



LEVEN VERKLAARD

Hoe verschillende perspectieven op levende organismen samen komen in de nanobiologie

Abstract

Nanobiology, a relatively new field of science, is a field that studies life at the nanoscale. To do so, it integrates knowledge from exact sciences and biology. As a student of Nanobiology and Philosophy I wonder whether this integration is actually possible. In my search for answers I am inspired by "Making Sense of Life" (2002) by Evelyn Fox Keller, a work that illustrates the diversity in explanations of the development of living organisms and the fundamental divide between exact sciences and biology concerning explanatory styles. In this thesis I argue, based on examples from Keller and own experience, that explanatory styles from physics and biology, although fundamentally different, can empower each other to gain better insight in what life is all about.

Jeffrey de Hoogen

Studentnr: 376726

Bachelor scriptie wijsbegeerte van een wetenschapsgebied

Faculteit der Wijsbegeerte

Erasmus Universiteit Rotterdam

Begeleider: dr. A.W. Prins

Adviseur: dr. Ir. L. Laan

Aantal woorden: 7950

Datum: 7-7-2017

“Alles ist einfacher, als man denken kann, zugleich verschränkter, als zu begreifen ist” – Johan Wolfgang von Goethe

Inhoudsopgave

Voorwoord	4
Introductie.....	6
Hoofdstuk 1: Ontwikkeling zonder genen.....	8
<i>Conclusie</i>	9
Hoofdstuk 2: Genen en hun rol in ontwikkeling.....	12
<i>Conclusie</i>	15
Hoofdstuk 3: Nanobiologie: Synthese van biologie en exacte wetenschap?.....	18
Hoofdstuk 4: Conclusie.....	22
Nawoord.....	24
Dankwoord	25
Bibliografie	26
Bron figuren.....	26

Voorwoord

Als student nanobiologie voel je je soms nergens echt thuis. Je hebt slechts kennis van een aantal domeinen van de wis- en natuurkunde waarvan de heren professoren vinden dat ze relevant zijn voor de studenten, dus een echte fysicus ben je niet. Een echte bioloog kun je jezelf ook niet noemen, want van systemen groter dan een groepje cellen weet je ook niet veel meer dan een middelbare scholier, om over scheikunde nog maar te zwijgen. Maar wat ben ik dan wel? Volgens een artikel uit *De Volkskrant* over mijn opleiding ben ik “een nieuw soort ingenieur” en ben ik in staat om “nieuwe medische vondsten [te doen] op enorm kleine schaal”.¹ Heel verhelderend is dat ook weer niet. Volgens de website van de Technische universiteit Delft leren studenten nanobiologie “basiskennis en vaardigheden die nodig zijn voor de beschrijving en bestudering van de complexiteit van levende systemen”² maar dan natuurlijk wel op die enorm kleine schaal.

Drie jaar geleden, een jaar na het begin van mijn studie nanobiologie, ben ik ook filosofie gaan studeren, voornamelijk uit een verlangen naar verbreding van mijn kennis en kritisch leren denken en schrijven. Ik had toen nooit verwacht dat juist deze opleiding Filosofie van de Geneeskunde mij zo kritisch zou doen nadenken over mijn eigen vakgebied nanobiologie. Door het lezen van diverse werken, zowel verplichte als aangeraden literatuur, ben ik steeds meer gaan nadenken over wat de opleiding nu bedoelt met nanobiologie. Toen ik een onderwerp voor mijn afstudeerscriptie moest bedenken was het al snel duidelijk dat dit het onderwerp zou moeten worden. Ik heb me hierin vooral laten inspireren door het boek “*Making Sense of Life*” van Evelyn Fox Keller over de verscheidenheid van perspectieven op de ontwikkeling van levende organismen. Nu, bijna 5 jaar na het begin van mijn studerende leven, is de scriptie werkelijkheid en ligt ze voor u.

¹ *De Volkskrant* 26 juni 2012

² TU Delft website (2017): pagina BSc. Nanobiology

Introductie

Begrijpen hoe het leven in elkaar zit is een uitdaging waar veel denkers en wetenschappers hun leven aan hebben gewijd, allemaal op hun eigen manier. Het leven in zijn volle complexiteit begrijpen is ons als mensheid nog niet gelukt en het is ook maar de vraag of dat überhaupt mogelijk is. Zelf vind ik het een leuke bezigheid om uit te vinden hoe het leven werkt en daarom ben ik enkele jaren geleden begonnen aan een studie nanobiologie. Een studie die natuurkunde en biologie probeert te combineren om leven op de nanoschaal te begrijpen. Nanobiologie is echter een heel nieuw vakgebied en er bestaan tot op de dag van vandaag in Nederland nog geen afgestudeerden van de master opleiding. Een van de grote vragen die mij daarom vaak bezig houdt is wat nanobiologie nu precies inhoudt. Het boek *“Making Sense of Life”* (2002) van Evelyn Fox Keller heeft mij geïnspireerd tot het verder uitdenken van de relatie tussen wis- en natuurkunde en biologie binnen de nanobiologie.

Een belangrijk aspect van het begrijpen van leven is hoe het zich ontwikkelt van het vroegste stadium tot volwassenheid. Het is precies dit proces waarin Keller geïnteresseerd is. Ze werkt in haar boek de grote diversiteit aan verklaringen van ontwikkeling van levende organismen uit en plaatst de verklaringen in historisch perspectief. In haar uiteenzetting maakt Keller onderscheid tussen drie uiteenlopende wijzen van verklaring: Modellen, metaforen en machines. Het boek is opgedeeld in drie delen met deze wijzen van verklaring als titel. In het eerste deel worden modellen besproken waarin de ontwikkeling van organismen los wordt gezien van de genen. Hierin staan wis- en natuurkunde centraal. Keller noemt hier onder andere de osmotische groei van Stéphane Leduc en de reactie-diffusie patronen van Alan Turing. Hoewel de modellen die Keller beschrijft elegante oplossingen bieden, lijkt het of de natuur niet deze weg heeft gekozen. Keller focust zich in het tweede deel daarom op metaforen uit de biologie. Hier staan de genen en principes uit de moleculaire biologie centraal. In het laatste deel, machines, bespreekt Keller de invloed van moderne ontwikkelingen, zoals krachtige computers en superresolutiemicroscopen, op de wijze van verklaren binnen de ontwikkelingsbiologie. Het doel van het werk van Keller is om de diversiteit van verklaringen van ontwikkeling in levende organismen weer te geven. Zelf zegt Keller hierover het volgende: “The range of issues to which these chapters take me is vast, and nowhere do I attempt to be exhaustive. Nor are the examples in each chapter intended to be representative. Rather, they are chosen to illustrate the breadth of explanatory styles that have come into play.”³

Als nanobioloog wordt van mij verwacht dat ik zowel de biologie vanuit het perspectief van de wis- en natuurkunde kan verklaren als vanuit een moleculair biologisch perspectief. Daarnaast zou ik ook nog in staat moeten zijn deze met elkaar te verenigen. Maar na het lezen van *“Making Sense of Life”* lijkt het of deze perspectieven met betrekking tot verklaringswijzen fundamenteel van elkaar verschillen. Na het lezen van het werk van Keller bleef ik dan ook zitten met een aantal voor mij essentiële vragen over mijn eigen vakgebied en mijn positie in de door Keller omschreven omgeving. De vragen die ik in dit werk dan ook probeer te beantwoorden zijn als volgt: wat is voor mij een uitleg van een biologisch proces zoals ontwikkeling en is het voor mij mogelijk om de biologie zowel vanuit moleculair biologisch perspectief te benaderen als vanuit het perspectief van de wis- en natuurkunde?

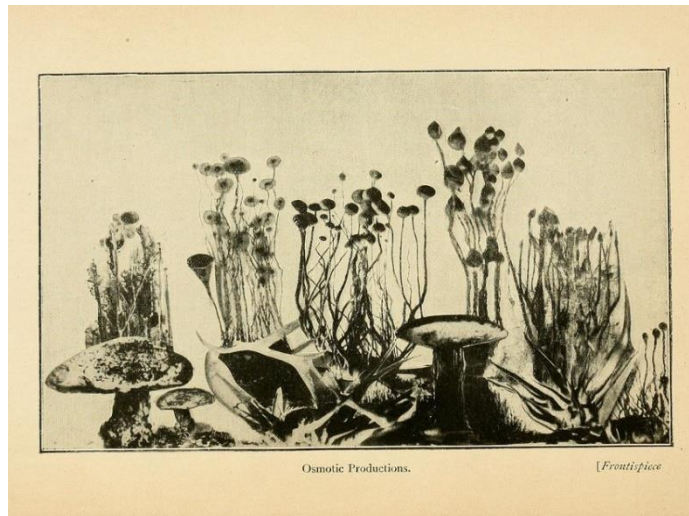
Om deze vragen te kunnen beantwoorden ga ik na wat Keller over de diverse voorbeelden zegt en hoe dit zich verhoudt tot mijn (vooralsnog beperkte) ervaring binnen de nanobiologie. In het eerste hoofdstuk staan de voorbeelden van Keller over ontwikkeling zonder hulp van de genen centraal. Hier zal duidelijk worden hoe de exacte wetenschapper met zijn modellen probeert ontwikkeling van organismen te verklaren en wat de diverse verklaringen gemeen hebben. De metaforen van de biologen lijken hier in hoofdstuk twee volledig tegenover te staan. Niet alleen blijken de biologen geen

³ Keller 2002, pp. 8-9

oog te hebben voor het werk van hun tijdgenoten in de exacte wetenschappen. Ook hun manier van verklaren is compleet anders. Waar de exacte wetenschappen complexiteit probeert te reduceren in modellen, probeert de bioloog deze complexiteit te vangen met metaforen. In het derde hoofdstuk verlaat ik de structuur van het werk van Keller en probeer ik te zoeken naar een vereniging van de verklaringswijzen uit de eerste twee hoofdstukken om vervolgens in het laatste hoofdstuk te pogen mijn eigen vragen te beantwoorden.

Hoofdstuk 1: Ontwikkeling zonder genen

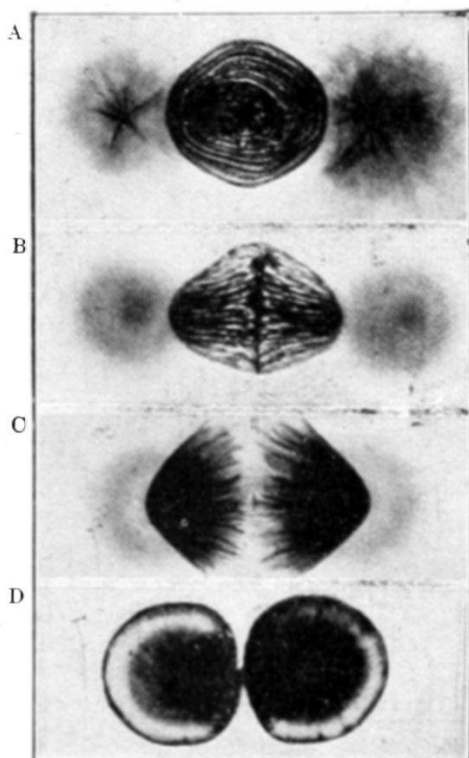
Om beter te begrijpen hoe de exacte wetenschappen kijken naar de ontwikkeling van levende organismen kijken we eerst naar de voorbeelden van modellen en de wetenschappers die ze bedachten die Keller beschrijft in het eerste deel van haar boek. De vier wetenschappers en hun werkwijze is vooral gericht op het verklaren van ontwikkeling van organismen door deze te reduceren tot een model. Keller legt hier de focus op het feit dat de modellen gemeen hebben dat ze geen gebruik maken van genen, maar alleen berusten op fysische verschijnselen.



Figuur 1 Tekening van levensechte structuren ontstaan door osmotische groei

Het eerste voorbeeld is dat van de relatief onbekende Stéphane Leduc. Met behulp van verschillende zoutoplossingen en andere chemicaliën was hij in staat structuren te laten ontstaan die heel erg op planten en paddenstoelen leken en na het mengen van de chemicaliën als vanzelf ontstonden. Een resultaat dat bijzonder genoemd kan worden gezien de complexiteit van ontstane structuren die ook te zien is in een tekening van Leduc zelf in figuur 1. Daarnaast was hij ook in staat om in vloeistof een patroon te maken dat erg lijkt op het patroon dat gezien wordt in levende cellen wanneer het DNA vlak voor de celdeling over de twee nieuw te vormen cellen verdeelt (Figuur 2). Het werk van Leduc

heeft destijds vrijwel geen impact gehad en wordt af en toe genoemd in de context van synthetische biologie en studies over de oorsprong van leven.



Figuur 2 Patronen zoals Leduc ze kon laten ontstaan na verloop van tijd

Als tweede beschrijft Keller het werk van D'Arcy Wentworth Thompson, met name zijn 'On Growth and Form' (1917). Thompson was van mening dat de zoöloog, de dieren bestuderende bioloog, in de studie van morfologie tekort schoot omdat in deze studie wetten van de natuurkunde en met name krachten volledig werden weggelaten. Hij was van mening dat een studie van vorm slechts wetenschap kon zijn als zij gebaseerd zou zijn op een wiskundige beschrijving. Hij maakte er dan ook zijn levenswerk van om de studie van de ontwikkeling van organismen en hun vorm volledig te verklaren vanuit de krachten die op het organisme werkten. Hierbij plaatste hij zelf de kanteekening dat deze studie eerder descriptief was dan prescriptief. Hoewel veel critici 'On Growth and Form' een meesterwerk noemden is een reactie van (moleculair) biologen destijds volledig uitgebleven en wordt het werk binnen dit vakgebied zelden gebruikt. Stephan Jay Gould, een

Amerikaanse geoloog en evolutiebioloog, noemde het een 'onbruikbaar meesterwerk'.⁴

In haar laatste deel over verklaringen van ontwikkeling waarbij genen geen rol spelen gaat Keller in op wiskundige modellen voor ontwikkeling. Rashevsky, een door Thompson geïnspireerde theoretisch fysicus, verbaasde zich er in discussies met biologen over hoe beperkt de kennis was over de fysische eigenschappen van levende organismen. Hij stelde zichzelf daarom ten doel om een systematische wiskundige biologie te ontwikkelen. In eerste instantie was Rashevsky heel succesvol in zijn poging. In 1940 kreeg hij het zelfs voor elkaar om een opleiding te starten in wiskundige biofysica. In 1953 stortte zijn succes in om in 1960 nog kort te herleven. De ineensstorting van het succes van Rashevsky wordt door sommigen geweten aan het succes van de moleculaire biologie die daarmee een wiskundige biofysica volledig overbodig leek te maken.

In zijn inleiding op de eerste editie van *Mathematical Biophysics* is te lezen hoe Rashevsky in gaat op kritiek die op zijn werkwijze was gegeven. De kritiek gaat voornamelijk in op het gebruik van het woord 'cel' voor een sterk versimpelt conceptueel systeem dat slechts een klein aantal eigenschappen heeft van een echte levende cel. Hij reageert als volgt op deze kritiek: 'In the early days of the kinetic theory of gases the whole theory was built on the concept of a molecule as an elastic billiard ball. The present development shows a molecule as a system of tremendous complexity, having scarcely any analogy to an elastic rigid ball. Of course, even in the older days, the creators of the kinetic theory were perfectly well aware that the concept of a molecule as an elastic ball was far from the actual truth. Yet they used it up to a point with great success.'⁵ Blijkbaar verwachtte Rashevsky dus een gelijkwaardig succes voor zijn werkwijze.

Naast Rashevsky haalt Keller ook de meer bekende wiskundige Alan Turing aan, die bij het bredere publiek vooral bekend is vanwege de Turing test en het kraken van de Enigma code, de code die de Duitsers in de Tweede Wereldoorlog gebruikten om een groot deel van hun militaire communicatie af te schermen voor de tegenstander. Maar naast deze bekendere projecten werkte hij ook aan een wiskundig model dat is gebaseerd op reactie-diffusie vergelijkingen. Door een aantal vergelijkingen op te stellen die de interactie van een aantal verschillende moleculen voorstellen, was hij in staat om diverse patronen in de ontwikkeling van organismen na te bootsen. Hij zet zijn theorie hierover uiteen in een artikel "*The Chemical Basis of Morphogenesis*"⁶ dat verbazingwekkend goed te lezen is gezien de wiskundige aard van het model en het beeld dat van Turing wordt geschetst door hedendaagse weergaven van zijn werk.⁷ Hier laat hij zien dat de plaatsen van de groei van tentakels van een octopus voorspeld kunnen worden op basis van louter natuurkundige wetten en dat ook de patronen die we op de huid van koeien en luipaarden zien verklaard kunnen worden met hetzelfde model, maar dan toegepast op een andere vorm of oppervlakte. Ook tegenwoordig wordt zijn model nog actief gebruikt door natuurkundigen die biologische fenomenen willen verklaren op basis van enkel natuurkundige wetten.

Conclusie

De exacte wetenschappen hebben verschillende modellen ontwikkeld die ontwikkeling van organismen kunnen verklaren. Zo verklaart het model van Leduc groei op basis van gelijkenis. Het gaat hier niet zozeer om het verklaren van groei in de wezens die we vandaag zien, maar om een mechanisme dat iets veroorzaakt dat lijkt op wat we waarnemen. Het is meer een "zo zou het kunnen

⁴ Wolpert in *The New York Times* (12 mei 2002)

⁵ Geciteerd in Keller 2002, p. 88

⁶ Turing 1952

⁷ Zie bijvoorbeeld de film "The Imitation Game" uit 2014 over Turings bijdrage aan het kraken van de enigma code.

gaan” of “dit mechanisme is voldoende om te laten gebeuren wat we waarnemen”. Het model van Leduc onderscheidt zich in de zin dat het fysiek is in tegenstelling tot de modellen van Thompson, Rashevsky en Turing, die voornamelijk theoretisch zijn.

Thompsons verklaring van morfologie is meer een verklaring op basis van al bestaande wetten en concepten. Het model probeert al bestaande concepten, namelijk krachten, toe te passen op de ontwikkeling van de vorm van organismen. Hiermee probeert hij te werken aan een uniforme en relatief eenvoudige verklaring voor een groot aantal processen in ontwikkelingsbiologie.

De modellen van Rashevsky en Turing baseren zich op wiskundige benaderingen van interacties in levende organismen. Zij proberen processen in levende cellen te verklaren door ze te reduceren tot de meest simpele, voor de verklaring nog nuttige vorm. Dit simpele proces proberen zij dan in wiskundige vergelijkingen te vatten.

De hiervoor beschreven modellen en theorieën zijn deels achterhaald, maar ze geven wel een beeld van de wijze waarop de exacte wetenschappen leven proberen te verklaren. Het valt op dat de gelijkenis in uiterlijk of gedrag tussen het model en het te verklaren fenomeen centraal staat bij alle modellen. Hoe beter een model de werkelijkheid lijkt te weerspiegelen, hoe beter het model is. Als het model niet werkt, moet men terug naar de tekentafel om het model aan te passen tot het wel de werkelijkheid lijkt te weerspiegelen. Dat het altijd gaat om een versimpeling van processen is voor deze wetenschappers geen probleem. Zelfs als een model ver van echte organismen af lijkt te staan kan het nog altijd verklarende waarde hebben, zoals Rashevsky in zijn voorwoord aangaf.

Voor biologen is dit heel anders. De biologen en tijdgenoten van de hierboven beschreven wetenschappers hadden geen aandacht voor het werk van deze wetenschappers. Als er al een reactie kwam, was die afwijzend. Hoe kon het immers dat een proces dat zo complex was als een levende cel, beschreven kan worden door zo'n simpele set vergelijkingen of interactie tussen een paar moleculen? Laat staan dat zij de ontwikkeling van een heel organisme konden beschrijven. Wat stellen deze critici dan tegenover deze wiskundige werkelijkheid?

Hoofdstuk 2: Genen en hun rol in ontwikkeling

Biologen gebruiken bij hun verklaringen geen modellen zoals we die in het vorige hoofdstuk hebben gezien. De bioloog lijkt veel meer te denken en te verklaren in termen van metaforen. Keller zet in het tweede deel van haar boek dan ook hoofdzakelijk de ontwikkeling van diverse metaforen uiteen. We beginnen bij haar bespreking van de metaforen 'gen actie' en 'genetisch programma'. Daaruit volgt de cybernetische metafoor van 'genetische feedback' die weer ten grondslag lijkt te liggen aan 'positionele informatie' in de ontwikkeling. Al deze termen hebben een ding gemeen. Het zijn formuleringen van cellulaire processen in termen die niet per se uit de biologie afkomstig zijn. Het zijn metaforen die gebruikt worden om de complexiteit van biologische processen te kunnen begrijpen. Keller gebruikt de term metafoor in een bredere zin dan in normaal taalgebruik gebruikelijk is. Ze noemt bijvoorbeeld ook analogieën metaforen. Het woord model komt ook in dit hoofdstuk veel langs maar deze modellen onderscheiden zich ervan dat ze hoofdzakelijk kwalitatief zijn en volledig zijn afgeleid van de metaforen.

De metaforen 'gen actie' en 'genetisch programma' vormen beide een verklaring voor erfelijkheid van eigenschappen van een organisme. Het deel gen van beide metaforen beschrijft een ambivalent object dat zowel verantwoordelijk is voor de overdracht van eigenschappen van ouder op kind als voor de uitvoering van processen in de ontwikkeling die tot die eigenschappen leiden. Het verschil tussen beiden is dat 'gen actie' een constante activiteit van deze genen veronderstelt en 'genetisch programma' een gestuurde regulering van de activiteit. Zowel de metafoor 'gen actie' als zijn opvolger 'genetisch programma' berusten in hun verklaringskracht volgens Keller onder andere op de ambivalentie in de beschrijving die zij geven van genen.⁸ Keller meent dat in deze ambivalentie ook een bron te vinden is voor ambiguïteit, maar die wordt mij niet duidelijk.

Het probleem met de metafoor 'gen actie' is dat het suggereert dat alle genen altijd actief zijn. Wanneer genen altijd actief zijn is er geen mogelijkheid voor het ontstaan van verschillen in cellen en kunnen er daardoor geen weefsels en organen ontstaan wanneer alle cellen van een organisme hetzelfde genetisch materiaal bevatten. De ontwikkeling van computerprogramma's inspireerde de biologen en leidde ertoe dat het concept van een genetisch programma werd geïntroduceerd. Hierin was er meer ruimte voor het aan en uitzetten van de actie van genen gereguleerd door de genen zelf. Ook hierin blijft de ambivalentie van erfelijkheid en potentie bestaan. Dit concept werd voor het eerst in 1961 geïntroduceerd door François Jacob en Jacques Monod in een poging om hun ontdekkingen in de eiwitproductie in *E. coli* te vertalen naar een meer algemene beschrijving van de rol van genen in ontwikkeling. Hun ontdekking was dat er genen bestaan voor het uitvoeren van acties door middel van de productie van enzymen (operator genen) en genen voor de regulatie van de activiteit van operator genen (regulator genen). Over dit mechanisme, ook wel bekend als het operon model, concludeerden de heren: "The discovery of regulator and operator genes [...] reveals that the genome contains not only a series of blue-prints, but a coordinated program of protein synthesis and the means of controlling its execution".⁹

Hoewel de metafoor van het genetisch programma lang werd gebruikt is een precieze definitie van genetisch programma in de literatuur vrijwel niet te vinden. Keller legt uit dat er in het begrip genetisch programma enkele bronnen van ambiguïteit zitten. Hoewel de ambivalentie zelf naar mijn mening niet per se ambigu is, kan het wel leiden tot ambiguïteit wanneer de metafoor gebruikt wordt. De tweede bron van ambiguïteit is de onontkoombare verleiding toentertijd om de genen te zien als digitale entiteiten geschreven in de quaternaire taal van het DNA. DNA bestaat uit vier bouwstenen Adenine

⁸ Keller 2002, p. 131

⁹ Geciteerd in Keller 2002, p. 135

(A), Guanine (G), Thymine (T) en Cytosine (C). Deze vormen samen een code. Deze code wordt echter niet direct vertaald naar een eigenschap, maar gaat door meerdere vertaaltappen. De neiging om deze vertaaltappen te negeren en direct van de taal van het DNA naar de eigenschap te vertalen was toen en is nog altijd heel groot. Een laatste bron van ambiguïteit is de organisme-machine metafoer afkomstig uit het cybernetisch gedachtegoed waarin de mens werd voorgesteld als een volledig zelfstandig werkende machine. Deze bronnen van ambiguïteit waren volgens Keller van groot belang voor het voortbestaan van de metafoer. De verklarende kracht van de metafoer is volgens Keller namelijk vooral de onduidelijkheid waar de metafoer nog overeen komt met waar het voor staat en waarin het zich onderscheidt. Deze onduidelijkheid gaf, zo schrijft Keller, de onderzoekers de mogelijkheid om hun ontdekkingen in de moleculaire biologie in dit frame te passen. Hierdoor is de metafoer genetisch programma een effectieve bron geweest voor de ontwikkeling van verklaringen van leven.¹⁰

Een belangrijk begrip uit het cybernetisch gedachtegoed binnen het genetisch programma is 'feedback' of 'terugkoppeling' in het Nederlands. Het is een begrip dat veel gebruikt wordt binnen diverse wetenschappen waar systemen zichzelf aansturen, bijvoorbeeld zelfsturende machines. Voor het eerst verscheen deze term in de biologie in 1954. In 1955 werd de term voor het eerst gebruikt in een artikel met grotere impact van Edward Umbarger over negatieve feedback in de cellulaire productie van isoleucine, een aminozuur.¹¹ In deze context, tevens de meest voorkomende, betekent feedback dat de geproduceerde isoleucine fungeert als een signaal dat het productieproces beïnvloedt op negatieve wijze. In levende cellen leidt dit ertoe dat de productie van isoleucine wordt gestopt wanneer de concentratie isoleucine in de cel een bepaalde drempelwaarde bereikt. Deze situatie, waarin de isoleucine een constante concentratie bereikt wordt ook wel steady state, of evenwichtstoestand, genoemd. Hoewel de verschillende onderzoekers feedback en steady state destijds gebruikten met verschillende doeleinden, deelden zij allemaal een interesse: Hoe is het te verklaren dat cellen, ondanks hun vergelijkbare genetische materiaal, zich toch anders ontwikkelen en zich gereguleerd en gecoördineerd lijken te differentiëren?¹²

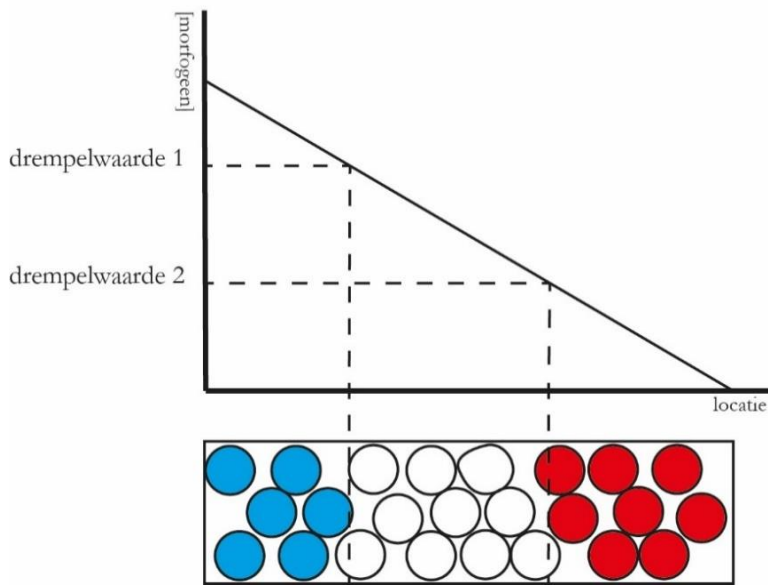
Een model dat een oplossing bood voor deze vraag was een model van Delbrück. In dit model beschrijft hij de interactie tussen twee reacties. Hierin worden twee grondstoffen verwerkt door 2 enzymen. De producten van deze reactie worden in een vervolgstap verder verwerkt tot afvalstof. In dit model hebben de producten van de eerste reactie een remmende invloed op de enzymen die de andere reactie faciliteren. Productie van het ene product remt dus de productie van het andere. Onder natuurlijke omstandigheden bereiken de reacties na een tijdje een evenwichtstoestand. Dit systeem heeft echter twee evenwichtstoestanden en kan ertoe leiden dat, hoewel de omgeving overal gelijk is, twee verschillende cellen in verschillende evenwichtstoestanden verkeren. Hoewel deze cellen genetisch dus identiek zijn en de omgeving dat ook is, zijn deze cellen toch in staat om zich te differentiëren en zich anders te gedragen. Cellen zijn in dit model wel in staat van evenwichtstoestand te veranderen wanneer er tijdelijke verstoringen zijn van het evenwicht.

¹⁰ Keller 2002, pp. 145-146

¹¹ Umbarger 1956

¹² Keller 2002, p. 149

“French Flag” model

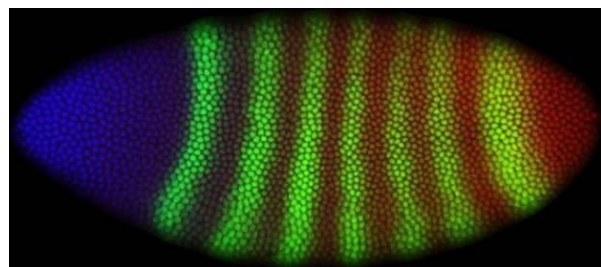


Figuur 3 Schematische weergave van het French Flag model waarin de gekleurde circels cellen voorstellen die de concentratie van morfogeen kunnen 'meten' en daardoor hun locatie kennen.

Een laatste concept- dat Keller in het tweede deel van haar boek bespreekt is dat van positionele informatie, informatie die een cel heeft over zijn positie. De term positionele informatie werd voor het eerst geïntroduceerd door Lewis Wolpert tegen het eind van de jaren zestig in een wetenschappelijke gemeenschap waar voornamelijk interesse was in morfologie en de ruimtelijke organisatie van organismen. Voor Wolpert is dit begrip niet alleen een beschrijving van informatie voor een cel maar gaat het ook over hoe cellen in een organisme aan informatie kunnen komen over waar ze zich in een weefsel bevinden. Bij dit concept

presenteerde hij het 'French Flag' model waarin cellen naar aanleiding van hun afstand tot een bepaald punt een bepaalde kleur krijgen (Figuur 3). De cellen het meest links worden blauw, de middelste worden wit in de rechtse cellen worden rood. In dit model staat een concentratie gradiënt van een bepaalde stof, het morfogeen, centraal. Op de grens van de blauwe en witte baan en op de grens van de witte en rode baan van de vlag, overschrijdt deze gradiënt een drempelwaarde waardoor de cellen zich anders gaan gedragen. De eerste versie van dit model stuitte, net als de meeste modellen uit hoofdstuk 1, op tegenstand van de experimenteel biologen vanwege de theoretische en simplistische aard van het model.

Dit was echter niet het einde van dit model. Een samenwerking tussen Christiane Nüsslein-Volhard en Eric Wieshaus, heeft laten zien hoe belangrijk een mechanisme als positionele informatie is in ontwikkeling van de *Drosophila*, de fruitvlieg. In hun onderzoek hebben zij een groot deel van de genen van deze fruitvlieg in kaart weten te brengen en konden zij laten zien dat een eiwit, bicoid, van groot belang was in de ontwikkeling van *Drosophila*. Bicoid kan gezien worden als de gradiënt uit het french flag model van Wolpert. De moeder plaatst wat bicoid aan een kant van het ei en naarmate de celdeling in het ei vordert ontstaat er een gradiënt in deze stof van voor naar achter of van wat later voor en achterkant moeten gaan worden. Gebaseerd op deze gradiënt worden een aantal genen geactiveerd die er voor zorgen dat er een patroon ontstaat naar aanleiding waarvan de cellen 'weten' waar ze zich in het embryo bevinden en wat voor onderdeel van de fruitvlieg ze moeten worden. In Figuur 4 is dit goed zichtbaar. De blauwe kleur representeert in dit geval bicoid. De patronen in andere kleuren ontstaan door interactie van bicoid met celkernen die meten hoeveel bicoid er in hun omgeving is. De kleuren zijn afkomstig van fluorescente eiwitten die zich op de zelfde plaats bevinden als andere moleculen die daar een functie hebben.



Figuur 4 Microscopische opname van een drosophila embryo. In blauw de bicoid gradiënt.

Het blauwe molecuul bevindt zich dus bij bicoid moleculen maar is niet bicoid zelf.

Wolpert heeft deze resultaten ook graag gebruikt als bevestiging van zijn (inmiddels iets aangepaste) concept van positionele informatie. Hij zegt dat voor ieder ééndimensionaal systeem het hebben van één monotoon afnemende gradiënt voldoende is om alle posities te bepalen. Deze gradiënt is afkomstig van een bron die in stand wordt gehouden door een lokale reactie. In *Drosophila* meent hij dat bicoid hier een bewijs vormt.

Conclusie

De voorbeelden van Keller geven een aantal interessante aanknopingspunten voor het begrijpen van verklaringen van biologen door het gebruik van metaforen. Ten eerste is de ambiguïteit in een metafoor vaak van belang voor zijn goed functioneren. Aan het begin van dit hoofdstuk hebben we gezien dat de kracht van ‘gen actie’ en ‘genetisch programma’ voor een groot deel waren gebaseerd op een ambivalentie in de rol van een gen en een ambiguïteit in het genetisch programma zelf. Een zelfde ambivalentie lijkt ook te zitten in de positionele informatie. Dit concept lijkt namelijk te refereren aan het mechanisme van het achterhalen van positionele informatie als aan de informatie zelf. Ten tweede bieden metaforen een mogelijkheid om ideeën te verwoorden. Bij de introductie van een nieuwe metafoor zien we in de beschrijvingen van Keller vaak dat de metafoor voortkomt uit een zoektocht naar hoe waarnemingen moeten worden geïnterpreteerd. Het biedt op die manier dus hulp bij het formuleren van gedachten en hypothesen over hoe ontwikkeling en een levend systeem in het algemeen functioneert. Ten slotte kunnen zij een abstract raamwerk bieden waarbinnen ontwikkeling van nieuwe hypothesen mogelijk wordt gemaakt. Dit komt het duidelijkst naar voren in de concepten van Delbrück en Wolpert, die voortkomen uit de feedback metafoor. Hoewel beiden erg abstract geformuleerd zijn bieden ze veel ruimte voor de ontwikkeling van nieuwe vragen en lijnen van onderzoek.

Bij het lezen van Keller lijkt het of de ontwikkeling van kennis over de ontwikkeling van organismen vooral een zoektocht was naar woorden en concepten. Formuleringen als “But research [...] was of necessity a process of groping – groping for words, for concepts, for new experimental handles. It could not have been otherwise.”¹³ en “And once again, we need to ask: What’s in the name?”¹⁴ geven dit goed weer. Kunnen we hieruit concluderen dat biologie dan voornamelijk een taalspel is? Nee. Daarvoor zijn de voorbeelden van Keller niet representatief genoeg en we zouden hiermee tekort doen aan alle experimentalisten die zoveel voor de kennis van nu betekenen hebben. Ze heeft echter wel een kenmerk te pakken van hoe in de biologie gedacht wordt. Er wordt vaak gebruik gemaakt van een metafoor of verwijzing naar concepten uit een ander vakgebied om een biologisch fenomeen te kunnen begrijpen en verklaren. Enkele bekende voorbeelden zijn: mens als machine, brein als computer, de moleculaire motor die een bacterie gebruikt om zich voort te bewegen, motoreiwitten die in zijn algemeen gebruikt worden in organismen voor transport en het hart als een pomp voor het bloed. Voor meer voorbeelden kan men bijvoorbeeld *De Muziek van het Leven* van Denis Noble¹⁵ openslaan. In *De Muziek van het Leven* strijdt Noble zelf tegen het reductionistische denken van de exacte wetenschapper in de beschrijving van leven. Hij doet dit zelf door een levend organisme te vergelijken met muziek. Verschillende lichaamsdelen vergelijkt hij met een orkest, van dirigent en componist tot de cd met de registratie van een concert. Zo vergelijkt hij bijvoorbeeld het genoom en epigenoom met bladmuziek en een pijporgel. De bladmuziek is in deze metafoor het genoom en het orgel het een epigenoom. Het epigenoom kan de eigenschappen van een organisme die in het genoom zijn geschreven net zo aanpassen als de registers van een orgel de bladmuziek anders kunnen laten

¹³ Keller 2002, p. 167

¹⁴ Keller 2002, p. 197

¹⁵ Noble 2016

klinken. Tegenover de reductionistische wetenschapper plaatst Noble de alternatieve systeembioïogie die volgens hem wel recht doet aan de complexiteit van het leven. Dit boek laat dus ook meteen zien dat er nog altijd sprake is van een afkeer van reductionisme bij een deel van de biologen.

Hoofdstuk 3: Nanobiologie: Synthese van biologie en exacte wetenschap?

In de voorafgaande hoofdstukken hebben we verschillende wijzen van verklaring van de ontwikkeling van levende systemen gezien. Deze verklaringen lopen ver uiteen en slechts enkele verklaringen worden gedragen door zowel de biologie als de exacte wetenschappen. In mijn opleiding Nanobiologie en het daaraan verbonden onderzoek daarentegen lijken deze uiteenlopende wijzen van verklaren naast elkaar te kunnen bestaan en wordt er zelfs verwacht dat ik, als student, beide ‘talen leer spreken’. Dit vraagt echter naar mijn mening wel om enige voorzichtigheid. De beide ‘talen’ verschillen namelijk op fundamentele wijze van elkaar. Waar de taal van de exacte wetenschap zich vooral richt op modellen en de reductie van het studieobject om tot verklaringen te komen, lijkt de biologie eerder een holistische zoektocht naar verklaringen te zijn. De biologie lijkt daarnaast vooral gebaseerd te zijn op betekenis van woorden en metaforen, waar de gangbare taal van de exacte wetenschappen vooral op wiskunde gebaseerd is. Waar voor de exacte wetenschapper een simpel model, dat niet per se de volledige werkelijkheid vat, maar wel natuurlijk gedrag lijkt te vertonen, kan gelden als verklaring, zal de gemiddelde bioloog zich afvragen of de exacte wetenschapper wel helemaal begrepen heeft hoe de natuur in elkaar zit en de verklaring afwijzen. Om dit te illustreren is het interessant een situatie die Keller in haar boek beschrijft te bekijken. Keller vertelt in haar voorwoord over haar ervaring met het geven van college aan studenten geneeskunde over wiskundige methoden in de biologie en over hoe dit haar inzicht gaf in “a more fundamental divide”¹⁶ tussen wiskundig biologen en geneeskunde studenten. In een van de colleges over een methode om de hoeveelheid onafhankelijke variabelen van model te reduceren, liet Keller de studenten zien hoe een biologisch probleem met elf variabelen, puur op basis van wiskunde gereduceerd kon worden tot drie variabelen die met behulp van experimenten bepaald moesten worden; de rest kon op basis van logica worden afgeleid. De reactie van de studenten over de reductie van variabelen zorgde voor het inzicht in het fundamentele onderscheid: “The students, however, were clearly unhappy: “But you haven’t done the experiments”, they complained. “So how can you know? How can you be sure?””¹⁷ Ook later in een quote van Wilson wordt de kloof tussen beiden duidelijk: “It is futile to conjure up in the imagination a system of differential equations for the purpose of accounting for facts which are not only very complex, but largely unknown [...] What we require at the present time is more measurement and less theory.”¹⁸ De vragen die ik in dit laatste hoofdstuk dan ook hoop te kunnen beantwoorden zijn of de twee wijzen van verklaren uit de vorige hoofdstukken samen kunnen gaan en of dit voordelen op kan leveren. Als deze twee verklaringswijzen werkelijk zo fundamenteel verschillen, wat is dan voor de nanobioloog een goede wijze van verklaren?

Om een idee te krijgen van de verklaringen van ontwikkeling van organismen die voor mij als nanobioloog voldoen loop ik een aantal voorbeelden langs en kijk ik wat de verklaringswijzen daarin zijn en hoe deze zich verhoudt tot de twee eerder beschreven wijzen.

Een eerste voorbeeld komt uit de voorlichtingspresentatie van de opleiding nanobiologie zelf. Het gaat in deze presentatie voornamelijk over de vraag wat een nanobioloog later in een onderzoek kan verwachten. Dit voorbeeld is een “onderzoekje” naar celdeling in een ontwikkelend vliegenembryo. Onder een microscoop die zo is ingericht dat hij met behulp van fluorescentie een celkern zichtbaar kan maken wordt een delend vliegenembryo gelegd. De celkernen zien we in twee nieuwe kernen splitsen. In een tweede experiment zijn in de celkern diverse stoffen gelabeld met een fluorescent molecuul dat licht geeft wanneer er een laser op wordt gericht. Zo is in meer detail te volgen wat er nu precies gebeurt tijdens de celdeling. Hier zien we enkele draden het DNA uit elkaar trekken. Bij nadere bestudering van deze draden, die inmiddels uit levende cellen zijn gehaald en apart onder een

¹⁶ Keller 2002, pp. vii-ix

¹⁷ Keller 2002, pp. vii-ix

¹⁸ Keller 2002, p. 87

elektronenmicroscop zijn gelegd, blijken het zelf vormende buisjes te zijn die bestaan uit kleine bouwstenen, het eiwit tubuline. De buisjes heten microtubuli. De bouwstenen vormen uit zichzelf deze microtubuli en breken zichzelf ook weer af. Deze buisjes kunnen in een beschrijving vereenvoudigd worden tot een uniforme buis waarvan ingenieurs weten wat voor eigenschappen deze heeft. Het is ook mogelijk om het groeien van de microtubuli in wiskundige formules te vatten die vervolgens in een computermodel het zelfde gedrag simuleren als het gedrag dat eerder in experimenten werd waargenomen.

Het fenomeen dat hier verklaard wordt is niet zozeer een fenomeen van ontwikkeling. Het verklaarde is hier het bestaan en de dynamische eigenschappen van microtubuli die een rol spelen in het verdelen van DNA over twee nieuw te vormen celkernen na celdeling. Hier zien we een wijze van verklaren die sterk lijkt op die uit het eerste hoofdstuk. Men neme een fenomeen, de microtubuli en hun rol in celdeling, en probeer dat in wiskundige formules te vatten. Wat verborgen gaat achter dit model is een wereld van organisatie in het domein van de genen, te verklaren met de feedback en positionele informatie metafoor zoals we dat ook zagen bij het bicoid eiwit in hoofdstuk 2.

Een tweede voorbeeld komt uit mijn eigen eindproject van de bachelor nanobiologie. Dit voorbeeld betreft de polarisatie van bakkersgist. Het delingsmechanisme van dit eencellige beestje is anders dan gebruikelijk. Normaalgesproken deelt een cel zich op in twee gelijke delen en verdeelt zijn genetisch materiaal over beide cellen. Deze gist daarentegen deelt niet in twee gelijke delen, maar groeit een nieuwe cel ergens op zijn buitenkant. De plaats die hij hiervoor kiest wordt bepaald door een mechanisme dat polarisatie wordt genoemd. Polarisation geeft een richting aan de anders homogene bolvormige gistcel. Het mechanisme kan op meerdere wijzen worden verklaard. Enerzijds kan dit worden verklaard vanuit een theoretisch perspectief zoals we dat zagen bij Turing en Rashevsky in het eerste hoofdstuk. Vanuit dit perspectief wordt polarisatie verklaard met behulp van een model dat lijkt op de modellen van Turing. In dit model worden de interacties tussen een paar moleculen nagebootst. Dit zorgt dat er op een bepaald plaats tegen de buitenkant van de cel meer van een bepaald molecuul aanwezig is dan in de rest van de cel, waardoor daar het proces van celdeling plaats kan gaan vinden. Deze moleculen worden vertegenwoordigd door een set wiskundige vergelijkingen.¹⁹ Anderzijds kan polarisatie worden verklaard met behulp van modellen die lijken op de eerder genoemde modellen feedback, positionele informatie en moleculaire interacties van specifieke moleculen.²⁰ Deze interacties zorgen voor een positieve feedback die zorgt voor een stabiel patroon van bepaalde eiwitten.

Hoewel in beide voorbeelden zowel verklaringswijzen uit biologie en de exacte wetenschappen worden gebruikt, lijken de verklaringswijzen in de wetenschappelijke literatuur zelden tot nooit gelijkwaardig in dezelfde publicatie te verschijnen. Bijna altijd voert een van de twee de boventoon, afhankelijk van de doelgroep van het wetenschappelijk tijdschrift en de achtergrond van de auteur. Dit lijkt er op te duiden dat beide soorten verklaringen wel naast elkaar gebruikt worden, maar dat van een echte integratie en gelijkwaardig gebruik (nog) geen sprake is. Wel is er dus ruimte voor de nieuw soort ingenieur waar de woordvoerder van de TU Delft over sprak: een wetenschapper die beide wijzen van verklaren begrijpt, accepteert en kan gebruiken.²¹ Maar wat is daarvan precies de toegevoegde waarde? Wat heeft het voor zin om die nieuwe ingenieur of wetenschapper te worden? Wat kan de nanobioloog dat een natuurkundige of bioloog niet kan?

¹⁹ Bijvoorbeeld Goryachev 2008

²⁰ Bijvoorbeeld Johnson 1999

²¹ *De Volkskrant* 26 juni 2012

In de eerdere hoofdstukken hebben we gezien dat modellen, in de natuurkundige betekenis, abstracties zijn van de werkelijkheid die een voorspellende waarde hebben voor het proces waar ze een model van zijn. Metaforen zijn vooral hulpmiddelen om het functioneren van organismen te begrijpen en individuele ontdekkingen in context te plaatsen. De nanobioloog kent beide en begrijpt ze in groot detail, als hij tenminste goed heeft opgelet tijdens zijn opleiding en onderzoeksstages.

De brede kennisbasis over diverse modellen en metaforen van de nanobioloog stelt hem in staat om met enig gemak en vertrouwen tussen beide verklaringwijzen heen en weer te gaan. Wanneer hij een wiskundig model van een biologisch proces bestudeert kan hij vanwege zijn kennis van de metaforen die biologen graag gebruiken, dit model direct in een context plaatsen en daarvandaan eventueel het model verder uitwerken of specificeren. Als de nanobioloog over een metafoor leest, is hij vanwege zijn kwantitatieve vaardigheden al snel in staat om van deze metafoor abstracties te maken en een model te construeren dat een specifiek proces in een organisme terugbrengt tot iets waar voorspellingen mee te doen zijn.

Met de mogelijkheid om te wisselen tussen beide kan de nanobioloog zwakten van beide wijzen van verklaren omzeilen. In het algemeen kan men stellen dat beide verklaringwijzen elkaar kunnen inspireren en zich aan elkaar op kunnen trekken, mits degene die een fenomeen probeert te verklaren maar voldoende met beiden wijzen om kan gaan. Waar de metafoor te ambigu wordt kan een model het geheel concretiseren en reduceren tot de essentie. Wanneer een model te abstract wordt kan een metafoor het terug halen naar de werkelijkheid en het in context plaatsen. Het constante wisselen tussen de abstractie van een model en het holistische van de metafoor lijkt toegang te geven tot een beter begrip van wat leven is en hoe het zich ontwikkelt.

Hoofdstuk 4: Conclusie

Ik ben deze scriptie begonnen met de volgende vragen: “wat is voor mij als beginnend nanobioloog een verklaring voor een biologisch proces zoals ontwikkeling?” en “Is het voor mij mogelijk om de studie van levende organismen zowel vanuit moleculair biologisch perspectief te benaderen als vanuit het perspectief van de wis- en natuurkunde?” Het wordt nu tijd om deze vragen te beantwoorden.

In de afgelopen drie hoofdstukken hebben we gezien dat modellen uit de exacte wetenschappen leven proberen te verklaren op basis van abstractie en nabootsing. Hoe beter een model de werkelijkheid weerspiegelt, hoe beter het model; hoe simpeler het model, hoe krachtiger het is. Deze verklaringswijze was echter vooral populair binnen de exacte wetenschappen. Biologen, met name moleculair biologen, konden met deze modellen niet zo veel. Verklaring voor biologen is voornamelijk het vinden van de juiste metafoor om de resultaten van onderzoek in een context te plaatsen. Het is vooral een zoektocht naar woorden en concepten waarbij vaak verwijzingen worden gevonden naar andere vakgebieden. Vervolgens heb ik betoogd dat beide wijzen van verklaren elkaar binnen de nanobiologie lijken aan te vullen, te inspireren, zolang de wetenschapper maar voldoende bekend is met beide verklaringswijzen. Het lijkt het constante wisselen tussen de abstractie van het model en het holistische van de metafoor te zijn, wat de kracht geeft aan de nanobiologie.

Een verklaring van een biologisch proces is voor mij, als ik terugkijk op mijn ervaring en de hierboven getrokken conclusies, niet alleen een wiskundig model. Het is vaak een leuke exercitie en gaaf om te zien hoe een paar simpele vergelijkingen complexe beelden kunnen maken, maar op zichzelf is dit niet voldoende om een biologisch proces te verklaren. De andere kant van het spectrum, de metafoor, voldoet voor mij ook niet. Het is interessant om met een metafoor de werkelijkheid te proberen te begrijpen, maar om te zeggen dat het leven verklaard is door het te vergelijken met een machine of computerprogramma...

Een goede verklaring voor een proces in een levend organisme bestaat uit iets van beide. Enerzijds moet een verklaring een context bieden waarin het verklaarde betekenis heeft. Anderzijds moet een verklaring niet alleen descriptief zijn, maar ook de mogelijkheid bieden om enigszins voorspellend te kunnen zijn. Dit is mogelijk wanneer men gebruik maakt van modellen. Een goede verklaring is er volgens mij dus één waar voldoende ruimte is voor interpretatie door middel van analogieën en metaforen om resultaten van experimenten in context te plaatsen en waar de verklaring zelf functioneert als een voorspeller, een prescriptief iets. Om bijvoorbeeld de ontwikkeling van een fruitvlieg goed te kunnen verklaren is zowel het genetisch programma en de positionele informatie van belang voor het toelichten van de genetische aspecten van de ontwikkeling, als de wiskundige modellen die ermee gepaard gaan om te voorspellen wat het gevolg zou zijn van andere interacties tussen bepaalde betrokken moleculen. Bijkomend voordeel is dat hiermee de verklaring ook meteen toetsbaar is met behulp van empirisch onderzoek: Wanneer de voorspelling niet uit komt, moet de verklaring nog eens goed bekeken worden en herzien.

Het is dus mogelijk om levende organismen te verklaren vanuit beide perspectieven. Om deze verklaring te kunnen geven is kennis van beide vakgebieden nodig en moet de nanobioloog vanuit beide perspectieven kunnen denken. Hoewel de perspectieven veel van elkaar verschillen en actief wisselen tussen beide vaak niet de makkelijkste weg is, leidt het wel tot een verklaring van leven die krachtiger kan zijn en minder zwaktes kent dan de verklaringen die (moleculaire) biologie en de exacte wetenschappen apart van elkaar geven.

Nawoord

Nanobiologie... Het blijft een eigenaardig beestje dat bij iedere poging tot begrijpen weer van vorm lijkt te veranderen. Keer op keer heb ik tijdens het schrijven van deze scriptie een haarspeldbocht moeten nemen in de lijn van mijn gedachte. Of ik het over een jaar nog eens ben met mijn hier gepresenteerde standpunt is dan ook maar zeer de vraag, maar mijn doel is wel bereikt. Ik heb meer inzicht verkregen in wat het nu precies is, dat nanobioloog zijn.

Onbewust was ik misschien altijd al bezig met het begrijpen van levende organismen volgens beide verklaringwijzen, vanuit het perspectief van een bioloog en tegelijkertijd vanuit dat van de natuurkundige. Dit wordt vaak pas echt duidelijk als je ineens moet gaan samenwerken met natuurkundestudenten. In de afgelopen twee jaar heb ik met meerdere van hen mogen samenwerken en ik heb gemerkt dat zij nanobiologie studenten soms wat vaag vinden. Dit is niet omdat we vaag zijn, maar omdat de metaforen die we gebruiken veel meer ambigue zijn dan de modellen waarmee de natuurkundestudent vertrouwd is. Op mijn beurt heb ik me vaak afgevraagd of de natuurkunde student niet te veel waarde hecht aan zijn modellen. Het zou interessant zijn om bij mijn medestudenten te rade te gaan, en ze te vragen hoe zij omgaan met het zijn van een nanobiologie student in relatie tot biologen en natuurkundigen. Een leuk onderwerp voor het vak "Ethiek en Filosofie" uit de Bacheloropleiding Nanobiologie misschien? Het is natuurlijk ook niet ondenkbaar dat de gemiddelde nanobiologie student hier helemaal niet over nadenkt en dat deze fascinatie vooral door mijn interesse in filosofie komt.

Ik moet ook toegeven dat ik in het gehele betoog slechts aandacht heb besteed aan fundamentele vragen binnen de studie van het leven en me verre heb gehouden van de praktische toepassingen van nanobiologie binnen bijvoorbeeld de geneeskunde. Hier kan bijvoorbeeld worden gedacht aan de ontwikkeling van "nano-robotjes" gemaakt van biologisch materiaal die in het menselijk lichaam op specifieke plaatsen medicijnen kunnen afleveren of aan het ontwikkelen van bacteriofagen, virussen voor bacteriën, die gebruikt kunnen worden als vervanging voor antibiotica in het gevecht tegen multiresistente ziekenhuisbacteriën. Andere praktische toepassingen zijn bijvoorbeeld te vinden in de ontwikkeling van apparatuur voor onderzoek, bijvoorbeeld een microscoop die veel gedetailleerdere beelden kan maken om nog meer over het leven te leren of DNA-analyse apparaten die veel minder DNA nodig hebben om betrouwbaar resultaat te leveren, wat weer nuttig is in forensische onderzoek op een plaats delict. Zelfs als de nanobioloog niet in staat was geweest om zowel via modellen als metaforen leven te verklaren, dan is de kennis van biologie en techniek van de nanobioloog breed genoeg om op praktisch gebied van nut en betekenis te kunnen zijn, zowel voor de maatschappij als voor de wetenschap zelf.

Dankwoord

Bij de totstandkoming van deze scriptie is een aantal personen onmisbaar geweest. Graag bedank ik Bertus Beaumont en Freek Spierenburg voor uitgebreide discussies over enkele van de hierboven genoemde concepten, Awee Prins voor begeleiding en feedback bij het schrijven en Liedewij Laan voor haar rol als adviseur.

Bibliografie

- De Volkskrant. (2012, juni 26). Nieuwe opleiding Nanobiologie van start.
- Goryachev, A. B., & Pokhilko, A. V. (2008). Dynamics of Cdc42 network embodies a Turing-type mechanism of yeast cell polarity. *FEBS Letters*, 1437-1443.
- Johnson, D. (1999). Cdc42: An essential Rho-type GTPase controlling eukaryotic cell polarity. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 54-105.
- Keller, E. F. (2002). *Making Sense of Life: Explaining Biological Development with Models, Metaphors and Machines*. Cambridge: Harvard University press.
- Kozlov, K., Myasnikova, E., Pisarev, A., Samsonova, M., & Reinitz, J. (2002). A method for two-dimensional registration and construction of the two-dimensional atlas of gene expression patterns in situ. *In silico biology*, 125-141.
- Leduc, S. (1911). *The mechanisms of life*. New York: Rebman.
- Noble, D. (2016). *De Muziek van het Leven*. Amsterdam: Amsterdam University Press.
- TU Delft. (2017, juni 19). *BSc Nanobiology*. Opgehaald van Technische universiteit Delft: <https://www.tudelft.nl/onderwijs/opleidingen/bachelors/nb/bsc-nanobiology/>
- Turing, A. M. (1952). The Chemical Basis of Morphogenesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, vol. 237, no. 641., pp. 37-72.
- Umbarger, E. (1956). Evidence for negative feedback mechanism in the biosynthesis of iloseucine. *science*, 848.
- Wolpert, L. (2002, mei 12). The Big Morph. *The New York Times*.

Bron figuren

Voorblad – Bewerking van foto van Giovanni Calia, opgehaald van: https://unsplash.com/photos/Volo9FYUAzU?utm_source=unsplash&utm_medium=referral&utm_content=creditCopyText op 6-7-2017

Figuur 1 – Leduc 1911, fig. 32

Figuur 2 – Leduc 1911, kaft

Figuur 3 – naar Keller 2002, fig. 5

Figuur 4 – Kozlov 2002, fig. 1 (Reprinted from *In silico biology*, 2; Kozlov, K., Myasnikova, E., Pisarev, A., Samsonova, M., & Reinitz, J.; A method for two-dimensional registration and construction of the two-dimensional atlas of gene expression patterns in situ, 125-141, Copyright (2002), with permission from IOS Press. The publication is available at IOS Press through <http://content.iospress.com/articles/in-silico-biology/isb00033>)