

## De eiwitingenieur

**Citation for published version (APA):**

Merkx, M. (2016). *De eiwitingenieur*. Technische Universiteit Eindhoven.

**Document status and date:**

Gepubliceerd: 01/04/2016

**Document Version:**

Uitgevers PDF, ook bekend als Version of Record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

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

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

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.tue.nl/taverne](http://www.tue.nl/taverne)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[openaccess@tue.nl](mailto:openaccess@tue.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Intreerede  
prof.dr. Maarten Merkx  
1 april 2016

A close-up portrait of a man with short dark hair and a slight smile, wearing a dark suit jacket over a light blue collared shirt. The background is a solid light blue. A thin red diagonal line runs from the top left towards the bottom left, passing behind the man's head.

/ Faculteit Biomedische Technologie

**TU** **e** Technische Universiteit  
Eindhoven  
University of Technology

# De eiwitingenieur

Where innovation starts

**Intreerede prof.dr. Maarten Merkx**

---

# **De eiwitingenieur**

**Uitgesproken op 1 april 2016  
aan de Technische Universiteit Eindhoven**

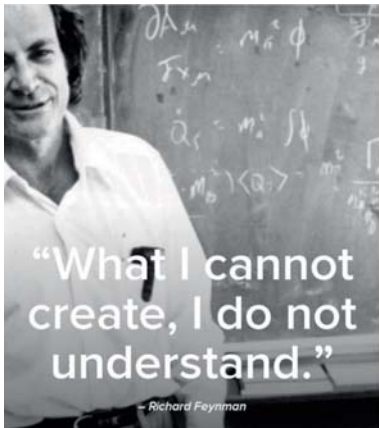


# Wonderlijke eiwitten

Wetenschap begint met verwondering. Een van mijn drijfveren om na de middelbare school scheikunde te gaan studeren, was de wens om te begrijpen hoe het leven op moleculair niveau werkt. Hoe kan het dat licht, wat op de middelbare school vooral als een golfverschijnsel wordt behandeld, een interactie aangaat met moleculen, zodat wij de wereld om ons heen kunnen waarnemen? Ik herinner mij nog het Aha-moment toen professor Nolte bij het eerstejaars college organische chemie het molecuul 11-cis retinal introduceerde, en uitlegde hoe foto-isomerisatie van cis naar trans resulteert in een structuurverandering van het eiwit rhodopsine. Na dit korte moment van inzicht kwamen natuurlijk al snel weer de volgende vragen. Hoe zat dat dan met die eiwitten? Hoe is het mogelijk dat tien fotonen voldoende zijn om een elektrisch signaal naar de hersenen te sturen? Te weten dat deze processen, terwijl u naar mijn mooie nieuwe toga kijkt, voortdurend plaatsvinden, is ongelooflijk en om gek van te worden. De biochemieboeken zijn gevuld met duizenden andere voorbeelden van de meest wonderlijke processen, of het nu gaat over de ribosomen, de complexe moleculaire machines in de cel, die als een lopende band nieuwe eiwitten maken of de enzymen die met een snelheid van 500 basen per seconde nieuw DNA maken en maar één keer in de miljard keer een foutje maken. Hoe meer we weten over de moleculaire processen in de cel, hoe groter de verwondering.

In het eerste gedeelte van mijn loopbaan, als student in Nijmegen, als AIO in Amsterdam en als post-doc op MIT, heb ik mij vooral beziggehouden met de vraag *hoe* eiwitten werken. Dit was een goede training in het stellen van de juiste vragen en het bedenken van experimenten om een hypothese te kunnen toetsen. De ervaring in Amerika liet me daarbij zien hoe vruchtbaar het kan zijn om grenzen tussen vakgebieden te overstijgen. Het tweede gedeelte van mijn loopbaan begon toen ik eind 2001 met Jeanine weer terug naar Nederland kwam om in Eindhoven nieuw onderzoek te starten op het gebied van *protein engineering*. Terwijl ik me tot dusver had beziggehouden met de vraag hoe bepaalde metallo-enzymen werken, werd nu van mij verwacht dat ik nieuwe eiwitten zou gaan maken. Die stap lijkt misschien niet groot, maar het is een fundamenteel andere manier om je kennis te testen. Om Richard Feynman te citeren: “What I cannot create, I do not understand.”, later door B. de Bouwer krachtig samengevat als: “Kunnen

wij het maken?” (Figuur 1). Ik heb deze stap, die niet toevallig ook gepaard ging met de overgang naar een technische universiteit, als zeer bevredigend ervaren. Allereerst is het motiverend om eiwitten te ontwikkelen die een concrete toepassing hebben, in ons geval vaak als sensor om meer te weten te komen over de moleculaire oorsprong van ziektes in de cel, of voor diagnostische toepassingen. Daarnaast wordt voor het maken van nieuwe eiwitten, behalve op analytische kwaliteiten, ook een beroep gedaan op creativiteit.



Figuur 1

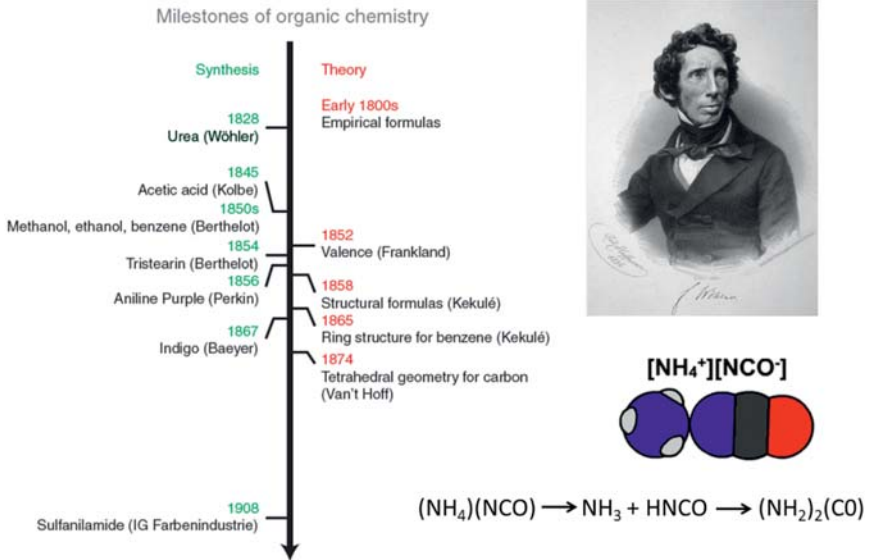
“Kunnen wij het maken?”

B. de Bouwer



In deze rede probeer ik uit te leggen waarom het rationeel ontwerpen van geheel nieuwe eiwitten *from scratch* (ofwel *de-novo*) ondanks alle technologische ontwikkelingen nog steeds niet goed mogelijk is, om u vervolgens te laten zien hoe we desondanks toch nieuwe eiwitten met allerlei nieuwe functies kunnen ontwikkelen. Aan de hand van ons eigen onderzoek en dat van anderen laat ik zien hoe daarbij een ingenieursaanpak, waarbij we eiwitten opbouwen uit functionele modules die onderling uitwisselbaar zijn, heel vruchtbaar is, met name voor eiwitten die complexere functies uitvoeren. Deze aanpak past binnen een ontwikkeling binnen de biologie en biochemie van een beschrijvende wetenschap naar een wetenschap waarin synthese, het creëren van nieuwe biologische systemen, een steeds belangrijkere rol inneemt.

# Synthetisch leven



Figuur 2

De synthese van ureum door Wöhler betekent de geboorte van de organische chemie [2].

Om de huidige stand van zaken in de moleculaire levenswetenschappen beter te kunnen plaatsen, is het nuttig om eerst terug te gaan in de geschiedenis. Soms nog belangrijker dan een wetenschappelijke ontdekking zelf, is de mentale barrière die daarbij geslecht wordt. Een klassiek voorbeeld is de ontdekking van de synthese van ureum door Wöhler in 1828 (Figuur 2)[1]. Deze ontdekking ging in tegen het vitalisme dat er vanuit ging dat in het lichaam geproduceerde stoffen – organische moleculen – alleen zijn te produceren met behulp van ‘levenskrachten’. Wöhler liet zien dat dat niet zo is en dat de organische verbinding ureum kan worden gesynthetiseerd uit twee anorganische moleculen. Zijn ontdekking wordt beschouwd als de geboorte van de organische chemie [2]. De opkomst van de organische synthese in de negentiende eeuw is van fundamentele betekenis gebleken voor de ontwikkeling van de chemie, zowel wat betreft het maatschappelijke nut (medicijnen, kunststoffen, voedingsmiddelen) als voor het moleculaire begrip. De fundamentele inzichten in de chemie en de toepassing

van de kwantummechanica voor de beschrijving van moleculaire bindingen gingen hand in hand met de ontwikkeling van synthetische methodes en katalytische processen in de industrie. De chemie heeft daarmee lange tijd een unieke positie ingenomen als de enige natuurwetenschap waarin synthese een centrale rol speelt in het vergaren van nieuwe wetenschappelijke kennis.



Figuur 3

Links: James Watson en Francis Crick bij hun model van de DNA dubbel helix.

Rechts: John Kendrew bij een model van het eiwit myoglobine.

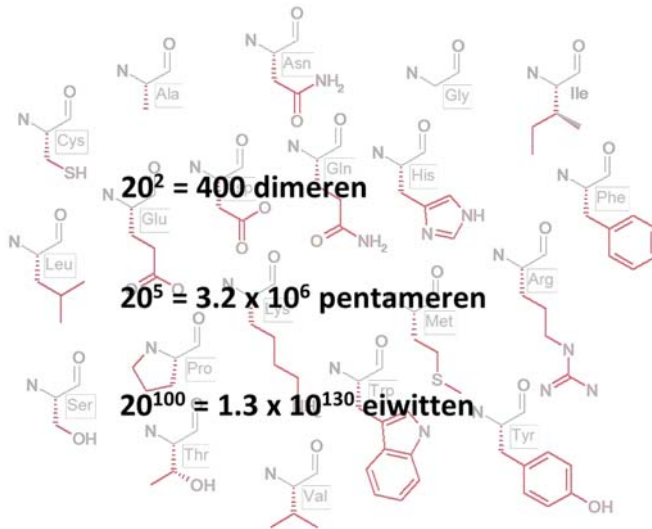
Een van de belangrijkste bijdragen van de chemie is het ophelderen van de moleculaire basis van het leven. Bijna gelijktijdig werden in de jaren 50 van de vorige eeuw de eerste atomaire structuren van DNA [3] en van een eiwit opgehelderd [4] (Figuur 3). De DNA dubbele helix is iconisch geworden, omdat uit deze structuur meteen duidelijk werd hoe genetische informatie wordt opgeslagen en gekopieerd. De structuur van het eiwit myoglobine, opgehelderd door Kendrew in 1958, was in zekere zin een teleurstelling, omdat er niet onmiddellijk uit volgde wat de regels zijn die de vouwing van eiwitten bepalen en hoe deze structuur de functie bepaalt. De opheldering van de DNA dubbel helix-structuur en de daaropvolgende bestudering en isolatie van enzymen die betrokken zijn bij het kopiëren, knippen en plakken van DNA, resulteerden in de jaren 70 tot de geboorte van de recombinant DNA-technologie en de moleculaire biologie. Het betekende dat voor het eerst DNA, en daarmee de door dit DNA gecodeerde eiwitten konden worden veranderd, en DNA van het ene organisme in een ander organisme kon worden overgebracht. Een van de eerste toepassingen was de productie van menselijke insuline in bacteriën, waardoor de isolatie van insuline uit slachtafval niet langer nodig was. De technische mogelijkheid om mutaties aan te brengen in bestaande



eiwitten en zelfs hele nieuwe eiwitten te maken, betekende ook de geboorte van het vakgebied van de *protein engineering*, waarover dadelijk meer.

Sinds 2001 kennen we de sequentie van alle menselijke genen. Hierbij was in eerste instantie sprake van groot optimisme, omdat werd verwacht dat de oorzaak van allerlei ziektes snel zou kunnen worden achterhaald en op basis van die kennis mensen konden worden genezen. Dat laatste is maar in beperkte mate gebeurd, maar wat het wel in gang heeft gezet, is een enorme technologische vooruitgang. Waar het ophelderen van het eerste humane genoom destijds drie miljard dollar kostte, is dit nu minder dan 1000 dollar. Eenzelfde, op dit moment nog wat minder spectaculaire trend, zien we in de kosten van het maken van synthetisch DNA, waardoor het nu al mogelijk is het complete genoom van een bacterie synthetisch te maken en volledig te herontwerpen. Op dit moment wordt het wetenschappelijke nieuws gedomineerd door de zogenaamde CRISPR-Cas-technologie, waarmee het veel gemakkelijker is geworden om stukken DNA toe te voegen en te veranderen in bestaande cellen. Het zijn allemaal nieuwe stappen waarmee de grens tussen wat we als natuurlijk beschouwen en wat als synthetisch, steeds verder vervaagt en verschuift.

# Nieuwe eiwitten ontwerpen is bijna onmogelijk

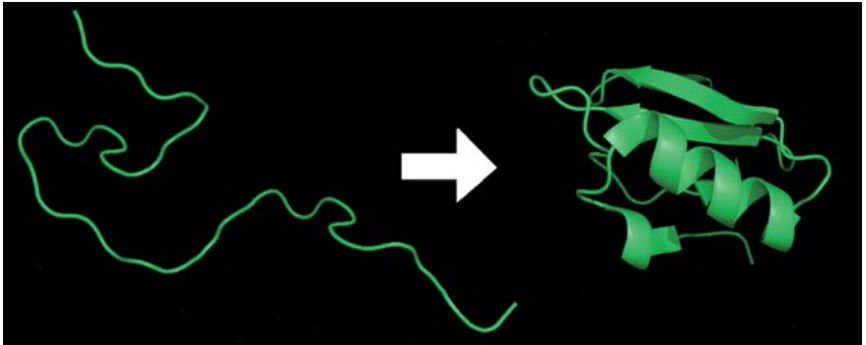


Figuur 4

Het aantal mogelijke eiwitten van 100 aminozuren is erg groot.

Het zal u misschien verbazen, maar we zijn nog steeds niet in staat zijn om nieuwe eiwitten op een volledig rationele manier te ontwerpen. Een simpel rekensommetje illustreert een van de problemen (Figuur 4). Stel dat we een relatief klein eiwit van 100 aminozuren willen ontwerpen. Het aantal mogelijke eiwitten dat we kunnen maken met de 20 natuurlijke aminozuren is gigantisch. Er bestaan immers 400 verschillende dipeptiden, 3 miljoen verschillende pentapeptiden en  $20^{100}$ , ofwel  $1,3 \times 10^{130}$  verschillende eiwitten van 100 aminozuren. Dit getal is zo groot, dat zelfs als we van elk eiwit maar 1 molecuul maken, het totale gewicht van al deze moleculen groter is dan dat van het heelal. Een ander fundamenteel probleem is het zogenaamde eiwitvouwingsprobleem (Figuur 5). Het is ontzettend lastig om voor een eiwit met een bepaalde sequentie van aminozuren te voorspellen welke driedimensionale structuur thermodynamisch het meest gunstig is. Met andere woorden: welke structuur een eiwit aanneemt. We kennen de krachten en principes die belangrijk zijn voor eiwitvouwing, maar elk van deze interacties draagt maar voor een klein deel bij aan de totale vouwing. Je kunt het vergelijken

met een stuk plakband dat aan elkaar begint de plakken tot je uiteindelijk een propje over hebt. Als je dat experiment herhaalt met eenzelfde stuk plakband, zul je de tweede keer niet dezelfde structuur overhouden. Er zijn simpelweg teveel mogelijkheden voor het stukje plakband om aan elkaar te plakken.



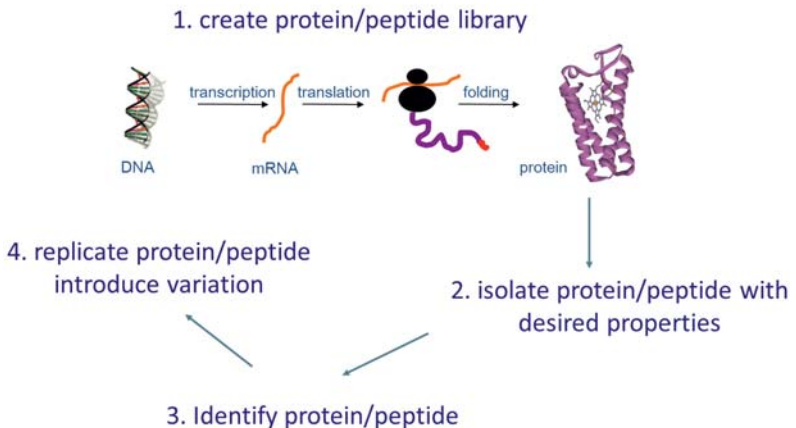
Figuur 5

Voorspellen hoe een eiwit vouwt op basis van de aminozuurvolgorde is nog steeds erg lastig.

De laatste tien jaar is er wel veel vooruitgang geboekt in het *de-novo*-ontwerp van nieuwe eiwitstructuren. Onder leiding van onder andere David Baker van de Universiteit van Washington en het door zijn groep ontwikkelde programma Rosetta, is het nu mogelijk om eiwitten te ontwerpen met een vooraf bepaalde driedimensionale structuur [5]. De nauwkeurigheid van deze methode is indrukwekkend, vaak wijkt de werkelijke structuur gemiddeld maar 0,5-1 Å af van de vooraf ontworpen structuur. Tegelijk is dit verschil nog steeds zo groot, en onze kennis van moleculaire interacties nog steeds zo beperkt, dat het introduceren van functionele eigenschappen, zoals enzymatische activiteit of specifieke binding van een ligand, nog steeds niet goed lukt. Een andere fundamentele uitdaging op dit gebied is de ontwikkeling van eiwitten die van conformatie kunnen veranderen. Dergelijke structuurveranderingen zijn belangrijk voor de regulatie van de activiteit van eiwitten. Een van de bekendste voorbeelden is het eiwit hemoglobine, het eiwit dat verantwoordelijk is voor zuurstoftransport in het bloed. Binding van zuurstof aan een van de vier domeinen heeft een subtiele structuurverandering tot gevolg, waardoor zuurstofbinding aan de andere 3 domeinen gemakkelijker wordt. Dit mechanisme stelt het eiwit in staat om, als de zuurstofconcentratie hoog is (in de longen), efficiënt zuurstof te binden en waar de zuurstofconcentratie laag is (in weefsels), zuurstof weer efficiënt los te laten. Dit klassieke voorbeeld van allosterie is tot in detail bestudeerd en beschreven, maar dat wil nog niet zeggen dat we dergelijke eiwitschakelaars zelf kunnen ontwerpen.

# Protein engineering - engineering proteins

Als het ontwerpen van nieuwe eiwitten blijkbaar zo moeilijk is, is het dan wel verstandig om iemand tot hoogleraar Protein Engineering te benoemen? Het is belangrijk om te beseffen dat de term engineering alles omvat wat tot een nieuw eiwit leidt, engineering dus in de betekenis van ‘ontwikkelen’ en niet per se ‘ontwerpen’. Het aanvankelijke optimisme in de begindagen van de recombinant DNA-technologie, dat we door een combinatie van structuurbiologie en moleculaire modelering bestaande eiwitten op een rationele manier zouden kunnen aanpassen, of zelfs hele nieuwe eiwitten zouden kunnen ontwerpen, bleek al snel te vroeg gejuicht. Als alternatief werden daarna combinatorieële benaderingen snel populair, waarbij bibliotheken van miljarden eiwitvarianten worden gescreend op de variant met de gewenste eigenschappen. Omdat dit proces net als natuurlijke evolutie gebruikmaakt van selectie en variatie, wordt deze benadering ook wel *directed evolution* genoemd (Figuur 6). Het voordeel van *directed evolution* is dat het geen kennis vereist over de relatie tussen de structuur en functie van een eiwit, zolang men een efficiënte manier heeft om de bibliotheek te screenen op het eiwit met de juiste eigenschappen. Deze vorm van *protein engineering* is tegenwoordig big business. Veel diagnostische testen maken gebruik van monoclonale antilichamen en veel nieuwe medicijnen, met name op het gebied van

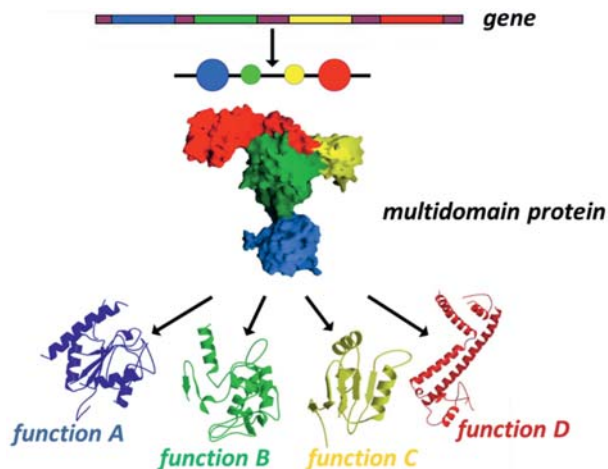


Figuur 6

Evolutie in het lab.

oncologie en ontstekingsziektes, bestaan uit therapeutische antilichamen. De ontwikkeling van deze antilichamen is grotendeels gebaseerd op *directed evolution* en hetzelfde geldt voor de enzymen die in wasmiddelen worden gebruikt of die in toenemende mate, als katalysator worden toegepast bij de synthese van geneesmiddelen.

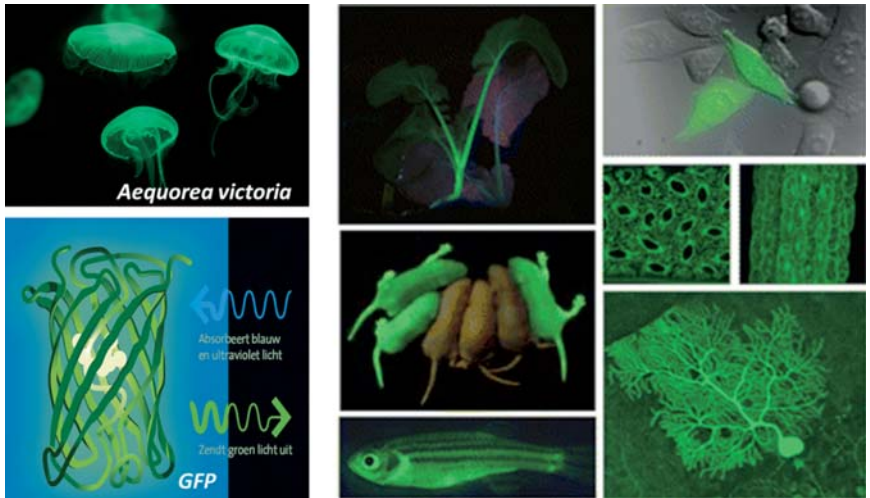
*Directed evolution* is vooral een efficiënte manier om een bestaande eiwitfunctie verder te verbeteren, zoals de activiteit en stabiliteit van een enzym of de affiniteit en specificiteit waarmee een antilichaam bindt. De methode is minder geschikt om eiwitten met een compleet nieuwe functie te ontwikkelen, of eiwitten die een conformatieverandering moeten ondergaan. Hoe kunnen we dit soort eiwitten dan engineeren? Veel natuurlijke eiwitten bestaan uit meerdere zogenaamde domeinen (Figuur 7). Elk domein kan worden beschouwd als een afzonderlijke module die meestal onafhankelijk van de rest van het eiwit vouwt en een specifieke functie heeft. Deze modulaire opbouw is belangrijk omdat door recombinatie van bestaande eiwitdomeinen nieuwe eiwitten kunnen ontstaan met nieuwe eigenschappen. Dit principe is niet alleen belangrijk voor het ontstaan van nieuwe eiwitten in de natuur, maar kan ook gebruikt worden voor het rationeel ontwerpen van nieuwe eiwitten in het lab, zoals ik met een aantal voorbeelden zal laten zien. Onze bouwstenen zijn daarbij dus niet de aminozuren, maar de enorme variëteit aan eiwitdomeinen die in een proces van miljarden jaren van evolutie zijn ontstaan, zoals de meer dan 100.000 eiwitten waarvan we op dit moment de driedimensionale structuur kennen.



Figuur 7

Veel eiwitten zijn modulair opgebouwd.

# Fluorescente sensoreiwitten

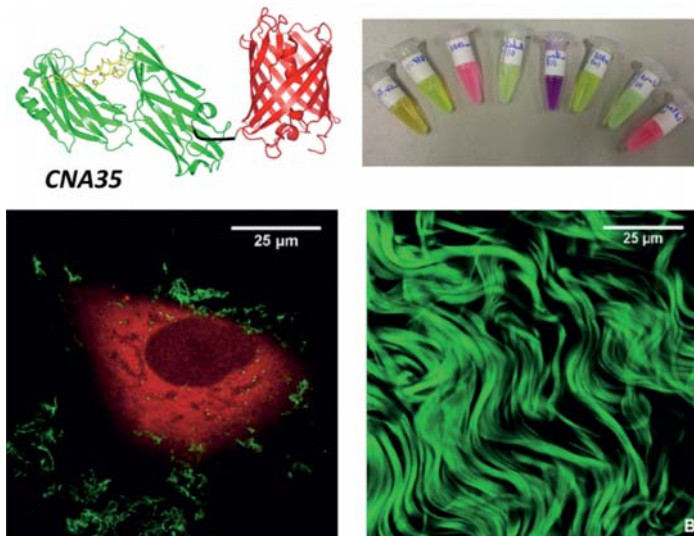


Figuur 8

Het onzichtbare zichtbaar maken met Green Fluorescent Protein (GFP).

Een van de gebieden waarin mijn groep veel werk heeft verricht, is de ontwikkeling van fluorescente sensoreiwitten voor intracellulaire *imaging*. Als men onder een normale microscoop naar een cel kijkt, dan zijn daar alleen de grote cellulaire structuren op te herkennen, zoals de kern en organellen, maar we zien geen moleculen, DNA of eiwitten. Deze moleculen kunnen we zichtbaar maken met fluorescentie. Fluorescente moleculen zijn moleculen die het licht van een bepaalde kleur absorberen, om vervolgens zelf weer licht uit te zenden met een andere kleur. Een van de belangrijkste ontdekkingen op dit gebied, waarvoor in 2008 ook de Nobelprijs voor de Scheikunde is uitgereikt, is de ontdekking en ontwikkeling van fluorescente eiwitten [6]. Het eerste en bekendste voorbeeld is GFP, wat staat voor *Green Fluorescent Protein* (Figuur 8). Dit eiwit komt van nature voor in de lichtgevendende kwal *Aequorea victoria*, die in staat is om groen licht te produceren. Wat er eigenlijk gebeurt, is dat een ander eiwit, het enzym luciferase, blauw licht produceert. Dit blauwe licht wordt door GFP geabsorbeerd en vervolgens weer als groen licht uitgezonden. Wil je weten waar een bepaald eiwit zich bevindt, dan koppel je het DNA dat codeert voor GFP aan het DNA dat codeert voor het eiwit

waarin je geïnteresseerd bent. Een mooi voorbeeld is de ontwikkeling van fluorescerende collageenbindende eiwitten, die we hebben ontwikkeld in samenwerking met de groep van Carlijn Bouten [7] (Figuur 9). In deze probes hebben we gebruik gemaakt van het collageen bindend eiwit CNA<sub>35</sub> dat van nature voorkomt aan de buitenkant van de bacterie *Staphylococcus aureus*. Door het DNA dat codeert voor CNA<sub>35</sub> te koppelen aan het DNA dat codeert voor GFP en kleurvarianten van GFP, ontstaat een nieuw eiwit dat gebruikt kan worden om de remodelering van collageen in *tissue engineering* zichtbaar te maken.

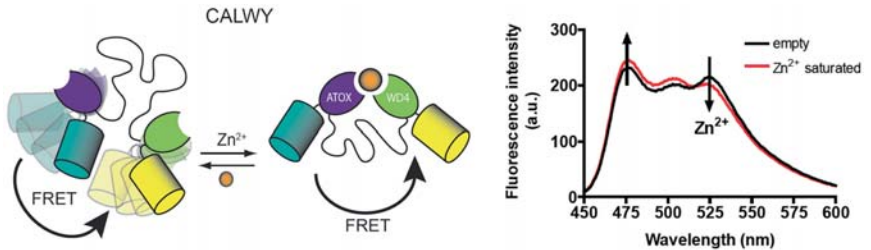


Figuur 9

Imaging van collageen synthese door een myofibroblast cel (linksonder) en collageen in een muizen halsslagader (rechtsonder) met behulp van fluorescente collageenbindende eiwitten [7].

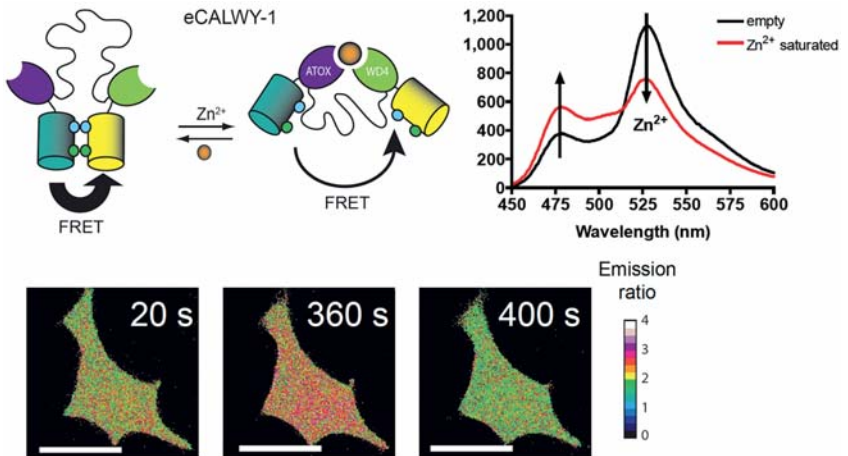
Het op deze manier zichtbaar maken van collageen, is relatief eenvoudig en vergt geen ingewikkelde *protein engineering*. Maar hoe kunnen we andere moleculen zichtbaar maken? In onze groep hebben we de afgelopen jaren veel onderzoek gedaan naar de ontwikkeling van fluorescente sensoreiwitten die van kleur veranderen als ze metaalionen, zoals zink, binden. Zink is essentieel voor allerlei cellulaire processen, ongeveer 10% van alle eiwitten bindt zink, maar zinkionen zijn ook toxisch voor de cel. Bij veel neurodegeneratieve ziektes, zoals Alzheimer en Parkinson, maar ook kanker en diabetes, wordt vermoed dat er iets mis gaat met de manier waarop cellen de concentratie zink reguleren. Een belangrijke vraag is dus hoe een cel omgaat met deze paradox, hoe beschermt een cel zich tegen de

toxische eigenschappen van zink en zorgt die cel er tegelijkertijd voor dat die dui-  
zenden eiwitten kunnen beschikken over dit essentiële metaalion.



Figuur 10

CALWY: eerste ontwerp voor een FRET sensor eiwit voor  $Zn^{2+}$ .



Figuur 11

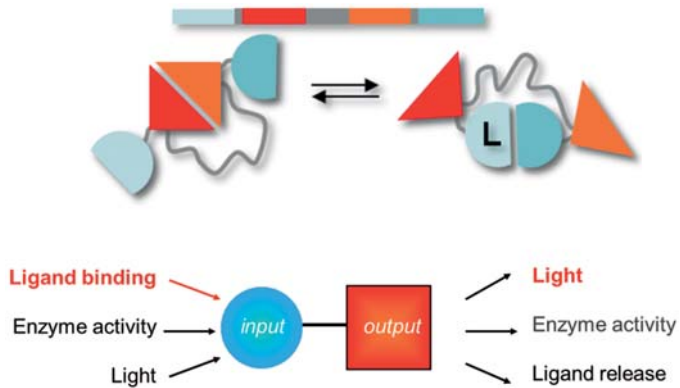
eCALWY: verbeterde versie van CALWY sensor waarmee de  $Zn^{2+}$  concentratie  
in levende cellen kan worden gevolgd.

Om een zink senseiwit te maken, gebruiken we twee verschillende kleur-  
varianten van GFP, *Cyan Fluorescent Protein* (CFP) en *Yellow Fluorescent Protein*  
(YFP). Het CFP-domein absorbeert licht met een golflengte van ongeveer 435 nm  
en zendt vervolgens licht uit met een golflengte van 475 nm. De energie die wordt  
geabsorbeerd door CFP kan ook worden overgedragen op het gele fluoresce-  
nente domein, waarna dit domein geel licht van 530 nm kan uitzenden. Dit proces heet  
*Förster Resonance Energy Transfer* (FRET) en is sterk afhankelijk van de afstand  
tussen de twee domeinen. Je kunt hier gebruik van maken door deze twee fluores-  
cente domeinen te koppelen aan eiwitdomeinen die van nature zink binden, en  
wel op zo'n manier, dat binding van zink invloed heeft op de afstand tussen de



fluorescente domeinen. Hier ziet u de eerste generatie van deze sensor zoals die ontwikkeld is door mijn eerste promovenda, Suzan van Dongen (Figuur 10) [8]. Deze CALWY sensor is een mooi voorbeeld van het adagium dat je pas door iets te maken erachter komt dat je iets niet goed begrijpt. De sensor die Suzan had gemaakt, bond heel sterk en specifiek zink, maar de sensor veranderde maar een heel klein beetje van kleur. In onze naïviteit hadden we verwacht dat binding van zink de fluorescente domeinen dichter bij elkaar zou brengen, maar het omgekeerde bleek het geval. Dit resultaat dwong ons om beter na te denken en Toon Evers heeft vervolgens laten zien dat de conformationele eigenschappen van deze multidomein eiwitten kunnen worden begrepen met relatief simpele thermodynamische modellen uit onder andere de polymeerchemie [9]. Deze kwantitatieve benadering is belangrijk voor ons begrip van de conformationele eigenschappen van dit soort multidomein eiwitten, maar het levert nog geen betere sensor op. Daarvoor is ook creativiteit nodig. In dit geval kwam die van Jan Vinkenburg, die met de oplossing kwam om de fluorescente domeinen zo aan te passen dat de twee fluorescente domeinen aan elkaar binden (Figuur 11) [10]. Door deze simpele ingreep ontstaat een eiwit dat in twee goed gedefinieerde conformaties kan voorkomen. In de afwezigheid van zink is er een interactie tussen de twee fluorescente domeinen en dus efficiënte energieoverdracht. Als zink bindt aan de twee metaalbindende domeinen, wordt de interactie verbroken en de energieoverdracht verstoord. Op basis van dit ontwerp heeft Jan een serie van zinksensoren ontwikkeld en als eerste op een betrouwbare manier de zinkconcentratie in een cel gemeten. Cellen blijken de concentratie zinkionen heel efficiënt te bufferen rond een concentratie van 400 pM, wat voldoende is voor de enzymen en eiwitten die zink gebruiken als cofactor, maar tegelijk lager is dan de concentratie die toxisch is. Het mooie van deze sensoreiwitten is dat ook andere onderzoeksgroepen ze gemakkelijk kunnen gebruiken. Het DNA dat codeert voor het sensoreiwit kan oneindig worden vermenigvuldigd en we hebben het beschikbaar gesteld via AddGene [11], een niet-commerciële instelling waar onderzoekers uit de hele wereld tegen een kleine vergoeding de DNA-bouwstenen van onze sensoren kunnen krijgen. Zo zijn deze sensoren inmiddels gebruikt om het transport van zinkionen in planten te bestuderen, zijn ze ingebouwd in fruitvliegjes en ze zijn gebruikt om nieuwe medicijnen te ontwikkelen die specifiek ingrijpen op het metaaltransport in kankercellen.

Laten we even teruggaan naar het ontwerpprincipe van deze FRET-sensor (Figuur 12). De reden dat de versie van Jan zo goed werkte, is dat in deze sensor interacties tussen de verschillende domeinen met elkaar in competitie zijn en niet tegelijkertijd kunnen plaatsvinden. Dit is een principe dat bij uitstek geschikt is voor



Figuur 12

Een modulair ontwerp voor schakeleiwitten.

een rationeel en modulair sensorontwerp [12]. Het is niet gebaseerd op subtiële conformatieveranderingen binnen een eiwitdomein, maar hangt alleen af van de relatieve sterkte van de interacties tussen verschillende eiwitdomeinen en de structuur van de verschillende intramoleculaire eiwit-eiwit complexen. Een simpel principe dus, maar juist daarom breed toepasbaar. In de eerste plaats voor de ontwikkeling van andere FRET-sensoren, zoals de FRET-sensoren die we samen met de groep van Stan van de Graaf van het AMC hebben ontwikkeld voor het meten van galzouttransport. Een tweede voordeel van de modulaire opbouw, is dat we gemakkelijk in- en outputdomeinen kunnen uitwisselen. Zo heeft Laurens Lindenburg oranje en rode fluorescente eiwitdomeinen ontwikkeld om kleurvarianten van de oorspronkelijke FRET-sensoren te maken, die kunnen worden gebruikt voor multiparameter *imaging* [13]. En Stijn Aper heeft de boel omgekeerd en eiwitten gemaakt waarmee licht kan worden gebruikt om de binding van zink te controleren [14].

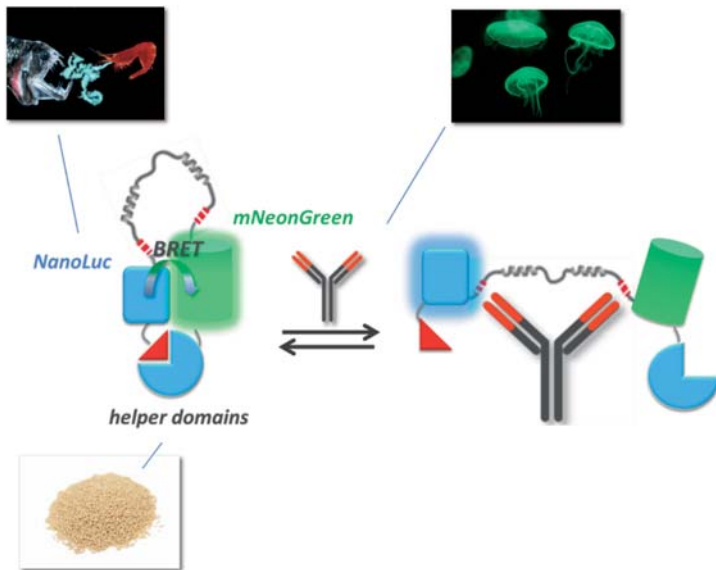
# Diagnostiek met een mobiele telefoon



Figuur 13

Point-of-care diagnostiek met een mobiele telefoon.

De sensoreiwitten die ik tot nu toe heb besproken, zijn met name interessant voor intracellulaire imaging toepassingen, waarbij moleculaire processen in real-time en op subcellulair niveau zichtbaar kunnen worden gemaakt in een levende cel. Ze stellen ons in staat om het effect van mutaties die geassocieerd zijn met ziektes te bestuderen, of om nieuwe medicijnkandidaten te testen. Kunnen we dit soort sensoreiwitten ook gebruiken voor diagnostische toepassingen? Een interessante toepassing is point-of-care-diagnostiek, waar de uitdaging is om nieuwe analytische methodes te ontwikkelen die goedkoop zijn, gemakkelijk in het gebruik en tegelijkertijd nauwkeurig en betrouwbaar genoeg zijn om een medische diagnose op te baseren. Dit is een gebied dat zeer sterk in de belangstelling staat en waar Philips en de groep van Menno Prins erg actief zijn. Velen, waaronder de Googles en Apples van deze wereld, beschouwen de mobiele telefoon daarbij als een ideaal platform voor point-of-care-diagnostiek (Figuur 13).

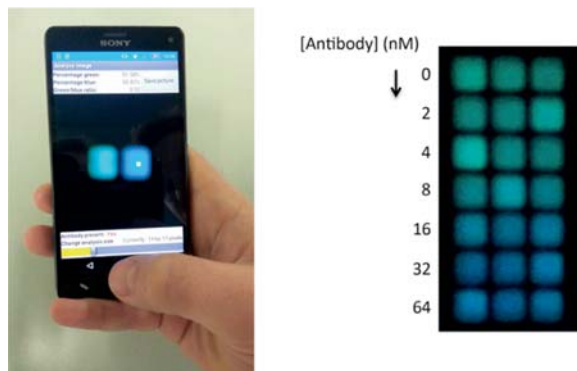


Figuur 14

LUMABS: bioluminescente sensor-eiwitten voor de detectie van antilichamen [15].

Antilichamen zijn interessante biomarkers voor de diagnose van infectieziekten en auto-immuunziekten. Kunnen we een sensoreiwit ontwikkelen dat specifiek aan een antilichaam bindt en dat deze binding direct omzet in een lichtsignaal dat met de camera van een mobiele telefoon is te detecteren? Dat kan door gebruik te maken van de karakteristieke Y-vormige structuur van antilichamen, waarbij elk antilichaam minstens twee antigen bindingsplaatsen heeft op een afstand van ongeveer 10 nm [15]. De sensor die Remco Arts en anderen hebben ontwikkeld, bestaat uit NanoLuc, een luciferase dat blauw licht produceert, en een groen fluorescent eiwit, mNeonGreen (Figuur 14). In afwezigheid van het antilichaam worden deze twee domeinen bij elkaar gebracht door twee helperdomeinen, waardoor er energieoverdracht (BRET) plaatsvindt van NanoLuc naar mNeonGreen en de sensor groen licht produceert. De interactie tussen de helperdomeinen is zo gekozen dat wanneer een antilichaam bindt aan specifieke peptide sequenties aan de uiteindes van de linker, de interactie tussen de helper domeinen wordt verbroken en de energieoverdracht wordt verstoord. In deze toestand produceert de sensor blauw licht. Een moleculair stoplicht dus. Het mooie van deze sensor, die we LUMABS hebben genoemd, is dat de antilichaamconcentratie niet wordt bepaald door het meten van de hoeveelheid licht, maar de verhouding tussen de kleuren groen en blauw. Omdat we gebruikmaken van bioluminescentie kan met

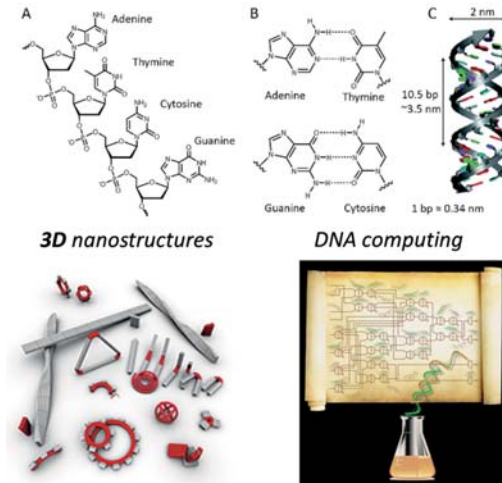
deze sensor direct in bloedplasma worden gemeten en gedetecteerd met de camera van een smartphone (Figuur 15). Met behulp van een app kunnen we vervolgens de RGB-waardes bepalen en op basis daarvan de antilichaamconcentratie berekenen. Een van de eerste toepassingen van LUMABS is het monitoren van therapeutische antilichamen. Op dit moment krijgen alle patiënten dezelfde hoeveelheid antilichaam, hoewel bekend is dat er individuele verschillen zijn in de snelheid waarmee dit antilichaam wordt afgebroken. Het betekent dat sommige patiënten eigenlijk teveel antilichaam krijgen, wat geld kost en voor bijwerkingen kan zorgen, en anderen te weinig, waardoor de therapie niet optimaal is. We zijn met verschillende partijen in gesprek om deze diagnostiek echt klinisch te gaan toepassen, maar de technologie is veel breder toepasbaar. In samenwerking met het RIKILT bekijken we of we LUMABS kunnen gebruiken om verboden groeihormonen in de melkveehouderij op te sporen. Ook zijn we begonnen om de sensor geschikt te maken voor andere biomarkers. Dat kunnen andere eiwitten zijn, maar ook kleine moleculen, zoals medicijnen en drugs. Zo gaat een studententeam, dat meedoet aan de SensUs-competitie, onze technologie gebruiken om een goedkope en gemakkelijke assay te ontwikkelen voor nierfalen.



Figuur 15

Detectie van een specifiek antilichaam tegen knokkelkoorts. Toenemende concentraties antilichaam zorgen voor een kleurverandering van groen/blauw naar blauw.

# Eiwitschakelaars en DNA-nanotechnologie

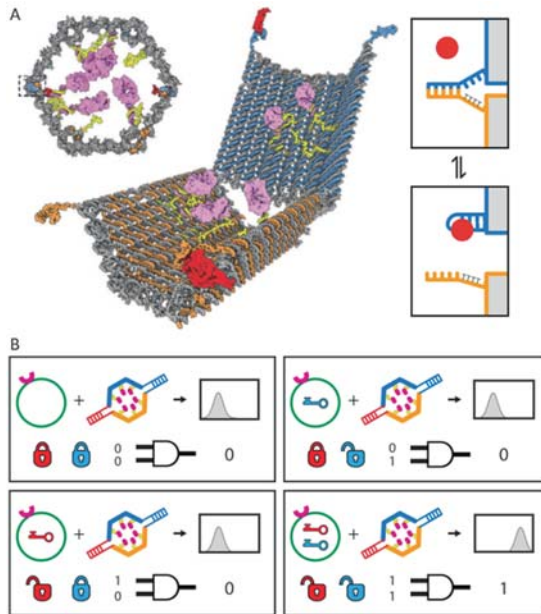


Figuur 16

DNA als moleculaire bouwsteen voor de constructie van 3D-nanostructuren en moleculaire netwerken [16].

De sensoreiwitten die ik tot nu toe heb besproken, maken gebruik van simpele sensorprincipes en kunnen via een 'plug and play'-benadering gemakkelijk worden aangepast voor verschillende toepassingen. Tegelijkertijd zijn deze sensoreiwitten, in vergelijking met natuurlijke systemen, nogal simpel. Ze vertalen een inputsignaal een op een in een outputsignaal. Hoewel het mogelijk moet zijn om sensoreiwitten te ontwikkelen die meerdere antilichamen tegelijk detecteren, zijn de mogelijkheden voor meer geavanceerde signaal processing in één enkel eiwit beperkt. Om die reden hebben we recent de stap gemaakt naar het gebruik van DNA-nanotechnologie (Figuur 16) [16]. De kracht van DNA en RNA als moleculaire bouwstenen zit hem in de simpele ontwerpprincipes. A bindt met T en C bindt met G, en complementaire DNA ketens vormen altijd dezelfde, relatief rigide DNA dubbel helix-structuur. Dit maakt het mogelijk om met DNA als bouwsteen elke gewenste structuur op de nanometerschaal te maken. Daarnaast kunnen de goed begrepen interacties tussen DNA-moleculen worden gebruikt om moleculaire computers te ontwerpen, netwerken van DNA-moleculen die logische operaties

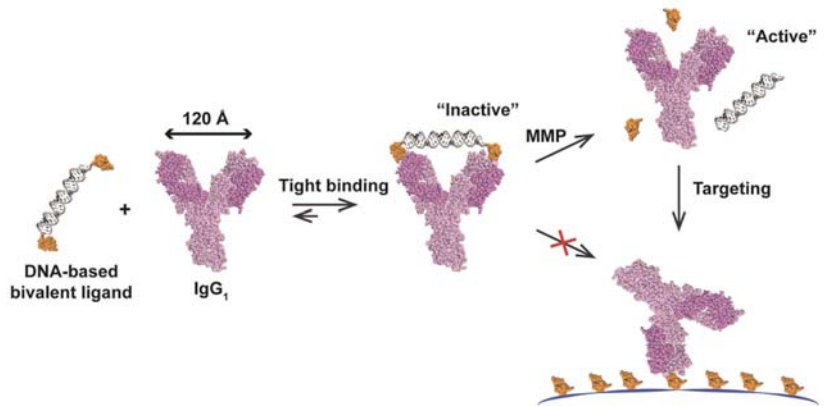
uitvoeren, signalen integreren en amplificeren. De snelheid van deze DNA-computers is nog langzaam, maar hun kracht schuilt in de compatibiliteit met biologische systemen.



Figuur 17

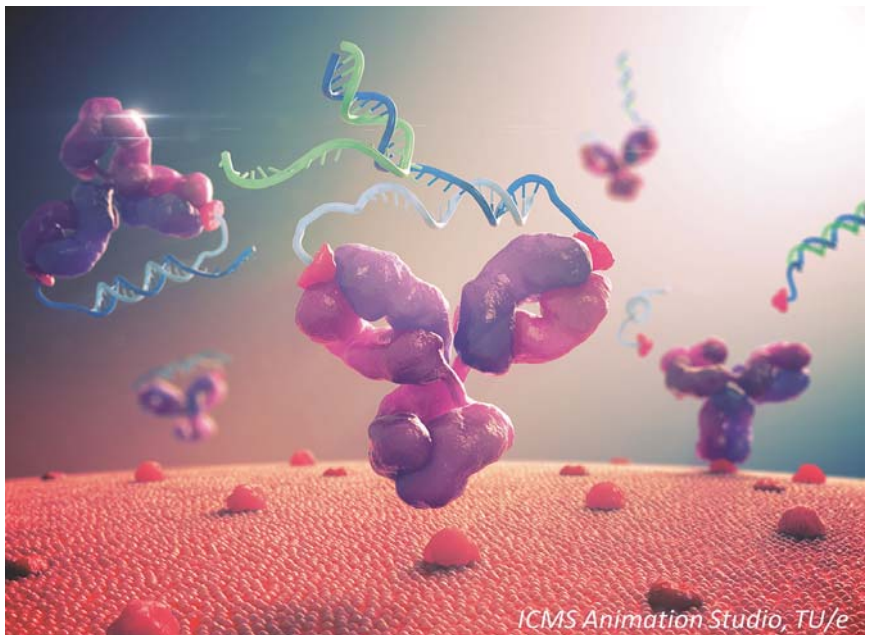
DNA-nanorobots ontwikkeld door de groep van George Church (Wyss Institute, Boston) [17].

Een mooi voorbeeld van DNA-bionanotechnologie zijn de zogenaamde nanorobots van de groep van George Church (Figuur 17) [17]. Nanorobots zijn capsules, gemaakt van DNA, waarin een therapeutisch antilichaam zit opgesloten. De capsule bestaat uit twee helften die bij elkaar worden gehouden door speciale DNA-structuren die aptameren worden genoemd. Deze aptameren kunnen binden aan specifieke biomarkers, zoals een receptor-eiwit aan de buitenkant van een tumorcel. Als de aptameren binden aan hun target, verbreekt dat de binding tussen de twee helften van de DNA-capsule. De DNA-nanorobot is dus in staat om meerdere inputsignalen te integreren. En alleen als de van tevoren geprogrammeerde triggers aanwezig zijn, komt het antilichaam beschikbaar. Dit is een indrukwekkend staaltje engineering op de nanoschaal, maar het kan een stuk eenvoudiger, zoals Brian Janssen recent in zijn onderzoek heeft laten zien.



Figuur 18

Bivalente peptide-DNA liganden als enzym-actieveerbare remmers van antilichaam-activiteit [18].

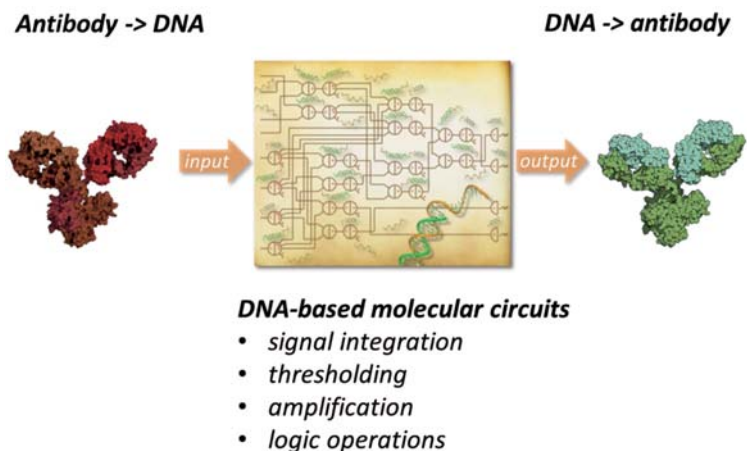


Figuur 19

Controle van antilichaam activiteit via DNA-strand displacement [19].



De truc die Brian heeft bedacht, is om twee peptides die specifiek, maar niet enorm sterk aan de antigeen bindende domeinen binden, te verbinden met een stuk dsDNA dat de juiste lengte heeft om de afstand tussen de twee bindingsplaatsen te overbruggen (Figuur 18) [18]. Vanwege de bivalente interactie tussen het peptide-DNA ligand en het antilichaam wordt het antilichaam hierdoor effectief geblokkeerd. Het aantrekkelijke van dit principe is dat deze blokkering ook weer kan worden opgeheven door van het bivalente ligand een monovalent ligand te maken. Dat kan door een peptidesequentie in te bouwen die door een protease kan worden geknipt, maar ook door de linker zo te ontwerpen dat deze met andere DNA- of RNA-moleculen kan reageren [19]. In deze animatie ziet u hoe de DNA-linker zo kan worden ontworpen dat deze kan reageren met een ander stuk DNA of RNA dat complementair is aan een van de DNA-ketens van de linker (Figuur 19). Het gevolg van deze zogenaamde *strand displacement*-reactie is dat de DNA-linker tussen de twee peptides wordt verbroken en het antilichaam niet langer wordt geblokkeerd. Net als bij de antilichaamsensor, is dit principe breed toepasbaar en geschikt om elk willekeurig antilichaam te blokkeren en de activiteit te controleren door biomedisch interessante triggers. Simone Wouters, een AIO in mijn groep die net begonnen is binnen het zwaartekrachtprogramma, zal dit werk van Brian verder voortzetten en dezelfde principes gaan gebruiken om de activiteit van therapeutische antilichamen, zoals Cetuximab, te controleren, zodat deze alleen actief worden in het tumorweefsel en niet elders in het lichaam. Om deze toepassingen mogelijk te maken, kunnen we synthetische varianten van DNA gebruiken die niet in het bloed worden afgebroken en gaan we onderzoeken of we de antilichaamactivatie ook kunnen controleren met externe triggers, zoals licht.



Figuur 20

Antilichamen als input and output van DNA-computers.

Het principe dat ik zojuist liet zien, waarbij een DNA-molecuul de activiteit van een antilichaam kan controleren, is ook belangrijk omdat het een generieke manier is om de output van DNA-computers te koppelen aan de activiteit van een antilichaam, en dus indirect de activiteit van een ander eiwit of zelfs een cel. Om DNA-computers echt als autonome intelligente moleculaire systemen te kunnen inzetten, moeten ze ook signalen uit hun omgeving kunnen waarnemen en vertalen in DNA-taal (Figuur 20). Dat is waar Wouter Engelen aan werkt. Hij heeft een methode ontwikkeld, waarbij de aanwezigheid van een antilichaam een *DNA-displacement*-reactie versnelt, waardoor een unieke DNA-sequentie vrijkomt die als input kan dienen van een DNA-computer [20]. Op deze manier kunnen we op basis van de input van verschillende antilichamen een DNA-circuit logische operaties laten uitvoeren, het signaal laten amplificeren en het uiteindelijk vertalen in een andere biologische activiteit. De inbedding van dit onderzoek in het Instituut voor Complexe Moleculaire Systemen (ICMS) biedt unieke mogelijkheden om intelligente moleculaire systemen te ontwikkelen, die uiteindelijk kunnen worden toegepast in diagnostische toepassingen of in synthetische biologie. Zo werken we op dit gebied al nauw samen met de groep van Tom de Greef, die gespecialiseerd is in de ontwikkeling van geavanceerde biomoleculaire netwerken.

# De eiwitingenieur

Ik hoop dat ik u heb overtuigd dat er plaats is voor een ingenieursaanpak bij de ontwikkeling van nieuwe eiwitten en dat er nog meer mogelijk is wanneer we de activiteit van deze modulaire eiwitschakelaars kunnen combineren met de ontwikkelingen die gaande zijn op het gebied van DNA-nanotechnologie. We staan denk ik aan het begin van een ontwikkeling waarbij we met behulp van bouwstenen als DNA en eiwitdomeinen, biomoleculaire systemen met een toenemende complexiteit en intelligentie kunnen ontwerpen. Deze vorm van bottom-up synthetische biologie vereist een integratie van ingenieursdisciplines en moleculaire biologie en is dus bij uitstek een gebied waar een technische universiteit in kan uitblinken (Figuur 21). In bredere zin biedt de ontwikkeling van de synthetische biologie veel mogelijkheden om belangrijke maatschappelijke uitdagingen op het gebied van energie, gezondheid, voeding en veiligheid te adresseren, met de risico's die onlosmakelijk ook aan een dergelijke nieuwe technologie zijn verbonden. Met deze transitie nemen de ingenieurswetenschappen definitief een centrale plaats in de biologie en levenswetenschappen in.



Figuur 21

Minecraft als een vruchtbare leeromgeving voor de eiwitingenieur van de toekomst (met dank aan Enno Merx).

Bij deze gelegenheid wil ik de term eiwitingenieur officieel introduceren in de Nederlandse taal. In eerste instantie als een geuzennaam, maar hopelijk wordt het in de toekomst net zo gewoon als een bouwkundig of werktuigbouwkundig ingenieur. De inbedding van mijn groep binnen de faculteit Biomedische Technologie is daarvoor uitermate geschikt. Er zijn niet veel opleidingen waar studenten zowel een goede basis in klassieke ingenieurswetenvakken als calculus, lineaire algebra en modelering krijgen en tegelijkertijd een moleculair begrip wordt bijgebracht van de levenswetenschappen. Daarbij zijn niet alleen technische kennis en vaardigheden van belang, maar vooral ook de centrale rol die engineering, ofwel synthese, inneemt als wetenschappelijke methode. Niets is zo stimulerend als uitgedaagd worden om iets nieuws te maken. De afgelopen jaren heb dit ervaren bij de begeleiding van de iGEM-teams van de TU/e. Door het op te nemen tegen de beste universiteiten ter wereld en het er op aankomt écht iets nieuws te maken op het gebied van synthetische biologie, worden studenten uitgedaagd om op een andere manier kennis te vergaren dan in de klassieke vorm van een hoorcollege of het maken van opgaven. De laatste tijd wordt er veel gesproken over *blended learning*, wat niet geheel toevallig samenvalt met een sterk toegenomen instroom van studenten. Praktische vormen van onderwijs, waarbij studenten een nieuw molecuul, eiwit, materiaal of cel moeten synthetiseren is een voorbeeld van *blended learning avant-la-lettre*. Helaas staat juist deze vorm van onderwijs in toenemende mate onder druk.

# Tot slot

Alle onderzoeksresultaten waarmee ik ook vanmiddag weer goede sier heb gemaakt, zijn volledig te danken aan het doorzettingsvermogen van de studenten, promovendi, post-docs, analisten en anderen die de afgelopen jaren in mijn groep hebben gewerkt of ons werk hebben ondersteund.

Vertrouwen is een van de belangrijkste voorwaarden voor succes. Suzan, Toon, Peggy, Ingrid, Sanne, Jan, Melissa, Misha, Edith, Monica, Samba, Laurens, Brian, Anne, Beda, Stijn, Martijn, Remco, Susann, Wencke, Wouter en Simone: bedankt voor het vertrouwen dat jullie mij hebben gegeven, het was én is een genoegen om met jullie te mogen werken.

Ik ben ook de universiteit en de faculteit Biomedische Technologie zeer erkentelijk voor de blij van vertrouwen die ze mij geven met mijn benoeming tot hoogleraar. De faculteit Biomedische Technologie wordt gekenmerkt door een collegiale sfeer en korte lijnen, zowel onderling, als met de studenten en ik ben blij daar deel van uit te mogen maken. Hetzelfde geldt ook voor SMO, MST en ICMS. Het succes van deze groepen is voor een groot gedeelte gebaseerd op vertrouwen in elkaar, een ander iets gunnen en een gezonde competitie om de beste te willen zijn.

Drie collega's wil ik hier met name noemen. Allereerst Bert Meijer. Het is vaker gezegd en geschreven, maar je hebt een geweldige gave om jonge mensen op een prettige en stimulerende manier te coachen op het pad naar wetenschappelijke onafhankelijkheid. Bijna alles wat ik de mensen die ik begeleid, probeer bij te brengen, heb ik van jou geleerd. Het contact was de afgelopen jaren minder frequent, maar ook nu nog weet je, weliswaar tussen de regels door of verborgen achter een aparte analogie, bijna elke keer een nieuw inzicht te verschaffen.

Als tweede wil ik mijn meest directe collega bedanken. Luc, hoewel jonger dan ik, ook van jou heb ik veel geleerd. Ik wil je bedanken voor je betrokkenheid de afgelopen jaren als promotor en afstudeerhoogleraar van promovendi en studenten in mijn groep. We hebben dezelfde visie op wetenschap en onderwijs en ik kijk er naar uit daar ook in de toekomst verder vorm aan te geven.

Als derde wil ik graag Peggy noemen. Je bent de enige die de hele rit van nabij heeft meegemaakt en de belangrijkste reden dat ons lab nog steeds niet aan chaos ten prooi is gevallen. AIO's en studenten komen en gaan, maar Peggy blijft hopelijk altijd bestaan.

Degenen die mij het meeste vertrouwen hebben gegeven, zijn mijn ouders. Jullie hebben me altijd verantwoordelijkheid gegeven, mij de gelegenheid gegeven te doen wat ik wilde doen en mij bijna nooit iets verboden. Ik ben erg blij dat jullie hier vandaag zijn en ik hoop dat dat nog lang zo zal blijven. Dat geldt natuurlijk ook voor Femke, mijn zus, die mij zal blijven herinneren de maatschappelijke rol van wetenschap niet te verwaarlozen.

Jeanine, ik weet niet of het nu een voordeel of een nadeel is dat we min of meer hetzelfde werk doen. Het is een voordeel omdat je beter begrijpt dat wetenschap niet altijd een normale baan is, maar het nadeel is dat je het ook meteen doorhebt als ik mijn prioriteiten verkeerd leg. Twee banen in de wetenschap en twee kinderen is druk, maar ik denk dat we het nog niet zo verkeerd doen. Dat was zeker niet gelukt zonder de steun van jouw ouders, ook hen wil ik daarom heel hartelijk danken. Ik ben blij dat er nu een nieuwe mooie uitdaging in Utrecht ligt en ik wil het UMC Utrecht van harte feliciteren met het lot uit de loterij dat ze hebben gewonnen.

Tot slot wil ik Enno en Kasper bedanken, omdat ze mij eraan blijven herinneren dat er nog iets anders bestaat dan eiwitten en de universiteit.

Ik heb gezegd.

# Referenties

1. F. Wöhler, Ueber künstliche Bildung des Harnstoffs *Ann. Phys. Chemie* (1828) **88**, 253–256.
2. B.J. Yeh, W.A. Lim, Synthetic biology: lessons from the history of synthetic organic chemistry *Nat. Chem. Biol.* (2007) **3**, 521-525.
3. J.D. Watson, F.H.C. Crick, Molecular structure of nucleic acids *Nature* (1953) **171**, 737-738.
4. J.C. Kendrew, G. Bodo, H.M. Dintzis, R.G. Parrish, H. Wyckoff, A three-dimensional model of the myoglobin molecule obtained by x-ray analysis *Nature* (1958) **181**, 662–666.
5. B. Kuhlman, G. Dantas, G. Ireton, G. Varani, B. Stoddard, D. Baker, Design of a novel globular protein fold with atomic-level accuracy *Science* (2003) **302**, 1364–1368.
6. O. Shimomura. Discovery of Green Fluorescent Protein (GFP) (Nobel Lecture) *Angew. Chem. Int. Ed.* (2009) **48**, 5590-5602.
7. a) K. Nash-Krahn, C.V.C. Bouten, S. van Tuijl, M.A.J.M. van Zandvoort, M. Merx, Fluorescently labeled collagen binding proteins allow specific visualization of collagen in tissues and live cell culture *Anal. Biochem.* (2006) **350**, 177-185; b) R.A. Boerboom, K. Nash-Krahn, R. Megens, M.A.M.J. van Zandvoort, M. Merx, C.V.C. Bouten, High resolution imaging of collagen architecture and synthesis using a versatile collagen probe, *J. Struct. Biol.* (2007) **159**, 392-399; c) S.J.A. Aper et al. Colorful protein-based fluorescent probes for collagen imaging *PLOS One* (2014) **9**, e114983.
8. E.M.W.M van Dongen, T.H. Evers, L.M. Dekkers, E.W. Meijer, L. Klomp, M. Merx, Variation of linker length in ratiometric fluorescent sensor proteins allows rational tuning of Zn(II) affinity in the picomolar to femtomolar range, *J. Am. Chem. Soc.* (2007) **129**, 3494-3495.
9. T.H. Evers, T.H., E.M.W.M. van Dongen, A.C. Faesen, E.W. Meijer, M. Merx Quantitative understanding of energy transfer between fluorescent proteins connected via flexible peptide linkers *Biochemistry* (2006) **45**, 13183-13192.
10. J.L. Vinkenborg, T.J. Nicolson, E.A. Bellomo, M.S. Koay, G.A. Rutter, M. Merx, Imaging of intracellular free Zn<sup>2+</sup> in real time using genetically-encoded FRET sensors *Nature Methods* (2009) **6**, 737-740.
11. [https://www.addgene.org/Maarten\\_Merx/](https://www.addgene.org/Maarten_Merx/)

12. M. Golynskiy, M.S. Koay, J.L. Vinkenburg, M. Merkx, Engineering protein switches: sensors, regulators, and spare parts for biology and biotechnology *ChemBioChem* (2011) **12**, 353-361.
13. L.H. Lindenburg, A.M. Hessels, E.H.T.M. Ebberink, R. Arts, M. Merkx, Robust red FRET sensors using self-associating fluorescent domains *ACS Chem. Biol.* (2013) **8**, 2133-2139.
14. S.J.A. Aper, M. Merkx, Rewiring multi-domain protein switches: transforming a fluorescent Zn<sup>2+</sup>-sensor into a light-responsive Zn<sup>2+</sup> binding protein *ACS Synth. Biol.* (2016) *in press*.
15. a) S. Banala, S.J.A. Aper, W. Schalk, M. Merkx, Switchable reporter enzymes based on mutually exclusive domain interactions allow antibody detection directly in solution *ACS Chem. Biol.* (2013) **8**, 2127-2132; b) R. Arts, I. den Hartog, S. Zijlema, V. Thijssen, S. v.d. Beelen, M. Merkx, Detection of Antibodies in Blood Plasma using Bioluminescent Sensor Proteins and a Smartphone (2016) *submitted*.
16. W. Engelen, B.M.G. Janssen, M. Merkx, DNA-based control of protein activity *Chem. Comm.* (2016) **52**, 3598-3610.
17. S.M. Douglas, I. Bachelet and G.M. Church, *Science* (2012) **335**, 831-834.
18. B.M.G. Janssen, E.H.M. Lempens, L.L.C. Olijve, I.K. Voets, J.L.J. van Dongen, T.F.A. de Greef, M. Merkx, Reversible blocking of antibodies using bivalent peptide-DNA conjugates allows protease-activatable targeting, *Chem. Sci.* (2013) **4**, 1442-1450.
19. B.M.G. Janssen, M. van Rosmalen, L. van Beek, M. Merkx, Antibody activation using DNA-based logic gates *Angew. Chem. Int. Ed.* (2015) **54**, 2530-2533.
20. W. Engelen, L.H.H. Meijer, T.F.A. de Greef, Antibody-triggered actuation of DNA-based molecular circuits (2016) *manuscript in preparation*.



# Curriculum vitae

**Prof.dr. Maarten Merx is per 1 juni 2015 aangesteld als hoogleraar Protein Engineering aan de faculteit Biomedische Technologie van de Technische Universiteit Eindhoven.**

Maarten Merx (1970) studeerde Fysisch-organische Chemie en Biochemie aan de Radboud Universiteit in Nijmegen (1995, cum laude). Na zijn promotieonderzoek in de bio-anorganische chemie aan de Universiteit van Amsterdam (prof. Averill, 1999), werkte hij 2,5 jaar als HFSP post doctoral fellow in de groep van prof. Lippard (MIT). Sinds eind 2001 werkt hij bij de faculteit Biomedische Technologie, waar hij nieuw onderzoek en onderwijs op het gebied van *protein engineering* en chemische biologie opzette. Eerst als universitair docent, later als universitair hoofddocent (2008) en persoonlijk hoogleraar (2015). Voor zijn onderzoek kreeg hij verschillende persoonlijke beurzen, waaronder een Vidi en een ERC Consolidator Grant. In 2012 werd hij gekozen tot beste masterdocent van de TU/e. Zijn groep is onderdeel van het Instituut voor Complexe Moleculaire Systemen en is actief betrokken bij de iGEM-teams van de TU/e.

**Colofon****Productie**

Communicatie Expertise  
Centrum TU/e

**Fotografie cover**

Rob Stork, Eindhoven

**Ontwerp**

Grefo Prepress,  
Eindhoven

**Druk**

Drukkerij Snep, Eindhoven

**ISBN 978-90-386-4062-4**  
**NUR 954**

Digitale versie:  
[www.tue.nl/bib/](http://www.tue.nl/bib/)

**Bezoekadres**

De Rondon 70  
5612 AP Eindhoven

**Postadres**

Postbus 513  
5600 MB Eindhoven

Tel. (040) 247 91 11  
[www.tue.nl/plattegrond](http://www.tue.nl/plattegrond)