

# “Je kunt dingen uit boeken leren”

Interview met Daan Frenkel



## Theoretisch chemicus Daan Frenkel kreeg op 10 november 2022 de Lorentz-medaille uitgereikt uit handen van Marileen Dogterom, president van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen. De prijs valt hem ten deel “vanwege zijn baanbrekend en vernieuwend werk in de theoretische natuurkunde”.

**T**ussen een lang radio-interview in de ochtend en de uitreiking van de Lorentzmedaille in de middag spreek ik de 74-jarige Daan Frenkel. Veel mensen zouden het op die leeftijd rustiger aan doen, maar Frenkel is ondanks zijn emeritaat in 2018 nog altijd wetenschappelijk actief. Zo publiceerde hij in 2021 zestien wetenschappelijke artikelen. “Nee, nee, nee, ik heb nog geen schommelstoel aangeschaft. Het is gewoon fantastisch werk. Ik heb niet meer een eigen onderzoeksgroep. Het zijn meestal de jongere mensen die het onderzoek trekken, maar soms kan ik er toch wat aan bijdragen. Als ik er niks aan toevoeg dan wil ik ook niet op het artikel staan.” Frenkel was van 1987 tot 2007 deeltijd hoogleraar Computational Physical Chemistry aan de Universiteit Utrecht en van 1998 tot 2007 deeltijd hoogleraar Computational Macromolecular Chemistry aan de Universiteit van Amsterdam. In zijn periode bij onderzoeksinstituut AMOLF van 1977 tot 2013 was hij vele jaren werkzaam als groepsleider en hij groeide in Cambridge van hoogleraar door tot onderzoeksdirecteur. Zijn loopbaan speelde zich vrijwel geheel af in een academische omgeving. Vrijwel, want in 1980 werkte hij één jaar voor Shell. “Ik kwam terecht bij een afdeling waar ze mij voor theoretische ondersteuning hadden ingehuurd. Het was interessant werk, maar wat ze eigenlijk nodig hadden was een goede chemisch ingenieur.” Het was de tijd waarin de eerste rapporten verschenen die een wereldwijde temperatuurstijging voorspelden van om en nabij de twee graden in de komende vijftig jaar. Frenkel schreef een intern rapport dat Shell die cijfers niet kon negeren, maar kreeg als reactie dat de cijfers bekend waren en dat alles onder controle was. Een inadequate reactie naar zijn mening, maar niet de hoofdreden om weg te gaan. “Ik kon toen nog niet voorzien hoelang Shell op die lijn zou blijven zitten. Ik maakte me ongerust, maar de reden om weg te gaan was een andere.”

### Illuster rijtje

De keuze om zich niet om te scholen maar plaats te maken voor een chemisch ingenieur en te gaan voor een academische loopbaan pakte goed uit. Het leidde onder meer naar de recente toekenning van de Lorentzmedaille, een in 1925 ingestelde prijs ter erkenning van wetenschappers die een baanbrekende bijdrage hebben geleverd aan de theoretische natuurkunde. Net als enkele voorgangers die de medaille kregen toegekend, is Daan Frenkel geen theoretisch fysisch pur sang. Hij is opgeleid als fysisch chemicus, hield zich bij AMOLF bezig met computationele fysica en in zijn laatste functie aan Cambridge, waar hij in 2007 naar toe ging, bekleedde hij de leerstoel theoretische chemie. “Mijn vakgebied is voor de theoretische natuurkunde wel belang-

rijk geweest en omgekeerd is theoretische natuurkunde belangrijk voor mijn vakgebied”, verklaart hij zijn toekenning. Hij ziet de medaille niet als persoonlijke prijs, maar als waardering van het vakgebied waarin hij werkzaam is. Met deze toekenning komt hij in een illustere rijtje, waarin Nederland goed vertegenwoordigd is met voorgangers als Peter Debye, Hendrik Kramers, George Uhlenbeck, Nicolaas Bloembergen en Gerard 't Hooft. “Je krijgt onmiddellijk een aanval van het imposter syndrome als je dat ziet.”

### Onderzoek

“Ik probeer de eigenschappen van materialen te voorspellen, maar voornamelijk te begrijpen door het direct simuleren van de beweging van atomen en moleculen. Ik richt me op klassieke berekeningen van grote moleculen, zoals polymeren, colloïden en ook veel biologische systemen. Ik onderzoek of voor complexe systemen ook eenvoudige regeltjes te ontwikkelen zijn.” Hij houdt daarbij graag het Einsteinadagium aan: zo simpel als mogelijk is, maar niet simpeler.

Tijdens zijn loopbaan speelde het ontwikkelen van nieuwe algoritmes een belangrijke rol. “Soms waren dat algoritmes waarmee ik bepaalde verschijnselen kon berekenen die daarvoor niet konden. Het gaat mij dan om technieken die de rekensnelheid niet met een factor vijf of tien versnellen, maar met vele grootteordes.” Als voorbeeld noemt Frenkel nucleatieverschijnselen, die afhankelijk van het type zeer kort tot extreem lang kunnen duren. “Voor het simuleren van de snelle processen zijn geen speciale technieken nodig, maar wel bijvoorbeeld voor het voorspellen van de snelheid waarmee colloïdale kristallen kernen vormen: die processen spelen zich vaak af op een tijdschaal van maanden tot jaren. Het gebruik van ‘brute force’-simulaties om dat soort processen te voorspellen zou zinloos zijn.”

### Supercomputers zorgen voor problemen

Er is veel veranderd in het computerlandschap sinds Frenkel in 1977 promoveerde op zijn proefschrift *Rotational relaxation of linear molecules in dense noble gases*. De introductie van de transistor in 1947 en de daarbij gepaard gaande miniaturisatie van elektronische chips maakte een ongekende groei van reken capaciteit van computers mogelijk. De momenteel snelste supercomputer, die luistert naar de naam Frontier, kan meer dan  $10^{18}$  berekeningen per seconde uitvoeren. Cijfers waar je je bijna niks bij kunt voorstellen, vindt Frenkel. De afgelopen decennia moeten een gouden periode zijn geweest voor mensen die zich met computersimulaties bezighouden, zou je denken. “Voordat er elektronische computers waren, was dit vakgebied ondenkbaar. Dat is zeker waar”, beaamt Frenkel. “Maar bij veel van de dingen

waar ik me op heb geconcentreerd zat de winst meer in het algoritme dan in het rekenvermogen. Ik heb relatief weinig gebruikgemaakt van supercomputers. Ik zie ook een probleem met het heel zware rekenwerk.” Frenkel doelt op het excessieve energieverbruik van de moderne rekenmonsters. Zo werkt Frontier pas op volle toeren als hij een vermogen van 21 MW toegediend krijgt. “Er gaan tonnen fossiele brandstoffen in zitten. Daar moet wat aan gedaan worden. We kunnen niet doorgaan zoals we nu doen met alleen maar grotere computers bouwen.”

### Weinig toepassingen

Veel toepassingen kent zijn onderzoek niet. Tien jaar geleden deed Frenkel onderzoek waarvan hij dacht dat medicijnontwikkelaars daar veel interesse in zouden hebben. Virussen en cellen kunnen receptoren hebben in de vorm van spikes, uitsteeksels zoals bekend van het SARS-CoV-2-virus. Zieke cellen, bijvoorbeeld kankercellen, hebben vaak een overmaat aan bepaalde receptoren. Aan die receptoren wil je de nanodruppel waarin een geneesmiddel verpakt is binden. Normaliter wordt hiertoe de nanodruppel gefunctionaliseerd met moleculen (liganden) die erg sterk aan de receptoren binden. Maar die moleculen binden ook aan het veel grotere aantal gezonde cellen met een lage concentratie aan de betreffende receptoren. Daardoor tasten medicijnen niet alleen de zieke maar ook de gezonde cellen aan, met vervelende bijwerkingen als gevolg. Een medicijn dat gevoelig is voor de hoeveelheid receptoren zou met deze methode in theorie selectief aan ongezonde cellen kunnen binden en de gezonde ongemoeid laten. Frenkels onderzoek liet zien dat het veel beter is om de nanodruppel te bedekken met grotere aantallen zwakbindende liganden: die binden helemaal niet aan cellen met een lage receptorconcentratie, maar wel aan de zieke cellen met een hoge receptorconcentratie. Deze strategie zou dus bijwerkingen kunnen verminderen. “In mijn naïviteit had ik verwacht dat de hele farmaceutische industrie ermee aan de slag zou gaan, maar dat valt tot nog toe tegen: ik denk dat het nog wel komt.” Frenkel waarschuwt tegen de misvatting dat degene die een bepaalde aanpak bedenkt ook noodzakelijk dezelfde is als wie het op de markt brengt. “Tussen idee en toepassing ligt een aantal stappen, zoals het maken en het in vitro-testen van de aanpak. Daarvoor heb je een experimentele infrastructuur nodig. Die heb ik niet. En met alleen mooie ideeën moet je bij de industrie niet aankomen: mijn simulaties staan nog te ver af van de toepassingen. Ik beperk mij dus tot wat ik wel kan: de basisideeën ontwikkelen. Een aantal van mijn collega's (ook in Nederland) zijn veel beter in staat om de volgende stap te zetten.”

### Continu hoogtepunt

In zijn ongeveer vijftigjarige loopbaan heeft hij veel verschillende mensen ontmoet en met veel van hen samengewerkt. Een belangrijk persoon ontmoette hij al op jonge leeftijd. Zoals bij wel meer natuurkundigen speelde de natuurkundeleraar op de middelbare school een grote rol in Frenkels leven, alleen dan toch net wat anders dan je zou verwach-



Daan Frenkel krijgt de Lorentzmedaille uitgereikt uit handen van KNAW-president Marileen Dogterom. Foto: Monique Shaw.

ten. “Het was een ontzettend aardige man, maar hij kon absoluut niet uitleggen. Daar heb ik iets heel belangrijks van geleerd: je kunt dingen uit boeken leren”, vertelt Frenkel met een lach. “Dat is me ontzettend goed van pas gekomen.” Frenkel werkt graag met postdocs en promovendi. “Die voortdurende samenwerking met jonge mensen die een heel interessante nieuwe kijk hebben op dingen, vind ik fantastisch. Dat was in Nederland net zo sterk als in Cambridge. Ik kan niet zeggen dat Cambridge wat dat betreft beter is dan Nederland. Dat is voor mij het continue hoogtepunt.” Net als veel wetenschappers die al een tijd meelopen, ziet hij dat die jonge mensen het tegenwoordig moeilijk hebben in het begin van hun carrière. “Ze moeten productie draaien. Er wordt druk op ze uitgeoefend om een aantal publicaties in toptijdschriften te halen en geld binnen te halen.” Frenkel begrijpt de noodzaak van subsidies, maar vreest dat er sneller gekozen wordt voor onderzoek dat ‘makkelijk scoort’ dan voor onderzoek dat in de eerste jaren misschien niks oplevert. “Als je voortdurend op een tijdschaal van twee, drie jaar wordt afgerekend op wat je in die afgelopen periode hebt gedaan, dan zie je dat mensen geen risico's meer durven te nemen. Heel veel van het werk waar later Nobelprijzen voor zijn gegeven, verscheen juist niet in de toptijdschriften. Dat risico moet je kunnen blijven nemen in de wetenschap.” Tijdens een sollicitatieprocedure is een eerste schifting het snelst gemaakt op basis van eerder behaalde wetenschappelijke resultaten en Frenkel beseft dat het moeilijk is om dat te veranderen. Toch ziet hij meer heil in persoonlijke beoordelingen, gesprekken met mensen, goede begeleiding en zorgen dat mensen tijdens hun promotieperiode de kans hebben om contact te leggen met leidende wetenschappers in andere landen. “Ik heb met mensen gewerkt die tijdens hun promotieonderzoek een tijdje in het buitenland werkten. Daarna begon men aan ze te trekken en dat was niet op basis van in welk tijdschrift ze hadden gepubliceerd. Het is arbeidsintensiever om het zo te doen, maar het zou mensen wel kunnen stimuleren om zo af en toe grotere problemen aan te pakken.”