

Prof.dr. Roeland M.H. Merks

**Het molecuul, de cellen en het weefsel:
de wiskunde van groei en vorm
in tijden van Big Data**



Universiteit
Leiden

Het molecuul, de cellen en het weefsel:
de wiskunde van groei en vorm in tijden van Big Data

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. Roeland M.H. Merks

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de

Multischaal Mathematische Biologie

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 27 februari 2015



Universiteit
Leiden

PROF.DR. ROELAND M.H. MERKS

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Op de middelbare school wilde ik dierenarts worden. Niet alleen omdat ik dieren wilde genezen, maar vooral omdat ik wilde begrijpen hoe ze *werken*. Het dier als machine, die je net zoals een radio kunt openmaken en weer in elkaar kunt zetten. Ik studeerde anderhalf jaar diergeneeskunde en vond daar een deel van het antwoord. In de anatomiezaal leerde ik de namen van de spieren, botten, zenuwen en organen van de hond. Ik zag hoe een paard zijn been op slot zet bij het staan. Hoe een koe gras verteert met vier magen.

Het behoeft dus enige uitleg dat ik hier nu, 25 jaar later, uitgerekend als hoogleraar van het *Mathematisch Instituut* sta te oreren. Blijkbaar denk ik het antwoord op hoe dieren werken - en trouwens ook planten - te kunnen vinden in de wiskunde.

Er ontbrak iets bij diergeneeskunde. Ik wilde dieper graven: hoe werkt een cel? Hoe werkt een enzym? En vooral: hoe komt het, dat het *zó* in elkaar zit en niet anders? De evolutie. En de ontwikkeling van ei via embryo tot volwassen dier. Dus stapte ik over naar biologie. Daar hoorde ik al snel meer over ontwikkelingsbiologie. Celdeling, migratie en kromming van cellagen, groei, signalering tussen cellen en celdifferentiatie, de processen die een bevruchte eicel omzetten in een werkend beest. De wetenschap graaft dieper en dieper. Dus al gauw kwamen we uit bij cellen, proteïnen, genen en bij het DNA, dat alles aanstuurt. Als we een van die genen kapot maken, verliest het beest een functie. Zonder *Bicoid* krijgt de fruitvlieglarve geen kop, maar twee staarten. Zonder *Pax6* hebben veel dieren geen ogen. En nu is het zelfs mogelijk om de activiteit van *ál* die genen, en *ál* die eiwitten met hun interacties en de chemische stoffen die ze maken en afbreken *tegelijktijd* in kaart te brengen! De *Big Data* van biologie.

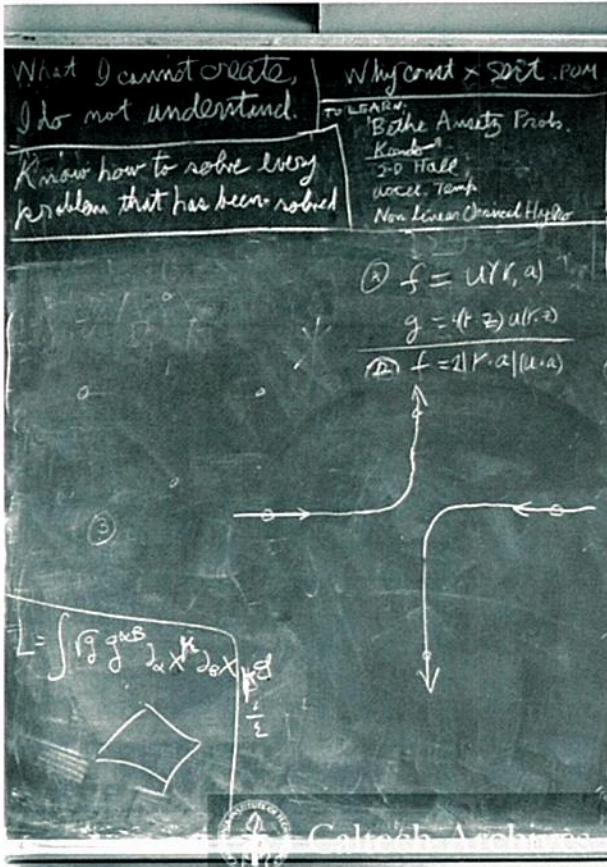
Maar helaas: ik raakte van de regen in de drup. Hoe interessant het ook is, in deze wirwar van biochemie, eiwitstructuren en interacties van genen kon evenmin het antwoord liggen op mijn vraag: hoe werkt een dier? Van een al te grote schaal - de fysiologie en anatomie van het gehele dier, met te weinig oog voor de details - was ik beland bij een te kleine schaal, met weinig oog voor het geheel.

De diergeneeskunde is vooral geïnteresseerd in hoe je de 'machine' kunt bedienen. De biologie wil de machine uit elkaar halen en verliest zich niet zelden in de structuur van de tandwiel-tjes en de werking van transistoren en weerstandjes. Is er geen tussenweg mogelijk? Het gezichtspunt waarnaar ik op zoek ben gegaan, moest die verschillende schalen kunnen verenigen, en laten zien hoe de wisselwerking tussen moleculen, cellen en weefsel de mechanismen van biologische groei en vorm in zich draagt. Over de samenhang tussen die verschillende niveaus gaat mijn vakgebied: multischaal mathematische biologie.

3

Hoe zetten we de machine weer in elkaar?

Bij zijn dood in 1988 vond men op het schoolbord van de Amerikaanse natuurkundige Richard Feynman zijn bekende uitspraak: "*What I cannot create, I do not understand*". Wat ik niet kan maken, begrijp ik niet. Feynman bedoelde dat hij een theorie pas begreep als hij de afleiding zelf stap voor stap kon maken en de stappen ook echt kon invoelen, zonder blindelings te vertrouwen op de wiskundige trucs en de *short cuts*. Ik trek zijn uitspraak hier graag wat breder. Pas als we stap voor stap een plant of dier kunnen 'bouwen', begrijpen we hoe het organisme werkt. Zo kunnen we volgen en invoelen hoe eiwitten en DNA zich organiseren tot cellen en hoe cellen zich logischerwijs wel *moeten* organiseren tot weefsels, organen en hele dieren. Pas dan begrijpen we echt hoe meercellig leven werkt. De multischaal mathematische biologie bouwt organismes na met moleculen en cellen, om ze zo beter te leren begrijpen.



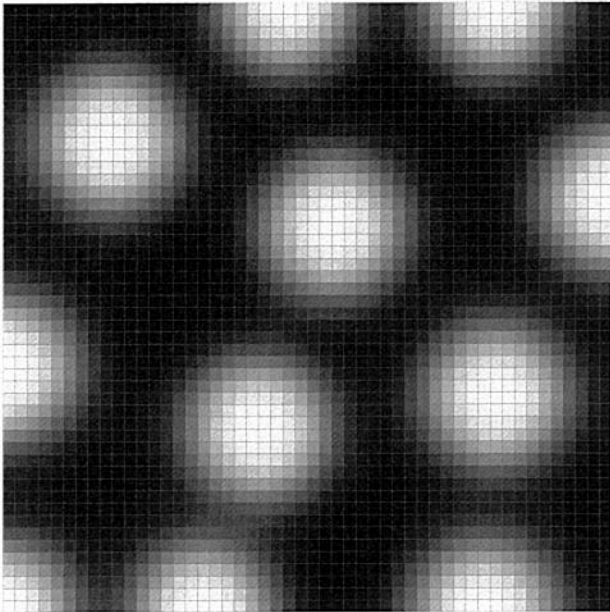
Figuur 1. Het schoolbord van Richard Feynman bij zijn dood in 1988. © The Caltech Archives.

Iedereen die wel eens met technisch Lego heeft gespeeld, begrijpt wat ik bedoel met het belang van zelf iets bouwen. Een kind dat voor het eerst een auto ziet, moet wel gebiologeerd zijn. Een metalen huisje met vier wielen en een stuurwiel dat

als vanzelf rijdt... het lijkt een wonder. Maar als je met Lego aan de slag gaat, dan begrijp je het. Je schuift plastic wielen aan aan as en laat ze draaien. Je monteert er tandwielen aan, maakt een versnelling. Je ziet hoe de versnellingsbak de snelle draaiing van de motor omzet in de langzame, krachtige draaiing van de wielen. Heb je nu een echte auto gebouwd? Nee. Toch heeft dat bouwen je misschien wel meer geleerd van hoe auto's werken, dan je later begreep door zelf in een echte auto te rijden.

Op vrijwel dezelfde manier 'maken' mathematisch biologen beesten. Hoe doen ze dat? Met wiskunde. Een van de eerste voorbeelden hiervan kwam van Alan Turing, de wiskundige over wie momenteel in de bioscoop de indrukwekkende film *The Imitation Game* te zien is. Na zijn baanbrekende werk aan berekenbaarheid, het kraken van de Duitse cryptografie versleuteld door de *Enigma-machine* in de Tweede Wereldoorlog, en na zijn pionierswerk aan kunstmatige intelligentie, raakte Turing rond het begin van de jaren vijftig geboeid door biologische morfogenese, oftewel het ontstaan van groei en vorm.

In zijn biografie *Alan Turing: the enigma* schetst Andrew Hodges de stand van de wetenschap op dat moment. Terwijl Watson en Crick naarstig op zoek waren naar de drager van de genetische code, het DNA, legde Alan Turing de basis voor de volgende vraag: hoe kan de wirwar van moleculen, zoals enzymen, signaaleiwitten, receptoren en lipiden zich uiteindelijk rangschikken tot een driedimensionaal organisme? We zijn allemaal gegroeid uit een enkele, bevruchte eicel. Die deelt zich tot een klompje cellen waarin bij mensen en andere zoogdieren aanvankelijk weinig verschillen zijn aan te wijzen. Daarom wilde Turing weten: kunnen eenvoudige regulatiemechanismen in zo'n homogeen klompje cellen regelmatige patronen doen ontstaan? Denk aan uw eigen ruggenwervels, vingers en tenen, of aan de strepen van een zebra.



Figuur 2. Een Turing-patroon. Donker: hoge concentratie van morfogenen Y; licht: hoge concentratie van X en Y. (simulatie uitgevoerd met ons pakket VirtualLeaf, <http://virtualleaf.googlecode.com>)

Turing stelde een systeem voor van twee chemicaliën die hij *morfogenen* doopte, “vormmakers”. Hij noemde ze voor het gemak X en Y. Zoals elke opgeloste stof verspreiden deze twee morfogenen zich regelmatig over het embryo, zoals de suiker in uw koffie. Bestaat er een mechanisme dat, tegen die verspreiding in, toch regelmatig verdeelde strepen of stippen van de stoffen X en Y kan maken?

Turing liet zien dat er regelmatige patronen ontstaan als X zijn eigen aanmaak stimuleert - een positieve terugkoppelingsslus - en tegelijkertijd de aanmaak van Y stimuleert, die X onderdrukt - een negatieve terugkoppelingsslus. Als Y zich sneller verspreidt dan X ontstaat er een regelmatig patroon van “eilandjes” waarin X zijn eigen productie in stand houdt. Als nu onder invloed van

elk eilandje van X het pigment in een zebra-streep wordt gevormd, of als het de botcellen in de vinger aantrekt - zo bedacht Turing - dan kan een dergelijk mechanisme de vorming van zebra-strepen of de ontwikkeling van vingers verklaren.

Wat wil de bioloog?

Turing publiceerde zijn artikel in 1952, een jaar voordat Watson en Crick de structuur van het DNA ophelderden. Daarna werd het wetenschappelijke debat over de mechanismen van groei en vorm onvermijdelijk overschaduwd door de stormachtige ontwikkelingen in de genetica, zoals prachtig beschreven door Evelyn F. Keller in haar boek *Making Sense of Life* uit 2002. Tegenover de glasheldere inzichten in de werking en regulatie van het DNA die elkaar in steeds hoger tempo opvolgden, verbleekten theorieën als die van Turing tot pure speculatie, waarmee weinig biologen wat konden.

Keller vraagt dan ook, vrij naar Freud: “Wat wil de bioloog?” Wat accepteert de bioloog als verklaring voor een biologische mechanisme? Keller betoogt dat biologen hierin totaal anders zijn opgeleid dan wiskundigen of natuurkundigen. Voor een natuur- of wiskundige kan een model als dat van Turing een acceptabel startpunt zijn, zelfs al zijn de details vereenvoudigd en de aannames ronduit fout. Denk aan Boyle met zijn ideale gassen bestaande uit bolletjes. Welk molecuul is er nu bolvormig? Maar als de voorspellingen kloppen, helpt het model de grote lijnen te doorzien. De details kunnen later worden ingevuld in vervolgonderzoek.

De bioloog is gewend aan heel andere verklaringen. Een uitleg moet grondig verankerd liggen in biologische waarneming. Door waarneming aan waarneming te verbinden in vaak zeer arbeidsintensieve experimenten, bouwt de bioloog stap voor stap een verklaring op. Na al dat werk worden vereenvoudigingen of grote lijnen dan begrijpelijkerwijs al snel afgedaan als gemakzuchtige speculatie. Bioloog Ronald Plasterk noemde het in een van zijn *Volkskrant*-columns eind jaren negentig zelfs *wetenschappelijke porno*: “het zoeken naar hoogtepunten”, na-

melijk de verklaring, “maar zonder de liefde”: het experiment. Ik citeer Plasterk: “Je voelt bij [modellenbouwers] een zeker dédain voor het experiment, een vrij oppervlakkige kennis van de experimentele literatuur (...) Ze maken geen modellen en theorieën om hun waarnemingen te verklaren, ze doen af en toe anderhalf experiment om hun theorieën te illustreren”¹

Plasterk is niet de enige die zo naar de modellenbouwers kijkt. Ik herinner me een presentatie in Gent van een collega op het VIB *Department Plant Systems Biology*, waar ik vier jaar heb gewerkt. Mijn collega onderzocht hoe de plantencel er tijdens de celdeling in slaagt de celwand precies in het midden te bouwen. Hij had een eiwit geïdentificeerd dat actief werd in het midden, precies daar waar kleine blaasjes, de *endosomen*, het materiaal voor de celwand afleverden. Zijn volgende project ging daar op verder: het moest verklaren waarom het ‘midden-eiwit’ precies in het midden actief werd. Hij vond een tweede eiwit en toonde aan dat ook dat eiwit in het midden actief werd en nodig was voor de activiteit van het eerste eiwit. Zijn volgende stap was de zoektocht naar een derde eiwit, dat eiwit nummer twee activeerde.

Op dat moment in zijn presentatie stak ik mijn vinger op: “Maar hoe vindt eiwit nummer drie dan het midden van de cel?”, vroeg ik. “Nou, dan draaien we een volgende analyse, om uit te zoeken hoe eiwit drie wordt gereguleerd”, was zijn antwoord. Ik was verbaasd. “Maar zo verzand je toch in een oneindige keten van oorzaak en gevolg? Ergens moet toch een mechanisme zitten dat het midden van de cel bepaalt? Zit er nergens een terugkoppeling in het netwerk?” Mijn collega keek me vol onbegrip aan. Hij vond mijn speculatie zinloos. Ik was evenzeer gefrustreerd: in mijn ogen zat mijn collega op een heilloze weg. In plaats van zijn interessante vraag over celdeling te beantwoorden, schoof hij deze telkens vooruit naar een ander, nog onbekend proteïne.

Het einde van begrip in de wetenschap?

Toch kan de wiskunde de bioloog veel monnikenwerk besparen. Hierin zijn twee wegen mogelijk. Als eerste kan een wiskundige

opnieuw vragen: “Wat wil de bioloog?” en hem of haar volgen in deze wens. De bioloog wil gegevens, eindeloos veel gegevens. De laatste twintig, dertig jaar hebben nieuwe moleculaire technieken gebracht die in steeds groter tempo gigantische hoeveelheden gegevens produceren: *Big Data*. De volgorde van de nucleotiden in het DNA, welke genen de cellen uit het DNA hebben afgelezen, de eiwitten in de cellen, de concentraties en productie- en afbraaksnelheden van alle metabolieten, ga zo maar door.

Big Data levert zulke overweldigend grote hoeveelheden gegevens op dat biologen soms amper nog weten wat ze ermee moeten. Biologen willen dan ook graag de hulp van wiskundigen en informatici. Zij kunnen de gegevens veilig opslaan en doorzoekbaar maken, de gegevens ordenen, filteren, combineren, correleren en het resultaat op een overzichtelijke manier presenteren in grafieken, schema's en netwerkdiagrammen.

Met deze wiskundige hulp heeft de biologie buitengewoon grote successen geboekt. U kunt uw DNA laten aflezen en zo achterhalen of u drager bent van erfelijke ziekten. Bij een kankerpatiënt kan de arts uitlezen welke genen actief zijn in een tumor en de behandeling erop aanpassen. Het is mogelijk monsters te nemen uit de zee of de bodem, of zelfs uit uw ontlasting, en in één keer te zien welke soorten bacteriën er actief zijn. Plantbiologen hebben genen gevonden die de plantengroei reguleren, waarmee misschien gewassen met een hogere opbrengst zijn te ontwikkelen.

Ik zou veel collega's ernstig tekort doen als ik deze indrukwekkende successen zou bagatelliseren. Toch biedt deze aanpak met *Big Data* mij persoonlijk zelden een bevredigend antwoord. Het eindpunt van deze analyses is vaak een gen, of een netwerk van genen, dat betrokken is bij het proces dat men wil doorgronden. Soms is het doel zelfs geen werkelijk begrip. In 2008 schafte *Wired Magazine* het begrip ‘begrip’ zelfs zo ongeveer af.² Het blad schreef: “De nieuwe beschikbaarheid van gigantische hoeveelheden gegevens, en de statistische gereedschappen om deze te analyseren, leveren een volledig nieuwe

methode op om de wereld te begrijpen (...) De wetenschap kan zelfs vooruitgang boeken zónder coherente modellen, overkoepelende theorieën of mechanistische verklaringen.”

Voor mij is deze toekomstschets een ware nachtmerrie. Met het begrip zouden we namelijk ook de generalisatie weggooien. Dat is een belangrijk doel van wiskunde, de mogelijkheid om dankzij een inzicht in het ene systeem, het andere sneller te doorzien. En we zouden de mogelijkheid verliezen om met de nieuwe inzichten te knutselen, en zo nieuwe toepassingen te bedenken. Maar bovenal zouden we het plezier in wetenschap verliezen: de kriebel in je buik als je iets echt doorziet. *Big Data* niet eens meer zien als middel, maar als eindpunt; het lijkt helaas steeds vaker te gebeuren.

Denk bijvoorbeeld aan angiogenese, de groei van de kleinste bloedvaatjes in het lichaam - een van mijn favoriete onderwerpen. Uit genetische analyses is een groot aantal eiwitten naar boven gekomen dat bij angiogenese een rol speelt. Ze hebben namen als VEGF, VE-Cadherin, Catenin, FGF, MMP, Integrine, TGF- β , angiopoietine, ANG1 en 2, TIE1, semaphorine, enzovoorts, en ze komen elk ook vaak in tientallen varianten voor. Het zijn signaalstoffen, eiwitoplossers, lijmstoffen, receptoren, ionkanalen, extracellulaire matrixproteïnes, enzovoorts. Mutaties in de genen die voor de eiwitten coderen en structurele variatie in de chromosomen waarop ze liggen, zijn betrokken bij tal van aangeboren afwijkingen van de bloedvaatjes. Denk bijvoorbeeld aan het syndroom van Klippel-Trenaunay dat gepaard gaat met wijnvlekken en spataderen in benen of armen. Welbeschouwd vertelt de opsomming van alle onderdelen en de correlatie met erfelijke ziektes ons nog steeds niet hoe bloedvatgroei echt verloopt, en waar we die eventueel kunnen repareren als het misgaat. *Big Data* over de genetica is hier niet genoeg. Daarvoor hebben we óók inzicht nodig in de rol van die genen in het geheel.

Dat brengt me op een tweede rol die de wiskunde kan spelen om de bioloog veel monnikenwerk te besparen. De wiskundige

vraagt niet: “Wat wil de bioloog?”, maar eigent zich een sturende rol toe: “Wat kan de bioloog van de wiskunde leren?” De wiskunde kan de biologie helpen alle onderdeeljes, de genen, proteïnen en metabolieten, als Legosteentjes weer in elkaar te zetten en er weer een dynamisch systeem van te bouwen. Zo kan een groot netwerk van moleculen worden omgezet in een stelsel differentiaalvergelijkingen.

Maar kan dat inderdaad? Laten we zo eens een mens gaan modelleren. We bestaan uit grofweg veertig biljoen cellen.³ Elke cel heeft op zijn beurt ongeveer zes miljard eiwitmoleculen.⁴ Al die eiwitten interageren door een wirwar van verbindingen die uiteindelijk verantwoordelijk zijn voor de vorming van een mens. Wij zijn een netwerk met *twintig triljard* knopen - ongeveer een zesde van het aantal sterren in het waarneembare universum. Ze zijn verbonden met zo'n tweehonderd septiljoen zijden. De mogelijke eiwitinteracties alleen al leveren dus een stelsel van twintig triljard differentiaalvergelijkingen op, met in totaal tweehonderd septiljoen termen.

Symfonie zonder dirigent

Het moge duidelijk zijn: hier is geen beginnen aan. Toch is het wel degelijk mogelijk om een dynamisch model te bouwen van een meercellig organisme als de mens, en om de werking zo te doorgronden. Want wij zijn natuurlijk geen zakken met moleculen. Onze moleculen vormen paden en netwerken, een soort modules die elk verantwoordelijk zijn voor een cellulaire functie als motiliteit of deling. Die modules vormen samen een cel, de cellen vormen weefsels, onze weefsels vormen organen en onze organen vormen ons lichaam. De evolutie levert niet alleen steeds complexere en sterker verknoopte netwerken van eiwitten op. Ze maakt ook gebruik van een heel handig ‘trucje’: er ontstaan modules die als geheel worden gerepeteerd en gewijzigd. Zodra zich een min of meer zelfstandig voortplantende eenheid heeft gevormd - een RNA-molecuul, een eiwit, een cel, een segment, een organisme - heeft deze de neiging zich te dupliceren en samen te klonteren met soortgelijke of licht gewijzigde modules en met hen te gaan samenwerken.

Zo'n module wordt als het ware gelijktijdig een 'geheel' en 'onderdeel van'. Oftewel een *holon*, volgens de Hongaars-Amerikaanse schrijver en filosoof Arthur Koestler. In zijn boek *The Ghost in the Machine* uit 1967⁵ stelt hij dat organisaties, onze maatschappij, maar ook ons lichaam opgebouwd zijn uit een hiërarchie van holons. Omdat de holons grotendeels zelfstandig opereren, kunnen de hogere schalen functioneren zonder weet te hebben van, of macht te hebben over alle details op de lagere schalen. De vorming van holons is, kortom, een uitermate efficiënte manier om weer grotere, nieuwe structuren te vormen. In veel gevallen ontstaat een nieuw holon dat ook weer min of meer zelfstandig opereert. En dit proces houdt niet op bij het individu, zo betogen onder anderen de theoretisch biologen John Maynard Smith en Eörs Szathmáry in hun boek *The major transitions in evolution* uit 1995.⁶ Sociale insecten en zoogdieren, zoals mieren en naakte molratten, vormen samenlevingen waarin de voortplanting is voorbehouden aan één of meer individuen, zodat de kolonie als een soort nieuw individu opereert.

U ziet, volgens Maynard Smith en Szathmáry zijn wij geen zak met moleculen, maar eerder een individu in een groter geheel. Tegelijkertijd vormt ons lichaam een samenleving van cellen. En elke cel opereert enerzijds als 'individu' in competitie met de andere cellen en opereert anderzijds in dienst van het geheel; het organisme. In zijn boek *The Music of Life*⁷ betoogt systeembiooloog Denis Noble dan ook dat het na de moleculaire revolutie hoog tijd wordt het organisme weer terug in elkaar te zetten. De genetica bepaalt hoe organismen eruitzien en wat ze doen, maar net zo goed kunnen we volgens Noble beweren dat het individu bepaalt welke genen er wanneer worden afgelezen. De werking van organismen volgt uit een wisselwerking tussen de schalen, die zit niet in óf het molecuul, óf de cel, óf het weefsel. Het leven is, in Nobles woorden, een symfonie zonder dirigent.

Multischaal mathematische biologie

Het is duidelijk dat de biologen wel wat hulp van de wiskunde kunnen gebruiken bij het analyseren van een dergelijk complex

meerschallig systeem vol terugkoppelingslusen. De paradox is echter, dat de hiërarchische structuur van de biologie ons als modellenbouwers buitengewoon goed uitkomt. De hiërarchie helpt ons de logica van biologische systemen te begrijpen met een zeer sterk gereduceerd aantal variabelen. Het is ook precies de reden dat mijn vakgebied *multischaal mathematische biologie* heet. In plaats van het monsterlijke model met triljarden interacterende eiwitten en genen kunnen we een biologisch systeem dankzij dit inzicht opsplitsen in een systeem met veel minder variabelen op het niveau van de min of meer zelfstandige onderdeeljes waaruit het bestaat: de holons. Zonder ons al te veel te hoeven verdiepen in hoe de holons *zelf* in elkaar zitten, kunnen we dan vragen hoe - via welk mechanisme - ze zich organiseren tot het grotere holon op de daar bovenliggende schaal.



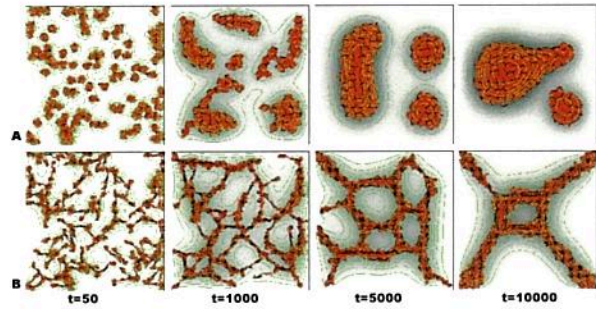
Figuur 3. Een spreekuuzwerm waargenomen in Radnorshire, Wales (<https://radnorshirebirds.wordpress.com/2014/01/09/starling-murmuration-llandegley-roost/>)

Voor mijn verhaal al te abstract wordt, een voorbeeld. In november maakt u tegen de schemering een wandeling. Aan de horizon ziet u een grote zwerm spreekuuzen. De zwerm danst in de lucht: hij verdicht zich, rekt uit, splitst zich en smelt weer samen. Om die bewegingen beter te begrijpen, maakt u een wiskundig model. Het ligt voor de hand om de spreekuuz als centrale schaal te kiezen, of holon in Koestlers bewoordin-

gen, en in wiskundige vergelijkingen te vatten hoe een enkele spreek de andere spreek volgt en tegelijkertijd botsingen probeert te voorkomen. U simuleert het model voor een duizendtal vogels, vergelijkt de computerzwermen met echte zwermen, stelt de spreekregels bij om het model beter te laten kloppen. Uiteindelijk heeft u een tamelijk accurate beschrijving van het gedrag van de enkele spreek, en begrijpt u goed hoe spreekzwermen ontstaan.

Van dit onderzoek over vogelzwermen, het domein van Charlotte Hemelrijk uit Groningen en Iain Couzin uit Princeton en Konstanz, terug naar de groei van bloedvatjes. Laten we het bloedvat eens zien als een zwerm cellen. Een bloedvatje bestaat allereerst uit endotheelcellen - zij vormen de binnenbekleding van de bloedvatjes. Daaromheen zit de basaal-membraan, een laag die bestaat uit door de cellen afgescheiden eiwitten, die kennen als extracellulaire matrix. Verder zijn er nog de pericyten, die - zoals het Griekse voorvoegsel 'peri-' al zegt, om de haarvatjes heen liggen. Het is vrij eenvoudig om menselijke endotheelcellen te isoleren uit bijvoorbeeld navelstrengen en deze te kweken op een gel. De endotheelcellen organiseren zich dan al snel *zelfstandig* in netwerken van bloedvatachtige structuren, die verrassend veel lijken op de zogenaamde capillaire netwerken in het lichaam.

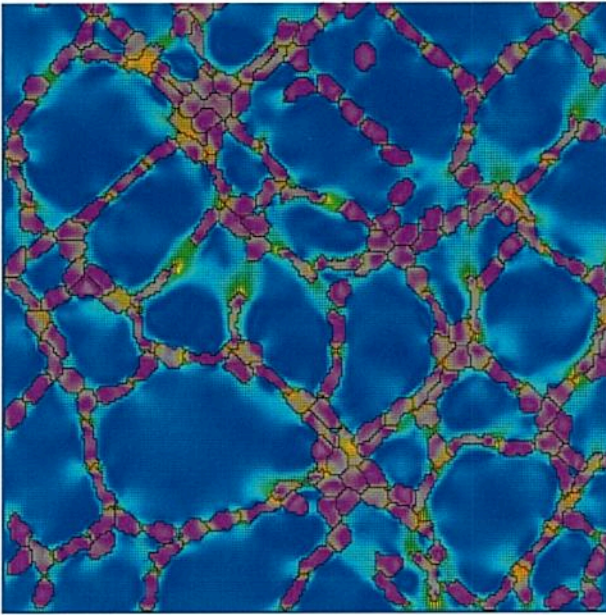
Met de zwerm spreek in gedachten kunnen we nu een wiskundige beschrijving maken van de endotheelcel. Hoe snel beweegt de cel? Hoe reageert hij op de nabijheid van een andere endotheelcel? Verandert hij van richting, houdt hij afstand of blijft hij juist plakken? Wat is de vorm? Dit alles kunnen we nu *celgedrag* noemen, en met het wiskundige model kunnen we hieruit het *zwermgedrag* afleiden, het *collectieve celgedrag*.



Figuur 4. Cellular-Potts simulatie van endotheelcellen die elkaar aantrekken met een groeifactor. A. Cirkelvormige cellen; B. Langgerekte cellen. Tijd in Monte-Carlo stappen. (Merks et al. 2006⁸)

In een eerste model trokken de cellen elkaar aan door een groeifactor af te scheiden die zich verspreidde in de omgeving. Zoals u misschien verwacht, is dit model ontoereikend voor de vorming van netwerken. Cellen klonteren simpelweg samen in afzonderlijke celhoopjes. Er ontbreekt dus een belangrijk mechanisme. Discussies met experimenteel biologen en literatuurstudies suggereerden talloze extra aannames, waarvan ik er hier twee noem.

Collega's in het lab wezen me erop dat endotheelcellen eerder langgerekt zijn dan rond. Als we hetzelfde computermodel nu opnieuw draaien met langgerekte cellen, vormen ze wel een netwerkstructuur.⁸ Maar is het wel zo dat endotheelcellen elkaar aantrekken met groeifactoren? De groep van Cynthia Reinhart-King aan Cornell University liet zien dat biomechanica een grote rol speelt. In een celcultuuremodel van bloedvatvorming onderzochten ze rol van de "lijm" (extracellulaire matrix) die cellen in het lichaam aan elkaar plakt. De stijfheid van die gel bepaalt mede of de cellen al dan niet netwerken vormen.

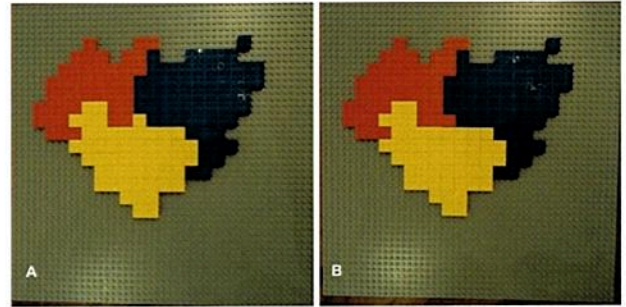


Figuur 5. Vasculair netwerk gevormd door mechanische communicatie van cellen via de matrix. De kleurgradiënt geeft de grootte van de rek weer, met rood de sterkste uitrekking⁹.

Daarom ontwikkelden René van Oers en Lisanne Rens in mijn groep een tweede bloedvatmodel.⁹ Zij richtten zich op de mechanische krachten die de cellen via de gel aan elkaar doorgeven. Cellen oefenen een contractiekracht uit op de gel. De kracht op elk punt op de celmembraan is grofweg proportioneel aan de afstand tot het middelpunt van de cel. Deze krachten rekken de omringende gel uit. Cellen hebben de neiging zich langs de rekriching in de gel te bewegen en uit te strekken. Uit dit model bleek dat de biomechanische celgedragsregels voor de interactie tussen cellen en de omliggende gel voldoende zijn om de cellen zich te laten organiseren tot netwerken.

U ziet: door de bloedvaten als een zwerm cellen te beschrijven, krijgen we nieuw inzicht in hoe deze zich kunnen organiseren

tot meercellige structuren. Dat is wat de biologen van een wiskundige benadering kunnen leren: door gebruik maken te maken van de hiërarchische structuur van het biologische systeem is het mogelijk te abstraheren en te vereenvoudigen. Daarnaast is het belangrijk om de dynamiek van het systeem te beschouwen.



Figuur 6. Cellulair Pottsmodel van Glazier en Graner in Lego. A. Configuratie met drie cellen, iedere cel heeft een andere kleur. B. Configuratie na een uitstulping.

Vertaling naar de wiskunde

Hoe kunnen we nu eigenlijk een zwerm cellen in de computer modelleren? Onze favoriete methode is het cellulair Pottsmodel, dat in 1992 is voorgesteld door Francois Graner en door James Glazier¹⁰, bij wie ik in 2003 en 2004 werkte in Bloomington, Indiana. Het cellulair Pottsmodel beschrijft cellen op een regelmatig rooster. Denk aan een grote grondplaat van Lego (Figuur 6). Elke cel beslaat meerdere roosterpunten en heeft een eigen identificatiegetal, hier weergegeven door de kleur van de Lego. Elke "cel" is dus als het ware opgebouwd uit een andere kleur.

Cellen bewegen vaak als amoebes: een deel van de celmembraan stulpt langzamerhand uit door polymerisatie van actine. Om de uitstulping van een cel te simuleren, kiezen we een willekeurig roosterpunt op de grens tussen twee cellen en een willekeurig buurpunt. We proberen nu de buurcel uit te brei-

den in het gekozen punt. Maar we doen het alleen als het 'mag' volgens een wiskundige functie, een Hamiltoniaan, die de krachten beschrijft die de cellen op elkaar uitoefenen. Bijvoorbeeld de adhesiekracht of afstoting tussen cellen. Als de cellen niet graag aan elkaar plakken, is deze uitbreiding gunstig, omdat we het contactoppervlak verkleinen. We accepteren dan de verandering. Een ongunstige verandering accepteren we niet, of alleen met een kleine kans omdat cellen zich soms ook tegen de adhesiekrachten in bewegen.

Het cellulair Pottsmodel is oorspronkelijk geïntroduceerd om te verklaren hoe cellen zich uitsorteren. De cellen van vroeger embryo's van bijvoorbeeld de zebrafish kun je chemisch uit elkaar laten vallen tot een hoopje cellen. Als je ze dan met elkaar mengt, zijn de cellen in staat zich te *ontmengen* en een anatomisch correcte positie terug te vinden. Het cellulair Pottsmodel geeft hiervoor een verklaring: cellen die in het embryo een weefsel vormen, plakken sterker aan elkaar dan cellen die normaal gezien niet naast elkaar liggen. De cellen vormen voortdurend willekeurig verbindingen met elkaar en verbreken ze weer. De kans om een verbinding met een buurcel te verbreken wordt logischerwijs groter naarmate de verbinding met die cel zwakker is. Zo blijven uiteindelijk de sterkste verbindingen over, zodat cellen weer een juiste buur terugvinden. Dit is het zogenaamde differentiële-adhesiemodel.¹¹ Later is het cellulair Pottsmodel uitgebreid met allerlei ander celgedrag, zoals celdeling, celdeling en chemotaxis, oftewel de aantrekking van cellen door een signaalstof. Veel van die ontwikkelingen vonden plaats aan de Universiteit Utrecht in de groep voor Theoretische Biologie onder leiding van Paulien Hogeweg. Bij haar heb ik een bepalend deel van mijn studie biologie gevolgd.

Terug naar de genetica

Toch ben ik nu iets te kort door de bocht gegaan. Want waar blijft de genetica? Ik denk toch niet dat ik zonder kan? Dankzij de modellen kunnen we het effect van een genetische of andere biochemische verandering begrijpen door eerst het effect op het celgedrag te onderzoeken. Zo hebben experimenteel bio-

logen ontdekt dat het blokkeren van een cruciale groeifactor (VEGF) de langwerpige vorm van endotheelcellen onderdrukt. Zowel in ons chemische model en in het lab resulteert dat in losse clusters van meer afgeronde cellen. En in overeenstemming met het mechanische model: als in het experiment de aangrijpingspunten voor de cellen uit de gel worden weggenomen, kunnen ze geen krachten uitoefenen en geen netwerken meer vormen.

Maar wat ik tot nu toe heb beschreven, is eenrichtingsverkeer. Het lijkt alsof de kleine structuren alleen de grotere schalen bepalen: de genen maken de eiwitten, de eiwitten de cellen, de cellen het weefsel en de weefsels maken het organisme. Maar in werkelijkheid is het natuurlijk niet zo eenvoudig. Stel dat de spreuwen in het midden van de zwerm zenuwachtig zouden worden van alle spreuwen om zich heen, en daardoor van gedrag zouden veranderen, bijvoorbeeld harder gingen fladderen of sneller zwenken, dan werd het een rommeltje.

11

Bij zwermen cellen zijn dergelijke schaalinteracties schering en inslag. Afhankelijk van haar positie in het weefsel heeft de cel andere burens en ontvangt ze dus andere signalen. Dit kan het celgedrag veranderen. Embryologen noemen dat inductie. Deze gedragsveranderingen zijn gecodeerd in de genetische informatie, zodat we tegelijk met het celgedrag ook de onderliggende, moleculaire schaal moeten gaan modelleren. Het wordt dan pas met recht een multischaalmodel. Een voorbeeld is uitgewerkt door mijn promovendi Margriet Palm en Sonja Boas. Tijdens bloedvatgroei in het lichaam zijn twee soorten endotheelcellen te onderscheiden: tipcellen en stalkcellen. De tipcellen vormen de voorhoede van een nieuw bloedvat. De stalkcellen zijn echte stalkers: zij volgen de tipcellen en vormen de uiteindelijke bloedvatspruit.

Welke van de endotheelcellen de tipcel vormt en welke de stalkcel, wordt mede bepaald door een signaalnetwerk rond de membraangebonden eiwitten *Delta* en *Notch*. Via dit netwerk voorkomt de tipcel dat zijn burens ook de rol van tipcel aan-

nemen. Margriet Palm heeft dit lateraal-inhibitie-mechanisme in het model opgenomen. Ze draaide duizenden simulaties van het model waarin ze telkens de eigenschappen van de tipcellen varieerde. Zo ontdekten we dat cellen die zich minder aantrekken van de chemische stof aan het uiteinde van de spruit komen te liggen. Zo sturen ze de vorm van het bloedvatnetwerk bij.

Sonja Boas bestudeerde hoe de tip- en stalkcellen ‘haasje over’ spelen. Ze wisselen telkens de koppositie af in de groeiende zijtak van een bloedvat. Is zo iets functioneel en staat dat proces altijd onder controle van *Delta*, *Notch* en andere signaaleiwitten? Daar konden experimenteel biologen het maar niet over eens worden. Sonja’s modelsimulaties suggereerden dat het mechanismen die bloedvatnetwerken kunnen doen ontstaan, ook de ‘haasje over’-dynamiek kunnen verklaren. Tegelijkertijd liet ze zien hoe genetische regulatie kan bepalen hoe goed de cellen de koppositie kunnen bereiken. Het mooie van deze modellen is dat de positie van de endotheelcel in het bloedvat bepaalt welke genen actief zijn, terwijl de activiteit van de genen bepaalt waar de cel in het bloedvat terecht komt. Tweerichtingsverkeer dus.

Big Data op verschillende schalen

Eerder vertelde ik over *Big Data*. *Big Data* levert lijsten met moleculaire componenten op, die we met wiskundige modellen kunnen combineren tot een mechanisme. Om de complexiteit van die modellen te beteugelen, zo betoogde ik, moeten we het organisme zien als hiërarchische structuur: de moleculen vormen regulatiemodules en signaleringspaden, de modules bepalen de gedragsregels van de cellen, en de cellen vormen weefsels, organen en uiteindelijk een heel organisme. En dit is tweerichtingsverkeer: want zoals de moleculen bepalen wat de cellen doen, zo bepaalt de plek van de cel in het weefsel welke signalen hij ontvangt van zijn buurcellen, en dus welke moleculen actief zijn. Ik noemde de bloedvaten als voorbeeld.

Maar veel *Big Data* kwam hier niet aan te pas. Sta ik hier nu

werkelijk te betogen dat we voor het begrip van embryonale ontwikkeling de toevloed aan biologische data maar het beste kunnen negeren? Integendeel. Maar net zoals bij onze modellen, moet natuurlijk ook de data op meerdere hiërarchische niveaus tegelijkertijd worden verzameld, of in elk geval op het relevantste niveau voor het probleem dat we proberen te begrijpen. In ons geval is dat de cel.

Recente ontwikkelingen in de microscopie hebben het voor het eerst mogelijk gemaakt om *Big Data* te verzamelen op celniveau. Zo analyseerde het *BioEmergences*-project van het CNRS in Gif-sur-Yvette, Frankrijk in 2010 met innovatieve microscopische technieken en beeldanalyse de afstamming en posities van alle cellen gedurende de eerste tien delingen van een zebrafisembryo.¹² Dit team houdt zich ook bezig met methodes om dit soort data op te slaan en verder te analyseren. In 2014 publiceerden ze de eerste atlas op cellulaire resolutie van de vroege ontwikkeling van de zebrafis¹³, waarin ze de activiteit van zes genen tijdens de ontwikkeling konden bijhouden. Hier in Leiden neemt de *systeemmicroscopie*groep op grote schaal beelden op van celcultures. Ze classificeert met hulp van geavanceerde beeldanalysesoftware de daarin aanwezige celtypes.

Wereldwijd nemen onderzoeksgroepen op grote schaal beelden op van bewegende cellen tijdens embryonale ontwikkeling. De technieken worden almaar sneller. Beeld u zich eens in waartoe dit alles kan leiden: de geschiedenis en het lot van al onze cellen op een USB-stickje. Daarbij vergeleken is het human genome project pure *Spielerei*! Het wordt de nieuwe golf van *Big Data* in de biologie: *Huge Data*.

Wat ik niet kan maken, begrijp ik niet

Wat moeten we nu aan met deze databrei? Statistische methoden kunnen veranderingen in celbeweging in verband brengen met kanker en andere ziektes. Of de data geeft inzicht in aangeboren afwijkingen: we kunnen dan zien hoe cellen de verkeerde weg inslaan bij, bijvoorbeeld, de foutieve vorming van een

hartklep of bloedvat. Of we kunnen gendefecten in verband brengen met de paden die cellen volgen in het embryo, met hun snelheid, en met de proteïnes die ze aanmaken. Prachtig allemaal, nietwaar?

Maar wacht even... zijn we niet weer terug bij af? Want precies volgens de distopische voorspelling van *Wired Magazine* hebben we het 'begrip' alweer aan de wilgen gehangen. Kunnen we de *Big Data* van celgedrag niet eindelijk gebruiken om in detail te begrijpen hoe het embryo echt werkt? Jazeker, ik denk dat dit mogelijk is. Daarvoor nog even terug naar mijn vrije interpretatie van Feynmans uitspraak: *What I cannot create, I do not understand*: wat ik niet kan maken, begrijp ik niet.

Ik hoop dat ik u heb overtuigd dat cellen de bouwstenen zijn van embryo's. Een embryo kunnen we ze zien als een zwerm van deze bouwstenen. Dus als we uit systeemmicroscopiedata kunnen opmaken hoe cellen zich in de zwerm gedragen, oftewel welke regels ze volgen, dan kunnen die regels dienen als invoer voor onze rekenmodellen. Die rekenmodellen bouwen het embryo als het ware opnieuw op. Zolang we het celgedrag niet tot in voldoende detail hebben doorgrond, klopt het eindresultaat ook niet. Dat is niet erg, want we zoeken in model en in de data wat we hebben gemist. Vervolgens corrigeren we het model, totdat het beter klopt. Die interactie tussen model en experiment heet wel de systeembioïlogiecyclus. Dankzij die cyclus kunnen we in kleine stapjes, proces voor proces, orgaan voor orgaan het mechanisme van embryogenese reconstrueren door *Big Data* met simulatiemodellen te integreren.

Cellen in software

Dit alles is natuurlijk verre van eenvoudig. Toch zijn de ontwikkelingen die deze aanpak mogelijk gaan maken volop gaande. Zo worden er ontologieën, gestructureerde vocabulaires ontwikkeld om multicellulaire datasets te annoteren. Voorbeelden zijn *Cell Behavior Ontology* ontwikkeld onder leiding van James Glazier aan Indiana University Bloomington, en *MultiCellDS* van Paul Macklin van the University of Southern

California. Het zijn sets van nauw gedefinieerde labels voor de celtypen die voorkomen in een embryo en voor alle dingen die ze kunnen doen: welke krachten ze op elkaar uitoefenen, welke extracellulaire matrix ze produceren, hoe snel ze bewegen, wat voor moleculaire signalen ze produceren en hoe ze op signalen van andere cellen reageren. Het doel is het gedrag van alle cellen in het embryo exact en via een vaste datastandaard te kunnen beschrijven.

Maar levert dit niet nóg grotere datasets op, waarin het gedrag van alle cellen afzonderlijk van elke andere cel is vastgelegd? Gelukkig niet, want cellen hebben veel eigenschappen met elkaar gemeen. Elk van de cellen heeft een andere rol in het embryo en specialiseert zich steeds verder. Vroeg in de ontwikkeling lijkt het gedrag van de ene mesodermale cel grofweg op dat van andere mesodermale cellen. Maar onder invloed van signalen van de cellen die later de ingewanden vormen, scheidt een clubje cellen zich af dat later het bloed en de bloedvaten vormt. Onder invloed van de groeifactor VEGF en het steroidhormoon retinoïdezuur, scheidt dat clubje zich in het bloed en het bloedvatstelsel, enzovoorts.¹⁴ Bij elke differentiatieslag krijgen de cellen nieuwe eigenschappen, maar ze behouden ook eigenschappen van hun 'ouder'. Zo blijft het mogelijk de "endotheelcel" als *klasse* te herkennen en de tipcellen en stalkcellen als subklassen daarvan.

Van elke celklasse kunnen we nu een nauwkeurig beschrijving maken die als input kan dienen voor computersimulaties. Denk aan ons model van de endotheelcel, die zich met andere cellen organiseert tot bloedvatachtige structuren. Dit kan leiden tot een database van celgedrag, waarin van een groot aantal celtypen (of in elk geval van een van de superklassen) een *software*representatie zou zijn te vinden. Elk van die softwarerepresentaties zou zijn opgesteld aan de hand van gepubliceerde experimenten en gevalideerde simulaties.

Deze aanpak maakt het mogelijk een multicellulaire dataset te analyseren in cycli van data-annotatie en hersynthese in si-

mulaties. De annotatie van de dataset vertelt ons welke celtypes waar aanwezig zijn, en hoe deze zich in het embryo gedragen. We downloaden de gevonden celtypes uit de database en initialiseren de simulatie waarin cellen van ruwweg hetzelfde type zich ruwweg op dezelfde plek in het embryo bevinden als in werkelijkheid. Dan draaien we de simulatie en vergelijken het verloop daarvan met de werkelijke gebeurtenissen. De verschillen tussen de twee brengen onvolkomenheden in de beschrijvingen of onbegrepen fenomenen aan het licht. Daarmee kunnen we nieuwe experimenten opzetten. Zo wordt het mogelijk om op mechanistisch niveau een multicellulaire dataset te analyseren.

Door op deze manier met computersimulaties te *bouwen* wat we willen *begrijpen*, kunnen we beter de mechanismes achter erfelijke aandoeningen of kanker doorgronden. Samen met postdocs, AIO's, studenten en collega's in de experimentele biologie zetten we kleine stapjes in deze richting. Zo heb ik hier in Leiden de afgelopen drie jaar een cursus *Multischaal Mathematische Biologie* gegeven. Deze heeft deze tot nu toe vooral wiskundestudenten getrokken, alhoewel enkele moedige biologen zich al hebben gemeld. Het woord 'mathematisch' schrikt veel biologen helaas af. Dat is jammer, want u begrijpt inmiddels dat veel biologische vragen zonder wiskunde haast niet te beantwoorden zijn.

Zonder wiskunde blijft het vaak bij meten en data verzamelen. Om met Denis Noble te spreken: de wiskunde helpt ons om het organisme weer in elkaar te zetten. En dat kan. Wie weet kiezen studenten ooit voor biologie omdat er zulke mooie en leuke wiskunde bij hoort. Ik hoop het!

De wetenschapper en de duizendpoot

Geachte toehoorders, voordat ik afrond met een dankwoord, wil ik nog een hartenkreet kwijt. De fundamentele wetenschap heeft het zwaar te verduren. Ik doel op de regie die politiek Den Haag wil nemen om het onderzoek te sturen. Er zijn al negen topsectoren waarin we moeten uitblinken. Dit najaar verschijnt een Nationale Wetenschapsagenda. Hierin komen

de thema's waarop de wetenschap zich de komende jaren *moet* gaan richten.¹⁵ De overheid wil het bedrijfsleven vaker laten meebeslissen over de inhoud en richting van publiek gefinancierd wetenschappelijk onderzoek.

Natuurlijk mag je van onderzoekers een maatschappelijke en economische relevantie verlangen. Die hoop ik in deze oratie ook te hebben benoemd. Ons onderzoek draagt bij aan nieuwe gezichtspunten op kanker en erfelijke ziektes. Daar is wereldwijd wel behoorlijk wat gepuzzel en geduld voor nodig voor er nieuwe medicijnen of behandelmethoden uit voortkomen, maar daar is het werk wel op gericht.

Natuurlijk moeten wetenschappers niet in een ivoren toren hun gang gaan. Maar uit de *Wetenschapsvisie 2025* van minister Bussemaker klinkt een wel heel dwingende regie door. Ik schrik van de voortgaande bemoeienis met de inhoud. Onderzoek kan niet van bovenaf tot in dit detail worden gestuurd. Dat brengt me nog even terug op de hiërarchie van holons die volgens Arthur Koestler in veel multischaal systemen is terug te vinden. Een cel regelt zijn eigen zaakjes: genregulatie, metabolisme, deling, en krijgt van haar omgeving slechts globale instructies. Je moet er niet aan denken dat wij al onze cellen moeten vertellen hoe ze zich moeten delen en bijvoorbeeld een bloedvat moeten vormen. Zo werkt het ook niet in andere multischaal systemen. De holons gaan hun gang. Ongemerkt werken ze aan het gezamenlijk doel van het niveau daarboven.



Figuur 7. De onfortuinlijke duizendpoot.
(www.domyownpestcontrol.com)

Arthur Koestler vertelt de parabel van de duizendpoot. Men vroeg hem hoe hij dat eigenlijk deed, de ene poot precies op het juiste moment voor de andere zetten. “Ja, hoe doe ik dat eigenlijk?” vroeg de duizendpoot zich af. En prompt wist hij het niet meer, want zijn poten waren altijd hun eigen gang gegaan. Hij kon geen poot meer verzetten en stierf van de honger. Zo werkt het ook met onderzoekers, onderzoeksgroepen, instituten, universiteiten en domeinen. Elk niveau is zelfstandig, maar draagt tegelijk bij aan het grotere geheel. Laten we voorkomen dat we straks geen poot meer kunnen verzetten.

Dankwoord

Leden van het college van bestuur, medewerkers van het Mathematisch Instituut en allen die deze benoeming hebben mogelijk gemaakt, ik bedank u voor het in mij gestelde vertrouwen. In het bijzonder denk ik aan Arjen Doelman en Peter Stevenhagen. Collega's van het Centrum Wiskunde & Informatica in Amsterdam en het Mathematisch Instituut in Leiden, ik voel me thuis bij jullie. Vooral bedank ik natuurlijk mijn vroegere, huidige en toekomstige promovendi Margriet Palm, Sonja Boas, Lianne Rens, Claudiu Antonovici, Esmée Vendel en Koen Schakenraad. Jullie houden me, samen met alle postdocs en studenten, bij de les.

Mijn werk is stevig gefundeerd op het prachtige onderzoek van Paulien Hogeweg en Ben Hesper. Zij hebben me als student biologie in Utrecht enthousiast gemaakt voor een wiskundige en bioinformatische benadering van de biologie. Mijn promotor Peter Sloot heeft me samen met co-promotores Jaap Kaandorp en Alfons Hoekstra verder opgeleid tot computationeel scientist. Ons onderzoek aan groei en vorm van koralen vindt een vervolg in mijn fascinatie voor bloedvatnetwerken en andere vertakte structuren, zoals bladnerven. Die modellen vinden hun oorsprong bij mijn tijd als postdoc in de groepen van James Glazier van Indiana University Bloomington, en bij Gerrit Beemster op het VIB in Gent. Roel van Driel heeft me naar Amsterdam gehaald om de ‘core modelling group’ op te zetten van het Netherlands Consortium for Systems Biology. Ik ben jullie allemaal veel dank verschuldigd.

Lieve familie en vrienden, lieve Jan en Marlies, bedankt voor te veel om op te noemen. Lieve mam en pap: aanrømmelen met weerstandjes en lampjes, encyclopedieën, krantjes, hagedissen en ontsnapte krekels, Lego en computers, alles kon bij ons. Daarmee is alles begonnen. Lieve Bart, jij herinnert me er al bijna twintig jaar aan dat het leven dat zich *niet* in wiskunde laat vatten het allermooiste is.

Ik heb gezegd.

Noten

- 1 Ronald Plasterk (2000) *Leven uit het lab*. Amsterdam: Prometheus. 1^e druk.
- 2 http://archive.wired.com/science/discoveries/magazine/16-07/pb_theory.
- 3 Bianconi, E., Piovesan, A., Facchin, F., Beraudi, A., Casadei, R., Frabetti, F. et al. (2013). An estimation of the number of cells in the human body. *Annals of Human Biology*, 40(6), 463-471.
- 4 Milo, R. (2013). What is the total number of protein molecules per cell volume? A call to rethink some published values. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, 35(12), 1050-1055.
- 5 Koestler, Arthur (1967). *The Ghost in the Machine* (1990 reprint ed.). Penguin Group.
- 6 John Maynard Smith & Eörs Szathmáry (1995) *The Major Transitions in Evolution*. Oxford/New York/Heidelberg, W.H. Freeman, 2nd Edition.
- 7 Denis Noble (2006) *The Music of Life: Biology Beyond the Genome*. Oxford, New York: Oxford University Press. 1st edition.
- 8 Merks, R. M. H., Brodsky, S. V., Goligorsky, M. S., Newman, S. A. & Glazier, J. A. (2006). Cell elongation is key to in silico replication of in vitro vasculogenesis and subsequent remodeling. *Developmental Biology*, 289(1), 44-54.
- 9 Van Oers, R. F. M., Rens, E. G., LaValley, D. J., Reinhart-King, C. A., & Merks, R. M. H. (2014). Mechanical Cell-Matrix Feedback Explains Pairwise and Collective Endothelial Cell Behavior In Vitro. *PLoS Computational Biology*, 10(8), e1003774.
- 10 Graner, F. & Glazier, J. A. (1992). Simulation of biological cell sorting using a two-dimensional extended Potts model. *Physical Review Letters*, 69(13), 2013-2016.
- 11 Steinberg, M. (1963). Reconstruction of tissues by Dissociated Cells. *Science (New York, NY)*, 141, 401-408.
- 12 Olivier, N., Luengo-Oroz, M. A., Duloquin, L., Faure, E., Savy, T., Veilleux, I. et al. (2010). Cell Lineage Reconstruction of Early Zebrafish Embryos Using Label-Free Nonlinear Microscopy. *Science (New York, NY)*, 329(5994), 967-971.
- 13 Castro-González, C., Luengo-Oroz, M. A., Duloquin, L., Savy, T., Rizzi, B., Desnoullez, S. et al. (2014). A Digital Framework to Build, Visualize and Analyze a Gene Expression Atlas with Cellular Resolution in Zebrafish Early Embryogenesis. *PLoS Computational Biology*, 10(6), e1003670.
- 14 Marcelo, K. L., Goldie, L. C. & Hirschi, K. K. (2013). Regulation of Endothelial Cell Differentiation and Specification. *Circulation Research*, 112(9), 1272-1287.
- 15 <http://wetenschapsagenda.nl>.



- 1997 Doctoraal Biologie, Universiteit Utrecht
(scriptie: *Evolving "Metazoan" Development*,
begeleider Prof. dr. Paulien Hogeweg)
- 1998 Onderzoek aan Tokyo University
- 1999-2003 Promotieonderzoek Computational Science,
Universiteit van Amsterdam (proefschrift: *Branching
Growth in Stony Corals: a modelling approach*,
promotor Prof. dr. Peter Sloot)
- 2003-2004 Postdoc Indiana University Bloomington, Indiana,
VS
- 2005-2007 Postdoc VIB Dept. Plant Systems Biology, Gent,
België
- 2007-2008 Young Group Leader VIB Dept. Plant Systems
Biology, Gent, België
- 2008-2014 Head core modeling group of Netherlands
Consortium for Systems Biology
- Vanaf 2008 Senioronderzoeker Centrum Wiskunde &
Informatica, Amsterdam
- Vanaf 2014 Hoogleraar "Multischaal Mathematische Biologie",
Mathematisch Instituut, Universiteit Leiden

Roeland Merks, Mathematisch Instituut, Universiteit Leiden
en Centrum Wiskunde & Informatica, Amsterdam
merksrmh@math.leidenuniv.nl

Hoe beschrijft de informatie in het DNA de groei en vorm van dieren of planten? De wiskunde helpt de biologie om dit complexe biologische mechanisme te doorgronden. Nieuwe experimentele technieken hebben de laatste decennia grote hoeveelheden gegevens opgeleverd over de moleculen van het leven: *Big Data*. Maar echt begrip van de biologische mechanismen achter groei en vorm dreigt juist door *Big Data* moeilijker te worden: we dreigen het overzicht kwijt te raken.

Merks kijkt met zijn groep naar de interactie tussen de diverse schalen: de moleculen, de cellen en het weefsel. De biologische *Big Data* van de toekomst moet zich niet alleen richten op de moleculen, maar vooral ook op die andere niveaus, zoals de fysica van cellen. Over die wisselwerking gaat het vakgebied multischaal mathematische biologie. Nadat de wetenschap met succes planten en dieren steeds verder heeft ontrafeld, va er nu veel te leren door ze virtueel weer in elkaar te zetten.

Roeland Merks is hoogleraar multischaal mathematische biologie aan het Mathematisch Instituut van de Universiteit Leiden. Hij is senioronderzoeker bij het Centrum Wiskunde & Informatica (CWI) in Amsterdam en coördineert daar het thema Life Sciences. Zijn groep onderzoekt onder meer de ontwikkeling van bloedvaten, de vorming van plantenbladeren en de darmflora.



Universiteit
Leiden