

Enzymen : wat zijn ze, wat doen ze? wat doen we ermee?

Citation for published version (APA):

Sluyterman, L. A. A. E. (1980). *Enzymen : wat zijn ze, wat doen ze? wat doen we ermee?* Technische Hogeschool Eindhoven.

Document status and date:

Gepubliceerd: 01/01/1980

Document Version:

Uitgevers PDF, ook bekend als Version of Record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.tue.nl/taverne

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

openaccess@tue.nl

providing details and we will investigate your claim.

**Enzymen; wat zijn ze, wat doen ze?
wat doen we ermee?**

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van buitengewoon hoogleraar in de Organische Chemie van de Technische Hogeschool Eindhoven op vrijdag 18 januari 1980 door Dr. L.A.Æ. Sluyterman.

*Mijne Heren leden van het College van Bestuur,
Mijnheer de Rector Magnificus,
Mijnheer de Voorzitter van de Hogeschoolraad,
Dames en Heren leden van de wetenschappelijke, technische en administratieve staf,
Dames en Heren studenten, en voorts gij allen die deze bijeenkomst door uw aanwezigheid luister bijzet,*

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Bij de aanvaarding van het ambt van buitengewoon hoogleraar in de organische chemie, stel ik U voor om in gedachten de experimenteerruimte van een organisch chemisch laboratorium te betreden. Verschillende van U doen dit dagelijks, maar er zijn anderen in dit gezelschap die dit nooit gedaan hebben en het misschien ook nooit zullen doen. In deze rede zal ik ernstig rekening houden met hen die tot die tweede categorie behoren. Welnu, ook zij zullen begrijpen dat er in een experimenteerruimte te zien zijn: enerzijds de laboratoriumoutillage, anderzijds de scheikundige die daarmee werkt. We kijken eerst naar de outillage. Die bestaat onder andere uit solide laboratoriumtafels; eronder laden en kastjes met niet altijd optimaal geordende inhoud; erop de apparatuur, nodig voor het uitvoeren van reacties en voor het analyseren van de resultaten daarvan. De reactie-apparatuur kan eenvoudigweg bestaan uit een glazen kolf, aan de onderkant verhit door een kookplaatje, aan de bovenkant afgesloten door een verticale koeler. In de kolf staat een vloeistof rustig te koken, de opstijgende damp wordt in de koeler afgekoeld tot vloeistof die weer terugloopt in de kolf. In de kokende vloeistof, meestal een organisch oplosmiddel, zijn de stoffen opgelost waarvan men hoopt dat ze op de gewenste manier met elkaar zullen reageren. De vloeistof zelf kan trouwens één van de reactiepartners zijn. Een voorbeeld daarvan is de reeds lang bekende oxydatie van eenvoudige (primaire) alcoholen tot zgn. aldehyden. Aan de te oxyderen alcohol voegt men een sterk anorganisch oxydatiemiddel toe (dichromaat) en een hoeveelheid sterk zuur (zwavelzuur).

Na een kwartier koken kan men in een opbrengst van slechts 36% het gewenste produkt afscheiden door middel van zorgvuldige destillatie. Kenmerken voor dit speciale proces zijn dus: de kooktemperatuur, de aanwezigheid van een sterk zuur en een sterk oxydatiemiddel en een slechte opbrengst. Eerlijkheidshalve moet ik wel zeggen dat gelukkig de meeste organische reacties tot een heel wat betere opbrengst leiden dan 36%.

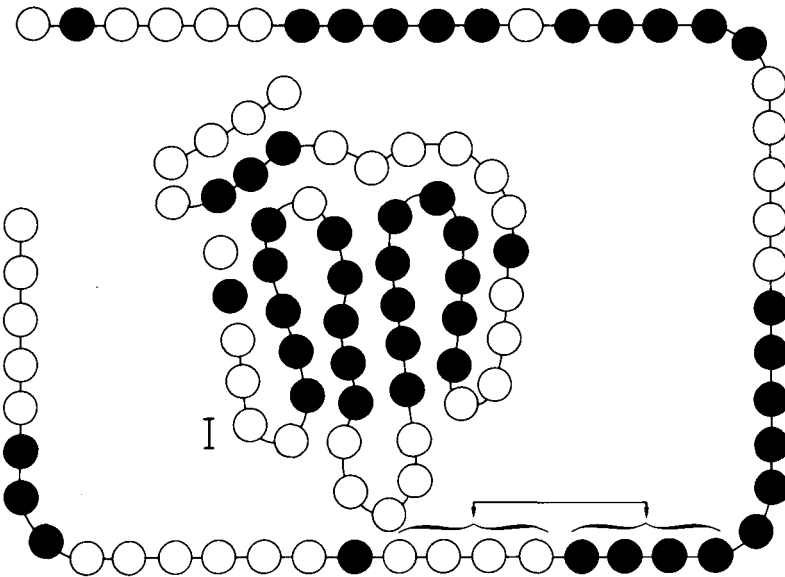
Richten wij ons oog nu op de scheikundige. Biochemisch gezien onderscheidt hij zich, voor zover bekend, niet van zijn medemens, en verschilt de mens betrekkelijk weinig van andere zoogdieren. Ja, zelfs is een groot aantal basisprocessen in een zoogdier reeds te vinden in een bacterie. De overeenkomst tussen een scheikundige en een bacterie is dan ook groter dan U, oppervlakkig gezien, wellicht zou denken.

Levende organismen bestaan voor zo'n 90% uit water. De processen daarin verlopen, op enkele hoge uitzonderingen na, bij een temperatuur tussen 0-40° en in ongeveer neutraal milieu, dus zonder aanwezigheid van sterk zuur of sterke base. Ondanks deze milde omstandigheden spelen zich duizenden, snel verlopende, onderling samenhangende reacties af. Dat dit mogelijk is, is te danken aan de aanwezigheid van talrijke katalysatoren. Zoals U weet, zijn katalysatoren stoffen die in staat zijn een reactie te versnellen en die na afloop van de reactie onveranderd worden teruggevonden. Voor iedere biochemische reactie heeft de natuur een daarvoor gespecialiseerde katalysator ontworpen. Op dit moment zijn er ongeveer 2000 van dergelijke katalysatoren geïdentificeerd en de lijst daarvan wordt nog voortdurend uitgebreid. Deze katalysatoren in de levende cel worden 'enzymen' genoemd. Ze vormen het onderwerp van deze rede. Achtereenvolgens zal ik proberen U iets duidelijk te maken over de bouw van enzymen, over hun werking en over de zin van enzymonderzoek aan deze T.H. Tussendoor komen dan enkele punten ter sprake die zich lenen voor ons eigen onderzoek. De titel van deze rede luidt daarom 'Enzymen; wat zijn ze, wat doen ze? Wat doen wij ermee?'

Welnu, wat de bouw betreft is het gebleken dat enzymen geheel of bijna geheel uit eiwitten bestaan. Eiwitchemie en enzymologie hangen dan ook ten nauwste samen. De bouw van een eiwit kan men enigszins vergelijken met een snoer van kralen. Het snoer is opgebouwd uit 20 soorten kralen of, wetenschappelijk gezegd, aminozuren. De kralen onderscheiden zich van elkaar door hun grootte, hun vorm, het zich al of niet thuis voelen in water en het al of niet dragen van een positieve of negatieve lading. Verschillende eiwitten onderscheiden zich van elkaar door de lengte van het snoer, door de verhouding waarin de verschillende soorten aminozuren voorkomen en, vooral, in de volgorde waarin de aminozuren aan het snoer geregen zijn. Een dergelijk flexibel snoer is in zijn natuurlijke toestand, in water opgelost, niet aanwezig als een min of meer gestrekte keten, maar is netjes opgerold en opgevouwen tot een tamelijk compact, enigszins bolvormig molecuul met een aantal uitsteeksels en hier en daar een kloof. Zo'n kloof

kan van groot belang zijn voor de functie van een eiwit; daarop kom ik straks nog terug. De manier waarop de keten is opgevouwen en daarmee de gedetailleerde structuur van het molecuul, wordt bepaald door de bouw van het snoer. Een van de factoren die daarbij een rol spelen is de reeds genoemde voorkeur van sommige aminozuren om door water omgeven te zijn en de afkeer van water van andere aminozuren. De aminozuren die zich in water thuisvoelen, zullen zoveel mogelijk aan het oppervlak van het molecuul liggen, in contact met het omringende water, terwijl de aminozuren die zich niet in water thuisvoelen, m.a.w. vetachtig zijn, een voorkeur hebben zich binnen in het eiwitmolecuul te bevinden, afgesloten van het water. Er zijn natuurlijk nog andere, aan de scheikundige welbekende factoren zoals waterstofbruggen, zoutbruggen en gelijkmatige ladingsverdeling; maar die laat ik hier buiten beschouwing.

Een heel schematische voorstelling, in het platte vlak, is afgebeeld in Fig. 1. Alle aminozuren zijn hier even groot genomen en onderscheiden zich alléén door hun voorkeur voor water (de witte kralen) of hun afkeer van water (de zwarte kralen). Het min of meer gestrekte snoer met zijn afwisseling van witte en zwarte kralen, is in structuur I zodanig gevouwen dat zoveel mogelijk witte kralen aan de buitenkant zitten, zoveel mogelijk zwarte bin-



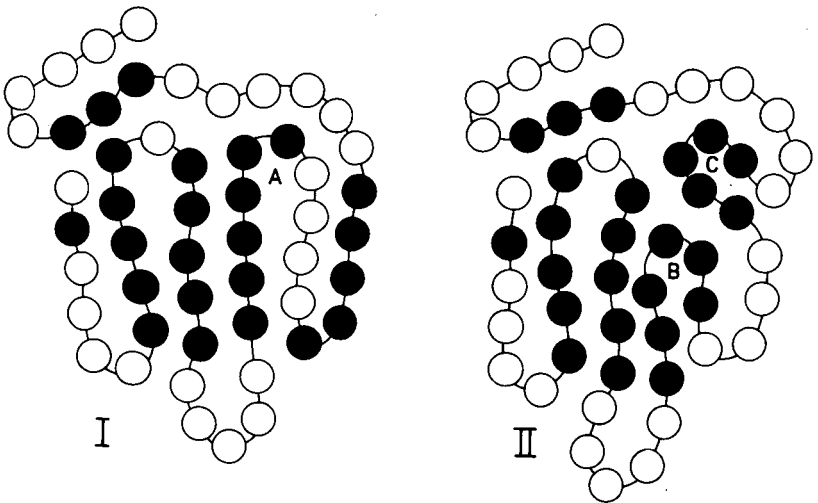
Figuur 1

nenin. Stel nu dat we een ander snoer maken, dat zich van het eerste onderscheidt doordat twee groepjes van vier kralen, die bij de accolades, zijn omgewisseld. Structuur I (Fig. 2) voldoet nu niet meer aan de eis van zoveel mogelijk zwart binnen en wit buiten. Dat is wel het geval met structuur II. In structuur I was bij A één lange lus aanwezig; structuur II vertoont bij B en C twee korte lussen.

Een vrij kleine verandering in volgorde van de aminozuren resulteert dus in een duidelijke verandering in ruimtelijke structuur. Deze beschouwingen mogen wat primitief lijken; toch geven ze de essentie weer van een verband tussen de volgorde van de aminozuren en de uiteindelijke ruimtelijke bouw van een eiwit.

U kunt zich wellicht voorstellen dat moleculen, die op een zo subtiele manier zijn opgevouwen, tamelijk fragiel zijn, zich gemakkelijk ontrollen en dan andere eigenschappen krijgen. Een voorbeeld daarvan is het onoplosbaar worden van een eiwit bij verhoging van temperatuur. Met dit verschijnsel is eenieder vertrouwd die wel eens een ei heeft gebakken.

Hiermee heb ik U dan iets verteld over de bouw van enzymen. Voordat ik overga tot het spreken over hun werking, is het nodig eerst een paar eenvoudige termen te verklaren die daarmee samenhangen.



Figuur 2

Enzymen hebben een specifieke werking. Men kan onderscheiden: de reactie-specificiteit en de structuur-specificiteit. Reactie-specificiteit wil zeggen dat een enzym alleen één bepaalde reactie katalyseert, b.v. in staat is alcohol te oxyderen, maar niet om b.v. rietsuiker te splitsen.

Structuur-specificiteit is het vermogen van een enzym om een aantal verwante verbindingen te bewerken, maar wél binnen zekere grenzen. Zo is een alcohol oxyderend enzym in staat niet alleen gewone alcohol te oxyderen, maar ook alcoholen die wat langer zijn. Niet echter alcoholen die te 'dik' zijn. Voor mijn vakgenoten vertel ik er even bij dat b.v. het enzym uit gist n. butanol snel oxydeert, maar de vertakte isobutanol slechts heel langzaam.

Substraten van een enzym nu zijn die verbindingen die door dat enzym worden omgezet tot produkt. Dus alcohol is een substraat van een alcohol oxyderend enzym. Welnu, een enzymreactie vindt plaats in ten minste drie stappen. De eerste stap bestaat uit de binding van het substraat aan het enzym. De tweede stap is de eigenlijke reactie. Dan volgt de laatste stap: de reactieprodukten laten los van het enzym. Het enzym is dan weer vrij en kan opnieuw substraten opnemen, enz.

Over de eerste stap, de binding van substraten, zijn we in een aantal gevallen goed ingelicht. Het blijkt dat enzymen een al eerder genoemde kloof bezitten, waarin de substraten passen. Het is duidelijk dat de grootte van een kloof al voor een deel bepalend is voor de structuur-specificiteit van het enzym: een te 'dikke' verbinding past niet in de kloof en is dus geen substraat van dat enzym.

In veel gevallen bindt een enzym tegelijk twee verschillende substraten, nl. wanneer er reactie moet plaatsvinden tussen twee verschillende verbindingen. In het geval van een alcohol oxyderend enzym vindt zowel binding plaats van de alcohol als van het oxydatiemiddel. Dat oxydatiemiddel is dan niet maar eenvoudig een dichromaat ion, maar een organisch chemische verbinding van een ingewikkelder structuur. Zijn de substraatmoleculen op de juiste manier in de kloof opgenomen, dan liggen ze precies georiënteerd t.o.v. elkaar. B.v. de kop van de alcohol ligt tegen de kop van het oxydatiemiddel aan. Maar die beide samen liggen ook weer precies georiënteerd t.o.v. een aantal atomen in de kloof van het enzym, atomen die een rol spelen bij de reactie. Het is die nauwkeurige oriëntatie van alle betrokken atomen van substraten en enzym t.o.v. elkaar, die een van de oorzaken is van het efficiënt werken van een enzym.

De tweede stap bestaat uit de eigenlijke reactie. Bij het alcohol oxyderend enzym springt dan waterstof over van het alcohol molecuul naar het oxydatiemiddel. Over zo'n tweede stap zijn we minder goed ingelicht dan over de eerste. In een aantal gevallen zijn er elegante en aannemelijke hypothesen opgesteld over het mechanisme, maar die zijn slechts kwalitatief van aard terwijl we vooral hier geïnteresseerd zijn in een kwantitatieve verklaring.

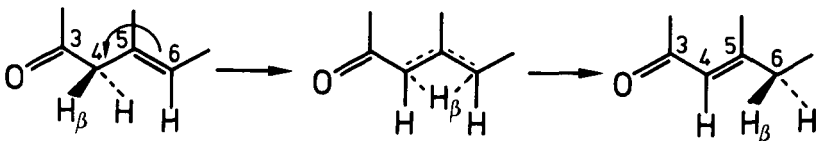
In de laatste fase van de enzymwerking worden de producten losgelaten. Bij de meeste enzymen gaat dit vlot, maar niet altijd. Bij het alcohol oxyderend enzym b.v. is het loslaten van het oxydatiemiddel de langzaamste stap.

Dit alles betreft dus de katalytische werking van enzymen. Volledigheids halve moet ik vermelden dat er een aantal enzymen zijn die naast hun katalytische werking ook nog een regulerende functie hebben. Daarmee zal ik U echter niet lastig vallen, gezien de beperkte tijd die ons ter beschikking staat.

Nu ik dan een en ander heb gezegd over bouw en werking van enzymen, komt de vraag aan de orde: wat doen we ermee? M.a.w. wat voor wetenschappelijk onderzoek zouden we aan enzymen kunnen doen en welke praktische toepassingen zijn mogelijk?

Eerst het wetenschappelijk aspect. Het kerngebeuren van de enzymwerking is de reactiestap. Ik zei zojuist dat het ons schort aan kwantitatief inzicht. Dat wordt veroorzaakt door de betrekkelijke ingewikkeldheid van de meeste reacties. Daarom heb ik in de literatuur gezocht naar een zo eenvoudig mogelijke enzymatische reactie. Die meen ik te hebben gevonden in een enzym dat niet anders doet dan het eenvoudigste atoom, een H-atoom te onttrekken aan een substraatmolecuul van een bepaalde klasse en het weer terug te zetten op een ander punt van hetzelfde molecuul.

Voor mijn vakgenoten zal ik dit iets nader preciseren. Het betreft de isomerisatie van een keto-steroid. Het deel van het steroid dat bij de reactie is betrokken ziet er als volgt uit:



Het waterstofatoom H_β verhuist, waarschijnlijk als proton, van plaats 4, via een tussentoestand, naar plaats 6. Gelijktijdig verplaatst de dubbele binding zich naar links. Een en ander wordt vergemakkelijkt door de nabijliggende ketogroep. In het enzym vindt daarbij geen uitwisseling plaats met protonen uit de omgeving. Het enzym wordt Δ^5 -3-ketosteroid isomerase genoemd.

Na deze specialistische toelichting vat ik de algemene draad weer op. De reactie van dit enzym is zo eenvoudig, dat het met de theoretische kennis en ervaring aanwezig in de vakgroep Organische Chemie kan worden geprobeerd om te berekenen hoeveel moeite, d.w.z. energie, het kost om het waterstofatoom (als proton) te doen verhuizen. De berekening begint men aan het substraatmolecuul als zodanig. Daarna gaat men om het molecuul veranderingen aanbrengen die de situatie van het molecuul in de kloof van het enzym nabootsen, en berekenen hoeveel energie het dan kost om het proton te laten verhuizen. De zo berekende energieën worden tenslotte vergeleken met de energieën die men experimenteel heeft gemeten bij de reactie met en zonder enzym. Als daartussen een zekere paralleliteit mocht blijken te bestaan, dan zijn we een stapje verder in het begrijpen van dit type enzymreactie. We gaan dus niet proberen om de absolute reactiesnelheden te berekenen (dat zal waarschijnlijk toch nog niet lukken), maar de activeringsenergieën.

Dit soort berekeningen is dus een theoretische aanpak van het probleem. Eén van de hulpmiddelen voor een experimentele bestudering van de enzymwerking is het aanbrengen van kleine veranderingen in het eiwit. Dat gebeurt momenteel op drie manieren, ieder met zijn voor- en nadelen.

De eerste modificatiemethode is de eenvoudigste en wordt het meest toegepast. Aan de oplossing van het enzym voegt men een reagens toe waarvan bekend is dat het er een sterke voorkeur voor heeft om met één bepaald soort van de aminozuren te reageren, b.v. met de aminozuren die een negatieve lading dragen. De door het reagens aangehechte groep compenseert de negatieve lading van die aminozuren. Men kan dan zien of die ladingen essentieel waren voor de werking van dat enzym of niet.

Hier zit een addertje onder het gras. Door het aanhechten van een groep wordt het aminozuur groter. Men weet dus eigenlijk niet of een waargenomen verlies van activiteit te wijten is aan het compenseren van de negatieve lading of aan het groter worden van het aminozuur. We zijn daarom bezig om een methode te onderzoeken die wel de negatieve lading doet verdwijnen maar het aminozuur niet groter laat worden. Voor mijn vakgenoten vertel ik er even bij dat het gaat om de omzetting van carboxylgroepen in zuuramidegroepen.

Deze eenvoudigste manier om eiwitten te modificeren heeft aanzienlijke beperkingen. Zoals reeds eerder gezegd, zijn de meeste eiwitten labiel en alleen houdbaar in water. Drastische reactie-omstandigheden moeten worden vermeden. Men kan daarom maar enkele soorten aminozuren modificeren. Zelfs daarvoor kan men niet altijd reeds bekende methodes uit de gangbare organische chemie gebruiken, omdat die te drastisch en niet voldoende selectief zijn.

Een ander bezwaar is dat meerdere aminozuren van dezelfde soort tegelijkertijd reageren. Het is dan niet altijd gemakkelijk om uit te maken welke van de gemodificeerde aminozuren belangrijk zijn voor de werking van het onderzochte enzym.

De meest consequente methode van eiwitmodificatie is die van de volledige synthese. Men kan dan in principe iedere gewenste verandering tijdens de synthese aanbrengen. Zo'n synthese is echter een enorm werk, dat dan ook slechts gelukt is bij één klein enzym. En dan nog heeft men niet meer dan 85 mg in handen gekregen met slechts zo'n 20 % activiteit. Op zichzelf was dit natuurlijk een bewonderenswaardig en zeer interessant resultaat. Het betekent een bevestiging van de organisch chemische structuurbevestiging van dit enzym en geeft vertrouwen in de structuurbevestiging van andere enzymen. Maar als een methode om modificaties aan te brengen is het voorlopig nog een zeer moeizame weg.

Voor mijn vakgenoten voeg ik er nog even aan toe dat het hier ging om het enzym ribonuclease uit de pancreas, dat, zoals de naam al zegt, ribonucleïnezuren afbreekt. Dit enzym is slechts 125 aminozuren lang, terwijl de meeste enzymen een lengte van 300-600 aminozuren hebben.

De derde mogelijkheid is die van de gedeeltelijke synthese, vooral toegepast op het zojuist genoemde enzym, ribonuclease. D.m.v. een daarvoor geschikt eiwitsplitsend enzym wordt een knip aangebracht in de keten van het te onderzoeken enzym, zodanig dat een hanteerbaar stukje keten, van b.v. 20 aminozuren lang, los komt te zitten en van de rest van het enzym is te scheiden. Men synthetiseert dan dat korte stukje, met de gewenste verandering erin aangebracht, en combineert dat met het grote stuk. Men meet dan wat daarvan het resultaat is. Deze weg heeft al veel interessante resultaten opgeleverd. Door het onderzoek van Havinga, Kerling en Schattkerk is b.v. vastgesteld aan welke eisen één van de bij de katalyse betrokken groepen van het enzym moet voldoen. Ook deze methode heeft zijn beperkingen. Hij is geheel afhankelijk van de mogelijkheid om een geschikt knip aan te brengen en het is de vraag of dat altijd zal lukken.

Behalve de reeds genoemde bezwaren, hebben de drie besproken methodes de gemeenschappelijke beperking dat men, vanzelfsprekend, niet meer van het veranderde materiaal in handen krijgt, dan waarvan men is uitgegaan. Daarom wil ik de aandacht vestigen op de mogelijkheid van een geheel andere aanpak en wel een die de methode van de zgn. 'DNA-recombinanten' ons biedt. De trouwe krantelezers onder U hebben over deze techniek misschien wel eens iets gelezen, omdat er een hevige discussie is geweest, en nog wel is, over de voordelen en eventuele gevaren die eraan verbonden zijn. Om duidelijk te maken wat mij voor ogen staat, moet ik eerst uitleggen wat DNA is en doet.

In de levende cel, b.v. een bacterie, is een heel ingewikkelde fabriek aanwezig die de benodigde eiwitten aanmaakt. De opdrachten voor de fabriek worden gegeven door het DNA. Het zijn heel lange moleculen die enigszins te vergelijken zijn met geluidsbanden. De taal op zo'n band is uiterst eenvoudig en heel eentonig; misschien nog eentoniger dan deze rede. Het alfabet beschikt maar over vier letters, alle woorden bestaan uit slechts 3 letters. Ieder woord komt overeen met één bepaald aminozuur, iedere zin met een eiwit. Zo'n zin wordt in de wetenschappelijke terminologie 'gen' genoemd. Ieder gen zorgt dus voor de aanmaak van een bepaald eiwit. De eiwitfabriek voert de instructies uit in de volgorde waarin ze worden gegeven. M.a.w. de volgorde waarin de woorden in het gen staan is gelijk aan de volgorde waarin de aminozuren door de fabriek aan elkaar worden geregen tot het overeenkomstig eiwit. Verandert men iets aan het gen, dan verandert men dus iets aan het eiwit.

Bij onderzoek aan DNA-recombinanten werkt men bij voorkeur met de darmbacterie E. Coli, omdat het een onschuldige bacterie is, die grondig is onderzocht. Men is met de huidige kennis in staat om het DNA uit de bacterie te isoleren en het gen van het enzym waarin men geïnteresseerd is uit dat DNA te lichten. Ik stel mij voor om vervolgens nauwkeurig overwogen veranderingen aan te brengen in het gen, b.v. door op een bepaalde plaats in het gen een woord uit te knippen en door een ander woord te vervangen. Het aldus veranderde gen wordt met behulp van een aantal trucjes weer in E.Coli-cellen teruggebracht. De bacterie gaat nu het veranderde eiwit produceren, met op die bepaalde plaats een ander aminozuur dan oorspronkelijk aanwezig was.

Dit is dus een nieuwe weg om eiwitten zeer gericht te modificeren.

U zult van mij wel willen aannemen, dat dit alles heel wat makkelijker gezegd dan gedaan is, zonder dat ik een opsomming geef van alle stadia die doorlopen moeten worden.

Om een concreet plan op te stellen en uit te voeren, zal de medewerking nodig zijn van mensen met verschillende biochemische en organisch-synthetische ervaring. Mijns inziens kan men het beste beginnen met plannen voor het veranderen van de structuur-specificiteit van een geschikt gekozen enzym door de kloof van het actief centrum wat te vergroten of te verkleinen, ladingen in de kloof in te voeren of juist weg te laten enz. Op deze manier zouden we wellicht een eerste stap zetten onderweg naar het maken van 'op maat gesneden enzymen', die optimaal geschikt zijn voor technische toepassingen. Bij technische toepassingen moet men over behoorlijke hoeveelheden van een enzym kunnen beschikken. En dan komt het grote voordeel van deze wijze van enzymmodificatie uitstekend tot zijn recht: heeft men namelijk eenmaal een bacterie in handen die het gewenste gemodificeerde enzym produceert, dan kan men doorgaan met het kweken van die bacterie en daaruit iedere gewenste hoeveelheid enzym afscheiden, desnoods op technische schaal.

En zo zijn we dan vanzelf aangekomen bij de vraag: wat kunnen we praktisch doen met enzymen? Er zijn twee toepassingsgebieden te onderscheiden, die van de analyse en die van de productie. Van beide zal ik twee voorbeelden noemen.

Het eerste voorbeeld betreft een analytische toepassing die voor U persoonlijk vandaag van actueel belang zou kunnen zijn. Wanneer U namelijk straks, na afloop van deze rede, een onmatig gebruik zou maken van de U dan geboden mogelijkheden en indien U daarna als verkeersdeelnemer de achterdocht van de politie zou opwekken, dan heeft U kans dat het gerechtelijk laboratorium het alcoholgehalte van uw bloed bepaalt met behulp van het reeds veelgenoemde alcohol oxyderend enzym. Bloed bevat heel wat stoffen die geoxydeerd kunnen worden, zoals glucose. Maar dank zij de specificiteit van het enzym wordt alleen de alcohol geoxydeerd en dat kan bovendien nog in vrijwel 100% opbrengst gebeuren, in scherpe tegenstelling tot de 36% bij de reactie in de kolf op het kookplaatje die ik in het begin heb genoemd. De hoeveelheid alcohol die is geoxydeerd wordt afgeleid uit de hoeveelheid oxydatiemiddel die daarbij is verbruikt.

Een minder grimmige toepassing is die van de bepaling van de zojuist genoemde glucose in het bloed in het klinisch laboratorium. Dit gebeurt met het enzym glucose-oxydase, een enzym dat regelrecht zuurstof uit de lucht als oxydatiemiddel gebruikt. De gebruikte hoeveelheid zuurstof kan gemakkelijk worden gemeten met moderne elektronische apparatuur.

Nog interessanter zijn de technische mogelijkheden om enzymen toe te passen bij productieprocessen. De reacties verlopen bij lage temperatuur. Dit geeft besparing van energie. Door de specificiteit van enzymen treden er geen zijreacties op. Daardoor treden grondstofbesparingen op. Bovendien kan het gehele proces vereenvoudigd worden, omdat er geen of minder zuiveringsbewerkingen nodig zijn, hetgeen opnieuw tot besparingen leidt. Alles bijeen dus zeer aantrekkelijke mogelijkheden.

Nu zijn enzymen duur. Men wil ze dus, ook om andere redenen, graag terugwinnen na afloop van de reactie. Voor dit probleem bestaat een elegante oplossing. Men brengt het enzym in een onoplosbare vorm door het te binden aan een onoplosbare drager. Een voorbeeld daarvan is glas in de vorm van kleine pareltjes met ruw oppervlak. Langs chemische weg hecht men het enzym aan het glasoppervlak. Dit kan zodanig gebeuren dat het enzym goed toegankelijk blijft voor zijn substraten en bijna even actief is als in oplossing. Dit enzym preparaat wordt rond geroerd in de substraatoplossing tot de reactie is afgelopen. Daarna wordt het enzym teruggewonnen eenvoudig door filtratie.

Een nog gemakkelijker werkwijze is de volgende. Men giet de korrels enzym-preparaat in een verticale buis die aan de onderkant is afgesloten door een filter. De substraatoplossing wordt bovenaan in de buis gegoten, loopt langs de enzymhoudende korrels naar beneden en wordt onderaan, onder het filter, afgetapt. De doorstromingsnelheid wordt zodanig geregeld dat de reactie voltooid is bij het bereiken van de onderkant van de buis. Het voordeel van deze werkwijze is natuurlijk dat de reactie continu kan verlopen.

Ik zal mij beperken tot het geven van twee voorbeelden, twee processen die ook in Nederland zijn toegepast dan wel onderzocht, beide uit de voedingsmiddelenindustrie. Het ene is de omzetting van glucose in een mengsel van glucose en fructose. Het mengsel benadert de zoetheid van rietsuiker. Voor de omzetting gebruikt men het enzym glucose-isomerase.

Het tweede voorbeeld betreft de verbetering van melk. Indachtig de aloude melkreclame zult U zeggen: 'Maar melk is toch goed voor elk!' Welnu, in deze contreien is dit inderdaad het geval. Maar helaas zijn er, elders in de wereld, in letterlijke zin hele volksstammen waarvoor dit niet geldt. De oorzaak is de aanwezigheid van melksuiker in de melk. Die volksstammen kunnen melksuiker niet verteren. Daardoor treden spoedig darmstoringen op die de hele voedselvertering in de war sturen. Dit kan worden voorko-

men door melk te behandelen met een onoplosbaar gemaakt enzym dat in staat is de melksuiker te splitsen en daarmee onschadelijk te maken. Als het lukt om dit op grote schaal uit te voeren en de melk voor iedereen verteerbaar te maken, dan betekent het een bijdrage aan het opheffen van het eiwittekort op de wereld. Deze paar voorbeelden laten al zien dat er sociale belangen gediend zijn met de enzymtechnologie.

Er is nog een geheel andere reden waarom fundamenteel onderzoek aan enzymen in deze T.H. op zijn plaats is. Het onderzoek aan katalysatoren in het algemeen dat hier wordt verricht, neemt een belangrijke plaats in in de afdeling Scheikundige Technologie. Het is te verwachten dat we van elkaar kunnen leren; de enzymoloog van de katalysator-onderzoeker, de katalysator-onderzoeker van de enzymoloog. Enkele gesprekken in deze zin hebben trouwens al plaatsgevonden.

Dames en Heren,

Hiermee ben ik dan gekomen aan het eind van het wetenschappelijk/technisch gedeelte van mijn voordracht. Dat ik het voorrecht heb hier te staan, is een gevolg van mijn benoeming aan deze T.H. door H.M. Koningin Juliana. Aan haar betuig ik in de eerste plaats mijn dank voor mijn aanstelling.

Voordat een benoeming tot stand komt, moeten heel wat organisatorische fasen worden doorlopen. Dit is in mijn geval snel gebeurd, dank zij de efficiënte medewerking van het College van Bestuur, diverse raden en commissies. Alle personen die daarbij betrokken waren, ben ik daarvoor zeer erkentelijk. Vanzelfsprekend zou ik voor de benoeming niet in aanmerking gekomen zijn, als mijn opleiding en mijn 'nascholing' in de praktijk daartoe geen aanleiding hadden gegeven. Zo denk ik met dankbaarheid terug aan de enthousiaste colleges van Prof. A.E. van Arkel over de chemische binding. Die colleges brachten mij ertoe om over te stappen van de studie van de medicijnen naar die van de scheikunde. Dat de nood soms tot deugd kan leiden, bleek bij mijn, door de oorlog gedwongen, verhuizing van de Universiteit te Leiden naar de Vrije Universiteit. De manier waarop wijlen Prof. J. Coops de organische chemie doceerde, deed mij beseffen dat dat vak met zijn heldere bewijsvoering heel wat meer is dan een bibliotheek vol encyclopedische kennis.

Leden en oud-leden van de directie, oud-collega's en medewerkers van het Philips' Natuurkundig Laboratorium,

Ruim 30 jaren heb ik met veel genoegen in uw collegiale sfeer gewerkt. Dit ging gepaard met grote vrijheid in het onderzoek. Van doorslaggevende betekenis voor mijn huidige benoeming is de beslissing van Dr. E.J.W. Verwey geweest, daartoe geadviseerd door Dr. J. Voogd, mij te laten werken aan enzymen in het kader van de biologische groep. Het spreekt vanzelf dat ik nog steeds erg blij ben met deze beslissing. In de biologische groep hebben we veel kunnen leren, zowel van elkaar alsook van sprekers van buiten het 'Nat.Lab.'

Waarde Wijdenes, beste Jaap,

Gedurende elf jaren hebben wij vruchtbaar samengewerkt. Mede door jouw toegewijde en enthousiaste hulp hebben we een aardig aantal publicaties kunnen laten verschijnen.

Dames en Heren van de Werkgemeenschap voor Eiwitonderzoek van de Stichting Scheikundig Onderzoek in Nederland,

De ongedwongen bijeenkomsten van de werkgemeenschap zijn heel leerzaam en stimulerend, zowel bij het officiële gedeelte, alsook bij het 'toeven in de wandelgangen'. Tot dusver is al heel wat samenwerking tot stand gekomen tussen werkgroepen van verschillende instituten. In de toekomst zal zo'n coöperatie ook tussen groepen van verschillende werkgemeenschappen steeds belangrijker worden voor het niveau van de wetenschapsbeoefening in ons land. Mochten er binnenkort veranderingen komen in het organisatiepatroon van Z.W.O. of R.W.O., dan hoop ik dat de huidige efficiënte werkwijze in stand gehouden kan worden en, zo mogelijk, nog verder kan worden verbeterd.

Waarde Drenth, beste Jan,

Al meer dan vijftien jaren onderga ik de verfrissing van een regelmatig contact met jezelf en je medewerkers en van de samenwerking die daartoe de stoot heeft gegeven. Mijn bezoeken aan Groningen zal ik dan ook graag blijven voortzetten.

Mijne Heren docenten van de afdeling der Scheikundige Technologie,

Ik ben U heel dankbaar voor de vlotte manier waarop U mij in Uw midden heeft opgenomen. De wekelijkse docentenlunch, die het nuttige en het gezellige verenigt, heeft daartoe aanzienlijk bijgedragen.

Dames en Heren van de vakgroep Organische Chemie,

Ofschoon ik nog geen acht maanden regelmatig op het laboratorium kom, voel ik mij al helemaal ingeburgerd. U bent erg behulpzaam geweest om mij wegwijs te maken en mij op de hoogte te stellen van het reilen en zeilen op de 8e en 9e verdieping van ons gebouw. De prettige manier waarop dat is gebeurd is voor mij een gunstig voorteken voor de toekomst.

Waarde Buck, beste Henk,

Je brede vakkennis, je wetenschappelijke fantasie en je stuwkracht zijn ieder apart, maar des te meer gezamenlijk, een stimulans waarin het vruchtbaar werken is. Ik ben dan ook erg blij dat ik in je vakgroep ben opgenomen.

Dames en Heren studenten,

Naar ik mag aannemen bent U in de eerste plaats naar de T.H. gekomen om onderwezen te worden. Daarom heeft U zich wellicht afgevraagd wanneer het woord onderwijs mij over de lippen zou komen. Uit het feit dat dit nu pas gebeurt, moet U niet opmaken dat ik daar geen boeiende taak in zie. Uit mijn rede kunt U in ieder geval opmaken dat ik probeer om mijn leerstof en de manier van presenteren aan te passen aan de kennis van het gehoor. De wiskundige en theoloog C.L. Dodgson, beter bekend onder de schuilnaam Lewis Carrol, schreef in het boek 'Through the Lookingglass', een gedicht over een monster in de bossen, de Jabberwock. Het begint aldus:

'T was brillig, and the slithy toves
Did gyre and gimble in the wabe:
All mimsy were the borogoves,
And the mome raths outgrabe.

Mochten mijn colleges ooit zó op U overkomen, geeft U mij dan een seintje.

Dames en Heren,

Misschien heb ik geprobeerd in deze rede te veel te vertellen in een te korte tijd. Dat mag U dan wijten aan mijn enthousiasme voor de enzymologie. Ik heb gezegd.