

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/129288>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

Met het oog op stress

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Moleculaire Biologie aan de Faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica van de Radboud Universiteit Nijmegen op donderdag 26 juni 2008 door mw.prof.dr. Lettie Lubsen.

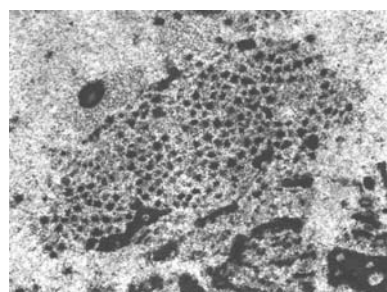
Meneer de rector magnificus, meneer de voorzitter van het college van bestuur, vertegenwoordigers van het stichtingsbestuur, geachte aanwezigen. In de komende driekwartier wil ik u iets vertellen over mijn hobby – de evolutie van de lens en iets over mijn onderzoeksgebied: de reactie van cellen op stress. Ik sla de moleculaire biologie hiervan over – die is wat erg specialistisch - maar spits het toe op de rol hiervan bij veroudering en eiwitvouwingsziekte. Ik wil echter beginnen met wat de grootste wetenschappelijke doorbraak is geweest in de afgelopen eeuw, in ieder geval op mijn vakgebied: het recombinant DNA werk of te wel het knutselen met erfelijke informatie.

Inleiding – de recombinant DNA revolutie

In 1972 werd het eerste recombinant DNA molecuul gepubliceerd (Jackson et al. 1972). Twee jaar later, in 1974, deed de elite van de moleculaire biologie een oproep voor een wereldwijd moratorium op recombinant DNA experimenten (Berg et al. 1974)– voor zover ik weet de enige en eerste keer dat wetenschappers vrijwillig besloten een aantal experimenten niet te doen. Dit geeft aan hoe nieuw, hoe snel en hoe onverwachts de ontwikkelingen binnen de moleculaire biologie waren. Ik heb het voorrecht gehad om deze hele stormachtige ontwikkeling mee te mogen maken. In mijn oude leerboek Biochemie, uit 1966, staat dat DNA volgordes niet opgehelderd kunnen worden. Nu verwachten wij binnenkort onze eigen genoomvolgorde voor 1000 dollar op een CDtje te kunnen krijgen. Mocht u dat wat prijzig vinden: de kosten van het ophelderen van de eerste menselijke genoom volgorde worden geschat op 1 dollar per base, per letter dus, en dat is 6×10 negende dollars.

Het is erg aantrekkelijk om mijn eigen herinneringen aan deze tijd op te halen. Ik zal dat niet doen – dan zou het echt een afscheidscollege worden. Maar ik wil u toch niet mijn eerste DNA volgorde onthouden (figuur 1, links; (Peters et al. 1984). Bij het zien van deze serie A, G, C en T's zult u denken “nou en, wat betekent dat nu?” Ik moet u eerlijk zeggen dat ik het niet weet, toen niet en nu nog steeds niet. Dan zult u zich afvragen “waar komt die volgorde dan vandaan en waarom heb je de moeite genomen om die volgorde te bepalen”? Waar die volgorde vandaan komt kan ik u uiteraard wel

```
1 atttccctca taggtagggt atatacaaat actacatcta cacaaacaaa tatcctccga
61 aagaaagcgt tatacaaaaac tgagtgaat tggacgagtg tgtgaaacca tagatatttc
121 cctcataggt aggtgatata caaatactac atctacacaa acaaatatcc cccgaaagaa
181 agcgttatac aaatatgact aaaattggaa gagtgtgtga aaccataaat atttccctca
241 taggtagggt atatacaaat actacatcta cacaaacaaa tatcctccga aagaaagcgt
301 tatacaaaaac tnagtgaat tgggcgagtg tgtgaaacca taaatatttc cctcataggt
361 aggtgatata caactactac atctacacaa acatcccccg aaagaatgcy ttatacaaaa
421 ctgagtgaat ttggaagagt gtgtgaaacc ataaatattt ctctattagg taggtgttat
481 acaaaaaata aaaaaaaaaa
```



Figuur 1: (links) De nucleotidevolgorde van het RNA van heat shock locus 2-48B van *Drosophila hydei* (Peters et al. 1984). Dit RNA komt uit de RNP partikels in heat shock locus 2-48B (rechts) en is niet coderend. De functie van dit RNA is onbekend (elektronen microscopische opname door dr. Jan Derksen).

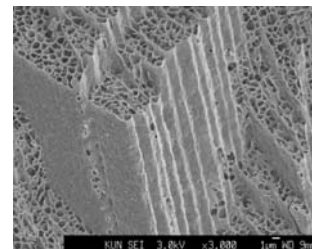
vertellen – uit een fruitvliegje, de top van chromosoom 2 van *Drosophila hydei*. Hier ligt een stukje erfelijke informatie die alleen wordt gebruikt als cellen in stress zijn – ik kom hier later nog op terug. Wij hoopten door de volgorde te kennen iets te leren over de functie hier van. Niet dus. Dit illustreert ook dat wij nog steeds niet genoeg weten om aan de hand van een DNA volgorde een functie te voorspellen. Het is echt niet zo dat wij dat gebeuren van DNA en RNA wel weten en dat dus alles wat wij niet begrijpen de hand van een “intelligent design” verraadt, om het intelligent design argument even simplistisch en zeer kort door de bocht samen te vatten.

De evolutie van de lens

Intelligent design brengt mij bij Darwin en het verhaal wat ik u wil vertellen over het oog, of eigenlijk de lens. Waarom is de evolutie van de lens belangrijk? Dat komt omdat een van de meest aangehaalde zinnen uit het boek van Darwin “On the Origin of Species” is “Om te veronderstellen dat het oog met al zijn onnavolgbare manieren om te focuseren, om meer of minder licht toe te laten en om sferische en chromatische afwijkingen te corrigeren, door natuurlijke selectie zou kunnen zijn ontstaan, lijkt, dat geef ik ruitelijk toe, volslagen absurd.” De anti-evolutionisten zeggen dan: zie je wel, Darwin zelf geloofde er ook niet in. Men haalt dan ook niet de tekst die daarop volgt ook aan. Daar zegt Darwin: “Toen eerst gezegd werd dat de zon stil stond en de aarde draaide vond men dat ook onzin. Als vele vormen tussen een eenvoudig en imperfect oog en een perfect en complex oog aangetoond kunnen worden te bestaan, waarbij ieder tussenvorm nuttig is voor de eigenaar, wat zeker het geval is, dan kun je zeker aannemen dat ook het oog door natuurlijke selectie ontstaan is”. Darwin zegt dus dat het in kleine stapjes best gaat lukken. De vraag is dan of wij die kleine stapjes ook kunnen vinden. Het aardige is dat het eigenlijk helemaal niet zo moeilijk lijkt te zijn om tijdens de evolutie een oog te laten ontstaan: het is tenminste drie keer gebeurd (Gehring 2002; Fernald 2006; Lamb et al. 2007). Wij kennen de camera type ogen die wij zelf hebben maar die ook bij b.v. inktvissen voorkomen. Daarnaast zijn er de facetogen bij insecten. Toch is er wel een probleem, namelijk met de lens. De “vele vormen tussen een eenvoudig en imperfect oog en een perfect en complex oog kunnen aangetoond worden te bestaan” voor het netvlies: de lichtgevoelige cellen in de verschillende soorten zijn uit dezelfde voorouderlijke cellen ontstaan. Van de lens kennen wij echter geen tussenvormen en de lenscellen van de verschillende soorten ogen delen geen voorouder. Het blijft dus de vraag hoe de lens van ons oog eigenlijk ontstaan is.

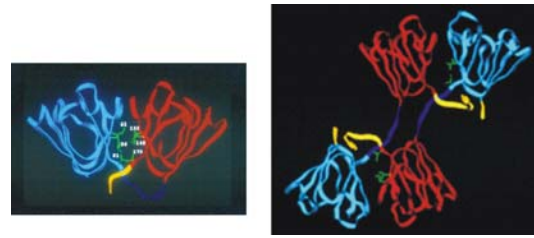
De opbouw van de lens

Ik moet u nu eerst iets over de lens vertellen. De lens is een heel merkwaardig stukje weefsel. Het heeft uitzonderlijk optische eigenschappen. Een vissenslens lijkt net een glazen bolletje, maar als je een lichtbundel door een glazen bol laat vallen dan zie je het licht verstrooid worden; bij een vissenslens is er geen lichtverstrooiing en wordt de lichtbundel keurig op een punt gefocuseerd. De lens mag dan wel op een glazen bol lijken maar net als alle andere weefsels in ons lichaam is ook de lens opgebouwd uit cellen. U kijkt dus op dit moment door cellen heen (figuur 2). De meeste van onze organen zijn niet lichtdoorlatend;

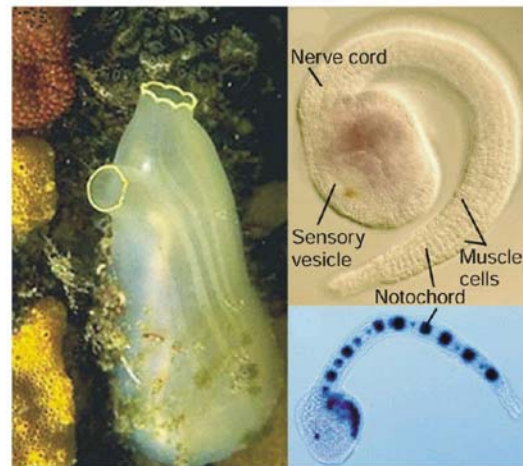


Figuur 2: Cellen in de menselijke lens zoals gezien in de scanning electron microscope (dr. Jan Derksen).

hoe kan het dat de lens dat wel is? Dat heeft te maken met de manier waarop de lens gevormd wordt en de speciale samenstelling van de lens cellen. Als lens cellen rijpen verliezen zij alle grote lichtstrooiende deeltjes, zoals kernen en mitochondria. Een rijpe lenscel heeft dus geen energievoorziening meer en is ook de erfelijke informatie om nieuwe eiwitten te kunnen maken, kwijt. Een andere uitzonderlijke eigenschap van de lenscellen is dat er erg weinig water in zit. Gewone cellen bestaan voor 80% uit water; onze eigen zachte platte lens heeft ongeveer 50% water; de keiharde ronde vislens maar 20%. Weinig water betekent een hele hoge eiwit concentratie. In het geval van de lens zijn dit speciale eiwitten, die crystallines genoemd worden (Bloemendal et al. 2004). Deze crystallines zijn op een speciale manier gevouwen (figuur 3) en dus heel herkenbaar. In de lensen van gewervelde dieren komen deze eiwitten voor; in de lenzen of ogen van de niet-gewervelden niet. De eiwitten in de lenzen van inktvissen of van insecten zijn heel anders gevouwen en het is daarom dat wij concluderen dat de lens van de inktvis of van het insectenoog evolutionair gezien niet verwant is aan onze lens. De lens moet dus opnieuw ontstaan zijn bij de gewervelde dieren. Maar eiwitten kunnen niet uit het niets ontstaan, en je verwacht de voorlopers van deze eiwitten in de naaste verwanten te vinden. En als je die voorlopers kunt vinden kun je misschien ook een idee krijgen welke cellen de voorlopers van onze lens waren. De zoektocht naar die voorlopers bleef echter zonder resultaat totdat de DNA volgorde van een beest met de weinig welluidende naam zakpijp, *Ciona intestinalis*, werd opgehelderd. U ziet misschien niet meteen de verwantschap tussen ons en de volwassen zakpijp, dat is wat beter begrijpelijk als u naar de larve kijkt – dat is net een visje (figuur 4). *Ciona* is een urochordaat en samen met de cephalochordaten, b.v. het lancetvisje, het nauwst verwant aan de gewervelde dieren. *Ciona* heeft een eiwit dat sterk lijkt op onze β - en γ -crystallines: de eiwitvouwing is hetzelfde (figuur 5; Shimeld et al. 2005). Het enige verschil is een of twee domeinen (vergelijk figuur 3 en figuur 5), maar daar doen wij in de evolutie niet moeilijk over. In de *Ciona* larve wordt dit eiwit op twee plaatsen gevonden: in de “palpen”, hiermee hecht de larve aan de ondergrond. Dat is voor ons niet zo interessant. Wat wel interessant is, is dat dit eiwit ook gevonden wordt in de otolith. De otolith is betrokken bij de balans van de larve en is een zuster cel van de ocellus, een lichtgevoelige cel van de larve.



Figuur 3. De vouwing van γ -crystalline (links) en β -crystalline eiwitten (rechts). Gegevens van dr. C. Slingsby (Bax et al. 1990).

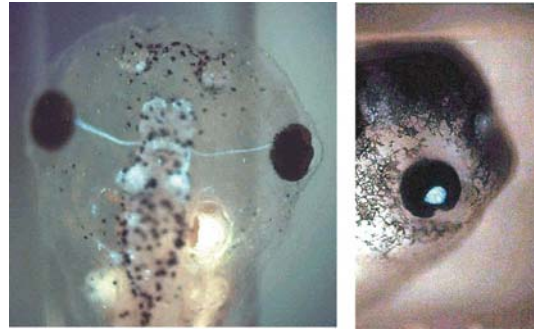


Figuur 4. Zakpijp (*Ciona intestinalis*): volwassen (links) en larve (rechts). Uit Cañestro et al. 2003.



Figuur 5. *Ciona* β/γ -crystalline (Shimeld et al. 2005).

Het zijn dus de cellen waarmee de larve zijn omgeving verkent. Maar heeft dit iets met onze lens te maken? Wij hebben gekeken hoe dit stukje genetische informatie uit de zakpijp in een gewerveld dier wordt herkend. Om het goed te kunnen zien hebben wij er een fluorescerende merker aangehangen. In figuur 6 ziet u dat de merker keurig in de lens van een kikkervisje gemaakt wordt. Het *Ciona* eiwit is dus al voorbestemd als lens eiwit en waarschijnlijk is onze lens verwant aan de cellen die bij *Ciona* de otolith en ocellus vormen. Het eerste stapje waar Darwin op duidde is dus gevonden. Maar van de *Ciona* otolith naar onze lens is het nog een heel eind lopen. Kunnen wij nog meer stappen in de lensevolutie vinden? Een mogelijkheid zou in de prik zijn. De prik is een vertegenwoordiger van de tak van de gewervelde dieren die heel vroeg is afgesplitst. De eerste volgordes van het prik DNA zijn net gepubliceerd. Het blijkt dat de prik al alle β - en γ -crystallines heeft die ook in de andere gewervelde dieren gevonden worden (nog niet gepubliceerde gegevens). De β - en γ -crystallines zoals wij die nu kennen moeten dus in de oer-gewervelde ontstaan zijn. Helaas zijn daar geen vertegenwoordigers meer van te vinden.



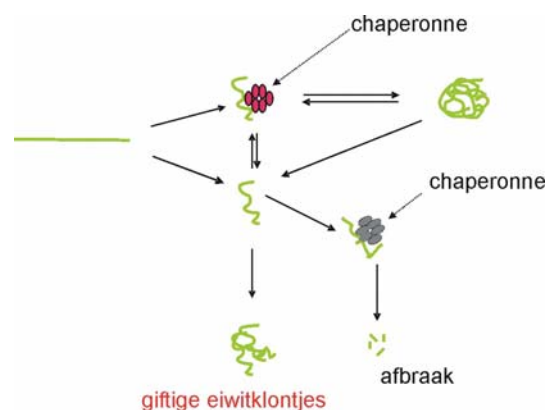
Figuur 6. Herkenning van de *Ciona* erfelijke informatie in *Xenopus laevis*. Foto's gemaakt door dr. Ron Dirks; zie ook Shimeld et al. 2005.

Eiwitvouwing en chaperonnes

Ik heb u verteld dat de lens een bijzonder weefsel is. Wat de lens niet meer kan is eiwitten bij maken. De lens eiwitten moeten dus een leven lang mee. Zo stabiel zijn eiwitten echter niet. In de loop van de tijd gaan eiwitten samenklonteren en de lens wordt dan troebel. Men krijgt staar. Staar is een eiwitvouwingsziekte en eiwitvouwingsziektes zijn typische ouderdomsziektes. Dit brengt mij op het probleem van eiwitvouwing, eiwitvouwingsziektes en veroudering.

Het probleem van de eiwitvouwing

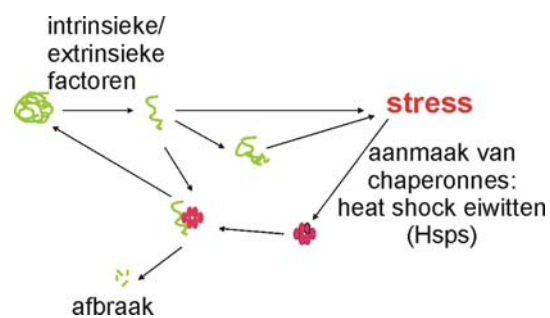
Eiwitten zijn de werkende moleculen in onze cellen. Zij worden gemaakt als lineaire ketens. Daarna moeten de eiwitten vouwen tot zij de goede driedimensionale structuur hebben en vaak moeten zij ook nog een complex met andere eiwitten vormen. Om een aantal redenen waarop ik hier niet verder in zal gaan is het vouwen van eiwitten helemaal niet eenvoudig. Als zij geen hulp krijgen bij het vouwen dan gaan zij samenklonteren en vormen dan giftige eiwitklontjes (Frydman 2001; Dobson 2004; Young et al. 2004). De hulp bij vouwing krijgen eiwitten van andere eiwitten, de chaperonnes. Chaperonnes herkennen niet goed gevouwen eiwitten en helpen deze eiwitten met vouwen (figuur 7). Ook al gevouwen eiwitten kunnen weer ontvouwen. Chaperonnes zorgen er ook voor dat slecht gevouwen of ontvou-



Figuur 7. Chaperonnes zijn nodig voor eiwitvouwing en eiwitafbraak.

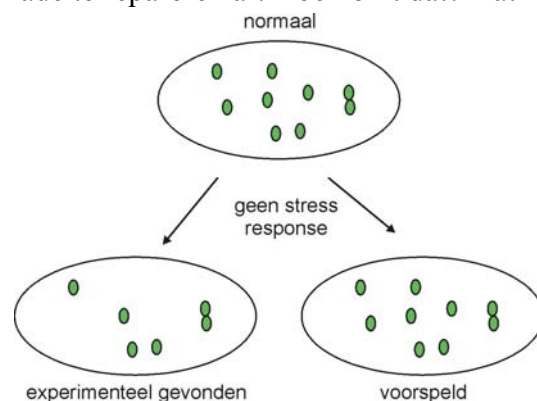
wen eiwitten wordt afgebroken. Chaperonnes zijn dus het gereedschap van de cel: ze zijn nodig om dingen te maken, om dingen te repareren maar ook om dingen uit elkaar te schroeven zodat ze weggegooid kunnen worden. In een gereedschapskist zitten verschillende soorten gereedschap; zo zijn er ook verschillende soorten chaperonnes. Er zijn chaperonnes die daadwerkelijk eiwitten helpen te vouwen; er zijn chaperonnes die er voor zorgen dat de eiwitten die gevouwen moeten worden naar de vouwers gebracht worden; er zijn eiwitten die ontvouwen eiwitten binden maar niet kunnen hervouwen en er zijn eiwitten die de activiteit van de vouwers controleren. In onze cellen is dan ook een heel netwerk van verschillende chaperonne eiwitten te vinden. Soms is dit niet genoeg. Cellen kunnen in minder gunstige omstandigheden terecht komen: u krijgt bijvoorbeeld koorts.

Bij hogere temperatuur ontvouwen eiwitten – iets dat iedereen die ooit een ei gekookt heeft uit eigen ervaring weet. Ook straling of blootstelling aan zware metalen veroorzaakt eiwit ontvouwing. De chaperonne capaciteit van de cel is dan onvoldoende om al deze ontvouwen eiwitten weer te hervouwen of te zorgen dat de eiwitten worden afgebroken. Dit veroorzaakt stress in de cel. Als antwoord daarop gaat de cel chaperonnes bij maken (Nollen and Morimoto 2002). Wij noemen dat de heat shock response. De extra chaperonnes die gemaakt worden heten dan ook de heat shock eiwitten. Deze heat shock eiwitten helpen bij het hervouwen of opruimen van de ontvouwen eiwitten (figuur 8). Hierdoor



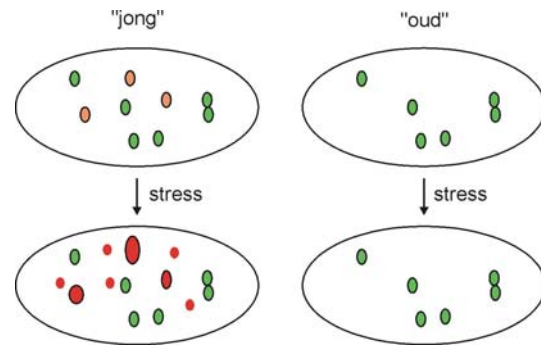
Figuur 8. De heat shock response.

kan de schade aangebracht door hitte of door straling enz. gerepareerd worden en kunnen de cellen overleven. De heat shock response en de heat shock eiwitten staan centraal in mijn verdere verhaal, dus even voor alle duidelijkheid: er is een subgroep van chaperonnes die wij de heat shock eiwitten noemen. Deze eiwitten zijn eerst ontdekt in cellen die een hitte schok hadden gekregen, vandaar de naam. Bij de heat shock eiwitten zijn vouwers, eiwitten die eiwitten die gevouwen moeten worden bij de vouwers afleveren en eiwitten die ontvouwen eiwitten opslaan (Vos et al. 2008). De heat shock eiwitten zorgen voor extra chaperonne capaciteit in de cel tijdens stress en daardoor wordt voorkomen dat stress blijvende schade aan de cel veroorzaakt. Dat klinkt allemaal heel mooi, maar als u even om zich heen kijkt zult u zich gaan afvragen of dat nu helemaal waar is: wij worden ouder. Tijdens het ouder worden neemt de schade toe en neemt het vermogen om de schade te repareren af. Hoe komt dat? Dat komt ondermeer omdat tijdens het ouder worden ons vermogen om op stress te reageren met het aanmaken van extra heat shock eiwitten, extra chaperonnes dus, afneemt. Onder normale omstandigheden heb je in jonge cellen de gewone chaperonnes en na stress de heat shock eiwitten die je bij kunt maken. Je zou dan voorspellen dat in cellen van oudere mensen altijd tenminste de gewone chaperonnes aanwezig zijn. Daar zou je een heel eind mee moeten komen, beetje gezond leven, niet roken en stress vermijden.



Figuur 9. Als de stress schakelaar wordt uitgezet verdwijnen ook chaperonnes uit niet-gestreste cellen (data dr. Ron Dirks).

Maar is dat wel zo? Om te kijken of dat waar was, hebben wij de schakelaar die nodig is om de extra heat shock eiwitten te kunnen maken, uitgezet en gekeken wat er gebeurde. Het blijkt dat dan ook een aantal van de normale chaperonnes verdwenen zijn (figuur 9). Dat betekent dat sommige van de normale chaperonnes, de oranje bolletjes in figuur 10, ook onder controle van de stress schakelaar staan en dus ook heat shock eiwitten zijn. Bij stress worden er daar wat meer van gemaakt en er worden ook wat extra eiwitten gemaakt. Wat betekent dit nu voor de veroudering? De cellen van jonge mensen hebben veel chaperonnes en als die cellen onder stress komen worden er veel chaperonnes bij gemaakt (figuur 10, "jong"). Als je oud wordt, dan gaat de stress schakelaar uit en er zijn nu minder chaperonnes in cellen in de normale toestand en tijdens stress kunnen geen chaperonnes worden bijgemaakt (figuur 10, "oud").



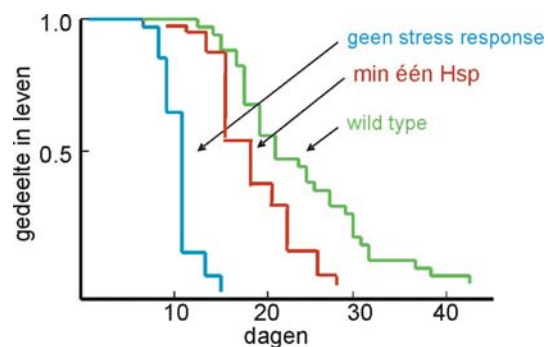
Figuur 10. Het voorspelde heat shock eiwit patroon in "jonge" en "oude" cellen voor en na stress.

Hoe erg is dat? Wij hebben een groot chaperonne eiwit netwerk in de cel, kunnen wij daar dan niet een paar van missen? Dat is ondermeer uitgezocht in nematodes, rondwormen (Hsu et al. 2003). Normaal leven die beestjes zo'n 25 tot 30 dagen – de groene lijn in figuur 11. Als er een heat shock eiwit wordt weggehaald – de bruine lijn, dan verkort dat de levensduur tot zo'n 20 dagen. Als de schakelaar voor de hele stress response wordt uitgezet dan leven zij nog maar 10 dagen - de blauwe lijn. Deze experimenten geven aan dat ook een enkel chaperonne eiwit van belang is. Het verdwijnen van chaperonnes tijdens de veroudering heeft dus wel degelijk vervelende gevolgen: eiwitten die gaan ontvouwen worden niet meer hervouwen of opgeruimd en er kunnen nu eiwit klonten, eiwitstapeling, ontstaan. Dat is de oorzaak van veel ouderdomsziektes zoals staar, Alzheimer's en Parkinson's, maar ook van chronische ontstekingsziektes zoals reuma. Kunnen wij daar

wat aan doen? Kunnen wij bijvoorbeeld zorgen dat het hele chaperonne netwerk weer hersteld wordt? Nog afgezien van het feit dat dat waarschijnlijk helemaal niet zo makkelijk is omdat wij niet weten waarom de aanmaak van heat shock eiwitten tijdens de veroudering terugloopt, blijkt uit de experimenten van de groep van Susan Lindquist (Dai et al. 2007), waar ik verder niet op in wil gaan, dat dat waarschijnlijk geen goed plan is. Te veel repareren is ook niet goed. Zo nu en dan moet je ook iets durven weggooien. Misschien een enkel heat shock eiwit dan, zou dat helpen?

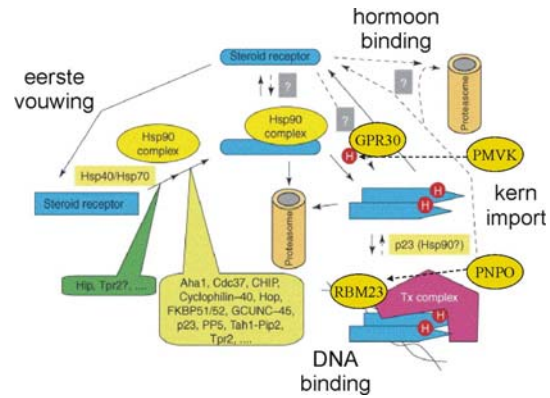
Om die vraag te beantwoorden wil ik u de

uitkomst van experimenten van Ron Dirks vertellen (nog niet gepubliceerde gegevens). Ik heb u al eerder verteld dat uit zijn experiment bleek dat er chaperonnes verdwijnen uit de cel als de stress response uitgezet wordt (figuur 9). Ron zag dat een aantal van die chaperonnes op de een of andere manier betrokken is bij de gevoeligheid van de cel voor steroïde hormoon. Voor dergelijke hormonen zijn er eiwit senso-



Figuur 11. Rondwormen (*Caenorhabditis elegans*) leven korter als een of meerdere heat shock eiwitten niet gemaakt kunnen worden. Gegevens van Hsu et al. 2003.

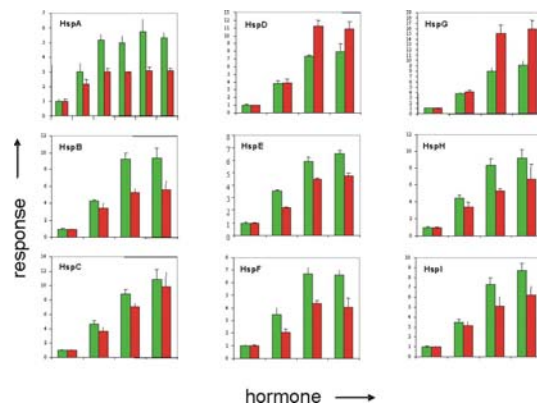
ren in de cel en ook die sensoren moet goed gevouwen op de juiste plaats in de cel terecht komen. Dat is een ingewikkeld proces waarbij nogal wat chaperonnes betrokken zijn (figuur 12). Inderdaad blijken cellen zonder de stress response veel minder gevoelig te zijn voor een steroïde hormoon dan gewone cellen. Bij gewone cellen neemt de reactie toe als je meer hormoon toevoegt; bij de cellen waarin de stress response is uitgezet niet (zie ook figuur 13). Ron heeft ook gekeken of je door individuele chaperonnes in de cel terug te brengen de hormoon gevoeligheid kon herstellen. Hij heeft negen verschillende heat shock eiwitten geprobeerd. Twee daarvan herstellen inderdaad de reactie op het hormoon; de cellen worden zelfs gevoeliger (rode balken hoger dan de groene balken in figuur 13). Waar grijpen die heat shock eiwitten nu aan? Als wij die terug zoeken in het schema van de manier waarop de steroïde hormoon sensoren gevouwen worden, dan zijn deze eiwitten helemaal aan het begin nodig, bij de eerste



Figuur 12. De rol van chaperonnes bij het vouwen van de steroïde hormoon sensoren. De sensoren worden aangegeven door de blauwe balken, de chaperonnes in geel en het hormoon in rood. Aangepast van Picard (2006), met dank aan dr. Ron Dirks.

Wat ook interessant is, is om te kijken wat voor soort chaperonnes dit nu zijn. Ik heb u verteld dat wij verschillende soorten chaperonnes hebben in onze cellen: de vouwers, de eiwitten die eiwitten naar de vouwers brengen, en eiwitten die eiwitten die gevouwen moeten worden tijdelijk opslaan. Tot welke klasse behoren nu de eiwitten die Ron in zijn experimenten gevonden heeft? Wij hadden gedacht dat als je de stress schakelaar uitzet, dat de cel een gebrek aan vouwers zou krijgen, maar dat is niet zo – de cel heeft een gebrek aan chaperonnes die andere eiwitten naar de vouwers toebrengen. Het interessante is dat ook de groep van Harrie Kampinga, waarmee wij samenwerken, in hun zoektocht naar eiwitten die eiwitklontering kunnen tegengaan ook juist op dat soort chaperonnes is gestoten.

Individuele heat shock chaperonne eiwitten kunnen dus wel degelijk helpen. Maar niet alle heat shock chaperonne eiwitten doen dat. En dat roept natuurlijk een hele boel vragen op, zoals wat doen die verschillende chaperonne eiwitten eigenlijk in de cel en waarom is het ene chaperonne eiwit het andere niet? Wat is eigenlijk beperkend voor het schade herstel? Er zijn meer stress systemen in onze cel. Deze reageren op DNA schade, op aminozuur gebrek, op schade door zuurstof en op problemen met het uitscheiden van eiwitten. Hoe werken die systemen samen? Ook in ons immuunsysteem spelen heat shock eiwitten een rol. Hoe werkt dat? En ook heel belangrijk: wat wij in cellen en in model systemen zien, gebeurt dat ook in het hele lichaam? Dat zijn



Figuur 13. Het effect van individuele chaperonnes op de steroïde hormoon gevoeligheid van cellen waarin de heat shock response is uitgeschakeld. De groene balken geven de response aan in cellen zonder de heat shock response, de rode balken die in cellen waarin een enkel heat shock eiwit is teruggebracht. Gegevens van dr. Ron Dirks (nog niet gepubliceerd).

vragen die wij in de komende jaren samen met Ineke Braakman, Harrie Kampinga, Willem van Eden en Ruurd van der Zee zullen proberen te beantwoorden met hopelijk in de niet al te verre toekomst de toepassing van dit onderzoek dat wij inderdaad door de aanmaak van bepaalde chaperonne eiwitten te sturen eiwitstapeling kunnen verminderen en daardoor mogelijk het ziekteproces kunnen beïnvloeden.

Onderwijs

Het is gebruikelijk om ook iets over onderwijs te zeggen. Ik moet eerlijk bekennen dat ik geen onderwijsprofessional ben: ik heb geen BKO of UKO. Om alle misverstanden te voorkomen: ik vind onderwijs wel belangrijk. Onderwijs is vooral zeer leerzaam voor de docent en ik ben dan ook een groot voorstander van de koppeling tussen onderwijs en onderzoek. Een algemene visie op het universitair onderwijs ga ik u niet geven – dat verzandt vaak in algemeenheden zoals “het aanleren van een academische houding”; ik heb wel een visie op waar het onderwijs in de Moleculaire Biologie over zou moeten gaan. Dit geeft mij meteen de gelegenheid om Watson en Crick, de ontdekkers van de DNA structuur, te noemen. Je kunt geen lezing over de moleculaire biologie houden zonder dat te doen. Watson is het bekendst; Crick lijkt een beetje in het “en-Crick” te verdwijnen. Crick is echter veel meer dan Watson een van grondleggers van de moleculaire biologie geweest. In zijn autobiografie “What mad pursuit” geeft hij zijn visie op het verschil tussen natuurkunde en biologie. Crick zelf was een natuurkundige dus hij kon het weten. Hij merkt op: “De bioloog moet voortdurend voor ogen houden dat wat zij zien niet ontworpen maar geëvolueerd is. Natuurkunde is anders omdat de resultaten daarvan uitgedrukt kunnen worden in diepzinnige en vaak onverwachte algemene wetten. Er is echt niets in de biologie dat daarmee overeenkomt... Wat in de biologie gevonden wordt zijn mechanismen, mechanismen gebouwd met chemische componenten en die vaak bijgesteld worden door andere latere mechanismen die aan de eerdere zijn toegevoegd. Occam’s scheermes – het idee dat de eenvoudigste verklaring meestal de juiste is – is bruikbaar in de natuurkunde maar heel gevaarlijk in de biologie”. Wat ik probeer te doen is de studenten in mechanismen te laten denken, in de mechanismen opgebouwd met scheikundige moleculen die samen het wonder van het leven vormen. Het is en blijft een fascinerende vraag hoe dat werkt en ik ben dan ook dankbaar dat ik de gelegenheid heb gekregen om nog een aantal jaren binnen de moleculaire biologie actief te kunnen blijven.

Dankwoord

Allereerst wil ik het College van Bestuur bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen. Dit is geen plichtmatig bedankje. Ik heb het voorrecht om de collegeleden persoonlijk te kennen en zij zullen weten dat deze dank ook echt gemeend is. Bij mijn dank aan het college wil ik ook graag de twee oud-CvB leden Kees Blom en Jeroen Winkels betrekken. Zij zijn medeverantwoordelijk voor het beleid dat tot mijn benoeming geleid heeft. Tenslotte wil ik ook het oud-CvB lid Jan Peters noemen. Ten tweede wil ik het bestuur van de faculteit Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica, en met name de decaan, Jan Kuijpers, bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen. Ook dit is geen plichtmatig bedankje. Diegenen die mijn, laat ik maar zeggen, merkwaardige carrière binnen de bètafaculteit kennen, zullen begrijpen dat ik blij verrast ben dat de faculteit mij dit vertrouwen schenkt. Ook dank aan Mike Jetten, die zich heeft ingezet om deze benoeming werkelijkheid te laten worden. Tenslotte

dank ook aan Sjoerd Wendelaar Bonga, de vorige decaan, die mij door een moeilijke periode heen heeft geholpen.

Een oratie is meestal het einde van het begin; bij mij markeert het meer het begin van het einde. In mijn meer dan dertig jaar bij deze universiteit zijn er heel veel mensen aan wie ik veel te danken heb. Om te beginnen de huidige leden van mijn groep. Siebe van Genesen en ik hebben uitgerekend dat wij al 17 jaar samenwerken en doen dat nog altijd met veel plezier. Ook Ron Dirks en ik hebben al een lange voorgeschiedenis, beginnend als student en vervolgens, met enige onderbrekingen als post-doc. Ik vind het dan ook erg jammer dat hij de groep gaat verlaten. Verder Lonneke Heldens en, net binnen, Sanne Hensen.

Mijn onderzoekstraining begon met Bernard Davis, mijn promotor. Hij heeft mij geleerd om kritisch te zijn en eerst te vragen waarom een experiment of een resultaat niet goed is. Het is een houding waarmee je niet altijd populair wordt maar die wel essentieel is in de experimentele wetenschap. Verder heb ik veel te danken aan mijn labmaatjes van de afdelingen Genetica, Moleculaire Biologie en Biochemie. Ik ga u niet alle namen voorlezen, ik wil er maar een paar speciaal noemen.

De afdeling Genetica: Hans Berendes, helaas veel te vroeg overleden. Uit de Genetica tijd dateert mijn belangstelling voor het heat shock systeem.

Van de Moleculaire Biologen wil ik vooral John Schoenmakers en Ruud Konings noemen, met wie ik jaren lang prettig heb mogen samenwerken. Ook zij zijn helaas veel te vroeg overleden. Het lens werk is op de afdeling Moleculaire Biologie begonnen.

En dan de afdeling Biochemie, nu Biomoleculaire Chemie. Hans Bloemendal, Peter Bloemers, Wilfried de Jong, Walther van Venrooij en ik gaan jaren terug. Eerst als goede burens, later, na mijn overstap naar Biochemie, als directe collega's. Aan Wilfried en Peter heb ik heel veel te danken – zij zijn jaren lang mijn steun geweest. De oud leden van mijn groep: Laura Marín Vinader, Linda Doerwald en Carla Onnekink wil ik speciaal noemen, verder natuurlijk Ger Pruijn en Wilbert Boelens met wie ik nog een aantal jaren hoop te kunnen samenwerken. En tenslotte ook dank aan Els van Genne, degene die ons op het rechte pad houdt.

Onderzoek doe je niet alleen. Het werk dat ik u hier gepresenteerd heb was alleen maar mogelijk door de samenwerking met vooral Christine Slingby (Birkbeck College, London, UK) en Wilfried de Jong, een samenwerking die jarenlang ruimhartig door de EU ondersteund is. Het chaperonne werk komt voort uit de enorm inspirerende samenwerking met Ineke Braakman (UU), Harrie Kampinga (RUG), Willem van Eden en Ruurd van der Zee (UU) binnen het IOP Genomics project "Helping Health" (Gezonder oud). Gelukkig heeft Senter ons vier extra jaren gegeven – samen worden wij gezonder oud. Jack Leunissen en Harm Nijveen (WUR) staan altijd klaar om te helpen met de bioinformatica; zonder de steun van Gerard Martens (RU) was het Xenopus werk niet mogelijk geweest. Tenslotte heb ik hele goede herinneringen aan de samenwerking met Dirk Ruiten, Rob de Waal en William Leenders (pathologie UMCN). Het was iets heel anders maar wel heel leuk en heel leerzaam.

Ook onderwijs doe je niet alleen. Maurice Martens heeft jarenlang gezorgd voor het reilen en zeilen van de Biologie; en zonder de inspanningen van de leden van het Onderwijsbureau Biowetenschappen kan het onderwijs überhaupt niet gegeven worden. Ook mijn dank aan de studenten. Zoals ik al gezegd heb: onderwijs geven is erg leerzaam en ik heb waarschijnlijk meer van de studenten geleerd dan zij van mij.

En nu even iets heel anders. Veel mensen hebben tegen mij gezegd dat ik nu eindelijk de gelegenheid kreeg om eens duidelijk mijn mening over de gang van zaken binnen de universiteit te geven. Ik ga dat niet doen. Als lid van de ondernemingsraad krijg ik

daartoe meer dan genoeg de gelegenheid. De medezeggenschap wordt niet altijd helemaal voor vol aangezien: “da’s toch niets voor een serieuze wetenschapper” zeggen sommigen. Ik kan alleen maar zeggen dat ik er ontzettend veel van geleerd heb en ik kan het dan ook iedereen aanraden. Je krijgt de gelegenheid om eens over de schutting van je eigen faculteit heen te kijken, te kijken hoe het elders in de universiteit werkt en te ontdekken dat er in andere faculteiten ook hele aardige en interessante mensen te vinden zijn. Mijn dank dus aan Joop, Pepijn en Marian; aan mijn (ex-)collega OR leden en aan de (ex-)leden van de Universitaire Studentenraad en ook aan de beleidsmedewerkers, die de medezeggenschap omringen.

Tenslotte, last but not least, dank aan mijn collegae, mijn familie en mijn vrienden.

Referenties

- Bax, B., R. Lapatto, V. Nalini, H. Driessen, P.F. Lindley, D. Mahadevan, T.L. Blundell, and C. Slingsby. 1990. X-ray analysis of β B2-crystallin and evolution of oligomeric lens proteins. *Nature* **347**: 776-780.
- Berg, P., D. Baltimore, H. Boyer, S. Cohen, R. Davis, D. Hogness, D. Nathans, R. Roblin, J. Watson, S. Weissman, and N. Zinder. 1974. Potential biohazards of recombinant DNA molecules. *Science* **185**: 303.
- Bloemendal, H., W. de Jong, R. Jaenicke, N.H. Lubsen, C. Slingsby, and A. Tardieu. 2004. Ageing and vision: structure, stability and function of lens crystallins. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **86**: 407-485.
- Cañestro, C., S. Bassham, and J. Postlethwait. 2003. Seeing chordate evolution through the *Ciona* genome sequence. *Genome Biol.* **4**: 208.
- Dai, C., L. Whitesell, A.B. Rogers, and S. Lindquist. 2007. Heat Shock Factor 1 is a powerful multifaceted modifier of carcinogenesis. *Cell* **130**: 1005-1018.
- Dobson, C.M. 2004. Principles of protein folding, misfolding and aggregation. **15**: 3-16.
- Fernald, R.D. 2006. Casting a Genetic Light on the Evolution of Eyes. *Science* **313**: 1914-1918.
- Frydman, J. 2001. Folding of newly translated proteins in vivo: the role of molecular chaperones. *Ann. Rev. Biochem.* **70**: 603-647.
- Gehring, W. 2002. The genetic control of eye development and its implications for the evolution of the various eye-types. *Int. J. Dev. Biol.* **46**: 65-73.
- Hsu, A.-L., C.T. Murphy, and C. Kenyon. 2003. Regulation of Aging and Age-Related Disease by DAF-16 and Heat-Shock Factor. *Science* **300**: 1142-1145.
- Jackson, D., R. Symons, and P. Berg. 1972. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*: **69**: 2904-2909.
- Lamb, T.D., S.P. Collin, and E.N. Pugh. 2007. Evolution of the vertebrate eye: opsins, photoreceptors, retina and eye cup. *Nature Rev. Neurosci.* **8**: 960-976.
- Nollen, E.A.A. and R.I. Morimoto. 2002. Chaperoning signaling pathways: molecular chaperones as stress-sensing 'heat shock' proteins. *J. Cell Sci.* **115**: 2809-2816.
- Peters, F., N. Lubsen, U. Walldorf, R. Moormann, and B. Hovemann. 1984. The unusual structure of heat shock locus 2-48B in *Drosophila hydei*. *Mol. Gen. Genet.* **197**: 392-398.
- Picard, D. 2006. Chaperoning steroid hormone action. *Trends Endocr. Metab.* **17**: 229-235.

- Shimeld, S.M., A.G. Purkiss, R.P.H. Dirks, O.A. Bateman, C. Slingsby, and N.H. Lubsen. 2005. Urochordate $\beta\gamma$ -crystallin and the evolutionary origin of the vertebrate eye lens. *Current Biology* **15**: 1684-1689.
- Vos, M.J., J. Hageman, S. Carra, and H.H. Kampinga. 2008. Structural and functional diversities between members of the human HSPB, HSPH, HSPA, and DNAJ chaperone families. *Biochemistry* **47**: 7001-7011.
- Young, J.C., V.R. Agashe, K. Siegers, and F.U. Hartl. 2004. Pathways of chaperone-mediated protein folding in the cytosol. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* **5**: 781-791.