

De geschiedenis van de scheikunde in Nederland 3

De ontwikkeling van de chemie
van 1945 tot het begin van de jaren tachtig

Redactie:
Ernst Homburg en Lodewijk Palm

Uitgegeven door Delft University Press in 2004
(Copyright 2004 by Delft University Press)

Met toestemming van IOS Press, Amsterdam
op de KNCV/CHG website geplaatst

Baanbrekende ontwikkelingen

Hoofdstuk 7

*Ton van Helvoort, Johannes de Gier, Ab van Kammen,
Piet van de Putte en Piet Borst*

Biochemie: molecularisering van 'het leven'

(Oorspronkelijke pagina's: 131-161. Noten: 354-357)

7. Biochemie: molecularisering van ‘het leven’

*Ton van Helvoort, Johannes de Gier, Ab van Kammen,
Piet van de Putte en Piet Borst**

In de ontwikkeling van de biochemie in Nederland na de Tweede Wereldoorlog zijn een drietal dimensies te onderscheiden: ten eerste de kennisontwikkeling op het gebied van de biochemie, ten tweede de veranderende financiering en sturing van het biochemisch onderzoek, en ten derde de toenemende relevantie van dit onderzoek voor de maatschappij. In deze zin is de geschiedenis van de biochemie illustratief voor een aantal algemene tendensen omtrent de ontwikkeling van de wetenschap in de tweede helft van de twintigste eeuw die in de eerste hoofdstukken van dit boek zijn geschetst.¹

Dat deze dimensies in de biochemie zo nadrukkelijk aanwezig zijn is onder meer toe te schrijven aan haar *interdisciplinaire* karakter. De opkomst van de biochemie als studie van de biologie vanuit een (fysisch-)chemische invalshoek hield in dat zij zich, als per definitie, buiten de disciplinegewijs gebaande paden en structuren begaf. De biochemie als interdisciplinaire wetenschapsbeoefening was enerzijds afhankelijk van een verankering in de basisdisciplines, terwijl anderzijds de overstijging van deze meervoudige basis de biochemie velerlei mogelijkheden bood. Omdat levende organismen zo'n belangrijke rol spelen in sectoren zoals de landbouw, het milieu, en bij ziekte en gezondheid, bood en biedt de scheikundige studie van ‘het leven’ geschikte aangrijpingspunten en sturingsmogelijkheden ten behoeve van die maatschappij.

Vanwege haar transdisciplinaire karakter heeft de biochemie in Nederland zich mede ontwikkeld vanuit de biochemische werkgemeenschappen van de onder ZWO ressorterende Stichting Scheikundig Onderzoek in Nederland (SON). Deze werkgemeenschappen boden een platform voor contacten tussen chemici, biologen, medici en landbouwkundige onderzoekers. De vanaf 1962, respectievelijk 1971 subsidieverlenende ZWO-stichtingen FUNGO en BION (voor medisch, respectievelijk biologisch onderzoek) moeten hier helaas buiten beschouwing blijven. De hier beschreven geschiedenis van de biochemie in Nederland is sterk geconcentreerd op de

* Dit hoofdstuk is geschreven op basis van teksten aangeleverd door de laatste vier co-auteurs, alsmede op basis van archiefonderzoek door de hoofdauteur. Theo Hesselink, directeur van NWO Chemische Wetenschappen heeft de hoofdauteur zonder enig voorbehoud gebruik laten maken van de SON-archieven. Daarvoor is aan NWO-CW grote erkentelijkheid verschuldigd. Daarnaast gaat dank uit naar Peter Bloemers voor zijn stimulerend-kritisch commentaar op een eerdere versie van het manuscript en voor zijn korte slotbeschouwing over ‘biochemische hoogtepunten’ waarmee dit hoofdstuk eindigt.

SON-werkgemeenschappen.² In dit hoofdstuk zal enerzijds aandacht worden besteed aan algemene ontwikkelingen, terwijl anderzijds door enkele ‘ooggetuigen’ korte karakteriseringingen worden gegeven van het biochemisch onderzoek op het terrein van hun expertise.

SON-WERKGEMEENSCHAPPEN

In 1956 werd SON opgericht ter bevordering van het fundamentele onderzoek op het gebied van ‘de scheikunde in de ruimste zin des woords’.³ Een middel daartoe was het samenbrengen van onderzoekers, zodat deze hun werk met elkaar konden bediscussiëren, kritiseren en coördineren. Voor dit doel werden werkgemeenschappen opgericht waaraan werkgroepeliders vanuit verschillende disciplines konden deelnemen. De eerste twee, namelijk die voor Spectroscopie en voor Eiwitonderzoek, werden in 1956 opgericht en startten in 1957 met hun werkzaamheden.

Fundamenteel onderzoek naar eiwitten zou dieper inzicht in de ‘levensverschijnselen’ opleveren. Daartoe werd een werkplan opgesteld dat bestond uit navolgende elementen: “(1) Het extraheren van eiwitmengsels uit cellen en weefsels en het uiteenleggen dezer mengsels in hunne componenten; (2) Het zuiveren van componenten; (3) Het bestuderen van hun fysisch-chemische eigenschappen; (4) De bepaling van aantal en rangschikking der aminozuren in de polypeptideketens der eiwitmoleculen; (5) De enzymatische afbraak der polypeptiden en eiwitten; (6) De chemische en biologische synthese van polypeptiden en eiwitten.”⁴

Bij de oprichting bestond de werkgemeenschap voor Eiwitonderzoek uit de werkgroepen: M.W. Woerdeman en G. ten Cate, H. Gerding, en J. Kok (allen UvA), met als onderzoeksonderwerpen de ontwikkeling van de ooglen, α -kristalline, en de activering van fermenten en interacties tussen fermenten en farmaca; G.C. Heringa (UvA), bindweefselonderzoek; E.C. Slater (UvA), oxidatieve fosforylering; J.Th.G. Overbeek (RUU), reactiekinetica van de peptidesynthese; H.G.K. Westenbrink (RUU), histonen uit thymus; en E. Havinga (RU Leiden), synthese van (cyclische) peptiden.⁵ Een jaar later maakten tien werkgroepen deel uit van de werkgemeenschap: 4 UvA, 3 RUG, 2 RUU, 1 RUL. Deze werkgemeenschap was de eerste in een reeks van vijf biochemische werkgemeenschappen waarvan de overige vier in de jaren zestig zouden worden opgericht.

De in 1961 opgerichte tweede biochemische werkgemeenschap was eveneens gecentreerd rond een fundamentele categorie van biochemische stoffen: de lipiden. Daarbij sloot zich een achttal werkgroepen aan, afkomstig uit zes laboratoria. Aanvankelijk concentreerde het werk zich op de scheiding en isolatie, de bepaling van de chemische structuur en eigenschappen, alsmede het bestuderen van de chemische processen en functies van lipidenverbindingen in het levende organisme. Haar eerste wetenschappelijke bijeenkomst, gehouden op 26 oktober 1961 te Leiden, werd door ruim 60 belangstellenden bijgewoond.⁶ Belangrijke centra voor lipidenonderzoek waren de laboratoria van C.J.F. Böttcher in Leiden, van H.L. Booij en H.G. Bungenberg de Jong eveneens in Leiden en vooral het Utrechtse laboratorium van L.L.M. van Deenen, de laatste promovendus van de bio-organicus F. Kögl. Vanuit Utrecht had men een goed contact met J. Boldingh en H.J. Thomasson van Unilever Research Vlaardingen. De hulp die Thomasson kon bieden bij diët-experimenten werd al snel van grote betekenis voor een verdere ontwikkeling van het onderzoek. Deze samenwerking vormde één van de uitzonderingen op de regel dat er tussen de universitaire biochemie en de industrie niet erg veel intensieve contacten bestonden.

De voorbereidingen om te komen tot een derde biochemische werkgemeenschap – Nucleïne-zuren – startten met een op 19 oktober 1962 te Leiden gehouden vergadering. De aanwezigen waren W. Berends (TH Delft), L. Bosch (RUL), J.A. Cohen (TNO Rijswijk),

P. van Duijn (RUL), A. van Kammen (LH Wageningen), V.V. Koningsberger (RUU), Overbeek (RUU) en H. Veldstra (RUL). Deze onderzoekers waren van mening dat het aantal werkgroepen van de werkgemeenschap Eiwitonderzoek het werkbare had overschreden. Voor hen was dit reden om tot een werkgemeenschap Nucleïnezuren te komen: "Neemt men voor de organisatorische opzet van een werkgemeenschap als primair criterium het samenbrengen van die onderzoekers, waarvoor uitwisseling van experimentele en theoretische gegevens het hoogste nut zal afwerpen (maximum van 'elkaar helpen'), dan verdient het overweging in overleg met de Werkgemeenschap Eiwitten en de leiders van de betreffende werkgroepen tot een 'overplaatsing' naar [een] Werkgemeenschap Nucleïnezuren te komen."⁷ Als werkgebied van laatstgenoemde werkgemeenschap werd gekozen voor de chemische kanten van het polynucleotidenonderzoek (uiteraard verbonden met de functies), onder uitsluiting van de metabolische aspecten. Het betrof hoofdzakelijk onderzoek aan nucleïnezuren en virussen. Ofschoon de biosynthese van eiwit logischerwijs hieronder zou kunnen vallen, werd dat bij de werkgemeenschap Eiwitonderzoek gelaten. Het werkgebied werd omschreven als: (1) de biosynthese van nucleïnezuren met inbegrip van de enzymatische synthese van kunstmatige polynucleotiden en de interactie DNA-DNA, DNA-RNA en nucleïnezuren-eiwitten; (2) de biologische functie van nucleïnezuren, zoals het effect van natuurlijk en synthetisch 'boodschapper-RNA' op de eiwitsynthese, het effect van DNA als 'transforming principle' en de werking van virus- respectievelijk bacteriofaagnucleïnezuren; (3) de fractionering van nucleïnezuren en een analyse van de chemische structuur; (4) bestudering van de fysisch-chemische eigenschappen van nucleïnezuren en nucleoproteïnen; (5) het effect van (UV- en röntgen-)straling op de hierboven genoemde eigenschappen, c.q. structuur; (6) histochemisch onderzoek over nucleïnezuren en over modelverbindingen daarvan. Het zou enige tijd duren voor de werkgemeenschap Nucleïnezuren in de begroting van SON was opgenomen en fondsen kreeg toegekend; met de feitelijke subsidiëring werd pas in 1964 begonnen. Binnen de toch nog brede werkgebieden van de werkgemeenschap concentreerde het door SON gesubsidieerde onderzoek zich op een beperkt aantal problemen zodat de samenwerking tussen de Nucleïnezuren-werkgroepen werd bevorderd.

In 1966 kwam het tot de oprichting van de vierde biochemische werkgemeenschap binnen SON: de werkgemeenschap Bioenergetica. Deze ving in 1967 met haar werkzaamheden aan. In tegenstelling tot de drie eerdere biochemische werkgemeenschappen stond hierbij niet zozeer een groep stoffen centraal maar een verschijnsel, namelijk het probleem van het aanwenden van energie door organismen. De bij deze werkgemeenschap in oprichting betrokken onderzoekers waren sterk biofysisch georiënteerd. De status van de biofysica als interdiscipline grenzend aan de fysica, scheikunde en biologie was verre van eenduidig.⁸ Over de positie van de biofysica vond op 25 februari 1966 een bespreking plaats tussen vertegenwoordigers van de besturen van ZWO, de Stichting voor Biofysica, SON en de werkgemeenschap Bioenergetica. De problematische positie van de biofysica noopte tot een drietal fundamentele vragen: (1) was het gewenst te komen tot een Stichting voor Fundamentele Biologie?; (2) hoe kon er samenwerking tussen de werkgemeenschappen tot stand worden gebracht?; en (3) langs welk kanaal wilde de sterk op de biofysica georiënteerde werkgemeenschap Bioenergetica haar subsidieaanvraag voor 1967 bij ZWO indienen?

Hier deed zich een dilemma met betrekking tot de lotsverbondenheid voelen: de meeste op het gebied van de biofysica en de biochemie werkzame onderzoekers gingen door voor biologen, hun object van onderzoek was immers 'het leven,' maar naar opleiding en methodiek waren het fysici en chemici. Omdat vaak vanuit de moederdisciplines vruchtbare ideeën en bruikbare methodes werden gesuggereerd bleken zij een sterke behoefte te hebben aan contact met hun disciplinegenoten: de fysici en chemici. Daarenboven zal zeker een rol hebben gespeeld dat er via SON gemakkelijker gelden van ZWO waren binnen te halen dan via FUNGO en later BION.

Anderzijds werd de *interdisciplinariteit* uiteraard sterker bevorderd wanneer de krachten werden gebundeld op basis van het werkterrein in plaats van op grond van de disciplines. Dit gold te meer omdat de ‘taalbarrière’ tussen de biologen enerzijds en de fysici en chemici anderzijds nogal groot was. Hoe het ook zij, de bioenergetica-onderzoekers meenden dat hun belangen beter werden gediend via aansluiting met hun chemische collega’s zodat de werkgemeenschap Bioenergetica om aansluiting bij SON verzocht. Dit verzoek werd per 1967 gehonoreerd nadat twee jaar eerder een overeenkomstig verzoek was afgewezen.

Op 13 maart 1967 vergaderde het SON-bestuur over toelating van een vijfde biochemische werkgemeenschap: die voor de Moleculaire Genetica van Bacteriën en Bacteriofagen. Was bij de werkgemeenschap Bioenergetica de afbakening van de fysica niet zonder meer duidelijk, bij de werkgemeenschap Moleculaire Genetica van Bacteriën en Bacteriofagen zorgde de afgrenzing van de biologie voor problemen. SON was van mening dat betreffende werkgemeenschap wel erg biologisch was en men vroeg zich af of dit geen precedent zou worden voor nog meer biologisch getinte werkvelden. Anderzijds vertoonde de moleculaire genetica van micro-organismen een sterke overlap met de werkgemeenschap Nucleïnezuren en, in mindere mate, de werkgemeenschap Eiwitonderzoek: “Hoewel het dus mede op grond van de SON-activiteiten op biochemisch en moleculair-biologisch gebied wel enigszins begrijpelijk is, dat ons nu een dergelijk zeer sterk biologisch georiënteerd voorstel wordt gedaan, dienen wij ons [...] wel te realiseren dat de kansen op incorporering van nog meer biologisch georiënteerd onderzoek groter zullen worden wanneer deze moleculair genetici onder de vleugels van SON komen. De beslissing is dan ook van tamelijk principiële aard.”⁹ Daarnaast werd echter binnen SON gevreesd dat afwijzing van het verzoek wellicht een aansporing zou kunnen zijn om een zelfstandige Stichting voor Biochemisch, Biofysisch en Moleculair Genetisch Onderzoek op te richten, waaraan SON (delen van) biochemische werkgemeenschappen zou verliezen.

Uiteindelijk nam SON het besluit om de werkgemeenschap Moleculaire Genetica van Bacteriën en Bacteriofagen in haar gelederen op te nemen. Het onderzoek van deze werkgemeenschap zou zich op twee algemene vraagstukken richten: (1) wat is de rol van het erfelijk materiaal in het verschijnsel dat een organisme zich in structureel en functioneel opzicht als een volstrekt gecoördineerde eenheid gedraagt; en (2) op welke wijze blijft die eenheid gecoördineerd functioneren onder wijziging van de uitwendige omstandigheden? Deze twee vraagstellingen zouden ertoe leiden dat deze werkgemeenschap zich in de eerste plaats richtte op de ‘celenvelop’ als regulerend orgaan.¹⁰ Een tweede categorie van onderzoeksproblemen werd gevormd door het fenomeen van genetische recombinatie. Daarnaast stelde SON financiële middelen beschikbaar voor het onderhoud en beheer van een collectie van bacteriën en bacteriofagen (bacterievirussen) en mutanten daarvan, die voor moleculair-genetisch onderzoek van belang waren. Dit werd de collectie ‘Phabagen’ (phage and bacterial genetics) genoemd. Het beheer van de collectie werd ondergebracht bij de afdeling Moleculaire Biologie van de RU Utrecht (P.G. de Haan). Phabagen was ook gemachtigd tot het in depot nemen van stammen voor octrooien, waartoe dit depot onafhankelijk van de industrie diende te zijn.¹¹

Het is in het kader van dit hoofdstuk onmogelijk een uitputtend overzicht te geven van de diverse velden waaraan het biochemisch onderzoek in Nederland in de eerste vier decennia na de oorlog heeft bijgedragen. Omdat er zich echter op uiteenlopende terreinen parallelle ontwikkelingen hebben voorgedaan, zoals een toenemende rol van geavanceerde instrumenten, alsmede een toenemende molecularisering en internationalisering van de biochemie, kan er door ‘ooggetuigenverslagen’ van drie biochemici uit een drietal werkgemeenschappen, toch een enigszins representatief beeld van de ontwikkelingen worden geschetst. Deze ‘ooggetuigen’ werkten binnen de werkgemeenschappen Lipiden en Biomembranen, Nucleïnezuren en Moleculaire Genetica. Veel van het biochemische onderzoek dat buiten SON om werd verricht – zoals dat van

de ZWO-stichtingen BION en FUNGO en het biochemisch onderzoek in de industrie – wordt hiermee noodgedwongen onvoldoende recht gedaan. Op het gebied van het kankeronderzoek wordt dit enigszins gecompenseerd doordat een vierde ‘ooggetuige’ ingaat op de rol van een ‘collectenbusfonds’ bij de bevordering van het biochemisch onderzoek op dat terrein. Eerst geven we echter een korte schets van het eiwitonderzoek in de jaren zestig en zeventig, een belangrijke bakermat van de Nederlandse biochemie.

EIWITONDERZOEK

Na het sterk multidisciplinaire begin van de werkgemeenschap Eiwitonderzoek concentreerde het werk binnen deze werkgemeenschap zich in de jaren zestig meer en meer op de isolatie en fysisch-chemische karakterisering van biologisch belangwekkende eiwitten.¹² Zo vormden in Nederland ooglenseiwitten een belangrijk onderwerp van studie. Daarnaast werden structuur-functierelaties van eiwitten onderzocht. Binnen de werkgroep van Slater (UvA) bestudeerde C. Veeger het werkingsmechanisme van het flavoproteïne lipoamide-dehydrogenase, terwijl D.V. DerVartanian het reactiemechanisme van barnsteenzuurdehydrogenase bestudeerde. In de daaropvolgende jaren werd dit onderzoek uitgebreid met onderzoek naar andere flavoproteïnen.¹³

Begin jaren zestig kon alle eiwitonderzoek nog in één werkgemeenschap worden ondergebracht, maar in de jaren zeventig speelden in alle biochemische research eiwitten op een of ander manier een rol. Daarom werd het interessegebied van de werkgemeenschap Eiwitonderzoek afgebakend en wel tot de fundamentele research van de strikt moleculaire basis van de functionele eigenschappen van eiwitten. De werkgroepen binnen deze werkgemeenschap waren in twee categorieën in te delen: (1) allereerst waren er de biochemische werkgroepen die de functie van eiwitten bestudeerden op moleculair niveau; en (2) verder waren er de meer chemische groepen die vanuit de fysische chemie (röntgenanalyse, NMR-spectroscopie) of vanuit de organische chemie (bijvoorbeeld de peptidesynthese) kwamen tot de bestudering van eiwitten.

Een doelstelling van de werkgemeenschap Eiwitonderzoek was om beide benaderingen bij elkaar te brengen. Zo werd in Nijmegen onder leiding van H. Bloemendal intensief moleculair-biologisch onderzoek aan de ooglens verricht, en wel voornamelijk aan de biosynthese en structuur van de voornaamste eiwitcomponent in dit orgaan, de *crystallines*.¹⁴ Vergelijkende studies over de aminozuurvolgorde van een eiwit in verschillende soorten organismen leverden waardevolle informatie op over evolutionair variabele en conservatieve delen van dat eiwit en over fylogenetische verwantschappen tussen de gebruikte soorten. In Nijmegen werd de structuur van α -*crystallines* in een groot aantal vertebraten vergeleken.

Overeenkomstig begonnen, na de bepaling van de aminozuurvolgorde van ribonuclease uit de pancreas van de rat, J.J. Beintema en zijn medewerkers (RUG) omstreeks 1970 met een systematisch onderzoek naar structuur, eigenschappen en evolutie van pancreasribonucleasen uit een groot aantal zoogdieren. Dit enzym leek een geschikt object voor een vergelijkend onderzoek. Ribonuclease bleek een veel sneller evoluerend eiwit te zijn dan cytochroom C en α -*crystalline*.

Röntgendiffractiewerk van J. Drenth en W.G.J. Hol aan eiwitten kreeg eind 1976 een extra impuls in de vorm van een ZWO-zwaartepuntsubsidie. Met deze techniek werd onder meer de atomaire structuur onderzocht van fosfolipase-A2 en PHBH (p-hydroxybenzoaathydroxylase).¹⁵ Tegelijkertijd onderzochten Veeger en F. Müller de kinetische eigenschappen van dit p-hydroxybenzoaathydroxylase. Met behulp van chemische modificatie van aminozuurresiduen van PHBH werd getracht aan te geven welke residuen bij de binding van het substraat en co-enzym

betrokken waren. Röntgendiffractie aan eiwitmoleculen droeg in belangrijke mate bij aan onze fundamentele wetenschappelijke kennis, maar vormde tevens het uitgangspunt voor meer toegepaste wetenschappen, zoals 'drug design', 'protein engineering' en 'vaccin design'.¹⁶

Eiwitonderzoek binnen de bioenergetica maakte duidelijk dat bij bijvoorbeeld oxydatieve fosforylering men een onderscheid moet maken tussen enerzijds de enzymologische aspecten van de redoxreacties en de fosforyleringsreactie en anderzijds de energietransductie. In het laatste geval maakt een natuurlijk membraan, of een artificieel membraan met ingebouwde redoxcentra, een essentieel onderdeel uit van de studie. Dit laatste benadrukte dat voor het eiwitonderzoek het biochemische werk van andere werkgemeenschappen, zoals die van Lipiden en Biomembranen, niet buiten beschouwing kon worden gelaten.

LIPIDEN

In het begin van de werkgemeenschap Lipiden bestond er veel aandacht voor analytische problemen. Nadat de fosfolipiden min of meer uitputtend waren beschreven ging de aandacht uit naar minder toegankelijke lipiden zoals plasmalogenen, bacteriële lipiden, plantenlipiden en glycosfingolipiden. Nauw verwant hiermee was de bestudering van de fysisch-chemische eigenschappen van lipiden (Böttcher, Van Deenen, Booij). Uiteraard werd daarbij ook de relatie bestudeerd tussen de lipidenamenstelling en de functies van biologische membranen (Van Deenen, G.J.M. Hooghwinkel, J.C. Riemersma). Voorts was er onderzoek naar lipidenmetabolisme (W.C. Hülsmann, F.J. Looimeijer) en naar de vorming van lipidenstructuren (B. Leijnse; Hooghwinkel). De eerste internationale contacten van de werkgemeenschap Lipiden werden bevorderd door het houden van een 'International Conference on the Biochemistry of Lipids' in september 1965 te Noordwijk.¹⁷

In 1973 bestond de inmiddels tot werkgemeenschap voor Lipiden en biomembranen omgedoopte SON-werkgemeenschap uit 15 werkgroepen welke een landelijke spreiding kenden. In het SON-Jaarverslag voor 1973 werd geconcludeerd dat bij acht van hen de nadruk viel op structureel-functionele aspecten van membranen, terwijl de overige zeven meer waren georiënteerd op de metabole aspecten van lipiden.¹⁸ Een belangrijk aspect van onderzoek was de fysisch-chemische basis van de selectieve permeabiliteit van biomembranen. Vanuit de metabole benadering werd informatie verzameld over interacties tussen lipiden en eiwitten, met name in onderzoek met enzymen die lipiden als hun substraat herkennen. De metabole studies leverden tegelijkertijd informatie op over de invloed die de enzymen in de cel op de (membraan)grensvlakken uitoefenen. Dit gaf inzicht in de dynamiek die het biologische grensvlak kenmerkt.

De belangstelling voor het metabolisme van lipiden, en de regulatie ervan, omvatte vele klassen van lipiden (triglyceriden, fosfolipiden, glycolipiden, vetzuren, vitamine A) terwijl de hierbij betrokken enzymen en eiwitten welke werden bestudeerd de veelzijdigheid van het werk illustreert: lipasen, fosfolipasen, sfingomyelinase, lipoxygenase en rhodopsine. Van groot het belang was het lipidenonderzoek in Utrecht onder leiding van Van Deenen, en de uitstraling die hij en zijn werk hadden voor geheel Nederland.

VAN DEENEN EN HET ONDERZOEK VAN LIPIDEN EN BIOMEMBRANEN IN UTRECHT (*Johannes de Gier*)

Tijdens zijn promotieonderzoek naar biochemische relaties tussen hypofyse en schildklier vond Van Deenen dat door hem geïsoleerde thyrotropinefracties een verhoging van de inbouw van radioactief fosfaat in fosfolipiden teweeg konden brengen. Ondanks de technische beperkingen in die tijd

onderkende Van Deenen het belang van dit onderzoeksterrein. Al voor zijn promotie in 1957 kreeg hij een permanente onderzoekspositie in Kögl's organisch-chemisch laboratorium.¹⁹ Van Deenen kreeg drie promovendi toegewezen: G.H. de Haas, J. de Gier en J.H. Veerkamp. In 1959 overleed Kögl. Hij werd opgevolgd door J.F. Arens, die het biochemisch onderzoek welwillend tegemoet trad, maar zelf een uitgesproken synthetische belangstelling had. Na een korte impasse volgde in 1961 de hoogleraarsbenoeming van Van Deenen met als leeropdracht biochemie.

De nieuwe afstudeerrichting biochemie mocht zich al snel verheugen in een grote belangstelling van de kant van de studenten. Het opzetten van de bij de specialisatie passende colleges en practica vereiste veel inzet. Al spoedig volgden lectoraatsbenoemingen voor De Haas in 1966, voor De Gier in 1967 en voor H. van den Bosch in 1972. Aanstellingen van nieuwe promovendi maakten dat ook het onderzoek verder kon worden uitgebreid. Bijna zonder uitzondering gingen deze promovendi na hun promotie voor een post-doc-periode naar het buitenland. Sommigen van hen verwierven daarna in Utrecht een vaste aanstelling. Als medewerkers met een lange staat van dienst kunnen worden genoemd: A.J. Slotboom, R.A. Demel, B. Roelofsen en J.A.F. Op den Kamp. Het onderzoek van het Biochemisch Laboratorium, later omgedoopt tot het Centrum voor Biomembranen en Lipide Enzymologie (CBLE), concentreerde zich op een vijftal thema's die hieronder kort zullen worden gekenschetst.

De analytische karakterisering van membraanlipiden

De ontwikkeling van moderne chromatografische technieken (gas-, dunnelaag-, en silicagelkolomchromatografie) maakte het eind jaren vijftig mogelijk om op systematische wijze te beginnen met een analytische karakterisering van complexe lipidenmengsels zoals die voorkomen in biologische systemen.²⁰ Het promotieonderzoek van Veerkamp gaf als resultaat dat glyceriden van verschillende organen een vergelijkbaar vetzuurpatroon hebben maar dat de vetzuren gekoppeld aan de fosfolipidenfracties een duidelijk verschillend, en voor ieder orgaan karakteristiek patroon vertonen. Bij het vergelijken van overeenkomstige weefsels van verschillende zoogdieren kwamen grote overeenkomsten naar voren, hetgeen suggereerde dat orgaanspecifieke functies ook specifieke eisen stellen wat betreft de fosfolipidenbouwstenen.

De Gier richtte zich in het bijzonder op de rode bloedcel, omdat in deze cel, door het ontbreken van intracellulaire structuren, alle aanwezige fosfolipiden bouwstenen zijn van de omhullende celmembraan. Ook hier werd een specifiek fosfolipidenpatroon vastgesteld, kennelijk niet of nauwelijks beïnvloed door verschillen in eetgewoontes. F. Haverkate, L.M.G. van Golde, en in een later stadium A. Montfoort, leverden bijdragen aan een verdieping van het analytische onderzoek van diverse geïsoleerde fosfolipidenfracties. In het begin van de jaren zeventig onderging het basale bilaagconcept voor biologische membranen (zie hieronder) een belangrijke uitbreiding door de ontdekking dat de bouwstenen asymmetrisch over de binnen- en buitenkant van de bilaag zijn verdeeld. Hieraan werd vanuit Utrecht een belangrijke bijdrage geleverd door R.F.A. Zwaal en Roelofsen.

De chemische synthese van fosfolipiden

In een vroeg stadium van het Utrechtse lipidenonderzoek werd door Van Deenen en De Haas een syntheseprogramma gestart met als doel het verkrijgen van zuivere, eenduidige fosfolipiden. Dit bleek een gouden greep, want al spoedig werd vastgesteld dat voor de voortgang van het onderzoek op diverse fronten goedgedefinieerde lipiden onontbeerlijk waren. Omdat dergelijke lipiden gedurende lange tijd alleen in Utrecht voorhanden waren, vormde dit een belangrijke stimulans voor het eigen onderzoek en leidde het tevens tot veel samenwerkingsverbanden. Bij de aanpak kon in eerste instantie worden voortgebouwd op het werk van E. Baer in Toronto en P.E. Verkade in Delft.²¹

In die tijd hadden verschillende onderzoekers reeds geconcludeerd dat slangengiften het enzym fosfolipase-A bevatten, dat specifiek één vetzuur afsplitst van een lecithinemolecuul, onder vorming van het sterk lytische lysolecithine. Verrassenderwijs bleek dat juist het vetzuur op de 2-positie wordt afgesplitst. De kennis betreffende fosfolipase-A vond direct toepassing voor een handige partiële synthese van allerlei gewenste soorten lecithinemoleculen met verschillende vetzuurstaarten.

Onderzoek aan membraanmodelsystemen

In 1925 extraheerden E. Gorter en F. Grendel in Leiden de lipiden uit erythrocyten en spreidden die in een monolaag.²² Hun experiment liet zien dat het oppervlak van de monolaag ongeveer tweemaal zo groot was als het totale celoppervlak van de geëxtraheerde cellen en zij concludeerden dat de celmembraan in wezen een dubbellaag van lipiden was.²³ Dit basale experiment was begin jaren zestig in de internationale literatuur totaal vergeten, maar werd door Van Deenen opnieuw in de schijnwerpers gezet. De oorspronkelijke apparatuur van de Leidse onderzoekers werd teruggevonden en hiermee werden in Utrecht de eerste oriënterende experimenten gedaan. Via een stageperiode in het laboratorium van B.A. Pethica, directeur van Unilever Research in Port Sunlight (UK), ontwikkelde Demel zich tot een expert op het monolaaggebied. Bij een herhaling van het experiment van Gorter en Grendel werd vastgesteld dat er in de rode bloedcel voldoende lipiden zijn voor een lipide dubbellaag van 75% van het membraanoppervlak. Het resterende oppervlak wordt ingenomen door membraaneiwiitten die, zoals uit ander onderzoek bleek, de membraan in een helixstructuur doorboren. Voorts leverde onderzoek aan liposoomsystemen van eenduidige fosfolipiden een duidelijk beeld op van de functie van een lipide bilaag als selectieve permeabiliteitsbarrière in afhankelijkheid van de lipidensamenstelling.

Metabole dynamiek

In experimenten door de groep van Thomasson bij Unilever Research werden, in samenwerking met De Gier, strikt geformuleerde diëten met grote variaties in vetcomponent toegediend aan proefdieren en ook aan menselijke vrijwilligers: groepen monniken in een trappistenklooster die daartoe in de vastentijd bereid waren. Alleen in diëten met een extreem hoog gehalte aan linolzuurrijk triglyceride kon in de rode bloedcellen een verhoging van deze vetzuurcomponent worden vastgesteld, echter gecompenseerd door daling van een ander onverzadigd vetzuur: oliezuur. Bijzonder interessant waren experimenten met ratten op een linolzuurvrij (EFA-deficiënt) dieet, omdat onder deze omstandigheden het dierlijk organisme geen arachidonzuur kon maken en meervoudig onverzadigde vetzuren werden gevormd die normaal niet voorkwamen.

Ook werd de aandacht gericht op *de novo*-synthesen. Van Golde en Van den Bosch besteedden daaraan post-doc perioden in Amerikaanse laboratoria waar op dit gebied succesvol onderzoek werd verricht. Terug in Utrecht slaagde Van den Bosch, samen met gastmedewerker K.Y. Hostetler, er onder meer in om de biosyntheseweg van cardiolipine in mitochondriën te formuleren, welke route wezenlijk bleek af te wijken van de syntheseroute voor hetzelfde lipide in *E. coli*.

Een belangrijk aspect van het metabooldynamische onderzoek vormden de lipidentransporteiwitten. De eerste aanwijzingen voor het bestaan van dergelijke eiwitten werden verkregen tijdens een verblijf van K.W.A. Wirtz in het laboratorium van D.B. Zilvermit aan Cornell University. Terug in Utrecht slaagden Wirtz en medewerkers er begin jaren zeventig in om uit runderlever een specifiek lecithinetransporterend eiwit in zuivere vorm te isoleren. In tal van experimenten kon worden aangetoond dat dit eiwit uitwisseling van lecithinemoleculen tussen verschillende grensvlakken katalyseert. De transporteiwitten kregen al snel toepassing vooral bij het

inbrengen van specifieke merktekens in membraanstructuren; zij werden daardoor van groot belang voor onderzoeksonderwerpen zoals membraanasymmetrie en ‘flip-flop-dynamiek’. Voorts leverde onderzoek naar het werkingsmechanisme van deze eiwitten belangrijk inzicht op in het wezen van lipide-eiwit-interacties.

Het fosfolipase-A-onderzoek

Na een succesvolle periode gewijd aan de chemische syntheses van fosfolipiden richtte De Haas zijn belangstelling midden jaren zestig meer direct op uit varkenspancreas geïsoleerde fosfolipasen. Tijdens een verblijf van De Haas in het laboratorium van P. Desnuelle in Marseille kon de complete volgorde van het 124 aminozuren tellende eiwit worden vastgesteld. Samen met de medewerkers Slotboom en H.M. Verheij en een lange rij van promovendi en post-docs richtte De Haas zijn aandacht vervolgens op het werkingsmechanisme van het aan grensvlakken zeer efficiënt opererende enzym fosfolipase-A. Met voor röntgenkristallografisch onderzoek geschikte preparaten werd samengewerkt met Drenth en B.W. Dijkstra uit Groningen. Dit leidde tot een 3D-model van het enzym. Op zijn beurt gaf dit weer aanleiding tot intensieve discussies over de rol van het actief centrum van het enzym en de interactie met de georganiseerde substraattoppervlakken.

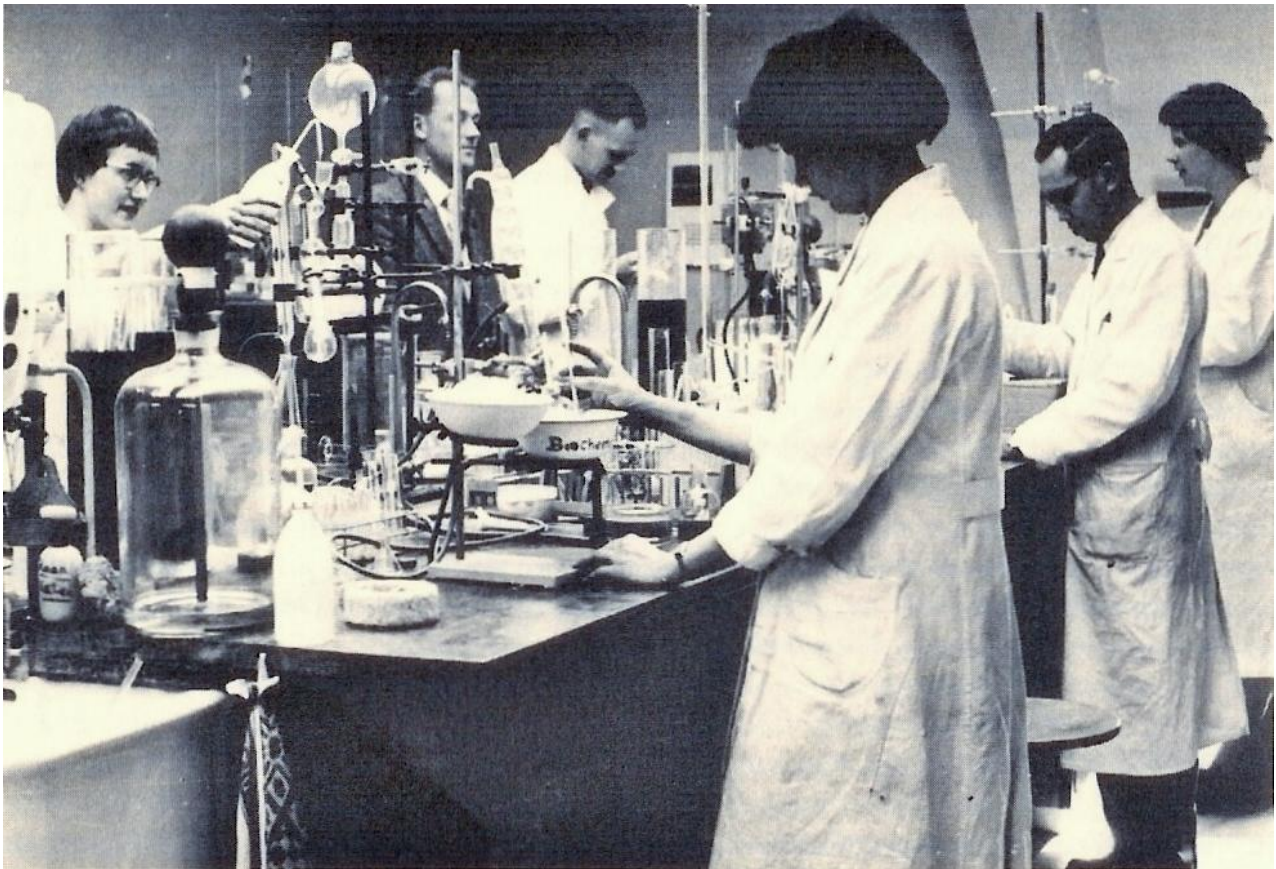
NUCLEÏNEZUREN (*Ab van Kammen*)

In Nederland begonnen de eerste onderzoeken aan nucleïnezuren in 1956 in het Laboratorium voor Biochemie in Delft waar Berends de scepter zwaaide. In datzelfde jaar startte ook de Leidse buitengewoon hoogleraar Veldstra in het Laboratorium voor Biochemie van de RU Leiden met onderzoek op dit terrein. Twee jaar voegden ook onderzoekers in het Medisch-Biologisch Laboratorium (MBL) van de Rijksverdedigingsorganisatie TNO in Rijswijk onder leiding van Cohen, zich bij deze pioniers.

Met zijn afstudeerstudent A. Rorsch, begon Berends in 1956 onderzoek naar het effect van bestraling met UV op pyrimidinen. Dit werk werd voortgezet met het promotieonderzoek van R. Beukers en leidde tot de ontdekking dat thymine in een bevroren waterige oplossing dimeriseert onder vorming van een cyclobutaanderivaat, wat werd gevolgd door de ontdekking van de dimerisatie van thymine in DNA onder invloed van UV-licht. Dit was de eerste belangrijke Nederlandse bijdrage aan het nucleïnezuuronderzoek. Dit onderzoek werd later ook door verschillende buitenlandse groepen opgepakt.²⁴

Het eerste proefschrift over nucleïnezuren kwam uit het laboratorium van Veldstra in Leiden en betrof het onderzoek van W. Hondius Bolding.²⁵ Polynucleotiden leken zeer goed te gebruiken voor modelonderzoek van de biologische functie van nucleïnezuren. Veldstra, die met J.M. Kaper ook al onderzoek was begonnen aan plantenvirussen, legde de basis voor het nucleïnezuuronderzoek in Leiden.²⁶

Cohen, directeur van het Medisch-Biologisch Laboratorium (RVO-TNO) in Rijswijk, was in 1956 tevens directeur geworden van het Radiobiologisch Instituut TNO en benoemd tot buitengewoon hoogleraar toegepaste enzymologie aan de RU Leiden. Een jaar later werd ook de radiobiologie aan de leeropdracht toegevoegd.²⁷ De ongerustheid over de stralingseffecten van de atoombom, en van de effecten van radioactiviteit in het algemeen, noopten TNO met stralingsonderzoek te beginnen. Voor dit stralingsonderzoek werden bacteriën en bacteriofagen gebruikt. Dit leidde naast het stralingsonderzoek ook tot fundamenteel onderzoek naar de replicatie van bacteriofagen en de moleculaire genetica van bacteriën. H.S. Jansz, hoofd van de afdeling enzymologie van het MBL, kon zo zijn onderzoek beginnen met bacteriofaag ϕ X174, terwijl Rorsch zich daar tot moleculair-geneticus ontwikkelde.²⁸



Figuur 7.1: Deze gearrangeerde foto voor een informatiefolder toont een laboratoriumzaal in het eerste Biochemisch Laboratorium in Groningen aan de Bloemsingel 10 (1958-1960). Van links naar rechts achter de tafel: A. Kuipers (bij de opstelling voor stikstofbepaling volgens Kjeldahl), J. Beetsma en J. Bouma. Voor de tafel: A. Rens, R. Soedigdo en G. van der Goot.

In de periode 1960-1970 kwam het nucleïnezuuronderzoek in Nederland tot bloei. In de beginperiode hadden Veldstra en Bosch een belangrijke stimulerende rol. Bosch werkte in de jaren vijftig aan het Nederlands Kanker-Instituut (NKI) in Amsterdam. Na zijn promotie in 1955 werd hij door de toenmalige directeur van het NKI, O.F.E. Mühlbock, een jaar naar de Verenigde Staten gestuurd om te exploreren wat het onderzoek met fluoro-uracil zou kunnen betekenen voor de chemotherapie van kanker. Tijdens dat jaar verdiepte Bosch zich ook in het onderzoek over eiwitsynthese *in vitro*. Na terugkeer begon hij op het NKI onderzoek over de eiwitsynthese, waarbij hij samenwerkte met Bloemendal. Het onderzoek richtte zich op transfer-RNA (tRNA) en de interactie van tRNA met ribosomen uit lever. Een van de eerste opvallende resultaten van dat onderzoek was de ontdekking van het effect van puromycine op de overdracht van aminozuren naar de met ribosoom verbonden groeiende eiwitketen. In 1960 organiseerden Bosch en Bloemendal een internationaal symposium over 'Protein biosynthesis' in De Pauw Hof te Wassenaar.²⁹ Daar informeerden een aantal toponderzoekers uit het buitenland het handjevol Nederlandse onderzoekers over de ontwikkeling van het nucleïnezuuronderzoek. Een paar promovendi waaronder Rörsch (Rijswijk), Van Kammen (Wageningen) en P.H. Pouwels (Amsterdam, VU) mochten de lezingen bijwonen maar moesten zelf maar zien waar zij hun lunch en diner haalden. Ik herinner mij van die bijeenkomst P. Zamecnik, F. Lipmann, A. Mirsky, V. Allfrey, F. Gros en G. Schramm; de bijeenkomst maakte op mij grote indruk.

In 1962 was Veldstra voorzitter van de SON en in datzelfde jaar werd de werkgemeenschap Nucleïnezuren gestart. Bosch werd de eerste voorzitter van de werkgemeenschap. Hij was in 1961

benoemd tot buitengewoon lector biochemie in Leiden en werd in 1964, naast Veldstra, gewoon hoogleraar. Koningsberger, die in Utrecht onderzoek deed naar aminozuuractivering in gistextracten, werd secretaris van de werkgemeenschap.

Op initiatief van Koningsberger en onder auspiciën van SON werd in 1966 een internationaal symposium 'Regulation of nucleic acid and protein biosynthesis' in het conferentieoord 'De Blijde Werelt' in Lunteren georganiseerd.³⁰ Vooraanstaande wetenschappers, zoals A. Kornberg, S. Ochoa en C. Weissmann, hadden via post-doc-posities van Nederlandse onderzoekers in het buitenland de kwaliteiten van deze Nederlanders leren kennen. Ook dit symposium werkte zeer stimulerend voor het opbouwen van internationale contacten en het kan ook worden gezien als het begin van de jaarlijkse tweedaagse bijeenkomsten die de werkgemeenschap Nucleïnezuren sindsdien in Lunteren hield. Intussen was het nucleïnezuuronderzoek op tal van plaatsen op gang gekomen.

In Amsterdam concipieerde Bosch een plan voor de biochemie aan de wis- en natuurkundefaculteit van de Vrije Universiteit, wat leidde tot het instellen van leerstoelen microbiologie (A.H. Stouthamer), biofysica (Joh. Blok) en biochemie. In 1963 werd R.J. Planta aan de VU benoemd tot lector in de biochemie. Hij was in Groningen gepromoveerd bij M. Gruber op een proefschrift over de werking van peptidasen. Zijn komst naar Amsterdam betekende een verandering van onderwerp. Aan de VU begon Planta onderzoek over de biosynthese van ribosomen, dat zich in de eerste jaren vooral richtte op de synthese en de modificatie en de structuur van ribosomale RNA's. In 1970 werd Planta hoogleraar aan de VU.

In 1965 begon P. Borst aan de Universiteit van Amsterdam in het B.C.P. Jansen-Instituut met onderzoek aan mitochondriaal DNA. Na zijn promotie bij Slater was Borst in 1963 vertrokken voor postdoctoraal nucleïnezuuronderzoek in het laboratorium van Ochoa in New York. Hij werkte daar samen met Weissmann aan de replicatie van de RNA-faag Q β . Na terugkeer begon hij zijn onderzoek over de structuur en de replicatie van mitochondriaal DNA en hij wist al gauw een groep enthousiaste, jonge onderzoekers om zich heen te verzamelen. Dit onderzoek van Borst werd later uitgebreid met onderzoek naar de mitochondriale eiwitsynthese dat door A.M. Kroon werd getrokken.

Erg belangrijk voor het onderzoek van nucleïnezuren in Nederland was E.F.J. van Bruggen. Hij ontwikkelde in Groningen, naast elektronenmicroscopisch onderzoek aan eiwitten, ook de technieken voor het elektronenmicroscopisch onderzoek van de structuur van DNA- en RNA-moleculen en replicatie-intermediären.³¹ Verschillende groepen hebben daarvan geprofiteerd en met Van Bruggen samengewerkt. Later speelde een medewerkster van Van Bruggen, A.C. Arnberg, daar ook een belangrijke rol bij.

In de beginjaren kreeg het moleculaire onderzoek aan planten-RNA-virussen in het Laboratorium voor Virologie te Wageningen gestalte door Van Kammen. Na zijn promotieonderzoek naar het voorkomen van vrij virusnucleïnezuur in met tabaksmozaïekvirus geïnfecteerde tabaksplanten, ging Van Kammen eind 1963 voor een jaar naar Berkeley om de meest recente ontwikkelingen in het virusonderzoek in zich op te nemen. Na terugkeer in 1965 startte hij onderzoek met *cowpea*-mozaïekvirus uit de kousenband en stelde vast dat de genetische informatie van dit virus is verdeeld over twee RNA-moleculen; het virus bezit derhalve een tweedelig genoom. In 1969 werd Van Kammen lector in Wageningen en in 1972 volgde een benoeming tot hoogleraar moleculaire biologie.

Voor het plantenvirussenonderzoek onderhield Van Kammen goed contact met Leiden, waar Veldstra het plantenvirusonderzoek uitbreidde en waar onder leiding van E.M.J. Jaspars onderzoek werd begonnen aan α , α -mozaïekvirus. Jaspars en L. van Vloten-Doting toonden aan dat het virus een driedelig genoom bezit en voor infectie manteleiwitmoleculen nodig heeft.

Na zijn benoeming als hoogleraar biochemie in Leiden in 1964 kon Bosch zijn aan het NKI

begonnen onderzoek aanzienlijk uitbreiden. Hij startte onderzoek naar het mechanisme van de eiwitbiosynthese in celvrije extracten van *E. coli* die geprogrammeerd werden met toegevoegde boodschapper-RNA's (mRNA's); daarbij had hij profijt van het plantenvirusonderzoek. Eveneens in Leiden werd een nieuwe groep geformeerd rond Cohen, die onderdak vond op het Laboratorium voor Fysiologische Scheikunde van de medische faculteit. De groep bestond uit A. de Waard, W.J.H.M. Möller en A.J. van der Eb. De Waard begon een onderzoekprogramma over een specifieke modificatie van DNA: ten eerste de fragmentatie van DNA door wat restrictie-enzymen zouden blijken te zijn en ten tweede de identificatie van nucleotidenvolgorde. Möller richtte zich op onderzoek naar de functie van GTP-hydrolyse in de elongatiestap van de bacteriële eiwitsynthese. Van der Eb begon zijn onderzoek naar het mechanisme van celtransformatie door oncogene DNA-virussen (in het bijzonder adenovirus), dat in de jaren zeventig zou uitgroeien tot één van de belangrijkste onderzoeken in Nederland.

Jansz profileerde zich steeds meer, eerst nog in Rijswijk, met zijn onderzoek over de structuur en de replicatie van ϕ X174-DNA. In 1967 werd Jansz hoogleraar in Utrecht waar hij zijn onderzoek met bacteriofaag ϕ X174 voortzette. Dit werd uitgebreid met onderzoek naar het replicatiemechanisme van (lineair) adenovirus-DNA. Voor dat onderzoek kwam J.S. Sussenbach, die bij Berends was gepromoveerd, bij hem in Utrecht werken.

In Utrecht werd Koningsberger in 1962 benoemd tot hoogleraar biofysische chemie. Hij deed onderzoek naar aminozuuractivering en aminozuuractiverende enzymen. In 1965 werd Bloemendal vanuit het NKI benoemd tot hoogleraar biochemie in Nijmegen. Hij startte daar onderzoek naar de regulatie van de synthese van boodschapper-RNA in de ooglenzen, dat een paar jaar later zou leiden tot de isolatie en zuivering van één van de eerste eukaryotische boodschapper-RNA's: het crystalline-mRNA. Daarnaast begon Bloemendal onderzoek naar het Rauscher-leukemievirus, dat een zogeheten retrovirus is. In Nijmegen deed voorts F. Wanka in het Laboratorium voor Chemische Cytologie onderzoek naar de regulatie van DNA-synthese in eukaryotische cellen. En in Groningen begon Gruber begin jaren zestig eveneens met onderzoek naar de regulatie van genexpressie. Dit zou tenslotte resulteren in onderzoek naar de hormonale inductie van de synthese van de mRNA's van fosfovotine en lipovitelline in de lever van hanen.

De verdere ontwikkeling van het nucleïnezuuronderzoek in Nederland is goed te volgen aan de hand van de jaarverslagen van de Stichting SON en wat daarin over het onderzoek van de werkgemeenschap Nucleïnezuren is beschreven. De periode van 1970-1980 laat een verdere groei en uitbreiding van activiteiten zien en het Nederlandse nucleïnezuuronderzoek begon belangrijk bij te dragen aan de internationale ontwikkeling. In Nijmegen werd J.G.G. Schoenmakers benoemd tot hoogleraar moleculaire biologie in de (sub)faculteit biologie. Hij startte daar, samen met R.N.H. Konings, onderzoek naar het mechanisme en de regulatie van de transcriptie en translatie van het enkelstrengs DNA-genoom van bacteriofaag M13. In Utrecht werd in 1974 H.O. Voorma benoemd tot hoogleraar moleculaire biologie in de (sub)faculteit biologie. Hij vertrok daarvoor uit Leiden en zette in Utrecht een onderzoekprogramma op over het mechanisme van de initiatie van de eiwitsynthese in eukaryotische cellen. In Leiden werd P.H. van Knippenberg hoogleraar naast Bosch en dat betekende uitbreiding met structuuronderzoek van ribosomaal RNA en de betekenis daarvan voor het mechanisme van de eiwitsynthese.

In Leiden werd Rörsch buitengewoon hoogleraar moleculaire genetica en steunde het onderzoek naar de rol van *Agrobacterium tumefaciens* en de vorming van *crown-gall*-tumoren dat onder leiding van R.A. Schilperoort zeer succesvol zou worden. Een uiterst belangrijke vondst werd gedaan in de groep van Van der Eb in Leiden. Samen met zijn buitenlandse gastmedewerker F.L. Graham ontwikkelde Van der Eb een nieuwe techniek voor de transfectie van zoogdiercellen.

Die techniek maakte het mogelijk in het oncogene adenovirus het DNA-fragment (het gen) te lokaliseren dat verantwoordelijk is voor de transformatie van zoogdiercellen tot tumorcellen. Dit betekende een doorbraak in het onderzoek aan oncogene virussen. De techniek zou evenzeer van belang worden voor de transfectie van zoogdiercellen met recombinant-DNA.

In Amsterdam versterkte Borst de groep waarmee hij onderzoek deed aan de structuur, replicatie, eigenschappen en evolutie van mitochondriaal DNA met enkele buitenlandse medewerkers, waaronder L.A. Grivell en R.A. Flavell. Grivell werkte aan de identificatie van mitochondriale genproducten en voegde aan het onderzoek met gist-mitochondriën een genetische component toe. Flavell maakte in het midden van de jaren zeventig furore met zijn onderzoek naar de structuur van hemoglobinegenen; hij behoorde tot de eersten die in het genoom van eukaryotische organismen het voorkomen van introns aantoonde. Borst breidde zijn werkterrein uit met onderzoek naar het kinetoplast-DNA van trypanosomen, de verwekkers van de tropische slaapziekte. Dat onderzoek luidde het onderzoek naar antigene variatie bij trypanosomen in.

Kroon vertrok uit Amsterdam naar Groningen, waar hij in 1974 tot hoogleraar fysiologische chemie in de medische faculteit werd benoemd. Hij continueerde zijn onderzoek naar de eiwitsynthese in mitochondriën en onderzocht het effect van antibiotica op de biogenese van mitochondriën. In Wageningen ontwikkelde Van Kammen een methode om in geïsoleerde bladcelprotoplasten de replicatie en expressie van plantenvirussen te bestuderen. Deze methode zou, samen met onderzoek in *in vitro*-systemen, belangrijk worden voor het ophelderen van het mechanisme van expressie van de virale RNA's van *cowpea*-mozaïekvirus en de 'processing' van polyproteïnen.

Nieuwe elementen in het nucleïnezuuronderzoek in de jaren zeventig waren twee nieuwe typen onderzoekingen. In 1972 begon in Leiden J.H. van Boom zijn baanbrekend werk over de organisch-chemische synthese van DNA- en RNA-moleculen. Dit onderzoek had grote chemische betekenis en vormde een belangrijke ondersteuning van het nucleïnezuuronderzoek. DNA- en RNA-fragmenten met specifieke nucleotidenvolgorde kwamen daarmee beschikbaar om te dienen als genetische 'primer' maar ook voor structuuronderzoek.³² Het tweede nieuwe element werd gevormd door onderzoek naar de driedimensionale structuur van nucleïnezuren met behulp van magnetische kernspinresonantie (NMR). Met dit onderzoek maakte C.W. Hilbers in Nijmegen een begin in het kader van de werkgemeenschap Nucleïnezuren en dit leidde tot productieve samenwerkingsverbanden met meerdere groepen.³³

Ook probeerden de subsidiegevende instanties het onderzoek te centraliseren. Een manier waarop dat kon worden bevorderd was via de aanschaf van kostbare apparatuur. Bij SON werd aangedrongen op geavanceerde faciliteiten op het gebied van de hoogfrequent NMR-spectroscopie. Medio 1973 werd een positief advies uitgebracht voor de aanschaf van dergelijke apparatuur voor moleculair biologisch onderzoek. ZWO werd gevraagd om voor 1974 ruim f 1 miljoen te reserveren voor plaatsing van een hoogfrequent NMR-spectrometer aan de Rijksuniversiteit Groningen.

Midden jaren zeventig onderging de technologie van het nucleïnezuuronderzoek een kwalitatieve sprong voorwaarts: de toepassing van restrictie-enzymen, technieken voor het bepalen van nucleotidenvolgorde van DNA en RNA, en het kloneren en amplificeren van DNA-fragmenten. Dit alles culmineerde in de recombinant-DNA-technologie voor het isoleren en zuiveren van genen. Nader onderzoek naar de structuur, expressie en regulatie van genen kon daarmee beginnen.

In de jaren tachtig, en later, breidde het nucleïnezuuronderzoek zich steeds verder uit tot eukaryotische organismen – tot mens en dier. Dit was een direct gevolg van de recombinant-DNA-technologie.

Steeds meer biologische vraagstukken over ziekten en het gezond functioneren van mens, dier en organismen in het algemeen werden bij het nucleïnezuuronderzoek betrokken. De betekenis van de biochemie en moleculaire biologie voor het medisch, veterinaire en landbouwkundig onderzoek groeide enorm. De moleculaire biologie werd meer en meer een integraal onderdeel van de levenswetenschappen.

MOLECULAIRE GENETICA (*Piet van de Putte*)

K.C. Winkler, hoogleraar besmettingsleer aan de RU Utrecht, is waarschijnlijk de belangrijkste instigator geweest van het moleculair-genetisch onderzoek in Nederland.³⁴ Na een bezoek begin jaren vijftig aan Parijs kwam hij, enthousiast over het aldaar verrichte onderzoek, terug met *E. coli*-bacteriën en zogeheten T-fagen. De eerste bescheiden experimenten met deze organismen, zoals faagtitraties, werden gedaan door De Haan die toen zijn assistent was. In 1962 werkte De Haan een half jaar als post-doc bij J. Gros, medewerker van W. Hayes.³⁵ Daarna zette De Haan zijn eigen moleculaire genetica-groep op. Winkler enthousiasmeerde ook Cohen van het Medisch-Biologisch Laboratorium RVO-TNO. Medewerker Rorsch begon onderzoek aan het isoleren en karakteriseren van verschillende stralingsgevoelige mutanten in *E. coli* B.³⁶ Stralingsgevoelige mutanten waren in 1959 voor het eerst geïsoleerd door R. Hill in de Verenigde Staten in *E. coli* Bs-1. Dit suggereerde het bestaan van een stralingsherstelmechanisme in die bacterie. De onderzoeksgroepen van De Haan en Rorsch kwamen regelmatig bijeen om moleculair-genetische ervaringen uit te wisselen. Aanvankelijk was ook J.S. Schell uit Gent bij deze bijeenkomsten aanwezig.

Rond 1965, toen deze groepen inmiddels waren gegroeid met meerdere medewerkers, en ook anderen in den lande moleculair-genetisch onderzoek waren begonnen (waaronder G. Venema in Groningen en G.A. van Arkel in Utrecht), was de tijd rijp voor een grotere organisatie. In 1967 kreeg de Moleculaire Genetica van Bacteriën en Bacteriofagen als nieuwe werkgemeenschap bij SON haar beslag (zie hierboven).

In Nederland zijn twee fagen, de *single strand* (enkelstrengs) ss-DNA faag ϕ X174 en de bacteriofaag Mu (mutator faag) uitgebreid genetisch onderzocht. Daarnaast is onderzoek verricht aan het zogeheten verschijnsel exclusie van faag T2 door T4. Naast deze fagen werd uitgebreid onderzoek verricht aan het CloDF13 plasmide afkomstig uit *Enterobacter cloacae*, welk plasmide sterk verwant is aan het *E. coli*-plasmide colE1, dat op haar beurt, in gemodificeerde vorm als vectorplasmide pBR322, zo'n grote rol heeft gespeeld in de recombinant-DNA-technologie.

ϕ X174 werd voor het eerst bestudeerd in de Verenigde Staten door R.L. Sinsheimer en was vooral van belang voor de bestudering van het mechanisme van de DNA-replicatie. Het enkelstrengs karakter van de faag leek aanvankelijk strijdig met het voorgestelde mechanisme voor semi-conservatieve replicatie. De groep van Cohen op het MBL was biochemisch zeer geïnteresseerd in ϕ X omdat bleek dat de ss-DNA faag na bestraling met UV-licht in *E. coli* niet werd hersteld; dit in tegenstelling tot T-fagen en faag Lambda die beide dubbelstrengs DNA bevatten. Het biochemisch onderzoek aan ϕ X174 werd door een medewerker van Cohen, Jansz, eerst in Rijswijk opgezet, toen naar Leiden overgebracht en later in Utrecht voortgezet. Daarnaast zette Van Arkel in Utrecht moleculair-genetisch onderzoek aan ϕ X op. Dit laatste betekende aanvankelijk het isoleren van mutanten, de gen-kartering en de analyse van vroege en late genen van ϕ X. P.J. Weisbeek was de eerste die dit zuiver genetisch werk combineerde met een biochemische benadering (hybridisatie) met als fraai resultaat dat hij vond dat er in ϕ X overlappende genen voorkwamen.³⁷

Het onderzoek in Nederland aan faag Mu in de groep van P. van de Putte op het MBL in

Rijswijk begon in 1968 aanvankelijk tamelijk prozaïsch. De faag werd namelijk gebruikt om in *E. coli* zeer stabiele mutanten van uiteenlopende aard te maken. Spoedig verlegde de interesse in de groep zich naar de bestudering van de faag zelf, gezien de zeer bijzondere eigenschappen ervan. Het feit dat de faag op iedere willekeurige plaats van het *E. coli*-chromosoom kon integreren betekende dat het hier waarschijnlijk om een recombinatieproces ging waarbij paring tussen DNA-moleculen niet of nauwelijks een rol speelde. Later bleek dat het proces inderdaad is gebaseerd op eiwit(transposase)-DNA-herkenning en niet zoals bij gewone recombinatie een proces van DNA-DNA-herkenning.

In 1974 verhuisde de Mu-groep van Rijswijk naar de universiteit in Leiden. Een hoogtepunt van het Mu-onderzoek in de jaren zeventig was de ontdekking dat het integratieproces een essentieel onderdeel is van de replicatie van de faag.³⁸ Dit in tegenstelling tot de situatie bij faag Lambda, waar replicatie en recombinatie twee gescheiden processen zijn met elk hun eigen specifieke genen. Belangrijk was ook de opheldering van de functie van het *E. coli*-eiwit IHF (Integration Host Factor) in de levenscyclus van Mu. IHF, ontdekt als een gastheereiwit benodigd voor de integratie van Lambda, bleek een essentieel eiwit voor de ontwikkeling van faag Mu. Tot verrassing voor de onderzoekers bleek IHF echter niet belangrijk te zijn voor de integratie van Mu, maar voor de transcriptie ervan.

Het moleculair-genetisch onderzoek van T-fagen in Nederland betrof het werk van de groep van B. de Groot in Leiden; dit was gestart met DNA-herstelonderzoek aan faag T4 in de groep van F.H. Sobels. Eind jaren zestig, begon De Groot een onderzoek naar partiële exclusie van T2 door T4, welk verschijnsel in 1956 door G. Streisinger was ontdekt. Toen De Groot startte met de bestudering van dit fenomeen dacht hij dat hiervoor een restrictiesysteem bij T4 verantwoordelijk zou kunnen zijn. Nauwkeurige genetische studies brachten echter aan het licht dat niet restrictie maar exclusie aan dit verschijnsel ten grondslag lag. Naast het onderzoek aan bacteriofagen en bacteriën vormde internationaal de studie aan de genetica van plasmiden een belangrijk onderzoekselement binnen het veld van de moleculaire genetica. H.J.J. Nijkamp begon in 1972 met het moleculair-genetisch onderzoek aan het met *colE1* verwante CloDF13-plasmide, aanvankelijk gericht op transcriptie van het plasmide, maar al spoedig toegespitst op het onderzoek naar de replicatie van het plasmide en zijn regulatie. Daarbij werd onder andere onderzocht welke coli-replicatiefactoren vereist waren voor de replicatie ervan.

Het vroege moleculair-genetische werk aan *E. coli* betrof voornamelijk de isolatie van grote hoeveelheden mutanten met storingen in het te onderzoeken proces en kartering van de gevonden genen via kruisingen en transductie-experimenten op het chromosoom van *E. coli*. In de groep van De Haan en W.P.M. Hoekstra werden in de jaren zestig de genen gekarteerd van het restrictie-modificatiesysteem van *E. coli* B.³⁹ Helaas werd toen aan dit genetisch onderzoek geen biochemisch gevolg gegeven, mede door negatieve adviezen van de biochemici. Ook dezen konden in die tijd nog niet bevroeden welk een grote rol restrictie-enzymen in het decennium erna zouden gaan spelen. Het onderzoek in Utrecht richtte zich vervolgens op het proces van celmembraan-synthese, onder meer vanwege het in Utrecht reeds bestaande biochemisch onderzoek aan de compositie van celmembranen in *E. coli* onder leiding van Van Deenen. Grote hoeveelheden thermosensitieve mutanten van essentiële genen, waaronder die betrokken in de DNA-, RNA- en celwandsynthese waren op het MBL geïsoleerd. E.J.J. Lugtenberg begon in Utrecht met de analyse van de 'celwand' en celmembraanmutanten uit deze collectie.

Het moleculair-genetisch onderzoek in de groep van Rörsch op het MBL in Rijswijk richtte zich aanvankelijk op de isolatie en karakterisering van stralingsgevoelige mutanten in *E. coli* B. Met behulp van kruisingen konden onder meer de loci voor fotoactivering worden gelokaliseerd.

Het aantal genen betrokken bij herstel van schade als gevolg van UV- en röntgenstraling

bleek buitengewoon groot te zijn. Nadat vanuit Yale University was gerapporteerd dat het lokaliseren van herstelgenen in *E. coli* K12 veel sneller kon verlopen stapte men in Nederland eveneens over op dit modelsysteem. De ‘mapping’ van alle herstelgenen was ongeveer eind jaren zestig voltooid. Na 1974 kreeg het herstelonderzoek (inmiddels verplaatst naar Leiden) een geheel nieuwe dimensie door de recombinant-DNA-technologie. De klonering van de herstelgenen in *E. coli* werd ter hand genomen en de sequenties van de genen werden bepaald. Het onderzoek wordt tot op heden voortgezet in de groep van Van de Putte met een uitbreiding in de biofysische richting: NMR-werk en pogingen tot kristallisatie van DNA-herstelgenen met synthetische substraten met diverse typen schades.

In Groningen was het Gruber die begin jaren zestig het initiatief nam om in zijn groep op het gebied van de moleculaire genetica onderzoek te verrichten. Venema begon in Groningen in 1964 met de bestudering van het vermogen van *B. subtilis* tot opname van DNA en de bestudering van de integratie van het getransformeerde DNA in de bacterie. Dat er een goede samenwerking bestond tussen de werkgroepen ‘DNA-herstel’ op het MBL en de groep Venema bleek uit een gezamenlijke publicatie uit 1971 waarin voor het eerst werd beschreven hoe DNA enzymatisch *in vitro* kon worden gerepareerd, hetgeen na transformatie in *B. subtilis* kon worden aangetoond. Dit betrof een mijlpaal in het DNA-herstelonderzoek.⁴⁰

De opname en integratie van donor-DNA werd ook bestudeerd in mutanten gestoord in hun DNA-herstel: zowel in *B. subtilis* als in *H. influenzae*, eveneens een organisme dat goed transformeerbaar is. Het werk aan *H. influenzae* werd het levenswerk van J. Kooistra, de naaste medewerker van Venema.

In 1973 werd Rörsch gewoon hoogleraar in de vakgroep biochemie in Leiden en uit dien hoofde kreeg hij te maken met biochemisch onderzoek aan de bacterie *Agrobacterium tumefaciens* dat onder leiding stond van Schilperoort. Rörsch entameerde het moleculair-genetisch onderzoek aan *A. tumefaciens*, aanvankelijk via een brede aanpak van de isolatie van chromosomale mutanten en de ontwikkeling van genetische technieken voor *A. tumefaciens*. Zijn promovendus P.J.J. Hooykaas richtte zijn belangstelling echter al snel op de genetica van het Ti-plasmide dat in de *A. tumefaciens*-bacterie aanwezig was en verantwoordelijk bleek voor de tumorvorming in planten die met de bacterie werden geïnfecteerd.⁴¹ Vervolgens werd studie verricht aan de lokalisatie en de functies van genen gelegen op het Ti-plasmide die verantwoordelijk zijn voor de overdracht van het plasmide naar de plant, de zogeheten *vir*-genen.

Na 1980, toen Rörsch naar TNO vertrok, kwam ook het genetisch onderzoek in Leiden onder leiding van Schilperoort. Het genetisch onderzoek aan het Ti-plasmide wierp toen ook zijn vruchten af voor de biotechnologie. Dankzij de kennis van het plasmide lukte het A. Hoekema om uit het *A. tumefaciens*-plasmide de virulente genen te verwijderen en het geschikt te maken als vector voor de transformatie van planten.⁴² Dit zogeheten binaire plant-vectorsysteem bleek zeer geschikt voor transformatie van tweezaadlobbige planten en wordt tot op heden over hele wereld toegepast. Na 1980 werd door middel van kloneren een diepteonderzoek gedaan naar alle genen op het Ti-plasmide en hun regulatie alsmede het mechanisme van overdracht en integratie in de gastheer.⁴³

HET KONINGIN WILHELMINA FONDS ALS FINANCIER VAN BIOCHEMISCH ONDERZOEK (*Piet Borst*)

In de naoorlogse periode wonnen, naast ZWO, ook charitatieve fondsen snel aan belang als financiers van biochemisch onderzoek. Onder die financiers was het Koningin Wilhelmina Fonds (KWF) de belangrijkste, niet alleen omdat dit fonds over het meeste geld beschikte, maar ook omdat een substantieel deel van het geld werd besteed aan biochemisch onderzoek.

Het KWF werd opgericht in 1949 en al spoedig na de oprichting kwam een overeenkomst tot stand met het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI/AvL). In ruil voor een substantieel deel van de inkomsten van het KWF, gaf het NKI/AvL zijn eigen fondsenwerving op. Daardoor kwam alle fondsenwerving ten behoeve van het kankeronderzoek in één hand waardoor concurrentie en duplicatie voorkomen kon worden.

Aanvankelijk ging het leeuwendeel van het KWF-geld inderdaad naar het NKI/AvL, waardoor het biochemisch onderzoek in dat instituut sterk kon worden uitgebreid. Dat onderzoek berustte op twee pijlers: een meer chemisch georiënteerde richting, vanaf 1953 geleid door P. Emmelot en een endocrinologisch-virologische richting, vanaf 1948 geleid door Mühlbock.

Emmelot was aanvankelijk sterk geïnteresseerd in de biochemie van lipiden, membranen (hij was de eerste in de wereld die plasmamembranen isoleerde) en mitochondriën uit tumoren. Nadat hij tot de overtuiging was gekomen dat er niets mis was met die tumormitochondriën, in tegenstelling tot wat O.H. Warburg had gepostuleerd, richtte hij zich met Bosch en Bloemendal op de eiwitsynthese in tumoren. Dit is de oorsprong van de brede onderzoekslijn van eiwitsynthese in de Nederlandse biochemie. Binnen de groep bestond een sterke belangstelling voor fysische scheidingsmethoden, hetgeen mede heeft geleid tot één van de eerste bruikbare procedures voor de isolatie van membraangebonden ribosomen. De fysicus W.L. van Es bouwde de eerste analytische ultracentrifuge in Nederland,⁴⁴ en de fysisch-biochemici W.S. Bont en A. Tulp droegen bij aan verbeteringen in de biochemische scheidingsmethoden. Tulp werd internationaal bekend door zijn Ig sedimentatie-analyse en later door de ontwikkeling van ingenieuze elektroforetische scheidingsmethoden voor celorganellen.

Een andere lijn van onderzoek richtte zich op chemische carcinogenese. Met E. Kriek (sinds 1961) identificeerde Emmelot nieuwe vormen van DNA-schade, veroorzaakt door aromatische aminen en hydroxyaminofluorenen. Met E. Scherer ontwikkelde hij modelsystemen om handen en voeten te geven aan het meerstapsmodel voor tumorinductie.

Veel interactie met andere biochemische groepen in Nederland was er niet. Wel droeg Emmelot bij aan de contacten van de Nederlandse biochemie met het buitenland via de drie grote kankercongressen die hij organiseerde in 1963 (Cellular control mechanisms and cancer), 1971 (RNA viruses and host genome in oncogenesis) en 1979 (Environmental carcinogenesis). Voor elk van deze congressen wist Emmelot de wereldtop naar Amsterdam te halen en de gehouden voordrachten liggen vast in symposiumboeken.⁴⁵ M. Sluysen ontwikkelde zich tot één van de voor het grote publiek meest zichtbare biochemici door zijn populariserende artikelen en boeken en als hoofdredacteur van het tijdschrift *Kanker* (sinds 1977). De belangrijkste invloed van de biochemische onderzoeksgroep in het NKI op de ontwikkeling van de Nederlandse biochemie liep echter toch via medewerkers van Emmelot die meer naar buiten traden, zoals Bosch, Bloemendal en Kriek.

De tweede lijn van biochemisch onderzoek in het NKI/AvL kwam voort uit een langdurige belangstelling voor experimentele borstkanker bij de muis. Al in de jaren dertig hadden J.J. Bittner (USA) en R. Korteweg (NKI/AvL) hierbij de rol ontdekt van een virus dat door de melk wordt overgebracht, het 'mouse mammary tumor virus' (MMTV). Deze endocrinologisch-virologische onderzoekslijn werd na de Tweede Wereldoorlog sterk uitgebouwd door Mühlbock met zijn medewerkers H.G. Kwa, R. van Nie en P.J. Thung. In 1967 konden P.A.J. Bentvelzen en J.H. Daams aantonen dat het MMTV in een aantal gevallen als een chromosomaal gen kan worden overgedragen. Activering van dit endogene 'provirus' leidde tot nieuwe virusproductie. Geïnspireerd door F. Jacob en A.M. Lwoff in Parijs, veronderstelde Bentvelzen dat het MMTV ooit geslachtscellen van de muis heeft besmet en dat daarbij een duplex DNA-kopie van het enkelstrengige RNA-genoom was gevormd, die werd geïntegreerd in een muizenchromosoom. Dit concept is door later werk van onder anderen R.J.A.M. Michalides en R. Nusse bevestigd. Het was Nusse die als postdoc bij H.E. Varmus in de Verenigde Staten uiteindelijk ook het mechanisme van

de tumorvorming door MMTV ophelderde. Nusse en Varmus lieten zien dat het MMTV provirale DNA insereert naast het muizen *Int1*-gen en daardoor dit oncogen activeert. Terug in het NKI/AvL wist Nusse aan te tonen dat het *Int1*-gen (nu *Wnt1*) homoloog is aan het *wingless*-gen in de fruitvlieg, waarmee de basis werd gelegd voor de ontrafeling van één van de meest belangrijke signaaltransductiepaden in dierlijke cellen. Het moleculair-biologisch werk van Nusse en Michalides aan de tumorvorming door het MMTV-virus heeft een voortrekkersrol gespeeld in Nederland en een stimulerend effect gehad op de ontwikkeling van soortgelijk onderzoek elders in het land, bijvoorbeeld in de Nijmeegse groep van Berns en Bloemendal.

Het KWF bleek goed in staat om het grote publiek te doordringen van het belang van kankeronderzoek voor een betere kankerbestrijding. Daardoor nam in de jaren zeventig de financiële kracht van het KWF sterk toe en werden steeds meer projecten van universitaire groepen op competitieve basis gefinancierd. Om de samenwerking en afstemming binnen het kankeronderzoek in Nederland te bevorderen richtte het KWF ook werkgroepen op waarin onderzoekers overleg voerden over in te dienen projecten. Hoewel deze werkgroepen wel een zekere rol hebben gespeeld bij het vermijden van duplicatie in het onderzoek, zijn ze nooit uitgroeid tot de interactieve clubs, die ZWO met haar werkgemeenschappen heeft weten te creëren.

Naarmate in de loop van de jaren zeventig de universitaire budgetten krappere werden, nam het belang van de charitatieve fondsen toe als financieringsbron voor onderzoek door ambitieuze jonge groepen. Omdat de ZWO-werkgemeenschappen vaak opereerden als vrij gesloten clubs, waren voor nieuwkomers de charitatieve fondsen een uitkomst. Die fondsen beschikten over wetenschappelijke adviesraden van wisselende samenstelling en bovendien maakten zij eerder gebruik van buitenlandse referenten dan de ZWO-werkgemeenschappen. Nieuwkomers kregen daardoor meer kans.

Het deel van de KWF-inkomsten dat als programmasubsidie rechtstreeks naar het NKI/AvL ging, daalde in de jaren zeventig sterk. Het NKI/AvL had een groeiende overheidssubsidie voor zijn onderzoek weten te bemachtigen en het KWF kreeg steeds meer projectaanvragen uit universitaire kring. Aan het eind van de jaren zeventig werd het NKI door het KWF gedwongen om een deel van de financiering binnen te halen op competitieve projectbasis. Zo kwam de financiering van het NKI/AvL meer in dezelfde bedding als die van de universiteiten. Deze aanpassing werd in de jaren tachtig voltooid door een nieuwe wetenschappelijk directeur, Borst, afkomstig uit universitaire kring, waarna de samenwerking tussen NKI/AvL en KWF opbloede.

DISCIPLINES EN WETENSCHAPSBELEID

Hierboven viel de nadruk sterk op kennisinhoudelijke ontwikkelingen binnen de biochemie. De toename in kennis, apparatuur, aantallen studenten, universitaire docenten en financiën ten behoeve van wetenschappelijk onderwijs en onderzoek was een gevolg van na de Tweede Wereldoorlog ingezet beleid: de bevordering van het zuiver-wetenschappelijk onderzoek.⁴⁶ In de jaren vijftig en zestig ging men ervan uit dat zuiver-wetenschappelijk onderzoek, weliswaar op termijn, uiteindelijk zou resulteren in nuttige toepassingen. De jaren zestig waren wat dat betreft een 'gouden decennium'. Maar met een verslechterend economisch klimaat in de jaren zeventig moest het roer worden omgegooid.⁴⁷ In de jaren zeventig diende de wetenschapsbeoefening uit haar 'ivoren toren' te komen en zich te gaan richten op maatschappelijke problemen, waaronder de in crisis verkerende economie.

De scheikunde *sec* onderhield altijd al redelijk intensieve banden met het bedrijfsleven. Dit gold tevens voor de scheikunde verbonden met de landbouwwetenschappen.⁴⁸ Voor de chemische

studie van ‘het leven’, de biochemie, was dit veel minder het geval. Uiteraard had veel biochemie te maken met bijvoorbeeld het genezen en voorkomen van ziekten maar de weg die daarvoor werd gekozen liep meestal via de zuiver-wetenschappelijke aanpak: de studie van de ‘aard van het leven’. In de jaren zeventig zag de overheid zich gedwongen los te komen van een afwachtende houding; zij wilde op afzienbare termijn nuttige resultaten zien. Wetenschapsbeleid werd daartoe als panacee opgevoerd. In de in 1974 verschenen *Nota Wetenschapsbeleid* gaf de Nederlandse regering aanzetten voor de wijze waarop men de wetenschapsbeoefening wilde sturen. Daartoe zou onder meer de Raad voor het Wetenschappelijk Onderzoek (RWO) worden opgericht, waarin ZWO moest opgaan.⁴⁹

Voor de biochemie was de organisatorische inrichting van de RWO van groot belang. Twee typen indelingen lagen voor de hand: volgens disciplinaire scheidslijnen zoals scheikunde en biologie of volgens sectorale probleemvelden (bijvoorbeeld volksgezondheid, landbouw, industriële innovatie). In het laatste geval zou bijvoorbeeld kunnen worden gekozen voor een breed probleemveld zoals ‘de levenswetenschappen’. In het geval van een indeling volgens disciplinaire scheidslijnen was het voor de biochemie van belang of zij aangesloten bleef bij de scheikunde (SON), aansluiting zocht bij de biologie, dan wel een onafhankelijke status nastreefde.

Tot de taken van de beoogde RWO zouden het bewaken van de hoge kwaliteit van het wetenschappelijk onderzoek gaan behoren, het zorgdragen voor coördinatie en het leveren van een bijdrage aan de afstemming van het universitaire onderzoek op wensen vanuit de samenleving. De basiseenheden van de RWO werden gevormd door de landelijke werkgemeenschappen, geordend naar afdelingen en/of onderafdelingen. In geval van disciplinaire afdelingen moest ten behoeve van de biochemie en de biofysica worden gezorgd voor trans- en interdisciplinaire dwarsverbindingen.

De discussie over de indeling van een eventuele RWO noopten de vier ZWO-stichtingen die te maken hadden met de ‘levenswetenschappen’ (de Stichting voor Biofysica, FUNGO, BION en SON) tot overleg.⁵⁰ Toentertijd gingen de gedachten uit naar een in hoofdzaak discipline-gewijze indeling van de RWO in een vijftiental afdelingen, waarvan de volgende voor het ‘Vier-Stichtingen-overleg’ relevant waren: afdeling 9: biologie, waaronder biochemie en biofysica, waarin opgenomen zouden worden BION en de Stichting voor Biofysica (ca. 900 onderzoekers); afdeling 10: medische wetenschappen, waaronder tandheelkunde en diergeneeskunde, waarin opgenomen zou worden FUNGO (3.100 onderzoekers); afdeling 13: scheikunde, waaronder technische scheikunde en farmacie, waarin opgenomen zou worden SON (1.500 onderzoekers). In een alternatief voorstel voor de RWO werd gesproken over slechts vijf afdelingen waarvan er één de levenswetenschappen in brede zin zou omvatten.⁵¹

Een mogelijke hervorming van de organisatie van de tweede-geldstroom-financiering kwam ook ter sprake bij het overleg tussen de zogeheten Verkenningcommissie Chemisch Onderzoek (VCO) en SON in september 1978. In een discussie over de samenhang tussen de chemie en de overige wetenschappen werd geconcludeerd dat alle bèta-wetenschappen van de scheikunde profiteerden: de wiskunde slechts weinig, de natuurkunde sterker en de biochemie, biologie, farmacie en geneeskunde zeer sterk. Gesteld werd dat er in zekere zin sprake was van éénrichtingsverkeer van wetenschappelijke methoden: wiskunde → natuurkunde → chemie → levenswetenschappen. Maar de probleemstellingen waarvoor de wetenschap werd gesteld, overeenkomstig haar nieuwe maatschappelijke opdracht, verliepen juist via de tegenovergestelde route: vanuit de levenswetenschappen werden vragen gesteld aan de chemie en de overige wetenschappen verder terug in de reeks. Techniek en industrie konden in deze context eveneens als ‘vragende’ wetenschappen worden beschouwd.⁵²

Voor de biochemie bestond het probleem rond de RWO erin dat zij via de biochemische werkgemeenschappen van SON nauwe banden onderhield met het scheikundig onderzoek in

Nederland, terwijl er tegelijkertijd talrijke raakvlakken waren met medisch, biologisch en landbouwkundig onderzoek. Maar deze laatstgenoemde disciplines hadden hun eigen specifieke interesses en organisatiestructuren welke vaak niet parallel liepen aan die van de biochemische werkgemeenschappen van SON. De discussies in Nederland in de jaren zeventig over de bevordering van de moleculaire biologie illustreren de fricties tussen disciplinair georganiseerde wetenschapsbeoefening en -financiering *versus* wetenschapsbeleid gericht op maatschappelijke vraagstukken.

Algemeen gesteld is de moleculaire biologie ontstaan uit twee ontwikkelingen. In de eerste plaats het structuuronderzoek van (macro)moleculen: de 'structuur-school'. In de tweede plaats uit de zogeheten 'informatie-school', dat wil zeggen onderzoek naar de wijze waarop erfelijke informatie wordt verwerkt tot die processen die we 'het leven' noemen.⁵³

Hierboven hebben we gezien dat moleculair-biologisch onderzoek in de laboratoria van Borst, Bosch, Cohen, Gruber, Koningsberger, en anderen in de jaren zestig goed op gang kwam. Maar de moleculaire biologie als zelfstandige (sub)discipline kreeg toen nog maar weinig voet aan de grond. Ofschoon er uiteenlopende definities van de moleculaire biologie circuleerden, was men over het algemeen de mening toegedaan dat het een nieuw domein van wetenschapsbeoefening betrof, gekenmerkt door een (macro)molecularisering van de biologie, de geneeskunde en de landbouwwetenschappen. Binnen het ZWO-bestuur werd geconcludeerd dat de bestaande structuur van biochemische SON-werkgemeenschappen een remmende invloed had op de ontwikkeling van de moleculaire biologie als zelfstandige richting. De langlopende verplichtingen die ZWO-stichtingen via de werkgemeenschappen waren aangegaan, verhinderden dat het roer plotseling kon worden omgegooid. ZWO meende dat er een stuurgroep moest komen die beschikte over geoordeeld geld voor de moleculaire biologie. Deze nieuwe loot aan de wetenschapsboom moest worden gecultiveerd omdat deze veel kansen leek te bieden voor economische ontwikkeling!

Een door ZWO ingestelde commissie bracht naar voren dat toepassing van moleculair-biologische technieken van groot belang was geworden in een aantal medische subdisciplines zoals de immunologie, de neurobiologie, de menselijke genetica en het tumoronderzoek. Gebieden waarop Nederlandse onderzoekers zeer succesvol opereerden waren onder meer: membraanstructuur en functie; tumovirussen; energieconversie; de structurele organisatie van nucleïnezuren en van eiwitten; hun interacties en de informatieverwerking in die systemen; de regulatie van eukaryotische genexpressie; differentiatie; veroudering; immunologie en receptoren. Analysetechnieken die in Nederland succesvol werden toegepast waren: röntgenonderzoek; geavanceerde elektronenmicroscopie; NMR en ESR; sequentie-analyse en moleculaire klonering (genetische manipulatie). Wellicht dienden er één of meer centra voor excellerend moleculair-biologisch onderzoek ingericht te worden; waartegen echter werd ingebracht dat specifieke onderzoeksinstituten zouden leiden tot verstarring, omdat voor verjonging een band met het onderwijs noodzakelijk zou zijn. In een notitie 'Aanbevelingen van de ZWO-adviesgroep voor Moleculaire Biologie' uit september 1976 werd gesteld dat het verstandig leek in eerste instantie de aandacht te vestigen op de toepassing van geavanceerde fysische technieken bij het bepalen van de ruimtelijke structuur (3D-structuur) van biologische macromoleculen. Daartoe wilde men een symposium organiseren.⁵⁴

Hoge-resolutie kernmagnetische resonantie (hoog-frequent NMR) was een voor de moleculaire biologie beloftevolle techniek waarvan de toepassing in Nederland sterk werd gestimuleerd. Eind jaren zestig was er tussen SON en het Centraal Laboratorium TNO in Delft een samenwerkingsovereenkomst gesloten voor gebruik van de 220 MHz NMR-spectrometer van TNO. Deze faciliteit werd door de moleculair-biologen maar matig gebruikt. Het ontbreken van de mogelijkheid om met de TNO-apparatuur Fourier- en pulstechnieken toe te passen, leidde er spoedig toe dat vanuit het moleculair-biologisch onderzoek aan biopolymere systemen bij SON

werd aangedrongen op meer geavanceerde faciliteiten op het terrein van de hoog-frequent NMR-spectrometrie. Daartoe werd in 1973 door SON/ZWO een positief besluit genomen (zie boven). Aangezien van het begin af aan duidelijk was dat aanschaf van apparatuur zonder verdere overwegingen onvoldoende was om een dergelijk project te doen slagen, werden aan de aanschaf een aantal voorwaarden verbonden betreffende het fysisch en biochemisch milieu waarin het het beste zou gedijen. De apparatuur zou geplaatst gaan worden in Groningen bij H.J.C. Berendsen.⁵⁵ NMR was in Nederland van belang voor onder meer: structuuronderzoek van biologische macromoleculen in oplossing; mechanismen van enzymreacties; substraat- en inhibitorbinding; dynamische en structurele aspecten van lipidensystemen; bestudering van kinetische processen en de bestudering van de omgeving van paramagnetische centra, bijvoorbeeld in elektronentransportsystemen. De condities waaronder dergelijke biochemische metingen moesten worden verricht, waren soms zeer specifiek en tijdrovend.

In een gesprek tussen SON en de 'ZWO-adviesgroep voor Moleculaire Biologie' naar aanleiding van de hierboven aangehaalde notitie, kwam men tot de conclusie dat de gevestigde organisatiestructuren de volle ontplooiing van de moleculaire biologie belemmerden. Veel moleculair-biologisch onderzoek was gelieerd aan de vijf biochemische SON-werkgemeenschappen terwijl de problematiek biologisch was: "Wanneer onderzoek dat thans bij de biochemie is ondergebracht een zo weinig specifiek chemisch karakter heeft of heeft gekregen en de biologische aspecten de overhand hebben dan lijkt 'kleur bekennen' uiteraard de meest gezonde weg en is overgang naar de biologie (te weten naar de stichting BION) alleszins gerechtvaardigd. Doch er dient voor gewaakt te worden dat niet het gehele biochemische onderzoek in het kielzog van deze onderzoekers wordt overgebracht naar de biologie."⁵⁶ SON wilde de prestigieuze moleculaire biologie echter niet graag kwijt. In het SON-Jaarverslag 1977 staat dan ook dat "de biochemie een rijpingsproces doormaakt en zich ontwikkelt tot een discipline met eigen methoden. Daarbij dienen de banden met de chemie, de fysica, de biologie en de geneeskunde behouden te blijven en waar nodig versterkt te worden. [...] Wanneer de biochemie doel is in zichzelf, hoort zij naar de mening van SON thuis in SON. Wanneer het accent meer op de biochemie als middel komt te liggen, wordt inpassing in de structuur van SON minder opportuun."⁵⁷

De problematische verhouding tussen de biochemie en moleculaire biologie enerzijds en de scheikunde en SON anderzijds bleek bijvoorbeeld uit de instelling van de reeds genoemde Verkenningcommissie Chemisch Onderzoek, waarbij de biochemie buiten de onderzoeksopdracht werd gehouden. Dit zou een verbod voor afsplitsing van de biochemie en moleculaire biologie van de scheikunde kunnen betekenen. In een vergadering van het SON-bestuur in mei 1977 werd naar voren gebracht dat afzondering van de biochemie en moleculaire biologie zou kunnen leiden tot een sterkere profilering. Bovendien zouden, omdat veel van de biochemische problematiek werd gegenereerd binnen de biologie en geneeskunde, de relaties met deze vakken versterkt dienen te worden en bewuster nagestreefd. Gezien het maatschappelijk belang van deze sectoren was een meer gulle opstelling van de overheid te verwachten.

Tegen afsplitsing sprak het argument dat de biochemie in toenemende mate steunde op (fysisch-)chemisch onderzoek. Bovendien zou financieel opportunisme voor de lange termijn een slechte raadgever kunnen blijken te zijn. Het alternatief voor een rigoureuze reorganisatie was een verbetering van de interdisciplinaire overlegstructuren met de biologische wetenschappen.⁵⁸ In het VCO-rapport *Chemie, nu en straks* werd uiteindelijk de aanbeveling gedaan om de weg van een scheiding tussen chemie en biochemie niet in te slaan. De verdere ontwikkeling van de biochemie in nauwe relatie met overige chemische subdisciplines werd als beloftevol gekenschetst.⁵⁹

In 1980 werd een afzonderlijke Verkenningcommissie Biochemie (VCB) geïnstalleerd. De verhouding van de biochemie tot de overige disciplines vormde opnieuw een centraal punt van

discussie.⁶⁰ In hun reacties op het VCB-rapport benadrukten de vijf biochemische SON-werkgemeenschappen allemaal dat de sterke band tussen de biochemie en moleculaire biologie enerzijds en de chemie anderzijds behouden diende te blijven; zij stelden dat dit niet ten koste hoefde te gaan van de relatie met de biologie. De werkgemeenschap Eiwitonderzoek was van mening dat “moleculair-biologisch werk het best gedijt in een chemische omgeving”. De werkgemeenschap Lipiden en Biomembranen bracht naar voren dat binnen het onderzoek in deze werkgemeenschap er meer en meer aandacht kwam voor biochemische processen in intacte cellen, waaronder hepatocyten, macrofagen, bacteriën, longcellen van type II, hersencellen (oligodendrocyten), spiercellen, retina pigment epitheelcellen en vaatwand-endothelcellen. Met andere woorden, het onderzoek van de werkgemeenschap was expliciet celgericht. De werkgemeenschap Nucleïnezuren benadrukte dat het ontbreken van een voldoende moleculaire benadering bij de werkgemeenschappen van BION juist de reden was om de biochemie en moleculaire biologie bij SON te laten. De werkgemeenschap Bioenergetica op haar beurt stelde dat zij al voldoende in niet-chemische afdelingen was verankerd.⁶¹

In de ‘strijd’ tussen de scheikunde en de biologie bij de molecularisering van ‘het leven’ had in Nederland de werkgemeenschap Moleculaire Genetica een scharnierfunctie. Eerder in dit hoofdstuk hebben we al gezien dat SON twijfels had omtrent de wenselijkheid de werkgemeenschap Moleculaire Genetica in haar gelederen op te nemen. Zoals we hebben gezien deed deze werkgemeenschap onder meer onderzoek naar DNA-recombinatie, DNA-stralingsschadeherstel en structuur-functierelaties bij bacteriofagen en bacteriële plasmiden. Kenmerkend was dat men deze processen bestudeerde met behulp van mutanten waaraan fysiologische en fysicochemische studies werden verricht. In de jaren zeventig waren veel werkgroepen van de werkgemeenschap Moleculaire Genetica overgestapt van prokaryoten als object van onderzoek naar eukaryoten. Dit maakte dat de band met de biologie alleen maar sterker werd en de inbedding in SON minder voor de hand liggend. De Verkenningscommissie Biochemie uitte in dit verband de verwachting dat de moleculaire biologie en moleculaire genetica op niet al te lange termijn voor een doorbraak zou kunnen zorgen in de celbiologie, en dan met name op de gebieden van celdifferentiatie en -groei en daarmee verwante problemen van ontaarde groei (kanker) en veroudering.⁶² Als impuls voor deze ontwikkeling deed de VCB de volgende aanbeveling: “De commissie beveelt ZWO aan bij de stichtingen SON, FUNGO en BION de wenselijkheid aan de orde te stellen om de bestaande SON-werkgemeenschap voor Moleculaire Genetica en de FUNGO-werkgemeenschap voor Celgenetica te vervangen door één enkele werkgemeenschap voor Cel- en Moleculaire Genetica, onder te brengen bij BION of FUNGO.”⁶³ Volgens de VCB diende de werkgemeenschap Moleculaire Genetica derhalve SON te verlaten.

Met dit advies werd de werkgemeenschap Moleculaire Genetica tot speelbal tussen de scheikunde en de biologie: voor de scheikunde vormde de werkgemeenschap een blijk van biologische interesse, terwijl de biologie er haar molecularisering mee wilde bevorderen. In het rapport *Van levensbelang* van de Verkenningscommissie Biologie werd geconcludeerd dat samenwerking op de gebieden moleculaire genetica, moleculaire ontwikkelingsbiologie en celgenetica sterk gestimuleerd diende te worden.⁶⁴ Voorgesteld werd om de werkgemeenschappen van die gebieden in meer of mindere mate te integreren. Het SON-bestuur erkende dat daarvan een stimulerende werking zou uitgaan op de overige biologische subdisciplines en dat dit de molecularisering van de biologie zou bevorderen. Zij meende echter tegelijkertijd dat het losweken van de werkgemeenschap Moleculaire Genetica van de scheikunde ten koste zou gaan van de eigen ontwikkeling van dit wetenschapsterrein: “Het is de overtuiging van SON dat voor een verdere ontplooiing van de moleculaire genetica nauwe contacten met de biochemie (ondermeer de werkgemeenschap Nucleïnezuren) en de chemie zeer essentieel zijn.”⁶⁵ In haar beleidsbegroting voor 1985 bepleitte de werkgemeenschap Moleculaire Genetica behoud van de status quo met het

volgende argument: “De bestaande, dat zijn de op wetenschappelijke gronden gegroeide, relaties tussen onderzoeksgroeperingen vormen daarom de beste argumenten voor de onderbrenging van een werkgemeenschap bij een bepaalde ZWO-stichting. De werkgemeenschap Moleculaire Genetica functioneert al bijna 20 jaar binnen de stichting SON. De feitelijke samenwerkingsverbanden met andere SON werkgroepen bewijzen de daadwerkelijke juistheid van deze plaatsing. Voorts speelt daarbij een belangrijke rol de biologische inbreng die de werkgemeenschap heeft in het onderzoek binnen SON.”⁶⁶ Uiteindelijk zou alles bij oude blijven.

MAATSCHAPPELIJKE RELEVANTIE: MISSIE-GEORIËNTEERD ONDERZOEK

Het feit dat de moleculaire genetica vanaf eind jaren zestig haar onderzoeksterrein uitbreidde van hoofdzakelijk prokaryoten naar eukaryoten had ook effect op het gebied van de recombinant-DNA-technologie. Met behulp van die techniek werden op de uiteinden van DNA-moleculen van verschillende oorsprong overlappende sequentiehomologieën gemaakt. Deze sequentiehomologieën konden dan worden gebruikt om de moleculen via een ‘Watson en Crick-binding’ met elkaar te verbinden. Op deze manier kon bijvoorbeeld DNA uit voor dieren infectieuze virussen in bacteriën worden ingebracht.

Een aantal verontruste onderzoekers wees erop dat er onzekerheid bestond over de mogelijke gevaren van deze techniek. Vooral in geval van onderzoek met tumorvirussen en -genen heerste er angst dat nieuwe pathogenen bewust of onbewust in de natuur terecht zouden komen. Daarom riepen zij begin jaren zeventig op tot een vrijwillig ‘moratorium’ op experimenten met genetische recombinatie. Het feit dat fundamentele, moleculair-genetische mechanismen identiek bleken te zijn voor virussen, bacteriën, planten, dieren en de mens impliceerde dat genetische manipulaties van organismen hoger dan micro-organismen tot de reële mogelijkheden behoorden. Daarmee werd de recombinant-DNA-technologie een maatschappelijk omstreden techniek. Tijdens bijeenkomsten in 1974 in Davos (Zwitserland) en in 1975 in Asilomar (Verenigde Staten) werd besproken hoe men verder moest. Daarbij viel het besluit dat er richtlijnen moesten komen voor verantwoord onderzoek aan recombinant-DNA. Deze richtlijnen werden in 1976 opgesteld door het Amerikaanse ‘National Institute of Health’ en waren aanvankelijk veel meer rigide dan door de onderzoekers voorgesteld.⁶⁷

Aan de Asilomar-conferentie nam ook een delegatie van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen deel. Deze delegatie deed aan de minister van Wetenschapsbeleid de aanbeveling om een comité op te richten met als taak de registratie van het in Nederland verrichte onderzoek, en ter advisering van onderzoekers. Dit leidde in 1976 tot instelling van de ‘KNAW-commissie belast met het toezicht op genetische manipulatie’ (afgekort de ‘Akademie Commissie’). Deze commissie werd eind 1979 vervangen door de ‘Commissie Ad-hoc recombinant-DNA-werkzaamheden’ met dezelfde taakstelling als de Akademie Commissie, uitgebreid met de taak om bestaande en nieuw aan te vangen projecten in een passende risicogroep in te delen. Op 10 september 1981 werd een brede commissie ingesteld door de minister van Wetenschapsbeleid (de ‘Commissie ter bestudering van de maatschappelijke en ethische aspecten van werkzaamheden met erfelijkheidsmateriaal’). Deze commissie bracht in augustus 1983 haar eindrapport uit. Een van de belangrijkste conclusies was dat op grond van de Arbo-wet een adviescommissie diende te worden ingesteld. Deze commissie moest, naast de veiligheidsaspecten, ook de ethische en maatschappelijke aspecten in haar advisering opnemen. Uiteindelijk geschiedde dit pas in 1990 met de instelling van de ‘Voorlopige Commissie Genetische Modificatie’. Ondanks de vele commissies die zich met de veiligheidsaspecten van het recombinant-DNA-onderzoek bezig hebben gehouden kwam in Nederland het werk aan genetische modificatie in de jaren tachtig goed op gang.



Figuur 7.2: De Spinco Analytische Ultracentrifuge in het tweede Biochemisch Laboratorium in Groningen (1960-1970), met E. Glazenburg, omstreeks 1969. Toen dit apparaat in 1970 verhuisde naar het nieuwe laboratorium in de Paddepoel moest een wand worden opgebroken en was een speciale takelwagen. In de jaren zestig werd de moleculaire massa van bijvoorbeeld eiwitten met zulke analytische ultracentrifuges bepaald. Dat was toen een uiterst tijdrovende aangelegenheid.

Winkler, die we eerder hebben leren kennen als een belangrijk instigator van de moleculaire genetica in Nederland, was van 1978 tot 1992 voorzitter van de Ad-hoc recombinant-DNA-commissie. Ook zijn leerling De Haan, één van de pioniers in het veld van de bacteriegenetica in Nederland, heeft een aantal jaren het voorzitterschap bekleed. Was de recombinant-DNA-technologie enerzijds maatschappelijk controversieel, zij bood ook een enorm potentieel. In het rapport *Tien researchdoelen* van de KNCV werd deze technologie aangehaald als veelbelovend.⁶⁸ Daarbij stond de KNCV een vijftal onderzoeksdoelstellingen voor ogen: (1) het verkrijgen van kennis ten aanzien van het overbrengen van voldoende genetische informatie naar (het 'transformeren' van) micro-organismen, zodat eiwitten (interferon), hormonen (insuline) en secundaire metabolieten zoals antibiotica en andere laagmoleculaire stoffen kunnen worden geproduceerd; (2) het verbeteren van opbrengsten van gewassen door het kweken van betere rassen; (3) het bij de recombinant-DNA-techniek toepassen van andere bacteriën dan *E. coli* (bijvoorbeeld *Bacillus subtilis*) alsmede van gist, een ééncellige eukaryoot (bijv. *Saccharomyces cerevisiae*); (4) onderzoek naar eventuele risico's van het gebruik van getransformeerde organismen, en de eisen die men zou moeten stellen voor toepassing op grote schaal; (5) meer informatie met betrekking tot het genenpatroon ('gene mapping') van diverse soorten micro-organismen.

Economisch gezien leek de recombinant-DNA-technologie met name voor de landbouwsector van groot belang. Een belangrijk deel van de Nederlandse economie was gebaseerd op activiteiten in de agrarische sfeer, en van wetenschap en technologie werd verwacht dat zij zouden bijdragen aan rendementsverbeteringen alsmede aan de ontwikkeling van nieuwe producten. Vele industrieën gebruikten landbouwproducten als grondstof, met name de voedingsmiddelenindustrie, de farmaceutische industrie en de chemische industrie. Bij een aantal processen daarbinnen maakte men gebruik van 'biotechnologie', dat wil zeggen van een combinatie van biologie en technologie waarbij gewoonlijk micro-organismen of daaruit geïsoleerde enzymen werden toegepast. Van de biochemie en de (micro)biologie werd verwacht dat zij zouden bijdragen aan een verbetering van de concurrentiepositie ten opzichte van andere landen. In de *Innovatienota* van de Nederlandse regering uit 1979 wees de verantwoordelijke minister erop dat de recombinant-DNA-technologie een niet te negeren innovatie-bron zou worden.⁶⁹

Biochemische en moleculair-biologische vorderingen waren dus van groot belang voor landbouwkundige toepassingen. Maar ook het fundamentele biochemische onderzoek werd beïnvloed door de eis van maatschappelijke relevantie. Traditioneel kenden de universiteiten de zogeheten 'academische vrijheid' van onderzoek welke had geleid tot het verwijt aan de universiteiten dat zij ivoren torens vormden in de maatschappij. Met de eis van maatschappelijke relevantie van wetenschappelijk onderzoek diende universitair onderzoek voortaan in te spelen op signalen uit de samenleving. Maatschappelijk relevant onderzoek betekende echter tevens dat er vooraf afspraken moesten worden gemaakt, onderzoek tussen verschillende instanties gecoördineerd diende te worden en er achteraf verantwoording moest worden afgelegd. Om deze ontwikkelingen te duiden kwam de term 'strategisch' of 'missie-georiënteerd' (fundamenteel) onderzoek in zwang. Een uitgesproken voorbeeld hiervan was fundamenteel biochemisch onderzoek gericht op de milieu- en energieproblematiek.

Een voorbeeld van maatschappelijk relevant, fundamenteel onderzoek is het in 1975 gestarte 'hydrogenase-project'. Dit was een poging om biochemische kennis op bredere schaal te benutten. Dit project, dat voor een belangrijk deel werd uitgevoerd door werkgroepen uit de werkgemeenschap Bioenergetica, ging vooral over de werkingsmechanismen van verschillende typen hydrogenasen, de koppeling van het biologisch fotosysteem aan hydrogenase, de eigenschappen van het zuurstof-ontwikkende enzymstelsel en de koppeling hiervan aan het fotochemisch reactiecentrum, en, tenslotte, over de immobilisatie en stabilisatie van biokatalysatoren. Het doel van het hydrogenase-project was uiteindelijk een systeem te ontwikkelen

waarmee de energie van zonlicht met behulp van biokatalysatoren werd vastgelegd in de vorm van een schone brandstof: waterstof. Het hydrogenase-project viel onder een speciale ZWO-adviescommissie voor energie-gelieerd onderzoek, en subsidie werd verstrekt via de werkgemeenschap Bioenergetica. In de loop der jaren participeerden als werkgroepeliders in dit project onder meer: J. Amesz (RUL), Slater en S.P.J. Albracht (UvA), Stouthamer en R. Kraayenhof (VUA), en Veeger (LH Wageningen).

INNOVATIEGERICHT BIOCHEMISCH ONDERZOEK: BIOTECHNOLOGIE

Een nog stringentere sturing van wetenschappelijk onderzoek door de overheid werd begin jaren tachtig geïnitieerd via de zogeheten ‘innovatiegerichte onderzoekprogramma’s’ (IOP’s). Deze werden gecreëerd om te zorgen dat ‘gebruikers’ invloed konden hebben op het wetenschappelijk onderzoek. Doel van de innovatiegerichte programma’s was het ontwikkelen van technische en wetenschappelijke achtergrondkennis en expertise op gebieden die voor consolidatie en groei van met name de Nederlandse industrie en dienstverlening waardevol zouden zijn. De ontwikkeling van de biotechnologie was het onderwerp dat het meest intensief vanuit zo’n ‘innovatiegericht onderzoekprogramma’, het IOP-biotechnologie, werd gesteund.⁷⁰ De fondsen voor dit programma werden gefourneerd vanuit Wetenschapsbeleid en vloeiden via ZWO. Voor de financiering en aansturing van het onderzoek werd een drietal instituties in het leven geroepen: ten eerste de Programmacommissie Biotechnologie (PCB), ten tweede de Evaluatiecommissie ZWO-programma Biotechnologie (ECB), terwijl als derde sturende organisatie de Stichting Technische Wetenschappen (STW) nauw bij het biotechnologisch onderzoek betrokken was. Naast de biotechnologie waren er ook IOP’s voor bijvoorbeeld etnische minderheden en voor gerontologie. In de praktijk ging echter verreweg het grootste deel van de middelen van de speciale IOP-programma’s van ZWO naar de biotechnologie. De toekenning voor de biotechnologie voor 1983 bedroeg *f* 1,4 miljoen op een totaal van *f* 2,11 miljoen voor de speciale programma’s als geheel. De sturing van onderzoek via een IOP had een grote invloed omdat deze maximaal twee jaar duurde, terwijl de ZWO-stichting waaraan de subsidie was toegekend gedurende de navolgende jaren voor financiering moest zorgdragen. Met andere woorden, het aanvaarden van IOP-geld was op termijn voor de betreffende stichting een handenbinder, maar had wel een vermenigvuldigend effect.

Het waren de vorderingen op het gebied van de recombinant-DNA-technologie die maakten dat de biotechnologie werd gezien als een potentiële innovatieve motor van de (nationale) economie. Op een door TNO in maart 1980 georganiseerd symposium *Biotechnology: a hidden past, a shining future* heerste een bijna euforische stemming. Met de biotechnologie leken kostbare eiwitten met belangwekkende biologische activiteit binnen handbereik te komen. Commercieel interessante stoffen, zoals insuline, interferon en menselijk groeihormoon zouden geproduceerd gaan worden door middel van fermentatie met gerecombineerde *E. coli*-cellen. Het IOP-biotechnologie was de realisering van de verwachting dat de overheid in haar streven naar technologische innovatie met belangrijke sommen geld over de brug zou komen voor onderzoek op het gebied van de biotechnologie. Dergelijke projecten zouden uit minstens vier participanten moeten bestaan die elk R&D zouden moeten verrichten: microbiologisch onderzoek, biochemisch onderzoek, procesonderzoek en industrieel onderzoek. Dit vereiste samenwerking tussen universitaire wetenschappers en industrieonderzoekers. Bijgevolg ontstond het probleem van geheimhouding: de universiteit was gebaat bij openheid terwijl de industrie nuttige vindingen octrooirechtelijk zou willen beschermen. Voor dit dilemma moesten oplossingen worden geformuleerd.⁷¹

Ter bevordering van het fundamentele biotechnologische onderzoek werden drie instellingen

als speerpunt aangewezen: de TH Delft, de RU Groningen en de LH Wageningen. Tussen deze centra zou een werkverdeling moeten komen. Daarnaast was er ook toegepast onderzoek binnen de sectoren landbouw, milieuhygiëne en industrie. De eerste leden van de programmacommissie Biotechnologie waren: Schilperoort, N.W.F. Kossen, Stouthamer, H.A.C. Thijssen, M.H. Pranger, G. Bakker, E.H. Houwink, Venema en, tenslotte, J.A.M. van Boxsel namens de overheid.

ZWO hanteerde een definitie van de biotechnologie als een multidisciplinaire, toegepaste wetenschap, die zich bevond op het snijvlak van de (bio)chemie, de (micro)biologie en de proceskunde. In 1986 was de committering aan het IOP-biotechnologie *f* 10,1 miljoen. De belangrijkste onderzoeksthema's waren toen: kolomsystemen voor opwerking en zuivering, biotechnologie voor bodemreinigingssystemen, biosensoren, en monoklonale antilichamen.⁷² Zo leidde Stouthamer onderzoek naar de verbetering van groei en productvorming in een aantal micro-organismen, deed Veeger onderzoek naar het verbeteren van de stikstoffixatie, onderzocht W.N. Konings (RUG) de fysiologie, populatiekinetiek, genetica en 'genetic engineering' van *Streptococcus cremoris*, en hielden K. van Dam en H.V. Westerhoff (UvA) zich bezig met de verbetering van bestaande microbiële processen op basis van een model gebaseerd op de 'mozaïek niet-evenwichtsthermodynamica'.

De toename aan onderzoekspotentieel in de jaren tachtig als gevolg van de toegenomen belangstelling voor de biotechnologie en prioritering door de overheid spreekt uit tabel 7.1.⁷³

Tabel 7.1: *Omvang van de populatie van biotechnologie-gelieerde onderzoekers, 1981-1987 (in fte)*

	1981	1984	1987
centrum	120	200	240
nabije periferie	200-300	300-400	500
overige onderzoekers relevant voor de biotechnologie	900-1300	1000-1500	2200

SLOTSCÈNE

In de loop van de jaren tachtig ondergingen de biochemie en moleculaire biologie grote veranderingen waarvan hierboven slechts enkele aspecten konden worden belicht. Stond de biochemie tot die tijd tamelijk los van het bedrijfsleven, de jaren tachtig betekenden een omslagpunt. De laatste vijftien jaar van de twintigste eeuw stonden in het teken van de *Biotech* maar dit valt helaas buiten het bestek van dit boek. We zullen dit essay afsluiten met korte karakterschetsen van de werkzaamheden van de vijf biochemische SON-werkgemeenschappen zoals zij er in de jaren tachtig voorstonden. Hierbij moet nogmaals worden benadrukt dat hiermee dus geen recht wordt gedaan aan het biochemisch onderzoek dat zich binnen de overige ZWO-stichtingen afspeelde en binnen de industrie.

Als oudste werkgemeenschap had die voor Eiwitonderzoek misschien wel de grootste veranderingen doorgemaakt. Zij was begonnen als een waarlijk multidisciplinaire discussiegroep – zoals aanvankelijk voor werkgemeenschappen in het algemeen was beoogd – maar geleidelijk aan had zij een meer en meer chemische oriëntatie gekregen. Het meer specifiek medische en biologische werk was eruit gehaald. Voorts was Eiwitonderzoek sterk verweven geraakt met een instrumentele benadering vanuit de exacte wetenschappen. Dit bleek bijvoorbeeld uit de technieken die binnen de werkgemeenschap Eiwitonderzoek werden toegepast: massaspectrometrie, elektronenmicroscopie, ultracentrifuge, röntgendiffractie, neutronenverstrooiing, kleine

hoek-lichtverstrooiing, spectrofotometrie (UV-vis, CD, Raman), fluorescentie, kernspinresonantie, elektronenspinresonantie, computersimulaties en moleculaire dynamica, snelle kinetische technieken, chromatografische technieken, microcalorimetrie, synthese van substraatanaloga, peptidensynthese, bereiding van specifieke antilichamen, en de aminozuurvolgordebepaling via nucleotidenvolgorde en op chemische wijze. Met name het werk in Groningen van de groep van Drenth en Hol aan eiwitstructuren en -functies werd internationaal als zeer vooraanstaand beschouwd.

De mogelijkheden van de recombinant-DNA-technologie gingen niet aan het Nederlandse eiwitonderzoek voorbij, en de stimulering van de biotechnologie, alsmede de mogelijkheden en kansen geboden door de Stichting Technische Wetenschappen (STW) werden ten volle benut. De werkgemeenschap Eiwitonderzoek bleef niet onaangeroerd door de algemene tendens tot het aangaan van contacten tussen de universiteiten en het bedrijfsleven. Op een in 1982 gehouden bijeenkomst over eiwitonderzoek waren talrijke industriële eiwitonderzoekers aanwezig.⁷⁴

Het onderzoek van de werkgemeenschap Lipiden en Biomembranen was in de jaren tachtig een nieuwe fase ingegaan doordat recent ontwikkelde technieken het mogelijk maakten om onderzoek aan de structuur en dynamiek van lipiden en biomembranen in relatie te brengen met het functioneren ervan. Werden lipiden en eiwitten voorheen afzonderlijk bestudeerd, nu kwamen de interacties tussen de lipiden- en de eiwitcomponenten centraal te staan. Voorbeelden daarvan waren de studie van: (1) interacties van eiwitten met biomembranen en de invloed daarvan op lipidenordering, -domeinvorming en -polymorfisme, in het bijzonder bij de biogenese, assemblage en fusie van membraansystemen; (2) de inter- en intracellulaire communicatie tussen membraansystemen, membraan-flow, receptoren en intra- en extracellulaire lipidentransportprocessen; (3) de betekenis van membraanlipiden als specifieke bemiddelaars in cellulaire processen zoals signaaltransductie, celadhesie en excitatiecontractiekoppeling en in pathologische membraanstoringsen.⁷⁵

In de jaren tachtig had voor de werkgemeenschap Nucleïnezuren de overgang van het prokaryotische genoom naar het 100- tot 1000-voudig complexere eukaryotische genoom definitief haar beslag gekregen. Tegelijkertijd waren in deze periode vanuit het nucleïnezurenonderzoek krachtige hulpmiddelen (DNA-sequentiëren, gerichte mutagenese) alsmede technieken ('northern, southern & western blotting', *in situ*-hybridisaties) ontwikkeld. In het midden van de jaren tachtig stonden onderstaande onderzoeksonderwerpen centraal:

(1) structuur en regulering van de expressie van eukaryotische genen, met de nadruk op genactivering en -transcriptie bij hogere eukaryoten en lagere eukaryoten; (2) expressie van zowel eukaryotische als prokaryotische genen, met de nadruk op de regulatie van de eiwitbiosynthese; (3) replicatiemechanismen van eukaryotische genomen, met de nadruk op de rol van cellulaire functies; (4) mitochondriale biogenese en topogenese van cellulaire eiwitten; (5) interacties op het niveau van nucleïnezuren en nucleïnezuureiwit als model voor het begrijpen van de relatie tussen molecuulstructuren en biologische functies.⁷⁶

Ook in het werk van de werkgemeenschap Moleculaire Genetica, dat tot dan toe vooral gericht was geweest op de bacteriën *E. coli* en *B. subtilis*, kwam in de jaren tachtig verandering. Men bestudeerde nu ook andere prokaryoten waaronder *Pseudomonas*, *Rhizobium*, *Agrobacterium*, *Anacystis*, alsmede lagere eukaryoten zoals gisten en schimmels en hogere eukaryoten (planten-, zoogdier- en humane cellen). Het onderzoek kon worden onderverdeeld in drie hoofdgebieden: (1) de dynamiek van DNA (transformatie, recombinatie, replicatie, transpositie); (2) de regulatie van genexpressie (vooral eiwit-nucleïnezuurinteracties, signaaltransductie); (3) communicatie-processen als eiwit-membraaninteracties, transport, en signaaltransductie.⁷⁷

Sinds haar oprichting was het onderzoek van de werkgemeenschap Bioenergetica geconcentreerd rond de studie van energieconversie in biologische systemen. In de jaren tachtig werd het onderzoek uitgevoerd op drie verschillende niveaus: (1) de moleculaire structuur en

reactiemechanismen van energieomzettende systemen; (2) de functionele koppeling van die systemen aan energievragende processen; (3) de energiehuishouding in relatie tot de fysiologie en productiviteit van de levende cel. In dat onderzoek was een tweetal lijnen te onderscheiden: enerzijds werd getracht de mechanismen van de processen die bij de energieomzettingen waren betrokken te ontrafelen; anderzijds werd de betekenis voor en de plaats van deze processen in het totale metabolisme geanalyseerd. In de eerste lijn ging het om inzicht in de moleculaire details van de werking van energieomzettende systemen zoals elektronentransport in oxidatie-reductieketens, met inbegrip van licht-geïnduceerd elektronentransport in de fotosynthese, de ATPasecomplexen, substraat- en ionentransportsystemen, nitrogenasecomplexen en overige. Binnen de tweede lijn van onderzoek werd speciale aandacht besteed aan de bestudering van het geïntegreerde energiemetabolisme in bacteriën, levercellen en parasitaire helminten, alsmede de relaties tussen metabole energievormende en energievragende processen zoals groei en stikstofoxidatie. Het accent van het onderzoek verschoof van een fenomenologische beschrijving naar moleculair-biologische aspecten van bioenergetische processen.⁷⁸

In de eerste helft van de jaren tachtig hadden verschillende nieuwe werkgroepen bij de werkgemeenschap Bioenergetica aansluiting gevonden: Konings (Groningen), substraattransport in micro-organismen; W.J. Vredenberg (Wageningen), energieconversie in fotosynthetische membranen; J.A. Duine (TH Delft), chinoproteïne-enzymen; Kraayenhof (VU Amsterdam), energietransductie in fotosynthetische membranen; G.Th. Robillard (Groningen), fysische mechanismen van actief transport; J. van Steveninck (Leiden), polyfosfaatmetabolisme in *Saccharomyces fragilis*.

De werkgemeenschap Bioenergetica koos expliciet voor fundamenteel onderzoek vanuit de overweging dat alleen fundamenteel onderzoek grenzen zou kunnen verleggen en de kennis genereren waarop, in de toekomst, weer toegepast onderzoek zou kunnen worden geënt. Anderzijds was men zich terdege bewust van het belang van de bioenergetica voor de fermentatie-industrie, het milieubeheer, de akkerbouw, de veeteelt, toekomstige energiedragers en de humane en veterinaire geneeskunde.⁷⁹

We sluiten dit overzicht van biochemisch onderzoek in Nederland na de Tweede Wereldoorlog af met een selectie van enkele hoogtepunten.

HOGE TOPPEN IN DE BIOCHEMISCHE POLDER (*Peter Bloemers*)

Ter gelegenheid van het 75-jarig bestaan van de Nederlandse Vereniging voor Biochemie en Moleculaire Biologie, in oktober 2002, heeft de schrijver dezes tien biochemische hoogtepunten van Nederlandse bodem gepresenteerd. Hieronder volgt een samenvatting. Het is een subjectieve keuze van een aantal biochemische prestaties, van Nederlandse origine, met een grote internationale uitstraling, en (uitgezonderd één) van na 1945. Een willekeurige andere biochemicus zou misschien met een top-10 komen die enige overlap zou vertonen met de onderstaande, maar vrijwel zeker ook met verschillen. Elk onderzoek is 'teamwork', maar co-auteurs moeten in dit korte bestek helaas ongenoemd blijven.

In 1926 publiceerde A.J. Kluyver een artikel getiteld 'Die Einheit in der Biochemie'. Op basis van een vergelijkende studie van redoxreacties in prokaryoten en eukaryoten concludeerde hij dat biochemische reacties bij alle levende organismen volgens dezelfde principes verlopen. Alle latere verworven biochemische kennis past naadloos in dit inmiddels wereldberoemde concept. De 'Eenheid in de Biochemie' slaat tevens een brug naar de evolutietheorie en kan met recht de 'Hoofdwet van de Biochemie' worden genoemd.⁸⁰

De receptortheorie (1954) van E.J. Ariëns markeerde de overgang van toxicografie naar toxicologie. Het begrip receptor was reeds van oudere datum.⁸¹ Ariëns echter onderscheidde

affiniteit (tussen receptor en ligand) en intrinsieke activiteit, om te verklaren dat verschillende ‘drugs’ kwantitatief en kwalitatief verschillende effecten kunnen hebben bij gelijke affiniteit voor dezelfde receptor. In 1954 was de term receptor nog een abstract begrip. Receptormoleculen werden pas veel later geïdentificeerd, en daarmee is het werk van Ariëns een biochemische top-per-met-terugwerkende-kracht.

Berends ontdekte in 1960 de thyminedimerisatie. Dit is de covalente koppeling tussen naast elkaar gelegen thymineresiduen in DNA onder invloed van ultraviolet licht. Thyminedimeren veroorzaken een knik in de dubbele helix van het DNA waardoor tijdens de DNA-replicatie een fout ontstaat. Hiermee was voor het eerst een moleculair mechanisme voor het optreden van een mutatie ontrafeld. Onderzoekslijnen op het gebied van de reparatie van DNA-schade, een omvangrijk onderwerp in de biochemie en relevant voor onder meer kanker, gaan alle terug op deze vinding.

Door het werk van Van Deenen kwam vooral in de jaren zeventig het onderzoek naar biomembranen in Nederland tot grote bloei (zie boven). Wereldberoemd werden zijn studies aan fosfolipiden. De ‘herontdekking’ van de trog van Langmuir ter bestudering van de moleculaire afmetingen van fosfolipiden in model-membranen was een ‘trouvaille’.⁸²

Borst heeft sinds de jaren zestig op tal van biochemische onderwerpen aan het front van de wetenschap gewerkt. Wij kiezen hier voor de vermelding van zijn onderzoek aan mitochondriën. Hij was de eerste die een goede karakterisering gaf van het (circulaire) mitochondriaal DNA en het eiwitsynthetiserende apparaat van mitochondriën (zie boven). Hij onderbouwde een oude, omstreden theorie over de afstamming van mitochondriën van prokaryotische symbionten met goede moleculaire argumenten.

Nadat Van der Eb in 1974 een methode had ontwikkeld om vreemd DNA in een cel in te brengen door middel van co-precipitatie van dit DNA met calciumfosfaat, paste hij deze zogenaamde transfectiemethode toe op restrictiefragmenten van adenovirus-DNA (zie boven). Hij identificeerde aldus voor het eerst een oncogen, het E1A-gen, gelegen aan het uiteinde van het lineair dubbelstrengs adenovirus-DNA. De vinding stond aan het prille begin van een moleculaire benadering van het kankeronderzoek die in de laatste decennia zo succesvol is gebleken.

R. Benne ontdekte in 1984 in trypanosomen (ééncellige eukaryoten, onder andere verwekkers van slaapziekte) tot zijn eigen stomme verbazing een uiterst bizar biochemisch proces, ‘RNA editing’. Hierbij worden tijdens de rijping van boodschapper-RNA op specifieke wijze een groot aantal basen verwijderd en andere ingebracht. Het gaat daarbij met name om U’s (U = uracil). In het mitochondriale cytochroom b-gen worden bijvoorbeeld 481 U’s geïnsereerd, alsmede 28 U’s verwijderd. Waartoe dient dat? Niemand weet het. Op zeer kleine schaal blijkt het proces ook bij hogere organismen, zoals de mens, voor te komen.

Nog geen jaar later ontdekte Nusse hoe het muizen-borstkankervirus (MMTV, een retrovirus net als HIV) borstkanker veroorzaakt bij muizen: namelijk door insertie van een promotor of ‘enhancer’ (zie boven). Later bleek dit voor de leukemievirussen ook zo te werken. Dit maakte een eind aan de internationale speurtocht naar niet bestaande virale mam- en leuk-genen. Het mechanisme komt er op neer, dat bij de *random* integratie van viraal DNA in het gastheergenoom soms de promotor of een ‘enhancer’ van een cellulair oncogen wordt geactiveerd, hetwelk op zijn beurt weer kan resulteren in kanker.

Oprichter van het bedrijf Pharming en pionier in de biotechnologie, H.A. de Boer, verraste de wereld in 1990 met de geboorte van de stier Herman, het eerste grote transgene dier, drager van het menselijke gen voor lactoferrine. Een emotionele maatschappelijke discussie kwam in ons land op gang. Tot een aantal wetenschappers drong eindelijk door dat zij zich veel actiever moesten inzetten voor wetenschapsvoorlichting en het afleggen van verantwoording aan het publiek.

W. van Venrooij rapporteerde in 1998 dat reumapatiënten autoantilichamen bezitten gericht tegen citrullineresiduen (gedeïmideerde arginineresiduen) op het celoppervlak. Hij ontwierp een synthetisch peptide dat deze autoantilichamen herkende. Dit is de eerste echt specifieke test voor deze volksziekte. In retrospectief onderzoek bleek reumatoïde artritis tien jaar voor de verschijning van de eerste klinische symptomen aantoonbaar. Het onderzoek biedt uitzicht op vroegtijdige behandeling van patiënten en opheldering van de onduidelijke oorzaken van reuma.

Noten

HOOFDSTUK 7: BIOCHEMIE

¹ Voor overzichten van de internationale ontwikkeling op het gebied van de biochemie en de moleculaire biologie, zie: J. Cairns, G.S. Stent en J.D. Watson (red.), *Phage and the origins of molecular biology* (Cold Spring Harbor, NY 1966); M. Florkin e.a., *A history of biochemistry*, delen 30-41 (Amsterdam 1972-2000); R.E. Kohler, *From medical chemistry to biochemistry: The making of a biomedical discipline* (Cambridge 1982); T.D. Brock, *The emergence of bacterial genetics* (Cold Spring Harbor, NY 1990); R.E. Kohler, *Partners in science: Foundations and natural scientists, 1900-1945* (Chicago 1991); M. Teich en D. Needham, *A documentary history of biochemistry 1770-1940* (Leicester 1992); Donald A. Chambers (red.), 'DNA: The double helix – Perspective and prospective at forty years', *Annals of the New York Academy of Sciences* 758 (1995), 1-472; J.S. Fruton, *Proteins, enzymes, genes: The interplay of chemistry and biology* (New Haven, Conn. 1999); T. van Helvoort, 'Biochemistry', in: A. Hessenbruch (red.), *Reader's guide to the history of science* (London 2001), 80-83.

² Aanvullende informatie over de ontwikkeling van de biochemie in Nederland kan gevonden worden in: H. Beukers, M. Gruber en R. Matthijsen, *Nederlandse Vereniging voor Biochemie: De eerste 60 jaar* (Utrecht 1987); H.A.M. Snelders, *De geschiedenis van de scheikunde in Nederland 2* (Delft 1997), 146-156; T. van Helvoort, *Biochemie tussen nut en cultuur: De 'triple helix' van de Nederlandse biowetenschappen* (z.p. [Nederlandse Vereniging voor Biochemie en Moleculaire Biologie] 2002). Vgl. ook: A.A.H. Kassenaar, A. Querido en G.G.J. Rademaker (red.), *Biochemische vorderingen op het gebied der geneeskunde* (Leiden 1956); R. van der Veen e.a., *Ontwikkelingen in de moleculaire biologie* (Wageningen 1966).

³ Hoofdstuk 2: Wim Hutter, 'Chemie, chemici en wetenschapsbeleid'.

⁴ [Anoniem], 'Stichting Scheikundig Onderzoek in Nederland', *Chemisch Weekblad* 52 (1956), 849-850.

⁵ Helvoort, *Biochemie tussen nut en cultuur*, 69.

⁶ [Stichting SON], *Jaarverslag 1961*, 295.

⁷ Archief SON: notulen oprichtingsvergadering werkgemeenschap Nucleïnezuren, 19 oktober 1962.

⁸ De biofysica heeft, nog meer dan de biochemie, een heterogeen karakter: "Anders dan voor het geval van de fysica, de biologie, de psychologie, enz., in de strikte zin, is de inpassing van de biofysica als deelgebied binnen het geheel der wetenschappelijke disciplines niet wel omschreven. Dit komt direct tot uitdrukking in de rijkdom aan interacties tussen biofysica en de andere exacte vakken zowel als de levenswetenschappen, in de sterk wisselende positie van biofysische groepen binnen het universitaire bestel en de tweedegeldstroomorganisaties, zowel als in het vrijwel overal ontbreken van een eigenlijke opleiding in de biofysica." Uit: [Verkenningcommissie voor de biofysica], *Biofysica in Nederland – Rapport van de Verkenningcommissie voor de Biofysica* (z.p., 1990) 1-2. Het is in dit verband opvallend dat de biofysica schittert door afwezigheid in het enig beschikbare standaardwerk over de ontwikkeling de Nederlandse natuurkunde: C. le Pair en J. Volger (red.), *Physics in the Netherlands: A selection of Dutch contributions to physics in the first 30 years after the second world war*, 2 delen (Utrecht 1982). Het vak wordt alleen terloops vermeld in deel 2, 677-678 en appendix A, A14.

⁹ Archief SON: verslag vergadering SON-bestuur op 13 maart 1967.

¹⁰ De celvelop omvat de celmembraan met alle externe (naar buiten gerichte) structuren.

¹¹ Zie ook [Department of molecular cell biology, section microbiology, State University of Utrecht], *Phabagen collection* (Utrecht 1976); plus Supplement I (Utrecht 1981); Supplement II (Utrecht 1982).

¹² Voor de internationale context, zie: P.R. Srinivasan, J.S. Fruton en J.T. Edsall (red.), 'The origins of modern biochemistry: A retrospect on proteins', *Annals of the New York Academy of Sciences* 325 (1979), 1-375.

¹³ Over Slater en zijn werk, zie: E.C. Slater, 'An Australian biochemist in four countries', in: R. Jaenicke en G. Semenza (red.), *Selected topics in the history of biochemistry. Personal recollections. V.* (Amsterdam etc. 1997), 69-203; T. van Helvoort, "'Purifying" science: E.C. Slater and post-war biochemistry in the Netherlands', *History of Science* 41 (2003), 1-34.

¹⁴ P. Bloemers, 'Hans Bloemendal en Sjoerd Bonting', in: H. Corman (red.), *Nijmeegse gezichten. Vijfenzeventig jaar Katholieke Universiteit* (Nijmegen 1998), 232-247.

- ¹⁵ J. Drenth, met medewerking van E.F.J. van Bruggen, 'Strukturonderzoek van biologische macromoleculen in de periode 1950-1980', voorstudie ten behoeve van het onderhavige boek, Groningen, 3 mei 2001. Zie ook hoofdstuk 8: Henk Schenk, 'Kristallografie'.
- ¹⁶ Vgl. hoofdstuk 15: Henk Timmerman, 'Farmacochemie: het ontstaan van een nieuwe subdiscipline'.
- ¹⁷ [Stichting SON], *Jaarverslag 1965*, 45-56.
- ¹⁸ [Stichting SON], *Jaarverslag 1973*, 53-60.
- ¹⁹ Over Kögl en zijn laboratorium, zie ook: F.J. van Burken, *Honderd jaar organische chemie in Utrecht, 1876-1976: een periode van groei, bloei en stagnatie* (Utrecht 1983); E. Havinga en L.L.M. van Deenen, 'F. Kögl: organicus in de biochemie', in: Beukers, Gruber en Matthijsen, *Nederlandse Vereniging voor Biochemie*, 72-77; Snelders, *De geschiedenis van de scheikunde in Nederland 2*, 146-148.
- ²⁰ Voor de invloed van de 'instrumentele omwenteling' (zie hoofdstuk 5: De Galan) op de biochemie, zie bijvoorbeeld: L. Cerruti, 'The impact of chromatographic and electrophoretic techniques on biochemistry and the life sciences', in: P.J.T. Morris (red.), *From classical to modern chemistry: The instrumental revolution* (Cambridge 2002), 309-332.
- ²¹ Snelders, *De geschiedenis van de scheikunde in Nederland 2*, 156.
- ²² H.L. Booij en W.Th. Daems (red.), *Biomembranen: 50 jaar na Gorter en Grendel* (Wageningen 1976).
- ²³ Snelders, *De geschiedenis van de scheikunde in Nederland 2*, 154.
- ²⁴ Het onderzoek van Beukers en Berends werd uitvoerig gerefereerd in een artikel in: J.N. Davids en W.E. Cohn (red.), *Progress in nucleic acid research*, deel 1 (New York 1963).
- ²⁵ W. Hondius Boldingh, *Synthetische polynucleotiden: aggregatie en haar beïnvloeding* (Leiden, 1960).
- ²⁶ Vgl. ook: E.M.J. Jaspars e.a. (red.), *BLLB: het Biochemisch Laboratorium in Leiden, 1953-1972* (Leiden 1972).
- ²⁷ H.S. Jansz, 'J.A. Cohen: Never a dull moment', in: Beukers, Gruber en Matthijsen, *Nederlandse Vereniging voor Biochemie*, 84-90.
- ²⁸ A. Rörsch, *De invloed van genetische factoren op de stralingsgevoeligheid van Escherichia coli stam B*, proefschrift RU Leiden 1962.
- ²⁹ R.J.C. Harris (red.), *Protein biosynthesis: A symposium held at Wassenaar, 29 August - 2 September 1960* (London 1961).
- ³⁰ V.V. Koningsberger en L. Bosch (red.), *Regulation of nucleic acid and protein biosynthesis: Proceedings of an international symposium held at Lunteren, June 1966* (Amsterdam 1967).
- ³¹ Drenth, met medewerking van Van Bruggen, 'Strukturonderzoek van biologische macromoleculen', voorstudie ten behoeve van het onderhavige boek.
- ³² Zie: C.A.A. van Boeckel, 'De synthese van DNA', in: H. van Bekkum en J. Reedijk (red.), *Chemie achter de dijken. Uitvinders en uitvindingen in de eeuw na Van 't Hoff* (Amsterdam 2001), 88-89; en hoofdstuk 14: W. Nico Speckamp, 'Organische synthese 1945-1980: explosieve expansie'.
- ³³ Zie hoofdstuk 6: Joan van der Waals en Kees Hilbers, 'Moleculen doorgrond: kwantumchemie en spectroscopie'.
- ³⁴ Over Winkler, zie: K.C. Winkler, 'De Faculteit der Geneeskunde', in: H.W. von der Dunk, W.P. Heere en A.W. Reinink (red.), *Tussen ivoren toren en grootbedrijf: De Utrechtse Universiteit 1936-1986* (Maarsse 1986), 348-386, aldaar 356-357.
- ³⁵ P.G. de Haan, persoonlijke mededeling. Zie ook W. Hayes, *The genetics of bacteria and their viruses: Studies in basic genetics and molecular biology* (Oxford 1964).
- ³⁶ Rörsch, *De invloed van genetische factoren*.
- ³⁷ P.J. Weisbeek, W.E. Borrias, S.A. Langeveld, D. Baas en G.A. van Arkel, 'Bacteriophage øX174: gene A overlaps gene B', *Proceedings of the National Academy of Science of the United States* 74 (1977), 2504-ff.
- ³⁸ P. van de Putte, M. Giphart-Gassler, T. Goosen, A. van Meeteren en C. Wijffelman, 'Is integration essential for Mu development?', in: P. Hofschneider en P. Starlinger (red.), *Integration and excision of DNA molecules* (Berlijn 1978), 33-ff.
- ³⁹ W.P.M. Hoekstra en P.G. de Haan, 'The location of the restriction locus for λk in Escherichia coli B', *Mutation Research* 2 (1965), 204-ff.
- ⁴⁰ H.L. Heynecker e.a., 'In vitro excision repair of UV-irradiated transformed DNA of B. subtilis', *Proceedings of the National Academy of Sciences* 68 (1971), 2967 ff.
- ⁴¹ P.J.J. Hooykaas, *The role of plasmid determined functions in the interactions of Rhizobiaceae with plant cells: a genetic approach*, proefschrift RU Leiden, 1979.

- ⁴² A. Hoekema, *The binary plant vector system: A new approach to genetic engineering of plants via Agrobacterium tumefaciens* (Proefschrift Leiden 1985).
- ⁴³ R.A. Schilperoort, 'Geleerd van de natuur. Octrooien in de biotechnologie', in: Van Bekkum en Reedijk (red.), *Chemie achter de dijken*, 134-135.
- ⁴⁴ Voor de internationale ontwikkeling, zie: B. Elzen, *Scientists and rotors: The development of biochemical ultracentrifuges*, proefschrift Universiteit Twente, 1988.
- ⁴⁵ P. Emmelot en O. Mühlbock (red.), *Cellular control mechanisms and cancer* (Amsterdam 1964); P. Emmelot en P. Bentvelzen (red.), *RNA viruses and host genome in oncogenesis* (Amsterdam 1972); P. Emmelot en E. Kriek (red.), *Environmental carcinogenesis: occurrence, risk evaluation and mechanisms* (Amsterdam 1979).
- ⁴⁶ Zie voor het navolgende ook: Van Helvoort, *Biochemie tussen nut en cultuur*; en Van Helvoort, "Purifying" science'.
- ⁴⁷ Vgl. hoofdstuk 2: Wim Hutter, 'Chemie, chemici en wetenschapsbeleid'.
- ⁴⁸ Zie E. Homburg (red.), 'Chemie', in: J.W. Schot e.a. (red.), *Techniek in Nederland in de twintigste eeuw*, deel 2, *Delfstoffen, energie en chemie* (Zutphen 2001), 269-407; en 'De betekenis van de biochemie voor de industriële en agrarische sector', in: [Verkenningcommissie Biochemie], *Over leven: Betekenis van de biochemie in Nederland; Rapport van de Verkenningcommissie Biochemie* ('s-Gravenhage 1982) 159-187.
- ⁴⁹ *Nota Wetenschapsbeleid*, Tweede Kamer der Staten-Generaal, zitting 1974-1975, 13321, nr. 2, par. 4.4.3, 72 ff.
- ⁵⁰ Vier-Stichtingen-overleg, 18 november 1977. Het eerste jaar van subsidiëring van deze stichtingen door ZWO was respectievelijk 1966, 1962, 1971 en 1957.
- ⁵¹ [Academische Raad: Gespreksgroep Universitair Onderzoek], *Het universitaire onderzoek in het kader van het wetenschapsbeleid: Nota van de Gespreksgroep Universitair Onderzoek* ('s-Gravenhage, 1972); herdrukt in: [Ministerie van Onderwijs en Wetenschappen], *Organisatie van de wetenschapsbeoefening in Nederland: enkele onlangs verschenen rapporten* ('s-Gravenhage 1973) 5-18.
- ⁵² Gesprek van de Verkenningcommissie Chemisch Onderzoek (VCO) met SON, september 1978. In dit gesprek werd geconcludeerd dat het scheikundig onderzoek in Nederland enkele lacunes kende waaronder de farmacochemie, milieuchemie en de analytische chemie. Gesteld werd dat indien ZWO zou worden omgevormd tot een RWO, SON misschien een paar, in financiële zin lege, werkgemeenschappen zou moeten stichten om het hele terrein van de chemie te bestrijken.
- ⁵³ Zie bijvoorbeeld J.C. Kendrew, 'How molecular biology started', *Scientific American* 216 (maart 1967), 141-144.
- ⁵⁴ Gesprek Dagelijks Bestuur SON met ZWO-adviesgroep voor Moleculaire Biologie, 4 november 1976.
- ⁵⁵ [Stichting SON], *Jaarverslag 1973*, 8-9. Vgl. ook hoofdstuk 6: Van der Waals en Hilbers, 'Moleculen doorgrond'.
- ⁵⁶ Gesprek Dagelijks Bestuur SON met ZWO-adviesgroep voor Moleculaire Biologie, 4 november 1976.
- ⁵⁷ [Stichting SON], *Jaarverslag 1977*, 12.
- ⁵⁸ SON-bestuursvergadering, 5 mei 1977.
- ⁵⁹ [Ministerie van Onderwijs en Wetenschappen], *Chemie, nu en straks: een verkenning van het door de overheid gefinancierde chemisch onderzoek in Nederland* ('s-Gravenhage, 1979), Aanbeveling 22.
- ⁶⁰ [Verkenningcommissie Biochemie], *Over leven*.
- ⁶¹ Uit: Reacties van de biochemische SON-werkgemeenschappen op het verzoek van SON (gedateerd 4 januari 1983) tot commentaar op het rapport [Verkenningcommissie Biochemie], *Over leven*.
- ⁶² [Verkenningcommissie Biochemie], *Over leven*, noot 21, 113 en 216-219.
- ⁶³ [Verkenningcommissie Biochemie], *Over leven*, noot 21, 28.
- ⁶⁴ [Verkenningcommissie Biologie], *Biologie – van levensbelang. Rapport van de Verkenningcommissie Biologie* ('s-Gravenhage 1983) 438.
- ⁶⁵ Reactie SON op rapport [Verkenningcommissie Biologie], *Biologie – van levensbelang*, 3.
- ⁶⁶ [Stichting SON, werkgemeenschap Moleculaire genetica], *Beleidsbegroting 1985*; nadruk toegevoegd.
- ⁶⁷ Zie bijv. S.S. Hughes, 'Making dollars out of DNA: The first major patent in biotechnology and the commercialization of molecular biology, 1974-1980', *Isis* 92 (2001), 541-575.
- ⁶⁸ [KNCV], *Tien researchdoelen aanbevolen door de Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging* ('s-Gravenhage, 1980) 33-34.

⁶⁹ [A.A.Th.M. van Trier], *Technologische innovatie: het overheidsbeleid inzake technologische vernieuwing in de Nederlandse samenleving* [Innovatienota], Handelingen der Staten-Generaal: bijlagen. Tweede Kamer, zitting 1979-1980, nr. 15.855, bijlage 5, 206 ff.

⁷⁰ Voor een historisch overzicht van de internationale ontwikkeling, zie: R. Bud, *The uses of life: A history of biotechnology* (Cambridge 1993).

⁷¹ Vgl. Schilperoort, 'Geleerd van de natuur'.

⁷² A. van der Schuyt, 'Meewerken Innovatiegerichte OnderzoekProgramma's versterkt positie industrie', *NCI* (9) (6 mei 1987), 8-9.

⁷³ A.J. Nederhof, 'Between accomodation and orchestration: The implementation of the science policy priority for biotechnology in the Netherlands', *Research Policy* 19 (1990), 379-386, met name 384.

⁷⁴ [Stichting SON, wg Eiwitonderzoek], Nota *Eiwitonderzoek in Nederland in de Toekomst*, 6 oktober 1982.

⁷⁵ [Stichting SON, wg Lipiden en biomembranen], *Beleidsbegroting 1991*.

⁷⁶ [Stichting SON, wg Nucleïnezuren], *Beleidsbegroting 1986*.

⁷⁷ [Stichting SON, wg Moleculaire genetica], *Beleidsbegroting 1991-1995*.

⁷⁸ [Stichting SON, wg Bioenergetica], *Beleidsbegroting 1985*.

⁷⁹ [Stichting SON, wg Bioenergetica], *Beleidsbegroting 1991-1995*.

⁸⁰ Vgl. J.G. Kuenen en W.P.M. Hoekstra, 'De eenheid in de biochemie', in: Van Bekkum en Reedijk (red.), *Chemie achter de dijken*, 16-17; P. Bos, 'Albert Jan Kluyver: biochemisch "godfather"', in: K.F. Wakker e.a. (red.), *Delfts goud: leven en werken van achttien markante hoogleraren* (Delft 2002), 92-105.

⁸¹ Zie hoofdstuk 15: Henk Timmerman, 'Farmacochemie'.

⁸² Vgl. ook het proefschrift van een van zijn voorgangers uit de 'school van Kögl': E. Havinga, *Monomoleculaire lagen: structuur en chemische reacties*, proefschrift RU Utrecht, 30 januari 1939.