

VU Research Portal

Onderzoek & onderwijs

van Muijlwijk-Koezen, Jacqueline E.

2018

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

van Muijlwijk-Koezen, J. E. (2018). *Onderzoek & onderwijs: van O₂ naar O₂*. Vrije Universiteit Amsterdam.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

prof.dr. J.E. van Muijlwijk-Koezen

ONDERZOEK & ONDERWIJS:
VAN 0|2 NAAR O₂



prof.dr. J.E. van Muijlwijk-Koezen

ONDERZOEK & ONDERWIJS: VAN O₁2 NAAR O₂

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Innovations in Human Health and Life Sciences in the domain of Chemistry and Pharmaceutical sciences (CPS), aan de Faculteit der Bètawetenschappen van de Vrije Universiteit Amsterdam op 16 maart 2018.

Onderzoek & Onderwijs

van O₁2 naar O₂

Innovations in Human Health & Life Sciences



Meneer de rector, dames en heren,

Vandaag aanvaard ik in het openbaar, in uw aanwezigheid, mijn ambt als hoogleraar Innovations in Human Health & Life Sciences met de rede 'Onderzoek en Onderwijs, van O₁2 naar O₂'.

De ondertitel van 'O₁2 naar O₂' had echter ook kunnen zijn: 'waarom O₂ béter is dan O₁2', ook al wil ik het niet over het VU/VUmc labgebouw hebben.

Met de ondertitel had ik ook binnen het vakgebied van de chemie kunnen blijven: de reactievergelijking om ozon te maken uit zuurstof, dus O plus O₂ geeft O₃, waarbij de drie O's staan voor Onderzoek in de natuurwetenschappen, Onderwijs in de natuurwetenschappen en het Onderwijskundig onderzoek naar hoe je het beste bèta onderwijs kunt geven. In het Engels zou dat zijn: 'Science, Science education and Educational Science'.

Dat brengt me meteen bij het volgende: de taal van de oratie. Omdat ik graag het votum en straks de lofverheffing in het Nederlands hoor en u vandaag wilde laten horen, heb ik ervoor gekozen mijn inaugurele rede in het Nederlands uit te

Onderzoek & Onderwijs

waarom O₂ beter is dan O₁2



science, science education and educational science



spreken. De voertaal in de wetenschap is echter Engels, waardoor met name veel jargon heel onnatuurlijk aandoet wanneer je dat probeert te vertalen. Daarom heb ik besloten dezelfde systematiek te hanteren als we bij de bachelorstudenten Farmaceutische wetenschappen doen: zij komen van de middelbare school met eindexamen Engels en moeten door ons worden voorbereid om in te kunnen stromen in een Engelstalige masteropleiding (of de arbeidsmarkt op te gaan). We hebben geleerd dat je dan twee dingen moet doen: het Engels bijhouden én vakjargon aanleren. Daarom hebben we (op dit moment) officieel een Nederlandstalige bachelor maar presenteren we deze als tweetalige opleiding. De studieboeken en presentaties zijn in het Engels, de hoorcolleges van de verplichte vakken zijn in het Nederlands, evenals practica

Farmaceutische wetenschappen

Tweetalige opleiding



Boeken
Slides



Werkcolleges
Clips
Verslagen
Minor



Hoorcolleges
Practica
Projecten
Tentamens

VU BETA – Innovations in HZLS



en projecten (zelfreflectie of een genuanceerde reactie daarop zijn vaak in je moedertaal al moeilijk genoeg onder woorden te brengen). Bij een tentamen worden de vragen in het Nederlands gesteld maar worden Engelstalige antwoorden (we gebruiken immers veel Engelse terminologie) ook serieus bekeken. Voor werkgroepen mogen de studenten kiezen: voorkeur voor een Engelstalige begeleider, kennisclips zijn er in het Nederlands en Engels, bij verslagen wordt geadviseerd ze in het Engels te schrijven, zeker richting het derde jaar, maar mogen ze ook in het Nederlands geschreven worden, daarnaast kunnen studenten kiezen voor Engelstalige minoren. Nu mag u vandaag niet kiezen, maar wil ik wel een vergelijkbare systematiek aanhouden. Slides in het Engels met het vakjargon, de uitleg in het Nederlands.

Onderzoek & Onderwijs

van O | 2 naar O₂

- | | |
|------------------------|--------------------------------------|
| 1. science | Natuurwetenschappelijk Onderzoek |
| 2. science education | Natuurwetenschappelijk Onderwijs |
| 3. educational science | Onderwijskundig/didactisch Onderzoek |



Graag wil ik met u de drie O's die vandaag centraal staan doornemen: natuurwetenschappelijk Onderzoek, natuurwetenschappelijk Onderwijs en Onderzoek naar natuurwetenschappelijk onderwijs oftewel 'Science, Science education and Educational Science'.

De eerste 'O': Science

Natuurwetenschappelijk onderzoek ligt

-4-

1. Science

Medicinal Chemistry



voor mij in het domein van de Medicinal Chemistry. Om uit te leggen wat dit vakgebied inhoudt, ziet u hier de slide zoals we die de afgelopen jaren binnen de sectie Medicinal Chemistry hebben gebruikt om onszelf voor te stellen.

Who & what are we?

Medicinal Chemistry VU Amsterdam

Design and synthesis of biologically active molecules and the understanding of their molecular mechanism of action

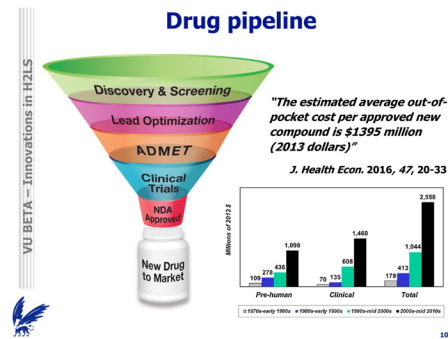


Ons doel is het ontwerpen en maken van biologisch actieve moleculen en het begrijpen van het moleculair werkingsmechanisme. U ziet hier meteen mijn naaste collega's die ik veel dank verschuldigd ben voor de samenwerking de afgelopen jaren. Aan de linkerkant de biochemici en moleculair farmacologisch experts, naar rechts de organisch chemische en computational chemistry experts. Integratie dus van biologie en chemie, want beiden zijn nodig om het doel: ontwerp en synthese van moleculen en begrip op moleculair (soms zelfs

atomair) niveau van de biologische werking, te bereiken.

Biologisch actieve moleculen staan in ons geval in het licht van de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.

U weet, dit is een langdurig en kostbaar proces, zie het onderzoek van DiMasi dat laat zien dat in 2016 deze kosten meer dan een miljard euro per medicijn dat op de markt kwam bedroegen en hoe bovendien deze kosten vanaf 1970 zijn opgelopen.¹ Veel geneesmiddelkandidaten vallen onderweg af omdat ze niet aan de criteria voldoen. We willen immers dat geneesmiddelen veilig zijn. De ontwikkelingskosten van de afvallers moeten opgebracht worden door de medicijnen die wél de markt bereiken. Bovendien is het evident dat een kleine markt, lees kleine patiëntenpopulatie, op die manier leidt tot hoge prijzen. Dat is inherent aan de meest gangbare business modellen.



Toch zullen we de discussie breed moeten voeren over wat we wel en niet betaalbaar vinden in de gezondheidszorg en mogen we ons als maatschappij best de vraag stellen

of we iets wat we zo belangrijk vinden als geneesmiddelen wel over hadden moeten laten aan bedrijven met een winstogrammerk. Je kunt een commercieel bedrijf moeilijk verwijten dat het aan zijn aandeelhouders denkt. Echter, een budget voor marketing dat groter is dan het R&D budget is aan een natuurwetenschapper als ik niet uit te leggen.

VI BETA – Innovations in HZLS

SLEEPING SICKNESS
 Kills 65 million people at risk of infection, with 30,000 new cases annually. Affects the central nervous system, and also affects economic damage via infections in cattle.

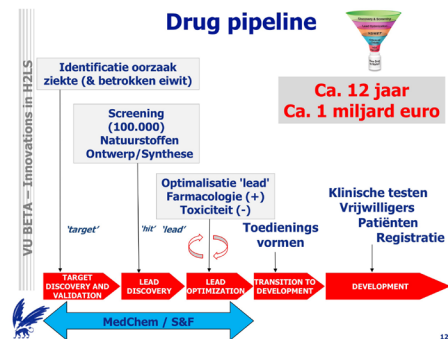
LEISHMANIASIS
 A parasitic sexually-transmitted disease infecting more than 12 million people worldwide, causing 20-30,000 deaths each year.

CHAGAS DISEASE
 Causes cardiac disorders or digestive alterations in 40% of patients, and can lead to death (2,000 each year) or lifelong disability. Chronically infects 6-7 million people.

SCHISTOSOMIASIS
 Affects 78 countries, with 240 million infected people – imposing an economic burden second only to malaria in endemic countries.

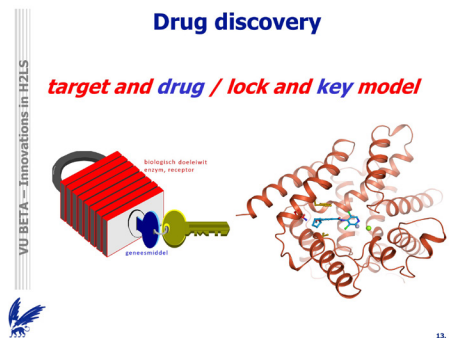
Dat het geneesmiddelontwikkelingsproces ingewikkeld (en dus kostbaar) is, zal ik in de volgende slides duidelijk proberen te maken. Dat we het traject op alle mogelijke manieren voortdurend proberen te optimaliseren en versnellen zal ik straks ook met Fragment Based Lead-Discovery of Fragment Based Ligand-Design (FBLD) als voorbeeld laten zien. Met die aanpak vanuit de science zijn we er echter nog niet. Ik ben ervan overtuigd dat we moeten blijven zoeken naar manieren waarop we ook de patiënten met een kleine beurs of degenen die lijden aan een zeldzame ziekte kunnen helpen. Juist als academische instelling, met name de Vrije Universiteit die verder kijkt, kunnen en moeten we hier een belangrijke rol spelen. Denk aan het succesvolle voorbeeld van Public Private Partnerships (PPP) zoals we (de VU,

medicinal chemistry) dat op het gebied van neglected diseases hebben gedaan. Eerst in Nederland met TPharma,² nu in een Europees consortium, getrokken door Rob Leurs, waar partners uit de endemic countries Brazilië en Egypte ook aan meedoen.³ Samenwerking tussen bedrijven, academische instellingen en de overheid levert hoogwaardig onderzoek op en zorgt ervoor dat we bij dergelijke problematiek ieder onze maatschappelijke verantwoordelijkheid kunnen nemen. Op efficiënte en verantwoorde wijze gezamenlijk met oplossingen komen.



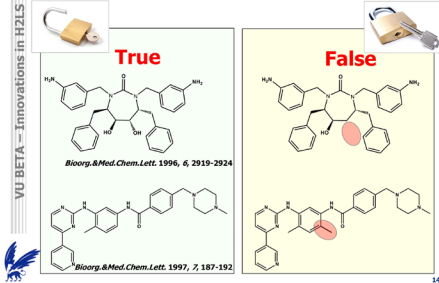
De ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel start met het identificeren van de oorzaak van een ziekte. Wat gaat er mis in de communicatie tussen cellen, welk eiwit ontbreekt of functioneert niet? Als die vraag is beantwoord, kun je proberen in te grijpen door dit proces weer 'aan' of 'uit' te zetten door dat specifieke eiwit te beïnvloeden met een molecuul van buitenaf: de biologisch actieve stof in een geneesmiddel. Het ontwerpen en maken van dit nieuwe molecuul is een iteratief proces waarbij de werking geoptimaliseerd wordt en de bijwerkingen geminimaliseerd. Uiteindelijk zullen de nieuwe moleculen die aan deze voorwaarden voldoen in

de kliniek getest worden: eerst bij kleine groepen vrijwilligers, dan bij patiënten en uiteindelijk bij grote populaties. Als aan alle voorwaarden is voldaan, volgt registratie: de vergunning om het geneesmiddel op de markt te brengen. Dit gebeurt bijvoorbeeld in America door de Federal Drug Agency (FDA) en in Europa door de European Medicines Agency (EMA), die straks onze bureaus aan de zuidas worden.



Graag wil ik even inzoomen op de eerste stap, de drug discovery: daarin staat de interactie tussen eiwit, het grote doelmolecuul en het kleinere, geneesmiddelmolecuul centraal. Ik noem dit bewust 'kleinere', want dit kan variëren van echt kleine moleculen zoals aspirine, tot nanobodies en zelfs eiwitten, de biologicals. We vergelijken deze interactie vaak met een sleutel en een slot. Het slot is het eiwit, de receptor of het enzym, de sleutel het molecuul waar je naar op zoek bent en wat een geneesmiddel kan worden. We ontwerpen en maken heel specifieke sleutels, met precies de juiste 'tandjes'. Eén tandje teveel of te weinig en de sleutel past niet meer. Dit is heel duidelijk zichtbaar bij een HIV protease remmer⁴ en een molecuul dat er erg op lijkt: door de afwezigheid van een hydroxylgroep

Why is finding or designing a hit structure so difficult?



zakt de affiniteit in elkaar. Of een ander voorbeeld waarbij juist de aanwezigheid van een methylgroep ervoor zorgt dat de sleutel niet meer in het kinase-eiwit past.⁵

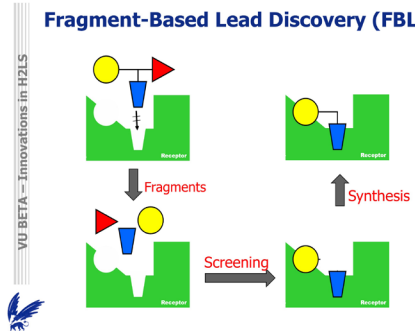
Om te starten met een ruwe loper, die nog geoptimaliseerd moet worden, wordt in de farmaceutische industrie veelvuldig gebruikt gemaakt van High Throughput Screening (HTS). Enorme bibliotheken van bestaande verbindingen, denk in de orde van grootte aan 100.000 stoffen per dag, worden met behulp van robotplatforms gescreend of ze enige interactie hebben met het doeleiwit, het slot. Als startpunt.

Het nadeel hiervan is, dat als er slechts één 'tandje' aan de sleutel teveel zou zijn, je deze verbinding niet vindt. Terwijl het *an sich* best een goed uitgangspunt voor het optimalisatieproces had kunnen vormen (een hit).

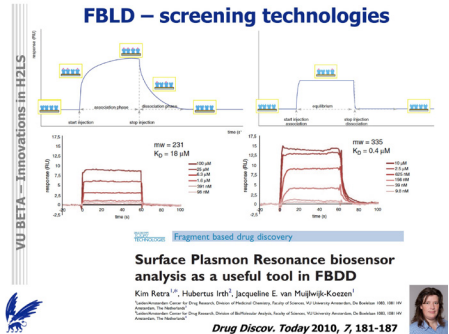
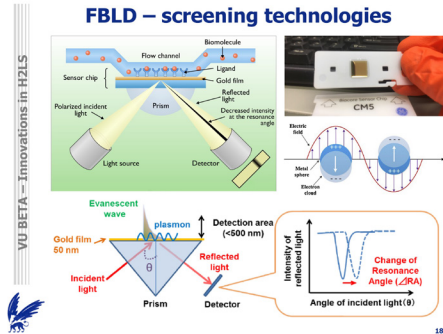


Eind jaren '90 is een nieuw concept ontwikkeld. Dankzij de opkomst van betere technologieën, waarmee je ook lagere affiniteiten kunt meten, kwam het idee op om in plaats van de bestaande drug like molecules, kleinere brokstukken, fragmenten, te testen. In Fragment Based Lead-Discovery (FBLD) ga je uit van de gevonden hits en laat je deze fragmenten weer groeien of mergen. Mijn collega Iwan de Esch heeft als één van de eersten dit concept omarmd, mee naar de VU gebracht en verder ontwikkeld.

Fragment-Based Lead Discovery (FBLD)



Zoals aangegeven is FBLD een benadering die gedreven is door nieuwe technologieën. Het meten van een effect wanneer er interactie plaats vindt tussen stukjes van sleutels, de fragmenten, en het slot. Eén van die technologieën, die we hier in huis hebben, wil ik even uitlichten. Samen met de sectie bio-analytische chemie, toen nog onder leiding van Hubertus Irth, hebben we een Surface Plasmon Resonance (SPR) biosensor analysis screening assay opgezet voor verschillende targets. Zweedse collega's hebben ons en met name Kim Retra als postdoc, de fijne kneepjes van dit vak geleerd: Helena Danielson en Matis Geitman zijn we hiervoor zeer erkentelijk. In het kort

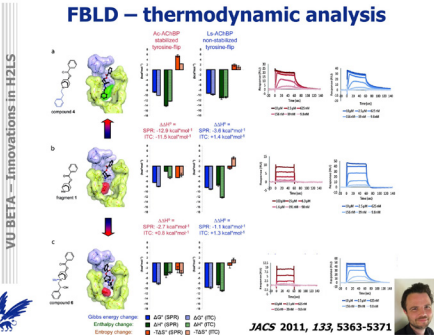


werkt deze techniek als volgt: op een chip met een gouden oppervlak, hecht je het eiwit, precies één laag, niet te dicht op elkaar en niet te ver van elkaar af. Vervolgens laat je een bundel licht invallen, wat weerkaatst wordt door dit oppervlak en welke je weer opvangt met de detector. Wanneer een ligand aan het eiwit bindt, dus de sleutel in het slot steekt, dan verandert de hoek van de lichtstraal die je opvangt.

In het voorbeeld ziet u dat het effect van een kleine sleutel met een Molecular Weight van 231 g/mol al bepaald kan worden en dat van een andere sleutel bijvoorbeeld op deze manier de dissociatie constante op 400 nM is vastgesteld.⁶ We kunnen hiermee dus **gevoelige effecten van kleine moleculen** meten.

De SPR biosensor techniek hebben we ook gebruikt om een thermodynamische analyse te doen van het proces van binding van sleutel in het slot. Kort gezegd: wat gebeurt er met de energie tijdens dit proces? Daartoe hebben we bij twee verschillende eiwitten die model staan voor menselijke neurologische ionkanaaltjes, Acetylcholine-Binding Protein uit de zeeslak (zeehaas) *Aplysia californica* (Ac-AChBP) en uit

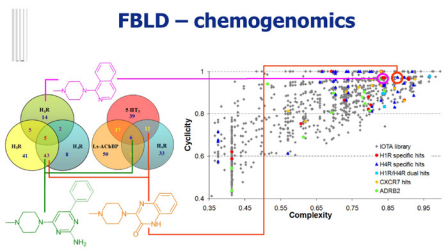
de slak *Lymnaea stagnalis* (Ls-AChBP), onderzoek gedaan naar de conformatieveranderingen die plaats vinden tijdens het binden. In Ac-AChBP bevindt zich een subpocket die we wilden bereiken door een fragment die richting uit te laten groeien. Hiermee werd inderdaad een 50-voudige verhoging van de affiniteit bereikt. Echter, we hadden een nog groter effect verwacht naar analogie van andere fragmenten conform de aanname: de sleutel past goed, tandje erbij, energiewinst. Om dit te proberen te begrijpen hebben we niet alleen bij verschillende concentraties de dissociatieconstante K_D door steady-state analyse gemeten, maar deze metingen herhaald bij verschillende temperaturen. Door middel van een van 't Hoff-plot was vervolgens eenvoudig onderscheid te maken in de enthalpische en entropische bijdrage (respectievelijk ΔH° and $-T\Delta S^\circ$) aan de totale energiewinst. Hieruit konden we concluderen dat door het wegdraaien van het tyrosine residu, die we tyrosineflip hebben genoemd, en stabilisatie van deze conformatie van de rotameer, de subpocket inderdaad goed bereikbaar is voor het gegroeide fragment, de langere sleutel. Netto behaal je echter een kleinere energiewinst dan verwacht doordat de



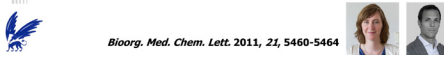
afname aan bewegingsvrijheid binnen het eiwit nadelig is: een entropie penalty. Hiermee hebben we aangetoond dat een thermodynamische analyse ons veel leert over het proces hoe liganden binden.⁷ Dit onderzoek is grotendeels uitgevoerd door Ewald Edink, die na zijn promotie en tijd als onderzoeker nu docent is bij hogeschool InHolland. Ik hoop dat we nog veel samen kunnen doen, nu binnen het onderwijs. De bijeenkomst dit najaar tussen InHolland en de nieuwe onderwijssectie over onze laatste onderwijsinnovaties, was daar al een mooi voorproefje van. In dit onderzoek hebben we verder samengewerkt met onderzoekers van het Nederlands Kanker Instituut (NKI) onder leiding van Titia Sixma en met de groep moleculaire en cellulaire neurobiologie van Guus Smit. Ik ben beiden zeer erkentelijk en heb genoten van de geweldige samenwerking binnen het NeuroCypres netwerk en hoop dat we dit in de toekomst nog eens kunnen herhalen.

Voor FBLD is het belangrijk om een grote diversiteit aan fragmenten te hebben in je screening library. Daarom doen we onderzoek naar de 'beste bibliotheek', u ziet hier de cycliciteit van fragmenten

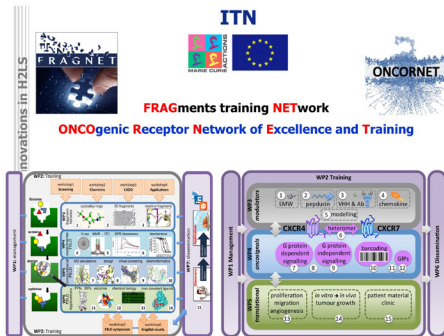
uitgezet tegen de complexiteit van de IOTA library. Dit onderzoek is niet alleen modelmatig, met behulp van cheminformatics,⁸ maar we hebben de bibliotheek ook daadwerkelijk gescreend op verschillende targets. Heel bijzonder daarbij was dat we zagen dat een groepje fragmenten zowel affiniteit voor een G-eiwit gekoppelde receptor, de histamine H₄ receptor vertoonde, als affiniteit voor een ionkanaaltje: de serotine receptor (5HT₃). Twee eiwitten met een totaal verschillende functie in het lichaam en een vergelijkbaar setje sleutels...⁹ Weliswaar startpunten voor het optimaliserings- en selectiviteitsproces, maar desondanks zeer opmerkelijk. Het analyseren en verbeteren van de fragmentenbibliotheek en het opzetten van (online) assays is met name het werk geweest van Gerdien de Kloe samen met Jeroen Kool, universitair docent bio-analytische chemie, en Mark Verheij, momenteel docent aan InHolland.



Surprising similarities: H₄R (GPCR) and 5-HT₃R (ion channel)



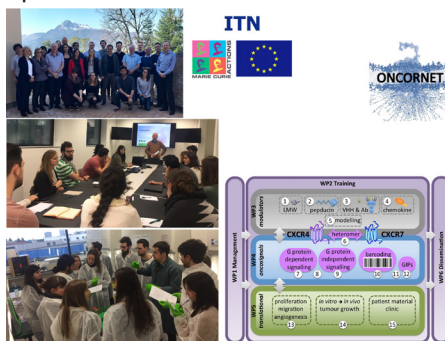
Het gaat te ver om alle tot dusver behaalde FBLD successen van de groep te noemen, daarom wil ik graag inzoomen op FragNet. FragNet is een International Training Network (ITN), gesponsord door de Europese Unie, waarbinnen we vijftien Early Stage



Researchers (ESRs) opleiden in de FBLD approaches.¹⁰ Samen met Iwan de Esch en Rod Hubbard, de twee toonaangevende academici in Europa op het vlak van FBLD, hebben we dit programma opgezet. Kleine(re) bedrijven die op basis van een specifieke technologie met FBLD zijn gegroeid werken hier samen met grote farmabedrijven en een aantal universiteiten. We hebben een prachtig trainingsprogramma, een fijne sfeer, een goede midterm review (met een mooi exposure via een toonaangevende blog)¹¹ en verwachten de komende tijd flink wat resultaten. All PIs: Rod, Helena, Xavi, Georgy, Ben, Greg, Wolfgang, Mike, Paul, David, Armin, Laurent-Michel, and Max, thank you for being great colleagues.

Eerder had ik al kunnen leren van een vergelijkbaar trainingsprogramma, opgezet met Martine Smit, rondom het thema Oncogenic Receptors.¹² Eveneens gekenmerkt door een goede sfeer en ESRs die gezamenlijk echt een cohort vormen: allen in het diepe gegooid: na je master vertrekken naar een ander land, in een nieuwe cultuur, een andere onderzoeksomgeving. Lerend van elkaar in wetenschappelijke én maatschappelijke aspecten. Denk alleen

al aan de verschillende nationaliteiten van de ESRs in ONCORNET: een Rus en een Let, een Turk en een Griek, een Schot en een Engelsman, een Belg en een Fransman, een Duitser en een Nederlander, een Portugees en een Spanjaard en dan zou ik de Italiaan bijna vergeten. Geweldig om zo samen te werken, elkaars eigenaardigheden te leren kennen en zo de basis te leggen voor je vriendschappelijke en collegiale netwerken in de toekomst. Martine en Iwan, ik hoop dat we in de toekomst meerdere van dit type projecten kunnen opzetten.



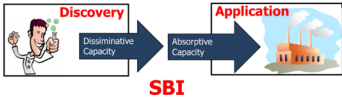
Momenteel wordt er dus hard gewerkt binnen FragNet. Hier op de VU campus door vier promovendi. David Hamilton werkt aan het uitbreiden van de Fragment Library, hij ontwerpt en synthetiseert nieuwe building blocks met kleine ringsystemen onder de bezielende leiding van Maikel Wijtmans. Lorena Zara en Pierre Boronat werken op dit moment aan het ophelderen van de Structuur Activiteits Relaties (SAR), maar ook de Structuur Kinetische Relaties (SKR) en Structuur Thermodynamische Relaties (STR) wanneer je fragmenten laat groeien. Dat kun je met verschillende targets bestuderen, in dit geval

FBLD – today and future



ITN:
FRAGments training NETWORK

- New synthetic chemistry to generate novel fragments
- New methods to measure fragment binding
- New computational methods (screening, hit evolution)
- FBLD applications

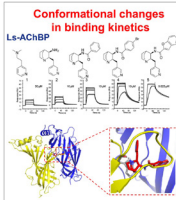
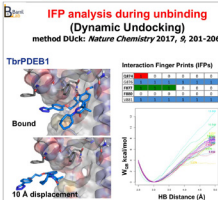


24

gebruiken ze een PhosphoDiEsterase uit het neglected diseases programma en het model eiwit AChBP. Inderdaad ook een voortzetting van ander onderzoek, maar ook voortzetting van eerdere samenwerking. Zowel Helena Danielson, expert op het gebied van de SPR, als Chris Ulens, expert op het gebied van kristallografie en AChBP, zijn betrokken bij dit project. Verder niet te vergeten Ton Blaazer, een aio waar ik een NWO grant voor AIMMS mee heb geschreven maar die zo veelzijdig is dat hij Pierre onder zijn hoede heeft genomen bij het SPR werk.

Explore SAR, SKR, STR during Fragment growing

- ACh-BP
- PDEs



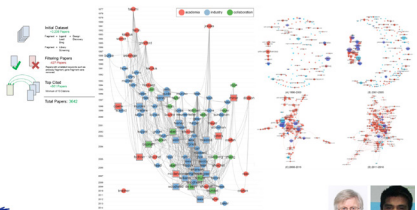
Lorena heeft zich tot nu toe vooral toegelegd op het modelleren van werk en is ook een tijdje in het lab van Xavier Barril in Barcelona geweest om een speciale moleculaire dynamica analyse te leren, genaamd Duck (Dynamic Undocking):¹³

daarbij trek je als het ware de sleutel weer uit het slot en bekijk je wat dan de optimale route naar de uitgang is. Dit heeft ze gedaan door de belangrijke aminozuren bij de verschillende routes in kaart te brengen met behulp van de Intermolecular FingerPrint (IFP) methode mede onder leiding van Chris de Graaf en Albert Kooistra.

Angelo Romasanta doet onderzoek op het buitengewoon interessante snijvlak van Science, Business and Innovation (SBI). Peter van der Sijde, hoogleraar SBI en sociaal wetenschapper, is ook betrokken bij dit project en brengt hierbij zijn uiterst waardevolle expertise op het gebied van organisatie wetenschappen en entrepreneurship in. Peter, ik hoop dat we samen nog heel wat SBI projecten kunnen begeleiden.

Uncover the role of absorptive capacity in the pharmaceutical sciences

Understand the role of researchers, firms, academia and collaborations in the development of FBDD



Zoals u zojuist gezien heeft is de FBLD benadering een waardevolle bijdrage binnen de geneesmiddelontwikkeling. Desondanks omarmt de grote farmaceutische industrie dit slechts ten dele. Dat verwonderde ons: waarom wordt een succesvolle, relatief goedkope benadering, niet snel geïmplementeerd? Oftewel, hoe groot is de 'absorptive capacity' van de farmaceutische industrie?

Om deze vraag te beantwoorden is meer inzicht nodig in de netwerken: wat is de rol van de individuele onderzoekers, de bedrijven, de universiteit in de samenwerkingsverbanden?

We zijn gestart met een bibliometrisch onderzoek op basis van een set keywords rondom FBLD welke we hebben gevalideerd bij experts in FBLD. Bijvoorbeeld 'fragment' + 'ligand'+ 'design' of 'fragment' + 'lead' + 'discovery', etc. Dit leverde meer dan 3000 artikelen op. Deze zijn gefilterd op voor FBLD irrelevante artikelen, over bijvoorbeeld 'gene fragment'. Zo bleven er 2800 artikelen over. Vervolgens zijn de meest geciteerde artikelen uit de initiële dataset (met minimaal meer dan tien citaties) toegevoegd als ze nog geen deel uitmaakten van de set. Zodoende kwamen we op een dataset van ruim 3600 papers waarbij we de auteurs, hun affiliaties én samenwerkingen in kaart hebben gebracht.

De netwerk- en clusteranalyse hebben opmerkelijke resultaten opgeleverd. Hier ziet u bijvoorbeeld de citation map waarin duidelijk de pioniers zichtbaar zijn en de toename van dit vakgebied in de laatste 20 jaar. Daarnaast maakt de clusteranalyse inzichtelijk welke bedrijven en universiteiten samen werken en welke regio's hierin een grote rol spelen. Zie hier bijvoorbeeld de enorme activiteit van spin out companies in en rond Cambridge. Dit roept onmiddellijk de vraag op in hoeverre dit het gevolg is van een actief beleid ten opzichte van start-ups. Het gaat te ver om daar in deze oratie verder op in te gaan, als het goed is kunt u de resultaten binnenkort lezen in *Drug Discovery Today*. Overigens zijn

we met een aantal SBI studenten dit onderzoek aan het uitbreiden met een patentanalyse.

2. Science education



"Es ist die wichtigste Kunst des Lehrers, die Freude am Schaffen und am Erkennen zu wecken"
Albert Einstein, Feb. 26, 1931
Copyright: Hebrew University of Jerusalem

27.

De tweede 'O': Onderwijs in de natuurwetenschappen, oftewel science education.

Het tweede deel van mijn rede wil ik beginnen met een citaat van Albert Einstein dat hij uitsprak bij de opening van het sterrenkunde gebouw van de Pasadena City College in 1931: "Es ist die wichtigste Kunst des Lehrers, die Freude am Schaffen und am Erkennen zu wecken".¹⁴ Inmiddels weergegeven als 'tegeltjes-wijsheid': *It is the supreme art of the teacher to awaken joy in creative expression and knowledge.*

Met dit citaat wil ik onderstrepen dat onderwijs geven een vák is: 'wichtigste Kunst', 'supreme art'. Daarnaast wordt hier de essentie van het onderwijs weergegeven, 'Freude am Schaffen und Erkennen', die joy, daar gaan we weleens aan voorbij, ook al wil ik niet zeggen dat alle onderdelen van het onderwijs alleen maar leuk hoeven te zijn. Echter het aanwakkeren van de nieuwsgierigheid, het uitstralen van het plezier dat science geeft, dát is wat je als academisch docent wilt overbrengen. Wat geeft meer voldoening dan het vinden van een oplossing van een complex vraagstuk

waar je lang mee hebt geworsteld? Elke driejarige vraagt 'waarom?' 'is dat?' 'waarom?' In onze docentenoverleggen hoor ik echter weleens verzuchten dat het soms moeilijk kan zijn respons te krijgen. Waar hebben studenten deze nieuwsgierigheid afgeleerd? Het 'willen weten' moeten we zien terug te krijgen. 'Creative expression' – dat wil weleens botsen met onze beoordelingsmodellen, scoremodellen. Gelukkig zijn in ieder geval de docenten van de afdeling S&F voldoende recalcitrant om die in steek de boventoon te laten voeren en waardeert men deze eigenschappen of oplossingen van een student. Ik zie echter ook VO-docenten worstelen met een scoremodel bij een examen waar een op zich correct chemisch antwoord niet in past en ze dan niet goed mogen rekenen. Uiteraard ga je dan in conclaaf met je tweede corrector, maar het blijft deprimerend dat we het onderwijs in zo'n keurslijf hebben gegoten dat dit soms zo'n moeite kost.



Traditional lecture – teacher works (hard) / students passive

Hoe kun je nu je onderwijs zo inrichten dat het zoeken naar oplossingen en het opdoen van kennis weer zoveel plezier geeft? Zie hier een extreem gevolg van een valkuil waar helaas docenten toch vaak intrappen: de docent vertelt, legt uit, werkt hard en de studenten horen het passief, in dit geval zelfs verveeld,

aan. Uiteraard kennen we allemaal de docenten die bevlogen een verhaal kunnen vertellen waarbij de hele collegezaal aan hun lippen hangt, maar in het algemeen is het zo dat een situatie waarbij de studenten alleen hoeven te luisteren, er minder geluisterd, meegedacht en daardoor minder geleerd wordt. 'Weinig leerrendement van een hoorcollege' in onderwijsjargon.

Didactics of innovations

Opposite: Active learning

=

any instructional method that engages students in the learning process

requires students to

- do meaningful learning activities
- think about what they are doing

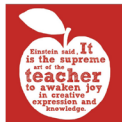
classroom / homework / simulations /
group project / practical course



not by definition

Het tegenovergestelde van dit type onderwijs noemen we 'active learning'. Daaronder valt elke instructiemethode die de betrokkenheid van de student bij zijn of haar eigen leerproces, vergroot. Active learning dwingt studenten dus om zinvolle opdrachten uit te voeren en na te denken over wat ze aan het doen zijn. Dit klinkt als een open deur, maar is helaas bij veel opleidingen geen gangbare praktijk. De instructie staat los van de gekozen onderwijsvorm, dus active learning kan ingezet worden in een collegezaal, bij individuele opdrachten, in groepswork, in simulaties, in practica. Dacht u dat practica altijd een vorm van active learning zijn? Studenten lijken wellicht actief omdat ze handelingen in een laboratorium uitvoeren, maar wanneer zij daarbij een 'kookboekpracticum' uitvoeren, oftewel een recept naverken, dan

heeft dit nauwelijks leerrendement. Dit kan men namelijk doen zonder erover na te denken. Essentieel bij alle onderwijsvormen, dus ook de practica, is dat er opdrachten worden gegeven die de studenten dwingen kritisch na te denken over wat ze aan het doen zijn: vragen stellen hoe ze antwoord kunnen krijgen op een bepaalde vraag, hoe een experiment dit antwoord zou kunnen geven, hoe je zeker weet dat de uitkomst niet door iets anders veroorzaakt wordt, etc. Wat geeft dan groter plezier dan dát experiment uitvoeren en mogelijk zelfs een antwoord vinden!



motivation ✕ active learning = engagement

Elizabeth Barkley, *Student Engagement Techniques: A Handbook for College Faculty, 2009*



Elizabeth Barkley, van huis uit professor muziekgeschiedenis maar bekend als expert in onderwijsmethoden in het Hoger Onderwijs, heeft het onderwijsdoel van Einstein vertaald in een manier hoe je dit kunt doen. Ik citeer: *“Student engagement is the product of motivation and active learning. It is a product rather than a sum because it will not occur if either element is missing.”*¹⁵ Active learning is wat we binnen Scheikunde en Farmaceutische wetenschappen al jaren proberen toe te passen.

Het aangeboden onderwijs kent dus een **onderzoekende grondtoon**, wat iets anders is dan alle studenten te willen opleiden tot onderzoeker.

Active learning



Clickers in the classroom

iClicker Mentimeter



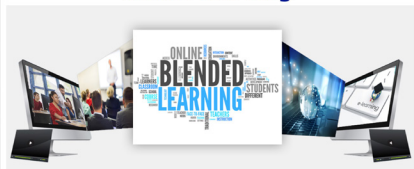
CHEMICAL EDUCATION

Activating Students' Interest and Participation in Lectures and Practical Courses Using Their Electronic Devices
 Ulfed Högberg, ¹ Lars van Ros, ² and Josephine E. van Halbeek-Koren ³
¹Department of Chemistry, Umeå University, Umeå, Sweden; ²Department of Chemistry, Umeå University, Umeå, Sweden; ³Department of Chemistry, Umeå University, Umeå, Sweden
 J.Chem.Educ. 2014, 91, 1830-1837



Bijvoorbeeld door in grote collegezalen studenten anoniem antwoord te laten geven op vragen; ik heb gepioneerd via stemkastjes, Maikel Wijtmans heeft dit later via iPad of telefoon gemoderniseerd en opgeschaald. Hierbij hebben we samengewerkt met vakdidacticus scheikunde Lisette van Rens. In het kader van haar promotie-onderzoek hadden we samengewerkt om scholieren natuurwetenschappelijk onderzoek te laten doen in een masterclass aan de VU: ik ben blij dat we deze prettige en stimulerende samenwerking hebben kunnen vervolgen in dit *active learning* project. Mede dankzij jou vertalen we binnen de onderwijssectie *active learning* nu in onderzoekend leren, *inquiry based learning*.

Active learning



Blended learning



Een ander voorbeeld van hoe we active learning toepassen in ons onderwijs is door middel van *blended learning*: een

mengvorm van standaard instructies die studenten zichzelf eigen maken met behulp van opgenomen hoorcolleges, kennisclips, hoofdstukken uit een boek. Creatieve opdrachten moeten hen ertoe verleiden deze kennis zelfstandig tot zich te nemen. Vervolgens krijgen ze tijdens de contacturen verdiepende opdrachten waarbij onder leiding van de docent vaak flinke discussies plaats vinden. Mijn collega Maikel Wijtmans loopt hierin al jaren voorop, heeft zelfs een mastercursus geheel 'flipped' gemaakt en heeft het aangedurfd het concept van *blended learning* bij de eerstejaars studenten te introduceren.

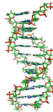
We hebben dit vanuit de onderwijssectie verder opgepakt: Danny Scholten, de eerste docent innovatie bij S&F waarmee ik uren discussies over onderwijs heb kunnen voeren en nu mijn rechterhand in de onderwijssectie, heeft samen met Stefan Dekker, sinds vorig jaar actief in de onderwijssectie, met grootsucces ook het biochemisch onderwijs voor eerstejaars Farmaceutische wetenschappen, Medische Natuurwetenschappen, Science Business & Innovation en zij-instromers in de lerarenopleiding activerend en blended gemaakt. Zowel de docenten als de studenten zijn zeer tevreden, hebben plezier in het onderwijs en het leerrendement en de resultaten zijn aantoonbaar verhoogd. Dit gaat een mooie publicatie worden, daar ben ik van overtuigd.

Het derde en laatste voorbeeld over active learning wat ik wil laten zien gaat over **3D redeneren**. Chemie is een moeilijke discipline omdat je drie zaken goed moet leren beheersen: het beschrijven en begrijpen van materie

op macroniveau, dus wat je kunt zien, voelen, meten, zoals de temperatuur van een vloeistof. Daarnaast moet je materie op sub-microniveau kunnen begrijpen, wat alleen via modellen kan omdat je het immers niet kunt zien: atomen zijn bijvoorbeeld wel aan te tonen maar zelfs met een electronenmicroscop toch niet waarneembaar. Ten derde moet je materie ook nog eens kunnen representeren:¹⁶⁻¹⁷ in symbolen, in reactievergelijkingen, in structuurformules maar ook drie dimensionaal (3D). Als u even terug denkt aan die sleutel en het slot, dan kunt u zich indenken dat het uitermate belangrijk is dat je je de sleutels in drie dimensies voor je kunt zien, de ruimte die de moleculen innemen en als je de bewegingen in de tijd meeneemt zelfs in vier dimensies.

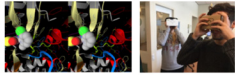
Active learning – 3D reasoning

VU BETA – Innovations in HZLS




Molecular visualization

- 2D -> 3D
- Rotate
- Translate
- Zoom
- Ball/stick
- Space filling



Virtual Reality



ongoing

Om deze vaardigheid goed aan te leren hebben we enkele pilots gedaan in het onderwijs waarbij we digitale tools hebben gebruikt in plaats van de molecuulbouwdozen die u misschien nog kent: dat is in een collegezaal met 80 studenten geen optie. Recent heeft Albert Kooistra, post-doc bij medicinal chemistry, geweldig programmeerwerk verricht waardoor het mogelijk is op je telefoon moleculen in *Virtual Reality* (VR) te ervaren. We hebben hiervoor google

card boards kunnen aanschaffen met een grass roots grant, waardoor we nu 100 studenten tegelijk een opdracht kunnen laten uitvoeren in de collegezaal waarbij ze ieder voor zich in een eiwit / slot kijken en zoeken naar de beste interactiepunten voor een te ontwerpen sleutel.

VU BETA – Innovations in HZLS

Active learning

MolTour

D-LAB AMSTERDAM

- Coupling databases
- Remote control
- Differentiation in the classroom




Met dit project hebben we vorig jaar de facultaire onderwijsprijs gewonnen en dit heeft de basis gelegd voor samenwerking met Davide Iannuzzi, de eerste hoogleraar natuurkunde met een spin out company en nu trekker van de *D Labs Amsterdam*. Studenten werken nu verder aan het VR concept in ons project MolTour om te kijken hoe we deze onderwijsmethode zo breed mogelijk beschikbaar zouden kunnen maken. Meerdere databases zijn inmiddels gekoppeld en nu wordt er gewerkt aan een remote control voor de docent én naar mogelijkheden om op deze manier studenten in eigen tempo en op eigen niveau te laten werken: 'gedifferentieerd onderwijs'.

Deze vernieuwingen in het onderwijs, zijn dat nu allemaal verbeteringen? Aanpassingen en vernieuwingen in het onderwijs moeten eveneens **evidence-based** zijn, net zoals we verwachten

van andere innovaties. Wie wil een geneesmiddel waarvan we niet weten of het werkt en of het veilig is, wie wil een nieuwe auto of in Amsterdam een nieuwe metro die niet getest is, etc.? Te vaak naar mijn mening zie je in het onderwijs trends, lopen docenten en met name beleidsmakers achter spannende ideeën aan en worden ze breed geïmplementeerd nog voordat ze bewezen zijn. Dus ook hier geldt het natuurwetenschappelijke principe van bedenken, meten, bijstellen / implementeren. Dat betekent: een pilot draaien op basis van eigen ideeën en bevindingen van anderen uit de literatuur, effect meten, onderwijs al dan niet blijvend aanpassen en de resultaten delen. Met effect bedoel ik niet alleen een hoger cijfer voor een toets – de vraag dringt zich op hoe goed onze manier van toetsen überhaupt is. Het gaat ook om het plezier en betrokkenheid van docent en student in het onderwijs. Weet je dit te verhogen, dan is aangetoond dat ook het leerrendement vergroot.¹⁸⁻¹⁹

Innovation = improvement?

- Active learning
- Inquiry based learning
- Problem based learning
- Perspective based learning

Evidence based !



Education

- Reference ?
- More variables
- Testing
-

M. Meeter, 2017



→ research in teaching & learning
'Educational science'

Wellicht denkt u dat effectmetingen in het onderwijs niet kunnen want wat is nu je referentiegroep, je blanco? Inderdaad heb je altijd met meerdere variabelen te maken, het ene cohort is het andere niet. Martijn Meeter, hoogleraar onderwijskunde heeft dit

tijdens de VU onderwijsdag vergeleken met een kunstbeen. Bij die ontwikkeling is de noodzaak groot, kan geen grote dubbelblind studie opgezet worden en optimaliseert men onderdelen van een nieuw kunstbeen. Technologie wordt op kleine schaal getest en aangepast en bij voldoende aanwijzingen dat het werkt wordt een patiënt hiermee verblijd. Dit wordt geëvalueerd en bij succes vaker toegepast. Zo kan het in het onderwijs ook: meerdere orthogonale onderzoeken naar het effect en als die allemaal in de richting van een verbetering wijzen: invoeren en uitrollen.

Zo ben ik op mijn derde en laatste O aangekomen: die van Onderzoek naar Onderwijs

3. Educational science

- I. Implementation of educational innovations
- II. Nature of Science (NoS) -> science education
- III. Scientific perspectivism in education

Research on learning methods:
How do students learn?
How can you increase learning outcomes?



Derde 'O': Onderzoek naar Onderwijs, oftewel Educational Science.

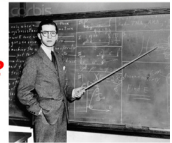
Mijn Onderzoek naar onderwijs richt zich op dit moment op drie aspecten: I) de implementatie van bewezen innovaties, II) de Nature of Science (NoS), en als laatste III) perspectivisch onderwijs. Bij het onderzoek naar betere leermethodes en vakdidactiek werk ik in een DuDoc project samen met Martin Goedhart, hoogleraar bèta-didactiek aan de RijksUniversiteit Groningen, de zojuistgenoemde hoogleraar Martijn

Meeter van de Learn!Academy van de Faculteit Gedrag en Beweging, Hanna Westbroek, onderzoeker en vakdidacticus scheikunde bij de lerarenopleiding en voert Merel Haring onderzoek uit naar de problemen die eindexamenkandidaten hebben in de diverse domeinen van het scheikunde onderwijs.

I. Implementation of innovations



Proven innovation



why?

Not adapted

Conclusion research at high school: connect teacher's core goals with lesson goal demands of the proposed innovation

Westbroek et al. *Res. in Sc. Edu*, 2016, 1-21.

Faculty?

- Tasks in
- Research
- Teaching
- Management

NiNA / CPS department

Aspasia

started 2017 'small changes huge effect'
Professional Learning Community



Zoals we zojuist gezien hebben, kan het effect van wijzigingen in het onderwijs wel degelijk gemeten worden. Bij een bewezen effect zien we echter dat veel docenten dit desondanks niet implementeren. Zelfs docenten die verder 'voorop lopen', mee willen denken over vernieuwingen, passen toch, als puntje bij paaltje komt, een bewezen innovatie niet toe in hun eigen les. Hanna Westbroek heeft naar dit fenomeen onderzoek gedaan met behulp van een goal-system.²⁰ Hieruit bleek dat leraren op de middelbare school door de hoeveelheid doelstellingen geen vernieuwingen doorvoerden: het rapportcijfer moet ingeleverd, een oudergesprek moet gevoerd, het eindexamen moet gehaald...in tijdnood viel men terug op voor hen beproefde methoden om die doelstellingen te halen. Alleen wanneer men de mogelijkheid had / zag om uit

een innovatie die delen te halen die aansloten bij hun eigen doelstellingen, zag ze dat deze werd geïmplementeerd. Koppeling tussen de verschillende doelstellingen is dus essentieel om een innovatie te kunnen uitrollen.

Vorig jaar zijn we met het beleidsdeel van een Aspasia grant gestart met een vergelijkbaar onderzoek in onze afdeling. Waar docenten VO veel doelstellingen hebben, zou dat dan niet veel sterker gelden voor de staf op de universiteit? Docenten hier doen onderzoek en hebben managementstaken.

We voeren dit onderzoek uit met behulp van een Professionele LeerGemeenschap (PLG) waarbij docenten van elkaar leren innovaties door te voeren: *small changes huge effect*: we hopen dat de staf er daadwerkelijk baat bij heeft en zullen op verschillende manieren meten of dit daadwerkelijk het geval is.

II. NoS – Science education

Study (life) sciences:
Not just knowledge about research
Also familiar with research methods

"I dreamt of one day founding a school in which young people could learn without boredom, and would be stimulated to pose problems and discuss them: a school in which no unworked answers to unsolved questions would have to be listened to; in which one did not study for the sake of passing examinations"
 Popper, 1976

Science: research method (K Popper)



Teaching: general approach (JF Herbart)



Teaching: 'inquiry based' approach

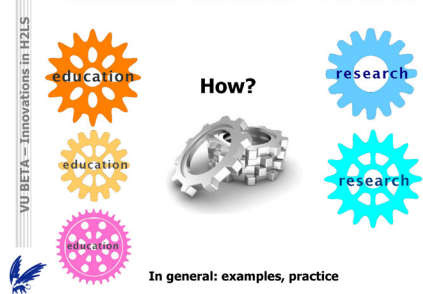


De volgende lijn in het onderzoek gaat over de Nature of Science (NoS) en in het tweede deel van mijn rede met voorbeelden uit het onderwijs, heeft u hier al enkele resultaten van gezien. De kern van dit deel van mijn betoog is dat bij het bestuderen van science en life science, je niet alleen kennis over onderzoek moet bijbrengen, maar dat studenten ook de onderzoeksmethoden zich eigen moeten maken.

Wetenschapsfilosoof Karl Popper had zijn eigen droom over onderwijs waarbij discussiëren en vragen stellen centraal staan.²¹ De wetenschappelijke methode kun je beschrijven als: onderzoeksvraag (voorafgegaan door de nieuwsgierigheid, waarom is dit zo?) een gepostuleerd antwoord of een model, gevolgd door een experiment waarin dat model wordt bewezen dan wel gefalsificeerd. Dat levert een nieuwe onderzoeksvraag op, etc. Daarentegen wordt in onderwijs nog vaak de volgorde gehanteerd volgens Herbart, grondlegger van de pedagogiek: uitleggen, herhalen, toepassen.²²

Idealiter zou je echter in natuurwetenschappelijk onderwijs ook de natuurwetenschappelijke onderzoeksmethode implementeren. Dus **nieuwsgierigheid** opwekken door een probleem voor te leggen, studenten bedenken een oplossing, de docent geeft op maat feedback op de voorgestelde oplossing of legt een concept uit, de studenten evalueren en hebben zich een stukje van het natuurwetenschappelijke perspectief eigen gemaakt.

Academia: education - research



In het algemeen komt uiteraard onderzoek wel aan de orde in het natuurwetenschappelijk onderwijs: als voorbeelden of tijdens een kleine

onderzoeksstage. Het is echter meestal (nog) niet geïntegreerd in alle vakken, onderwijsonderdelen. Geen onderzoekende grondtoon heeft zoals ik zojuist aanhaalde.

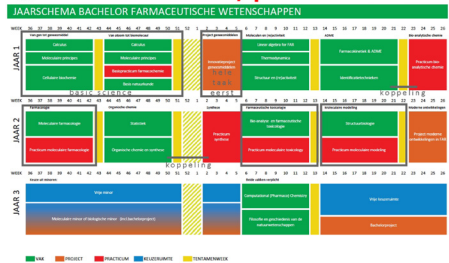
Academia: education - research



More effective: integration

Dat dit zelfs op curriculumniveau mogelijk is hebben we laten zien met het vernieuwde curriculum Farmaceutische Wetenschappen. Daarin starten we met een blokje *basic science* om de aansluiting met de middelbare school te borgen. Vervolgens worden de studenten bloot gesteld aan een probleem: in groepjes krijgen ze een ziekte voorgeschoteld waarvoor ze een plan moeten maken om een medicijn te ontwikkelen en financiering voor ophalen. Door deze opdracht komt als het goed is de ene vraag na de andere bij hen op: Wie lijden er aan die ziekte, Hoe vaak komt het voor, maar ook: Wat gaat er in het lichaam verkeerd waardoor die ziekte ontstaat? Hoe gaat dat bij gezonde mensen? Welk eiwit speelt een rol? Is daar al eerder iets aan gedaan? Etc. Tijdens het project krijgen ze informatie aangereikt over het geneesmiddelproces, belangrijke stappen daarin, belangrijke spelers. Uiteraard kunnen ze in een maand aan het begin van de studie niet met dé oplossing voor de ziekte komen, maar soms wel met een zeer interessante denkrichting. Ze ervaren ook alle

Pharmaceutical Sciences integration research - education context based / problem based



problematiek die erbij komt kijken. Vervolgens krijgen ze in de rest van de bachelor steeds stukken specialistische kennis aangereikt die ze in dat geneesmiddelontwikkelingsperspectief kunnen plaatsen wat eindigt in de verdiepende minoren waarin een simulatie geneesmiddelontwikkeling in big pharma is opgenomen. Dit doen we samen met Leo en Leon van *Learning by Simulation*. Ik hoop dat we nog lang met zoveel plezier kunnen samen werken!

Het project aan het begin creëerde enerzijds een behoefte aan kennis en anderzijds gaf het een soort kapstok om nieuwe kennis te kunnen plaatsen. Dit concept noemen we **'hele taak eerst'** en is ook per les, college of onderwerp toe te passen. Een beproefd concept.²³⁻²⁵

Verder hebben we in dit curriculum experiment en theorie maximaal aan elkaar gekoppeld. In blokken krijgen studenten te maken met zowel de theoretische als de experimentele kant van een bepaalde discipline. Hierdoor is er wisselwerking, wordt het begrip vergroot en beklijft opgedane kennis beter omdat er meerdere aangrijpingspunten zijn om het te herinneren: al is het een mislukt experiment of een erg gezellige middag op het lab. Deze practica worden mede mogelijk gemaakt

doordat we kunnen vertrouwen op onze geweldige labbeheerder Elsa Boswijk en practicumdocent Oscar van Linden die zowel labzalen en apparatuur beheren als studenten begeleiden en doceren.

III. Scientific perspectivism in education

De derde lijn in het onderwijskundig onderzoek betreft perspectivisch onderwijs of beter gezegd, het **redeneren** met behulp van perspectieven. Dit volgt feitelijk uit het denken over de Nature of Science (NoS) en is een onderwijskundige invulling van de filosofische stroming Scientific Perspectivism.²⁶

Een perspectief is hier een binnen een bepaald domein geaccepteerd model of concept, dus heeft een andere betekenis dan het gangbare woord perspectief. Denk aan een volkomen onelastische botsing in de natuurkunde of de *Valence Shell Electron Pair Repulsion Theory* (VSEPR) in de chemie. Toepassen in het onderwijs betekent leerlingen en studenten leren redeneren, het leren de juiste vragen te stellen. Grote trekker van dit perspectivisch onderwijs is Fred Janssen, hoogleraar bèta-vakdidactiek bij de ICLON in Leiden.

Voor scheikunde ziet u een voorbeeld met een vraagagenda: een boom waarbij steeds meer takken kunnen worden uitgevouwen. Een

dergelijke perspectivische boom kan als denkgereedschap werken voor de leerlingen, als kapstok of als vraagagenda, maar ook voor docenten en onderwijskundigen als denkgereedschap om een les of groter stuk onderwijs te ontwikkelen.²⁷ Wat we uiteindelijk beogen is dat we meerdere perspectieven ontwikkelen: vanuit de chemie, vanuit de biologie en Fred Janssen is met vele anderen ook met alle andere schoolvakken bezig. Wat mijn eigen vakgebied betreft willen we aantonen dat voor complexe vraagstukken zoals geneesmiddelontwikkeling je hier antwoorden op kunt vinden door het probleem vanuit meerdere perspectieven te benaderen.

Perspectivism in education

1. Develop several perspectives
2. Show that for life sciences / complex problem solving, more perspectives are needed



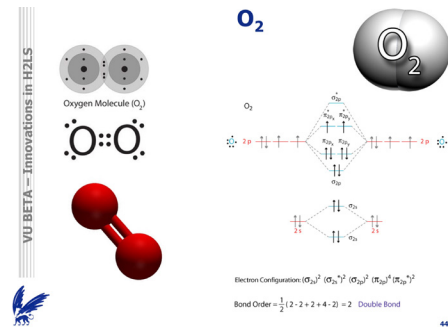
Physiological / biological question Chemical solution Improve human health

3. Develop didactic skills to teach
4. Apply
5. New syllabus?



Om de ontwikkelde perspectieven goed te doceren moet de bijbehorende didactiek ontworpen en getest worden. Hieraan heeft voor de biologie Britt van der Ploeg gewerkt en is nu Koen Ottenhof bezig met lesontwerpen. Met Ilse Landa werken we aan het chemisch perspectief en Ria Kraakman werkt aan perspectivisch onderwijs in chemische practica. Idealiter zouden we aantonen dat deze perspectivische, activerende aanpak heel goed werkt, dat leerlingen daarmee echt chemisch kunnen

redeneren en dat er eigenlijk een beter curriculum met meer samenhang en dus een nieuwe syllabus moet worden ontwikkeld voor het VO scheikunde onderwijs.



Resumé

U heeft de eerste O gezien, het onderzoek in de medicinal chemistry en de tweede O waarbij we innovaties in het natuurwetenschappelijk onderwijs doorvoeren. Om de tweede O goed te doen (op verantwoorde wijze en *evidence based*), is dus de derde O, onderwijskundig en vakdidactisch onderzoek, noodzakelijk.

Nieuwsgierigheid terug brengen, een activerende onderzoekend leerhouding stimuleren met andere werkvormen, het leren redeneren, het echte begrip centraal stellen, vraagt veranderingen in docenten, studenten, ontwerpprincipes, een college, een cursus, een curriculum. Dit kan op elk niveau worden doorgevoerd. Ook op het eerste oog kleine stappen zijn daarin belangrijk en kunnen een groot effect hebben. Laten onze docenten, die ook wetenschapper en begeleider, persvoorlichter, grantwriter en manager of bestuurder zijn en zich door al deze taken vaak overvraagd voelen, zich niet weerhouden om deze kleine stappen te zetten. Organiseer en ondersteun dit als opleiding, faculteit, universiteit. Zorg voor een mindset en sfeer die blijvend open staat voor onderwijsinnovatie en onderwijsdiscussies. Deze investering in tijd en energie in zelfs een kleine onderwijskundige of vakdidactische verandering en het delen van deze ervaringen in Professionele LeerGemeenschappen (PLG's) loont ècht. Voor organisatie, docent en student. Bewezen.

Hiermee ben ik aan het eind van dit derde deel gekomen: hoe kom je verantwoord van $O|2$ naar O_2 ? Zuurstof is essentieel en een molecuul zuurstof bestaat uit twee atomen zuurstof. Deze integratie tot één molecuul O_2 kun je op vele manieren representeren: met schillen, met een octetregel, je kunt molecular orbitals (m.o.'s) opbouwen uit atomic orbitals (a.o.'s), een space filling model laten zien, etc. Elke representatie kan zinvol zijn in een bepaalde setting. Zo is het ook mogelijk om op verschillende manieren, in verschillende onderwijsonderdelen en met verschillende werkvormen, onderwijs en onderzoek te integreren.

Summary

Medicinal chemistry



Teaching & Learning



Onderzoek & Onderwijs

waarom O_2 beter is dan $O|2$



science, science education and educational science

Dankwoord

U heeft gezien dat dit onderzoek gedaan wordt in samenwerking met zeer veel verschillende onderzoekers welke ik ieder hartelijk dank voor de gedeelde gedrevenheid en plezier dat samen met jullie onderzoek doen oplevert. De sectie medicinal chemistry, niet iedereen heb ik elke keer genoemd maar dit type onderzoek kan alleen gedaan worden door de combinatie van design, synthese, farmacologie en biologie. Jullie allemaal hebben ieder belangrijke bijdragen geleverd. Ik hoop van harte dat we in de toekomst elkaar weer kunnen stimuleren en het optimale uit elkaars expertise kunnen halen.

Het College van Bestuur wil ik danken voor het in mij gestelde vertrouwen, ik hoop dat ik ook in de toekomst nog uitgenodigd wordt om eens *out-of-the-box* over iets na te denken. Het Faculteitsbestuur der Bètawetenschappen dat mij vorig jaar benoemd heeft op deze leerstoel dank ik voor het waarderen van onderwijs met het instellen van deze leerstoel en het vertrouwen in mij met de benoeming. Daarnaast wil ik het huidige Faculteitsbestuur bedanken voor de fijne collegiale sfeer waarin jullie mij proberen in te werken terwijl ik alsmaar afwezig ben... De afdeling Scheikunde & Farmaceutische wetenschappen en dan met name het vorige afdelingshoofd Romano Orru wil ik bedanken voor alle support de afgelopen jaren want jij hebt dit traject destijds in gang gezet omdat je de potentie in mij zag en het huidige afdelingshoofd Iwan de Esch en afdelingsmanager Jeroen van Winsen voor de goede sfeer waarin we moeilijke dingen in het Management Team voor elkaar hebben moeten krijgen.

Vrienden, bloedverwanten, familie, mijn moeder: jullie zijn essentieel om te kunnen léven. Ik dank jullie dat ik mag zijn wie ik ben en dat jullie me kansen hebben gegeven om te worden wie ik ben. Mijn laatste dankwoord is voor de belangrijkste mensen in mijn leven, ik hoop dat jullie echt beseffen en blijven beseffen (ook al gedraag ik mij weleens anders of ben ik veel van huis) dat jullie: lanthe, Tycho, Suzanne, Louise, Bart en meer dan dertig jaar 'mijn' Arie, echt het allerbelangrijkst voor me zijn. Ik heb gezegd.

Onderzoek & Onderwijs van O₂ naar O₂



John Pesity, 2018



Innovations in Human Health & Life Sciences

Referenties

1. DiMasi, J., Grabowski, HG, Hansen, RW, Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J. Health. Econ.* **2016**, *47*, 20-33.
2. *Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of Neglected Tropical Diseases* **2009** Top Institute Pharma T4-302
3. *PDE4NPD: Parasite-specific cyclic nucleotide PhosphDiEsterase inhibitors to target Neglected Parasitic Diseases* **2014** European Commission 7th Framework Programme 602666
4. Rodgers, J. D., Johnson, Barry L., Wang, Halsheng, Greenberg, Roger A., Erickson-Viitanen, Susan, Klabe, Ronald M. Beverly, Cordova, C., Rayner, Marlene M., Lam, Gilbert N., and Chang, Chong-Hwan, Potent cyclic urea HIV protease inhibitors with benzofused heterocycles as P2/P2' groups. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2919-2924.
5. Zimmermann, J., Buchdunger, Elisabeth, Mett, Helmut, Meyer, Thomas and Lydon, Nicholas B. , Potent and selective inhibitors of the Abl-kinase: phenylaminopyrimidine (PAP) derivatives *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 187-192.
6. Retra, K., Irth, H. and van Muijlwijk-Koezen, J.E., Surface Plasmon Resonance biosensor analysis as a useful tool in FBDD. *Drug Discov. Today: Technologies* **2010**, *7*, 181-187.
7. Edink, E. S., Rucktooa, P., Retra, K., Akdemir, A., Nahar, H, Zuiderveld, O.P., van Elk, R., Janssen, E., van Nierop, P., van Muijlwijk-Koezen, J.E., Smit, A.B., Sixma, T.K., Leurs, R., and de Esch, I.J.P. , Fragment Growing Induces Conformational Changes in Acetylcholine-Binding Protein: A Structural and Thermodynamic Analysis *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5613-5622.
8. de Graaf, C., Vischer, H.F., de Kloe, G.E., Kooistra, A.J., Nijmeijer, S., Kuijter, M., Verheij, M.H., England, P.J., van Muijlwijk-Koezen, J.E., Leurs, R. and de Esch. I.J.P. , Small and colorful stones make beautiful mosaics: fragment-based chemogenomics. *Drug Discov. Today.* **2013**, *18*, 323-330.
9. Verheij, M. H. P., de Graaf, C., de Kloe, G.E., Nijmeijer, S., Vischer, H.F., Smits, R.A., Zuiderveld, O.P, Hulscher. S., Silvestri, L., Thompson, A.J., van Muijlwijk-Koezen, J.E., Lumnis, S.C.R., Leurs, R. and de Esch, I.J.P. , Fragment library screening reveals remarkable similarities between the G protein-coupled receptor histamine H4 and the ion channel serotonin 5-HT3A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5460-5464.
10. *FRAGNET: FRAGments training NETwork* **2015** MSCA-ITN-2015-ETN: Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Networks (ITN-ETN) 675899
11. Erlanson, D. *Practical Fragments* **2018** <http://practicalfragments.blogspot.nl/2018/01/fragnet-next-generation.html> 28 January 2018
12. *ONCORNET: ONCOgenic Receptor Network of Excellence and Training* **2014** MSCA-ITN-2015-ETN: Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Networks (ITN-ETN) 641833
13. Ruiz-Carmona, S., Schmidtke, Peter, Luque, F. Javier, Baker, Lisa, Matassova, Natalia, Davis, Ben, Roughley, Stephen, Murray, James, Hubbard, Rod, and Barril, Xavier., Dynamic undocking and the quasi-bound state as tools for drug discovery. *Nature Chemistry* **2017**, *9*, 201-206.
14. Einstein, A., **1931**.
15. Barkley, E. F., *Student Engagement Techniques: a handbook for College Faculty*. 1st ed.; Jossey-Bass: San Francisco, **2009**; p 416.

16. Talanquer, V., Macro, Submicro, and Symbolic: The many faces of the chemistry “triplet”. *International Journal of Science Education* **2011**, *33*, 179-195.
17. Johnstone, A. H., Chemical education research in Glasgow in perspective. *Chem. Educ. Res. Pract.* **2006**, *7*, 49-63.
18. Shernof, D. J., Ruzek, E. A., Sannella, A. J., Schorr, R. Y., Sanchez-Wall, L., & Bressler, D. M., Student Engagement as a General Factor of Classroom Experience: Associations with Student Practices and Educational Outcomes in a University Gateway Course. *Frontiers in Psychology* **2017**, *8*, 994.
19. Harashi, T. **2018** <https://srheblog.com/2018/02/01/a-new-approach-to-the-assessment-of-learning-outcomes-in-japanese-universities/> February 1, 2018
20. Westbroek, H., Janssen F. and Doyle, W., Perfectly Reasonable in a Practical World: Understanding Chemistry Teacher Responses to a Change Proposal. *Res. in Sc. Edu*, **2016**, 1-21.
21. Popper, K., *Unended quest: An intellectual autobiography*.. Routledge: London, **1976**.
22. Herbart, J. F., *Allgemeine Pädagogik. Aus dem Zweck der Erziehung abgeleite*. Wolff, Johann Joseph: Göttingen, **1806**.
23. Gallagher, S. S., W.J., Sher, B.T., & Workman, D., Implementing problem-based learning in science classrooms. *School Science and Mathematics* **1995**, *95*, 136-146.
24. Greenwald, N., Learning from problems. *The Science Teacher* **2000**, *67*, 28-32.
25. Allchin, D. E. D. A. C. L. S. E., Problem- and Case-Based Learning in Science: An Introduction to Distinctions, Values, and Outcomes. *CBE Life Sciences Education* **2013**, *12*, 364–372.
26. Giere, R. N., *Scientific Perspectivism*. University of Chicago press: Chicago, **2006**.
27. Landa, I., Westbroek, H., Bertona, C. en van Muijlwijk – Koezen, J.E. *Schoolvakken in perspectief: Scheikunde. In Wat is echt de moeite waard om te onderwijzen? Een perspectiefgerichte benadering*, Janssen, F. J. J. M., Hulshof, H. & K. van Veen, Ed. Leiden/ Groningen, **2018**; pp 230-242, *in press*.

