masses began to play in increasingly important role in DEB theory. Where I was originally sloppy, easily switching from wet- to dry- to ash-free dry masses and cubed lengths, I stepwise saw the need of becoming better organised on this; the dynamics is water still needs more attention. The notation, an important part of quantitative theory, evolved to accommodate this increasing rigour. Although the model for daphnia and microbes had similarities, they also had differences. During that same period I discovered, working with my PhD student Eric Evers, that these models were actually identical if expressed in surface areas and volumes, rather than lengths, and that daphnia differed from microbes in their surface area to volume relationships. Bacterial cells change in shape during growth, but daphnia hardly so. The original models for microbes could only handle single-nutrient limitations.

Two other milestones were of crucial importance. The **first** one was on the kinetics of chemical transformations, only discovered in 1998 after years of suffering with traditional approaches. Almost all work in quantitative bio-

chemistry is based on enzyme kinetics which links product fluxes to substrate concentrations by delineating two behavioural states of an enzyme molecule: it either can accept a substrate molecule or is busy with handling one for transformation into a product molecule. The idea is known as Michaelis–Menten kinetics, but goes back to Henri 1902. My problem was in the concept ‘concentration’, which combines poorly with the functioning of membranes, so with spatial structure, especially inside small cells. This spatial structure urges us to replace substrate concentrations by substrate fluxes and consider the proportionality of flux to concentration as just one of the possibilities. This simple step has profound consequences, especially in combination with a simplification of neglecting backward transformations. This is not the best moment to dive into the motivation. It was easy for me to see that the same idea is behind Holling type II model for feeding of individuals as function of food density, where the individual serves the role of an enzyme molecule. It too is in one of two states: searching for prey or handling prey, in the abstract sense of the word. I called the generalized enzyme, which can also be metabolon or an individual, that works on the basis of substrate arrival fluxes, a Synthesizing Unit (SU). Once you have the basic pattern, it is easy to accommodate much more complex ones, such as co-metabolism and inhibition. The first application dealt with multiple reserves in ways that stoichiometric constraints on growth and maintenance are respected. The number of reserves that we need equals the number of essential nutrients or resources that are taken up independently. Since animals live off other organisms, we need just a single reserve because prey has all that the consumer needs. But that does not apply to most bacteria, algae and plants.

SUs dynamics eventually showed me the explanation for reserve dynamics, the engine that drives metabolism. I originally started in 1980 to model reserve dynamics on the basis of the model by Droop of 1973 for nutrient dynamics of algal cells, because of its simplicity in formula and great fit with data. The model links the concentration of a chemical element in biomass to the nutrient-limited growth rate of algal populations in steady states of chemostats. I needed to modify it, because this model was not formulated in terms of systems theory, did not deal with maintenance and did not distinguish surface area from volume. The result worked great in terms of simplicity and fit with data, but I very much disliked the lack of understanding. The first edition of the DEB book of 1993 simply assumed this dynamics, because I was unable to explain it. The second edition of 2000 had a partial understanding, but I still had to include some assumptions that I did not like at all and was approximative only. Only the third edition of 2010 could present a full understanding, and demonstrates that reserve dynamics follows from the weak homeostasis assumption, a key assumption that was already in the list. SU-dynamics plays an important role in the derivation and also shows a

possible evolutionary pathway for weak homeostasis. I directly admit that the derivation is perhaps the most complex part of DEB theory, but it would not surprise me if this derivation could be further simplified in the future. Many derivations and discoveries in the scientific literature have the classic structure in being rather complex at first discovery and only much later achieved simplicity, once the reasoning really matured. During this long process of understanding of reserve dynamics, the formulae remained the same, the only thing that changed was how they follow from assumptions. A beautiful illustration of the difference between models and theories.

The **second** milestone was found only very recently: the quantification of the supply-demand spectrum, which reflects where the controls of energetics in animals are, from environmental to internal. Demand-species eat what they need, while supply-species eat what is available. Birds and mammals are examples of demand-species, and, apart from being endotherms, they share a couple of properties that set them apart from most other species, which are supply-species. Although I was aware of this difference right from the start of DEB research, step by step I discovered more and more properties that were associated with demand-properties, such as the ratio between peak and standard metabolism. I also realised that somatic and maturity maintenance have a demand-organisation, since the need is independent of substrate availability, while growth and reproduction have a supply-organisation. Yet I was surprised, and also a bit nervous, that both supply- and demand-species seem to follow the same model. Didn't it matter where the controls of energetics are, in- or external? I expected that the spectrum would be very difficult to quantify; perhaps the good fit with data was for the wrong reasons and classic biologists were right that it is impossible to capture all in one framework. The discovery that this quantification was not difficult at all, and was a simple function of existing parameters, came when I studied the problem of the boundaries of the data and the parameter space with Dina Lika, Starrlight Augustine and Laure Pecquerie.

Many more remarkable steps could be mentioned, such as metabolic acceleration, thanks to work with Laure Pecquerie, or the dynamics of maturation, thanks to work with Starrlight Augustine, or isotope dynamics, thanks to questions by Fred Jean. These are only a few highlights from a much longer list mentioned in the DEB calendar, see Table 2. I never lost contact with ecotoxicity, but learned that toxicants not only play a role in environmental protecting issues, but can also be used to change parameters of individuals, a powerful research tool.

After 35 years of development, the result of DEB research is that we now have a sound quantitative description of an individual as a dynamic system with inputs and outputs in changing environments, from the start of development to death by ageing that has the same formal structure for all life on

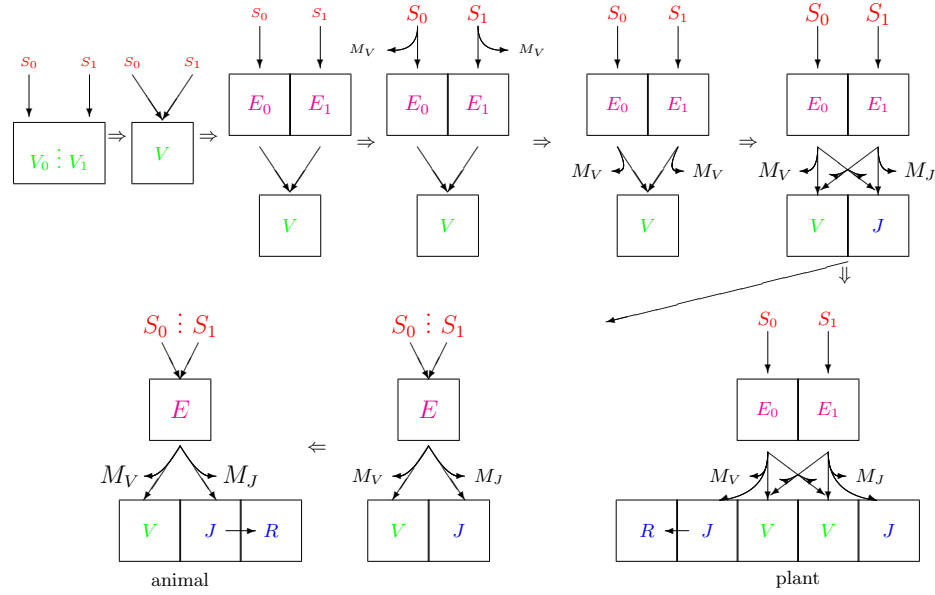


Figure 3: Steps in the evolution of the organisation of metabolism of organisms. Symbols: S substrate, E reserve, V structure, J maturity, R reproduction, M_V somatic maintenance, M_J maturity maintenance. Only two of several possible types of E are shown. Font size reflects relative importance. Stacked dots mean loose coupling. The top row shows the development of a prokaryotic system, which bifurcated in a plant and an animal, line of development.

earth: uni- as well as multi-cellular, auto- as well as hetero-trophic, aerobic as well as anaerobic. See Figure 3. It allows for the evaluation of entropy of living organisms, something that is much more complex than the literature suggests and requires full energy and mass balances. We have modules for food selection, social and syntrophic interactions; the latter being the basis of symbiotic relationships, where partners can merge to the extent of forming a single new individual. Species can now be compared on the basis of parameter values; these parameter values are individual-specific to allow for evolutionary change. We developed advanced parameter estimation methods, including software, and estimated parameters for quite a few micro-organisms and lots of animals. The parameter values revealed very interesting evolutionary patterns and I expect many more results in the near future. All this is firmly based on conservation laws for time, energy, chemical elements and isotopes, on surface area to volume relationships in an evolutionary setting. Most important for me, it allows for the evolution of life history strategies, which further stimulates my admiration for the wonders of life around me during my hikes.

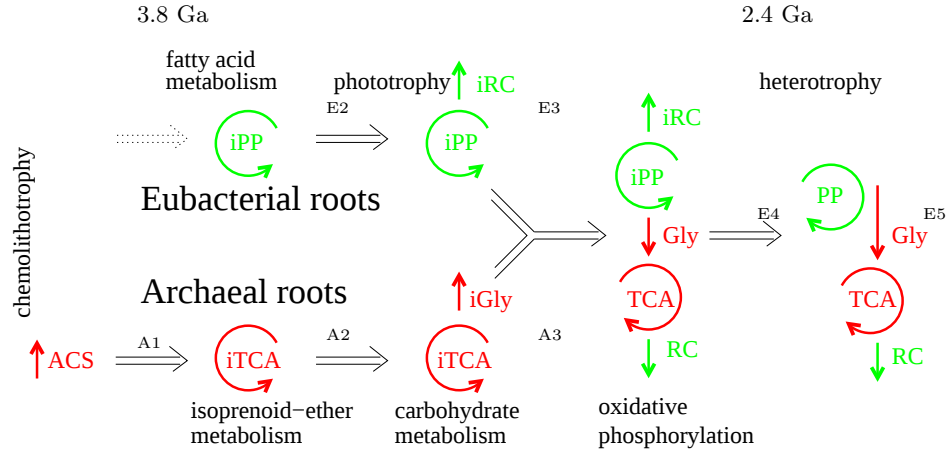


Figure 4: Evolution of central metabolism among prokaryotes that formed the basis of eukaryotic organisation of central metabolism. ACS = acetyl-coenzyme A synthase pathway, iPP = inverse pentose phosphate cycle (= Calvin cycle), PP = pentose phosphate cycle, iTCA = inverse tricarboxylic acid cycle, TCA = tricarboxylic acid cycle (= Krebs cycle), iGly = inverse glycolysis, Gly = glycolysis, iRC = inverse respiratory chain, RC = respiratory chain. The arrows indicate the directions of synthesis to show where they reversed; all four main components of eukaryote's heterotrophic central metabolism originally ran in the reverse direction to store energy and to synthesise metabolites. The approximate time-scale is indicated above the scheme (i.e. the origin of life, and that of cyanobacteria and eukaryotes). Contemporary models: A1 *Methanococcus*; A2 *Thermoproteus*; A3 *Sulfolobus*; E2 *Nitrosomonas*; E3 *Chloroflexus*; E4 *Prochlorococcus*; E5 *Escherichia*.

We are still some steps away from the original question of how properties of individuals relate to that of ecosystems, which I will briefly discuss in the next section on future developments.

Future developments

A property of predictions for future scientific developments is that practice always works out differently. But we, humans, are in need for horizons and dreams to motivate us. Although DEB theory is well developed for the interaction of individuals with their environment, in many respects it is just a start and lots remains to be done, both into the direction of sub- and supra-organisational organisation.

For many applications, e.g. in the medicine, pharmacy and behavioural ecology, we need more detail, so shorter time scales, than the standard DEB model offers. Quite a few developments into these directions already exist,

but they need to be developed further. I am thinking of modules that can be implemented, but also be taken out again, without affecting the overall behaviour of the model as it now is. This requires advanced modelling skills. The typical time scale of processes to be incorporated should be observed and it makes little sense to include very fast processes, without including relevant slower processes. The steps in times scales should not be too large. So central metabolism, for instance, should not be modelled directly in terms of the dynamics of chemical compounds, but of its 4 modules (pentose phosphate cycle, glycolytic pathway, TCA cycle, respiratory chain). See Figure 4. I imagine these modules as Synthesizing Units (SUs) that interact on the basis of mutual syntrophy and are linked to the rest of metabolism. SUs offer a natural framework for modelling behaviour, where components can be sequential, parallel, or mixed, and linked to functional aspects of behaviour.

We still have quite some work to do into the direction of populations, ecosystems and system earth. Thanks to work by Odo Diekmann, Matz Gyllenberg, Hans Metz, Andree de Roos, Horst Thieme and others, mathematics for structured populations is presently well worked out, as long as food consists of soup. Things become really complicated, however, if structured populations feed on other structured populations. Theory for this just started. The most promising approach seems to me to approximate the dynamics of population structure by a set of ordinary differential equations (ode's) and eliminate detail. I showed that the population growth rates of individuals that change or not change their shape during growth are almost identical functions of food density at steady state, if compared appropriately, and also showed that populations of individuals with surface areas that are proportional to volumes do follow ode's.

Since the dynamics of predator-prey populations depends sensitively on food for prey, the scope of classic population dynamics where just two interacting populations are isolated from a complex system, is very limited. Resource recycling is key to natural populations, but many developments are still weak on transport and environmental chemistry. This field is developing fast, however, and I have good hope that the combination of spatially explicit geochemical models and DEB-based population models will lead to exciting results in the near future. Work by Olivier Maury at IRN on tuna, Laure Pecquerie, Stephan Pouvreau and others at Ifremer on anchovy and oysters and Sophia Saraiva at IST on mussels, are examples of such development in the aquatic environment. Mike Kearney is combining DEB with biophysical modelling to study how micro-climate affect body temperature and water balances in terrestrial environments and already made spectacular progress in the understanding of geographical boundaries of dispersal in insects and lizards.

We have done considerable work on canonical communities, consisting of producers, consumers and decomposers and made some progress in under-

standing the dynamics of biodiversity. Yet much more work needs to be done to elucidate the role of biodiversity in their dynamics. In parallel to these developments, theory on adaptive dynamics meanwhile matured, with Hans Metz in the lead, where parameter values of individuals are allowed to vary across generations and set interactively with their environment. With Tineke Troost, Bob Kooi and Hans Metz, we made the very first steps in the direction of a mixotroph that grows, divides, specialises and evolves in an environment that is closed for mass, but receiving energy in the form of light.

The step from the ecological to the evolutionary time scale combines nicely with that from communities to system earth, a very inviting and promising field that urgently needs more attention. System earth shares an essential property with individuals: it is relatively easy to set up mass and energy balances, something that is much more difficult at organisation levels in between. Life is confined to a ‘membrane’ that wraps the earth and, given that it evolved some 3.5 billion years ago and will disappear well before the oceans evaporate within a billion years from now, it completed already more than 80% of its cycle, just like me as a person. I made some small steps into this direction, but so far we made little progress in what I see as priority: to combine transport processes at planetary level with community dynamics. DEB theory can be used in the stoichiometric coupling of nutrient flows, in combination with energy conservation and entropy dissipation. Work with Tânia Sousa and Tiago Domingos showed that the quantification of entropy for living systems involves the energy balance over the life cycle, which is only possible if a full mass balance is available as well. DEB theory is the only one that provides this in a quantitative way. A case study on bacteria revealed large differences with a traditional biochemically-derived quantification of entropy, which neglects the fact that the system lives. I expect that it will take the scientific community considerable time to accept this logic, which is, nonetheless, inescapable. The rapidly growing collection of animal species for which we now know parameter values will facilitate evaluation of entropy dissipation by life on earth. Plans exist to extend the collection to include other organisms as well.

In my fantasy, a single chemolithotrophic bacterial cell could give rise to a full-fetched self-organised ecosystem with food webs and all, just by changing parameter values across generations, where we can study links between ecosystem structure and function (i.e. recycling of mass). DEB theory, in combination with models for physical transport and environmental chemistry and powerful computers, bring such a digital planet within reach. The next step is to add mass sources and sinks and scale up to mimic an artificial planet earth, where we can compare the actual trajectory of evolutionary development with the set of potentially possible trajectories. Then, finally, I can check one of my conjectures: the rate of macro-evolution is controlled by continental drift, which is key to nutrient recycling at planetary scale.

Acknowledgements

I want to start my acknowledgements with thanking the people who helped in this successful DEB course and symposium. In the first place our host Jean-Christophe Poggiale who also promoted me for a honourable degree at Marseille University and for an invited professorship. But, naturally, this includes the lectures and all who supported the organisation.

More generally, for all of my work on DEB and related matters I want to thank my beloved wife Truus Meijer, who, like my parents and sisters, gave me lots of freedom and support. As I mentioned in my books, her support is beyond words.

Next come my colleagues in the Theoretical Biology group at the VU University, Bob Kooi, Tjalling Jager and Jacques Bedaux, with whom we shared the ups and downs of life at the university for many years. Jaap van der Meer acquired an extra-ordinal professorship at our university, which is a big help for DEB developments. I very much enjoyed working with my 50 PhD students, whose questions kept me on the road and frequently kicked me forward. I will miss their interaction.

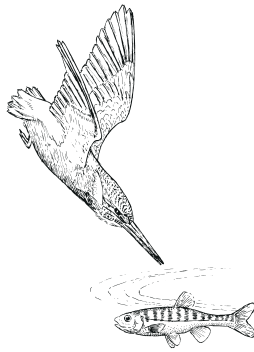
Then lots of colleagues with whom I had stimulating interactions, frequently for many years, such as Roger Nisbet on budget modelling, Hans Metz and Odo Diekmann on population dynamics, Dina Lika, Laure Pecquerie and Starrlight Augustine on DEB theory, Mike Kearney on biophysical ecology. Peter Westbroek stimulated me to consider the planetary level from an geological perspective and promoted me as member for the Dutch Academy of Sciences. He brought me into contact with many discussion groups and gave me a saint-status in one of his books. I very much enjoyed the many discussions with Rob Hengeveld over the years, and he made the first book with Cambridge University Press possible in the background. Seb Lefebvre promoted me for an invited professorship at Lille University; Marianne Alunno-Bruscia took the initiative to create the auqaDEB group, that boosted DEB applications in applied research for 5 years. Tiago Domingos and Tânia Sousa and their crew in Lisbon, with their refreshing engineering perspective, and who helped me setting up the double doctorate program at my university. Evert Meelis who guided me along the first obstacles that biologists meet when learning mathematics and Dick Brandt who stimulated me heading into that direction.

I apologise for any who I did not mention, but still very much enjoyed interaction. I really feel blessed with all this.

Farewell

I now retire and cease project-work on DEB theory as well as the organisation of courses. It will not surprise you that I am captured by DEB theory and continue working on it. Like Peter Westbroek remarked: retirement is like an everlasting sabbatical. But now I will work with a lot less interaction or the need to publish, relieved from the terror of finding funds or the need to defend my job. It is still an open question for me if DEB theory will change biology, or become forgotten like many other thoughts, but it is also not for me to judge.

I utterly enjoyed working on DEB theory, loved the exchange of ideas with people all over the world and have many reasons to be very happy in all respects. If you choose to continue work in the field of DEB, I wish you an equal amount of satisfaction. To the young researchers I would like to say on the brink: work for interest, not for fame.



Theoretische Biologie, een specialisatie in integratie

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van gewoon hoogleraar in de Toegepaste Theoretische Biologie aan de Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen/ Subfaculteit der Biologie van de Vrije Universiteit te Amsterdam op 18 juni 1987.

Mijnheer de Rector

Dames en Heren,

Toen in februari 1984 de Subfaculteit Biologie van de Vrije Universiteit besloot een vacature voor een leerstoel Toegepaste Theoretische Biologie te creëren, heb ik geen moment gearzeld te solliciteren. Dit was voor mij een unieke kans een vakgebied helpen vorm te geven waaraan de biologie, naar mijn mening, nu dringend behoefte heeft. Voor ik U vertel hoe ik mij dit had gedacht, wil ik eerst het vakgebied aan U voorstellen en proberen duidelijk te maken waarom het juist nu extra aandacht verdient. Dit lijkt me mede gewenst gelet op bijvoorbeeld het feit dat gemiddeld minder dan slechts 1 van de 50 subsidies door de stichting BION hieraan wordt toegekend en dat de Rijks-Universiteit van Groningen onlangs besloten heeft het taken pakket van hun groep Theoretische Biologie aanzienlijk te beperken. Hieruit leid ik af dat in tegenstelling tot de Vrije Universiteit, veel andere instituten in het land onvoldoende duidelijk zien wat de rol van de theoretische biologie dient te zijn.

HET VAKGEBIED

Wat is theoretische biologie?

Het uitgestrekte gebied van de biologie kan worden verdeeld in de experimentele en de theoretische biologie. De vele specialisaties van de experimentele biologie proberen met behulp van experimenten theoriën op te stellen en be-

schrijvingen te geven voor biologische processen. Het arbeidsterrein van de theoretische biologie ligt op twee niveaus: het analyseren van het proces van theorie-vorming in de biologie en het opstellen van biologische theoriën. Nu zult U zeggen: ja, maar al die biologische specialismen zoals genetica, fysiologie, ecologie etc. stellen toch zelf die theoriën al op? Natuurlijk, dat doen ze; dat maakt deze richtingen tot wetenschap. Op twee manieren zou de theoretische biologie een belangrijke rol moeten spelen in deze theorie-vorming: Het koppelen van inzichten uit verschillende specialismen en het inbrengen van kennis uit de wiskunde, informatika en filosofie. Waarom heb je hier dan een aparte richting voor nodig? Ik hoop duidelijk te kunnen maken door het instrumentarium van de theoretisch bioloog de revue te laten passeren om aan de hand hiervan het vakgebied te schilderen. Het instrumentarium is afgesteld op de belangrijkste functie van de theoretische biologie: het expliciet maken van begrippen, veronderstellingen en redeneringen. Dit verhoogt de toegankelijkheid van resultaten, maakt schijn-resultaten herkenbaar en leidt tot een dieper inzicht in problematieken.

Geen statistiek zonder modelbouw

Als eerste instrument wil ik de statistiek noemen, die de relatie tussen theorie en meet-resultaten analyseert. De statistiek, met name de toetsings-theorie, heeft tot doel expliciet te maken hoe men met behulp van meetresultaten en theoriën hierover, tot conclusies komt. Na het formuleren van veronderstellingen, wil de statistiek volgens van te voren vastgelegde criteria, de onderzoeksresultaten optimaal gebruiken om tot een keuze te komen tussen de ter beschikking staande alternatieve hypothesen. Uit dit gebruik zijn dan weer regels af te leiden om de waarnemingen en/of experimenten zo efficiënt mogelijk te doen. Net als bij veel andere gebieden van de wiskunde, maakt de statistiek, mede onder invloed van de computer-technologie, nu een snelle ontwikkeling door van een receptmatige ad hoc aanpak naar een meer algemene en abstracte aanpak. Voor de toepasser van de statistiek in de biologie betekent dit een vergroting van de flexibiliteit van het instrumentarium die een betere afstemming op het specifieke doel van de toepassing mogelijk maakt.

Op dit moment komt het in concrete toepassingen van de statistiek in de biologie vaak voor dat, zonder dat de toepasser zich hiervan scherp bewust is, de eigenlijke vraagstelling danig wordt verminkt bij het uitvoeren van een van de bij de toepasser bekende toetsen. De rol van de statistiek wordt dan gedegradeerd tot die van een soort goedkeurings-stempel onder een conclusie die hij tevoren al getrokken had. Dit gebeurt voornamelijk omdat vak-tijdschriften anders het resultaat niet accepteren. Hoewel dit in sommige gevallen zijn nut kan hebben, maakt men op deze wijze geen goed gebruik van de statistiek als gereedschap voor het verkrijgen van een beter inzicht.

De ontwikkelingen in de statistiek houden in zekere zin een vereenvoudiging in van het gebruik, omdat men niet meer hoeft te kiezen uit een grote collectie toetsen, maar uit een beperkt aantal principes. Wel betekent dit dat de concrete toepassing van deze principes in de praktijk moeilijker is geworden. In het algemeen zal de bioloog zich moeten verstaan met iemand die specifiek in deze richting is geschoold. Ik zie hier zinvolle toepassings-mogelijkheden voor zogenaamde 'expert'-systemen.

Een ander gevolg van de vergroting van de flexibiliteit is dat steeds meer nadruk komt te liggen op de achterliggende veronderstellingen en de geformuleerde hypothesen, met andere woorden, met de visie van de onderzoeker op de onderhavige problematiek.

Model-vorming, een manier van denken

De meest explicite manier om deze visie vast te leggen, is in de vorm van een model. Dit zie ik als de belangrijkste functie van modelbouw in de biologie. Ik acht het principieel onmogelijk om model-vrij onderzoek te doen. Ook zij die wars zijn van de toepassing van enige vorm van wiskunde doen in hun onderzoek tal van veronderstellingen over de mate waarin grootheden ter zake doen en vormen zich een beeld van hoe het gezochte mechanisme zou kunnen werken. Wiskundige modelbouw doet in eerste instantie niets meer dan dit beeld expliciet en dus overdraagbaar en bekritiseerbaar maken. Door een model op te stellen wordt de onderzoeker gedwongen zijn probleem systematisch te bekijken, zodat leemten in kennis naar voren komen. Deze functie geeft aan dat een experimentele aanpak en modelbouw innig met elkaar verbonden zijn. Elke poging ze van elkaar te scheiden doet afbreuk aan het optimaal te behalen resultaat.

De modelbouw heeft een duidelijk waarneembare ontwikkeling doorgeemaakt van een puur beschrijvende aangelegenheid, via een gebruik als speelterrein voor formule-goochelaars, tot een krachtig instrument dat de wetenschapsbeoefenaar helpt bij kennisverwerving. Modellen moeten niet gezien worden als dingen om wel of niet in te geloven. Zij representeren een visie op een bepaald aspect, die altijd een enorme vereenvoudiging van de werkelijkheid inhoudt. De relevante vraag is derhalve niet: "zijn modellen wel of niet waar?", maar: "zijn ze wel of niet bruikbaar?". Dit hangt dus af van de context en relateert de waarde van de toetsings-theorie bij vragen die verband houden met de mate waarin modellen meetwaarden goed beschrijven. We weten immers van te voren al dat modellen geen perfecte beschrijving geven. Voor de praktijk lijkt de schattings-theorie van groter belang dan de toetsings-theorie. De schattings-theorie beoogt de waarden en de nauwkeurigheden van de parameters in modellen vast te stellen.

De computer, oplossing voor alle problemen?

Als er eenmaal een model geformuleerd is voor een bepaald proces, dan kan in principe het wiskundig analyse-apparaat gebruikt worden om tal van eigenschappen van het model te bepalen en voorspellingen te doen. Dit laat toe dat het observatie-niveau en het niveau waarop uitspraken worden gedaan ongelofelijk veel verder uit elkaar kunnen komen te liggen dan zonder het gebruik van modellen mogelijk is. Men zou zich het wiskundig analyse-apparaat kunnen voorstellen als een foutloos rijdende trein. Men stapt op door een adequate vertaling van de biologische naar de wiskundige vraagstelling. Bij het op de juiste wijze uitstappen worden nieuwe biologische consequenties zichtbaar. Wel moet men voldoende met het dienstrooster bekend zijn om te weten waar men gebleven is.

Door het niet-lineaire karakter van veel biologisch relevante modellen blijkt meer dan eens dat deze te ingewikkeld zijn om met het analyse-apparaat ver te komen. In zulke gevallen is het vaak wel mogelijk met behulp van computer-simulatie-technieken toch enige eigenschappen van het model te onderzoeken. De computer is dan ook een onmisbare faciliteit voor de theoretisch bioloog. De snelle ontwikkeling in de mogelijkheden van de computer zal naar mijn verwachting spoedig zichtbaar worden in de biologie en met name in de theoretische biologie.

Voor computer-simulaties is het noodzakelijk dat alle parameters van het model van getals-waarden voorzien moeten worden. Vaak is het niet duidelijk in hoeverre de resultaten afhangen van de specifieke keuzen van getalswaarden. Bij een klein aantal parameters kan men dit onderzoeken door verschillende waarden in te vullen, maar bij een groot aantal parameters is dit meestal niet mogelijk. Adequate gevoeligheids-analysen zullen moeten worden gevonden in een combinatie van analytische en computer-methoden. Hier ligt voor de theoretische biologie een zeer belangrijk ontwikkelingsveld.

Ecosysteem-analyse op basis van quantum mechanica?

Sommige modellen, vandaag nog voornamelijk beperkt tot die voor het gedrag van ecosystemen, hebben zeer veel variabelen en parameters. De voorspellende waarde van dit type modellen is vaak heel beperkt, evenals de mate waarin deze bijdragen tot verdieping van inzicht. Zowel onzekerheden in parameter waarden, als in de formulering van deelmodellen dragen hiertoe bij. Een stapsgewijze vereenvoudiging van de deelmodellen, zodanig dat het aantal parameters bij integratie van de deelmodellen beperkt blijft, lijkt een aantrekkelijker alternatief. Hierdoor gaat informatie verloren, maar het wordt duidelijker door welke processen het geheel wordt gedomineerd. Deze strategie in de modelbouw werkt in de hand dat modellen een sterk modulair karakter krijgen,

waardoor ze overzichtelijk blijven. Het is in dit verband van belang zich te realiseren dat informatie pas informatie is als deze als zodanig wordt herkend. De sterk analytische instelling van de moderne wetenschap leidt tot uitsplitsing naar een lager integratie-niveau. Dit doet haast vergeten dat de weg omhoog naar een hoger integratie-niveau wetmatigheden kan opleveren die even essentieel zijn voor een dieper inzicht in de problematiek. In dit verband valt op hoe weinig oecologen en biochemici elkaars resultaten gebruiken. In hoeverre mist men dan essentiële zaken? De samenhang tussen organisatie-niveaus, en hoe daar praktisch mee om te springen zie ik als een van de kernpunten van de theoretische biologie.

Oorzaak en gevolg als de kip en het ei

Naast de inmiddels aangegeven functies van modelbouw, wil ik met twee eenvoudige voorbeelden uit eigen werk aangeven, hoe het opstellen van modellen kan leiden tot het verdiepen van inzicht in de problematiek.

In veel leerboeken over fysiologie staat geschreven dat wij, mensen, en de op ons lijkende dieren op een gegeven moment ophouden met groeien doordat de kraakbeen-schijven in onze botten worden vervangen door been. Het is echter mogelijk modellen voor groei op te stellen, die onze groei goed beschrijven en tegelijkertijd die van dieren die dit type groei-beperkingen helemaal niet hebben. Dit suggereert dat wij om andere redenen ophouden met groeien en dat bij ons het lichaam de kraakbeen-schijven vervangt, mogelijk, om een betere structuur over te houden.

Het tweede voorbeeld is de diffusie van zuurstof door de eischaal, die wordt gezien als de snelheids-beperkende factor in de ontwikkeling van vogel-eieren. Dit idee berust op de waargenomen negatieve correlatie tussen het maximale zuurstof-verbruik van het kuiken en de diffusie-weerstand van de eischaal. Modellen laten echter zien dat het energie-verbruik, dat correspondeert met het zuurstofverbruik van het kuiken in het ei, hetzelfde verloopt als van de vogel uit het ei. Dit suggereert dat de beperkende factor een heel andere aard heeft en dat de diffusie-weerstand van de eischaal goed is afgesteld op de behoefte van het kuiken.

Met talloze andere voorbeelden valt nog aan te geven hoe moeilijk het is zuivere redeneringen op te zetten in een gebied waarin alles met alles te maken lijkt te hebben. Dit wordt nog eens versterkt doordat vele begrippen die in de biologie, de leer van het leven, gehanteerd worden verre van exakt en scherp afgebakend zijn. Wat betekent het begrip "leven" tenslotte? De wetenschapsfilosofie is dan ook een belangrijke component van de theoretische biologie, die zich goed laat combineren met een modelmatige aanpak.

Samenwerken, een levens noodzaak

Het voorgaande moet duidelijk maken dat bij elke biologische vraagstelling de context erg belangrijk is en een samenwerking tussen een bioloog en een wiskundige die op elkaars terrein ongeschoold zijn, tot mislukken is gedoemd. Doordat ik de gelegenheid heb gehad verschillende onderzoeks-groepen van nabij mee te maken, is het mij duidelijk geworden dat deze situatie weliswaar uitgesproken maar zeker niet specifiek is voor de biologie. Voor veel natuur-wetenschappelijk onderzoek geldt dat multidisciplinair onderzoek alleen echt succesvol is indien er een ruime overlapping van kennis bij de participanten aanwezig is. Ik zie hier een belangrijke functie voor een theoretisch bioloog.

De huidige druk op wetenschappers om vooral veel en snel te publiceren, samen met de verkorting van de vakopleidingen en de in toenemende mate waarneembare daling van het niveau van het onderwijs leiden tot een vergaande specialisatie. Alleen zo kan men het overzicht houden over het probleem dat men onderhanden heeft, maar dan wel op een manier die blik-vernauwend is. De desastreuze gevolgen hiervan zullen over een aantal jaren pas goed zichtbaar worden, aangezien de inzetbaarheid van een gespecialiseerd onderzoeker in een team zeer beperkt is en de jaren van de kamergeleerde die na langdurige eenzame opsluiting met briljante resultaten komt nu echt vervlogen zijn. Mede door de ontwikkelingen in de technologie is het voor een geïsoleerd individu vrijwel onmogelijk geworden significante vorderingen te boeken. Niet zelden zijn de huidige universitaire opleidingen naar mijn smaak onvoldoende afgesteld op deze veranderende maatschappelijke en wetenschappelijke behoefte.

Informatie, une mer à boire

Tien jaar geleden kon ik bij mijn promotie nog de stelling poneren dat "de wetenschap zal verdrinken in een zee van publicaties". Hier en daar is dit verdrinkings-proces inmiddels al duidelijk zichtbaar. Zelfs binnen beperkte vakgebieden ervaren veel wetenschappers dat het zeer moeilijk is in de spaarzame tijd tussen het vinden van onderzoeks-financiering door, goed op de hoogte te blijven van alle ontwikkelingen. Een steeds meer relevante vraag dringt zich op: Hoe vaak kan een wiel worden uitgevonden? De balans tussen het zoeken naar bepaalde informatie in de literatuur en zelf deze informatie te genereren slaat steeds verder naar het laatste door. Enerzijds betekent dit dat men toe is aan nieuwe vormen van informatie overdracht, anderzijds wordt het steeds belangrijker dat onderzoekers minder en toegankelijker gaan schrijven met een beter onderbouwing van de bevindingen. Meer werk per publicatie dus. Hoewel dit probleem in vrijwel alle specialisaties speelt, laten de gevolgen van onvoldedig geïnformeerd te zijn, zich het hardst voelen als men over de verschillende specialisaties heen wil kijken. Dit zie ik als een van de grootste

problemen voor de theoretische biologie. Het is de keer-zijde van de medaille voor een ruime blik. Deze algemene inleiding beschouw ik als geslaagd indien ik heb kunnen duidelijk maken dat het voor de ontwikkeling van de biologie van belang is dat er naast specialistische experimenteel biologen meer dan enkele generalistische theoretisch biologen worden opgeleid en dat deze met een eigen probleemstelling te kampen hebben die een aparte specialisatie rechtvaardigen. Ik ben van mening dat deze specialisatie nu ook extra aandacht verdient. Dit wil ik graag even toelichten.

Waarom de toepassing van wiskunde achter bleef...

De laatste jaren laat de biologie een duidelijke verschuiving zien van het kwalitatieve naar het kwantitatieve aspect in vrijwel alle specialisaties. De wiskunde levert, zoals ik al heb toegelicht, het raamwerk om kwantitatieve relaties te beschrijven. Er is in de biologie nu een sterk toenemende vraag naar adequate wiskundige methoden. Dit komt doordat de toepassing van wiskunde in de biologie tot voor kort niet erg ver is ontwikkeld. Dit in tegenstelling tot de situatie in de chemie en, vooral, de natuurkunde. De verschillen worden echter snel kleiner. Er zijn twee oorzaken aan te wijzen voor deze traag op gang gekomen ontwikkeling. Op de eerste plaats lijkt de psyche van hen, die zich tot de biologie voelen aangetrokken moeilijk verenigbaar met die van hen, die op wiskunde zijn ingesteld. De snelheid waarmee de achterstand in de toepassing van wiskunde in de biologie wordt ingelopen vindt echter mede zijn oorzaak in het feit dat steeds meer niet-biologen zich gaan bezighouden met biologische vraagstellingen. Het inlopen van de achterstand weerspiegelt op zichzelf dus nog geen ontwikkeling van de psyche van de bioloog die hem ontvankelijker zou maken voor de toepassing van wiskunde.

De tweede reden voor het achterblijven van de toepassing van wiskunde in de biologie is dat eenvoudige wiskunde vaak ontoereikend is; men heeft meteen vrij geavanceerde technieken nodig. Dit komt vooral omdat de omgeving van enorme betekenis is voor het begrijpen van de verschillende processen. Hiermee bedoel ik dat bijvoorbeeld de kwantitatieve aspecten van enzym-reacties alleen goed te begrijpen zijn in het licht van het functioneren van de cel als geheel. Dit functioneren van de cel is echter weer alleen goed te begrijpen in relatie tot het functioneren van het hele organisme en dat is op zijn beurt weer alleen het geval als we zijn hele omgeving erbij betrekken. Omdat deze rol van de omgeving kenmerkend is voor biologische processen, wil ik hier nog even iets abstracter op in gaan.

Systeem-theorie, een algemeen raamwerk met problematische toepassing

De systeem-theorie levert het raamwerk om het kwantitatieve gedrag biologische processen te beschrijven. In deze theorie definieert men zogenaamde toestandsgrootheden. Dit zijn grootheden wier waarden de toestand vastleggen waarin het systeem zich bevindt. Voorts stelt men vergelijkingen op die de veranderingen van deze grootheden beschrijven als functie van een input en van deze grootheden zelf. Het idee is dat deze vergelijkingen samen met de waarden van de toestandsgrootheden volledig het gedrag van het systeem vastleggen in termen van een omzetting van input in output. Het systeem communiceert als het ware met zijn omgeving via deze input en output.

Tot zover vindt de systeem-theorie dankbare toepassing in de fysica en de technische wetenschappen. In de biologie zijn er echter vaak problemen bij de toepassing. De aard van de problemen is als volgt nader te duiden. In de vergelijkingen die de veranderingen van de toestandsgrootheden beschrijven komen doorgaans een aantal, soms veel, zogenaamde parameters voor. Deze worden in het algemeen opgevat als constanten, die dus een of andere getalswaarde hebben. Bij veel biologische systemen blijkt de omgeving echter invloed te hebben op de parameters, die daardoor niet langer constanten zijn.

Denk bijvoorbeeld aan de temperatuur die invloed heeft op de snelheid van vrijwel alle biologische processen. Afhankelijk van de reden waarom deze parameters veranderen zou men moeten overgaan op het kiezen van andere en vaak meer toestandsgrootheden, waardoor het systeem snel ingewikkelder wordt. Denk bijvoorbeeld aan de situatie waarin het systeem zijn temperatuur mede beïnvloedt. Het doel van de hele exercitie was echter door een eenvoudige representatie meer inzicht te krijgen in de werking van het systeem. Niet altijd wordt dit doel het beste nagestreefd door een zo realistisch mogelijke beschrijving te produceren. Een bijkomende moeilijkheid in de toepassing van systeemtheorie is dat levende systemen veelal sterk niet-lineair gedrag vertonen. Hoewel veel bekend is over lineaire systemen, is de algemene theorie over niet-lineaire systemen thans nog zeer beperkt. Ook in de fysica loopt men tegen dit probleem aan.

Diversiteit, geen probleem, maar een steun

Na de twee aangegeven redenen voor het achterblijven van de toepassing van wiskunde in de biologie, wil ik even ingaan op de duizeling-wekkende diversiteit aan levensvormen, omdat deze, mijns inziens ten onrechte, vaak ook als reden wordt aangegeven. In de biologische literatuur wordt in dit verband nogal eens gesuggereerd dat door deze diversiteit elke wetmatigheid voornamelijk bestaat uit een grote collectie uitzonderingen. Niet zelden proberen biologen die een

bepaald soort organisme onderzoeken, hun onderzoek te rechtvaardigen door te wijzen op bijzondere eigenschappen die hun soort onderscheiden van alle andere soorten.

In het belang van de ontwikkeling van de biologie, zou ik er voor willen pleiten wat anders tegen diversiteit aan te kijken, met name in de eco-fysiologie. Men zou zich meer moeten richten op wetmatigheden die voor alle organismen gelden. Dit houdt in dat een detail-studie over een experimenteel goed toegankelijke soort zou gecombineerd moeten worden met een meer globale vergelijkende studie over andere soorten. De gevonden verschillen tussen soorten moeten meer gezien worden als leidraad naar overeenkomsten. Kennis van de diversiteit beschouw ik als essentieel voor de toegang naar meer algemene wetmatigheden. Om deze reden vind ik het van groot belang dat biologen een actieve kennis van de diversiteit hebben. De moderne biologie heeft de neiging het belang hiervan te ontkennen. Mede onder druk van het snel willen of moeten verzilveren van kennis, behoort een uitgebreide soorten-kennis al lang niet meer tot de standaardbagage van elke bioloog. Naar mijn inzicht mist men dan een essentiële komponent. Ik wil de systematiek oproepen meer aandacht te geven aan het makkelijker herkenbaar maken van de verschillende soorten organismen voor niet-ingewijden. Ze zouden hiermee voorzien in een essentiële behoefte.

PROGRAMMA en PLANNEN

Wat nu te doen staat..

Met deze beschouwing over het achterblijven van de toepassing van de wetkunde en de rol van de diversiteit in de biologie besluit ik de algemene inleiding op de theoretische biologie en wil ik nu schetsen hoe mijn plannen en wensen voor de nabije toekomst eruit zien. U zult niet verbaasd zijn te horen dat ik niet van plan ben in mijn eentje op mijn kamer te gaan werken, maar dat ik een flink aantal mensen bij het werk wil betrekken. De reden van het relatief late tijdstip van deze rede is dat ik de betrokkenen niet heb willen overvallen, terwijl ik het wel belangrijk vind mijn plannen op deze manier naar voren te brengen. Door de discussies die ik binnen de werkgroep, de vakgroep, de sub-faculteit, met andere universiteiten en met TNO tot dusver gevoerd heb, ben ik ervan overtuigd geraakt dat deze plannen, althans in grote lijnen haalbaar moeten zijn. Dit stemt mij tot tevredenheid en ik wil de betrokkenen voor hun medewerking en inzet bij voorbaat hartelijk danken.

Onderwijs, een investering in de toekomst

Elke bioloog hoort, mijns inziens, een behoorlijke en op de praktijk afgestelde kennis te hebben van de steunvakken. Met name voel ik mij als werkgroep-leider, verantwoordelijk voor onderwijs in de wiskunde, de informatica en de filosofie. Met grote ongerustheid stel ik vast dat de aanwezige wiskunde-kennis die actief beheerst wordt bij studenten die de universitaire biologie studie aanvangen zowel in omvang als in samenstelling een enorme variatie vertoont. Dit maakt het niet eenvoudig op deze kennis voort te bouwen. Gelet op de ontwikkelingen in het middelbaar onderwijs zouden, mijns inziens, alle natuurwetenschappelijke universitaire opleidingen moeten worden gesplitst in een basis gedeelte dat landelijk wordt geharmoniseerd en een opbouw, die differentieert tussen de verschillende universiteiten en nauw aansluit bij het onderzoek dat daar plaats vindt. Ook het eerste deel van het onderwijs zou gegeven moeten worden door mensen die daadwerkelijk participeren in het onderzoek. Basis-biologie als de kennis van een verzameling feiten zonder de essentiële wetenschappelijke relativering staat verdere wetenschappelijke vorming eerder in de weg, dan dat het deze bevordert. Het leren leven met onzekerheden, karakteristiek voor het wetenschappelijk bedrijf, kan niet vroeg genoeg geoefend worden.

Ik vind het van groot belang, niet in de laatste plaats vanwege de herkenbaarheid van de mogelijkheden en de inzetbaarheid van een pas-afgestudeerd bioloog, dat in het bijzonder de basis-opleiding in de wiskunde en de informatica in de biologie landelijk wordt geharmoniseerd en in boek-vorm wordt vastgelegd. Behalve de basis "trucs", die lang niet alle behoren tot het standaardpakket van een wiskundige of informatikus, zou de nadruk moeten liggen op de toepassing in de biologie. In dit verband zij opgemerkt dat aan de maker van gereedschap andere eisen worden gesteld dan aan de gebruiker ervan. Voor een optimaal eindresultaat is het echter wel van belang dat de maker en gebruiker kennis nemen van elkaars denkwijzen, mogelijkheden en beperkingen. Om tot zo'n boek te komen heb ik het initiatief genomen mijn collega's in den lande hiervoor te interesseren en heb op verschillende universiteiten, met name in Leiden, Groningen, Amsterdam en in eigen huis hier voor gehoor gevonden. Ik hoop dat we binnenkort met een eerste werk-versie kunnen komen. Behalve als tekst voor een basis-opleiding, wat de uitwisselbaarheid van studenten tussen universiteiten ten goede zal komen, is zo'n tekst ook erg geschikt voor de zogenaamde "late roepingen". Het komt nogal eens voor dat studenten het belang van proef-opzet, model-bouw, data-analyse en evaluatie in de biologie pas goed herkennen, zodra ze geconfronteerd worden met de praktijk van het biologisch onderzoek. Niet alleen voor de experimentele richtingen, maar ook voor de ontwikkeling van de theoretische biologie is noodzakelijk dat een praktische kennis van wiskunde, informatika en wetenschaps filosofie in de

experimentele richtingen wordt opgevijseld. Dit beschouw ik als eerste doel van mijn onderwijsinspanningen. Als tweede, meer lange termijn doel zie ik het opleiden voor een specialisme theoretische biologie. Dit laatste moet nauw aansluiten bij het onderzoek, waarop ik nog terug kom.

Advies, een bron van wetenschappelijke contacten

Een belangrijke taak, die de groep Theoretische Biologie van oudsher heeft, is het advieswerk ten behoeve van, in eerste instantie medewerkers van de subfaculteit Biologie. Vanuit de theoretische biologie gezien, is het uitvoeren van advies-werk vooral interessant vanwege de contacten en de aanvoer van nieuwe onderzoeksonderwerpen in een bestaande hoofdlijn van onderzoek. Ik zie deze taak, wat tijds-investering betreft, als een beperkte taak die, in de toekomst, zonder veel verlies aan eindresultaat, verder teruggebracht kan worden door verbetering van de efficiëntie van de opleiding in deze richting. Ook wil ik het bouwen van zogenaamde "expert-systems" voor statistisch advies-werk ten behoeve van biologen op zijn wenselijkheid en haalbaarheid onderzoeken. De beschikbaarheid van steeds meer uitgebreide computer-bibliotheken werkt hierbij taak-verlichtend. Waar het onderwerp zich ervoor leent, kan een advies-contact evolueren in een onderzoeks-kontakt, dat ook onafhankelijk gezocht zal worden.

Onderzoek, een organisatie-model

In mijn ideaal beeld van onderzoek aan deze subfaculteit krijgen promovendi in de groep Theoretische Biologie tevens een begeleiding vanuit een van de experimentele richtingen. Op deze wijze de theorie-vorming concreet verbonden met experimenteel onderzoek. Dit zie ik als een sterk punt. De experimentele richtingen zijn aan deze subfaculteit opgesplitst naar biologisch organisatie-niveau in drie vakgroepen. Graag zie ik dit type werk-contacten gerealiseerd met alle vakgroepen. Door een duidelijke verwantschap aan te brengen in de onderwerpen, vanuit een theoretisch biologische optiek, mag verwacht worden dat de promovendi contact met elkaar zoeken, zonder het principe te hoeven loslaten van zo snel mogelijk zo veel mogelijk resultaten te boeken, om in vier jaar hun promotie-onderzoek af te kunnen ronden. Op deze wijze kan worden bereikt dat er werk-contacten groeien tussen de vakgroepen en de verschillende integratie-niveaus met elkaar in verband worden gebracht.

Ik ga nu wat vertellen over het hoofdthema van ons onderzoek en wil daarna nog even terugkomen op andere samenwerkingsverbanden en financiering.

Wat er ontbreekt aan de evolutie-theorie

De evolutie-theorie wordt door de meeste biologen gezien als de ruggengraat van de biologie. Deze theorie moet niet gezien worden als een strak geformuleerde theorie over de ontstaanswijze en de ontwikkeling van het leven die boven alle twijfel verheven is. Het is veeleer een sterk groeiend complex van steeds sterker kwantitatief geformuleerde ideeën die nog volop in discussie zijn. Men is het bijvoorbeeld oneens over het relatieve belang van selecterende krachten op de eigenschappen van organismen, de snelheid waarmee deze eigenschappen kunnen veranderen of veranderd zijn en het al dan niet optimaal zijn van eigenschappen met betrekking tot een of andere maat.

Een voor mij opvallende beperking van de evolutie-theorie, zoals die nu is geformuleerd, is dat deze betrekking heeft op een of andere afzonderlijke en vaak zeer specifieke eigenschap en dat deze eigenschap wordt behandeld als voorbeeld van alle mogelijke eigenschappen. Een eigenschap wordt alleen in combinatie met andere eigenschappen beschouwd in het geval dat er sprake is van een directe en eenvoudige genetische koppeling. Hoewel uit de eco-fysiologie bekend is dat vele eigenschappen gekoppeld voorkomen, is door het ontbreken van adequate modelvorming, het nog onmogelijk evolutionaire processen op individuen als geïntegreerde eenheden te bestuderen. Naar mijn inzicht moet dit gebrek eerst worden verholpen voordat een aantal discussies rond kernbegrippen als adaptatie en optimalisatie bevredigend kunnen worden afgesloten.

De populatie-genetica heeft belangrijke bijdragen geleverd aan het begrip van mechanismen die in bepaalde situaties wel of niet een rol kunnen hebben gespeeld. Naar mijn oordeel kunnen we binnenkort geen belangrijke resultaten van de populatie-genetica als zelfstandige specialisatie verwachten met betrekking tot de evolutietheorie. Mede door de ontwikkeling van de moleculaire biologie is duidelijk geworden dat het DNA-molekuul weliswaar de potentie van de cel vastlegt, maar dat de konkrete eigenschappen van de cel door tal van factoren bepaald worden die geen eenvoudige relaties hebben met de basen-configuratie van het DNA-molecuul. Dit verplaatst het onderzoeksfront in rechtstreeks verband met de evolutietheorie naar het functioneren van de cel als geheel in relatie tot de uitsterf-kans van populaties van individuen. Voor een beter begrip over het ontstaan van het leven en het veranderen van zijn eigenschappen is het noodzakelijk dat we een nauwkeuriger en beter geïntegreerd beeld krijgen van functionele aspecten van organismen als input-output systemen.

Energie- en nutriënten huishoudens, een onderwerp met vele mogelijkheden

Twee voor het leven belangrijke stromen, zijn de energie- en de massa-stroom, in de vorm van nutriënten. Op alle organisatieniveaus, van het cel-organel, het gehele individu tot de levensgemeenschap, spelen deze stromen een essentiële rol. Mijns inziens is de biologie toe aan modelbouw voor de stromen, zodanig dat de organisatie-niveaus verbonden worden. Hieraan zou ik graag mijn steentje willen bijdragen. Hoewel ik mij realiseer dat deze opgave zeer ambitieus is, schat ik de kans van slagen om belangrijke vorderingen op dit gebied te maken niet laag, op grond van de inmiddels behaalde resultaten. Om een concreter beeld te geven van wat mij voor ogen staat, wil ik de aard van de behaalde resultaten en enige onderzoeks-lijnen aanstippen.

In verband met de norm-stelling in de milieu-vervuilings-problematiek doet zich de vraag voor hoe in het laboratorium waargenomen effecten van toxische stoffen op individuen zich verhouden tot verwachte effecten op levensgemeenschappen in het milieu. Deze effecten komen tot uiting in een verandering van de fysiologische eigenschappen van organismen. Bij de hoofdgroep Maatschappelijke Technologie van TNO te Delft ben ik nauw betrokken geweest bij dit onderzoek, dat geleid heeft tot modellen voor energie-budgetten bij watervlooien en algen. In samenwerking met het Instituut voor Theoretische Biologie in Leiden en het Centrum voor Wiskunde en Informatica in Amsterdam is, mede met behulp van computersimulatiestudies, gewerkt aan de analyse van de dynamische eigenschappen van populaties van individuen met dit type energie-budgetten. Mede door de complexiteit van het probleem is nog vrijwel niets bekend over eigenschappen van populaties met een relevante fysiologische structuur. Hoewel er nog een lange weg te gaan is, zijn er toch al interessante successen geboekt, en heb ik grote verwachtingen van de nog te behalen resultaten.

Het model voor energie-budgetten blijkt in verrassende mate generaliseerbaar te zijn. Zo konden juiste voorspellingen worden gedaan over details in de ontwikkeling van vogel-eieren en verklaringen gegeven worden van relaties tussen fysiologische grootheden zoals zuurstofverbruik en groei-snelheid, met de uiteindelijke grootte van dieren van zeer uiteenlopende soorten. Ook worden tal van details in de fysiologie van de poelslak zeer goed voorspeld. Dit opent de mogelijkheid om, in samenwerking met de vakgroep Organismale Dierkunde, die al zo'n kleine 1000 manjaar onderzoek aan deze soort heeft gedaan, sub-modellen voor hormonale controle systemen te bouwen, binnen een reeds bestaand model op een hoger integratie-niveau. Dit is een nieuwe strategie in de modelbouw.

Uitgewerkt voor micro-organismen, is het energie-budget model overkoepelend voor een aantal in de literatuur vaak gebruikte modellen voor de groei

van micro-organismen die gelimiteerd zijn door energie. In samenwerking met de vakgroep Moleculaire en Cellulaire Biology en MT-TNO in Delft, wordt gewerkt aan modelbouw voor de koppeling tussen energie- en nutriënten-budgetten bij bacteriën en algen. Een beter begrip van deze koppeling is noodzakelijk voor het modelleren van de dynamica van kringlopen in levensgemeenschappen. Daarnaast kan de biotechnologie er profijt van hebben. In dit samenwerkings-verband loopt ook onderzoek naar de modelbouw voor de groei van micro-organismen in rioolwater-zuiveringsinstallaties. In samenwerking met de vakgroep Ecologie en Ecotoxicologie en MT-TNO wordt onderzoek gedaan aan de wijze waarop toxische stoffen de mineralisatie van blad-afval beïnvloeden.

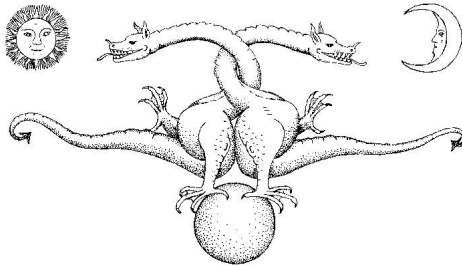
AFSLUITING

Fundamenteel of toegepast onderzoek, een keuze?

Het hier genoemde onderzoek zie ik als een start. Naar mijn inzicht is het van belang voor de vorming van een coherente theorie in een breed veld van de biologie. Hoewel het zeker fundamenteel onderzoek betreft, heeft het tal van toepassingen in, bijvoorbeeld, de ecotoxicologie, de biotechnologie, de geneeskunde en de landbouw. Soms wordt gesteld dat fundamenteel onderzoek niet of slecht toepasbaar zou zijn. Wanneer fundamenteel onderzoek synoniem wordt gesteld met op mechanismen gericht onderzoek, dan ben ik het hiermee absoluut niet eens. Dit hangt helemaal af van de keuze van het onderwerp. Indien de onderzochte mechanismen ten grondslag liggen aan belangrijke processen, dan heeft fundamenteel onderzoek vrijwel altijd relevante toepassingen. Toegepast onderzoek, dat niet op mechanismen is gericht, is daarentegen zelden in een ruimer verband van betekenis en het veroudert snel. Voor sommige toepassingen is er een meer kapitaalkrachtige vraag dan voor andere toepassingen. Gelet op de financierings-problemen van het huidige wetenschappelijke onderzoek lijkt het onvermijdelijk dat ook het theoretisch biologisch onderzoek met deze vraag rekening zal moeten houden. Gaarne wil ik met TNO bekijken of de inmiddels bestaande samenwerkings-verbanden verder ontwikkeld kunnen worden teneinde ook toepassingen concreet vorm te geven. Ook zie ik taken voor de industrie om in de vorm van sponsoring de kwaliteit van de wetenschappelijke vorming van de toekomstige generatie onderzoekers veilig te stellen. Naar mijn oordeel geeft de eerste fase van de huidige opleiding een onvoldoende basis voor een wetenschappelijke functie. De tweede fase vult dit tekort onvoldoende aan. Met middelen uit de zogenaamde tweede geldstroom kan slechts een enkeling de nodige verdere vorming krijgen. Dit is een treurige constatering in een tijd waarin de maatschappij zwaardere eisen aan de onderzoeker stelt dan ooit te voren.

Zeer geachte aanwezigen,

met deze rede, waarmee ik mijn ambt officiëel aanvaard, heb ik willen schetsen hoe ik tegen de theoretische biologie aankijk en U willen maken van mijn zorgen en verwachtingen die ik heb bij de uitvoering van mijn ambt. Van mij mag verwacht worden, dat ik naar beste vermogen zal bijdragen aan de vorming van biologen die goed inzetbaar zijn in multidisciplinair onderzoek. Ik dank U voor Uw aandacht.



Prof. Dr. S.A.L.M. (Bas) Kooijman (Den Haag, 2 Februari 1950)



1967–1974 Studie Biologie, Universiteit Leiden

1977 Promotie op proefschrift *Inference about dispersal patterns*,
Universiteit Leiden

1977–1985 Onderzoeker bij TNO (Centraal Laboratorium,
later Maatschappelijke Technologie) in Delft

1985–2015 Professor Theoretische Biologie,
Vrije Universiteit Amsterdam

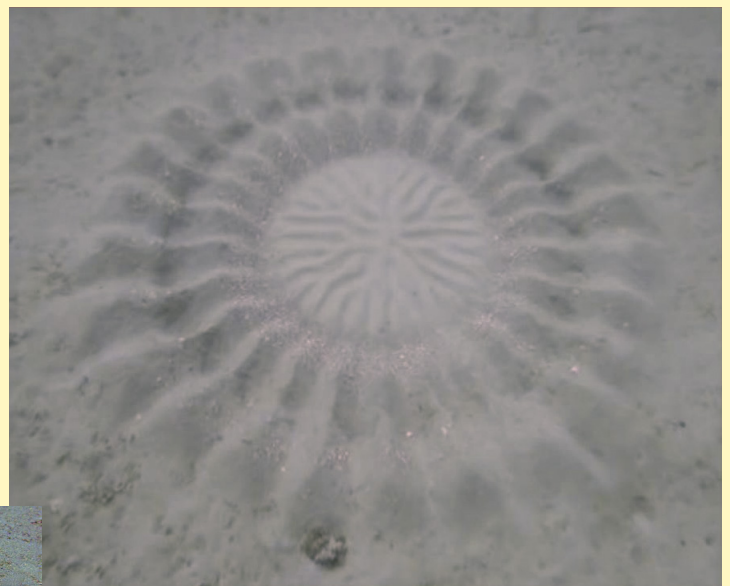
1985–1995 Adviseur bij TNO Delft

2005 Professeur invité, Universiteit Marseille

2009 Doctor Honoris Causa, Universiteit Marseille

2009– Lid van KNAW

2011 Professeur invité, Universiteit Lille



Torquigener