



rijksuniversiteit
groningen



Prof. dr. W.H. Roos
Kleine deeltjes,
grote vragen

Oratie

29 september 2023

Kleine deeltjes, grote vragen

Kleine deeltjes, grote vragen

Oratie uitgesproken door

Prof. dr. W.H. Roos

op 29 september 2023

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar

Moleculaire Biofysica

aan de

Faculteit Wetenschap en Engineering

Rijksuniversiteit Groningen



rijksuniversiteit
groningen

Uitgegeven door University of Groningen Press
Broerstraat 4
9712 CP Groningen
<https://ugp.rug.nl/>

Voor het eerst gepubliceerd in Nederland ©2024 Wouter Roos

Ontwerp en opmaak: LINE UP boek en media bv | Riëtte van Zwol, Mirjam Kroondijk
Foto voorkant: Annemieke van der Ham
Auteursfoto: Reyer Boxem (<http://www.reyerboxem.nl/>)

DOI: <https://doi.org/10.21827/64b549e726179>



Dit werk is verschenen onder de Creative Commons-licentie: NietCommercieel-GeenAfgeleideWerken 4.0 Internationaal (CC BY-NC-ND 4.0). De volledige licentievooraarden zijn beschikbaar op creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

Mevrouw de rector,
geachte aanwezigen,

Collegae, vrienden, familie, welkom! Wat fijn dat jullie allemaal aanwezig zijn, hier in het academiegebouw voor mijn oratie. Voor mij is dit het moment wat langer te reflecteren op wat ik gedaan heb en wat ik wil doen. Hoogleraar, leraar in het hoger onderwijs, dat ben ik nu en ik geef inderdaad les. Het lesgeven op de universiteit wordt college geven genoemd, maar dat is dus gewoon hetzelfde als lesgeven. Ik houd colleges voor studenten, voor Bachelor studenten, dat ben je de eerste drie jaar van je studie, en ook voor Master studenten. De Master is de laatste twee jaar van je studie. In totaal duren de natuurwetenschappelijke opleidingen, zoals Natuurkunde, Scheikunde en Biologie dus 5 jaar. Naast dat ik les geef aan Bachelor en Master studenten in hun opleiding, is ook het promotietraject een opleiding. Dus ik geef eigenlijk ook les aan mijn promovendi, al is dat op een heel andere manier. In het lesgeven aan promovendi komt meteen ook een andere taak van mij naar voren en dat is onderzoek doen.

Onderzoek naar kleine deeltjes, zie ook de titel van mijn oratie. Het zijn vooral de promovendi en post-docs die in het lab staan, maar ook studenten, zowel Bachelor als Master studenten moeten een tijdje in het lab staan om onderzoek te doen. Daarvoor zoeken we altijd projecten uit die zowel spannend en leerzaam voor de studenten zijn, als ook iets bijdragen aan het lopende onderzoek in het lab. Zo zijn onderzoek en onderwijs nauw verweven. Hiernaast vervult een hoogleraar ook nog taken met

betrekking tot het besturen, beheren en verder ontwikkelen van de dagelijkse gang van zaken op de universiteit, vaak aangeduid onder de term managementtaken. Dus onderwijs, onderzoek en management zijn de drie dingen waar ik me vooral mee bezig houd en ik wil jullie vandaag wat vertellen over verleden en vooral ook toekomst van mijn loopbaan en wat ik belangrijk vind.

Ich möchte auch die Freunde und Familie aus dem deutschsprachigen Raum willkommen heißen. Wir freuen uns sehr, dass ihr die Reise unternommen habt, um bei meiner Antrittsvorlesung dabei zu sein! Nicht nur habe ich meine Doktorarbeit in Deutschland geschrieben, wo ich auch Wiebke kennen gelernt und viele Freunde gemacht habe. Ich habe auch danach noch weiter in Heidelberg geforscht und arbeite jetzt viel zusammen mit Kollegen aus der Bundesrepublik. Also sowohl privat als wissenschaftlich bedeutet die Beziehung zu Deutschland viel für mich.

Aussi, je souhaite la bienvenue à mes amis de l'Hexagone. C'est super que vous soyez venus pour ma leçon inaugurale! En fait, l'hexagone est une forme géométrique très importante en virologie, car la plupart des virus connus ont une structure d'icosaèdre. L'icosaèdre est un polyèdre à vingt faces, chacune étant un polygone. On peut s'imaginer un dé à vingt faces. Ces virus icosaédriques se composent toujours d'un assemblage de douze

pentagones et typiquement beaucoup des hexagones. En étudiant souvent de tels virus, je vois des hexagones tous les jours, au travail, et cela me rappelle l'Hexagone et vous.

I am very happy to celebrate with you the fact that I became a professor. The title of my chair at the Zernike Institute of the rug is Molecular Biophysics. This name reveals that I mainly work at the nanoscale, looking at very small particles, which is reflected in the title of my inaugural lecture.

Kleine deeltjes, grote vragen. De titel van mijn oratie. Inderdaad is dat waar ik me mee bezig houd, dag in dag uit, hele kleine deeltjes. Ik had echter ook als titel kunnen kiezen: *Wie het kleine niet eert, is het grote niet weerd.* Want hoe kan je de grote vragen beantwoorden, als je niet begrijpt hoe het in elkaar steekt en daarom dus ook oog voor de kleine dingen moet hebben? Bij dit spreekwoord moet ik altijd denken aan een borduursel van mijn oma dat in de slaapkamer van mijn ouders hing. Als klein jongentje keek ik graag naar de huisjes, boompjes, beestjes en mensjes die mijn oma geborduurd had en de spreuk die er boven stond maakte indruk op mij. Daar stond: *Wie zijn voorgeslacht niet eert, is zijn eigen naam niet weerd.* Ik neem aan dat dit een afgeleide is van die andere, bekendere spreuk over het kleine eren. Met dit borduursel werden onze voorouders uit West-Friesland eer aan gedaan. Bij een oratie zou je misschien niet gelijk denken aan een spreuk over voorge-

slacht en je eigen naam, ook al ben ik mijn ouders, grootouders en indirect de rest van mijn voorouders natuurlijk zeer dankbaar voor wat ze me hebben meegegeven en waardoor ik gevormd ben. Je kan echter ook spreken van wetenschappelijk voorgeslacht en bij mijn naam hoort nu ook de hoogleraarstitel. Dus ben ik mijn eigen hoogleraarstitel waard als ik de wetenschappers die mij voorgingen niet erkentelijk ben? Nou nee, die moet ik natuurlijk erkentelijk zijn en dat ben ik ook zeker. Newton zei het al, dat hij alleen zo ver had kunnen kijken, omdat hij op de schouders van reuzen stond. Dus zo gek is die spreuk over voorgeslacht eren en je eigen naam eigenlijk niet, ook niet in een academische context. In Duitsland, waar ik gepromoveerd ben, is dat bijkans nog duidelijker, want daar wordt je promotor Doktorvater genoemd. Daarmee wordt nóg meer het wetenschappelijk voorgeslacht benadrukt en de lijn waar je van afstamt. Ik denk echter dat je het wetenschappelijk voorgeslacht breder moet zien: natuurlijk alle senior mensen die me begeleid hebben op mijn academische pad, maar ook de onderzoekers die geavanceerde technieken hebben ontwikkeld en nieuwe inzichten hebben geventileerd. Denk aan de verschillende soorten microscopen die essentieel zijn voor mijn onderzoek, maar ook aan de kennis van hoe kleine deeltjes er waarschijnlijk uit zien en wat ze kunnen doen.

En daarmee kom ik weer terug bij de eigenlijke titel van mijn oratie, die van de deeltjes en de vragen. Om wat voor kleine

deeltjes gaat het nu eigenlijk? Een behoorlijk deel van de natuurkundestudenten kiest de deeltjesfysica afstudeerrichting en die zullen bij kleine deeltjes waarschijnlijk aan elementaire deeltjes denken, zoals quarks en het higgsboson, maar zo klein ga ik niet. De kleine deeltjes waar ik over spreek, zijn moleculen, ensembles van moleculen tot aan hele cellen; nog steeds heel klein en niet met het blote oog zichtbaar. De moleculen waar wij naar kijken hebben typisch een grootte van enkele nanometers, wat tien- à honderdduizend keer kleiner is dan de doorsnee van een haar. Die deeltjes zijn zo klein dat je ze met een normale lichtmicroscop niet kunt zien. Wij gebruiken een heel speciale microscoop om ze toch zichtbaar te maken en dat is een tastmicroscop, ook wel een atoomkrachtmicroscop genoemd. Deze microscoop heeft een scherpe naald en daarmee tasten we het oppervlak af, een beetje zoals de naald van een grammofoonspeler, ook wel draaitafel genoemd, de groeven van een plaat volgt. Aangezien de naald de topografie van het oppervlak volgt door op en neer te gaan en we heel nauwkeurig de hoogte van de naald kunnen meten, krijgen we zo een topografisch plaatje van het oppervlak. Op deze manier kunnen we de moleculen zichtbaar maken op een oppervlak. Ze zien eruit als bolletjes of draadjes, en ook kunnen we kijken hoe ze over het oppervlak bewegen en aan elkaar gaan zitten of elkaar juist loslaten. Dit is de voornaamste techniek die wij in het laboratorium gebruiken. Hiermee kijken we veel naar hoe virussen opgebouwd zijn en hoe sterk ze zijn. Deze nanometer grootte

bolletjes en staafjes blijken verrassend sterk te zijn, wat waarschijnlijk een rol speelt in het overleven van virussen onder ruwe omstandigheden.

Hiernaast kijken we naar een divers set van biomoleculen en synthetische deeltjes. Bijvoorbeeld eiwitten die in of op een membraan bewegen, staafvormige polymeren en membraanblaasjes. Sinds kort kijken we ook intensief naar hoe medicijnen werken op de moleculaire schaal. Het werk aan de stabiliteit van virussen, waar ik jaren geleden mee ben begonnen aan de VU, is nu ook uitgebreid met studies van de zelf-assemblage van virussen. Dit betekent, hoe virussen zichzelf in elkaar zetten, hoe ze opgebouwd worden. Naast de tastmicroscopie, gebruiken we hiervoor ook lichtmicroscopie en een optisch pin-cet waarmee kleine glazen bolletjes gevangen kunnen worden, enkel en alleen met een lichtstraal. Dat zijn voorbeelden van de geavanceerde microscopietechnieken waar ik het over had.

Nu heb ik over de kleine deeltjes gesproken, maar wat zijn nu de grote vragen? Grote vragen, dat blijft natuurlijk een relatief begrip. Wat voor de een heel belangrijk kan zijn, is voor de ander een futiliteit. Grote vragen voor mij en ons onderzoek zijn bijvoorbeeld hoe het mogelijk is dat kleine deeltjes zoals virussen zichzelf in elkaar zetten, inclusief het juiste DNA of RNA en dit over het algemeen zonder externe energiebron. Dit maak-proces blijkt nog steeds slecht begrepen. Ook al worden we

regelmatig ziek van virussen, is het wél fascinerend dat de natuur dit zo goed voor elkaar heeft gekregen. Ik word dan ook heel enthousiast als we weer een klein puzzelstukje hebben toegevoegd aan dit raadsel. Iets anders wat een open vraag blijft, is hoe precies medicijnen functioneren en wat we kunnen verbeteren. Ik werk hier heel graag aan. Dit zijn dus voor mij grote vragen, over kleine deeltjes. Als we dan echter écht over de grote vragen gaan spreken die de mensheid bezig houden, dan kom je bijvoorbeeld uit bij de vraag waar we vandaan komen. Een variant op deze vraag is wat de oorsprong van het leven is. Daar kan je een religieus antwoord op geven en als gelovig wetenschapper, denk ik daar ook graag over na. Dat blijft echter geloven en ik houd ook erg van doen. Dat is de reden dat ik in een “Oorsprong van het leven” consortium zit. Daar kijken we onder andere naar de vraag hoe het leven ontstaan zou kunnen zijn en het is zeer waarschijnlijk dat dat op een hele kleine schaal gebeurde. Dus daar hebben we weer onze kleine deeltjes. Het is heel spannend om hier over na te denken en er aan te werken om te zien hoe kleine deeltjes uit zichzelf grotere structuren kunnen vormen. Hier komt zelf-assemblage opnieuw om de hoek kijken. Zo ben ik dus niet alleen bezig met wat grote vragen voor mezelf zijn, maar ook wat grote vragen voor de maatschappij zijn.

Wat een grote vraag is die het onderwijs en onderzoek actueel bezig houdt, is hoe om te gaan met kunstmatige intelligentie.

Kunstmatige intelligentie biedt natuurlijk heel veel mogelijkheden, maar er zijn ook vraagtekens en zorgen. Minder dan een jaar geleden is ChatGPT uitgekomen. Dat is een software programma dat binnen een paar seconden teksten van meerdere alinea's voor je kan schrijven. De informatie trekt het programma uit online bronnen. Ik heb het ook uitgeprobeerd door het te vragen: “*Schrijf een oratie voor Wouter Roos*”. Ik kreeg een lange lap tekst en door dat te lezen ging mijn eigenwaarde meteen stukken omhoog. Het was een lange lofzang op de wetenschapper Wouter Roos, die ik nu niet voor durf te lezen, want het was eigenlijk wel een beetje beschamend. Het bleek echter al snel dat er alleen maar algemeenheden in stonden die niet specifiek over mij gingen. Ik dacht dus dat ChatGPT dat wel over iedereen zou schrijven, dus ik vroeg daarna: “*Schrijf een oratie voor Pietje Puk*”. Dat bleek toch een andere tekst. Wel ook heel positief, echter geen woord over wetenschap, maar meer over hoe behulpzaam Pietje is. Kunstmatige intelligentie kan dus wel onderscheiden en de conclusie trekken dat ik een wetenschapper ben en Pietje Puk niet. Dat kunstmatige intelligentie dit kan, is natuurlijk niets nieuws, maar wel mooi. Ook al gebruik ik dus niet de tekst die er voor mij geschreven was door ChatGPT, denk ik wel dat we dit soort tools echt moeten omarmen, zowel in het onderwijs, als ook in het onderzoek. Niet alleen omdat het onrealistisch en onwerkzaam is om het gebruik te verbieden, maar vooral omdat het nieuwe mogelijkheden schept. Het gebruik moet echter wel verantwoord zijn en

dat maakt het nog relevanter dat we onze kinderen en studenten tot kritische burgers, werknemers en medemensen opleiden en vormen, opdat zij die informatie op hun waarde weten te schatten en zin van onzin kunnen scheiden.

The only time I lived in an English speaking country was the time I was in Dublin, where I studied one year as an Erasmus exchange student at University College Dublin. The world has changed since then and many study programmes in Groningen are now taught in English. This has clearly enriched the university and city as, since the switch, a lot of very good foreign students and staff members have come to study and work here and a considerable amount of the students stay in the Netherlands afterwards and find good jobs. So this has a clear added benefit for society and I am very happy with that. So while this was a good move, I would not like to see the whole of the Dutch higher education system switch to teaching in English. Currently there is quite some discussion about this at the national level and also locally, here in Groningen. In my opinion, quite a few programmes can continue to be taught in Dutch, or might need to go back to Dutch. I think this is important for society because diversity in Europe is also about language diversity. In sciences student numbers have been increasing over the last years, which is good and much needed, but also results in extra pressure on teaching staff. If this continues the programmes might become too big. However, one should not introduce a

numerus fixus, which will limit the number of students. If the government continues propagating and even obligating that teaching is performed in Dutch, one could also think of having parallel programmes in science education, one taught in English and one taught in Dutch. Of course, this is only doable if the minister will invest considerably in order to hire much more teaching staff.

Partially related to this is the question what society needs. I think it is clear that students with a science or engineering degree are demanded by employers, and therefore an increasing science student influx is highly desired. However, for certain other studies there is clearly less demand. There it would be good if the universities, together with the ministry, dive into this to see whether certain studies might need a *numerus fixus* as there is not as much demand for them by society. Taking an even broader view, it has long been propagated by the government that as many secondary school pupils as possible should go to university. That also meant that not enough credits were given to non-academic career paths, however we really need this. So instead of making the Hogescholen more university-like, by calling them universities of applied sciences and introducing research, it would be good if they cater to different needs. I think MBO, HBO and WO should be clearly distinct and it is especially important that the government propagates that all these schools are very valuable and that following either one of

these career paths is highly needed and valued by government and society. Such a change in approach has recently started and our current, demissionary/outgoing minister of education Robert Dijkgraaf has advocated this clearly. The new government following the upcoming elections, should really continue this. Because by recognising this, there is a higher chance that students start at a fitting level, which not only leads to less frustration for the student, but also a smoother education and a better fit with the job market.

While this applies to the whole of the Netherlands, we also have some local challenges in Groningen. The Bachelor programmes are typically well populated, but the Master programmes are sometimes rather small. This is partially due to the fact that after their Bachelor there are more students that want to go to the West of the Netherlands, than the other way around. Finding a solution for this is far from trivial and I don't have the solution either, unfortunately. However, I think it is important that the region keeps on investing in attractive and diverse job opportunities, that the university keeps, and where fit optimises, our appealing Master programmes and that the central government invests in better infrastructure, starting with a faster train to Groningen that bypasses Zwolle. This railway connection has been discussed for a long time, first under the name Zuiderzeelijn and more recently it goes by the name Lelylijn. Some funding has been reserved, which is, however,

far from enough. Combined with the other points I mentioned, this will hopefully lead to more students starting their Master programme at our university.

Literally translated the title of my inaugural lecture would be *Small particles, Big questions*. However, rather than big or large questions, I think it is even better to speak of *Key questions*. So what are the key questions I want to address? A long-standing topic in my research is the Physics of Viruses, so called Physical Virology. I started dealing with this as a post-doc in the lab of Gijs Wuite at the Vrije Universiteit and since then viruses have kept me hooked. They are so fascinating, typically only a few tens of nanometre in size and in the simplest form they only consist of protein and nucleic acid. This also means that they are unable to propagate and multiply themselves. Viral particles found a solution to that, as they let the host cell do the work for them. After infection, they are very effective in convincing their host to make many copies of the viral particle and like that, the infecting virus does not need to do anything else. One question about viruses is, to what degree are viral mechanical properties important for proper functioning? Initially, it was thought that mechanics does not play a role, but now more and more indications arise that mechanics does play an essential role in infection. This has for instance been shown for the HIV virus and Adenovirus. Using Atomic Force Microscopy we try to elucidate this topic, also for other viral particles. After

many years studying mechanics of viruses, a major research effort is now also devoted to self-assembly of viruses. The self-assembly pathway remains largely a mystery, especially how the virus is able to distinguish its own genome from the other nucleic acids that float around in the cell. With high fidelity it is able to recognise and self-assemble around its own genome and does not package foreign genome. Under laboratory conditions, however, we are not able to mimic this process successfully and this is really one of the key questions in viral assembly studies: how does this selective packaging work? Single particle self-assembly studies started with optical tweezers, which gives an amazing resolution in both space and force and, as the name implies, everything at the level of one unique viral particle.

A couple of years ago I extended this work with High Speed-Atomic Force Microscopy. This High speed-AFM really surpassed all my expectations. Whereas with a normal AFM one needs to wait a few minutes to obtain a topographic image of the surface, with High speed AFM one obtains several images per second. This did not only open up the field to viral assembly studies, but to all sorts of assembly and dynamics studies at the nanoscale. We now look at the assembly, disassembly and movement of a variety of particles in membranes, on top of membranes and on other surfaces. These particles, small particles of course, can both be biological particles as well as syn-

thetic particles and we see them assembling on the surface, moving, hopping up and down or falling apart and all these processes we are able to follow in real-time at the nanometer to even sub-nanometer level. The number of questions here is dazzling as so little is known about these events. One example regards the mode of action of antibiotics. It is known that these compounds kill bacteria, but often it is unclear how they do this. With the high speed AFM we can see how antibiotics attach to a bacterial membrane and how it perturbs the membrane. It can make holes in the membrane or destabilize the membrane or cover it completely and we are still in the beginning of understanding many of these processes. The challenge for the future is to use more realistic conditions, which are also much more complex, to try to understand how it works. Also, there are quite different challenges in following this process on gram-positive bacteria compared to gram-negative bacteria. The latter, gram negative bacteria, are thought to cause even more problems in the future. One thing they have in common however, is that for both it is very, very challenging to properly follow the routes of antimicrobial attack and resistance formation.

Hiermee ben ik aan het einde van mijn oratie gekomen. Voordat ik afsluit wil ik nog een aantal mensen bedanken. Tijdens mijn afstudeeronderzoek op AMOLF heb ik passie voor het onderzoeken ontwikkeld en dat is dankzij de goede en motiverende bege-

leiding die ik daar van Marileen Dogterom heb ontvangen. Gedurende mijn promotieonderzoek in Heidelberg heeft mijn Doktorvater Joachim Spatz me geleerd efficiënt en gericht onderzoek te doen en om de grote vragen op te zoeken. Tijdens mijn post-doc aan de VU heeft mijn begeleider Gijs Wuite me onder andere geleerd goed en effectief wetenschappelijk te schrijven. Hier aan de RUG heeft mijn laudator, Bert Poolman, als mentor gefunctioneerd wat me zeer geholpen heeft mijn plek te vinden. Hiernaast wil ik alle andere collega's binnen en buiten Groningen bedanken voor steun, hulp en samenwerking en natuurlijk dank ik ook vrienden en familie. In het bijzonder denk ik daarbij aan mijn ouders, broer en zus en het warme nest waarin ik ben opgegroeid, dank ik onze kinderen Merel, Mirthe en Harmen voor alle vreugde die ze me geven en natuurlijk Wiebke die al zoveel jaren aan mijn zijde staat en me zo goed ondersteunt. Dank aan jullie allen.

Ik heb gezegd.

Wouter Roos, Groningen, 29.9.2023



Wouter Roos verhuisde na zijn studie natuurkunde aan de Universiteit van Amsterdam naar Duitsland en promoveerde in Heidelberg bij Joachim Spatz. Daarop volgden postdoc-periodes aan het Max-Planck-Institut für Metallforschung (Stuttgart) en het Institut Curie (Parijs). Vervolgens ging Roos aan de Vrije Universiteit Amsterdam met natuurkundige technieken virussen bestuderen, de zogenaamde fysische virologie. In 2015 aanvaardde hij de leerstoel Moleculaire Biofysica aan het Zernike Instituut van de Rijksuniversiteit Groningen. Hier geeft Roos leiding aan een onderzoeksgroep die zich richt op mechanica en dynamica, van moleculaire tot cellulaire lengteschalen. Door gebruik te maken van technieken zoals hoge-snelheid tastmicroscopie, optische pincetten en fluorescentiemicroscopie wil het lab de fysische principes van (sub)cellulaire mechanica en dynamica beschrijven en ontrafelen, en mechanismen achter de functionaliteit van eiwit- en supramoleculaire assemblage ophelderen.