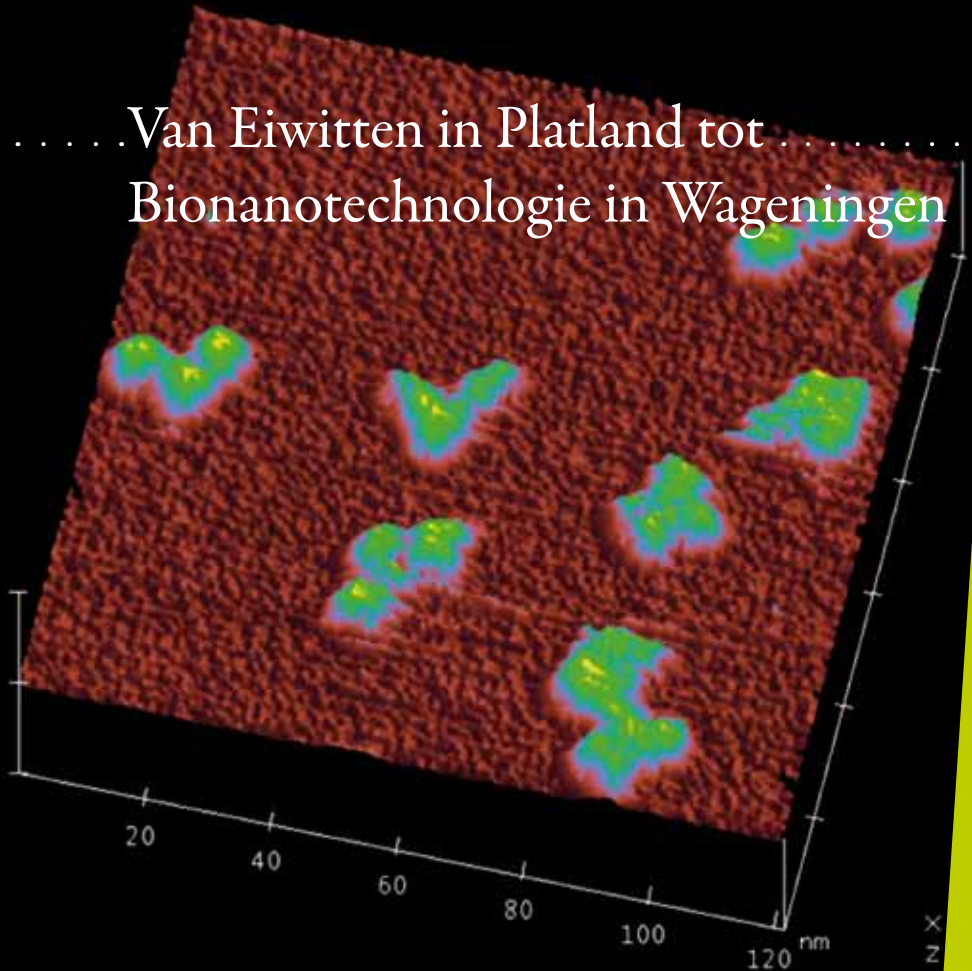


..... Van Eiwitten in Platland tot .....  
Bionanotechnologie in Wageningen



PROF. DR. IR. W. NORDE

Rede bij het afscheid als hoogleraar Bionanotechnologie  
aan Wageningen University op 23 april 2010



WAGENINGEN UNIVERSITY

WAGENINGEN UR

# Van Eiwitten in Platland tot Bionanotechnologie in Wageningen

PROF. DR. IR. W. NORDE

Rede bij het afscheid als hoogleraar Bionanotechnologie  
aan Wageningen University op 23 april 2010.



WAGENINGEN UNIVERSITY

WAGENINGEN **UR**

ISBN 978-90-8585-576-7

• • •

2

*PROF. DR. IR. W. NORDE* Van Eiwitten in Platland tot Bionanotechnologie in Wageningen

# Van Eiwitten in Platland tot Bionanotechnologie in Wageningen

Mijnheer de Rector Magnificus,  
familie, vrienden, collega's, dames en heren,

Bij afscheid nemen past terugkijken. Terugkijken op gebeurtenissen die vaak door persoonlijke ervaringen, interpretaties en emoties subjectief zijn bijgekleurd. Bij afscheid nemen past ook vooruitblikken. En omdat het verleden geweest is maar de toekomst nog niet is vooruitblikken nog sterker persoonlijk bepaald dan terugkijken. Daarom, vandaag van mij geen rede dat logisch en objectief in elkaar steekt, hetgeen u misschien van een  $\beta$ -wetenschapper had verwacht.

Ik zal beginnen – in vogelvlucht en fragmentarisch – te vertellen over werk dat ik gedaan heb.

Het begon met een ontdekkingsreis naar eiwitten in Platland. Ik bedoel eiwitmoleculen die zich in een heel dun laagje aan een oppervlak bevinden. Voor sommigen van u lijkt dat misschien een onbeduidend verschijnsel, maar ik kan u verzekeren dat het gedrag van eiwitten aan oppervlakken van groot belang is voor allerlei biotechnologische en biomedische toepassingen. De reis begon zo'n veertig jaren geleden in de afdeling Fysische en Kolloïdchemie van de Landbouwhogeschool, dezelfde afdeling waarvan ik nu afscheid neem. Alleen is die afdeling intussen omgedoopt tot Laboratorium voor Fysische Chemie en Kolloïdkunde (als roepnaam gebruiken we Fysko) en de toenmalige Landbouwhogeschool heet nu Wageningen University. Kolloïden zijn kleine deeltjes met afmetingen van, zeg, tussen een duizendste en een honderdduizendste van een millimeter. Veertig jaar geleden was onderzoek aan kolloïden vooral gericht op het nagaan onder welke

. . .

omstandigheden de deeltjes samenklonteren. Dat is van belang voor de kwaliteit van veel systemen en producten, zoals bodem, water, verf, bloed, farmaceutische en cosmetische producten, en verschillende levensmiddelen.

.....

kolloïdaal deeltje  
(kleiner dan een duizendste  
van een millimeter)



kolloïden in suspensie  
(verf; inkt; bloed; melk .....)



kolloïden samengeklonterd  
(bodem; kaas .....)

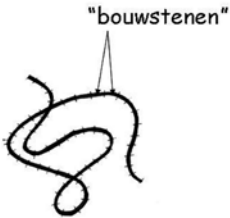
.....

Toen ik bij de groep op Fysko kwam, was de wisselwerking tussen polymeermoleculen en het oppervlak van kolloïdale deeltjes een hot item. De gebruikte polymeren waren van de eenvoudigste soort, dat wil zeggen onvertakte ketens verkregen door aaneenrijging van één soort bouwsteen. In oplossing hebben moleculen van zulke polymeren een flexibele, kluwenachtige structuur met heel veel interne bewegingsvrijheid.

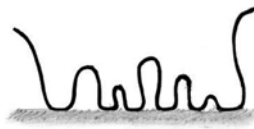
Als een oplossing van polymeren in contact komt met een oppervlak gebeurt het vaak dat de polymeermoleculen zich aan het oppervlak hechten: het polymeer adsorbeert aan het oppervlak. Het bevindt zich nu in een twee-dimensionale omgeving, oftewel in Platland, en daar is zijn bewegingsvrijheid aanmerkelijk kleiner dan in de drie-dimensionale ruimte, de oplossing, waar het vandaan kwam. Dat vindt het polymeer niet prettig en als het dan toch in Platland gaat wonen is dat omdat het daartoe wordt aangetrokken en bereid is bewegingsvrijheid daarvoor op te geven. Maar om niet al teveel van zijn bewegingsmogelijkheden te verliezen gaat het polymeer niet helemaal uitgestrekt op het oppervlak liggen, maar min of

meer als een duizendpoot op een ouderwetse met niet al te beste lijm ingesmeerde vliegenvanger: het zit lang niet met alle pootjes maar wel met veel pootjes vast. Regelmatig trekt het er één of meer los, maar ondertussen gaan andere vastzitten. Zo is de kans heel klein dat het polymeer uit Platland kan ontsnappen.

.....



polymeer in oplossing  
*(nog veel kleiner dan een kolloidaal deeltje)*



polymeer geadsorbeerd  
aan een oppervlak

**polymeer in "Platland"**

.....

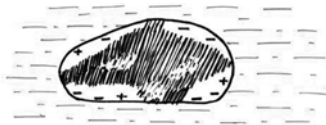
Wat ik tot nu toe heb gezegd is zo ongeveer wat de medewerkers van Fysko mij veertig jaar geleden vertelden over polymeren aan oppervlakken. Vond ik dat interessant? Ik herinner mij dat die polymeren mij toen niet zo erg boeiden; ik vond ze nogal saai. Ik had meer met eiwitten.

Eiwitten zijn ook polymeren, maar anders. Ze zijn ingewikkelder en ze nemen allerlei voor het leven noodzakelijke functies voor hun rekening (bijv. bij de stofwisseling; bij transport van stoffen door het lichaam; in het afweersysteem). Eiwitten zijn lange ketens van aan elkaar geregen bouwstenen, de aminozuren, waarvan er zo'n twintig verschillende soorten beschikbaar zijn. Omdat sommige soorten aminozuren hydrofoob oftewel vettig zijn, en niet graag met water in aanraking komen en andere soorten hydrofiel, d.w.z. wel graag met water in contact zijn, vouwt, in een waterige omgeving, de keten zich op tot een compacte, min of meer bolvormige, structuur met een vet hart en een waterminnende buitenkant waarop positieve en negatieve ladingsplekken zitten. Anders dan een kluwenachtig, flexibel polymeer heeft een eiwitmolecuul weinig interne bewegingsvrijheid.

...



keten van honderden aan elkaar gekoppelde aminozuren



compact eiwitmolecuul met een "vet" hart en  
een waterminnende buitenkant

.....

Ik had in 1969 het boek "Bloed" van Leo Vroman gelezen, waarin hij -zichzelf zo'n miljard keer verkleinend- zich tussen de eiwitmoleculen in het bloed begeeft en zo, wetenschap en literatuur verstrengelend, op een haast intieme manier het gedrag van die eiwitten beschrijft, met name hun rol bij trombusvorming en stollingsverschijnselen. Oppervlakken spelen hierbij op de een of andere manier een cruciale rol. Het intrigeerde me en het leek me boeiend het gedrag van eiwitten aan grensvlakken te onderzoeken met als belangrijkste vragen:

- waarom willen eiwitten aan grensvlakken hechten
- hoe passen ze zich aan hun nieuwe omgeving aan
- wat zijn de gevolgen voor hun functioneren

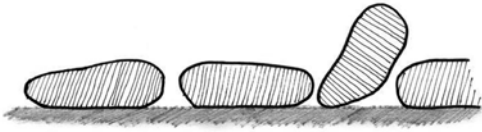
Toen ik Hans Lyklema, destijds baas bij Fysko, mijn ideeën voorlegde, reageerde hij enthousiast in de trant van "dat doen we dan toch!" Zo ging dat toen. Je kon gewoon aan je ontdekkingsreis beginnen, je zag wel waar je uitkwam. Dat gaat tegenwoordig vaak anders, nu we in uitgestippelde onderzoeksvoorstellen ons moeten bekommeren om "milestones" en "deliverables", niet zelden opgelegd door managers die zelf nog nooit in een laboratorium gestaan hebben. Ik beweer niet dat het aanbieden van een werkplan aan de beginnende onderzoeker verkeerd is, maar ik ben er wel van overtuigd dat veel structuur en stramien ten koste gaat van creativiteit en daarmee van grensverlegging van kennis. Wetenschappelijk onderzoek heeft zo zijn eigen dynamiek.

Zo begonnen we onze ontdekkingsreis en we kozen een fundamenteel fysisch-chemische route. We waren pioniers. De enkele anderen die zich ook bezig hielden met eiwitten aan oppervlakken waren biomedisch ingenieurs en een enkele bodem-

...

kundige die trouble-shootend te werk gingen en niet zozeer op zoek waren naar fundamentele principes.

Met eenvoudige proefjes toonden we aan dat eiwitmoleculen in een enkel laagje aan het oppervlak gaan zitten en dat ze het oppervlak niet zomaar kunnen verlaten omdat ze net als de eerder genoemde flexibele polymeren met veel pootjes eraan vast geplakt zitten. Die bevindingen waren niet erg spectaculair. Het werd interessanter toen we er achter kwamen dat de geadsorbeerde eiwitten hun structuur aan de nieuwe omgeving aanpassen, maar dat ze wél compact blijven en niet ontvouwen tot een open, flexibele kluwenachtige structuur. Ook konden we uit de eerste experimenten afleiden dat de adsorptie van eiwitten op een veel ingewikkelder manier verloopt dan die van simpele polymeren.



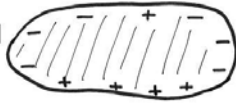
enkel laagje van eiwitmoleculen aan een oppervlak

Vanwege het gecompliceerde gedrag van eiwitten in Platland leek het ons verstandig er omzichtig op af te gaan, dat wil zeggen langs verschillende paden en gebruik makend van verschillende technieken. Nieuwe en verrassende inzichten werden verkregen door in te zoomen op de verandering van de lading en de ladingsverdeling in het eiwitmolecuul wanneer het neerstrijkt op een geladen oppervlak. Je verwacht dat bij nadering van een negatief geladen oppervlak het eiwit tegengestelde lading, d.w.z. zijn positieve groepen, naar het oppervlak toekeert en zijn negatieve ervan afwendt. Maar, wat schetste onze verbazing: in geadsorbeerde eiwitten bevinden de negatieve groepen zich dichter bij het negatieve oppervlak dan de positieve groepen. Dat zou een flink overschot aan negatieve lading in de contactzone van eiwit en oppervlak betekenen. Zo'n ladingoverschot is energetisch uitermate ongunstig en daarom erg onwaarschijnlijk. De verklaring van dit onverwachte verschijnsel zou kunnen zijn dat kleine positief geladen ionen uit de oplossing tijdens de eiwitadsorptie in die contactzone worden ingebouwd om het overschot aan negatieve lading te compenseren. Inderdaad, met behulp van radioactief gelabelde ionen konden we die ion-inbouw bevestigen.

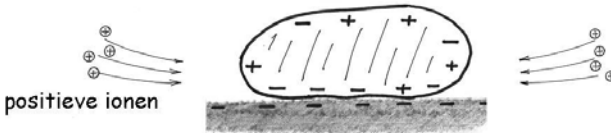


.....

verwachte verdeling van lading in een eiwitmolecuul bij nadering van een geladen oppervlak



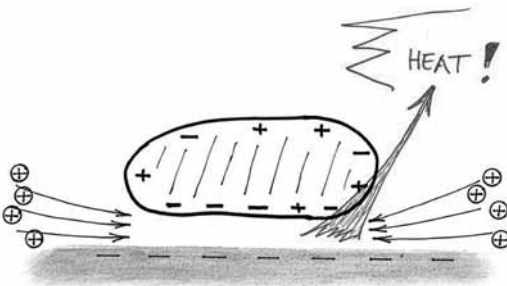
gevonden ladingsverdeling



.....

We gingen ook calorimetrie gebruiken. Calorimetrie is een techniek waarmee warmte-overdracht tussen het te onderzoeken systeem en zijn omgeving wordt gemeten. Toen werd het pas echt raadselachtig. We zagen dat tijdens de eiwitadsorptie warmte wordt afgegeven aan de omgeving, zelfs als eiwit en oppervlak hetzelfde ladingsteken hebben en elkaar dus elektrisch afstoten. Hoe kan het bestaan dat eiwitten spontaan aan een elektrisch afstotend oppervlak gaan zitten en dat daarbij ook nog warmte aan de omgeving wordt afgestaan? Het leek wel of we een perpetuum mobiliae ontdekt hadden. De oplossing van deze ogenschijnlijke paradox lag weer bij de inbouw van de kleine positieve ionen die de negatieve lading in het contactgebied tussen oppervlak en eiwit, onder afgifte van warmte, neutraliseren.

.....



Behalve onderzoek had ik natuurlijk ook onderwijstaken, zoals begeleiden van studenten bij practica en het geven van colleges. Vanaf dag 1 van mijn aanstelling heb ik 27 jaar op rij het college thermodynamica gegeven. Dan denkt u misschien: dat werd dan vast wel saai. Het tegendeel was waar. Thermodynamica is een nogal abstract vak en naarmate ik het langer doceerde ging ik het steeds beter begrijpen en, vooral, kon ik haar relevantie en elegantie steeds meer waarderen. Thermodynamica gaat over uitwisseling van energie en materie tussen een systeem en zijn omgeving. Ze is gebaseerd op twee algemeen geldende wetten en kan daarom worden toegepast op alle processen die in de natuur, in de fabriek, of waar dan ook plaats vinden. Daarmee helpt de thermodynamica ons de wereld om ons heen beter te begrijpen. Ze laat, bijvoorbeeld, zien dat toenemende industriële productie, met name toenemende productiesnelheid, niet anders dan tot verdere milieuschade kan leiden. Het is jammer, meer dan jammer, dat beleidsmakers die natuurwetten niet respecteren.

Maar nu terug naar de kleine wereld van eiwitten in Platland. Gecharmeerd als ik was van de thermodynamica heb ik samen met Hans Lyklema het eiwit-adsorptieproces thermodynamisch geanalyseerd. Eén van de verrassende resultaten was dat onder veel omstandigheden eiwitten een verblijf in Platland verkiezen omdat ze zich daar veel vrijer, meer relaxed, voelen dan in de grote drie-dimensionale wereld daarbuiten. Op z'n thermodynamisch gezegd: de entropie van een eiwit aan een oppervlak is groter dan in de oplossing. Dat lijkt vreemd, want hechting aan een oppervlak beperkt immers de bewegingsvrijheid. De crux zit 'm in het feit dat in een waterige oplossing de poly-aminozuurketen in het hart van de eiwitmoleculen strak opgevouwen is, maar in geadsorbeerde toestand heeft het eiwit de kans zijn vette hart aan het oppervlak uit te storten en zich zo meer ontspannen neer te vlijen. In die relaxte toestand zijn eiwitten over het algemeen minder actief. Het zijn net mensen.

Ik heb al eerder gezegd dat de eiwitten met veel pootjes aan het oppervlak plakken en dat ze er moeilijk afkomen. Je kunt ze er niet zomaar met oplosmiddel afspoelen maar ze kunnen wel uitwisselen tegen andere moleculen die ook graag aan het oppervlak verblijven. We vroegen ons af of de eiwitmoleculen die na een tijdelijk verblijf in Platland weer terug zijn in de oplossing de structuur die ze aan het oppervlak hadden aangenomen behouden of dat ze hun oorspronkelijke, biologisch actieve structuur weer terug krijgen. Samen met Carla Giacomelli heb ik

Theory with Special Reference to the Adsorption of Human Plasma Albumin and Bovine Pancreas Ribonuclease at Polystyrene Surfaces

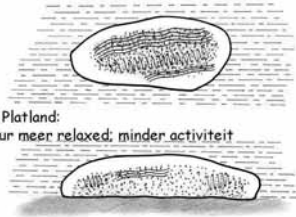
W. NORDE AND J. LYKLEMA

Laboratory for Physical and Colloid Chemistry, Agricultural University,  
De Dreijen 6, 6703 BC Wageningen, The Netherlands

Received August 21, 1978; accepted April 20, 1979

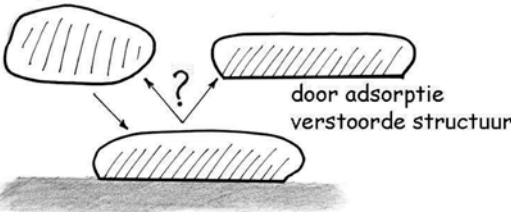
A thermodynamic analysis is given to unravel the various subprocesses that contribute to protein adsorption, taking the adsorption of human plasma albumin (HPA) and bovine pancreas ribonuclease (RNase) on negatively charged polystyrene lattices as the examples. A simple three-layer model of the adsorbed protein is put forward. Given this model, there are only two main adjustable parameters, viz. the standard enthalpy of transfer of ions from bulk to adsorbate and the relative dielectric permittivity of the Stern layer of the adsorbent before adsorption. The following five subprocesses are considered: Uptake or exclusion of protons, uptake or exclusion of other ions, overlap of electrical fields, van der Waals attraction, including dehydration of the surface, and structural alterations of the protein. The last mentioned process is the most elusive one. Its enthalpy was estimated by subtracting the sum of the enthalpy changes due to the first four subprocesses from the total, measured enthalpy of adsorption. A similar procedure was adopted for the Gibbs energy. The main conclusions for the two systems investigated are: (1) The adsorption process is entropically driven; (2) The gain in entropy stems from dehydration of the adsorbent surface, from structural rearrangements inside the protein molecule including changes in the state of hydration and

eiwit in oplossing:  
strak opgevouwen polypeptideketen



dat onderzocht en het antwoord is niet erg eenduidig: sommige eiwitten nemen hun oorspronkelijke structuur weer aan, andere niet, en het is bovendien afhankelijk van omstandigheden. Er is, merkwaardigerwijs, heel weinig literatuur over terugvouwing van eiwitten nadat ze van oppervlakken zijn los gekomen en wij hebben er ook te weinig aandacht aan besteed, gelet op het belang ervan. Bijvoorbeeld, bij bloeddiaalyse in een kunstnier waar bloedeiwitten hechten en loslaten van de dialysemembranen, bij medicinale eiwitten die aan dragermateriaal gehecht zijn en waarvan ze in het lichaam weer los komen, bij eiwitschromatografie (en er zijn meer voorbeelden te bedenken), in al die gevallen moet de kwaliteit van de eiwitten behouden blijven en is het dus noodzakelijk dat, wanneer ze van het oppervlak weer terug in de oplossing zijn, ze de oorspronkelijke, biologisch actieve, structuur weer aannemen.

biologisch actieve  
structuur



Toegerust met een hoeveelheid basiskennis over het gedrag van eiwitten aan oppervlakken meenden we een aantal problemen uit de praktijk te lijf te kunnen gaan. “Science for Impact”, zoals het credo van Wageningen University luidt. Ik wil overigens benadrukken dat de grootste impact meestal komt van zuiver fundamenteel onderzoek. Immers, vanuit basiskennis wordt perspectief geboden op het beantwoorden van vragen uit de praktijk en niet zelden dienen onvoorziene toepassingen zich veel later aan. Hoe zou de wereld eruit gezien hebben wanneer in de eerste helft van de 20ste eeuw Bohr, Heisenberg en Pauli niet over de quantum-eigenschappen van de materie hadden gefilosofeerd? We zouden niet beschikken over de ons nu zo vertrouwde elektronische apparatuur voor communicatie en informatieverwerking. Invloedrijke innovaties stoelen vaak op fundamenteel wetenschappelijk werk, waarbij, toen dat werk gedaan werd, geen enkel zicht was op een toepassing, laat staan dat het was geïnspireerd door een mogelijke toepassing. Dergelijk fundamenteel wetenschappelijk werk wordt “risicovol” genoemd en dat is het ook, in die zin dat in vele gevallen de verworven kennis niet tot een praktische toepassing leidt. Desondanks, wanneer Nederland haar ambitie als innovatie-land wil waarmaken, wanneer Wageningen “science for impact” wil bedrijven, zal fundamenteel wetenschappelijk onderzoek ruimhartig gefinancierd moeten worden.

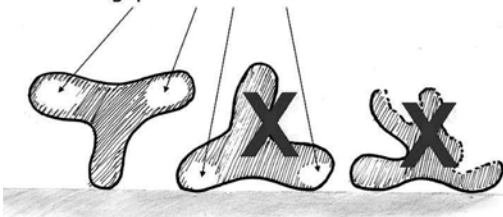
Ik wil hiermee niet zeggen dat er in de universiteitslaboratoria geen aandacht zou moeten zijn voor toepassingen. Integendeel. Maar we moeten er wel voor waken dat het academisch onderzoeksprogramma niet teveel door het bedrijfsleven beïnvloed wordt. Naar mijn smaak is in diverse publiek/private onderzoeksconsortia de invloed van de private bedrijven onevenredig groot. Er vindt volgens mij een te sterke vermarkting plaats van het wetenschappelijk onderzoek. Op die markt moeten wetenschappers hun onderzoeksgelden binnenhalen en hun onderzoek erop afstemmen. Zou het door deze ontwikkeling komen dat er universiteitsbestuurders zijn die patenten belangrijker vinden dan publicaties? Dan denk ik: “hoezo wetenschap?”

Hoe dan ook, wij gingen ook met een aantal bedrijven in zee. Met Organon-Teknika werkten we aan het verbeteren van zogenaamde “solid-state”-diagnostica. In zulke diagnostische testsystemen worden antilichamen –dat zijn eiwit-

. . .

ten– op het oppervlak van een dragermateriaal gehecht. Voor een hoge gevoeligheid voor de aan te tonen stof moeten de bindingsplaatsen op het antilichaam goed bereikbaar zijn, dat wil zeggen moeten de antilichamen in de juiste oriëntatie aan het oppervlak gebonden zijn en mag de structuur van het eiwit niet teveel verstoord zijn. Een goed resultaat wordt bereikt door de wisselwerkingen tussen de antilichamen en het oppervlak nauwkeurig onderling af te stemmen. Drie promovendi, Fred Elgersma, Jos Buijs, en Monique Bremer hebben eraan gewerkt, met name aan de zwangerschapstest, met als resultaat dat we de respons van het antilichaam op de aanwezigheid van het zwangerschapshormoon bijna twee keer zo groot konden maken. Voor zover mij bekend waren de bestaande zwangerschapstesten al behoorlijk gevoelig, en we vroegen ons dan ook wel eens af of Organon van plan was een test te ontwikkelen die zo gevoelig is dat zwangerschap al kan worden aangetoond voordat conceptie heeft plaatsgevonden.

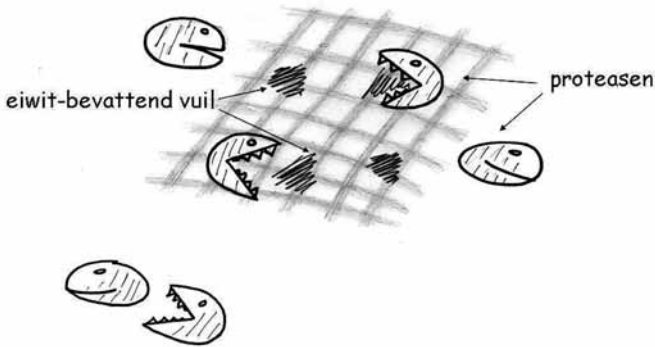
bindingsplaatsen voor de aan te tonen stof



"solid-state" diagnostica: geadsorbeerde antilichamen

In een ander project werkten we met Unilever om de kwaliteit van textiel-wasmiddelen, met name vloeibare wasmiddelen, te verbeteren. De meeste wasmiddelen bevatten enzymen die vuil van organische oorsprong, zoals bloed en etenresten, afbreken voordat ze door zeep uit het textiel kunnen worden gewassen. Een belangrijke groep enzymen in wasmiddel zijn de zgn. proteasen. Proteasen breken eiwitcomponenten in het vuil af. Een probleem is dat proteasen zelf ook eiwitten zijn en dat ze elkaar dus ook afbreken. Proteasen zijn de kannibalen onder de

eiwitten. Het gevolg is dat de kwaliteit van het wasmiddel sterk terugloopt terwijl het in de winkelschappen en bij de gebruiker in de kast staat. Het idee was na te gaan of hechting aan oppervlakken de protease moleculen zou kunnen beschermen tegen de aanvallen van hun soortgenoten. We vonden dat aan hydrofobe oppervlakken de proteasen een gemakkelijker prooi zijn, maar hydrofiele oppervlakken bleken wel enige bescherming tegen kannibalisme te bieden. We konden de wasmiddelenfabrikant dus ondubbelzinnig adviseren. Susan Duinhoven en Marc Maste waren de promovendi die het leeuwendeel van het werk hebben uitgevoerd.

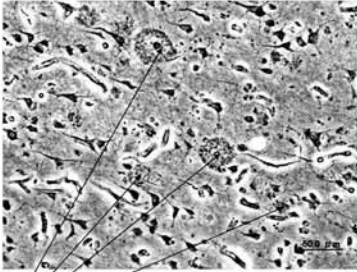


En zo kan ik nog wel even doorgaan met het noemen van projecten die we deden en die een duidelijke link naar toepassingen hebben. Op het gevaar af dat het u gaat vervelen, wil ik er nog een paar presenteren.

Sommige eiwitten, de zgn. amyloïde eiwitten, zijn betrokken bij degeneratie van hersenweefsel, zoals dat optreedt bij ziekten als Alzheimer, Parkinson en Creutzfeldt Jakob. Die eiwitten worden pathogeen omdat er iets misgaat bij de vouwing tot hun ruimtelijke structuur. De eiwitten gaan dan aan elkaar plakken waardoor het tere hersenweefsel beschadigd wordt. Met Carla Giacomelli heb ik geprobeerd te achterhalen of oppervlakken van celwanden een rol zouden kunnen spelen in de ziekmakende eiwitvouwing. We hebben geconstateerd dat de structuur van geadsorbeerde amyloïde-eiwitten sterk beïnvloed wordt door de aard van het oppervlak. Er zijn aanwijzingen dat hydrofiele oppervlakken meer kwaad doen dan hydrofobe. We zijn er niet goed uitgekomen. Dit onderwerp verdient zeker verder onderzoek.

.....

amyloïde eiwitten spelen een rol in  
neuro-degeneratieve ziekten



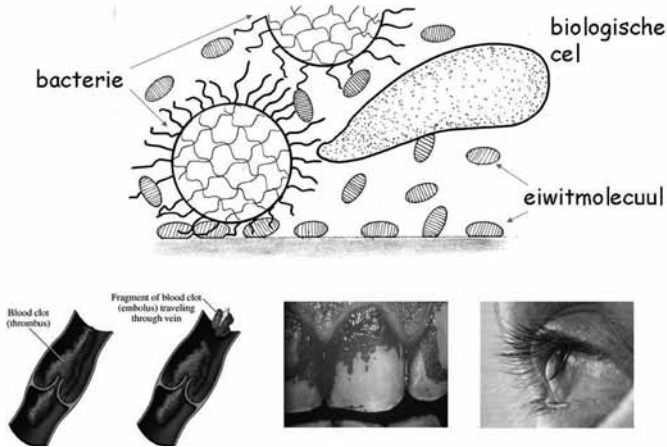
plaques van amyloïde eiwitten beschadigen het  
hersenweefsel waardoor functies verloren gaan

.....

In lichaamsvloeistoffen, zoals bloed, speeksel, traanvocht, etcetera, krioelt het van allerlei eiwitten en biologische cellen en in sommige vloeistoffen ook van bacteriën. Al die deeltjes willen zich aan oppervlakken hechten en zo ontstaat er een race naar Platland. De eiwitmoleculen zijn veel kleiner dan de bacteriën en de cellen en ze kunnen daardoor veel sneller door de vloeistof bewegen. Bovendien zijn ze in veel grotere aantallen aanwezig. De eiwitten winnen de race met gemak, maar daarmee is het nog niet afgelopen. Bijvoorbeeld, bloedeiwitten geadsorbeerd aan een (kunst)bloedvat of (kunst)hartklep kunnen gemakkelijk bloedcellen invangen en zo wordt een trombus gevormd. De trombus bemoeilijkt de bloeddoorvoer en wanneer het loslaat is de kans groot dat ze bloedstroomafwaarts een nauwer vat geheel afsluit met afsterving van lichaamsweefsel als gevolg. Minder dramatisch, maar wel vervelend, is de plaquevorming op tanden. Dat begint met eiwitafzetting en daarna gaan bacteriën hechten en mogelijk eindigt het met cariës of paradontitis. Draggers van contactlenzen weten dat ze hun lenzen regelmatig schoon moeten maken. Een eiwitlaagje op de lens zou hun kijk op de wereld vertroebelen en, erger nog, bacteriën die zich op dat eiwitlaagje nestelen kunnen hoornvliesontsteking veroorzaken.

.....

## race naar Platland



.....

Kennis van de wisselwerking tussen eiwitten en oppervlakken geeft een aantal handvatten om eiwitadsorptie te sturen en zo, m.b.t. een bepaalde toepassing, het gedrag van eiwitten aan oppervlakken te optimaliseren. Je kunt eigenschappen als lading en hydrofobiciteit van het oppervlak aanpassen; het is eventueel mogelijk de pH, de ionsterkte en de temperatuur van het systeem te kiezen. Marijn van der Veen heeft als AIO in onze groep de invloed van die variabelen op de eiwitadsorptie systematisch bestudeerd. Probleem is dat de meeste biologische vloeistoffen een heel scala aan verschillende eiwitten bevatten. Maatregelen die de adsorptie van het ene eiwit onderdrukken doen dat niet voor het andere eiwit, en omgekeerd. Wanneer we oppervlakken geheel vrij van eiwitten willen houden, zullen we het oppervlak zò moeten veranderen dat àlle eiwitten uit de buurt van het oppervlak blijven. Zo'n verandering is inderdaad mogelijk, nl. door het aanbrenge van een zogenoemde polymeerborstel waarin goed oplosbare polymeerketens met één uiteinde dicht op elkaar aan het oppervlak gekoppeld worden zodat de rest van het polymeer zich uitstrekt in de aangrenzende oplossing. Het principe is eenvoudig: de borstel belet de eiwitmoleculen het oppervlak dicht genoeg te naderen om eraan te hechten. In het Fysko laboratorium hebben meerdere



promovendi en postdocs onderzocht hoe zulke borstels de adsorptie van eiwitten, o.a. uit bloed en speeksel, voorkomt. Ik noem de namen van de personen met wie ik op dit onderwerp heb samengewerkt: Dick Gage, Koji Kawasaki, Wouter Bosker, Agata Brzozowska en Astrid Roosjen. Het project van Astrid, een samenwerking met DSM, heeft geresulteerd in een door DSM nieuw gelanceerd product: "*VitroStealth*".



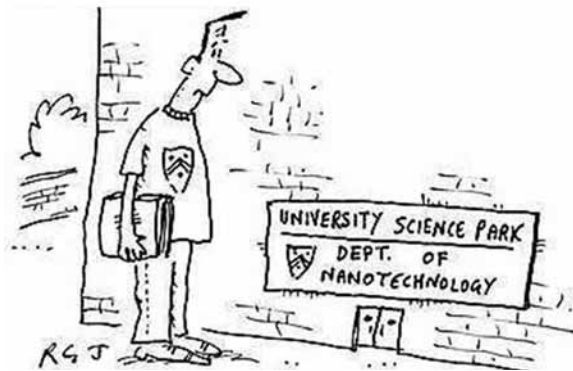
"polymeerborstel" op een oppervlak

Nu ik namen van promovendi de revue heb laten passeren, wil ik ook mijn andere promovendi noemen. Zij waren niet mee op ontdekkingsreis naar Eiwitten in Platland en het was voor mij een welkome afwisseling om samen met hen andere gebieden te exploreren. Zij zijn: Mark van Loosdrecht, Huub Rijnaarts en Bert van der Wal, die bacteriecelwanden en hechting van bacteriën aan oppervlakken onderzocht hebben, Janet van Vreeswijk die bestudeerde hoe vetzuren onze huid en bloedvatwanden minder elastisch maken, Erika Silletti, die de invloed van speeksel op emulsiedruppeltjes onderzocht om meer te weten te komen over het "mondgevoel" van voedingsmiddelen, Saskia Lindhoud, die eiwitten heeft ingepakt in nanoscopisch kleine doosjes om ze te beschermen tegen boze invloeden van buitenaf, en Bram Sperber die de wisselwerking tussen zuiveleiwitten en polysacchariden onderzocht om nog lekkerder zuiveldrankjes te maken.

Resultaten van wetenschappelijk onderzoek worden gebruikt om nieuwe technieken en apparaten te ontwikkelen, waarmee dan weer meer geavanceerd onderzoek gedaan wordt. Zo hebben we in de afgelopen veertig jaren een ontwikkeling doorgemaakt waarbij materie op steeds kleinere schaal bewerkt en gemanipuleerd kan worden. De schaal waarop dit mogelijk is ligt nu in het

nanometer-gebied, dat is een miljoenste van een millimeter. Met de komst van die nieuwe technische mogelijkheden is het begrip “nanotechnologie” ingevoerd. De Japanner Norio Taniguchi heeft in 1974 voor het eerst die term gebruikt als aanduiding voor het kleiner maken van structuren door van grotere steeds iets af te halen, zgn. “top-down” nanotechnologie. Computerchips gemaakt met behulp van lithografische technieken zijn hiervan een sprekend voorbeeld. Het begrip nanotechnologie heeft in de jaren tachtig pas echt weerklank gevonden toen de publiciteitsgerichte wetenschapper Eric Drexler in zijn boek “Engines of Creation” een tijdperk aankondigde waarin machientjes van nano-afmetingen, die door “bottom-up” assemblage van individuele moleculen in elkaar gesleuteld zijn, zichzelf ongeremd reproduceren en zo uiteindelijk de wereld gaan beheersen. Al met al een hoog science fiction gehalte.

Maar wat hebben eiwitten en kolloïden met nanotechnologie te maken? Wel, eiwitmoleculen hebben afmetingen van enkele tot enkele tientallen nm en kolloïden zijn iets van tien keer zo groot. Dus, voordat het begrip nanotechnologie werd gelanceerd waren eiwit- en kolloïdkundigen al tientallen jaren bezig nano-systemen te onderzoeken, zij het dat toentertijd het gedrag van verzamelingen van die nanodeeltjes werd bestudeerd en niet zozeer dat van de individuele deeltjes. Niettemin worden klassieke vakgebieden als biofysica en kolloïdkunde vaak ingelijfd in het brede interdisciplinaire gebied van de nanotechnologie en hier en daar zijn namen van laboratoria en instituten aangepast.



De formele verandering van mijn functie, zes jaar geleden, van universitair hoofddocent kolloïdchemie met bijzondere aandacht voor biomedische aspecten naar hoogleraar bionanotechnologie met bijzondere aandacht voor fysisch-chemische aspecten was dan ook een naadloze.

Verpakken van oude wijn in nieuwe zakken maakt dat de consument opnieuw alert naar de inhoud van die zakken kijkt. En als op het etiket ook nog eens een nieuwe technologie vermeld staat, is de consument helemaal op zijn hoede.

Invoering van een in naam nieuwe technologie, ook al is in werkelijkheid die technologie helemaal niet zo nieuw, gaat gepaard met een zekere weerstand van de samenleving. Zo ook met nanotechnologie, en zeker met bio-nanotechnologie, nanotechnologie gerelateerd aan leven (voedsel, medisch, milieu, .....).

Over de droomwerelden en schrikbeelden die nanotechnologie oproept heb ik vijf jaar geleden tijdens mijn oratie hier in Wageningen gesproken en daarom wil ik daaraan nu geen aandacht besteden. Wel wil ik benadrukken dat het controverse karakter van de nanotechnologie de laatste jaren zeker niet minder is geworden.

.....



.....

Nanotechnologie wordt overal toegepast, in medicijnen, cosmetica, voeding, textiel, electronica, etcetera. Er zijn honderden producten met nano (we weten het niet precies, want fabrikanten zijn niet –nog niet– verplicht het te melden).

...

Nanotechnologie raakt ons allemaal en het is dan ook belangrijk dat in de samenleving een zinvolle discussie over de maatschappelijke en ethische aspecten van nanotechnologie plaatsvindt. De neiging bestaat het dan te hebben over revolutionaire toepassingen in de verre toekomst waarvan het allerm minst zeker is of die ooit werkelijkheid zullen worden. Dan gaat het bijvoorbeeld over die zichzelf replicerende nanobots van Drexler of over het maken van intelligent leven wanneer nanotechnologie gecombineerd wordt met moleculaire biologie en cognitieve wetenschappen. Boeiende onderwerpen om over te filosoferen, maar er valt voorlopig nauwelijks iets reëls over te zeggen en ik denk dat we er verstandiger aan doen in het maatschappelijk debat voorlopig de aandacht te richten op de legio toepassingen in het hier en nu en op ontwikkelingen die met grote mate van waarschijnlijkheid wèl te voorzien zijn. Nanotechnologie biedt mogelijkheden voor heel veel innovaties en daarmee wordt ze wel gezien als een van de paarden waarmee de economie weer vlot getrokken kan worden. Voor zover ik weet, maar ik heb er niet voor doorgeleerd, betekent economische groei meer consumeren, in ieder geval een toenemende stroom van goederen en diensten door de samenleving. De vraag is: moeten we dat willen? Wij, die onze planeet nu al veel te zwaar belasten. Iedereen is er zo langzamerhand wel van doordrongen dat de wereldbevolking, met name die in de westerse wereld, op te grote voet leeft. De ecologische voetafdruk van de gemiddelde aardbewoner is ongeveer twee keer zo groot als de aarde kan verdragen zonder dat ze blijvend aangetast wordt. In de westerse wereld is die voetafdruk nog veel groter, in Nederland ongeveer vier keer zo groot. We zouden dus vier aardes nodig hebben om de gehele wereldbevolking duurzaam te laten consumeren op het niveau zoals we dat nu in Nederland doen. We hebben grenzen van de groei ver overschreden. Als niet vandaag of morgen de helft van de wereldbevolking wordt weggevaagd door een of andere (natuur) ramp of als niet op heel korte termijn wereldwijd een één-kind-per-ouder politiek wordt ingevoerd – en beide scenario's liggen om verschillende redenen niet voor de hand – dan zullen we om een, voor generaties na ons, leefbare aarde te behouden met minder genoeg moeten nemen of ervoor moeten zorgen dat we veel efficiënter en doelmatiger met energiebronnen, grondstoffen, lucht, water en grond omgaan. De vraag dringt zich dan op of streven naar economische groei prioriteit moet hebben.

De meeste economen vinden van wel. Economische groei is nodig om geld vrij

. . .

te maken voor het treffen van milieumaatregelen, zo redeneren zij. Maar de al eerder genoemde thermodynamica leert ons dat meer consumeren, en dus ook meer produceren, gepaard gaat met een grotere verspreiding van materie over de



*The Environmentalist* 17, 57-62 (1997)

**Energy and entropy: a thermodynamic approach to sustainability**

WILLEM NORDE\*

Wageningen Agricultural University, Postbox 8038, 6700 EK Wageningen, The Netherlands

aarde en dat betekent meer vervuiling van bodem, water en atmosfeer. Dat is een natuurwet. En een natuurwet is onveranderlijk en daarmee superieur aan een economische wet. Ik begrijp ook wel dat we niet gemakkelijk bereid zijn concessies te doen aan een levenswijze die we in het verleden als succesvol hebben ervaren. Maar het gevaar is levensgroot dat met het streven naar een zo groot mogelijke economische groei het paard achter de ecologische wagen wordt gespannen, waardoor het tijdperk van de industriële vooruitgang de geschiedenis zou kunnen ingaan als het tijdperk van de ecologische neergang.

Wageningen University en Research Centre (WUR) is een instelling met een missie. Die missie luidt: verkenning van de mogelijkheden van de leefomgeving met als doel de kwaliteit van leven te verbeteren. Een goed leven voor mens en dier, niet alleen nu maar ook voor generaties na ons. Bio-nanotechnologie kan hieraan bijdragen. Ik zou er dan ook voor willen pleiten het toepassingsgerichte deel van



dit verband wil ik het succesvolle werk van onze AIO Sabina Rebe noemen die d.m.v. manipuleren van verschillende receptormoleculen op een oppervlak snel een groot aantal ongewenste stoffen in levensmiddelen kan aantonen. Mijn jongste AIO, Liyakat Mujawar, probeert de gevoeligheid van de aan het oppervlak gehechte receptoren te vergroten.

- Ontwikkelen van intelligent verpakkingsmateriaal. Samen met TNO werken wij aan nanoscopisch samengesteld materiaal dat microbiel bederf aantoonst en vervolgens onderdrukt. Yuan Li is onze AIO op dat project.

.....

**Vermindering van verliezen in de agroproductie en verderop in het van-grond-tot-mond traject (m.b.v. nanoscopische biosensoren)**

- multi-analyse chip



Site voor management in de voedingsmiddelenindustrie  
Test spoort antibiotica in food sneller op  
voedingsmiddel.nl/realtime

De nieuwe test voor detectie van antibiotica in voeding is ontwikkeld door Rijkilt - Instituut voor Voedselveiligheid en het Laboratorium voor Fysische chemie en kolloïdkunde (beide onderdeel van Wageningen UR).

- verhogen gevoeligheid van aan oppervlak gehechte receptoren
- verpakkingsmateriaal dat bederf aantoonst en vervolgens onderdrukt

.....

3. Verandering van dieet.

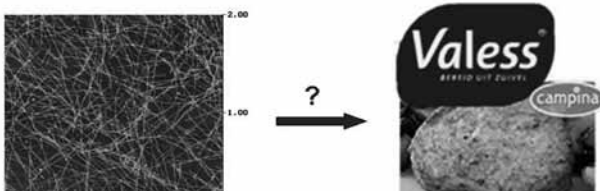
Dat betekent in de eerste plaats minder eten, vooral minder vlees eten. Dit is van toepassing op de westerse wereld, maar inmiddels ook op opkomende landen als China, India en Brazilië. Door minder te eten kunnen we met minder landbouwareaal toe en, zoals u wellicht weet, vlees, met name rundvlees, vraagt verreweg de meeste grond. De vleesconsumptie legt beslag op zo'n 80% van de wereldwijde landbouwgronden, terwijl het slechts 15% van de calorieën in ons voedsel voor haar rekening neemt. Vanwege zijn organoleptische eigenschappen eet de mens graag vlees. Met behulp van nanotechnologie kunnen eiwitten uit melk of planten aangezet worden draadachtige structuren te vormen waarmee producten kunnen worden gemaakt met een vleesachtig mondgevoel. Toevoeging van smaakstoffen doet de rest.

.....

### Verandering van dieet

minder eten, vooral minder (rund)vlees eten

m.b.v. bionanotechnologie:



.....

En dan is er nog een breed aandachtsgebied dat niet direct met voedsel en voeding te maken heeft maar waarin de agro-sector wel een belangrijke rol speelt, en dat dus typisch Wagening is.

#### 4. Vervanging van fossiele grondstoffen en conventionele productiemethoden door “vernieuwbare” grondstoffen en “schone” productiemethoden.

Daarbij denken we in de eerste plaats aan vervanging van fossiele brandstoffen, niet alleen vanwege hun eindige voorraad, die in de loop van miljoenen jaren is opgebouwd en die we in een paar honderd jaar opstoken, maar ook vanwege de CO<sub>2</sub> uitstoot en de vermoedelijke invloed daarvan op het klimaat.

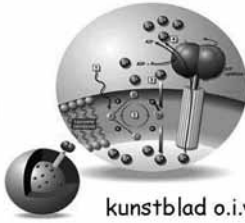
De zon schijnt 10 000 keer zoveel energie op de aarde als wat we met z'n allen nodig hebben. Anders gezegd: de zon geeft de aarde elk uur evenveel energie als de mensheid in een jaar gebruikt. Wat ligt er dan meer voor de hand dan te proberen een fractie van die zonne-energie vast te leggen om in onze energiebehoefte te voorzien? Met dat doel zijn zonnecollectoren en windmolens ontwikkeld die zonne-energie omzetten in electriciteit. Bionanotechnologen denken aan een andere aanpak. Bionanotechnologen worden geïnspireerd door de levende natuur. De natuur bevat de meest verfijnde functionele nanostructuren die je maar kunt bedenken. Waarom zou je de natuur's eigen zonnecellen, de bladeren van bomen en planten, niet proberen na te maken? Het ontwerpen van



een kunstblad is bottom-up bionanotechnologie in optima forma: moleculaire componenten moeten op een hele preciese manier bij elkaar gebracht worden om, o.i.v. zonlicht, koolzuurgas en water om te zetten in waterstof, zuurstof en koolhydraten. De waterstof kan dan als schone energiedrager gebruikt worden. De koolhydraten kunnen dienen als bio-brandstof of als uitgangsstof voor biodegradeerbare materialen. Wereldwijd, met name ook in Nederland, zijn omvangrijke onderzoeksprogramma's gestart om kunstbladeren te ontwikkelen.

.....

**Vervanging van fossiele grondstoffen en conventionele productiemethoden door "vernieuwbare" grondstoffen en "schone" productiemethoden**



kunstblad o.i.v zonlicht:  
-waterstof (schone energiedrager)  
-koolhydraten (bio-brandstof;  
biodegradeerbare materialen)

.....

Een stapje verder, nou ja, een flinke stap verder dan een levend systeem nabootsen, is het maken van leven in een laboratorium. We hebben het dan over synthetische biologie, een interdisciplinaire bezigheid waar moleculaire biologie en nanotechnologie samenkomen, een nieuwe hype in wetenschapsland. De kunst om steeds langere DNA ketens te synthetiseren maakt een erg snelle ontwikkeling door. Het betekent dat de genetische code niet alleen gelezen maar ook geschreven kan worden. Met de synthetische biologie verschuift de biologie van het observeren van leven naar het ontwerpen van leven. In 2008 is voor het eerst patent aangevraagd op een synthetische bacterie, die –toepasselijk– Synthia gedoopt is en die

.....

gemaakt is door een compleet synthetisch genoom te brengen in een gastheercel waaruit, van tevoren, het eigen genoom verwijderd is. Goed beschouwd is dit bij lange na nog niet het scheppen van leven, maar eerder het compleet herprogrammeren van bestaand leven. Je hebt immers nog steeds de uitgeklede gastheer nodig. (Maar ambities en ideeën m.b.t. het scheppen van leven zijn er zeker en dat die vanwege ethische en religieuze aspecten behoorlijk controversieel zijn zal u niet verbazen.) Inbouw van genen die coderen voor de productie van nuttige stoffen maakt zinvolle toepassingen van toekomstige Synthia's mogelijk, zoals productie van biobrandstoffen, medicinale stoffen en andere fijn-chemicaliën.

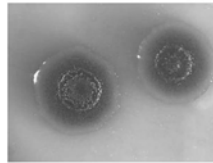
.....



januari 2008 (Synthetic Genomes Inc.):

synthetisch genoom gebracht  
in een "lege" gastheercel

*"Synthia"*



synthetische micro-organismen te gebruiken voor productie van  
*biobrandstoffen*  
*medicinale stoffen*  
*fijn-chemicaliën*

.....

Tot zo ver een aantal voorbeelden van hoe bionanotechnologie zou kunnen bijdragen aan een duurzame, leefbare wereld. Met mijn betoog wil ik niet de suggestie wekken dat bionanotechnologie de oplossing biedt voor het duurzaamheidsprobleem en ik wil al helemaal niet de noodzaak van een sober consumptiepatroon comfortabel buiten beeld houden. Ik heb slechts willen bepleiten, zeker aan onze instelling, de WUR, bionanotechnologie in de eerste plaats in te zetten om de ecologische voetafdruk te verkleinen en pas in latere instantie om luxe problemen aan te pakken, zoals bijvoorbeeld het ontwikkelen van een nog lekkerder hapje of

...

drankje of een nog méér belovend cosmetica product, om maar eens een paar verborgen verleiders te noemen.

Het wordt tijd dat ik mijn verhaal afrond. Ik ben nu met pensioen. Vind ik dat prettig? Ja. Had ik dan geen plezier meer in mijn werk? Ik had nog steeds plezier in mijn werk, zowel in het onderwijs als in het onderzoek, maar het is fijn nu meer vrije tijd te hebben. Overigens, het is nog niet helemaal gedaan. In Wageningen ben ik nog als promotor betrokken bij een zestal AIOs en in Groningen gaat mijn 30%-deeltijdbaan nog een paar jaar door. Toch is het nu een goed moment om stil te staan bij wat het belang van mijn werk voor anderen geweest is. Wat hebben studenten meegenomen van mijn onderwijs? Ik kan dat niet gemakkelijk vaststellen. Behalve de evaluatierapporten over de kwaliteit van het onderwijs heb ik niet veel feedback gehad. Af en toe was er wel eens een student van meer of minder lang geleden die me toevertrouwde dat mijn colleges hem of haar later nog goed van pas waren gekomen. Ik mag hopen dat dat vaker het geval is geweest dan mij ter ore is gekomen. Begeleiden van doctoraalstudenten bij hun afstudeeropdrachten en AIOs bij hun promotiewerk was altijd een avontuur met een onzekere uitkomst. Ik heb er van genoten en ik hoop dat dat wederzijds was. Mijn wetenschappelijk werk heb ik gepubliceerd, zo'n 240 artikelen waarvan ik auteur of co-auteur ben. De impact laat zich niet afmeten aan het aantal publicaties, maar eerder aan wat ermee gedaan is. Een maat daarvoor –misschien niet zo'n goede maat, maar ik weet geen betere– is het aantal keren dat in de wetenschappelijke literatuur naar ons werk verwezen is. Dat is in mijn geval, vanaf 1976, toen mijn eerste publicaties verschenen, tot nu toe bijna 9000 keer; dat kwam langzaam op gang van, zeg, tien tot twintig keer per jaar in het begin tot zo'n drie keer per werkdag gedurende de laatste jaren. Het zijn maar getallen. Het zegt niet zoveel over de kwaliteit van mijn bijdrage aan de wetenschap.

Hoe heeft 40 jaar bezig zijn in het grensgebied van fysica, chemie en biologie mijn wereldbeeld beïnvloed? Ik weet niet of ik anders naar de wereld zou hebben gekeken wanneer ik bijvoorbeeld socioloog of theoloog zou zijn geweest. Waarschijnlijk wel. Ik ben me er van bewust dat ik, net als u, net als de dieren en planten, ben opgebouwd uit de zelfde sterrenstof die in het vroege universum ontstaan is en die we sindsdien voortdurend onderling uitwisselen. Dat geeft een gevoel van solidariteit met andere levende wezens. Bovendien, de hele natuur is onderhevig

. . .

aan dezelfde fundamentele krachten. Subtiële variatie in de onderlinge afstemming van die krachten maakt het verschil tussen orde en chaos, tussen scheppen en vernietigen, tussen leven en dood. De mens neemt daarin geen bijzondere plaats in. Tegelijkertijd, doordat de mens over deze vraagstukken nadenkt, de natuur probeert te begrijpen en te beheersen, ja zelfs te manipuleren, plaatst hij zich zelf als het ware boven de natuur. Veel vragen zijn door de wetenschap beantwoord en veel antwoorden hebben weer nieuwe, diepere, vragen opgeroepen. De mens ervaart een existentieel hiaat: we maken deel uit van iets groots waarvan we veel begrijpen, maar waarvan we een aantal ultieme aspecten helemaal niet begrijpen, zoals bijvoorbeeld de oorsprong van het universum en dat constructies van op zich zelf niet levende bouwstenen intelligent leven met een bewustzijn kan opleveren dat ook nog gevoelens en illusies kan ervaren. Misschien is het menselijk brein intrinsiek te beperkt om die vragen te beantwoorden. Het zou ook kunnen zijn dat delen van de werkelijkheid voor de mens niet waarneembaar zijn en daarom niet gekend kunnen worden. Hoe het ook zij, de wetenschap heeft me geholpen de wereld in en om me heen enigszins te begrijpen, maar als agnost dwaal ik in een metafysische ruimte.

Tenslotte, een woord van dank. Die dank gaat uit naar hen die vertrouwen in mij gesteld hebben, die mij geïnspireerd en gestimuleerd hebben. Dat zijn in de eerste plaats mijn, inmiddels overleden, ouders die mij de vrijheid boden een onbezorgde studie en studententijd te beleven. Vooral van hen heb ik geleerd dat vrijheid verantwoordelijkheid met zich mee brengt. Dank aan de Raad van Bestuur van Wageningen University, daarvòòr van de Landbouwniversiteit en Landbouwhogeschool, voor het vertrouwen. Heel veel dank aan de medewerkers van de leerstoelgroep Fysische chemie en Kolloïdkunde voor de constructieve en inspirerende samenwerking en de, zonder aanzien des geleedings, vriendschappelijke omgang. Het maakte dat ik de afgelopen 40 jaren elke dag, nou ja, bijna elke dag met plezier naar mijn werk ging. Verder dank ik anderen, binnen en buiten Wageningen, medewerkers van universiteiten, instituten en bedrijven, met wie ik heb mogen samenwerken.

Speciale dank gaat uit naar mijn gezin, naar mijn vrouw Janne en onze kinderen Carmen en Derk Jaap, die er voor zorgden dat ik na een dag op Fysko weer heel

. . .

graag naar huis kwam. Lieve Janne, dank ook voor je steun en je begrip dat na de avondmaaltijd mijn werk vaak nog niet gedaan was.

*En u, dames en heren, dank ik voor uw belangstelling.*



Eiwitten hechten aan oppervlakken van (vaste) materialen. Het is een belangrijk verschijnsel in biotechnologische en biomedische toepassingen (biosensoren, diagnostica, implantaten, membranen, etc.). Kennis van de fysisch-chemische principes van de wisselwerking tussen eiwitten en oppervlakken maakt het mogelijk toepassingen te optimaliseren. Met geavanceerde technieken worden eiwitten en oppervlakken op nanoscopisch niveau bestudeerd en gemanipuleerd. Dit nanotechnologisch onderzoek biedt mogelijkheden voor innovaties en ontwikkeling van nieuwe producten maar ook voor verbetering van de leefomgeving.