

OP ZOEK NAAR BIOCHEMIE

REDE

UITGESPROKEN BIJ DE AANVAARDING VAN HET
AMBT VAN HOOGLERAAR IN DE BIOCHEMIE AAN
DE LANDBOUWHOGESCHOOL TE
WAGENINGEN OP 25 FEBRUARI 1965

DOOR

DR. C. VEEGER



H. VEENMAN & ZONEN N.V.—WAGENINGEN

*Mijne Heren Leden van het Bestuur der Landbouwhogeschool,
Dames en Heren Hoogleraren, Lektoren, Docenten en Wetenschappelijke Medewerkers,
Dames en Heren Studenten
en voorts Gij allen, die door Uw aanwezigheid blijk geeft
van Uw belangstelling,*

Zeer Gewaardeerde Toehoorders,

De toenemende belangstelling, waarin de biochemie zich mag verheugen, heeft de laatste jaren geleid tot het aanstellen van een aantal hoogleraren en lectoren in deze tak van wetenschap aan verschillende universiteiten in ons land. Hierdoor is het in zekere zin overbodig geworden, de geschiedenis van de biochemie uitvoerig te schetsen. Ik wil mij dus beperken tot enkele aspecten, die de ontwikkeling illustren en, ten einde algemeenheden te vermijden, een enkel facet wat meer gedetailleerd onder de loep nemen. Daarbij hoop ik, dat het U niet zal vergaan als de twee studenten, die ik tijdens een promotie van een biochemicus de opmerking hoorde maken, dat zij een biochemische discussie ondergingen als een stortvloed van ongearticuleerde krenten.

Wie zich de moeite getroost op zoek te gaan naar de biochemische afdeling zal al spoedig ontdekken, dat deze voorlopig is ondergebracht op de benedenverdieping van het Organisch Laboratorium en voorbereidingen treft zich diep in de grond te verbergen in de kelders van de afdeling Fysische en Kolloïdchemie. Op de toekomstige plaats van huisvesting aangekomen, vallen twee dingen op. In de eerste plaats een grote hoeveelheid bouwmaterialen, die het pessimisme van de biochemische afdeling na 1 februari heeft doen omslaan in gematigd optimisme, en in de tweede plaats een aantal tweewielige wagentjes met de initialen B.B. Het zal U duidelijk zijn, dat deze letters niet bedoeld zijn als afkorting van de term Bewegende Biochemie, hoewel deze wetenschap allerminst een statische is; zij betekenen inderdaad Bescherming Bevolking. Deze wagentjes zijn het eigendom van deze organisatie, die, overeenkomstig haar geaardheid, reeds eerder domicilie had gekozen in deze kelders. Het was een merkwaardige beslissing de biochemische afdeling samen met de B.B. in één ruimte onder te brengen. Immers de biochemie is geïnteresseerd in de chemische processen in de gehele levende natuur, de B.B. houdt zich bezig met het probleem: wat te doen met de restanten daarvan.

De biochemie is, niettegenstaande het feit, dat vele van de verschijnselen, welke bestudeerd worden, zo oud zijn als het leven op

aarde, een jonge tak van wetenschap. Toch meen ik zonder overdrijving te mogen vaststellen, dat zij onder de natuurwetenschappen een centrale plaats inneemt. Raakpunten met de meer biologisch georiënteerde vakken zijn er vele, evenals met de andere chemische richtingen. Vooropgesteld dient echter te worden, dat de biochemie een chemisch vak is en niet, zoals zo vaak vermeend, een biologisch. Hiermee zou ik allerminst willen beweren, dat de bioloog geen biochemie kan bedrijven; hij zal echter van de chemie moeten uitgaan. Het zijn de chemische processen in de cel, die het functioneren ervan bepalen. Op hun beurt zijn deze processen zelf weer onderhevig aan de basisprincipes van de chemie, zoals bijvoorbeeld de thermodynamische wetten.

Hoewel de biochemie zeer vele aspecten vertoont en van een strenge afbakening van de verschillende gebieden nauwelijks sprake kan zijn, tekenen zich toch drie hoofdrichtingen af, namelijk het metabolisme en de relatie tot de energiehuishouding, de eiwitsynthese in relatie tot de codering en de genetische informatie, de katalytische en structurele aspecten van de enzymologie. Laat ik vooropstellen, dat er geen reden tot voorkeur in enige richting behoeft te zijn. Iedere richting heeft zijn eigen specifieke problemen en fascinerende kanten en vereist specialisatie. Het is juist deze specialisatie, die het moeilijk maakt op de hoogte te blijven van de details buiten het eigen werkterrein, te meer daar de biochemische literatuur niet meer wordt gepubliceerd per deel, maar per strekkende meter.

Reeds in 1836 werd door BERZELIUS verondersteld, dat in planten en dieren chemische reacties worden gekatalyseerd, een opvatting, welke pas veel later door andere onderzoekers werd gedeeld. De naam enzym voor deze katalysatoren werd in 1878 door KÜHNE geïntroduceerd. Omstreeks de eeuwwisseling, nadat het begrip katalysator door OSTWALD in fysisch-chemische termen was gedefinieerd, werd het eerste model voor de enzymwerking opgesteld door EMIL FISCHER. Toch duurde het nog ruim 25 jaar, voordat de reeds in 1878 door TRAUBE uitgesproken gedachte, dat enzymen verwant zijn aan eiwitten, bevestigd werd. In 1926 toonde SUMNER namelijk aan, dat het urease, het eerste door hem gekristalliseerde enzym, een eiwit was. Vanaf dat ogenblik kon de biochemicus trachten het werkingsmechanisme van deze, de levensprocessen beheersende en dirigerende katalysatoren, te benaderen. Dit werd mede mogelijk gemaakt door andere ontdekkingen omstreeks die tijd, vooral door het werk van onder anderen KEILIN, WARBURG en JANSEN.

De ontwikkeling van een enzymologisch onderzoek kan dan ook als volgt worden geschetst:

- 1e fase: Het bestuderen van de biochemische processen, gevolgd door het ontdekken van een nieuwe reactie.
- 2e fase: De isolering in zuivere toestand en de karakterisering van het in de reactie betrokken enzym.

3e fase: Het bestuderen van de omzettingen in al hun chemische en fysische aspecten, eventueel in samenhang met de cyclus, waarin het enzym functioneert.

Om verschillende redenen zou men gemakkelijk de gevolgtrekking kunnen maken, dat de biochemie als geheel zich nu in de derde fase van het enzymologisch onderzoek bevindt. De biochemische handboeken staan immers vol met metabolische cycli, waardoor het lijkt alsof geen nieuwe reacties meer te ontdekken zijn. Daarbij in aanmerking genomen, dat er honderden enzymen in meer of mindere mate zijn gezuiverd, wordt het duidelijk waarom een dergelijke, overigens verkeerde, conclusie voor de hand ligt. Men behoeft echter ieder jaar de *Annual Review of Biochemistry* slechts open te slaan om tot de overtuiging te komen, dat een belangrijk deel van het biochemisch onderzoek zich nog steeds in de eerste fase afspeelt.

Dit betekent, dat nog steeds nieuwe reacties en dus nieuwe enzymen worden ontdekt. Voor een groot deel wordt dit mogelijk gemaakt door de technische vooruitgang. Echter niet alleen het gevoeliger worden van de meetapparatuur en de steeds sneller draaiende centrifuges zijn hiervoor verantwoordelijk, maar ook het feit, dat randgebieden, zoals de medische, de farmaceutische en ook de landbouwwetenschappen, zich steeds intensiever met de biochemie gaan bezighouden.

Belangrijk inzicht over het verloop van bepaalde processen is verkregen via de medische wetenschap door het bestuderen van metabolische afwijkingen bij patiënten. In dit verband moet de bijdrage, die de microbiologie levert met het kweken van mutanten en het onderzoeken van de metabolische veranderingen hierin, als zeer belangrijk worden aangemerkt.

Een aanzienlijk deel van de biochemische literatuur komt tot stand in de instituten voor het kankeronderzoek. Dit feit ontlokte SZENT-GYÖRGYI deze zomer tijdens een lezing de volgende uitspraak: 'At the present moment more people live from cancer than die from it'.

In sommige gevallen worden zelfs nieuwe biochemische reacties in de dagbladen geannonceerd. Twee jaar geleden was het gebruikelijk om uit de *New York Times* de laatste nieuwtjes over de genetische code te vernemen, nog voor de officiële publicaties hierover verschenen waren. Sommige Nederlandse dagbladen hebben eveneens hun populair wetenschappelijke rubriek. Ook het *Algemeen Handelsblad*, dat op 4 november j.l. een opzienbarend nieuwtje bracht. In een artikel over het gebruik van algen in de ruimtevaart werd de volgende nieuwe reactie gesignaleerd: 'het (lastige goedje) groeit snel en het zet het stikstof om in zuurstof'. Waarlijk een fraai staaltje van al(g)chemie.

Het onderzoek in het tweede stadium geeft aanzienlijk grotere moeilijkheden. Naast de omstandigheid, dat de zuivering van een eiwit vaak

niet eenvoudig is, vooral niet bij het werken met labiele enzymen, hebben we nog met een additionele complicatie te maken. Men moet er op verdacht zijn dat het enzym kan veranderen tijdens de isolering, zodat wel een katalytisch actief eiwit geïsoleerd wordt, maar afwijkend van het in de cel werkzame. Hierbij ga ik voorbij aan het probleem der iso-enzymen. Zijn hier de verschillen in alle gevallen genetisch bepaald of spelen ook isolerings-artefacten een rol?

Is het enzym in zuivere toestand verkregen, dat is het mogelijk, hoewel dit een grote specialisatie vereist, een eiwit in zekere zin te karakteriseren met behulp van fysische of chemische constanten, zoals het molecuulgewicht, het sedimentatiepatroon in de ultracentrifuge, de aminozuursamenstelling, het vóórkomen van prosthetische groepen. Het bepalen van de aminozuurvolgorde is echter met de huidige methodiek een jarenlange arbeid en vooral met de grotere eiwitten veelal onbegonnen werk.

Een enzym wordt meestal gekarakteriseerd door kinetische grootheden, zoals de Michaelis-constante en de activiteit. Nu is dit principe wel juist, ware het niet, dat de gevonden waarden afhankelijk zijn van de condities waaronder wordt gewerkt. Dit wordt nog niet algemeen beseft, waardoor men in de literatuur dan ook voor sommige enzymen veel verschillende waarden kan aantreffen.

De International Union of Biochemistry heeft nu terecht getracht hierin verandering te brengen en in een rapport een aantal aanbevelingen gedaan. In het rapport van 1964 wordt gesteld, dat bij het pH-optimum gewerkt moet worden, waarbij de substraatconcentratie optimaal dient te zijn en hoog genoeg om het enzym te verzadigen. De vraag rijst nu, wat betekent hoog genoeg. Naar mijn mening had hier moeten staan: 'waar mogelijk dient een extrapolatie te geschieden naar oneindige substraatconcentraties'. Dit kan vele moeilijkheden voorkomen bij het interpreteren van resultaten, verkregen met enzymen, die een bimoleculaire reactie katalyseren. Immers, in dat geval zijn zowel de Michaelis-constante als de activiteit, gemeten in afhankelijkheid van de concentratie van het ene substraat, nog afhankelijk van de concentratie van het tweede substraat. Dit bezwaar vervalt, indien de Michaelis-constante wordt berekend bij oneindige concentratie van het tweede substraat. Voor de activiteit dient dit dan te geschieden bij oneindige concentraties van alle substraten. Het is dan bovendien mogelijk aan de op deze wijze verkregen constanten directe betekenis toe te kennen.

Komen we nu tot het doel van ieder biochemisch onderzoek, namelijk het doorgronden van de enzymreacties in hun chemische en fysische aspecten. Hoewel, zoals reeds opgemerkt, een groot deel van de biochemische research zich nog bezighoudt met het bestuderen van nieuwe reacties en de daarmee in verband staande isolering en karakterisering van nieuwe enzymen, heeft de laatste jaren de belangstelling

zich meer gericht op de fysisch-chemische benadering van de processen. Dit deel van de biochemie ondergaat dan ook een stormachtige ontwikkeling.

Ik zal in deze rede niet nader ingaan op het fascinerende werk, dat wordt verricht met betrekking tot de omzettingen, welke plaats vinden in het substraat, tijdens het samenspel met verschillende aminozuren of de prosthetische groep van het eiwit. Ik beperk mij tot één aspect van de enzymkatalyse, namelijk de conformatie, met andere woorden, de ruimtelijke structuur van het eiwit. Nu moet allereerst worden opgemerkt, dat de ruimtelijke structuur in vele beschouwingen wordt aangeduid als de configuratie van het eiwit. Dit kan echter aanleiding geven tot verwarring, in verband met het gebruik van deze term bij stereochemische beschouwingen in de organische chemie of elektronenverdelingen in de fysische chemie, zodat de benaming conformatie is te verkiezen boven configuratie.

Een onderzoek naar de ruimtelijke structuur van een eiwit wordt in grote mate bemoeilijkt door een gebrek aan inzicht in de volgorde van de aminozuren. Het is daarom des te opmerkelijker, dat niettegenstaande deze complicatie, een aantal zeer belangrijke resultaten is verkregen. In de allereerste plaats is er de ontdekking, dat vele eiwitten zijn opgebouwd uit meerdere, vaak identieke peptideketens, de subeenheden. Er bestaat een evenwicht tussen de subeenheid en het polymeer, dat door verschillende invloeden verschoven kan worden. Dit leidt tot een verandering van de katalytische eigenschappen van het eiwit. In dit verband moet speciaal worden gewezen op het recente werk van PARDEE en SCHACHMAN, die bij het bacteriële enzym aspartaat transcarbamylyase twee typen subeenheden vonden. Eén type verantwoordelijk voor de katalyse, het tweede verantwoordelijk voor de eindproductremming van de metabolische cyclus, waarin dit enzym zijn werking uitoefent. Verwijdering van de cyclus-controlerende subeenheden, een proces dat reversibel is, verandert de katalytische eigenschappen van de andere eiwitonderdelen drastisch.

Het werk van PARDEE en SCHACHMAN is niet alleen van belang in verband met de associatie-dissociatie verschijnselen, die hier optreden. Van veel grotere betekenis is de directe bevestiging, die hierin wordt gevonden, voor het door MONOD, CHANGEUX en JACOB ingevoerde begrip 'allosterisch centrum'. Dit allosterisch centrum, dat niet identiek is met het actief centrum, komt voor, hoewel waarschijnlijk niet in alle gevallen, bij enzymen, die, naast hun katalytische functie, een regulerende rol vervullen bij de synthese van een produkt via een cyclus van reacties. Dit begrip werd ingevoerd, ter verklaring van het remmende effect van het eindproduct op enzymen werkzaam in een cyclus. De remming komt tot stand door de conformatieveranderingen van het eiwit, die optreden na binding van de allosterische 'effector'. De cyclus-controlerende subeenheid in het aspartaat transcarbamylyase moet dus worden gezien als een allosterisch peptide. Dit peptide wij-

zigt alleen al door de associatie met het enzymatisch actieve eiwit, dus in afwezigheid van de allosterische effector, de katalytische eigenschappen.

De vraag is nu, welke thermodynamische grootheden bepalen de associatie-dissociatie van eiwitten. Hoewel een definitief antwoord stellig nog niet kan worden gegeven, omdat alle factoren die een rol spelen, nog niet kunnen worden overzien, mag toch worden opgemerkt, dat de statistisch-thermodynamische beschouwingen van SCHERAGA en medewerkers een aantal waardevolle gegevens hebben opgeleverd. Deze beschouwingen zijn gebaseerd op het in rekening brengen van een zo groot mogelijk aantal variabelen, dus een zo volledig mogelijke toestandssom.

Als voornaamste factor voor het verlopen van de associatie werd onderkend de grote toename van de entropie van het systeem. In andere woorden uitgedrukt, de wanorde in het systeem eiwit-water neemt toe door de associatie. Oppervlakkig bezien lijkt dit een tegenstrijdigheid, want de associatie brengt in het polymeer zelf een zekere ordening teweeg. Toch gaat in het totale systeem een grotere wanorde heersen, omdat de structuur van de watermoleculen, vooral rondom de niet-polaire zijketens van het eiwit, voor een groot deel verloren gaat. Met de associatie komt een interactie tot stand, de zogenaamde hydrofobe interactie, tussen deze niet-polaire groepen van de subeenheden. De warmte-effecten, welke hierbij optreden, zijn in het algemeen klein. Het is nu juist de gunstige verhouding tussen de wanorde en het warmte-effect, die verantwoordelijk is voor de associatie. De waterstofbruggen, die bij de associatie worden gevormd, hebben weinig invloed op het proces, hoewel deze groter wordt in combinatie met de hydrofobe interactie, dus met het tot stand komen van de wisselwerking tussen de niet-polaire zijketens. De neutralisatie van lading tijdens de associatie is een onzekere factor, omdat de invloed sterk afhankelijk is van de opname van ionen uit het omringende water.

Het belang van de hydrofobe interactie in eiwitten voor de stabilisatie van de eiwitconformatie, werd reeds vóór de berekeningen van SCHERAGA gezien, vooral door het werk van KAUFMANN en TANFORD. De gedachten van deze onderzoekers gingen uit naar centra in het eiwit, waarin meerdere niet-polaire zijketens met elkaar in wisselwerking zijn. Daartegenover stond de opvatting van KLOTZ, die aan afzonderlijke zijketens dacht, omringd en gestabiliseerd door watermoleculen in een structuur, zoals voorkomt bij de gashydraten. De berekeningen van SCHERAGA ondersteunen de opvattingen van KAUFMANN en TANFORD. De experimentele bevestiging, in de absolute betekenis van het woord, komt uit het werk van KENDREW over de bepaling van de ruimtelijke structuur van het myoglobine.

Het tot stand komen van een interactie tussen twee niet-polaire zijketens gaat dus gepaard met een klein warmte-effect en een grote toename van de wanorde in het systeem eiwit-water. Dit doet de vraag

rijzen of reversibele veranderingen in de ruimtelijke structuur van eiwitten, of misschien een associatie-dissociatieproces tot stand komend onder invloed van de oxydatie-reductie verantwoordelijk kan zijn voor het conserveren van energie, in de vorm van adenosinetrifosfaat, zoals in de oxydatieve fosforylering plaats vindt. Dit eiwit zou dus functioneren als één van de in dit proces onbekende factoren. Uitgaande van de berekeningen van SCHERAGA, meen ik deze vraag, met één restrictie, bevestigend te moeten beantwoorden. Het blijkt namelijk, dat onder standaardcondities een conformatieverandering in een eiwit, die gepaard gaat met het tot stand komen van tien tot vijftig hydrofobe interacties tussen de zijketens een voldoende grote afname in de vrije enthalpie teweeg brengt om de synthese van een molecuul adenosinetrifosfaat uit adenosinedifosfaat en anorganisch fosfaat mogelijk te maken. De schatting tien tot vijftig is afhankelijk van het karakter van de zijketens. Ik moet hieraan echter direct toevoegen, dat deze berekeningen gelden voor het gehydrateerde eiwit, terwijl het de vraag is of dezelfde omstandigheden kunnen optreden in dat deel van het mitochondrion, waar dit proces plaats vindt.

De samenhang tussen de structuur van het eiwit en de katalytische activiteit werd ook vóór deze ontdekkingen wel onderkend, maar meer gezien met betrekking tot het handhaven van de juiste dimensies van het actief centrum van het enzym. In het licht van de recente onderzoeken is het noodzakelijk het begrip actief centrum exacter te definiëren. Voornamelijk, omdat volgens de onderzoeken van HVIDT, een eiwit niet meer mag worden gezien als een star geheel, maar veeleer als een molecuul, waarvan de structuur statistische fluctuaties ondergaat. Andere onderzoeken van HVIDT, waarbij aanwijzingen werden gevonden, dat door binding van het substraat de ruimtelijke structuur van het eiwit kan veranderen, ondersteunen de 'induced fit' theorie van KOSHLAND.

Hierin stelt KOSHLAND, dat door de binding van het substraat aan het enzym een verandering in de conformatie van het eiwit optreedt, welke leidt tot de vorming van het actieve enzym-substraat complex. Uitgaande van deze theorie is het dan ook noodzakelijk het begrip actief centrum te reserveren voor de omgeving van het substraat, gebonden op het enzym, als de conformatieverandering tot actief enzym-substraat complex reeds heeft plaats gehad. Het gedeelte van het eiwit, waar het substraat initieel gebonden wordt en waarvan de ruimtelijke structuur dus aanzienlijk kan verschillen van die na de conformatieverandering tot actief centrum, kan dan worden aangeduid als bindingscentrum.

Het toekennen van een flexibele ruimtelijke structuur aan een eiwit, zoals door LINDERSTRØM-LANG is voorgesteld en waarvoor de directe bevestiging komt uit het werk van HVIDT in hetzelfde laboratorium, geeft misschien ook de oplossing voor een probleem, dat naar aanleiding van nieuwere inzichten in de eiwitsynthese is ontstaan. Dit pro-

bleem is: heeft het eiwit, op het ogenblik, dat het in zijn totaliteit van de polysomen wordt losgemaakt, zijn definitieve ruimtelijke structuur of vindt de vorming hiervan later plaats? Ofschoon het zeker op dit ogenblik te vroeg is een definitief bevestigend antwoord te geven, omdat de gegevens in de litteratuur nog te summier zijn, kan toch worden gesteld, dat er althans in sommige gevallen aanwijzingen zijn, dat de vorming van de ruimtelijke structuur pas plaats vindt enige tijd na afsplitsing van het eiwit van de matrijs. Direct na het losmaken van de polysomen moet het eiwit worden gezien als een gedeeltelijk ontvouwen polypeptide, echter in een hogere staat van organisatie, dan het volkomen ontvouwen en gedeneureerde eiwit. STRAUB heeft aan het eiwit in deze conformatie de naam 'nascent protein', met andere woorden, 'eiwit in wording' gegeven. De vrije enthalpy in deze vorm is groter dan die van het natieve eiwit en veel groter dan die van het gedeneureerde proteïne. De conformatie van het nascente eiwit kan op twee manieren veranderen, namelijk, of door de gunstige omstandigheden in de cel zich opvouwen en de ruimtelijke structuur van het fysiologisch actieve eiwit aannemen, of door minder gunstige omstandigheden zich volkomen ontvouwen tot het gedeneureerde eiwit.

Dit concept, dat wordt ondersteund door het reeds besproken werk van PARDEE en SCHACHMAN, maakt het mogelijk voor vele moeilijk te verklaren waarnemingen een bevredigend antwoord te geven, onder andere voor het verschijnsel van de reversibele denaturatie van sommige eiwitten. De structuur, die in dit evenwicht werd aangezien voor het gedeneureerde eiwit, is volgens de idee van STRAUB slechts de gedeeltelijk ontvouwen nascente vorm en wordt slechts onder bepaalde en voor ieder eiwit verschillende omstandigheden waargenomen.

Sinds de publicaties van PAULING en CORY over de helix-structuren van de eiwitketen is een groeiend aantal fysico- en organisch chemici zich met de theoretische en structurele aspecten van de biochemie gaan bezighouden. De kolloïdchemische en thermodynamische beschouwingen van SCHERAGA, het werk van KENDREW over de bepaling van de ruimtelijke structuur van het myoglobine tonen de voordelen van deze ontwikkeling aan. Dit heeft tot gevolg gehad, dat de richting, die zich bezighoudt met de benadering van de structurele problemen van de biochemische systemen, de naam Molecuul Biologie heeft gekregen. De voordelen van deze naam zijn niet geheel duidelijk; bovendien blijken sommige biochemici tegenwoordig molecuul bioloog te zijn. Er zijn plannen tot het stichten van een Internationaal Laboratorium voor Molecuul Biologie in Europa, terwijl in de Verenigde Staten dezelfde ontwikkelingen zich voltrekken. Het lijkt mij zeker het overwegen waard Wageningen kandidaat te stellen voor de vestiging van een dergelijk instituut, gezien de ervaringen, die men hier heeft met het huisvesten van internationale centra.

In een instituut voor molecuul biologie kan de benadering van de

problemen in team-verband met behulp van verschillende, ook niet-biochemische methoden geschieden. Het fundamentele biochemische onderzoek maakt nu eenmaal een samenwerking met de andere chemische richtingen nodig. Maar deze samenwerking kan alleen dan vruchtbaar zijn, indien dit geschiedt op basis van wederkerigheid, met andere woorden, indien de andere chemische afdelingen zich willen verdiepen in de biochemische problematiek. Dit lijkt misschien veel gevraagd en het verwezenlijken ervan een utopie, vooral omdat deze instituten meestal niet om problemen verlegen zitten. Is een dergelijke samenwerking verwezenlijkt, dan kan ook de niet-biochemicus soms voor verrassingen komen te staan.

Dit is mij onlangs gebleken uit een recent onderzoek over de redox-functie van het niet in haem gebonden ijzer in eiwitten. De samenwerking, die, gedeeltelijk door de Nederlandse Organisatie voor Zuiver Wetenschappelijk Onderzoek gesubsidieerd, tot stand kwam tussen vijf verschillende laboratoria in de Verenigde Staten, Nederland en Zwitserland, leidde tot een onverwachte oplossing voor dit probleem. Het antwoord is in dit verband niet van belang, wel de gevolgen van deze samenwerking. De in het onderzoek betrokken fysico-chemicus gaat zich bezighouden met de theoretische benadering van dit type complexen, de anorganisch chemicus probeert door synthese van nieuwe ijzercomplexen de biochemische werkelijkheid te benaderen. En de drie biochemici? Zij zullen wellicht in de toekomst een antwoord proberen te vinden op een nieuw gerezen probleem, namelijk uit welke, tot nu toe onbekende groepering in het eiwit, de in deze ijzercomplexen gevonden zuur-labiele zwavel afkomstig is.

Zoals voor alle andere takken van wetenschap, geldt ook voor de biochemie, dat bij het vinden van een oplossing voor een vraagstuk zich nieuwe problemen aandienen. Terwijl de publicatie, voortgekomen uit de oplossing van het vraagstuk, nog maar nauwelijks is verschenen, heeft de onderzoeker zich reeds op de nieuwe problemen geworpen. Het is daarbij geen uitzondering, dat de in de publicatie weergegeven theorie onvolkomenheden of zelfs onjuistheden vertoont. Een theorie, hoe moeizaam ook tot stand gekomen, blijft een momentopname van de kennis en ervaringen op het ogenblik van publicatie.

De sociologie heeft aangetoond, dat de invloed van het individu op de maatschappij veel geringer is dan eerder werd aangenomen. Dit geldt zeker de wetenschappelijke onderzoeker, wiens werk gebaseerd is op de ervaringen van zijn voorgangers.

Mijn persoonlijke gevoelens meen ik het duidelijkst te kunnen weergeven met de woorden, die BERTHOLT BRECHT één van de personages uit zijn boek 'Geschichten' laat zeggen: 'Ik heb moeizaam werk, ik bereid mijn volgende vergissing voor'.

Aan het einde van deze rede gekomen, betuig ik mijn eerbiedige dank aan Hare Majesteit de Koningin, die mij in dit ambt heeft willen benoemen.

Mijne Heren Leden van het Bestuur van de Landbouwhogeschool,

Ik heb in deze oratie niet gesproken over het belang van de biochemie voor de Landbouwwetenschappen, hoewel ik weet, dat de interesse aan de Landbouwhogeschool groot is. De internationale bijeenkomst over Enzymen en hun werking, die in 1959 hier werd gehouden, spreekt in dit verband voor zichzelf. Dat er van de zijde van de biochemie grote belangstelling voor landbouwkundige problemen bestaat, blijkt wel uit het voornemen van de Nederlandse Vereniging voor Biochemie de bijeenkomst van 1966 met de Belgische Vereniging in Wageningen te doen plaats vinden. Het ligt in de bedoeling de meer plantkundige aspecten dan aan bod te laten komen.

Ik dank U voor het vertrouwen, dat U in mij hebt gesteld, door mij voor deze nieuwe leerstoel te willen voordragen; ik zal naar mijn beste vermogen proberen dit vertrouwen te rechtvaardigen.

Dames en Heren Hoogleraren van de Landbouwhogeschool,

In het voorafgaande heb ik gezinspeeld op de noodzakelijkheid van samenwerking in het biochemisch onderzoek. Uit de gesprekken, die ik in de afgelopen maanden met sommigen van U heb gehad, is mij gebleken, dat in vele instituten in Wageningen biochemisch onderzoek plaats vindt. Een omstandigheid, die mij het acclimatiseren heeft vergemakkelijkt. Ik hoop, dat het in de toekomst mogelijk zal zijn tot een uitwisseling van gedachten en ervaringen te komen. De contacten, die reeds gelegd zijn, stemmen mij hoopvol.

Hooggeachte Den Hertog,

Het was een bijzondere ervaring bij mijn aankomst hier in Wageningen geen biochemisch vacuüm aan te treffen. Dit is in de allereerste plaats een gevolg van de voortreffelijke wijze, waarop U het biochemisch onderwijs hebt ter hand genomen. Dit is voor mij een grote stimulans. Uw onmiddellijke bereidheid mij laboratoriumruimte ter beschikking te stellen en Uw waardevolle adviezen, tonen mij, dat Uw belangstelling voor de biochemie meer is dan een collegiale.

Hooggeachte Lyklema,

Hoewel ik in verband met de landbouw het woord koekoek liever niet zou gebruiken, spreek ik toch de hoop uit, dat de afdeling biochemie niet al te lang het koekoeksjong van de Landbouwhogeschool zal blijven. Niettemin is één van de gunstige aspecten van de voorlopige plaats van huisvesting van de afdeling biochemie, dat het een nauw contact tussen ons mogelijk maakt.

Hooggeachte Slater.

Wie zich geplaatst ziet voor de taak een oratie voor te bereiden, wordt geconfronteerd met het begrip erkentelijkheid. Op een dag als deze is het gebruikelijk een terugblik te werpen op de afgelegde weg, alvorens de toekomst onder ogen te zien. En dan pas blijkt, hoevelen men erkentelijk moet zijn en hoe moeilijk het is, deze erkentelijkheid in de juiste bewoordingen te formuleren.

In het bijzonder geldt dit U, hooggeschatte leermeester, die door Uw boeiend onderricht, grote bekwaamheid en persoonlijkheid, mijn aanvankelijk oppervlakkige interesse in de biochemie heeft doen uitgroeien tot wat zij nu voor mij is geworden.

Het is precies acht jaar geleden dat ik het geluk had op Uw laboratorium een plaats te vinden. Ik heb daar alle rangen vanaf kandidaat-assistent doorlopen.

De scherpzinnigheid, waarmee U soms met een enkel woord een onderzoek uit een impasse kunt halen, heeft mij altijd bijzonder gefraspeerd. U hebt daarnaast het vermogen in Uw leerlingen andere eigenschappen te ontwikkelen, zoals strijdvaardigheid en zelfstandigheid. Ik ben U nog steeds dankbaar, dat U mij naar Sheffield zond, om ter plaatse de oorzaak van een meningsverschil met mijn vriend MASSEY gezamenlijk te onderzoeken.

Wanneer soms ook onze meningen verschilden of tegenover elkaar stonden, was daarbij de eerbied voor Uw persoon en het grote respect voor Uw wetenschappelijke bekwaamheid nimmer uit mijn gedachten. Ik beschouw het als een voorrecht mij te mogen rekenen tot de leerlingen van Uw instituut, dat zowel in Nederland als in het buitenland een begrip is geworden.

Ik voel mij gesteund door de gedachte, dat U mij deze hoge plaats hebt waardig geacht en beschouw het als een plicht dit vertrouwen niet te beschamen.

Mijnheer de Directeur van de Nederlandse Organisatie voor Zuiver Wetenschappelijk Onderzoek,

De organisatie Z.W.O. ben ik veel dank verschuldigd. Niet alleen omdat ik mijn salaris gedurende een viertal jaren aan haar te danken heb gehad, maar voornamelijk voor de stipendia, welke mij zijn verleend om mijn onderzoekingen in Engeland af te ronden. Het belang van een instantie als Z.W.O. kan niet voldoende worden geaccentueerd. Door haar beleid worden jonge wetenschappelijke onderzoekers in de gelegenheid gesteld ervaringen op te doen aan buitenlandse instituten en bovendien wordt het wetenschappelijk onderzoek sterk gestimuleerd. Ik spreek de wens uit, dat de Nederlandse regering spoedig dit inzicht zal delen en de kortingen op de subsidie ongedaan zal maken.

Dames en Heren medewerkers van het Laboratorium voor Biochemie in Amsterdam,

Het was mij een voorrecht zo vele jaren met U te hebben samengewerkt. De discussies, maar meer nog de kritische besprekingen van elanders werk, hebben menig vruchtbaar idee doen ontstaan.

Aan de vakbekwaamheid van de leden van de technische staf, maar vooral aan hun hulpvaardigheid heb ik de beste herinneringen.

Dames en Heren medewerkers van de biochemische afdeling in Wageningen.

De vriendschappelijke verhouding, waarvan de basis reeds in Amsterdam werd gelegd, geeft mij gegronde hoop van onze samenwerking het beste te mogen verwachten. Ik dank U voor het in mij gestelde vertrouwen, dat U deed besluiten een zekere toekomst in Amsterdam op te geven om met mij naar de kelder te gaan.

Vader en Moeder,

Nu ik zelf tot taak heb drie kinderen op te voeden, is er weinig fantasie voor nodig om te begrijpen hoe bijzonder deze dag voor U is en welke gevoelens er in U omgaan.

Dames en Heren Studenten,

Hoewel ik reeds een jaar in Wageningen werkzaam ben, is het contact tussen U en mij nog vrij beperkt gebleven. Deze situatie zal een, naar ik hoop, gunstiger wending nemen, wanneer eenmaal het biochemisch practicum een aanvang heeft genomen. Hoewel de colleges een essentieel onderdeel van de studie uitmaken, is het practicumwerk van vitaal belang voor de biochemische opleiding.

De biochemie is aan de Landbouwhogeschool slechts voor enkele richtingen verplicht gesteld; niettemin heeft de belangstelling, die gedurende het afgelopen jaar van Uw kant is getoond, mij verheugd, te meer daar deze ook kwam van de zijde van hen, voor wie biochemie niet verplicht is. Ik hoop van harte, dat het spoedig mogelijk zal zijn de experimentele kant van de opleiding ter hand te kunnen nemen, om te trachten iets van mijn enthousiasme voor het experimenteren, met al zijn hoogte- en dieptepunten, op U over te brengen.

Hiermede aanvaard ik het ambt van Hoogleraar in de Biochemie aan de Landbouwhogeschool te Wageningen.

Ik dank U voor Uw aandacht.