

# 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.

Sebastiaan A.L.M. Kooijman<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Dept. of Theoretical Biology, VU University Amsterdam, de Boelelaan 1087,  
1081 HV Amsterdam – the Netherlands*

---

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 geaarzeld 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.

## 1. 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 theorieën op te stellen en beschrijvingen 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 theorieën. Nu zult U zeggen: ja, maar al die biologische specialismen zoals genetica, fysiologie, ecologie etc. stellen toch zelf die theorieën 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

---

*Email address:* `bas.kooijman@vu.nl` (Sebastiaan A.L.M. Kooijman)

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 meetresultaten 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 doorgemaakt 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 eiscaal, 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 eiscaal. 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 eiscaal 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 natuurwetenschappelijk 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 a 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 detailstudie 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 hier-van te ontkennen. Mede onder druk van het snel willen of moeten verzilveren van kennis, behoort een uitgebreide soortenkennis al lang niet meer tot de standaardbagage van elke bioloog. Naar mijn inzicht mist men dan een essentiële component. 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.

## **2. PROGRAMMA en PLANNEN**

### *Wat nu te doen staat..*

Met deze beschouwing over het achterblijven van de toepassing van de wiskunde 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 subfaculteit, 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 werkgroepleider, 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 relativisering 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 standaard-pakket 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 onderzoeks-front 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 computer-simulatiestudies, 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 vogeleieren 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, submodellen 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 Biologie en MT-TNO in Delft, wordt gewerkt aan modelbouw voor de koppeling tussen energie- en nutrienten-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 rioolwaterzuiveringsinstallaties. 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.

### 3. 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.