

Biomoleculaire Dans van Leven, Ziekte en Dood

Rede uitgesproken door

Prof. dr. M.H.M. Noteborn

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
op het vakgebied van de Biologische Chemie,
in het bijzonder in-vivo biomoleculaire interacties
aan de Universiteit Leiden
op 4 oktober 2005

Biomoleculaire Dans

Biomoleculen dansen
Ritmisch in onze cellen
Bepalen ons leven
Biomoleculen grijpen mis
Interacties vervagen
Levensschakels ontsporen
Ziekte & dood doemen op
Biomoleculen dansen in
Leven, ziekte & dood

Dood

Tango van signalen
Biomoleculaire partners
In de cellulaire dood
Ontspoorde cellen verdwijnen
Organismen leven voort
Signalen worden a-ritmisch
Dodendans stagneert
Cellen leven, organismen gaan
Dood

Leven

Genen in symfonie vormen
Nieuwe biomoleculen in cellen
Eiwitinteracties ontstaan
Systemen geven signalen
Cellen kunnen delen
Stilstaan of gaan dood
Leven gedijt in al haar vormen
Door interacterende moleculen

Ziekte

Biomoleculen raken beschadigd
Verstoorde processen leiden tot ziekte
Wetenschappers speuren naar
Elementaire oorzaken van ziekten
Vinden defecte moleculaire interacties
Construeren cytografische kaarten
Dragen bij tot de ontwikkeling
Van toekomstige medicijnen

Voor Ellie, Rosanne en Willem

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders, welkom in het Academiegebouw van de Universiteit Leiden bij het uitspreken van mijn inaugurele rede “Biomoleculaire Dans van Leven, Ziekte en Dood”, waarmee ik officieel mijn leeropdracht in de Biologische Chemie, in het bijzonder in-vivo biomoleculaire interacties aanvaard.

Introductie

In deze publieke les zal ik de achtergronden van mijn onderzoeksgebied Biologische Chemie, mijn invulling aan mijn leeropdracht “in-vivo biomoleculaire interacties” en ‘last but not least’ mijn academische onderwijstaken en mijn visie op de relatie tussen universiteit en onze maatschappij met u bespreken. De biologische chemie is het onderzoeksgebied dat de geheimen van het leven wil begrijpen en gebruiken. Ik zal u kennis laten maken met de moleculen in ons lichaam, die bepalen of wij gezond zijn of niet. Natuurlijk, zijn er de afgelopen decennia al veel geheimen van het leven ontdekt, maar Life Sciences, levenswetenschappen staan aan de vooravond van grote ontdekkingen, zodat wij het leven in haar essentie zullen gaan begrijpen en mensen kunnen helpen die lijden aan ziekten, die nu nog als ongeneeslijk gelden. Een van de boeiende aspecten van het werk van biologisch-chemische onderzoekers in het Life Sciences veld is dat zij hun vak succesvol kunnen uitoefenen als zij interacties hebben met andere wetenschapsgebieden. Kortom, een academische omgeving is ideaal voor het uitoefenen van Life Sciences en ik voel mij dan ook als biologisch-chemicus verbonden aan de Universiteit Leiden, als een vis of zoals het de dag na 3 oktober betaamt als een haring in het *Leidsche* water.

Cellen

Hoe is het leven opgebouwd? Alle leven wordt gevormd door cellen [1]. Veel micro-organismen bestaan slechts uit 1 cel, die alle eigenschappen draagt die nodig zijn om te leven. Een mens bestaat uit vele tienduizenden miljarden cellen. In essentie, echter, hetzelfde als een 1-cellig micro-organisme. Had de 19-de eeuwse schrijver Multatuli in onze tijd geleefd had hij tegen de benepen juffrouw Laps niet gezegd “U bent een zoogdier”, maar “U bent een multicellulair organisme”. Mevrouw Laps zou nog meer van streek zijn geweest. Al eeuwen denken mensen dat onze menselijke levensvorm uniek is, maar heel veel levensprocessen zijn gemeen in alle levende organismen [2]. De cel is de basiseenheid van elk organisme.

Cellen in ons lichaam hebben contact met elkaar, “praten” met elkaar, geven signalen en/of reageren op signalen. Hoe doen die cellen dat? Hier raken we al de kern van mijn onderzoek, maar eerst leg ik u uit hoe cellen zijn opgebouwd. Cellen zijn ingewikkelde organismen of kleine fabriekjes boordevol chemische processen en verbindingen [3]. Cellen bestaan uit vele miljoenen biomoleculen. Deze biomoleculen zijn veelal eiwitten, vetten, koolhydraten of desoxyribonucleïnezuur, afgekort DNA. Als u een menselijke cel onder een microscoop bekijkt ziet u dat cellen zijn opgebouwd uit

allerlei structuren. Bijvoorbeeld zult u zien dat cellen draadachtige moleculen bezitten die het cytoskelet vormen, zodat een cel haar structuur heeft. Vrijwel alle cellen in ons lichaam hebben een celkern, met voornamelijk DNA moleculen. Ook kunt u mitochondrieën zien, die chemische verbindingen verbreken en op deze wijze energie produceren zodat de cel kan functioneren. Klinkt allemaal heel erg chemisch, wat in ons lichaam aanwezig is en gebeurt, biologisch chemisch.

DNA en Eiwitten

De laatste decennia hebben binnen Life Sciences de biomoleculen DNA en eiwitten enorm in de schijnwerpers gestaan. De kennis van deze biomoleculen is dan ook cruciaal voor ons begrip hoe levende cellen functioneren.

Leg je DNA moleculen van 1 cel achter elkaar, heb je een zeer dunne draad met een lengte van 2 meter [4]. Leg je de DNA moleculen van al onze lichaamscellen achter elkaar, heb je een lengte van de aarde naar de zon en terug en dat een paar keer. Iets met zo'n enorme omvang moet wel van levensbelang zijn. Dat is het DNA dan ook. In DNA staat de complete erfelijke informatie van het organisme. In het DNA ligt dus bijvoorbeeld vast wat voor kleur ogen iemand heeft, maar ook of je een bepaalde ziekte krijgt of niet. De opheldering van de samenstelling van het DNA is dan ook cruciaal om te begrijpen hoe het leven functioneert en bijvoorbeeld hoe ziekten ontstaan.

In 1953 hebben Watson en Crick de chemische structuur van het DNA ontdekt [5,6]. De DNA structuur bleek te bestaan uit 2 lange tegenover elkaar liggende strengen, die opgebouwd zijn uit slechts 4 verschillende biochemische bouwstenen, Adenine (A), Thymin (T), Cytosine (C) en Guanine (G). Deze 4 verschillende bouwstenen moet u zien als 'codeletters'. Het aantal mogelijke lettercombinaties van een klein stukje DNA van 100 basenparen is al bijzonder groot. Kunt u nagaan hoeveel biologische informatie ons DNA herbergt als ik u vertel dat elke cel in ons lichaam 6 miljard DNA codeletters bevat. Bijna 50 jaar na de ontdekking van Watson en Crick werd de code volgorde van het menselijke DNA bekend, de blauwdruk van het menselijke leven. Het menselijke DNA bleek slechts 20-25.000 genen te bevatten en is qua aantal genen net iets groter dan een fruitvliegje [7,8].

Genen bevatten de code voor de productie van een eiwit. Deze eiwitten zorgen in de cel voor het functioneren van vrijwel alle levensprocessen. Eiwitten kunnen een enzymatische activiteit bezitten of een basiselement vormen van een van de vele cellulaire structuren. Eiwitten, bestaan uit lange ketens van 20 verschillende aminozuren, die op hun beurt zijn opgebouwd uit verschillende combinaties van basiselementen van koolstof (C), waterstof (H), stikstof (N) en zuurstof (O). Eiwitten vouwen op een bepaalde manier op om hun werking te kunnen uitvoeren. Soms hebben eiwitten een chemische modificatie nodig om geactiveerd te worden of juist geïnactiveerd te worden. Soms vormen eiwitten met zichzelf en/of met andere eiwitten grote functionele complexen en/of aggregaten [9,10].

Biomoleculaire interacties

Wat kunnen we nu met de blauwdruk van het menselijke genoom. Als je de volledige samenstelling van ons genoom kent, weet welke eiwitten gemaakt kunnen worden, weet je dan hoe een cel functioneert? De kennis van ons genoom is zeer belangrijk maar niet voldoende. Je weet bijvoorbeeld niet hoe eiwitten kunnen vouwen om hun specifieke functie te verkrijgen. Ook begrijp je niet dat alle cellen in ons lichaam hunzelfde DNA bevatten, maar dat ons lichaam bestaat uit geheel verschillende celtypen met verschillende eiwitsamenstellingen. Per celtype, zullen we op zoek moeten gaan welke genen op welk moment geactiveerd worden voor de productie van de cellulaire eiwitten. Sommige eiwitten worden in alle cellen van ons lichaam gemaakt, andere eiwitten alleen maar in specifieke lichaamscellen. Om al haar functies goed te kunnen regelen, heeft de cel een enorme hoeveelheid aan DNA-eiwit én eiwit-eiwit interacties nodig.

Een specifiek eiwit heeft namelijk een specifieke activiteit al naar gelang de interactie met een ander eiwit. Daarom is het van essentieel belang te weten welke eiwitpartners bij een bepaald eiwit horen. Wetenschappers hebben aanwijzingen gevonden dat in een levende cel een specifiek eiwit aan 2-10 verschillende eiwitten kan binden. Eiwit-eiwit interacties zijn dynamisch van aard: De interacties zijn soms lang en soms kort van duur. Met tientallen duizenden potentiële verschillende cellulaire eiwitten in de verschillende lichaamscellen zijn de mogelijke eiwit-eiwit interacties in ons lichaam dan ook astronomisch [11,12].

Een groot aantal ziekten, zoals diabetes, ziekte van Alzheimer of kanker, worden veroorzaakt door mutaties in meerdere genen. Hierdoor worden meerdere verkeerde eiwitten gemaakt, die zorgen voor aberraties in een groot aantal eiwit-eiwit interactie-netwerken. Door soms subtiele veranderingen in de interacties van de betrokken eiwitten kan iemand dus ziek worden. Een biologisch-chemicus zal alle DNA-eiwit en eiwit-eiwit interacties in onze lichaamscellen in kaart moeten brengen om precies te begrijpen hoe ons lichaam functioneert en waarom mensen een van de bovengenoemde ziekten kunnen krijgen [13].

Leven, ziekte en dood

Signaaltransductie

Ik vertelde u dat cellen signalen afgeven en ontvangen. Dit kunnen zij door middel van eiwit-eiwit interacties. Aan de hand van een kleine demonstratie zal ik u dit uitleggen. Mijn linker en rechterhand zijn ieder een cellulair eiwit. De organist, het derde cellulaire eiwit, is in staat om een cellulair signaal te produceren en mijn collega professor Herman Spaink heeft de rol van vierde cellulair eiwit.

Op het moment dat het rechter eiwit een interactie aangaat met het linker eiwit, verandert de structuur van deze eiwitten. Via een signaal wordt het derde cellulaire eiwit geactiveerd en zal een cellulair signaal produceren [ORGANIST BEGINT TE SPE-

LEN]. Het vierde cellulaire eiwit zal hierop reageren en eveneens van structuur veranderen [HERMAN GAAT STAAN]. Verbreek ik de verbinding tussen de twee eiwitten, stoppen de signalen [ORGANIST STOPT MET SPELEN] en gaat het vierde cellulaire eiwit weer terug in zijn oorspronkelijke positie [HERMAN GAAT WEER ZITTEN].

Wat kan er misgaan? Stel nu dat bij het verbreken van mijn twee denkbeeldige eiwitten, het afgeven van de signalen was blijven bestaan [ORGANIST BEGINT WEER even TE SPELEN], was het vierde cellulaire eiwit in onze demonstratie in zijn geactiveerde staat gebleven [HERMAN GAAT even STAAN]. Wat betekent een dergelijke situatie voor een cel, voor ons lichaam? De cel zal processen blijven uitoefenen, die niet meer de bedoeling waren, bijvoorbeeld blijven delen. De celgroei zou dus niet meer gecontroleerd zijn geweest en celwoekering zou het resultaat zijn geweest.

In cellen zijn meestal een zeer groot aantal verschillende eiwitten bij een dergelijke signaalverwerking betrokken. Door middel van eiwit-eiwit interacties kunnen in een cel signalen worden doorgegeven aan hele netwerken van eiwitten; zogenaamde cellulaire signaal-transductie netwerken [14]. Er bestaan verscheidene van zulke netwerken, die met elkaar interacties kunnen aangaan. In de verscheidene cellulaire netwerken spelen sommige eiwitten een zeer centrale en belangrijke rol en u kunt dit vergelijken met schema's voor onze luchtvaartverbindingen. Bepaalde luchthavens worden gebruikt als "hub" om verbindingen te kunnen maken met de in de periferie gelegen luchthavens.

Onvoorstelbaar dat al deze cellulaire processen plaatsvinden in ons lichaam en wij er eigenlijk geen weet van hebben. Biomoleculen en moleculaire interacties zorgen ervoor dat onze cellen er zijn, indien nodig zich gecontroleerd vermenigvuldigen en

Apoptose

Terwijl ik hier sta te praten vinden in onze lichamen ook geheel andere cellulaire gebeurtenissen plaats, die gestuurd worden door biomoleculaire interacties en biomoleculaire netwerken. Namelijk het doodgaan van cellen. In al onze lichaamscellen, en ook die van alle andere organismen, ligt in het DNA een programma verankerd om de cel heel georganiseerd dood te laten gaan. Genen en eiwitten die de cel kunnen aanzetten om zelfmoord te plegen. Dit celdoodprogramma heet apoptose en betekent vrij vertaald "af vallen". Denk maar aan bladeren die nu in de herfst van de bomen vallen [15].

Activatie van dit programma geschiedt door specifieke signalen en een cascade van eiwit-eiwit interacties treedt in werking. Het DNA wordt gecondenseerd en in kleine stukjes geknipt. Uiteindelijk zullen de cellulaire restanten worden opgenomen door macrofagen en buurcellen. Er blijft niets van de cel over, er komt geen cellulaire debris vrij in ons lichaam dat vreselijke ontstekingsreacties had kunnen veroorzaken [16]. Ook het doodgaan van cellen is een actief levensproces.

Waarom heeft het leven een levensproces voor doodgaan? Is dat niet paradoxaal? Wat draagt doodgaan bij tot het leven? Nee, het is niet paradoxaal en ik probeer u uit te leggen dat apoptose zelfs een van de belangrijkste levensprocessen is. Bijvoorbeeld, tijdens onze embryonale fase zit om onze vingers weefsel dat eerst een nuttige functie had en op een bepaald moment dient te verdwijnen door inductie van apoptose. Gebeurt dat niet, kunnen onze vingers zich niet volledig ontwikkelen. Stel dat belangrijke onderdelen van een cel, bijvoorbeeld bepaalde eiwit-eiwit interacties, defect zijn geraakt en de cel kan deze schade niet volledig repareren zal de cel in apoptose gaan. Immers, een cel met schade kan bijvoorbeeld ongelimiteerd gaan groeien, woekeren en een bedreiging vormen voor ons lichaam. Defecten in het apoptotische programma spelen een cruciale rol in een groot aantal ziekten, zoals kanker, diabetes, reumatoïde artritis, neuro-degeneratieve ziekten als Alzheimer, Parkinson en Huntington [17].

De dood van een ontspoorde cel redt het leven van een organisme. Leven en dood, gevoed door biomoleculaire processen gaan hand in hand. Zulke mysteries liggen ten grondslag aan ons leven.

Ziekten

Voor ons onzichtbare biomoleculaire veranderingen in onze lichaamscellen vormen de oorzaak voor het ontstaan van een groot aantal ongeneeslijke ziekten. Ter bestrijding van deze ziekten zullen we dus moeten opsporen wat er in het inwendige van een cel is veranderd. Van der Waals Jr. heeft jaren geleden, een heel toepasselijk citaat geschreven met betrekking tot het optreden van onzichtbare inwendige processen en hoe deze zich doorgaans aan ons voordoen. Als voorbeeld koos hij een aantal pruimen, die aan een boom hangen en ik citeer. “Als ik vandaag schud, vallen er slechts weinige af. Wacht ik tot de zon ze nog langer heeft doen rijpen, dan is slechts zacht schudden nodig om er vele te doen afvallen. En na een paar dagen vallen ze door hun zwaarte” [18].

Hoe kan een biologisch-chemicus in het binnenste van een cel kijken? De volgende 3 technieken/onderwerpen zijn voor mijn onderzoek van belang.

1. *Biochemisch en/of biologisch in kaart brengen van eiwit-eiwit interacties.* Simpel voorgesteld vissen wij met een moleculair hengeltje, met eraan het specifieke eiwit als aas, naar zijn eiwitpartners.
2. *Toepassen van diverse bio-imaging technieken.* Hiermee kunnen wij de eiwitten in de cel zien en de vouwing van eiwitten vaststellen.
3. *Gebruik maken van een viraal eiwit als sensor voor ontspoorde processen.*

Faciliteit voor eiwit-eiwit interacties

In de komende minuten zal ik u diverse aspecten van deze drie toepassingen toelichten. Mijn onderzoeksgebied, het identificeren van in-vivo biomoleculaire interacties die ten grondslag liggen aan het functioneren van normale cellen en het ontstaan van

ziekten, is mede mogelijk gemaakt door en deels ingebed in het Center for Medical Systems Biology, afgekort CMSB.

Het CMSB heeft toegang tot een grote hoeveelheid epidemiologische gegevens die in de loop van de jaren bijeen zijn gebracht. Het CMSB richt zich op een breed palet aan ziekten zoals de ziekte van Alzheimer, depressie, migraine, metabole aandoeningen, hart- en vaatziekten, trombose, reuma, kanker en inwendige ontstekingen [19]. Deze ziekten worden veroorzaakt door meerdere gendefecten en dus door een groot aantal aberraties in de biomoleculaire interacties. De statistische kennis van mutaties in genen gecorreleerd aan een of meerdere van deze ziektebeelden zullen wij gebruiken in onze eiwit-eiwit interactiestudies. Deze veel voorkomende ziekten lijken vaak gekoppeld, zoals bij depressie en migraine, kiespijn en hart- en vaatziekten en een hoog cholesterol gehalte en de ziekte van Alzheimer. Dat veronderstelt dat er gemeenschappelijke biologische oorzaken, zogenaamde “common denominators”, aan ten grondslag liggen, die, als ze ontdekt worden, zicht bieden op geheel nieuwe manieren van diagnose, behandeling en preventie [20,21]. Ik ben het CMSB, en indirect het Nationaal Regieorgaan Genomics, dan ook zeer erkentelijk dat zij mij in staat hebben gesteld om een nieuwe eiwit-eiwit interactiefaciliteit op te zetten. Mijn medewerkers Maarten de Smit en Patrick Voskamp zijn momenteel druk bezig met het opzetten van technieken als yeast-two-hybrid en affinity-tagging [22-24] en gerelateerde microscopie- en humane celkweektechnieken om de eiwit-eiwit interacties biologisch en biochemisch te identificeren.

Zo zullen met onze nieuwe eiwit-eiwit interactiefaciliteit, in samenwerking met de onderzoeksgroep van professor Cock van Duijn, de partners van enkele verschillende eiwitten, afgeleid van genen die gecorreleerd zijn met de ziekte van Alzheimer, geïdentificeerd worden [25,26]. Later zullen wij samen met andere onderzoeksgroepen op zoek kunnen gaan naar eiwit-eiwit interacties, die de basis vormen voor andere door mij eerder genoemde ziektebeelden, om zo “common denominators” te identificeren, die ten grondslag liggen aan het ontstaan van verscheidene ziektebeelden. U kunt hier denken aan verstoringen van apoptose processen en eiwitvouwingsprocessen. De verwerking van deze enorme set aan data zal in samenwerking met bio-informatici gebeuren. Wij hopen op deze wijze aanknopingspunten te bieden voor de farmaceutische industrie, waardoor nieuwe medicijnen en een beter gebruik van bestaande medicijnen binnen bereik komen.

Bio-imaging consortium Cyttron

Hoe kijk je naar biomoleculen als ze in een cel zitten? In een cel zitten biomoleculen niet “at random” verdeeld, maar in specifieke structuren en componenten. Daarom is de bepaling van de lokalisatie van een specifiek eiwit in een cel van mogelijk belang voor de interpretatie van zijn activiteit. Dit soort studies zijn mogelijk met bijvoorbeeld fluorescentie-microscopie. Het is ook van belang om eiwit-eiwit interacties van

cellen, bijvoorbeeld gevonden met de eerder genoemde biochemische technieken te verifiëren in zijn authentieke cellulaire omgeving. Bijvoorbeeld geavanceerde microscopie-technologieën als Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET) maken het mogelijk om direct eiwit-eiwit interacties in een cel te zien [11].

Naast de lokalisatie van een cellulair eiwit is ook de structuur, de vouwing, van een eiwit cruciaal voor zijn functionaliteit. Je kunt met geavanceerde technieken zoals elektronenmicroscopie en “atomic force microscopy” de moleculaire structuur van eiwitten bepalen. Technieken als Nuclear Magnetic Resonance (NMR) en X-ray kristallografie maken het mogelijk om de structuren van geïsoleerde eiwitten en/of eiwit-eiwit interacties op atomair niveau te bepalen. Deze structuurbepalingen kunnen niet gemeten worden in de in vivo cellulaire context.

Echter, om te begrijpen hoe een ziekte-gerelateerd eiwit zijn werk niet meer goed kan uitoefenen in een cel, hebben wij de geïntegreerde kennis van cel tot en met atoom nodig. Het bio-imaging consortium Cyttron beoogt de afzonderlijke bio-imaging technologieën te verbeteren en software programma's te ontwikkelen en te implementeren, zodat alle benodigde gegevens van cellulair niveau tot en met atomair niveau met elkaar gekoppeld kunnen worden. Ik ben dan ook zeer blij dat ik onderdeel mag uitmaken van het Cyttron consortium [27]. Ook wil ik hier benadrukken dat door de interacties van mijn onderzoeksgroep met de genetische expertise van het CMSB en de diverse bio-imaging technologieën van het Cyttron consortium twee enorme onderzoeksgebieden bij elkaar komen.

Net zo van belang is dat er op de werkvloer interacties tussen de onderzoekers en hun apparatuur en faciliteiten aanwezig zijn. Ik hoop dan ook dat de plannen om in het Gorlaeus laboratorium de gemeenschappelijke faciliteit, Cellular Observatory genaamd, te plaatsen weldra realiteit zal worden en wij cellulaire faciliteiten kunnen verenigen met vrijwel alle bovengenoemde bio-imagingtechnieken. In Leiden kun je dus straks bij twee typen observatoria terecht. In het oudere type kijk je naar enorm grote dingen zoals de sterren, en met het toekomstige observatorium naar de details van ons leven.

Bio-sensor Apoptin

Maar ik ga weer terug naar het functioneren van de cel. Tumoren ontstaan door een aaneenschakeling van een groot aantal biomoleculaire veranderingen in een cel. Vereenvoudigd weergegeven bestaan deze uit veranderingen in de controle van cel-groei, niet meer in apoptose kunnen gaan en het onsterfelijk worden van en uiteindelijk transformeren tot al dan niet uitzaaiende tumorcellen.

Hier wil ik met u een wel heel bijzondere manier bespreken voor het identificeren van processen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van kanker. Hiertoe zal ik u meenemen naar het eiwit Apoptin dat is afgeleid van het Chicken Anemia Virus, dat ik in

de beginjaren 90 van de vorige eeuw ontdekte [28]. Virussen en hun eiwitten zijn meesters in het maken van contacten met cellulaire mechanismen en zij kunnen ons veel over die cellulaire mechanismen leren. In een groot aantal geteste humane tumorcellen is de aanwezigheid van het eiwit Apoptin voldoende om apoptose te induceren. Zo mogelijk nog unieker is dat Apoptin in normale gezonde cellen geen celdood kan veroorzaken, sterker nog, door normale gezonde cellen wordt afgebroken. Gentherapie experimenten in kankermodellen, uitgevoerd in samenwerking met het LUMC en Schering AG hebben aangetoond dat Apoptin een potentieel veilig anti-kanker agens is [29-32].

Wat kunnen we nog meer met de tumorspecifieke eigenschappen van Apoptin bereiken? Het lijkt er op dat het Apoptin eiwit in staat is om tumorspecifieke processen en/of factoren te “ontmoeten”, die leiden tot zijn tumorspecifieke apoptose. Immers de aanwezigheid van tumorspecifieke factoren en misschien ook de afwezigheid van normaalspecifieke factoren in ontspoorde kankercellen zorgen voor de apoptose-activiteit van Apoptin. Inderdaad, wij en andere onderzoeksgroepen hebben enkele tumorspecifieke eiwitten gevonden, die aan Apoptin kunnen binden [33,34] ofwel wij hebben een indicatie voor de aanwezigheid van tumorspecifieke enzymen gevonden [35], die in staat zijn om zijn eiwitstructuur zo te beïnvloeden dat het apoptose kan induceren. Deze en nog andere op te helderen tumorgerelateerde factoren en processen vormen potentiële drug targets, die aan de wieg staan van de ontwikkeling van nieuwe en hopelijk betere antikankertherapieën. Met het wonderlijke viruseiwit Apoptin verwacht ik dat wij en inmiddels een groot aantal onderzoeksgroepen “all over the world” nog meer biomoleculaire interacties op zullen sporen, die ten grondslag liggen aan kanker en gerelateerde ziekten zoals reuma.

Voordat ik mijn onderwijstaken en mijn visie op universiteit en maatschappij toelicht, vat ik mijn onderzoeksgebied kort voor u samen. Ons leven is gebaseerd op relatief weinig verschillende biomoleculen, maar door de enorme hoeveelheid moleculaire interacties kan ons leven zo complex zijn als het is. Kennis van in-vivo biomoleculaire interacties leert ons de fundamenteën van ons leven, het ontstaan van een groot aantal ziekten en vormt de sleutel voor de ontwikkeling van betere medicijnen.

Life Science & Technology

Een academische omgeving bestaat niet alleen uit onderzoek, maar vooral ook uit onderwijs. Mijn leerstoel Biologische Chemie sluit bijzonder goed aan bij de Delfts-Leidse studie Life Science & Technology (LS&T). Ik ben dan ook zeer verheugd met de aanstelling als opleidingsdirecteur van LS&T. Centraal in de LS&T studie [36, 37] staat de cel in al zijn facetten en toepassingen. De studenten krijgen een gedegen basis in vakken als moleculaire biologie, biotechnologie en ook in bètavakken als wiskunde, natuurkunde, scheikunde, informatica en thermodynamica. In de Masterfase kunnen de LS&T studenten zich specialiseren in 4 verschillende profielen. 1. Cell Factory: De

student kan zich bekwaamen in de fundamentele kennis en technologie die nodig is voor de op grote schaal toepassen van delen of gehele levende micro-organismen. 2. Cell Diagnostics: De student komt in contact met de ontwikkeling en implementatie van nieuwe methoden en instrumenten om zoveel mogelijk van de levende cel te weten te komen. 3. Functional Genomics beoogt een verdieping in moleculaire genetica en celbiologie met een nadruk op die processen die een rol spelen bij de regulatie van de informatiestromen en bijvoorbeeld biomoleculaire interacties. 4. Living Matter ontwikkelt wetmatigheden van de cellulaire processen en dit komt onder meer naar voren in de Systems Biology.

De studenten en docenten van de verschillende Delfts-Leidse Life Science studies gedijen bij zeer innige contacten met elkaar. Hierdoor zullen wij nog meer voor elkaanders opleidingen kunnen betekenen. Nog meer doen, afgesproken!! In een academische omgeving is het soms verbijsterend te zien hoe hoog de heuvels, zo niet bergen tussen de alfa/gamma en bètastudies zijn. Het bij elkaar brengen van alfa/gamma en bèta studenten zou niet beperkt moeten blijven tot het gezamenlijk lezen en bespreken van een boek bij de opening van het academische jaar [38]. Hoezeer ik dit initiatief ook toejuich. Onze samenleving is niet gebaat bij welke intellectuele polarisering dan ook en heeft mijns inziens baat bij breed opgeleide academici. Uiteraard ieder met zijn of haar specifieke expertise. U hebt vanmiddag kunnen ervaren wat er kan ontstaan als een bèta in contact wordt gebracht met een alfa. Wetenschap wordt hierdoor anders belicht. Esther, hartelijk bedankt voor jouw geweldige dansperformance.

Interacties met de maatschappij

Onze maatschappij vraagt terecht van de academische wereld mee te werken aan een directe kennisoverdracht. De onderzoeks- en onderwijsactiviteiten van het CMSB, Cyttron en ook van mijzelf laten duidelijk zien dat het onze bedoeling is een bijdrage te leveren aan uw welzijn en welvaart. Wij ontwikkelen scholierenpractica en tentoonstellingen voor het brede publiek. Wij proberen te helpen bij de ontwikkeling van nieuwe medicijnen en via het schrijven van octrooien deze kennis toegankelijk te maken voor industriële toepassingen. Het CMSB en Cyttron werken in grote consortia samen met industriële partners.

De commerciële uitbating is echter niet altijd goed voor een wetenschapper, getuige mijn eigen verleden [39]. De universiteit, overheid en de betrokken wetenschappers zullen zich nog verder moeten aanpassen. De Universiteit Leiden zal de wetenschapper met heel pragmatische middelen tegemoet dienen te komen zoals het beschikbaar stellen van een zeer professionele schrijver van contracten. Vanzelfsprekend hebben wij een betrouwbare octrooigemachtigde nodig, maar ook een advocaat die met de harde wereld van het zaken doen in contact is gebleven. Alleen zo zal er een blijvende en vruchtbare synergie gaan ontstaan tussen de academische “Willie Wortels” en de

businessgeoriënteerde lieden. Het innovatiebeleidsplan “Met wetenschap naar meerwaarde” van de Universiteit Leiden geeft mij hiervoor het vertrouwen, dat dit in de toekomst beter geregeld zal gaan worden [40].

Dankwoord

Mijnheer de Rector magnificus, geachte aanwezigen,

Aan het eind gekomen van mijn oratie, wil ik nog enige woorden van dank uitspreken.

In de allereerste plaats aan het College van Bestuur van de Universiteit Leiden voor het in mij gestelde vertrouwen en de kans om in het zeer enerverende gebied van de biologische chemie werkzaam te mogen zijn.

Het Center for Medical Systems Biology, Cyttron en het Leiden Institute of Chemistry voor het mogelijk maken van mijn leerstoel Biologische Chemie.

De decaan van de faculteit technische natuurwetenschappen van de Technische Universiteit Delft, professor Karel Luyben en de decaan van de Faculteit voor Wiskunde en Natuurwetenschappen van de Universiteit Leiden, professor Frans Saris voor het aan mij toekennen van het opleidingsdirecteurschap van de enerverende studie Life Science & Technology.

Mijn biologieleraar op de middelbare school, dr Theo Postmes, helaas niet meer onder ons, ben ik dankbaar dat hij door zijn persoonlijkheid en enthousiasme voor de wetenschap mij veelvuldig aan het denken heeft gezet, zowel tijdens als na mijn tijd op de middelbare school. Zulke docenten hebben wij ook nu nog meer dan hard nodig.

Mijn biomoleculaire dans begon ik in Groningen bij mijn promotor professor Max Gruber en copromotor dr Geert AB. Ik denk nog steeds met veel plezier terug aan deze tijd en bijvoorbeeld aan het ATC-repeat walsje van Max. Helaas, leven jullie beiden niet meer. Ik ben dan ook zeer verheugd dat vandaag Agaat aanwezig kan zijn en ik hoop binnenkort Susan de video van mijn lezing te kunnen laten zien.

Mijn postdoc stages bij professor Charles Weissmann, Universiteit Zürich, Zwitserland en bij professor Alex van der Eb, LUMC hebben mij gevormd tot wat ik ben geworden: Een wetenschapper met een enorme interesse voor onderzoek naar de fundamenteën van het leven en in staat bijdragen te leveren voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen.

Zonder mijn vele wetenschappelijke en klinische collega's bij het LUMC en het LIC en vooral de vroegere aio's Alexandra, Astrid, Rutger, Sharon en Ying-Hui was het vele

onderzoek dat ik heb mogen opstarten en begeleiden niet mogelijk geweest. Ik hoop in de toekomst Klaas, Remi, Dong Jun, Rhyenne en nog vele anderen als promotor de doctorsgraad te mogen verlenen.

De medewerkers van BFSC voor de vanzelfsprekendheid zoals jullie mij en Ying-Hui destijds hebben opgevangen. Wetenschappers behoren niet alleen een goed stel hersenen te hebben, maar ook een groot hart. Samen met jullie, mijn nieuwe medewerkers en andere LIC-medewerkers, zoals dr Claude Backendorf, professor Jaap Brouwer en professor Huub de Groot en IBL-ers zoals professor Herman Spaink, zullen wij nog veel gemeenschappelijke experimenten uitvoeren.

Professor Abrahams, beste Jan Pieter, vrienden en collega's met een zodanige eerlijkheid en wetenschappelijke kennis zoals jij dagelijks toont, zijn er niet veel. Het gezegde "In moeilijke tijden leert men zijn echte vrienden kennen" heb jij voor mij een bijzondere invulling gegeven.

Professor Lugtenburg, beste Johan, bedankt voor de vele vriendschappelijke en collegiale adviezen. Op cruciale momenten was jij er altijd.

Mijn moeder wil ik hartelijk bedanken voor mijn opvoeding. Samen met mijn veel te jong overleden vader heeft u de basis gelegd voor wat ik nu ben.

Lieve Ellie, het wordt vaak zo vanzelfsprekend gevonden dat een echtgenote van een wetenschapper haar man in al zijn ups en downs steunt. De wijze waarop jij dat doet is het geheim van onze gemeenschappelijke droom, die wij vandaag samen mogen beleven. Lieve Rosanne en Willem, bedankt voor jullie kameraadschappelijkheid en gezelligheid. Ik hoop nog vaak met jullie in discussie te treden over thema's als "Recht en Rechtvaardigheid" en "Weet een wetenschapper wel alles".

Ten slotte, geachte aanwezigen dank ik u zeer voor het bijwonen van mijn voordracht.

Ik wil u allen meegeven dat zowel moleculair als maatschappelijk beschouwd het gezegde "Ieder voor zich, God voor ons allen" in de ogen van een biologisch-chemicus een elementaire misvatting blijkt te zijn.

Ik heb gezegd.

Bronnen

1. The Cell: A molecular approach, 2nd edition by Cooper GM, ASM-Press, Washington DC, 2000
2. What it Means to be 98% Chimpanzee: Apes, People, and Their Genes by Marks J. California, 2002
3. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition by Alerts B, Bray D., Lewis J, Raff M, Roberts K, and Watson JD. Garland Science, New York, 2002
4. Genes VIII by Lewin, B. Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice Hall, 2004
5. Watson, J.D. The Double Helix Atheneum, New York, 1968
6. Strasser BJ. Who cares about the double helix? Nature 422, 803-804, 2003
7. Lander ES et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 409, 860-921, 2001.
8. Venter JC. The sequence of the human genome. Science 291, 1304-1351, 2001
9. Protein Function: A practical approach. Editor: TE Creighton, Oxford University Press, 1997
10. Sanders CR & Myers JK. Disease-related misassembly at membrane proteins. Annual Reviews of Biophysics and Biomolecular Structure 33, 25-51, 2004
11. Protein-protein interactions. Methods and applications. Editor: Fu H. In; Methods in Molecular Biology Volume 261. Human Press Totowa, NY, USA, 2004
12. Kirschner MW. The meaning of Systems Biology. Cell 121, 503-504, 2005
13. Selkoe, DJ. Cell biology of protein misfolding: The examples of Alzheimer's and Parkinson's diseases. Nature Cell Biology 6, 1054-1061, 2004
14. Bode AM and Dong Z. Signal transduction pathways in cancer development and as targets for cancer prevention. Progress in Nucleic Acids Research and Molecular Biology 79, 237-297, 2005
15. Kerr JF, Wyllie AH and Currie AR. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. British Journal of Cancer 26, 239-257, 1972
16. Apoptosis in Health and disease. Clinical and Therapeutic aspects. Editors: Holcik M, LaCasse EC, MacKenzie AE, and Korneluk RG. Cambridge University Press, 2005
17. Friedlander RM. Apoptosis and Caspases in neurodegenerative diseases, The New England Journal of Medicine 348, 1365-1375, 2003
18. Van der Waals Jr, JD. Het indeterminisme in de hedendaagse natuurkunde. In: Trots en Twijfel. Kopstukken uit de Nederlandse natuurwetenschap van de twintigste eeuw. Editors: Saris F & Visser R, Meulenhoff BV, Amsterdam, 2005
19. Center for Medical Systems Biology – Work Plan. Van Ommen et al., 2003
20. Liu ET. Systems biology, integrative biology, predictive biology. Cell 121, 505-506, 2005
21. Ryan DP and Matthews JM. Protein-protein interactions in human disease. Current Opinion in Structural Biology, 15, 441- 446, 2005

22. Colland F and Daviet L. Integrating a functional proteomic approach into the target discovery process. *Biochimie* 86, 625-632, 2004
23. Causier B. Studying the interactome with the yeast two-hybrid system and mass spectrometry. *Mass Spectrum Review* 23, 350-367, 2004
24. Zhu H, Bilgin M and Snyder M. Proteomics. *Annual Review in Biochemistry* 72, 783-812, 2003
25. Lehmann DJ, Cortina-Borja, M, Warden DR, Smith AD, Slegers K, Prince JA, Van Duijn CM and Kehve PG. Large meta-analysis establishes the ACE-insertion-deletion polymorphism as a marker of Alzheimer's disease. *American Journal of Epidemiology* 162, 305-317, 2005
26. Slegers K, Den Heijer T, Van Dijk EF, Hofman A, Bertoli-Avella AM, Koudstaal PJ, Breteler MM and Van Duijn CM. ACE gene is associated with Alzheimer's disease and atrophy of hippocampus and amygdala. *Neurobiology and Aging* 26, 1153-1159, 2005
27. Cyttron: A window on the molecular machinery of life; www.cyttron.org
28. Noteborn MHM, De Boer GF, Van Roozelaar D, Karreman C, Kranenburg O, Vos JG, Jeurissen SHM, Hoeben RC, Zantema A, Koch G, Van Ormondt H and Van der Eb AJ. Characterization of cloned chicken anemia virus DNA that contains all elements for the infectious replication cycle. *Journal of Virology* 65, 3131-3139, 1991
29. Danen-Van Oorschot AAAM, Fischer DF, Grimbergen JM, Klein B, Zhuang S-M, Falkenburg JH, Backendorf C, Quax PH, Van der Eb AJ and Noteborn MHM. Apoptin induces apoptosis in human transformed and malignant cells but not in normal cells. *Proceedings National Academy Sciences USA* 94, 5843-5847, 1997
30. Rohn JL and Noteborn MHM. The viral death effector Apoptin reveals tumor-specific processes. *Apoptosis* 9, 315-322, 2004
31. Tavasoli M, Guelen L, Luxon BA and Gaeken J. Apoptin: Specific killer of tumor cells? *Apoptosis* 10, 717-724, 2005
32. Zhang Y-H, Leliveld R, Kooistra K, Molenaar C, Rohn JL, Tanke HJ, Abrahams JP and Noteborn MHM. Recombinant Apoptin multimers kill tumor cells but are nontoxic and epitope-shielded in a normal-cell-specific fashion. *Experimental Cell Research* 289, 36-46, 2003
33. Danen-Van Oorschot AAAM, Voskamp P, Seelen MCMJ, Miltenburg MHAM, Bolk MW, Boesen-de Cock JGR, Rohn JL, Borst J and Noteborn MHM. Human death effector domain-associated factor interacts with the viral apoptosis agonist Apoptin and exerts tumor-preferential cell killing. *Cell Death & Differentiation*, 2003
34. Teodoro JG, Heilman DW, Parker AE, Green MR. The viral protein apoptin associates with the anaphase-promoting complex to induce G2/M arrest and apoptosis in the absence of p53. *Genes & Development* 18, 1952-1957, 2004
35. Rohn JL, Zhang Y-H, Aalbers RIJM, Otto N, Den Hertog J, Henriquez NV, Van de Velde CJH, Kuppen PJK, Mumberg D, Donner P and Noteborn MHM. A tumor-

- specific kinase activity regulates the viral death protein apoptin. *Journal of Biological Chemistry* 277, 50820-50827, 2002
36. Studiegids voor de Bachelor's opleiding Life Science & Technology, 2005-2006
 37. Studiegids voor de Master's opleiding Life Science & Technology, 2005-2006
 38. Dircken C. Hoe lang nog na bladzijde 50. Eerstejaars Boekenproject verenigt alfa's en bèta's. *Mare* 02, 8 september 2005
 39. Met wetenschap naar meerwaarde: Innovatiebeleidsplan, Universiteit Leiden, 2005
 40. Van Santen H. Celdood als medicijn: Biochemicus wordt hoogleraar na faillissement. *Mare* 18, 27 januari 2005