

Prof.dr. Peter J. Punt

Draden in dimensies



Universiteit Leiden

Draden in dimensies

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. Peter J. Punt

bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar op het gebied van de

Industriële Biotechnologie

aan de Universiteit Leiden

vanwege de Stichting Lorentz-van Iterson fonds TNO

op maandag 22 februari 2010



Universiteit Leiden

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het bestuur van de Stichting Lorentz-van Iterson fonds TNO en leden van het curatorium van deze bijzondere leerstoel, zeer gewaardeerde toehoorders,

De industriële biotechnologie mag zich zeker de afgelopen jaren verheugen in een sterk toegenomen aandacht, niet alleen binnen kringen van het onderzoek, maar ook en misschien wel met name, bij de zgn. “man in de straat”. Een belangrijke aanleiding hiervoor is onze steeds uitdijende energiebehoefte. Hieraan zal niet meer kunnen worden voldaan met traditionele energiebronnen, gebaseerd op niet-hernieuwbare grondstoffen. Vandaar dat hernieuwbare biobrandstoffen, die worden ontwikkeld op basis van industriële biotechnologie, steeds meer in de belangstelling komen te staan.

Dat de interesse in biotechnologie juist om deze reden is toegenomen, is vanuit het oogpunt van de biotechnoloog eigenlijk vreemd, omdat we in ons hedendaagse leven al op allerlei manieren in contact komen met producten afkomstig uit de industriële biotechnologie. Bij de productie van een groot aantal van onze voedingsmiddelen die voor bijna 100 % van plantaardige of dierlijke oorsprong zijn, wordt feitelijk al jaren gebruik gemaakt van resultaten uit biotechnologisch onderzoek. Trouwens, niet alleen in onze voedingsmiddelen maar ook in veel andere consumentenproducten, zoals wasmiddelen, cosmetica, gezondheidsproducten en geneesmiddelen wordt industriële biotechnologie toegepast. Een heel toegankelijk boek met allerlei voorbeelden daarvan is zeer recent verschenen van de hand van Hans Tramper en Yang Zhu (2009).¹

Biobrandstoffen in generaties

De term biobrandstoffen of biofuels zal u dus, of u nu wetenschapper bent of niet, zeker niet onbekend in de oren klinken. Hoewel dit al vanaf de eerste ontwikkelingen brandstoffen betrof op basis van hernieuwbare grondstoffen, was daarmee de discussie nog niet gesloten. Tot nu toe is hierbij in de meeste gevallen het gebruik van grondstoffen nodig die ook in de menselijke voedselketen een rol spelen. De “eerste

generatie” biobrandstoffen zijn in het bijzonder gebaseerd op het gebruik van suikers en zetmeel gewonnen uit granen. Het productieproces bestaat uit enzymatische afbraak van zetmeel door enzymen die amylases worden genoemd, gevolgd door fermentatie van de gevormde suikers tot ethanol met behulp van gisten. Het onbedoelde neveneffect van een toenemende vraag naar zetmeel, namelijk een oplopende prijs van deze belangrijke voedselcomponent, resulteerde al direct in politieke kanttekeningen bij deze eerste ontwikkelingen.

Daarom was het ook niet verbazingwekkend dat al kort na de ontwikkeling van de eerste generatie biobrandstoffen gericht gezocht werd naar nieuwe processen. In deze processen begonnen schimmels een belangrijkere rol te spelen.

Ten eerste wordt bij de tweede generatie biobrandstoffen niet meer uitgegaan van een eenvoudig substraat zoals zetmeel, maar van veel complexere substraten zoals lignocellulose. Dergelijke substraten waren ruim beschikbaar als reststromen o.a. vanuit de grootschalige landbouw. Zulke complexe substraten kunnen niet efficiënt tot fermenteerbare suikers afgebroken worden door één enkel enzym, zoals dat bij de eerste generatie processen het geval was. Totale afbraak vereist een heel complex van enzymatische activiteiten. En juist schimmels zijn van nature in staat om deze activiteiten te produceren.

Bovendien bleken ook de, in de eerste generatie processen gebruikte, gisten niet in staat om alle gevormde suikers efficiënt tot ethanol te fermenteren. Ook tijdens de fermentatiestap in het biobrandstofproductieproces kunnen schimmels goede diensten bewijzen als bron van de benodigde fermentatieve capaciteiten.

Schimmels in de biotechnologie

Nu is het gebruik van schimmels voor de productie van specifieke enzymatische activiteiten niet pas opgekomen met de zojuiste genoemde ontwikkelingen met betrekking tot biobrandstoffen. Eerder andersom, de genoemde ontwikkelingen zijn mogelijk geworden door de uitgebreide kennis die er al was vanuit meer traditionele biotechnologische toepassing van schimmels.

Schimmels worden al sinds mensenheugenis gebruikt bij de productie van voedingsmiddelen. Gedocumenteerd gebruik van schimmels bij de productie van Japanse rijstwijn voert terug op een periode van vóór onze huidige jaartelling. In *Qí mín yào shù*, een beroemd Chinees handboek uit de 6^e eeuw over allerlei technieken gerelateerd aan de voedselproductie² worden verschillende -dan al eeuwenoude- procedures beschreven, waaronder het gebruik van schimmels voor de ethanolproductie. In dit handboek worden een aantal nog veel oudere referenties aangehaald, waaronder als meest belangrijke werken *Fàn shèng zhì shù* en *Sì mín yuè mìng* uit de Hàn en Jin dynastieën, die dateren van voor onze jaartelling. Helaas zijn deze werken verloren gegaan, waardoor exacte datering van de eerste door de mens uitgevoerde bioprocessen waar schimmels bij betrokken waren, niet mogelijk is. Hoewel al ergens in de 10^e eeuw in plaats van natuurlijke ook opzettelijke enting met schimmelsporen plaatsvond, is pas veel recenter bekend geworden op welke biochemische processen de toepassing van schimmels feitelijk berustte.

Ook gerichte industriële productie van specifieke enzymen met behulp van schimmels heeft al een lange historie. Meer dan 100 jaar geleden is voor het eerst sprake van min of meer industriële productie van een amylase met behulp van een schimmel die we nu *Aspergillus oryzae* noemen. In 1894 is een patentaanvraag hieromtrent toegekend aan Jokichi Takamine, Japans staatsburger en woonachtig in de Verenigde Staten.³ Een opmerkelijk aspect van zijn werk is dat hij ook, *avant la lettre*, een tweede generatie productieproces beschrijft, waarbij hij gebruik maakt van gestoomde tarwezemelen als substraat. Een interessant detail is dat een gerelateerd patent niet in Nederland werd ingediend, maar wel in de toenmalige Oostenrijks-Hongaarse dubbelmonarchie. Dan zijn de tijden toch wel erg veranderd.

Inmiddels zijn er vele tientallen voorbeelden van met schimmels geproduceerde industriële enzymen, voor toepassingen in de voedingsmiddelen- en diervoederindustrie, in de textiel- en papierindustrie, en ook in de chemische industrie.⁴ In verschillende voorbeelden hebben ook bedrijven met belangrijke

vestigingen in Nederland, zoals DSM, Danisco en Unilever, een grote rol gespeeld.

Al in 1938 verscheen een eerste Engelstalig tekstboek ten behoeve van het onderwijs in de industriële mycologie, waarin de wereld van de schimmels voor in de industrie werkzame biochemici, wordt uiteengezet.⁵ In dit handboek worden verschillende *Aspergillus* species uitgebreid beschreven.

Aanvankelijk werden op schimmels gebaseerde productieprocessen voor de industriële toepassing geschikt gemaakt met behulp van wat we nu klassieke stam- en procesverbeteringstechnieken noemen. Stamverbetering was gebaseerd op mutagenese en selectie van geschikte organismen met hogere productiecapaciteiten. Procesverbetering was vooral gericht op efficiëntere en/of goedkopere productie.

Met de ontwikkeling van moleculairbiologische technieken in de zeventiger jaren van de vorige eeuw ontstonden er met betrekking tot stamverbetering ook mogelijkheden om schimmels langs deze weg te modificeren, en zo gericht te verbeteren voor de productie van specifieke industriële enzymen. De in die periode ontwikkelde genetische modificatietechnieken maakten het ook mogelijk om niet alleen de eigen enzymen in grotere hoeveelheden te produceren, maar ook enzymen van andere schimmels, die dit voor industriële toepassingen, van nature niet in voldoende hoge hoeveelheden doen.

Biofarmaceuticals

Bovendien ontstond hiermee de mogelijkheid om ook genen van geheel andere oorsprong in schimmels tot eiwitproductie aan te zetten. De eerste voorbeelden hiervan betroffen dierlijke enzymen die in de kaasbereiding werden gebruikt, maar die tot dan toe uit grote hoeveelheden dierlijk materiaal moesten worden geïsoleerd. Verder werd al snel in diverse researchgroepen onderzoek verricht aan de productie van farmaceutisch relevante eiwitten. Van dit type eiwitten werd er tot dan toe slechts een heel beperkt aantal geïsoleerd, voornamelijk uit dierlijk of menselijk materiaal. Zelfs als isolatie uit dergelijk materiaal al mogelijk was, dan nog beperkte de beschikbare hoeveelheid daarvan in veel gevallen uitgebreide toepassing

van deze eiwitten in de kliniek. Bovendien zijn in later jaren ook de hiermee verbonden risico's van allergische reacties en contaminatie met virale of prion-gerelateerde ziekteverwekkers aan de orde gekomen. Een bekend voorbeeld van een dergelijk biofarmaceutical is insuline voor de behandeling van diabetes. Inmiddels wordt vrijwel alle gebruikte insuline geproduceerd op basis van industriële biotechnologie.

Nu is het niet zo dat de bovengenoemde mogelijkheden meteen ook altijd heel erg succesvol waren. Al spoedig werd duidelijk dat de productieniveaus van deze, voor de schimmel vreemde, eiwitten in geen verhouding stonden met de niveaus van schimmel-eigen eiwitten. Al kort na de eerste pogingen om o.a. farmaceutische eiwitten te produceren, bleek dat er twee grote problemen optraden. In de eerste plaats bleken de geproduceerde eiwitten door de, ook in de schimmel geproduceerde eiwitplitsende enzymen, proteases, in een rap tempo te worden afgebroken. Daarnaast bleken de eiwitten vaak niet op de juiste wijze te zijn gesynthetiseerd en gevouwen. Hierdoor werden de eiwitten gevoeliger voor afbraak en waren ze soms niet biologisch actief.

Proteolytische afbraak van eiwitten

Het probleem van proteolytische afbraak was dus al vroeg geïdentificeerd. Er zijn ook langs diverse onderzoekslijnen strategieën ontwikkeld om dit probleem te onderzoeken en aan te pakken. Desondanks is proteolytische afbraak ook na ongeveer 20 jaar onderzoek nog steeds één van de grootste struikelblokken bij het op efficiënte wijze produceren van meer complexe eiwitten in schimmels.

Onderzoek in deze richting heeft al vrijwel deze hele periode mijn interesse, en heeft in ons onderzoek bij TNO geleid tot diverse interessante resultaten en verbeterde stammen. Dergelijke stammen hebben hun weg gevonden naar diverse biotechnologische industrieën. Recent hebben we ook een eerste inzicht gekregen in de regulatie van het proteolytische systeem, door de identificatie van een protease-specifiek regulatorgen.⁶ De basis voor dit onderzoek was al in 1992 gelegd

door Ineke Mattern, die met behulp van een klassieke aanpak grote aantallen gemutageniseerde stammen genereerde.⁷ Een van de geïsoleerde protease-deficiënte stammen, die voor de industriële partner in dit onderzoek zeer bruikbaar was gebleken, is verder onderzocht. De mutatie die verantwoordelijk is voor het mutant fenotype, bleek gelegen in een regulatorgen, prtT, behorend tot een klasse van schimmelspecifieke DNA bindende eiwitten, de zogenoemde "Zinc-finger proteïns".

Met de opheldering van de volledige genoomsequenties van diverse schimmels is gebleken dat schimmels vele honderden van dergelijke Zinc-finger-transcriptiefactoren bevatten.⁸ Tot nu toe is maar een heel klein aantal daarvan in redelijk detail geanalyseerd. Analyse van de genoemde transcriptiefactor PrtT zal één van de onderwerpen van mijn onderzoek in Leiden zijn. Een interessant aspect van deze transcriptiefactor is dat deze alleen in *Aspergillus* species voorkomt. Dit betekent dat de regulatie van de proteasesynthese in andere schimmels, waaronder andere industrieel relevante species als *Trichoderma* en *Chrysosporium*, blijkbaar anders verloopt. Verder geven initiële resultaten uit het onderzoek aan PrtT aan dat de expressie van dit *A. niger* gen zelf waarschijnlijk wordt gereguleerd op post-transcriptioneel niveau. Tot nu toe is post-transcriptionele regulatie van transcriptiefactoren in schimmels slechts zelden beschreven. Dit betekent dat nader onderzoek hieraan wellicht nieuwe mechanismen van gen-regulatie zal laten zien. Naast onderzoek aan de regulatie van proteasegenexpressie wil ik me ook bezig gaan houden met andere processen die een rol spelen bij protease-activiteit in het kweekmedium. Voor één daarvan, gecontroleerde cellysis, hebben we in recent onderzoek aanwijzingen gekregen. Bij elkaar genomen vormen deze vindingen een goede basis voor voortzetting en uitbreiding van het protease-onderzoek aan deze Universiteit.

Systeembioïologie

Er zijn mijns inziens nog enkele andere redenen om het protease-onderzoek met hernieuwd enthousiasme aan te pakken, ondanks het feit dat er al vele jaren onderzoek aan is verricht. Het onderzoek aan filamenteuze schimmels heeft zich

zeker in de beginjaren door de sterke competitie van andere eukaryote micro-organismen, in het bijzonder de bakkersgist *Saccharomyces cerevisiae*, niet zo snel kunnen ontwikkelen als onderzoekers in het schimmelveld wel hadden gewild. Met betrekking tot de beschikbare methoden liep gist steeds duidelijk voor. Verder werd er door verschillende onderzoeksgroepen gewerkt aan een grote verscheidenheid aan schimmelsoorten, waardoor versnippering en “me-too” onderzoek vrijwel niet te vermijden was. Pas toen de specifieke aspecten van draadvormige schimmelgroei meer aandacht kregen, bijvoorbeeld in relatie tot pathogene schimmels, is een groot deel van de achterstand ingelopen. Ook de ontwikkelingen in het veld van de zgn. -omics technologieën hebben geleid tot verbreding van het onderzoeksveld. De genoomsamenstelling van schimmels blijkt veel diverser dan die van bakkersgist. Verder is het feit dat er aan zo'n verscheidenheid aan schimmelsoorten wordt gewerkt van een aanvankelijk nadeel langzaamaan in een voordeel veranderd. De door de schimmels tentoongespreide biodiversiteit geeft inzicht in een veel breder spectrum van biologische processen dan die welke zich in eencellige gisten afspelen. Ontegengesteld blijft het onderzoek in gist van grote betekenis voor het schimmelonderzoek, maar schimmels krijgen bij de bestudering van een aantal generieke processen steeds meer aandacht.

Eerder in deze rede gaf ik u al aan dat door de ontwikkelingen in de moleculaire biologie gerichte stamverbetering mogelijk werd. Op dit moment hebben ontwikkelingen in het biologisch onderzoek, die men met de term systeembioogie is gaan aanduiden, ook de bestudering van complexe processen zoals die zich afspelen bij de meeste industrieel biotechnologische processen mogelijk gemaakt. Systeembioogie maakt het mogelijk om in detail naar de drie aspecten van het proteolytische systeem van schimmels te kijken, namelijk het organisme, het proces en het substraat, ieder afzonderlijk, maar ook in hun samenhang. De eerste stappen hierin werden eigenlijk toevallig, gezet in onderzoek in het kader van een project voor het Wageningen Centre for Food Sciences, wat nu het Top Institute Food and Nutrition heet, met Rob te Biesebeke en Kees van de Hondel⁹.

Meer gericht zijn we in deze richting onderzoek begonnen samen met Machtelt Braaksma, Mariët van der Werf en Kees van den Hondel, in het kader van een ander kenniscentrum, het Kluiver Centrum for Genomics of Industrial Fermentation. Op basis van een gedegen proefopzet en goede analyse faciliteiten, hebben we enkele van de complexe interacties van het proteolytisch systeem en andere delen van het metabolisme van *Aspergillus niger* in kaart kunnen brengen.^{10,11} In dit onderzoek bleken aard en concentratie van de door de schimmel gebruikte stikstofbron, evenals de pH van het kweek medium van grote invloed te zijn op de door *Aspergillus* geproduceerde proteolytische activiteit. Dit is op zich in eerdere studies ook al wel gesuggereerd, maar wat ons onderzoek duidelijk maakte is dat deze factoren in onderlinge interactie een rol spelen. Bovendien bleek uit het onderzoek overduidelijk dat de interpretatie van de resultaten altijd moet worden bekeken in relatie met de biologische vraag, in dit geval de gewenste of juist niet gewenste eigenschappen van het biologische systeem.

Intelligent ontwerp

Het met de aanstaande promotie van Machtelt bijna afgeronde Kluivercentrum onderzoek heeft duidelijk gemaakt dat het voor een relevante biologische interpretatie van de resultaten essentieel is om veel aandacht te besteden aan de experimentele proefopzet. Het simpelweg verzamelen van data is niet waar het in de systeembioogie om draait. Bij een gedegen biologische interpretatie gaat het om het doel waartoe de data worden verzameld. Dan kunnen de met dat doel verband houdende karakteristieken van het proces (het fenotype) worden gemeten. Bij mogelijke doelen kunnen we denken aan heel fundamentele doelen, maar ook zeer toegepaste, binnen de industriële biotechnologie relevante, doelen. Mogelijke doelen kunnen zijn: hoe kun je efficiënter, goedkoper, beter, met minder uitval het gewenste biotechnologische product produceren? Vervolgens kunnen de gemeten data met het gekozen fenotype in verband worden gebracht. Hiertoe is gedegen interactie tussen biologen en statistici essentieel. Een biologisch-relevante statistische analyse van de data staat of valt met de biologische

interpretatie van de resultaten. Wiskundig is er geen enkel probleem om te werken met een groot aantal dimensies en negatieve getallen in al die dimensies. Voor biologische processen is echter maar een klein deel van die multidimensionale ruimte begaanbaar. Er bestaan geen negatieve concentraties van transcripten, eiwitten en metabolieten. Verder kan het leven zoals wij dit kennen, zich bijvoorbeeld slechts in een klein temperatuurbereik afspelen. Dit alles beperkt dus de relevantie van oplossingen die wiskundige modellen ons kunnen bieden. Ik kom op dat aspect van dimensies later in een ander verband nog terug.

De door biostatistische analyse ontdekte verbanden zijn op hun beurt de handvatten om het biologische systeem beter te begrijpen. De data op zich, hoe talrijk die ook zijn, geven geen antwoorden. Slechts in relatie tot de vraag kunnen de data leiden tot identificatie van mogelijke oplossingsrichtingen en ook nieuwe, meer precieze vragen. In de Industriële Biotechnologie kan dit betere begrip worden gebruikt om te komen tot een experimentele aanpak om een productieproces verder te verbeteren.

Het Kluyvercentrumonderzoek heeft ook overduidelijk aangetoond dat het gebruik van de nieuwe systeembio-logietechnologieën hand-in-hand moet gaan met gedegen klassiek-biologisch onderzoek. Daarbij kan naar mijn mening het gebruik van klassieke mutagenese- en selectie-experimenten van meer waarde zijn dan sommige, eerste generatie, systeembio-logen misschien zouden verwachten. Op juist dit snijvlak van de klassieke biologie en de systeembio-logische aanpak wil ik mij in het onderzoek in Leiden gaan begeven. Voor u als studenten hoop ik dat mijn onderzoek op basis van de, in het toegepaste onderzoek opgedane, ervaring, een bijdrage kan geven aan het palet van goed fundamenteel onderzoek waarmee de biologie aan onze Universiteit kan worden afgeschilderd.

Nog meer dimensies

Om de insteek van mijn onderzoek ook in een ander kader te plaatsen, wil ik u in het tweede deel van deze rede deelgenoot

maken van wat meer filosofisch wetenschappelijke, deels ook theologische bespiegelingen, die voor mij aan het zijn van wetenschapper ten grondslag liggen. In hoop u daarin ook wat dichter naar de titel te brengen die in de gedrukte versie boven de tekst van deze oratie zal verschijnen: “Draden in dimensies”. Ik speelde bij de voorbereidingen van deze oratie met de allitererende titel “Fungal future”, maar een Engelse titel voor een Nederlandse oratie beviel me niet. Het zou bij de rede moeten gaan over de toekomst van het schimmelonderzoek, in al zijn dimensies, zoals ik hiervoor heb besproken. Het onderzoek aan de draadvormige schimmels wel te verstaan. Maar in mijn leven lopen ook andere lijnen, in andere dimensies. Die draden wil ik in de komende minuten met u oppakken en verweven met de wetenschappelijke lijnen.

Darwin en biodiversiteit

Het zal de meesten van u niet zijn ontgaan dat 2009 het Darwinjaar was. Maar daarmee is het nog niet gedaan voor de biologie: ook in 2010 zal de biologie in het centrum van de aandacht staan. Het jaar 2010 is uitgeroepen tot het internationale jaar van de Biodiversiteit. Onder de naam Countdown 2010 vinden er nationaal en internationaal allerlei activiteiten plaats. Ook de Nederlandse overheid wil met de oprichting van het Nederlands Centrum voor Biodiversiteit hier in Leiden een bijdrage leveren aan kennis over en behoud van biodiversiteit in binnen- en buitenland door onderzoek, onderwijs en publieksvoorlichting. Met financiering vanuit het Fonds Economische Structuurversterking laat de overheid zo een deel van de aardgasbaten ten goede komen aan de kennisinfrastructuur gericht op de natuur en het leefmilieu in Nederland en daarbuiten. Evenals bij het onderwerp van mijn leerstoel in de Industriële Biotechnologie betreft dit een jumelage tussen economische interesse en goede onderzoeksmogelijkheden. Wat is er na Darwin eigenlijk logischer dan biodiversiteit? Darwin heeft ons namelijk nog meer dan op de universele basisprincipes in de biologie gewezen op de biodiversiteit die vanuit die basisprincipes is ontstaan. Zijn theorieën worden vaak gebruikt in het kader van het ontstaan van het leven,

maar zijn werk “The origin of species”¹² gaat veel meer over het ontstaan van de diversiteit. Niet slechts achteruitkijkend, maar ook en vooral vooruit: zijn theorieën hebben een (r)evolutie in de biologische wetenschap teweeg gebracht. Maar helaas heeft zijn werk mijns inziens ook tot een overschatting van de biologische wetenschap geleid. Of Darwin zich daarvan bewust is geweest, daar zijn de meningen over verdeeld. Maar het zal u allen bekend zijn dat Darwins theorieën nog steeds (ook in 2009 en vast niet voor het laatst) leiden tot publieke discussies in relatie tot wetenschap en religieuze overtuiging.

Wetenschap en geloof

Bij mijn eigen overwegingen over de relatie tussen wetenschap en geloof hebben publicaties van twee Nederlandse natuurwetenschappers, prof. Arie van den Beukel en prof. Jacob Klapwijk me geholpen de draden voor mezelf te ontwarren. Om te beginnen bij Van den Beukel. In zijn boek “Met andere ogen”¹³ poneert hij een stelling die voor mij de kern raakt: “Wetenschap is niet de enige bron van kennis”. Hij betoogt dat kennis rust op de driestap Wetenschap, Kunst en Religie. Als ik het in eigen woorden zeg dan betreft Wetenschap het zichtbare, meetbare, herhaalbare. Kunst gaat over het waarneembare, juist niet-herhaalbare, unieke. En Religie betreft het onzichtbare, onherleidbare, het Goddelijke. Drie termen die daarbij horen zijn ratio, emotie, inspiratie. Daar kom ik later nog op terug. Bij Klapwijk, in zijn theorie van de emergente evolutie, vind ik een interessante benadering om met die theorie de verschillende domeinen in de natuur, ook de niet-levende, met elkaar te verbinden.¹⁴ Hij maakt een onderscheid tussen het abiotische, fysische niveau en het biotisch niveau. Vervolgens binnen het biotische niveau, het vegetatieve domein en het sensitieve domein. Planten behoren tot het vegetatieve domein en dieren tot het sensitieve. Al deze domeinen, zo betoogt Klapwijk, zijn van elkaar onderscheiden door niet herleidbare, fundamenteel innovatieve stappen. Het laatste niveau dat Klapwijk onderscheidt is het mentale domein. Het domein waarin wordt nagedacht over alle voorgaande domeinen. Opnieuw een innovatieve en niet herleidbare stap. Alleen wij mensen denken

na over dingen van hemel en aarde. Door dat laatste menselijke niveau is het leven geen toneelstuk zonder toeschouwers, zonder zin. Geen gebeuren zonder doel.

Wat me in Klapwijks benadering intrigeert, is dat deze domeinen vanuit de wetenschap goed herkenbaar zijn, maar tegelijk ook niet zo heel veel verschillen van de ordening die vanuit het verhaal van Genesis aan ons is overgeleverd.

Nieuwe dimensies

Voor mijzelf is er niet een echt spanningsveld tussen de wetenschap en mijn geloofsovertuiging. Beide hebben ze voor mij betrekking op de werkelijkheid, maar ze bezien daar geheel verschillende dimensies van. Zoals de kleur van een bloem niets zegt over de geur van diezelfde bloem. En toch zijn ze beide waar. Of zoals in de muziek het zingen van een muziekstuk een heel andere dimensie aan de partituur geeft dan het er naar luisteren. U moet weten, ik ben op dit moment bij de Utrechtse Oratorium Vereniging druk in de weer met de repetities van Bachs Matthäus Passion. En voor mij komt het verhaal van Pasen door het te zingen in een andere dimensie te staan.

Maar terug naar het punt van de verbonden dimensies. Ik bepleit dus niet een scheiding van de werelden van wetenschap en geloof, maar een erkennen dat de werkelijkheid veel meer kanten heeft dan onze menselijke geest in het ene of het andere kan vatten. Wetenschap en geloof bedreigen elkaar niet. Daarin volg ik Pieter Smelik, in de bundel “Omhoog kijken in platland”.¹⁵ Het interessante is dat, nu er door de opkomst van de systeembioïologie aandacht is voor een integrale, in plaats van een reductionistische, bestudering van biologische processen, steeds meer onderzoekers zien dat het onmogelijk is om alle facetten van een complex biologisch systeem tegelijkertijd te kunnen vatten. Zoals ik u hiervoor heb geïllustreerd, bleek in ons onderzoek naar het proteolytisch systeem van *Aspergillus niger* al heel gauw dat een heel gedetailleerde experimentele profopzet noodzakelijk was om, op basis van te verkrijgen data, tot een interpreteerbaar resultaat te komen. De beperkingen liggen niet in het meten van metabolieten, eiwitten

of transcripten, maar in de manier waarop die metingen aan de te bestuderen eigenschappen van het biologische systeem kunnen worden gerelateerd. Zoals al eerder gezegd, is het voor een biostatisticus geen enkel probleem te werken in ruimtes met honderden zo niet duizenden dimensies. Het probleem ontstaat zodra wij die multidimensionale resultaten willen interpreteren. Met andere woorden, onze mogelijkheden tot waarneming beperken de interpretatie. Dat betekent dat wetenschap ook neerkomt op keuzes maken. Onze menselijke waarneming heeft plaats in drie dimensies. Als we tijd als dimensie toevoegen zijn het er vier. In slechts vier dimensies moeten we die honderden dimensies projecteren. Geen wonder dat we dan dingen niet kunnen begrijpen en over het hoofd zien, zou ik denken. Keuzes in wetenschappelijke vragen of zelfs dilemma's, zo betoogt MacAllister, omvatten altijd een aspect van subjectiviteit, emotie zelfs.¹⁶

Op het punt van, ons niet-voor-te-stellen, dimensies is een zeer amusant, maar ook zeer intrigerend boekje geschreven over de Victoriaanse samenleving "Flatland: A romance of many dimensions".¹⁷ Daarin wordt een tweedimensionale maatschappij beschreven, waarin een gemiddelde platlander, mr. Square (Vierkant) geconfronteerd wordt met de derde dimensie. Een ontmoeting met een driedimensionaal wezen, mr. Sphere, doet hem realiseren dat er meer is dan de twee dimensies van Flatland. Uitgaande van deze ervaring, realiseert hij zich dat er na die derde, ook vierde, vijfde en zesde dimensies kunnen zijn. Maar bij het wetenschappelijke en religieuze establishment van de platlanders vind hij daar geen oor voor. Zelfs bij de driedimensionale mr. Sphere vindt hij met deze ketterij geen gehoor. De strekking van het verhaal is voor mij, ondanks het feit dat het meer dan een eeuw geleden is geschreven, nog steeds veelzeggend met betrekking tot het bestaan van meer tussen hemel en aarde.

Het verhaal helpt mij bij het nadenken over wat er in de Christelijke geloofsovertuiging aan de hand is. Mijn kennis van Gods handelen wordt niet beperkt door wie God is maar door ons begripsvermogen. De uitleg van het ontstaan van alle dingen, zoals we dat in het eerste boek van de Bijbel, Genesis,

kunnen lezen, is schepping in voor de mens begrijpelijke taal, misschien wel kindertaal en geen wetenschappelijke verhandeling over dat gebeuren. Daarin spreek ik mijn Rotterdamse dominee Gert van den Brink na, die tijdens mijn middelbare-schooljaren en de eerste jaren op de universiteit, waarschijnlijk zonder dat hij dat wist, een belangrijke leermeester voor me was. Het gaat in dat verhaal niet om het hoe, maar om het waarom van de schepping. God dient niet om de gaten in onze redeneringen te dichten. Voor mij wordt Gods rol met het voortschrijden van de wetenschap dan ook niet steeds kleiner. Daar is natuurlijk nog wel meer over te zeggen, maar ik wil het daar in het kader van deze oratie verder bij laten.

Ratio, emotie en inspiratie

Ik sprak u eerder over de drie dimensies van kennis: Wetenschap, Kunst en Religie. Bij de voorbereiding van deze rede trof het me dat de komende lustrumweek van onze Universiteit als thema heeft "Ratio en Emotie". Zo kwam ik ook aan het eerder genoemde artikel van MacAllister.¹⁶ Ik hoop dat ik u in deze oratie heb kunnen laten zien dat wetenschap niet alleen ratio, maar ook emotie én inspiratie als uitgangspunt kan hebben. Ook het aspect van inspiratie is iets dat deze universiteit in het geheel niet vreemd is. Ons instellingsplan 2010-2014 is niet voor niets getiteld "Inspiratie en Groei". Bij inspiratie gaan mijn gedachten uit naar het eeuwenoude motto van deze universiteit "Praesidium libertatis", het bolwerk van de vrijheid. Vrijheid van geest, denken en meningsuiting, ongebonden ontwikkeling, verantwoordelijkheid, integriteit, dat zijn de waarden van onze universiteit. Inspiratie en groei, voorwaar een behoorlijk complex proces, met opnieuw allerlei dimensies. Inspiratie en groei, die beide spreken mij als bioloog aan. Inspiratie, dat is ook wat ik u als collega's en u als studenten toewens en hoop mee te geven. In de eerste plaats op het wetenschappelijke vlak, maar wie weet ook in andere dimensies.

Slotwoord

Aan het einde van deze oratie wil ik graag het bestuur van de Stichting Lorentz-van Iterson fonds TNO, het bestuur van de

faculteit voor Wiskunde en Natuurwetenschappen van deze Universiteit en allen die verder aan de totstandkoming van mijn benoeming hebben bijgedragen, hartelijk bedanken. Een paar mensen wil ik graag met name noemen. Tijdens mijn gehele wetenschappelijke carrière is Kees van den Hondel, eerst op de voorgrond en later meer op de achtergrond, motivator en coach geweest. Kees en ik zijn op veel punten verschillend, maar op de voor onderzoek cruciale punten zitten we op eenzelfde lijn. Naast Kees hebben verschillende andere collega's van TNO, met sommige waarvan ik ook al lange tijd samenwerk, en ook verschillende oud-collega's, waarvan het me een bijzonder genoegen is dat zij hier ook aanwezig zijn, een grote invloed op mijn ontwikkeling gehad. Bij het onderzoek dat tot mijn promotie heeft geleid waren dat naast Kees, Peter Pouwels, Robert van Gorcom en Anneke Drint. TNO is een opmerkelijke organisatie. Zowel in de Rijswijkse, als ook in de Zeister jaren heerste er een klimaat dat de basis was voor meer dan alleen toegepast onderzoek. Dat Rijswijk en Zeist voor sommigen twee verschillende werelden waren, die welhaast in verschillende dimensies lagen, betekent niet, zo heb ik zojuist in ander verband betoogd, dat ze niet beide waar en waardevol kunnen zijn. Graag wil ik jullie allemaal en iedereen die in de afgelopen jaren als student, AIO of gastmedewerker met mij heeft samenwerkt of nog steeds met me samenwerkt, bedanken voor al jullie ideeën, experimenten en kritische vragen, die wetenschappelijk werk voor mij tot zo'n plezierige bezigheid maken.

Natuurlijk wil ik ook mijn familie in dit slotwoord niet ongenoemd laten. Ik vond het al heel verdrietig dat mijn vader en mijn moeder, die eind vorig jaar overleden is, deze oratie niet meer kunnen meemaken. Zij waren er beiden de uiteindelijke oorzaak van dat u hier vanmiddag naar mijn oratie heeft kunnen luisteren. In hun opvoeding in liefde en zelfstandigheid hebben ze de kern van mijn wetenschappelijke carrière gelegd. Maar ik wil natuurlijk niet alleen terugkijken, maar ook op nog een laatste manier naar dimensies kijken. Zo'n 25 jaar geleden ben ik samen met Eline met een ander plezierig plan begon-

nen. Hilde, Koen en Maarten zijn daarvan de meest indrukwekkende resultaten. Jullie volgen ieder jullie eigen spoor. Ik ben blij dat ik aan die expedities ook een bijdrage heb kunnen leveren. Ook daarin spelen voor mij ratio, emotie en inspiratie, maar dan voor deze laatste keer, Inspiratie met een hoofdletter, een belangrijke rol.

Ik heb gezegd.

Noten

- 1 Tramper, J. en Zhu, Y. (2009). *Moderne biotechnologie: een nieuwe doos van Pandora?* Wageningen Academic Publishers, Wageningen.
- 2 Sixie, J., (544) *Qí mín yào shù* (English: Main techniques for the welfare of the people). Northern Wei Dynasty.
- 3 Takamine, J. (1894). Process of making diastatic enzyme. Patent application US525823.
- 4 AMFEP (2009) List of enzymes of the Association of Manufacturers and Formulators of Enzyme. www.amfep.org/list.html.
- 5 Smith, G. (1938). *An introduction to industrial mycology*. E. Arnold & Co, Ltd, London.
- 6 Punt, P.J., Schuren, F.H., Lehmebeck, J., Christensen, T., Hjort, C. and Van den Hondel, C.A.M.J.J. (2008) Characterization of the *Aspergillus niger* prtT, a unique regulator of extracellular protease encoding genes. *Fungal Genet. Biol.* 2008 45(12): 1591-9.
- 7 Mattern, I.E., Van Noort, J.M., Van den Berg, P., Archer, D.B., Roberts I.N. and Van den Hondel, C.A.M.J.J. (1992) Isolation and characterization of mutants of *Aspergillus niger* deficient in extracellular proteases. *Mol. Gen. Genet.* 1992 234(2): 332-6.
- 8 Wortman, J.R., Gilsenan, J.M., Joardar, V., Deegan, J., Clutterbuck, J., Andersen, M.R., Archer, D., Bencina, M., Braus, G., Coutinho, P., Von Döhren, H., Doonan, J., Driessen, A.J., Durek, P., Espeso, E., Fekete, E., Flipphi, M., Estrada, C.G., Geysens, S., Goldman, G., De Groot, P.W., Hansen, K., Harris, S.D., Heinekamp, T., Helmstaedt, K., Henrisat, B., Hofmann, G., Homan, T., Horio, T., Horiuchi, H., James, S., Jones, M., Karaffa, L., Karányi, Z., Kato, M., Keller, N., Kelly, D.E., Kiel, J.A., Kim, J.M., Van der Klei, I.J., Klis, F.M., Kovalchuk, A., Krasevec, N., Kubicek, C.P., Liu, B., Maccabe, A., Meyer, V., Mirabito, P., Miskei, M., Mos, M., Mullins, J., Nelson, D.R., Nielsen, J., Oakley, B.R., Osmani, S.A., Pakula, T., Paszewski, A., Paulsen, I., Pilsyk, S., Pócsi, I., Punt, P.J., Ram, A.F., Ren, Q., Robellet, X., Robson, G., Seiboth, B., Van Solingen, P., Specht, T., Sun, J., Taheri-Talesh, N., Takeshita, N., Ussery, D., Van Kuyk, P.A., Visser, H., Van de Vondervoort, P.J., De Vries, R.P., Walton, J., Xiang, X., Xiong, Y., Zeng, A.P., Brandt, B.W., Cornell, M.J., Van den Hondel, C.A., Visser, J., Oliver, S.G., Turner, G (2009). The 2008 update of the *Aspergillus nidulans* genome annotation: a community effort. *Fungal Genetics and Biology* : 46 Suppl 1, S2-13.
- 9 Te Biesebeke, R., Van Biezen, N., De Vos, W.M., Van den Hondel, C.A.M.J.J. and Punt, P.J. (2005). Different control mechanisms regulate glucoamylase and protease gene transcription in *Aspergillus oryzae* in solid-state and submerged fermentation. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 67(1): 75-82.
- 10 Braaksma, M., Smilde, A.K., Van der Werf, M.J. and Punt, P.J. (2009). The effect of environmental conditions on extracellular protease activity in controlled fermentations of *Aspergillus niger*. *Microbiology* 155(10): 3430-9.
- 11 Van den Berg, R.A., Braaksma, M., Van der Veen, D., Van der Werf, M.J., Punt, P.J., Van der Oost, J. and de Graaff, L.H. (2010). Gene co-expression networks in *Aspergillus niger*. *Fungal Genet. Biol.* (in press).
- 12 Darwin, C. (1859) *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. J. Murray, London.
- 13 Van den Beukel, A (1994) *Met andere ogen: Over wetenschap en het zoeken naar zin*. Ten Have, Baarn.
- 14 Klapwijk, J. (2009) *Heeft evolutie een doel? Over schepping en emergente evolutie*, Kok, Kampen.
- 15 Smelik, P.(2007) *Scheppingsgeloof of toevalsgeloof*. In: *Omhoog kijken in platland: Over geloven in de wetenschap*. C. Dekker, R. van Woudenberg, G. van den Brink (eds), Ten Have, Kampen.
- 16 MacAllister, J.W. (2007). *Dilemmas in science: What, why and how*. In: *Knowledge in ferment: dilemmas in science, scholarship and society*. A. in 't Groen, H.J. de Jonge, E. Klasen, H. Papma, and P. van Slooten (eds), Leiden University Press, Leiden.
- 17 Abbott, E.A. (1884) *Flatland: A romance of many dimensions*, Seeley & Co Ltd., London.

PROF.DR. PETER J. PUNT



- 1978-1984 Studie Biologie, Universiteit Leiden
- 1985-1997 Onderzoeker bij TNO Medisch Biologisch Laboratorium, Rijswijk
- 23 juni 1992 Promotie aan de Universiteit van Amsterdam.
Titel van het proefschrift: Functional elements in the promoter region of the glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene of *Aspergillus nidulans*. (Co)promotors: Prof Dr P.H. Pouwels, Dr C.A.M.J.J. van den Hondel
- 1997-2003 Onderzoeker / projectleider bij TNO Voeding, Zeist
- 2000-2005 Projectleider bij Wageningen Center for Food sciences
- 2003-heden Senior onderzoeker Schimmelbiotechnologie bij TNO Kwaliteit van leven, Zeist
- 15 nov. 2008 Benoeming tot bijzonder hoogleraar Industriële Biotechnologie, binnen het Instituut Biologie Leiden vanwege de Stichting Lorentz-van Iterson fonds TNO
- 22 feb. 2010 Oratie getiteld “Draden in dimensies”

In de industriële biotechnologie wordt onderzoek verricht naar toepassing van micro-organismen voor de productie van chemicaliën en eiwitten. In zijn onderzoek richt Peter Punt zich op industrieel relevante schimmels zoals *Aspergillus*. Schimmels worden sinds mensenheugenis gebruikt bij de productie van voedingsmiddelen. Gedocumenteerd gebruik van schimmels bij de productie van Japanse rijstwijn voert terug op een periode voor onze huidige jaartelling. Binnen de leerstoel Industriële Biotechnologie wordt het onderzoek gericht op processen die een rol spelen bij het verbeteren van de productie van eiwitten met schimmels. De zeer bijzondere draadvormige levenswijze van schimmels en de rol die deze levenswijze speelt bij de eiwitproductie is een van de te volgen onderzoeksthema's. In het aan de leerstoel verbonden onderzoek wordt in het bijzonder aandacht besteed aan de ongewenste afbraak van eiwitten. Dit probleem is al jaren geleden geïdentificeerd als beperkende factor bij de eiwitproductie, zonder dat er sindsdien veel fundamenteel onderzoek aan is verricht. Voorbereidend onderzoek in deze richting binnen het Kluyver Centre for Genomics of Industrial Fermentation heeft duidelijk gemaakt dat niet het verzamelen en analyseren van grote hoeveelheden data, maar juist een zeer gedegen ontwerp van de onderzoeksstrategie essentieel is om een dergelijk complex biologisch systeem te bestuderen. Binnen de leerstoel zal de combinatie van de klassieke biologie en de systeembioïologische aanpak tot nieuwe dimensies in het onderzoek leiden.

