



Universiteit
Leiden
The Netherlands

A bitter sweet symphony

Codée, J.D.C.

Citation

Codée, J. D. C. (2023). *A bitter sweet symphony*. Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3643072>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3643072>

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

Prof.dr. Jeroen D.C. Codée

A Bitter Sweet Symphony



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

A Bitter Sweet Symphony

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. Jeroen D.C. Codée

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar

Organische Chemie

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 22 september 2023



Universiteit
Leiden

Mevrouw de Rector Magnificus, beste collega's, dierbare vrienden en familie, lieve Pheebe, Kieke en Tijn, zeer gewaardeerde toehoorders,

‘Vertrouwen in grote dingen komt langzaam’

Met dit citaat van Ovidius opent mijn vaders proefschrift getiteld ‘Aangeslagen toestanden van enige verzadigde cyclische koolwaterstoffen in de vloeistoffase gevormd onder invloed van hoog-energetische straling’. Uit het feit dat mijn vader een gepromoveerd chemicus is en aan koolwaterstoffen heeft gewerkt, zou opgemaakt kunnen worden dat ik in de wieg gelegd ben om organisch chemicus te worden en dat het pad naar dit kathedraal even vanzelfsprekend als duidelijk is geweest. Zo is het niet. Het is een weg geweest waarin het vertrouwen langzaam is gekomen, zoals Ovidius in zijn *Metamorfosen* heeft opgetekend.

Als student had ik grote moeite met de organische chemie. De logica van moleculen en hun reacties kon ik niet gemakkelijk bevatten. De organische chemie is begonnen in 1928 met de beschrijving van de synthese van ureum door Friedrich Wöhler. Hij was de eerste die dit kleine ‘dierlijke’ molecuul synthetiseerde, zonder dat daar een levende bron voor nodig was. Niet lang na deze ontdekking schreef Wöhler in 1935 aan Jacob Berzelius, één van de grondleggers van de moderne scheikunde:

“De organische chemie kan je volledig gek maken. Het lijkt mij een oerwoud uit de tropen, vol met de merkwaardigste dingen, een monsterlijk struweel, zonder uitgang en eind, waarin je je niet begeven zal”

Vol vertwijfeling heb ik als student rondgedoold in dat struweel, ben ik er kwijtgeraakt, heb ik het achter me gelaten om een ander oerwoud op te zoeken, om toch weer terug te keren. Al ben ik inmiddels een ervaren organisch chemicus, een groot gedeelte van het organisch chemische oerwoud is voor mij nog

steeds ondoordringbaar terrein, waar ik niet ongeschonden uit zou komen. Zelfs in het gebied waar ik de weg ken, blijft er twijfel. Waarom reageren moleculen zoals ze reageren? Welk reactie pad volgen ze? Waarom volgen ze dit pad? Volgen wij wel het juiste pad?

Twijfel vormt de basis van de wetenschap en zoals ook vastgesteld door mijn leermeester Gijs van der Marel dienen wetenschappers ingedeeld te worden bij de twijfelaars. De natuurwetenschap ontwikkelt modellen om verklaringen te vinden en voorspellingen te doen voor fenomenen, processen en observaties. Vervolgens worden er hypothesen opgesteld en experimenten uitgevoerd, niet alleen om het model te bekrachtigen, maar vooral om het aan het wankelen te brengen, twijfel te zaaien waardoor het model versterkt en verbeterd kan worden. Dit betekent dus dat de wetenschap wel naar absolute waarheden streeft maar niet de volledige waarheid in pacht heeft.

Deze wetenschappelijke procedure en twijfel kan schuren met het beeld en de verwachting die de maatschappij van de wetenschap heeft. Dit is eens te meer duidelijk geworden tijdens de recente coronacrisis. Om het Corona virus te beteugelen moesten er onconventionele maatregelen genomen worden. Maar met de op dat moment voorhanden zijnde kennis konden er geen waterdichte adviezen gegeven worden over bijvoorbeeld het effect van mondkapjes, de mogelijke besmetting van kinderen, en dus het nut van de sluiting van scholen. Het leverde voer voor een brede discussie en was een voedingsbodem voor kritiek met oneigenlijke argumenten door sommige politieke partijen en in het bijzonder de sociale media. Het wantrouwen jegens de ontwikkelde vaccins werd aangewakkerd waarbij sommige wereldleiders de wetenschap tot een mening reduceerden. Wat mij betreft zijn de corona vaccins en het indrukwekkend korte tijdsbestek waarin ze ontwikkeld zijn, niets minder dan een wetenschappelijke triomf. Het is goed om ons te realiseren dat de snelle ontwikkeling van deze vaccins alleen maar mogelijk is geweest omdat de benodigde kennis paraat was door jaren van fundamenteel onderzoek; onderzoek dat

niet per sé gericht was op het SARS-CoV2 virus. Onderzoek dat al veel doodlopende wegen ingeslagen was. Zo zijn mRNA vaccins al zijn vaak afgeschreven geweest, voordat ze de wereld hebben kunnen behoeden voor een nog veel grotere pandemie.

Haaks hierop staat de tendens in het huidige wetenschaps-beleid dat wetenschap direct geconsumeerd moet kunnen worden. Mogelijke valorisatie is doorslaggevend geworden om financiering te verkrijgen voor nieuw onderzoek. Dit veronderstelt de maakbaarheid van wetenschap en zet fundamenteel onderzoek sterk onder druk. Dit leidt er ook toe dat er bij de verdeling van wetenschapsgelden steeds meer ingezet wordt op het financieren van grote consortia voor minimaal 10 jaar, bestaande uit meerdere disciplines en onderzoeksgroepen, die grote thema's bewerken. Voorbeelden hiervan zijn de Zwaartekracht en Summit programma's die door NWO en het ministerie zijn opgetuigd. Bij dit soort programma's gaat het al snel om tientallen miljoenen die per consortium uitgedeeld worden en kijkt men niet op een miljoentje meer of minder. De vele miljoenen, die deze brede programma's opslokken gaan ten koste van financieringsinstrumenten voor talentvolle jonge onderzoekers en ideeën van individuele onderzoekers. Twijfel is de basis van de wetenschap, maar dat is niet de twijfel over mogelijke financiering. Deze laatste twijfel behoort helaas tot de dagelijkse realiteit en ondergraaft de voortgang van wetenschap. Door de jaren heen is de competitie voor onderzoeksfinanciering voor jonge onderzoekers steeds zwaarder geworden. Wanneer een fractie van het geld dat nu gereserveerd is voor de grote consortia overgeheveld wordt naar persoonlijke subsidies, zoals het Veni-Vidi-Vici programma en de ENW-open competitie, kunnen meer (jonge) onderzoekers hun ideeën uitwerken. Zo wordt de basis van de gehele Nederlandse wetenschap verstevigd en worden bovendien de kansen op Europese en internationale wetenschapsgelden vergroot.

Ook de manier waarop onderzoeksvoorstellen worden beoordeeld is zwaar onder druk komen te staan, wat voor nog meer twijfel zorgt. Er wordt op tegenstrijdige wijze een voorselectie

gemaakt, waarbij het voorstel ondergeschikt wordt gemaakt aan de kwaliteit van de aanvrager. Terwijl het belang is verschoven van de wetenschap naar de wetenschapper, mogen de beoordelaars van de voorstellen alleen maar gebruik maken van selectieve output gegevens, die de aanvragers zelf verstrekken. Het gebruik van bibliometrische gegevens is een hoofd-zonde. Zoals ik vertelde, raak ik al kwijt in stukken van de organisch chemische jungle, laat staan in het struweel daarbuiten. Hoe kan je een goed gefundeerd oordeel vellen en je weg vinden in een onbekend oerwoud als je google maps niet mag gebruiken en alleen maar gebruik mag maken van een anekdotische beschrijving op de achterkant van een ansichtkaart met een mooi plaatje van een van een tropisch bos? Ik hoop dat NWO dit systeem snel aanpast om de wetenschappelijke inhoud weer recht te doen en de twijfel bij onderzoekers weg te nemen.

Het is nog geen tijd voor een dankwoord, maar in verband hiermee wil ik toch nu alvast mijn dank uitspreken voor het Leids Instituut voor Chemisch onderzoek. Het LIC heeft de afgelopen jaren een onafhankelijk beleid gevoerd, waarbij er ruimte is gecreëerd om als instituut onderzoekposities te genereren. Deze posities zijn op een collegiale manier verdeeld, om zo extra zekerheid te bieden projecten voort te kunnen zetten of nieuwe gewaagde ideeën te initiëren en de basis te kunnen leggen voor een aanvraag. Ik heb het ervaren als een erg sociale manier om de beschikbare middelen op een eerlijke manier in te zetten, die de twijfel van de onderzoeksfinancierings tombola, enigszins opvangt. Veel dank dus aan de collega's van het instituut en in het bijzonder de wetenschappelijk directeuren, en instituutsmanger Lian Olsthoorn en haar team. Naar de faculteit en universiteit spreek ik de vurige wens uit om in de veranderende bestuursstructuur de ruimte te gunnen aan de instituten om op kwaliteit te blijven koersen en voldoende vrijheid te geven om passend, op maat gemaakt beleid te voeren.

In het vervolg van dit verhaal wil ik jullie uitleggen waar wij onze onderzoeksfinanciering voor hebben kunnen gebruiken

en wil ik jullie meenemen in de suikerchemie en de chemische glycobioïogie. Ik hoop jullie zo deelgenoot te maken van mijn fascinatie, die we tegenwoordig misschien wel ‘passie’ moeten noemen, voor suikers en de organische chemie.

Suikers

De meesten van jullie zullen bij suiker denken aan de zoetstof in koffie, snoep en koekjes en het als zodanig misschien wel als gevaarlijk goedje zien. Maar de suiker in onze voedingsmiddelen, sucrose, is slechts één voorbeeld van een suiker. Suikers, ook wel sacchariden of koolhydraten genoemd, vormen een enorme familie van biomoleculen, die bestaat uit mono-, oligo- en polysacchariden. Deze laatste twee zijn ketens van meerdere monosacchariden en kunnen lineair of vertakt zijn. Ze zijn opgebouwd uit monomere suiker bouwstenen die meestal voorkomen in een 6-ring structuur, opgebouwd uit 5 koolstof-atomen en 1 zuurstof-atoom. Aan deze ringstructuur zitten 5 alcohol-groepen die naar boven of naar beneden kunnen wijzen, waardoor alle suikers zogenoemd chiraal zijn. Het concept van chiraliteit is in 1874 door Jacobus van 't Hoff, de eerste Nobelprijswinnaar in de chemie, bedacht en het beschrijft de driedimensionale structuur van moleculen, die de chemische en biologische activiteit bepalen. Eiwitten en enzymen, de moleculaire machientjes die moleculen in de natuur omzetten, zijn ook chiraal en hebben een sterke voorkeur voor moleculen met de juiste driedimensionale structuur: de juiste chiraliteit. Omdat een monomeer suikermolecuul vijf chirale koolstof-atomen heeft kunnen er 2^5 combinaties, dus 32, verschillende monomeren bestaan. Hiervan is glucose wellicht het bekendste voorbeeld. Wanneer we twee monomeren aan elkaar vastknopen kunnen er 160 verschillende disacchariden worden gemaakt. U kunt zich de enorme structurele variatie voorstellen als we meer bouwstenen aan elkaar knopen. De structurele variatie in de natuur is nog veel groter omdat er niet alleen alcohol-groepen aan een suikerring kunnen zitten, maar ook bijvoorbeeld stikstofatomen, extra koolstof ketens en zuurgroepen.

De variatie aan suikermoleculen speelt in verschrikkelijk veel biologische processen een rol. Suikers zijn niet allen essentieel voor onze energiehuishouding, maar ook bij het stabiliseren, sturen en afschermen van eiwitten, bijvoorbeeld het beroemde Sars-CoV2 spike eiwit. Ze spelen een cruciale rol bij het binnendringen en verspreiden van griepvirussen, de communicatie tussen cellen en het herkennen van bacteriën. Hierbij kunnen kleine structurele verandering een grote rol spelen, zoals bijvoorbeeld bij de suikers die onze bloedgroepen bepalen.

Synthetische chemie

Om te begrijpen hoe de subtiele structurele verschillen tussen verschillende suikermoleculen zich vertalen in verschillende biologische eigenschappen, zijn goed gedefinieerde suikermoleculen nodig. Het is vaak onmogelijk om deze suikermoleculen in de gewenste hoeveelheid en met de benodigde zuiverheid te isoleren uit natuurlijke bronnen. Op de celwand van bacteriën bijvoorbeeld komen suikers vaak voor in verschillende verschijningsvormen, die moeilijk van elkaar te scheiden omdat ze erg op elkaar lijken. Stel je een suikerspin voor waarvan je specifiek één suikerdraadje zou moeten isoleren uit de wirwar van al die andere suikerdraden. Daarom maken wij deze moleculen in het laboratorium. Het belang van de synthetische chemie wordt nogal eens gemarginaliseerd omdat het ouderwetse “bak-en-braad” chemie zou zijn, of omdat het belangrijker is wat je met een molecuul doet dan hoe je er aan komt. Maar: het ontwerpen en synthetiseren van nieuwe moleculen is geen alchemistisch kookproces, maar een continu samenspel tussen wetenschappelijke theorie en praktijk. En: het ontwikkelen van effectieve synthese routes is van essentieel belang, want als er geen manier is om een doelmolecuul te maken, is er geen molecuul en als er geen molecuul is, is er geen toepassing.

Alhoewel synthetisch chemici zich nog altijd bedienen van synthese gereedschappen die 100 jaar geleden ook al gebruikt werden, een rondbodemkolf en een roerder, ontwikkelt de

synthetische chemie zich sterk: Friedrich Wöhler's struweel wordt groter, dikker en dichter. Nieuwe transformaties en technieken verkorten synthetische paden en openen nieuwe routes. Hierdoor kunnen we sneller en duurzamer moleculen maken. We kunnen meer moleculen maken worden én moleculen die vroeger ver buiten bereik waren. Vooruitgang in fundamentele synthetische chemie is een drijvende kracht achter de ontwikkeling van biologisch, medisch en materiaalonderzoek.

Een belangrijke drijvende kracht achter het ontwikkelen van nieuwe reacties en het ontwerpen van nieuwe reactiviteit, is ons immer groeiende begrip van de structuur van moleculen en hun reactiviteit. Organisch chemici zijn continu bezig om de modellen hoe atomen moleculen vormen, en hoe moleculen reageren, te verfijnen en aan te passen. Of, waar nodig, nieuwe modellen te ontwikkelen. De computationele chemie, waarin de reactiviteit van moleculen wordt uitgerekend of nagebootst wordt hierbij steeds belangrijker. Met behulp van computationele chemie kunnen we inzichtelijk maken hoe moleculen met elkaar reageren en kunnen we inzicht krijgen in reactieve deeltjes die onzichtbaar zijn met onze experimentele spectroscopische technieken.

Als we twee suiker bouwstenen aan elkaar koppelen, om zo grotere suikers te maken, kunnen er twee producten gevormd worden, waarvan er meestal slechts één gewenst is. De vorming van deze producten kan plaatsvinden via meerdere reactiepaden en vaak is het onduidelijk welk pad naar welk product leidt. Wel is het duidelijk dat er verschillende reactieve intermediären ontstaan en om deze deeltjes beter te begrijpen hebben we de afgelopen jaren een aantal computationele benaderingen ontwikkeld. Zoals de meesten van jullie zullen weten, ben ik niet per sé handig met computers en het inruilen van de kolf voor de computer is dus niet zonder twijfel gegaan. In de organisch chemische literatuur wordt computationele chemie veel ingezet om extra geloofwaardigheid toe te voegen voor een hypothese. Maar al te vaak beperkt deze computerinzet zich tot een excuus berekening: "dit is onze hypothese en deze

berekening aan dit éne molecuul bevestigt het". Vaak wordt er computationeel niet verder gekeken. Door onze onzekerheid in de computationele chemie en gezonde afkeer van excuusberekeningen hebben we methodes opgezet waarin we juist hele families van suikermoleculen doorrekenen. Zoals verteld bestaan er enorm veel subtiel verschillende suikers. Terwijl dit de synthese van doelmoleculen vaak moeilijk maakt heeft het ons hier juist de mogelijkheid geboden om tientallen suikerbouwstenen van verschillende chiraliteit te gebruiken. Zo hebben we regels kunnen opstellen die de vorm en reactiviteit van de suikerbouwstenen bepalen. Omdat deze regels moesten gelden voor de hele familie van suikers, hebben we de regels aan heel veel bouwstenen kunnen en moeten toetsen en zo ons computationele vertrouwen op kunnen bouwen. Vertrouwen in grote dingen komt langzaam. Erwin van Rijssel en Thomas Hansen hebben uit kunnen rekenen wat de meest aantrekkelijke vorm is voor de reactieve suiker intermediären die we in de kolf niet kunnen zien. Met het model dat ze opgesteld hebben kunnen we nu begrijpen hoe deze deeltjes reageren en dus maar één van de twee mogelijke producten vormen. Het is inmiddels wel duidelijk geworden dat we aan de grenzen van dit model zitten en dat we onze rekenmethode verder moeten ontwikkelen om met goede verklaringen te komen voor de reacties waar onze huidige rekenmethode te kort schiet. Er ligt computationeel nog een wereld voor ons.

Wat doen we met onze opgedane fundamentele kennis? Is dit alleen voor een selecte clubje theoretisch suikerchemici? Gelukkig niet, dan zouden we in een niche van een niche bezig zijn. Met de inzichten en de modellen die we hebben kunnen opstellen, kunnen we begrijpen hoe sommige - maar nog lang niet alle! - suiker bouwstenen reageren en hiermee kunnen we beter en sneller relevante oligosachariden synthetiseren om biologische vragen te beantwoorden. Het is ondoenlijk ☺ om alle verschillende suikers die we de afgelopen jaren hebben kunnen maken te behandelen, maar ik wil er een aantal uitlichten om te illustreren hoe de complexiteit en diversiteit van onze doelmoleculen en ons vertrouwen deze te kunnen maken, is gegroeid.

Een belangrijke suiker in deze ontwikkeling is mannuronzuur. Mannuronzuur is een bijzondere suiker die wij als mens niet kunnen maken, maar die een rol speelt in de bescherm laag van veel bacteriën en ook heel veel voorkomt in zeewieren. Het is een suiker waarvan de structuur gebaseerd is op mannose, één van de meest voorkomende suikers in ons eigen lichaam. Door twee protonen van het laatste koolstofatoom van mannose te vervangen voor één zuurstofatoom krijg je mannuronzuur en ga je van een menselijke suiker naar een bacteriële of zeewier suiker. Een kleine structurele verandering die grote biologische verschillen met zich meebrengt. Mannuronzuur is het monosaccharide waaruit alginaat is opgebouwd. Dit polymeer wordt op industriële schaal gewonnen uit zeewieren en wordt gebruikt voor verschillende voedingsmiddelen, om medicijnen te encapsuleren en in wondverband vanwege de gelende werking. *Pseudomonas aeruginosa* is een gevaarlijke bacterie, die vooral bij mensen met taaislijmziekte, brandwond patiënten en mensen met een verminderde weerstand dodelijke infecties kan veroorzaken. Deze bacterie beschermt zichzelf met behulp van een zogenoemde biofilm, een slijmerige laag die de bacterie beschermt tegen uitdroging, maar ook tegen antibiotica en ons immuunsysteem. Alginaat is een van de meest belangrijke componenten van deze biofilm.

In onze synthese van stukjes alginaat bleken de mannuronzuur bouwstenen die we gebruikten zich bijzonder te gedragen. Ze namen een vreemde en onverklaarbare vorm aan en confronteerde ons met de tekortkomingen van onze modellen en de grenzen van onze kennis. Deze bijzondere suiker is dan ook een belangrijke trigger geweest voor ons fundamentele werk en heeft ons de eerder beschreven rekenchemie in gedreven. Met nieuwe fundamentele inzichten hebben we de mannuronzuur bouwstenen beter kunnen begrijpen en gebruiken om lange stukjes alginaat te maken. Hierbij moet ik wel opmerken dat 'lang' een relatief begrip is. Wat voor een synthetisch chemicus lang is, stelt voor een bacterie of plant niets voor. Zeewieren en *Pseudomonas aeruginosa* maken met gemak alginaten van vele honderden monomeren. Marthe Walvoort heeft een algi-

naat van 12 bouwstenen lang te maken: voor ons erg lang en voorwaar geen geringe prestatie. De alginaat suikerbindingen waren namelijk extreem moeilijk te maken, voordat de mannuronzuur bouwstenen ontwikkeld waren. Hierbij moet ik ook vermelden dat Marte in dit specifieke geval gebruik heeft gemaakt van een automatische vaste drager synthese, waarvoor de apparatenkennis en -expertise van Hans van der Elst onmisbaar is geweest. De succesvolle synthese van deze alginaat fragmenten betekende niet alleen een vertaling van nieuwe fundamentele kennis naar een praktische en productieve synthese, het heeft ook moleculen opgeleverd die nooit eerder beschikbaar waren.

Onze mini alginaten zijn opgepikt door Lynne Howell van het Hospital for Sick Kids in Toronto, Canada. Met haar team probeert Lynne te begrijpen hoe *Pseudomonas aeruginosa* alginaten in elkaar zet. Als we begrijpen hoe een bacterie zijn beschermende suikerlaag maakt, kan daarop ingegrepen worden om zo nieuwe antibiotica te ontwikkelen. Het is even fascinerend als ontzagwekkend hoe efficiënt *Pseudomonas* bacteriën alginaten maken. Met onze fragmenten hebben Lynne en haar team het werkingsmechanisme kunnen ophelderen van een aantal van de betrokken enzymen en op atomair niveau kunnen bepalen hoe de interactie van de enzymen en suikers eruit ziet. Dit inzicht biedt aanknopingspunten om remmers voor deze enzymen te ontwikkelen. Zo voeden onze moleculen de biologie die ons weer inspiratie geeft voor nieuwe doelmoleculen. Voor het ontwerp van de enzymremmers is de expertise van collega Hermen Overkleef onmisbaar. Door het combineren van zijn kennis op het gebied van remmers voor suikers knippende enzymen en onze suiker syntheses zijn we in staat samen complexe en uitdagende moleculen te ontwerpen en te maken met een unieke structuur en reactiviteit. Een samenwerking die wat mij betreft lang zal voortduren.

Na de succesvolle alginaat syntheses, durfden we het aan, na lang getwijfeld te hebben, om Qingju Zhang te vragen een syntheseroute te ontwikkelen naar zogenoemde zwitterionische

polysacchariden. Als iemand deze suikers ooit zou kunnen maken, was Qingju het, zo was de gedachte. Zwitterionische polysacchariden zijn suikers die zowel negatief geladen als positief geladen groepen bevatten en de lading in deze suikers geeft ze de unieke eigenschap om herkend te worden door ons immuunsysteem. Ons immuunsysteem wordt bij een bacteriële infectie meestal door stukjes eiwit aangezet en we weten inmiddels goed hoe deze stukjes eiwit gepresenteerd kunnen worden aan witte bloedcellen. Hoe dit met suikers gebeurt is een groot raadsel.

Deze zwitterionische suikers vertegenwoordigen een enorme synthetische uitdaging en het was nog niemand ooit gelukt om lange fragmenten te genereren. Ze zijn opgebouwd uit complexe repeterende eenheden van drie zeldzame suikers. Voor deze drie suikers moeten dus drie unieke bouwstenen gegeneerd worden, waarvoor elk zo'n 10 tot 15 synthese stappen nodig zijn. Het uitzoeken van de routes naar deze bouwstenen, die op grote schaal uitgevoerd moeten kunnen worden om genoeg over te houden aan het eind van de synthese, kan makkelijk paar maanden duren – per bouwsteen. Dan moeten de drie bouwstenen aan elkaar gezet worden en in het trimeer stadium moeten ze nog aangepast worden voordat ze aan elkaar gekoppeld kunnen worden om langere fragmenten te maken. Last but not least, moet het hele molecuul ontschermd worden. Wat bedoel ik daarmee? Zoals ik heb verteld, hebben de suiker bouwsteentjes 4 of 5 alcohol groepen die allemaal erg op elkaar lijken. Om ervoor te zorgen dat er slechts één reageert moeten we de andere groepen maskeren. Dit doen we met beschermgroepen. Deze beschermde groepen moeten aan het eind van de synthese weer verwijderd worden om de natuurlijke functionaliteit terug te krijgen. Voor de ontscherming van een lang fragment betekent dat er in één keer 20 groepen omgezet moeten worden. Als de chemie het hier dan maar een klein beetje laat af weten, krijg je dus twintig keer een bijproduct en dus een synthetische en ongewenste suikerspin waar je je gewenste molecuul niet meer uit krijgt... a bitter sweet symphony.

Maar... het is Qingju Zhang gelukt om, voortbouwend op het werk van Leendert van den Bos en Alphert Christina, verschillende fragmenten van deze suikers te maken. Lange fragmenten van twee, drie of vier repeterende eenheden. Vertrouwen in grote dingen komt langzaam. Met deze fragmenten hebben we kunnen uitvinden dat ze een helix vormen bij een lengte van meer dan drie repeterende eenheden. Ook konden we laten zien dat evenveel repeterende eenheden nodig zijn voor de binding aan antilichamen. De eerste aanwijzing dat de specifieke drie-dimensionale vorm van deze suikers verantwoordelijk is voor de herkenning. Ik heb dan ook de droom dat we met deze moleculen kunnen ontrafelen hoe ze gepresenteerd worden aan onze witte bloedlichaampjes. Collega Sander van Kasteren heeft de moleculaire presenteerblaadjes inmiddels klaarliggen.

Deze presenteerblaadjes kunnen ook een rol spelen bij het presenteren van zogenoemde teichoïne zuren. Dit zijn karakteristieke bestanddelen van de celwand van Gram-positieve bacteriën. *Staphylococcus aureus* is één van de meest gevreemde ziekenhuisbacteriën en deze bacterie beschermt zichzelf met een dikke wand die bestaat uit versuikerde teichoïne zuren. Het kan zich aanpassen door verschillende suiker varianten te maken om zo ons immuunsysteem te misleiden. Omdat de teichoïne zuren op de celwand zeer heterogeen zijn kunnen we ze niet goed isoleren uit een natuurlijke bron: weer die plakkerige suikerspin. De teichoïne zuur ketens zijn opgebouwd met fosfaat bindingen tussen de monomere bouwstenen. Onze bio-organische synthese groep, die opgericht is door mijn hooggeschatte en helaas te vroeg overleden promotor Jacques van Boom, is groot geworden met de synthese van stukjes DNA en RNA, die opgebouwd zijn uit soortgelijke fosfaat bindingen. Gijs van der Marel en Dima Filippov hebben een goed deel van hun carrière besteed aan het ontwikkelen van chemie om deze bindingen zo goed mogelijk te kunnen maken. Er was dus een schat aan ervaring voorhanden binnen de groep om teichoïne zuren te maken door de DNA-chemie te combineren met onze suiker expertise. Zodoende hebben we inmiddels een unieke

bibliotheek opgebouwd van tientallen goed gedefinieerde teichoïne zuren met een verschillend suiker patroon.

Het team van Nina van Sorge van het UMC Amsterdam heeft deze fragmenten kunnen gebruiken om te onderzoeken tegen welke suikervorm wij de meeste antilichamen hebben en welke suikervormen onder onze immuun-radar blijven. Deze studies gaan we in de toekomst uitbreiden door gebruik te maken van fragmenten die we hebben kunnen voorzien van de karakteristieke alanine groepen. Deze alanines zijn positief geladen en samen met de negatief geladen fosfaat groepen geeft dit dus zwiterionische suiker-achtige moleculen. Ook voor deze moleculen bestaat de droom dat ze op een bijzondere manier gepresenteerd kunnen worden en zijn er nieuwe vaccins toepassingen te voorzien. De ontwikkeling van een synthetisch vaccin is overigens niet slechts de wensgedachte is van een moleculen maker. Er zijn inmiddels vaccins op de markt waarin synthetische bacteriële suikers worden gebruikt en er zitten er meer in de pijplijn.

Naast het getrouw namaken van natuurlijke suikermoleculen, is de kracht van de synthetische chemie dat speciale eigenschappen aan de moleculen toegevoegd kunnen worden, die de natuur niet zelf kan introduceren. Voor de stabiliteit van vaccins moeten ze vaak koud bewaard en getransporteerd worden. Zoals jullie wellicht nog weten was dit voor de distributie van de Pfizer en Moderna corona vaccins een hele opgave. Het verzekeren van deze 'koude keten' is een nog grotere uitdaging in warme ontwikkelingslanden, waar vaccins extra hard nodig zijn. *Neisseria meningitidis* serotype A is een beruchte veroorzaker van hersenvliesontsteking en de beschikbare vaccins zijn moeilijk bruikbaar in Afrika, omdat ze niet stabiel genoeg zijn. De bacterie heeft een kenmerkende suikerjas die gebruikt wordt om deze vaccins te maken. Deze suikers zitten aan elkaar met labiele fosfaat bindingen. Om de vaccins beter beschikbaar te maken, hebben we samen met Luigi Lay van de Universiteit van Milaan en Roberto Adamo GSK een look-a-like kunnen maken dat als effectief antigeen gebruikt kan worden. Het is haast oneindig veel stabielere dan het natuurlijke molecuul. Het

lijkt nu voor het eerst gelukt te zijn om het immuunsysteem af te richten tegen een bacterie door gebruik te maken van een look-a-like in plaats van een natuurgetrouwe kopie. Gezien de buitengewone specificiteit van het gemiddelde antilichaam een mooie overwinning voor de synthetische chemie.

Ik hoop dit ik met deze voorbeelden duidelijk heb kunnen maken wat de kracht is van fundamenteel synthetisch onderzoek is. En dat de ontwikkeling van nieuwe synthetische methodologie onmisbaar is om unieke moleculen te maken. Nieuwe theoretische inzichten en nieuwe ontwikkelingen in de synthetische chemie, zoals het gebruik van flowchemie en de ontwikkeling van foto- en elektrochemie rekken de grenzen van de synthetische chemie steeds verder op en maken de speelruimte voor organisch en medicinaal chemici steeds groter.

Onderwijs

Deze ontwikkelingen zullen ook hun weerslag hebben op het onderwijs. De universiteit combineert op unieke wijze onderzoek en onderwijs en over de waarde van deze combinatie bestaat bij mij geen enkele twijfel. Het LIC verzorgt veel organisch chemisch onderwijs voor de bachelor- en masteropleidingen Molecular Science & Technology, Life Science & Technology en Chemistry. Daarnaast wordt er veel onderwijs geleverd aan de bureaus van het LACDR voor de opleiding Biopharmaceutical Sciences. Binnen onze opleidingen is het streven het onderwijs zo sterk mogelijk met het onderzoek te verweven. Dit gebeurt door studenten zo snel mogelijk onderdeel te laten worden van een onderzoeksgroep. Voor het onderwijs in de master fase is er een ruime keus uit vakken die naadloos aansluiten op het onderzoek van de verschillende onderzoeksgroepen. Dit masterprogramma behoort wat mij betreft tot de beste van het land en ik ben trots op de hoeveelheid en het niveau van de vakken, die we onze studenten kunnen bieden. De bacheloropleidingen verzorgen we samen met de Technische Universiteit Delft en combineren scheikunde en scheikundige technologie. Een voor Nederland unieke com-

binatie. Er kan aangedragen worden dat de breedte van deze opleidingen ten koste gaat van de diepgang die gewenst is voor een vervolgstudie. Maar de mogelijkheden die de gecombineerde opleiding bieden voor de studenten, die hun keuze voor Delft of Leiden beter onderbouwd kunnen maken, wegen daar wat mij betreft ruimschoots tegenop. Wel ben ik van mening dat we de organische chemie meer moeten aanpassen aan de achtergrond en interesses van de verschillende doelgroepen. Organische chemie wordt door vrijwel alle leerboeken op een soortgelijke wijze gepresenteerd en is vooral toegespitst op hoe we een molecuul moeten maken en welke chemicaliën we daar allemaal voor kunnen of moeten gebruiken. Natuurlijk kan ik als syntheticus volhouden dat dit de mooiste vorm van organische chemie is, maar ik denk dat we de moleculaire interesse van een life science student beter kunnen wekken door op uit te leggen hoe en waarom biologische moleculen met elkaar reageren. Kortom, hoe de Natuur organische chemie bedrijft. Vervolgens kunnen we laten zien hoe we daar als organisch chemici gebruik van kunnen maken om de deze processen te meten, te sturen en selectief plat te leggen. Er zijn gek genoeg nauwelijks leerboeken die deze lijn volgen en het lijkt mij een schitterende uitdaging deze lacune op te vullen.

Ook valt het aan te bevelen om in het onderwijs nog meer gebruik te maken van, en ruimte te maken voor, computationele chemie. Zoals jullie allemaal weten heeft artificiële intelligentie een enorme vlucht genomen en zijn er toepassingen van big data en machine learning in vrijwel alle wetenschapsgebieden. Door de breedte van onze opleidingen zal het niet eenvoudig zijn voldoende ruimte in te bouwen om de ontwikkelingen op dit gebied goed te implementeren. Het kan daarom tot aanbeveling strekken om als faculteit na te denken over een nieuwe opleiding waarin de natuurwetenschappen en computationele wetenschappen gelijkwaardig verenigd worden.

Deze oratie is overigens geheel zonder Chat-GPT tot stand gekomen, maar slechts met behulp van twee oude mannen gemaakt.

Dankwoord

Dat brengt me bij misschien wel het belangrijkste stuk van deze oratie. De suikers die ik vandaag heb besproken zijn slechts een paar voorbeelden van bacteriële suikers waar we de afgelopen jaren aan hebben gewerkt. Voor veel andere is hier geen plek geweest, wat zeker niet wil zeggen dat deze suikers mij minder dierbaar of belangrijk zijn geweest. Al onze suikers hebben we alleen maar kunnen bewerken door de samenwerking met nationale en internationale collega's die ik hier allemaal wil bedanken. Een aantal wil ik hier kort noemen. De samenwerking met Adri Minnaard van de Rijksuniversiteit Groningen heeft een schitterende bibliotheek aan tuberculose en lepra suikers met complexe vetstaarten opgeleverd. Deze konden alleen maar gemaakt kon worden door onze synthetische krachten te bundelen. Hopelijk kunnen we samen voortbouwen op de spannende resultaten die Ildiko van Rhijn (Harvard Medical School), Annemieke Geluk en Tom Ottenhof (LUMC) en Sho Yamasaki (Universiteit van Osaka) hebben behaald met deze bibliotheek. Dank aan alle samenwerkingspartners, waarmee we al jaren aan kanker vaccins werken: Ferry Ossendorp (LUMC), Yvette van Kooyk (VUMC) en Martijn Verdoes (Radboud Universiteit Nijmegen). Met Jacques Neefjes (LUMC) hebben we verschillende anthracycline anti-kanker moleculen kunnen maken, die wellicht hun weg naar de kliniek gaan vinden. Ook parasitaire wormen hebben unieke suikerpatronen waar we dankzij Ron Hokke (LUMC) en zijn team aan kunnen werken. Over schimmels heb ik het ook niet kunnen hebben, maar ook ziekteverwekkende schimmels beschikken over unieke suikers. Dank aan Don Sheppard (McGill University) en Lynne Howell (Hospital for Sick Kids) voor het fascinerende werk aan de biomachinerie van deze suikers. Voor het bestuderen van enzymen die suikers afbreken, en de vreemde vorm die de suikers daarbij aannemen, is de samenwerking met Gideon Davies (Univeristy of York) onmisbaar geweest. Ons werk aan teichoïne zuren heeft een boost gekregen door de samenwerking met Johannes Huebner (Maximilians Universiteit München) om een vaccin tegen

enterococcon te ontwikkelen. Ooit heeft hij heeft het *Staph. aureus* veld als een slangenkuil gekarakteriseerd, waarin je je niet zal begeven. Ik ben blij dat we daar toch ingestapt zijn, niet in de laatste plaats door de samenwerking met Nina van Sorge (UvA). Voorlopig zijn we nog niet klaar met teichoïne zuren, synthetische suikers en antilichamen. Hier wil ook graag Luigi Lay (Univeristiteit Milaan), Roberto Adamo en Maria Romano van GSK Vaccines danken, om binnen de kaders van Europese trainingsnetwerken synthetische vaccins te kunnen ontwikkelen. Voor het structurele werk aan onze suikers hebben we altijd kunnen bouwen op samenwerkingen met Toni Molinaro en Alba Silippo van de Universiteit van Napels en Jesús Jimenez-Barbero van het CiCBioguine in Bilbao. Ik hoop dat er nog vele schitterende 3D structuren zullen volgen.

Ons fundamentele rekenwerk is vanaf het begin ondersteund door de leden van de theoretische chemie groep, Agug Sevink en Mark Somers. Veel dank voor de hulp met de experimentele set-up waar ik maar weinig weet van heb: servers, clusters en supercomputers. Met Matthias Bickelhaupt en Trevor Hamlin (VU) hebben we de volgende stap kunnen zetten in ons computationele werk. Dit theoretische werk wordt aangevuld door de reactieve intermediären die de groep van Floris Rutjes en Thomas Boltje (Radboud Universiteit Nijmegen) zichtbaar kan maken met vernieuwende spectroscopische technieken. Dit werk sluit naadloos aan op onze mechanistische studies en ik hoop op een vruchtbare voortzetting van onze samenwerking in de toekomst. Keith Woerpel (NYU) is wetenschappelijk één van mijn grootste inspiratoren geweest en het is een voorrecht nu niet alleen zijn artikelen te kunnen lezen, maar er actief aan te kunnen bijdragen.

Er zijn velen binnen het instituut, die ik wil bedanken voor alle steun en hulp bij zowel ons onderwijs als onderzoek. Marta en Zach: onze gedeelde suikerinteresse en complementaire expertise gaan in de toekomst hopelijk mooie transferase inhibitors en andere covalente remmers voor suiker modificerende enzymen opleveren. Sander: Naast ons werk aan de suiker-

presenterende MHC moleculen kijk ik uit naar het ontrafelen van de opname en het processen van op suiker-gebaseerde vaccins. Dank aan Lies Bouwman voor het overbruggen van de anorganische en organische chemie. Hopelijk kunnen we het verlichte werk van Dennis een passend vervolgd geven. Veel dank aan het LIC bureau voor de jarenlange ondersteuning bij het project management en de financiële paragrafen van alle voorstellen. De onderwijs coördinatoren, studieadviseurs, examen- en opleidingscommissies en TOA's wil ik bedanken voor alle onderwijs ondersteuning. De wetenschappelijk directeuren Jaap Brouwer, Hermen Overkleef en Marcellus Ubbink, en het college van bestuur en bestuur van de faculteit dank ik voor het vertrouwen en hun inzet voor mijn benoeming.

Last but not least: Alle leden van de Biosyn-groep “at large”, past & present: de vaste staf, en natuurlijk alle promovendi en post-docs, master- en bachelor studenten, die ons onderzoek hebben gebracht tot waar we nu zijn: Ik heb maar een klein aantal bij naam kunnen noemen, maar ik wil iedereen die zijn ziel en zaligheid in onze suikers en aanverwante moleculen steekt en heeft gestoken bedanken voor jullie inzet, bloed, zweet en tranen. Suikers kunnen je volledig gek maken, maar door jullie vastberadenheid, doorzettingsvermogen en harde werk vinden we een weg door het struweel. Deze oratie is een ode aan jullie werk! Veel dank aan Richard, Bobby, Hans, Nico, Rian en Jessica voor de niet-aflatende technische, praktische en organisatorische ondersteuning. Gerrit Lodder is niet alleen belangrijk geweest om mij de nauwkeurige kneepjes van de fysisch organische chemie bij te brengen, hij is een groot voorbeeld geweest als onderwijzer. Mark en Stefan: jullie nemen het leeuwendeel van het organisch chemische onderwijs voor jullie rekening en leggen zo de essentiële basis voor steeds weer een nieuwe generatie jonge onderzoekers. Dima, Hermen en Gijs: Jullie niet-aflatende steun, vertrouwen en vriendschap zijn onmisbaar geweest. In het nastreven van persoonlijk succes staat loyaliteit overal in de maatschappij sterk onder druk. Het is jullie loyaliteit en de loyaliteit van de groep, naar de wetenschap, de moleculen, en elkaar, die de groep zo sterk hebben gemaakt.

Ten slotte, heel veel dank aan iedereen 'buiten het lab'.
Vrienden en familie voor het delen van bittere en zoete tijden.
Karlijn: dank voor al je steun naar deze benoeming toe.
Paps en mams: jullie staan altijd voor ons klaar en hebben mij
altijd volledig gesteund, in welk oerwoud dan ook. Jullie liefde
en steun zijn onmisbaar.
Pheebe, Kieke en Tijn: Dit was voor jullie misschien wel iets
te veel taaie suikerkost in jullie suikervrije maand. Ik vind het
heel bijzonder om dit verhaal voor jullie te hebben kunnen ver-
tellen. Over mijn liefde voor jullie bestaat geen enkele twijfel.

Ik heb gezegd.

PROF.DR. JEROEN D.C. CODÉE



Jeroen D. C. Codée (1975) promoveerde in 2004 aan de Universiteit Leiden onder begeleiding van Prof. dr. Jacques van Boom en Prof. dr. Stan van Boeckel, waarna hij twee jaar werkzaam was als post-doctoraal onderzoeker op de Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) in Zürich, in de groep van Prof. dr. P. Seeberger. In 2007 keerde Jeroen terug naar de Universiteit Leiden om samen met Prof. dr. Gijs van der Marel en Prof. dr. Hermen Overkleef de suikerchemie onderzoeksgroep binnen de Bio-organische synthese groep (BIOSYN) op te bouwen, waar hij sinds 2020 hoogleraar Organische Chemie is. Zijn onderzoeksinteresses in glycochemie en glycobiologie variëren van fundamentele organische synthese en het ontrafelen van reactiemechanismen tot de ontwikkeling van synthetische vaccins en geneesmiddelen en de ontwikkeling van moleculaire gereedschappen om suiker modificerende enzymen te bestuderen.

Zijn werk is bekroond met de Carbohydrate Research Award for Creativity in Carbohydrate Chemistry (2017) en de Emil Fischer Award for Excellence in Glycoscience (2023).



Universiteit
Leiden