

B I O L O G I S C H E C H E M I E : L E E R M E E S T E R
D E R T O E K O M S T ?

OPENBARE LES

uitgesproken bij

de aanvaarding van het ambt van

persoonlijk lector in de biochemie

aan de Landbouwhogeschool te Wageningen

op 12 oktober 1978

door

Dr. F. Müller

Dames en Heren,

Het is een gewoonte dat nieuw benoemde kroondocenten zich aan de gemeenschap van de Landbouwhogeschool voorstellen met een rede met de bedoeling het publiek enig inzicht te verschaffen in het vak waarmee de docent zich bezighoudt. Toen ik deze rede aan het voorbereiden was kwam ik tot de conclusie dat ik, als ik mij beperkte tot het vak "de biochemie" en mijn onderzoeksinteresse op het gebied van flavines en flavoproteïnen, het publiek te kort zou doen. Ik heb daarom besloten deze rede meer op de breedte dan op de diepte te baseren, hetgeen in het woord biologisch in de titel tot uiting komt. In aanmerking nemend dat het onderscheid tussen bio-chemie en biologische chemie eerder historisch dan wetenschappelijk noodzakelijk tot stand is gekomen en de bio-chemie zich van de bio-logische chemie slechts door het woordje logisch onderscheidt lijkt mij de in de titel gekozen combinatie niet zo on-logisch. Toch wil ik met het volgende de titel bij u iets meer motiveren.

Het begin van de beoefening van de wetenschap biochemie gaat 100 jaar terug en kwam voort uit het gebied van de natuurstof chemie. Deze laatste tak van wetenschap hield en houdt zich bezig met de isolatie van relatief laag-moleculair organisch materiaal uit planten en dieren, de opheldering van de structuren van dit materiaal en de synthese en modificatie van de natuurproducten. Biochemie daarentegen is de wetenschap van hoog-moleculair organisch materiaal, te denken valt bijvoorbeeld aan eiwitten, de opheldering van hun structuur en hun functie in levende materie. Naarmate de biochemie vorderde, werden nieuwe biomoleculen ontdekt, die ten opzichte van de eiwitmoleculen een geheel andere chemische samenstelling hadden en ook een geheel andere functie in levende materie vervullen. Dit zijn de nucleïnezuren, bekend als het genetisch materiaal van de cel. Biologische chemie zouden we dus kunnen definiëren als de wetenschap die geïnteresseerd is in de wis-

selwerking tussen eiwitten en nucleïne-zuren en de chemische reacties die deze biomoleculen apart en in wisselwerking met elkaar katalyseren. Deze definities zijn geenszins volmaakt omdat het erg moeilijk is een duidelijke afbakening tussen de beide gebieden aan te geven. U ziet dus dat uitgaande van de scheikunde, die de basis vormt van de genoemde wetenschapsgebieden, met de toenemende groei van inzicht in het chemisch gebeuren in de levende materie zich verschillende specialisaties hebben ontwikkeld. Vandaag probeert men deze ontwikkeling weer in beperkte mate terug te draaien. Zo is onlangs hier te lande onder de hoede van de Nederlandse Organisatie voor Zuiver Wetenschappelijk Onderzoek (ZWO) en de Stichting Scheikundig Onderzoek Nederland (SON) een discussiegroep Biomoleculaire Chemie opgericht. Deze werkgroep heeft tot doel onderzoekers uit verschillende specialisaties weer met elkaar in nader contact te brengen en eventueel hun onderzoeksprogramma's beter op elkaar af te stemmen. Waaruit u mag concluderen, dat de mening heeft postgevat, dat, willen we in staat blijven met het buitenland te kunnen wedijveren en de vaak meer en meer ingewikkelde problemen, die de natuur ons opgeeft, zo efficiënt mogelijk oplossen, een nauw samenwerkingsverband tussen chemici, biologen, biochemici, fysici, om er maar een paar te noemen, een voorwaarde is.

Ik ben van mening dat deze ontwikkeling ook meteen een probleem signaleert, namelijk de positie waarin het fundamenteel onderzoek in het jongste verleden terecht is gekomen. Er waren tijden in deze eeuw waarin onderzoekers, relatief klein in aantal en met relatief bescheiden middelen, onderzoek bedreven, zonder dat iemand vroeg wat ze deden. Er waren tijden waarin de regeringen overtuigd waren, dat onderzoek de basis vormde voor het overleven van de staat en het daarom met hoge prioriteit ondersteund werd. Het begrip onderzoeksvrijheid heeft zich in het nabije verleden in die zin veranderd, dat de onderzoeker niet alleen aanspraak maakt op onderzoeksvrijheid maar ook verwacht dat iemand voor de kosten opkomt. Wat

het laatste betreft staat de onderzoeker niet alleen, bijna alle belangengroeperingen verwachten dat hun vrijheid gefinancierd wordt uit de schatkist. U kunt denken aan vakverenigingen, ondernemers organisaties, boeren, automobilisten, artisten en voetballers. Ieder verwacht tegen een zo laag mogelijke investering aan vrijheidsbeperking en belastingbetaling een zo groot mogelijke regeringssteun. Maar sinds de middelen van de overheid krapper werden zijn doelconflicten ontstaan en uitspraken als "iedere aar bevat voedingswaarde" of "niet ieder inzicht betekent vooruitgang" verkrijgen betekenis. En daar niet wij onderzoekers zelf beslissen in hoeverre de maatschappij onze werkzaamheden als noodzakelijk of juist beschouwt, zullen wij bewuster dan in het verleden ons doen en laten in een groter verband moeten plaatsen en beoordelen. In deze samenhang zijn er vragen geopperd als "is fundamenteel onderzoek nog van algemeen belang?", "zal onderzoek niet veel meer gericht moeten zijn op maatschappelijk-relevante problemen en op toepassingsmogelijkheden?" Het lijkt mij gepast bij deze gelegenheid op deze vragen in te gaan en aan de hand van een paar voorbeelden de complexiteit van deze vragen te schetsen. Ik ben mij wel bewust dat dit antwoord, gezien de tijd die mij ter beschikking staat, slechts onvolledig kan zijn.

Wat is het doel van fundamenteel onderzoek in het algemeen eigenlijk? Fundamenteel onderzoek beoogt inzichten in de natuur, dus de levende en dode materie, te verwerven. De opgedane inzichten dienen in eerste instantie als basis voor verder onderzoek. Dus zuiver academisch van karakter? Nee, de nieuwe inzichten kunnen vanzelfsprekend praktisch, dus op bestaande of nieuwe problemen toegepast worden. Hieruit is af te leiden dat de toepassingsmogelijkheden groter en veiliger worden, naarmate de basis van het fundamenteel inzicht degelijker is. Dus om de toepassingsmogelijkheden te vergroten, zijn we gedwongen verder fundamenteel onderzoek te bedrijven.

Kennelijk, het probleem of het ei of de kip de oorsprong vormt, is hier niet van toepassing.

Het beweerde zou ik meteen met een voorbeeld willen toelichten. Het medisch ingrijpen, vasectomie genaamd, werd en wordt nog uiterst veel toegepast, omdat deze techniek simpel toepasbaar is maar ook wat de gezondheid betreft als zonder risico wordt beschouwd. Het maatschappelijke nut van deze techniek zal niemand betwisten, gezien de stormachtige toename van het aantal mensen op aarde en de ermee gepaard gaande dreiging van een immens voedseltekort. Maar de onderzoekers Alexander en Clarkson (1) hebben recentelijk met betrekking tot de techniek vasectomie een probleem gesignaleerd, dat maatschappelijk gezien zelfs van groter belang kan zijn dan de techniek. Deze onderzoekers hebben kunnen aantonen, dat apen waarop een vasectomie werd toegepast, in vergelijking met apen waarop alleen een schijn-vasectomie werd uitgevoerd, sterk onderhevig zijn aan arteriosklerose als gevolg van een immunologische reactie op het door het eigen lichaam opgenomen sperma. Deze onverwachte resultaten zijn direct op de mens toepasbaar en tonen aan dat we nog veel van de natuur te leren hebben willen we zinvol gaan toepassen.

Bij het zojuist genoemde voorbeeld is gebruik gemaakt van proefdieren, die, ondanks de recentelijke discussies over dit wetenschappelijke hulpmiddel, nooit volledig uit de biologische laboratoria weg te denken zullen zijn. Want als we het experimenteren met dieren terugbrengen of zelfs verbieden, blijven alleen wij mensen over als proefkonijn, wat niemands bedoeling kan zijn. Niet uit het oog moet worden verloren op dit moment, dat het in de toekomst in beperkte mate mogelijk zal worden proefdieren voor een deel te vervangen door andere technieken, zoals bijvoorbeeld het werken met weefsels of organen van dieren.

Een andere biologische techniek gaf en geeft nog aanleiding tot discussies. Ik bedoel de genetische manipulatie. Omdat niet-critische en ongeregelmenteerde toepassing van deze techniek mogelijke potentiële geva-

ren voor levende materie in zich bergt, deel ik de bedenkingen van de tegenstanders gedeeltelijk. De Academie van Wetenschappen heeft dit probleem vroegtijdig herkend en een commissie ingesteld met de opdracht richtlijnen conform de internationale voorschriften op te stellen voor het manipuleren van genetisch materiaal. Hoewel deze commissie een advies heeft uitgebracht, heeft de regering, in tegenstelling tot de ons omringende landen, nog geen beslissing genomen, waardoor het onderzoek op dit gebied in Nederland een achterstand dreigt te krijgen. Deze techniek kan voor ons in de toekomst van zeer groot nut zijn. Bijvoorbeeld insuline, een hormoon dat aan suikerzieke mensen moet worden toegediend, kan om bepaalde chemische redenen moeilijk gesynthetiseerd worden. Insuline wordt derhalve uit runder- of varkenspancreas geïsoleerd. Dit op deze manier verkregen geneesmiddel is aan twee tekortkomingen onderhevig, te weten het aanbod voldoet niet aan de vraag en bij vele patienten veroorzaakt het een allergische reactie. Deze problemen kunnen misschien in de toekomst uit de wereld geholpen worden. Het is namelijk gelukt insuline-producerend genetisch materiaal afkomstig van ratten in bacteriën te transplanteren (2). Deze bacteriën produceren in een reageerbuis een soort ratteninsuline. Het ziet er dus naar uit dat het mogelijk wordt met behulp van chemisch-gesynthetiseerd materiaal met behulp van deze bacteriën menselijke insuline te produceren; de synthesetechnieken zijn bekend.

Ik wil u nu naar een andere toepassing leiden, waarmee we allen geconfronteerd worden. We eten vlees dat we op verschillende manieren toebereiden. Zomers, willen we het bijzonder gezellig hebben, gaan we vaak barbecuen. Een manier van vleesbereiding zoals het al duizenden jaren door de mens werd gedaan. Het is niet de bedoeling uw volgend feest te bederven als ik recente vindingen van Dolara (3) en anderen hier even noem. Er werd gevonden dat in rundvlees door barbecuen kankerverwekkende stoffen worden verwekt.

Er is ook meteen een oplossing voor het probleem gevonden: "rare done" vlees bevat deze stoffen niet. Het is nog niet met zekerheid bekend hoe deze stoffen ontstaan en wat hun chemische structuur is. Het vermoeden bestaat, dat de kankerverwekkende stoffen door chemische afbraak van biomoleculen ontstaan, hetgeen door hitte bevorderd wordt. Dus vlees niet meer barbecuen maar gewoon gaar laten worden in kokend water? Zelfs dit blijkt het probleem niet op te lossen. Commoner en medewerkers (4) hebben aangetoond dat bouillon, vervaardigd door koken van rundvlees na concentratie ook kankerverwekkende stoffen bevat. Deze stoffen zijn chromatografisch niet identiek met die afkomstig van barbecuen. Er bestaat een duidelijke samenhang tussen de kooktijd van vlees en de hoeveelheid kankerverwekkende stoffen gevormd. Mijns inziens zijn voor de oorzaak twee mogelijkheden te geven: of de kwalijke verbindingen ontstaan uit biomoleculen of stofwisselingsprodukten, wat mij minder waarschijnlijk lijkt, of zij zijn afkomstig uit het voer van het dier. Dus zullen we moeten teruggaan naar de boer en hem vragen met welke stoffen hij de grond bemest. Met dit voorbeeld werd ik in de gelegenheid gesteld de relatie te leggen tussen mijn vak en de landbouwkundige vakgroepen en derhalve mijn vak in deze Hogeschool te integreren.

U zult verbaasd zijn dat deze vindingen pas dit jaar het publiek hebben bereikt. De oorzaak is te zoeken in het feit dat het gemakkelijke opsporen van kankerverwekkende stoffen pas mogelijk werd door een screeningsmethode recentelijk ontwikkeld door Ames en medewerkers (5). Dit voorbeeld verduidelijkt ok al weer de samenhang tussen fundamentele inzichten en de grenzen van toepassingsmogelijkheden. Ik wil hier met klem benadrukken, dat het niet mijn bedoeling is een kankerhysterie op te wekken. Immers, de mogelijke schade die we door het eten van vlees zouden kunnen oplopen, is in grote mate afhankelijk van de hoeveelheid die we eten. Ook hier geldt "al te veel is ongezond".

Over kanker sprekend zou ik graag nog het volgende willen opmerken.

Ondanks grote financiële inspanningen is het noch gelukt de oorzaak van kanker op te sporen noch het kwaad met geneesmiddelen te bestrijden. Om de uitbreiding zo veel mogelijk te beperken worden alle kanker-verdachte stoffen ver van de mensen gehouden. Onder deze stoffen valt ook sacharine, dat vervangen wordt door andere stoffen. Hoe ingewikkeld deze problematiek is, mag u afleiden uit een bewering van de Amerikaan Morris Cramer, directeur van Food and Drug Administration's National Center for Toxicological Research, die in een interview (6) zei "that although saccharin may indeed cause cancer - either directly or by 'promoting' the effect of some substance - that cancer risks of the carbohydrates that saccharin replaces are several times greater than the cancer risk for saccharin". De oorzaak dat kankeronderzoek zo langzaam vordert zou best kunnen berusten op een onvoldoende en te zwakke basis, waarop het onderzoek is geplaatst zodat geen verdere uitbreiding van het bovenhuis mogelijk wordt. Hiermee beweer ik geenszins, dat fundamenteel onderzoek niet een op maatschappelijk-relevante problemen gericht karakter mag hebben, de meeste onderzoeksprojecten bevatten dit element op een langere termijn gezien wel. Ook dit is niet voor iedereen duidelijk te ontdekken. Het opleggen van dwang om fundamenteel onderzoek in een bepaalde richting te sturen, hetzij door administratieve verordeningen, hetzij door grote financiële middelen voor een bepaald probleem ter beschikking te stellen, kan op de lange duur niet-bedoelde en zelfs niet-gewenste gevolgen hebben. Ik bedoel het zogenaamde rookgordijn effect. Vele onderzoekers zullen onder zulke omstandigheden geneigd zijn hun onderzoeksprojecten schijnbaar te veranderen zodat deze aan de gestelde eisen voldoen. Immers, met een beetje fantasie, en die kan men toch bij elke onderzoeker verwachten, laat zich een weinig gerelateerd onder-

zoeksproject betrekken tot een gegeven probleem. In tijden waarin het woord openbaarheid zo groot wordt geschreven is dit rookgordijneffect zeker niet gewenst.

Het geforceerd sturen van onderzoek op gerichte toepassingsmogelijkheden kan zelfs nadelige gevolgen voor de maatschappij hebben. Immers, alleen wat bekend is, kan worden toegepast. Daarom is het niet uit te sluiten dat gepubliceerde-partiële resultaten kritiekloos, niet correct geïnterpreteerd of zelfs misbruikt of overhaast worden toegepast. Voor het gemak noem ik weer even sacharine en zijn opvolgers als voorbeeld.

Hopende u met deze voorbeelden het maatschappelijke nut en de noodzaak tot fundamenteel onderzoek aangetoond te hebben, zou ik in het volgende willen ingaan op de vraag: Wat is maatschappelijk-relevant fundamenteel onderzoek? Wie beslist en beoordeelt welke voorgestelde onderzoeksprojecten maatschappelijk-relevant zijn? Ook deze vragen wil ik graag met een paar voorbeelden trachten te beantwoorden. Doch eerst vragen we ons af hoe een onderzoeker op een bepaald projectvoorstel komt.

Onderzoek bedrijven is zich bezighouden met het ophelderen van onbekend in de natuur opgeborgen verschijnselen en leidt in feite tot steeds nieuwe problemen. Een voorgesteld onderzoeksproject bevat dus altijd een risico, want het is alleen gebaseerd op bepaalde experimentele waarnemingen, één of meerdere hypothesen of in sommige gevallen zelfs zuivere intuïtie. Dat deze basis alle mogelijkheden tot conflicten in zich draagt is duidelijk. Als dan ook nog het onderzoek tot zulke onverwachte uitkomsten leidt dat ook de experts er geen raad mee weten, is de conflictsituatie geboren. Bijvoorbeeld in 1839 toonde de Duitse onderzoeker Theodor Schwann in een wetenschappelijk artikel aan dat de omzetting van suiker (glucose) in alcohol en kooldioxide (fermentatie) bewerkstelligd kon worden met behulp van gist. Schwann kenmerkte gist als levende materie en hij werd daarom door de meest vooraan-

staande Duitse chemici Wöhler en Liebig door middel van een publikatie getiteld "Das enträthselde Geheimnis der geistigen Gährung" op een felle manier bespot (7). Deze chemici beweerden namelijk dat vergisting van suiker een zuiver chemisch proces is. Voor hen was het onvoorstelbaar, dat levende materie is opgebouwd uit gewoon organisch materiaal; het moest daarnaast nog een niet-analyseerbaar vitaliteitsbestanddeel bevatten. Hun chemische analyse toonde aan dat gist slechts uit zulk materiaal bestond en dus dode materie was. Weliswaar weten we vandaag dat de bewering van deze heren met betrekking tot de organische samenstelling juist is. Ook weten we eveneens dat levende organismen en geïsoleerde biomoleculen in staat zijn chemische reacties, die op zich zelf slechts zeer langzaam tot produkten leiden, zeer sterk vergemakkelijken. Omdat de publikatie van Liebig tegen Schwann van een verbazende fantasie getuigt wil ik u een gedeelte van deze publikatie niet onthouden. Misschien is het artikel van Liebig de fraaiste wetenschappelijke parodie ooit geschreven en gepubliceerd in een wetenschappelijk tijdschrift. Door deze parodie echter heeft Liebig, hoewel hij het zich niet realiseerde en het ook niet kon weten, de kringloop in de natuur beschreven waarvan we heden het bestaan weten. Liebig schreef: "Mit Wasser zertheilte Bierhefe löst sich unter diesem Instrumente (Mikroskop) auf, in unendlich kleine Kügelchen, welche kaum 1/800 Linie im Durchmesser haben und in feine Fäden, die unverkennbar eine Art Eiweiss sind. Bringt man diese Kügelchen in Zuckerwasser, so sieht man, dass sie aus Eiern von Thieren bestehen; sie schwellen an, platzen, und es entwickeln sich daraus kleine Thiere, die sich mit einer unbegreiflichen Schnelligkeit auf die beispielloseste Weise vermehren. Die Form dieser Thiere is abweichend von jeder der bis jetzt beschriebenen 600 Arten, sie besitzen die Gestalt einer Beindorf'schen Destillierblase (ohne den Kühlapparat). Die Röhre des Helm ist eine Art Saugrüssel, der inwendig mit feinen 1/2000 Linie langen Borsten besetzt ist, Zähne und Augen sind

nicht zu bemerken; man kann übrigens einen Magen, Darmkanal, den Anus (als rosenroth gefärbten Punkt), die Organe der Urinsecretion deutlich unterscheiden. Von dem Augenblick an, wo sie dem Ei entsprungen sind, sieht man, dass diese Thiere den Zucker aus der Auflösung verschlucken, sehr deutlich sieht man ihn in den Magen gelangen. Augenblicklich wird er verdaut und diese Verdauung is sogleich und aufs bestimmteste an der erfolgenden Ausleerung von Excrementen zu erkennen. Mit einem Worte diese Infusorien fressen Zucker, entleeren aus dem Darmkanal Weingeist, und aus den Harnorganen, Kohlensäure. Die Urinblase besitzt im gefüllten Zustand die Form einer Champagnerbouteille, im entleerten ist sie ein kleiner Knopf, man beobachtet nach einiger Übung, dass sich in ihrem Innern eine Gasblase bildet, die sich bis ins 10 fache vergrößert; durch eine Art von schraubenförmiger Drehung, welche das Thier durch ringförmig um die ausseren Körperteile gehende Muskeln nach Willkür hervorbringen kann, wird die Entleerung der Blase bewirkt". En iets verder op in het artikel werd de volgende conclusie getrokken: "Ohne auf diese Hypothesen weiter einzugehen, sieht man also aus dem Anus dieser Thiere unaufhörlich eine specifisch leichtere Flüssigkeit in die Höhe steigen und aus ihren enorm grossen Genitalien spritzt in sehr kurzen Zwischenräumen ein Strom von Kohlensäure". Er was een man als Pasteur nodig, om 30 jaar later Schwann in het gelijk te stellen. Dit gebeurde pas in 1860.

Dat de uitvinding van de fermentatie maatschappelijk belangrijk was zal niemand bestrijden. En als we straks van de geestrijke nazorg in al haar variaties mogen genieten ondanks het geestig produkt van Liebig, dan getuigt dat van de geestkracht van de mens.

Omstreeks 1830 vond dus de geboorte van het vak Biochemie plaats. De basis voor de ontwikkeling van de biochemie kon pas in 1930-1940 gelegd worden. Pas toen konden de chemici eindelijk worden overtuigd, dat enzymen

eiwitten zijn waarvan de werking niet op mysterieuze maar op chemische principes berust. U ziet dus dat een wetenschappelijke parodie, taalkundig goed geschreven zeer grote gevolgen kan hebben op de ontwikkeling van de wetenschap. De naam enzym is afgeleid uit het Grieks en betekent "in gist". In het woord enzym is dus honderd jaar biochemische geschiedenis opgesloten.

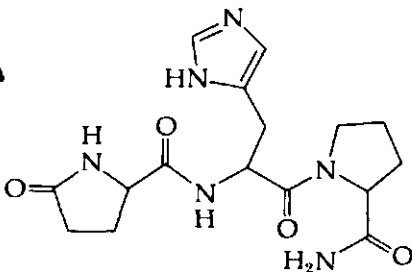
Met het voorbeeld van het werk van Schwann heb ik willen laten zien hoe moeilijk het is een bepaalde vondst op haar wetenschappelijke merites te beoordelen. Hoeveel moeilijker moet het dan zijn een wetenschappelijk onderzoeksproject voorshands te beoordelen? Dat wil ik met een voorbeeld uit het jongste verleden toelichten.

De Amerikaanse onderzoekers Guillemín en Schally, beiden van Europese oorsprong, hadden twintig jaar geleden het bezeten idee, dat hersenen zelf ook hormonen produceren. Hoewel de vakwereld toen al wist dat in het dierlijke en menselijke organisme een biochemische stuurinrichting bestaat, die door synthese van hormonen de functies van andere hormoonproducerende klieren en organen controleert. Deze stuurinrichting is de hypofyse. Volledig onbekend was hoe de hypofyse zelf gecontroleerd wordt. Het idee dat hersenen - de plaats van het intellect - hormonen produceren zoals een gewone klier, werd door de experts als absurd afgedaan. Maar de beide onderzoekers waren ervan overtuigd, dat de hypofyse op haar beurt door middel van hormonen gestuurd wordt. Ondanks het feit, dat de beide onderzoekers als fantasten werden betiteld en de vakgenoten om hun idee lachten, werd het voornemen financieel gesteund. Met recht, zou men geneigd zijn te zeggen, omdat het werken met hersenen op zich zelf al maatschappelijk relevant is. Na vele tegenslagen lukte het in een reageerbuis aan te tonen dat hypofyseweefsel alleen dan hormonen produceert als er hypothalamusweefsel aanwezig is. Daarmee begon de slag om de isolatie en de opheldering van de onbekende verbindingen. Uit het feit dat Guillemín (8) één milligram (mg) van een on-

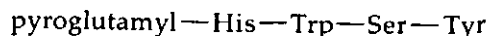
bekende verbinding uit 270.000 schapenhersenen isoleerde en Schally (9) 100.000 varkenshersenen nodig had om 3 mg van dezelfde verbinding te krijgen kunt u aflezen, dat enorme preparatieve inspanningen nodig waren. Hun laboratoria leken dan ook meer op een fabriek dan op een onderzoekslaboratorium. Dankzij de moderne apparatuur is het deze onderzoekers gelukt met een kleine hoeveelheid ter beschikking staand materiaal de structuur van de verbindingen volledig op te helderen. De verbazing was groot toen vaststond dat het molecuul uit slechts drie aminozuren bestaat, die echter aan hun uiteinden chemisch verzegeld zijn. Een factor die de definitieve opheldering van de structuur sterk vertraagde.

De chemische structuur van dit hormoon, bekend onder de naam thyrotropin-releasing factor (TRF), wil ik u niet onthouden (structuur A). Het menselijke hormoon bezit dezelfde structuur. Door dit zeer fraaie werk werd voor het eerst bewezen, dat in de hiërarchie van de sturingsprocessen in het lichaam de hersenen als het ware de rol van de chef spelen. Met relatief simpel gebouwde moleculen, die daarenboven slechts in sporen door de hypothalamus afgescheiden worden en weer zeer snel worden afgebroken, sturen de hersenen via de hypofyse de hormonale controle uit over alle levensgebeurtenissen. Vijf jaren geleden is het dezelfde onderzoekers gelukt een ander hersenhormoon, genoemd luteïnizing hormon-releasing factor (LRF) (structuur B), te isoleren en te karakteriseren. Dit hormoon is medisch ge-

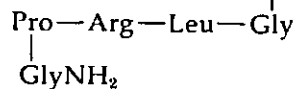
A



Hypothalamic thyrotropic hormone releasing factor (TRF); pyroglutamyl-histidyl-prolinamide



B



Luteïnizing hormone releasing factor (LRF)

zien wellicht van groter belang dan het TRF. Ook dit hormoon is een relatief simpel chemisch molecuul.

Het molecuul LRF en derivaten ervan bezitten veelbelovende toepassingsmogelijkheden. Het is een mogelijk "once a month" contraceptief dat geen of minimale zij-effecten opwekt. Het is niet uit te sluiten dat het het toekomstige contraceptief voor mannen wordt, waardoor het probleem vasectomie kan worden opgelost. Schally en Guillemain kregen voor dit werk in 1977 de Nobelprijs voor medicijnen. Dit moet bij de onderzoekers een groot gevoel van trots hebben opgewekt, gezien de grote moeilijkheden hun werk gepubliceerd te krijgen.

Uit dit voorbeeld valt gemakkelijk af te lezen, dat zuiver fundamenteel onderzoek - dit was in eerste instantie de drijfveer voor dit onderzoek - resultaten kan en steeds nog doet opleveren die niet alleen maatschappelijk-relevant zijn maar ook gefundeerde toepassingsmogelijkheden openen. Het voorbeeld leert ons ook dat wij voorzichtig moeten omgaan met allerlei maatregelen die de onderzoeksvrijheid te veel besnoeien. Want, zoals het laatstgenoemde voorbeeld duidelijk maakt, er moet een bepaalde ruimte zijn voor schijnbaar kansloos onderzoek. Uit dit soort onderzoek ontpopt zich vaak onvermoed nut voor de maatschappij. Wat in het land van de onbegrensde mogelijkheden vanzelfsprekend is, moet ook hier - zeker in beperkte mate - mogelijk zijn, willen we de toekomst van onze kinderen niet belemmeren.

In het voorgaande heb ik de woorden eiwit en enzym slechts een paar keer genoemd. In het volgende wil ik iets over deze biomoleculen vertellen om op deze manier dichterbij mijn onderzoekinteresse terecht te komen. Hoe zijn enzymen ontstaan en welke functies vervullen ze in levende materie? Om leven, in de biologische zin, te kunnen begrijpen is het misschien verstandig even kort naar de oorsprong van leven terug te gaan. Naar schattingen werd de aarde en het universum 5-9 miljard jaren geleden gevormd. De at-

mosfeer bevatte toen vooral waterstof (H_2). Organisch materiaal, dat voor leven noodzakelijk is, was nog niet aanwezig. Uitgaande van cyaanwaterstof (HCN) vormden zich in de loop van 1 miljard jaren eerst eenvoudige organische moleculen, waaruit door verdere chemische reacties langzaam grotere moleculen werden gevormd. Op deze wijze vormden zich aminozuren, nucleïnezuur basen, koolhydraten, lipide en ander organisch materiaal. Verdere chemische evolutie bracht eiwitten en nucleïnezuuren voort. De losse aggregatie van laatstgenoemde moleculen, maakte de vorming van de eerste cel, de kleinste eenheid van leven, mogelijk. Deze cellen, omstreeks 3-4 miljard jaren geleden gevormd, bezaten dus alle kenmerken van leven, te weten stofwisseling en reproductie, in een primitieve vorm. Dit primitieve leven werd onmiddellijk geconfronteerd met alle omstandigheden die leven plezierig maar ook minder plezierig maken. Wij zeggen plezierig leven kost geld, doch de cel heeft alleen energie, dus voedsel nodig om het leven te rekken. Deze energie werd en wordt ook heden nog door omzetting van organisch materiaal verkregen. De aanhoudende veranderingen in de omgeving van de cel ten aanzien van beschikbaar voedsel en klimaatveranderingen, dwongen de cel zich continu aan te passen aan nieuwe omstandigheden. Dit had tot gevolg dat het stofwisselings en het reproductie"apparaat" van de cel moest worden verfijnd en zo nodig bijgesteld. Dit leidde tot steeds grotere differentiatie en specialisatie en uiteindelijk tot de vorming van vormen van leven die uit meer dan één type cel samengesteld waren.

Toen de eerste cel tot leven was gewekt was nog geen zuurstof (O_2) in de atmosfeer aanwezig. Als u even voor een paar minuten de adem inhoudt, kunt u zich gemakkelijk in de situatie van zo'n cel verplaatsen. Zuurstof kwam pas veel later in de atmosfeer terecht. En nu stond de cel weer voor een keuze, wilde ze het leven behouden, of zich gaan aanpassen of zich naar plaatsen terugtrekken waar geen zuurstof aanwezig was. Zo simpel was toen de keuze nog. Het menselijk leven hebben we te danken aan dat toenmalig le-

vend materiaal dat "besloot" te gaan leven in de zuurstof-bevattende atmosfeer. Hier ligt dan ook de oorsprong van het verschijnsel ademhaling en de daarmee samenhangende energieproductie door het verbranden van voedsel onder invloed van zuurstof. Het hoogst-ontwikkelde levende wezen de mens ontwikkelde zich omstreeks 2 miljoen jaren geleden, waaruit u mag afleiden dat biologische evolutie tot het hele spectrum van leven, zoals het ons bekend is, een uiterst langzaam proces is en dat de biologische ontwikkeling van de mens, en van het leven in het algemeen, continu doorgaat. In de bijbel staat geschreven dat God de mens op de zesde dag schiep, maar ieder van deze dagen was milliarden jaren lang. We zijn pas aan het begin van de tweede week; we zijn kinderen van de achtste dag. Biologische revolutie, in plaats van evolutie, zal dus voor het leven vernietigende gevolgen hebben. Hieruit zullen we kunnen, of zelfs moeten leren dat ook politieke en sociale veranderingen zich het best kunnen ontplooiën door een afgewogen, aan de momentele situatie aangepaste, dosering van veranderingen, er voor wakend de fundamentele en voor het leven essentiële factoren over boord te gooien.

Ik veroorloof mij deze gedachte iets meer gedifferentieerd door te trekken. Bijvoorbeeld het leven van de mens hangt af van ingewikkelde biologisch-chemische processen, die zich in de cellen afspelen. Deze cellen oefenen soms meer, soms minder gespecialiseerde functies uit, bijvoorbeeld in de verschillende organen. Ook binnen deze organen bestaat een soortgelijke organisatie. Om het leven van het lichaam, lees de maatschappij, niet in gevaar te brengen, moeten alle cellen, of binnen een groter verband of binnen een meer gespecialiseerd kleiner verband, coöperatief meewerken. Iedereen is even belangrijk, hoewel de ene een meer en de andere een minder belangrijke functie vervult. Het opzeggen van het samenwerkingsverband van een cel binnen een orgaan kan tot kwalijke gevolgen voor het hele lichaam leiden, zoals ziekte en dood. Bijvoorbeeld de mens bestaat uit onge-

veer 60.000 milliárd cellen. Daarvan zijn zowat 250 milliárd rode bloedcellen waarvan dagelijks 2 milliárd doodgaan en opnieuw geproduceerd moeten worden. Dit feit toont aan, dat de dagelijkse slijtage continu afhangt van afbraak en opbouw van cellen en dat een langdurig verloop van dit gebeuren alleen gewaarborgd is door het goed functioneren van de interne organisatie van alle bij de verschillende reacties betrokken biomoleculen. Als er één de dienst weigert, wordt het systeem langzaam uit evenwicht gebracht, hetgeen leidt tot niet-herstelbare schade. Dit voorbeeld verduidelijkt ook meteen de diepere zin van het gezegde "leven is een continu gevecht".

Een ander interessant aspect van de biologische evolutie is het feit, dat de atomaire samenstelling van een bepaald type constant is. Echter gezien de continue aanmaak en afbraak van cellen en biomoleculen is het een komen en gaan van atomen. In dit licht gezien is het zo opmerkelijk, dat levende organismen toch een geheugen hebben met betrekking tot ervaringen die ze hebben doorgemaakt. Het is derhalve vermeldenswaardig dat Prigogine (10) in zijn Nobellovorcht vanuit theoretisch standpunt het begrip geheugen heeft aangetoond in fysische en chemische processen en een vergelijking trekt met het biologisch geheugen.

We hebben gezien dat vele milliarden jaren nodig waren om vanuit de oorspronkelijke cel het complexe multi-cellulaire wezen mens te ontwikkelen. Hieruit zal men mogen afleiden, dat de mens iets bijzonders is. De ameube bestaat slechts uit één cel en toch is ze in staat zich in één uur een aantal malen te reproducieren en daarbij zeer grote moeilijkheden voor de mens en andere creaturen van de natuur veroorzaakt door zijn gestalte te veranderen alsmede zijn plaats en zijn grootte te veranderen. Als een ameube als ééncellig organisme zoveel kan doen, dan mag verwacht worden, dat er in de mens ruimte is voor wijsheid en verstand.

In de boven aangegeven processen vervullen enzymen een belangrijke rol.

De enzymen katalyseren allerlei reacties noodzakelijk voor het voortbestaan van leven. Heden zijn al twee duizend enzymen bekend die meestal zeer specifieke reacties katalyseren. De vraag doet zich voor waarom zelfs soortgelijke enzymen, wat hun chemische samenstelling betreft zeer uiteenlopende reacties katalyseren. Bijvoorbeeld alle flavoproteïnen bevatten, zoals de naam al aangeeft, flavine als coenzym. Deze enzymen zijn in staat om of oxidaties of reducties van substraten te bewerkstelligen, maar zijn ook betrokken bij zuivere elektronenoverdracht reacties. Porphine is een ander basis-molecuul, dat met specifieke eiwitten enzymen vormt, die ieder in staat zijn zeer verschillende reacties tot stand te brengen. Porphine en magnesium (Mg^{++}) vinden we in groene planten in de vorm van chlorofyl, waar ze het zonlicht opvangen om op deze manier de, voor de chemische omzetting van kooldioxide (CO_2) en water (H_2O) in suikers, benodigde energie ter beschikking te stellen. Dit proces noemen we fotosynthese. Een ander belangrijk product van deze reactie is zuurstof. In het bloed vinden we haemoglobine, dat ook porphine met als metaal ion twee-waardig ijzer (Fe^{++}) bevat. Haemoglobine is verantwoordelijk voor de transport van zuurstof naar de reactiecentra, waar de zuurstof omgezet wordt tot water in reacties betrokken bij de energievoorziening. Bij dit proces wordt organisch materiaal tot kooldioxide geoxideerd.

Is het toeval dat een bepaald product van de ene reactie het uitgangsmateriaal voor de andere reacties vormt? Ik denk van niet. Als we in de biologische evolutie teruggaan zien we dat fotosynthetische systemen, dus het molecuul porphine, al aanwezig was voordat zuurstof in de atmosfeer kwam. De evolutie tot de fotosynthese heeft derhalve een belangrijke bijdrage geleverd tot het terechtkomen van zuurstof in de atmosfeer. In het bloed vinden we een ander porphine bevattend enzym dat ook ijzer maar dan drie-waardig (Fe^{3+}) bevat, catalase genaamd. Dit enzym zorgt er voor dat het waterstofperoxide (H_2O_2), dat bij niet volledige reductie van zuurstof ontstaat,

onmiddellijk wordt vernietigd omdat het zeer toxisch is. In de planten vervullen de peroxidasen, die structureel zeer nauw verwant zijn met catalase, dezelfde functie. Hoewel we zuurstof voor het leven nodig hebben, is het leven met zuurstof en zijn toxische reductieproducten, met uitzondering van water, een gevaarlijke onderneming. De biologische evolutie heeft ook hier getracht de eventuele problemen, die hieruit kunnen ontstaan, zo goed mogelijk onder controle te houden. Door Fridovich (11) is een paar jaar geleden gevonden dat bloed nog een ander enzym bevat, dat een zeer belangrijke beschermende functie tegen toxische zuurstofproducten heeft. Het enzym heet superoxide dismutase en verwijdert superoxide (O_2^-), een één-electron gereduceerd zuurstof molecuul, uit het bloed. Dat waterstofperoxide en zuurstofradicalen zeer toxisch zijn, is af te leiden uit het feit, dat catalase en superoxide dismutase de meest efficiënte enzymen zijn die we tot nu toe kennen.

Ik zal nu proberen u een antwoord te geven op de vraag hoe de natuur deze verschillen bewerkstelligt. De aminozuren zijn bouwstenen van de eiwitten. Chemisch gezien kan elke aminozuur twee structuren hebben, namelijk een L- en een D-structuur, waar de ene het spiegelbeeld van de andere is. De beide vormen zijn dus stereoisomeren. Er zijn twintig aminozuren bekend, die essentieel zijn voor levende materie. De verschillende functies van enzymen laten zich goed zien als we een relatie leggen tussen de aminozuren en de 26 letters van het phoenetische alfabet, die de basis vormen voor alle woorden in de Westerse talen. De natuur maakt geen gebruik van D-aminozuren, wat in onze beeldtaal overeenkomt met het gebruik maken van omgedraaide letters. Hoewel beide mogelijkheden niet ondenkbaar zijn heeft de natuur gedurende de evolutie op een bepaald tijdstip de voorkeur gegeven aan de L-aminozuren. Zoals we letters in een bepaalde volgorde aan elkaar voegen om een bepaald woord te vormen, gebruikt de natuur hetzelfde principe voor de opbouw van enzymen uit aminozuren. En zoals we met allerlei lettercombinaties verschillende woorden met verschillende betekenis vormen zo bouwt de natuur

de enzymen met verschillende functies uit verschillende aminozuurcombinaties. De werkelijkheid is wel ingewikkelder, maar de beeldtaal geeft het gecompliceerde proces goed weer.

Enzymen vergemakkelijken niet alleen specifieke reacties, ze zijn ook nog zeer specifiek wat betreft de stereochemie van het substraat. Om deze redenen interesseren zich chemici meer en meer voor enzymen voor toepassingsmogelijkheden in de scheikunde. Hoewel op dit gebied nog relatief weinig is gebeurd, zal naar het zich op dit ogenblik laat aanzien in de toekomst het onderzoek in deze richting sterk groeien. Er zijn de volgende toepassingsmogelijkheden: produceren van chemisch moeilijk te synthetiseren organische moleculen, geneesmiddelen, scheiding van racemisch mengsel, enzovoort. Fundamenteel onderzoek op dit gebied kan zelfs een belangrijk bijdrage aan de oplossing van het toekomstige energieprobleem leveren, door terug te gaan naar omstandigheden op aarde voordat zuurstof in de atmosfeer verscheen.

Ik wil mijn beschouwingen afronden met een paar uitspraken gedaan door Antonino Zichichi (12) in een recentelijk interview, die uitstekend in het gekozen onderwerp passen. Hij zegt: "The greatest three things that mankind has created are first language, then logic, and finally science. Language needs very little logic, just enough for internal consistency. Logic, invented 2000 years ago, is above language; it is something new... Science, which began with Galileo, is the logic of nature ... Science tells you if you want to believe something just ask nature. But science has no impact in human culture. Human culture is still dominated by language. People can still be influenced by a slogan. Invent a slogan and you will have millions of people following you. A slogan is an insult to human intelligence. Science has produced a lot of science but very little culture. What would be poetry if poets had kept their work only in a closed drawer, or communicated only among themselves? .. My conviction is that the same should happen with science.

One day everybody will be scientist - not in the sense that they will make discoveries, but they will understand the discoveries that others are making, which is already a very great step forward".

Aan het einde van deze rede wil ik mijn dank uitspreken aan Hare Majesteit de Koningin voor de benoeming aan de Landbouwhogeschool.

Het College van Bestuur van de Landbouwhogeschool ben ik erkentelijk voor de medewerking aan mijn benoeming gegeven.

Dames en Heren,

De voorgeschiedenis van deze dag werd slechts in zeer beperkte mate door mij zelf bepaald. Vele mensen hebben door hun direkte of indirekte invloed mijn wetenschappelijke ontwikkeling sterk beïnvloed. Deze plechtigheid stelt mij dan ook in de gelegenheid in het openbaar mijn dank uit te spreken.

Hooggeleerde Hemmerich, lieber Peter,

Als ich in 1961, gerade den chemischen Kinderschuhem entwachsen, unter Deiner Leitung die Dissertation begann, ahnte ich nicht welche Konsequenz dieser Schritt für meine berufliche Entwicklung haben sollte. Durch Deine strenge Schule habe ich gelernt wissenschaftliche Resultate objektiv und kritisch zu beurteilen und in einen grösseren Zusammenhang einzuordnen. Deine Fähigkeit die rein-chemischen Resultate in eine unmittelbare Beziehung zur biologischen Chemie zu bringen, haben in mir das Interesse für die biologische Chemie geweckt und den Grundstein für meine spätere Umschulung gelegt. Diese Umschulung verdanke ich zum grössten Teil Deinen Freunden Ehrenberg und Massey, die, dank des engen wissenschaftlichen Kontaktes mit Dir, in ihren biologischen Studien die Chemie nie aus dem Auge verloren.

Lieber Peter, an dieser Stelle spreche ich Dir den innigsten Dank aus für alle Deine Mühen und die Geduld, die Du so oft freiwillig aufgebracht hast. Ich hoffe, dass unsere Freundschaft auch in Zukunft bestehen bleibt und weiterhin zur beiderseitigen wissenschaftlichen Befruchtung führt.

Hooggeleerde Veeger, beste Cees,

In de zeven jaren, die ik aan het Laboratorium voor Biochemie ben verbonden, heb ik erg geprofiteerd van jouw spontane enthousiasme voor wetenschappelijke problemen. Ik hoop, en ben er van overtuigd, dat ons samenwerkingsverband ook in de toekomst op een plezierige manier zal verlopen, zoals al in het verleden is gebeurd. Ik dank je voor alles wat je voor mij hebt gedaan.

Geachte leden van de Vakgroep Biochemie,

De prettige werksfeer, die op de afdeling Biochemie heerst, is in belangrijke mate te danken aan jullie inzet. Ik hoop, dat in de toekomst de samenwerking even soepel blijft verlopen als in het verleden. Ik dank jullie allen voor jullie bijdragen, die het tot stand komen van vruchtbaar wetenschappelijk werk heeft mogelijk gemaakt.

In het bijzonder zou ik Willem van Berkel willen bedanken voor de inzet waarmee hij het wetenschappelijk werk voor mij heeft waargenomen, op tijden dat dit mij wegens andere taken onmogelijk was. Jouw inzet was mede van groot belang voor de werkgroep van Dr. Beintema van het Laboratorium voor Biochemie in Groningen en voor de werkgroep van Prof. Drenth van het Laboratorium voor Structuurchemie in Groningen waarmee in het kader van het, door de Stichting Scheikundig Onderzoek Nederland, gesubsidieerde nationaal onderzoeksproject "p-hydroxybenzoesaat hydroxylase" wordt samengewerkt.

Dames en Heren Studenten,

Ik hoop dat ik door mijn rede u heb kunnen duidelijk maken hoe belangrijk fundamenteel onderzoek is en hoe moeilijk het is een bepaald onderzoeksproject op zijn maatschappelijk-relevante merites te beoordelen. Een onderzoeksproject heeft meestal een voorgeschiedenis en een toekomstvisie. Bij de beoordeling mogen deze factoren en het grotere kader, waarin het onderzoekproject is geplaatst, niet uit het oog worden verloren, willen we onderzoek, dat een belangrijke bijdrage levert aan onderwijs niet tot een zuiver steunmiddel voor andere doeleinden laten devalueren.

U heeft ook kunnen zien dat interdisciplinair onderzoek een belangrijke rol speelt en ook in grotere mate in de toekomst gaat spelen. Wat dit betreft bent u hier in Wageningen in een bevoorrechte positie terecht gekomen, omdat tot nu toe nergens in Nederland een studierichting als Moleculaire Wetenschappen bestaat, waar de integratie van de verschillende disciplines tot stand is gebracht.

Ik dank u voor uw aandacht.

Literatuur

- 1) N.J. Alexander en T.B. Clarkson, *Science* 201, 538 (1978).
- 2) P. Dolara, *Medical World News* 19, 20 (1978).
- 3) J.E. Bishop, *Wall Street Journal*, 12 juni 1978, p. 14.
- 4) B. Commoner, A.J. Vithayathil, P. Dolara, S. Nair, P. Madyastha en G.C. Cuca, *Science* 201, 913 (1978).
- 5) B.N. Ames, J. McCann en E. Yamasaki, *Mutat.Res.* 31, 347 (1975).
- 6) R. Jaroslowsky, *Wall Street Journal*, 10 juli 1978, p. 16.
- 7) J. Liebig, *Liebigs Annalen der Chemie* 29, 100 (1839).
- 8) R. Guillemin en R. Burges, *Scientific American* 227, 24 (1972).
- 9) A.V. Schally, A. Arimura en A. I. Kastin, *Science* 179, 341 (1973).
- 10) I. Prigogine, *Science* 201, 777 (1978).
- 11) I. Fridovich, *Science* 201, 875 (1978).
- 12) R. Walgate, *Nature* 275, 171 (1978).