



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Wetenschapper in wonderland : onderzoek in geuren en kleuren

Wezel, G.P. van

Citation

Wezel, G. P. van. (2011). *Wetenschapper in wonderland : onderzoek in geuren en kleuren*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/19657>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/19657>

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

Prof.dr. G.P. van Wezel

Wetenschapper in wonderland: onderzoek in geuren en kleuren



Universiteit Leiden

Wetenschapper in wonderland: onderzoek in geuren en kleuren

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. G.P. van Wezel

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de

Moleculaire Biotechnologie

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 15 april 2011



Universiteit Leiden

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Wetenschap is een reis naar het onbekende. Waar je heen gaat wordt in eerste instantie bepaald door je eigen fantasie, maar gaandeweg wordt het steeds meer bepaald door het lot en opportunisme. Tijdens de reis kom je continu voor verrassingen te staan en uiteindelijk is het heel moeilijk te voorspellen waar je uit gaat komen. Vandaag wil ik graag bij de eerste stations van mijn reis stilstaan en u ook alvast inzicht geven in de plekken waar ik naar toe zou willen. Om te beginnen zal ik u deelgenoot maken van de wonderlijke ontwikkeling van de bacterie *Streptomyces*, welke resulteert in miljoenen sporen. Vervolgens zal ik stilstaan bij een aspect van streptomyceten wat ik altijd bij verjaardagen heb gebruikt om te illustreren waarom ze zo boeiend zijn: ze produceren antibiotica. Zelfs al vond ik dat op dat moment in mijn carrière wellicht het minst interessante aspect van deze veelzijdige bacterie. Ik zal ingaan op de grote successen van de antibioticumindustrie uit de jaren 60 en 70 van de vorige eeuw waarbij ziekteverwekkende bacteriën definitief overwonnen leken. Tevens komen de enorme en nog steeds groeiende problemen van vandaag aan bod. Tot slot wil ik - alvorens tot mijn dankwoord over te gaan - stilstaan bij de relatie tussen toegepast en fundamenteel onderzoek en met name de toekomst voor de Biotechnologie samenwerking tussen Delft en Leiden, zowel qua opleiding als qua onderzoek.

Een zompig grasveldje op een zomernamiddag

Dames en Heren, het volgende zal u bekend voorkomen. Je loopt in het bos of over een zompig grasveld op een zomerse namiddag en de bosgeur overvalt je, ze laat je bijkomen van de stress van alledag en langzaam geef je je over aan andere gedachten. Sandra, mijn vrouw, verwijt me wel eens dat in mijn geval die gedachten doorgaans gaan over werk. Dat zal geen toeval zijn en eigenlijk kan ik er misschien ook niet zo veel aan doen. Elk bos ruikt namelijk naar onze laboratoria, naar de broedstoven waar duizenden *Streptomyces* kolonies aan het groeien zijn. De typerende ‘zoete’ grondlucht is namelijk niks

anders dan de verbinding geosmine, een molecuul dat gemaakt wordt door de kleurrijke bodembacterie *Streptomyces*.

Het woord ‘*Streptomyces*’ is afgeleid van “strepto”, wat langgerekt betekent, en “myces”, latijn voor schimmel. Een langgerekte schimmel dus en inderdaad, hoewel ze inwendig heel anders zijn, lijken *Streptomyces* en de schimmel die u allemaal wel eens heeft aangetroffen op een net iets te oude boterham, qua manier van groeien veel op elkaar. De modelstam waar we doorgaans mee werken is *Streptomyces coelicolor*. Deze wordt reeds in 1908 beschreven door de Duitser Reiner Müller, die hem isoleerde als verontreiniging van een stukje aardappel.¹ Feitelijk bestaan er diverse varianten van deze bacteriestam. Later begon Sir David Hopwood ermee te werken vanwege de markante blauwe kleur, waarvan hij terecht dacht dat het later wel eens een goede biomarker zou kunnen zijn.² Vandaar ook de naam, *coelum* is latijn voor hemel, *coelicolor* betekent dus hemelsblauw. David heeft met zijn pionierende werk het onderzoeksveld groot gemaakt en wat wellicht belangrijker is, hij heeft vele duizenden wetenschappers wereldwijd geïnspireerd. Ik ben daarop geen uitzondering.

Ik geef regelmatig colleges en lezingen over *Streptomyces*. Wat bij lezingen altijd lastig is te illustreren is die karakteristieke geur. Wel is er een mooie anekdote die gaat over die geur en over kamelen in de Londense dierentuin. In de jaren 70 van de vorige eeuw probeerden wetenschappers van het John Innes Centre in Norwich, Engeland, om de stof geosmine te isoleren. Om dat te doen werd kweekmedium van *Streptomyces* verzameld en gezuiverd. Om te weten in welk van de reageerbuisjes de geosmine zat gingen de onderzoekers naar de dierentuin, want er is geen dier dat zo’n gevoelige neus voor geosmine heeft als de kameel. Voor kamelen betekent geosmine namelijk de nabijheid van een oase, van water dus. Het droge woestijnzand is een ongunstige voedingsbodem voor *Streptomyces*, die er dus niet zal groeien en betere c.q. nattere tijden afwacht. In aanraking met water gaan ze groeien en produceren aldus een geurig signaal dat opgepikt wordt door de kameel. Door op

de geur af te gaan vindt deze feilloos de oase en als beloning neemt de kameel weer sporen van de bacterie mee naar elders. In de natuur snijdt het mes doorgaans aan twee kanten. Hoe dan ook, de bewuste Engelse wetenschappers deden buisje voor buisje open en als de kamelen in opperste staat van enthousiasme geraakten wisten de onderzoekers dat er in dat bewuste buisje geosmine zat. Een onvervalste bio-assay dus.

Streptomyces Wonderland

Het is ook jammer dan ik u beeldmateriaal van streptomyceten moet onthouden, want ze ruiken niet alleen aangenaam - al zijn de meningen daar wel over verdeeld - ze zijn ook nog eens fascinerend mooi en kleurrijk. Ze groeien als een groot dradennetwerk, het zogenaamde mycelium. Dit is te vergelijken met het ondergrondse deel van de paddenstoel. De draden noemen we hyfen. Als ik nu niet in het Groot Auditorium zou staan maar in een bos dan zouden er vele kilometers van die hyfen onder mijn voeten liggen. De hyfen groeien en groeien, maar op een gegeven moment zal de voeding in de omgeving opraken. Dat is het moment voor een nieuwe stap in de ontwikkeling, namelijk de vorming van sporen. Om sporen te maken wordt een zogenaamd luchtmycelium gemaakt, ofwel een nieuw netwerk van hyfen die ervoor zorgen dat de bacterie boven het grondoppervlak uit kan komen. Dit laat zich vergelijken met het vruchtlichaam van de paddenstoel. Dit luchtmycelium maakt vervolgens miljoenen sporen die verspreid kunnen worden en jarenlang ongestoord kunnen blijven wachten op betere tijden. Als dat moment is aangebroken ontkiemen ze, waarbij uit een enkele spore een nieuwe kolonie voortkomt.

Bij het centrum voor elektronenmicroscopie in het LUMC in de kamer van mijn collega prof. Bram Koster hangt een enorm beeldscherm. Daarop is een driedimensionale foto van een deel van een *Streptomyces* kolonie geprojecteerd. Als je ernaar kijkt val je bijna de kolonie in. Het is als *Alice in Wonderland*, waar het meisje Alice in een bos een konijn achtervolgt en pardoes in een konijnenhol valt.³ Dieper en dieper val je naar beneden en het opvallende is dat waar de luchthyfen in het bovenste

deel van de kolonie breed zijn en ver uit elkaar staan, de dieper gelegen vegetatieve hyfen juist dun zijn en dicht opeengepakt liggen. Ik verbaas me vaak over het grote verschil tussen die twee dradennetwerken. Het meest duidelijke verschil is wel dat waar de luchthyfen zich delen in honderden sporen van allemaal precies een duizendste millimeter, de onderliggende vegetatieve hyfen dit niet doen. Eenmaal in een vegetatieve hyfe gekropen zouden we net als Alice onder in het hol al snel tegen een deurtje aanlopen en ons afvragen hoe we daar doorheen moeten. De hyfen bestaan namelijk uit compartimenten waartussen scheidingswandjes zijn aangebracht. Zo'n scheidingswand noemen we een septum. Hoe zo'n septum eruit ziet is nog onduidelijk, al weten we wel dat ze niet helemaal dicht zijn en dat er wellicht een soort luikje in zit waardoor materiaal doorgegeven kan worden van het ene compartiment naar het andere. In samenwerking met het centrum voor elektronenmicroscopie proberen we nu met hypermoderne apparatuur een driedimensionale reconstructie te krijgen van zo'n septum. Daarbij kunnen we tot een miljoenste millimeter inzoomen en gedetailleerde foto's maken van de buitenkant en de binnenkant van de hyfen.

De ontwikkeling van *Streptomyces* is eigenlijk heel bijzonder. In de eerste plaats is de bijna één centimeter grote kolonie een enkel organisme in plaats van een verzameling van honderden miljoenen losse cellen zoals bij de meeste andere bacteriën. Ten tweede is dit het enige ons bekende organisme dat kan leven zonder te delen.⁴ Als je celdeling verstoort groeien de hyfen schier eindeloos door, zonder dat er nog septa worden gemaakt. En ten derde komen er twee typen deling voor, namelijk septa in het vegetatieve mycelium die tot verbonden compartimenten leiden en de echte celdeling die sporenketens in honderden aparte sporen verdelen. De wand van de uiteindelijke sporen is als een kasteelmuur in vergelijking met de celwand van een niet sporenvormende bacterie, zodat ze lang kunnen overleven onder barre omstandigheden. Het proces van sporenvorming en de eiwitten die daar een belangrijke rol bij spelen nemen een voorname plek in ons onderzoek.

Dansende kinderen in 1910 en een zee vol kleur

Voor ik verder ga moet ik even de begrippen eiwit en DNA aan u uitleggen. Het merendeel van de functies in de cel wordt uitgevoerd door eiwitten. Er is een zeer groot aantal eiwitten en gezamenlijk bepalen ze in grote mate de eigenschappen van een cel. Dat kan een bacteriecel zijn maar ook een cel in uw lichaam, zoals een spiercel of een hersencel. Elk eiwit heeft daarbij zijn eigen functie in de cel, bijvoorbeeld stevigheid, energie, transport of celdeling. De bouwstenen waar eiwitten uit bestaan heten aminozuren, waarvan er 20 verschillende zijn. Sommige eiwitten zijn heel klein en bestaan maar uit enkele aminozuren, terwijl andere juist uit vele duizenden aminozuren bestaan. Het DNA bevat de informatie waarin staat hoe de eiwitten moeten worden gemaakt, oftewel in welke volgorde de aminozuren aan elkaar worden gekoppeld. Zo ontstaat een soort kralenketting, die vervolgens op een bepaalde manier gevouwen wordt om een functioneel driedimensionaal eiwit te vormen. Een gen is een stukje DNA dat de informatie voor één enkel eiwit bevat. *Streptomyces* DNA heeft ongeveer 8.000 genen, het DNA van de mens zo'n 30.000. Het feit dat de meloen net zoveel genen heeft als de mens is zowel opmerkelijk als voor sommigen wellicht ook ontnuchterend.

Van ongeveer een derde van alle eiwitten hebben we geen idee wat ze doen. Om een goede inschatting van de functie van een eiwit te krijgen is het heel belangrijk te weten waar een bepaald eiwit zich in de cel bevindt. Als voorbeeld, eiwitten die betrokken zijn bij de waarneming van kleur komen alleen in het oog voor en celdelings eiwitten in principe alleen op het celdelings-complex.

Om u uit te leggen hoe we weten waar een eiwit zich bevindt neem ik u terug naar een klein huisje in de Leidse buurt in Haarlem. In het begin van de jaren 70 van de vorige eeuw vertelde wijlen mijn oma mij één van haar vele fascinerende verhalen over vroeger. Geboren in 1904 groeide ze op in Hoek van Holland en ze vertelde hoe ze nu een eeuw geleden samen met

haar vriendinnen in lange witte jurken bij het donker langs de vloedlijn rende. Als de meisjes op en neer dansten lichtte de zee spontaan groen op. Dat beeld draag ik nog steeds bij me en ik denk er nog vaak aan. Wat we toen niet wisten was dat inmiddels in 1962 was ontdekt dat het groene licht werd veroorzaakt door het eiwit Groen Fluorescerend Proteïne, oftewel GFP, in een kwal.⁵ Dit eiwit gaat fluoresceren als de kwal stress ervaart, hetgeen in het geval van die meiden in 1910 veroorzaakt werd door het door het water rennen.

Het duurde ruim dertig jaar voordat GFP echt zijn intrede deed in de celbiologie, toen het voor het eerst werd gebruikt om eiwitten te kunnen volgen in de cel.^{6,7} Chalfie, Shimomura en Tsien kregen er in 2008 de Nobelprijs voor de Scheikunde voor. GFP wordt gebruikt om eiwitten in de cel te kunnen vinden met behulp van een speciale microscoop, de fluores-centi-microscoop. Het GFP eiwit wordt gebruikt als een soort lampje dat als het ware aan het te onderzoeken eiwit wordt gehangen zodat het makkelijk te volgen is in de cel. We weten dan precies waar het zich op een bepaald moment in de cel bevindt. Omdat er naast groene ook rode, blauwe, gele en cyaankeurige varianten zijn kunnen we meerdere eiwitten tegelijk zien en weten we of ze dicht bij elkaar zitten of juist niet.

5

Van fundament naar toepassing en weer terug: SsgA en de celdeling

Zoals gezegd speelt de celdeling een belangrijke rol in mijn onderzoek. Hoe weet de cel nou precies waar en wanneer de celdeling moet plaatsvinden? Het is ook van levensbelang dat elke cel één kopie van het DNA krijgt en dat het DNA uit de weg is als de deling begint, want anders raakt het beschadigd. De basis voor de celdeling wordt gevormd door het eiwit FtsZ, een naaste verwant van het in de mens voorkomende tubuline.⁸ FtsZ vormt een soort van steiger, een binnenring waaromheen andere eiwitten zich verzamelen die samen de celdelingsma-chinerie vormen.⁹ In een kleine ééncellige bacterie als *E. coli* of *Bacillus* is de opdracht om de juiste plek voor deling te vinden relatief eenvoudig. De truc is om het midden van de cel

te vinden. Schijnt bedriegt overigens, want er is een complex controlesysteem dat voorkomt dat er iets fout gaat. Als dat systeem faalt wordt de cel niet netjes doormidden gedeeld, met alle gevolgen van dien.¹⁰

Bij *Streptomyces* ligt het ingewikkelder, tijdens de vorming van de sporen worden er soms wel 100 septa tegelijk gemaakt in de hyfen en er is dus ook geen 'midden' van de cel als ankerpunt. Dat heeft ons lang voor een raadsel gesteld. Hoe worden 100 septa tegelijk gevormd op perfecte afstand en hoe wordt dat proces gereguleerd? Het zal u misschien verbazen bij zo'n onderwerp maar we moeten een uitstapje maken naar de biotechnologie alvorens ik deze vraag kan beantwoorden. Het wellicht controversiële van toegepaste wetenschap is dat als ik het wat chargeer het niet echt interessant is hoe iets werkt, als het maar werkt. Dan ben je snel geneigd te denken dat er geen groter contrast bestaat met fundamenteel onderzoek. Zoals bijvoorbeeld tussen een kweekreactor om antibiotica te maken en een project met betrekking tot het beter begrijpen van de celdeling. Toch lagen de wortels van ditzelfde celdelingsproject feitelijk aan het eind van 1996, bij het verzoek van DSM-Delft (het voormalige Gist-brocades) om te proberen *Streptomyces* in kleinere klontjes te laten groeien. In tegenstelling tot vaste voedingsbodems, waarop we de ontwikkeling bestuderen, worden door de meeste streptomyceten geen sporen gemaakt in vloeibare kweek. Het gevolg is dat in vloeibaar cultuur ook alleen vegetatieve septa worden gevormd en zoals gezegd leiden die niet tot afsnoering. Dit resulteert dus in een netwerk van schier eindeloos lange en in elkaar verwoven hyfen, ook wel pellets genoemd. Vergelijk het maar met een kluwen wol. Deze pellets zijn erg ongunstig voor het productieproces. De vaak grote klonten groeien traag en ze nemen slecht voedingsstoffen en zuurstof op, met als resultaat een langdurig proces en lage opbrengst. Onze benadering om de celdeling te stimuleren resulteerde in de ontdekking van het eiwit SsgA.

De hoeveelheid SsgA eiwitten in de cel heeft een sterke invloed op de groei, waarbij meer SsgA leidt tot meer celdeling en dus

het uiteenvallen van de pellets. Oftewel hoe meer SsgA hoe kleiner de klontjes. Dit maakt het mogelijk om de groeiwijze te beïnvloeden, als het ware achter de knoppen te zitten van een soort 'vormgenerator'. Inmiddels hebben we deze gepatenteerde technologie uitgebreid getest en aangetoond dat het een significante rendementsverbetering kan opleveren in een aantal productiesystemen. Met name de groeisnelheid is sterk verbeterd, met als gevolg dat het productieproces twee keer sneller kan en er in die kortere tijd ook nog meer opbrengst is per volume-eenheid. Deze ideeën hebben zo'n 10 jaar geleden tevens tot het bedrijf Mycobics geleid, dat is opgezet samen met Bas Reichert en Erik Vijgenboom.

Om terug te keren naar de celdeling, het SsgA eiwit behoort tot een geheel nieuwe groep van eiwitten, die geen gelijkenis vertonen met andere bekende eiwitfamilies. Alle streptomyceten hebben meerdere van deze SsgA-achtige eiwitten en in *Streptomyces coelicolor* komen er maar liefst zeven voor. We hebben stammen gemaakt die de informatie voor één van de zeven SsgA-achtige eiwitten, genaamd SsgA-SsgG, missen. Dergelijke gemuteerde stammen waarin een gen is uitgeschakeld noemen we knock-out mutanten. Uit hun uiterlijke kenmerken blijkt dat SsgA en SsgB essentieel zijn om sporen te vormen.¹¹ De andere mutanten maken wel sporen maar deze zijn niet af of er worden fouten gemaakt.¹² SsgA en SsgB zijn dus essentieel voor de celdeling, maar wat doen ze precies? Zoals gezegd kunnen we zien waar de eiwitten zich in de cel ophouden door het GFP eiwit er als het ware aan te hangen, waardoor ze licht gaan geven en we ze met de microscoop kunnen volgen in de cel. Zo kwamen we erachter dat SsgB een echt celdelings eiwit is dat het allereerste onderdeel vormt van de celdelingsring. FtsZ vormt de steiger, maar SsgB zet FtsZ op zijn plaats en bepaalt zo precies waar de celdeling plaats moet vinden en dus ook hoe groot de sporen worden.¹³ SsgA bepaalt op zijn beurt weer waar en wanneer SsgB actief wordt. Een mooie ontwikkeling is dat we tegenwoordig ook in staat zijn om te filmen hoe de fluorescent gemaakte eiwitten zich verplaatsen. Zo hebben we kunnen filmen hoe SsgB op zijn plek komt en vervolgens FtsZ

er aan vast gaat zitten. Voor SsgA zien we een spectaculaire golfbeweging, waarbij het eiwit in razend tempo door de hyfen racet. We weten dat het daarbij zeker interactie aangaat met SsgB, maar dit is maar zeer tijdelijk en het is vooralsnog geheel onduidelijk wat er zich precies afspeelt. Wat er gebeurt hopen we in de komende jaren te ontdekken.

Grafdelvers en antibiotica

Dames en Heren, hoe prachtig de bacterie ook is, de belangstelling voor *Streptomyces* is vooral te danken aan het vermogen om antibiotica te produceren. Ongeveer tweederde van alle ons bekende antibiotica wordt geproduceerd door *Streptomyces* en andere actinomyceten. Er zullen maar weinigen onder u zijn die nooit één van die antibiotica toegediend hebben gekregen. Het bekendste antibioticum, penicilline, wordt overigens niet door een actinomyceet gemaakt maar door de schimmel *Penicillium*. Daarnaast produceren actinomyceten een breed scala aan nuttige enzymen, gebruikt in onder meer de wasmiddelen- en voedingsindustrie.

Het duurde tot de ontdekking van streptomycine door Albert Schatz en Selman Waksman¹⁴ dat het belang van actinomyceten voor de antibioticumproductie werd onderkend. Toch liet Conn in 1943¹⁵ hierover nog optekenen: “Some species of *Actinomyces* produce very striking pigments which have aroused the interest of many researchers. Unfortunately, failure to understand the nature of these pigments has led to considerable confusion”. Vrij vertaald, leuke kleur maar waarom ze die produceren, geen idee. Dat men met vaten vol met antibiotica zat te werken was op dat moment onbekend, ondanks dat Sir Alexander Fleming reeds in 1929 de ontdekking van penicilline door had gepubliceerd.¹⁶ Het werk van Schatz en Waksman was gericht op het vinden van een antibioticum tegen tuberculose en uiteindelijk wisten ze streptomycine te isoleren uit *Streptomyces griseus*, hetgeen inderdaad zeer goed werkte tegen tuberculose. Daarmee begon de gouden periode van de antibiotica. Al snel ontdekte men dat je uit de grond tot zo’n één meter diepte veel antibioticumproducerende actinomyceten

kon isoleren en het gevolg was dat men afspraken maakte met grafdelvers om grond te komen halen als er weer een graf werd gedolven. De één zijn dood is de ander zijn brood. In de jaren 50 en 60 van de vorige eeuw werden tot 100 nieuwe antibiotica per jaar ontdekt en op de markt gebracht en men was ervan overtuigd dat infectieziekten hiermee definitief tot het verleden behoorden.

Toen werden er twee grote fouten gemaakt, waarvan de gevolgen nu zeer sterk merkbaar zijn. Ten eerste werd er te laks omgesprongen met het toedienen van antibiotica. Omdat men zich snel beter voelde stopte men te snel met de behandeling en daarnaast werden antibiotica bij elk wisselwasje voorgeschreven. Dat laatste gebeurt feitelijk nog steeds, in een aantal Europese landen kun je antibiotica zelfs bij de drogist kopen. Al met al een ideale combinatie voor het opwekken van resistentie. Door bacteriën onnodig bloot te stellen aan antibiotica en voortijdig te stoppen met een kuur worden bacteriën min of meer gedwongen resistent te worden. Charles Darwin had geen notie van bacteriën, maar als zijn “survival of the fittest” principe ergens opgeld doet is het wel hier. Ik weet zeker dat Darwin een ruime plaats voor micro-organismen had ingeruimd in zijn werk. Een tweede probleem was het gevolg van de marktwerking. Antibiotica werden snel goedkoper en het werd ook nog eens steeds lastiger om nieuwe te vinden, waarmee de antibioticumindustrie onaantrekkelijk werd voor de grote industrie, ook wel BigPharma genoemd. BigPharma trok zich terug uit de markt en ging zich volledig concentreren op andere typen medicijnen, zoals levensverbeterende medicijnen als cholesterolverlagers en afslankmiddelen.

Het gevolg is nu goed zichtbaar: er komen geen nieuwe antibiotica meer bij en wereldwijd betreft het bij zo’n 50% van alle ziekenhuisopnames met bacteriële infecties een bacterie die resistent is tegen vele antibiotica. Ik sprak laatst nog mijn collega Van Wamel van het Erasmus Medisch Centrum In Rotterdam, die me vertelde hoe dagelijks de meest resistente bacteriën worden aangetroffen bij patiënten. Veel mensen lopen rond

met multiresistente bacteriën, die een soort tikkende tijdbom vormen, want zodra die mensen verzwakt zijn door ziekte of ouderdom slaat de bacterie toe en er is dan geen kruid tegen gewassen.

Slapende antibiotica

Een belangrijke reden voor de sterk afnemende belangstelling van BigPharma voor antibiotica is dat het ontzettend moeilijk is om nieuwe producten te vinden. Je zou kunnen zeggen dat het laaghangende fruit is geplukt en men steeds meer moeite moet doen om bij de vruchten hoger in de boom te komen. In de afgelopen decennia is veel tijd en geld gestoken in het veranderen van bestaande antibiotica in het laboratorium om zo nieuwe varianten te maken waar bacteriën nog niet resistent tegen zijn.

8

De verwachtingen met betrekking tot deze zogenaamde combinatoire chemie, waarbij langs chemische of biologische weg antibiotica worden veranderd om ze nieuwe eigenschappen te geven, waren hoog gespannen. Hoewel er zeker successen zijn geboekt, heeft het toch veel minder opgebracht dan men aanvankelijk had verwacht. Aan de andere kant is er ook heel veel geld gestoken in het vinden van antibiotica via zogenaamde high-throughput screening, oftewel honderdduizenden bacteriën testen om zo op nieuwe stoffen te stuiten die zij produceren. En ook dat heeft maar weinig opgeleverd.¹⁷

Dames en Heren, waar het in mijn ogen allemaal om draait is dat woordje “produceren”. Dat er duizenden antibiotica zijn die we nog niet hebben ontdekt staat buiten kijf. Er zijn zelfs voorspellingen die zeggen dat we pas 1% hebben gevonden. Het probleem is echter dat als de bacterie ze wel kan maken, maar dat niet doet, we ze ook niet kunnen vinden. En dat is dan gelijk ook de uitdaging.

Laat ik u nogmaals uitnodigen om samen af te dalen in een *Streptomyces* kolonie onder de grond en wel op het moment dat sporen worden gevormd. Het dradennetwerk in de grond

wordt afgebroken om zo voedingsstoffen te verkrijgen voor de luchthyfen en sporen. Diverse bacteriën bewegen zich naar de kolonie toe om te profiteren van de bouwstenen die vrijkomen. *Streptomyces* kan uiteraard niet zien welke bacterie een bedreiging vormt en toch zal deze het juiste wapen moeten kiezen om de nieuwe vijand mee te bestrijden. Alle bacteriën produceren signaalmoleculen waarmee ze met elkaar praten en alle bacteriën hebben net weer een andere stofwisseling, waardoor ze andere afvalstoffen uitscheiden. De streptomyceet zal de mix van signalen uit de omgeving verwerken en vertalen naar het aan- of juist uitzetten van allerlei genen, uiteindelijk resulterend in de productie van één of meer antibiotica. Die signalen zijn dus de sleutel voor het aanzetten van de productie van bepaalde antibiotica. Het vinden ervan is een grote uitdaging voor ons als wetenschappers want daardoor ligt de weg naar nieuwe medicijnen open.

De aanwezigheid van die speciale antibiotica werd pas 10 jaar geleden ontdekt. In 2002 werd de gehele DNA sequentie van de modelstam *Streptomyces coelicolor* gepubliceerd, door een team onder leiding van David Hopwood en in samenwerking met het Sanger Centrum in Cambridge.¹⁸ Één van de grootste openbaringen was dat er grote stukken DNA werden gevonden die de informatie leken te hebben voor het aanmaken van antibiotica, maar waarvan het bestaan nooit was vermoed.

U moet zich voorstellen dat dit echt een behoorlijke schok was. Het betreft een bacterie waaraan al 50 jaar intensief is gewerkt door veel wetenschappers wereldwijd en het werd al als hoogst opmerkelijk beschouwd dat één bacterie in staat is om vier verschillende antibiotica te produceren. De verbazing over de aanwezigheid van mogelijk nog meer antibiotica was dan ook groot.¹⁹ We noemen dit ook wel slapende antibiotica. De kunst is dus om ze als het ware wakker te maken en dat is precies waar wij ons momenteel op richten. De vraag waarom ze nooit eerder zijn gevonden heb ik al beantwoord, we weten niet wat de signalen zijn die er in de natuurlijke omgeving toe leiden dat ze worden aangezet. De gedachte die BigPharma slapeloze

nachten geeft is dat wellicht elk slapend antibioticum zijn eigen signaal heeft.

Toch kunnen we door ons te verplaatsen in de bacterie een heel eind verder komen. Zoals gezegd moet *Streptomyces* duidelijke signalen kunnen herkennen en moeten ze ook onmiskenbaar zijn. De afbraak van de celwand blijkt zo'n signaal te zijn. De ruggegraat van de celwand bestaat uit strengen van twee suikers die we N-acetylglucosamine en N-acetylmuraminezuur noemen. Deze strengen worden door vele eiwitbruggetjes met elkaar verbonden zodat een stabiele wand ontstaat. De celwand van het oude mycelium vormt een belangrijke voedingsbron want de erin opgeslagen suikers zijn zeer energierijk. Sébastien Rigali uit mijn groep beredeneerde dat omdat juist als die afbraak begint de kolonie zeer gevoelig is voor aanvallen door andere bacteriën, deze afbraak zelf een perfect signaal zou kunnen vormen. En inderdaad, als we N-acetylglucosamine toevoegen aan het kweekmedium wordt de antibioticumproductie direct aangezet en worden er tevens antibiotica geproduceerd die we normaal niet zien.²⁰ Oftewel, dit is een van de sleutels voor het wakker maken van slapende antibiotica. Er wordt behalve de celwand veel meer afgebroken tijdens de ontwikkeling, zoals eiwitten, vetten en DNA, en bij de afbraak daarvan zouden wel eens belangrijke signaalmoleculen vrij kunnen komen. Dit is voor mij een belangrijk research onderwerp voor de toekomst.

Wellicht de meest ingrijpende technologische verandering van onze tijd ligt in de zogenaamde genoomsequencing, oftewel het bepalen van de volgorde van alle bouwstenen van het DNA van een geheel organisme. Tien jaar geleden werd zo'n 10 miljoen euro betaald voor het ontrafelen van het DNA van *Streptomyces coelicolor* en het ophelderen van het gehele DNA van de mens heeft miljarden gekost. Binnenkort kan ieder van ons hier in de zaal zijn DNA laten ontrafelen voor zo'n 1.000 euro. Zo zal ook de diagnostiek enorm veranderen, want door het gehele DNA te analyseren van een patiënt met een ernstige afwijking zal direct kunnen worden bekeken welke genetische

verandering eraan ten grondslag ligt. Dat houdt nog niet in dat deze ook gelijk genezen kan worden, maar het is wel een belangrijke stap in de goede richting. Om terug te keren naar de slapende antibiotica, we kunnen de antibiotica zelf dus weliswaar niet zien omdat er geen biologische activiteit is, maar we kunnen wél het DNA van de bacterie analyseren om te zien wat er allemaal in verborgen ligt. Antibiotica als de prinses in het sprookje van Doornroosje. Nu we weten wat er verborgen ligt hebben we alleen nog een specifieke groeiconditie - als een soort zoen van de prins - nodig om de schone slaapster te doen ontwaken.

De belangstelling voor slapende antibiotica en de technologie om ze te activeren wordt steeds groter. Het StopTB initiatief van de World Health Organization WHO behelst een miljardeninvestering gericht op het vinden van nieuwe antibiotica tegen tuberculose. Door de toenemende vraag naar antibiotica wordt het gelukkig ook weer aantrekkelijker voor Pharma bedrijven. Ik spreek nu regelmatig bedrijven die geïnteresseerd zijn in samenwerking op het gebied van antibiotica. In Nederland is de Technologiestichting STW nu actief met het perspectiefprogramma Genbiotics, een programma waar universiteiten met sterke support van het bedrijfsleven samenwerken op zoek naar de zojuist besproken slapende antibiotica. Genbiotics is op de kaart gezet door onze collega's in Groningen, onder leiding van Prof. Arnold Driessen. Het gaat maar om een relatief bescheiden hoeveelheid geld, maar toch heeft het veel impact. Zo is er nu een levendige samenwerking aan het ontstaan tussen groepen van diverse universiteiten waaronder Groningen, Amsterdam, Rotterdam en Leiden, hetgeen een belangrijke bijdrage levert aan de nationale samenwerking die we op dit gebied heel hard nodig hebben. Bundeling van krachten is het toverwoord.

Biotechnologie Delft-Leiden

De laatste jaren begint ons onderzoek steeds meer een multidisciplinair karakter te krijgen. De tijd dat iemand jarenlang alleen kon werken zonder al te veel raakvlakken met ander

onderzoek ligt reeds ver achter ons. Zulk multidisciplinair onderzoek vereist solide en liefst langdurige samenwerkingen, waarbij elk van de partijen expertise op een bepaald gebied inbrengt. Een voorbeeld dat ik graag wil uitlichten is de Biotechnologie samenwerking tussen de Universiteiten van Delft en Leiden. Dit samenwerkingsverband is in 1982 als Biotechnologie Delft-Leiden of BDL opgezet onder leiding van onder meer prof. Gijs Kuenen en prof. Karel Luyben in Delft en prof. Rob Schilperoort en prof. Kees Libbenga in Leiden. Uit BDL zijn onder meer de onderzoeksschool BSDL en de Stichting Biotechnologie Opleidingen BODL voortgekomen, waar ikzelf als één van de eersten de tweede fase opleiding Biotechnologie heb gevolgd. Één van de belangrijkste ontwikkelingen die daaruit is voortgekomen is de bijzonder succesvolle opleiding Life Science & Technologie, of LST. Honderden studenten starten elk jaar met deze opleiding die de meer fundamenteel georiënteerde levenswetenschappen uit Leiden combineert met de meer industrieel gerichte visie uit Delft. Dat hier veel talent tussen zit merken we continu aan de zeer goede studenten die we in onze groep mogen verwelkomen, waarvan een aantal vandaag ook in de zaal zit. Een ideale samensmelting van know-how waar de studenten en dus ook de maatschappij sterk van profiteren.

In deze tijd van grote veranderingen zie je vanzelfsprekend ook verschuivend inzicht met betrekking tot de biotechnologie samenwerking Delft-Leiden. Binnen de opleiding LST is de masteropleiding recentelijk gescheiden in een Leids en een Delfts traject. Het is duidelijk dat er inderdaad accenten verlegd moesten worden en vanuit de studenten was er een roep om meer keuzevrijheid. Toch is naar mijn persoonlijke opvatting deze opsplitsing heel jammer, juist omdat het impliceert dat er behoefte zou zijn aan een sterkere scheiding tussen Delftse en Leidse inzichten. Het is juist in deze vormende fase van de studie, waar de studenten pas echt contact hebben met de research groepen, belangrijk om zowel de toegepaste als de meer fundamentele aspecten goed te belichten. De resonantie tussen deze disciplines heeft een grote meerwaarde die niet verloren mag gaan.

De genoemde opsplitsing van de LST Master opleiding lijkt de minder intensieve samenwerking tussen de onderzoeksgroepen in BSDL te weerspiegelen. Naar de toekomst kijkend is het dan ook goed om te bezien hoe we verder gaan in deze samenwerking, die ik persoonlijk als een natuurlijke match beschouw. Tevens sluit het perfect aan bij de beoogde intensieve samenwerking tussen de universiteiten van Delft, Leiden en Rotterdam in de zogenaamde Medical Delta.

De biotechnologie in Leiden zal onder de loep moeten worden genomen, waarbij het van groot belang is dat de gelijkgestemde groepen uit in beginsel de scheikunde en de biologie bijeen gebracht worden en de samenwerking met het omringende Bioscience park wordt geïntensiveerd. Het is goed om te merken dat deze zaken breed worden ondersteund. Idealiter zullen juist de groepen die deze samenwerking een warm hart toedragen erbij betrokken moeten zijn, voortbordurend op de principes die 30 jaar geleden aan de wieg van BDL hebben gestaan.

Ik heb tijdens mijn oratie de woorden *toegepast* en *fundamenteel* gebruikt alsof dit disciplines zijn die ver van elkaar af staan. Ik hoop dat ik u heb kunnen overtuigen dat er juist in het overbruggen van het grensvlak dat ertussen ligt grote uitdagingen zijn te behalen. Een sterke wisselwerking tussen deze twee ogenschijnlijk sterk verschillende wetenschappelijke invalshoeken is stimulerend, want toegepast onderzoek roept vaak vragen op die een ideale basis zijn voor fundamenteel gericht onderzoek, terwijl aan de andere kant juist uit academische vraagstellingen nieuwe inspiratie voor toepassingen komt.

Mijn grootste uitdaging ligt in het doorgronden van biologische processen en van daaruit tot nieuwe ontdekkingen te komen, alsmede in het ontwikkelen van nieuwe technologieën. Naar de toekomst kijkend is het gevaarlijk je aan voorspellingen te wagen. Als u me nu zou vragen op welk terrein ik mijn belangrijkste ontdekkingen ga doen zal ik u het antwoord schuldig moeten blijven. De ultieme ontdekking ligt namelijk vaak juist in de dingen die je je niet eens voor kunt stellen. Het

belangrijkste is om de ogen open te houden en de kansen te grijpen als ze er zijn. Zo leidde een lichtgevend kwalletje tot GFP en een toevallige schimmelinfectie tot penicilline. Over 20 jaar zal blijken waar mijn onderzoek toe heeft geleid en vermoedelijk zal het er dan heel anders uitzien dan ik me nu voorstel.

Dankwoord

Hiermee ben ik toegekomen aan mijn dankwoord. Ik wil het College van Bestuur en Sjoerd Verduyn Lunel als verantwoordelijk decaan hartelijk danken voor mijn benoeming en het vertrouwen dat daaruit spreekt. Iedereen hier aanwezig is op één of andere manier bij mijn carrière betrokken geweest en een “dank je wel” aan jullie allen.

Mijn wetenschappelijke carrière is begonnen in Leiden op het lab bij Bert Woudt, die me leerde dat moleculaire biologie begint en eindigt bij inzicht. Mijn promotor Leendert Bosch en de veel te vroeg overleden Piet van Knippenberg waren een groot voorstander van *Streptomyces* onderzoek in Leiden en ik ben er trots op dat ik dit middels deze leerstoel definitief op de kaart heb kunnen zetten. Al tijdens mijn promotieonderzoek was Erik Vijgenboom voor mij een klankbord en is dat na ruim 20 jaar nog steeds. Erik, bedankt daarvoor. Barend Kraal wil ik eveneens bijzonder bedanken voor zijn nimmer aflatende betrokkenheid, waar ik erg veel aan heb gehad. Ook met Kees Pleij, die ik middels deze leerstoel in zekere zin opvolg, heb ik heel plezierig samengewerkt.

Mijn geweldige samenwerking met Henk Koerten heeft de basis gelegd voor mijn affiniteit voor imaging en ook deels voor mijn huidige carrière. Ik ben blij dat de samenwerking met het Centrum voor Electronenmicroscopie via Bram Koster en Mieke Mommaas wordt gecontinueerd. Het John Innes Centre in Norwich loopt als een rode draad door mijn carrière. David Hopwood and Mervyn Bibb made a major contribution to my scientific development, and I am very grateful for their continuing inspiration. Of the many other international collabora-

tions I would like to mention Jozef Anné, Sandor Biro, Steve Douthwaite, Séba Rigali, Colin Smith and Fritz Titgemeyer.

Ik dank de medewerkers en stafleden van alle samenwerkende groepen van het LIC, IBL en LUMC, die van Leiden een mooie werkomgeving maken. Specifiek wil ik Jan Reedijk en Jaap Brouwer noemen als wetenschappelijk directeurs en Marcus Ubbink en Hermen Overkleef van het platform Chemische Biologie.

Onze groep Moleculaire Biotechnologie kenmerkt zich door een zeer goede sfeer. Dankzij de geweldige aio's en postdocs en de vele talentvolle studenten hebben we in de afgelopen 10 jaar een internationaal vooraanstaande groep opgebouwd. Ellen de Waal zorgt er gelukkig voor dat het geheel niet ontspoord.

Tot slot wil ik graag mijn familie en vrienden bedanken. Mam en pap, waar jullie zelf door de tijdgeest niet zo veel hebben kunnen doen met jullie talenten hebben jullie mij altijd sterk gestimuleerd en ondersteund, waarvoor ik jullie heel dankbaar ben.

Lieve Sandra, Casper en Sofie, jullie zorgen voor de thuisbasis en afleiding die ik hard nodig heb in het drukke hooglerarsbestaan. Casper en Sofie, jullie zullen elk je eigen dromen gaan navolgen en ik heb er alle vertrouwen in dat dat tot mooie dingen gaat leiden, ook als dat onverhoopt geen sterfvoetballer of ballerina is. Sandra, je bent mijn onmisbare steun en toeverlaat en jij voorziet me echt van de basis van waaruit ik mijn wetenschappelijke ambities waar kan maken. Het applaus komt zeker ook jou toe.

Ik heb gezegd.

Referenties

- 1 Müller, R., *Eine Diphtheridee und eine Streptothrix mit gleichem blauen Farbstoff, sowie Untersuchungen über Streptothrixarten im allgemeinen*. Zentr. Bakteriол. Parasitenk. Abt. I, 1908. 46: p. 195-212.
- 2 Hopwood, D.A., *Streptomyces in nature and medicine: the antibiotic makers*. 2007, New York: Oxford University Press.
- 3 Carroll, L., *Alice's Adventures in Wonderland*. 1865, London: Macmillan.
- 4 McCormick, J.R., et al., *Growth and viability of Streptomyces coelicolor mutant for the cell division gene ftsZ*. Mol Microbiol, 1994. 14(2): p. 243-54.
- 5 Shimomura, O., F.H. Johnson, and Y. Saiga, *Extraction, purification and properties of aequorin, a bioluminescent protein from the luminous hydromedusa, Aequorea*. J Cell Comp Physiol, 1962. 59: p. 223-39.
- 12 6 Chalfie, M., et al., *Green fluorescent protein as a marker for gene expression*. Science, 1994. 263(5148): p. 802-5.
- 7 Miyawaki, A., et al., *Fluorescent indicators for Ca²⁺ based on green fluorescent proteins and calmodulin*. Nature, 1997. 388(6645): p. 882-7.
- 8 Bi, E.F. and J. Lutkenhaus, *FtsZ ring structure associated with division in Escherichia coli*. Nature, 1991. 354(6349): p. 161-4.
- 9 Dajkovic, A. and J. Lutkenhaus, *Z ring as executor of bacterial cell division*. J Mol Microbiol Biotechnol, 2006. 11(3-5): p. 140-51.
- 10 Raskin, D.M. and P.A. de Boer, *The MinE ring: an FtsZ-independent cell structure required for selection of the correct division site in E. coli*. Cell, 1997. 91(5): p. 685-94.
- 11 Van Wezel, G.P., et al., *ssgA is essential for sporulation of Streptomyces coelicolor A3(2) and affects hyphal development by stimulating septum formation*. J Bacteriol, 2000. 182(20): p. 5653-62.
- 12 Noens, E.E., et al., *SsgA-like proteins determine the fate of peptidoglycan during sporulation of Streptomyces coelicolor*. Mol Microbiol, 2005. 58(4): p. 929-44.
- 13 Willemse, J., et al., *Positive control of cell division: FtsZ is recruited by SsgB during sporulation of Streptomyces*. Genes Dev, 2011. 25(1): p. 89-99.
- 14 Jones, D., et al., *Control of Gram-Negative Bacteria in Experimental Animals by Streptomycin*. Science, 1944. 100(2588): p. 103-5.
- 15 Conn, J.E., *The Pigment Production of Actinomyces coelicolor and A. violaceus-ruber*. J Bacteriol, 1943. 46(2): p. 133-49.
- 16 Fleming, A., *The antibacterial action of a Penicillium, with special reference to their use for the isolation of B. influenzae*. British Journal of Experimental Pathology, 1929. 10: p. 226-236.
- 17 Payne, D.J., et al., *Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery*. Nat Rev Drug Discov, 2007. 6(1): p. 29-40.
- 18 Bentley, S.D., et al., *Complete genome sequence of the model actinomycete Streptomyces coelicolor A3(2)*. Nature, 2002. 417(6885): p. 141-7.
- 19 Pawlik, K., et al., *A cryptic type I polyketide synthase (cpk) gene cluster in Streptomyces coelicolor A3(2)*. Arch Microbiol, 2007. 187(2): p. 87-99.
- 20 Rigali, S., et al., *Feast or famine: the global regulator DasR links nutrient stress to antibiotic production by Streptomyces*. EMBO Rep, 2008. 9(7): p. 670-5

PROF.DR. G.P. VAN WEZEL



- 1982 Eindexamen Stedelijk Gymnasium Haarlem
- 1987 Doctoraal Scheikunde, Vrije Universiteit Amsterdam. Afstudeerrichting Biochemie.
- 1989 Afronding postdoctorale Master opleiding Biotechnologie Delft-Leiden
- 1994 Promotie universiteit Leiden. Titel proefschrift: "*Transcriptional control of translational genes in Streptomyces coelicolor A3(2)*."
- 1994-1996 EU Human Capital Mobility Postdoc aan John Innes Centre, Norwich, Engeland.
- 1997-2000 Postdoc Universiteit Leiden
- 2001-2006 KNAW fellow. Project: "*Coordination of cell division and nucleoid segregation during sporulation-specific cell division in streptomycetes*".
- 2001 Medeoprichter van biotechbedrijf Mycobics BV
- 2006-2010 Universitair Docent, Leids Instituut voor Chemie, Universiteit Leiden
- 2008 VICI fellowship technologiestichting STW
- 2010 Benoeming tot Hoogleraar Moleculaire Biotechnologie (per 15 mei 2010).

Gilles van Wezel is hoofd van de kernexpertise Moleculaire Biotechnologie binnen het Leids Instituut voor Chemie (LIC) van de Universiteit Leiden. Gedurende de postdoctorale opleiding Biotechnologie (BSDL) werkte hij in Leiden aan een industrieel project gericht op het antibioticum kirromycine geproduceerd door *Streptomyces ramocissimus* en de hierdoor gewekte belangstelling voor de *Streptomyces* bacterie is voor zijn verdere carrière bepalend geweest. Het werk aan stamverbetering eind jaren 90 heeft belangrijke nieuwe inzichten verschaft in de controle van de celdeling en deze kennis is toegepast voor groeiverbetering van *Streptomyces* tijdens fermentaties, hetgeen tevens de basis legde voor het biotechbedrijf Mycobics BV. Sindsdien heeft hij afwisselend toegepaste en meer fundamentele projecten uitgevoerd, waarbij de wisselwerking tussen deze ogenschijnlijk sterk verschillende disciplines altijd een belangrijke inspiratiebron is geweest. In 2006 heeft zijn groep een belangrijk controlemechanisme ontdekt wat verantwoordelijk is voor de globale controle van antibioticumproductie in *Streptomyces*. De huidige research richt zich op fundamentele en toegepaste aspecten van de veelzijdige *Streptomyces* bacterie, middels projecten gericht op het ontrafelen van de globale regulatieprocessen die de antibioticumproductie en celdeling controleren.



Universiteit Leiden