

Op het grensvlak van Biologie en Chemie

Rede uitgesproken door

Prof. dr. H.S. Overkleef

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
op het gebied van de bio-organische synthese,
aan de Universiteit Leiden
op 12 november 2002.

Meneer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Zoals U wellicht weet is de 20^{ste} eeuw, die wij inmiddels achter ons hebben gelaten, bestempeld als 'de eeuw van de natuurkunde'. Kijkend naar de belangrijke wetenschappelijke ontwikkelingen, zoals de relativiteitstheorie en de kwantummechanica, gedaan door grote natuurkundigen als Einstein, Bohr en Heisenberg is dat niet onbegrijpelijk, denk ik. Opvallend is wel dat de meeste fundamentele doorbraken binnen de natuurkunde in de eerste helft van de 20^{ste} eeuw hebben plaatsgevonden. In de tweede helft van de vorige eeuw is het accent binnen de natuurwetenschappen in belangrijke mate verschoven naar medische en biologische disciplines. Dit is wellicht bij het grote publiek minder opgemerkt, maar het feit dat de structuur van ons erfelijk materiaal is ontrafeld, door Watson en Crick in 1953, zal weinigen ontgaan zijn. Deze misschien wel grootste doorbraak in de moderne wetenschappen heeft een ongelooflijke kentering teweeg gebracht. Je kunt gerust stellen dat we de implicaties nu, ongeveer 50 jaar na dato, nog steeds niet helemaal overzien. Uiteraard is er sinds 1953 wel het één en ander aan vooruitgang geboekt. Zo is er een enorme hoeveelheid kennis verzameld over ons erfelijk materiaal, het DNA en RNA. We kunnen bijvoorbeeld de bouwstenen van DNA en RNA synthetisch bereiden en met behulp van een apparaat aan elkaar rijgen, hoewel we in het laboratorium niet in staat zijn de efficiency en het bereik qua lengte van de biosynthese van oligonucleotiden te evenaren.

Verder hebben we veel kennis vergaard over de verschillende verschijningsvormen van oligonucleotiden. We weten veel van het mechanisme waarmee het erfelijk materiaal zich vertaalt in eiwitten. Een rechtsreeks gevolg daarvan is de mogelijkheid het erfelijk materiaal van lagere organismen zodanig te manipuleren dat deze in sommige gevallen het voor ons bruikbare eiwit of metaboliet produceert. Inmiddels is deze techniek niet meer beperkt tot lagere organismen. We kennen allemaal wel het lot van Stier Herman, enkele kilometers hiervandaan te bezichtigen, alsook het Schotse schaap Dolly. Tenslotte is er grote vooruitgang geboekt in onze kennis omtrent de kwetsbaarheid, of reactiviteit, van ons erfelijk materiaal. We weten nu dat blootstelling van genetisch materiaal aan UV straling of bepaalde carcinogene stoffen vaak desastreuze gevolgen kan hebben voor de welzijn en het functioneren van het onderhavige organisme.

Meer recent staat vooral de opheldering van de volledige genetische code van verschillende organismen in de belangstelling. Een paar weken terug nog werd juichend op de voorpagina van de kranten kond gedaan van de oplossing van de genetische code van de malaria bacterie, alsmede de gastheer muskiet. De toonzetting van de berichtgeving doet vermoeden dat, in ieder geval op de redacties van deze kranten, verondersteld werd dat met deze doorbraak malaria toch wel snel tot de uitgebannen ziekten zou behoren. Een nog veel grotere ophef werd een paar jaar geleden gemaakt over de opheldering van de volledige code ons eigen erfelijk materiaal, het menselijk genoom. Twee wetenschappelijke consortia, een 'publieke' vereniging onder de noemer 'Human

Genome Project' en het Amerikaanse bedrijf Celera onder leiding van Craig Venter, wisten, niet toevallig gelijktijdig, dit gigantische project te voltooien.

Met het afronden van deze wetenschappelijke krachttoeren zou je kunnen denken: mooi, we zijn klaar! Immers, met de genetische blauwdruk van de mens en zijn biologische vijanden moet het toch een fluitje van een cent zijn om bijvoorbeeld erfelijke afwijkingen op te sporen en te behandelen, of te achterhalen hoe humane ziekteverwekkers, zoals bacteriën en virussen, te bestrijden. Al deze genetische gegevens zijn ook nog eens digitaal beschikbaar, en deze databanken zijn toegankelijk voor iedereen die geïnteresseerd is. U dient dan wel even met Craig Venter af te rekenen.

De verleiding is heel groot om tot de vaststelling te komen dat fundamenteel medisch/biologisch onderzoek op zijn einde loopt en dat we alleen een paar supercomputers aan het rekenen hoeven te zetten en alle fysieke ongemakken zijn de wereld uit. Mocht U dit geloven dan moet ik U toch ernstig teleurstellen. Eigenlijk begint het nu pas. Conservatieve schattingen gaan ervan uit dat we toch op zijn minst de rest van deze eeuw, de 21^{ste}, nodig zullen hebben om de betekenis van deze enorme vracht aan genetische informatie te begrijpen, en daar ons voordeel mee te doen. Immers, het is één ding om de volgorde van alle nucleobasen, de welbekende A, C, G en T, in ons genetisch materiaal te kennen, het is wel even wat anders om ook de consequenties van deze specifieke volgorde voor het leven en welzijn van het onderhavige organisme als geheel, maar wel op moleculair niveau, in te zien.

Om te beginnen is er de vraag welke stukken van het genoom daadwerkelijk relevante informatie bevatten en welke stukken als 'opvulling' dienen. Dan is er de vraag hoe het lezen van de genetische code wordt geregeld. En: welke factoren zijn bepalend voor de gevolgen van deze decodering, de ribosomale eiwitsynthese. Het zijn namelijk de producten waarvoor het genoom codeert, de eiwitten, die het eigenlijke werk in de cellen van levende organismen verzorgen. Wanneer wordt welk gen tot expressie gebracht, dat wil zeggen, wanneer wordt een bepaald deel van het DNA overgeschreven in het boodschapper RNA dat vervolgens weer wordt gebruikt als leesframe voor de ribosomale eiwit synthese.

Natuurlijk, we hebben inmiddels redelijk inzicht in de basisprincipes die ten grondslag liggen aan deze processen. We kunnen ons een voorstelling maken van de transcriptie van één geïsoleerd gen tot het corresponderende boodschapper RNA. We hebben inzicht in de interactie van dit boodschapper RNA met het ribosoom en we begrijpen hoe de bouwstenen voor het uiteindelijke eiwit, de aminozuren, aangeleverd worden door transport RNA moleculen. We weten dat deze transport RNAs uniek zijn in zowel het aminozuur dat ze met zich meedragen als hun anticodon, drie nucleobasen die selectief drie complementaire nucleobasen in het boodschapper RNA herkennen. Ook begrijpen we steeds beter de rol van het ribosoom in de katalyse van de overdracht van

het aminozuur van het inkomende transport RNA aan de groeiende eiwit keten, het translatie proces. Tenslotte hebben we veel gegevens verzameld over de processen, die nodig zijn om van het ribosoom losgekomen nieuwe polypeptide te veranderen in een actief eiwit. Zo zal een vers gesynthetiseerd polypeptide een kwaliteitscontrole ondergaan. Het zal op de juiste wijze gevouwen worden om tot een functioneel eiwit te komen, en eiwitten die de goede vouwing niet bereiken zullen worden afgevoerd. Er zullen post-translationele modificaties optreden, processen waarbij verschillende aminozuur residuen in het polypeptide uitgerust worden met verscheidene moleculen, bijvoorbeeld suikers, of fosfaatgroepen, en ook vetzuren. Verder zal het eiwit, afhankelijk van zijn functie, een reis door de cel waarin hij gesynthetiseerd is maken, en eventueel de cel verlaten.

En uiteindelijk, nadat een eiwit zijn taak heeft volbracht en aan het einde van zijn levensduur is gekomen, zal het eiwit weer afgebroken worden en zullen de aminozuren waaruit hij opgebouwd is weer geregenereerd worden.

Zoals gezegd is er heel veel informatie over de processen die één eiwit kan ondergaan. Het verhaal wordt echter totaal anders wanneer men zich realiseert dat er in een gemiddelde cel op ieder willekeurig moment minimaal 20.000 verschillende eiwitten aanwezig zijn. Voeg daarbij de grote verscheidenheid aan andere biomoleculen die een cel bevat, naast de al eerder genoemde nucleosiden bijvoorbeeld lipiden, suikers en allerlei metabolieten en het wordt al snel duidelijk dat we te maken hebben met een enorm complex systeem. Hoe kan het zijn dat dit enorm ingewikkelde systeem in volkomen gecontroleerd en uitgebalanceerd functioneert. Om dit te kunnen begrijpen moeten we niet alleen weten wat het mechanisme van de biosynthese van een bepaald eiwit is, of hoe dit eiwit later modificaties ondergaat, maar ook wat zijn functie is, en zijn relatie tot andere eiwitten en biomoleculen. Verder kan een globaal inzicht niet langer volstaan: we moeten alle biologische processen en reacties op een gedetailleerd, moleculair niveau in kaart brengen. Met andere woorden: wat zijn de interacties van al die verschillende biomoleculen, hoe worden ze gemaakt en afgebroken, wat zijn de bindings-interacties die deze moleculen aangaan. Hoe werken al die factoren samen om bijvoorbeeld tot celdeling te komen, of in te grijpen bij infecties. En hoe leren we begrijpen wat maakt dat een specifieke factor dit evenwicht dusdanig kan verstoren dat het leidt tot ziekte, of sterfte van het belaagde organisme. Deze factor kan bijvoorbeeld een erfelijke afwijking zijn, een ziekteverwekkend micro-organisme of simpelweg een toxine, een giftige stof. En alleen met deze kennis kunnen we gaan denken aan het ontwikkelen van nieuwe effectieve therapieën om deze processen te bestrijden.

Nu zult U zich afvragen: wacht even, maar de medische wereld is toch al in staat een hoop aandoeningen effectief te behandelen? Dat is uiteraard waar. Bestaande succesvolle geneesmiddelen zijn echter meestal gericht op voor de hand liggende ziektes. Bijvoorbeeld daar waar het infecterende micro-organisme een dusdanig afwijkend metabolisme van de mens heeft dat een voor dit micro-organisme dodelijke verbinding

totaal geen invloed heeft op ons. U kunt bijvoorbeeld denken aan penicilline, fataal voor een bacterie, totaal onschadelijk voor ons. Vervolgens is het zo dat veiligheidsvoorschriften die voor een potentieel medicijn vastgesteld worden, steeds strenger zijn. De toepassing van paardenmiddelen zal hierdoor steeds moeilijker worden. Verder zijn veel op dit moment bestaande, effectieve therapieën min of meer toevallig ontdekt. Denk aan de ontdekking van het eerder genoemde antibioticum, penicilline, door Fleming, die bij toeval ontdekte dat sommige schimmels in staat waren de groei van bacteriekolonies tegen te gaan. Samenvattend zou je kunnen stellen dat we de geneesmiddelen die voor het oprapen liggen inmiddels wel ontdekt hebben, en dat we voor nieuwe benaderingen ons meer inspanning zullen moeten getroosten.

Laten we de ontwikkeling van nieuwe antibiotica eens nader bekijken. Penicilline heeft uiteraard een enorme positieve invloed gehad op de gezondheid en het welzijn van de mensheid, en ook van die zoogdieren die wij relevant vinden. Zoals bekend zijn er echter inmiddels, mede door onverantwoordelijk gebruik van dit wondermiddel in de bio-industrie, vele bacteriestammen die resistent zijn tegen penicilline. Dit geldt ook voor andere antibiotica die van meer recente datum zijn, zoals het ook door micro-organismen geproduceerde vancomycine.

Feitelijk is er op dit moment geen antibioticum dat ingezet kan worden tegen iedere willekeurige bacteriestam. Ziekenhuizen zijn bijvoorbeeld bekende broeihaarden van resistente bacteriestammen. Logisch aangezien de niet-resistente concurrentie consequent onderdrukt wordt door het gebruik van antibiotica, waardoor mutanten de kans krijgen zich verder te profileren. Hoe ernstig deze situatie is werd mij recent nog eens duidelijk. Door een brute overtreding van een niet nader te noemen persoon tijdens een voetbalpartij kwam ik ten val en brak mijn sleutelbeen. Een niet al te mooie breuk, bleek later, en er was enige twijfel of er geopereerd moest worden om de zaak netjes aan elkaar te zetten. Deze operatie is mij bespaard gebleven, er werd mij verteld dat het risico op besmetting met één van de resistente, zogenoemde 'ziekenhuisbacteriën' te groot was zulks te rechtvaardigen. Voor de duidelijkheid, deze afweging vond niet plaats in één of andere achteraf kliniek, maar hier op het Leids Universitair Medisch Centrum.

Terug naar de ontwikkeling van nieuwe antibiotica. Een strategie zou kunnen zijn: volg het voorbeeld van Fleming en geef de toeval een kans. In feite heeft deze benadering veel navolging gevonden, met dien verstande dat men het toeval een handje ging helpen. In eerste instantie is men actief gaan kijken wat de natuurlijke medicijnenkast, in navolging van het door schimmels gemaakte penicilline, nog meer te bieden had. Veel medicijnen die nu op de markt zijn, zoals het antibioticum vancomycine en het antitumor medicijn taxol, komen rechtstreeks uit de natuur, of zijn afgeleiden daarvan. Het is inmiddels duidelijk dat de natuurlijke inspiratiebron opdroogt, ook al door de sterke afname, door toedoen van de mens, van de biodiversiteit.

Een recente benadering om het toeval een handje te helpen is wat men combinatoriële chemie is gaan noemen. Deze benadering, die vooral binnen de farmaceutische industrie populair is geworden, is gebaseerd op de ontwikkeling van synthetische technieken die er puur op gericht zijn in korte tijd zoveel mogelijk verbindingen te bereiden. Screening van deze bibliotheken van verbindingen tegen het relevante biologische doel, in dit geval resistente bacteriën, zou dan het gewenste medicijn, of in ieder geval een prototype daarvan moeten opleveren zonder in eerste instantie gedetailleerd inzicht in de werking noodzakelijk is. Hoewel deze benadering veel nuttige informatie heeft opgeleverd zijn er, ondanks enorme inspanningen in de afgelopen jaren, in feite maar heel weinig concrete medicijnen uitgekomen. Je ziet dan ook links en rechts industriële onderzoekslaboratoria terugkomen van deze shotgun benadering. Met het afnemen van natuurlijke voorbeelden en het tekortschieten van 'high-throughput' technieken zoals de combinatoriële chemie ontkomen we er niet meer aan: toekomstige medicijnen zullen voornamelijk ontwikkeld moeten worden met behulp van rationeel ontwerp.

In analogie tot de 'eeuw van de natuurkunde' die we achter ons hebben gelaten, is de huidige, zojuist begonnen eeuw nu reeds uitgeroepen tot de 'eeuw van de biologie'. Nu kunt U zich afvragen of ik mij als chemicus wel gelukkig voel met deze typering. Eindelijk de verfoeilijke eeuw van de natuurkunde afgesloten, blijken we in een tijdperk aangeland te zijn dat aan de biologie opgedragen wordt. Waar is dan de eeuw van de scheikunde? Is scheikunde niet de discipline die de fysica met de biologie verbindt en zijn wij chemici dan niet eerst aan de beurt? De kans is klein dat ik een nieuwe eeuwswisseling zal meemaken dus zal ik het hier mee moeten doen. Maar laat ik U gerust stellen, ik kan mij heel goed vinden in een biologisch era.

Zoals Lorentz, één van de grootste natuurkundigen die Nederland heeft voortgebracht, in zijn inaugurele rede hier in Leiden al memoreerde, zal het, ik citeer, 'wel niemand tegenwoordig onbekend zijn, dat natuurkundigen zich elk lichaam voorstellen als een stelsel van zeer kleine deeltjes, de zoogenaamde moleculen.' Hiermee toonde hij een zeer sterk voorspellend vermogen. Immers, de biologie zoals die in zijn tijd, dat wil zeggen rond de vorige eeuwswisseling, beoefend werd kenmerkte zich voornamelijk door het tellen, rubriceren en bestuderen van verschillende verschijningsvormen van organismen. Hoewel deze tak van sport nog steeds beoefend wordt, ontwikkelt de biologie zich meer en meer tot een moleculaire wetenschap. Anders gezegd, de biologie, ofwel het bestuderen van het leven, en de chemie, ofwel het bestuderen van moleculen, hun structuur en reactiviteit, schuiven steeds dichter naar elkaar toe. Ik ben van mening dat multidisciplinair onderzoek op het grensvlak van de chemie en de biologie de toekomst heeft.

Zo'n multidisciplinaire benadering is minder gebruikelijk dan U wellicht denkt omdat van de onderzoeker kennis van meerdere disciplines wordt verwacht. Feitelijk staat deze ontwikkeling haaks op de verzuiling van de wetenschap die pakweg 150 jaar geleden is ingezet. Door deze specialisatie wordt er door wetenschappers uit verschillende disci-

plines vaak nogal laatdunkend gedaan over de bijdrage van aanpalende vakgebieden. In de nieuwe context wordt van onderzoekers een andere instelling verlangd waarbij zij niet hun eigen discipline het belangrijkste achten, maar een boven de vakgebieden staand onderzoeksdoel. Om veelomvattende wetenschappelijke vraagstellingen op te lossen acht ik het van het grootste belang dat tot nog toe onafhankelijk opererende disciplines op een gelijkwaardig niveau gaan samenwerken. Niets nieuws onder de zon, zult U denken. Maar toch, hoewel multi-disciplinair onderzoek, in vergelijking met mono-disciplinair onderzoek, al vele jaren lang als uitdagender en effectiever wordt beschouwd, leiden veel van deze projecten onderling onbegrip en onterechte competitie tussen de verschillende vakgebieden. Daarbij komt dat in geval van een gunstig verloop van multidisciplinair onderzoek de uitkomst gemakkelijker als het resultaat van één vakgebied kan worden gepresenteerd.

Vandaag wil ik een lans breken voor de organische scheikunde als onmisbare factor voor de oplossing van de biologische problemen van de 21^{ste} eeuw. Tevens wil ik de schoonheid en de uitdaging van de organische chemie duidelijk maken.

Laat ik met het laatste beginnen. Nu moet ik bekennen dat mijn fascinatie met chemie, zoals dat in de eerste jaren van mijn middelbare school loopbaan ontstaan is, meer met explosies dan met iets anders van doen had. Daar schaam ik mij niet voor, ik denk dat ik niet de enige chemicus ben die in den beginne met de chemie in aanraking is gekomen door een speurtocht naar nieuwe, spectaculaire verbrandingsmethodes. De chemie had voor mij in die tijd iets mystieks. Zo had ik geen idee van het simpele principe achter eenvoudige zuur base reacties. Wel wist ik dat het mengen van bijvoorbeeld geconcentreerd zoutzuur met geconcentreerd ammoniak indrukwekkende gevolgen had. Ook had ik vrij vroeg in de gaten dat het samenvoegen van salpeterzuur en zwavelzuur in interessante, bruine dampen resulteerde. Mijn klasgenoot en mede-experimentator Jeroen Geerdink, die iets meer kennis van zaken had, wist mij te verzekeren dat het hier om nitreuze dampen ging. Uitvoering van dit proefje tijdens een aardrijkskundeles had tot gevolg dat het merendeel van mijn klasgenoten de dag daarop ziek thuis bleef. Hieruit trok ik de conclusie dat het edele vak der chemie niet voor watjes is. Terugkijkend op die periode ben ik echter blij dat ons vervolgonderzoek, waarbij we toluen toevoegden aan ons mengsel van salpeterzuur en zwavelzuur, niet het gewenste product opleverde, anders had ik hier wellicht niet gestaan. Hoewel in latere jaren mijn kennis van de scheikunde is toegenomen, is dat niet ten koste gegaan aan het plezier dat ik beleef aan de uitvoering van een chemisch experiment.

Ongeacht het doel van een synthetisch experiment kan de uitvoering daarvan tot grote voldoening en innerlijke rust leiden. Het gecontroleerd mengen van de reagentia, bij de gewenste temperatuur en in het geschikte medium, zonodig onder inerte atmosfeer om reacties aan de lucht te vermijden, en onder condities die de aanwezigheid van water uitsluiten, vergt een grote dosis vaardigheid en concentratie. Een juiste uitvoering van

het experiment, dat ook nog eens het verwachte resultaat oplevert, geeft een gevoel van voldoening die moeilijk te overtreffen is.

De gemoedstoestand die je kan bekruipen tijdens het uitvoeren van organische synthese en de zuivering van de producten laat zich goed beschrijven met het volgende citaat, van Primo Levi uit zijn boek 'Het periodiek systeem'. Ik citeer: 'Destilleren is leuk werk. In de eerste plaats omdat het een langzame, filosofische en geluidloze bezigheid is, die je in beslag neemt, maar die je tijd laat om aan andere dingen te denken, een beetje zoals fietsen. Verder omdat het een gedaantewisseling impliceert: van vloeistof naar damp en van damp weer naar vloeistof. Maar met dat heen en terug, dat op en neer bereik je zuiverheid, een dubbelzinnige, fascinerende toestand die bij de scheikunde begint en verre uitlopers heeft. En tenslotte besef je als je gaat destilleren dat je een door de eeuwen bekrachtigde rituele, bijna religieuze handeling verricht, waarbij je van een onvolmaakte stof de essentie, de 'ousía', de geest verkrijgt, in de eerste plaats alcohol, die de levensgeesten opwekt en het hart verwarmt.'

Naarmate mijn kennis van de scheikunde toenam groeide ook het besef van de intrinsieke schoonheid van de chemie. Dat wil zeggen, een experiment kan er aan de ene kant mooi uitzien, een fraaie opstelling vereisen of anderszins de zintuigen prikkelen. Veel interessanter nog zijn de processen die zich, aan het oog onttrokken, tussen de reagende moleculen afspelen. Wat maakt dat het ene molecuul reageert met het andere. Hoe bewegen de elektronen, wat is het reactiemechanisme en hoe kunnen we dit verklaren. Hoe kan het zijn dat er naast het gewenste product verschillende bijproducten ontstaan. En vooral: hoe kunnen we de verworven inzichten aanwenden om het gewenste product in zo'n hoog mogelijke opbrengst, en zo zuiver mogelijk, in handen kunnen krijgen. Liefst op zo'n manier dat we de verworven kennis op andere substraten kunnen toepassen. De organische chemie is, kortom, een zeer onderzoekende wetenschap, die een gezonde dosis kennis en een sterk gevoel voor de materie koppelt aan een hoog ontwikkeld imaginair vermogen en intuïtie.

In dit verband moet me van het hart dat zulks door collega's uit de hoek der "meer exacte" wetenschappen, zeg maar de fysisch chemici en natuurkundigen onder ons, over het algemeen zwaar onderschat wordt. Men lijdt onder het vooroordeel dat de organische chemie allemaal uit het hoofd leren is en dat er geen wetmatigheden bestaan tussen de structuur en reactiviteit van moleculen. Zo worden de verschillende college's die wij aanbieden en waarin de verschillende facetten van de organische chemie naar voren komen door collega's vaak geringschattend afgedaan als 'organisch 1 tot en met 8', alsof het om een cursuspakket koken voor beginners tot gevorderden gaat.

Ik ben juist van mening dat de organische scheikunde geen saaie rechttoe rechtaan vakopleiding is, maar de één van de meest creatieve en innoverende richtingen binnen de exacte wetenschappen. Een richting ook die een belangrijke brugfunctie vervult. Deze misschien naar uw smaak nogal boude stelling kan met de volgende feiten worden

onderbouwd. Het aantal theoretisch mogelijke moleculen is welhaast oneindig. Elk molecuul is uniek en bezit eigenschappen die in zekere mate onvoorspelbaar zijn. Bovendien zijn voor de bereiding van elk molecuul diverse benaderingen mogelijk. Vergelijk het met schaken. Dit spel bestaat uit 32 stukken, 16 voor de witspeler en 16 voor de zwartspeler, verspreid over een bord met 64 velden. Van de 16 stukken die een speler tot zijn beschikking heeft zijn er 7 verschillende: de koning, de dame, de torens, de witte en de zwarte loper, de paarden en de pionnen. Voeg daarbij een aantal regels over hoe deze stukken zich bewegen, en hoe stukken uit het spel genomen kunnen worden en je hebt het schaakspel. Heel simpel, ogenschijnlijk. Het blijkt echter dat, met deze beperkte set aan gegevens, zo ongelooflijk veel stellingen mogelijk zijn dat zelfs de meest geavanceerde computers nog niet in staat zijn het schaakspel “op te lossen”. Sterker nog, s’werelds beste schakers zijn nog steeds in staat de beste schaakcomputers te verslaan. Dit ondanks hun overduidelijk mindere rekencapaciteiten. Kortom, de menselijke intuïtie heeft nog steeds de domme rekenkracht onder controle.

Waar het te verwachten valt dat het schaakspel binnen afzienbare tijd uitgerekend zal worden hoeven we niet bang te zijn dat dit voor het in kaart brengen van de organische chemie zal gebeuren. Met andere woorden: de intuïtie, die o zo belangrijke menselijke kwaliteit, zal het voorlopig winnen van het gebruik van geavanceerde rekenprotocollen in de chemie. Want vergeleken met het aantal schaakstellingen is het aantal mogelijke organische moleculen oneindig veel groter. Neem bijvoorbeeld de zogenoemde ribosomale aminozuren. 20 Stuks, dit aantal overstijgt al het aantal verschillende schaakstukken. Daarnaast is de chemie niet beperkt tot 64 velden. Je hebt kleine, compacte moleculen, al dan niet met een verscheidenheid aan asymmetrische centra en verschillende functionaliteiten. Maar je hebt ook de macromoleculen, enorme complexen zoals de eerder genoemde eiwitten en nucleïne-zuren. Veel van deze mogelijke moleculen komen in de natuur voor, veel ervan komen niet natuurlijk voor maar zijn inmiddels door organisch chemici gesynthetiseerd, het overgrote deel van de theoretisch mogelijke moleculen is echter nog nooit gesynthetiseerd, noch geïsoleerd uit een natuurlijke bron.

Stelt U zich een virtuele organische verbinding voor, één die bijvoorbeeld door een computersimulatie gegenereerd is als een kandidaat-modulator van één of ander biologisch proces. Op basis van bekende vergelijkbare verbindingen kunnen we een aantal eigenschappen van dit virtuele molecuul voorspellen en ook een idee vormen van hoe het onderhavige biologische systeem beïnvloed zal worden. Echter, om daadwerkelijk de eigenschappen van dit molecuul vast te stellen, is het nodig om de verbinding te synthetiseren. Vaak zal dan blijken dat de verbinding, die zulke mooie virtuele eigenschappen had, zich in ‘real-life’ wat anders gedraagt, en een set aan onverwachte fysische en biologische eigenschappen bezit. In dit licht bezien is het de organisch chemicus die daadwerkelijk creëert: nieuwe verbindingen, met nieuwe eigenschappen, zien dankzij hem het licht. Bestudering van deze nieuwe verbindingen geeft vervolgens inzage in de

relatie tussen de structuur en de reactiviteit. Onontbeerlijke kennis voor het rationeel ontwerp van verbindingen die selectief biologische processen kunnen beïnvloeden.

Het is de mogelijkheid van de organische chemie om biologisch actieve verbindingen te ontwerpen en synthetiseren, in combinatie met de kennis van biologen die naar mijn mening het grensvlak van de chemie en biologie als nieuwe multidisciplinaire wetenschap zo belangrijk en interessant maakt.

Ik wil dit illustreren aan de hand van een aantal voorbeelden. Allereerst wil ik terug gaan naar de periode van mijn promotieonderzoek, aan de Universiteit van Amsterdam. Het doel van dat onderzoek was de ontwikkeling van nieuwe methodes voor de synthese van azasuikers. Azasuikers zijn een interessante klasse van verbindingen. Ze lijken erg veel op gewone suikers, koolhydraten die opgebouwd zijn uit koolstof, waterstof en zuurstof. Glucopyranose, één van de verschijningsvormen van glucose, bestaat bijvoorbeeld uit een tetrahydropyraan ring, bestaande uit vijf koolstofatomen en één zuurstofatoom. Aan die tetrahydropyraan ring zijn vijf substituenten bevestigd: vier alcohol groepen en één hydroxymethyl groep, alle vijf op een specifieke ruimtelijke manier gepositioneerd. Glucose komt als monomeer suiker voor en dient dan als brandstof in de huishouding van de cel. Glucose, en andere suikers, vormen ook een belangrijk onderdeel van allerlei biomoleculen, zoals de glycolipiden, en de glycoproteïnen. Bij de biosynthese en biodegradatie van glycolipiden en glycoproteïnen zijn een aantal enzymen betrokken, de glycosyl transferases en de glycosidases.

Azasuikers zijn verbindingen die bij uitstek in staat zijn om deze enzymen voor de gek te houden. Nojirimycine, bijvoorbeeld, is een azasuiker die op glucose lijkt met dien verstande dat de ring-zuurstof vervangen is door een stikstof-atoom. Deze op het oog onbetekenende verandering heeft verregaande consequenties. Glucosidases, enzymen die glucose eenheden van biomoleculen afknippen, herkennen de ruimtelijke vorm van nojirimycine, die immers hetzelfde is als glucose. Het stikstof atoom, dat onder fysiologische condities geprotoneerd zal zijn, zorgt er vervolgens voor dat nojirimycine erg sterk aan de glucosidase blijft plakken. Het gevolg is dat het enzym niet meer in staat is zijn feitelijke werk uit te voeren. Nojirimycine is daarmee een glycosidase remmer. Je kan je voorstellen dat, als de geremde glucosidase een belangrijke rol speelt in het leven van een bepaald organisme, een azasuiker als nojirimycine een behoorlijk negatieve invloed daarop kan hebben. In de natuur wordt er dan ook dankbaar gebruik gemaakt van dit principe. Nojirimycine, en analoga hiervan die op andere monosacchariden lijken, zijn natuurlijk voorkomende verbindingen die door het ene organisme ingezet worden als biologisch wapen om zich het andere organisme van het lijf te houden. Bepaalde planten in Australië bijvoorbeeld synthetiseren de azasuiker swainsonine. Graseters worden door dit stofje zo ziek dat ze het niet in hun hoofd halen deze planten nog eens op te eten.

In Amsterdam hadden we een synthese route ontworpen die ons in staat stelde naast de natuurlijk voorkomende azasuikers ook nieuwe, synthetische analoga te maken. Op zoek naar een geschikte biologische toepassing voor onze verbindingen kwamen wij in contact met de biochemicus Hans Aerts, van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam. Zijn onderzoek is gericht op het bestuderen van Gaucher's ziekte, een erfelijke ziekte die zich kenmerkt door de genetische deficiëntie van een specifieke glucosidase, het lysosomale glucosyl ceramidase. Door deze afwijking zijn Gaucher patiënten niet in staat het glycolipide glucosyl ceramide op normale wijze af te breken. Glucosyl ceramide is een belangrijk bestanddeel van celmembranen, en bovendien een deelstructuur van gangliosiden, die veel voorkomen in de hersenen. Verstoring van het metabolisme van glucosyl ceramide resulteert in ophoping van deze stof in het lichaam. Vooral in macrofagen, vreetcellen die overtollig en lichaamsvreemd biologisch materiaal opruimen.

Toen Hans Aerts kennis nam van onze synthetische mogelijkheden legde hij ons de vraag voor of wij niet een stel nojirimycine analoga konden synthetiseren die, naast het azasuiker karakter, ook een lipide karakter zouden bezitten. Zijn redenering was als volgt. Het ceramide gedeelte in glucosyl ceramide is sterk lipofiel, hiermee onderscheid het molecuul zich van de meeste andere glucose-bevattende biomoleculen. Het was aannemelijk dat deze eigenschap nodig is om selectief door de betrokken enzymen herkend te worden. Naast glucosyl ceramidase, het deficiënte enzym in Gaucher patiënten, is er het overeenkomstige glucosyl ceramide synthase, het enzym dat voor de biosynthese verantwoordelijk is. De eenvoudige veronderstelling was nu dat remming van dit synthase de balans in glucosyl ceramidase in Gaucher patiënten zou kunnen herstellen.

Met deze hypothese konden we wel wat. Na wat heen en weer praten konden we op papier een aantal doelverbindingen formuleren. Samen met Paola Vianello, een Italiaanse promovendus, die een paar maanden met mij in Amsterdam kwam samenwerken, zijn de gewenste verbindingen gemaakt. Het concept bleek fantastisch te werken: zowel de synthase als een ander enzym dat bij Gaucher betrokken is, het niet-lysosomale glycosyl ceramidase bleken bij zeer lage concentraties geremd te worden. Naar mijn mening een goed voorbeeld van multidisciplinair onderzoek waarbij de partners op gelijkwaardig niveau samenwerken. Deze mening is ook het nieuwe Biotech bedrijf Macrozyme toegegaan, dat op basis van onze bevindingen bezig is een nieuwe therapie voor Gaucher patiënten wil ontwikkelen. Ik beschouw het als een voorrecht om bij de oprichting van dit bedrijf betrokken te zijn geweest en heb hoge verwachtingen van vervolgonderzoek, dat in samenwerking met Hans Aerts en met MacroZyme als sponsor, zal worden uitgevoerd.

Het volgende voorbeeld betreft de opheldering van de specifieke rol van verschillende kinases in signaal transductie paden. Stelt u zich het volgende voor. Een groeifactor bindt aan een specifieke receptor die aanwezig is op de buitenkant van een cel. Om de

cel in staat te stellen te reageren op dit signaal zal het bericht eerst aan de kern doorgegeven moeten worden. Immers daar begint het proces van de DNA transcriptie dat uiteindelijk tot celdeling leidt. Het signaal, dat bij de cel is binnengekomen, zal via een aantal moleculaire interacties en chemische reacties aan de celkern doorgegeven worden. U kunt zich dit ingewikkelde proces als volgt voorstellen. Er is een hele cascade van kinases aan elkaar geassocieerd, die met elkaar een trap vormen van de kern tot aan het receptor eiwit aan de rand van de cel, waar het oorspronkelijke signaal binnenkwam. Kinases zijn enzymen die in staat zijn specifieke residuen in eiwitten te fosforyleren. De kinases betrokken in het signaalproces activeren elkaar beurtelings door opeenvolgende fosforyleringsstappen.

Hoe kan nu de rol van iedere individuele kinase nu vastgesteld worden? Een moleculair bioloog is gek op een dergelijke vraag. Zeg hem welk eiwit je wilt bestuderen en hij komt met een model organisme, een schimmel, of een muis, waar het betreffende eiwit simpelweg uitgehaald is. Of beter gezegd, waar het gen dat voor dit eiwit codeert uit verwijderd is. Met de achterliggende gedachte: je ziet vanzelf de functie van het eiwit door te kijken wat er niet meer gebeurt als je hem weghaalt. Een mooie, eenvoudige benadering, die echter soms tot vervelende problemen kan leiden. Bijvoorbeeld als het gen dat verwijderd is, van zo'n cruciaal belang is dat verwijdering daarvan eenvoudigweg geen levensvatbaar organisme oplevert. Het andere uiterste kan ook voorkomen: het proefdier merkt hoegenaamd niets van de genetische aanpassing.

Vraag een chemicus naar een oplossing en hij zal met een geheel andere benadering komen. Zoals we al eerder gezien hebben kan een gesynthetiseerd analogon van het natuurlijke substraat van een enzym, mist juist ontworpen, dit enzym platleggen. Als de remmer selectief is, dan kan het betreffende enzym op het gewenste moment worden uitgeschakeld. Nu zijn er een grote verscheidenheid van kinase remmers bekend. Het grote nadeel van deze verbindingen is echter dat ze over het algemeen verre van selectief zijn. Dit ligt niet aan de chemische verbindingen, het probleem is dat veel kinases, inclusief de kinases waar we het hier over hebben, zo verdraaid veel op elkaar lijken.

En hiermee kom ik tot de briljante oplossing van de Amerikaanse chemisch bioloog Kevan Shokat, van de University of California in San Fransisco. Zijn benadering vind ik van een dusdanige schoonheid, dat ik het zelf verzonnen had willen hebben. Het gaat als volgt. Hij heeft in eerste instantie van verschillende kinases het reactiecentrum, daar waar de overdracht van fosfaat van het substraat adenosine trifosfaat naar het eiwit residu plaatsvindt, onder de loep genomen. Het blijkt dat dit centrum van veel kinases bijna identiek is. Vandaar dat de ATP analoga die bekend zijn als kinase remmers geen onderscheid kunnen maken.

Bovendien stelde hij vast dat er in dat centrum een groot aminozuur residu, een glutamine, geconserveerd aanwezig was, waarvan hij vermoedde dat het niets met de geka-

talyseerde reactie van doen had. Dat deed hem besluiten tot de volgende oplossing. Allereerst haalde hij een ander hulpmiddel uit de moleculair biologische truckendoos: hij manipuleerde het genetisch materiaal van gist zo dat dit glutamine van één kinase vervangen werd door een veel kleiner residu, namelijk glycine. Vervolgens stelde hij vast dat het gemuteerde enzym op geen manier onderdeel voor zijn niet-gemuteerde broertje, het zogenoemde wild-type kinase, in het fosforyleren van substraat-eiwitten. Hierna nam hij één van de bekende kinase remmers en stelde behulp van kristalstructuur analyse vast hoe dit molecuul precies bindt aan het wild-type kinase en waar de grote glutamine zich ten opzichte van de remmer ophoudt. Vervolgens maakte hij, door synthese, het bekende ATP analoog dusdanig groter dat de ruimte, die in de mutant ontstaan is door de glutamine-glycine transformatie, opgevuld kon worden. Tenslotte stelde hij vast dat zijn nieuwe remmer, die niet in wild-type kinases past, selectief is voor het door hem geselecteerde enzym. Deze prachtige strategie, die inmiddels voor de bestudering van een groot aantal kinases is uitgevoerd, staat nu bekend onder de noemer 'chemical genetics'. De chemie en biologie gaan hand in hand om een probleem op te lossen op een manier die vanuit de monodisciplines niet mogelijk is.

Ik wil, als laatste voorbeeld van chemisch biologisch onderzoek, onze plannen toelichten op het gebied van wat wij noemen de kwantitatieve, functionele proteomics. Hiervoor moeten we allereerst even teruggaan naar het begin van dit betoog, waarin ik de opheldering van het humane genoom besprak. Nu alle genen bekend zijn richten de medische en biologische wetenschappen zich op de ontwikkeling van technieken die inzicht geven in welke van die genen op een bepaald moment tot expressie gebracht worden. Met andere woorden, welke genproducten, welke eiwitten zijn er op een bepaald moment aanwezig.

Twee benaderingen staan sterk in de aandacht, de genomics en de proteomics. Bij genomics wordt ernaar gestreefd technieken te ontwikkelen die kwantitatief de verschillende translatieproducten, de boodschapper RNAs, in kaart brengen. Kortweg gezegd komt het er op neer dat het boodschapper RNA uit een biologisch monster wordt geïsoleerd en op een zogeheten DNA-chip wordt aangebracht. Deze chip is uitgerust met een grote hoeveelheid geïmmobiliseerde DNA sequenties, die complementair zijn aan de te verwachten boodschapper RNAs. De mate van binding van het boodschapper RNA, dat gekwantificeerd kan worden met behulp van fluorescentie, reflecteert het translatieniveau, wat dan in principe vertaald kan worden naar het expressieniveau van de verschillende eiwitten.

Proteomics is een verzamelnaam van technieken waarbij er rechtstreeks gekeken wordt naar de expressieniveaus van de eiwitten zelf. Hiertoe worden alle eiwitten, die op een gegeven moment in een biologisch monster aanwezig zijn, opgezuiverd en geanalyseerd. Technologische ontwikkelingen in dit veld zijn er op het gebied van de eiwit-scheiding, bijvoorbeeld twee-dimensionale gel electroforese, en sequentie analyse, met als belangrijkste hulpmiddel massaspectrometrie. Een belangrijke doorbraak, die rele-

vant is voor ons onderzoek, is de ontwikkeling van het zogeheten 'isotope-coded affinity tag', of ICAT reagens, door Rudi Aebersold van de University of Washington. Dit synthetische agens bezit drie functionaliteiten. Een joodacetamide eenheid zorgt ervoor dat iedere cysteine thiol functie van het eiwit mengsel irreversibel gemodificeerd zal worden. Verder bevat het molecuul een biotine groep als zuiverings- en identificatie eenheid.

Als derde functionele eenheid is een isotoop-label geïncorporeerd, die of 8 protonen of 8 deuterium atomen heeft. Een ICAT-proteomics experiment wordt op de volgende wijze uitgevoerd. Twee mengsels van gedenuatureerde eiwitten die men wil vergelijken worden behandeld met het ICAT reagens, één met de 'lichte' variant, de H-8, en één met de zware, de D8. Hierna worden de mengsels samengevoegd en het geheel behandeld met trypsiene, een protease die na alle lysines en arginines de peptide band knipt en zodoende de eiwitten terugbrengt naar hanteerbare oligopeptiden. De aanwezigheid van de biotine maakt nu affiniteitschromatografie mogelijk, waarbij alle gebiotinyleerde cysteine fragmenten van de andere fragmenten gescheiden worden. Vervolgens worden de cysteine fragmenten van elkaar gescheiden en in een eerste massaspectrometrie techniek geanalyseerd. En nu komt de toepassing van het isotoop-label naar voren. Als een bepaald eiwit in beide oorspronkelijke biologische mengsels aanwezig was worden er voor het overeenkomstige cysteine bevattende fragment, idealiter, 2 ionpieken waargenomen, met een massaverschil van 8 dalton. En aangezien het 'lichte' en het 'zware' label chemisch identiek zijn verwacht je dat, als de expressieniveaus gelijk waren, deze pieken ook even hoog zijn. Met andere woorden, verschillen in expressieniveaus van specifieke eiwitten tussen beide biologische monsters worden rechtstreeks gereflecteerd in de piekhoogte van de signalen in het massaspectrum. Een tweede massaspectrometrische techniek geeft vervolgens de sequentie van het fragment, en, na vergelijking met een database, het oorspronkelijke eiwit.

De genomics- en proteomics technieken hebben als hoger doel in één experiment de gehele eiwituithouding van een gegeven cel in kaart gebracht worden. Zonder de ontwikkelde technieken te willen bagatelliseren zitten er echter nogal wat beperkingen aan. Wat betreft genomics wil ik kort zijn. Afgezien van de technologische hindernissen die er nog te nemen zijn blijft de vraag onbeantwoord hoe een bepaalde hoeveelheid boodschapper RNA vertaald kan worden naar een overeenkomstige hoeveelheid eiwit, en wat dit te betekenen heeft voor het functioneren van dit eiwit. In dit verband is het de vraag of de keuze, die in Nederland en internationaal gemaakt is om fors te blijven investeren in DNA sequencing- en microarray faciliteiten wel de juiste is.

Proteomics heeft volgens mij een betere toekomst als hulpmiddel bij het begrijpen van biologische processen. Hier wordt wel direct gekeken naar de relevante moleculen: de eiwitten. Echter, ook de huidige proteomics technieken zijn verre van volwassen. Ik denk dat het in kaart brengen, in één keer, van alle aanwezige eiwitten een utopie is, ook

met de zojuist genoemde techniek van Aebersold. Om te beginnen heeft niet ieder eiwit een cysteine. Een ander intrinsiek probleem is het feit dat sommige eiwitten veel meer voorkomen dan andere. De lage-expressie eiwitten zullen in wat voor algemene benadering dan ook, ondergesneeuwd worden door de hoge-expressie eiwitten. Niet onbelangrijk is dat alle gangbare proteomics technieken een expliciet ex vivo karakter hebben. De cel zal eerst opgebroken moeten worden om de eiwitten op te kunnen zuiveren. Het meest belangrijke nadeel is echter wel dat er niet naar het functioneren van de eiwitten gekeken wordt, maar slechts naar het expressieniveau.

Ik ben er van overtuigd dat wij organisch chemici een belangrijke, fundamentele bijdrage kunnen leveren aan de ontwikkeling van nieuwe proteomics technieken, die inzicht verschaffen over het functioneren van eiwitten. Dit betekent dat we er niet op uit zijn alle eiwitten in één keer in kaart te brengen. De ingrediënten voor onze benadering heb ik in feite al in de loop van mijn verhaal gegeven. Ik heb gesproken over verschillende verschijningsvormen van eiwitten, met verschillende modificaties en verschillende enzymatische activiteiten. Vanuit het gezichtspunt van de organisch chemicus is dat niets anders dan een aantal families van moleculen met unieke functionaliteiten, die selectief met organische transformaties gemodificeerd kunnen worden. Met deze gedachte zijn we begonnen aan de kwantitatieve, functionele proteomics analyse van verschillende eiwit klassen.

Onze strategie laat zich het best beschrijven voor de analyse van families van enzymatische activiteiten. Neem bijvoorbeeld de cysteine proteases, proteolytische activiteiten die gekenmerkt worden door de rol van een cysteine thiol in de splitsing van peptide banden. Deze enzymen kunnen irreversibel geremd worden, bijvoorbeeld door oligopeptides die het natuurlijke substraat nabootsen, en met een Michael acceptor op de plaats van de oorspronkelijk te splitsen peptide band. Het blijkt dat een aantal verbindingen van dit type generiek inzetbaar zijn, dat wil zeggen ze remmen een groot aantal verschillende cysteine proteases. Door deze verbindingen nu uit te rusten met een zuiveringselement, bijvoorbeeld een biotine, of een fluorescentielabel, en te voorzien van een isotoop label, in analogie met het eerder genoemde ICAT reagens, kunnen we cysteine proteases selectief, en kwantitatief, analyseren. Door onze verbindingen zo te ontwerpen dat ze celpermeabel zijn kunnen we onze proteomics experimenten ook in levende cellen uitvoeren.

We zijn nu bezig onze strategie te valideren voor verschillende protease families, waaronder cathepsines, caspases, aminopeptidases en het proteasoom. Uiteraard kunnen we dat niet alleen, we werken samen met verschillende groepen, onder andere met Peter van Veelen, Jan Wouter Drijfhout en Frits Koning van het LUMC, en Jacques Neefjes van het NKI. In de nabije toekomst verwachten we ook andere enzymatische activiteiten, zoals voorgenoemde kinases, glycosidases en glycosyl transferases, maar ook bijvoorbeeld glycosyleerde en gefosforyleerde eiwitfamilies, onder handen te kunnen nemen.

Ik hoop dat ik met het voorgaande U er van overtuigd heb van de uitdagende wetenschap die ons wacht, de belangwekkende ontdekkingen die we kunnen doen en, bovenal, de belangrijke centrale rol die de organische chemie daarin kan spelen. Ik zie de toekomst van de chemie dan ook met groot vertrouwen tegemoet.

De randvoorwaarden om in Leiden een belangrijke rol in het zich ontwikkelende veld van de Chemie en Biologie te spelen zijn aanwezig. Allereerst heeft de groep bio-organische synthese, waarin ik nu participeer, dankzij de inspanningen van Jacques van Boom, Gijs van der Marel en Mark Overhand, de synthese van biomoleculen en analoga zo ongeveer tot kunst verheven. Voeg daarbij de kennis van Gerrit Lodder op het gebied van de fotochemie, misschien wel het belangrijkste chemische wapen om biologische processen live in een cel te kunnen volgen, en alle benodigde chemische kennis is aanwezig om op hoog niveau op het grensvlak van de chemie en biologie actief te zijn. Dat de Universiteit de life sciences als prioriteit heeft bestempeld is in dit kader alleen maar gunstig te noemen.

Lovenswaardig zijn ook de initiatieven die nu binnen de faculteit gaande zijn om tot een instituutsoverkoepelend initiatief op het gebied van de levenswetenschappen te komen, het zogenoemde Centre for Molecular Biosciences. Wel moet me van het hart dat er, en ik weet niet of dit een typisch Leids fenomeen is, wel erg veel vergaderd wordt over de thematische invulling hiervan. Er blijkt een grote voorkeur te bestaan voor holistische thema's zoals 'the origin of life', of brede, nietszeggende onderwerpen als 'dynamische signaal transductie'. Thema's kortom waar op één of andere manier iedereen binnen de natuurwetenschappen aan werkt, maar waar je met de beste wil van de wereld geen cohesie binnen onze faculteit kan smeden. Ik wil deze gelegenheid aangrijpen om te pleiten voor een wat bescheidener begin. Laten we eerst elkaar informeren over waar we nu precies voor staan. Wat kunnen we, wat willen we en hoe kunnen we elkaar vanuit onze eigen discipline ondersteunen. Laten we proberen het aantal multidisciplinaire onderzoeksprojecten vanuit de basis te intensiveren en aan onze financiers, of dat nu de decaan, de rector of instanties buiten de universiteit zijn, laten zien dat we ook daadwerkelijk wat kunnen. De voorgenomen plannen van onze nieuwe decaan Frans Saris om zoveel mogelijk de faculteit binnen één locatie te brengen zijn mijns inziens een eerste stap in de goede richting.

Nu we het toch over geldschietters hebben. Ik zal niet de eerste zijn die vanaf deze positie constateert dat het met de mogelijkheden voor financiering in Nederland wat mager gesteld is, vergeleken met bijvoorbeeld de Verenigde Staten. Het heeft weinig zin me daarover op te winden. Wel heb ik mijn twijfels over de manier waarop de beschikbare geldbronnen worden ingezet. Allereerst is er een tendens, in Nederland en ook in Europa, om te streven naar financiering van grote consortia, liefst van een heleboel onderzoeksgroepen bij elkaar. Het is niet moeilijk om in te zien dat een innovatief idee, dat door slechts een beperkt aantal onderzoekers onderzocht kan worden, in zo'n financieringsprocedure geen kans maakt.

Kwalijk is ook het ontstaan van allerlei thematische programma's, zoals bij NWO, veelal met de industrie samen. Voorbeelden zijn de programma's combinatoriële chemie, duurzaam waterstof en IBOS, ofwel integratie van organische synthese en biochemie. Op zich is het begrijpelijk dat de NWO voor deze strategie kiest, immers door matching met bijdragen van de industrie kan er meer geld uitgezet worden. De rol van de industrie is in deze op zijn minst dubieus. Immers, door geld uit bij NWO weg te trekken zitten zij voor een dubbeltje op de eerste rang. De Nederlandse chemische industrie zou een voorbeeld kunnen nemen aan Amerikaanse collega's die vaak, zonder binnen afzienbare tijd resultaten te verwachten, onderzoeksgroepen middels een 'endowed chair' financieren.

Inmiddels hebben al die thematische programma's de 'open competitie', een subsidieronde voor fundamenteel onderzoek, doen verdwijnen. Ik vraag mij af waar een Universitair onderzoeker, die te oud is voor het veelgeroemde NWO programma vernieuwingsimpuls, en die zich niet geroepen voelt tot één van de thema's van NWO, in de toekomst zijn fundamentele onderzoek van moet financieren. We moeten ons als Nederlandse en Europese samenleving afvragen of we fundamenteel onderzoek, waar wellicht pas over 20 of 30 jaar geld aan te verdienen valt, wel in zo'n mate willen beknotten.

Dan valt er ook nog wel wat af te dingen over de thematische keuzes die gemaakt zijn. Over duurzaam waterstof kan ik kort zijn: liever één miljoen euro naar de open competitie dan 10 miljoen naar dit wel heel erg enge onderzoeksgebied. Wellicht denkt U dat ik, gezien het voorgaande, blij ben met het IBOS thema. Heb ik niet een pleidooi gehouden voor onderzoek op het grensvlak van de chemie en de biologie? Helaas, dit programma blijkt te zijn opgesteld door een dromer die van mening lijkt te zijn dat de organische synthese overbodig is. Er wordt ons een toekomst voorgeschoteld waarin complexe moleculen door cascades van enzymatische reacties, ja wellicht zelfs door een serie parallel geschakelde micro-organismen, geproduceerd zal worden. Weg met het chemische afval, hoge synthesesnelheid gekoppeld aan grote chemische diversiteit, of, zoals het in de call for proposals staat: 'the dream of one-time right'. En ook: 'protective group manipulations, elaborations and purifications will become obsolete'. Wat een onzin. En wat een arrogantie. Natuurlijk, er zijn mooie voorbeelden van geheel of gedeeltelijk enzymatisch bereide materialen. Maar de kracht van de organische chemie is nou juist dat we moleculen kunnen maken die de natuur niet binnen bereik heeft, en dat ook nooit zal hebben. Het meest stuitend van deze ontwikkelingen is nog wel de ruimte die aan onderzoekers geboden wordt, om, aan de hand van één simpele enzymatische transformatie, gevolgd door wat verder gerommel, de organische synthese dood te verklaren. En er wordt nog naar geluisterd ook.

Nu goed, deze tendens zal ook wel weer overwaaien. Tot slot nog even iets over het onderwijs, waar zich ook een gevaarlijke tendens afspeelt. U zult allen wel gelezen heb-

ben dat de interesse van middelbare scholieren om een exact vak te gaan studeren tanende is. Uiteraard aan ons de taak ons vak goed te promoten, daar wil nog wel eens het één en ander aan schorten. Maar daar wil ik het niet over hebben. Wat mij zeer verontrust is de paniekerige reactie die de Nederlandse Universiteiten hebben onder de terugloop van studenten. Verklaarbaar, wellicht, aangezien de overheid zo kortzichtig is de Universiteiten te financieren op basis van studentenaantallen. Maar ik wil ervoor pleiten de universiteit vooral een kennisinstituut te laten zijn, waar kennis in stand gehouden wordt en verder ontwikkeld wordt, en dat niet te veel te laten beïnvloeden door de waan van de dag.

Het antwoord van de universiteiten op de terugloop in beta-studenten is recentelijk vastgelegd in het zogenoemde rapport-Sminia. Daarin staan kortweg twee aanbevelingen. Ten eerste wordt er voorgesteld meer onderling samen te werken, daar kan ik mij uiteraard wel in vinden. De tweede aanbeveling haakt echter in op een ontwikkeling die zich de afgelopen jaren al in gang had gezet, ook in Leiden: de opzet van brede beta-studies. In Leiden hebben we Life Sciences and Technology, en sinds dit jaar ook Sustainable Material Science and Technology. De andere Universiteiten hebben vergelijkbare programma's, hier een beetje meer milieu, daar een beetje meer economie, maar allemaal met overeenkomstig doel: maak het programma wat breder en laat het niet te moeilijk (lees: diepgaand) zijn. Dat zou aantrekkelijker voor de student zijn en ook zijn/haar kans op de arbeidsmarkt vergroten. Nu wil ik hier niet gaan pleiten deze nieuwe studies, die inderdaad in trek blijken te zijn, weer op te heffen. Ik wil echter wel wijzen op het grote gevaar dat brede opleidingen met zich meebrengen, als we niet heel goed nadenken over hoe we ook deze studies van een serieuze diepgang kunnen voorzien. Van alles wat en geen specialistische kennis geeft alleen communicatie-wetenschappers en beleidsmedewerkers, en daar hebben we er al genoeg van. Collegae die pleiten voor brede opleidingen gaan voorbij aan de vraag vanuit de maatschappij naar mensen die daadwerkelijk een probleem kunnen oplossen. Specifiek voor het vakgebied van de organische chemie is de grootste angst van de farmaceutische industrie op dit moment dat er binnenkort niemand meer is die 'iets kan maken'.

Wellicht zal deze stellingname U verbazen, gezien mijn voorgaande pleidooi voor multifunctioneel onderzoek. Ik ben er echter van overtuigd dat de verschillende monodisciplines zo ver ontwikkeld zijn dat twee aanpalende vakgebieden voor de gewone sterveling in een vier of vijfjarige studie niet meer volledig te bevatten zijn. Dit in tegenstelling tot de situatie van, zeg 100 jaar geleden. Als ik naar onze situatie binnen de bio-organische chemie groep kijk, dan besef ik me ook heel goed waarom wij een interessante samenwerkingspartner voor medici en biologen zijn. We kunnen namelijk iets maken waar zij op geen andere manier aan kunnen komen. Uiteraard helpt het dat we mee kunnen denken, dat we, zoals gezegd, elkaar's taal kunnen spreken, dat we gezamenlijk een idee vormen van wat te doen, en hoe de resultaten te verklaren. We doen er dan ook goed aan studenten meer dan vroeger met verschillende disciplines in aan-

raking te komen. Maar dat mag nooit ten koste gaan van het in essentie aanleren van een monodiscipline.

Ik ben van mening dat de Leidse opleiding scheikunde, ook al trekt die op dit moment weinig mensen, tot de beste in Nederland behoort. Dit geldt zeker voor de opleiding tot organisch chemicus, wat ook bevestigd wordt door de populariteit van Leidse afgestudeerde en gepromoveerde organisch chemici bij de chemische industrie. U mag van mij verwachten dat ik naar vermogen zal bijdragen om de kwaliteit van de Leidse opleiding chemie op peil te houden en dat ik niet actief mee zal werken aan het opheffen, of laten opgaan, van de studie scheikunde in één van de bredere opleidingen. Wat betreft de nieuwe brede opleidingen: ik zie het als een uitdaging om bij te dragen aan de omvorming hiervan tot volwaardige studies, met de nodige diepgang, zodat zowel de student als de maatschappij er plezier aan kan beleven.

Hiermee kom ik tot het slot van mijn betoog. Rest mij al mijn samenwerkingspartners, uit heden en verleden, te bedanken. Ik wil speciaal diegenen noemen die mij het meest in mijn wetenschappelijke ontwikkeling hebben beïnvloed, in willekeurige volgorde: Jim van Wiltenburg, Martin Wanner, Gijs van der Marel, Jacques van Boom, Benedikt Kessler en Hidde Ploegh. Daarnaast gaat in het bijzonder mijn dank uit naar mijn leermeester Upendra Pandit. Mijn dank ook aan de Universiteit voor het gestelde vertrouwen in mij door mij op deze positie te benoemen. Ik besef dat de relatief vroege benoeming enig risico met zich meebrengt. Aan mij om het waar te maken. Dank ook aan mijn collega's binnen het Leidse Instituut voor Chemie, met in het bijzonder Jan Reedijk, voor de aangename ontvangst binnen de Universiteit, en de ruimte die ik krijg mijn eigen onderzoek op poten te zetten. Ik zie de toekomst met veel vertrouwen tegemoet en verheug mij er op, samen met mijn collega's Gijs van der Marel, Mark Overhand en Gerrit Lodder, alsook alle andere leden van de werkgroep, uitdagend onderzoek te doen. Tenslotte prijs ik mij gelukkig dat mijn voorganger Jacques van Boom voorlopig nog niet van zijn pensioen gaat genieten en in ieder geval de komende jaren bij ons onderzoek betrokken blijft.

Ik heb gezegd.