

University of Groningen

## Transport processes in penicillin biosynthesis

Hillenga, Derk Jans

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1999

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Hillenga, D. J. (1999). *Transport processes in penicillin biosynthesis*. s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Transport Processes  
in  
Penicillin Biosynthesis

*Voor mijn vader*

Cover: image of Sir Alexander Fleming performing research on the antibiosis between *Penicillium* species and bacteria.

Printing: *PrintPartners Ipskamp, Enschede*

This study was carried out at the department of Microbiology of the University of Groningen, The Netherlands. The research described in this thesis was supported by the Foundation for Technical Sciences (*Stichting Technische Wetenschappen*) with financial aid from The Netherlands Organization for Scientific Research (*Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek*) and by a grant from the Royal Gist-brocades NV, Delft, The Netherlands.

RIJKSUNIVERSITEIT GRONINGEN

TRANSPORT PROCESSES IN  
PENICILLIN BIOSYNTHESIS

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van het doctoraat in de  
Wiskunde en Natuurwetenschappen  
aan de Rijksuniversiteit Groningen  
op gezag van de  
Rector Magnificus, dr. D.F.J. Bosscher,  
in het openbaar te verdedigen op  
vrijdag 26 maart 1999  
om 16.00 uur

door

Derk Jans Hillenga

geboren op 12 december 1961  
te Midwolda

Promotores:           Prof. dr. W.N. Konings  
                              Prof. dr. A.J.M. Driessen

---

## *Voorwoord*

Januari 1995, ik was net verhuisd van Groningen naar Delft en het leven ging grotendeels aan mij voorbij. Alleen een slaapkamer in mijn woning was bewoonbaar en naast de televisie was de computer het enige technisch hoogwaardig apparaat dat voorhanden was. Die computer had ik nog vlak voor kerst gekocht om dit boekje en nog wat artikelen te schrijven. Mijn dagelijkse routine bestond in grote lijnen uit opstaan, werken, klussen, schrijven en weer naar bed. Op dat moment dacht ik nog dat dit boekje er binnen een jaar wel zou zijn. Dat bleek dus een kleine misrekening. Het werk bij Gist-brocades vroeg steeds meer tijd en energie. Groningen lag in Verwegistan en het Westen bood de nodige afleiding. Kortom, mijn motivatie nam snel af en het schrijven ging steeds langzamer en met grotere tussenpozen.

Peptalk van vrienden (Berend: "ik heb nog 2 cm ruimte op mijn boekenplank daar past jouw boekje mooi in") en familie en aansporingen van mijn promotors werkten maar tijdelijk. Toen het veel langer ging duren kregen vragen naar hoe het er voor stond steeds meer een ondertoon van: "Is dit misschien een pijnlijk onderwerp?". Het was voor iedereen duidelijk dat dit boekje niet bepaald een van mijn favoriete gespreksonderwerpen was. Maar, zoals jullie zien zijn al die aanmoedigingen (in welke vorm dan ook) niet voor niets geweest. In dit verband wil ik speciaal bedanken: Erwin en Miriam (voor alle vriendschap, gastvrijheid en het gebruik van de computer), Lia en Maria (voor speciale vriendschap, een luisterend oor en wijze woorden vooral tijdens depressieve momenten), Petra (voor mailtjes over de voortgang, nakijkwerk, zorgen voor formulieren en nog veel meer), Jean-Marc en Lisette (vooral voor het gebruik van de printer op de meest vreemde tijdstippen) en Mart (voor het zorgvuldig controleren van hoofdstuk 1, 7 en 8).

Dan mijn promotieperiode in Groningen. De meeste promovendi moeten het met één promotor doen, ik heb er maar liefst twee. Wil en Arnold ik wil jullie beide bedanken voor het geduld en alle energie en tijd die jullie in mij gestoken hebben. Wil, ik vond het heel fijn dat ik deel mocht uitmaken van een fantastische werkgroep. Arnold bedankt voor de directe begeleiding en het flitsende nakijkwerk. Dit boekje was nooit verschenen zonder het werk dat Siep en vooral Hanneke verzet hebben. Siep (de best geklede man van het lab), jij hebt mij meegeholpen bij het begin van dit onderzoek en zo de basis gelegd. Hanneke, jouw bijdrage aan dit boekje kan ik niet overschatten. Ik wil jou niet alleen bedanken voor al het werk dat jij gedaan hebt maar vooral ook voor de goede en plezierige samenwerking. Verder mogen hier de namen niet ontbreken van Klaas Sjollema en Jan Zagers die fraaie elektronenmicroscopische plaatjes wisten te maken. Verder wil ik iedereen van het Biologisch Centrum en met name binnen de vakgroep Microbiologie bedanken voor alle hulp en de hele fijne tijd die ik daar gehad heb (Ik ga geen waslijsten aan namen opsommen, iedereen die mij een beetje kent weet dat ik dan toch wel een paar vergeet).

Natuurlijk werd er heel wat gesport tijdens mijn promotieperiode: vooral

volleyballen, hardlopen en incidenteel nog wat squash. Het volleyballen op de dinsdagavond met een kleurrijk gezelschap was voor mij altijd een waar genoegen. Het werd opgefleurd met bijzondere (voor mij tot dan toe onbekende) technieken, uitschuifbare ledematen (“my flexible friend”) en uitermate gevaarlijke acties van tengere mannetjes (wie wist ook weer alle grote mannen te beschadigen?). Dan het hardlopen: de Lauwersloop en de Hart van Brabant-loop. Ik herinner mij bovenal een soepel schuimende Berend, het sterven van Chris (ik ga dood, maar ik draaf door), het onverwachte loopvermogen van Edmund, het doorzettingsvermogen van Gerda en de verkeerde routeaanwijzingen (nog maar 1 km) in het voor ons onbekende Brabantse landschap (die overigens niet altijd even sportief werden opgevat).

Bijzonder goede herinneringen heb ik ook (in willekeurige volgorde) aan het zeilen op het Zuidlaardermeer, naar de film en/of lekker eten met verschillende collega’s/vrienden (bijv. bij mijn steeds weer nieuwe toetjes scorende vriend Erwin; Miriam: “je kunt veel zeggen over het eten van Erwin maar het is eetbaar”), de georganiseerde en wilde borrels, “Chez Dirk” (met dank aan mijn home-boys Edmund en Erwin), chocolade-country-koekjes (Chris, die internet-koekjes waren niet vreten maar ik heb nog nooit zoveel lol gehad tijdens het bakken), de sportdagen met het universiteitsteam en de SPR-toernooien.

Ik denk dat het niet vaak gebeurt dat je op je werk een groep collega’s leert kennen waarmee je zo goed bevriend raakt dat je (meer dan 1 keer) met ze op vakantie gaat. Ik heb ondermeer geleerd wat het verschil is tussen comfi-shoes en multi-purpose-shoes, afleidingstactieken tijdens triviant en andere spelletjes (waar niet iedereen even vrolijk van werd) en de kunst van het uitbuiken. De vakanties in Spanje zal ik om allerlei redenen nooit vergeten (skeletten van paarden omzeilen voordat je kunt beginnen aan een nauwe grottentocht, de avontuurlijke terugtocht van de Naranjo de Bulnes, ziekte en een valpartij maar bovenal prachtige natuur en heerlijk genieten). En hier in Nederland naast alle “gewone” dingen die we samen deden heb ik vooral genoten van het beach-volleyballen (bijv. tijdens de regen in Stadskanaal, bij de tsss tsss Hoornseplas en langs de kust).

Collega’s en labgenoten van Gist-brocades (met name alle (ex)-leden van de begane-grond-bende en in het bijzonder Celine, Diana, Dirk, Ilja, Richard, Serge en Thea) hebben er voor gezorgd dat ik daar twee hele leuke jaren had. Vooral bedankt voor het heel bijzondere afscheidsfeestje.

Tot besluit wil ik mijn moeder en broers bedanken voor al hun steun en vertrouwen. En dan echt tot slot, mijn vader: jij kunt mijn promotie helaas niet meer meemaken. In het derde jaar van mijn onderzoek werd je ernstig ziek en een jaar later ben je gestorven. Pas toen jij ziek werd besepte ik hoe belangrijk jij in mijn leven was. Ik weet dat jij niet van overdreven sentimenteel gedoe hield dus zal ik het maar laten bij: “deze is voor jou Pa!”.

## *Contents*

<b>Chapter 1</b> , Physiology of penicillin biosynthesis	1
<b>Chapter 2</b> , Structural and functional properties of <i>Penicillium chrysogenum</i> plasma membranes	37
<b>Chapter 3</b> , Basic amino acid transport in plasma membrane vesicles of <i>Penicillium chrysogenum</i>	51
<b>Chapter 4</b> , Sulfate transport in <i>Penicillium chrysogenum</i> plasma membranes	65
<b>Chapter 5</b> , <i>Penicillium chrysogenum</i> takes up the penicillin G precursor phenylacetic acid by passive diffusion	77
<b>Chapter 6</b> , Ergosterol is a major determinant in penicillin permeability of fungal membranes	91
<b>Chapter 7</b> , General Discussion	103
<b>Chapter 8</b> , Summary/Samenvatting	109/119
References	125



