

Nederlandse Organisatie
voor Wetenschappelijk
Onderzoek

99

**Voordrachten uitgesproken tijdens de uitreiking van de
SPINOZA-premies op 15 februari 2000.**

Uitgave:

Nederlandse Organisatie
voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO)
Postbus 93138
2509 AC Den Haag
tel. (070) 3440640
fax (070) 3850971
e-mail nwo@nwo.nl
internet <http://www.nwo.nl>

SPINOZA 99

Voor het vijfde achtereenvolgende jaar kende NWO in 1999 SPINOZA-premies toe.

Dit maal waren de premies bestemd voor:

prof. dr. C.W.J. Beenakker, *Theoretische natuurkunde aan de Universiteit Leiden*

prof. dr. ir. R. de Borst, *Toegepaste mechanica aan de Technische Universiteit Delft*

mw. prof. dr. E.A. Cutler, *Vergelijkende taalpsychologie aan de Katholieke Universiteit Nijmegen / Max Planck Instituut voor Psycholinguïstiek Nijmegen*

prof. dr. R.H.A. Plasterk, *Moleculaire biologie aan de Universiteit van Amsterdam / Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam; sinds onlangs directeur van het Hubrecht Laboratorium (het Nederlandse Instituut voor Ontwikkelingsbiologie, NIOB, van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, KNAW)*

De NWO/SPINOZA-premie, een eerbewijs en tegelijk een stimulans voor verder onderzoek ter waarde van drie miljoen gulden, is de hoogste wetenschappelijke onderscheiding die ons land kent.

De laureaten ontvingen hun premies op 15 februari 2000 uit handen van minister Hermans. Bij die gelegenheid boeiden zij hun gehoor met inspirerende beschouwingen over hun onderzoeksplannen.

In dit boekje zijn de teksten van deze beschouwingen afgedrukt, evenals de namen en disciplines van de dertien andere onderzoekers aan wie in de voorgaande jaren een NWO/SPINOZA-premie is ten deel gevallen.

Inhoud

Toevalsmatrixtheorie: orde in chaos

prof. dr. C.W.J. Beenakker

Het kapotgaan der dingen

prof. dr. ir. R. de Borst

Hoe het woord het oor verovert

prof. dr. E.A. Cutler

De functie van genen

prof. dr. R.H.A. Plasterk

Voorgangers



Prof. dr. C.W.J. Beenakker (1960) is hoogleraar in de Theoretische natuurkunde aan de Universiteit Leiden. Beenakker is zonder enige twijfel een van de meest getalenteerde theoretisch natuurkundigen van dit moment. Op zijn vakgebied, de mesoscopische fysica, staat hij in Nederland op eenzame hoogte en ook internationaal gezien behoort

*hij tot de absolute top. Dit jonge vakgebied beschrijft de wereld op het grensvlak van macroscopische voorwerpen, die nog met het blote oog zichtbaar zijn, en microscopische voorwerpen, die zich bevinden op het niveau van afzonderlijke atomen en moleculen. Op dit terrein was hij niet alleen een pionier; hij speelde ook een elementaire rol in de ontwikkeling van het vakgebied. Amper 24 jaar oud promoveerde hij **cum laude**, op 31-jarige leeftijd was hij een van de jongste hoogleraren ooit benoemd in de Leidse natuurkunde en tevens de eerste hoogleraar in de theorie van de mesoscopische fysica in Nederland. Voor een 39-jarige wetenschapper heeft hij een buitengewoon groot aantal wetenschappelijke analyses, uitvindingen en ontdekkingen op zijn naam staan, waaronder mesoscopie in supergeleidende metaalstructuren, kwantisering van geleiding, **edge channels** en bijdragen tot **random matrix-theorie**. Hij leverde voorts een belangrijk aandeel aan de basisbegripsvorming rond de **single electron tunneling** de Coulomb Blokkade en ruis in mesoscopische systemen en de transporttheorie van het Quantum Hall-effect en, ten slotte, aan het mathematisch-fysische inzicht op meerdere gebieden van de vastestoffysica. Beenakker vervult een brugfunctie tussen theoretische en experimentele vastestoffysici, waarvoor brede waardering bestaat.*

De grote internationale erkenning voor Beenakkers originele en breed georiënteerde werk blijkt onder meer uit het grote aantal publicaties van

*zijn hand in vooraanstaande tijdschriften (meer dan 160). Naast originele papers, schreef hij vele uitstekende **review**-artikelen. Meerdere van deze artikelen worden als trendsetters beschouwd. Zo was hij **actor intellectualis** van een omvangrijk artikel uit 1991 dat richtingbepalend is geweest voor de ontwikkeling van de mesoscopische fysica. Beenakker is een voortreffelijk spreker en wordt vaak uitgenodigd voor internationale conferenties. Hij geniet ook bekendheid vanwege zijn vermogen de fysica te populariseren.*

Vele (inter)nationale benoemingen en erbewijzen vielen Beenakker reeds ten deel: hij ontving de C.J. Kok-prijs voor zijn dissertatie, alsmede een Niels Stensen stipendium; kreeg de Shell-prijs voor de ontdekking en verklaring van kwantumeffecten in de elektrische geleiding in mesoscopische systemen; scoorde op alle fronten excellent in de VSNU-beoordeling voor natuurkunde (1996; deze beoordeling is aan slechts vier van de honderd beoordeelde groepen gegeven); verwierf vele subsidies van FOM, Philips, de EU en enige jaren geleden een PIONIER-subsidie van NWO. Beenakker excelleert niet alleen als onderzoeker maar ook als enthousiasmerend docent en begeleider van promovendi en postdocs. Zijn persoonlijke en wetenschappelijke dynamiek werkt zeer stimulerend op zijn onmiddellijke werk-omgeving. Hij is in staat zeer getalenteerde studenten en promovendi aan te trekken, die optimale kansen krijgen om zichzelf verder te ontplooiën. Buitenlandse theoretisch fysici vinden gemakkelijk hun weg naar Beenakkers onderzoeksgroep.

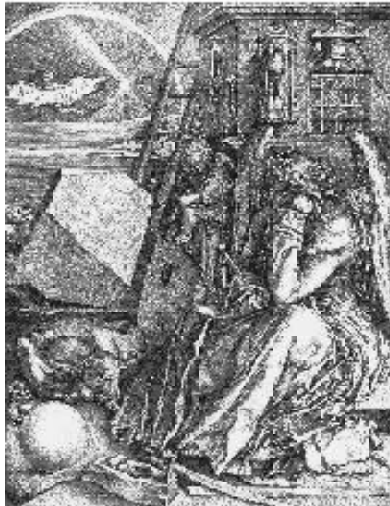
Beenakker zal zonder enige twijfel nog jaren aan de top blijven. De SPINOZA-premie zal hem in staat stellen de positie van zijn groep als wereldleider op het gebied van de theorie van de mesoscopische fysica verder te consolideren. Gezien zijn persoonlijke en wetenschappelijke dynamiek zal hij bovendien nieuwe wegen inslaan en proberen de internationale discussie over de ontwikkeling in de mesoscopische fysica naar Leiden te halen. Deze tekst is een samenvatting van de juryrapportage.

Toevalsmatrixtheorie: orde in chaos

Prof. dr. Carlo W.J. Beenakker

Magisch vierkant

Vijfhonderd jaar geleden maakte Albrecht Dürer de geestelijke wereld van wetenschap en kunst aanschouwelijk in een gravure getiteld *Melancholie* (zie figuur 1). Er valt een hoop te zien, maar vanmiddag wilde ik uw aandacht speciaal vragen voor het vierkant in de rechterbovenhoek. Misschien heeft u hier wel eens mee gepuzzeld; het heet een *magisch vierkant*, omdat de getallen in het vierkant dezelfde som hebben, of je ze nu van links naar rechts



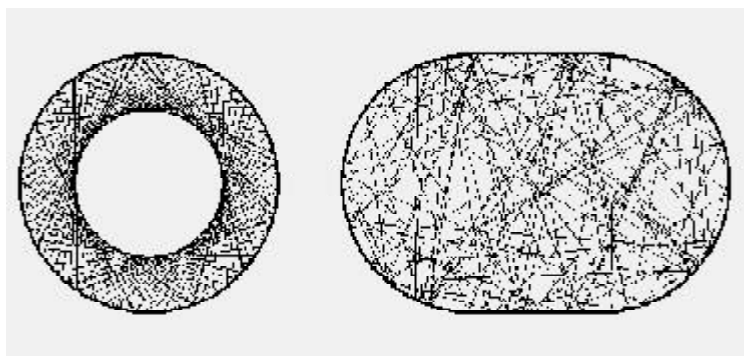
Figuur 1

optelt, van boven naar onder, of diagonaal. Zo'n vierkant met getallen noemen wiskundigen een *matrix*. De getallen in een magische matrix zijn heel speciaal gekozen. Ze staan daar niet toevallig. Stelt u zich eens voor dat u de getallen door het toeval, bijvoorbeeld door een dobbelsteen, zou laten aanwijzen. Het resultaat is ongetwijfeld geen magisch vierkant zoals bij Dürer; en toch heeft zo'n toevalsmatrix voor mij heel bijzondere, ik zou haast zeggen magische eigenschappen.

Chaotische beweging

Mijn fascinatie voor toevalsmatrices ontstond een aantal jaren geleden, in een zoektocht naar een theorie voor de chaotische beweging van elektronen. Chaos is het tegendeel van orde, dat is zo in het gewone spraakgebruik - 'je kamer is een chaos, breng 't op orde' - en ook zo in de natuurkunde. Het verschil tussen chaotische en geordende beweging is in één oogopslag te zien als je je het elektron voorstelt als een biljartbal (zie figuur 2). De beweging op een cirkelvormige biljarttafel levert een prachtig geordende figuur op; een vertrouwd gezicht voor wie wel eens met Spirograaf gespeeld heeft. Maar zie wat er gebeurt als de boven- en onderkant van de biljarttafel worden afgeplat: er ontstaat een wirwar van paden, complete chaos.

Als je er even over nadenkt is het heel verrassend. Je zou misschien gedacht hebben dat een grillige vorm noodzakelijk is voor chaotische beweging, maar niets is minder waar. Het rechterbiljart heeft nog steeds een fraaie symmetrische vorm, twee halve cirkels ver-



Figuur 2

bonden met evenwijdige rechte lijnstukken. (Het lijkt op een voetbalstadium.) Toch is elke symmetrie uit de beweging verdwenen. Wat er aan de hand is, is dat in het cirkelvormige biljart bij elke botsing met de wand zowel de grootte als de richting van de snelheid (ten opzichte van de wand) dezelfde blijft. In het stadiumvormige biljart blijft alleen de grootte dezelfde. De richting varieert

op een onvoorspelbare, chaotische wijze van de ene botsing naar de andere. Dit inzicht, dat chaos kan optreden in een omgeving die er op het eerste gezicht heel geordend uitziet, heeft onze kijk op de wereld fundamenteel veranderd. Chaos is de reden dat weersvoorspellingen niet langer dan een paar dagen vooruit kunnen kijken. Net zoals de beweging in het stadiumvormige biljart na een paar botsingen onvoorspelbaar is geworden. Het gaat hier om het optreden van chaos in macroscopische systemen. Macroscopisch, dat is de wereld om ons heen die we met het blote oog kunnen zien. Een biljarttafel in een café is een macroscopisch voorwerp.

Biljarten met elektronen

Een biljart voor elektronen is een *mesoscopisch* voorwerp. Mesoscopisch, dat is de wereld die te klein is om met het blote oog te zien maar toch niet zo klein dat je de afzonderlijke atomen en moleculen kunt onderscheiden. 'Mesos' = midden, want mesoscopisch zit midden tussen macroscopisch en microscopisch in. Het is een term die ontstaan is in de elektronische industrie, in ons land Philips, waar ik het vak heb geleerd. Mesoscopische voorwerpen hebben afmetingen tussen een duizendste en een miljoenste millimeter. Een computerchip is nu nog een macroscopisch voorwerp, maar het zal niet lang meer duren of de miniaturisatie van de elektronica zal ons in de mesoscopische wereld binnenvoeren. Mesoscopische elektrische componenten staan nog niet in de winkel, maar we kunnen ze wel bestuderen in het laboratorium.

In figuur 3 ziet u zo'n mesoscopisch voorwerp, een biljart voor elektronen, gefabriceerd in een laboratorium van de universiteit van Harvard in de Verenigde Staten. In ons land worden soortgelijke componenten bij de TU Delft gefabriceerd. Het is een simpel ontwerp: een cirkelvormig gebied (doorsnede 1/1000 mm) waar de elektronen in kunnen rondlopen en twee openingen waardoor ze het gebied kunnen verlaten. Net als in een echt biljart, verwachten we dat de beweging van de elektronen in dit cirkelvormige gebied geordend is, terwijl chaotische beweging zou moeten optreden als



Figuur 3

we de vorm veranderen in die van een stadium. Maar nu stoten we op een diepzinnig probleem: *Het elektron is geen biljartbal.*

Kwantumchaos

Nogal logisch, zult u denken, maar wat ik bedoel te zeggen is dit: Een elektron heeft geen precieze baan, zoals een biljartbal, maar kan op meerdere plaatsen tegelijkertijd zijn, zoals het licht van een kaars. Dit is een van de grootste ontdekkingen van de twintigste eeuw, dat de wetten van de klassieke mechanica (de wetten van Newton, die de baan van een biljartbal beschrijven) op hele kleine afstanden vervangen moeten worden door de wetten van de kwantummechanica.

In de kwantummechanica volgen deeltjes geen banen, maar verspreiden zich als golven. Van een golf kun je niet zeggen: hij is hier of daar, een golf is overal. Zo brengt het biljart voor elektronen ons tot de fundamentele vraag, wat de betekenis is van het begrip chaos in de kwantummechanica. Kun je nog wel onderscheid maken tussen chaotische en geordende beweging als je geen paden meer kunt tekenen? Het was deze zoektocht naar de kwantumchaos die mij bracht tot de toevalsmatrices en hun magische eigenschappen.

De matrix waar het hier over gaat, bevat in het eenvoudigste geval vier getallen:

| | |
|---|----|
| r | t |
| t | r' |

De naam van dit vierkant is de verstrooiingsmatrix. De getallen r en r' geven de kans aan dat het elektron door dezelfde opening het biljart verlaat als waardoor het binnenkwam. (Er zijn twee openingen, dus twee getallen.) Dit zijn de reflectiekansen. Het getal t geeft de kans aan dat het elektron via de ene opening het biljart binnenkomt en via de andere opening vertrekt. Dit is de transmissiekans. De getallen in de verstrooiingsmatrix zijn complexe getallen, die zowel informatie bevatten over de amplitude van de elektrongolf als over de fase. (De wortel uit -1 is een voorbeeld van een complex getal.) De kans is een gewoon getal tussen 0 en 1 dat je kunt vinden door het kwadraat te nemen van de absolute waarde van het complexe getal. Niet alle complexe getallen kunnen voorkomen in de verstrooiingsmatrix. Omdat het elektron òf door de ene òf door de andere opening moet vertrekken, zullen de kansen langs een rij of een kolom moeten optellen tot 1 . Oftewel, reflectie- en transmissiekans zijn samen gelijk aan 1 . We zeggen dat de verstrooiingsmatrix een unitaire matrix is. Het lijkt op een magisch vierkant, maar dan met complexe getallen in plaats van hele getallen. (Er is nog een verschil met een magisch vierkant: de som van de diagonalen in een unitaire matrix ligt niet vast. In plaats daarvan geldt dat elk paar rijen of kolommen, opgevat als vectoren, loodrecht op elkaar moet staan.)

Het ei van Columbus

De precieze waarde van de reflectie- en transmissiekansen hangt af van de precieze vorm en grootte van het biljart. In het laboratorium heb je die vorm en grootte niet precies onder controle en ben je dus eigenlijk vooral geïnteresseerd in de statistische verdeling van die

kansen. Wat is de vaakst voorkomende waarde van de transmissiekans in een chaotisch biljart? Daar kan de toevalsmatrixtheorie een heel precies antwoord op geven. We beschrijven een chaotisch biljart door de getallen in de verstrooiingsmatrix volledig toevallig te kiezen - als het maar een unitaire matrix blijft. Dat is het ei van Columbus: een beschrijving van chaos die niet uitgaat van beweging langs paden. Net zoals dat beroemde ei, is het een heel eenvoudige oplossing, maar de gevolgen zijn onverwacht. Je zou misschien vermoeden dat de vaakst voorkomende waarde van de transmissiekans $\frac{1}{2}$ is. Het lijkt immers op het gooien van kruis of munt: ofwel het elektron keert terug door de opening waardoor hij is binnengekomen, ofwel hij gaat weg door de andere opening, en voor wanordelijke paden zou je een kans $\frac{1}{2}$ voor elk van beide gebeurtenissen verwachten. Maar dit vermoeden is onjuist: de vaakst voorkomende waarde van de transmissiekans is 0 en niet $\frac{1}{2}$. Om precies te zijn, de statistische verdeling van de transmissiekans is omgekeerd evenredig met de wortel uit de transmissiekans, dus gepiekt rond transmissiekans nul. Deze verrassende voorspelling van de toevalsmatrixtheorie is inmiddels door experimenten geverifieerd.

Lokalisatie

Kennelijk is chaos voor een elektron iets anders dan voor een biljartbal. Het elektron herinnert zich langs welke opening hij het biljart is binnengekomen en keert met hoge waarschijnlijkheid naar dezelfde opening terug, zelfs al lijkt de beweging in het biljart volledig onvoorspelbaar. Stel je eens voor dat het elektron in plaats van in een biljart op een roulettewiel zou bewegen. Hij vertrekt van geluksgetal 7, het wiel draait, hij springt op een chaotische manier van het ene nummer naar het andere, *riens ne va plus*, het wiel komt tot rust, en zie: het elektron is weer terug op geluksgetal 7. Zo wonderlijk is de kwantummechanica. De term die natuurkundigen voor dit gedrag gebruiken is 'lokalisatie'. Lokalisatie wil zeggen dat het elektron met hoge waarschijnlijkheid terugkeert naar zijn vertrekpunt, dus gelokaliseerd is rond zijn vertrekpunt. Lokalisatie

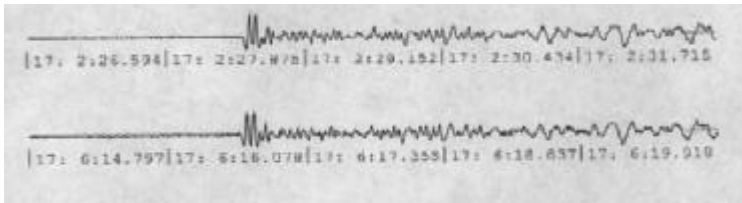
is een gevolg van het golfkarakter van het elektron. De golven versterken elkaar rond het vertrekpunt, maar daarbuiten doven ze elkaar uit, zoals licht plus licht gelijk kan zijn aan donker. Omdat lokalisatie een golfverschijnsel is, zouden ook andere golven het moeten vertonen. Lichtgolven, bijvoorbeeld, of geluidsgolven. De theorie van chaos en lokalisatie is in deze bredere context nog onontwikkeld. Ik zie toevalsmatrices als een instrument bij uitstek om tot een universele theorie van chaotische golven te komen, en wil de SPINOZA-premie aanwenden om dit doel te bereiken.

Twee projecten

Om een wat concreter inzicht te geven in mijn plannen, wil ik twee nieuwe projecten omschrijven die ik in mijn groep in Leiden heb gestart. Allereerst de chaotische laser. Een laser is een heel intense lichtbron. Elke compactdiscspeler bevat een laser. Het licht in een laser zit gevangen tussen twee spiegels. Daartussen treedt versterking op en omdat het licht slechts moeilijk kan ontsnappen, kan de intensiteit bijzonder groot worden. Vanwege die spiegels is een laser een vrij kwetsbaar instrument. Zou het niet fantastisch zijn als je het licht kon vangen door gebruik te maken van lokalisatie? Voor lokalisatie heb je geen spiegels nodig, maar hoe je alleen te zorgen dat het licht op een chaotische manier verstrooid wordt. *Laser paint*, zo noemt men zo'n chaotische laser, omdat je je kunt voorstellen dat je zo'n laser in een potje stopt en dan als verf aanbrengt. De eerste laboratoriumproeven zijn het afgelopen jaar gepubliceerd. De 'verf' waarin de laserwerking is aangetoond is ontwikkeld aan de Universiteit van Amsterdam. Het is het eerste systeem waarin lokalisatie van licht is aangetoond. Wat een uitdaging om tot een theoretische beschrijving te komen van zo'n chaotische laser!

Het tweede project betreft de chaotische verstrooiing van aardbevingen. Aardbevingen, dat zijn elastische golven in de aardkorst. Het staartje van de aardbeving wordt verstrooid door allerlei onregelmatigheden in het gesteente. (Seismologen noemen dit staartje de *'coda'* van de aardbeving, alsof het om een muzikale compositie gaat.) Het lijkt op ruis, maar dat is het beslist niet. In figuur 4 (afkomstig van

mijn Utrechtse collega Roel Snieder) ziet u een seismogram van twee opeenvolgende aardbevingen, op dezelfde plaats geregistreerd met een tussenpoos van enkele minuten. U ziet dat de trillingen zich heel precies herhalen. Het ziet er heel ongeordend, chaotisch uit. Welke informatie kunnen we hieruit halen? Dat is de uitdaging van dit project.



Figuur 4

Think different

In beide projecten voel ik me ietwat een buitenbeentje, want ik ben noch een laserfysicus noch een seismoloog. Toevalsmatrixtheorie is ook bij uitstek het gereedschap van de buitenstaander. Dat was al zo bij de eerste toepassing, vijftig jaar geleden, toen Eugene Wigner inzag hoe hij experimenten uit de kernfysica kon verklaren door een vierkant te vullen met toevallig gekozen getallen. Wigner was geen expert in de gangbare modellen van de atoomkern. Als buitenstaander kwam hij tot een onverwachte oplossing, een 'ei van Columbus'. Wigner zou zich vast aangesproken hebben gevoeld door een poster die hangt in mijn werkkamer op het Instituut-Lorentz. Het is een poster van een recente reclamecampagne voor Apple computers. 'Think different' staat er op de poster. Ik denk dat de onafhankelijke denker Benedictus de Spinoza zich hier ook in herkend zou hebben. Moge de SPINOZA-premie voor mij in deze zin een bron van inspiratie zijn.

Prof. dr. ir. R. de Borst (1958) is hoogleraar in de Toegepaste mechanica aan de Technische Universiteit Delft. De Borst is een onderzoeker van wereldformaat, die op briljante wijze wiskundige modellering combineert met fysische beschrijvingen van continue modellen. Hij is internationaal toonaangevend in zijn vakgebied en vervult een voortrekkersrol in de Europese school in het onderzoek van de breukmechanica. Met zijn wetenschappelijke doorbraken heeft hij de Nederlandse civiele techniek wereldwijd een vooraanstaande positie gegeven. Voorts is hij een expert in numerieke doorrekening en mede-ontwerper van het wereldwijd gebruikte DIANA-pakket. Zijn belangrijkste bijdragen aan de (internationale) ontwikkeling van zijn vakgebied betreffen 'wrijving' in materialen, in het bijzonder de lokalisatie van scheurvorming en de voortplanting daarvan. Zijn onderzoekswerk heeft een grote praktische betekenis: instabiliteiten in grondmassa's, scheurvorming in gelamineerde materialen, zoals betonconstructies, gewenste breukvormingen in oliehoudende steensoorten, stabiliteit van scheve boorgaten, stabiliteit van tunnels in ondergrondse, stochastisch inhomogene lagen. Typerend voor De Borst is dat hij zich niet beperkt tot de uitbreiding van het theoretische inzicht, maar tevens bijdraagt aan de vertaling naar praktijkvoorschriften.

Reeds op dertigjarige leeftijd werd De Borst benoemd tot hoogleraar. Hij heeft een indrukwekkende internationale reputatie opgebouwd en bijzonder veel bijdragen geleverd aan het consolideren van zijn kennis in meer dan honderd wetenschappelijke artikelen, meer dan 160 symposium- en congresbijdragen en vele rapporten. Diverse (internationale) eerbewijzen vielen hem ten deel: in december 1996 ontving hij de Max Planck Research Award for International Co-operation van de Von Humboldt Stiftung; in juni 1998 werd hem de Computational Mechanics Award toegekend door de International Association of Computational Mechanics. Hij ontving diverse prijzen van de International Association for Computer Methods and Advances in Geomechanics. TNO benoemde hem in 1990 tot Senior Research Fellow. Daarnaast is De Borst lid van een aantal redactieraden van gerenommeerde internationale tijdschriften en is hij een van de hoofdredacteurs van een nieuw internationaal tijdschrift. Hij is voorzitter dan wel lid van vooraanstaande wetenschappelijke commissies en recent benoemd tot President van de International Association of Fracture Mechanics of Concrete Structures. Ook is hij als gasthoogleraar verbonden geweest aan universiteiten en onderzoeksinstituten in Amerika, Duitsland, Frankrijk, Italië Spanje en Japan. De VSNU heeft in haar onderzoeksvisite van de technische bouw- en constructiewetenschappen (1997) zijn onderzoeksprogramma op alle fronten als excellent beoordeeld.

De Borst is een stimulerend en inspirerend hoogleraar met een grote aantrekkingskracht op jonge onderzoekers uit binnen- en buitenland. Zijn onderzoeksgroep in Delft bestaat momenteel uit twaalf promovendi en op de Technische Universiteit Eindhoven voltooiden drie promovendi onder zijn leiding hun proefschrift. Tot dusverre heeft hij reeds twintig promovendi opgeleid. Daarnaast heeft hij verscheidene jonge postdocs en buitenlandse senioronderzoekers aan zijn onderzoeksgroep weten te binden.

De baanbrekende kwaliteit van het werk van De Borst zal zich naar verwachting nog vele jaren verder ontwikkelen. De SPINOZA-premie stelt

deze productieve 41-jarige laureaat in staat het mechanica-onderzoek op voldoende grote schaal binnen het Koiter-instituut voort te zetten en daarbij nieuwe onderzoekslijnen te ontwikkelen. De wetenschappelijke en technologische uitdaging zal met name liggen in het vertalen van zijn numerieke modelleringsexperimenten op microschaal naar de mechanische eigenschappen op macroschaal.

Deze tekst is een samenvatting van de jury-rapportage.



Het kapotgaan der dingen

Prof. dr. ir. René de Borst

Inleiding

Al sinds onheuglijke tijden hebben mensen constructies gebouwd, van holen en hutten in prehistorische tijden tot mammoettankers en superjumbo's in de huidige tijd. Tot voor kort is hierbij voornamelijk van empirie uitgegaan. Van vader op zoon en van meester op leerling werd de ambachtelijke kennis overgedragen om constructies te maken die heel bleven, dat wil zeggen: onder de omstandigheden waaronder ze gebruikt werden bleven functioneren en niet in elkaar stortten. Problemen traden vaak op als nieuwe constructies werden gebouwd, of bestaande constructies op een grotere schaal werden gebouwd, bijvoorbeeld een groter of een nieuw type schip, of een grotere kathedraal. Dan moest op gevoel worden geconstrueerd, hetgeen vrij regelmatig aanleiding gaf tot ongelukken en instortingen. Echter, ook heden ten dage, nu we over behoorlijk geavan-

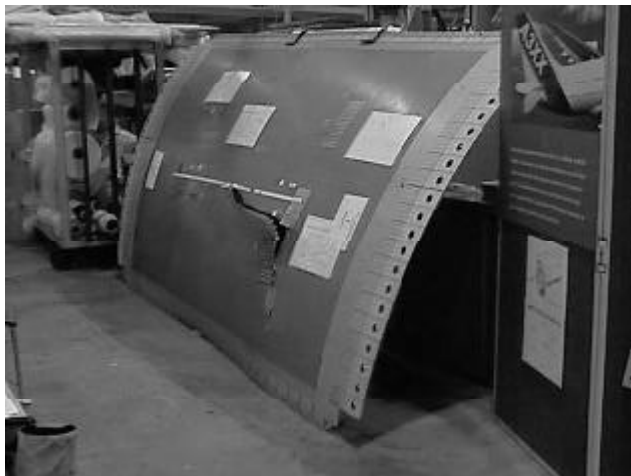


Figuur 1: Brugpijler die bij de aardbeving in 1995 bij Kobe is kapot gegaan

ceerde berekeningsmethoden beschikken, gebeuren er nog regelmatig ongelukken, bijvoorbeeld bij calamiteiten als aardbevingen (figuur 1), bij het gebruik van constructies langer dan de oorspronkelijk geplande gebruiksduur (figuur 2), of bij incidentele over-



Figuur 2: Vliegtuig waarvan bij gebruik langer dan de oorspronkelijk geplande levensduur een deel van de romp is afgescheurd



Figuur 3: Scheur in een paneel van een vliegtuig dat in het laboratorium op overdruk is belast

belastingen, zoals bijvoorbeeld de scheur in een paneel van een vliegtuigromp (figuur 3).

Mechanica

In de zeventiende eeuw werd de basis gelegd voor moderne, wetenschappelijk gefundeerde berekeningsmethoden. Enerzijds hebben geleerden als Newton, Leibniz en Galilei de basis gelegd voor de mechanica, de leer van beweging en evenwicht. Anderzijds is onder andere door het werk van Hooke de basis voor de technische materiaalkunde gelegd met zijn experimenten waarin hij de elasticiteit van materialen benoemde. Hij ontdekte dat als je een stalen veer indrukte, de hiervoor benodigde kracht recht evenredig was met de indrukking. Deze waarneming, hoe simpel en ogenschijnlijk evident, heeft samen met de Newtoniaanse mechanicawetten, de basis gelegd voor de moderne technische mechanica.

De eerste theoretische verhandelingen zijn voornamelijk ontstaan in de Franse school, door mensen als Cauchy, Navier, Poisson en Lagrange gedurende de eerste helft van de negentiende eeuw. Zij hebben de elasticiteitstheorie ontwikkeld, waarin de bewegingswetten van Newton en de elasticiteit zoals die door Hooke was geformuleerd, verenigd zijn. Deze theorie voorspelt de verplaatsingen en de vervormingen die in een constructie optreden als er op die constructie krachten worden uitgeoefend. Een beperking van deze theorie is dat de krachten zo klein zijn dat er geen schade optreedt, zoals bijvoorbeeld kleine scheurtjes, of groei van altijd in elk materiaal aanwezige onvolkomenheden. Om precies te zijn, de elasticiteitstheorie gaat ervan uit dat alle vervormingen reversibel, oftewel omkeerbaar zijn. Bij wegnemen van de belasting resteren er dus geen vervormingen en is de stijfheid nog geheel intact. Dit beperkt de toepasbaarheid van de theorie derhalve tot het berekenen van verplaatsingen en vervormingen in het gebruiksstadium, maar voorspellingen over het bezwijkgedrag kunnen niet worden gedaan. Een andere drempel was de onmogelijkheid om de vergelijkingen die in de algemene driedimensionale elasticiteitstheorie ontstaan, voor willekeurige constructievormen met de hand op te lossen.

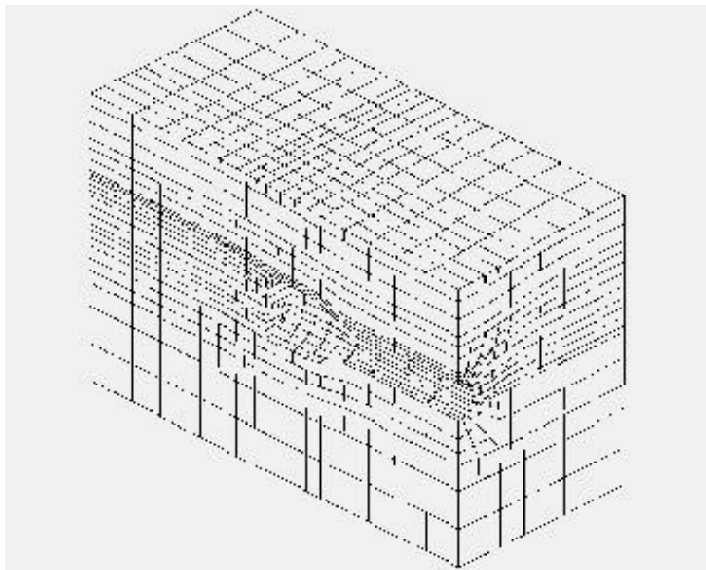
Theorieën waarmee wel blijvende vervormingen kunnen worden berekend, zijn de plasticiteitstheorie, de breukmechanica en de schademechanica. De plasticiteitstheorie, die in de eerste helft van deze eeuw zijn oorsprong vindt, is gebaseerd op het idee dat de vervormingen in kristallijne materialen zoals metalen veroorzaakt worden door twee mechanismen: het verplaatsen van de moleculen ten opzichte van elkaar - een reversibel proces - en het zich uitbreiden van dislocaties - onregelmatigheden in de kristalstructuur. Dit laatste is een niet-lineair, irreversibel proces. De breukmechanica is rond de Tweede Wereldoorlog opgekomen, toen men in overhaast gebouwde vrachtschepen snelle scheurgroei waarnam. De breukmechanica doet uitspraken over hoe snel een bepaalde scheur bij een bepaalde belasting zal verder groeien. Het materiaal rondom de scheur wordt gemodelleerd als een elastisch of een plastisch materiaal. De schademechanica, ten slotte, is een meer recente loot van de vastestofmechanica. Deze theorie gaat net als de elasticiteits- en de plasticiteitstheorie uit van een continue beschrijving van de materie, dat wil zeggen dat we niet afzonderlijke moleculen beschouwen, maar uitgesmeerde materiaaleigenschappen die karakteristiek zijn voor een bepaald (klein) volume. Groei van poriën, microscheurtjes of andere imperfecties in het materiaal wordt beschreven met behulp van een toestandsparameter die continu varieert over de beschouwde constructie, en irreversibel groeit naarmate de schade (poriën, microscheurtjes, enzovoort) toeneemt.

Numerieke methoden

In het bovenstaande is bij de introductie van de elasticiteitstheorie reeds aangestipt dat het onmogelijk is om de (partiële differentiaal)vergelijkingen die in deze theorie geformuleerd worden, op te lossen voor willekeurige constructievormen. Nu is de elasticiteitstheorie een relatief eenvoudige theorie. Met name het verband tussen vervormingen en spanningen, de zogenaamde constitutieve relatie, is eenvoudig en kan vaak met een lineair verband beschreven worden, zoals Hooke in zijn experimenten op veren reeds waarnam. Theorieën als de plasticiteitstheorie en de

schademechanica zijn in hun meest eenvoudige vorm reeds sterk niet-lineair, en de resulterende (partiële differentiaal)vergelijkingen zijn dat derhalve ook. Het met de hand oplossen van deze vergelijkingen is onmogelijk behoudens voor enige zeer simpele geometrieën.

De komst van de computer heeft het toepassen van numerieke benaderingsmethoden praktisch uitvoerbaar gemaakt. Eindigedifferentiemethoden, randintegralen en eindige-elementenmethoden zijn gemeengoed geworden. Sterk gestimuleerd door het Amerikaanse ruimtevaartprogramma in de jaren zestig heeft met name de eindige-elementenmethode grote opgang gemaakt. In deze benaderingsmethode voor partiële differentiaalvergelijkingen wordt het domein van de constructie opgedeeld in een aantal elementjes met een eindige afmeting, zie bijvoorbeeld figuur 4. In elk van deze elementjes wordt de oplossing benaderd met een relatief eenvoudige functie. Vervolgens wordt de waarde van deze functies in een aantal



Figuur 4: Voorbeeld van een eindige-elementenverdeling van de grondlagen rondom de tunnelbuis van de Tweede Heinenoordtunnel (uit: promotiewerk A.E. Groen)

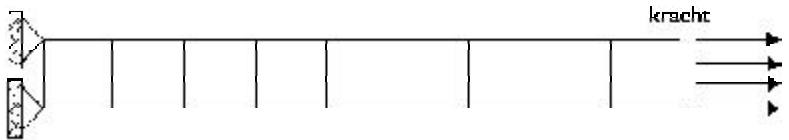
karacteristieke punten op de grenzen en in het inwendige van deze elementen zo gekozen dat globaal over het gehele domein zo goed mogelijk aan de differentiaalvergelijking en de bijbehorende randvoorwaarden wordt voldaan. Een van de grote voordelen van de elementenmethode is de universaliteit ervan: toepassingsgebieden zijn alle waar fysische processen door differentiaalvergelijkingen beschreven worden. Voorts is de flexibiliteit groot: de vorm van het domein is geheel willekeurig.

Interessant is dat de eenvoudige basisstructuur van de elementenmethode ook de oplossing toelaat van niet-lineaire problemen. Na discretisatie resulteert weliswaar niet langer een lineair stelsel algebraïsche vergelijkingen, doch een niet-lineair stelsel, maar dit is met iteratieve methoden in principe op te lossen. Dit impliceert dat relatief gecompliceerde materiaalmodellen, bijvoorbeeld gebaseerd op de plasticiteitstheorie of de schademechanica zonder al te grote problemen in numerieke benaderingsmodellen geïmplementeerd kunnen worden.

Uitbreidingen en beperkingen

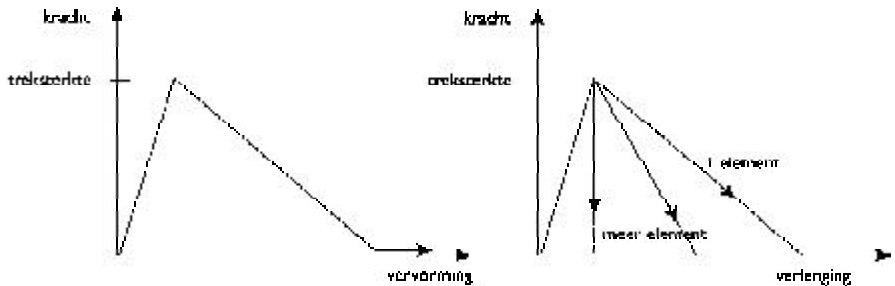
Na de snelle ontwikkeling van de eindige-elementenmethode voor lineair materiaalgedrag in de jaren zestig en begin zeventig is men vanaf ongeveer 1975 voorzichtig begonnen om plasticiteitsmodellen in te bouwen in numerieke simulatiepakketten, later gevolgd door schademodelen. Aan het eind van de jaren tachtig was wel bekend hoe men dit op een efficiënte en robuuste manier moest doen. Maar het bleek dat de uitbreiding die men toen ondernam, namelijk het simuleren van het bezwijkgedrag van materialen en constructies - waar men zich daarvoor geconcentreerd had op de vervormingen en krachten in het gebruiksstadium, zeg 50 procent, maar op zijn hoogst 75 procent van de bezwijklast - tot bizarre uitkomsten leidde in numerieke simulaties. Een voorbeeld hiervan is het feit dat de klassieke mechanicamodellen die men gebruikte, voorspelden dat bij verfijning van de discretisering, bezwijking optrad zonder energiedissipatie. In het begin weet men deze tekortkoming aan fouten in de formulering van het numerieke schema. Bij nadere

beschouwing bleken de numerieke modellen precies het mathematische probleem op te lossen. Echter, de mathematische formulering van het randvoorwaardeprobleem dekte bij het punt van bezwijken en ook gedurende het traject erna, niet langer de fysische werkelijkheid.



Figuur 5: Eenvoudige staaf die belast is door een trekkracht en die opgedeeld is in een aantal eindige elementen

Een en ander is aanschouwelijk te maken door het eenvoudige voorbeeld van een trekstaaf, zie figuur 5. We nemen aan dat het materiaalgedrag in elk elementje het eenvoudige verband vertoont dat links in figuur 6 is gegeven.



Figuur 6: Links: verband tussen kracht en vervorming in elk elementje, rechts: verband tussen de kracht en de verlenging van de totale staaf

Dit is een vereenvoudiging van de werkelijkheid, maar geeft toch een aantal essentiële kenmerken van het gedrag van veel materialen goed weer. Vervolgens nemen we aan dat, zoals altijd in de fysische realiteit zal voorkomen, de treksterkte, dat wil zeggen de maximale kracht die op een elementje kan worden uitgeoefend, in een van de elementjes een fractie lager is dan in de andere elementjes. We brengen dus een imperfectie in de constructie aan. Zodra de kracht de treksterkte in het zwakste elementje heeft overschreden, zal dit bezwijken, en de dalende tak in het linkerdeel van figuur 6 volgen. In de andere elementjes is de treksterkte echter niet overschreden. Toch moet vanwege evenwicht van de staaf de kracht in alle elementjes gelijk zijn. Als het krachtvervormingsverloop in het zwakke elementje dus de dalende tak afloopt, dan moet de kracht in de overige elementjes daar ook dalen. Dit betekent dat het materiaal op de oorspronkelijke tak terugloopt, en dat in die elementjes de vervorming dus minder wordt. Inderdaad, naarmate het aantal elementen groter wordt, is het aandeel van het zwakke element in de totale verlenging van de staaf kleiner, en is dus de totale verlenging kleiner. In het limietgeval van een oneindig aantal elementen is de invloed van het zwakke element op de totale verlenging van de staaf nul geworden en is het gedrag van de staaf na het bereiken van de treksterkte in het zwakke element precies dat van ervoor. De oppervlakte onder de curve is dus nul en hier zit het probleem. Deze oppervlakte kan fysisch geïnterpreteerd worden als de gedissipeerde energie tijdens het breukproces, en breuk zonder energiedissipatie kan niet.

Er zijn allerlei oplossingen voorgesteld om dit probleem te verhelpen. Vanuit een wiskundig standpunt is een uitstekende oplossing om hogere-ordeterminen toe te voegen, en inderdaad, toevoeging van gradiënten in de ruimte of de tijd blijkt tot wiskundig goedgestelde problemen te leiden, waarbij essentiële fysische vereisten als een correcte energiedissipatie goed voorspeld worden.

Twee problemen traden nu op. Ten eerste was er de onmogelijkheid om met in de technische wetenschappen traditionele proeven als trek- en drukproeven op elementaire stukjes materiaal alle parame-

ters voor het materiaalmodel te bepalen. De nieuwe, hogere-orde termen vereisen additionele materiaalparameters, en deze zijn niet uit de gebruikelijke proeven te bepalen. Moderne optische experimentele technieken hebben hier uitkomst geboden. Hiermee zijn de verplaatsingen, en dus ook de vervormingen te meten in de zone waar schade groeit, en via een zorgvuldige vergelijking van numerieke en experimentele resultaten kunnen via semi-inverse technieken de relevante parameters worden bepaald.

Een nog slechts zeer beperkt opgelost probleem is de fysische motivatie van de extra termen in de materiaalbeschrijving. Hier is de uitdaging om uitgaande van relatief eenvoudige, fysisch goed-gemotiveerde modellen op microniveau, bijvoorbeeld op het niveau van kristalroosters in metalen, individuele ketens in polymeren, of grindkorrels en cementpasta in beton, via diverse homogenisatieslagen constitutieve relaties af te leiden op een steeds grotere lengteschaal, dat wil zeggen, voor een steeds groter representatief volume. Uit dit proces moeten dan op een natuurlijke wijze de additionele termen komen, die tot op heden fenomenologisch gepostuleerd zijn en slechts op macroscopisch niveau geverifieerd zijn.

Besluit

Het (numeriek) voorspellen van het bezwijken van materialen is een fascinerend onderzoeksterrein, dat een geïntegreerde aanpak behoeft van numeriek onderzoek en van de toepassing van geavanceerde experimentele technieken. Deze integratie is onontbeerlijk om op de diverse lengteschalen te komen tot een realistische beschrijving van de fysische verschijnselen en een adequate bepaling van de relevante materiaalparameters. Indien men deze overbrugging van lengteschalen succesvol kan beschrijven, opent men ook de weg tot zogenoemde *materials engineering*, waarbij men, uitgaande van elementaire materiaaleigenschappen van de constituenten, door numerieke simulaties een optimaal composietmateriaal kan ontwikkelen.

De numerieke berekeningen die hierbij nodig zijn, vergen zeer veel computertijd, die op klassieke computers met slechts één processor vaak veel te lang duren; dagen, weken of zelfs wel maanden.

Meerdere berekeningen doen, bijvoorbeeld om de inherente inhomogeniteit en de in de realiteit willekeurig verdeelde sterkte en taaiheid van materialen in beschouwing te nemen¹ is dan al helemaal niet aan de orde. Het is een illusie om te denken dat computers ooit zo snel zullen worden dat dit allemaal wel kan. Er zijn namelijk technische en wetenschappelijke grenzen aan de maximale snelheid.

De oplossing ligt in het gebruiken van meerdere processoren in een computer, of het parallel gebruik van een aantal pc's of werkstations, die immers tegenwoordig al via netwerken met elkaar verbonden zijn. De beschikbare numerieke programma's zijn voor deze zogenaamde *parallel processing* echter niet goed geschikt. Een gedeelte van de SPINOZA-premie zal derhalve gebruikt worden om prototype software die de afgelopen jaren in mijn onderzoeksgroep is ontworpen en die wél uitermate geschikt is voor parallele computers, verder te ontwikkelen voor het gebruik in een onderzoeksomgeving ten behoeve van het grootschalig rekenen aan materialen, constructies en de interactie hiervan met stromingen.

Met behulp van deze geavanceerde software kunnen simulaties worden verricht op een fijner niveau, die vervolgens kunnen worden vergeleken met gedetailleerde proeven, bijvoorbeeld met behulp van elektronenmicroscopie of tomodensitometrie. Waar in het verleden veel aandacht is besteed aan gecementeerde composietmaterialen als beton, zal nu in steeds sterkere mate de nadruk komen te liggen op polymeergebaseerde composieten en op vezelmetaallaminaten. Een voorbeeld van de laatstgenoemde klasse van materialen is GLARE, een aan de Technische Universiteit Delft ontwikkeld composietmateriaal met afwisselend lagen van aluminium en glasvezelversterkt epoxy, dat een sterke kandidaat is om te worden toegepast in de romp van de momenteel in ontwikkeling zijnde superjumbo A3XX van Airbus. Met name een probleem als duurzaamheid zal aangevat worden. Hierbij spelen zowel mechanische als fysisch-chemische

belastingen een rol - denk aan vocht, temperatuur en ionenindringing. De simulaties zullen al deze effecten gelijktijdig in rekening moeten brengen.

De ontwikkeling en het beschikbaar komen van geavanceerde composieten als GLARE maken het voorts mogelijk om te gaan nadenken over zogenoemde *smart structures*. Een voorbeeld hiervan zijn dunne structuren (vleugels, rotorbladen), die afhankelijk van de snelheid anders vervormen en wel zodanig, dat de lift - de opwaartse druk - voor een gegeven snelheid zo groot mogelijk is. Het zal duidelijk zijn dat hiervoor goede modellen voor het composietmateriaal noodzakelijk zijn, maar meer nog goede en efficiënte modellen voor de stroming om de structuur, alsmede voor de grenslaag tussen structuur en stroming.

Ook dit is een bijzonder uitdagend onderzoeksveld, waar een gedeelte van de NWO/SPINOZA-premie zal worden ingezet. En ook dit is, als we denken aan volledige driedimensionale, tijdsafhankelijke berekeningen, een heel tijdrovend proces, waar de verder te ontwikkelen geavanceerde software-omgeving grote diensten zal bewijzen.

¹ Of de fysische realiteit in werkelijkheid een stochastisch karakter heeft, danwel dat het gebruik van modellen met een stochastisch karakter een kunstgreep is om de hiaten in onze kennis te compenseren, zoals Spinoza beweert in Deel I van zijn *Ethica*: 'Niets in de natuur heeft een toevalskarakter dingen lijken slechts een toevalskarakter te hebben vanwege de onvolledigheid van onze kennis', laat ik hier in het midden.

Mw. prof. dr. E.A. Cutler

(1945) is hoogleraar in de *Vergelijkende taalpsychologie* aan de *Katholieke Universiteit Nijmegen* en directeur van het *Max Planck Instituut voor Psycholinguïstiek* te Nijmegen. Cutler behoort tot de absolute wereldtop van haar vakgebied. Ze speelt een toonaangevende rol in de ontrafeling van de menselijke mechanismen van de spraakherkenning en -productie, en in de rol van klank bij de waarneming van woorden. Al het moderne woordsegmenteringsonderzoek op het gebied van de spraakperceptie gaat terug op de oorspronkelijke ontdekkingen van



Cutler en haar collega's. De onderzoeksresultaten van deze zeer productieve en creatieve wetenschapper hebben niet alleen een wezenlijk nieuw licht geworpen op de biologische determinanten van menselijke spraakwaarneming, ze zijn ook met profijt geïmplementeerd in automatische spraakherkenningsystemen en in woordherkenningsmodellen (het Shortlist-model). Haar analyse van versprekingen en onderzoek naar accentuering toonden bijvoorbeeld aan dat het mentale productielexicon niet alleen naar woordbetekenissen is georganiseerd, maar ook naar klankvorm en morfologische structuur. Ten aanzien van de spraakherkenning ontdekte zij dat spraaksegmenteringsmechanismen taalspecifiek zijn en niet universeel, zoals biologisch georiënteerde psychologen altijd hadden verondersteld. Ook bleek uit haar onderzoek dat - in alle talen - luisteraars kapitaliseren op de specifieke ritmische structuur van hun taal (nadruk-, syllabe- of moragebaseerd). Met haar team ontdekte zij verder dat taalspecifieke segmenteringsstrategieën al in het eerste levensjaar worden verworven, dus vóór de ontwikkeling van betekenisvolle woordherkenning.

De vooraanstaande rol die de in Australië (Armadale) geboren Cutler speelt in de wereld van haar vakgebied blijkt uit haar indrukwekkende publicatielijst: 81, veelal omvangrijke, artikelen in internationaal toonaangevende tijdschriften. Twee jaar geleden verzorgde zij op verzoek van het

belangrijke tijdschrift **Language and Speech** een zestig pagina's tellend **review** van de literatuur over prosodieperceptie. Daarnaast leverde zij vele publicaties in internationale congresproceedings, alsmede bijna vijftig hoofdstukken in boeken. Haar eigen boek **Slips of the Tongue and Language Production** is een nog steeds veel geciteerde kernpublicatie. De belangstelling voor haar werk beperkt zich niet tot de wetenschappelijke wereld van haar vakgebied. Onder andere de Amerikaanse televisiezender CNN heeft haar werk met betrekking tot taalherkenning van baby's naar voren gebracht en besproken.

Cutler werd geroemd met vele eerbewijzen en lidmaatschappen: zij is lid van redacties van zes internationale toptijdschriften en van adviesraden van drie andere. Ook was en is ze bestuurslid van belangrijke internationale wetenschappelijke organisaties en ontving zij de Cognitive Psychology Award van de British Psychology Society. In 1993 is ze benoemd tot Wissenschaftliches Mitglied van de Max Planck Gesellschaft en haar benoeming als tweede vrouwelijke directeur binnen deze organisatie is een uitzonderlijke erkenning voor een niet-Duitse onderzoeker. Zij is bovendien een van de meest geciteerde psychologen in Nederland. Zij ontving de toekenning van een Human Frontiers Programme, dat - bij hoge uitzondering - ook in de tweede ronde werd toegekend. Jaarlijks wordt zij overspoeld met verzoeken voor **keynote lectures en invited papers**. Zij bekleedt diverse gastdocentschappen aan Europese en Amerikaanse universiteiten en levert bijdragen aan internationale zomerscholen in Amerika en Europa.

Naast een uitmuntende wetenschappelijke staat van dienst heeft Cutler een grote aantrekkingskracht op jonge onderzoekers. Ze is vitaal, creatief, actief en zeer enthousiasmerend, waarmee ze alle interessante promovendi en postdocs wereldwijd naar zich toe weet te trekken. Onder haar leiding hebben twaalf promovendi hun dissertatie voltooid (waarvan vier in Nederland) en zijn er thans vijf in voorbereiding. Sinds haar komst naar Nederland heeft zij jaarlijks diverse buitenlandse senioronderzoekers in haar onderzoeksgroep. Cutler zal zeker nog jaren haar kracht en vitaliteit op haar vakgebied tot uitdrukking brengen. De SPINOZA-premie kan een grote bijdrage leveren aan het opzetten van een laboratorium voor onderzoek naar spraakperceptie gedurende het eerste levensjaar.

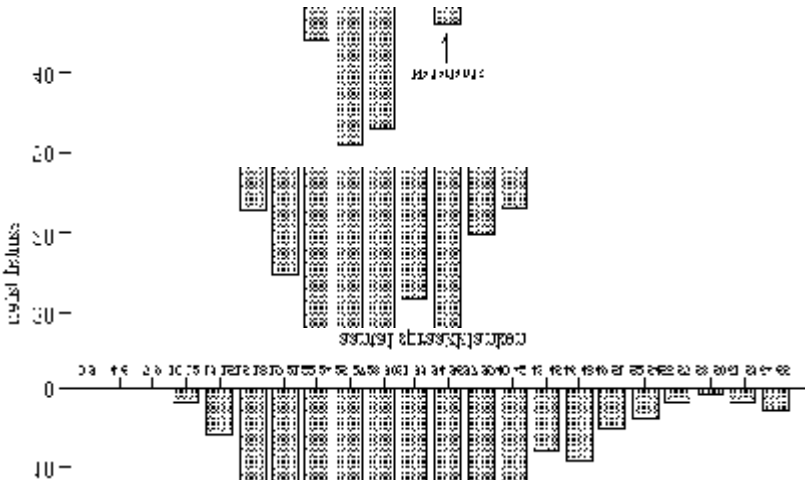
Deze tekst is een samenvatting van de juryrapportage.

Hoe het woord het oor verovert

Prof. dr. Anne Cutler

Het woord

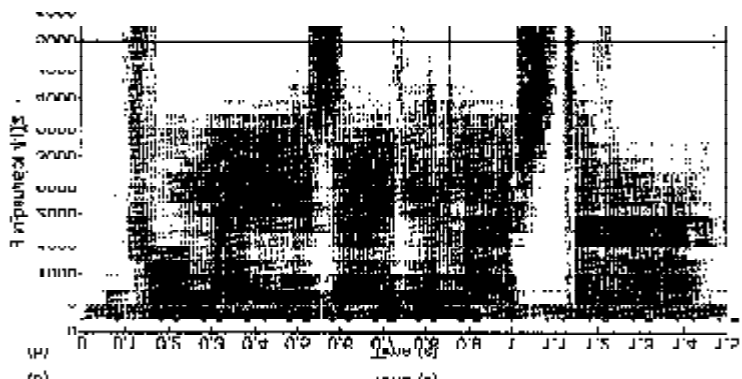
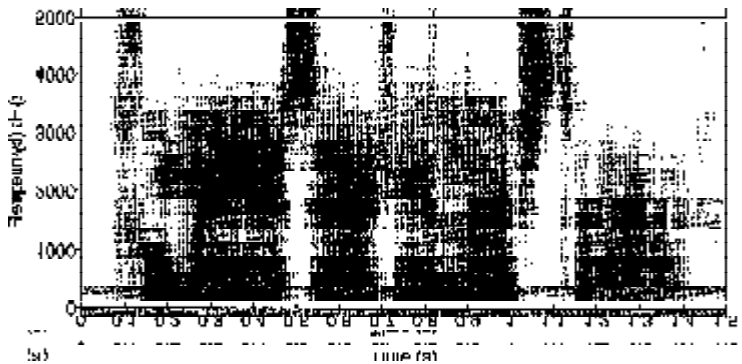
Woorden zijn er in overvloed. Elke taal is tienduizenden, misschien wel honderdduizenden woorden rijk. Maar met spraakklanken gaan talen veel zuiniger om. Het Nederlands bijvoorbeeld telt zo'n 35 verschillende klanken, een getal dat boven het wereldgemiddelde ligt. Dat wil dus zeggen dat in elke taal een grote hoeveelheid woorden is opgebouwd uit een vrij kleine hoeveelheid klanken. Als onvermijdelijk gevolg hiervan lijken woorden op elkaar. *Oord, woord, poort, soort, voort; huis, muis, ruis, buis, luis; taal, taak, taart, tafel, tamelijk; sla, slaaf, slaag, slaap, slaan* - het zijn allemaal Nederlandse woorden. Verder zullen korte woorden veelal zijn ingebed in langere woorden. In elk *woord, soort* of *poort* schuilen een *oor* en een *oord*. Er is *sla* in iedere *slaaf* en *slaap*. *Lui* is een woord, maar het kan ook *luik* worden, of *luid, luim, luier* of *luis; luis* is in *kluis, sluis* of *pluis* te vinden, of het kan voortgaan als *luister*, enzovoort. Dit betekent dat er bij elke uiting een grote kans bestaat dat onbedoelde woorden toevallig in de spraakstroom voorkomen. Soms is de uiting daardoor feitelijk ambigu (*voor mij is er geen luis te raar*), soms is er



Figuur 1

ondanks de ingebedde woorden maar een enkele betekenis (*voor mij is er geen pluus te raar; op de ijsberg slaapt geen muis*).

Voor de luisteraar zouden deze overeenkomsten tussen woorden en woorddelen nauwelijks relevant zijn als sprekers maar duidelijke signalen zouden geven over waar het ene woord in hun gesproken uitingen ophoudt en het volgende begint. Helaas doen sprekers hun luisteraars dat plezier niet. Gesproken taal is continu, woorden gaan in elkaar over zonder onderbreking en er zijn nauwelijks kenmerken



Figuur 2: Spectrogrammen van de uitingen (a) 'voor mij is er geen luisteraar', (b) 'voor mij is er geen luis te raar' - waar zijn de woordgrenzen?

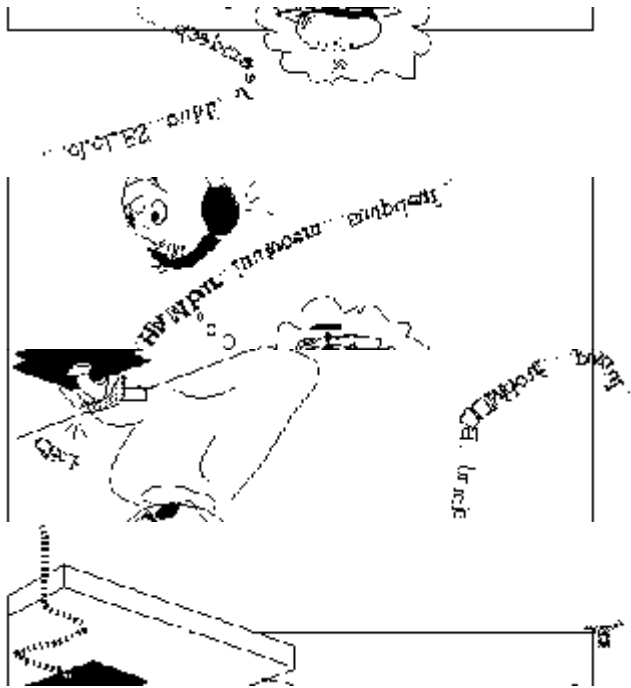
die signaleren dat er een woordgrens optreedt. Het is aan de luisteraar om de woorden die wel door de spreker bedoeld zijn, te herkennen en de toevallig aanwezige, onbedoelde woorden van het herkenningproces uit te sluiten.

Het oor

Het continue spraaksignaal, zonder grenzen tussen de bedoelde woorden en inclusief een hoop woorden die geenszins zijn bedoeld, bereikt het oor van de luisteraar. In onze ervaring (als doorsneeluisteraars) wordt dat een keurige reeks aparte woorden, allemaal netjes na elkaar. De luisteraar neemt de continuïteit van spraak niet waar, heeft geen last van al die onbedoelde woorden, en merkt ze helemaal niet eens op (behalve misschien de onverbeterlijke maker van woordspelingen).

Uitzoeken hoe het komt dat alleen maar de wel-bedoelde woorden herkend worden, dat wil zeggen hoe hoorders een ogenschijnlijk lastig probleem moeiteloos oplossen, is een van de leukste klussen in de taalpsychologie. Het spreekt vanzelf dat zo'n klus nogal wat vindingrijkheid vergt, want het gaat, zoals ons hele vak trouwens, om het zichtbaar en meetbaar maken van processen die zich in ons hoofd afspelen en die bovendien razendsnel verlopen. We hebben helaas geen luikje in het hoofd om die snelle processen direct te bezichtigen. Taalpsychologen moeten zich dus met indirecte meetmethoden zien te redden.

Onder deze indirecte methoden bevinden zich allerlei eenvoudige taken die we door proefpersonen - doorsneeluisteraars dus - in het psychologisch laboratorium laten uitvoeren. In één zo'n taak laten we de luisteraar een reeks niet-bestaande woorden horen: *deemdiep*, *pignoet*, *hambur*, *lunkijm*, *fuuprok*. In een deel van deze non-woorden gaan echte, bestaande woorden schuil, en de taak van de luisteraar is deze ingebedde woorden te ontdekken en dan steeds zo snel mogelijk op een knop te drukken en het gevonden woord te noemen. De luisteraar weet niet van tevoren welke woorden er zullen voorkomen (in dit opzicht lijkt de situatie op een normaal gesprek!), en in de meeste non-woorden zijn ook helemaal geen



Figuur 3: Een proefpersoon zoekt bestaande woorden in een reeks non-woorden; soms is een gedeelte van een woord al voldoende om het woord in het hoofd van de luisteraar te activeren

woorden te vinden. (In de bovengenoemde non-woorden hopen we dat de proefpersoon *ham* in *hambur* vindt, en *rok* in *fuuprok* - en verder niets.)

Het is duidelijk dat deze methode een blik verschaft op het proces van woordherkenning in continue spraak: het aangeboden woord is ingebed in een nonsenscontext, die (net als de aangrenzende woorden in normaal gesproken taal) zonder onderbreking in het echte woord overgaat. Het meten van de reactietijd - hoe snel (of traag!) de luisteraar een bepaald woord ontwaart en deze ontdekking signaleert door op de knop te drukken - biedt ons een manier om de relatieve moeilijkheid van verschillende contexten te vergelijken. Contexten verschillen namelijk heel wat in moeilijkheid. De ene context kan bijvoorbeeld meer onbedoelde woorden bevatten dan de andere. Of soms zijn er spraakklanken in de context die onmogelijk met het woord te combineren zijn, zodat het woord er uitspringt.

Enkele voorbeelden. Stel dat aan een luisteraar het volgende wordt aangeboden: *lunkijm bafbeel fuuprok*. De trouwe proefpersoon vindt een bekend woord, namelijk *rok*, in het derde non-woord, *fuuprok*, drukt op de knop en zegt hardop: ‘rok’. Een andere luisteraar krijgt bijna dezelfde spraak te horen, met een klein verschil: *lunkijm bafbeel fuumroken* deze tweede proefpersoon reageert duidelijk sneller dan de eerste. *Rok* is namelijk gemakkelijker te vinden in *fuumrok* dan in *fuuprok*, en de reden hiervoor is dat de twee spraakklanken [m] en [r] niet binnen één woord te combineren zijn: in geen Nederlands woord begint of eindigt een lettergreep met [mr]. Er moet dus een grens tussen deze klanken liggen, een grens die samenvalt met het begin van *rok*. Uit dit type experiment weten we dat de luisteraar snel gebruik kan maken van dit soort volgordebeperkingen.

In een soortgelijk experiment hebben we *driftaaf* en *drifteuf* vergeleken, een vergelijking dus van de contexten *-aaf* en *-euf* voor het ontwaren van het woord *drift*. Eerlijk gezegd maakt geen van deze twee contexten het de luisteraar echt gemakkelijk om *drift* te vinden; dat komt doordat de [t] van *drift* zich te graag met de volgende klinker combineert. Maar *-aaf* is toch nog moeilijker dan *-euf*. Waarom? De reden is dat heel veel Nederlandse woorden (*taal*, *taart*, *tafel*, enzovoort) met *ta-* beginnen, terwijl er maar weinig met *teu-* beginnen. Kennelijk is het horen van *ta-* genoeg om veel mogelijke woordkandidaten in het spel te betrekken. Dat maakt het voor de luisteraar extra moeilijk om te herkennen dat de [t] eigenlijk bij *drift* hoort en helemaal niet bij de daaropvolgende klinker. Hier zien we een ‘competitie-effect’, een strijd tussen de woorden die in de spraakstroom (geheel, of gedeeltelijk) voorhanden zijn. *Taal*, *taak*, *tafelen* de andere woorden wedijveren met *drift* om de ene [t]. Om dezelfde reden is bijvoorbeeld het woord *les* gemakkelijker te vinden in *boles* dan in *choles*, en *ham* makkelijker in *hambup* dan in *hambur*; bij *choles* en *hambur* ontstaat er competitie met de woorden *cholesterol* en *hamburger*, hetgeen de detectie van *les* of *ham* bemoeilijkt. Dit gebeurt ondanks dat de luisteraar in dit experiment weet dat alle non-woorden uit maar twee syllaben bestaan, en alle

ingebiede woorden uit een enkele syllabe. De woorden *cholesterol* en *hamburger* kunnen dus nooit voorkomen. Niettemin zien we snellere reacties in *bolesen hambup* dan in *choles* en *hambur*, hetgeen alleen maar als een effect van ongewenste competitie door *cholesterol* of *hamburger* te duiden is.

Het proces

Uit deze en veel soortgelijke experimentele resultaten laat zich een beeld vormen van het woordherkenningsproces. Woorden die in het spraaksignaal voorkomen worden in ons hoofd geactiveerd. Het proces van activeren is automatisch en kan al door een gedeelte van het woord in gang worden gezet. De onbedoelde woorden die ons oor bereiken, worden soms dus echt geactiveerd. Als we *ta-* horen, bieden zich *taal, taak, taart, tafel* en *tamelijk* allemaal aan, en *sla-* activeert niet alleen *sla* maar ook *slaaf, slaag, slaap*, enzovoort. De geactiveerde woorden gaan met elkaar een levendige strijd aan, en zo'n wedstrijd kan het herkenningsproces (met enkele milliseconden!) vertragen. De winnaar van de competitie is het woord dat door het spraaksignaal het beste ondersteund wordt (het signaal *slaap* biedt gewoonweg meer steun aan het woord *slaap* dan aan *slaaf, slaag* of ook *sla*), of het zijn de woorden die gezamenlijk het gehele spraaksignaal het beste afdekken (*lui stelletje* steunt *luis* tijdelijk meer dan *lui*, maar uiteindelijk wordt de [s] in beslag genomen door *stelletje*, waardoor *luis* het extraatje steun verliest en *lui* als winnaar uit de bus komt).

Toch is het niet zo dat wij als luisteraars hulpeloos overgeleverd zijn aan onze woordenschat en de gevechten die daarbinnen voortwoekeren. Gelukkig beschikken we over allerlei procedures om toevallig aanwezige woorden vrijwel meteen kwijt te raken. De werking van zulke procedures kan alweer aan de hand van hetzelfde type experiment worden toegelicht.

Stel dat het non-woord *prok* aangeboden wordt. In *prok* schuilt weer *rok*, maar *rok* is hier erg moeilijk in te vinden, moeilijker bijvoorbeeld dan in *fuuprok*. Hoe komt dat? Hier gaat het niet alleen maar om de klankvolgorde, want *rok* is niet alleen moeilijk herkenbaar in

prok, maar ook in *mrok*, vergeleken met in *fuumrok*. Dat is merkwaardig, want zoals we boven hebben gezien, signaleert een [m] voor een [r] een echte woordgrens. Dat doet de [p] voor een [r] niet; de [p] zou met de volgende klanken [r] en [o] het begin kunnen zijn van woorden zoals *pronk*, *prop*, *protserig*. Niettemin vormt de [m] van *mrok*, net als de [p] van *prok*, een moeilijke context. Het woord *rok* is veel gemakkelijker te herkennen in *fuumrok* dan in *mrok*. De reden hiervoor moet worden gezocht in de vorm van de contexten: *fuum* en *fuup* zijn syllaben, terwijl [m] en [p] alleen maar medeklinkers zijn. Medeklinkers zijn ontzettend nuttige klanken, als het gaat om het onderscheiden van woorden, maar wat medeklinkers niet kunnen doen is zelf woorden zijn. Klinkers wel - denk aan *u*, *ui* - maar medeklinkers niet. Een ingebed woord is dan ook makkelijk te vinden in een context die uit een enkele klinker bestaat, maar het is altijd moeilijk te vinden als de context uit alleen maar een medeklinker bestaat.

Kennelijk is hier een soort controle aan het werk: als een geactiveerd woord als rest van de uiting iets overlaat dat onmogelijk een ander woord kan zijn, is de kans klein dat het geactiveerde woord inderdaad deel uitmaakt van de boodschap. De activatie van dat woord kan dus meteen gereduceerd worden. Deze controle zorgt voor een eenvoudige methode om onbedoelde (maar wel automatisch geactiveerde) woorden kwijt te raken en dus om ongewenste competitie-effecten te minimaliseren. Ingebedde woorden die niet-levensvatbare resten overlaten hoeven niet geactiveerd te blijven; de luisteraar kan ze meteen afvoeren. En om te toetsen of een stukje spraak als woord levensvatbaar is, voldoet de vraag: komt er een klinker in dat stukje voor? Als er wel een klinker in zit, zou er ook van een woord sprake kunnen zijn (*fuum*, *fuup*, *cho*, *aaf*, enzovoort zijn weliswaar geen Nederlandse woorden, maar ze hadden Nederlandse woorden kunnen zijn). Zonder klinker echter bestaat er geen levensvatbaarheid: [m] en [p] zijn niet alleen geen woorden, ze hadden ook nooit woorden kunnen zijn.

Horen we dus *voor mij is er geen pluis te raar*, dan kan de activatie van *luisteraar* meteen worden geannuleerd, want het overblijfsel [p] kan geen woord zijn. *Ijsbergs la in op de ijsberg slaapt geen muis* wordt vanwege het overblijven van [pt] net zo spoedig afgevoerd. En horen we *woord*, dan hoeven we de activatie van *oor* en *oord* niet serieus te nemen, omdat ze een [w] zouden overlaten en een [w] alleen kan geen woord zijn. Het oor doet zijn best, maar het woord is de veroveraar.

Het restant

Het boven geschetste beeld van het luisteren naar woorden in context is niet zonder consequenties. Het heeft heel interessante implicaties voor de centrale vraag van de taalpsychologie: hoe zit het universele menselijke taalvermogen in elkaar? Psychologen interesseren zich namelijk voor de menselijke taalverwerking in haar algemeenheid; we streven niet echt naar een model dat alleen maar betrekking heeft op de verwerking van het Nederlands (of van het Engels, het Japans, het Spokanes of welke taal dan ook). Ons onontkoombare probleem is echter dat we het universele taalvermogen alleen maar in zijn taalspecifieke realisaties kunnen waarnemen. Bovendien weten we dat een groot deel van het luisteren uitgeleverd is aan noodzakelijk taalspecifieke eigenschappen (de verwerking van klemtoon is bijvoorbeeld belangrijk voor het Nederlands, maar niet voor het Japans, dat een taal is zonder klemtoonverschillen). Toch blijven we altijd op zoek naar mogelijke universele mechanismen.

Wellicht hebben we nu zo'n algemeen verschijnsel te pakken. Het uitsluiten van geactiveerde woorden die als rest een medeklinker overlaten zou wel eens een universeel mechanisme kunnen zijn, want onder de klanken van iedere taal ter wereld bevinden zich zowel klinkers als medeklinkers. We weten al dat soortgelijke experimenten in het Engels, het Nederlands, het Frans en het Japans dezelfde resultaten opleveren; hoeveel talen moeten we testen voordat we kunnen aannemen dat er echt sprake is van een universeel effect? De wereld telt zo'n vijf- à zesduizend talen. Zelfs met een

SPINOZA-premie lukt het niet om al die talen te toetsen. Maar onder die talen zijn er sommige die bepaalde, voor ons misschien zeer belangrijke, eigenschappen aan de dag leggen. Neem bijvoorbeeld het Spokanes, een taal die in Noordwest-Amerika wordt gesproken. In het Spokanes heeft het woord voor 'ogen' de volgende vorm:

sc^kw&'kw&'ustn

(waarin c^ een medeklinker weergeeft die op t j lijkt, kw een k-achtige medeklinker die met liprondding uitgesproken wordt, en &' een medeklinker die een beetje het karakter heeft van een t in de buurt van een l. Met de andere klanken is er niets bijzonders aan de hand - s, t, n en u zijn gewoon s, t, n en oe. Het woord bestaat dus uit zes medeklinkers gevolgd door een klinker en nog maar liefst drie medeklinkers).

Voor de luisteraar klinkt dit woord beslist niet monosyllabisch. In het Nederlands telt men de klinkers om op het aantal syllaben te komen: het Nederlandse woord straks (drie medeklinkers, een klinker, en nog twee medeklinkers) telt bijvoorbeeld maar één syllabe. Het Spokanese woord voor 'ogen' - zegt men! - geeft echter een indruk van zo'n viertal syllaben, waarvan dan natuurlijk drie zonder klinker. Is het misschien het geval dat in zo'n taal, waarin een lange reeks medeklinkers acceptabel is, het overblijven van een medeklinker van géén betekenis is voor de activatie van woordkandidaten? Deze vraag is niet makkelijk te beantwoorden, maar hiervoor is ruimte gemaakt in het onderzoeksprogramma van mijn groep voor de komende jaren. We gaan experimenteren in talen met deze en andere eigenschappen die van belang zijn voor de kwestie van universaliteit van ons woordherkenningsmodel.

Het begin

Een tweede interessante implicatie van het idee dat woorden levensvatbaar moeten zijn betreft het eerste begin van onze woordherkenning. Het volwassen taalverwerkingsmechanisme moet

namelijk door elke taalgebruiker zelf worden ontwikkeld in de loop van het leven:

‘Wat moeten wij dan wel zeggen van kinderen, wier aard een mens van gevorderde leeftijd zozeer van de zijne verschillend waant, dat men hem nooit aan het verstand zou kunnen brengen dat hij er zelf een geweest is, als hij niet door het voorbeeld van anderen wel op dit vermoeden moest komen.’

(Spinoza, *Ethica*, Vierde deel, Stelling 39)

Een klein kind verschilt inderdaad drastisch van een volwassen spreker of luisteraar. De woorden die we als volwassenen kennen zijn ons niet aangeboren. Een kind begint zonder woorden. Het is dus volstrekt duidelijk dat er bij het eerste luisteren naar spraak geen competitie tussen woordkandidaten plaatsvindt en dat er noch sprake is van automatische woordactivatie, noch van storing door onbedoeld aanwezige ingebodde woorden. De eerste woordenschat van een kind is leeg en zonder competitie. Sterker nog: aan het begin heeft een kind zelfs geen idee wat voor soort beestjes die woordenschat moet gaan bevolken, want het kind weet niet wat voor taal er aangeboden wordt; de vorm van de woorden verschilt behoorlijk tussen talen. Hoogstens leeft er iets als een ‘verwachting’ bij de zuigeling dat er zoiets als woorden bestaan, dat wil zeggen betekenissen gekoppeld aan afzonderlijke stukjes spraak. Het opbouwen van een woordenschat is echter zaak voor elke jonge taalgebruiker zelf.

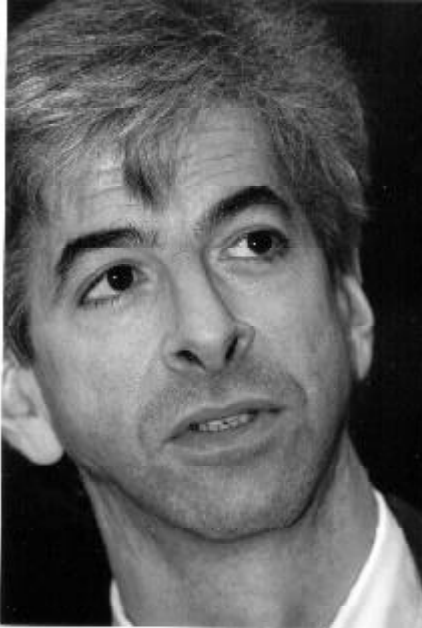
Een duidelijk bewijs dat dit proces gaande is geeft het kind op de dag dat het zijn eerste woord spreekt - in de meeste gevallen pas na de eerste verjaardag. Maar eigenlijk begint de woordvererving veel eerder. Al vroeg in het eerste levensjaar zijn baby's bezig met die opgave. Bovendien pakken ze het zeer vernuftig aan. Ze beginnen niet meteen de vele tienduizenden woorden van hun taal te verwerken. Eerst klaren ze een kleinere klus: zich een idee vormen van de klanken waaruit de woorden bestaan. Zo leert ons althans het onderzoek over de spraakperceptie bij zuigelingen, dat in de afgelo-

pen jaren op grote schaal is uitgevoerd (overigens zonder sterke vertegenwoordiging in Nederland). Halverwege het eerste levensjaar hebben baby's al veel kennis van de klinkers in de aangeboden taal, en wat later in hetzelfde jaar krijgen ze de relevante medeklinkers onder de knie. Rond deze tijd, 7,5 à 9 maanden oud, zijn ze ook in staat een woord dat hen in het laboratorium eerst herhaaldelijk is aangeboden, in een continu gesproken zin te 'herkennen'. Het bewijs hiervoor leveren experimenten waarin baby's langer naar zinnen luisteren die de al aangeboden woorden bevatten dan naar zinnen die die woorden niet bevatten. Het gaat hier ook niet om bekende woorden, want uit ons eigen onderzoek blijkt dat het Amerikaanse baby's ook met Nederlandse woorden lukt.

In het eerste levensjaar zien we dus verschillen in de verwerving van klinkers tegenover medeklinkers, en aandacht voor klanken voordat er een begin is gemaakt met de woordverwerving. Zou het dus kunnen dat baby's al met de neiging beginnen een woord pas als woord te beschouwen als er een klinker in voorkomt? Heeft deze eigenschap van het volwassen taalvermogen zijn wortels in het begin van de woordenschatontwikkeling? Met deze vraag gaan we ons de komende jaren ook bezig houden.

Het woord is dus aan de jonge onderzoekers die, dankzij NWO en de SPINOZA-premie 1999, de antwoorden mogen uitzoeken.

Prof. dr. R.H.A. Plasterk (1957) is hoogleraar in de Moleculaire biologie aan de Universiteit van Amsterdam en was tot voor kort verbonden aan het Nederlands Kanker Instituut. Met ingang van 1 februari 2000 is hij directeur van het Hubrecht Laboratorium (het Nederlands Instituut voor Ontwikkelingsbiologie, NIOB, van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, KNAW). Plasterk is een van de meest briljante,



ondernemende en aansprekende onderzoekers op het gebied van de moleculaire biologie die Nederland telt. De 41-jarige onderzoeker heeft een grote reputatie in het buitenland en werkt met een aantal van de beste onderzoekers in de wereld samen. Hij promoveerde **cum laude** op onderzoek naar het recombinatieproces in een eenvoudig virus (bacteriofaag Mu), waarbij hij als eerste onderzoeker ter wereld liet zien hoe een voor dat proces cruciaal enzym werkte. Aan het gerenommeerde California Institute of Technology ontdekte hij een nieuw mechanisme waarmee een bacterie via vorming van steeds nieuwe oppervlakte-eiwitten aan

het afweersysteem van zijn gastheer wist te ontkomen. Op dertigjarige leeftijd werd hij aangesteld als groepsleider bij het Nederlands Kanker Instituut. Daar zette hij een geheel eigen onderzoekslijn op, te weten de analyse van transpositie, het verhuizen van DNA-volgorden van de ene plaats in het **Caenorhabditis elegans** genoom naar de andere. Zijn onderzoek leidde tot het opzetten van een mutantenbank waarin voor alle 19.000 genen van deze worm, gen voor gen de functie kan worden onderzocht. Ook het werkingsmechanisme van het transpositie-eiwit dat zorgt voor de integratie van het DNA van het AIDS-virus, HIV, in het gastheer-DNA, is door Plasterk onderzocht. Hij heeft zich niet beperkt tot genetische analyses, maar heeft ook de biochemie van de transpositie onderzocht en met verre van eenvoudige experimenten een nieuwe, belang-

rijke intermediair in dit proces weten aan te tonen. Bovendien heeft hij bijgedragen aan de structuuranalyse van het HIV transpositie-eiwit. Op 36-jarige leeftijd werd hij (bijzonder) hoogleraar.

Plasterk heeft circa negentig internationale publicaties op zijn naam staan. Ruim zestig procent daarvan is verschenen in tijdschriften die behoren tot de topvijf van het vakgebied. Genetisch onderzoek is sterk internationaal georganiseerd en de vooraanstaande rol die Plasterk daarin speelt, blijkt uit het feit dat hij coördinator is van twee grote internationale samenwerkingsprojecten in het prestigieuze Human Frontier Science Program. Internationale erkenning voor dit alles blijkt ook uit zijn verkiezing tot lid van de European Molecular Biology Organisation, EMBO, die de top van de Europese moleculair biologen verenigt. Hij ontving eerder een Huygensfellowship en een PIONIER-subsidie. Het medische belang van zijn werk blijkt bovendien uit het feit dat hij adviseur is van twee biotechnologische bedrijven in Amerika en Duitsland.

Plasterk is een inspirerend docent. Het onderwijsprogramma dat hij voor promovendi en postdocs heeft opgezet in de Onderzoeksschool Oncologie Amsterdam is een voorbeeld voor andere onderzoeksscholen. Bovendien is hij ook zeer actief naar het grote publiek toe, via columns in kranten en op TV. Op zijn projecten heeft hij de nodige promovendi aangetrokken. Een **Nachwuchs** van zelfstandige onderzoekers heeft inmiddels internationaal zijn weg weten te vinden. Bovendien wordt een aanmerkelijk deel van zijn laboratorium bezet door buitenlandse postdocs.

De combinatie van zijn jonge leeftijd, speelse geest en fundamentele belangstelling voor biologische fenomenen maakt dat van Plasterk zeker verwacht kan worden dat hij nog jaren ten minste op zijn huidige niveau van creativiteit verder zal gaan. Gezien zijn recente belangstelling voor **Caenorhabditis elegans** als een modelorganisme voor de bestudering van de genetische aspecten van gedrag, ontbreekt het Plasterk niet aan zucht naar wetenschappelijk avontuur. Zijn nieuwe plannen om ook functioneel genoomonderzoek te gaan verrichten bij de zebrafish en de muis vragen om grote extra investeringen. De SPINOZA-premie zou dan ook juist nu een enorme impuls kunnen betekenen voor de nieuwe richtingen die Plasterk voor zijn onderzoek heeft uitgezet.

Deze tekst is een samenvatting van de juryrapportage.

De functie van genen

Prof. dr. Ronald H.A. Plasterk

Zelfzuchtig DNA

Een van de twee ontdekkers van de dubbele helix structuur van DNA, Francis Crick, was de eerste die de term '*selfish DNA*', zelfzuchtig DNA, gebruikte, in een publicatie in het tijdschrift *Nature* (Orgel, L. E., and F. H. C. Crick. 1980. Selfish DNA: the Ultimate Parasite. *Nature* 284: 604-607). Sinds mijn eerste stage als student biologie in Leiden, dat was in 1979, werk ik aan zelfzuchtig DNA, en het is vanuit dit perspectief dat ik u vandaag iets wil vertellen over de functie van genen.

Functie in de biologie

Er is een essentieel verschil tussen de biologie en de wetenschappen van de dode materie. Dat verschil is niet dat er naast dode materie ook levende materie zou bestaan, zoals de vitalisten dachten. Ook de mens is een, weliswaar zeer complexe, maar onmiskenbare chemische machinerie, bestaande uit moleculen die allerlei interacties met elkaar aangaan. Meer dan die moleculen is er niet, en die moleculen zelf zijn niet essentieel verschillend van moleculen in dode stof. Toch is er een essentieel verschil tussen een rots en een kip, tussen een planeet en een bacterie.

Dat verschil zit in het begrip 'functie'. Astronomen en fysici zijn ontzettend slimme mensen, ik kijk huizenhoog tegen ze op, ze werken met begrippen die elke intuïtieve betekenis missen, en denken na over vragen zoals: is de ruimte gebogen, dijd het heelal uit, wat was er voor de *Big Bang*, heeft het heelal massa? Ze kunnen kennelijk over deze voor een simpele bioloog obscure vragen ook nog nuttige dingen zeggen, maar er is één vraag waar ze zeker geen nuttig antwoord op kunnen geven, en dat is de vraag naar de functie. Wat is de functie van de planeet Venus? Waartoe is de zon er? Wat was het nut van de meteor die 65 miljoen jaar geleden insloeg en een einde maakte aan het rijk van de dinosaurussen? Geen redelijk antwoord is mogelijk, anders dan: er is geen functie!

De astronoom, geoloog of chemicus heeft met het begrip functie niets te maken, terwijl het voor de bioloog dagelijkse kost is. Wat is de functie van de vliezen tussen de tenen van een eend? Waartoe dienen de kieuwen van een vis, de bladmondjes van planten? Waartoe dient een mitochondrion? Ook als we verder inzoomen in de microwereld blijft dit een legitieme vraag: waartoe dient groeihormoon, wat is de functie van het *ras*-oncogen? Waarom zit er in dit eiwit op deze plaats het aminozuur leucine en niet valine, waarom zit er in de 3000 miljoen letters van het menselijke DNA op deze plaats een A en niet een G? Dat zijn in principe, ik zeg *in principe*, want ik kom er zo op terug om het iets ingewikkelder te maken, dat zijn legitieme vragen.

Evolutie

Het verschil tussen de biologie en de wetenschappen der dode natuur zit hem maar in één ding: de levende wereld is ontstaan door evolutie, door een proces dat bestaat uit drie essentiële componenten: 1. overerving van gelijke genetische informatie van de ene generatie op de andere, 2. mutaties die relatief kleine genetische veranderingen aanbrengen in die informatie, en 3. natuurlijke selectie die in de loop van vele generaties bepaalde genotypes, dus bepaalde constellaties van combinaties van mutaties, uit kan selecteren. De allesbepalende factor in dit geheel is de factor tijd. Er zou geen evolutie zijn geweest als de overdracht van genetische informatie niet vrijwel foutloos zou zijn; als er immers bij elke keer overschrijven een behoorlijke portie fouten en veranderingen geïntroduceerd zou worden, dan zou het direct een rommeltje worden en zou een lijn uitsterven. Maar als er heel weinig verandert, hoe kan er dan toch uit een eencellige een olifant evolueren? Dat kan doordat er ontzettend veel tijd was. Het is goed om die dimensie tijd goed voor ogen te houden: zo is het duidelijk uit het vergelijken van de DNA-volgorde van het enige dier waarvan we die informatie op dit moment ter beschikking hebben, de nematode *Caenorhabditis elegans*, mijn favoriete proefdier, met die van een verwante soort *Caenorhabditis briggsae*, die ongeveer 20 miljoen jaar

geleden afgetakt is van de *C. elegans* lijn, dat in principe alle posities in het DNA sindsdien door mutaties zijn veranderd. Dus op de lange termijn is alles totaal *gescrambled*, geklutst. Dat betekent omgekeerd dat elke positie die niet veranderd is, kennelijk nut heeft, een functie, een bijdrage aan de overlevingskans van de soort. (Dit alles natuurlijk gezien door de bril van de statistiek: er zijn in het DNA maar vier posities, in eiwitten maar twintig, dus er is altijd kans dat een enkele positie identiek is zonder dat dit op functie hoeft te duiden; je moet dus iets grotere eenheden informatie nemen, of een iets grotere steekproef dan slechts twee soorten dieren om ondubbelzinnig iets te kunnen zeggen. Als er in dertig soorten nematodewormen, die ieder voor zich vrij ver van elkaar verwijderd zijn in afstamming, ergens op één positie dezelfde eenheid zit, dan kun je zelfs over die ene positie al conclusies gaan trekken.)

Als u dit snapt, dan ben ik eigenlijk klaar. De overeenkomst tussen de evolutionair vrij ver van elkaar verwijderde genomen duidt onmiskenbaar op functie. Wat dan precies die functie is, dat is een heel andere zaak. Er zijn manieren om functie vast te stellen. Je kunt goed kijken, fysiologische experimenten doen, en je verstand gebruiken. Dat is niet zonder risico, want het gevaar is altijd dat je gaat fantaseren. De functie van het gewei van het reuzenhert was om vrouwtjes te imponeren, zegt men. Maar weten doen we dat niet. Dat het ding een functie heeft is duidelijk, want het was een reuzengevaarte, dat het dier slechts met moeite kon meeslepen en dat bij achtervolging door roofdieren zeker grote nadelen had, dus als er geen voordeel tegenover stond, was een variant met een kleiner gewei in weinig tijd dominant geworden in de populatie. Dus wát de functie is is een heel ingewikkelde vraag, dát er functie is is meestal evident.

Laat ik een kleine zijstap maken omdat er over het begrip functie ontzettend veel verwarring bestaat. Je ziet in de literatuur soms lijstjes met wat er bekend is van de functie van genen: bijvoorbeeld dertig procent onbekende functie, twintig procent heeft een homo-

loog in een ander organisme, dertig procent heeft een plausibele bekende biochemische functie, tien procent is betrokken bij ziekteprocessen in de mens, en tien procent enzovoort. U ziet natuurlijk direct wat er niet deugt aan dit soort opsommingen, die soms door zeer beroemde genomonderzoekers gepresenteerd worden. Dit is geen categorale indeling, want er zijn natuurlijk genen die in meerdere van de genoemde klassen horen. Het criterium op basis waarvan de categorieën gemaakt worden is schimmig. Zo kun je van het *ras*-oncogen zeggen: de functie is om GTP te hydrolyseren, of de functie is om over te dragen, of de functie is om een juiste vorming van een bepaald orgaan mogelijk te maken. Dat laatste is bijvoorbeeld bij *C. elegans* het geval: een *ras*-mutatie kan leiden tot het verlies van een vulva, of juist tot meerdere vulvae. Dus je hebt functies op verschillende organisatieniveaus, en het is slecht die door elkaar te gooien. In de rommelindeling die ik net gaf zou het daarom goed kunnen dat we de functie kennen op biochemisch niveau zonder de functie voor het organisme te kennen, of andersom.

Het uitschakelen van genen

Veel mensen lijken te denken dat als we de functie van een gen willen weten, we het gen moeten uitschakelen, de beroemde *knock-out* muis bijvoorbeeld, en dan zien we wat de functie was. Dat is veel te simpel. Uit onze ervaring met het gericht uitschakelen van genen blijkt dat de twee meest frequente resultaten van het experiment zijn: ofwel geen enkel effect, of de dood. Geen van beide effecten is direct erg informatief over de functie. Het verschil tussen een gen dat wat we noemen essentieel is, dus zonder dewelke geen levensvatbaar dier bestaat, en een niet-essentieel gen, lijkt op het eerste gezicht misschien heel diep, maar we weten dat er van veel genen in het genoom meer dan een versie bestaat. We spreken van redundantie, en dan is het effect van het uitschakelen van een van die twee miniem, terwijl het effect van uitschakelen van alletwee dramatisch kan zijn. Het verschil tussen een essentieel en een niet-essentieel gen is dus soms alleen maar dat er van de laatste twee zijn in plaats van een.

Ik wil absoluut niet weerspreken dat het heel belangrijk is om mutanten te hebben van alle genen waar je de functie van wilt kennen, want in de natuurlijke selectie moet elk gen zijn bijdrage aan de fitness van het dier leveren, anders was het er niet. In gemiddeld drie van de vier gevallen zien we eigenlijk geen direct effect als we een gen uitschakelen, maar dat betekent per definitie dat we niet goed kijken. Het gen kan een conditionele rol hebben, alleen onder bepaalde omstandigheden die niet in het laboratorium actueel zijn. Het kan een rol hebben in combinatie met andere genetische constellaties die misschien niet bestaan in de ingeteelde stam die we in het laboratorium bestuderen. Ook is het zo dat een bijdrage van 2 procent aan de overlevingskans in het laboratorium met zekerheid onopgemerkt zal blijven, terwijl dit in de natuur na duizenden, laat staan miljoenen jaren alle verschil zal maken. Ten slotte zij bedacht dat de meeste genen verschillende functies tegelijkertijd hebben. Opnieuw het *ras*-oncogen, ik noem het steeds zo omdat het aanvankelijk ontdekt is als het gen dat na mutatie mede verantwoordelijk is voor een behoorlijk groot deel van de tumoren in mensen, dat gen is essentieel voor de vroege ontwikkeling van *C. elegans*. Dus dieren zonder *ras*-gen gaan vroeg dood. Het gen is vervolgens ook essentieel voor de correcte ontwikkeling van de vulva later in de ontwikkeling. Alleen die functie zullen we nooit zien als we zogenaamde nulmutanten bestuderen, want die halen dat ontwikkelingsstadium nooit. Vandaar dat voor deze studies veel subtielere mutanten gebruikt worden, waarin het gen wel aanwezig is maar kleinere veranderingen heeft ondergaan.

De conclusie van dit alles is dat het voor het vaststellen van de functie van een gen niet voldoende is om het uit te schakelen. Voor echt functioneel onderzoek moet er ook gekeken worden naar de plaats waar en de condities waaronder het gen tot expressie komt, de andere genproducten waar het product van zo'n gen eventueel aan bindt, en liefst de biochemische en cellulaire activiteit van het genproduct.

In die zin is functioneel genoomonderzoek dus eigenlijk een ander woord voor biologie. De functie van een gen is te definiëren op het niveau van moleculair (inclusief structuur), van cel, van weefsel en orgaan, van organisme, en uiteindelijk van plaats en overlevingskans in het ecosysteem. Dat betekent voor het zich nieuw vormende onderzoeksveld van wat men noemt de ‘*functional genomics*’ overigens wel dat men de eigen rol goed moet afpalen. Ten principale is het juist dat alle biologie functioneel genoomonderzoek is, maar tegelijk is het duidelijk dat dat geen praktische definitie is.

Definities

Dit is niet de plaats om over beleid te praten, maar ik wil, gezien alle activiteiten op het gebied van *functional genomics* en het gebied van *bio-informatics*, wat een hulpwetenschap van de genomics is, toch een suggestie doen. Mijn definitie zou zijn: onderzoek behoort tot het gebied van de genomics als het niet gedaan zou kunnen worden of niet nuttig zou zijn zonder dat complete of bijna-complete genoomsequenties beschikbaar zijn. Dus het ophelderen van de structuur van een eiwit is geen genomics (of *proteomics*), het modelleren van de vouwing van een eiwit is geen genomics, het bestuderen van de functie van een eiwit in de cel, van het fenotype van een muis met een uitgeschakeld gen, van een set van vier genen betrokken bij een of ander proces in een bacterie, het is allemaal geen genomics. Maar het opsporen van patronen van domeinen in alle voorspelde eiwitten in een genoom, in samenhang met de analyse van de vouwing van dit soort domeinen, dat is genomics. Het aanleggen van complete banken van *knock-outs* van alle genen, het inventariseren van de expressie van alle genen (dat kan met de chiptechnologie waar iedereen nu heel druk achteraan holt, maar er zijn ook veel andere waardevolle technieken, zoals *reporter*-genfusies, analyse van eiwitcomplexen met massaspectrometrie, enzovoort) dat is allemaal genomics. Dus zodra de ambitie is om het globaal aan te pakken, om een compleet plaatje te krijgen, en zolang die ambitie dan bovendien direct gekoppeld is aan de beschikbare genoom-informatie, dan is er sprake van genomics en van bio-informatics. Ik

denk dat deze definitie ook vrijwel compleet dekt wat er op congressen en in tijdschriften onder genomics wordt verstaan. Ik sta hier even bij stil, want u moet zich realiseren dat alle grote farmaceutische industrieën verwachten dat de toekomst van het ontdekken van geneesmiddelen, en van het stellen van verfijnde diagnoses ligt in het analyseren van de informatie die tussen nu en twee of drie jaar zal worden gegenereerd door het aflezen van de totale menselijke DNA-volgorde. Er is inmiddels dus een ware *gold rush* ontstaan, waar nu ook de overheidssector een rol in is gaan spelen, er is geen land in de westerse wereld waar de instituten voor genoom onderzoek niet als paddestoelen uit de grond schieten. (Alleen Nederland is nog niet zover, omdat in onze verdeelcultuur het oprichten van virtuele instituten nu eenmaal veel gemakkelijker gaat dan het starten van een echt instituut met vier muren en een dak. Ik maak er geen geheim van dat ik graag aanpalend aan en direct verbonden met het Hubrecht Laboratorium in Utrecht een instituut voor genoomonderzoek zou willen starten, ik zou mijn gehele door de SPINOZA-prijs gesubsidieerde onderzoek er onmiddellijk in onderbrengen, evenals een deel van de extra middelen die de KNAW ter beschikking stelt om het Hubrecht Lab tot nog grotere hoogte te stuwen. Maar dit terzijde, ik wil er niet al te zeer een *oratio pro domo* van maken.)

Hoe dan ook, en dat is van algemeen belang: zoals elke *gold rush* zal ook deze veel *boomtowns* opleveren die bij de eerste windvlaag ineens storten, en het is dus wel belangrijk om even stil te staan bij de definitie van zo'n nieuw vakgebied. Ik sprak laatst na een NWO-bijeenkomst over functional genomics een van de daar aanwezigen, die een bedrijfje had dat software ontwikkelt om de beweging van varkens in hun stallen te vervolgen; dat is zeer nuttig, het is bio- en het is ook informatica, maar als je dit binnen boord trekt als bio-informatica dan is natuurlijk alles wat je met een computer doet bio-informatica. Ik denk dat de echte behoefte aan bio-informatica diegene is die gegenereerd wordt door de gigantische berg gegevens die bij de productie en de analyse van genoomsequenties tevoor-

schijn komt, en ook in die sector zou ik dus dezelfde lat er langs leggen: is dit een activiteit die dankzij en alleen dankzij de beschikbare complete genomesequenties naar voren komt; zo niet, dan kan het nog steeds heel mooi onderzoek zijn, maar is het geen bio-informatica.

Alles heeft een functie in het leven behalve het leven zelf

Ik wil terug naar mijn thema, functie in de biologie. Alles heeft een functie, anders was het er niet. Deze Panglossiaanse wijsheid is in de biologie toegestaan. Wel moet je dan op het juiste niveau kijken. Het is vergund, legitiem, om te vragen waarom een mens een blinde darm heeft, of amandelen. (Je moet nog even het voorbehoud maken dat het een rudimentaire functie kan zijn; dat kun je snel nagaan door bij verwante soorten te kijken: als een chimpansee of orang-oetang ook een appendix heeft, reken dan maar dat het orgaan een functie heeft, of althans in het Pleistoceen een selectief voordeel opleverde, toen de mens in zijn huidige vorm is ontstaan.) Je kunt met de functievraag op twee manieren de fout in. De eerste is dat je hem op een te hoog niveau stelt. Alles in een levend organisme heeft in principe een functie, maar het organisme als geheel heeft evenveel functie als de planeet Venus: geen! U en ik, het kan niet vaak genoeg gezegd, wij zijn er niet omdat we mooi of lief of nuttig zijn, we zijn er omdat onze ouders zich met succes hebben voortgeplant, en alleen daarom.

Dat is ook de reden dat ik onlangs even achter uit de zak geageerd heb tegen de oprichting van het zogenaamde GAIA instituut bij mijn oude Alma Mater in Leiden: de GAIA-gedachte is dat je de aarde als geheel als organisme kunt zien. Het is geen toeval dat deze theorie vooral in kringen van geologen populair is, niet bij biologen, want geologen zijn niet gewend om het biologische functiebegrip te hanteren. Zo'n poëtische en op zichzelf sympathieke beeldspraak, waarbij je de gehele aardbol als een functioneel samenhangend iets beschouwt, is *au fond* misleidend, want een organisme

is door miljoenen jaren evolutie uitgeselecteerd boven al zijn soortgenoten omdat het beter aangepast was aan zijn omgeving; zonder gigantische aantallen geen selectie, zonder selectie geen functie. De aarde heeft, net als Venus, geen functie.

Moleculaire vlooiën

Het functiebegrip kan op een tweede manier van de rails lopen. Vergelijk de volgende twee vragen: wat is de functie van de haren van een hond, en wat is de functie van de vlooiën van een hond? De eerste vraag is legitiem, de tweede niet, omdat immers vlooiën zelf organismen zijn. Ze zijn er omdat ze zich kunnen handhaven. Ik herinner me uit een kinderboek, ik dacht Winnie de Pooh, want ik herinner het me in het Engels, maar ik kan het er niet in vinden, dat iemand tegen de ezel zegt: 'Kijk, God is groot, want hij heeft je een staart gegeven om de vliegen weg te houden', waarop de ezel zegt: *'I'd rather have had no tail and no flies.'* Voor de hond heeft de vlo geen functie.

Ik twijfel er niet aan dat de transposons die ik nu twintig jaar bestudeer moleculaire vlooiën zijn, kleine levensvormen. Het zijn stukjes DNA die zich kunnen vermeerderen binnen een genoom zoals computervirussen op een harde schijf. Geen nut. De analogie met computervirussen strekt nog verder, sinds we onlangs in het kader van het promotieonderzoek van René Ketting (dit is geen oratie en ik zal niet al mijn ex- en huidige medewerkers noemen, ik noem hem omdat dit onderzoek is dat nu heel actueel is) een mechanisme hebben ontdekt dat met recht vergeleken kan worden met de virusprotectiesoftware die u op uw pc heeft: een gericht programma om de verspreiding van virussen en transposons te verhinderen. Binnen ons genoom woedt een constante oorlog tussen moleculaire parasieten en de gastheer, en we kennen daar pas het begin van. Feit is dat het menselijke DNA voor een zeer groot deel, misschien wel voor het grootste deel, bestaat uit wat wel *'junk'* wordt genoemd, maar wat in feite grotendeels resten zijn van vroegere invasies van transposons.

Nu is het zo dat er een glijdende schaal is van absoluut parasitisme, waarbij de gastheer alleen maar last heeft van de parasiet, naar obligate symbiose, waarbij de twee niet zonder elkaar kunnen (zoals de darmbacterie *E. coli* die in onze darm ons voedsel voor ons helpt verteren). Met een genoom vol transposons is het niet verwonderlijk dat ze soms iets nuttigs doen, en er zijn scholen van transposon-onderzoekers, merkwaardig sterk regionaal geclusterd, in Frankrijk en in Georgia in de VS, die elke keer dat een transposon iets nuttigs doet, daar erg opgewonden over doen, en roepen: zie je wel dat transposons een functie hebben! Maar het feit dat een parasiet soms symbiont wordt, zegt niet zoveel. Het genoom van de mens bevat dode restanten van het Tc1-transposon, waar ik met mijn groep veel onderzoek aan doe: in de worm *C. elegans* kan Tc1 zeer actief rondspringen en veel schade aan het DNA aanrichten; in het DNA van de mens zitten ook Tc1-transposons, maar in de mens zijn ze dood. Je kunt dan druk doen over de functie van Tc1 in de worm, maar de mens kan prima leven met alleen dode Tc1-transposons in zijn genoom; beter zelfs, want wormen die er niet in slagen het Tc1-transposon stil te houden, zijn er vaak beroerd aan toe. De Tc1-transposons in het DNA van de mens kunnen met recht als moleculaire fossielen worden aangeduid, resten van eerdere levensvormen.

Kortom: de aminozuren van het transposon hebben net zoals de lymfeklieren van een mens een functie, namelijk het vergroten van de kans op overleving en voortplanting van hun eigenaren, en dat zijn dus respectievelijk het transposon en de mens. Kiezelen, transposons, mensen en planten hebben geen functie, geen nut. Ik hoop dat ik u niet beledig. U kunt een hoop gevoel van nut ontleenen aan uw familie, vrienden, en collega's, en als u dat heeft, zult u zich dat niet door mijn voordracht laten afnemen. Ik heb het overigens ook.

Ik wil NWO danken voor de bijzonder eervolle toekenning van de SPINOZA-prijs. En u wil ik danken voor de aandacht voor mijn voordracht, en veel plezier wensen met de rest van deze heuglijke dag.

Voorgangers SPINOZA-laureaten uit 1995 t/m 1998



prof. dr. F.G. Grosveld (1995)
moleculaire celbiologie



prof. dr. F.P. van Oostrom (1995)
Nederlandse letterkunde



prof. dr. G. 't Hooft (1995)
theoretische natuurkunde



prof. dr. E.P.J. van den Heuvel (1995)
astronomie



*prof. dr. P. Nijkamp
(1996)
economie*



*prof. dr. F.H.H. Kortlandt (1997)
taalwetenschap*



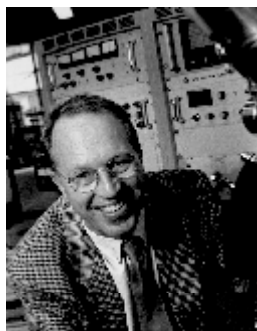
*prof. dr. G.A. Sawatzky (1996)
vastestoffysica*



*prof. dr. H.M. Pinedo (1997)
medische oncologie*



*prof. dr. J.F.A.K. van Benthem
(1996)
wiskundige logica*



*prof. dr. R.A. van Santen (1997)
anorganische chemie en katalyse*



*prof. dr. P.C. Muysken
(1998)
taalwetenschap*



*prof. dr. H.W. Lenstra jr. (1998)
fundamentele en toegepaste wiskunde*



*prof. dr. J.H.J. Hoeijmakers
(1998)
moleculaire genetica*