

# DE PLAATS VAN HET ENZYM IN DE BIOLOGISCHE WETENSCHAPPEN

---

## REDE

UITGESPROKEN BIJ DE AANVAARDING VAN HET AMBT  
VAN BUITENGEWOON HOOGLERAAR IN DE TOEGEPASTE  
ENZYMOLOGIE AAN DE RIJSUNIVERSITEIT TE LEIDEN

OP

VRIJDAG 26 OCTOBER 1956

DOOR

Dr. J. A. COHEN



*Mijne Heren Curatoren,  
Mijnheer de Rector Magnificus, Dames en Heren  
Professoren, Lectoren en Docenten,  
Leden van de wetenschappelijke staf en studenten  
aan deze Universiteit en voorts gij allen, die door  
Uw tegenwoordigheid blijkt geeft van Uw belang-  
stelling,*

*Zeer gewaardeerde toehoorders,*

De enzymologie is de wetenschap die zich bezighoudt met de bestudering van enzymen. Enzymen zijn eiwitten die in staat zijn dikwijls met verbluffende selectiviteit en efficiëntie chemische reacties te katalyseren. Derhalve behoren de enzymen tot de katalysatoren, d.w.z. de stoffen die in staat zijn in kleine hoeveelheid de afloop van chemische reacties te versnellen zonder hierbij zelf blijvend te veranderen. Enzymen, vroeger ook wel fermenten genoemd op grond van hun vermogen gistingsprocessen te veroorzaken, zijn de katalysatoren bij uitnemendheid van biologische processen. Ze zijn essentieel voor het vermogen van levende organismen om bij relatief lage temperatuur en druk de meest gecompliceerde chemische omzettingen tot stand te brengen; omzettingen van zo grote gecompliceerdheid en vaak uit thermodynamisch oogpunt van zo onwaarschijnlijke aard, dat men er wel een mysterieuze aan het leven inherente hoedanigheid aan heeft toegekend. Dit is volgens de huidige inzichten niet gerechtvaardigd. Hoewel enzymen de katalysatoren bij uitstek van de levende materie zijn en nooit een enzym verkregen is uit een andere bron dan een organische zijn vele enzymwerkingen in vitro met „dode” systemen te verwezenlijken. Alle tot dusver ontdekte enzymen zijn gebleken eiwitten te zijn; een groot aantal, op het huidige moment vermoedelijk bijna 100, werden in kristallijne vorm verkregen.

In verband met de benaming van de nieuwe mij toevertrouwde leerstoel zal ik mij thans gaarne met U verdiepen in de vraag wat men onder de toepassing van de enzymologie heeft te verstaan. Men kan drie vormen van toepassing onderscheiden, die ik achtereenvolgens zal belichten.

In de eerste plaats komt de toepassing van enzymen in de



technologie. Dit is zeer zeker de oudste vorm van toepassing van enzymen. Sinds prehistorische tijden zijn immers enzymen of fermenten welbewust toegepast bij zulke belangrijke werkzaamheden van de mens als de bereiding van brood, alcoholische dranken en kaas. In het licht van deze aloude culinaire toepassingen mag het misschien zelfs bevreemding wekken dat een leerstoel in de toegepaste enzymologie eerst thans en niet enige eeuwen geleden gegrondvest werd. De technologie van enzymen is in de laatste jaren enorm uitgebreid en is van eminent belang o.a. voor de bierbrouwerij, de wijnbereiding, de alcoholproductie, de bereiding van antibiotica, de jam-, de zuivel- en de lederindustrie.

Het komt mij echter voor dat deze in hoofdzaak culinaire toepassingen van enzymen, hoe belangrijk ook, niet in eerste instantie dienen te worden uitgedragen. Veeleer komt hier een tweede toepassing voor in aanmerking te weten het gebruik van enzymen in de toegepaste geneeskunde. De enzymen nemen nl. in steeds toenemende mate een plaats in bij de therapie en bij de diagnostiek. Het therapeutische gebruik van enzymen is aan grote beperkingen onderhevig daar enzymen eiwitten zijn. De toediening langs de bloedbaan is daardoor in vele gevallen onbruikbaar omdat ongewenste immuniteitsreacties optreden, het lichaam eiwitten afbreekt en celwanden voor macromoleculen vaak ondoorlaatbaar zijn. Deze omstandigheden hebben tot gevolg dat de huidige toepassingen van enzymen in de therapie zich beperken tot het opruimen van ongewenst materiaal in lichaamsholten of op het lichaamsoppervlak, waarbij de enzymen in direct contact met de holten of oppervlakken worden gebracht. De toediening van eiwitsplitsende enzymen als trypsine, streptokinase en streptodornase in de pleuraholte voor het oplossen van exsudaten en ter reiniging van necrotische wonden zijn voorbeelden van deze vorm van therapie. Het gebruik van enzymen zoals pepsine, trypsine, chymotrypsine of polyvalente pancreaspreparaten om de functie van spijsverteringsenzymen te steunen c. q. te vervangen, is voorts alom bekend. Ik besluit deze opsomming van therapeutische toepassingen van enzymen met de vermelding van het gebruik van het eiwitsplitsende enzym papaïne als wormmiddel en van hyaluronidase, een enzym dat bindweefsel-elementen kan oplossen, ter vergemakkelijking van parenterale vochttoediening.

De toepassing van enzymen in de diagnostiek, hoewel nog in de kinderschoenen, is reeds thans zeer intensief. Door de enorme



vlucht die de kennis van de betekenis van de enzymen voor de normale en gestoorde functie van het menselijke organisme heeft genomen is te verwachten dat het diagnostische gebruik van enzymreacties voor het opsporen van functiestoornissen in de komende jaren een van de belangrijkste ontwikkelingen van de geneeskunde zal blijken te zijn. Het is zelfs op het huidige moment niet meer mogelijk in beknopt bestek een overzicht over deze vorm van toepassing te geven. Naast de reeds lang bekende lipase-, diastase-, esterase-, pepsine- en trypsinebepalingen bij het onderzoek naar de functie van diverse organen van de spijsvertering en de alkalische fosfatasebepaling in de diagnostiek van bot- en leverziekten, hebben zich in de laatste jaren tal van nieuwe technieken ontwikkeld. Ik moge U slechts herinneren aan het belang van fosfatasebepalingen voor het vaststellen van de aard van en het effect van therapie op prostaattumoren en voor het onderzoek naar de functionele integriteit van leucocyten, aan de transaminasebepaling in de differentiële diagnostiek tussen hart- en longinfarct, aan de hyaluronidasetest in sperma bij het vruchtbaarheidsonderzoek etc. De hedendaagse internist-hematoloog is voor een volledig onderzoek van de bloedstolling alleen reeds aangewezen op niet minder dan dertien enzymologische technieken, nl. de bepaling van protrombine en tromboplastine, van trombine, proaccelerine en accelerine, proconvertine en convertine, fibrinogeen, profibrinolysine en antifibrinolysine, antitrombine, antitromboplastine en heparine co-factor. In de bacteriologie is het massale diagnostische gebruik van specifieke enzymatische suiker-, eiwit- en vetsplitsingsreacties een reeds lang door ieder aanvaarde routine om nog te zwijgen over tal van immunologische technieken die ongetwijfeld ook goeddeels op enzymreacties berusten. Iets nieuwere diagnostische ontwikkelingen op dit gebied zijn het gebruik van penicillase in voedingsbodems en dat van RDE (het receptor destroying enzyme uit choleravibrionen) bij het influenza-onderzoek.

Sommige vormen van vergiftigingen berusten op een specifieke remming van enzymen. Zo remmen vele moderne insecticiden bepaalde acetylcholine-splitsende enzymen, zogenaamde cholinesterasen, uit bloedplasma, rode bloedcellen, hersenen en zenuwweefsel. Deze eigenschap kan benut worden voor de diagnostiek van de vergiftiging met insecticiden.

Het valt te voorzien dat ook in het pathologische laboratorium in toenemende mate enzymreacties zullen worden aangewend op



homogenaten of extracten van proefexcisies of sectiemateriaal of op coupes hiervan in de vorm van histochemische technieken.

Het belang van al deze toepassingen, hoe imposant en talrijk zij ook mogen zijn, valt in het niet bij de invloed die de moderne enzymologie heeft gehad op het begrip van fysiologische en pathologische processen in biologie en geneeskunde. Dit brengt mij tot de derde en meest belangrijke toepassing van de enzymwetenschap nl. de toepassing als basis voor de moderne fysiologie en pathologie. Op deze vorm van toepassing moet zich volgens mij mijn universitaire werkzaamheid bij uitstek richten. Het is duidelijk dat nieuwe therapeutische en diagnostische ontwikkelingen logischerwijs uit deze meer fundamenteel gedachte toepassing van de enzymologie zullen moeten voortvloeien. Juist op dit punt, de snelle toepassing in de kliniek van vorderingen op het gebied van de zuiver wetenschappelijke enzymologie, koester ik hoge verwachtingen van de samenwerking met mijn klinische collegae. De wijze waarop in enkele jaren de kennis van stofwisseling en stofwisselingsziekten op een hechte enzymologische basis is komen te staan illustreert de betekenis die de enzymologische wetenschap voor de fysiologie en de pathologie heeft gehad. De kennis van de afbraak van voedsel door het maagdarmkanaal tot componenten, die op hun beurt weer tot lichaamsbestanddelen worden opgebouwd, resp. worden gebruikt voor energielevering voor de talloze lichaamsverrichtingen ligt geheel op het terrein van de toegepaste enzymologie. Het zou te ver voeren hierop ook maar oppervlakkig in te gaan. Als voorbeeld zij slechts vermeld dat het lot van b.v. een opgegeten aardappel praktisch geheel als een reeks van opeenvolgende enzymprocessen kan worden begrepen; ja dat het zelfs mogelijk is met voor een belangrijk deel uit gezuiverde enzymen bestaande oplossingen de afbraak van zetmeel tot glucose en melkzuur via de gefosforyleerde metabolieten van de glycolytische keten en de verdere oxydatie tot koolzuur en water met de hiermede gepaard gaande produktie van de energiebron adenosinetrifosfaat via de Krebscyclus in vitro tot stand te brengen evenals de synthese van brokstukken tot glycoëen. Stoornissen in de koolhydraatstofwisseling zoals diabetes en de daarmee samenhangende werking van het hormoon insuline zijn op de grondslag van deze kennis omtrent de suikerstofwisseling in belangrijke mate begrijpelijker geworden. Een enkel voorbeeld ter illustratie. Vooral op de basis van het werk van het echtpaar Cori te St. Louis over de enzymprocessen die ten grond-



slag liggen aan de suikerstofwisseling, onderzoeken waarvoor hun de Nobelprijs werd toegekend, zijn een aantal tot voor kort duistere ziektebeelden die leiden tot glycogeenstapeling in tal van organen, de z.g. glycogeenziekten, opgehelderd. Moeizaam in vitro werk leidde deze onderzoekers naar een grondige kennis van de vele enzymen die betrokken zijn bij de opbouw en de afbraak van het koolhydraat glycogeen, dat als potentiële energiebron wordt opgestapeld in lever en spieren. Voor de afbraak en synthese van de 1-4- en 1-6-glucosidebindingen bleken verschillende enzymen verantwoordelijk te zijn. Al deze enzymen werden in gezuiverde, sommige in kristallijne toestand verkregen. Met behulp hiervan kon de structuur van normaal glycogeen worden vastgesteld benevens die van diverse abnormale vormen van glycogeen zoals deze bij de zojuist vermelde glycogeenziekten voorkomen. De pathogenese van sommige van deze ziekten kon aldus worden opgehelderd en soms worden teruggevoerd tot een stoornis van een van de vele bij de glycogeensynthese betrokken enzymen.

In de farmacologie wordt de kennis van enzymen met steeds groter succes toegepast. Begrippen die in de enzymologie hun oorsprong vinden, althans op een kwantitatieve basis zijn gebracht, zijn gemeengoed geworden; hieronder zijn begrepen al die gevallen waarbij een klein effectormolecuul met een groot acceptormolecuul reageert; zulke reacties zijn analoga van de substraat-enzyminteracties uit de enzymologie en in bepaalde gevallen lenen zij zich ook zeer goed tot behandeling volgens de uit de enzymologie voortgekomen kwantitatieve mathematische procedures. Ook het competitieprincipe, waaronder de onderlinge wedijver van twee stoffen om zich op een voor de normale functie belangrijke plaats te nestelen wordt verstaan, is aan de enzymologie ontleend. Het heeft zijn weg gevonden in de farmacologie en is een thans onontbeerlijke basis voor de verklaring van de werking van tal van pharmaca. Ook in de speciële farmacologie wordt er steeds meer naar gestreefd om de werking van pharmaca te herleiden tot een ingrijpen in de normale functie van een of meer enzymen. Het aantal gevallen waarin zulks terecht geschiedt is nog beperkt. De meest treffende voorbeelden zijn de werking van z.g. anticholinesterasen en van blauwzuur die herleid zijn tot remming van respectievelijk de enzymen cholinesterase en cytochroom-oxydase. De anticholinesterasen vormen een groep verbindingen waartoe bepaalde oorlogsgassen, insecticiden en therapeutica behoren. Zij veroorzaken een



vergiftigingsbeeld dat geheel verklaard kan worden uit een eigenschap die zij in vitro blijken te bezitten nl. het vermogen in zeer lage concentratie het geïsoleerde enzym cholinesterase te remmen. Dit enzym is in staat de voor de normale zenuwfunctie essentiële ester acetylcholine af te breken. Worden anticholinesterasen aan mens of dier toegediend dan wordt uiteraard het in het lichaam aanwezige cholinesterase geremd. Het continu door het lichaam gevormde acetylcholine wordt nu niet meer afgebroken doch stapelt zich op met tot resultaat een gestoorde functie die klinisch overeenkomt met een overlading van het organisme met acetylcholine. Het gevolg hiervan zijn o. a. convulsies, verlammingen, gezichtsstoornissen, ademnood en darmstoornissen. Blauwzuur remt in vitro het voor de weefsels essentiële cytochroom-oxydase en de klinische verschijnselen van de blauwzuurvergiftiging zijn ongedwongen te verklaren op de basis van de remming van dit enzym in bepaalde hersencentra. Andere pharmaca, waarvan de werking op grond van een aanwijsbare enzymremming kan worden verklaard zijn Diamox, tetraethylthiuramdisulfide (Antabuse) en diverse antibiotica.

Ondanks de anciënniteit van de kennis van enzymprocessen is de toepassing van deze kennis voor het begrip van fysiologische en pathologische processen in de laatste decennia zo kolossaal belangrijk geworden, dat van een nieuwe wetenschap mag worden gesproken. Deze wetenschap is een typische grenswetenschap. Zij dekt aangrenzende gebieden die zich uitstrekken over de biologie enerzijds en de basale natuurwetenschappen, de fysica en de chemie, anderzijds. De biologen beschouwen het enzym tot op zekere hoogte als een eindpunt, een fundamentele onsplitsbare eenheid. Voor de chemici en de fysici is het enzym een beginpunt, een complexe bron van informatie die toegankelijk is voor diverse vormen van analyse. Het zuiver biologische onderzoek van enzymen bestaat in het aanwenden van kennis aangaande enzymen bij de studie van normale en abnormale processen in de levende natuur. Hierbij doen zich uiteraard de karakteristieke moeilijkheden voor die inherent zijn aan de bestudering van de levende natuur. Men gaat uit van een individu, een orgaan, een weefsel of een cel, kortom van een levend object. Van een dergelijk object zijn de verrichtingen complex; het is als zodanig veelal niet geschikt voor diepgaande enzymologische onderzoekingen. Verdere analyse wordt nodig. Hiertoe wordt het object in onderdelen ontleed die zo goed mogelijk worden geïsoleerd. Aldus kan men komen tot suspensies van geïsoleerde mitochondriën,



microsomen, celkernen en oplossingen van celcomponenten. Verdere zuivering kan dan tot de isolatie van zuivere enzymen leiden. Bij deze steeds verder doorgaande ontleding wordt ergens de grens tussen levende en dode materie overschreden. De moeilijkheden die de in de biologische sfeer werkende enzymoloog heeft zijn zeer groot. Enerzijds wil hij zo dicht mogelijk bij zijn levende object blijven, anderzijds kan hij er niet voldoende gegevens aan ontlelen, aangezien de enzymsystemen in een dergelijk object in uiterst verweven vorm aanwezig zijn en op een ingewikkelde wijze onderling in wisselwerking staan. Kennis van aard, hoeveelheid en interactie van de enzymen in het betreffende object is nodig evenals gegevens betreffende de eigenschappen van de enzymen zelf. De laatste categorie van gegevens moet de bioloog veelal aan fysische en chemische onderzoeken ontlelen, waarbij het geïsoleerde enzym uitgangspunt is.

Het fysisch-chemische onderzoek van enzymen kan in verschillende richtingen worden geleid. Een aantal onderzoekers legt grote nadruk op het eiwitkarakter van alle enzymen en onderzoekt ze aan de hand van moderne chemische en fysische methoden van eiwitanalyse. Dergelijke arbeid zal nuttige gegevens kunnen opleveren omtrent aminozuursamenstelling, lading, moleculair gewicht, vorm en grootte van het enzymmolecuul. Van nog meer belang beschouw ik de chemische en fysische onderzoeken die zich in het bijzonder met de actieve groep van het enzymmolecuul bezighouden. Deze betreffen zowel pogingen de chemische samenstelling van deze actieve groep en zijn relatie tot activatoren, remmers en co-enzymen op te helderen als studies van thermodynamische en kinetische aard over het mechanisme van de werking van enzymen. Evenmin als de bioloog is het de fysicus of de chemicus gegeven om uitsluitend op grond van kennis van zijn eigen studie-object geldige conclusies te kunnen of mogen trekken omtrent de wijze waarop in het levende object een door hem bestudeerd enzym functioneel is ingeschakeld. Hij heeft hiervoor de bioloog even voortdurend nodig als deze hem. Het is mijn vaste overtuiging dat de enzymologie slechts vruchtbaar kan worden bedreven indien chemici, fysici, biologen van diverse specialisatie en anderen in degelijke samenwerking hun gemeenschappelijk doel benaderen. Een geïsoleerd werkend bioloog, fysicus of chemicus toch, die niet steeds onder de corrigerende invloed staat van vertegenwoordigers van andere studierichtingen loopt groot gevaar op een verkeerd spoor te geraken en te blijven wat betreft



zijn hoofddoel: de verklaring van de betekenis van een enzym of enzymstelsel voor de levensverrichtingen. Ik zou zonder moeite treffende voorbeelden kunnen aanhalen van jarenlang chemisch en fysisch onderzoek dat van het begin af tot steriliteit gedoemd was omdat onvoldoende kennis werd genomen van biologische overwegingen. Evenzo liggen voorbeelden van beschouwingen en werkzaamheden van medici en biologen voor het opscheppen die volkomen waardeloos zijn omdat de auteurs niet voldoende kennis van de fysische en chemische aspecten van het onderwerp bezaten. Een andere voor de hand liggende reden waarom teamverband een *conditio sine qua non* is voor een aanvaardbaar niveau van enzymologisch en ik mag wel zeggen van biochemisch en biofysisch werk in het algemeen, is de geweldige vlucht die ons technisch en theoretisch kunnen in de laatste jaren genomen heeft. Hierdoor is het voor de enkeling onmogelijk geworden ook maar een gering deel van de op een bepaald biologisch onderwerp betrekking hebbende kennis en techniek te beheersen. Toch is het duidelijk dat toegankelijkheid van een zo groot mogelijk aantal technieken en van een zo breed mogelijke kennis in het huidige tijdsbestek een gebiedende eis is voor het verantwoord verrichten van biologisch onderzoek. Zulks zal wederom alleen te verwezenlijken zijn door groepen van beoefenaars van sterk uiteenlopende takken van de natuurwetenschappen.

Deze spreiding van de enzymologie over het terrein van de biologie enerzijds en dat van de chemie en fysica anderzijds maakt het voor de in teamverband werkende enzymologen noodzakelijk een hordenloop af te leggen. Nu eens zal het team de solide basis der exacte natuurwetenschappen onder de voeten hebben, dan weer zal het een meer zwevende positie innemen wanneer horden gevormd door levensverschijnselen moeten worden genomen. Het is echter niet mogelijk op dit gebied tot bruikbare resultaten te komen indien men de horden tracht te vermijden of zijn opwaartse kracht niet kan putten uit een krachtig contact met de grond. Genoeg echter aan beeldspraak!

Ik wil nu Uw aandacht vragen voor enkele beschouwingen waaruit moge blijken hoezeer de integratie van biologische en basiswetenschappen nodig is voor het bereiken van resultaten en meer nog voor het vermijden van ernstige dwalingen.

In het vorige heb ik reeds gesproken over het streven in de moderne farmacologie om de werking van stoffen te verklaren op



de basis van hun vermogen, de werking van enzymen te beïnvloeden. Dit streven heeft belangrijke resultaten afgeworpen zoals bij de verklaring van de werking van bepaalde insecticiden, cyanide, van Antabuse en Diamox door remming van resp. de enzymen cholinesterase, cytochroom-oxydase, aceetaldehyde-oxydase en koolzuuranhydrase. Om echter tot verantwoorde interpretaties te komen moet men beschikken over inzicht en kennis op alle desbetreffende gebieden van natuurwetenschap en op de basis hiervan bepaalde richtlijnen vaststellen. Maar al te vaak wordt vergeten dat iedere stof op ieder enzym in vitro wel een zeker effect zal hebben, hetzij remmend hetzij stimulerend. Of dit effect enig biologisch belang heeft is natuurlijk nog de vraag. Alvorens hier een bevestigend antwoord op te geven dient men zich af te vragen of een in vitro waargenomen werking kwantitatief ook in de levende cel kan optreden. Hiervoor is immers nodig dat het betreffende enzym in het door het pharmacoon beïnvloede orgaan aanwezig is, dat het desbetreffende pharmacoon in voldoende concentratie in de cel kan doordringen en met het enzym in contact komen en tenslotte, dat de werking op het enzym voor de waargenomen in vivo verschijnselen kwantitatief verantwoordelijk gesteld kan worden. Veronachtzaming van deze richtlijnen die vaak op een gemis aan basiskennis berust leidt nog dagelijks fysici, chemici en biologen op een dwaalspoor. Een andere bron van veel ellende is de neiging van sommige chemici en fysici om op grond van een goede kennis van hun eigen vak en een zeer summiere notie van de biologie de verschijnselen in de levende natuur te verklaren met behulp van modellen. Voor zover dit nogal arrogante bedrijf met synthetische modellen is uitgevoerd zijn de resultaten gezien de energie die er al sedert vele jaren in wordt gestoken uitermate pover geweest, hetgeen m.i. allerm minst valt te verwonderen. Het enzym is daarentegen een aan de levende materie ontleend brokstuk. Een met behulp hiervan in vitro tot functie gebracht systeem heeft daarom meer werkelijkheidswaarde dan de bovenbedoelde modellen. Toch moet ook nu voorzichtigheid betracht worden en moet men zich realiseren dat een kristallijn enzym zoals het de fysico-chemicus tenslotte in handen komt een lange lijdensweg heeft gevolgd en het eindprodukt is van een zeer verregaande en drastische mishandeling van de oorspronkelijke bron: de levende cel. Als men nu niet uiterst voorzichtig is dan kan het gezuiverde enzym het model weer bedenkelijk dicht benaderen, vooral als men op grond van reacties van dit enzym in een uiterst gekunsteld milieu



de fysiologische functie ervan voor het organisme wil vastleggen. Het is alsof men een wilde olifant in de jungle zou vangen, het dier zou leren aan een orgel te draaien en zich vervolgens in stomme verwondering zou gaan afvragen wat in hemelsnaam een olifant in de jungle voor boodschap heeft aan draaiorgels.

Uiteraard leidt de ontdekking van een nieuw enzym in het plantaardige of dierlijke organisme onmiddellijk tot pogingen de fysiologische functie voor het desbetreffende organisme vast te stellen. Dikwijls blijft deze functie zeer duister. Zo kan men b.v. voor bepaalde enzymen geen andere „functie” aangeven dan de afbraak van pharmaca waar het organisme zeer zeker nooit mee in aanraking is geweest. Een voorbeeld hiervan is het in lever en nieren voorkomende fosfofluorase, dat het giftige diisopropylfluorofosfaat, een van de moderne oorlogsgassen, kan afbreken tot onschadelijke componenten. In dit geval zal niemand in de verleiding komen om teleologisch te veronderstellen dat de Voorzienigheid het enzym dat deze en dergelijke stoffen kan ontgiften reeds in lagere zoogdieren heeft gevormd vooruitlopend op de evolutie naar een species, die hoog genoeg op de evolutionaire ladder zou zijn aangeland om behoefte te hebben aan moordende strijdgassen. In minder doorzichtige gevallen meent men echter dat de functie duidelijk is en dan bestaat het gevaar dat voordehandliggende conclusies worden getrokken, die later geheel of gedeeltelijk onjuist blijken te zijn. Speciaal wanneer men in weefsels en in het bijzonder in geprepareerde weefsels, zoals extracten, enzymen aantreft die fysiologisch belangrijke stoffen hydrolytisch afbreken, dient voorzichtigheid betracht te worden. Fysiologisch en thermodynamisch is nl. het verlies in functie resp. energie dat wordt bewerkstelligd door hydrolytische afbraak van stoffen met een grote fysiologische betekenis en met een „hoog energie niveau” \*) in biochemische zin zoals adenosinetrifosfaat, acetylcholine, creatinefosfaat, acetylfosfaat etc. moeilijk in overeenstemming te brengen met de sublieme economie die men in biologische systemen pleegt aan te treffen. Bovendien is de reactie met water in een waterig milieu, dat is een milieu waar een molariteit van 55,5 aan water heerst, uiterst waar-

---

\*) De termen hoog energie niveau, energierijk etc. zijn in de moderne biochemie zeer gebruikelijk. Aangezien zij ingeburgerd zijn worden zij gehandhaafd. Strikt genomen zijn zij onjuist en zou men thermodynamisch van stoffen met een hoge vrije energie van hydrolyse moeten spreken.



schijnlijk zodra de reactiviteit van de stof in kwestie door zijn reactie met het enzym ook maar enigszins wordt verhoogd. In het geval van myosine, een in spierweefsel voorkomend eiwit, werd de situatie in de laatste jaren aanmerkelijk opgeklaard toen bleek dat dit eiwit in staat is ATP (adenosinetrifosfaat) af te breken maar dat een veel belangrijker aspect bij deze interactie met ATP is, dat het eiwit hierbij van fysische eigenschappen verandert. Aldus werden interessante perspectieven geopend voor de verklaring van de spiercontractie waarbij myosine een structureel onderdeel van het contraherende systeem schijnt te vormen, terwijl de interactie tussen myosine en ATP de contractietoestand beïnvloedt. De ATP-ase (d. w. z. ATP-afbrekende) functie van myosine werd dus het eerst opgemerkt en als belangrijk gesignaleerd. Pas later werd het accent verschoven naar de betekenis van de fysische verandering van het myosine onder invloed van ATP voor de spiercontractie. Het belang van het enzymologische onderzoek van myosine lag hierin dat de mogelijkheid tot reactie van myosine met ATP werd gesuggereerd.

Men houde dus rekening met de mogelijkheid dat de reactie tussen een verbinding (b.v. ATP) en een bepaald eiwit dat is opgenomen en ingebouwd in een systeem van gecompliceerde structuur, veranderingen in dit eiwit teweeg kan brengen die van groot gevolg kunnen zijn voor de totale structuur waarvan het deel uitmaakt. De zich met het eiwit bindende stof heeft dan het karakter van een activator. Men kan zich nu voorstellen dat het eiwit, indien het uit zijn normale structuur wordt gerukt, zoals bij extractieprocessen dikwijls het geval is, nog wel in staat is met de activator te reageren. Het resultaat van de reactie zal dan niet meer bestaan in het normale fysiologische gebeuren. Wel zou het voor kunnen komen dat tengevolge van de binding spanningen ontstaan in het molecuul van de activator die daardoor gesplitst zou kunnen worden onder invloed van water, dat, zoals reeds eerder werd vermeld, onder de gebruikelijke testomstandigheden in hoge concentratie aanwezig is. De wisselwerking, die in de oorspronkelijke toestand leidde tot een fysiologisch proces, uit zich nu uitloeiend in een hydrolytische splitsing. Het blijft ook mogelijk dat in bepaalde gevallen het eiwit reeds in de oorspronkelijke toestand in vivo naast de eigenschap een fysiologische verandering teweeg te brengen tengevolge van de reactie met de activator tevens het vermogen en de functie bezit deze activator af te breken en



aldus b.v. de reversibiliteit van het proces kan garanderen. In dit geval is de in vitro hydrolyse door het extract niet kunstmatig maar een gedeeltelijke weerspiegeling van de functie in vivo van het desbetreffende eiwit.

Uit deze redeneringen volgt dat de in vitro werking van een geïsoleerd enzym niet zonder verder onderzoek geassocieerd mag worden met de in vivo functie van het enzym vooral niet indien het om een hydrolytische splitsing gaat. De volgende mogelijkheden doen zich voor:

- 1) het geïsoleerde, in vitro met enzymwerking behepte, eiwit heeft in de levende cel in het geheel geen enzymwerking;
- 2) het heeft wel een in vivo enzymwerking, doch deze heeft niets uit te staan met de in vitro waargenomen reactie;
- 3) het heeft in vivo een enzymwerking die verwant doch niet identiek is aan de in vitro waargenomen werking b.v. fosfatase-werking in vitro, transfosforilase-werking in vivo;
- 4) het geïsoleerde eiwit heeft een functie in vivo die overeenkomt met de in vitro vastgestelde enzymwerking.

Slechts met een grondig inzicht in de verrichtingen van de levende cel waaruit het enzym afkomstig is en met een grondige kennis van de eigenschappen van het geïsoleerde enzym zal men een keuze uit de vier geopperde mogelijkheden kunnen maken.

Tot dusver heb ik mij bezig gehouden met toepassingen van de enzymologie. Het lijkt mij wenselijk thans iets nader in te gaan op de betekenis van de natuurwetenschappen in het algemeen voor het probleem van het leven en voorts te bezien welke plaats de toegepaste enzymologie hierbij kan innemen. Om dit toe te lichten is het nodig mijn instelling t. o. v. dit probleem te preciseren. Het uitgangspunt van ieder begrip omtrent de betekenis der wetenschap in het algemeen is de individuele menselijke geest. Iedere individuele geest heeft een wereld opgebouwd die gedeeltelijk als binnenwereld, gedeeltelijk als buitenwereld wordt geëlassificeerd. Tussen beide werelden bestaat geen principieel verschil daar zij beide een constructie van het bewustzijn zijn. Een van de constructies van het individuele bewustzijn is het bestaan van een soortgelijk bewustzijn bij andere individuen dat dus gekoppeld is aan de waarneembare structuren van medemensen. Het is mogelijk met behulp van communicatiemiddelen hiermede contact te krijgen en kennis en



ervaring uit te wisselen. Het beoefenen van wetenschap schept gegevens die voor deze uitwisseling in aanmerking komen. De wetenschap beoogt de beheersing van het bewustzijn d.w.z. de constructie van een systeem dat het mogelijk maakt de wereld, d.w.z. al het bewuste, dus in laatste instantie zichzelf, te beheersen, althans te beïnvloeden. Alleen met deze kennis heeft het individuele bewustzijn een kans zichzelf te verwezenlijken. Als zodanig is de wetenschap zowel essentieel voor hem, die deze ziet als de enige weg om de Waarheid te benaderen als voor hem die de Waarheid denkt te kennen, maar wetenschap nodig heeft om zijn wereld volgens zijn waardebeoordeling te vormen, met andere woorden zijn idealen te verwezenlijken. Zowel voor een hedonistisch zoeken van zintuiglijk welzijn en vermijden van het tegendeel als voor de verwezenlijking van hooggestemde idealen is een zo groot mogelijke beheersing van de binnen- en buitenwereld uiteraard noodzakelijk. Hierbij moet bedacht worden dat het altijd om constructies door het bewustzijn gaat. M.a.w. al ons beleven en onze conceptie van de wereld zijn fictief en worden bepaald door alle beperkingen van onze lichamelijke en geestelijke werktuigen. Daarom stemt het in eerste instantie tot verwondering en dankbaarheid dat voor een grote groep bewustzijns-structuren, nl. al wat onder de „dode materie” wordt verstaan, een bevredigend systeem van beheersing is gegeven door de fysica en de daarvan afgeleide basiswetenschappen. Dat voor een andere groep van bewustzijns-constructies nl. de typische uitingen van het leven, nog geen even bevredigende systemen zijn ontwikkeld en ook de integratie met de fysische basiswetenschappen nog niet is tot stand gebracht hoeft dan ook in het geheel niet te verwonderen; pessimisme en defaitisme in deze zijn volledig misplaatst. Het zou dwaas zijn en tot steriliteit voeren om aan de mogelijkheid van deze integratie te twijfelen.

In de natuurwetenschappen bestond en bestaat nog de begrijpelijke neiging om een bijzondere mate van betekenis en zelfs realiteit toe te schrijven aan dat wat aanschouwelijk en voorstelbaar is. Hierbij werd de wezenlijkheid van het bewustzijn zelf en de fictiviteit van alle wetenschap hoezeer ook gebaseerd op zintuiglijke waarneming en voorstelbaarheid niet doorzien. Deze instelling is er in hoge mate voor verantwoordelijk, dat de uitingen van het leven in een bijzondere positie geplaatst worden en in vele gevallen gevonnen worden als ontoegankelijk voor begrip in de zin van de kennis van de dode materie op basis van de natuurweten-



schappen. Voor dit vonnis is m.i. niet de minste rechtvaardiging aanwezig. Het leven vertegenwoordigt een eigenschap van de materie, die onderzocht kan worden evenals andere eigenschappen der materie. Het standpunt dat aanschouwelijkheid en voorstelbaarheid voorwaarden zouden zijn voor de aanvaardbaarheid van een natuurwetenschappelijke interpretatie is ook in de huidige fysica t.a.v. de dode materie verlaten. Men heeft zijn toevlucht moeten nemen tot de diepgaande abstracties van de kwantummechanica zoals de matrixmechanica en Dirac's generalisaties hiervan. Deze evolutie stuitte natuurlijkerwijs op weerstand. Zo suggereert Schrödinger dat bij zijn golfmechanische interpretatie van kwanta de „Anschaulichkeit” wordt gehandhaafd in de vorm van het drie-dimensionale karakter van de golven. Zulks geldt echter slechts voor de eenvoudigste gevallen. Voor een probleem waarbij meer dan twee lichamen betrokken zijn is men reeds op een multi-dimensionale ruimte aangewezen, b.v. voor drie lichamen op zes dimensies.

In zoverre als de biologische wetenschappen zich van de fysica bedienen voor die niveau's van organisatie die geheel in fysico-chemische termen te beschrijven zijn zullen zij ook deze weg naar mathematische abstractie moeten volgen. In feite worden reeds thans zij het nog zeer schoorvoetend en op uiterst beperkte schaal kwantummechanische interpretaties in de biologie geïntroduceerd.

De mogelijkheid lijkt mij te bestaan dat andere even vermetele abstracties als b.v. de kwantummechanica die vrij zijn van alle vooringenomenheid t. g. v. de nagalm van klassieke denkwijzen en bevangenheid door „het mysterie van het leven” er uiteindelijk toe zullen bijdragen ook „het leven” uit zijn isolement te rukken en te ordenen als eigenschap der materie die evenals het gedrag van elektronen kan worden beschreven. Een dergelijke ontwikkeling wordt geremd door twee factoren die zetelen in de geesteshouding resp. de opleiding van de grote meerderheid der biologen. Enerzijds zal de bekoring die iedere vorser der levende natuur gekluisterd houdt hem veeleer doen neigen tot een houding van beschouwen en bewonderen, van beschrijven en rangschikken dan tot abstracte constructies en tot aan de aanschouwelijkheid onttrokken mathematische analyse; anderzijds is de opleiding van biologen en medici er veel minder op gericht de beoefenaars in diepgaande abstracties te doen afdalen dan b.v. die van de fysicus.

Bij dit optimisme t.a.v. de mogelijkheid ook de eigenschappen



van de levende materie te integreren in de basale natuurwetenschappen moet bedacht worden dat tenslotte de kloof tussen levende en dode materie misschien niet zo groot is als wel wordt aangenomen. In het licht van een dergelijke overweging is de verwachting misschien niet te boud, dat door verder experimenteel werk nieuwe vermetele wellicht abstractere denkconstructies dan thans gebruikelijk zijn in de biologie, een bevredigende integratie van de verschijnselen van het leven in de natuurwetenschappen mogelijk zullen maken. Dergelijke abstracties zullen intuïtief geconcipieerde voorschriften moeten zijn, die, gebaseerd op correcte toepassing der logica, de juiste antwoorden opleveren. Ze zullen echter, als iedere intuïtieve creatie, berusten op collectieve ervaring. Deze ervaring zal slechts tot het gewenste doel kunnen voeren indien ze zo uitgebreid mogelijk is en in het bijzonder toegespitst op het vaststellen van de verschillen tussen de levende en materieel-fysische aspecten van de levende natuur. Deze ervaring zal slechts kunnen worden opgedaan in de loop van experimenteel onderzoek.

Reeds eerder werd opgemerkt dat de enzymologie slechts kan gedijen indien zij wordt beoefend door een groep van deskundigen die voldoende vertrouwd zijn met de theoretische en praktische zijde van de basiswetenschappen, de fysica en de chemie enerzijds en de biologische wetenschappen anderzijds, om de voortdurende wisselwerking tussen het fysisch-chemische en het biologische onderzoek op enzymen in vitro en in levende systemen tot stand te kunnen brengen. Hierom meen ik dat juist de enzymologische werkgemeenschap op grond van zijn samenstelling en arbeidsterrein bij uitstek geschikt is een bijdrage te leveren voor het fundamentele onderzoek betreffende het aspect „leven” van de levende materie.

Ik ontveins mij niet dat de af te leggen weg lang zal zijn en dat de afloop onzeker is. Echter, ook al voelen wij ons soms somber door de traagheid of afwezigheid van merkbare vooruitgang of door de twijfel aan de doelmatigheid van onze methoden van onderzoek voor het gestelde probleem dan nog kunnen wij troost en zelfs bevrediging vinden in ons streven zelve of zoals zulks op treffende wijze werd samengevat door mijn grote leermeester Sir Frederick Gowland Hopkins in woorden die ontleend zijn aan Robert Louis Stevenson:

„To travel hopefully is better than to arrive,  
And the true success is labour.”



Ik moge mijn eerbiedige dank betuigen aan Hare Majesteit de Koningin krachtens wier besluit ik ben benoemd tot buitengewoon hoogleraar aan deze universiteit.

*Mijne Heren Curatoren,*

Het feit dat deze benoeming in verschillende opzichten een novum is heeft U er niet van weerhouden de totstandkoming ervan ten volle te steunen. Hiervoor, en voor Uw daadwerkelijke belangstelling, getoond in de korte spanne tijds verlopen na mijn ambtsaanvaarding, ben ik U ten zeerste dankbaar.

*Mijnheer de Secretaris van Curatoren,*

U dank ik voor de welwillende wijze waarop U mij ter zijde heeft gestaan.

*Dames en Heren Leden van de Academische Senaat,*

Ik geniet het voorrecht velen Uwer reeds geruime tijd te kennen en enkelen zelfs onder mijn vrienden te mogen rekenen. Deze reeds bestaande banden doen mij eerst recht beseffen hoe groot het voorrecht is in Uw kring te worden opgenomen. Ze geven mij tevens de overtuiging dat onze samenwerking vlot en vruchtbaar zal zijn.

Het lijkt mij passend bij deze gelegenheid hulde te brengen aan de nagedachtenis van mijn grote leermeester Sir Frederick Gowland Hopkins, de stichter van de vermaarde biochemische school te Cambridge. De lessen die ik trok uit gesprekken met hem, in de wijsheid van zijn levensavond gegeven, zullen voor mij onvergetelijk zijn. Tevens wil ik mijn dankbaarheid tot uitdrukking brengen aan al zijn leerlingen die tijdens mijn verblijf in Cambridge deel uitmaakten van zijn glorieuze staf; in het bijzonder aan Dr. Malcolm Dixon en Dr. Dorothy Needham voor de toewijding en liefde waarmee zij zich met mijn opleiding hebben belast.

*Hooggeschatte de Jongh,*

Het predikaat leermeester heeft U zich in situaties als de huidige reeds vele malen moeten horen toedichten. Het strookt met Uw karakter dat U deze aantijging immer met verlegenheid, soms zelfs met een zekere verwondering, hebt geïncasseerd. Ik hoop dat



U mij zult verontschuldigen dat desondanks ook ik mij met trots onder Uw leerlingen wens te rekenen. Het gebeurt mij nog zeer dikwijls dat ik mijzelf betrap op een gedachte of een handeling waarin ik onmiskenbaar Uw invloed ontdek. Dat zulks mij telkens weer met vreugde vervult is wellicht de beste illustratie van mijn gevoelens jegens U.

*Hooggeschatte Querido,*

Uw lichtend voorbeeld van wat met talent, toewijding en doorzettingskracht te bereiken valt en de zekerheid van Uw actieve medewerking maken voor mij de aanvaarding van deze functie wel bijzonder aantrekkelijk. De samenwerking met U is reeds begonnen en zal ongetwijfeld in toenemende mate gedijen.

*Mijnheer de Voorzitter en bestuursleden van de Rijksverdedigingsorganisatie T.N.O.,*

Aan U ben ik grote dank verschuldigd, niet slechts voor de toestemming deze functie naast mijn huidige te aanvaarden, maar in het bijzonder voor Uw positieve instemming in deze, die voor mij bepalend was.

*Medewerkers van het M.B.L., vrienden,*

Het verheugt mij meer dan ik zeggen kan U in grote getale hier aanwezig te zien; aan de kwaliteit van Uw arbeid, Uw ijver en vriendschap toch dank ik in niet geringe mate mijn huidige benoeming. Ware het niet dat ik ook in de toekomst op Uw steun en toewijding meen te mogen rekenen dan zou voor mijn gevoel deze benoeming veel van haar zin en doelmatigheid inboeten.

*Dames en Heren studenten,*

Het contact dat ik mij voorstel met U te zullen leggen, zal voorlopig niet vertroebeld worden door de gevoelsmatige verwikkelingen van de examensituatie. Hierdoor zal het hopelijk mogelijk zijn U in een sfeer van ongedwongen gedachtenwisseling ervan te overtuigen hoezeer de moderne geneeskunde afhankelijk is van de ontwikkeling van natuurwetenschappelijk speurwerk in de zojuist besproken zin. Enkelen Uwer zullen, naar ik verwacht, zich actief in deze richting voelen aangetrokken. Dezulken, van welke facul-



teit of specialisme ook, kunnen ervan overtuigd zijn dat ik mij met alle mij ten dienste staande hulpmiddelen zal inspannen hen bij hun streven behulpzaam te zijn. Het is nl. mijn overtuiging dat de toekomstige standing van de Nederlandse geneeskunde afhankelijk is van de mate waarin U er in zult slagen in de komende jaren te voorzien in het bestaande tekort aan moderne speurwerkers.

Ik heb gezegd.