

Laudatio Jack W. Szostak

Koninklijke Hoogheid,

Excellenties,

Leden van het bestuur van de Heineken Stichting en de Stichting Alfred Heineken Fondsen, en in het bijzonder de voorzitter, mevrouw De Carvalho,

Dames en heren,

Geachte professor Szostak,

De oudste Heinekenprijs, die voor Biochemie en Biofysica, is vaak toegekend voor één bijzondere ontdekking. Dit jaar echter wordt de prijs toegekend aan professor Jack Szostak omdat hij een reeks zeer originele bijdragen heeft geleverd aan het inzicht in de processen van het leven.

Jack Szostak, geboren in 1952, heeft een vrij opmerkelijke carrière achter de rug. Hij was pas 19 toen hij met zijn promotieonderzoek begon. In 1977 behaalde hij zijn PhD aan Cornell University. Het grootste deel van zijn loopbaan is hij al hoogleraar aan de Harvard Medical School. Tegenwoordig combineert hij deze functie met een benoeming als 'Alex Rich Distinguished Investigator' bij het Massachusetts General Hospital.

Veel van zijn ontdekkingen waren aanvankelijk controversieel maar vormden doorbraken naar nieuwe onderzoeksterreinen. Enkele van zijn belangrijke bevindingen zou ik hier even willen noemen.

Begin jaren tachtig ontdekten Szostak en Rothstein dat het uiteinde van lineair dubbelstrengs-DNA in gist op dezelfde wijze de aanzet geeft tot recombinatie als tijdens de meiose (meiose is het proces van celdeling waarbij de kiemcellen ontstaan bij geslachtelijke voortplanting). Szostak lanceerde toen het onorthodoxe idee dat dubbelstrengsbreuken wel eens het beginpunt zouden kunnen vormen bij normale meiotische recombinatie. Deze ontdekking had grote praktische implicaties voor de gistgenetica en de biochemie, omdat gistcellen nu eenvoudig konden worden getransformeerd met DNA-fragmenten naar keuze. Hierdoor werd het vervolgens mogelijk om genen uit te schakelen in gist (knock-outs). Mede dankzij onderzoek van anderen kwam deze techniek ook centraal te staan in de muizengenetica.

In 1982 werkte Szostak samen met Elizabeth Blackburn, die in 2004 de Heinekenprijs voor de Geneeskunde ontving. Samen ontdekten zij dat de uiteinden van chromosomen (telomeren) van Tetrahymena konden worden vastgemaakt aan gelineariseerde gistplasmiden. Dit leidde tot de ontdekking van het enzym telomerase. Deze lineaire plasmiden vormden ook het uitgangspunt voor de ontwikkeling van 'Yeast Artificial Chromosomes', die een hoofdrol hebben gespeeld in de sequencing van het menselijk genoom.

Medio jaren tachtig raakte Szostak geïnteresseerd in het nieuwe terrein van katalytisch RNA. Tom Cech, eveneens winnaar van een Heinekenprijs (in 1988), had laten zien dat RNA-moleculen van Tetrahymena onverwachte enzymatische eigenschappen hadden en daarom 'ribozymen' werden genoemd. De theorie dat genetische informatie wordt gedragen door DNA en RNA en dat enzymatische eigenschappen zich in eiwitten bevinden, was hierdoor onderuitgehaald. Het leverde Tom Cech in 1989 de Nobelprijs voor de Scheikunde op. Jack Szostak concentreerde zich aanvankelijk op de structuur en de functie van ribozymen. Daarna ging hij op zoek naar nieuwe manieren om grotere aantallen RNA-sequenties te testen. Hij ontwikkelde een krachtige evolutie- en selectietechniek om nieuwe functionele RNA-moleculen te identificeren binnen een grote hoeveelheid volledig willekeurige RNA-sequenties. Met deze techniek heeft het lab van Szostak tal van RNA's met nieuwe katalytische eigenschappen kunnen ontdekken. Een andere opmerkelijke bevinding betrof DNA- en RNA-

sequenties met diverse nieuwe ligandbindende activiteiten. Dit onderzoek kwam voort uit Szostaks belangstelling voor het ontstaan van het leven, met name het idee van de 'RNA-wereld'. Dat gaat ervan uit dat in vroege, primitieve vormen van leven zowel de genetische informatie als de enzymatische activiteiten op RNA berustten, en niet – zoals nu – gescheiden in DNA en eiwitten. Het werk van Szostak heeft de hypothese van de RNA-wereld sterk ondersteund.

In de jaren negentig breidde Szostak zijn in-vitro evolutie-/selectietechniek uit naar peptiden en eiwitten. Hij gebruikte een heel slimme truc waardoor een eiwit na translatie aan zijn eigen messenger-RNA blijft vastzitten. Dit betekent dat selectie voor een bepaalde functie kan worden toegepast op het eiwit, terwijl het bijbehorende RNA het mogelijk maakt om de gecodeerde genetische informatie te versterken. Wederom leverde dit eiwitten met nieuwe bindende en katalytische eigenschappen op. Deze in-vitro selectie- of gestuurde evolutiemethoden berusten allemaal op een zeer grote diversiteit aan RNA- of DNA-sequenties en op een krachtig selectieproces ten aanzien van de gewenste moleculaire eigenschappen. Hiermee benadert Szostak het proces van Darwiniaanse evolutie. Men zou dan ook kunnen zeggen dat wat Charles Darwin voor de levende wereld was, Jack Szostak voor het laboratorium is. De Akademie eert in hem een voortreffelijke en uiterst creatieve wetenschapper, die fundamentele ontdekkingen heeft gedaan en belangrijke biologische technieken heeft ontwikkeld.

Professor Szostak, mag ik u namens de jury gelukwensen met de toekenning van de H.P. Heinekenprijs voor Biochemie en Biofysica. Ik hoop dat deze een stimulans zal vormen voor uw toekomstige wetenschappelijke onderzoek.

Prof. dr. Rob Kaptein

Voorzitter van de jury van de Dr. H.P. Heinekenprijs voor Biochemie en Biofysica 2008