

Plantarchitectuur: Een kwestie van netwerken

Inaugurale rede

Door Dr. Gerco Angenent

Rede uitgesproken bij de benoeming tot bijzonder hoogleraar met de leeropdracht
Ontwikkelingsbiologie van planten met speciale aandacht voor de functionele genomica
aan de faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica van de Katholieke
Universiteit Nijmegen op vrijdag 9 mei 2003

Mijnheer de Rector Magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders,

Mijn vakgebied richt zich op het ontrafelen van de mechanismen die ten grondslag liggen aan groei en de ontstaan van vormen, m.a.w. de ontwikkeling van een organisme. Hierbij richt ik mij nu op de plant, maar even zo goed had ik zo'n 12 jaar geleden de keus kunnen laten vallen op een ander organisme. Wat me vooral in de ontwikkelingsbiologie inspireert is de dynamiek, de ongekeerde diversiteit van vormen, maar ook de uniforme processen die we telkens weer terug zien. Ontwikkelingsbiologie is bijzonder complex, omdat daarin het niet alleen gaat om de processen die zich in een cel afspelen, maar om het samenspel en de communicatie tussen cellen die uiteindelijk het organisme vormen. De genen, waarin de erfelijke eigenschappen opgeslagen liggen, spelen daarbij een rol, maar vertegenwoordigen slechts een beperkt deel van het immens grote netwerk aan moleculen die voor de ontwikkeling zorg dragen. Van dit ondenkbaar ingewikkelde netwerk weten we bijna nog niets, toch wil ik de gelegenheid nemen een indruk te geven van een aantal factoren die in dit netwerk een rol spelen en uiteindelijk bijdragen aan het ontstaan van vormen van een plant. Ik wil dit doen aan de hand van de bloem, een zeer dankbaar studie-object voor de ontwikkelingsbiologie.

De bloeiende plant

De bloem is een boeiend en bloeiend object om te bestuderen. Enerzijds is er een enorme diversiteit, op dit moment zijn meer dan 270.000 bloeiende plantensoorten bekend met een enorme diversiteit aan vorm, grootte, kleur en samenstelling, en anderzijds kunnen we bij veel bloemen een standaardpatroon ontdekken. Bloeiende planten, en dan praat ik over de bedektzadigen, ontstonden zo'n 130 miljoen jaar geleden. Deze bleken zich zo goed te kunnen ontwikkelen gedurende de daarop volgende periode dat ze snel de succesvolste groep planten zijn geworden en voorkomen in bijna alle ecosystemen. Dit succes is mede bepaald door de manier van voortplanten en de variaties daarop, waardoor deze planten minder afhankelijk werden van externe factoren.

De magnolia, een soort die we nu nog kennen en die gerekend kan worden tot de oerplanten met bloemen, bevat al de basisstructuren van een bloem: een bedekking van bloemblaadjes, die de reproductieorganen, de meeldraden en de stamper omvatten en beschermen. De meeldraden zijn de mannelijke voortplantingsorganen en bevatten de pollenkorrels. In de stamper bevinden zich de vrouwelijke geslachtcellen, die uitgroeien tot zaden na bevruchting. Deze architectuur werd gedurende de evolutie veelvuldig gekopieerd met slechts variaties in aantallen van de organen, vorm en kleur. Blijkbaar een zeer succesvolle formule om voortbestaan van de soort te garanderen.

Bloemen zijn niet meer weg te denken uit onze samenleving, ook al staan we daar waarschijnlijk maar zelden bij stil. Vanzelfsprekend hebben ze een esthetische waarde, maar nog belangrijker zijn ze voor de plantenveredeling en voedselproductie. Tenslotte worden de zaden en vruchten, waar ons voedsel voornamelijk uit bestaat, gevormd vanuit de bloem, nadat een succesvolle bevruchting heeft plaats gevonden. Daarom kan het bestuderen van de ontwikkeling van de bloem en haar reproductieorganen nieuwe inzichten verschaffen in deze processen met directe economische en maatschappelijke consequenties.

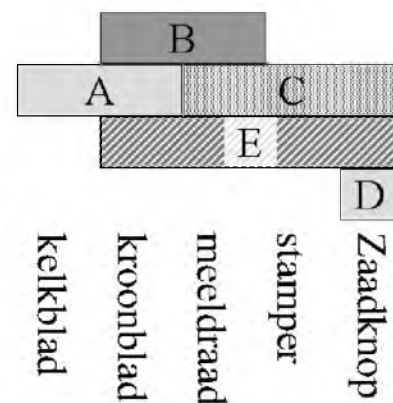
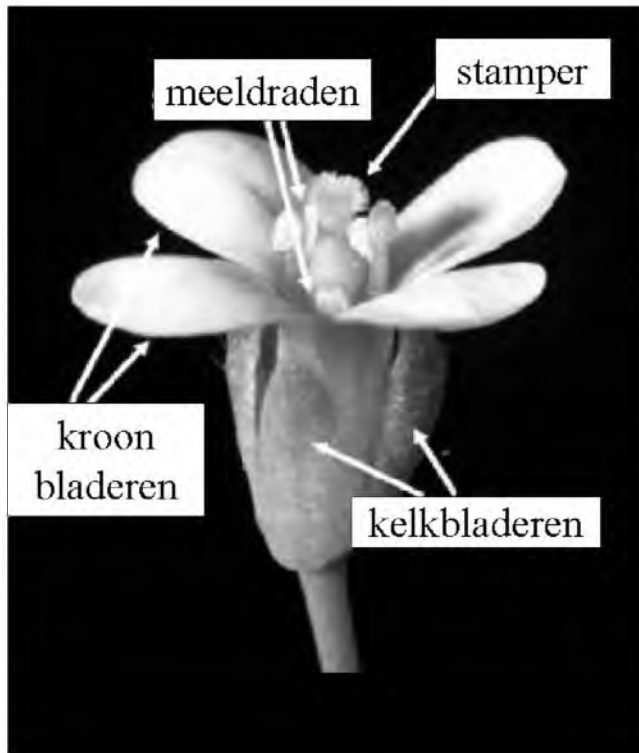
De basis van vorm

Elk hoger organisme ontstaat uit één enkele cel, de bevruchte eicel, waaruit het meercellige organisme ontstaat door een aantal basale cellulaire processen. Dit zijn celdeling, celgroei en de differentiatie, dus welk type cel gevormd wordt. Samen met de groeirichting en de timing wanneer deze processen plaatsvinden, bepalen deze processen de ontwikkeling en vorm van een

organisme. Dit zijn zeer complexe processen omdat ze precies op elkaar afgestemd moeten worden.

Deze basisprincipes gelden voor het hele organisme en dus ook voor de bloem. De bloem ontstaat uit een klein groepje cellen, die delen, groeien en vervolgens uitgroeien tot gedifferentieerde bloemonderdelen. Zo'n groepje cellen wordt een 'meristeem' genoemd. De cellen in een meristeem moeten een keuze maken of ze zich ontwikkelen tot bijvoorbeeld een kelkblad of een stamper. Vooral de keuze van deze cellen om een bepaalde identiteit aan te nemen en dus de verschillende bloemonderdelen te vormen, is het onderwerp waaraan mijn groep de afgelopen jaren intensief onderzoek heeft verricht. Deze ontwikkeling is erfelijk vastgelegd in de genen, die de dragers van het erfelijk materiaal zijn. De genen die verantwoordelijk zijn voor de bepaling van de identiteit worden homeotische genen genoemd. Dit naar het Griekse woord *homeosis*, wat 'plaats' betekent. Indien deze genen uitgeschakeld zijn, zal de identiteit van organen veranderen en dus zullen organen ontstaan op plaatsen waar ze normaal niet voorkomen. De eerste beschrijvingen van abnormale bloemen waarin meeldraden vervangen zijn door kroonbladeren gaat terug naar de Griekse en Romeinse oudheid, en ook de Chinezen beschreven dergelijke mutanten in hun botanische literatuur zo'n duizend jaar geleden. Linnaeus en Goethe bestudeerden deze homeotische variatie van bloemen meer in detail aan het eind van de 18^e eeuw en concludeerden dat deze abnormale metamorfoses inzichten kunnen verschaffen over hoe de morfogenese normaal verloopt¹. Die les hebben we wel degelijk overgenomen en tegenwoordig maken we dankbaar gebruik van abnormale vormen, die ontstaan door erfelijke afwijkingen. Dergelijke homeotische mutanten zijn ook bekend vanuit de dierlijke onderzoekswereld, vooral de *antennapedia* en *eyeless* zijn bekende fruitvliegmutanten waarbij de poten en ogen op de verkeerde plaats zitten². Soortgelijke bloemmutanten zal ik ook de revue laten passeren en ik zal aangeven wat we hiervan leren over bloemontwikkeling. De factoren die een essentiële rol spelen bij het bepalen van de identiteit behoren tot de transcriptiefactoren. Dit zijn eiwitten die de activiteit van andere genen regelen en dus een soort hoofdschakelaars zijn die het erfelijke circuit aanschakelen. Niet alle genen zijn tegelijkertijd actief, sommige zijn zeer tijdelijk werkzaam of slecht in een specifiek weefsel. De transcriptiefactoren bepalen wanneer, waar en hoe sterk een gen actief is. Dit doen ze door te binden aan het DNA van het gen dat gereguleerd moet worden. We hebben ons vooral gericht op een bepaalde klasse van transcriptiefactoren, die van de MADSbox-familie, waarvan er zeker 100 verschillende zijn. Omdat zeer veel genen aangeschakeld moeten worden, zijn er veel verschillende transcriptiefactoren nodig. Veel van de MADSbox-transcriptiefactoreiwitten bleken een rol te spelen bij de vorming van de bloem. Indien deze MADSbox-eiwitten uitgeschakeld worden, ontstaan afwijkingen die we al heel lang kennen, maar pas zeer recentelijk in verband hebben kunnen brengen met deze hoofdschakelaars. De bekendste voorbeelden zijn bloemkool en broccoli, dit zijn mutanten waarin bepaalde MADSbox-eiwitten niet meer functioneel zijn³. De functies van een aantal van de MADSbox-eiwitten zijn bepaald door de eiwitten uit te schakelen of juist actief te laten worden op plaatsen waar ze normaal niet actief zijn. Begin jaren negentig ontdekten onderzoekers in de Verenigde Staten en in Engeland dat er 3 typen homeotische MADSbox-genen zijn, die toen de ABC-klassen werden genoemd⁴. In mutanten, waarin deze genen uitgeschakeld waren, werden organen op de verkeerde plaats in de bloem gevormd, bijvoorbeeld dat in plaats van de gekleurde kroonbladeren opnieuw een ring van groene kelkbladeren ontstond. Wij hebben de functionele analyse vooral uitgevoerd met genetisch veranderde petuniaplanten. Petunia gebruikten we veelvuldig als modelplant, omdat daarbij de genetische modificatie efficiënt uitgevoerd kan worden, veel mutanten aanwezig zijn en de levenscyclus relatief kort is. Aan de hand van de afwijkingen die optraden in de genetisch veranderde planten konden we nieuwe functies aan enkele van deze MADSbox-eiwitten geven. Zo ontdekte Lucia Colombo in mijn groep dat twee eiwitten in petunia de schakelaars zijn voor de vorming van zaadknoppen, waaruit uiteindelijk de zaden ontstaan. We noemden deze nieuwe klasse van eiwitten de D-klasse-eiwitten als aanvulling op de ABC-klassen⁵. Het uitschakelen

van de D-genen verhindert de vorming van zaden, terwijl nieuwe zaadknoppen ontstonden op vreemde plaatsen nadat we deze genen activeerden op andere plaatsen in de bloem. Deze ABCD-eiwitten zorgen in samenspraak met elkaar voor de vorming van de bloem.



Figuur: De bloem met haar organen. De identiteit van de organen wordt bepaald door de ABCDE homeotische genen.

En het alfabet van de bloem is nog niet klaar, want ook E-eiwitten hebben zich aangediend. Over de functie van deze eiwitten hebben we in 1994 als eerste gepubliceerd⁶, ook al hadden we relatie met de andere letters van het alfabet op dat moment nog niet begrepen. Door het onderzoek van Silvia Ferrario hebben we deze relatie later wel begrepen en ook recentelijk gepubliceerd in *The Plant Cell*⁷. Deze E-eiwitten zijn betrokken bij de vorming van een groot aantal weefsels en kan gezien worden als de belangrijkste hoofdschakelaar in de bloem. Zonder deze E-schakelaars zal een bloem alleen bestaan uit groene kelkblaadjes en wordt de identiteit van de andere organen niet bepaald.

De eiwitparen

De vraag is nu of we doorgaan met het alfabet van de bloem. Ik denk dat we er wel zijn. Nieuwe eiwitten zullen gevonden worden, maar die zullen waarschijnlijk onder leiding staan van de ABCDE-eiwitten. De truc zit hem nu in de combinatie van de eiwitten. De transcriptiefactoren vormen paren en binden als koppels aan het gen. Hierdoor zijn nog meer mogelijkheden mogelijk dan bij de afzonderlijke eiwitmoleculen, tenslotte kunnen er vele combinaties gevormd worden. bijv C- en D- en D- en E-eiwitten samen. Al deze combinaties hebben we in kaart gebracht. Dat is vooral het werk geweest van Richard Immink gedurende zijn promotie-onderzoek. We maken het nog wat complexer, namelijk deze paren kunnen onderling ook weer een interactie vormen, waardoor kwartetten ontstaan. De samenstelling van de paren en kwartetten kunnen in de verschillende weefsels van een plant verschillen, waardoor een netwerk

ontstaat van eiwitcomplexen die specifiek zijn voor een bepaald weefsel. Het onderzoek van de toekomst zal zich steeds meer gaan richten op deze hogere orde complexiteit en de dynamiek hierin. Hier zal ik straks nog op terugkomen.

Ik heb tot nu toe vooral gehad over de vorming van de bloem, maar deze MADSbox-eiwitten zitten in de gehele plant en hebben daar onmisbare functies. Zo hebben we een jaar of 5 geleden een MADSbox-eiwit gevonden dat noodzakelijk is voor de inductie van de bloei⁸. Het uitschakelen van dit gen in petunia resulteerde in niet bloeiende planten, en deze bleven doorgroeien tot ongekeerde hoogtes in de kas. We hebben geen aanvraag gedaan voor een plaatsje in het *Guinness Book of World Records*, maar ik denk dat we wel een kans zouden maken. De energie die normaal besteed wordt voor de vorming van de bloemen werd nu geïnvesteerd in nieuwe scheuten en bladeren. Wat hebben we nu aan een sierplant als petunia die niet bloeit? Op zich niets, maar op deze manier dient petunia als model voor economisch interessantere gewassen, bijvoorbeeld groentes en grassen die we liever niet in bloei willen hebben. Ook zouden we met dergelijke genen de bloei kunnen controleren, dus aan- en uitschakelen wanneer we willen.

Modelplanten, zoals petunia, maar nog veel prominenter het plantje *Arabidopsis*, of zandraket in het Nederlands, domineren het wereldwijde plantkundig onderzoek. *Arabidopsis* is een onkruidje met een korte generatietijd, neemt weinig plaats in, alle genen ervan zijn bekend⁹ en overal in de wereld zijn grote collecties met mutanten beschikbaar. De zandraket is kortom een ideaal modelsysteem om basisprocessen te bestuderen. In Europa maar zeker in de VS richt het plantenonderzoek zich vooral op deze modelplant, maar de vraag blijft of alle processen bestudeerd kunnen worden in *Arabidopsis* en of we de gegevens verkregen met dit model wel klakkeloos kunnen vertalen in toepassingen bij gewassen. Dat zal een belangrijke uitdaging zijn voor de toekomst en het succes ervan zal in belangrijke mate bepalen of nog meer onderzoeksgeld in *Arabidopsis* gestoken moet worden.

Van model naar gewas

Uiteraard geeft *Arabidopsis* niet alle antwoorden op onze vragen. We kunnen bijvoorbeeld niets leren over knolvorming zoals bij aardappel of over de bloemkleur van kroonbladeren. Ook zal de vorming van een tomatenvrucht niet direct te vergelijken zijn met de vorming van een houtje bij *Arabidopsis*. Toch zijn de meeste ontwikkelingsbiologische processen geconserveerd en volgen ze een vast patroon, of het nu *Arabidopsis*, tomaat of rijst is. Dat wil niet zeggen dat exact dezelfde genen bij een dergelijk proces betrokken zijn of op een identieke wijze gereguleerd worden, want tenslotte hebben deze planten ook ruwweg 100 miljoen jaar de tijd gehad om uit elkaar te evolueren en de soort te vormen. Het vergelijken van de genetische informatie van een modelgewas en het doelgewas zal in de toekomst steeds belangrijker worden, omdat men uiteindelijk voor toepassingen de genen in handen wil krijgen van de economisch relevante soorten. Het onderzoek dat zich hiermee bezig houdt, wordt samengevat in de term *comparative genomics*, de vergelijkende genomica. Op de term genomica kom ik later nog terug. Ook geven deze vergelijkingen tussen soorten inzicht in het ontstaan van de verschillende soorten en de diversiteit die we nu kennen. Het vinden van een homologe gen kan op verschillende niveaus plaats vinden: op basis van de DNA-volgorde van de genen, of op basis van de volgorde van de bouwstenen van de eiwitten, de eiwitstructuur of -functie of uiteindelijk het testen van de functie van de genen in het doelgewas. De DNA-volgorde geeft vaak niet het gewenste antwoord, omdat meerdere mogelijke kandidaten van functioneel homologe genen aangewezen kunnen worden. Een stapje verder in de vertaling van het genoom vinden we de eiwitten, waarvan de eigenschappen beter geconserveerd blijken te zijn tussen verschillende soorten???? Dit gegeven hebben we gebruikt om methoden te ontwikkelen om betrouwbaar functionele homologen uit een ander gewas te identificeren. Dit is weer gebaseerd op het feit dat eiwitten met elkaar interacties aangaan en vaak als eiwitcomplexen functioneel zijn. Zo kunnen we uitgaande van interacties tussen *Arabidopsis*-eiwitten en bijvoorbeeld tomaateiwitten nagaan welk eiwit van tomaat een

vergelijkbare functie kan vervullen. Deze methode kan in de toekomst een handig hulpmiddel zijn om de genetische informatie verkregen met een modelplant te vertalen naar gewassen.

Functionele genomica

Tot nu toe heb ik vooral uitgeweid over hoe vormen en structuren van een plant ontstaan, kortom plantontwikkeling. Echter in mijn leeropdracht staat nog een extra toevoeging, namelijk de Ontwikkelingsbiologie van planten *met speciale aandacht voor de functionele genomica*. Wat is nu die functionele genomica? De genomica is het bestuderen van alle genen in een genoom, waarbij het genoom gedefinieerd kan worden door de totale verzameling van erfelijke eigenschappen die opgeslagen liggen in het DNA. Van een tweetal planten, Arabidopsis⁹ en rijst¹⁰, kennen we nu de totale volgorde van de bouwstenen van het genoom. Hierdoor zijn we er achter gekomen dat Arabidopsis ongeveer 26.000 verschillende genen heeft en dus minimaal 26.000 verschillende eiwitten kan opleveren. Echter door allerlei modificaties van de eiwitten is er waarschijnlijk een veelvoud van dit aantal aan verschillende eiwitten aanwezig. De genomica houdt zich bezig met de primaire DNA-volgorde en hoe deze genen gerangschikt liggen op de chromosomen. De *functionele* genomica gaat een stap verder en bestudeert de functie van de genen in een genoom. Hierbij moet men denken aan het grootschalig bepalen van de activiteit van genen, het identificeren van de eiwitten of eiwitcomplexen, dat samenvattend *proteomics* wordt genoemd en de metaboliëten ofwel *metabolomics*. Ook omvat de functionele genomica het produceren en screenen van omvangrijke mutantcollecties. Dit zijn veel termen, maar het komt er kortweg op neer dat je via grootschalige onderzoeksmethoden een globaal beeld krijgt over de moleculen die aanwezig zijn en een rol spelen bij een bepaald biologisch proces. Door de snelle ontwikkelingen vooral op technologisch gebied ontstaan enorme hoeveelheden data, die in toenemende mate nieuwe methoden vereisen om deze data te verwerken. Sceptici van deze grootschalige genoom analyses betwijfelen de relevantie van deze gegevensstroom voor het bestuderen van specifieke biologische processen en zullen zich liever willen concentreren op een beperkt aantal genen of eiwitten. Toch denk ik dat beide aanpakken elkaar versterken. Allereerst is het belangrijk om de omgeving van specifieke genen en eiwitten, die bijvoorbeeld een rol spelen bij de bloemontwikkeling, in kaart te brengen. Het zich alleen richten op enkele specifieke genen heeft het gevaar dat de algemene context uit het oog verloren wordt. Als voorbeeld kan ik geven dat het bestuderen van een klein deel van de infrastructuur van een stad niet voldoende informatie geeft over welke stad het betreft en waar de verschillende wegen naar toe leiden. Daarvoor moet een globaler plaatje gemaakt worden. Verder geeft de functionele genomica een handvat om een gefundeerde keuze te maken welke moleculen de wetenschapper zou moeten bestuderen om tot de kern van een bepaald proces te komen. Onze kennis over alle interacties tussen transcriptiefactoren geeft aan welk eiwit als een spin in het web het netwerk controleert. Dat hebben we gezien bij de MADS-box-interacties van petunia, waarbij FBP2, een E-type-eiwit, bij zeer veel processen een rol speelt. Dit geeft aan dat niet alle genen en eiwitten even belangrijk zijn. Sommige zijn zelfs helemaal niet belangrijk omdat er duplicaten van dergelijke genen in het genoom aanwezig zijn. Deze kennis van het genoom en de functie van genen is een belangrijke basis voor het moderne moleculair genetische onderzoek.

Door de beschikbaarheid van de gehele genoomvolgorde is het tegenwoordig een fluitje van een cent om een gen van Arabidopsis of een mutant te verkrijgen, omdat dit on-line besteld kan worden en binnen een week in het laboratorium beschikbaar is. Dat was nog niet lang geleden een onderzoeksonderwerp voor een AIO voor 4 jaar. Deze technologische vernieuwingen op het gebied van grootschalig onderzoek zullen voortgang moeten blijven vinden evenals het opbouwen van publiekelijk toegankelijke collecties om grensverleggend onderzoek te blijven doen en de huidige bottlenecks in het onderzoek op te lossen.

Daarentegen zal de analyse van mutanten, vooral wat betreft de morfologie en ontwikkeling, handwerk of misschien beter oog-werk blijven. Het observeren van veranderingen zijn vaak zo subtiel en afhankelijk van allerlei condities dat alleen de expert er oog voor heeft en de juiste

conclusies kan trekken uit de onderzoeksresultaten. Dit geldt voor het macroscopisch observeren, ook al zou dit gedeeltelijk geautomatiseerd kunnen worden, zoals dat ook bij enkele biotechbedrijven gebeurt, maar zeker geldt het voor het microscopische werk. Nieuwe technologieën worden ontwikkeld om op microscopisch niveau macromoleculen in plantencellen te detecteren en te volgen. Ook de interacties tussen macromoleculen, zoals eiwitten kunnen tegenwoordig zichtbaar gemaakt worden. Van deze nieuwe technologieën, waarvan de onderzoeksgroep van Prof. Ton Visser aan de Universiteit van Wageningen tot de pioniers behoort, hebben we dankbaar gebruik gemaakt. Zo hebben we de interacties tussen transcriptiefactoreiwitten kunnen aantonen in levende cellen en het transport van de paren kunnen volgen¹¹. Dit is een zeer fraai voorbeeld hoe verschillende disciplines kunnen samen werken en moleculair biologen en fysici tot een prachtig resultaat kunnen komen. Grensverleggend onderzoek zal in de toekomst meer dan ooit afhankelijk zijn van interacties van disciplines en wetenschappers met complementaire expertises.

Systeembio

Het zal een uitdaging zijn om de grote hoeveelheid data uit de functionele genomica te integreren met de bioinformatica, fysica en andere disciplines om tot modellen te komen hoe cellen en uiteindelijk organismen functioneren. Dit ambitieuze streven wordt samengevat in de systeembio, waarin de netwerken van moleculen en de dynamiek daarvan bestudeerd wordt en in interactieve modellen wordt samengevat. Ons onderzoek aan het netwerk van transcriptiefactoren en de interacties met de genen die gereguleerd worden is een mooi onderdeel van de systeembio van de cel. Met de gegevens uit de systeembio kan de zogenaamde virtuele cel geconstrueerd worden, die uitgebouwd kan worden tot een virtuele plant. Zover zijn we nog lang niet, maar het is belangrijk om ons daarop te richten, omdat ons menselijke brein niet voldoende is om deze informatie op te slaan en de huidige databases geen biologische netwerken vormen. Zo zullen we ook een systeem moeten hebben om alle mutanten op te slaan en straks te gebruiken voor de virtuele plant. Tot nu toe zijn al zo'n 900 Arabidopsis mutanten beschreven¹² en dat zal exponentieel toenemen vooral door het Arabidopsis 2010 project in de VS dat als doel heeft om mutanten van alle 26.000 genen van Arabidopsis te genereren. Deze mutanten zullen we digitaal moeten kunnen opslaan en met een muisklik kunnen bestuderen, bij voorkeur zouden we de ontwikkeling ervan in de tijd willen simuleren en in silico muteren. Misschien een leuk onderwerp voor een nieuw ambitieus project, het Arabidopsis 2020 project.

Netwerken

Nu maar weer terug naar 2003. Niet alleen netwerken van moleculen spelen een belangrijke rol bij hedendaags onderzoek, zoals we net hebben gezien, ook netwerken van onderzoekers spelen een steeds prominentere rol. Het tijdperk dat de onderzoeker geïsoleerd in het laboratorium de nieuwe ontdekkingen deed, ligt al heel lang achter ons. Tegenwoordig worden onderzoekers en onderzoeksprojecten gebundeld tot grote programma's, die vaak een heel vakgebied bestrijken of juist multidisciplinair van aard zijn om een bepaald probleem van meerdere kanten te belichten. Voorbeelden zijn de EU onderzoeksprogramma's, die nu in het Zesde Kaderprogramma, dat net gestart is, zich richt op megaprojecten. Mijn onderzoeksgroep is altijd zeer actief geweest in EU-projecten en ik zie het ook als een noodzaak om dit te continueren in het zesde kaderprogramma om als onderzoeksgroep internationaal mee te kunnen blijven draaien. In het Vijfde Kaderprogramma zijn we al betrokken bij een megaproject met 28 partners uit een groot aantal Europese landen. In dit programma bestuderen we de functie van bijna alle transcriptiefactoren (1000 genen) van Arabidopsis. Het moge duidelijk zijn dat een dergelijk ambitieus project alleen in een groot consortium uitgevoerd kan worden.

Ook nationaal zie je schaalvergroting optreden. Denk daarbij aan de Genomics initiatieven, waarvan het Centrum for Biosystems Genomics (CBSG) en het Nederlands Proteomics Centrum (NPC) er twee van zijn. Binnen het CBSG wordt multidisciplinair onderzoek verricht naar resistentie en kwaliteit van de twee belangrijke gewassen tomaat en aardappel. Het NPC is nog in de voorstelfase en richt zich op technologie ontwikkeling op het vlak van de proteomica bij een groot scala aan organismen waaronder de mens en planten. Hierbij is het interessant dat plantenwetenschappers samenwerken met onderzoekers uit de medische en dierlijke wereld. Wat voor een doel hebben deze netwerken en grote programma's? Enerzijds is het voor de subsidieverstrekker een stuk makkelijker omdat de coördinatie meer ligt bij het programma. Dit zal zeker voor de EU een drijfveer zijn geweest. Anderzijds, breng je expertises bij elkaar en stimuleer je communicatie en kennisoverdracht. Dat is een mooie uitdaging, maar er zijn ook kritische kanttekeningen te maken. Zo worden de projecten en de betrokken onderzoeksgroepen minder beoordeeld op de wetenschappelijke kwaliteit, maar meer of het onderwerp past in de gehele doelstelling van het programma. Hierdoor kan de output van zo'n programma wel eens tegenvallen in vergelijking tot de totale output van losse projecten die op basis van innovativiteit en wetenschappelijke kwaliteit zijn gekozen. Verder is met de organisatie van dergelijke programma's heel veel tijd gemoed, vaak vergen ze een voorbereiding van minimaal een jaar. Dit vertraagt het onderzoek en leidt de onderzoekers af van hun eigenlijke taak: onderzoek uitvoeren.

Niet alleen wordt getracht om onderzoek te bundelen in deze grote programma's, er is ook duidelijk een tendens naar het samengaan van onderzoeksgroepen in grotere eenheden. Vooral binnen Wageningen Universiteit en Research Centre (WUR) zijn deze activiteiten gaande door de vorming van kenniseenheden, waarin zowel de universiteit, de onderzoeksinstituten en het praktijkonderzoek deelnemen. Dit soort grote eenheden vergen veel inzet voor communicatie en vergroten de afstand tussen managers en uitvoerend personeel. Daardoor zal ook hierbij een intern netwerk essentieel zijn al is te hopen dat de organisatie van het netwerk het onderzoek niet overschaduwet.

Onderwijs en strategisch onderzoek

Als medewerker van een WUR onderzoeksinstituut heb ik me weinig bezig gehouden met onderwijs, al heb ik altijd veel aandacht besteed aan de ontwikkeling en training van medewerkers, vooral op wetenschappelijk vlak. Wetenschappelijke ontwikkeling houdt ook niet op na het behalen van de bul aan een universiteit. Ook niet nadat de doctorstitel op zak is. Die ontwikkeling gaat gedurende een gehele wetenschappelijke carrière door. Dit wordt zwaar onderschat door het Nederlandse universitaire stelsel, waarin 'onderwijs' ophoudt nadat de AIO-opleiding is afgerond. Dit systeem wordt in stand gehouden door de AIO-vergoeding, die de universiteit ontvangt nadat een nieuwe doctor wordt afgeleverd. Het probleem dat hierdoor ontstaat, is dat de meeste onderzoeksposities opgevuld worden door de financieel aantrekkelijke AIO's, waardoor er een overschot komt aan goede post docs, die tussen wal en schip vallen. Dit is ook niet goed voor het evenwicht in een onderzoeksgroep, die nu vaak bestaat uit een groot aantal AIO's. De praktische kneepjes van het vak moeten ze dan leren van elkaar en niet van de ervaren post docs. Ik zou willen pleiten dat daarin weer een balans ontstaat, waarbij het essentieel is dat de universiteiten en ministeries het verder ontwikkelen van de carrière van jonge post-docs ook als een onderwijstaak zien. Weliswaar zijn er de Veni-Vidi-Vici beurzen, maar die zijn voor weinigen weggelegd. De EU ziet dit anders en heeft specifieke 'trainingprogramma's', die gericht zijn op het verder ontwikkelen van de jonge post doc. Iets dergelijks zou niet misstaan in het Nederlandse onderwijsstelsel.

Wat kan een groot onderzoeksinstituut als Plant Research International (PRI) bieden op het gebied van onderwijs? Het onderzoek binnen PRI is zeer gevarieerd van aard, van fundamenteel tot strikt toegepast. Over het algemeen heeft het een strategisch karakter met mogelijke toepassingen op middellange termijn en gedeeltelijk gestuurd vanuit de behoefte vanuit de markt.

Juist dit klimaat is zeer geschikt voor de student om zijn/haar praktische stage periode te lopen. Opvallend is dat slechts weinig studenten de weg naar PRI hebben gevonden. Ik hoop door mijn positie in Nijmegen wat meer reclame te kunnen maken voor PRI en de vele mogelijkheden die het kan bieden.

Dankwoord:

Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren, voordat ik mijn betoog afsluit, wil ik mijn dank betuigen aan de Faculteit NWI voor de instelling van een bijzondere leerstoel plantenontwikkeling en de mogelijkheid voor mij om deze positie in te vullen. Daarbij wil ik met name mijn nieuwe collega's Titti Mariani en Tom Gerats noemen, die een belangrijke rol hebben gespeeld in deze benoeming en ik zie er ook zeer naar uit om samen met hen het moleculair-genetische plantenonderzoek aan de Universiteit verder gestalte te geven. De leden van het bestuur van de Stichting Nijmeegs Universiteitsfonds wil ik heel in het bijzonder mijn erkentelijkheid betuigen voor mijn benoeming. Met grote voortvarendheid heeft u de instelling van deze leerstoel mogelijk gemaakt. Ik hoop het door u in mij gestelde vertrouwen waar te kunnen maken. Ook mijn thuishaven, Plant Research International, de directie en de huidige Business unit managers, Ruud van den Bulk en Raoul Bino ben ik dank verschuldigd omdat ze mij deze mogelijkheid geven om mijn carrière te verbreden. Daarbij moet ik niet vergeten de voormalige directie, met name Nic Hogenboom en Arjen van Tunen, die deze positie in de afgelopen jaren gestimuleerd hebben.

Maar het begon allemaal enkele tientallen jaren geleden met een relaxte jeugd, een schooltijd aan het Wagenings lyceum en de biologiëstudie aan de landbouwhogeschool, allemaal gestimuleerd en vol enthousiasme gevolgd door mijn ouders. Daar ben ik ze zeer dankbaar voor.

Ik heb me na mijn studie bezig gehouden met onderzoek aan plantenvirussen en koolhydraten, voordat ik in 1991 begon aan het bestuderen van de ontwikkelingsbiologie. Op het toenmalige CPO en later CPRO kon ik samen met Arjen van Tunen een onderzoeksgroep gestalte geven op het gebied van de bloembioëgie. Mede door de gedrevenheid en enthousiasme van Arjen heb ik de voorliefde voor het ontwikkelingsbiologisch onderzoek verkregen en niet meer verloren. Ook aan de periode met Michiel van Lookeren-Campagne als afdelingshoofd denk ik met veel plezier terug. Hij gaf me veel vrijheid om mijn onderzoeksgroep verder te ontwikkelen, hij uitte zijn waardering en gaf me wetenschappelijke back up.

Ik realiseer me maar al te goed dat succes en voortgang in een carrière sterk afhankelijk is van je omgeving en van de inzet van de medewerkers in je onderzoeksgroep. In de afgelopen 12 jaar bij PRI heb ik het geluk gehad om samen te werken met een groot aantal enthousiaste collega's, zeker te veel om ze hier allemaal op te noemen. Een aantal is al in mijn rede vermeld, omdat ze een betrokken zijn geweest bij belangrijke mijlpalen in het onderzoek, maar ook de collega's die wat minder op de voorgrond staan, zijn onontbeerlijk voor goed onderzoek. Bedankt voor jullie inzet en ik hoop nog lang met jullie te kunnen samenwerken.

Of course I don't want to forget the many foreign colleagues that joined my group. They came from all over the world, although there seems to be a preference for Italy. Thank you all for your input in the past and I hope we can continue the collaboration in the future.

Ik prijs me gelukkig dat mijn ouders, schoonouders en ook de rest van de familie in goede gezondheid aanwezig kunnen zijn.

Tot slot mijn lieve vrouw Ria en onze kinderen Mitch, Floyd en Roxanne. Als ik 's avonds thuis kom voor het eten, dan ben ik meestal nog volledig verzonken in gedachten over mijn dagelijkse besommeringen. Al jullie ervaringen van die dag vertellen jullie dan vol enthousiasme, het liefst alle drie tegelijkertijd. Hierdoor trekken jullie me weer in de gezellige atmosfeer van ons gezin

en geven jullie me de energie voor een volgende dag. Het is daardoor elke keer weer een feest om thuis te komen. Zonder jullie steun had ik hier niet gestaan. Ook ben ik vaker weg dan een gemiddelde vader en zit geregeld thuis achter de PC. Voor Ria betekent dit een extra belasting naast haar eigen werk en activiteiten. Ik ben jullie zeer dankbaar dat ik van jullie die tijd krijg om mijn ambitie te realiseren. Een ambitie om meer te weten te komen over het functioneren en ontstaan van een organisme. Het blijft een hobby, ook al moet je soms net-werken.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Meyerowitz, E.M., Smyth, D.R., Bowman, J.L. (1989). Abnormal flower and pattern formation in floral development. *Development* 106, 209-217.
2. Lawrence, P.A. and Morata, G. (1994). Homeobox genes: their function in *Drosophila* segmentation and pattern formation. *Cell* 78, 181-189.
3. Kempin S.A., Savidge B., Yanofsky M.F. (1995) Molecular basis of the cauliflower phenotype in *Arabidopsis*. *Science*, 267, 522-525.
4. Coen, E.S., Meyerowitz, E.M. (1991). *The war of the whorls*: genetic interactions controlling flower development. *Nature* 353, 31-37
5. Angenent G.C. and Colombo, L. (1996) Molecular control of ovule development. *Trends in Plant Science* 1, 228-232
6. Angenent, G.C. Franken J., Busscher, M., Weiss, D., and van Tunen, A.J. (1994). Co-suppression of the petunia homeotic gene FBP2 affects the identity of the generative meristem. *Plant J.*, 5, 33-44
7. Ferrario, S.I.T, Immink, R.G.H. Shchennikova, A., Busscher-lange, J; Angenent, G.C. (2003). The MADS box gene FBP2 is required for the SEPALLA TA function in petunia. *The Plant Cell*, 15, 914-925.
8. Immink, G.H., Hannapel, D.J., Ferrario, S., Busscher, M., Franken, J., Lookeren Campagne, M.M. and Angenent, G.C. (1999) A petunia MADS box gene involved in the transition from vegetative to reproductive development. *Development*, 126, 5117-5126.
9. The Arabidopsis Genome Initiative (2000). Analysis of the genome sequence of the flowering plant *Arabidopsis thaliana*. *Nature* 408, 796-816.
10. Goff S. et. Al. (2002) A draft sequence of the rice genome. *Science* 296, 92-100
11. Immink, R.G.H., Gadella, T. W.J., Ferrario, S., Busscher, M., Angenent, G.C. (2002). Analysis of MADS box protein-protein interactions in living plant cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 2416-2421.
12. Mainke, D.W., Meinke, L.K., Showalter, T.C., Schissel, A.M., Mueller L.A., and Tzafrir, I. (2003) *Plant Phys.* 131, 409-418.