



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## De fruitvlieg als model voor neurobiologisch onderzoek

Noordermeer, J.N.

### Citation

Noordermeer, J. N. (2007). *De fruitvlieg als model voor neurobiologisch onderzoek*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12644>

Version: Not Applicable (or Unknown)  
License: [Leiden University Non-exclusive license](#)  
Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/12644>

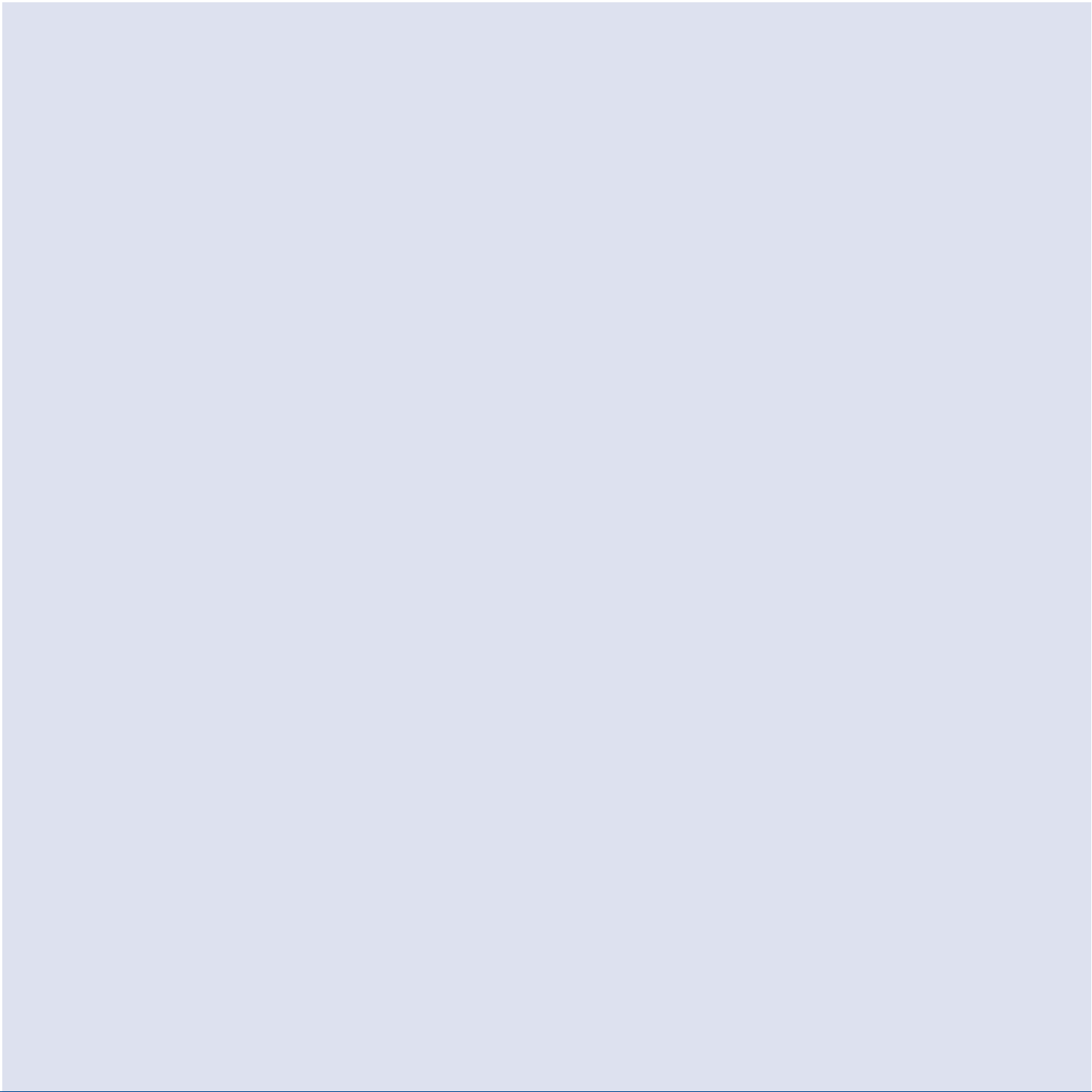
**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.dr. J.N. Noordermeer

# De fruitvlieg als model voor neurobiologisch onderzoek



Universiteit Leiden



# De fruitvlieg als model voor neurobiologisch onderzoek.

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. J.N. Noordermeer

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de  
Moleculaire Celbiologie, in het bijzonder de Neurale Ontwikkelingsbiologie  
aan de Universiteit Leiden  
op vrijdag 15 juni 2007.



Universiteit Leiden

*Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,*

## Introductie

4 Reeds in de oudheid hield men zich bezig met de vraag hoe, in onze geest, een beeld van de wereld om ons heen wordt gevormd. Terwijl velen, zoals Aristoteles, het hart als de zetel van het intellect en de psyche zagen, was Hippocrates de eerste die de hersenen als de bron van waarneming, kennis en emotie erkende. Hiermede, werd rond 400 voor Christus het fundament gelegd voor wat we nu de neurowetenschappen noemen. Een grote stap voorwaarts was de anatomische beschrijving van de hersenen, een wetenschap met pioniers als Leonardo da Vinci en Andreas Vesalius, die in het midden van de 16e eeuw, zijn toonaangevende atlas van het menselijk lichaam publiceerde.<sup>1</sup> Sindsdien bogen vele filosofen, psychologen en neurobiologen zich over de vraag hoe precies het beeld van de wereld in de menselijke geest wordt gerepresenteerd. Echter, zoals ik naar voren zal brengen in dit betoog, is het antwoord op die vraag verre van duidelijk. In tegenstelling tot de filosofie en de psychologie, die zich bezighouden met een metafysische of gedragskundige beschrijving van de menselijke geest, tracht de moderne neurowetenschap de werkingsmechanismen van het zenuwstelsel in reductionistische termen te beschrijven. In die zin is de moleculaire neurobiologie het meest verwant aan de exacte wetenschappen en gestoeld op anatomische kennis. De grote wetenschappelijke doorbraken in de vorige eeuw op het gebied van de genetica, de moleculaire biologie, de celbiologie en de fysica maakten het mogelijk het functioneren van het brein op dit niveau te bestuderen. Een verband kon nu gezocht worden tussen genen enerzijds, en gedrag, perceptie en emotie, anderzijds. Tevens was het mogelijk geworden de ziekten van de geest, zoals manische

depressiviteit, schizofrenie, het syndroom van Tourette, de ziekte van Alzheimer en vele andere mentale aandoeningen in genetische, en soms moleculaire, termen te beschrijven en nieuwe mogelijkheden voor medische therapieën te ontwikkelen.

Maar wat weten we nu feitelijk, aan het begin van de 21<sup>e</sup> eeuw, over de menselijke hersenen? We schatten het aantal zenuwcellen of neuronen in het menselijk brein op ongeveer 100 miljard en ieder van die neuronen maakt gemiddeld contact met zo'n 10.000 andere zenuwcellen.<sup>2,3</sup> Die neurale contactpunten, ook wel synapsen genoemd, zijn essentieel voor het overdragen van de informatie van de ene zenuw naar de andere en van de zenuw naar de spieren in de rest van het lichaam.<sup>4</sup> Deze communicatie geschiedt via elektrische pulsen, waarvan de overdracht wordt bewerkstelligd door chemische signalen, neurotransmitters genaamd, waarvan er zo'n 40 verschillende bekend zijn. Dit enorme complexe netwerk van zenuwen is de zetel van ons vermogen tot alle activiteiten die kenmerkend zijn voor ons als mens, zoals gedrag, emotie en bewegen. Zenuwcellen komen voor in allerlei soorten en maten. Sommige zijn heel kort en hebben contact met neuronen in hun directe omgeving. Andere zenuwen, motorneuronen genaamd, kunnen een meter lang zijn, zoals de zenuw waarvan de kern in het ruggenmerg gesitueerd is, maar die via een lange uitloper, de axon genaamd, een spier in de voet aanstuurt.<sup>2,3</sup> Via een soort moleculair Tom Tom navigatie systeem vindt het de juiste spier om contact mee te maken.

Ons brein stelt ons in staat te leren, met andere woorden, door ervaring nieuwe kennis en vaardigheden eigen te maken en die in toekomstige situaties aan te wenden. In het algemeen wordt aangenomen dat de "hardwiring" van de hersenen verandert

door de leerervaring en dat de nieuwe informatie vastgelegd wordt in de vorm van nieuwe, verstevigde of juist verzwakte synaptische connecties.<sup>4</sup> Het werd verondersteld dat naarmate we ouder worden de neurale hardwiring gefixeerd en permanent wordt, maar niets is minder waar. Gedurende de laatste twee decennia is duidelijk geworden dat de capaciteit van de hersenen tot opslag van nieuwe informatie in de vorm van nieuwe of verstevigde synapsen ons het leven lang ter beschikking blijft.<sup>2,3</sup>

Echter met de ontwikkeling van de moleculaire neurobiologie werd steeds duidelijker hoe weinig we weten van juist de moleculaire en celbiologische werkingsmechanismen van het brein. Om maar een paar zeer fundamentele, onbeantwoorde vragen te noemen: hoe vindt precies de “wiring” van de hersenen plaats, met andere woorden, hoe worden in de enorme wirwar van zenuwen de juiste partners gevonden om een synaps mee te maken? En wanneer de juiste partner is gevonden, hoe vindt de overdracht van informatie tussen de zenuwen onderling en tussen zenuwen en spieren plaats? Hoe wordt een selectief deel van deze informatie in het geheugen opgeslagen? Dit alles kan worden samengevat in de vraag: hoe kunnen we cognitie en geheugen in moleculaire termen beschrijven? Hoewel belangrijke doorbraken genoemd kunnen worden wat betreft een beter begrip van alle genoemde processen, is onze huidige kennis hiervan in staat om slechts een klein tipje van de sluier op te lichten. Toch wordt de voortgang en ook het belang van dit onderzoek goed geïllustreerd door het feit dat alleen al in de twintigste eeuw 46 Nobelprijzen aan neurowetenschappers uitgereikt zijn. Maar, door de vele onopgeloste vraagstukken is het tevens niet verbazingwekkend dat de neurowetenschap nog steeds als een van de “wide open frontiers in science” wordt beschouwd.

In deze oratie hoop ik u duidelijk te maken wat de aanpak van onze groep in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) is geweest om een beter begrip te krijgen van juist die moleculaire mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de vorming en het functioneren van de synaps. Omdat dit proces zeer dynamisch en plastisch is, zijn er strenge beperkingen aan het biologische model dat we nodig hebben om inzicht hierin te verkrijgen. Ten eerste, moet het een model zijn van een zenuwstelsel dat complex is, in die zin, dat het vormen van een netwerk van grote aantallen zenuwen kan worden bestudeerd, maar het model moet niet te complex zijn. Individuele zenuwen en synapsen moeten geïdentificeerd en anatomisch onderzocht kunnen worden. Ten tweede, moet het een model zijn dat bestudeerd kan worden met gebruik van standaard genetische technieken. Hierdoor kunnen genetische eigenschappen gericht gemodificeerd worden en kan het effect van combinaties van deze zogenaamde mutaties onderzocht worden. Ten derde, moet het mogelijk zijn de synapsen op elektrofysiologisch niveau te bestuderen, zodat het elektrische gedrag van de synaps in kaart gebracht kan worden. Een model dat aan al deze eisen voldoet is de fruitvlieg, *Drosophila melanogaster*. Ons lab is niet het enige dat hiervoor heeft gekozen: wereldwijd zijn er tientallen groepen die *Drosophila* gebruiken om de functies van het zenuwstelsel te ontrafelen. Gedurende de laatste tien jaar is dit onderzoek ook van belang geworden voor een beter begrip van de oorzaken van een aantal menselijke ziekten van het zenuwstelsel, zoals de neurodegeneratieve ziekten van Parkinson, Huntington en Alzheimer.<sup>5,6</sup> Omdat in Nederland slechts enkele laboratoria de fruitvlieg als modelorganisme aanwenden, wil ik allereerst dit soort onderzoek in een breder internationaal en historisch kader plaatsen.

## De fruitvlieg als model systeem voor neurobiologisch onderzoek

De entree van het fruitvliegje in biologisch onderzoek vond plaats rond 1910, toen in New York aan de Columbia universiteit Thomas Hunt Morgan besloot dat dit organisme een aantal karakteristiekeken vertoonde die hij zocht voor zijn experimentele diermodel.<sup>7</sup> De timing was uitstekend: de Victoriaanse wetenschappelijke wereld van de 19<sup>e</sup> eeuw was, wat betreft de levenswetenschappen, gedomineerd door een naturalistische opvatting van de wereld. Hierin werd aangenomen dat wetenschappelijke vooruitgang plaatsvond door een descriptieve analyse van levende wezens in hun natuurlijke omgeving. Een van de hoogtepunten was de formulering van de evolutietheorie door Charles Darwin in 1859.<sup>8</sup> Aan het begin van de 20<sup>e</sup> eeuw kwam een geheel andere wetenschappelijke benadering in zwang. Een empirische en mechanistische aanpak vormde de grondslag voor de experimentele wetenschap, zoals we die vandaag de dag kennen. Met de overgang naar de empirische wetenschap werd ook het gebruik van proefdieren noodzakelijk. *Drosophila* bleek hiervoor uitstekend geschikt door het gemak waarmee de vlieg gekweekt kan worden, het grote aantal eitjes dat per vlieg wordt geproduceerd, de korte levenscyclus, en, zoals al snel bleek, het kleine aantal chromosomen en het voorhanden zijn van spontane stammen of mutanten. De volgende 30 jaar legde het onderzoek met behulp van de fruitvlieg de basis voor zeer belangrijke ontdekkingen in de genetica en de biologie.<sup>9, 10, 11</sup> Om er een paar te noemen: voor het eerst werd aangetoond dat genen in een lineaire orde gerangschikt kunnen worden met behulp van ‘genetic maps’, een ontdekking die het fundament legde voor de latere beschrijving van de structuur van DNA door Watson en Crick. Ook ontdekte men dat genen veranderd of gemuteerd kunnen

worden en in vele vormen voor kunnen komen. Eén van de meest fundamentele realisaties was, dat wat gold voor de fruitvlieg ook op bleek te gaan voor andere organismen, inclusief homo sapiens. Hierdoor werd duidelijk dat met dit onderzoek ook een beter begrip ontstond van de overerving van menselijke eigenschappen en het karakteriseren van humane genetische aandoeningen. Een begin was gemaakt met de moderne, moleculaire biologie en klinische genetica. Morgan ontving voor dit werk in 1933 de Nobelprijs en zijn leerling, Hermann Muller, kreeg in 1946 dezelfde prijs voor de ontdekking dat X-rays mutaties kunnen veroorzaken en dat ze dit doen op een dosisafhankelijke manier. Dit werd later de standaard methode om gerichte veranderingen in het genoom aan te brengen.<sup>12</sup>

Na deze decennialange glorie tijd voor de fruitvlieg brak een periode van zo'n 40 jaar aan waarin *Drosophila* min of meer in de vergetelheid raakte. Met de introductie van de biochemie en de moleculaire biologie werd de weg vrijgemaakt voor het gebruik van andere organismen die meer geschikt waren voor deze nieuwe takken van wetenschap: de bacterie, het virus en het gist.<sup>13</sup> Deze organismen waren instrumenteel voor de ontdekking van DNA als het genetisch overdraagbare materiaal, de ontrafeling van de DNA en eiwit structuur en voor de realisering dat de “genetic code” niet uniek is, maar universeel.<sup>13</sup> Maar de rol van de fruitvlieg was nog niet uitgespeeld. In de 70<sup>er</sup> en 80<sup>er</sup> jaren werd de vlieg herboren als ideaal model systeem voor een nieuwe discipline binnen de biologie, de ontwikkelingsbiologie. Dit nieuwe vakgebied hield zich bezig met de bestudering van de ontwikkeling van een bevrucht eitje tot een volwassen organisme. En weer bleek *Drosophila* bij uitstek geschikt voor het blootleggen van de algemene grondbeginselen van het embryonale bouwplan

van multi-cellulaire organismen. Het waren nu Eric Wieshaus en Christiane Nusslein-Volhard die een cascade van genen identificeerden die verantwoordelijk zijn voor het opzetten van de embryonale assen en de ontwikkeling van de kiemlagen.<sup>14</sup> Dit moleculaire principe bleek niet alleen op het fruitvlieg bodyplan van toepassing, maar het was ook werkzaam tijdens de embryonale ontwikkeling van hogere organismen, zoals de vertebraten. Voor deze ontdekking kregen Nusslein-Volhard en Wieshaus de Nobelprijs in 1995. Hiermee was een renaissance van het fruitvliegonderzoek ingeleid en tot nu toe zijn er meer dan honderdduizend wetenschappelijke artikelen verschenen waarin de fruitvlieg figureert, met onderwerpen zo divers als: het onderzoek naar veroudering, naar genetische componenten van verslaving en agressie en onderzoek naar het functioneren van het zenuwstelsel.

Het centrale zenuwstelsel van *Drosophila* bezit een aantal eigenschappen, dat het tot een geliefd model voor neuro-wetenschappers maakt. De hersenen van de volwassen fruitvlieg bevatten zo'n 150.000 neuronen, terwijl een segmentale eenheid in het embryo er 200 bevat. Vooral de segmentale opbouw van het fruitvlieg zenuwstelsel is aantrekkelijk, want dit stelt de experimentator in staat in één individu de algemene principes te bestuderen die noodzakelijk zijn voor de opbouw van neurale netwerken. Met andere woorden, een onderliggend grondbeginsel dat van belang is voor de opbouw van een neuronaal netwerk in één segment, moet ook gevonden worden in het identieke segment ernaast. Dit maakt het eenvoudiger de moleculaire logica te begrijpen waarmee een simpel neuronaal netwerk wordt opgebouwd. Daarnaast was het mogelijk met behulp van *Drosophila* het gedrag van individuele neuronen te bestuderen, door het toepassen van een aantal genetische trucjes die voor dit

organisme gedurende de laatste 100 jaar zijn ontwikkeld. Met de introductie van groen fluorescerend eiwit of GFP<sup>15</sup> konden neuronen gemarkeerd en microscopisch gevisualiseerd worden in het levende organisme en tevens is het mogelijk het elektrische gedrag van deze neuronen te bestuderen en te manipuleren. Ten slotte, wil ik nog een andere belangrijke stap voorwaarts noemen in de mogelijkheden die dit soort onderzoek biedt: de ontrafeling van de gehele DNA volgorde van *Drosophila* in het jaar 2000.<sup>16</sup> Nadat ook de volgorde van het menselijke DNA was bepaald in 2001<sup>17,18</sup>, werd duidelijk dat de genomen van de fruitvlieg en de mens veel meer op elkaar gelijken dan oorspronkelijk werd aangenomen. De mens heeft slechts ruim twee keer het aantal genen dat *Drosophila* bezit en deze genen blijken qua structuur zeer veel gemeenschappelijk te hebben. Zo is ongeveer 75% van alle genen die in de mens geassocieerd worden met genetische aandoeningen, in uiterst geconserveerde vorm in de fruitvlieg aanwezig.<sup>5,6</sup> Dit versterkte de hoop en het vertrouwen dat datgene wat geleerd kan worden over de basale, biologische functie van een gen in *Drosophila*, geëxtrapoleerd kan worden naar een soortgelijke functie in de mens.

Er zijn echter ook beperkingen voor deze extrapolaties die ik hier niet onvermeld wil laten. Ten eerste zijn uiteraard niet alle mechanismen die in *Drosophila* voor het eerst beschreven zijn, ook werkzaam in vertebraten en vice versa. Ik doel hier niet op de zeer fundamentele verschillen in complexiteit van hogere en lagere organismen, maar op de basale cellulaire eigenschappen die in sommige gevallen ook wezenlijk kunnen verschillen. Als voorbeeld wil ik noemen de rol van de myeline schede rond zenuwuitlopers voor isolatie van elektrische signalen in vertebrate neuronen. Zenuwcellen in *Drosophila* blijken geen myeline schede te bezitten. Als mogelijke verklaring kan

gegeven worden dat de gemiddelde afstand die zenuwpulsen afleggen in *Drosophila* vele orden van grootte kleiner is dan bijvoorbeeld in het humane zenuwstelsel, zodat isolatie van het elektrische signaal niet noodzakelijk is. Een andere, voor de hand liggende praktische beperking van het *Drosophila* werk zijn de geringe mogelijkheden voor gedragsstudies. Terwijl een aantal simpele gedragsparadigma's zijn ontwikkeld<sup>9</sup>, zoals voor associatief leergedrag, paringsgedrag en geheugen, is *Drosophila* uiteraard niet geschikt voor de studie van complexere vormen van leergedrag. Het is daarom maar de vraag of de gedragsstudies met behulp van *Drosophila* enige relevantie hebben voor vertebrate, humane studies. In zijn algemeenheid kan gesteld worden dat *Drosophila* vooral geschikt is voor het vinden van geconserveerde mechanismen van genfunctie op het cellulaire en het moleculaire niveau. Voor het bestuderen van deze functies op het niveau van het orgaan verdienen vertebraten diermodellen vaak de voorkeur.

### De rol van Dystrofine in stabilisatie van neuromusculaire en centrale synapsen

In 2000 zijn mijn collega Lee Fradkin en ikzelf een nieuwe onderzoeksgroep gestart binnen de afdeling Moleculaire Celbiologie van het LUMC. Ons onderzoek heeft zich de laatste jaren geconcentreerd op het identificeren van genen die betrokken zijn bij de vorming en het functioneren van de synaps in *Drosophila*. We zijn vooral geïnteresseerd in twee aspecten van dit proces: ten eerste bestuderen we de genen die verantwoordelijk zijn voor het aansturen van de zenuwuitlopers op hun pad naar de plaats waar de synaps gevormd wordt met de partner cel. Ten tweede, onderzoeken we het mechanisme waardoor de uiteindelijke vorming en stabilisering van het synaptische contactpunt tot stand komt. We onderzoeken dit proces tijdens de ontwikkeling.

*Drosophila* heeft vier ontwikkelingsstadia, het embryo, de larve, de pop en de volwassen vlieg. Wij kijken voornamelijk naar de synapsen die tijdens de embryonale en larvale ontwikkeling op de spieren worden aangelegd. De neuronen die deze synapsen vormen worden motorneuronen genoemd, omdat ze verantwoordelijk zijn voor het samentrekken van de spier bij beweging. We kozen voor deze synapsen omdat er vele antistoffen of markeereiwitten voorhanden zijn, die de motorneuronen aankleuren tijdens hun reis op zoek naar de spieren die ze zullen aansturen. Tevens kan, zoals reeds vermeld, het traject dat de motorneuron aflegt gevolgd worden in het levende embryo met groen fluorescerend eiwit. We zijn ook in staat de elektrische activiteit van deze motorneuronen te meten door de zenuwen en spieren uit te prepareren en aan te sluiten op elektroden en recorder apparatuur. We kunnen dus de gehele ontwikkeling van deze motorneuronen bestuderen: de plaats waar ze geboren worden in het centrale zenuwstelsel, het pad dat ze afleggen naar de spier die ze aan zullen sturen en als laatste, de overdracht van het elektrische signaal als de spier moet worden samengetrokken bij beweging.

Ons doel is geweest genen te identificeren die bij al deze processen zijn betrokken. Onze aanpak was in eerste instantie de uitvoering van een genetische screening, waarbij we op grote schaal de functie van zo'n 100-tal genen één voor één hebben weggenomen en het effect hiervan hebben bestudeerd op het zenuwstelsel. De keuze voor het bestuderen van juist deze 100 genen was gebaseerd op onze observatie dat alle 100 genproducten aanwezig zijn op de motorneuron of de spier of in het centrale zenuwstelsel.<sup>20</sup> De onderliggende gedachte is uiteraard, dat, als een gen een rol speelt in de vorming van de synaps, het genproduct op de spier of het motorneuron aanwezig moet zijn. We hebben ook gekeken naar de functie

van een aantal genen waarvan de menselijke tegenhangers of homologen betrokken zijn bij aandoeningen van het zenuwstelsel of de spier. Uit dit werk is de identificatie van een aantal nieuwe genen voortgekomen die verschillende rollen spelen in de aansturing van neuronen of de vorming van de synaps.<sup>21, 22, 23, 24</sup> Ik wil er hier één uitlichten en nader uiteenzetten wat we de laatste jaren hebben gevonden over de functie van dit gen, Dystrofine genaamd. Dit onderzoek is uitgevoerd door Mariska van der Plas, Gonneke Pilgram, Anja de Jong, Monique Bansraj en Bert van Veen in het lab, in nauwe samenwerking met de neurofysiologen Dr. Jaap Plomp van de afdeling Neurologie van het LUMC en Dr. Richard Baines van de Universiteit van Manchester. Ik denk dat dit werk duidelijk zal illustreren dat fundamenteel onderzoek een bijdrage kan leveren aan klinische vraagstukken en nieuwe aanknopingspunten kan bieden voor het ontwikkelen van therapieën voor humane ziekten.

Wat weten we van het humane Dystrofine gen? Reeds in 1987 werd bekend dat mutaties in dit gen kunnen leiden tot Duchenne's musculaire dystrofie, een zeer ernstige, genetische aandoening die progressieve spierafbraak veroorzaakt<sup>25</sup> en in één op drie patiënten gepaard gaat met milde, mentale retardatie.<sup>26</sup> Het falen van de hartspier wordt de meeste patiënten uiteindelijk fataal. Het is één van de meest voorkomende humane genetische aandoeningen, één op de 3500 jongens leidt aan deze ziekte.<sup>27</sup> Ondanks meer dan 20 jaar intensief klinisch en preklinisch onderzoek, is geen therapie beschikbaar. Het Dystrofine gen is een zeer groot gen, dat voor een aantal eiwitten of isoformen codeert. Het eiwit concentreert zich in de spieren en de hersenen en in andere delen van het zenuwstelsel.<sup>28</sup> Afwezigheid van één van de grotere eiwitten, Dp427, leidt tot de meest ernstige vorm van

spierdystrofie. Dit eiwit is in de gezonde mens onderdeel van een groot eiwit complex dat gelokaliseerd is in de wand van skeletspieren.<sup>29</sup> De functie van dit complex is nog niet geheel duidelijk, maar naar wordt aangenomen, speelt het een mechanische rol, essentieel voor het samentrekken van de spier<sup>27</sup>, en vormt het een eiwitbrug voor de binding van een aantal signaal moleculen, die de communicatie tussen cellen onderling verzorgen.<sup>30</sup> Deze laatste functie wordt voorondersteld omdat het Dystrofine eiwit geassocieerd is met een aantal van deze signaal moleculen, zoals MAPkinasen, ERK, en andere, maar er zijn nog geen directe aanwijzingen dat Dystrofine essentieel is voor hun functie. Wel duiden vele experimenten op een belangrijke rol voor Dystrofine in de calcium- en zuurstofhuishouding van de spiercel. Het is echter niet duidelijk of de spierafbraak bij Duchenne patiënten een direct gevolg is van de afwezigheid van het eiwit, met andere woorden of Dystrofine een rol speelt in het verhinderen van de celdood van spieren of dat het afwezig zijn van het eiwit indirect de dood van de spiercel activeert.<sup>27, 31</sup>

Het Dystrofine gen komt in zeer geconserveerde vorm voor in *Drosophila*.<sup>32</sup> We hebben enige jaren geleden aangetoond dat ook in dit organisme de verschillende vormen van het eiwit vooral gevonden worden in de spieren en het zenuwstelsel.<sup>33</sup> Het Dystrofine eiwit van *Drosophila* blijkt zich te concentreren op die plaatsen waar synaptische connecties worden gemaakt. In de spier is het eiwit het meest prominent aanwezig waar de motorneuron een contactpunt maakt met de spier, wat we de neuro-musculaire synaps noemen<sup>34</sup> en in het zenuwstelsel concentreert het eiwit zich in dendrieten, dat gedeelte van de zenuwcel waar synaptische contacten met andere zenuwen worden gemaakt.<sup>35</sup>

Toen we systematisch de niveaus van de verschillende eiwitvormen verlaagden, vonden we iets opmerkelijks. In eerste instantie bleek, zoals verwacht, dat één van de eiwitten een soortgelijke rol speelt als die van het menselijke Dp427: reductie van het eiwit niveau leidde tot afbraak van spiervezels, verstoorde hart functie en letaliteit van het organisme.<sup>36</sup> Het opmerkelijke resultaat kwam toen we één voor één de andere eiwitvormen wegnamen waardoor hun specifieke functies konden worden onderzocht. Hieruit kwam naar voren dat de eiwitvorm die aanwezig is op de neuro-musculaire synaps van belang is voor de communicatie van de motorneuron met de spier. Als dit eiwit ontbreekt, produceert de motorneuron teveel neurotransmitter waardoor de spier gehyper-activeerd wordt.<sup>34</sup> Gebaseerd op een aantal additionele experimenten is onze hypothese dat het Dystrofine eiwit in de spier een nog onbekend aantal signaal moleculen bindt, die de neurotransmitter afgifte in de motorneuron moduleren en aanpassen aan de exacte behoefte van de spiercel. Wanneer Dystrofine niet aanwezig is, wordt teveel neurotransmitter door de motorneuron afgegeven en door de spier opgenomen. Mogelijkerwijs draagt de spier-hyperactivatie die dan optreedt bij tot spieraafbraak, maar op dit moment is de wijze waarop dit zou kunnen gebeuren nog niet duidelijk.

We hebben vervolgens in samenwerking met Dr. Baines in Manchester aan kunnen tonen dat de eiwitvorm van Dystrofine die in het centrale zenuwstelsel aanwezig is, ook zo'n regulerende functie heeft op de hoeveelheid afgegeven neurotransmitter, maar dan op de synaps tussen twee zenuwen.<sup>35</sup> Uiteraard willen we graag weten of deze rol van Dystrofine geconserveerd is in vertebraten en of verlies van deze functie in patiënten bijdraagt tot enerzijds de spierdystrofie, en anderzijds de mentale retardatie. In de nabije

toekomst gaan we dit, in samenwerking met Dr. Jaap Plomp, in het Dystrofine muizenmodel testen. De volgende stap in het Drosophila werk is de traditionele genetica aan te wenden om de identiteit van de signaaltransductie moleculen op te helderen die geassocieerd zijn met het Dystrofine eiwit. Met dit fundamenteel onderzoek zouden we op de lange termijn kandidaat eiwitten kunnen vinden die als mogelijke startpunten kunnen fungeren voor het ontwerpen van meer gerichte therapieën om de spierschade in patiënten te remmen of te voorkomen.

### Nederland als kenniseconomie

Een essentiële voorwaarde voor vernieuwing en voortgang van wetenschappelijk onderzoek is een investering in de opleiding van de toekomstige generatie onderzoekers. Ter afsluiting van dit betoog, wil ik een aantal punten onder Uw aandacht brengen waaruit blijkt dat het in Nederland niet goed gesteld is met het voortgezet onderwijs en het genereren van deze nieuwe generatie wetenschappers. Ik wil dit illustreren aan de hand van een aantal voorbeelden. In dit land verlaten jaarlijks ongeveer één op de acht scholieren het voortgezet onderwijs zonder diploma<sup>37</sup>, en van alle universitaire studenten is na zes jaar slechts minder dan 50% geslaagd.<sup>37</sup> Met het totale aantal studenten dat deelneemt aan hoger onderwijs scoort Nederland in de Europese achterhoede.<sup>37</sup> Het is vooral slecht gesteld met de belangstelling voor de Bètawetenschappen. In plaats van investeringen om dit tij te keren blijkt dat de overheid sinds 1985 systematisch heeft bezuinigd op het onderwijs: bijna 30% minder van het bruto binnenlands product werd in 2005 uitgegeven vergeleken met 20 jaar geleden: dit is 25% minder dan wat de Verenigde Staten uitgeeft.<sup>37</sup> Deze onderwaardering en onderfinanciering van het onderwijs en de wetenschap heeft zijn sporen nagelaten.

Vacatures voor postdocs, promovendi en analisten zijn steeds moeilijker in te vullen. Naast het feit dat de overheid in zijn algemeenheid te weinig in onderzoek en onderwijs investeert, is naar mijn mening een van de meest belangrijke oorzaken van de malaise het gegeven dat het potentieel aan excellent jong talent en toekomstige wetenschappers niet optimaal gestimuleerd wordt. De gevolgen hiervan zullen desastreus zijn voor de positie van Nederland als kenniseconomie in de toekomst.

Het bijzonder lage aantal vrouwelijke wetenschappers, vooral in de hogere posities, is een van de meest in het oog springende voorbeelden waaruit blijkt dat het Nederlands wetenschappelijk klimaat geen vruchtbare bodem voor talent is. Dit gegeven heeft de laatste jaren veel aandacht in de media ontvangen, maar omdat er slechts marginale verbeteringen geboekt zijn, wil ik dit wederom aan de orde stellen. In geen ander Europees land werken zo weinig vrouwen in de wetenschap als in Nederland, 17%, en slechts 10 % van alle professoren is vrouw.<sup>38</sup> Ook allochtonen en immigranten zijn ondervertegenwoordigd. Wat zijn hiervan de oorzaken en wat kan de overheid doen om de situatie te verbeteren? Uiteraard is het niet eenvoudig directe oorzaken aan te wijzen maar een gegeven is dat de afgelopen jaren het klimaat voor internationalisering, vooral het aantrekken van immigranten, door het zeer strenge toelatingsbeleid is verslechterd. Dit bemoeilijkt het creëren van een internationaal, wetenschappelijk klimaat. In immigranten landen zoals de Verenigde Staten, levert juist het buitenlandse talent een essentiële bijdrage aan het hoge niveau van het onderzoek.

Hoe kan het lage aandeel van vrouwen in de wetenschap worden verklaard? Opmerkelijk is dat ongeveer 50% van alle

studenten vrouw is, maar uiteindelijk slechts een klein aantal hiervan in de hogere posities belandt.<sup>38</sup> Er is sprake van een zogenaamde “leaky pipeline” en een “glass ceiling” voor vrouwelijk talent. Als een van de voornaamste redenen hiervoor wordt vaak gesuggereerd de onvoldoende beschikbaarheid van kinder- en naschoolse opvang. Terwijl dit zeker mee zal spelen, is naar mijn mening het culturele klimaat in Nederland een belangrijker factor: het wordt van vrouwen niet verwacht of zelfs niet gewaardeerd om met ambitie aan hun carrière te werken, wat kan leiden tot discriminatie van vrouwelijke kandidaten voor deze hogere functies, maar ook bij vrouwen zelf het animo voor een ambitieuze carrière verkleint. De traditionele verzorgingstaken in het gezin komen daarom veelal bij de vrouw terecht en daardoor is een deeltijdbaan de grootste investering die vrouwen kunnen, en soms ook willen, maken. In Nederland is ook de kinderopvang en het extern uitbesteden van verzorgingstaken, zoals dit bijvoorbeeld gebeurt in Scandinavië, niet optimaal geregeld. Op dit moment werken ongeveer 200.000 hoogopgeleide vrouwen niet buitenshuis<sup>39</sup>; de gemiddelde werkweek van vrouwen die werken is 24 uur<sup>37</sup>, de kortste werkweek van Europa en gemiddeld 12 uur korter dan die van de gemiddelde Amerikaanse vrouw.<sup>37</sup> Helaas is een excellente wetenschappelijke carrière zeer moeilijk te realiseren in deeltijd.

Wat kan gedaan worden ter verbetering van de bijdragen die vrouwen en immigranten of allochtonen leveren aan de wetenschap? In eerste instantie zal in de praktijk een actiever voorkeurs- of stimuleringsbeleid voor het laten toetreden van deze bevolkingsgroepen, gevolgd moeten worden. Niemand is enthousiast over dit soort beleid, inclusief degenen voor wie het is bestemd, maar het werkt: vaak, zoals bijvoorbeeld in de

Verenigde Staten, is het de enige manier om de scheefgegroeide arbeidsverhoudingen recht te trekken. Voorbeelden van zeer succesvolle projecten op dit terrein in Nederland zijn het ASPASIA en het Mozaiekprogramma van NWO.<sup>40</sup> In het Mozaiek programma wordt aan tientallen, zeer getalenteerde studenten uit immigranten groepen in Nederland een beurs voor Universitaire promotie plaatsen geboden. Het lijkt mij een zeer goede zaak als de Universiteiten zelf dit initiatief volgen. Het LUMC zou, bijvoorbeeld, een international Ph.D. programma kunnen opzetten waarin een aantal promotie plaatsen wordt gecreëerd om buitenlands talent aan te trekken. Over de gehele wereld zijn dit soort programma's bijzonder succesvol.

12

Verder stel ik voor “personal coaching” programma's op te zetten op de Universiteiten, die talentvolle vrouwen en immigranten van advies dienen bij het opbouwen van hun carrière en van hun professionele netwerken. Goede maatregelen zijn ook uitbreiding van de kinder- en naschoolse opvang, een uitgebreider uitbesteding van andere zorgtaken met bijbehorende extra financiering vanuit de overheid en betere terugkeer regelingen voor vrouwen die tijdelijk gestopt zijn met werken om voor de kinderen te zorgen. Naast deze praktische maatregelen zal het van groot belang zijn het culturele klimaat in Nederland kritisch onder de loep te nemen. Al op jonge leeftijd zouden kinderen, ongeacht de sekse, gestimuleerd moeten worden eventuele ambities voor een wetenschappelijke carrière te volgen. Ik ga in dit betoog niet uitgebreid in op de, mijns inziens, nutteloze, discussie die de laatste jaren heeft gespeeld over de vraag of aangeboren verschillen in talent voor analytisch denken het achterblijven van de vrouw in de wetenschappelijke “rat race” zouden kunnen verklaren. Deze stelling, naar voren gebracht door

een aantal prominente wetenschappers en bestuurders op Harvard<sup>41,42</sup> en Cambridge University<sup>43</sup>, berust op geen enkel wetenschappelijk bewijs.<sup>44</sup> Integendeel, onderzoek wijst uit dat meisjes en jongens tussen de 4 en 18 jaar gelijk scoren wat betreft aanleg voor bijvoorbeeld wiskundig denken.<sup>45</sup> Uiteraard is de discussie rond de oorzaken en de mogelijke oplossingen nog gaande, maar als we de komende jaren een zeer actief stimuleringsbeleid volgen om juist het vrouwelijk, allochtoon en immigranten talent naar voren te brengen, is onze ambitie van Nederland een kenniseconomie te maken dichterbij ons bereik. Uiteraard is het verhogen van de overheidsinvesteringen in onderwijs en wetenschap hiervoor een belangrijke voorwaarde.

## Dankwoord

Aan het einde van deze rede is het mij een genoegen een aantal mensen te bedanken:

Ik dank U mijnheer de Rector Magnificus, het College van Bestuur van de Universiteit van Leiden, de Raad van Bestuur en het bestuur van divisie 5 van het Leids Universitair Medisch Centrum en in het bijzonder prof.dr. Andre Deelder en prof.dr. Eduard Klasen, voor het in mij gestelde vertrouwen en voor uw bijdrage in de totstandkoming van mijn benoeming.

I would also like to thank three people, who had important roles early in my scientific career:

dr. Peter Lawrence at the MRC in Cambridge, for showing me the great beauty and intricacies of the fruitfly body plan and for a rigorous training in genetics. What I have learned in that year in Cambridge I still use in practice every day.

Dr. Roel Nusse at Stanford University, for introducing me to the exciting field of Wnt biology, a field which, after so many years, still has many mysteries to resolve.

Dr. Corey Goodman at the University of California at Berkeley, for giving me the opportunity to get acquainted with yet another extremely exiting field in modern biology, the development of the complex nervous system. You pioneered much of the groundwork of modern *Drosophila* neurobiology and many of your postdocs, including myself, are still profiting from the numerous reagents and concepts you first developed.

I would like to thank a number of foreign colleagues with whom we had the pleasure of collaborating during the last three years:

dr. Bassem Hassan in Leuven and dr. Huey Hing in Champaign-Urbana on Wnt5 function in the brain, and dr. Richard Baines from Manchester for his collaboration on dystrophin function in the CNS. It was, and still is, a real pleasure working with you.

Ik wil ook een aantal collega's bedanken binnen het LUMC:  
dr. Jaap Plomp: je expertise en inzichten zijn essentieel geweest voor het opzetten van de elektrofysiologie in het lab. Tevens is onze samenwerking van cruciaal belang geweest voor een beter begrip van de rol van Dystrofine in de homeostasis van de neuromusculaire synaps.

Prof.dr. Gert-Jan van Ommen: mijn dank voor de brainstorming sessies die onze inzichten met betrekking tot de functie van Dystrofine aanzienlijk hebben vergroot.

Prof.dr. Hans Tanke: wil ik in het bijzonder bedanken voor de continue steun en voor onze samenwerking op het gebied van de imaging en beeldvorming: je expertise en advies hebben in belangrijke mate bijgedragen aan ons werk.

Collega's van de afdeling Moleculaire Celbiologie: van harte bedankt voor de prettige werksfeer en de vele formele en informele samenwerkingen waarvan ons lab de vruchten heeft

mogen plukken.

Collega's van Neurale Ontwikkelingsbiologie: Anja, Gonneke, Monique, Bert, Mariska, Rene en Thomas: van harte bedankt voor de vele intellectuele en praktische bijdragen die jullie aan het onderzoek in onze groep hebben geleverd. Het werk dat hier gepresenteerd is, is mede door jullie toedoen tot stand gekomen. Mijn dank en waardering voor de uitermate plezierige wijze waarop we als een team functioneren.

I would like to thank my parents, Trudi and Ineke, David and Dorothea Fradkin and our little pumpkin Noah: I am very fortunate to have such wonderful people as my relatives and I am grateful for their continuous love and support. Last, but not least, I would like to express my gratitude to dr. Lee Fradkin, my partner in life and science; thanks very much for the many pleasant hours of great scientific discussions. Thank you for being instrumental in setting up our laboratory at the LUMC.

Waarde toehoorders, bedankt voor Uw aanwezigheid en belangstelling.

Ik heb gezegd!

## Bibliografie

- 1 Vesalius, A. (1543). *De humani corporis fabrica, libri septem*. Basel.
- 2 Purves, D., et al. (2001). *Neuroscience*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc.
- 3 Kandel, E. R., Schwartz, J. H. and Jessell, T. M. (2000). *Principles of Neural Science*. New York: McGraw-Hill Companies, Inc.
- 4 Edited by Maxwell Cowan, W., Sudhof, T. C., and Stevens, C., F. (2001). *Synapses*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press.
- 5 Marsh, J. L. and Thompson, L. M. (2004). Can flies help humans treat neurodegenerative diseases? *BioEssays* 26, 485-496.
- 6 Bier, E. (2005). *Drosophila, the golden bug, emerges as a tool for human genetics*. *Nature Reviews* 6, 9-23.
- 7 Allen, G. (1978). *Thomas Hunt Morgan: the man and his science*. Princeton: Princeton University Press.
- 8 Darwin, C. (1859). *On the origin of species*. London: Publisher John Murray.
- 9 Kohler, R. E. (1994). *Lords of the fly. Drosophila genetics and the experimental life*. London: The University of Chicago Press.
- 10 Brookes, M. (2001). *Fly. The unsung hero of twentieth-century science*. London: Weidenfeld and Nicolson.
- 11 Lawrence, P.A. (1992). *The making of a fly*. Oxford: Blackwell Scientific Publications.
- 12 Greenspan, R. J. (2004). *Fly Pushing: The theory and practice of Drosophila Genetics*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- 13 Judson, H. F. (1979). *The Eighth Day of Creation: The Makers of the Revolution in Biology*. New York: Simon and Schuster.
- 14 Nusslein-Volhard, C. and Wieshaus, E. (1980). Mutations affecting segment number and identity in *Drosophila*. *Nature* 287, 795-801.
- 15 Chalfie, M. et al. (1994). Green fluorescent protein as a marker for gene expression. *Science* 263, 802-5.
- 16 M. D. Adams et al. (2000). The Genome Sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science* 287, 2185-2195.
- 17 Venter, J. C. et al. (2001). The sequence of the human genome. *Science* 291, 1304-1351.
- 18 Rietman, H. C. et al. (2001). Integration of telomere sequences with the draft human genome sequence. *Nature* 409, 948-951.
- 19 Waddell, S. and Quinn, W.G. (2001). Flies, genes and learning. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 1283-1309.
- 20 Kopczynski, C., Noordermeer, J. N., Serano, T., Chen, W., Pendleton, J., Lewis, S., Goodman, C. and Rubin, G. (1998). A high throughput screen to identify secreted and transmembrane proteins involved in *Drosophila* embryogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 9973-9978.
- 21 Petersen, S., Fetter, R., Noordermeer, J. N., Goodman, C. and DiAntonio, A. (1997). Genetic analysis of glutamate receptors in *Drosophila* reveals a retrograde signal regulating presynaptic transmitter release. *Neuron* 19, 1237-1248.
- 22 Noordermeer, J. N., Kopczynski C., Fetter, R., Bland, K., Chen, W. and Goodman, C. (1998). Wrapper, a novel member of the Ig superfamily, is expressed by midline glia and is required for them to ensheath commissural axons in *Drosophila*. *Neuron* 21, 991-1001.
- 23 Winberg, M. L., Noordermeer, J. N., Tamagnone, L., Comoglio, P. M., Spriggs, M. K., Tessier-Lavigne, M. and Goodman, C. S. (1998). Plexin A is a Neuronal Semaphorin Receptor that Controls Axon guidance. *Cell* 95, 903-916.
- 24 Fradkin L. G., Kamphorst J. T., DiAntonio A., Goodman C. S. and Noordermeer J.N. (2002). Genome-wide analysis of the *Drosophila* tetraspanins reveals a subset with similar function in the formation of the embryonic synapse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 13663-8.
- 25 Hoffman, E. P., Brown, R. H., Jr., and Kunkel, L. M. (1987). Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 51, 919-928.
- 26 Anderson, J. L., et al. (2002). Brain function in Duchenne muscular dystrophy. *Brain* 125, 4-13.
- 27 Blake, D. J., Weir, A., Newey, S. E., and Davies, K. E. (2002). Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev* 82, 291-329.
- 28 Blake, D. J. and Kroger, S. (2000). The neurobiology of Duchenne muscular dystrophy: learning lessons from muscle? *Trends Neurosci.* 23, 92-99.
- 29 Ervasti, J. M. and Campbell, K.P. (1991). Membrane organization of the Dystrophin glycoprotein complex. *Cell* 66, 1121-1131.
- 30 Rando, T. A. (2001). The Dystrophin-glycoprotein complex,

- cellular signaling and the regulation of cell survival in the muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 24, 1575-1594.
- 31 Muntoni, F., Torelli, S., and Ferlini, A. (2003). Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol.* 2, 731-740.
- 32 Greener, M. J., and Roberts, R. G. (2000). Conservation of components of the dystrophin complex in *Drosophila*. *FEBS Lett.* 482, 13-18.
- 33 Dekkers, L. C., van der Plas, M. C., van Loenen, P. B., den Dunnen, J. T., van Ommen, G. J., Fradkin, L. G., and Noordermeer, J. N. (2004). Embryonic expression patterns of the *Drosophila* dystrophin-associated glycoprotein complex orthologs. *Mech. Dev. Gene Expr. Patterns* 4, 153-159.
- 34 van der Plas, M. C., Pilgram, G. S. K., Plomp, J. J., de Jong, A., Fradkin, L. G., and Noordermeer, J. N. (2006). Dystrophin is required for appropriate retrograde control of neurotransmitter release at the *Drosophila* neuromuscular junction. *J. Neurosci.* 26, 333-344.
- 35 Fradkin, L. G., Baines, R. A., van der Plas, M. C. and Noordermeer, J. N. (2007). The Dp186 Dystrophin isoform mediates regulation of neurotransmitter release at central synapses in *Drosophila*. Manuscript in revision.
- 36 Van der Plas, M. C., Pilgram, G. S. K., de Jong, A., Bansraj, M.K.R.S., Fradkin L. G. and Noordermeer J. N. (2007). *Drosophila* Dystrophin is required for the integrity of the musculature. *Mech. Dev.* 124, 617-630.
- 37 Website van het 'Centraal Bureau voor de Statistiek' [www.cbs.nl](http://www.cbs.nl). o.a. Publicatie: Jaarboek onderwijs in cijfers 2007. Geraadpleegd juni 2007.
- 38 European Commission (2006). EUR22049, She figures 2006, Woman and Science, Statistics and indicators. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Commission, 1-114.
- 39 Schatting van de 'Raad voor werk en inkomen (RWI)', website: [www.raadwerkinkomen.nl](http://www.raadwerkinkomen.nl). Geraadpleegd juni 2007.
- 40 Website van de 'Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek NWO': [www.nwo.nl](http://www.nwo.nl).
- 41 Summers, L. Letter to the faculty regarding NBER remarks. [www.president.harvard.edu/speeches/summers/2005/facletter.html](http://www.president.harvard.edu/speeches/summers/2005/facletter.html)
- 42 The science of gender and science. Pinker versus Spelke: A debate [www.edge.org/3rd\\_culture/debate05/debate05\\_index.html](http://www.edge.org/3rd_culture/debate05/debate05_index.html)
- 43 Lawrence, P.A. (2006). Men, women and ghosts in science. *PLoS Biol.* 4, 13.
- 44 Barres, B. A. (2006). Does gender matter? *Nature* 442, 133.
- 45 Leahey, E, and Guo, G. (2001). *Soc. Forces.* 80.2, 713.

In deze reeks verschijnen teksten van oraties en afscheidscolleges.

Meer informatie over Leidse hoogleraren:  
Leidse wetenschappers. [Leidenuniv.nl](http://Leidenuniv.nl)

## PROF.DR. J.N. NOORDERMEER



- 1989-1994 Promotie onderzoek aan het 'Nederlands Kanker Instituut' (Amsterdam), 'Cambridge University' (U.K.) en 'Stanford University' (U.S.A.).
- 1995-2000 Postdoctoral Fellow aan de 'University of California at Berkeley' (U.S.A.).
- 2000-2006 Universitair Hoofd Docent afdeling Moleculaire Celbiologie Leids Universitair Medisch Centrum.
- dec. 2006- Hoogleraar Moleculaire Celbiologie, in het bijzonder de Neurale Ontwikkelingsbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum.

Hoe wordt in de hersenen een beeld gevormd van de wereld om ons heen? Filosofen, psychologen en neurobiologen buigen zich al eeuwen over deze vraag, maar het antwoord is verre van duidelijk. Het is bekend dat de hersenen ongeveer honderd miljard neuronen bevatten die via precieze connecties communiceren met andere neuronen en met de spieren. Deze connecties, synapsen genaamd, zijn essentieel voor het verwerken van de informatie die nodig is voor meeste menselijke activiteiten. In mijn laboratorium bestuderen we de vorming van deze synapsen in de fruitvlieg, *Drosophila melanogaster*, waarbij we gebruik maken van genetica, moleculaire biologie en elektrofysiologie. Het zenuwstelsel van de fruitvlieg is een uitstekend modelsysteem om dit proces te onderzoeken door de relatief eenvoudige structuur, het beschikbaar zijn van vele genetische en celbiologische 'tools' en door de sterke conservering van de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van het zenuwstelsel. Wat we leren van dit onderzoek aan de fruitvlieg kan vaak worden geëxtrapoleerd naar de meer complexe zenuwstelsels van de vertebraten.



Universiteit Leiden