

Het Feest van de Suikers en Andere Gasten

Roland Pieters, 12 september 2011

“Mijnheer de Rector Magnificus”

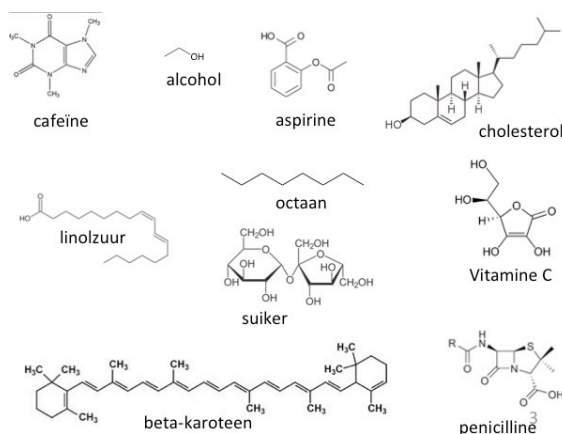
Onderzoek

Termen zijn vaak verwarrend. Ik ben een organisch chemicus in een afdeling medicinal chemistry & chemical biology. De chemie roept vaak associaties op met schoorstenen, milieurampen, vuur en explosies.



Echter als ik zeg dat ik aan **organische** chemie doe, voegt dat een link toe naar levende wezens. In het Engels betekent de toevoeging 'organic' dat bijvoorbeeld levensmiddelen biologisch zijn. 'Chemical Biology', ofwel chemische biologie, is ook verwarrend, want hoe combineer je bloemen en vlinders met chemische fabrieken. 'Medicinal Chemistry', ofwel medicinale chemie, is verwarrend want het wekt vooral associaties op met geneeskrachtige kruiden of ten onechte met homeopathie. Tot slot, in Engeland is zelfs de term 'Chemist' verwarrend want dat is daar vaak een apotheker.

Hoe zit het dan echt. Om te beginnen, een organisch chemicus houdt zich bezig met de chemie van vooral koolstof-bevattende verbindingen.

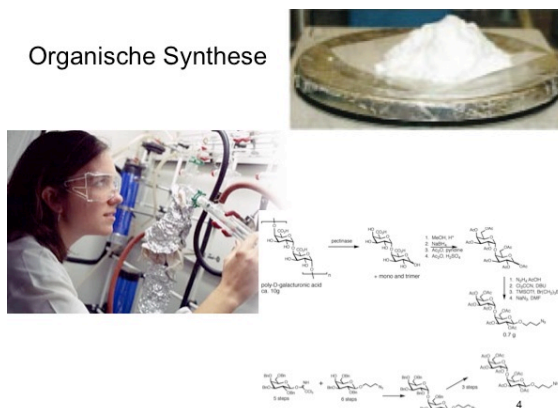


Hiermee zijn we in ons dagelijkse leven omringd: van suiker tot octaan, van alcohol tot aspirine, en bovendien zit ons lichaam vol met koolstof-bevattende verbindingen. Als je organisch chemische verbindingen maakt en bestudeert om hun effect op een ziekte, of eigenlijk het mechanisme dat die ziekte veroorzaakt, betreed je het domein van de 'medicinal chemistry' ofwel MedChem. Het doel hier is het ontdekken van nieuwe geneesmiddelen, al is het vaak maar de eerste stap. Echter niet voor alle ziekten is duidelijk welke moleculen betrokken zijn. De 'chemical biology' probeert dit soort processen op te helderen en te manipuleren, en gebruikt daarbij organisch chemische stoffen. Alle genoemde termen zijn van toepassing op ons werk. Sommige projecten bevatten meer organische chemie, anderen meer MedChem, en weer anderen meer 'chemical biology'.

De chemie is niet het meest modieuze of populaire vakgebied en de term wekt lang niet altijd associaties op met gezondheidsverbetering. Waarom zou je de chemie dan nog bestuderen? Is de chemie niet door de biologie voorbijgestreefd? Zijn niet daar de belangrijkste ontwikkelingen gaande? Allerlei genen kunnen nu tot expressie worden gebracht. Genetisch kunnen we veel manipuleren, stamcellen lijken de oplossing voor allerlei ziekten. Het menselijk genoom, ofwel de basenvolgorde van ons DNA, is opgelost, en ook van veel eiwitten weten we waar ze zitten. Zijn er al een ziektes opgelost dankzij het moderne arsenaal aan nieuwe technieken? Niet veel, maar dat neemt niet weg dat het wel steeds meer zal gaan gebeuren. In veel gevallen zullen nieuwe 'targets' worden gevonden, eiwitten die moeten worden gestopt of juist aangespoord. In **deze** belangrijke stap van 'target' naar geneesmiddelkandidaat is de organische chemie cruciaal. Het vakgebied zal daarvoor altijd nodig blijven en zal altijd de basis blijven vormen van een modern geneesmiddelontwikkelingstraject. Ook academisch gezien heeft de organisch chemie nog steeds enorm veel potentie in het mogelijk maken van allerlei nieuwe technieken bijvoorbeeld in de 'chemical biology', en ook in vele andere gebieden van de moderne wetenschap.

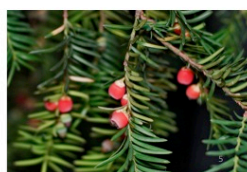
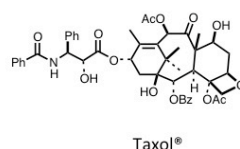
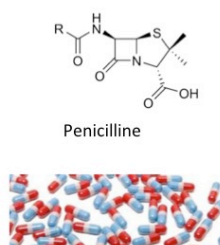
Organische chemie en meer specifiek de organische synthese is het stap voor stap opbouwen van een molecuul d.m.v. chemische reacties waarvan de uitkomst per stap in redelijke mate voorspelbaar is.

Organische Synthese



Door de juiste strategie te kiezen is het mogelijk de gewenste verbinding te maken, althans op papier. Door de juiste tactiek, d.w.z. geschikte reagentia en omstandigheden, is het mogelijk de strategie uit te voeren en werkelijk de doelverbinding te verkrijgen. Synthese is een onzekere activiteit maar biedt wel unieke mogelijkheden. Moleculen kunnen worden gemaakt die unieke eigenschappen of combinaties van eigenschappen bevatten. Synthese is ook een zeer stimulerende activiteit, waarin de chemicus de eerste is die een nieuwe stof het levenslicht laat zien. De combinatie van de intellectuele uitdaging, het bedenken van een strategie, maar ook het ambachtelijke ten uitvoer brengen ervan, is zeer aantrekkelijk. Dit laatste vergt het bouwen van soms complexe opstellingen voor reactie en zuivering. Een prachtig vakgebied dus, met veel uitdagingen, zowel praktisch als theoretisch. Het vereist ook een sterk incasseringsvermogen en een flinke dosis optimisme en soms opportunisme. Niet alles gaat meteen goed en niet elke strategie blijkt achteraf haalbaar. Aangezien successen verre van vanzelfsprekend zijn, heeft een succes des te meer impact en kan het in het organisch chemisch onderzoek enorm spannend zijn.

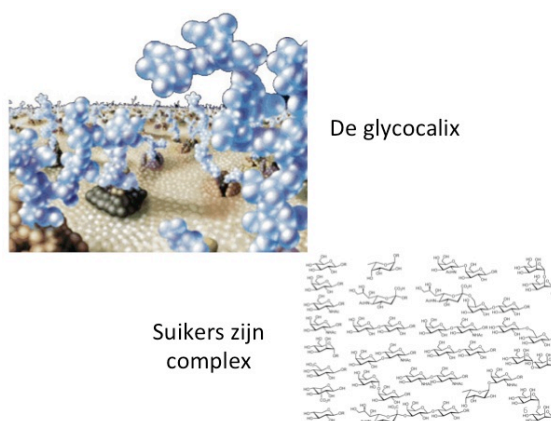
De organische chemie heeft in de farmaceutische wereld veel mogelijk gemaakt wat betreft de ontdekking en de productie van geneesmiddelen. Een goede kennis van de organische chemie was o.a. nodig voor het beschikbaar maken van antibiotica zoals penicillines waardoor miljoenen levens zijn gered.



Het antikankermiddel Taxol was slechts zeer beperkt beschikbaar uit de schors van waardevolle Californische bomen die daarbij het leven lieten. Door gebruik te maken van dennennaalden van een verwante boom (letterlijk een 'groene' bron) en enkele organisch chemische stappen, was het mogelijk zonder veel milieu impact voldoende actief materiaal te verkrijgen om mensenlevens te redden. Andere voorbeelden van organische moleculen met veel impact in de farmacie zijn de ingrediënten van de anticonceptiepill, de triple cocktail tegen HIV, het arsenaal aan cholesterol verlagende middelen en antidepressiva.

In het maken van nieuwe geneesmiddelen is er meer en meer oog voor moleculen die niet voldoen aan de Lipinski regels. Deze regels beperken sterk de grootte en de polariteit die een geneesmiddel mag hebben en worden nog vaak als leidraad gebruikt. Meer en meer geneesmiddelen voldoen echter steeds minder aan deze vuistregel. Zo zijn er de 'biologics', bestaande uit eiwitten, met name antilichamen, met een zeer specifieke werking. Ook in het gebied tussen de kleine Lipinski moleculen en de 'biologics' ligt nog een groot gebied open voor verdere ontginning. De moleculen die wij maken vallen zeker in deze categorie. Enkele polaire oligosaccharides en peptides hebben aangetoond dat zulke verbindingen geneesmiddelen kunnen zijn. Het is belangrijk dat niet alleen de meest voor de hand liggende ontwikkelingsroutes naar geneesmiddelen bewandeld worden. Als ik nog iets positiefs kan zien in het tragische wegvallen van de grote farmaceutische bedrijven in ons land, is dat wellicht dat er meer ruimte zal komen voor zulke alternatieve geneesmiddelontwikkelingsstrategieën.

De koolhydraten, ofwel de suikers, zijn in mijn ogen een fascinerende groep van biomoleculen. Bij veel essentiële biologische processen zijn ze betrokken. Op elk celoppervlak zit de z.g. 'glycocalix' zeg maar een laagje suiker. De positie van de suikers aan de buitenkant zorgt voor allerlei vluchtige en meer hechte interacties met partnermoleculen.



Naast veel essentiële processen, spelen suikers ook bij veel ziekteprocessen binnen en buiten de cel een cruciale rol en kunnen zo een handvat bieden voor geneesmiddelontwikkeling. Veel weten we over DNA, RNA of de eiwitten, en ook hoe ze te maken zijn door machines of door levende cellen. Op het gebied van de

koolhydraten is er nog veel werk te doen, en is er dus nog veel te bereiken. De pioniers, ook in Utrecht, hebben uiteraard al veel bereikt en hebben de weg gebaad voor verdere vooruitgang. De suikers zijn complex. Ze kunnen op meerdere plaatsen aan elkaar worden gekoppeld. Ze bevatten meestal ringen van 5 of 6 atomen met meerdere chirale centra en kunnen sulfaat, fosfaat of geacetylerde amines bevatten en ze zijn aan elkaar gekoppeld via de alfa of beta manier. Door dit alles zijn er enorm veel mogelijke isomeren van een suikerketen, veel meer dan bij nucleinezuren of peptides van vergelijkbare lengte.

Denkend over de chemie van de koolhydraten, hun rollen in de biologische processen, hun strategische positionering en prominente aanwezigheid op celoppervlakken, hoe ze altijd maar interacties aangaan, altijd maar communiceren naar buiten toe hoe de situatie binnen de cel is, zo ontstaat het beeld van een feest waarin de suikers centraal staan maar andere gasten zoals eiwitten onmisbaar zijn. Op dit feest van de suikers wordt veel gecommuniceerd en worden vele nieuwe contacten gemaakt en oude banden aangehaald. Vluchtig worden er handen geschud of 'high-fives' uitgewisseld of worden gesprekken gevoerd. Iets later wordt er gedanst één op één, maar ook twee aan twee, of in groepen. Hun groepsdansen zijn zeer fascinerend want ze kunnen vele vormen aannemen variërend van synchrone massaoperaties tot soms een polonaise. Het feest van de suikers en andere gasten gaat dag en nacht door. Steeds worden er weer handen geschud, steeds word er gedanst. Steeds ook worden de gasten van een natje en droogje voorzien, zodat ze weer verder kunnen. Nieuwe feestgangers worden geproduceerd en naar het feest getransporteerd.

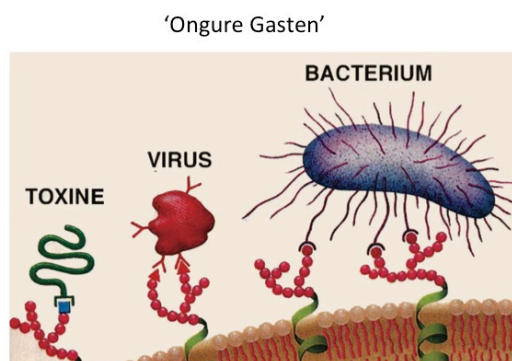
Al deze interacties van de suikers zijn erg belangrijk. Toch voelen de suikers zich een beetje achtergesteld bij DNA en eiwitten en worden ze vaak alleen erkend voor hun rol als energiebron of reserve of voor de stevigheid van de plantencelwand in de vorm van cellulose. Veel van de communicatie tussen cellen met andere biomoleculen wordt dus door de suikers verzorgd en dat is een belangrijke taak. Voor deze communicatie hebben ze een eigen taal ontwikkeld. Dankzij hun diversiteit aan structuren hebben ze al aan een paar woorden genoeg voor een 'goed gesprek'. Om de taal beter te verstaan ofwel de SuikerCode op te lossen, zijn er de laatste jaren een aantal consortia actief geweest om zoveel mogelijk suikers met zoveel mogelijk suikerbindende eiwitten in contact te brengen op kleine chipplaatjes. Hieruit zijn enorme hoeveelheden nieuwe gegevens verkregen die bijdragen aan de decodering van de suikercode; die nieuwe impulsen geven aan de glycobioogie en die nieuwe beginpunten aanleveren voor de medicinale glycochemicus voor het maken van nieuwe inhibitoren en dergelijke.

Op het feest van de suikers gebeuren vele dingen. Ook de voorbereidingen zijn de moeite waard, het maken of synthetiseren van de suikers. Zo zijn er de natuurlijke suikers en de synthetische suikers, die ook nog eens puur chemisch

of deels enzymatisch gemaakt kunnen worden. Zo hebben wij de disaccharide galabiose zowel volledig met behulp van organische synthese gemaakt als ook semi-synthetisch met een enzym in een cruciale stap. Uiteraard is het eindproduct identiek. Beide methodes hebben hun voor en nadelen. Als organicus verkies ik doorgaans de synthetische route, en maken we niet de meest complexe suikers, aangezien we ons niet jarenlang op het feest willen voorbereiden. Echter, meer en meer zullen we naar enzymatische methodes toe gaan. Zeker voor meer complexe suikers, is de enzymatische route de meest geschikte en als er meer enzymen beschikbaar komen wordt dat ook steeds beter haalbaar.

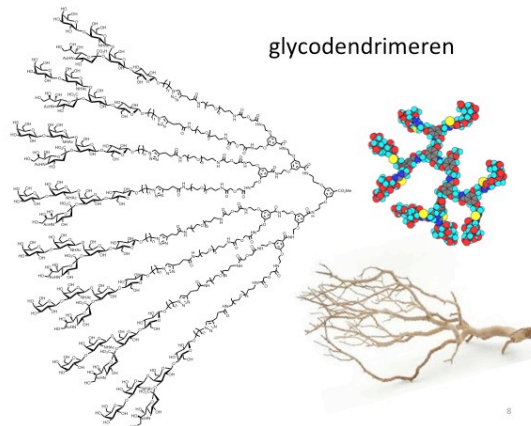
Op het feest van de suikers komen soms ook gasten uitgedost in carnavalskostuums die wel op suikers lijken, dezelfde trucjes kennen, maar het langer volhouden omdat ze bijvoorbeeld niet door de uitsmijters van het feest worden opgemerkt en verwijderd worden. Ze kunnen dus langer meedoen en langer effect hebben. Ik heb het over glycomimetica. Dit zijn moleculen die suikers effectief nabootsen en idealiter verbeterde bindingseigenschappen hebben, verbeterde farmacokinetische eigenschappen en die zo een brug kunnen slaan naar therapeutica. Op dit grotendeels nog onontgonnen gebied liggen vele uitdagingen en mogelijkheden, met name ook in de synthese, waar we graag onze bijdrage aan leveren.

Soms moet het feest van de suikers verstoord worden, omdat het dreigt uit de hand te lopen, omdat onzure gasten verschijnen. Deze gebruiken het feest voor verkeerde doeleinden en hebben een verborgen agenda.

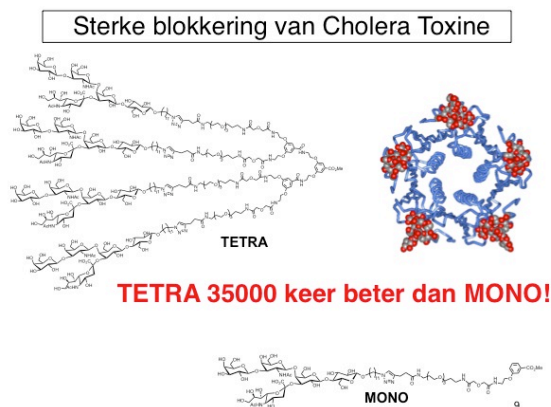


Zo is er het cholera toxine dat zich vastgrijpt aan de suikers om vervolgens de cel binnen te komen en cholera te veroorzaken. Andere ziekteverwekkers gaan ook zo te werk zoals pathogene bacteriën en virussen. Het tussenbeide komen met zelfgemaakte suikers is een aantrekkelijke en milde mogelijkheid om de ziekteverwekkers te lijf te gaan. Belangrijk is in deze situaties dat je het probleem niet met enkelvoudige suikers moet oplossen. Zo'n feest met een ongewenste ziekteverwekker is als een groepsdans. Om tussenbeide te komen heb je een zeer zeldzame topdanser nodig die hele groepen van de vloer swingt. Beter is het om zelf te komen met een concurrerende groep. Zo'n groep krijgt

voor elkaar wat de individu niet kan. De manier waarop wij zulke groepen hebben gemaakt is door suikers te koppelen aan de uiteinden van boom- of takachtige moleculen. Op deze wijze zijn de suikers in staat samen te werken en met kracht tussen beide te komen. De boomachtige moleculen zijn dendrimeren ofwel glycodendrimeren wanneer ze gekoppeld zijn aan suikers.



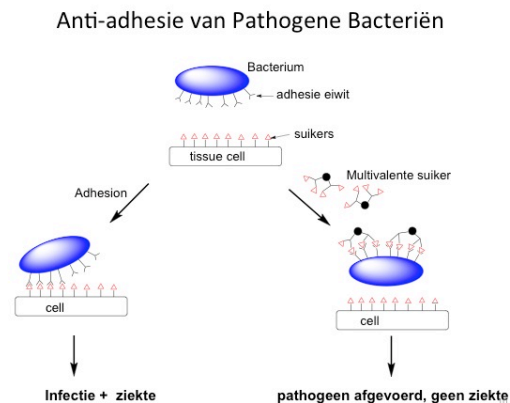
Deze meerarmige moleculen zijn MULTIVALENT, en deze multivalentie kan enorm helpen. Vele van onze moleculen zijn getest tegen verschillende biologische en medisch relevante eiwitten. Soms zijn sterke effecten waargenomen en soms juist niet. Een hoogtepunt was wel het blokkeren van cholera toxine waarbij onze verbindingen nog steeds de meest krachtige zijn in de literatuur.



Deze molekulen hebben we samen met onderzoekers van Wageningen en Canada in elkaar kunnen zetten. Graag zouden we er een kilo van naar Haïti gestuurd hebben tijdens de cholera uitbraak, maar de route naar een toepasbaar geneesmiddel is aanzienlijk complexer en langer, al geeft dit werk wel aan wat er voor nodig is om een effectieve stof te maken, al moet het voor een tropische ziekte alleen veel goedkoper en dus eenvoudiger.

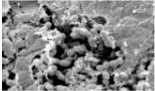
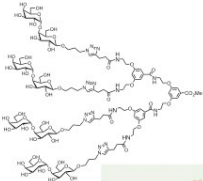

Ik noemde ook bacteriën bij de ziekteverwekkers. Ook deze grijpen zich vaak vast aan de suikers op celoppervlakken om vervolgens tot de aanval over te gaan. De reden dat een bacterie alleen bepaalde organismen of weefsels infecteert is dat de bacteriën in dit vastgrijp-proces heel kieskeurig zijn. Het blokkeren, ofwel

'anti-adhesie' kan een milde manier worden van preventie of antibacteriële therapie.



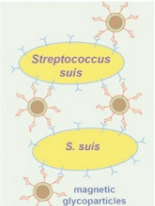
Enkele van onze verbindingen zijn in het lab al behoorlijk actief gebleken tegen een varkensbacterie dat veel slachtoffers maakt in de industrie. Hoe meer resistent de bacteriën worden tegen antibiotica, hoe meer alternatieven zoals anti-adhesie in beeld komen en dat moeten we zeker verder uitbouwen. Bovendien kan van de farmaceutische industrie niet worden verwacht dat ze veel investeren in het weinig lucratieve gebied van de antibacteriële middelen totdat het met de antibiotica resistentie echt urgent wordt, al klinkt dat erg cru.

Varkensbacterie *S. Suis*

geblokkeerd door glycodendrimeer:

gedetecteerd door magnetische glycodeeltjes:



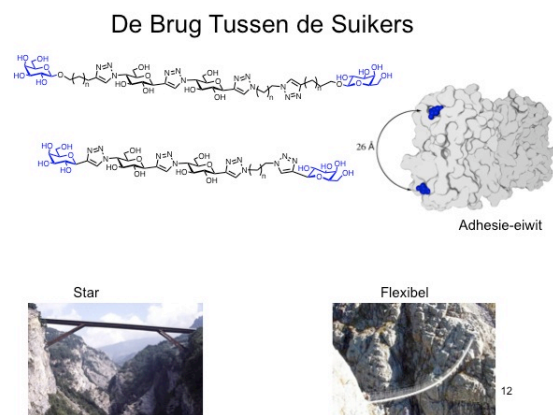
11

De grijpeigenschappen van de ziekteverwekkers, zijn niet alleen een mooi beginpunt voor therapie, maar kan ook een mooi handvat zijn om de boosdoeners te detecteren of zelfs op te ruimen. Dit kan in principe zowel in het dokterslab, bijvoorbeeld bij het onderzoeken van urinemonsters, als in een fabriek om een vloeistof bacterievrij te maken. Of deze methodes praktisch toepasbaar zullen worden is de vraag, maar het is aan ons om het principe en de potentie verder aan te tonen en uit te bouwen. De genoemde varkenspathogenen konden door ons goed worden aangetoond in het lab, door een specifieke suiker op het oppervlak van magnetische nanodeeltjes te zetten.

Het aantonen van ongewenste gasten die suikers grijpen is ook relevant voor kanker. De eiwitklasse van de galactines is betrokken bij meerdere soorten kanker. Naast het blokkeren van de galectines is ook hier het goed en snel

kunnen aantonen van hun aanwezigheid van belang voor het kankeronderzoek en uiteindelijk voor het geven van diagnose en prognose aan de patiënt. Bovendien als we de plaatsen waar bepaalde galectines in het lichaam zitten kunnen laten zien, weten we waar de ziekte zit en waar ons molecuul als een moleculaire TomTom het geneesmiddel naar toe moet leiden.

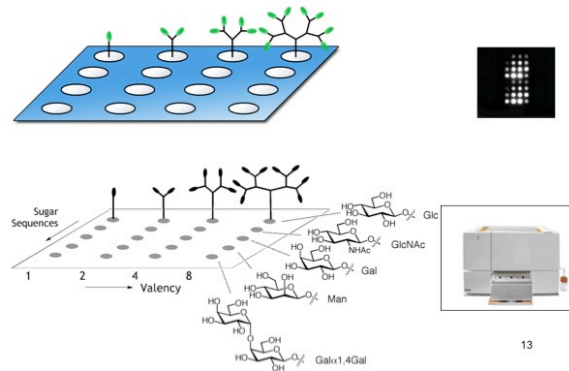
In het maken van een Multivalent molecuul is de brug tussen de suikers erg belangrijk. Hoe lang is deze en hoe flexibel? De natuur heeft zelf ook eindeloos gesleuteld om de moleculen optimaal te prepareren. Wij hebben ons recent intensief met deze brug bezig gehouden en hebben geprobeerd een starre brug te maken, die goed past. In principe kan dat goed werken, maar als deze iets te kort is of te lang, zal het juist niet werken.



We hebben twee divalente moleculen, dus moleculen met twee suikers eraan, met elkaar vergeleken. De ene is maar liefst 680 keer beter dan de enkelvoudige suiker als blokker van een bacterieel adhesie-eiwit, maar de andere is juist 2 keer slechter dan de enkelvoudige suiker. Dit geeft wel aan dat we wat betreft het ontwerp inmiddels wel de vinger op de juiste plek leggen en uiteindelijk hopen we dat we echt doelgericht de optimale multivalente moleculen kunnen ontwerpen voor elk eiwit met meerdere bindingsplaatsen..

Dankzij de samenwerking met het bedrijf PamGene kunnen we nu ook suikerfeestjes houden op een chip. Dankzij de prachtige technologie en een flinke dosis organisch chemisch doorzettingsvermogen, is het nu mogelijk om allerlei suikerbindende systemen te bestuderen in een fractie van de tijd en met een fractie van het biologische materiaal.

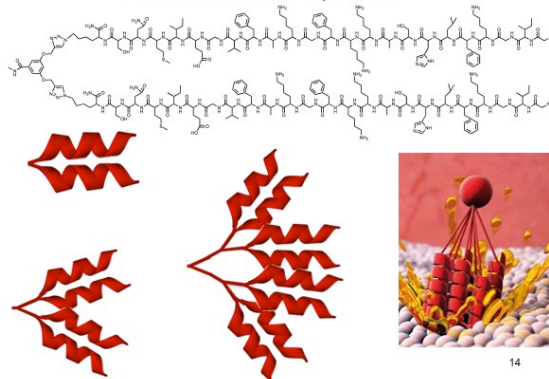
Glycodendrimeren op een Chip



Bij een goede match tussen een eiwit en een multivalente suiker zien wij meteen het licht aan gaan. Veel meer is hier nog mogelijk nu we meer chemie gaan toepassen op de chip en de diversiteit aan stoffen op de chip en de efficiëntie nog verder zal toenemen.

Samen met Eefjan Breukink, hebben we de multivalente aanpak op antimicrobiële peptiden toegepast.

Antimicrobiële Peptiden

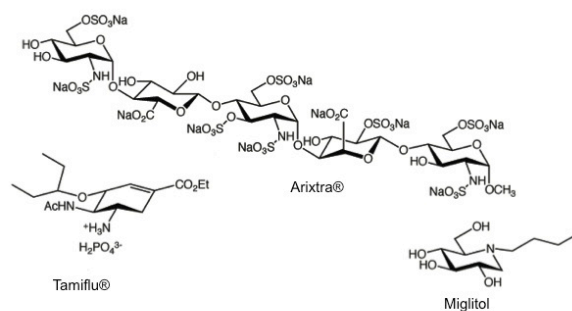


Ook dat was bijzonder boeiend. Zo'n peptide is in staat een membraan door te prikken, maar alleen als er veel van het peptide aanwezig is. Het doorprikken is namelijk groepswerk en de moleculen moeten elkaar eerst zien te vinden. Door alvast een groep van deze moleculen vast te knopen aan het dendriemeer, ontstaat een veel krachtiger molecuul. Te goed wellicht want verschil tussen goed en kwaad ziet het molecuul niet meer. Aan ons nu om de juiste TomTom toe te voegen om dit potentieel in goede banen te leiden richting kankercel.

Uit deze onderzoekslijnen gaan we in alle gevallen nog flink wat oogsten. Echter, als academische groep moeten we ons niet op kleine verbeteringen of een vorm van productontwikkeling gaan richten. Niet als gekweekte zalm naar de voedingsplaats zwemmen, maar als wilde zalmen opzwemmen tegen de stroming, via steeds ondieper water letterlijk beren op de weg tegenkomen, maar toch nieuwe doelen bereiken. De chemical biology, de glycobioologie, de

medchem, nanobiotechnologie, overal zijn voldoende uitdagingen aanwezig die het uiterste vergen op organisch chemisch gebied en een synergie met andere expertises mogelijk maken. Met enig opportunisme richting geldschietters, met oog voor gunstige allianties met biologische/biomedische groepen en door blijvend nieuwsgierigheden in de organische chemie te blijven najagen zullen we de toekomst vorm geven.

Het voorafgaande heeft wellicht duidelijk gemaakt dat de feestende suikers veel mogelijkheden bieden richting geneesmiddelen. Nu roept dat meteen de vraag op: 'komen die geneesmiddelen er dan ook echt?' Nu is het maken van geneesmiddelen sowieso erg moeilijk en duur en bovendien zal een universitaire groep dat nooit alleen kunnen. Toch is er wel degelijk reden voor optimisme. Suikers worden beperkt in het bloed opgenomen en vervolgens weer snel verwijderd. Deze problemen kunnen echter worden overwonnen.



15

Het kleine en welbekende Tamiflu® tegen de griep is een glycomimeticum en ook een 'prodrug'. Hierdoor wordt het **wel** goed opgenomen. Het grote Arixtra®, ontstaan door cruciale en indrukwekkende Nederlandse inbreng en een geneesmiddel tegen trombose, wordt na injectie niet snel verwijderd doordat het gebonden is aan z'n target plasma-eiwit in het bloed en zo wordt beschermd. 'Miglitol', een middel tegen diabetes, omzeilt het probleem want het werkt in de darmen en hoeft dus helemaal niet in het bloed te worden opgenomen. Kijkend naar de toekomst zijn er meerdere verbindingklassen in een vergevorderd stadium van ontwikkeling. Het selectief blokkeren van glycosidases biedt perspectief voor een reeks aandoeningen, en deels is dit al succesvol gebleken. Het blokkeren van selectines biedt perspectief tegen metastase van bepaalde kankersoorten. Suikers maar ook mimetica en conjugaten zijn hiervoor in 'clinical trials'. Het induceren van een immuunrespons door een synthetisch suikervaccin biedt perspectief voor het voorkomen van vele infecties en heeft inmiddels tot een product geleid. Het blokkeren van DC-SIGN biedt ook perspectief voor het blokkeren van infecties door vele prominente pathogenen waaronder HIV en *Mycobacterium tuberculosis*. Ook hiervoor zijn zowel actieve suikers als ook mimetica gevonden als blokkers. Het blokkeren van de adhesie van bacteriën en virussen, vindt ook steeds meer navolging en met name multivalente systemen voeren hierin de boventoon. De

moraal van dit verhaal over suikers of hun mimetica als geneesmiddelen is dat ze best gemaakt kunnen worden, want het is immers al gelukt in een aantal gevallen. Bovendien zijn er veelbelovende blokkers voor prominente 'targets' en worden er ook steeds meer 'targets' ontdekt.

Onderwijs

Naast onderzoek is onderwijs voor mij een belangrijke factor. Onderwijs voor de farmaciestudent, die apotheker wil worden maar toch een behoorlijk chemisch inzicht moet verwerven. Ze werken ten slotte met chemische verbindingen en het kunnen begrijpen en voorspellen wat hun handelen met een verbinding tot gevolg kan hebben, is van groot belang. Door in het onderwijs de beroepscontext veel aan te halen en ze ook anderzijds de schoonheid en intriges van de moleculen te laten zijn, kunnen we ze toch bij de les houden en ons doel bereiken. Naast de toekomstige apothekers zijn er nu ook studenten in het Engelstalige 'College of Pharmaceutical Sciences' (CPS), die juist het onderzoek in willen. Ik heb het genoeg gehad om in de curriculumcommissie mijn steentje te mogen bijdragen. Het lijkt er nu sterk op dat dit een significante stroom aan goed gemotiveerde en kundige studenten gaat opleveren, waarvan ook een deel de chemische route zal bewandelen. Dit zal een andere organisch chemicus opleveren dan via de gebruikelijke route van het scheikunde curriculum met een behoorlijke dosis fysische chemische vakken. In plaats daarvan is de CPS organicus goed op de hoogte van elk aspect van geneesmiddelontwikkeling en dat kan best z'n voordelen opleveren. Overigens zullen beide organici elkaar kunnen tegenkomen in de masters drug innovation. In deze masters wordt trouwens verrassend weinig onderwijs gegeven. Als het laatste station voor het bij uitstek onderzoeksgerichte promotietraject, is het goed wat meer diepgaande theorie aan te bieden en daar zowel student als docent mee uit te dagen. De groepen zullen klein zijn ten gevolge van de uitwaaiing over de specialisaties, maar een wat meer 'tutorial'-achtig onderwijs kan ook heel effectief zijn.

Naast de farmaciestudenten zijn er ook de scheikundestudenten die organische chemie onderwijs moeten krijgen, gezien de centrale positie van de organische chemie binnen de scheikunde. Ondanks de enigszins beperkte positie van de organische chemie binnen onze universiteit heb ik samen met de MedChem collega's ook mogen bijdragen aan het verstevigen van deze component van het curriculum, waar we inmiddels de vruchten al van plukken bij de stages die de studenten komen doen. Onderwijs geven is een prachtig vak, dat onze volle aandacht verdient. Het succesvol overbrengen van een deel van ons vak dat ons raakt geeft veel voldoening. De studenten verdienen ook een stuk goed gegeven, doordacht en relevant onderwijs en een vorm van toetsing die goed kan differentiëren. Naast mijn onderwijsactiviteiten aan de Universiteit Utrecht, heb ik ook een aantal keren chemie-onderwijs gegeven aan de University of the Gambia, de enige en 11 jaar jonge universiteit van het arme West-Afrikaanse land Gambia. Het onderwijs in Afrika heeft mij het vak nog meer leren waarderen. Het feit dat de studenten in Gambia vol vuur in discussie gaan over chemische zaken zoals elektronenconfiguraties, coördinatie-geometrieën, koppelings-constanten, aldol reacties en aminozuursequenties, zaken die hoegenaamd niet relevant zijn in hun dagelijks strijd om het bestaan, geeft aan dat er een grote inherente intellectuele prikkeling vanuit gaat die velen besmet en voldoening geeft. Het is goed om te zien dat vele oud-studenten in leidende

posities in onderwijs en wetenschap belanden in het land en er, hoe langzaam ook, verbeteringen optreden in de ontwikkeling van Gambia.

Het hoger onderwijs is zeker niet zonder problemen. U hoort ongetwijfeld in het nieuws over de zesjescultuur op de universiteit, of over de lage slagingspercentages en het hoge uitval of zelfs in het uiterste geval over onterecht toegekende diploma's. Het onderwijs moet veel elementen van de dagelijkse beroepspraktijk bevatten. Er wordt in de beroepspraktijk natuurlijk veel vergaderd, er wordt veel technologie gebruikt, er wordt veel samengewerkt, er wordt veel internationaal gewerkt en vaak staan ook posities onder druk en is er concurrentie in allerlei vormen. Het competitie-element in de opleiding, is echter vaak is ondervertegenwoordigd, ondanks het feit dat competitie een belangrijke rol speelt in het verkrijgen van een baan, het behouden ervan, het verbeteren van een positie, het verwerven van subsidies etc. Het zou mooi zijn als we als stimulans positieve gevolgen aan het behalen van goede studieresultaten kunnen verbinden. Momenteel is er in ons systeem geen reden om een hoog cijfer te halen, gezien de beperkte gevolgen. In ben een tijd in de VS geweest en lang niet alles is er beter, maar wat ik wel goed vond is de grote 'drive' om een hoog cijfer te halen, wat vaak ook nodig is om de juiste vervolgopleiding binnen te komen. Door flink te werken zijn hoge cijfers ook best haalbaar. Dit motiveert, geeft vertrouwen en zorgt voor een opwaartse spiraal. Het is een soort win-win situatie, gunstig voor de student, maar ook voor de opleiding want de productiviteit van de hele opleiding wordt er door verhoogd. Ik weet dat externe factoren, zoals de hoge kosten van de opleiding een rol spelen, maar toch werkt het. In ons systeem is het vaak al lastig om een voldoende te halen terwijl een hoog cijfer behoorlijk uitzonderlijk is. Veel studenten halen die zes en denken dat dat cijfer bij hen hoort en gaan daar in het vervolg ook op mikken. Er zijn er dan ook velen die de zes net niet halen, waardoor het rendement van de opleiding verder daalt. Een culturomslag is nodig en dat vraagt ook veel van docenten die een uitgekende toetsing moet creëren waarin het werk beloond wordt maar waarin een gebrek aan inzet helder wordt aangetoond.

Dankwoord

Over de jaren kan ik me gelukkig prijzen dat ik naast een erg goede opleiding een serie zeer sterke leermeesters in het onderzoek heb gehad ieder met hun eigen stijl, maar allen op hun wijze enorm succesvol.



Veel heb ik opgestoken van mijn promotor Julius Rebek Jr. destijds in Boston, or Jules zoals we hem noemden, die me liet zien dat chemie ook kunst kan zijn. Mooie moleculen op esthetische wijze getekend en de tekst van de publicaties was vloeiend, beeldend en deed het werk ver uitstijgen boven de feitelijke template gekatalyseerde aminolyse. Door hem werden beelden geschilderd van de primitieve aarde en primitieve moleculen die een teken van leven gingen vertonen. Francois Diederich in Zürich, liet vooral zien dat het resultaat vooral aankomt op veel optimisme en grondigheid. Bij Ben Feringa in Groningen heb ik een goede start gemaakt, waar hij met name erg enthousiast en oprecht geboeid was door de moleculen en sindsdien veel dromen waar heeft weten te maken. Mike Doyle, in Texas, was een echte 'peptalk' specialist maar ook zeer doelgericht en hij wist ondanks beperkte middelen door een slim onderzoeksprogramma veel te bereiken en heeft veel jonge studenten in organisch chemici veranderd. Terug in Groningen hebben Dick Kellogg en Dick Janssen me de kans gegeven om me meer in de biochemie te verdiepen en met wat coaching op het juiste moment de stap naar Utrecht mogelijk gemaakt.

Mijn hoofdmentor Rob Liskamp in Utrecht is in vele opzichten cruciaal geweest. Hij heeft regelmatig verteld dat ik wat meer op de trommel moest slaan. Nu heb ik dit vooral letterlijk genomen en sla nog regelmatig op een geitenvel, maar heb wel degelijk deze en andere lessen ter harte genomen. Ik ben zeker niet zo'n extrovert als hij, maar goed, de niet-brutalen hebben tenslotte ook een halve wereld. Rob is altijd in staat door zijn humor en gekkigheid zware bijeenkomsten aanzienlijk lichter te maken. Bovendien heeft hij van onze afdeling een 'community' gemaakt en ook de infrastructuur van de grond af opgebouwd. Ik ben dankbaar voor het vertrouwen over de jaren heen. Was het verstandig om in een peptide-omgeving met suikers te beginnen zonder dat ik er zelf ooit één had aangeraakt? Wellicht niet, maar er blijkt toch een hoop mogelijk en het was en is zoals u heeft kunnen merken vaak een feestelijke

activiteit en het heeft me altijd een hoop energie bezorgd. Ik zie uit naar het vervolg.

Het onderzoeksprogramma is tot stand gekomen dank zij het harde werk van de AIO's en andere medewerkers en studenten. Veel dank dus voor Yannis, de eerste die veel pionierswerk heeft verricht. Maar ook Reshma, Chris, Hilbert, Marjolein, Monique, Hilde, Francesca, Remko, en Ou, hebben veel gegeven of doen dat nu nog, zowel fysiek in het lab als qua goede ideeën en observaties die vaak de projecten andere wendingen hebben gegeven. Eveneens ben ik veel dank verschuldigd aan de post-docs John, en Chantal van het EU project als ook de Catalanen Lluís en Nuria en de peptide specialist Cristina, als ook de analisten Fatna en Raymond als bakens van experimentele precisie. Daarbij komen nog de vele bachelor-, masters-, HBO-, Erasmus en andersoortige studenten die langs zijn gekomen en die hun stempel hebben gedrukt op het programma.

Veel heb ik ook te danken aan de andere collega's, met name de vaste en de tijdelijke staf, bij MedChem, eerst zonder en later met 'Chemical Biology'. Inmiddels hoort daar ook de Biomedische Analyse en qua onderwijs ook het farmacie deel van de Biomoleculaire Massa Spectrometrie groep bij. Veel resultaten uit het onderzoek zijn ook aan hen te danken, dankzij goede tips en nuttige feedback, zowel in de werkbesprekingen als ook krabbelend op de zuurkast en bovendien was er altijd veel lol op de borrels, kerstdiners en labuitjes.

Het op pijl houden van de infrastructuur, die gemakkelijk als een gegeven kan worden ervaren, is van cruciale betekenis. Zonder een goede infrastructuur zijn veel dingen niet mogelijk of duren ze veel langer en geven ze aanleiding tot frustraties of onveiligheid. Oplosmiddelen moeten worden gedestilleerd, complexe apparatuur moet in de lucht worden gehouden, stoffen moeten worden besteld, gedistribueerd en opgeslagen. De collectieve aanpak binnen onze afdeling met veel sociale controle werkt in mijn optiek beter dan ik het in het verleden elders heb gezien. Veel collegialiteit heb ik altijd ervaren in mijn pogingen het onderwijs zo goed mogelijk te verdelen hetgeen af en toe ook lastig is met soms forse pieken in de studentenaantallen en ook door reorganisaties en samenvoegingen. Veel collegialiteit heb ik ook altijd ervaren in mijn interacties met collega's van het onderwijsprogrammaleidersoverleg (OPLO) en recentelijk ook de examencommissie waar ik in beide gevallen zal blijven proberen mijn steentje bij te dragen.

Het voert te ver om alle externe samenwerkingspartners apart te noemen, maar dat zijn er altijd, en nu nog, een behoorlijk aantal geweest in binnen en buitenland. Wel wil ik even Geb Visser apart noemen, die ik goed leerde kennen door het COST netwerk van de EU. Hij is door de jaren heen een inspirerende 'sparring partner' geweest en is dat nu nog, vooral op het gebied van de cholera inhibitie en ook in de bacteriële detectie. Hij is inmiddels wel wat beperkt qua fijn motoriek, maar als je hem wat beter kent zie je altijd onmiskenbaar zijn creatieve en dynamische geest die wars is van conventies en die bizarre maar nuttige dwarsverbanden legt.

Mijn ouders hebben mij vanaf het begin altijd gesteund en aangemoedigd, ook als studie en werk me ver weg bracht. Ze gaven mij, en ook m'n broer Erik en zus

Wilma, naast een geweldige jeugd, ook no-nonsense waarden mee, waar het doen van je best belangrijk en vanzelfsprekend was, maar gewoon doen zeker gek genoeg. Helaas zijn we onze ouders te vroeg kwijtgeraakt. Mijn hoofd zal echter altijd vol blijven zitten met hun geweldige one-liners, en hun ongevraagde commentaar op mijn acties zal altijd in mijn hoofd blijven doorklinken.

Ik heb onderweg hiernaartoe altijd veel steun gehad van de naasten. Hiermee bedoel ik vooral Suzan die mij altijd weer liet zien dat het voorlezen van dat ene verhaaltje aan de kinderen toch iets belangrijker was dan dat cruciale manuscript. Het vinden van de balans tussen werk en gezin is van groot belang. Ik ben dankbaar voor de route die we samen afleggen en extra dankbaar dat Suzan bereid was dat in dit land te doen. Onze dochters Kaia en Alena hebben ons leven veel extra's geboden. Al ben ik door hen als man thuis sterk in de minderheid, en dan hebben we ook nog vier vrouwelijke huisdieren. Wat groeien de meisjes snel op en wat hebben we veel avonturen meegemaakt, met name ook tijdens de reizen in Europa of bij de schoonfamilie in Amerika en zelfs een keertje Afrika. Een week zonder 'family movie night' is niet compleet en ik zie al uit naar de volgende. Ook dat is een feest.

Ik heb gezegd.