

## **Moleculair Borduurwerk**

### **Membraan receptoren per expres(sie)**

Rede uitgesproken door

**W.J. de Grip**

bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar  
binnen de faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen  
om werkzaam te zijn op het vakgebied der  
“Membraan gebonden receptoren”  
aan de Universiteit Leiden  
op vrijdag 16 februari 2001.



Mijnheer de Rector Magnificus, Zeer gewaardeerde toehoorders.

## Preludium

Onlangs, licht vertwijfeld door de vóórtdurende verkiezingsslag in de Verenigde Staten, zocht ik vertroosting in de Nederlandse Historiën en vond, verwondert u met mij, analogiën in de Hoeksche en Kabeljauwsche Twisten. U weet nog wel, dit speelde zo rond de veertiende eeuw. Ook hier betrof het een troonopvolging, zij het niet via kiesmannen, maar via één (on)kies-heer, de Duitse Keizer Lodewijk van Beieren, die het in de Middeleeuwen alom gekoesterde erfrecht ten eigen voordele ontstemde; ook hier werd de uitslag aangevochten door de meer vooruitstrevende krachten in de samenleving, in dit geval de steden van Holland. Aanvechten moet hierbij, ook in de traditie van die tijd, letterlijk en bloedspillend worden opgevat, hoewel ik niet wil ontkennen, dat het verkiezings-naspel in de Verenigde Staten bij mij de indruk versterkte, dat de amerikaanse samenleving aan ernstige psychische bloedarmoede lijdt. Onder Holland verstond men destijds het grootste deel van de huidige provincies Noord- en Zuid-Holland; u zit hier dus op goede bodem. Dit temeer, indien we bedenken, dat rond dezelfde tijd de legist Philips van Leiden het Romeinse recht ten onzent introduceerde. U merkt, al in het pre-Universitaire tijdperk deed Leiden van zich spreken.

Vornoemde Twisten sleepten zich overigens aanzienlijk langer voort dan het amerikaanse gegoochel met stembiljetten en rechtsgedingen, en eindigden, wellicht daardoor, ook tegenovergesteld. De steden, inmiddels aangevoerd door Willem V, kwamen uiteindelijk als overwinnaar uit de strijd, maar niet nadat internationale, strategische samenwerking was gezocht met engelse vorstenhuizen; voorloper, bij wijze van spreken, van een gedurfd europees TMR programma.

Wellicht voelt u zich nu enigszins uit het veld geslagen, en vraagt zich af, of en hoe ik nog een brug zal slaan naar *mijn* veld van onderzoek, de membraangebonden receptoren, waarvoor ik hier voor u sta en waarover u een nadere toegankelijke uiteenzetting verwachtte. Ende despereert niet ! In de eerste plaats wil ik de niet-ingewijden verzekeren, dat ook een bijzonder hoogleraar in deeltijd aangesteld de volle 45 minuten krijgt toegemeten voor zijn intrede, niet voor niets vaak aangeduid als “openbare les”. Kortom de meet is lang niet in zicht nog, en ik zal uw inzicht nog danig op de proef stellen. Graag wil ik echter de theorie in deze les smaakvol aankleden, “window-dressing” is inmiddels een vakterm, en ik hoop de verteerbaarheid te verbeteren door slim te doseren; ook zal ik niet schromen subtiele biotechnologische voedingsaanpassingen in te passen. Weliswaar zult u deze al binnen hebben voordat u het doorkrijgt, maar maakt u zich daarover geen zorgen. Ze zijn even onschuldig als hun

landelijk overbelichte soortgenoten, waar de consequenties van de ontstane ophef mijns inziens verontrustender zijn dan van de biotechnologische ingreep.

Welnu, hoe blader ik u terug uit die tijd mijn werkkamer binnen ? Letterlijk, maar wel geleidelijk ! Hoeden wij ons voor het equivalent van de caissonziekte in de vierde dimensie. Het kan geen toeval zijn: bij het nabladeren weg uit de Hoeksche en Kabeljauwsche Twisten flitste een figuur in mijn oog met de legenda: "Hier sta ik, ik kan niet anders". Deze legendarische tekst wordt toegeschreven aan Luther, de kerkomvormer, die in 1521 bij een vrij ongebruikelijke hoor-en-wederhoor bijeenkomst voor een discipline-overschrijdend jury-panel, de Rijksdag te Worms, weigerde zijn stellingen te herroepen en er weliswaar zonder subsidie, maar ook zonder ernstige kleerscheuren van af kwam.

Deze tekst maakte herinneringen in mij wakker van een beduidend recenter verleden. Een mooie sprong vooruit, dus. De eerste maal, dat ik deze woorden hoorde, werden zij door mijn vader een zaal ingesproken vol met leerlingen en leraren van mijn middelbare school. Zij leidden een korte toespraak in, ter gelegenheid waarvan mij niet is bijgebleven. Frappant was wel hun effect; terwijl de gehele leerlingenpopulatie onaangedaan doorzat, zich volledig onbewust van de reikwijdte van de tekst, barstte een groep leraren, bijbelvast maar blijkbaar rekkelijk in de leer, in een overtuigende schaterlach uit, terwijl half-binnensmonds gemor doorklonk uit de hoek van de harde kern. Deze driedeling ervoer ik destijds met grote verwondering, en leerde ik pas later in perspectief te zien. De hernieuwde kennismaking met deze woorden, nu in hun natieve omgeving, bracht mij er toe ze speciaal te doorproeven. Zoals al gezegd, kan het toeval zijn ? Het kwam tot me, dat dit een zeer toepasselijk "leitmotif" zou zijn voor mijn rede: "Hier sta ik, ik kan niet anders" !

In de eerste plaats staat dit voor mijn positie op deze kathedraal. Een wankele opstap biedt mij nauwelijks ruimte voor manoevreren, geen weidse bewegingen ter verduidelijking of brede passen ter onderstreping, op gevaar af minstens tijdelijk uit uw gezichtsveld te verdwijnen. Tradities hebben hun waarde, maar kunnen je bewegingsvrijheid behoorlijk beperken. "Hier sta ik, ik kan niet anders"; dit past ook, in bescheiden analogie met de situatie van Luther, bij mijn uiteenzetting over mijn onderzoek. Dat wil niet zozeer zeggen, dat ik hier mijn stellingen voor u wil verdedigen. Integendeel, ik wil ze proberen te verduidelijken, wellicht tot leven brengen, overigens zonder de indruk te wekken, dat ik u absolute waarheden kan aanreiken. Ja, ik kom terzake: Membraangebonden receptoren. Ik percipiër, dat bij u - bij het horen van deze term -onmiddellijk de volgende logische woord-trilogie naar boven komt: Wat, Waarom, Waarmee. Membraangebonden receptoren: Wat *zijn* dat, Waarom doe je er *onderzoek* aan, *Waarmee* doe je er onderzoek aan? Ik zou u natuurlijk direct naar mijn WWW site kunnen verwijzen, maar ik sta hier nu en kan niet anders. Ik vervul dus mijn opdracht, en geloof me, met veel genoegen.

## Eiwitten

Membraan-gebonden receptoren. U hoort hier twee kern-begrippen: membraan en receptor. Ik wil eerst ingaan op het begrip receptor. Receptoren in een biochemische zin behoren tot de molekuulsoort eiwitten. Eiwitten zijn klauwvormige macromoleculen. Ze bestaan, zoals u weet, uit ketens van kleine moleculen, aminozuren, zoals een kralenketting is opgebouwd uit een snoer van uiteenlopende soorten aan elkaar geregen kralen. De voedingssupplementen en de inhoudsbeschrijvingen op levensmiddelerpakkingen hebben in ieder geval bereikt, dat dit soort termen gemeengoed zijn geworden. Eiwitten zijn middelgrote biomoleculen, in de grootte-orde van het honderdduizendste deel van een millimeter, ver buiten het bereik van een gewone microscoop. Nano-technologie bij uitstek. In een luciferkop passen zo'n tienduizend biljoen eiwitten, andersgezegd een 1 met 16 nullen.

Het belang van eiwitten in de levende natuur kan niet worden onderschat. Zij vormen het belangrijkste organische bestanddeel van ons lichaam. In feite zit u bijna even volgepakt met eiwit als het eiwit in het kippenei, waaraan het eiwit zijn naam dankt. Het nog lopende humane genoomproject heeft inmiddels al 95% van het menselijke DNA in kaart gebracht, zoals juist deze week werd geopenbaard. Op basis hiervan bedraagt het aantal menselijke genen ongeveer dertigduizend. Hoeveel verschillende eiwitten hiervan aangemaakt kunnen worden is nog moeilijk in te schatten, maar dit aantal zal minimaal honderdduizend zijn. We kijken niet op een vijftigduizend, maar de kans op een miljoen is verwaarloosbaar. Onze eiwitten vervullen energetisch gezien een schier onmogelijke opdracht: ze houden ons in leven. Zoals Doolittle<sup>1</sup> het al treffend uitdrukte: "U bent uw eiwitten". Ze fungeren niet alleen als alle werknemers in onze interne fabriek, maar zorgen ook voor electriciteit, gas en water voorziening, afvalverwerking, kwaliteitscontrole, communicatie met de leveranciers en afnemers, beveiliging, etc. etc. en vormen zelfs de elementen voor de gebouwen van de firma mens, de verfraaiing en de groenvoorziening. Nog dieper: met uw eiwitten denkt u en droomt u ! Onderhoudt ze dus met zorg !

U beseft natuurlijk, dat die hele massa eiwitten niet maar ordeloos door het hele lichaam zwerft, op zoek naar de juiste werkplek. Ze zijn keurig ingepakt in het cellofaan, dat elke cel omvat. De cel is de kleinste eenheid in ons lichaam, die in staat is zijn eigen huishouding te verzorgen. Een groep cellen met eenzelfde takenpakket heeft zich meestal georganiseerd, dat wil zeggen gegroepeerd in een groter verband, een orgaan. Organen als lever, longen, spieren en hersenen, hebben vanzelfsprekend hun eigen opdracht in het lichaam. Mocht u zich daarbij nog niets kunnen voorstellen, dan komt dat wel bij of na de receptie. Naast de standaardeiwitten, die elke cel nodig heeft voor zijn doorsnee huishoudtaak, heeft een levercel voor zijn speciale functies een speciale groep eiwitten nodig, die verschilt van die van een spiercel of van een zenuwcel in uw hersenen. Kortom, van het hele potentieel aan eiwitten,

waarvoor het menselijke DNA de blauwdruk bevat, wordt door elke cel maar een deel aangemaakt, anders gezegd komt in elke cel maar een deel tot expressie. Het ongelooflijke vermogen van ons lichaam om zich aan zeer uiteenlopende omstandigheden aan te passen, toont aan dat een dergelijke taakverdeling en decentralisatie heel efficiënt kan werken, indien alle elementen maar goed zijn opgeleid en gemotiveerd en kwaliteitsbewust hun opdrachten uitvoeren.

Terug naar de receptoren. Vanuit biochemisch gezichtspunt is een receptor een eiwit, met een opleiding in de communicatie wetenschappen. Ze zijn te vergelijken met boodschappers, die een bepaald signaal herkennen en aan de hand daarvan een goed gedefinieerde opdracht uitvoeren. We noemen zo'n signaal een ligand, letterlijk een verbindingsmiddel, omdat het ook letterlijk in de receptor bindt, vergelijkbaar met een hand in een handschoen. Dit was al voorspeld door Ehrlich<sup>2</sup> op basis van zijn werk aan het immuun-systeem: "corpora non agunt nisi fixata" – alleen gebonden agentia kunnen iets uitrichten. Om signaalvervuiling te voorkomen kan één receptor-eiwit meestal maar een beperkt aantal verwante signalen oppakken, net zoals u met uw ogen wel verschillende kleuren kunt herkennen, maar geen geuren of geluiden. Vaak hebben de verschillende liganden ook verschillende effecten op die receptor. Er zijn bijvoorbeeld liganden, die de activiteit van de receptor juist aan banden leggen. We noemen dat antagonisten, tegenwerkers. Dat is handig, als je bijvoorbeeld zoiets als een opkomende gaap snel wilt onderdrukken. De liganden, die hun receptor activeren, agonisten genaamd, kunnen dan ook nog verschillen in de mate van activiteit waartoe ze de receptor willen bewegen. Een gewone brief schuift de besteller door de brievenbus, maar een aangetekende brief noopt tot meer actie: aanbellen en persoonlijk overhandigen. *(Ik wil dat graag even demonstreren: Hier ziet u een model van een receptor-eiwit op Groot Auditorium schaal. Met vooruitziende blik heb ik daar al een membraan-eiwit van gemaakt. Komt er aan de buitenkant van de cel nu een ligand, een opgeblazen ballon in dit geval, die kan binden, dan geeft de receptor een signaal aan de binnenkant van de cel. Laat de ligand los, dan stopt de receptor ook, en, u ziet, dit is mooi herhaalbaar. Een dergelijke ligand noemen we dus een agonist. Nemen we nu een andere ligand, die er wat op lijkt en ook bindt, maar geen actie veroorzaakt, dan is dat dus een antagonist. U ziet ook, dat de antagonist de activering door een agonist verhindert).* Ik hoop dat ik hiermee een heldere voorstelling van een receptor-eiwit bij u heb weten op te roepen, en wil daarvoor met name de hulp van de receptoren in uw brein bedanken.

## **Biomembranen**

Rest ons nog het andere kern-begrip: het membraan. Wat is het aandeel van het membraan in het spel der cellen. Ik kan niet anders zeggen dan ..... even essentieel als de muren, ramen en deuren voor dit Groot Auditorium. Het membraan vormt een dun beschermend vliesje rond de cel, en zorgt er zo voor, dat de cel hierbinnen

zijn eigen zaakjes kan regelen, zonder dat zij direct blootstaat aan de continu wisselende omstandigheden buiten. De mitochondriën, de centrale verwarming van de cel, zelf ook weer omgeven door hun eigen membraan, zorgen voor een aangename constante temperatuur. De kern, ook met zijn eigen membraan, is een gerieflijke opbergplaats voor ons DNA, en herbergt daarnaast de transcriptie firma. Deze zorgt ervoor, zodra daartoe gepast aangespoord door bepaalde geactiveerde receptor-eiwitten, dat gewenste delen van het DNA worden gedecodeerd tot bij wijze van spreken een matrijs waarmee buiten de kern nieuwe eiwitten kunnen worden afgedrukt.

Al deze membranen hebben dezelfde opbouw: ze bestaan uit een dubbellaag van fosfolipiden, natuurlijke vetachtige stoffen. Dit is te vergelijken met het vlies rond een zeepbel, maar dan in dubbele uitvoering. Celmembranen worden daarom vaak als biomembranen aangeduid, ter onderscheid van de synthetische membranen die in de industrie in allerlei technologische toepassingen worden gebruikt, zoals gasscheiding, katalyse en sensoren. Vergelijkbaar met een niet te ver opgeblazen ballon, vormen biomembranen flexibele bolvormige structuren, en fungeren daarbij als scheidingswand tussen twee werelden. Zoals gezegd, juist deze eigenschap maakt de cel levensvatbaar. Echter, om de neomodern cultuurfilosoof Cruijff te citeren: "Elk voordeel heb zijn nadeel". Het vetachtige karakter van deze scheidingswand is geen belemmering voor de passage van nuttige gassen zoals zuurstof, CO<sub>2</sub> en koolmonoxide. Evenwel, als ik deze fles (*badattribuut*) trek en geschud heb, ziet u dat olie en water elkaar niet verdragen (contactvrees) en zich zijlings uit elkaars buurt begeven. Probeert u dat straks nog eens rustig zelf uit.

Dezelfde antipathie bestaat tussen het celmembraan en wateroplosbare stoffen; zij stoten elkaar af. Dit komt slecht uit, want het dieet van onze cellen bestaat juist voor een belangrijk deel uit wateroplosbare stoffen, voorgeprepareerd door onze darmen of onze lever, en aangevoerd via de bloedbanen. U kent ze allemaal uit de STER reclame: aminozuren, koolhydraten, vitamines, mineralen. We kunnen niet zonder. Stelt u voor, dat deze fraaie zaal, het Groot Auditorium, alleen uit muren bestond; geen ramen, geen deuren, geen electriciteit of video-verbinding. Wij zouden als ratten in de val zitten. U zou zelfs niet kunnen genieten van de fraaie decoraties aan de wanden. U zou zich nog wel kunnen forceren om naar mij te luisteren, indien ik tenminste mijn tekst van buiten had geleerd, maar zonder uitzicht op bevrijding zou u mij, vrees ik, niet lang aan het woord laten. Gelukkig heeft de bouwheer dit voorzien, en om een nuttig en leefbaar gebruik van de ruimte mogelijk te maken, haar laten voorzien van ramen en doorgangen, en bewakings- en afsluit-voorzieningen om ongewenste elementen zoveel mogelijk buiten te houden, of zondig buiten te zetten.

De cel heeft een vergelijkbare oplossing voor het aan- en afvoerprobleem over het celmembraan gerealiseerd. Ze heeft haar membranen voorzien van een groot aantal toegangs- en communicatie-poorten, die, zeer selectief, stoffen naar binnen of naar

buiten doorlaten, signalen over het membraan doorgeven, communiceren met andere cellen, of zorgen voor een goede aanhechting aan de ondergrond. Deze membraanpoorten behoren ook tot de klasse der eiwitten, en we noemen ze daarom niet onlogisch *membraan-eiwitten*. Volgens huidige schattingen behoort zo'n veertig procent van onze totale eiwitpopulatie tot de membraan-eiwitten, een duidelijke indicatie voor hun belang voor de cel. Dat betekent dus een totaal potentieel van minimaal veertigduizend membraan-eiwitten. Welk deel daarvan in een cel tot expressie komt, hangt weer samen met haar specifieke taak. Levercellen maken onder meer receptoren voor vetvervoerende deeltjes in het bloed, lipoproteïnen, waarmee het cholesterol gehalte wordt gereguleerd, en transporteiwitten voor glucose om het suikergehalte van het bloed op een constant niveau te kunnen houden. Zenuwcellen produceren onder meer ionenkanalen nodig voor het genereren en doorgeven van elektrische prikkels.

## Communicatie

Door hun aparte positie worden membraan-eiwitten geproduceerd met behulp van een speciale werkplaats in de cel, het Endoplasmatisch Reticulum, afgekort E.R.. Het E.R. stelt zijn eigen membraan ook tijdelijk beschikbaar voor allochtone membraan-eiwitten, die vervolgens naar hun definitieve werkplek in de cel worden vervoerd. Laat ik dit wat concreter maken. Een bepalende rol spelen membraan-eiwitten bij de communicatie tussen zenuwcellen. Ik stel voor het Academiegebouw te beschouwen als een zenuwknop van de Universiteit. Deze analogie doortrekkend vertegenwoordigt het Groot Auditorium in deze zenuwknop een centrale zenuwcel met deuren en gangen voor communicatie met zijn naaste omgeving en verder gelegen cellen. Bedenk wel, u bent nu vastgehecht aan het celmembraan van de Groot Auditorium cel. Zelfs op deze schaal is dat membraan niet meer dan 5 cm dik. Kijkt u maar naar beneden. U lijkt er zo doorheen te kunnen prikken. Probeer het echter niet, want er staat een behoorlijke spanning op, nodig voor het genereren van elektrische prikkels. Ik heb de oplosbare componenten en andere werkplaatsen in deze Auditorium cel even weggedacht, opdat de orator niet aan uw gezichtsveld wordt onttrokken. Ook hebt u nu een goed uitzicht op uw mede-eiwitten. Aangezien het gemiddelde eiwit in deze zenuwcel niet meer dan een decimeter groot is, heb ik voor deze demonstratie alleen u geselecteerd, als vertegenwoordigers van een paar belangrijke en zeer grote membraaneiwit complexen.

Als u om u heen kijkt, valt u de dichte pakking en globale overeenkomst in structuur van uw mede-eiwitten op. Nauwkeuriger bestudering zou u echter belangrijke verschillen in bouw en functie openbaren. Aan mijn rechterzijde ziet u een groep, die uiterlijk veel meer op elkaar lijkt (*senaat*). We noemen dat een eiwitfamilie. De leden hiervan vertonen nauwere structurele verwantschap en hebben meestal een vergelijkbare opdracht, zij het met hun eigen specialisme. Gedetailleerd onderzoek is nodig



om de hiervoor noodzakelijke structurele en functionele variatie bloot te leggen. Het is overigens niet gebruikelijk, dat zoveel leden van een familie geconcentreerd zijn op een klein oppervlak van het celmembraan. Mogelijk is hier iets speciaals aan de hand. Een dergelijk verschijnsel kan zich wel eens voordoen bij speciale opname-processen. Ook zal het u opgevallen zijn, dat één lid van dezelfde eiwitfamilie een heel aparte plaats inneemt. Dit is meestal gekoppeld aan een speciale functie. Het proces, dat ervoor zorgt dat een membraan-eiwit op zijn juiste plaats terecht komt noemen we "targeting". Het eiwit draagt hiervoor kenmerkende uiterlijke signalen, die worden herkend door speciale transport-eiwitten, meestal cargo-eiwitten genoemd, maar door mij van nu af aan aangeduid als pedel-eiwitten. Het celmembraan van een zenuwcel strekt zich uit over grote afstanden in de zenuwuitlopers, waarmee de cel zelfs in staat is te communiceren met verwegegelegen andere cellen. Op onze schaal zouden dergelijke uitlopers afstanden tot zo'n honderd kilometer kunnen overbruggen. De gang, die u straks uitloopt naar de receptiezaal, het einde van het zenuwengedoe, is dus maar een bescheiden voorbeeld hiervan.

Het zal u inmiddels duidelijk zijn: membraan gebonden receptoren zijn membraan-eiwitten met een receptor functie. Zij verzorgen allerlei signaal-processen aan en over het membraan. Dergelijke signaalprocessen zijn van fundamenteel belang zowel voor de onderlinge afregeling van de verschillende werkplaatsen binnen de cel, als voor de herkenning en communicatie tussen cellen onderling. Enige voorbeelden. Zo wordt het hormoon-signaal insuline afgegeven door de eilandjes van Langerhans, een groep cellen bij de alvleesklier, bij een te hoog suikergehalte in ons bloed. Dit activeert de insuline-receptor, die in het celmembraan van de meeste cellen voorkomt, waardoor de opname van suiker in de cel wordt versneld, zodat u geen verschijnselen van diabetes ontwikkelt. Het stresshormoon adrenaline, afgegeven door de bijniër, activeert een familie van zogenaamde adrenerge receptoren. Dit heeft onder andere tot gevolg dat de bloeddruk stijgt, en dat suiker in de spiercellen wordt vrijgemaakt in voorbereiding voor een eventuele vlucht of andere snelle lichamelijke actie. Bij de prikkeloverdracht via de synaptische contacten tussen zenuwcellen onderling worden neurotransmitters afgegeven, die door hun specifieke receptor op het membraan van de doelcel worden herkend, hetgeen afhankelijk van het type neurotransmitter een activerend of een inactiverend effect op de doelcel heeft.

Vrij vertaald: Het membraanoppervlak van onze zenuwcellen levert een adembenevend schouwspel. Stelt u zich muren, dak en bodem van deze zaal-cel voor bezaaid met signaal-gevers. Lichtjes flikkeren af en aan, toeters en bellen maken een kakofonie aan signalen. Electriche prikkels verspreiden zich als golfcirkels in een vijver, en worden weer uitgedoofd door neutraliserende prikkels afkomstig uit andere synapsen. Ik zou er horendol van worden, maar onze zenuwcellen vinden het prachtig. Ze integreren signalen tot een bepaalde actie, proberen patronen te ontdekken en bereiden een actieplan voor op terugkerende patronen. Dit proces, adaptatie genaamd, ligt

ten grondslag aan ons leervermogen. Het geheel stijgt uit boven de som der delen. Elke receptor staat daar en kan niet anders, maar de combinatie en integratie van de signalen, die ze produceren, bieden adembenemende uitzichten, waar u al een prachtig voorbeeld van bent.

### Bewust zijn

Zullen wij zover komen, dat wij deze hogere dimensie van de werking van ons brein zullen kunnen begrijpen op moleculaire schaal, daarmee voorspellend en therapeutisch zouden kunnen ingrijpen en dat toepassen in systemen met hogere intelligentie? Eric Kandel, die onlangs de Nobelprijs voor de geneeskunde is toegekend voor zijn onderzoek aan signaalverwerking en adaptatiemechanismen in zenuwcellen, is daarvan vast overtuigd<sup>3</sup>. Ik ben geneigd het met hem eens te zijn. Dat houdt in feite in, dat we onze intelligentie met onze eigen intelligentie moeten leren begrijpen. Op quantum-mechanisch niveau is dat een onbegonnen taak, maar op moleculair-biochemisch niveau lijkt dat mogelijk. Het betekent wel, dat we ons instrumentarium verder zullen moeten aanscherpen om signaal te kunnen onderscheiden in te verwachten hoge achtergrond-ruis. Indien we met een maat-lepel als meet-instrument door onze soep roeren, meten we vooral de ravage, die we aanrichten, in plaats van (supra)moleculaire eigenschappen zoals vloeistofstromingen, deeltjesverdeling, deeltjesgrootte, locale temperatuur e.d.. Snellere rekenmogelijkheden, uitgebreide neurale netwerken, zeer gevoelige detectiemogelijkheden voor eiwitten op het niveau van één molecuul, voor locale ionenbewegingen en voltage-verschillen over het celmembraan zijn een aantal voorbeelden van ontwikkelingen, die ons op termijn in staat zullen stellen de prestaties van de zenuwcel moleculair te beschrijven.

Voor de beschrijving van die volgende dimensie in biocomplexiteit, denken, bewustzijn, intuïtie, zullen vanuit de fysica en de bioinformatica nieuwe modellen ontwikkeld worden, waar waarschijnlijk geheel nieuwe mathematische principes in verwerkt zullen zijn. Een relatie met de zoektocht van de quantumfysica naar de kern van het heelal, en naar een allesomvattende beschrijving van de natuurwetten, een "Complete Unifying Theory", ligt voor de hand. Wellicht dat dit ook uitzicht biedt op een redelijk betrouwbare modelmatige beschrijving van de socio-economische wetten, die aan onze pluriforme maatschappij ten grondslag liggen. Dit zou de verwachting wet-tigen, dat we de hedendaagse equivalenten van de Hoeksche en Kabeljauwsche twisten op een humaner wijze kunnen gaan oplossen, zelfs een goed alternatief voor de Amerikaanse verkiezingen kunnen verschaffen. Om zover te komen zullen we echter eerst de afzonderlijke spelers op het veld van de zenuwcel-activiteit grondig moeten bestuderen en karakteriseren.

Stelt u zich voor: ongelooflijke muzikale prestaties als Die Zauberflöte van Mozart, het vioolconcert en de Symphonie Pathétique van Tchaikowsky, de gezamenlijke wer-

ken van Jaques Brel, om een paar persoonlijke voorliefdes te noemen, zijn geconci-  
piëerd en worden telkens weer uniek geïnterpreteerd en uitgevoerd door een fantas-  
tisch samenspel van een groot eiwit-symfonie-orkest, in en met een groot aantal ver-  
schillende celtypen. We hebben nog nauwelijks een idee hoe dergelijke eiwit-orkesten  
georkestreerd worden. Om dit te leren begrijpen moeten we eerst de bijdrage van elk  
orkestlid apart bekijken. We halen het van zijn plaats en onderwerpen het aan een  
indringend verhoor. Wat kan het, heeft het daar een bepaalde structuur voor nodig,  
hoe ziet die opbouw eruit, is de vorm bepalend voor de functie? Kortom, wat maakt  
een hoornblazer een goede hoornblazer, waarin verschillen de hoornblazers karakte-  
ristiek van de trompet-spelers, of van de violisten. Deze “bottom-up” benadering  
heeft zijn nadelen, natuurlijk. Uit zijn vertrouwde omgeving gesleurd is het eiwit  
misschien extra gespannen, minder prestatie-gericht, en mist het de communicatie  
met en inspiratie van zijn medespelers. Als we bijvoorbeeld het hemoglobine isoleren  
en zuiveren uit de rode bloedcellen, blijkt het veel minder bereid bij lage zuurstof-  
spanning zijn zuurstof af te geven dan in de cel, het zogenaamde BPG-Bohr-effect.  
Dit effect is van groot belang voor een goede zuurstofvoorziening in de perifere weef-  
sels, waar de zuurstofconcentratie laag is. *In vitro* missen we dus bepaalde mechanis-  
men, die *in vivo* regulerend optreden. We moeten daarom voorzichtig zijn met het  
extrapoleren van gegevens verkregen met het losse eiwit naar de situatie in de cel.  
Desalniettemin krijgen we uit het geïsoleerde eiwit al zeer belangrijke informatie over  
structuur en eigenschappen. Dit is essentieel voor ons fundamentele inzicht in het  
werkingsmechanisme van eiwitten, en daarnaast van belang voor allerlei medische en  
technologische toepassingen.

Dietrich Fischer-Diskau, de bekende romantische bariton en vermaard vertolker van  
liederen van Schumann en Schubert, vermeldde ooit tijdens een interview, dat  
“Music is a continuous creative process; It absorbs; It is always with you”. Hetzelfde  
geldt voor de wetenschapper. Gefascineerd door de dynamiek en complexiteit van  
zijn onderzoeksobject, ervan overtuigd dat een beter begrip daarvan van fundamen-  
teel en daarmee van algemeen belang is, is hij/zij continu op zoek naar betere vragen  
voor verdiepende antwoorden en nieuwe oplossingen voor experimentele problemen.  
Het is *mij* niet gelukt deze denkprocessen in te perken binnen kantooruren. Sterker  
nog, intuïtieve processen, opererend in het schemergebied van onder- en in-bewust-  
zijn, leveren vaak prachtige nieuwe inzichten. Al is de 98 % transpiratie onontbeer-  
lijk, ook wetenschap is primair een creatief proces. Het is te betreuren, dat deze  
essentiële inbreng in het bedrijven van wetenschap steeds meer wordt ondermijnd  
doordat wetenschap als bedrijf wordt gezien. Naast de extra taken gekoppeld aan  
subsidieverwerving en verslaglegging, bevordert belasting met een veelvoud van  
bestuurlijke, administratieve en zelfs boekhoudkundige taken het creatieve proces  
geenszins. Ik ben het met u eens: Goed management is absolute noodzaak voor een  
universiteit in al zijn geledingen, maar vindt hiervoor goede managers, met begrip  
van en met hart voor onderwijs en wetenschap.

## Bewust blijven

Ruimtelijke koppeling van onderwijs en onderzoek is mijns inziens een goede zaak, aangezien onderwijs gedijt in een goede onderzoeksomgeving. Een zekere loskoppeling van onderzoeks- en onderwijs-taken moet daarbij mogelijk zijn. Financiële koppeling van facultaire eerste geldstroom budgetten aan studentenaantallen vind ik een slechte zaak. De studenteninstroom wordt voor een niet onbelangrijk deel bepaald door economische en maatschappelijke motieven, en door interesse, gewekt in eerde-re leer- en speel-omgeving. Universiteiten kunnen dit maar in zeer beperkte mate sturen. De overheid zou hier de hand eens stevig in eigen boezem moeten steken, en zich de consequenties moeten aantrekken van een jarenlang afbraakbeleid binnen het onderwijs, en een stelselmatige minachting voor het belang van fundamenteel onderwijs en onderzoek. Met een attent basis en middelbaar onderwijssysteem met brede aandacht voor maatschappelijke vraagstukken en voor ontwikkeling van zowel intellectuele als emotionele intelligentie zijn veel ontsporingen en problemen later te voorkomen. Dit betaalt zich dubbel en dwars terug.

Wel is het negatieve imago van de Scheikunde een maatschappelijk gegroeid gegeven, waar aanvankelijk door universiteiten en belangenverenigingen als de KNCV te weinig rekening mee is gehouden. Mijns inziens zijn ook alleen *binnen* het kader van de opleiding voldoende mogelijkheden aanwezig om de Scheikunde op zijn echte waarde te laten schatten. Het lijkt me verstandig om hierbij in te spelen op de toenemende behoefte van de student aan een brede oriëntatie en op de neiging om een definitieve carrière-keuze tot laat in de studie uit te stellen. Een brede discipline-overschrijdende studie-ingang, eventueel gekoppeld aan een driejarig “bachelor” programma, kan dan gevolgd worden door een toegespitst “master” programma, waarvoor dan best ook drie jaar uitgetrokken mag worden. Het gezamenlijke initiatief in Leiden en Delft met de opleiding “Life Sciences en Technology” is een belangrijke stap in die richting. Mijn voorkeur zou echter uitgaan naar een nog bredere instap onder de vlag “Structure and Molecules for Life”. Hier zouden bijvoorbeeld de wetmatige inbreng van de Fysica, de speelse creativiteit van de Scheikunde, de structurele natuurgerichtheid van de Biochemie en de milieubewustheid van de Biologie een brede grondslag moeten leggen tot een bachelor opleiding, op basis waarvan de student een gemotiveerde keuze kan maken voor een academisch vervoltraject, of een overstap naar het bedrijfsleven of overheid.

## Oorsprong en Uitzicht

Mijn fascinatie voor membraan receptoren is in feite gegroeid tijdens mijn promotie-onderzoek aan het licht-gevoelige eiwit rhodopsine, een fotoreceptor dus, dat in grote hoeveelheden voorkomt in het netvlies achter in ons oog, en dat ons in staat stelt zelfs bij het zwakke licht van een maansikkel nog onze weg te vinden. Nacht-

blindheid berust meestal op het niet goed functioneren van dit eiwit. Wellicht heeft u dit oorzakelijk verband al herkend in mijn voorkeur voor termen waarin licht, zicht, visie, oog e.d. in allerlei schakeringen voorkomen. Als postdoc heb ik gewerkt in de groep van George Wald op Harvard, een destijds bijna allesomvattend kenniscentrum voor de eigenschappen van dergelijke licht-gevoelige eiwitten. Het membraan-eiwit karakter werd evenwel niet echt geëfficiëerd. Membraan-eiwit onderzoek in het algemeen lag nog in het luierstadium. De eerste recombinant DNA successen waren al gemeld echter, en we droomden soms weg hoe we rhodopsine tot vreemde expressie zouden brengen en mutanten met allerlei variaties in lichtgevoeligheid zouden maken. Een nog veelkleuriger regenboog zouden we creëren, en aan het eind daarvan ..... !?

In de Verenigde Staten vielen mij ook extremen in onderzoeksstrategie op. Eneerinds, groepen met twintig tot dertig postdocs, die in werkweken van minstens zestig uur minutieus en systematisch een veld afploegden. Resultaten waren er altijd, zodat subsidiering niet in gevaar kwam, en er is altijd een kans op een doorbraak. Andererinds, kleine eenheden met een paar promovendi en postdocs, waar met ingenieuze experimenten eigenwijze vraagstellingen en onbegaande wegen werden verkend. Het risico is groot, de output meestal niet, maar de impact van het gepubliceerde werk mag er zijn. Subsidiegevers gaan steeds meer af op “past performance”, waarin de omvang van het geleverde oeuvre een belangrijke rol speelt. Ik noem dat het “Romme-effect”, inmiddels ook bekend in de politiek en de sport, en vind dat te betreuren. De briljante, maar niet consistente, eenling en de kleine werkgroep hebben hierdoor te weinig kans op overleving. Ik zou willen pleiten voor het toevoegen van een structurele post-doctorale onderzoekersplaats aan elke onderzoekslijn, ten behoeve van vernieuwend, risicodragend onderzoek. Marginale toetsing door een wetenschapscommissie zou ingebouwd kunnen worden. De kans dat hiermee grensverleggende resultaten worden gegenereerd acht ik niet kleiner dan in de via de vigerende beoordeelingcircuits toegekende projecten.

Ruim tien jaar later waren we er als één der eersten in geslaagd rhodopsine in celkweek te produceren. Dat bleek nog interessanter dan voorzien. In de Verenigde Staten was ontdekt, dat rhodopsine behoort tot een, inmiddels zeer uitgebreide, familie van membraan-eiwitten, de G-eiwit gekoppelde receptoren. Deze vertonen onderling grote structuurgelijkenis en maken gebruik van dezelfde besteldienst om hun boodschap in de cel over te dragen. Leden van deze familie zijn betrokken bij vrijwel elke signaalbestelling in ons lichaam, en aldus van levensbelang voor zowel fundamenteel inzicht als voor farmacologisch ingrijpen. Niet goed functioneren kan verstrekende gevolgen hebben en sluipende ziekteprocessen veroorzaken. In het geval van rhodopsine kan dat leiden tot totale blindheid. Maar ook bij kleurenblindheid, migraine, bij vormen van nier-falen, hart-insufficiëntie, geheugenproblematiek, drugsverslaving, bij veel tumorvormingen en bij problemen met het invullen

van het belastingbiljet, zijn G-eiwit gekoppelde receptoren betrokken. Van het huidige aanbod aan geneesmiddelen is meer dan 50 % gericht op deze receptor-familie. De selectiviteit van de meeste geneesmiddelen is echter onvoldoende, hetgeen vaak tot ongewenste bijwerkingen leidt. Met ons werk aan rhodopsine als uitgangspunt zullen we in Leiden ons in eerste instantie richten op deze belangrijke klasse membraan-gebonden receptoren.

Voor gedegen inzicht in het werkingsmechanisme van deze receptoren en de ontwikkeling van een nieuwe generatie effectieve en zeer selectieve geneesmiddelen is gedetailleerde kennis van hun eiwit-opbouw nodig. De bewezen strategie hiervoor vereist kristallisatie van het eiwit. Kristallisatie betekent echter dat het eiwit een kristal, een zeer geordend driedimensionaal netwerk, moet willen vormen, waaruit de kristallograaf met doordringende Röntgenstralen de atomaire structuur kan afleiden. Dit is een zeer krachtige techniek, maar goede kristallen vormen doen de meeste eiwitten slechts met grote tegenzin. Meestal moet het eiwit een onbehoorlijk ongemakkelijke houding aannemen, met veel onderlinge interacties om de nodige steun te verwerken, en dus zowel tamelijk onnatuurlijk als met weinig bewegingsvrijheid. Ik sta hier, ik kan niet anders. Voor deze exercitie blijken membraan-eiwitten tot nu toe nauwelijks te porren. Terwijl al vele duizenden oplosbare eiwitten zich hebben laten voegen in één of zelfs meerdere van een beperkt aantal mogelijke kristalstructuren, hebben we dat met nog geen twintig membraan-eiwitten weten te bewerkstelligen. Met hun afwisselend polaire, in water oplosbare, en vetachtige, water-afstotende, segmenten, vinden membraan-eiwitten blijkbaar moeilijk een positie, die in staat is een stabiele driedimensionale opbouw tot stand te brengen.

In Leiden wordt daarom hard gezocht naar zowel betere strategieën voor de kristallisatie van membraan-eiwitten, als naar alternatieve methodieken voor structuuronderzoek. Ik wil hier alleen de vaste-stof NMR techniek vermelden, waarmee membraan-eiwitten in hun natuurlijke omgeving kunnen worden onderzocht. Hiermee zijn recentelijk al spectaculaire resultaten bereikt bij rhodopsine en bij membraan-eiwitten betrokken bij de fotosynthese.

Wat is er nu eigenlijk aan de hand met die membraan-gebonden receptoren, dat ze zelfs een eigen leerstoel in Leiden weten te bewerkstelligen. Om u de waarheid te zeggen in een vrije bewerking: Vanuit biochemisch oogpunt “benne het krenge van dinge”. Kortom, ze moeten nu maar eens krachtdadig aangepakt. Fraai verwoord vond ik dit krenge-gedrag in een wetenschappelijk theaterstuk in zes bedrijven, geschreven door Gunnar von Heijne van de Biochemie afdeling van de Universiteit te Stockholm<sup>4</sup>. Deze befaamde membranoloog reageerde zijn frustraties af in een kort werkje, dat de agonie van een dr. K. beschrijft, die al jaren poogt voldoende materiaal van een membraan-eiwit in handen te krijgen teneinde de relatie tussen structuur en functie te leren begrijpen, en die uiteindelijk tenondergaat aan de schimpscheuten

van zijn “snelle” bioinformatica en recombinant-DNA collega's. Het lijkt waarachtig een fabel-achtige voorstelling zo weggelopen uit het circuit waar de onderzoekssubsidies worden verdeeld (De zogenaamde geldstromen; hoewel dat stromen niet te letterlijk moet worden opgevat. Nederland geeft met ca 2 % van het Bruto Nationaal Product beduidend minder aan wetenschappelijk onderzoek uit, dan omringende landen als Duitsland, België, Frankrijk, Zweden en Zwitserland. Zelfs Engeland is bezig ons voorbij te streven).

Opmerkelijk detail is, dat de hooggeleerde Von Heijne zijn voornoemde werk publiceerde in het Journal of Molecular Biology, toch een biochemisch tijdschrift van onberispelijke signatuur, zonder literaire pretenties. Een morbide geest zou wellicht kunnen aanmerken, dat de geduchte en vereerde “impact-factor” hier weer heeft toegeslagen. Deze heilig-verklaarde koe van de citatie-analyse is in feite de maatlat geworden voor de aantrekkingskracht van een tijdschrift voor zowel externe beoordelaars als interne kwaliteits-officials. Inderdaad blijkt von Heijne's creatie al een beduidende citatie-frequentie te hebben gerealiseerd in de wetenschappelijke literatuur. Wellicht een idee voor wetenschappers met veelzijdige talenten, maar weinig geluk in het onderzoek.

Ter illustratie van het kring-gedrag citeer ik een aantal passages uit dit werk. Allereerst enige regels uit een kritiek op dit stuk uit hetzelfde tijdschrift: “In modern drama, the agonizing nature of membrane protein work has not been adequately acknowledged. It is perhaps significant, that the first attempt to bring this darker aspect of human existence into focus comes from a Scandinavian author, writing in the tradition of Ibsen and Strindberg, etc. etc.” Een kenmerkend voorbeeld van een gedegen beoordelings rapport. De criticus was waarschijnlijk een medelijder in het membraan-eiwit veld met onvoldoende diepte-kennis. Dan graag een typerend stukje dialoog tussen de hoofdpersoon dr. K. en een ongeïnteresseerd collega, ook biochemicus, maar niet membraan-gebonden. Dr. K.: “Ever thought about how membrane proteins make it into the membrane ?” Geen reactie ! Dr. K. houdt aan: “I mean, you have this incredibly greasy piece of protein coming out of the ribosome, and you know it is supposed to somehow make it all the way into the membrane.” Tenslotte, de synopsis waarmee het derde bedrijf begint: “Act III; Wherein K., after struggling for five years to purify 1 mg of his favorite membrane protein, is insulted by the Institute's newly hired crystallographer.” Einde citaat.

Ik hoop, dat ik u de problematiek van membraan receptoren duidelijk heb kunnen maken. Onze cellen produceren deze eiwitten in zeer geringe hoeveelheden. Om voldoende materiaal voor structureel onderzoek te genereren nemen we dus onze toevlucht tot cellen, die we goed kunnen kweken. Deze proberen we er dan toe te brengen om minstens duizend maal meer moleculen van één type receptor te produceren, dan ze gewend zijn. Daarbij verwachten we dat de cel deze overproductie keurig ver-

werkt tot goed gevouwen, actieve receptoren in zijn celmembraan. Helaas, meestal blijkt dit een te hoge belasting te zijn voor het vouwings en targeting apparaat van de cel, met veel inactief eiwit tot gevolg. Vervolgens willen we de actieve receptor-populatie met zo weinig mogelijk verlies aan activiteit zo zuiver mogelijk in handen krijgen (met zeepmoleculen uit het membraan plukken, chromatografisch reinigen, weer terugzetten in een biomembraan-vergelijkbare omgeving). Ook deze lijdensweg veroorzaakt grote verliezen in de receptor-gelederen. Kortom, velerlei problemen moeten nog opgelost worden.

Inderdaad: “Het benne krenge van dinge”, membraan gebonden receptoren. Dat maakt ze, vind ik persoonlijk, alleen maar fascinerender en het onderzoek eraan extra uitdagend. In de recente KNAW verkenning “BioExact” wordt onderzoek aan structuur en functie van membraan-eiwitten als één van de prioriteits-gebieden voor de komende jaren aangemerkt <sup>5</sup>. We zijn bezig in Leiden daar een belangrijke invulling aan te geven en willen samen met mijn groep in Nijmegen binnen een aantal jaren verschillende systemen voor membraan-eiwit expressie hebben geëvalueerd en geoptimaliseerd. Receptoren, het eind van uw lijden komt in zicht.

## Dankgevoelens

Dames en heren, aan het einde van mijn rede gekomen, wil ik graag een aantal personen bedanken, die ieder op hun speciale wijze hebben bijgedragen aan mijn wetenschappelijke en/of persoonlijke vorming.

Allereerst mijn vrouw. *Lieve Ricky*, het wordt tijd je ook eens in het openbaar te bedanken. Je hebt je altijd zeer betrokken betoond met mijn werk en mijn persoonlijke beleving daarvan. Jouw persoonlijke inzet is van doorslaggevende betekenis geweest voor ons gezin. Je eigen aspiraties moesten daar vaak voor wijken. Op meerdere vlakken lopen onze inzichten soms ver uit elkaar. Ik heb echter altijd gevoeld, dat een speciale band ons samenvoegt. Onze “dancing days” zullen onze leidraad zijn.

Lieve dochters: *Akke, Masha, Martike en Nushka*. Ik ben heel blij, dat jullie allen hier aanwezig hebben kunnen en willen zijn. Ik weet niet of ik jullie mijn fascinatie voor het onderzoek nu eindelijk voldoende duidelijk heb kunnen maken. Wel weet ik, dat die fascinatie en ge-absorbeerdheid vaak tot letterlijke afwezigheid of een indruk van figuurlijke afwezigheid heeft geleid. Dat spijt me oprecht.

*Hooggeleerde Daemen, beste Frans*. Niet voor niets heb ik jou verzocht plaats te nemen in het cortège, een bijzonder voorrecht bij deze plechtigheden. Ik heb veel geleerd van zowel je wetenschappelijke als je persoonlijke adviezen tijdens mijn promotietijd en ook later na mijn terugkeer in Nijmegen. Je vriendschap is mij veel waard.



*Hooggeleerde Rothschild, dear Ken.* Since our postdoctoral years at Harvard and MIT, respectively, we have been in close contact and actively collaborating on revealing structural insight in the molecular mechanism of rhodopsin. I highly appreciate your support and friendship.

*Hooggeleerde Lugtenburg, beste Johan.* Onze jarenlange gezamenlijke inspanning aan en met visie heeft lief en leed gezien, maar begint zijn vruchten af te werpen. Het doet me veel genoegen, dat we dit werk nu intensief kunnen voortzetten.

*Hooggeleerde Foster, dear Russell.* Our long-time collaboration has sparked a new outlook for the visual pigment family in mediating photo-entrainment of our circadian rhythmicity. This has become a fascinating field. I highly value you as an outstanding colleague and a dear friend.

*Hooggeleerde de Groot, beste Huub.* Ik verwacht veel van onze verdere samenwerking. We delen een passie, en zullen van membraan receptoren en vaste-stof NMR een mooi koppel maken.

*Zeergeleerde Janssen en Bosman, beste Jacques en Giel.* Jullie hebben een fundamentele bijdrage geleverd aan het onderzoek in Nijmegen, waar we nu ook in Leiden veel profijt van zullen hebben. Ik hoop, dat we in dezelfde geest zullen blijven samenwerken.

*Hooggeleerde IJzerman, beste Ad, zeergeleerde Raap en Beukers, beste Jan en Margot.* Ik kijk vol verlangen uit naar het ogenblik waarop de bioreactoren staan te snorren en we onze receptoren aan de tand kunnen gaan voelen.

*Zeergewaardeerde Bovee en van Oostrum, beste Petra en Jenny.* Jullie jarenlange inzet voor het rhodopsine onderzoek in Nijmegen is voorbeeldig. Onze groep heeft veel te danken aan jullie brede kennis van zaken en aan jullie aandacht voor de mens in de wetenschap.

Tenslotte, wil ik mijn dank uitspreken jegens het *College van bestuur van de Universiteit Leiden*, het *bestuur van de Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen*, en alle *overigen*, die aan het tot stand komen van mijn benoeming hebben bijgedragen.

Academisch opgegroeid als chemicus, heb ik vele vruchtbare biochemische jaren mogen werken aan de Medische Faculteit te Nijmegen, inmiddels ook opgegaan in een Universitair Medisch Centrum. Oude liefde roest niet. Het doet me veel genoegen mijn in Nijmegen opgebouwde expertise nu ook te kunnen inzetten voor onderzoek en onderwijs binnen het Leids Instituut voor Chemisch Onderzoek en het Leiden/Amsterdam Centrum voor Geneesmiddelen Onderzoek. Ondanks de beperk-

te tijd, die ik hiervoor beschikbaar heb, verzeker ik u, dat ik mij naar volle vermogen voor die taak zal inzetten.

Acta est fabula. Ik sta hier nog, maar wil nu anders. Komt heen met mij naar de ontvangst-plaats, waar we onze cellen kunnen laven en onze vermoeide synaptische contacten weer kunnen opladen.

Ik heb gezegd.

## Noten

- 1 R.F. Doolittle (1985), *Proteins*, Sci. Amer. 253: 88-99.
- 2 E. Bäumler (1984), *Paul Ehrlich: Scientist for life*, Holmes & Meier Pub. Inc.
- 3 E.R. Kandel and L.R. Squire (2000), *Neuroscience: breaking down scientific barriers to the study of brain and mind*, Science 290: 1113-1120.
- 4 G. von Heijne (1999), *A day in the life of Dr. K. or how I learned to stop worrying and love lysozyme: A tragedy in six acts*, J. Mol. Biol. 293: 367-379.
- 5 Bio-exact - *Mondiale trends en nationale positie in biochemie en fysica* (1999), Verkenningen, deel 2; Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, Commissie voor de Biochemie en de Biofysica.

