

Leendert Bosch

13 november 1924 – 20 januari 2017



Met de dood van Leendert Bosch verliest de Koninklijk Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) een vooraanstaande pionier en grondlegger van de biochemie en de moleculaire biologie in Nederland.

Toen Leen na zijn doctoraal examen aan de Vrije Universiteit in 1951 te kennen gaf dat hij een promotieonderzoek wilde doen in de biochemie, zei de betreffende hoogleraar: 'Tierchemie ist Schmierchemie.' En dat was niet geheel ten onrechte. In die tijd bevond de biochemie zich nog in een prille fase. De structuur van het DNA was nog niet opgehelderd en de toestand van de scheikunde liet een adequaat onderzoek naar de complexe chemie van het leven niet toe. Maar voor Leen was dat juist een aansporing. Hier was een terrein waar nog veel te beleven viel! Wel moest hij het vak op eigen houtje onder de knie krijgen, met vallen en opstaan. Daarbij kwam dat het promotie-onderwerp dat hij toegewezen kreeg al gauw onrealistisch bleek, maar gelukkig kon hij toch een goede draai aan dat onderzoek geven. Het was in die tijd ook moeilijk om een geschikte promotor te vinden voor dit onderwerp. Daarvoor moest hij uitwijken naar Delft. Toen, tijdens een stipendium van een jaar in de Verenigde Staten, stuitte Leen bij toeval op het probleem van de eiwitsynthese. Hiernaar had hij gezocht. Het hele arsenaal aan essentiële macromoleculen – eiwitten, DNA en RNA – werken in dit proces op elkaar in. Met deze vraagstelling ging hij terug naar Nederland en in zijn verdere loopbaan is de eiwitsynthese het centrale thema gebleven.

In 1961 volgde Leens benoeming tot buitengewoon lector bij Haaye Veldstra in Leiden en in 1964 werd hij naast Veldstra gewoon hoogleraar in de biochemie. In het nieuwe gebouw, door Veldstra ontworpen, kreeg hij de beschikking over alle nodige faciliteiten in de personele, ruimtelijke en instrumentele sfeer. Leen was in zijn element. Met grote passie en scherpzinnigheid en omringd door begaafde medewerkers bracht hij het Biochemisch Laboratorium tot bloei. Onderzoek en onderwijs stonden op hoog peil. Samenwerkingen met binnen- en buitenlandse collega's floreerden en er werden internationale symposia georganiseerd die wereldwijd de aandacht trokken.

Intern, binnen het laboratorium, groeide een hechte band tussen de diverse werkgroepen. Er heerste in die enclave van avontuurlijk onderzoek een aantekelijke sfeer van collegialiteit en openheid die in de buitenwereld de nodige jaloezie opwekte. Het lelijke eendje van de ‘Tierchemie’ was veranderd in een prachtige zwaan. Het was een voorrecht om in dat milieu te mogen werken.

In 1972 werd Leens vrouw Janneke getroffen door een hersentumor waardoor ze niet meer ten volle de ontplooiing van Leens talenten kon ondersteunen. Tot aan haar dood, veertig jaar later, heeft hij de vrouw op wie hij zo dol was liefdevol verzorgd. Bij die gebeurtenis is iets van Leens vanzelfsprekende optimisme verdwenen. Voortaan moest hij twee gescheiden levens leiden. Maar Leen hield stand en ontwikkelde met opmerkelijke vasthoudendheid het onderzoek en onderwijs. Hij speelde bovendien een leidende rol in de Stichting Scheikundig Onderzoek Nederland van ZWO (SON), de European Molecular Biology Organization (EMBO) en andere nationale en internationale gremia. In 1979 werd hij benoemd tot lid van de KNAW.

Binnen het bestuur van de Universiteit Leiden ontstond begin jaren tachtig het idee van een biotechnologisch centrum dat in het Biochemisch Laboratorium zou worden gevestigd. De biochemici moesten dan maar verhuizen naar het veel grotere – en in vergelijking ziellose – Gorlaeus Laboratorium, waar de overige vakgroepen van de subfaculteit chemie waren gehuisvest. Leen was furieus! Als iets goed werkt, moet je er vanaf blijven, zei hij. Maar de verhuizing ging gewoon door. In Leens ogen dreigde de biochemie in Leiden een vakgroep te worden zoals er al zoveel waren.

Leen leed zichtbaar onder de onverschilligheid van het management, maar hij rechtte zijn rug. Samen met zijn medewerkers stond hij pal voor de kwaliteit van onderzoek en onderwijs. Maar de gelukzalige atmosfeer van het oude lab kwam nooit meer terug. Toch valt achteraf een zekere logica aan dit geval moeilijk te ontzeggen. Na een aanvankelijke bloeiperiode in de jaren zestig en zeventig werd het vakgebied onderdeel van de reguliere canon. De biochemie verloor daarmee iets van haar oorspronkelijke luister. Dat was een algemene trend die ook in de KNAW voelbaar was, getuige de opheffing van de Sectie Biochemie en Biophysica in 1999.

In 1989 ging Leendert Bosch met emeritaat, de primus inter pares van een nog steeds bloeiende vakgroep. Hij had een belangrijke bijdrage geleverd aan de totstandkoming van een revolutionaire ontwikkeling in de twintigste-eeuwse wetenschap. Nadien verschoof de aandacht naar de maatschappelijke toepassing van wat er op het fundamentele vlak bereikt was.

De begintijd

Leendert Bosch werd geboren in 1924 te Appingedam. Het gezin waarin hij opgroeide was van gereformeerde signatuur. Hij was de tweede van vier kinderen. Zijn vader was hoofd van een plaatselijke MULO en het sprak vanzelf dat Leen zijn middelbare schooltijd aan die instelling begon. In 1942 deed hij eindexamen aan de Christelijke HBS te Groningen en in 1945 begon hij met de studie chemie aan de Vrije Universiteit. De oorlogsjaren waren moeilijk, gemarkeerd als zij waren door de rol die zijn vader speelde in het verzet. Zijn fascinatie voor de chemie had hij te danken aan een inspirerende leraar. In 1951 legde hij bij Jan Coops (de man van de 'Schmierchemie') het doctoraal examen af met als hoofdvak organische chemie. In de laatste jaren van zijn studie sloot hij zich aan bij het Nederlands Kankerinstituut (NKI) waar zijn interesse voor de biochemie werd gevoed. Daar werkte hij als biochemicus van 1950-1963.

Bij het NKI verrichtte hij zijn promotieonderzoek onder leiding van O.F.E. Mühlbock, hoofd van de afdeling biologie en Peter Emmelot van de afdeling biochemie en isotopen. In 1955 promoveerde hij bij W. Berends aan de Technische Universiteit te Delft, met als titel voor zijn dissertatie *Onderzoekingen van normaal en neoplastisch weefsel*.

Stipendium in de Verenigde Staten en kennismaking met de moleculaire biologie

Na zijn promotie ging Leen met een ZWO-stipendium een jaar werken bij Charles Heidelberger aan het McArdle Institute for Cancer Research in Madison, Wisconsin. Daar ging het om chemotherapie van kanker, met name om het werkingsmechanisme van fluorouracil. Er was nog niets over dat onderwerp gepubliceerd en Leens onderzoek leidde tot een veel geciteerd artikel.¹

¹ L. Bosch, E. Harbers and C. Heidelberger (1958), 'Studies on fluorinated pyrimidines, V. Effects on nucleic acid metabolism in vitro'. *Cancer Res.* 18: 335-343.

Bij de voorbereiding op een literatuurbespreking stuitte Leen op een heel nieuwe benadering in het biochemisch onderzoek. Tot dan toe werden biochemische reacties onderzocht aan hele cellen, maar Paul Zamecnik en medewerkers (1954 en 1956) introduceerden celvrije systemen, waarbij voorafgaand aan de reacties de cellen eerst werden gefragmenteerd en de fracties gescheiden. Door die ingreep kon de werking van de participerende factoren afzonderlijk worden geanalyseerd. Voor Leen was het nu de vraag in hoeverre de inbouw van fluorouracil in het oplosbare t-RNA de *in vitro* eiwitsynthese in de microsoomfractie (het endoplasmatisch reticulum) kon beïnvloeden. Met die vraagstelling keerde hij terug naar het NKI in Amsterdam.

Terug naar het Nederlands Kankerinstituut (NKI)

In Amsterdam volgde een gelukkige samenwerking met Hans Bloemendal. Samen met enige analisten vormden ze een informele ‘werkgroep Eiwitbiosynthese’ en met hun onderzoek deed de moleculaire biologie haar intrede in het NKI. Dit initiatief stond ook aan het begin van het celvrije eiwitsynthese onderzoek in Nederland. Centraal stond de werking van het antibioticum puromycine.² In 1960 organiseerde Leen samen met Hans Bloemendal het International Symposium on Protein Biosynthesis in Wassenaar en Janneke hielp met de organisatie. De crème de la crème van de biochemie was present en het werd een groot succes.

Het Biochemisch Laboratorium in Leiden

Op instigatie van Veldstra werd Leen in 1961 benoemd tot buitengewoon lector biochemie in Leiden. De titel van zijn openbare les was *Kanker en Virus*. De keuze voor Leen Bosch was een gouden greep, want daarmee kon de moleculair biologische benadering ten volle ingezet worden binnen het Biochemisch Laboratorium. Veldstra had toen al twee werkgroepen opgezet waar Bosch aansluiting bij vond, één over tumoren en de andere over virussen, allebei bij planten. Veldstra dacht dat de plantentumoren door groeistoffen werden veroorzaakt, maar Leen was het hier niet mee eens. Hij dacht dat de oncogenese teweeg gebracht werd via het DNA. Later werd inderdaad door Rob Schilperoort op het laboratorium aangetoond dat crown gall tumoren (wortelknolletjes) geïnduceerd werden via het DNA van de

² L.Bosch, H. Bloemendal, 1961. ‘The effect of puromycin on nucleotide and amino acid transfer from soluble ribonucleic acid to the microsomes’. *Biochim. Biophys. Acta*, 51: 613-615.

bacterie *Agrobacterium tumefaciens*. Het virusonderzoek richtte zich primair op de structuurbepaling van het alfalfa mosaïc virus (AMV). Veldstra kon de plantenvirussen ook gebruiken om hun RNA als boodschapper toe te voegen aan een celvrij systeem voor de eiwitsynthese.

In 1964 werd Leen naast Veldstra benoemd tot gewoon hoogleraar biochemie. Daar begon hij met celvrije systemen van de bacterie *E. coli* die werden geprogrammeerd met polynucleotiden als poly (U) of poly (A) en met plantenvirus-RNA. Dat gebeurde samen met Bloemendal in Nijmegen en met Harry Voorma en Piet van Knippenberg, beiden promovendi van Veldstra. Die onderzoekingen leidden onder meer tot belangrijke steun voor de universaliteit van de genetische code, hoewel ook duidelijk werd dat de initiatiefactoren van pro- en eukaryotische eiwitsynthese verschilden.

In 1972 ging Veldstra met emeritaat. Er volgde in de jaren nadien een cascade aan nieuwe benoemingen, mutaties en reorganisaties die uiteindelijk zouden culminereren in de overstap van de inmiddels tot hoogleraar benoemde Rob Schilperoort naar de faculteit biologie en de verhuizing van de rest van de vakgroep naar de Gorlaeus laboratoria van de subfaculteit scheikunde. Het ging de biologen om de vestiging een nieuw biotechnologisch centrum. Dit terwijl zojuist Herman de Boer binnen de vakgroep biochemie het later internationaal bekende biotechnologische bedrijf Genfarm had opgericht.

Veldstra werd opgevolgd door de moleculair geneticus Arthur Rörsch (1972-1979). Harry Voorma was in Leiden lector geworden, maar werd per 1974 benoemd tot hoogleraar in Utrecht. Hij werd weer opgevolgd door Piet van Knippenberg, aanvankelijk als lector en later als gewoon hoogleraar Piet van de Putte volgde Rörsch op en Herman de Boer werd op een nieuwe leerstoel belast met de biotechnologie. Bijzonder verdrietig was het plotselinge overlijden in 1990 van Piet van Knippenberg, Leens steun en toeverlaat in die roerige jaren. Kees Pleij, verantwoordelijk voor de spectaculaire ontdekking van de RNA-pseudoknoop, werd op zijn plaats tot hoogleraar benoemd.

Te midden van al die reorganisaties liep het onderzoek voorspoedig door en bleef Leen als primus inter pares de belangrijkste stuwende kracht. De

voetnoten refereren naar enige karakteristieke artikelen uit die periode.^{3, 4, 5, 6} Een geheel nieuwe wending voor de ontwikkeling van de genetica en de recombinant DNA-technologie kwam in de jaren zeventig ter beschikking en dit maakte nieuwe benaderingen mogelijk. Iets van het werk aan de eiwitsynthese kwam al aan de orde, en daarnaast werden nog de volgende thema's bestudeerd. Mutanten van de elongatiefactor EF-Tu werden geïsoleerd die het onderzoek naar de functie van dit eiwit internationaal sterk hebben gestimuleerd. Het stelde Leen en zijn medewerkers in staat om een drastisch gewijzigd schema op te stellen voor het klassieke schema van de elongatie-cyclus, dat nu nog in elk internationaal leerboek staat vermeld. Met de nieuwe technieken kwam ook de regulatie van de expressie van EF-Tu genen alsmede tRNA- en rRNA genen binnen het bereik van het onderzoek. Het bleek dat het eiwit FIS een transactiverende functie vervult bij de transcriptie van deze genen. Het antibioticum Kirromycine bindt specifiek aan EF-Tu en remt de eiwitsynthese doordat het complex het ribosoom niet meer kan verlaten. Een afgeleide van het eiwitsynthese-project was het onderzoek aan plantenvirussen. Kraal en Van Beinum bepaalden de aminozuurvolgorde van het manteleiwit van AMV en Pleij richtte zich in samenwerking met de fysico-chemicus Michel Mandel op de structuur van TYMV-RNA. Dat werk leidde later tot de ontdekking van de RNA-pseudoknoop. Die vouwing van het RNA kan met recht een fundamenteel structuur-element genoemd worden, in belangrijkheid te vergelijken met de α -helix van de eiwitten. Van Duin bestudeerde met veel succes de relatie tussen de secundaire structuur van faag-RNA's en hun functie bij translatie en replicatie. Ook het onderzoek naar 16S rRNA van *E. coli* moet worden genoemd. Het werd uitgevoerd door Van Knippenberg, in samenwerking met Hilbers in Nijmegen.

Een totaal andere richting van onderzoek is in de jaren zeventig binnen het laboratorium tot stand gekomen door interactie met de vakgroep geologie.

3 C.W.A. Pleij, K. Rietveld and L. Bosch (1985) 'A new principle of RNA folding based on pseudoknotting'. *Nucleic Acids Res.*, 13, 1717-1731.

4 L. Bosch, B. Kraal, J.M. van Noort, J. van Delft, A. Talens and E. Vijgenboom (1985) 'Novel RNA interactions with the elongation factor EF-Tu: consequences for protein synthesis and tuf gene expression'. *Trends Biochem. Sci.*, 10, 313-316.

5 E. Vijgenboom, T. Vink, B. Kraal and L. Bosch (1985) 'Mutants of the elongation factor EF-Tu, a new class of nonsense suppressors'. *EMBO J.*, 4, 1049-1052.

6 L. Nilsson, A. Vanet, E. Vijgenboom and L. Bosch (1990) 'The role of FIS in trans activation of stable RNA operons of *E. coli*'. *EMBO J.*, 9, 727-734.

Dit heeft geleid tot de onderzoeksgroep geobiochemie onder leiding van Peter Westbroek en Liesbeth de Vrind-de Jong. Het onderzoek had betrekking op de biomineralisatie en de vorming van geologisch belangrijke afzettingen van kalk, mangaan en ijzer. Leen heeft aan dit werk altijd bijzondere aandacht besteed en de werkgroep behoed voor voortijdige schipbreuk. Na een lange aanloopperiode kreeg deze richting ruime erkenning, eerst in het buitenland, maar ook in Nederland en uiteindelijk zelfs in Leiden.

Onderwijs en promoties

Leen was een gedreven leraar en heeft zijn enthousiasme voor de moleculaire biologie ruimschoots overgebracht op zijn studenten en promovendi. Daarbij legde hij een werkeethos en plichtsbesef aan de dag die bij velen bewondering afdwong. Hans Bloemendal, zijn naaste collega en vriend op het NKI, verwoordde het zo: 'Dus de ontwikkeling van de studie van de eiwitbiosynthese heb ik samen met hem gedaan. En hij was natuurlijk de knappere, want hij kende een hoop literatuur. Uren zat hij te lezen, avond aan avond. Tassen vol tijdschriften nam hij mee naar huis. Dat deed ik ook, maar ik las ze niet. Maar hij wel, daar heb ik een grote bewondering voor gehad.' In Leiden was het al niet anders en zo werden de studenten en promovendi op vrijdagmiddag om 16.00 uur onthaald op een boeiend en gestructureerd betoeg over wat hij aan wetenschappelijke literatuur in die week had gelezen. Inclusief de discussie liep dit vaak uit tot na zessen.

Voor zijn promovendi belegde hij marathonsessies ter bespreking van het proefschrift of een publicatie. Die vonden dan vaak bij hem thuis plaats, soms tot diep in de nacht. Naarmate het uur vorderde stak hij maar weer eens een nieuw sigaartje op, haalde een streep door de voorliggende tekst, leunde achterover en componeerde, samen met de nijver pennende promovendus, een paar nieuwe volzinnen. Ordelijk denken en helder formuleren werden je zo wel bijgebracht. Bij elkaar heeft hij zestig promovendi afgeleverd en in binnen- en buitenland ondervonden hun proefschriften bijzondere interesse.

Allerwege bestond er ook grote waardering voor de heldere en boeiende wijze waarop hij college gaf. Hij stak er veel werk in en vermocht de studenten zeer te inspireren. Ook gaf hij graag voordrachten voor een heel divers publiek. Als je nu die teksten weer naleest word je meegevoerd in een spannende

ontdekkingsreis. Die lezingen waren toonbeelden van transparantie en er klonk een nauw verholen hartstocht in door – hartstocht voor de wetenschap.

Leens visie was breed en bleef niet beperkt tot de biochemie. Met grote gastvrijheid ontving hij eigenwijze outsiders in het laboratorium. Gerard Canters bijvoorbeeld die als niemand anders genen kon cloneren en nu zelfs de werking van individuele enzymmoleculen *in situ* kan vervolgen, in de levende cel. Ook de geochemische werkgroep werd zonder aarzeling in het biochemisch lab opgenomen. Daardoor gingen deuren open die anders gesloten bleven en zijn eigen deur stond altijd open voor een brainstorm. Zo groeide het idee dat het leven uiteindelijk een geochemisch proces is – biochemie van een planeet. Hij was ook sterk betrokken bij de maatschappelijke implicaties van de moleculaire biologie en de genetica. Van huis uit gelieerd aan het CDA, brachten zijn overwegingen hem toch in conflict met die partij en zocht hij naar nieuwe aanknopingspunten voor zijn wereldbeeld.

Zijn afscheidscollege, in 1989, was getiteld *Geen spel als het spel met de genen* (deel II). Het eerste deel, met dezelfde titel, had hij vijftientig jaar tevoren uitgesproken, toen hij aan het begin stond van zijn loopbaan aan de Leidse universiteit. Het was een overzicht van wat hij in de tussentijd had meegeemaakt. 'Vandaag heeft dit spel nog niets aan aantrekkelijkheid ingeboet,' was zijn conclusie. In 1990 organiseerden P.H. van Knippenberg, H.O. Voorma, J. van Duin, B. Kraal en C.W.A. Pleij een EMBO/FEBS/IUB Advanced Course *Mechanism and Control of Translation* in Noordwijkerhout 'on the occasion of the retirement of L. Bosch from the Chair of Biochemistry of Leiden University.' Op 18 april 1990 werd hij bevorderd tot Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw.

Leen heeft nog zevenentwintig jaar van zijn emeritaat kunnen genieten, vele jaren samen met Ruth Zimmermann. Zijn geliefde Janneke heeft hij tot aan haar dood begeleid. Daarbij gaf Ruth een onmisbare steun. Haar gezelschap was hem een zegen. Samen hadden ze het goed en maakten ze nog boeiende reizen. Wel nam zijn gezichtsvermogen almaar af, zodat het lezen hem steeds moeilijker werd. Hij onderhield contact met zijn dierbaarste vrienden, in het bijzonder Michel Mandel en bleef tot het einde betrokken bij de grote vragen in de wereld en de lotgevallen van 'zijn' laboratorium.

In Leen verliezen we een voorbeeld. Hij was moedig, solidair, kritisch, volkomen onzelfzuchtig en bij tijden buitengewoon lastig. Een uniek mens!

Met dank aan C.W.A. Pleij en L. Buurma

Bron

Verslag van het interview door Prof. dr. Th. H. Rozijn, lid van de Historische Commissie van de Nederlandse Vereniging voor Biochemie en Moleculaire Biologie (NVBMB), gehouden op 19 oktober 1994.