

CELBIOLOGIE
EEN TWEELUIK

INAUGURELE REDE

uitgesproken bij
de aanvaarding van het ambt van
buitengewoon hoogleraar in de Celbiologie
aan de Landbouwhogeschool te Wageningen
op 14 december 1978

door

DR. J.F. JONGKIND

Dames en Heren!

Degene die voor het eerst het penseel hanteert onder het toezienend oog van een ervaren professioneel kunstenaar, krijgt als belangrijkste les mee dat het schilderen, om het even of het een portret is of een stilleven, een eenheid moet worden.

Verschillende manieren van schilderen kunnen niet ongestraft op één doek worden verenigd, de kleuren dienen harmonieus gekozen en de accenten juist te worden geplaatst.

Voor de amateur is het schilderen een avontuur, waarbij de kleuren en vormen die al op het doek zijn aangebracht ter uitbeelding van een object of gedachte, soms dwingend voorschrijven wat nog moet volgen om tot voltooiing te komen. Soms echter ontstaat tijdens het schilderen een geheel nieuwe conceptie van het onderwerp, zodat men door verandering van stijl gedwongen wordt de oorspronkelijke opzet te herzien om tot een stilistische eenheid te geraken.

Twee duidelijk van elkaar verschillende richtingen zie ik bij de kunstenaars van professie.

Allereerst degenen die een nieuwe stijl van schilderen introduceren waardoor het doodgewone stilleven of portret op een totaal nieuwe manier - soms voor tijdgenoten niet duidelijk herkenbaar - wordt uitgebeeld.

Voorbeelden van deze groep kent u wellicht. Uit deze

eeuw zou ik willen noemen Picasso, Braque, Appel, de Stael. Zij zijn richtingbepalers voor komende generaties, en door hun manier van werken te vergelijken met beoefenaars van wat men in de wetenschap grensverleggend basisonderzoek noemt.

De tweede groepering is die waarbij het onderwerp veel belangrijker is, en de werkelijkheid - soms vervormd - met conventionele stijl wordt gecopieerd. Deze manier van werken doet meer denken aan de toegepaste wetenschappen, waarbij onderwerpen met een boodschap door middel van conventionele technieken worden onderzocht.

Deze twee manieren van schilderen zijn niet met eenzelfde penseel te bereiken, en zij kunnen niet ongestraft op één doek worden samen gebracht.

Beide manieren van wetenschappelijk onderzoek in de celbiologie, zowel het zuiver wetenschappelijke als het toegepaste, wil ik vanmiddag voor u schetsen. Elk in de stijl die het verdient, zodat geen mengvorm ontstaat en aan het eind twee werkstukken zijn ontstaan die door een amateur in de zin van liefhebber zijn gemaakt.

Voordat ik echter kan ingaan op datgene, wat de celbiologie ons aan nieuwe mogelijkheden - zowel basaal als in de toepassing - zou kunnen bieden, moet ik mijn kader aanbrengen ofwel dat aangeven wat ik als celbiologisch onderzoek beschouw.

Volgens het handboek van de Robertis¹ vindt de celbiologie zijn ontstaan in de klassieke cytologie, dat is de

morfologische beschrijving van structuren binnen de cel die zichtbaar gemaakt kunnen worden met het lichtmicroscop. De daarop geënte moderne cytologie of celbiologie kwam tot stand door toepassing van nieuwe methodes uit andere disciplines van onderzoek. Daarbij werd vooral de submicroscopische organisatie van organellen en-moleculen binnen die cel verduidelijkt.

Molenaar² beschouwt de celbiologie als een integratie van wetenschappen van de cel, waarvan zowel de cytochemie, een toenemend deel van de biochemie en de beschrijvende submicroscopische cytologie (lees electronenmicroscopie) de pijlers vormen. Het bezwaar tegen bovenstaande definities is, dat voorbijgegaan wordt aan één van de belangrijkste concepten van zowel de levende als de niet levende natuur: het organisatie-niveau.

De betekenis van dit begrip kunt u zich als volgt voorstellen: ieder niveau is het resultaat van de samenwerking van eenheden van een lager vlak. De regels die voor een bepaald niveau gelden hoeven niet direct op te gaan voor dat hogere niveau van integratie. Bestudering van geïsoleerde celorganellen zoals lysosomen, mitochondriën, kernen of ribosomen geven informatie over hun mogelijke werkingsmechanisme binnen de cel. Het is echter zeer de vraag of deze organellen binnen de cel in het organisme ook zodanig werken. Cellen zoals de bindweefselvormende fibroblasten, vertonen in een kweekbakje een eigen beweging met een duidelijke gerichtheid.

Celbeweging van fibroblasten t.o.v. andere cellen of tussenstof treedt in het volwassen individu nauwelijks op, behalve in het zeer bijzondere geval van wondgenezing. Of volgens Weiss³: hoe gedetailleerd onze kennis ook is van gedrag en samenstelling van een geïsoleerd onderzocht deel (bijvoorbeeld gen, neurotransmitter, mitochondrion, cel, hart, poes), zolang we de regels niet kennen van hun gecoördineerd functioneren levert het optellen van de deelinzichten een onjuist beeld op. Het geheel is meer dan de som van de afzonderlijke delen⁴. Het onderzoek van die deelniveaus, populatie, levende multicellulaire eenheid, orgaan, weefsel, cel, organel, molecuul wordt door verschillende disciplines verricht.

De celbiologie te beschouwen als een integratie van wetenschappen die de cel bestuderen op organel of moleculair niveau doet de celbiologie derhalve als zodanig geen recht.

Zoals reeds eerder werd opgemerkt is de cel meer dan wat organellen met een membraan er omheen.

Celbiologie is daarom ook gebonden aan onderzoek op het niveau van de cel, en heeft dus als onderzoeksobject cellen die niet in weefselverband verkeren, waarbij de invloed van uitwendige en inwendige factoren op cellulaire en lagere organisatieniveaus wordt nagegaan.

De objecten die voor celbiologisch onderzoek in aanmerking komen zijn de losse cellen, die als zodanig in vivo zijn aan te treffen, de bloedcellen en hun voorlopers in

de bloedvormende organen. Daar zijn in de laatste decennia twee types onderzoekobjecten bij gekomen, namelijk lichaamscellen en tumorcellen die losgemaakt uit hun weefselverband in een bakje met voedingsstoffen in vitro verder kunnen worden gekweekt.

Dit kader van de celbiologie, deze afmeting van het doek met zijn beperkingen, zal dan ook dienen voor de delen van het tweeluik die vanmiddag aan de orde komen.

Het eerste deel van dit tweeluik is differentiatie, een oud en bijna versleten vraagstuk dat steeds opnieuw onderzoekers trekt door zijn fascinerende uitdaging.

Differentiatie is het proces dat resulteert in stabiele verschillen tussen cellen van één individu.

Differentiatie is het verschijnsel dat embryonale cellen zonder de eigenschappen die zo kenmerkend zijn voor de volgroeide situatie, uitrijpen tot cellen met die specifieke eigenschappen. Uit de bevruchte eicel ontstaat een individu met verschillend gedifferentieerde cellen na een wisselende uitrijpingstijd, die binnen en ook voor een deel buiten het moederlichaam plaatsvindt. Soms wordt na vier dagen een individu van 600 gedifferentieerde cellen geboren zoals bij *Caenorhabditis elegans*, een nematode van één millimeter lengte⁵. Soms - maar veel minder vaak - een mens na negen maanden incubatietijd met 10^{12} gedifferentieerde cellen. Ook in het volwassen individu blijven ongedifferentieerde cellen aanwezig die gedurende het hele leven differentiërende dochtercellen af-

splitsen, zoals in de celvernieuwingssystemen van huid, darm, beenmerg en testis. Zo worden in ieder mens per seconde drie miljoen nieuwe rode bloedcellen gevormd uit min of meer ongedifferentieerde voorloper cellen.

Er wordt al vele tientallen jaren gezocht naar de oorzaak van embryonale differentiatie, maar er is nog geen duidelijke moleculaire verklaring gevonden. Er bestaan geen kwalitatieve verschillen tussen het genenpakket van de bevruchte eicel en dat van de gedifferentieerde cel. Beide soorten bevatten als het ware de gehele matrijs om tot alle gedifferentieerde celtypes uit te groeien. Slechts de bevruchte eicel is daartoe werkelijk in staat⁶.

De eenvormigheid van het kernmateriaal transformeert het probleem van de differentiatie tot datgene wat men wel de regulatie van de genexpressie noemt. Bij een embryonale ongedifferentieerde cel is de weg van gen tot gedifferentieerd produkt geblokkeerd, zodat de cel niet zijn gedifferentieerde vorm of inhoud kan krijgen.

Tijdens de differentiatie worden om een voorbeeld te geven die wegen ontsloten, die een cel tot spiercel kunnen doen uitgroeien. Bij de andere differentiaties worden weer andere wegen geopend.

Hoewel de meningen verdeeld blijven⁷ is de algemeen geldende opvatting dat de gen-expressie tijdens de differentiatie gereguleerd zou worden bij de overschrijving van het RNA van de DNA matrijs⁸. In de ongedifferentieerde cel zou geen overschrijving of transcriptie plaats vin-

den van kenmerken van gedifferentieerde cellen. Deze remming zou ontstaan kunnen zijn door de afwezigheid van een activator, of door de aanwezigheid van een suppressor die de transcriptie verhindert⁹.

Celbiologisch onderzoek, waarbij gebruikt wordt gemaakt van fusies tussen gedifferentieerde en ongedifferentieerde cellen, is in principe in staat antwoord te geven op de vraag of activatoren of suppressoren een rol spelen bij de regulatie van de gen expressie.

Bij de experimenten met prolifererende celhybriden waarbij de verschillende kernen binnen één cel met elkaar zijn versmolten, blijkt over het algemeen het gedifferentieerde kenmerk te verdwijnen^{10,11}. Aangezien bij prolifererende hybriden meestal een verlies aan chromosomen optreedt, is een onderdrukking van de gedifferentieerde kenmerken ook door DNA verlies te verklaren. Een beter systeem om de wederzijdse beïnvloeding van de twee genomen te onderzoeken, is dan ook het heterokaryonsysteem waarbij de genetische informatie van beide genomen in twee afzonderlijke kernen binnen één cel behouden blijft. Bij het construeren van heterokaryons door middel van celfusie is echter een bijmenging van niet gefuseerde ongedifferentieerde en gedifferentieerde cellen aanwezig; om deze reden moet de analyse verricht worden op de enkele cel. Dit is in een tweetal gevallen gebeurd, waarbij het verdwijnen van het gedifferentieerde kenmerk werd waargenomen^{12,13}.

Even terugkerend naar de vergelijking van schilderstijlen die ik in het begin van dit verhaal noemde, zou ik kunnen zeggen dat dit onderwerp - differentiatie onderzoek door heterokaryonanalyse - momenteel in figuurlijke zin wordt "geschilderd" in een stijl die mogelijk is geworden door een technische revolutie op celscheidingsgebied.

In de afgelopen tien jaar is in Amerika een sorteermachine ontwikkeld, die het mogelijk maakt cellen te sorteren op een combinatie van specifieke eigenschappen, bijvoorbeeld grootte, DNA gehalte, oppervlakte eiwitten enz.¹⁴. Daartoe worden de chemische componenten van de cel met specifieke fluorescerende reagentia gekleurd, waarna de individuele cellen in een dunne vloeistofstroom langs een laserbundel schieten.

Elke cel in de suspensie wordt apart doorgelicht en de informatie over grootte en fluorescentie wordt doorgegeven aan een rekeneenheid. Deze beslist binnen 250 μ sec of de cel voldoet aan de sorteringscriteria. Is de beoordeling positief, dan wordt de cel opgevangen in een daartoe bestemd receptoir, zonder zijn niet gewenste partners. De techniek heeft het mogelijk gemaakt levende cellen met rode of groene fluorescerende stoffen te kleuren, ze vervolgens met elkaar te vermengen om ze daarna, met behulp van de celsorteerder, opnieuw te scheiden. Indien men gebruik maakt van deze verschillend gekleurde cellen (bijvoorbeeld groen = ongedifferentieerd; rood = gedif-

ferentieerd) blijkt het mogelijk na fusie de rood-groene heterokaryonten af te scheiden; in plaats van één heterokaryont kunnen nu enkele duizenden worden gebruikt voor de chemische analyse van het gedifferentieerde kenmerk. Hoewel deze aantallen betrekkelijk groot lijken moet men wel bedenken, dat dit geheel slechts enkele microgrammen vertegenwoordigt, zodat ook micromethoden voor de analyse van dit toch nog kleine aantal cellen noodzakelijk zijn. Deze micromethoden werden ontwikkeld door de Amerikaanse onderzoekers Lowry¹⁵ en Glick¹⁶, voor biochemisch onderzoek van kleine weefselstukjes die niet meer wogen dan enkele microgrammen. Door verkleinen van de incubatie en meetvolumina zijn in ons laboratorium in Rotterdam deze micromethodes nog gevoeliger gemaakt, mede door een fluorescentiemicroscoop om te vormen tot een zeer gevoeliger fluorimeter^{17,18}. Door gebruik te maken van verschillende gedifferentieerde en ongedifferentieerde cellen als fusiepartners, is het in principe mogelijk diverse soorten heterokaryons te sorteren en met microchemisch onderzoek te analyseren.

De celsorteermachine wordt dus in dit geval gebruikt voor het sorteren en verzamelen van celfusie-produkten, om op die manier inzicht te krijgen in een bepaald aspekt van de differentiatie. Een volgende stap is, om gedifferentieerde kernloze cytoplasma's te fuseren met ongedifferentieerde cellen.

mutagene en carcinogene effecten van stoffen die in onze leef- en werkomgeving en in ons voedsel mogelijk aanwezig zijn. Tot nu toe maakte men vooral gebruik van dierexperimenten om bijvoorbeeld de carcinogene en toxische werking van stoffen na te gaan. Het zou echter economische voordelen bieden indien onderzoek naar toxische of mutagene werking van stoffen die in onze leefsituatie voorkomen, verricht zou worden met in vitro gekweekte cellen, ter vervanging van het dierexperiment²¹.

Het laatste stuk van de collage wordt gevuld met het onderzoek naar de moleculaire achtergronden van erfelijk aangeboren afwijkingen bij rundvee. Het is van economisch belang eventuele aangeboren afwijkingen bij fokstieren reeds in een vroeg stadium te diagnosticeren, zodat voorkomen kan worden dat later het genetisch defect door kunstmatige inseminatie bij een zeer groot gedeelte van de melkveestapel wordt verspreid. Postnatale detectie van aangeboren ziekten of heterozygoten detectie op cellen van voor de fok bestemde stierkalveren ligt voor de hand. Dit is het tweede luik, een collage met voorbeelden van onderzoek naar toepassingen van de celbiologie in gezondheidszorg en landbouwwetenschappen.

Nu het tweeluik voltooid is, past een vergelijking.

Het eerste deel bestond uit differentiatie, het ontstaan van stabiele verschillen tussen cellen in een organisme. De uitwerking van de onderzoeksvraagstelling vergde al veel tijd en begrip van u, toehoorder, en de daaropvolgende technische uitweiding over het sorteren van heterokaryons zal ongetwijfeld de vraag doen opkomen: waarom nu eigenlijk dit alles? Is het onderwerp differentiatie dan zo belangrijk, om het steeds maar weer met nieuwe technieken te lijf te gaan? De intentie van de vervaardiger is in dit geval niet direct te vertalen in alledaags nut. Hoe anders is dit met de collage.

We kunnen het bijna geraffinieerd eenvoudig noemen. De vervaardiger heeft de modieuze en vaak angstaanjagende onderwerpen met voor iedereen herkenbare technieken zodanig geschilderd, dat het werkstuk schijnbaar af is. Ja, het idee komt zelfs bij de toeschouwer op dat hij de onderwerpen na enige training in een korte tijd zelf had kunnen maken, zo suggestief komen de onderdelen van het tweede werkstuk over.

Maar dan vergeet men dat voor een onderzoek naar een succesvolle prenatale diagnostiek van erfelijk aangeboren afwijkingen een intensieve samenwerking nodig is tussen de risicodragende ouders, de huisarts, de kinderarts, de anthropogeneticus en het team in kliniek en laboratorium dat de prenatale diagnostiek verzorgt. Het werk is niet afgelopen met de constatering van het nut, maar slechts na een optimaal benutten van alle mogelijkheden.

Bovendien zijn bepaalde aangeboren afwijkingen, zoals pancreas fibrose, progressieve spierdystrophie van het type Duchenne en vele embryonale ontwikkelingsstoornissen op dit moment nog helemaal niet prenataal te diagnosticeren. Ook is het duidelijk bij het tweede voorbeeld dat het gebruik van gekweekte cellen bij de celtoxicologie als testsysteem voor toxische, mutagene of carcinogene stoffen, als model voor de mens strijdig is met mijn eerder aangehaalde onvergelykbaarheid van integratieniveaus. Onderzoek is nodig om na te gaan in hoeverre het toevoegen van een leverhomogenaat aan een fibroblastenkweek tegemoet komt aan deze discrepantie. Het is echter waarschijnlijk dat in de komende jaren het toxicologisch onderzoek meer gebruik zal gaan maken van de misschien reeds nu aanwezige informatie over de relatie tussen de structuur van organisch-chemische stoffen en orgaan-gerichtheid. Het is niet ondenkbaar dat in vitro celsystemen, die belangrijke kenmerken van de cellen van het orgaan bezitten, als testsysteem zullen fungeren voor stoffen die door hun structuur verdacht zijn. De celbiologie zal deze specifieke celsystemen moeten gaan ontwikkelen.

Bij het gebruik van celkweken van een tumor voor de vaststelling van een latere optimale therapie bij de patient, blijken soms hoopgevende correlaties tussen in vitro testen en in vivo therapie aanwezig te zijn²².

Verder onderzoek over de oorzaak van de gevoeligheid van

tumorcellen voor de verschillende chemotherapeutica, en onderzoek gericht op het in kweek brengen van meerdere tumortypes, lijkt aangewezen.

Het is noodzakelijk dat voor een succesvolle postnatale diagnose van erfelijke aangeboren afwijkingen bij fokstieren, de moleculaire achtergronden van bepaalde ziektes die onder de rundveestapel heersen, dienen te worden opgelost. Een daaropvolgende fase van celbiologisch en genetisch onderzoek van gekweekte cellen, analoog aan dat wat nu geschiedt aan de medische faculteiten, is nu al technisch mogelijk. De samenwerking tussen opfokstations, veterinaire en celbiologische laboratoria zal de basis moeten vormen.

Ik heb met de bespreking van de delen van het tweeluik willen aantonen, dat de herkenbaarheid van het nut en de eenvoud waarmee goede oplossingen kunnen worden aangedragen, nog geen garanties zijn voor het snel slagen van het onderzoek.

Het eerste deel ademt abstractie en kwetsbaarheid, het tweede werkstuk verbindt een sterke motivatie met een overrompelende stijl, maar beide kosten tijd en beide gelukken soms.

Voor een optimaal functioneren van een instituut dienen beide werkwijzen aanwezig te zijn, voor een wederzijdse beïnvloeding. De situatie in de vakgroep Celbiologie en Genetica aan de Medische Faculteit te Rotterdam is daarvan een goed voorbeeld. Daar zijn de microchemische

technieken - noodzakelijk voor een prenatale diagnostiek van erfelijke stofwisselingsziekten - voortgekomen uit basaal onderzoek naar darmdifferentiatie en zenuwfunctie; de benodigde celkweek- en chromosoom-analysetechnieken hebben hun oorsprong in fundamenteel onderzoek naar genlokalisatie bij de mens.

De ervaringen opgedaan met het sorteren van heterokaryons bij het differentiatie-onderzoek zullen binnenkort gebruikt kunnen worden voor het onderzoek naar de genetische heterogeniteit van erfelijk aangeboren ziektes met eenzelfde enzymdeficientie. Daarenboven worden de cellen met bepaalde enzymdeficienties op hun beurt weer gebruikt voor basaal onderzoek op het gebied van enzymuitwisseling en enzymstructuur.

Beide delen van het tweeluik zijn dus in Rotterdam aanwezig, en zij functioneren uitstekend.

Is het mogelijk om in de toekomst het basale en het toegepaste aspect van de celbiologie in de universiteiten te blijven combineren?

De tijd lijkt voorbij voor zo'n optimistische visie.

De laatste jaren zijn in de Verenigde Staten biologische laboratoria opgericht zonder regeringssteun, die op contractbasis met het toepassen van moderne biologie - zoals celbiologie en genetische manipulatie - in farmaceutische en chemische industrie een fortuin denken te maken^{23,24}. Ook veel belangrijk celtoxicologisch onderzoek is naar industriële laboratoria verplaatst²⁵.

Het gevaar bestaat, dat onderzoek naar celbiologische toepassingen uit de universiteiten zal verdwijnen, omdat het elders zoveel efficiënter kan plaatsvinden.

De universiteiten zullen bij die ontwikkelingen achterblijven met kwetsbaar basaal wetenschappelijk onderzoek van lange adem, met evenmin voorspelbare uitkomsten maar niet direct aantoonbaar nut voor de samenleving. Het is duidelijk dat onder de maatschappelijke druk van schaarser wordende middelen ook fundamenteel onderzoek uit de faculteiten zal verdwijnen, en vervangen zal worden door onderwijs.

Dan is de kringloop weer voltooid en zal er, evenals enige eeuwen geleden, op de universiteiten en hogescholen slechts onderwijs worden gegeven.

Is dit beeld te pessimistisch? Zal het toegepaste onderzoek, nu nog circa éénderde van het universitair research-budget voor zowel de medische als de landbouwwetenschappen²⁶, van de universiteiten verdwijnen, en zal het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek deze weg volgen?

In dit stadium van mijn rede past het enige zinsneden aan te halen uit het meerjarenplan van de wetenschapsbeoefening: wetenschapsbudget 1979²⁷.

Ten aanzien van de programmering van het beleidsgericht onderzoek ten behoeve van gezondheidsbescherming en gezondheidszorg betreffende toegepast celbiologisch

onderzoek vinden we als enige concrete aanduiding: "Ook staat de ontwikkeling van het medisch wetenschappelijk onderzoek niet stil. Van belang daarbij kan zijn, het onderzoek met betrekking tot de kennis van het ontstaan en de preventie van (aangeboren) afwijkingen en ziekte. Resultaten van dergelijk onderzoek kunnen in de toekomst belangrijke baten met zich meebrengen zowel ten aanzien van de gezondheidstoestand van de bevolking als de kosten".

Over het toegepast landbouwkundig onderzoek aan de langbouwhogeschool spreekt de nota wetenschapsbudget 1979 zich duidelijk uit²⁸. Er wordt geconstateerd dat het landbouwkundig onderzoek aan universiteiten en hogescholen zich voornamelijk beperkt tot de landbouwhogeschool te Wageningen en de Faculteit der Diergeneeskunde van Utrecht. De onderzoekprogramma's zijn als regel sterk op het onderwijs afgestemd en meestal fundamenteel van aard. In de toekomst zal de onderzoekcapaciteit afnemen van 40% van de manjaren op dit moment tot 29% van de manjaren in 1983 bij gelijkblijvend personeelsbestand.

De rede van de voorzitter van het College van Bestuur van de Landbouwhogeschool, uitgesproken bij de opening van het academisch jaar 1978-1979²⁹ geeft nog eens duidelijk aan hoe het landbouwonderzoek dat sterk gericht is op de praktijk vooral plaatsvindt in de proefstations en instituten die verbonden zijn aan het Ministerie van Landbouw en Visserij en sommige TNO-instituten. De vakgroepen van

de Landbouwhogeschool daarentegen houden zich bezig met onderzoek dat op onderwijs is ingesteld, het leeronderzoek met daarnaast wetenschappelijk of zo men wil fundamenteel onderzoek.

Even later merkt Ir. Ritzema Van Ikema op, dat samenwerking tussen de Landbouwhogeschool en de instituten voor landbouwkundig onderzoek al in enkele gevallen is gerealiseerd.

Het lijkt dus mogelijk, dat via deze samenwerkingstructuren het toegepaste onderzoek in de vakgroepen gestalte gaat krijgen, zodat de delen van het tweeluik weer scharnierend aan elkaar kunnen worden gehangen.

De toekomst is dus niet zo somber en te sterk pessimisme is niet gerechtvaardigd, mits de samenwerkingsverbanden tot stand komen die het toegepast onderzoek in de LH vakgroepen brengen.

Het moment is nu gekomen om datgene wat ik gezegd heb nog eens op een rij te zetten.

Het onderzoek, zowel dat wat op toepassing gericht is als het fundamentele, moet bestaan uit de delen van een tweeluik die elkaar beïnvloedend aanwezig moeten zijn op universitaire laboratoria. Veel fundamenteel onderzoek geeft aanleiding tot mogelijkheden in de toepassingsfeer, terwijl omgekeerd toegepast onderzoek fundamentele vragen stelt.

Ten aanzien van de celbiologie, een discipline die de

niet in weefselverband bevindende cel als studie-object heeft, heb ik twee equivalente delen van een tweeluik in verschillende stijl geschilderd, en aan de hand van voorbeelden bij de vakgroep celbiologie en genetica te Rotterdam aangegeven hoe beide delen van dit tweeluik elkaar kunnen beïnvloeden.

Vervolgens heb ik gesproken over het gevaar dat het fundamenteel onderzoek loopt bij het loskoppelen van beide delen, om tenslotte te constateren dat aan de Landbouwhogeschool optimisme gewettigd is mits de samenwerkingsverbanden tot stand komen, waarbij het toegepast onderzoek in de LH vakgroepen gebracht en behouden wordt.

Dames en Heren,

Aan het eind van deze rede gekomen dank ik Hare Majesteit de Koningin voor de bekrachtiging van het voorstel voor mijn benoeming tot buitengewoon hoogleraar in de celbiologie aan de Landbouwhogeschool. Het College van Bestuur van de Landbouwhogeschool ben ik erkentelijk voor het in mij gestelde vertrouwen.

Het contact met de vele vakgroepen van de Landbouwhogeschool is voor mij door de mij toegemeten tijd minimaal. Ik hoop, dat desondanks de contacten die er zijn met de vakgroepen toxicologie, veehouderij, veefokkerij en de sectie algemene visteelt en visserij, in de toekomst zullen worden uitgebreid.

In de eigen vakgroep met de lange naam, experimentele diermorfologie en celbiologie is nu na een kennismakingsperiode die wederzijds niet altijd even gemakkelijk verliep meer begrip ontstaan voor elkaars soms verschillende standpunten.

Wat betreft de eigen sectie celbiologie wil ik vooral mijn dank uitspreken aan u, Dr. van Muiswinkel, voor de voortreffelijke manier waarop u een start heeft gemaakt met het celbiologisch onderzoek op het voor u betrekkelijk nieuwe terrein van de vissenimmunologie.

Vooral door medewerking van Dr. van Muiswinkel en later ook door die van u, Dr. Egberts, konden de laboratoria zo snel worden opgebouwd zodat een optimale werkmogelijk-

heid geschapen is voor het fundamentele en toegepaste celbiologisch onderzoek.

Geachte toehoorders, het tweeluik is klaar, ik zal het nu signeren. Ik, Johan Frederik Jongkind ben 45 jaar geleden in Amsterdam geboren en heb daar veertig jaar geleefd. Velen hebben in die tijd op de een of andere manier bijgedragen aan mijn vorming, waarbij ik naast mijn ouders en mijn vrouw als de belangrijkste zie: Dr. P. Vermeulen, leraar biologie, wijlen Prof.Dr. A.W.H. van Herk, hoogleraar in de plantenfysiologie en in een latere fase de schilder Bessel Kok.

In de tijd van mijn post-doctorale onderzoek en de onderwijsperiode aan het Histologisch Laboratorium, aan het Centraal Instituut voor Hersenonderzoek en nu alweer vijf jaar aan het Celbiologisch Laboratorium te Rotterdam, heb ik steeds opnieuw getracht met hulp van velen en vaak met succes nieuwe stijlen en lijnen van onderzoek te ontwikkelen, steeds opnieuw beginnend, en aanhakend aan de nieuwe technologische mogelijkheden van dat moment. Het is totnutoe een vermoeiende, maar ook uiterst boeiende tijd geweest.

Daarom, geachte studenten, is dit tweeluik gedateerd 1978. De nieuwe ontwikkelingen in de celbiologie zijn nog niet te voorzien en het gedateerde celbiologisch onderwijs-pakket dat wij u nu bieden, zal ongetwijfeld de komende jaren drastisch veranderen.

De werkgelegenheid voor biologen is op dit moment slecht; daarom zie ik enerzijds als mijn taak mijn onderwijs zo in te richten dat een goede celbiologische basis gelegd wordt voor min of meer toegepast wetenschappelijk onderzoek in de geneeskunde en landbouwwetenschappen, anderzijds zal ik trachten mijn inventiviteit te gebruiken om nieuwe afzetgebieden voor de celbioloog te ontsluiten.

Ik dank u voor uw aandacht.

1. E.D.P. De Robertis, F.A. Saez, E.M.F. De Robertis: Cell Biology. Saunders, Philadelphia, 1975.
2. I. Molenaar: Spel met grenzen, Inaugurele rede Groningen, 1976.
3. P.A. Weiss: The system of nature and the nature of systems, in: Towards a Man-centered Medical Science, p. 17 (eds. K.E. Schaefer, H. Hensel and R. Brady) Futura Publishing Company, Mt Kisco, New York, 1977.
4. H.A. Krebs: How the whole becomes more than the sum of the parts. Perspectives in Biology and Medicine, 14, 448, 1971.
5. S. Brenner: The genetics of *Caenorhabditis elegans*. Genetics 77, 71, 1974.
6. J.B. Gurdon: The control of gene expression in animal development. Clarendon Press, Oxford, 1974.
7. A.I. Caplan & C.P. Ordahl: Irreversible gene repression model for control of development. Science, 201, 120, 1978.
8. E.H. Davidson: Gene activity in early development. Academic Press, New York, 1977.
9. F.M. Davis & E.A. Adelberg: Use of somatic cell hybrids for analysis of the differentiated state. Bacteriological Reviews, 37, 197, 1973.
10. N.R. Ringertz & R.E. Savage: Cell hybrids. Academic Press, New York, 1976.
11. V.G.H. Riddle & H. Harris: Synthesis of a liver enzyme in hybrid cells. Journal of Cell Science, 22, 199, 1976.
12. E.B. Thompson & T.D. Gelehrter: Expression of tyrosine aminotransferase activity in somatic cell heterokaryons: evidence for negative control of enzyme expression. Proceedings National Academy of Science, USA, 68, 2589, 1971.

13. J. Zeuthen, S. Stenman, H.Å. Fabricius & K. Nilsson: Expression of immunoglobulin synthesis in human myeloma x non lymphoid cell heterokaryons: evidence for negative control. *Cell Differentiation*, 4, 369, 1976.
14. L.A. Herzenberg, R.G. Sweet & L.A. Herzenberg: Fluorescence-activated cell sorting. *Scientific American*, 234 (3), 108, 1976.
15. O.H. Lowry & J.V. Passonneau: A flexible system of enzymatic analysis. Academic Press, New York, 1972.
16. D. Glick: Quantitative chemical techniques of histo- and cytochemistry. Vols I & II. Interscience Publ., New York, 1973.
17. H. Galjaard, J.J. van Hoogstraten, J.E. de Josselin de Jong & M.P. Mulder: Methodology of the quantitative cytochemical analysis of single cells or small numbers of cultured cells. *Histochemical Journal*, 6, 409, 1974.
18. J.F. Jongkind, J.S. Ploem, A.J.J. Reuser & H. Galjaard: Enzyme assays at the single cell level using a new type of microfluorometer. *Histochemistry*, 40, 221, 1974.
19. H. Galjaard & M.F. Niermeijer: Diagnostiek en prenataal onderzoek van aangeboren afwijkingen. Stafleu's Wetenschappelijke Uitgeversmaatschappij B.V., Leiden, 1976.
20. B.W. Fox & T.M. Dexter: Cancer chemotherapy: in vitro test. *Nature*, 274, 315, 1978.
21. D.H. Smyth: Alternatives to animal experiments. Scholar Press, London, 1978.
22. S.E. Salmon, A.W. Hamburger, B. Soehnlen, B.G.M. Durie, D.S. Alberts & T.E. Moon: Quantitation of differential sensitivity of human-tumor stem cells to anticancer drugs. *The New England Journal of Medicine*, 298, 1321, 1978,

23. R. Lewin: Profile of a genetic engineer. *New Scientist*, 79, 924, 1978.
24. R. Lewin: Modern biology at the industrial threshold. *New Scientist*, 80, 18, 1978.
25. I.F.H. Purchase, E. Longstaff, J. Ashby, J.A. Styles D. Anderson, P.A. Lefevre & F.R. Westwood: Evaluation of six short term tests for detecting organic chemical carcinogens and recommendations for their use. *Nature*, 264, 624, 1976.
26. M.W.J.M. Peijnenburg: Heeft het wetenschappelijk onderzoek aan de universiteit nog toekomst? *Universiteit & Hogeschool*, 25, 24, 1978.
27. M.W.J.M. Peijnenburg: Wetenschapsbudget 1979, p. 157, 1978.
28. *ibid.* p. 115.
29. J.B. Ritzema van Ikema: Gezicht naar buiten, gezicht naar binnen. Openingsrede Academisch jaar 1978/1979. Wageningen, 1978.