

Van molecuul tot cel

Citation for published version (APA):

Brunsveld, L. (2009). *Van molecuul tot cel*. Technische Universiteit Eindhoven.

Document status and date:

Gepubliceerd: 01/01/2009

Document Version:

Uitgevers PDF, ook bekend als Version of Record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.tue.nl/taverne

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

openaccess@tue.nl

providing details and we will investigate your claim.

Intreerede
prof.dr.ir. Lucas Brunsveld
17 april 2009



/ Faculteit Biomedische Technologie

TU / **e**

Technische Universiteit
Eindhoven
University of Technology

Van molecuul tot cel

Where innovation starts

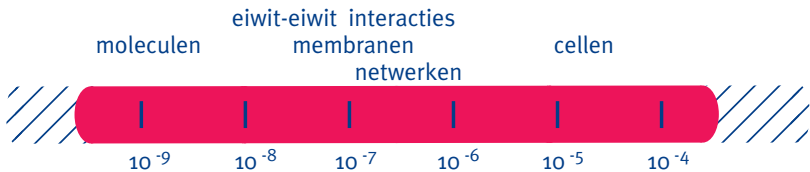
Intreerede prof.dr.ir. Lucas Brunsveld

Van molecuul tot cel

**Uitgesproken op 17 april 2009
aan de Technische Universiteit Eindhoven**

Inleiding

Fenomenen op iedere schaalgrootte zijn te herleiden tot processen op moleculair niveau. In de biomedische wetenschappen bepalen interacties tussen (bio)moleculen hoe een biologisch systeem reageert en zich ontwikkelt. Het begrijpen en controleren van deze interacties in relatie tot de biomedische processen waaraan deze gekoppeld zijn, is momenteel een van de grootste uitdagingen in de levenswetenschappen. De meeste ziekten en medisch-technologische problemen kunnen momenteel niet behandeld worden op basis van moleculaire kennis, terwijl hier bijna altijd de oorzaak van de ziekte en de aanknopingspunten voor behandeling te vinden zijn. Controle over biomedische processen kan alleen verkregen worden door het moleculaire probleem te herkennen en de moleculaire interacties te begrijpen. Alleen dan kan de noodzakelijke vertaalslag gemaakt worden en kunnen gericht biomedische processen gemoduleerd worden door de moleculaire interacties in de complexe omgeving van bijvoorbeeld een cel aan te sturen. De chemische biologie, in combinatie met de supramoleculaire chemie, biedt de mogelijkheid de biomedisch relevante moleculaire interacties te onderzoeken en op basis daarvan een moleculair antwoord te formuleren op de biomedische vraagstellingen. Op basis van de verkregen moleculaire inzichten kunnen dan moleculen en supramoleculaire structuren gemaakt worden die de biomedische fenomenen op moleculair niveau aansturen en zo technologische innovaties in de biomedische wetenschappen genereren. Het vermogen moleculair te denken stelt ons in staat de uitdagingen in de biomedische wetenschappen diepgaand te onderzoeken en conceptueel nieuwe technologieën te ontwikkelen.



figuur 1

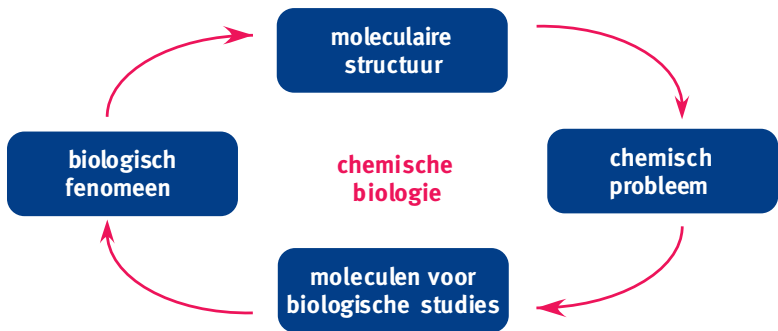
Schaalgrootten van
moleculair tot cel.

De biologische processen binnen en buiten de cel worden gestuurd door interacties tussen moleculen. Het belang van deze biomoleculaire interacties is onomstreden. Eiwit-eiwit interacties bijvoorbeeld zijn betrokken bij zo goed als alle biologische processen; signaaltransductie van buiten de cel naar binnen, herkenning van pathogenen in het lichaam en differentiatie van cellen zijn slechts een paar voorbeelden. Hoe belangrijk deze interacties ook mogen zijn, ons begrip ervan en het omzetten van dit begrip in toepassingen die deze interacties kunnen sturen is uitermate beperkt. Er zijn veel biomedische doelstellingen die daarom momenteel niet gehaald kunnen worden. Voorbeelden hiervan zijn medicijnen die specifiek ingrijpen in biomoleculaire interacties; de bepaling van het profiel van eiwit-eiwit interacties dat noodzakelijk is voor een optimale groei van specifiek weefsel op een specifieke plaats; of het ontwerpen van nieuwe chemische structuren met dezelfde complexiteit en functionaliteit als biologische systemen. Het ultieme doel hiervoor is zelf complexe multimoleculaire chemisch-biologische systemen te maken die biomoleculaire interacties kunnen controleren en daardoor biomedische problemen oplossen.

Biomedische vraagstellingen hebben hun wetenschappelijke basis vaak in meerdere vakgebieden. Het is daarom noodzakelijk het fundamentele, vaak moleculaire, aspect van de vraagstellingen eerst te definiëren om vervolgens gezamenlijk technologieën te ontwikkelen om deze op te lossen. Het is echter niet eenvoudig biomedische problemen terug te brengen tot chemische/moleculaire uitdagingen. Ook is de vertaalslag van het niveau van het molecuul via het niveau van de cel naar het niveau van het weefsel niet eenvoudig te maken. De noodzaak voor het bij elkaar brengen van verschillende vakgebieden is hierbij evident. Als basis daarvoor is het belangrijk dat de denkwijzen in de verschillende vakgebieden elkaar vinden op het snijvlak van de wetenschappelijke interesses. Voor de biomedische wetenschappen betekent dit dat de moleculaire wetenschapper zich vertrouwd maakt met complexe biologische systemen zoals cellen en tissues en dat biomedisch technologen de noodzaak van moleculair denken onderkennen. Alleen dan kunnen we gezamenlijk de uitdagingen in ons vakgebied aangaan. De samenstelling van de faculteit Biomedische Technologie (BMT) aan de TU/e weerspiegelt de noodzaak om biomedische vraagstellingen van verschillende invalshoeken en op diverse schaalgroottes te onderzoeken en, als een van de weinige plekken, om dit geïntegreerd te doen.

De chemische biologie is een nieuw vakgebied dat de mogelijkheid biedt om de uitdagingen in de biomedische technologie vanaf de moleculaire basis aan te pakken en zo een biologisch fenomeen terug te brengen tot een chemisch probleem. Het herkennen van de moleculaire problemen is de basis om vervolgens methoden en technologieën te ontwikkelen die gebruikt kunnen worden om dit moleculaire

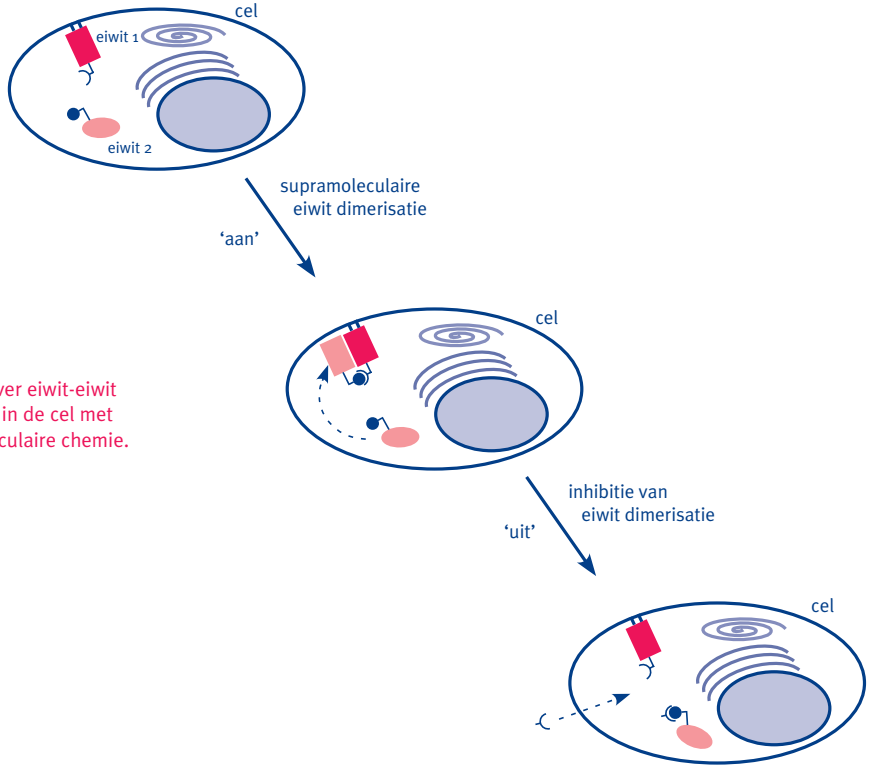
probleem op te lossen. Het begrijpen van biomoleculaire interacties en het moleculair sturen daarvan staat toe veranderingen in biologische systemen selectief te bewerkstelligen. Als voorbeelden kan men denken aan het sturen van celdifferentiatie door middel van controle over de moleculaire componenten in en buiten de cel; het herkennen en zichtbaar maken van specifieke weefsels in organismen met behulp van synthetische systemen; en het onderzoeken van de functie van grensvlakken in biomedische systemen, zoals het celmembraan, met chemisch-biologische sonden voor membraaneiwitten.



figuur 2

Samenspel van chemie en biologie in de chemische biologie.¹

Waar de chemische biologie de mogelijkheid biedt de biomoleculaire processen in de biomedische technologie te onderzoeken, maakt de supramoleculaire chemie het mogelijk om met de verkregen moleculaire kennis synthetische systemen te genereren die de biomedische processen kunnen sturen of nabootsen. De supramoleculaire chemie, klassiek geïnspireerd door de biologie, opent daarmee nieuwe mogelijkheden om biomoleculaire interacties te combineren met zelf-assemblerende systemen. Op die manier kunnen functionele materialen ontwikkeld worden die actief een rol kunnen spelen in het bestuderen en beïnvloeden van biomedische processen. De combinatie van de chemische biologie met de supramoleculaire chemie, gedefinieerd als supramoleculaire chemische biologie, biedt mijns inziens grote mogelijkheden om het gat tussen de fenomenologische biomedische problemen enerzijds en de hiervoor verantwoordelijke moleculaire processen anderzijds te dichten en daarmee innovaties in de biomedische technologie te bewerkstelligen. Ik wil nu eerst een aantal onderwerpen nader uitwerken en daarna de mogelijkheden die de combinatie van de chemische biologie met de supramoleculaire chemie biedt illustreren aan de hand van ons eigen onderzoek.



figuur 3

Controle over eiwit-eiwit interacties in de cel met supramoleculaire chemie.

De chemicus

Men zou kunnen denken dat onderzoek aan biomoleculaire interacties en de rol daarvan in de cel, typisch het vakgebied van biologen is. Echter, omdat biologische processen teruggebracht kunnen worden tot moleculaire processen, is een moleculaire denkwijze de basis van nieuwe inzichten. De rol van de chemicus in dit onderzoek wordt daarom steeds belangrijker. Tevens kan alleen de chemicus moleculen ontwerpen en synthetiseren met nieuwe functionele eigenschappen. Voorbeelden zijn inhibitoren en liganden die binden aan eiwitten zoals receptoren en enzymen, en die daarmee potentiële therapeutische eigenschappen hebben; synthetische materialen voor tissue-engineering en implantaten; en moleculaire sonden voor imaging en het ophelderen van signaaltransductie. Chemici zijn dus de moleculaire ingenieurs van het biomedisch onderzoek en kunnen de basis genereren van vele nieuwe technologische ontwikkelingen op dit gebied.

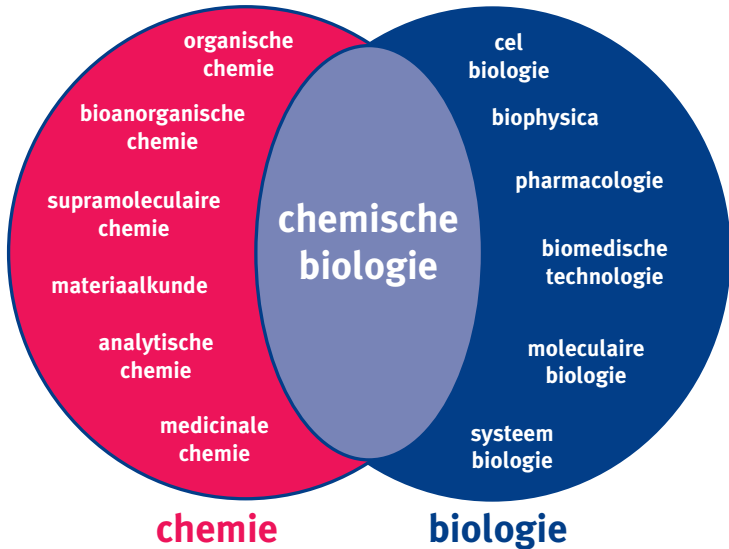
Eiwit-eiwit interacties

Van alle biomoleculaire interacties spreken de interacties tussen eiwitten het meest tot de verbeelding, zeker vanuit een ruimtelijk moleculair perspectief.² Eiwit-eiwit interacties zijn relatief specifiek en bieden volop mogelijkheden aangestuurd te worden.³ Dit is bij andere biomoleculaire interacties, zoals bijvoorbeeld die tussen lipiden, minder evident. Tevens is de modulatie van eiwit-eiwit interacties uiterst relevant om biomedische vraagstellingen op te lossen, omdat daarmee moleculaire biologische processen aan- en uitgezet kunnen worden. Het verkrijgen van controle over eiwit-eiwit interacties is daarom ook een van de grootste uitdagingen in de levenswetenschappen. Echter, de vraag hoe controle is te verkrijgen over specifieke eiwit-eiwit interacties, is in essentie onopgelost. Het is daarom noodzakelijk intensief aan dit probleem te werken en nieuwe concepten te ontwikkelen om eiwit-eiwit interacties te onderzoeken en sturen.

Momenteel kunnen interacties tussen eiwitten globaal op twee manieren gestuurd worden. Eiwitten zoals receptoren of enzymen, die een ligand of substraat binden, kunnen vaak door een klein molecuul gemoduleerd worden in hun activiteit. Binding van het kleine molecuul kan bijvoorbeeld leiden tot het aan- of uitzetten van interacties met andere eiwitten. Dit is een zeer krachtige en succesvolle methode, die echter wel gelimiteerd is tot een kleine klasse van eiwitten die de mogelijkheid heeft kleine moleculen te binden. Tevens reguleert dat kleine molecuul meestal ook andere eiwit-eiwit interacties en is het dus erg lastig met kleine moleculen selectiviteit te genereren. Men veronderstelt dat het overgrote deel van de eiwitten niet met een klein molecuul gereguleerd kan worden. Om de eiwit-eiwit interacties die deze eiwitten ondergaan toch te kunnen sturen, worden deze door chemisch-biologen vaak voorzien van additionele eiwitdomeinen die als extern element controle over functie en lokalisatie van de eiwitten toestaan.⁴ De precieze controle over interacties is hiermee echter beperkt. De supramoleculaire chemie kan synthetische structuren genereren die qua grootte en functie op die van eiwitten lijken en biedt zo de mogelijkheid het gat tussen kleine moleculen en eiwitten te overbruggen. In samenwerking met de chemische biologie biedt dit nieuwe mogelijkheden om selectief eiwit-eiwit interacties te sturen en zo inzicht en controle over de gecorreleerde biomedische processen te verkrijgen.

Chemische biologie

Nu zou ik graag het gebied van de chemische biologie willen definiëren, het in een historisch perspectief plaatsen en in het bijzonder de innovatieve chemische kant ervan belichten. Zoals voorheen al opgemerkt, hebben biologische processen een moleculaire basis en zijn de basale biomoleculaire processen in feite chemische processen. De biologie is van een beschrijvende wetenschap steeds meer een moleculair onderzoekende wetenschap geworden. De chemie heeft zich ontwikkeld van de bestudering van kleine geïsoleerde moleculen naar grotere complexe, vaak biologisch relevante, systemen. Als gevolg van het naar elkaar toegroeien van de biologie en chemie heeft zich vanuit de chemie de chemische biologie ontwikkeld als vakgebied op het grensvlak van de chemie en de biologie.



figuur 4

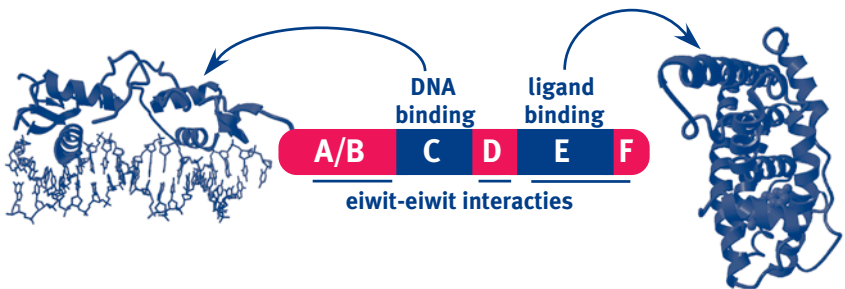
Chemische biologie is multidisciplinair.

Nu kan men denken dat de naam chemische biologie niet meer is dan een nieuwe naam voor een al bestaand gebied. Vakgebieden zoals de bio-organische chemie en de biochemie lijken qua naam erg op de chemische biologie. Er is echter een aantal fundamentele verschillen. De bio-organische chemie probeert met behulp van organisch-chemisch onderzoek biologische structuren en processen na te bootsen en is sterk op synthese en mechanismen van kleine moleculen georiënteerd. De biochemie is historisch gezien de oudste van de hier besproken richtingen en bestudeert chemische verbindingen, netwerken en processen die optreden in levende organismen. De kracht van de chemische biologie is nu om met behulp van de chemie nieuwe moleculen te ontwerpen en te maken en daarmee biologische fenomenen te onderzoeken. De chemische biologie volgt een nieuwe aanpak waarbij zij de methoden uit de chemie als basis neemt, gebruikt, verder ontwikkelt en combineert met biologische methoden om biologische fenomenen te analyseren en te sturen. De chemische biologie is dat deel van de chemie dat probeert op het moleculaire niveau te onderzoeken hoe de biologie werkt. In de chemische biologie staat dus het biologische probleem centraal en niet de discipline *an sich*. Zo spelen vanuit de chemische kant, zowel de organische, de analytische, de fysische als de anorganische chemie een belangrijke rol en vanuit de biologische kant de moleculaire biologie en de celbiologie. De focus in de chemische biologie ligt op de moleculaire component van waaruit de vertaalslag wordt gemaakt naar macromoleculair en cellulair niveau. De chemische biologie kan daarom ook tweeledig ingezet worden. De chemische biologie kan bijvoorbeeld zowel gebruikt worden om eiwitten te identificeren die in bepaalde biologische processen een rol spelen, als ook vervolgens toegepast worden om deze eiwitten in de context van de cel selectief te activeren. Deze moleculaire aanpak maakt het dus mogelijk om de exacte functie van het eiwit te onderzoeken op moleculair en op cellulair niveau.

Samenvattend bestudeert de chemische biologie biologische fenomenen met een door de chemie gedreven aanpak. Het mooie hiervan is dat de unieke scheppende kracht van de chemie, namelijk het maken van moleculen met functionele groepen en specifieke eigenschappen, gebruikt wordt. Dit opent een arsenaal aan mogelijkheden die niet toegankelijk zijn op basis van alleen biologische methoden. Ik zal dit aan de hand van ons chemisch-biologisch onderzoek aan kernreceptoren verder illustreren.

Kernreceptoren

Kernreceptoren zijn eiwitten die in de celkern als transcriptiefactor fungeren en kleine liganden, vaak hormonen, kunnen binden en daarmee de expressie van specifieke genen reguleren.⁵ Kernreceptoren reguleren daardoor onder andere ontwikkeling, metabolisme en homeostase van organismen. Bij misregulatie van deze eiwitten kunnen ernstige ziektes optreden. Voorbeelden hiervan zijn borstkanker – gerelateerd aan de oestrogeen receptor – en prostaatkanker – gerelateerd aan de androgeen receptor. Gelukkig kunnen deze kankers steeds beter gedetecteerd en behandeld worden. Er zijn in de mens 48 verschillende kernreceptoren bekend en voor vele daarvan zijn medicijnen op de markt die deze eiwitten aan of uit kunnen zetten. Echter, onze kennis over hoe moleculaire en structurele veranderingen in de kernreceptoren gecorreleerd zijn aan de daaropvolgende eiwit-eiwit interacties en de respons van de cel op deze interacties, is nog uitermate gelimiteerd. Het is noodzakelijk deze kennis te verkrijgen, omdat bijvoorbeeld het succesvolle gebruik van de meest toegepaste blokker voor de oestrogeen receptor, tamoxifen, in het geval van metastaserende bortschanker, gelimiteerd is tot gemiddeld iets meer als een jaar. Daarna treedt in meer dan tachtig procent van de vrouwen resistentie op.⁶ Deze resistentie en alle andere effecten van kernreceptoren zijn alleen te begrijpen als men de complexe multi-moleculaire interacties van deze eiwitten in relatie tot de cellulaire effecten onderzoekt.



figuur 5

Kernreceptoren, opbouw en structuur.

Met behulp van de chemische biologie proberen wij de interacties van kernreceptoren met andere eiwitten te onderzoeken. Hoe deze eiwit-eiwit interacties gereguleerd worden en wat er gebeurt als deze interacties selectief in de cel onderbroken worden, zijn belangrijke vragen die we daarmee hopen te beantwoorden. We onderzoeken daarbij momenteel voornamelijk de voorheen al genoemde oestrogeen en androgeen receptor, maar de aanpak is generiek en kan ook op andere biomedisch relevante systemen toegepast worden.

Chemische biologie van kernreceptoren

Interacties tussen eiwitten worden in de cel onder andere gereguleerd door post-translationele modificaties.⁷ Dit zijn chemische modificaties van eiwitten die een bepaalde verandering in het eiwit teweeg kunnen brengen, zoals conformatie, lokalisatie, activiteit of affiniteit voor een ander eiwit. Het reversibele karakter van vele van deze modificaties maakt het erg moeilijk ze op moleculair niveau in de cel te controleren en onderzoeken. Zo zijn de meeste van deze interacties slecht toegankelijk via de klassieke moleculaire biologie in bacteriën en is controle op cellulair niveau vaak niet mogelijk bij gebrek aan kennis over de eiwitten die deze modificaties reguleren. In het geval van de kernreceptoren gebruiken we daarom de chemische biologie om deze eiwitten te maken via zogenaamde eiwitsemisynthese. Dit houdt in dat we het grootste deel van het eiwit maken via biologische technieken, maar dat we het gedeelte van het eiwit waar de posttranslationele modificaties zitten chemisch maken. Vervolgens koppelen we deze twee delen aan elkaar tot het gewenste eiwit via de zogenoemde eiwitligatie.⁸ We onderzoeken bijvoorbeeld een specifiek aminozuur in de oestrogeen receptor welke gefosforyleerd kan worden en waarvan uit biologische studies gebleken is dat deze fosforylering leidt tot veranderingen in de functionaliteit van het eiwit.⁹

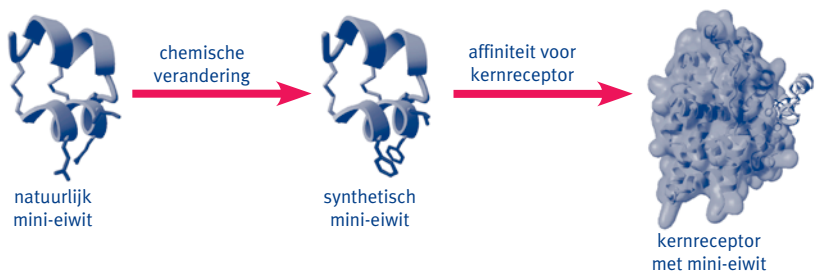
Hoe dat op moleculair niveau gebeurt is echter niet duidelijk. Studies aan deze semisynthetische eiwitten hebben ons bijvoorbeeld geleerd dat de fosforylering van dit aminozuur, interacties met andere eiwitten aanzet of reguleert. De kracht van de chemisch-biologische aanpak is hier dus dat er complete controle bestaat over de functionalisering van het eiwit. Additioneel maakt de eiwitsemisynthese het mogelijk niet-natuurlijke modificaties in eiwitten aan te brengen en daarmee bepaalde eiwit-eiwit interacties stabiel aan of uit te zetten.



figuur 6

Eiwitsemisynthese.

Eiwit-eiwit interacties van kernreceptoren met andere eiwitten, zogenaamde cofactoren, reguleren genexpressie en vinden onder andere plaats op de buitenkant van een specifiek domein van de kernreceptor, het ligand bindende domein. Hier bindt een kort stukje eiwit van een cofactor met een zogenaamd LxxLL-motief in een helicale conformatie.¹⁰ Er zijn meer dan 300 van dit soort motieven bekend en het moleculaire begrip van de interacties van deze 300 motieven met de 48 kernreceptoren is niet duidelijk. Een van de problemen daarbij is dat de moleculaire informatie in een peptide zowel de ruimtelijke structuur als de bindingsaffiniteit voor een interactiepartner bepaalt. De chemische biologie maakt het mogelijk door chemische synthese deze twee moleculaire elementen van elkaar te scheiden en daardoor inzicht te genereren in de belangrijke moleculaire kenmerken van deze interacties. We kunnen hiervoor mini-eiwitten gebruiken. Dit zijn kleine eiwitten met een vastgelegde vorm die bijvoorbeeld de actieve component zijn in het gif van slakken of schorpioenen en die normaal gesproken ionkanalen blokkeren. Met behulp van chemische synthese kunnen deze mini-eiwitten zo veranderd worden dat ze daarna de interactie tussen de kernreceptor en cofactoren verhinderen. Door een diversiteit van mini-eiwitten te maken en te onderzoeken kan er een structuur-activiteit relatie verkregen worden. Dit kan van belang zijn voor bijvoorbeeld het maken van medicijnen met een nieuw en selectief werkingsmechanisme.



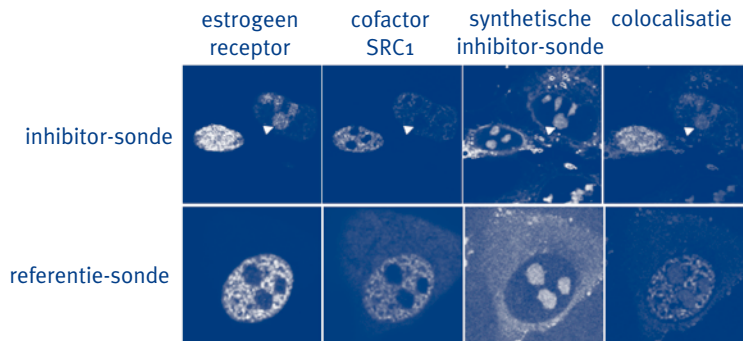
figuur 7

Mini-eiwitten voor de modulatie van kernreceptoren.

Chemische biologie in de cel

Het controleren van moleculaire interacties in de cel met synthetische moleculen is een van de sterke punten van de chemische biologie.¹¹ De perturbatie van moleculaire componenten in de cel met synthetische verbindingen staat een controle toe die met biologische methoden zoals eiwit overexpressie en gen knockdown meestal niet te verkrijgen is. Zo is het mogelijk met synthetische moleculen op een specifiek tijdstip interacties tussen moleculen aan en uit te zetten en door middel van controle over dosering de sterkte van de effecten te bepalen. Tevens zijn de effecten van kleine moleculen meestal reversibel, wat toestaat dat de perturbatie van de cel ook weer opgeheven wordt.

Met behulp van specifiek ontworpen moleculaire sonden is het bijvoorbeeld mogelijk om de lokalisatie, interacties en activiteit van de oestrogeen receptor in de cel te controleren. Dit maakt het mogelijk specifieke eiwit-eiwit interacties van de oestrogeen receptor in de cel uit te zetten en de invloed daarvan op de activiteit van de receptor te onderzoeken, iets waar we samen met collega's van het Nederlands Kanker Instituut naar kijken. Een moleculaire sonde voor de oestrogeen receptor zoals wij die maken en onderzoeken, bevat bijvoorbeeld een element dat aan de oestrogeen receptor bindt en daarmee de interactie met een ander eiwit blokkeert. Het bevat een element dat de oestrogeen receptor naar een specifieke locatie in de cel dirigeert en een element dat de visualisatie van de sonde in de cel



figuur 8

Chemische sonden in de cel.

mogelijk maakt. Met deze sonden kan men bijvoorbeeld vaststellen dat het blokkeren van een specifieke eiwit-eiwit interactie in de fysiologische context van de cel ook leidt tot een verlaging van de gentranscriptieactiviteit van de oestrogeen receptor. De chemie staat vervolgens toe deze sonden te modificeren, zodat ook andere eiwit-eiwit interacties onderzocht kunnen worden. Hiermee zijn deze sonden in staat de moleculaire conformatie van een eiwit in de cel uit te lezen. Het is de verwachting dat met een diversiteit van dit soort sonden een gedetailleerd beeld verkregen wordt van de verschillende mechanismen van gentranscriptieregulatie via eiwit-eiwit interacties voor kernreceptoren.

De chemische biologie biedt een breed scala aan mogelijkheden om biomedische processen moleculair gecontroleerd in en rond de cel te beïnvloeden. De bovengenoemde voorbeelden op de intracellulaire kernreceptoren zijn slechts illustratief en de chemisch-biologische concepten kunnen toegepast worden op eigenlijk ieder ander eiwit. Zeer relevant zijn daarbij de membraaneiwwitten die de moleculaire signalen van buiten de cel ontvangen en deze signalen de cel in communiceren. Zeker in gebieden als molecular imaging, gerichte afgifte van medicijnen en celstimulatie is de controle over membraaneiwwitten uiterst belangrijk. We zijn daarom van plan in een samenwerking met collega's uit Twente, Dortmund en Nottingham moleculaire controle te verkrijgen over de activatie en clustering van membraaneiwwitten. We willen deze controle gebruiken om de daaruitvolgende intracellulaire signaalcascades te onderzoeken en sturen. Een belangrijk eiwit als de Epidermal-Growth-Factor-Receptor (EGFR) zal hierbij onderzocht worden. Deze receptor speelt een rol in celmigratie, celadhesie en celproliferatie en misregulatie van de receptor wordt gecorreleerd aan bepaalde typen van kanker.

Supramoleculaire chemie

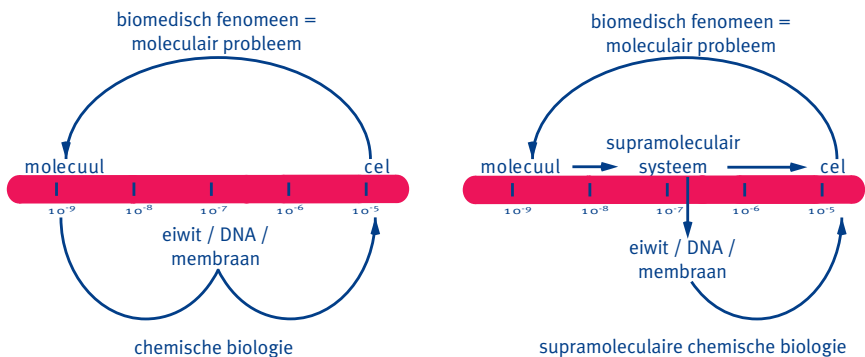
De supramoleculaire chemie wordt ook wel de chemie genoemd die verder gaat dan het individuele molecuul.¹² De supramoleculaire chemie houdt zich bezig met de interacties tussen moleculen en de multimoleculaire structuren die daardoor ontstaan. Hierbij is de supramoleculaire chemie geïnspireerd door de complexe moleculaire structuren uit de natuur, zoals eiwitten en celmembranen.¹³ Het zelf creëren van complexe multimoleculaire systemen met een gecontroleerde structuur en functie is de droom van iedere moleculaire wetenschapper. In de beginjaren van de supramoleculaire chemie betrof dit voornamelijk nog relatief eenvoudige supramoleculaire structuren. Een voorbeeld is het binden van een positief kalium ion in het centrum van een kroonether.¹⁴ Ondertussen is door de toegenomen kennis over intermoleculaire interacties een veel grotere controle over moleculaire zelfassemblage mogelijk.¹⁵ Dit heeft geresulteerd in de supramoleculaire synthese van een grote variëteit aan complexe multimoleculaire architecturen.

Hoewel de initiële inspiratie voor de supramoleculaire chemie in de biologie lag, zijn de huidige toepassingen van de supramoleculaire chemie voornamelijk in de materiaalwetenschappen te vinden. Mooie voorbeelden daarvan zijn supramoleculaire switches, supramoleculaire elektronica en supramoleculaire polymeren.¹⁶ Deze materialen tonen aan dat materiaaleigenschappen te sturen zijn door gebruik van supramoleculaire principes. Echter, deze materialen ontvouwen hun specifieke eigenschappen meestal in vaste vorm of in organische oplosmiddelen, terwijl de biologische structuren waaruit de inspiratie voor deze materialen is geput, assembleren in water. Zoals bekend is water een oplosmiddel dat zich anders gedraagt dan organische oplosmiddelen. Vrijstaande polaire secundaire interacties zijn bijvoorbeeld niet stabiel in water. Zo kunnen waterstofbruggen goed onbeschermd ingezet worden om de eigenschappen van plastics te verbeteren, maar moeten deze voor complexe multimoleculaire assemblages in water vaak eerst afgeschermd worden met behulp van een hydrofobe omgeving. Water legt daardoor specifieke ontwerpcriteria op aan supramoleculaire systemen.¹⁷ Deze inzichten en hun toepassing voor het ontwerp van complexe supramoleculaire structuren in water zijn de laatste jaren volop opgebouwd. Als resultaat is de supramoleculaire chemie nu terug bij het gebied waarop deze geïnspireerd was,

de biologie. Hiermee is de supramoleculaire chemie een attractieve technologie geworden om toe te passen op biologische systemen, zodat specifieke biomedische vraagstellingen vanuit een supramoleculaire aanpak opgelost kunnen worden.

Supramoleculaire chemische biologie

Moleculaire interacties in biologische systemen zijn supramoleculaire interacties. Het denken in supramoleculaire concepten is daarom ingebed in chemisch-biologisch onderzoek dat zich richt op processen op moleculair niveau. In de chemische biologie wordt de functie, interactie en lokalisatie van biomoleculen aangestuurd in een omgeving waar de supramoleculaire assemblage bepaalt hoe de biologische processen aflopen. De modulatie van die processen wordt echter vaak uitgevoerd met een klein ligand dat een eiwit, membraan of polynucleotide in zijn werking beïnvloedt. Aan de andere kant worden er vaak synthetische polymeren ingezet om polyvalente effecten te genereren aan bijvoorbeeld de buitenkant van celmembranen. Synthetische supramoleculaire systemen zijn echter tot nu toe nauwelijks toegepast om biomedische problemen te onderzoeken. Dit is uitermate intrigerend, want het zijn juist deze zelforganiserende supramoleculaire systemen die structuren kunnen vormen die qua grootte en functionaliteit op biomoleculen – zoals eiwitten – en biologische systemen – zoals membranen – lijken.¹⁸ Hiermee kunnen supramoleculaire systemen het gat overbruggen dat bestaat tussen de kleine synthetische moleculen enerzijds en de complexe biologische systemen anderzijds. Additioneel is het voor veel supramoleculaire systemen mogelijk de grootte, vorm en samenstelling te controleren en dus de interacties met biologische systemen te sturen. De specifieke eigenschappen van supramoleculaire



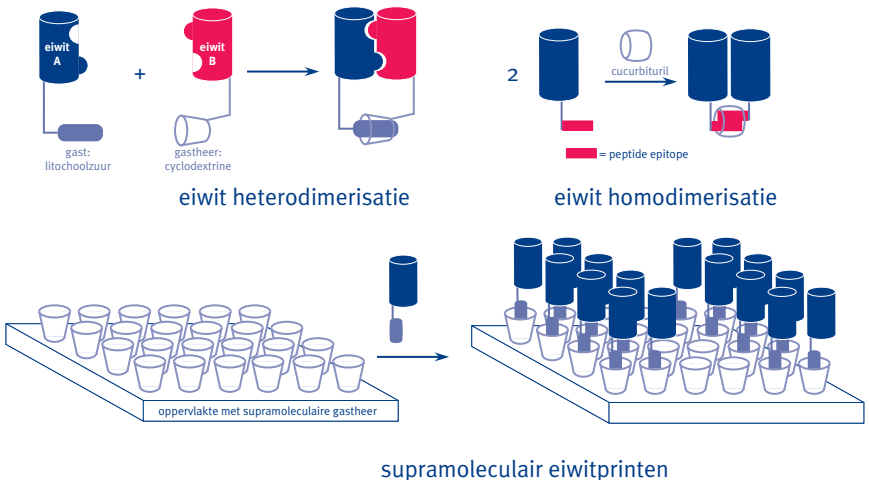
figuur 9

Chemische biologie
versus supramoleculaire
chemische biologie.

systemen zoals dynamica, reversibiliteit, topologie en poly- en heterovalentie zijn niet of moeizaam beschikbaar in de klassieke kleine moleculen of covalente polymeren. De supramoleculaire chemische biologie biedt dus volop nieuwe mogelijkheden om biomedische fenomenen te bestuderen en te beïnvloeden. Het supramoleculair ontwerpen en maken van complexe architecturen heeft grote potentie voor bijvoorbeeld nieuwe scaffolds voor imaging, oppervlaktemodificaties voor celgroei en eiwitimmobilisatie, en het creëren van deeltjes van specifieke grootte en functie in de bionanotechnologie. Dit wil ik graag illustreren aan de hand van een aantal voorbeelden uit ons onderzoek.

Supramoleculaire controle over eiwit-eiwit interacties

De combinatie van synthetische supramoleculaire systemen met eiwitten biedt een platform om eiwit-eiwit interacties te onderzoeken. Zo kunnen wij bijvoorbeeld eiwitten modificeren met synthetische supramoleculaire elementen. Met behulp van deze ingebouwde supramoleculaire elementen kunnen de interacties tussen eiwitten aan- en uitgezet worden. De keuze van het supramoleculaire systeem maakt het ons daarbij mogelijk een breed scala aan eiwit-assemblages te maken. Zo kunnen we specifiek vorming van een heterodimeer van twee verschillende eiwitten induceren door gebruik te maken van zogenaamde ‘gastheer-gast’ complexen. De selectieve herkenning van de ‘gast’ aan het ene eiwit door de ‘gastheer’ aan het andere eiwit zorgt voor de dimerisatie van de twee eiwitten. Deze eiwit-eiwit interactie kan ook weer ‘uit’ gezet worden door het blokkeren van het supramoleculaire complex met vrije ‘gast’ moleculen. Het vormen van een eiwit homodimeer met supramoleculaire concepten is ook mogelijk. Hiervoor coderen we bijvoorbeeld het eiwit genetisch op een zodanige manier dat het een bepaald peptide epitoom bevat dat twee keer als gast kan binden in een supramoleculaire gastheer. Additie van de gastheer induceert hierdoor eiwitdimerisatie.



figuur 10

Supramoleculaire controle over eiwit-eiwit interacties.

supramoleculair eiwitprinten

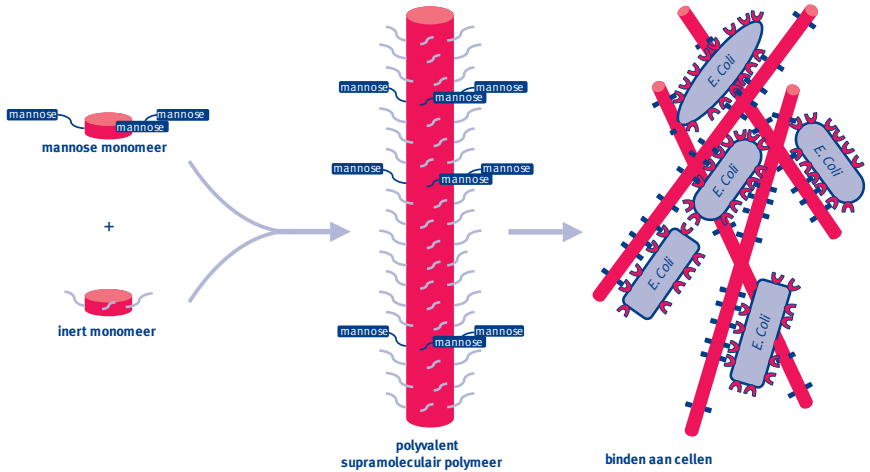
Toepassingen van zulke systemen liggen bijvoorbeeld in het gecontroleerd bij elkaar brengen van membraaneiwitten voor controle van signaaltransductie. Andere toepassingen van de beschreven systemen liggen in de bionanotechnologie. Zo kunnen de supramoleculaire systemen worden gebruikt voor de immobilisatie van eiwitten op oppervlakken, iets waar we samen met dr.ir. Pascal Jonkheijm van de Universiteit Twente naar kijken. Dit supramoleculaire 'eiwitprinten' biedt naast het maken van eiwitchips, de wetenschappelijke uitdaging eiwitten zichzelf te laten sorteren op oppervlakken met behulp van de supramoleculaire architecturen die eraan gekoppeld zijn.

Polyvalente herkenning van cellen

Interacties tussen cellen of van cellen met pathogenen zoals virussen en bacteriën vinden plaats via meerdere moleculaire interacties tegelijkertijd. Dit fenomeen wordt polyvalentie genoemd.¹⁹ De celwand van een eukaryotische cel wordt gekarakteriseerd door een complex mengsel van verschillende lipiden, membraanen en transmembraaneiwitten en suikers die samen een supramoleculair dynamisch systeem vormen.²⁰ Herkenning van deze dynamische systemen en binding door andere biologische partners is het resultaat van polyvalente interacties. Stimulatie of inhibitie van dit type interacties maakt het mogelijk gerelateerde ziektes en infecties te behandelen en te visualiseren. Eenvoudige kleine moleculen bezitten normaal gesproken niet voldoende affiniteit om effectief te concurreren met de polyvalente biologische interacties. Daarom zijn de laatste jaren polyvalente inhibitoren ontwikkeld.²¹ Echter, de vraag wat de designcriteria zijn voor een macromolecuul dat optimaal de polyvalente assemblage en dynamica van de biologische partners in het celmembraan nabootst, is in essentie onopgelost. Het juist plaatsen van de liganden, het vouwen van het polymeer en de dynamische herschikking van de interactiepartners zijn problemen die met klassieke synthetische systemen niet opgelost kunnen worden.

Supramoleculaire polymeren hebben specifieke eigenschappen die deze problemen wel kunnen adresseren. De zelfassemblerende en dynamische architecturen van supramoleculaire polymeren bieden toegang tot systemen met een diversiteit aan structuren, waarin de individuele componenten zich dynamisch kunnen herschikken afhankelijk van extern opgelegde criteria. Zo kunnen we de monomeren voor de supramoleculaire polymeren aan de buitenkant modifieren met liganden die aan receptoren van bacteriën binden. De supramoleculaire polymeren kunnen vervolgens aan de bacteriën binden en deze clusteren door het polyvalente effect, gegenereerd door de supramoleculaire polymerisatie. Deze supramoleculaire polymeren bieden vele voordelen. De structuur van het polymeer is bijvoorbeeld columnair en daarmee compleet anders dan die van klassieke polymeren. Tevens is de opbouw van het polymeer dynamisch en kunnen copolymeren, bestaande uit twee of meer verschillende monomeren, eenvoudig gemaakt worden door het mengen van de verschillende monomeren. De reversibele polymerisatie maakt het vervolgens mogelijk dat de monomeren in het polymeer van plaats kunnen wisselen. Deze eigenschap, die uniek is voor supramoleculaire polymeren, maakt

supramoleculaire polymeren daarmee omgevingsadaptief. Dit is uiterst relevant omdat ook biologische systemen zoals het celmembraan dynamische, adaptieve systemen zijn. Onze visie is deze supramoleculaire polymeren verder te ontwikkelen voor het moleculaire begrip van de processen die een rol spelen in ‘targetting en imaging’ en celdifferentiatie en deze vervolgens toe te passen als nieuwe technologische materialen in deze gebieden.



figuur 11

Supramoleculaire polymeren als polyvalente materialen voor interacties met cellen.

Positionering binnen de TU/e

De integratie van biologisch georiënteerde wetenschappen in technische universiteiten wordt momenteel intensief nagestreefd. Dit is een goede en noodzakelijke ontwikkeling. Biologische fenomenen zijn ten eerste te herleiden tot moleculaire processen en vormen daarom een vanzelfsprekende component in bijvoorbeeld chemisch en natuurkundig onderzoek. Ten tweede, en nog veel belangrijker, zijn veel technisch wetenschappelijke ontwikkelingen bij uitstek geschikt om in de biologie toe te passen. Een technische universiteit biedt de ideale mogelijkheid om de biologie op een innovatieve manier te onderzoeken en te gebruiken. Het moet daarbij dan ook doel zijn de biologie als geïntegreerde wetenschap in de verschillende vakgebieden op te nemen. Op deze manier ontstaan mogelijkheden om innoverend op moleculair niveau aan biomedische problemen te werken. Tevens zijn biomedische probleemstellingen bij uitstek een verbindend netwerk voor geïntegreerd multidisciplinair onderzoek. De moleculaire component in ons onderzoek is mijns inziens de basis voor het fundamenteel begrip van de biologische fenomenen en biedt fantastische mogelijkheden tot samenwerking met bijvoorbeeld de faculteiten Technische Natuurkunde, Scheikundige Technologie en Wiskunde & Informatica. De chemische biologie biedt de mogelijkheid eiwitten met specifieke eigenschappen en functionele groepen te genereren. Dit kan prachtige methoden en verbindingen opleveren voor bijvoorbeeld biofysisch of microfluidics onderzoek. Tevens kan computergebaseerd onderzoek een belangrijke bijdrage leveren aan de evaluatie en het begrip van biologische systemen. De mogelijkheden om de functie van cellen te sturen met synthetische moleculen biedt volop kansen voor imaging, tissue-engineering en celbiologie. De supramoleculaire chemische biologie heeft een sterke moleculaire engineering gerichte focus en belooft naast de al genoemde gebieden toepassingen in bijvoorbeeld de bionanotechnologie.

Onderwijs en chemische biologie

De chemische biologie is multidisciplinair, het is een wetenschap op het grensvlak van verschillende gebieden. De chemische biologie heeft zich ontwikkeld vanuit de chemie, maar brengt je in contact met natuurkundigen, ingenieurs, biologen, chemici en medici. Het is daarom belangrijk als chemisch bioloog met deze wetenschappers te kunnen communiceren. Dit vereist een bacheloropleiding met een sterke focus op de moleculaire en biomedische component. Ik geloof dat de faculteit BMT deze brede opleiding biedt. Een student die succesvol deze bachelor afrondt is in staat met de eerder genoemde wetenschappers te communiceren en heeft een goede basis om zich in een masteropleiding in de chemische biologie te verdiepen en zich zo te versterken in de moleculaire kant van de chemie, natuurkunde en biologie. Dit gezegd hebbende is het echter wel van eminent belang, en dat overigens niet alleen voor diegenen die zich specialiseren in de chemische biologie, dat de samenhang en noodzaak van de verschillende vakken in de breed georiënteerde studie van het begin af aan duidelijk zijn voor de studenten.

De complexiteit van de multidisciplinaire vakgebieden leidt ertoe dat het voor een student moeilijk is de samenhang tussen de verschillende vakken en de relevantie daarvan te zien. Het is van belang dat de student dit in een vroegtijdig stadium van de studie duidelijk wordt, omdat daarmee de nieuwsgierigheid gestimuleerd wordt. De verdere ontwikkeling en integratie van ons vakgebied is afhankelijk van studenten die deze connecties kunnen maken vanuit hun eigen interesses en nieuwsgierigheid.

Het is echter noodzakelijk de samenhang tussen de verschillende vakgebieden al vroeg in het middelbaar onderwijs duidelijk te maken. De potentie die een vak als scheikunde biedt voor de biomedische wetenschappen, en daarmee voor onze vooruitgang en gezondheid, is leerlingen normaal gesproken niet duidelijk op het moment dat ze de keuze maken voor hun verdere loopbaan. Deze keuze wordt niet gemaakt in de laatste klas van het vwo, maar in eerste, tweede of derde klas van de middelbare school. Het overbrengen van de mogelijkheden die natuurwetenschappelijke vakken bieden voor de toekomst, de geïntegreerde visie van de natuurwetenschappen als drijvende kracht achter welvaart en ontwikkeling en de passie die je voor deze vakken kunt voelen, kunnen mijns inziens bij uitstek diegenen die daar dagelijks in de voorste linies van de wetenschap mee omgaan. Wij, als universitaire hoogleraren en docenten, moeten ons hiervoor persoonlijk en

intensief inzetten. Dit is niet alleen onze plicht, maar het is ook noodzakelijk. We moeten ervoor zorgen dat er meer natuurwetenschappelijk opgeleide mensen afstuderen en dat deze mensen een breed scala aan posities in het bedrijfsleven en de overheid innemen. Alleen dan is er een gezonde basis voor Nederland als wetenschappelijke topomgeving, zowel universitair als industrieel. De potentie voor onze wetenschappelijke toekomst ligt in Nederland, het is aan ons om die eruit te halen.

Als laatste nog een onderwerp dat wij als universiteit niet mogen vergeten, namelijk onze verantwoordelijkheid tot, zoals de Duitsers het noemen, Bildung. Bildung is naar mijn smaak lastig in het Nederlands te vertalen. Het woord vorming komt misschien nog het beste in de buurt. In de Wet op het Hoger Onderwijs en Wetenschappelijk Onderzoek staat het volgende in artikel 1.3.4: “De universiteiten... ..schenken mede aandacht aan de persoonlijke ontplooiing en aan de bevordering van maatschappelijk verantwoordelijkheidsbesef. Zij richten zich... ..mede op de bevordering van de uitdrukkingsvaardigheid in het Nederlands.” Wilhelm von Humboldt, de grondlegger van ons huidige schoolsysteem en van de universiteit als plaats van eenheid van onderzoek en onderwijs, was ervan overtuigd dat een mens zich alleen door Bildung ontwikkelt. Nieuwsgierigheid is het begin van Bildung. Dit betekent dat wij ons moeten laten leiden in wat wij doen door onze nieuwsgierigheid. Dit is de beste manier om jonge mensen, studenten en promovendi, op te leiden. Pas als iemand door nieuwsgierigheid gedreven begrijpt wat er gebeurt en waarom iets gebeurt, is deze persoon ook in staat fundamenteel nieuwe technologieën te ontwikkelen. Hierbij zij opgemerkt dat het Duitse Ausbildung de tegenhanger is van Bildung. Ausbildung is iets dat anderen jou doen en heeft als doel iets te kunnen terwijl Bildung iets is dat je alleen zelf kan doen en dat als doel heeft iets te worden.

Nog twee opmerkingen over Bildung. Bildung en nieuwsgierigheid betekenen niet dat het niet noodzakelijk is feiten te leren en boeken door te werken, het betekent vooral dat de nieuwsgierigheid gevoed moet blijven worden door en tijdens het overbrengen van de feitelijke kennis. Bildung vraagt namelijk wel dat iemand je stuurt en inspireert. Een tweede fenomeen waar wij kritisch mee om moeten gaan, zijn de projecten waarmee we jonge mensen opleiden tot zelfstandig onderzoeker. De nieuwsgierigheidscomponent dreigt door bepaalde financieringsvormen voor ons onderzoek aan waarde te verliezen. Het is onze taak er alles aan te doen studenten op te leiden vanuit het principe van nieuwsgierigheid. Bildung is het bestaansrecht van universiteiten.

Slotwoord

Het mooie van het werken in de wetenschap is het contact met andere gedreven wetenschappers. Het zijn deze relaties met enthousiaste studenten en onderzoekers die ons werk zoveel persoonlijke voldoening geven, die ons vormen en ons er steeds toe aanzetten betere wetenschappers te worden. Ik heb het grote voorrecht te mogen werken met veel enthousiaste studenten, medewerkers, collega's en mentoren. Ik hoop dat het voor al deze mensen duidelijk is dat ik met volle teugen geniet van de contacten die wij hebben en dat het dankzij hen is dat ik hier vandaag sta en dat ik eigenlijk hen hier representeer.

Ik dank het College van Bestuur van de TU/e en het bestuur en de enthousiaste collega's van de faculteit BMT. U hebt een relatief jonge persoon benoemd op een gebied dat mijns inziens cruciaal is voor de opbouw en versterking van de biomedische wetenschappen. Ik zal het uiterste geven om hieraan te werken in zowel onderwijs als onderzoek, om daarmee de biomedische technologie in Eindhoven nog sterker op de kaart te zetten en studenten op te leiden tot zelfstandige biomedische wetenschappers en technologen.

Ich bedanke mich auch bei den Kollegen des Max Planck Instituts für molekulare Physiologie und dem Fachbereich Chemie der Technischen Universität Dortmund und der Alexander von Humboldt Stiftung, die es mir erlaubt haben, meine Forschung und Lehre in Deutschland unter hervorragenden Bedingungen und in einem außergewöhnlichen Umfeld anzufangen.

Gedurende de afgelopen jaren heb ik alleen of samen met de mensen in mijn groep in verschillende laboratoria gewerkt. Alle medewerkers en (oud-)collega's van het laboratorium voor macromoleculaire en organische chemie (SMO) in Eindhoven, het laboratorium voor medicinal chemistry in Oss bij Organon, the laboratory of chemical biology aan het MPI in Dortmund en het chemical genomics centre in Dortmund ben ik heel dankbaar voor de gastvrijheid en de mooie samenwerkingen die we gehad hebben en die er nog komen. De huidige collega's in de laboratoria voor chemische biologie en molecular sciences and technology wil ik bedanken voor de fantastische opname van de groep en de inspirerende samenwerking.

Er zijn maar weinig dingen zo mooi als wanneer een jonge onderzoeker besluit samen met jou onderzoek te willen doen.

Dear Marion Müller, Sabine Möcklinghoff, Dana Uhlenheuer, Katja Petkau, Sascha Fuchs, and Dung Dang, you all come from different scientific and cultural backgrounds and are working on a large variety of topics. I am proud that you wanted to work together with me on your PhD thesis and that you had the courage to start in a young group. I want to thank you for this and hope that you and I will have an exciting scientific future ahead of us.

Dear Li Zhang, Belen Vaz, Esther Vaz, Maarten Broeren, Maelle Carraz, Marta Dominguez, Dorothee Wasserberg, Hoang Nguyen, Trang Phan, Jacqui Young, Ganga-Ramu Vasanthakumar, and Hülya Göksel, you have been or are a post-doc in our group and have, each in your own way, been of enormous importance for setting up the different research lines that we are currently pursuing. I thank you for that. I hope that your time in our group has given you the possibility to broaden your horizon and see the importance and possibilities of combining chemistry with biology.

Een jonge onderzoeker mag zich rijk prijzen als zijn pad kruist met een leermeester die hem motiveert en bekritiseert, stuurt en laat gaan, hem ondersteunt en zich terugtrekt. Ik ben zeer dankbaar zelfs twee leermeesters van uitzonderlijk persoonlijk statuut en wetenschappelijke passie te mogen hebben.

Hooggeleerde professor Meijer, beste Bert, jij hebt mij gevormd vanaf het moment dat ik student was. Zowel wetenschappelijk als ook persoonlijk is het een eer om met jou samen te mogen werken en van je te leren. Moleculair denken heb ik van jou geleerd en is voor mij de basis geweest voor alle volgende wetenschappelijke stappen. Ik hoop nog veel van je te leren.

Professor Waldmann, lieber Herbert, du hast mich in zwei unterschiedlichen Entwicklungsstufen meiner Karriere begleitet. Dies waren sehr intensive, lehrreiche Zeiten sowohl wissenschaftlich als auch persönlich und dafür bin ich dir sehr dankbar. Deine Vision für die Chemische Biologie ist meine Inspiration. Ich hoffe, noch viel von dir zu lernen.

Voor het laatste deel van mijn dit slotwoord wil ik kort teruggrijpen op mijn proefschrift dat ik destijds begon met een paar regels uit de Bijbel uit het boek Prediker.²² Wat veel mensen niet weten is dat Prediker, in tegenstelling tot wat van de meeste andere boeken in de Bijbel gesteld wordt, niet de bringer van het woord Gods is. Prediker is een filosoof, een mens die probeert de wetmatigheden in het

leven op te sporen en daarvan te leren. Hij komt tot de conclusie dat hetgeen er geweest is, hetzelfde er zal zijn en dat in veel wijsheid veel verdriet is. Prediker beschrijft het mensenleven zoals het is, en dat kan soms tamelijk duister zijn. Echter, hij concludeert ook dat de mens voldoening kan vinden in werk, intellect en liefde, zodat zijn bestaan niet volledig zinloos is. Als belangrijkste concludeert hij dat er niets beters is voor de mens dan goed te doen in zijn leven.

Ik heb veel goeds mogen ontvangen in mijn leven en dat is de basis geweest waarop ik heb kunnen bouwen en waarom ik hier vandaag kan staan. Lieve vader en moeder, vanuit jullie liefde stimuleren jullie Dinand, Niek, Ruchama en mij altijd een stap extra te doen en hebben jullie ons geestelijk gevormd. Ik hoop dat ik jullie evenveel terug kan geven.

Lieve Arnau, Antonia en Laia, er is niets mooiers dan thuis te komen en met zoveel liefde en enthousiasme door jullie te worden ontvangen. Net als vandaag gaan jullie altijd met groot enthousiasme mee naar 'het werk van papa', al is dat om op het grote bord te tekenen en niet om naar een lang verhaal te luisteren. Lieve Alicia, we zijn al een hele tijd samen en het wordt nog steeds mooier. En pocas palabras, tú lo eres todo.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. D. Kadereit, J. Kuhlmann, H. Waldmann, *ChemBioChem* **2000**, *1*, 144-169.
2. Z. Keskin, A. Gursoy, B. Ma, R. Nussinov, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1225-1244.
3. *Protein-Protein Interactions as New Drug Targets*, Handbook of Experimental Pharmacology, *186*, (Eds.: E. Klussmann, J. Scott), Springer Verlag, Berlin, **2008**.
4. D.M. Spencer, T.J. Wandless, S.L. Schreiber, G.R. Crabtree, *Science* **1993**, *262*, 1019-1024.
5. M.J. Tsai, B.W. O'Malley, *Ann. Rev. Biochem.* **1994**, *63*, 451-486; b) H. Gronemeyer, J.-A. Gustafsson, V. Laudet, *Nat. Rev. Drug Disc.* **2004**, *3*, 950-964.
6. a) A. Howell, D. DeFriend, J. Robertson, R. Blamey, P. Walton, *Lancet* **1995**, *345*, 29-30; b) R. Clarke, F. Leonessa, J.N. Welch, T.C. Skaar, *Pharmacol. Rev.* **2001**, *53*, 25-71.
7. C.T. Walsh, *Posttranslational Modification of Proteins*, Roberts and Company Publishers, Colorado, **2006**.
8. V. Muralidharan, T.W. Muir, *Nature Methods* **2006**, *3*, 429-438.
9. L. Varricchio, A. Migliaccio, G. Castoria, H. Yamaguchi, A. de Falco, M. Di Domenico, P. Giovannelli, W. Farrar, E. Appella, F. Auricchio, *Mol. Cancer Res.* **2007**, *5*, 1213-1221.
10. D.M. Heery, E. Kalkhoven, S. Hoare, M.G. Parker, *Nature*, **1997**, *387*, 733-736.
11. M.R. Arkin, J.A. Wells, *Nature Rev. Drug Disc.* **2004**, *3*, 301-317.
12. J.-M. Lehn, *Science* **1985**, *227*, 849-856.
13. a) A.P. Davis, R.S. Wareham, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3160-3179; b) J.T. Davis, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 684-716; c) J.D. Badjic, A. Nelson, S.J. Cantrill, W.B. Turnbull, J.F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 723-732.
14. C.J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036.
15. J.M. Lehn, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 4763-4768.
16. a) J.J.D. de Jong, L.N. Lucas, R.M. Kellogg, J.H. van Esch, B.L. Feringa, *Science* **2004**, *304*, 278-281; b) A.P.H.J. Schenning, E.W. Meijer, *Chem. Commun.* **2005**, 3245-3258; c) *Supramolecular Polymers*, 2nd ed. (Ed.: A. Ciferri), CRC, Boca Raton, FL, **2005**.
17. G.V. Oshovsky, D.N. Reinhoudt, W. Verboom, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2418-2445.
18. a) G.C.L. Wong, J.X. Tang, A. Lin, Y. Li, P.A. Janmey, C.R. Safinya, *Science*, **2000**, *288*, 2035-2039; b) G.A. Silva, C. Czeisler, K.L. Niece, E. Beniash, D.A. Harrington, J.A. Kessler, S.I. Stupp, *Science* **2004**, *303*, 1352-1355.
19. M. Mammen, S.-K. Choi, G.M. Whitesides, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2908-2953
20. P.I. Kitov, J.M. Sadowska, G. Mulvey, G.D. Arnstrong, H. Ling, N.S. Pannu, R.J. Read, D.R. Bundle, *Nature* **2000**, *403*, 669-672.
21. S.-K. Choi, *Synthetic Multivalent Molecules*, Wiley-VCH: New York, **2004**.
22. L. Brunsveld, *Supramolecular Chirality*, Universiteitsdrukkerij TU/e, Eindhoven, **2001**.

Curriculum Vitae

Prof.dr.ir. Lucas Brunsveld is per 1 juli 2008 benoemd tot voltijds hoogleraar in de Chemische Biologie aan de faculteit Biomedische Technologie van de Technische Universiteit Eindhoven (TU/e).

Luc Brunsveld (1975) studeerde scheikundige technologie en promoveerde cum laude in de supramoleculaire chemie aan de TU/e op een studie naar moleculaire assemblage in water onder supervisie van prof.dr. Bert Meijer. Na zijn promotie in 2001 werkte hij als Humboldt fellow aan het Max Planck Instituut (MPI) voor moleculaire fysiologie in Dortmund aan de eiwit semi-synthese en biologische evaluatie van Ras GTPasen, samen met prof.dr. Herbert Waldmann. Vervolgens was hij groepsleider in de medicinale chemie bij Organon en deed onderzoek aan kernreceptoren.

In 2005 ontving hij een Sofja Kovalevskaja Award van de Alexander von Humboldt Stichting en startte daarmee aan het MPI in Dortmund onderzoek op aan supramoleculaire chemie in de cel. In Dortmund werd hij vervolgens ook groepsleider aan het Chemical Genomics Centre van de Max Planck Society, en richtte zich op de chemische biologie van kernreceptoren. Gelijktijdig met zijn overstap naar de TU/e ontving hij in 2008 een ERC starting grant.

Colofon

Productie

Communicatie Expertise
Centrum TU/e
Communicatiebureau
Corine Legdeur

Fotografie cover

Rob Stork, Eindhoven

Ontwerp

Grefo Prepress,
Sint-Oedenrode

Druk

Drukkerij van
Santvoort, Eindhoven

ISBN 978-90-386-1752-7
NUR 954

Digitale versie:
www.tue.nl/bib/

Bezoekadres

Den Dolech 2
5612 AZ Eindhoven

Postadres

Postbus 513
5600 MB Eindhoven

Tel. (040) 247 91 11
www.tue.nl



Technische Universiteit
Eindhoven
University of Technology