

Revolutie in de Evolutie

door Prof.dr. John van der Oost

Inaugurale rede uitgesproken op 11 mei 2006 aan de Wageningen Universiteit

Samenvatting

De afgelopen decennia heeft de moleculaire biologie een revolutionaire ontwikkeling doorgemaakt. Het begrijpen van de basale principes heeft de initiële ontwikkeling van de biotechnologie mogelijk gemaakt, zoals het gebruik van enzymen in uiteenlopende industriële processen. Enzymen zijn geoptimaliseerd in de loop van miljarden jaren van evolutie door natuurlijke selectie, bij voorbeeld voor het katalyseren van een specifieke omzetting in een biologische cel. Echter, voor veel biotechnologische toepassingen zijn enzymen gewenst die beschikken over afwijkende eigenschappen, zoals een grotere stabiliteit, een hogere activiteit, of een andere specificiteit. Door gebruik te maken van de zelfde principes als in de natuurlijke evolutie (mutatie, recombinatie, en selectie), kan het proces van de geleidelijke verandering van genen en hun corresponderende eiwitten enorm versneld worden, nl. door toepassing van Laboratorium Evolutie en “*in silico* Evolutie” (Computational Design). Deze revolutie in de evolutie zal zonder twijfel zijn vruchten gaan afwerpen in de biotechnologie.

Curriculum vitae

John van der Oost (1958) begon zijn wetenschappelijke carrière aan de Vrije Universiteit (VU) in Amsterdam, waar hij in 1989 is gepromoveerd als Moleculair Microbioloog. Vervolgens heeft hij als Postdoc gewerkt aan de Helsinki Universiteit (1989) en het Europees Moleculair Biologie Laboratorium (EMBL) in Heidelberg (1990-1992). Hij keerde terug naar de Vrije Universiteit (Microbiologie) als KNAW onderzoeker. In 1995 werd John Universitair Docent binnen het Laboratorium voor Microbiologie (Wageningen Universiteit), en in 2005 werd hij daar benoemd tot Persoonlijk Hoogleraar in de Microbiologie en Biochemie. Als groepleider van de onderzoeksgroep Bacteriële Genetica is hij vooral betrokken bij studies aan thermofiele micro-organismen en hun enzymen. Het onderzoek is gedeeltelijk toegepast

(verschillende projecten met industriële partners) en gedeeltelijk fundamenteel van aard (projecten betreffen o.a. Vici Vernieuwingsimpuls van NWO (2005), en zeer recent een Marie Curie Project van de Europese Unie (2006)). Algemeen onderzoeksthema is het ontrafelen en toepassen van de moleculaire principes van de evolutie.

Revolutie in de Evolutie

Mijnheer de Rector Magnificus, lieve familie en vrienden, beste collegae, geachte toehoorders,

1. Inleiding

De komende 45 minuten ga ik U vertellen over de spectaculaire ontwikkelingen binnen de Moleculaire Biologie, op het grensvlak van de Microbiologie en de Biochemie. Mensen in de zaal met een biologische of een biochemische achtergrond kunnen waarschijnlijk wel bedenken wat er in deze “openbare les” aan de orde komt. Echter, de belangrijkste doelgroep van vandaag is het deel van het publiek dat beschikt over veel minder biologische kennis. Ik zie het als een grote uitdaging om juist aan die mensen duidelijk te maken, met wat voor onderzoek ik me de afgelopen jaren heb bezig gehouden. En dat niet alleen, ik hoop bovendien aan alle aanwezigen duidelijk te maken, hoe leuk en hoe spannend dit onderzoek is, maar ook hoe veelbelovend het is wat betreft de toepasbaarheid ervan.

Ik ga U meenemen op een rondleiding door het prachtige Laboratorium voor Microbiologie. In de verschillende onderzoeksgroepen wordt zowel fundamenteel als toegepast onderzoek uitgevoerd. Een van die groepen is de Bacteriële Genetica. Het werk waar ik U vandaag over zal vertellen speelt zich daar af, op de eerste verdieping. Aan de hand van een aantal voorbeelden hoop ik U duidelijk te maken dat het vakgebied van de Moleculaire Microbiologie zich op dit moment in een stroomversnelling bevindt. Het verhaal bestaat uit drie delen:

- Beschrijven: Van Evolutie naar Biodiversiteit – de evolutie theorie en de principes
- Begrijpen: Van Gen naar Eiwit – van erfelijke informatie naar functionaliteit
- Benutten: Van Eiwit naar toepassing - Biotechnologie

Door het combineren van uiteenlopende technieken is de afgelopen jaren duidelijk geworden hoe het evolutie proces heeft geleid tot de natuurlijke biodiversiteit. Aan het eind van mijn verhaal, en dat past heel goed bij de missie van Wageningen Universiteit, zal ik aangeven hoe de verkregen fundamentele kennis gebruikt wordt, en in de toekomst nog veel meer gebruikt zal worden, voor specifieke toepassingen op het terrein van de Biotechnologie en de Bio-Nanotechnologie. Ik ga U vandaag proberen uit te leggen hoe dat allemaal werkt. We zullen zien dat de toepassing van de principes uit de evolutie, leidt tot een spectaculaire versnelling van het proces, en dus tot een “Revolutie in de Evolutie”.

2. Evolutie en Biodiversiteit

Voordat we daar aan toekomen, moet eerst de vraag worden beantwoord: Wat is evolutie? (<http://en.wikipedia.org/wiki/Evolution>). Daarvoor moeten we even terug in de tijd. Het is bijna 150 jaar geleden dat Charles Darwin zijn evolutie theorie heeft opgesteld (1859 - “On the Origin of Species by means of Natural Selection”) (http://en.wikipedia.org/wiki/Charles_Darwin). Darwin was een van de eersten die ervan uit ging dat het leven op aarde zich ontwikkeld heeft via een proces van langzame, maar zekere verandering. Dit evolutie proces zou zijn opgetreden vanaf het moment dat het leven op aarde ontstond, zo’n 3.5 tot 4.0 miljard jaar geleden. Uitgaande van een beperkt aantal, relatief eenvoudige levensvormen heeft dit geleid tot de biodiversiteit zoals we die vandaag kunnen zien, van relatief simpele bacteriën tot de veel complexe organismen waarvan we er zelf een zijn. Darwin stelde zijn evolutie theorie op naar aanleiding van zijn waarnemingen tijdens *een uit de hand gelopen Biologie excursie*, een wereldreis van 5 jaar. Tijdens die reis heeft hij in detail de natuurlijke biodiversiteit (planten en dieren) bestudeerd. Een bekend voorbeeld betreft de verscheidenheid aan vogels die hij tegenkwam op de verschillende eilanden van de Galapagos alchipel in de Stille Oceaan. Zijn verklaring was de volgende. Er waren ooit een paar voorouder-vinken als pioniers gearriveerd op de eilanden, waarschijnlijk overgewaaid uit Zuid-Amerika; afhankelijk van het eiland waar ze zich vestigden, en dus afhankelijk van de omstandigheden die daar heersten (zoals voedselaanbod), ontwikkelde het nageslacht van deze voorouders zich in de loop van honderden generaties tot verschillende vinken soorten. De evolutie theorie gaat ervan uit dat elke ouder-generatie (of het nu gaat om een bacterie, om een plant, of om een dier) een generatie van nakomelingen produceert die onderling een beetje variëren, bijvoorbeeld wat betreft grootte, kleur, of vorm; in de natuur is er bijna altijd sprake van een hevige concurrentie-strijd, bijvoorbeeld door een tekort aan voedsel (“Struggle for Life”), zullen bepaalde varianten in het voordeel zijn t.o.v. andere varianten. Dus, de beter aangepaste varianten zullen een grotere kans hebben dat ze zich kunnen voortplanten: “Survival of the Fittest”. Bij die voortplanting wordt de informatie voor de (in dit geval voordelige) eigenschappen doorgegeven (overgeërfd) naar de volgende generatie. Samenvattend, een soort kan stapje voor stapje veranderen door de volgende principes.

- Variatie van eigenschappen binnen de soort (Variation/Divergence under Nature & Domestication)

- Zware concurrentie in de natuur (Struggle for Life / Existence; Natural Selection & Man's Selection)
- Overerving van eigenschappen van generatie naar generatie (Survival of the Fittest, Extinction of bad fits ...)

Door een dergelijke natuurlijke selectie kan het dus gebeuren dat organismen zich geleidelijk aanpassen aan hun omgeving: de vorm van de snavel van vogels (geschikt voor eten van zaadjes, of van insecten), de kleur van de vacht van beren (geschikt voor jagen in een donker bos, of op de besneeuwde vlakte van de noordpool), of de houding van apen (geschikt voor klimmen in bomen, of voor het leven op het open veld).

- Vinken
- Beren
- Apen/mensen

Met name de verwantschap van mensen en apen veroorzaakte in Darwin's tijd veel opschudding. Vandaag de dag zijn de gemoederen enigszins tot bedaren gekomen, bijvoorbeeld door de ontdekken van "missing links", bijvoorbeeld apen die het leervermogen van mensen benaderen, of omgekeerd.

3. Van Gen naar Eiwit

Darwin ging ervan uit dat er sprake was van overerving van eigenschappen van generatie op generatie, met andere woorden het doorgeven van het erfelijk materiaal. Maar hij had geen idee wat dat erfelijke materiaal precies was. Het was een serie van experimenten in de periode 1945-1965 die hebben aangetoond dat de genen zijn gelocaliseerd op het chromosomale DNA. Met name James Watson en Francis Crick hebben pionierswerk uitgevoerd wat heeft geleid tot een structuur model van DNA (de dubbele helix), tot het aantonen van een instabiele intermediair (RNA), en het definiëren van de genetische code (<http://en.wikipedia.org/wiki/DNA>); <http://osulibrary.oregonstate.edu/specialcollections/coll/pauling/dna/videos/dnastory09.html>). Het ontrafelen van het Universele Mechanisme voor Gen-expressie/Eiwit Productie ("Centrale Dogma van de Moleculaire Biologie"; http://en.wikipedia.org/wiki/Central_Dogma): erfelijk materiaal (DNA) > intermediair (RNA) > functioneel materiaal (eiwit) wordt terecht gezien als een van de grootste doorbraken

van de Biologie. *Toen ik dit te horen kreeg in de 6^e klas van het Atheneum, stond het vast dat ik Biologie ging studeren.*

Er moeten een aantal vragen beantwoord worden om te begrijpen hoe de evolutie werkt. Die vragen zijn: hoe wordt de erfelijke informatie opgeslagen, hoe leidt de opgeslagen informatie tot een biologische functie, en hoe kan dat allemaal variëren. De evolutie theorie voorspelt dat de basale mechanismen voor de essentiële processen hetzelfde zijn in alle levensvormen, van bacterie tot mens. Dat blijkt inderdaad het geval te zijn: de *opslag*, de *expressie* en de *erfelijke overdracht van functionele informatie* is in grote lijnen sterk geconserveerd (zie Box-1). Omdat bacteriën relatief eenvoudig te bestuderen zijn, en snel groeien, hebben ze een belangrijke rol gespeeld in het beantwoorden van de genoemde basale vragen. Samenvattend kan gezegd worden dat:

- de erfelijke informatie van alle functies van een biologische cel ligt opgeslagen in de genen van het chromosomale DNA, en wordt overgedragen van generatie op generatie;
- een gen is een DNA fragment dat de code bevat van één specifieke functie die wordt uitgevoerd door één specifiek eiwit;
- veranderingen in een gen (puntmutatie & recombinatie) leidt tot een veranderingen in het corresponderende eiwit;

Nu weten we in grote lijnen hoe de evolutie werkt, wat de principes zijn: variatie op DNA niveau (en dus op eiwit niveau) in combinatie met natuurlijke selectie van het nageslacht (“Survival of the Fittest”). Zoals gezegd had Darwin zijn theorie gebaseerd op zijn waarnemingen in de natuur. Wat veel minder bekend is, is dat Darwin ook in en om het huis zijn ogen goed de kost gaf. Als actief lid van een duiven-vereniging drong het tot hem door dat mensen al vele honderden jaren de principes van de evolutie theorie in de praktijk brengen met als doel om relatief snel te komen tot de veredeling van een ras, of het nu gaat om een plant of om een dier. In de landbouw en veeteelt (agrotechnologie) wordt gebruik gemaakt van het fenomeen dat er variatie optreedt van generatie naar generatie. Door het nageslacht te selecteren voor een bepaalde gewenste eigenschap (bijv. een tulp met de gewenste kleur, een haan die heel agressief is, of een kip die vaker dan normaal een ei produceert), en die te gebruiken om verder te kruisen, wordt een bepaald ras (stap voor stap, generatie na generatie) verbeterd. In dit door mensen gecontroleerde (gerichte) veredelingsproces treden veranderingen veel sneller op dan dat het doorgaans in de natuur zou gebeuren.

Box-1 – Van gen naar eiwit

Opslag van functionele informatie - Het is gebleken dat de erfelijke informatie wordt opgeslagen in het desoxyribonucleïnezuur (DNA). Het DNA in bacteriële cellen is meestal georganiseerd als een enkel chromosoom; in cellen van complexe organismen is de hoeveelheid opgeslagen informatie doorgaans groter, en is dat verdeeld over meerdere chromosomen (hieronder beperken we ons tot de situatie in de bacteriële cel). Een typisch bacterie chromosoom bestaat uit een DNA ketting (polymeer) met in totaal 3 miljoen kralen (nucleotiden). DNA heeft 4 verschillende kralen, en de volgorde van de verschillende kralen bepaalt wat voor informatie er wordt opgeslagen. Het zijn de eiwitten die verantwoordelijk zijn voor de uiteindelijke biologische functie. Eiwitten zijn kettingen die zijn opgebouwd uit 20 verschillende kralen, de aminozuren; de combinatie van de aminozuren en de 3-dimensionale vouwing van de ketting bepaalt uiteindelijk de functie van een eiwit. De informatie voor alle eiwitten in een cel is bewaard in het chromosoom; elk eiwit wordt gecodeerd door een specifieke DNA fragment, gen genaamd. Op een typisch bacterie chromosoom zijn 3000 genen gelocaliseerd, die 3000 verschillende eiwitten coderen.

Expressie van functionele informatie - De expressie van de genen, oftewel de productie van de corresponderende eiwitten, is een heel ingenieus proces. De informatie van een bepaald eiwit ligt opgeslagen in het corresponderende gen met een specifieke volgorde van de DNA-bouwstenen (4 verschillende nucleotiden), die vertaald moet worden naar de corresponderende volgorde van de Eiwit-bouwstenen (20 verschillende aminozuren). Het betreft dus het decoderen van één taal naar een andere. De vertaling geschiedt door een tweetal RNA moleculen: (i) messenger RNA (mRNA) dat is opgebouwd uit 4 nucleotiden (vergelijkbaar met DNA) in exact dezelfde volgorde overgeschreven van het gen dat tot expressie wordt gebracht, en een set van transfer RNA (tRNA) moleculen die specifieke aminozuren aanleveren die corresponderen met de volgorde van het mRNA (en dus van het DNA). Dit betekent dat de nucleotiden volgorde van het gen (DNA) vertaald is naar een specifieke aminozuur volgorde van het geproduceerde eiwit. Dit houdt tevens in dat een verandering in de nucleotiden volgorde waarschijnlijk leidt tot een verandering in de aminozuur volgorde van het eiwit, met mogelijke gevolgen voor de functionaliteit. Deze variabiliteit is essentieel voor het evolutie proces.

Erfelijke overdracht van functionele informatie - Elk leven organisme is opgebouwd uit cellen; een bacterie is eencellig, een mens heeft miljarden cellen. Een organisme kan groeien door middel van een celdeling. Voordat een cel zich deelt, wordt ook het erfelijk materiaal (de chromosomen) verdeeld. Tijdens het kopiëren worden af en toe fouten gemaakt. Het komt

regelmatig voor dat die variaties worden doorgegeven aan het nageslacht. Dit leidt weer tot variatie, hetgeen kan bijdragen tot de evolutie.

Box-2 - Moleculaire Classificatie

Het universele karakter van eiwit productie machinerie maakt het in principe mogelijk om de verwantschap van verschillende soorten te bepalen door de volgorde (sequenties) te vergelijken van de bouwstenen van de genen en/of eiwitten die direct bij dit proces betrokken zijn. Omdat deze genen/eiwitten voorkomen in alle levensvormen op aarde, kan dit dus gebruikt worden om de evolutie van soorten organismen te ontrafelen. Het was Carl Woese die dat voor het eerst geprobeerd heeft, en het resultaat was heel spectaculair! Hij ontdekte op deze manier een nieuwe levensvorm – hoewel het 30 jaar geleden is, zijn er buiten de microbiologie maar heel weinig mensen die zich realiseren wat dit betekent.

- Vergelijking van eiwit sequenties / vergelijking van taal
- 5 Koninkrijken / Woese's tree

4. Van Eiwit naar Toepassing

We weten nu wat een eiwit is, en hoe dat in de natuur gemaakt wordt. De vraag is nu: kunnen we een interessant eiwit produceren? Dat is inderdaad in veel gevallen mogelijk, namelijk door het gen in te brengen in een productie organisme. Het gebruik van natuurlijke eiwitten leidt niet altijd tot het gewenste resultaat. Eiwitten zijn in de loop van de evolutie door natuurlijke selectie geperfectioneerd voor het uitvoeren van meestal één specifieke functie in een biologische cel. Echter voor toepassingen in bijvoorbeeld een industriële reactor zijn eiwitten gewenst die beschikken over andere eigenschappen: een hogere stabiliteit, een hogere activiteit, of een afwijkende specificiteit.

Kunnen we veranderingen in een eiwit aanbrengen met het doel de functionaliteit te verbeteren? Ja, dat kan. We hebben gezien dat in de natuur kopieer fouten tijdens DNA replicatie leiden tot mutaties, en vervolgens tot veranderingen in het corresponderende eiwit. We kunnen in het laboratorium elk DNA fragment maken dat we willen, dus ook een gen met een of meer specifieke mutaties. Dit gemuteerde gen wordt vervolgens weer ingebracht in een productie organisme, en daar wordt het eiwit met een of meer veranderde bouwstenen geproduceerd. We kunnen dus (in principe) elk eiwit maken dat we willen, met elke volgorde en elke lengte, en dus met elke gewenste functie (mits thermodynamisch mogelijk).

Er zijn verschillende benaderingen als we een eiwit willen veranderen. De meest voor de hand liggende manier is waarschijnlijk om een bepaald enzym heel goed te onderzoeken: (i) gen (aminozuur volgorde & overproductie), (ii) 3D structuur (kristallisatie), (iii) functie (biochemische karakterisatie). Met heel veel kennis van een bepaald enzym kunnen bepaalde veranderingen worden ontworpen, dat moet dan vervolgens getest worden. Het is echter gebleken dat de kans van slagen vrij klein is: we weten nog te weinig van structuur-functie relaties van de meeste eiwitten.

Een alternatieve manier van eiwit engineering is het op goed geluk aanbrengen van willekeurige veranderingen in het gen dat codeert voor een bepaald eiwit. In eerste instantie lijkt dit geen slimme benadering, het kan namelijk alleen succesvol zijn als we vele duizenden, of zelfs miljoenen verschillende varianten kunnen maken, die dan vervolgens getest moeten worden. En dat is nou precies de methode die ongeveer 10 jaar geleden is ontwikkeld door Pim Stemmer. Hij heeft heel goed nagedacht over de natuurlijke evolutie, en heeft met dezelfde principes (mutatie, recombinatie en selectie) een zeer efficiënte methode ontwikkeld om eiwitten te verbeteren: laboratorium evolutie. Zodoende was hij in staat om de zeer trage natuurlijke evolutie van enzymen spectaculair te versnellen in het laboratorium. Dit is dus letterlijk een revolutionaire ontwikkeling!

Voorbeelden van Laboratorium Evolutie

- Stabilisatie van een eiwit - succesvol
- Optimalisatie van enzym activiteit - succesvol
- Introductie van nieuwe substraat specificiteit – niet succesvol – een belangrijke limitatie is dat er relatief kleine veranderingen geïntroduceerd kunnen worden;

Voorbeeld van in silico Evolutie (Computational Design)

- Introductie van nieuwe substraat specificiteit – succesvol

In de toekomst zal gewerkt gaan worden aan het integreren van Laboratorium Evolutie en in silico Evolutie (Survival of the Fittest & Survival of the best Fit). Ik heb voorbeelden laten zien van het gebruik van deze methoden voor het optimaliseren van eiwitten. Daar houdt het echter niet op. Er zijn al voorbeelden gepubliceerd van het toepassen van deze principes voor het optimaliseren van series van enzymen (metabole routes), en zelfs van het optimaliseren

van industriële microorganismen. Met recht kan dus gesproken worden van een Revolutie in de Evolutie.

5. Samenvatting

Hiermee komen we aan het eind van deze virtuele rondleiding. Ik hoop dat ik U ervan heb kunnen overtuigen dat we inderdaad met heel spannend onderzoek bezig zijn, en dat de principes van de natuurlijke evolutie gebruikt worden om grote vooruitgang te boeken in fundamenteel onderzoek, maar zeker ook in de Biotechnologie.

6. Dank

Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren. Ik wil deze lezing graag afsluiten met een woord van dank. Er zijn een heleboel mensen die op wat voor manier dan ook hebben bijgedragen aan het feit dat ik hier nu sta, en de meeste daarvan zitten hier in de zaal. Allemaal bedankt dus! Als dit niet zo'n deftige vertoning was, zou ik zeggen: ik hou van jullie! Daarnaast wil een aantal mensen expliciet noemen, in volgorde van opkomst.

Ten eerste, Pa en Ma, geweldig dat jullie hier vandaag in goede gezondheid aanwezig kunnen zijn. Jullie hebben ten slotte voor de basis gezorgd, van mijn persoonlijk en wetenschappelijke leven. Daarmee doel ik dus op jullie stimulerende opvoeding, en op jullie onvoorwaardelijke liefde.

Op de middelbare school, het Simon Stevin Lyceum in Den Haag, was het de heer Anton Moes die mij op een zeer aanstekelijke manier in aanraking heeft gebracht met de wereld van de Biologie. (*het is geweldig dat hij er vandaag bij kan zijn !*) Toen ik vlak voor het eindexamen hoorde van de eerder genoemde doorbraken binnen de Moleculaire Biologie, was ik definitief verkocht, en stond het vast dat ik Biologie ging studeren.

Samen met Erno Vreugdenhil ben ik toen naar de VU in Amsterdam gegaan. Daar werd de studie Biologie gecombineerd met de oprichting van het genootschap BioBacchus. *In Amsterdam dromen ze nog wel eens van ons, als ze zwaar getafeld hebben.* De combinatie Biologie en BioBacchus heeft ervoor gezorgd dat we zowel wetenschappelijk als ook sociaal een gedegen opleiding hebben gehad. Zodoende rolde het voltallige BioBacchus bestuur na het afstuderen in uiteenlopende promotieplaatsen.

In mijn geval was dat bij Plantenfysiologie, in de groep van Ruud Kraayenhof, Klaas Krab en Prof. Bakels. Zij hebben mij als respectievelijk promotor, co-promotor en student op het spoor gezet om een zelfstandig onderzoeker te worden, en me mijn gang te laten gaan met een multi-disciplinaire aanpak: fysiologie, biochemie, en ten slotte moleculaire biologie. Klaas heeft me bovendien in contact gebracht met de groep van Mårten Wikström in Helsinki. Na een half jaar in het hoge noorden ben ik toen, samen met Paulien, naar het EMBL in Heidelberg gegaan, naar de groep van Matti Saraste. In 2.5 jaar heb ik van Matti heel veel geleerd over bioinformatica, eiwit structuren en eiwit engineering.

Toen terug als KNAW onderzoeker naar de VU, naar Microbiologie. Een paar namen van mensen die een belangrijke rol hebben gespeeld in mijn tijd daar: Prof. Stouthamer, Fred Oltmann, Henk van Verseveld, Rob van Spanning, en last but not least Willem Reijnders. Laatstgenoemde is een van de oprichters van de Microbenclub

In de zomer van 1995 kreeg ik een baan aan de Wageningen (Landbouw) Universiteit, als Universitair Docent binnen het Laboratorium voor Microbiologie van Prof. Willem M. de Vos. Alle mensen die ik tot nu toe heb genoemd hebben een bijdrage geleverd, maar zonder Willem was alles anders gegaan. Toen ik naar Wageningen kwam, heeft Willem me geïntroduceerd in het onderzoek, onderwijs en management van Microbiologie, en van de Bacteriële Genetica groep. Na een relatief intensieve begeleiding in het begin, liet hij al snel de teugels vieren. Met heel veel steun van de BacGen groep (**DIA**) in het algemeen, en van Ans Geerling en Servé Kengen in het bijzonder, werd ik toen in staat gesteld om mijn eigen plan te trekken, met name wat betreft het verder ontwikkelen van onderzoeklijnen: er wordt heel veel samengewerkt binnen Wageningen, maar zeker ook met andere Nederlandse en buitenlandse universiteiten, en in steeds belangrijker mate met het bedrijfsleven. Maar ook wat betreft onderwijs is er de afgelopen 10 jaar heel wat gebeurt. Op dit moment ben ik actief betrokken bij twee Vakken, en ik dank de betrokken collega's voor de goede samenwerking.

Onderzoek – samenwerkingen

- **Regionaal** – **Wageningen** (Gerrit Eggink, Anna Lopez-Contreras, Willem van Berkel, Carlo van Mierlo, Maurice Franssen, Geb Visser, Anja Janssen, Remco Boom, Cor Dijkema, Willem Norde
- **Nationaal** - **Amsterdam** (Ron Wever), **Delft** (Fred Hagen, Mark van Loosdrecht), **Utrecht** (Robert van den Heuvel), **Groningen** (Sonja Albers, Arnold Driessen, Oscar Kuipers, Lubbert Dijkhuizen, Bauke Dijkstra), **Nijmegen** (Martijn Huynen, Roland Siezen, Floris Rutjes),
- **Internationaal** – **Sheffield** (David Rice, Pat Baker, John Rafferty, Bram Snijders, Phil Wright), **Cambridge** (Steve Bell), **Manchester** (David Leys), Copenhagen (Qunxin She, Roger Garrett), **Uppsala** (Rolf Bernander), **Essen** (Bettina Siebers), **Rome** (Valerio Consalvi), **Beijing** (Zihe Rao), **Kyoto** (Haruyuki Atomi), **Bozeman** (Mark Young), **San Francisco** (Loren Looger), **Bethesda** (Eugene Koonin), **Portland** (Ken Stedman)
- **Industrie** - **DSM** (Theo Sonke, Hans Schoemaker, Marcel Wubbolts), **Genencor/Danisco** (Don Ward), **BioMerieux** (Fokke Venema), **Diosynth** (Michel Eppink), **Catchmabs** (Guy de Roo, Erwin Houtzagers, Peter Sijmons)

Onderwijs

- **Toegepaste Moleculaire Microbiologie**
 - Leo de Graaff, Jac Beenen, Johan van den Berg, Ling Qin
- **Genomics**
 - Martien Groenen, Jan van Kan, Francine Govers

Toen er in het najaar van 2004 binnen Wageningen UR weer een ronde kwam waarin kandidaten voor Persoonlijk Hoogleraar posities konden worden voorgedragen, heb ik van Willem de Vos alle steun gehad namens Microbiologie, en van Prof. Sacco de Vries namens Biochemie. Heel veel dank daarvoor. Leden van de Raad van Bestuur van Wageningen Universiteit, leden van de toesingscommissie Persoonlijke Hoogleraren, hartelijk dank voor het in mij gestelde vertrouwen.

Tot slot, die andere Vos. Waar Willem de grote manager is op het lab, is Paulien de grote manager thuis. Woorden schieten te kort. Zonder jouw steun en liefde had ik hier zeker niet gestaan. En dat geldt uiteraard ook voor de jongens; die zijn wat mij betreft misschien nog wel het mooiste voorbeeld van een Revolutie in de Evolutie !

Ik heb gezegd.

Referenties

Bas Haring – Kaas en de Evolutie Theorie

HF Judson – The Eighth Day of Creation

Web sites