

Inhoud

Voorwoord 7

1 Leven maken? 11

2 Van willekeurig botsen naar gerichte beweging:
moleculaire motoren geven controle 29

3 Komkommers, sporeuwen en vleesetende planten:
slimme materialen imiteren trucs uit de natuur 51

4 Raketten in de bloedbaan:
nanogeneeskunde komt naar je toe 81

5 Steeds dezelfde en toch altijd anders:
hoe je lichaam doorlopend zichzelf vernieuwt 105

6 Helemaal zelf (na)gemaakt:
de synthetische cel 129

7 Leven in de brouwerij! 159

8 Mengen, verwarmen en even schudden:
het recept voor leven? 177

Epiloog Leven maken: het einde van de betovering? 203

Woord van dank 207

Bronnen en bibliografie 211

Voorwoord

8 Een ontdekkingsreis op zoek naar terra incognita, net zoals onze voorouders vele eeuwen geleden, maar nu naar de wereld van het heel kleine met als heel grote vraag: ‘Wat is de oorsprong van leven?’ Misschien wel het grootste wetenschappelijke mysterie. Waar komt het leven op aarde uiteindelijk vandaan? Wat ging er vooraf aan de biologische evolutie die Charles Darwin voor het eerst beschreef? Welke moleculen in de ‘oersoep’ op de jonge aarde waren essentieel voor het ontstaan van de eerste primitieve levensvormen? We kunnen nooit herhalen wat miljarden jaren geleden precies plaatsvond, we kunnen niet teruggaan in de tijd en daarom ook niet het oorspronkelijke proces overdoen in het laboratorium. Maar we kunnen wel proberen leven in het laboratorium te maken, althans synthetische systemen die kenmerken van een levende cel vertonen.

Esther Thole neemt de lezer in dit prachtige boek mee op een fascinerende speurtocht langs een aantal prominente wetenschappers met een gemeenschappelijk doel: het maken van synthetisch leven. Sciencefiction of misschien toch werkelijkheid in de nabije

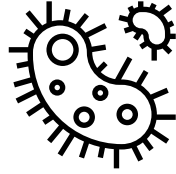
toekomst? Aanleiding voor *Makers van leven* is een recente bundeling van krachten van chemische onderzoekers in Nederland. Deze samenwerking streeft ernaar om een levend systeem te bouwen of op z'n minst delen daarvan. Maar hoe kom je van niet-levende moleculen naar een meer complex moleculair geheel dat leeft? Een systeem dat zichzelf in stand houdt, zich zelfstandig kan delen, kan vermeerderen en evolueren, kan bewegen en over een vorm van stofwisseling beschikt. Op een heel toegankelijke wijze beschrijft Thole in dit boek de uitdagingen en de dilemma's waar deze onderzoekers mee worstelen. Ook komen de verschillende theorieën die er bestaan over die allereerste stappen in de chemische evolutie van niet-leven naar leven aan bod. Hoe kom je van moleculen naar een primitieve cel en hoe vertaal je deze vraag naar zinvolle experimenten? Maar bovenal vertelt dit boek het verhaal van de ongelooflijk ingenieuze moleculaire systemen die worden ontworpen en gebouwd in het laboratorium, om een tipje van de sluier op te lichten. Het gaat over de allereerste moleculaire bouwstenen, mogelijke voorlopers van ons DNA en onze eiwitten. Over moleculen die informatie kunnen overdragen of zichzelf kunnen kopiëren. Over synthetische motortjes op nanoschaal van een miljardste meter groot die essentieel zijn voor beweging – zo kenmerkend voor iets wat leeft. Over slimme materialen die zich net als in de levende natuur aanpassen aan veranderende omstandigheden. Het is slechts een greep uit het vele spannende onderzoek dat nu al plaatsvindt en waarin Nederlandse onderzoekers een pioniersrol vervullen. Op deze reis naar het onbekende, naar de basis van ons leven, deelt Thole met ons het lef en de passie van studenten en onderzoekers, en ook de pure vreugde van het ontdekken en de schoonheid van de moleculaire wereld.

Makers van leven confronteert ons op een unieke manier met de oorsprong van ons bestaan en met enkele van de meest lastige wetenschappelijke vragen die er zijn. Tegelijk wordt de lezer gegrepen door de bewonderenswaardige kracht van de moleculaire wetenschappen bij het bouwen van wat waarschijnlijk de

MAKERS VAN LEVEN

meest complexe systemen op nanoschaal ooit gaan worden. In de toekomst zullen we veel beter begrijpen wat leven echt is en het onderzoek gaat ongetwijfeld een veelvoud aan slimme materialen opleveren. Of we echt leven gaan maken? Ga mee met Thole op een wonderbaarlijke ontdekkingsreis.

Ben Feringa



1

Leven maken?

12 De geboorte van nieuw leven is een bijna mystieke gebeurtenis. Iedere keer weer zijn we vol verwondering en bewondering. Dat het kan. Dat het samensmelten van een minuscule eicel met een nog veel kleinere zaadcel in pak hem beet veertig weken leidt tot een complete, gezonde baby. Ongelooflijk. Het is echt een wonder. Ook de geboorte van kittens, puppy's, kalfjes en lammetjes blijft een ontroerende en fascinerende belevenis. Maar die fascinatie en verwondering over de komst van jong leven zijn niet oneindig. Want als datzelfde intrigerende proces – waarin een enkel celletje uitgroeit tot een volwaardig nieuw levend wezen – zorgt voor zure melk, schimmel op de appelmoes, maden in de gift-bak of hoofdluizen bij de kinderen, dan is de mystiek ver te zoeken. 'Uitroeien die handel,' zeggen we met droge ogen. Leven mag dan bijzonder zijn, het moet zich wel aan onze regels houden.

Die houding ten opzichte van leven tekent onze beperkte, oppervlakkige blik. Alles draait om het uiterlijk. Met vacht of veren zit je al snel gebeiteld. Als je die niet hebt, dan helpen aansprekende kleuren of patronen. Tropische vissen, felgekleurde salamanders

of mooi getekende slangen zijn dan misschien niet heel aaibaar, ze mogen er wel zijn. En wie het uiterlijk niet mee heeft, kan door aandoenlijk of herkenbaar gedrag toch punten scoren. Bijvoorbeeld de krokodil die een zorgzame moeder blijkt als ze voorzichtig haar jongen in haar enorme bek vervoert, of de efficiënte hiërarchische manier waarop mieren hun eigen maatschappij organiseren. Dat kunnen we nog plaatsen. Maar fruitvliegen, pissebedden, regenwormen of naaktslakken? Tja. Ze hoeven niet te verdwijnen, maar op veel enthousiasme hoeven ze niet te rekenen.

Bij planten ligt dat weer anders. Zolang die maar groeien waar wij dat willen – wel in het bos, niet tussen de tegels – zijn we daar heel positief over. Bomen, struiken en bloemen geven ons een goed gevoel. Toch denken de meeste mensen niet als eerste aan narcissen, aardappelen of klimop als ze voorbeelden moeten noemen van leven op aarde. Dat laatste geldt ook voor paddenstoelen. Sommige vinden we mooi, andere lekker, maar zijn het levende wezens? Nee, zeg. Om nog maar te zwijgen van de rest van hun familie, de schimmels. Getver. Het idee dat schimmels leven en dus groeien vinden we niet intrigerend, maar ronduit walgelijk. Kun je dat eigenlijk wel leven noemen?

13

Hoe kleiner, hoe minder levend het allemaal lijkt. Wie denkt er bijvoorbeeld bij levende wezens aan de gist, die ervoor zorgt dat ons brood rijst? Die leeft. Maar ja, dat kunnen we niet zien. Zoals we het overgrote deel van het leven op aarde niet kunnen zien. Onze blik op leven is niet alleen emotioneel, maar ook zintuiglijk beperkt. Wat je niet ziet, dat is er niet.

Tijd voor een wake-upcall. Want ook al zien we ze niet, bacteriën staan met stip bovenaan, als je kijkt naar het aantal soorten en het absolute aantal individuen, naar hoelang ze al bestaan en naar de totale hoeveelheid biomassa die ze vormen. Bacteriën spannen met afstand de kroon. Daarbij verbleekt de aanwezigheid van alle andere levensvormen, inclusief die zeven-en-nog-wat miljard mensen, volledig. Het leven op aarde draait om bacteriën. Ook dat van ons. Naar schatting bevat ons lichaam minstens

evenveel bacteriële cellen als lichaamseigen cellen en volgens sommige onderzoekers zelfs tien keer zoveel. Bacteriën bestaan uit slechts één cel. Wij bestaan uit grofweg dertig tot veertig biljoen cellen. Dat betekent dat ieder van ons zeer intiem samenleeft met in ieder geval dertig biljoen andere levende wezens, ofwel met 30.000.000.000.000 anderen. En misschien moet daar nog een nulletje bij. Samenleven is overigens nogal overdreven, want dat suggereert een mate van gelijkwaardigheid. Die is er niet. Wij kunnen niet leven zonder die kolossale hoeveelheid bacteriën, maar zij prima zonder ons. Oké, ons lichaam biedt huisvesting, voeding en bescherming voor de bacteriën, maar op soortniveau bekeken zijn wij volledig afhankelijk van hen. Bacteriën waren er al miljarden jaren voordat de mens opdook, en als de mens uitsterft, raken de bacteriën geen moment in paniek. En toch denken we bij 'leven' vooral aan onszelf en aan neushoorns, panda's of dolfijnen, maar echt nooit aan bacteriën.

14

Dat ligt niet alleen maar aan hun onzichtbaarheid. Bacteriën kunnen we heel goed zichtbaar maken met microscopen, maar wat we dan zien, helpt bepaald niet om ons te overtuigen dat het ook levende wezens zijn. We zien meestal eenvoudige ronde of staafvormige dingetjes die in niets lijken op ons. Ook het gedrag van bacteriën zorgt niet voor herkenning. Ze doen ogenschijnlijk niet zoveel, behalve eens in de zoveel tijd zichzelf in tweeën splitsen bij wijze van voortplanting. Kortom, we herkennen niets, we kunnen niets van het leven van bacteriën relateren aan ons eigen leven. Maar dat komt doordat we niet verder kijken dan de buitenkant. Als we inzoomen op al dat andere leven en dieper kijken dan vacht, veren, schubben, schors of onze eigen huid, zien we uiteindelijk cellen. Al het leven is opgebouwd uit cellen. En wat zien we als we naar die cellen kijken? Ronde of staafvormige dingetjes die ogenschijnlijk niet zoveel doen, behalve af en toe zichzelf in tweeën splitsen. Als we dus op het niveau van cellen kijken, lijken de overeenkomsten tussen die 'primitieve' bacteriën en 'hogere' or-

ganismen zoals wijzelf, opeens veel groter dan de verschillen. Niet alleen door de vorm van cellen en hoe ze zich voortplanten, maar ook door hoe ze werken en waaruit ze bestaan.

Iedere cel, of het nou een bacterie is of een cel in ons lichaam, bevat een code: de erfelijke genetische informatie die nodig is om die cel te laten functioneren. Die code beschrijft welke stoffen de cel nodig heeft en hoeveel daarvan, hoe de cel die moet maken, welke brandstof nodig is, hoe schade gerepareerd moet worden en nog veel meer. Alles wat de cel nodig heeft om te leven, te groeien, te bewegen en zich te delen. De code is opgeslagen in het DNA, een heel lang molecuul dat tot een heel klein pakketje is gevouwen. Iedere cel heeft zo'n pakketje. Dat geldt voor alle levende cellen. Dus voor alle cellen in ons lichaam, net als voor alle cellen in alle andere dieren, in planten, in schimmels en voor bacteriën, die slechts uit één cel bestaan. Bovendien is het DNA in alle levende cellen opgebouwd uit dezelfde bouwstenen.

De code in het DNA bevat vooral beschrijvingen voor het maken van eiwitten. Eiwitten zorgen voor bijna alles in de cel. Ze vormen de bouwstenen van allerlei structuren in de cel, maar ze verzorgen ook het transport, geven signalen door, regelen de energievoorziening, repareren schade en voeren het afval af. Zonder eiwitten gebeurt er niks in een cel. Alle levende cellen bevatten daarom heel veel verschillende eiwitten die ieder een eigen, specifieke taak uitvoeren. Er zijn eiwitten die zorgen voor de energieproductie, eiwitten die fouten in het DNA repareren, eiwitten die stoffen door de cel vervoeren, eiwitten die andere eiwitten activeren of juist blokkeren en ga zo maar door. Welke eiwitten een cel precies bevat, verschilt per type cel en per type organisme, maar veel eiwitten zijn in alle cellen aanwezig. Bovendien zijn alle eiwitten opgebouwd vanuit dezelfde set bouwstenen, de aminozuren. Dit zijn kleine moleculen die samen een lange streng kunnen vormen, waardoor een eiwit ontstaat. Er zijn twintig verschillende aminozuren waarvan alle levende cellen gebruikmaken. De bouwstenen van eiwitten zijn dus gelijk in alle levensvormen.

En er zijn nog veel meer overeenkomsten tussen cellen. Ze hebben allemaal een omhulsel – een membraan of een celwand – dat ook weer is opgebouwd uit hetzelfde type bouwstenen. Alle cellen halen voedsel uit hun omgeving, zetten dat zelf om in energie en voeren afval weer af naar buiten. Alle cellen zijn in staat om zelf hun temperatuur en interne druk constant te houden. Ze kunnen ook allemaal hun eigen onderdelen bouwen, repareren en vervangen. Ze kunnen groeien en als ze groot genoeg zijn, kunnen ze zichzelf netjes in tweeën delen, zodat er nieuwe cellen ontstaan. Cellen zijn de kleinst mogelijke vorm van zelfstandig leven die we kennen. Sommige organismen, zoals bacteriën, hebben aan één cel genoeg. Andere, zoals wij, hebben tientallen biljoenen cellen nodig. Maar als je de uiterlijke franje weglaat en je concentreert op het niveau van de cellen is meteen duidelijk dat al het leven op aarde ontzettend veel op elkaar lijkt.

- 16 Sterker nog, alles wat leeft lijkt veel meer op elkaar dan op niet-levende ‘dingen’. Desondanks is het soms moeilijk om het levende van het niet-levende te onderscheiden. Neem bijvoorbeeld een rots. Grote kans dat daar wat groenige plekje op zitten, vergelijkbaar met de groene aanslag op tegels of tuinmeubelen. De rots leeft niet, de groene plekjes leven wel. Dat zijn meestal mossen of algen. Die leven, maar als je ernaar kijkt, zie je dat niet. Het is een stuk steen met groene vlekken. Dat ligt daar allemaal maar te liggen. Voor de rots klopt dat inderdaad, die ligt daar gewoon. In de loop der tijd kan de rots door de invloed van water, wind, blikseminslag of beweging in de ondergrond van vorm en plaats veranderen, maar daar heeft de rots zelf geen enkele invloed op. De rots ‘doet’ niks. Hoe anders is dat voor de groene vlekken. De cellen waaruit de mossen en algen bestaan hebben geen seconde rust. Leven is een werkwoord. Het gaat niet vanzelf, maar vraagt een doorlopende inspanning. Ononderbroken zijn de cellen bezig met in leven zijn en in leven blijven. Dat geldt voor alle levende cellen, los van het organisme waarin ze zich bevinden. Een cel doet

er alles aan om zichzelf in stand te houden. Daar is alle activiteit op gericht. Leven wil blijven leven.

Dat is een groot verschil met de rots. Die is niet bezig om een rots te blijven. Net zomin als een ijsschots bezig is om een ijsschots te blijven. Ook watervallen, zandduinen en bergketens zijn totaal niet bezig om zichzelf in stand te houden. Dat ze er zijn, is geen afgedwongen prestatie, maar een logisch gevolg van hoe materie – de wetenschappelijke term voor alles wat stoffelijk of tastbaar is – zich gedraagt onder invloed van de natuurwetten. Die wetten gelden voor levende materie overigens net zo goed als voor niet-levende materie. De zwaartekracht bijvoorbeeld, die trekt aan alles, of het nou leeft of niet. Positieve en negatieve elektrische ladingen trekken elkaar aan, zowel in een niet-levend mineraal als in een levende cel. Maar leven probeert ook steeds tegen de natuurwetten in te gaan. Want ondanks de zwaartekracht vliegen vogels hoog in de lucht, groeien bomen naar boven en rennen berggeiten probleemloos een helling op. Dat is voor niet-levende materie volstrekt onmogelijk. Een kei rolt niet vanzelf een helling op en een waterval stroomt niet van beneden naar boven. Materie streeft naar een toestand van zo laag mogelijke energie en dat zou je vrij kunnen vertalen naar ‘verzet zich niet tegen een kracht’ of *go with the flow*. Het wordt vaak omschreven als een streven naar evenwicht, naar een toestand waarin alle krachten die spelen elkaar in evenwicht houden. Dus heuvel af en met de stroom mee. Zo hoort het. Maar leven doet het graag anders en rent de heuvel op en zwemt tegen de stroom in.

Er is nog een universele wet waaraan leven zich probeert te onttrekken: de wet dat alle materie naar wanorde streeft. In wetenschappelijke termen: naar grotere entropie. Alledaagse voorbeelden zijn er volop. Een opgeblazen ballon waarin je een gat prikt, loopt leeg. De lucht in de ballon verspreidt zich over de omgeving. Kiep een emmer water om, en het water stroomt meteen alle kanten uit. Als je zout in een glas water doet, verspreidt het zout zich gelijkmatig door al het water. Een beker hete thee is na verloop van tijd niet meer heet, want ook de warmte verspreidt

zich naar de omgeving. In al deze gevallen is het resultaat meer wanorde. De warmte, de lucht, het water en het zout zitten niet meer op een duidelijk gedefinieerde plek, maar overal waar het maar kan.

Het opvallende aan leven is dat het zich absoluut niet houdt aan deze neiging naar wanorde. Integendeel. Leven is extreem geordend en georganiseerd. Cellen zijn heel gestructureerd en behouden hun vorm. Cellen houden hun temperatuur constant en lopen niet leeg. Ze verzetten zich tegen de neiging tot wanorde, ze gaan niet naar een toestand van lagere energie waarin alles in evenwicht is. Leven is niet in evenwicht, maar bevindt zich daar juist ver vandaan.

18 Maar dat gaat niet zomaar. Je moet moeite doen om uit evenwicht te blijven, om geordend te blijven, om niet mee te drijven met de stroom. Je moet een flinke inspanning leveren om tegen de natuurwetten in te gaan. Leven heeft altijd wind tegen, moet altijd bergop. Dat is de reden dat levende cellen, en dus levende wezens, continu energie opwekken en verbruiken: ze hebben doorlopend brandstof nodig. Dat is het grote verschil tussen leven en niet-leven: energieverbruik. En zodra dat stopt, stopt het leven. Dan gaat de materie waaruit dat levende organisme bestaat zich 'normaal' gedragen. Het geheel gaat als het ware heuvel af, vervalt tot wanorde en komt op het laagste punt tot stilstand. Het evenwicht is bereikt: wat leefde is dood.

ORDE IN DE CHAOS

Het feit dat leven zich niet houdt aan de natuurkundige regels voor het gedrag van materie zorgt al lange tijd voor hoofdbrekens bij wetenschappers. We weten inmiddels wel hoe het huidige leven dat kunstje flikt, want we weten behoorlijk veel van de mechanismen waarmee cellen voorzien in hun energiebehoefte. We begrijpen hoe planten zonlicht omzetten in brandstof en hoe de stofwisseling in dierlijke cellen werkt. Maar we weten niet hoe dat ooit is begonnen.

Alle cellen van al het leven nu zijn nakomelingen van andere levende cellen. Ze kregen meteen alle instructies en benodigdheden om te leven mee. Maar ooit, miljarden jaren geleden – de meest recente inzichten wijzen op minimaal vier miljard jaar geleden – was er nog geen leven op aarde. Er was wel materie. De chemische elementen waren er ook. Er was energie in vorm van de zon, van vulkaanuitbarstingen, van meteorietinslagen en elektrische ontlading uit bliksem. En de natuurwetten golden ook. Wanorde en evenwicht waren ook toen al het hoogste streven.

Toch is er in die levenloze, wanordelijke situatie iets ontstaan wat zich hier niets van aantrok. Er ontstond een systeem(pje) waarbinnen materie zich anders ging gedragen. Dat systeempje was de voorloper van de allereerste levende cel. Het wist zich te onttrekken aan de tucht van de natuurwetten en bracht orde in de chaos. Hoe is dat proces gegaan? Hoe kon dat lukken? Wat zijn de cruciale stappen geweest waardoor dit systeempje kon ontstaan en vooral: hoe kon het blijven bestaan en sterk genoeg worden om zich verder te ontwikkelen tot de voorloper van de bacteriën? Hoe is levenloze materie overgegaan in iets wat leeft? Daarop hebben we nog steeds geen antwoord en daarom is het een van de Grote Vragen, misschien zelfs wel dé Grote Vraag in de wetenschap.

Hier zit een groot gat in onze kennis. Kort door de bocht gezegd: we weten hoe we van de oerknal (het begin van het heelal) tot de aarde zijn gekomen en we weten hoe uit het allereerste leven via de evolutie al het moderne leven is voortgekomen. Maar hoe dat allereerste leven op aarde is ontstaan, daarvan hebben we nog nauwelijks een beeld. Het fascinerende aan dit probleem is dat de materie waar het hier allemaal om draait niet wezenlijk is veranderd. Levende en levenloze zaken zijn gemaakt van dezelfde materie. We weten dat op de aarde voordat er leven was, stoffen aanwezig waren als water, koolstofdioxide (CO_2), ammonia, methaan (aardgas), waterstof en zwavelverbindingen. Ook alle metalen die we nu kennen, waren er al en een hele collectie mineralen en zouten. Allemaal stoffen die we nog steeds dagelijks tegenko-

men en waarvan vele zelfs cruciaal zijn voor ons leven.

Neem water. Menselijke cellen – en dus wij als geheel – bestaan voor ongeveer 70 procent uit water. Daarin zijn we niet uniek, alle levensvormen bestaan vooral uit water. En de watermoleculen zijn overal hetzelfde. Water is een van de weinige stoffen waarvan veel mensen de chemische formule wel weten: H_2O . Dat betekent dat een watermolecuul bestaat uit twee waterstofatomen (H) en één zuurstofatoom (O). Elk watermolecuul bestaat altijd uit één O en twee H's. Of die watermoleculen nou in een regendruppel zitten, als ijs op de Noordpool drijven, uit de kraan komen, gasvormig in wolken rondzweven of onze cellen vullen. Datzelfde geldt voor koolstofdioxide, ofwel CO_2 . Dat bestaat altijd en overal uit één koolstofatoom (C) met daaraan twee zuurstofatomen. De CO_2 -moleculen die miljarden jaren geleden aanwezig waren in de atmosfeer van de jonge aarde zijn precies gelijk aan de CO_2 -moleculen die we nu op aarde vinden. Die bijvoorbeeld door auto's worden uitgestoten of door ons worden uitgeademd of die planten opnemen uit de lucht. Ook ammonia, een gas dat opgelost in water bekendstaat als ammoniak, waarmee je heel goed de boel kunt ontvetten voordat je gaat schilderen, is altijd hetzelfde. Het bestaat uit één stikstofatoom (N) waaraan drie waterstofatomen (H) zijn gebonden. Chemische formule: NH_3 . Dat geldt net zo goed voor de ammonia die in de oeratmosfeer rondzweefde voordat er leven was, als voor de ammonia die vrijkomt uit dierlijke mest.

20

Zo kunnen we eindeloos doorgaan, want dit geldt voor alle moleculen die je kunt bedenken. Een molecuul wordt alleen gedefinieerd door de atomen waaruit het is opgebouwd. Pas als er aan die samenstelling iets verandert, verandert ook het molecuul en krijg je een andere stof met andere eigenschappen. Anders niet. Het maakt niet uit in welke omgeving moleculen zich bevinden en het maakt niet uit op welke manier ze zijn geproduceerd. Dat geldt voor de moleculen in levende organismen net zo goed als voor de moleculen daarbuiten. Moleculen maken geen onderscheid tussen leven en niet-leven.

Dat klinkt logisch voor wat betreft ‘simpele’ stoffen als water, maar toch zijn er tal van moleculen die we alleen met leven associëren. Zoals DNA. Of al die eiwitten in de cel. Dat klopt, DNA en eiwitten worden – voor zover we nu weten – alleen door levende cellen gemaakt. Maar dat maakt ze niet wezenlijk anders dan moleculen die niet door levende cellen worden gemaakt. DNA en eiwitten zijn dan wel bijzonder grote en ingewikkelde moleculen vergeleken met water, koolstofdioxide en ammonia, ze bestaan uit dezelfde atomen: koolstof, zuurstof, stikstof en waterstof. En die atomen gedragen zich niet opeens anders in een levende cel. Een waterstofatoom kan zich maar aan één ander atoom binden, of het zich nou in een levende cel bevindt of niet. Voor ieder molecuul geldt dat er chemische reacties nodig zijn om atomen aan elkaar te koppelen of juist van elkaar los te maken. Voor DNA of een eiwit heb je gewoon meer reacties nodig dan bij een kleiner molecuul, maar de chemische principes zijn gelijk. De basis voor dit inzicht werd bijna tweehonderd jaar geleden gelegd, lang voor de ontdekking van DNA en eiwitten. In 1828 wist de Duitse chemicus Friedrich Wöhler ureum te synthetiseren (zo noemen chemici het maken van een molecuul). Ureum is een afvalstof die door de lever wordt aangemaakt bij de afbraak van eiwitten en die via de urine het lichaam verlaat. Wöhlers onderzoek toonde aan dat ureum ook te maken is buiten het lichaam, op basis van heel andere grondstoffen dan de lever gebruikt. Precies hetzelfde ureum.

Het was een belangrijke ontdekking. Blijkbaar was er toch niet zo’n strikte scheiding tussen de levende en levenloze wereld als men lange tijd dacht. Eeuwenlang was het idee geweest dat levende wezens beschikten over een soort levenskracht – de *vis vitalis* – die hen onderscheidde van de rest van de stoffelijke wereld. Daaruit volgde onder meer de aanname dat de stoffen die een lichaam maakt, exclusief zijn voor het leven en niet voorkomen of gemaakt kunnen worden in de niet-levende wereld. De synthese van ureum (overigens meer een toevallige uitkomst dan een beoogd doel) maakte duidelijk dat de levende en niet-levende wereld

niet zo glashard gescheiden zijn. En dat de materie waaruit leven bestaat zich volgens dezelfde chemische wetten gedraagt als de componenten uit de levenloze wereld van rotsen, zand en klei.

De synthese van ureum bleek geen uitzondering. Al snel slaagden chemici erin ook andere stoffen die tot dan toe uit levende bronnen werden geïsoleerd, zoals kleurstoffen en medicijnen, in het laboratorium te maken. Het maken van moleculen – bestaande en ook nieuw ontworpen – groeide uit tot een belangrijke discipline in het wetenschappelijke onderzoek en tot een grootschalige industriële sector: de chemische en farmaceutische industrie. Chemici kregen steeds meer grip op de moleculaire wereld, maar ze hielden zich nauwelijks bezig met wat er zich precies op moleculair niveau afspeelt in levende organismen. Het onderzoek naar alles wat leeft was voorbehouden aan de biologen.

22 Ook zij zetten grote stappen in de negentiende eeuw. Gregor Mendel deed belangrijk onderzoek naar erfelijkheid, Louis Pasteur en Robert Koch lieten onomwonden zien dat er bacteriën bestaan en dat die verantwoordelijk zijn voor tal van gevreesde infectieziekten. En er was natuurlijk Charles Darwin, die een ongekende omwenteling in het denken veroorzaakte met zijn evolutietheorie. Gaandeweg de twintigste eeuw gingen biologen op steeds kleiner niveau kijken naar leven en zo kwam de moleculaire biologie op. Biologen gingen zich concentreren op de moleculen in levende cellen, waaruit eiwitten werden geïsoleerd om hun werking en structuur in detail te onderzoeken. In de jaren vijftig vonden twee wetenschappelijke doorbraken plaats die zorgden voor nieuwe inzichten in de moleculaire basis van leven.

RECEPT VOOR OERSOEP

De ene doorbraak danken we aan een chemicus. De Amerikaan Stanley Miller experimenteerde met de zogeheten oersoep: het warme, vloeibare mengsel van verschillende moleculen op de jonge aarde waarin mogelijk het eerste leven is ontstaan. De theorie was dat deze oersoep de juiste omstandigheden bood om kleine

moleculen te laten reageren tot de grotere en meer ingewikkelde moleculen die we in levende cellen aantreffen. Miller nam samen met zijn hoogleraar Harold Urey de uitdaging aan om deze theorie in een experiment om te zetten. Hij bouwde een opstelling die de situatie op de jonge aarde nabootste: vloeibaar water met daarboven een atmosfeer van vier eenvoudige gassen (methaan, waterstof, ammonia en waterdamp). Hij verhitte het geheel en zorgde voor 'bliksemflitsen', elektrische ontladingen die energie leverden voor de chemische reacties. Tot ieders verbazing hadden zich na een week enkele eenvoudige aminozuren gevormd in de oplossing. Aminozuren, de bouwstenen van eiwitten.

Nee, leven is niet ontstaan in die korte tijd, maar dit was al een geweldig resultaat. Dat deze belangrijke moleculen, die we aantreffen in al het leven op aarde inclusief ons eigen lichaam, spontaan gevormd worden uit eenvoudige gassen zonder tussenkomst van een levende cel of een chemicus die zich actief ermee bemoeit, wierp een heel nieuw licht op de vraag naar de oorsprong van ons bestaan. Het Miller-experiment, zoals het is gaan heten, is daarna nog verschillende malen herhaald met net iets andere ingrediënten en in net iets andere omstandigheden. Daardoor bleek dat ook nucleotiden, de bouwstenen van DNA en zijn nauwe verwant RNA, gevormd worden in vergelijkbare oersoepen. En toen bijna vijftig jaar na het originele experiment de monsters van destijds werden teruggevonden, bleek dat zich nog veel meer interessante stoffen hadden gevormd. Nieuwe, veel gevoeliger analysetechnieken lieten zien dat Millers mengsel een grote rijkdom aan moleculen had opgeleverd die bijna allemaal een rol spelen in het leven dat we kennen. Inmiddels weten we ook uit andere chemische experimenten veel meer over de zogeheten prebiotische chemie, de chemie die plaatsvond op aarde voordat er leven was.

Dit onderzoeksveld heeft de laatste jaren flink aan belangstelling gewonnen en met grote regelmaat verschijnen er publicaties over weer nieuwe chemische routes waarmee we de aanwezigheid van complexe moleculen (mogelijk) kunnen verklaren. Los van de

details en de vele discussies over al dit onderzoek staat de overkoepelende conclusie dat het goed te verklaren is hoe uit mengsels van eenvoudige grondstoffen, waarvan we weten dat ze miljarden jaren geleden aanwezig waren op de aarde, veel ingewikkeldere moleculen zijn ontstaan. En juist die moleculen die het fundament vormen van leven. Nog steeds, na miljarden jaren evolutie, zijn die moleculen onontbeerlijk voor alles wat leeft. Dat zegt toch wel iets over onze chemische basis. Maar we weten nog niet hoe uit die moleculen de voorlopers van de eerste cellen, het eerste echte leven, zijn ontstaan. Die stap kennen we nog niet. De wetenschap is er voorlopig nog wel even zoet mee om dat uit te zoeken.

24

Vrijwel gelijktijdig met de opzienbarende resultaten van Miller werd vanuit een heel andere hoek ook een wetenschappelijke doorbraak bereikt die ons veel vertelt over de moleculaire basis van leven. Het betrof de opheldering van de structuur van DNA, het molecuul dat de drager is van alle erfelijke informatie in een cel. DNA blijkt een dubbele helix te vormen, twee kurkentrekkers die om elkaar heen zijn gewikkeld tot een lange streng die is opgebouwd uit vier verschillende bouwstenen (de nucleotiden) die in een specifieke volgorde aan elkaar zijn gekoppeld. Inmiddels is deze dubbele helix uitgegroeid tot een iconisch pictogram voor 'leven'. Ook op het omslag van dit boek kom je hem tegen. De structuur verklaart heel veel over hoe de erfelijke informatie in een cel wordt bewaard, gekopieerd en afgelezen. Stapsgewijs werd ook steeds meer duidelijk over de relatie tussen de genetische informatie op het DNA en de effecten in de levende cel. Bijvoorbeeld dat delen van het DNA, de genen, de bouwplannen voor eiwitten bevatten. Ook werd duidelijk waarom fouten, beschadigingen of veranderingen in het DNA en zijn genen kunnen leiden tot grote problemen. Vooral over de genetische basis van uiteenlopende ziekten zijn we sindsdien ongelooflijk veel te weten gekomen.

Het precies aflezen van alle informatie die een DNA-molecuul bevat – ook wel het 'genoom' genoemd – werd dankzij technische

vernieuwingen tegen het eind van de twintigste eeuw steeds eenvoudiger. Bijna een halve eeuw nadat de structuur van DNA werd gepubliceerd, volgde de bekendmaking van de volgorde van het menselijk DNA. Vergelijk het met een ketting van miljarden kralen, waarbij er vier kleuren kralen zijn. De wetenschap had de exacte volgorde van de kralen in deze ketting bepaald. Toen deze volgorde eenmaal in kaart was gebracht, dachten velen dan ook dat we de blauwdruk van het leven in handen hadden. Nu was het geheim van het leven ontsluitend.

Dat viel tegen. Het bleek toch niet mogelijk om louter vanuit de DNA-volgorde precies te voorspellen en te verklaren wat er in een levende cel gebeurt. DNA is essentieel, maar het aflezen en toepassen van de genetische informatie die het bevat, bleek heel wat minder rechttoe rechtaan te zijn dan eerst werd gedacht. Of gehoopt. DNA bevat wel de informatie, maar meer ook niet. De omstandigheden bepalen hoe en wanneer die informatie wordt afgelezen en gebruikt. Het magische aura van DNA als een soort levensbron verbleekte snel. DNA bleek nogal passief: het onderneemt zelf niks om iets met die informatie te doen en ondergaat bovendien lijdzzaam allerlei toevoegingen en veranderingen van buitenaf die bijvoorbeeld bepalen welk deel van de informatie wordt gebruikt, en hoe vaak. Het bewijs dat DNA ook maar gewoon een molecuul is, werd in 2010 geleverd door het team van de Amerikaanse onderzoeker J. Craig Venter. Venter en collega's maakten het complete DNA van een heel eenvoudige bacterie helemaal synthetisch na. Het DNA werd via talloze chemische reacties stap voor stap in elkaar gezet. Vervolgens stopten ze dat synthetische DNA in een andere bacterie, waaruit ze het DNA hadden verwijderd. En wat bleek? De lege bacterie had geen enkel probleem met het synthetische DNA. Ook werkzaam DNA kun je dus maken zonder hulp van een levende cel.

Toen dat bleek te kunnen, openden zich weer heel nieuwe mogelijkheden. Want als je DNA kunt maken, kun je ook heel goed onderzoeken wat er gebeurt als je er stukken uit haalt. Hoeveel

DNA heb je eigenlijk nodig? En welke delen zijn het belangrijkste? Dezelfde Venter-groep presenteerde in 2016 een nieuwe versie van hun bacterie met synthetisch DNA. Slechts de helft van het originele synthetische DNA bleek nodig om een levende bacterie te vormen. Intrigerend genoeg is van een derde van het benodigde DNA niet duidelijk waarvoor het dient. Het moet er zijn, maar waarom? Het laat nog maar eens zien dat we inmiddels wel heel veel, maar tegelijkertijd nog lang niet alles begrijpen van wat leven is en hoe het werkt.

VAN GROOT NAAR KLEIN EN VICE VERSA

26

Zo komen we aan bij de actuele stand van zaken in het doorgronden van wat leven is. Even kort door de bocht: wij allemaal – bacterie, schimmel, plant of dier – zijn samengesteld uit één of meer flexibele zakjes gevuld met water en allerlei andere grote en kleine moleculen. Moleculen die geen van alle leven. Maar de zakjes als geheel leven wel. Ze houden zichzelf in stand, doen er alles aan om te blijven leven en kunnen zichzelf vermeerderen. Dat is de definitie van leven in de meest uitgekledede vorm.

We weten ook wel zo'n beetje wat de rol van die verschillende moleculen is. Maar we kampen nog met heel veel onduidelijkheden. Want wat maakt dat zakje nou anders dan een willekeurige andere verzameling moleculen? En waarom kunnen we dat verschil niet namaken? Als we alle moleculen uit een levende cel halen en we doen ze weer bij elkaar in water, dan krijgen we geen levende cel. We krijgen dan een onwerkbaar klont aan elkaar plakende moleculen. Hoe kan dat? Wat maakt het zakje levend? Hoe zorgen die moleculen ervoor dat er een levend geheel ontstaat? Hoe is dat ooit lang geleden begonnen? Als een cel sterft kunnen we die niet repareren en weer op gang krijgen. Waarom lukt ons dat niet, als alle onderdelen aanwezig zijn? Wat is er weg? Wat missen we? Wat lukt een levende cel wel wat ons niet lukt? Al het leven nu is het exclusieve product van leven daarvoor. Dat gaat helemaal terug tot die allereerste cel, waaruit al het leven daarna

is voortgekomen. Leven ontstaat uitsluitend uit ander leven. Een cel ontstaat als kopie van een andere cel en krijgt vanaf de start alles mee wat nodig is. Maar wanneer komt het leven op gang in die kopie? Wat is het startschot? En wat komt er dan precies uit de startblokken?

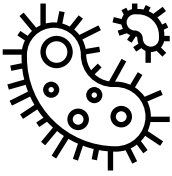
Twee grote onderzoekslijnen, een biologische en een chemische, die werken aan dezelfde vragen, beginnen elkaar momenteel te naderen. De biologische lijn neemt de levende cel als uitgangspunt en zoomt steeds verder in op de moleculaire details. Hier draait alles om het stapsgewijs vereenvoudigen van het complexe geheel dat een levende cel is. Door alle overbodige zaken weg te halen proberen onderzoekers door te dringen tot de essentie van leven. Wat heb je echt nodig om nog te spreken van iets wat leeft? Hoever kun je gaan in het verwijderen van informatie en onderdelen?

De chemische onderzoekslijn benadert het precies van de andere kant. Veel chemici proberen vanuit de reacties tussen heel eenvoudige moleculen stapsgewijs iets te creëren wat zich gaat gedragen als een levend geheel. Hoe complex moet je het maken om te komen tot leven? Ook zij zoeken naar de minimale vereisten voor leven, maar dan bezien vanuit de losse bouwstenen. Wanneer gaan die niet-levende moleculen zich samen zo gedragen dat je kunt spreken van leven?

Beide benaderingen leveren ons heel veel kennis over wat leven is, hoe het werkt en hoe het is ontstaan. Tegelijkertijd gaapt er nog een groot gat tussen beide routes. Het minimale leven zoals dat door Craig Venter is gemaakt, begrijpen we nog helemaal niet. Bovendien is ook die uitgeklede bacterie nog veel te ingewikkeld om in één klap te zijn ontstaan uit eenvoudige moleculen. De allereerste levende cel moet nog veel eenvoudiger zijn geweest. De prebiotische chemie heeft aanknopingspunten geleverd over hoe de belangrijke bouwstenen van leven kunnen ontstaan, maar verder dan losse bouwstenen zijn we nog niet gekomen. Leven is vanuit dat perspectief nog lang niet in zicht. Het antwoord op wat

leven precies is, hoe het werkt en hoe het is ontstaan, bevindt zich ergens in dat gat.

Om bij dat antwoord te komen, denken veel wetenschappers dat we zelf moeten proberen om leven te maken. Niet om gewoon meer leven voort te brengen, want dat lukt nu al heel goed. Sommige soorten hebben het lastiger dan andere, maar grosso modo kunnen we wel stellen dat leven op aarde geen enkel probleem heeft om meer van zichzelf te maken. Waarom dan die behoefte bij wetenschappers om dit op een andere manier te proberen? De reden is dat ze willen begrijpen wat leven is. Hoe leven op het meest basale niveau werkt. Zoals Wöhler liet zien dat je geen levende cel nodig hebt om moleculen uit die cel te maken en Venter liet zien dat je geen levende cel nodig hebt om werkzaam DNA te maken, willen wetenschappers nu ontdekken of je ook een compleet levend geheel kunt maken zonder een levende bron. Leven maken vanuit de losse bouwstenen, zonder tussenkomst van een andere levende cel. Want pas als je iets kunt maken, begrijp je het. Dat is de drijvende kracht – zelf proberen iets te maken als beproefde methode om uit te vinden waar je kennis mist. Daarover gaat dit boek. Over het onderzoek naar de essentie van leven op moleculair niveau en de pogingen om ‘iets’ te maken wat ‘leeft’.



2

**Van willekeurig
botsen naar
gerichte beweging:
moleculaire
motoren geven
controle**

30 Instappen, starten, gas geven en daar ga je. Dat is wel zo'n beetje de essentie van wegrijden in je auto. Maar waardoor gaat je auto echt rijden? Natuurlijk, als je niet instapt gebeurt er niks en zonder starten en gas geven wordt het ook een onmogelijke exercitie. Toch ligt de kern ergens anders. Stel je eens voor dat voor ieder wiel afzonderlijk de kans dat het vooruit gaat draaien steeds weer even groot is als dat het achteruit gaat draaien. En dat de draairichting van elk wiel ook nog eens ongelooflijk snel kan veranderen. Kun je in zo'n auto echt rijden? Nee. Theoretisch gezien bestaat de mogelijkheid dat alle wielen net op hetzelfde moment heel even dezelfde kant op draaien, maar je doet er goed aan een ander vervoermiddel te kiezen als je ergens op tijd wilt aankomen.

Een vreemde gedachte misschien, maar niet als je nadenkt over een auto van slechts enkele nanometers groot: de nanoauto van Ben Feringa, hoogleraar organische chemie aan de Rijksuniversiteit Groningen en winnaar van de Nobelprijs voor de scheikunde in 2016. *Nano*, afgeleid van het Grieks voor dwerg, betekent 'een miljardste'. Een nanometer is ongelooflijk klein, namelijk een mil-

jardste meter: 0,000000001 meter. Deel een millimeter door een miljoen en je hebt een nanometer. Dat is ook nog lastig om je voor te stellen. Misschien dat deze vergelijking helpt: een hoofdhaar is ongeveer 50.000 nanometer dik.

De term 'nano' is inmiddels wel wat verwaterd en wordt vaak in algemene zin gebruikt voor iets kleins. Zoals voor de Indiase Tata Nano, ook een auto en inderdaad een kleine, maar hij is toch altijd nog een miljard keer groter dan de nanoauto van Feringa. Zijn auto bestaat uit één molecuul en ieder wiel van de nanoauto is een moleculaire motor. Net als de wielen van 'echte' auto's draait de moleculaire motor consequent één kant op zolang je er energie in stopt. Is dat het? Krijg je daar de belangrijkste wetenschappelijke prijs ter wereld voor? Ja, want in de extreem kleine wereld van de moleculen is het namelijk helemaal niet vanzelfsprekend dat je hun draairichting kunt bepalen en controleren.

Moleculen in beweging krijgen is het probleem niet. Sterker nog, als ergens veel en heftig wordt bewogen, is het wel op het moleculaire niveau. Je denkt misschien dat er weinig gebeurt nu je rustig op de bank dit boek zit te lezen. Af en toe beweeg je je hand om een bladzijde om te slaan of je koffie te pakken, je gaat eens verzitten en dat je met je ogen knippert merk je ook nog wel. Dat je borstkas regelmatig op en neer gaat om adem te halen merk je al een stuk minder. Dat geldt nog sterker voor het pompen van je hart en het spervuur van signalen dat je zenuwcellen de hele tijd afgeven waardoor je dit alles kunt doen. En dan is dat nog maar het topje van de ijsberg als je kijkt naar wat er allemaal beweegt in je lichaam. Aan de lopende band wordt er bijvoorbeeld zuurstof uit de ingeademde lucht gehaald, aan eiwitten in je rode bloedcellen gebonden en via je bloedsomloop naar je spiercellen gebracht. Of je nou de marathon loopt of diep slaapt, dat proces gaat continu door. Net als het zuiveren van je bloed – je nieren nemen nooit pauze. Ook de cellen van je immuunsysteem zijn dag en nacht in beweging om stukjes genetisch materiaal van lichaamsvreemde binnendringers naar de juiste testlocatie te brengen. Al deze en

nog veel meer processen kunnen alleen maar draaien als de hersenen zorgen voor de juiste aansturing. En dat doen ze 24 uur per dag, 365 dagen per jaar.

Leven is hard werken en komt helemaal op het conto van de onvoorstelbaar grote hoeveelheid moleculen die onze basis vormen en die van de wereld om ons heen. Alles wat leeft, alles wat heeft geleefd en alles wat niet leeft bestaat uit moleculen. De planten in je tuin, de koffie in je kopje en dat kopje zelf ook, de appel in de fruitschaal, de krant op de tafel, de stoel waarop je zit, de lucht om je heen en natuurlijk jijzelf.

32 Sommige materialen bestaan uit één type molecuul, andere uit ontelbaar veel verschillende. Moleculen zijn extreem klein en daardoor zitten er onvoorstelbaar veel moleculen in heel kleine hoeveelheden materiaal. Het is makkelijk om te strooien met getallen met zoveel nullen dat ze complete regels beslaan, maar dat maakt het niet heel tastbaar. Wat misschien wél helpt is dit. In een glas water zitten meer watermoleculen dan je glazen water uit alle oceanen kunt scheppen. En al die moleculen, waar ze ook zitten, zijn de hele tijd in beweging. Er is veel onderling contact door middel van botsen en stoten, duwen en trekken, plakken en losrukken, koppelen en afbreken. Maar ieder molecuul zelf is ook heel beweeglijk. Moleculen trillen, tollen, draaien, vouwen en strekken zonder pauze, maar die bewegingen zijn willekeurig. Een molecuul draait even vaak linksom als rechtsom. Bekijk je een molecuul over langere tijd, dan zie je veel getril en gedraai, maar je ziet geen richting, geen voorkeur, geen netto-effect. Op ieder moment is de kans dat het molecuul linksom zal draaien precies even groot als dat het rechtsom gaat. Al die beweging is afhankelijk van de temperatuur. Hoe warmer, hoe meer beweging, hoe kouder, hoe minder. Dat geldt voor de moleculen in iets wat leeft net zo goed als voor de moleculen in alles wat niet (meer) leeft. In de lucht om je heen bijvoorbeeld is het ook een getril en getol vanjewelste. Maar het blijft volstrekt willekeurig en daarmee ongeschikt om een gerichte beweging en dus een functie te vervullen.

In ons lichaam zijn er echter genoeg voorbeelden van functies en bewegingen die heel gericht zijn. Het samentrekken van onze spieren is geen mazzeltje, maar een gerichte en gecontroleerde beweging. Ons hart pompt het bloed niet soms de ene, dan weer de andere kant op. Onze darmen spelen geen kop of munt, maar duwen de ontlasting – gelukkig – altijd naar de uitgang. En stel je eens voor wat voor puinhoop het zou worden tijdens celdeling als er geen richting in dat proces zat. De celdeling is een van de allerbelangrijkste processen in ons lichaam. Wij zijn opgebouwd uit biljoenen cellen. Bloedcellen, spiercellen, darmcellen, botcellen, levercellen, huidcellen, enzovoort. Al die cellen hebben een eigen taak en uiterlijk. Wat ze gemeen hebben is dat ze zich delen. Sommige in hoog tempo, andere wat langzamer, maar dat cellen zich delen is de basis van groei, herstel en onderhoud in ons lichaam. Het zal je niet verbazen dat de celdeling nauwkeurig moet verlopen, zodat er twee volledig functionele, gezonde cellen ontstaan die meteen klaar zijn voor hun taken. De celdeling is te vergelijken met een militaire operatie: pas als alle onderdelen keurig in het gelid staan gaat het proces van start. Dat is een heel fysiek gebeuren. Het genetisch materiaal wordt met flinke kracht uit elkaar getrokken, de cel rekt zich uit en knijpt zichzelf precies in het midden af, waardoor het geheel in twee identieke helften uiteenvalt. Stel dat dit allemaal moet gebeuren op basis van een heleboel willekeurig getril en gebots, dat zou volstrekt ondenkbaar zijn. Zonder gerichte beweging zou ons lichaam niet kunnen functioneren. Het zou niet eens kunnen bestaan. Al het leven dat we nu kennen zou niet kunnen bestaan zonder gerichte beweging op moleculair niveau. Of je nu kijkt naar zeesterren, dennenbomen, E. colibacteriën, zonnebloemen, hoofdлуizen of poolvossen – ze kunnen niet zonder celdeling. En celdeling lukt niet als je voor ieder stapje afhankelijk bent van de toss.

OPLAADBARE BATTERIJ

Hoe komt het dat al deze processen toch goed werken? Hoe kan een inherent willekeurig bewegende verzameling moleculen zor-

gen voor gerichte beweging? Dit is enerzijds een filosofische vraag: namelijk hoe orde (leven) kan ontstaan uit wanorde (niet-levende materie). Maar hier gaan we in op de praktische interpretatie van die vraag: waar komt de gerichte beweging in de cel vandaan? Die wordt opgewekt door moleculaire motoren, en daarmee zijn we weer terug bij de start van dit verhaal. Tijd om te gaan praten met Ben Feringa, de man die erin slaagde om als eerste ter wereld een moleculaire motor in een laboratorium te maken.

34

Mocht je een tijd onder een steen hebben geleefd en niets hebben meegekregen van de Nobelprijs voor de scheikunde die Ben Feringa in oktober 2016 ontving, dan doen ze er in Groningen alles aan om je snel bij de tijd te krijgen. Bij de ingang van de Zernike Campus, het universiteitsterrein aan de noordkant van de stad waar onder meer de natuurwetenschappen zijn gevestigd, staat een fors uitgevallen model van de nanoauto waarmee de groep van Feringa in 2011 de cover van het wetenschappelijke tijdschrift *Nature* haalde. In de hal van het natuur- en scheikundegebouw is er helemaal geen ontkomen aan. Banners, foto's en even verderop een enorme *artist impression* van het nog te bouwen 'Feringa Building' brengen de boodschap luid en duidelijk over: hier huist een Nobelprijswinnaar.

Eenmaal voorbij de eregalerij is er weinig veranderd vergeleken met pak hem beet 25 jaar geleden toen ik hier zelf rondliep als student. Het gebouw voelt nog net zo vertrouwd aan en het kantoor van Ben Feringa bevindt zich nog steeds op de tweede verdieping. In de B-gang, ook al heet die niet meer zo. Natuurlijk gaan we praten over moleculaire motoren, maar vooral ook over het grotere plaatje waar dat onderzoek in past. Over levende systemen, over wat leven is en hoe dat ooit is ontstaan. Over de vragen die hem nu bezighouden. Zijn publicatie over de eerste moleculaire motor stamt toch alweer uit 1999. De nanoauto zag in 2011 het licht. Dankzij de toekenning van de Nobelprijs zijn deze resultaten groot nieuws geworden, maar nieuw zijn ze niet meer. Wetenschap staat niet stil en Feringa al helemaal niet.

Of wetenschappers op hun onderwerp (gaan) lijken net zoals baasjes op hun hond is nog niet bewezen, maar de combinatie Feringa en beweging scoort alvast een punt. De man zit geen seconde stil. Hij herschikt zijn bril die al goed zat, stroopt zijn al opgestroopte mouwen op, verplaatst zich in zijn stoel, frunnikt aan zijn haar, rommelt door tijdschriften op de lage tafel voor hem, staat op om de titel van een boek op te zoeken, begint onderweg over iets anders, komt weer terug, gaat heel even zitten en bedenkt dan dat het boek misschien wel in de kast staat, kijkt en passant tussen de papieren op een andere tafel, en gaat weer zitten, terwijl het gesprek ondertussen probleemloos verdergaat. Ondanks al het bewegen luistert hij namelijk aandachtig en geeft hij ook echt antwoord op de vragen. Dat klinkt als een open deur, maar iedereen die weleens interviews afneemt weet dat dit niet vanzelfsprekend is. Het is ook geen neurotisch bewegen, maar meer de illustratie van een energieke persoonlijkheid. Neem bijvoorbeeld het begin van het gesprek. ‘Wist jij dat je ieder etmaal ongeveer de helft van je lichaamsgewicht aan ATP maakt? Gebeurt allemaal door moleculaire machines,’ steekt Feringa van wal. Om te begrijpen wat dit met energie en beweging heeft te maken, even een korte tussenstap. ATP staat voor adenosinetrifosfaat, een molecuul met een staart van drie fosfaatgroepen, dat werkt als de universele energiedrager in levende cellen. In onze cellen, maar ook in die van zo ongeveer alle andere levensvormen. Je kan ATP vergelijken met een oplaadbare batterij. Het opladen bestaat uit het koppelen van de derde fosfaatgroep aan ADP (dat heeft er maar twee), zodat ATP ontstaat. De oplader is een moleculaire machine: het eiwit ATP-synthase. Dit eiwit bestaat uit twee delen, waarbij het ene ten opzichte van het andere kan draaien. Met iedere draaiing, die slechts één kant op kan, wordt het ADP omgezet in het energierijke ATP. Een superefficiënte moleculaire machine, die ongeveer honderd batterijen per seconde kan opladen. Als je bedenkt dat, door de bank genomen, iedere lichaamscel ongeveer een miljard ATP-moleculen bevat, krijg je een idee van de grote hoeveelheid

ATP-synthases die een levende cel nodig heeft. De hoeveelheid elektrische energie die al deze moleculaire machines samen opleveren is, opgeschaald naar onze afmetingen, te vergelijken met de ontlading van een serieuze bliksemflits. En daar draait ons lichaam op.

NIET GEZOCHT, WEL GEVONDEN

De moleculaire motoren van Feringa – hij heeft er inmiddels verschillende gemaakt – lijken niet op ATP-synthase of op een van de andere motoren in onze cellen. Dat was ook niet zijn intentie. Het was niet eens zijn intentie om een moleculaire motor te maken: ‘Die hebben we toevallig gevonden.’ Zoals dat wel vaker gaat in de wetenschap. Je zoekt het een en je vindt iets heel anders. Dat is overigens niet louter toeval, het gebeurt alleen als je goed kijkt naar je resultaten en nieuwsgierig bent naar ogenschijnlijke mislukkingen. Een ongeplande hoop bruine prut in de reactiekolf gaat bij de een linea recta de afvalbak in, terwijl die voor de ander intrigerend genoeg is om nader te bekijken. Feringa behoort duidelijk tot die tweede groep. Niet dat alle bruine prut interessant is, maar soms zet die aan tot denken over wat er gebeurd zou kunnen zijn. ‘Ik doe een heleboel op gevoel, hoor, intuïtie is heel belangrijk voor mij. Je moet durven verdwalen in iets wat je niet meteen begrijpt. Dat is echt van belang.’

Bij de ontdekking van de moleculaire motor draaide het overigens niet om bruine prut, maar om een onverwachte waarneming. Feringa en zijn onderzoeksgroep werkten in de jaren negentig aan moleculaire schakelaars: moleculen die twee ‘standen’ kunnen aannemen in hun structuur en die je met een lichtsignaal kunt laten switchen. De moleculen in kwestie bestaan uit twee delen die evenwijdig aan elkaar zijn of een kwartslag zijn gedraaid ten opzichte van elkaar. Bij een bepaalde schakelaar zagen ze geen verschil na het switchen, terwijl ze zeker wisten dat de ene helft een kwartslag gedraaid moest zijn. In plaats van het experiment af te schrijven als mislukt, keken ze in detail wat er aan de hand was.

Wat bleek: de ene helft had niet één, maar twee keer een kwartslag gemaakt. Daardoor stonden beide helften weer evenwijdig en was er geen draaiing te meten. Het belang van deze vondst was meteen helder. ‘Toen we zagen dat het molecuul een halve slag kon maken, wisten we dat ook een hele draai mogelijk moest zijn.’ Na nog ettelijke jaren zwoegen door een heel team van chemici lukte het om de hele draai te maken en de eerste moleculaire motor was een feit.

Hoe ziet zoiets eruit? Plaats je handen boven elkaar, strek je duimen en zorg dat die elkaar net raken. Je duimen vormen de ‘as’ van de motor. Zodra er energie beschikbaar is, kan het bovenste deel gaan draaien. Waar wij onze spieren gebruiken, draait de moleculaire motor op uv-licht, dat we kennen van bijvoorbeeld de zon. Draai nu je bovenste hand een halve slag zodat je vingers boven elkaar komen. Als je je vingers spreidt geeft dat wat ruimtegebrek. Dit gebeurt in de moleculaire motor ook. Er ontstaat spanning, maar doordat moleculen de hele tijd trillen, zoals we eerder zagen, schiet het bovenste deel over het onderste stuk heen. Dat verlaagt de spanning en is daarmee energetisch gunstiger. En nu komt de grote truc: eenmaal aan die kant, kan het bovenste deel van het molecuul niet meer terugdraaien. ‘Het molecuul gaat naar een lagere energietoestand waar het niet meer uit kan,’ zegt Feringa. Vergelijk het met een tiwrap – als de sluiting over een ribbeltje schiet, zit de tiwrap vast. Maar het bovenste deel van het molecuul kan wel verder draaien, zolang het uv-licht schijnt, en komt zo weer in de uitgangspositie. Het molecuul heeft een complete slag gemaakt. Het slimme is dus dat je niet de ene draairichting stimuleert, maar de andere onmogelijk maakt. Het molecuul kan maar één kant op draaien en zal dat doen zolang er energie wordt aangevoerd. Daarom mag je spreken van een motor. Een motor die lichtenergie omzet in beweging.

De functie van een motor is om iets aan te drijven, om door zijn eigen beweging iets anders te laten bewegen. Het kostte nog heel

wat inspanning, frustratie en vast ook onbeleefd taalgebruik voordat Feringa's moleculaire motor liet zien de naam 'motor' waard te zijn. In 2005 was er het eerste, opzienbarende resultaat. In een oplossing van vloeibare kristallen, die we ook in beeldschermen gebruiken, wisten de moleculaire motoren dusdanig veel beweging te veroorzaken dat een glazen staafje op het oppervlak ging draaien. Een staafje dat ongeveer tienduizend keer groter is dan de moleculaire motor. Alsof een zandkorrel een mens laat draaien, aldus het tijdschrift *New Scientist*. In 2011 lieten Feringa en zijn groep 's werelds kleinste fourwheeldrive rijden, vier moleculaire motoren vastgemaakt aan een chassis: de eerdergenoemde nanoauto.

38 Absoluut indrukwekkend, maar vertelt dit ons ook iets over de levende cel? Ja, ook al lijken deze synthetische motoren totaal niet op hun biologische verwanten. Dat is van ondergeschikt belang. Het gaat er niet om hoe ze eruitzien, maar wat ze doen. 'Alle essentiële functies in je lichaam zijn afhankelijk van moleculaire motoren en machines,' zegt Feringa. 'Bijvoorbeeld dat je spieren werken en dat je cellen kunnen delen. Maar ook het ribosoom, dat in je cellen eiwitten maakt uit de losse bouwstenen. Het ribosoom is een fantastische moleculaire machine. Een ander voorbeeld is de fotosynthese in planten. Als je kijkt hoe dat werkt, dat lijkt wel een fabriek. Voor al deze taken gebruikt de cel moleculaire motoren. Die brengen dynamiek in het systeem, ze zorgen voor gecontroleerde beweging waardoor er functies kunnen worden verricht. Dynamische functies, waardoor je iets krijgt wat zich kan aanpassen aan veranderingen in de omgeving, een essentieel vermogen voor leven. Cellen hebben al die dynamische functies, anders kunnen ze niet leven. En wij weten inmiddels heel goed hoe we moleculen kunnen maken en materialen kunnen bouwen die een bepaalde functie goed uitvoeren. Maar we weten niet hoe we ervoor zorgen dat die moleculen en materialen een dynamische functie krijgen, dat ze zich kunnen aanpassen, zoals dat in de natuur gebeurt.'

Om dat principe te begrijpen, hoe biologische systemen in staat zijn zich aan te passen aan veranderingen, is het belangrijk om te

proberen hun werking na te bootsen. ‘We kunnen vliegtuigen maken die heel goed vliegen, maar ze zijn niet adaptief. Eén functie maken, bijvoorbeeld vliegen, kunnen we heel goed, maar zorgen dat het vliegtuig zich kan aanpassen, daar zijn we nog heel slecht in. Als we naar adaptieve systemen willen, zoals materialen die zichzelf kunnen herstellen, dan moeten we beter begrijpen hoe dat adaptieve karakter werkt. En die kant gaan we op, net zoals we nog meer richting robotica en vooral ook microrobots gaan. Daarvoor moet je iets weten van moleculaire machines.’ Of zijn moleculaire motoren uiteindelijk hun weg gaan vinden naar praktische toepassingen speelt voor Feringa een ondergeschikte rol. ‘Het is helemaal niet gegarandeerd dat die motortjes van mij tot iets leiden, maar het is wel gegarandeerd dat als we begrijpen hoe we op moleculaire schaal beweging kunnen controleren, er zich dan een wereld aan mogelijkheden opent. Kijk alleen al naar je eigen lichaam en de rol die gerichte moleculaire beweging daarin speelt.’

In onze cellen zijn de moleculaire motoren en machines onderdeel van een groter netwerk. Ze worden aangestuurd door signalen in de cel zelf, halen daar ook hun energie vandaan en voeren hun functie uit in nauwe samenwerking met tal van andere moleculen. Ze moeten opereren in een bomvolle, beweeglijke en steeds veranderende omgeving. Dat is wel ietsje ingewikkelder dan de goed gecontroleerde en overzichtelijke situatie die je in een laboratorium creëert. Hoe breng je zo’n motortje aan de praat in een groter systeem waar nog veel meer processen plaatsvinden? Op die vraag heeft ook Feringa nog geen antwoord. Chemische reacties aan elkaar koppelen zodat er een gewenst effect ontstaat is absoluut geen dagelijkse kost voor chemici. In het (na)maken van een molecuul, hoe ingewikkeld dat ook is, is de chemie de afgelopen 150 jaar heel erg goed geworden. Feringa’s moleculaire motoren en de nanoauto zijn prachtige voorbeelden. Maar zodra het gaat om het tegelijkertijd maken van verschillende moleculen via verschillende reacties in dezelfde omgeving die ook nog een functie laten zien, staan chemici eigenlijk met lege handen. ‘We zijn heel goed in