

HET MOLECUUL
IN DE RUIMTE
EN IN DE TIJD

REDE

UITGESPROKEN BIJ DE AANVAARDING VAN HET AMBT
VAN GEWOON HOGLERAAR IN DE CHEMISCHE PATHOLOGIE
AAN DE MEDISCHE FACULTEIT TE ROTTERDAM
OP WOENSDAG 10 JANUARI 1968

DOOR

DR. B. LEIJNSE

nec post Rationem, Medicinam esse inventam,
sed post inventam Medicinam, Rationem esse quaesitam.

AULUS CORNELIUS CELSUS A.D. 30

Nor was the Art of Medicine found out by the light of Reason, but,
Medicine being found, the Reason began to be inquired into.

Englished by ROBERT BOYLE, 1664

Hooggeachte Toehoorderessen en Toehoorders,

Van zijn 'A History of Pathology', verschenen in 1928, wijdt E. R. LONG de laatste pagina's aan de chemische pathologie. Dit, zoals Long stelt, omdat de chemie een toenemende betekenis voor de ziekteleer krijgt. In 1965 werd Long's boek in de bekende Dover serie herdrukt. De auteur mocht deze uitgave beleven en schreef een appendix handelende over de jaren 1929-1963. Long memoreert hierin het feit dat een eeuw tevoren, in 1858, R. VIRCHOW zijn baanbrekend werk 'Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre' het licht deed zien. Hij merkt verder op bij de uitgave van zijn boek in 1928 geen tekenen te hebben gezien, die erop duiden dat in de 20e eeuw een ontwikkeling op het gebied van de pathologie zou gaan plaatsvinden even ingrijpend als die welke in de 19e eeuw onder invloed van VIRCHOW tot stand kwam.

LONG schrijft:

'As it actually turned out, a century after the cellular pathology had revolutionized the science, the development of a molecular pathology, supplementing, although by no means supplanting, the cellular concept of the science, was truly under way.'

Deze uitspraak kan met een veelvoud van voorbeelden geïllustreerd worden. Eén van de meest treffende is het volgende. In 1908 heeft A. GARROD, lector in de chemische pathologie in Londen, het begrip 'aangeboren stofwisselingsziekte' geïntroduceerd. Volgens GARROD bestaat bij zulk een ziekte een chemisch aantoonbaar stofwisselingsdefect dat, gezien het feit dat de ziekte opvallend vaak bij naaste familieleden voorkomt, samen moet hangen met een erfelijke factor. Het heeft tientallen jaren geduurd voordat deze theorie op uitgebreide schaal resultaten begon op te leveren. Hoewel de betekenis van Garrod's visie zeker niet voldoende door zijn tijdgenoten is ingezien, moet ook worden opgemerkt, dat de chemische analyse en de chemische kennis van de stofwisselingsprocessen destijds nog niet ver ontwikkeld waren. Pas door de ont-plooiing van de biochemie, de chemie van de levende organismen, kon Garrod's conceptie die bijzondere plaats in de ziekteleer krijgen die haar toekomt.

Een mijlpaal in deze ontwikkeling werd in 1949 gepasseerd toen L. PAULING, vermaard door zijn fysisch-chemisch werk over de chemische binding, zich met een groep medewerkers bezig hield met de sikkelcel-anaemie. Bij deze erfelijke ziekte blijkt een afwijking in de molecuulstructuur van de rode bloedkleurstof, het hemoglobine, te be-

staan. Het verschil tussen de structuur van normaal hemoglobine A en het hemoglobine S, dat bij genoemde ziekte voorkomt, is overigens klein. Slechts op twee plaatsen in het molecuul is een ander aminozuur ingebouwd dan op de overeenkomstige plaatsen in normaal hemoglobine, terwijl het molecuul bestaat uit een patroon van enkele honderden in een strikte volgorde aaneengekoppelde aminozuren.

De term moleculaire ziekte lag voor de hand voor dit soort afwijkingen, waarbij het patroon van een uit aminozuren opgebouwde polypeptide keten gestoord is. Het begrip moleculaire ziekte, indien men het zou willen gebruiken, kan echter worden uitgebreid tot alle erfelijke ziekten. Immers vast is komen te staan, dat genoemde patronen worden bepaald door de stof waarin de erfelijke eigenschappen berusten, het deoxyribonucleïnezuur, DNA. Deze erfelijke eigenschappen zijn vervat in een code, die verborgen zit in de molecuulstructuur van het DNA. Deze code bepaalt via de eiwitsynthese genoemd opbouwpatroon van de eiwitten. Deze op hun beurt zijn vaak biokatalysatoren, enzymen, van stofwisselingsprocessen. Een afwijking in een enzym kan dus een stofwisselingsstoornis ten gevolge hebben.

Vele tientallen van deze ziekten zijn opgehelderd en onderzoek hierover is in volle gang. Ik roep U in herinnering dat een bevolkingsonderzoek over één van deze ziekten, de fenolketonurie, waarbij de geest is aangetast, verricht wordt op verschillende plaatsen in Nederland.

Garrod's bijdrage tot de pathologie moet als zeer fundamenteel worden beschouwd gezien het feit dat VIRCHOW de theorie van DARWIN niet goed kon inpassen in zijn beschouwingen over de ziektenleer.

Een tweede illustratie van Long's stelling is de introductie van het begrip 'biochemische laesie' in 1930 door R. PETERS. Door de ontdekking van het vitamine B₁ is komen vast te staan dat een tekort aan deze stof een ziekte, in dit geval was beri-beri het uitgangspunt, ten gevolge heeft. R. PETERS had een werkzaam aandeel in de opheldering van de betekenis van thiamine, zoals de systematische naam van het vitamine B₁ luidt, in de stofwisseling. Hieruit trok hij de conclusie dat de storing in de moleculaire omzettingen, die optreedt bij deficiëntie van thiamine, zich manifesteert in ernstige ziekteverschijnselen, bijvoorbeeld opisthotonus, zonder dat er van morfologische veranderingen sprake behoeft te zijn. Na het ontstaan van een biochemische laesie treedt een verstoring van de stofwisseling op, welke weer de oorzaak vormt van ziekteverschijnselen, al of niet gepaard gaande met morfologische veranderingen. Vooral voor de toxicologie is dit begrip van waarde. Het begrip biochemische laesie past zeer goed in Virchow's beeld van de pathologie, want in tegenstelling tot

wat vaak wordt aangenomen heeft zijn theorie geenszins een uitsluitend morfologische basis. Terwijl door de ingrijpende hervorming van de pathologie die VIRCHOW bewerkstelligde, de cel als eenheid van het leven een centrale plaats kreeg, komt nu door de resultaten, die de biochemie oplevert, het molecuul in het centrum van de belangstelling te staan. De vraag naar de onderlinge afhankelijkheid van beide grootheden dringt zich op.

Een kleine uitwijding over het begrip molecuul, die ons in eerste instantie naar deze stad voert, lijkt mij op zijn plaats. In 1875 deed J. H. VAN 'T HOFF vanuit Rotterdam zijn boek '*La Chimie dans l'Espace*' het licht zien. Het was de vertaling van de originele uitgave verschenen in 1874, die in het Nederlands was gesteld, maar waaraan weinig aandacht was geschonken. Uitgaande van de opvatting dat moleculen zijn opgebouwd uit atomen, lanceerde Van 't Hoff zijn beroemd geworden stellingen over de ruimtelijke rangschikking van deze atomen met als centraal thema de tetraëder structuur van koolstofverbindingen. Men kan pas na '*La Chimie dans l'Espace*' met recht stellen dat de moleculen de driedimensionale ruimte vullen.

De basis voor de theorie van VAN 'T HOFF vormde, zoals hij zelf uitdrukkelijk zegt, de atoomtheorie. Het zal wellicht sommigen verbazen, te vernemen dat deze theorie volgens welke de materie uit deeltjes is opgebouwd, door een andere grondlegger van de chemie, die met ere naast VAN 'T HOFF genoemd moet worden, WILHELM OSTWALD, scherp is aangevallen. OSTWALD publiceerde in 1895 een werk, getiteld '*Die Überwindung des wissenschaftlichen Materialismus*'. Hierin en in een aantal andere publicaties stelde hij, met alle respect voor o.a. het genoemde werk van VAN 'T HOFF, ervan overtuigd te zijn dat de verschijnselen, die tot op dat moment in de chemie bekend waren, op een betere manier verklaard zouden kunnen worden dan door de realiteit van atomen en moleculen te aanvaarden. In 1904 deed OSTWALD in zijn '*Faraday Lecture*' voor een uitgelezen publiek daartoe een nog steeds lezenswaardige poging. OSTWALD vroeg in het raam van de chemische dynamica aandacht voor de grootheid energie die zijns inziens belangwekkender was dan de grootheid materie in de vorm van ruimtevullende atoombouwels. In zijn strijd tegen de atoom- en molecuultheorieën ging OSTWALD erg ver. Hij kwam er zelfs toe in 1912 te stellen 'dass in der Energie sich das eigentlich Reale verkörpert' en ook gaf hij zijn huis het opschrift 'Energie'. C. G. JUNG, de vermaarde beoefenaar der geesteswetenschappen, die bepaalde onderdelen van Ostwald's werk zeer waardeerde, bracht dit ertoe te stellen dat OSTWALD zich aan concretisme te buiten ging. JUNG

bedoelt hiermede, dat OSTWALD zijn denken op dit punt uitsluitend door zintuiglijkheid liet bepalen en daardoor hooguit met analogieën kon werken. Dit verwijt werd volkomen terecht geuit en dat is enigszins tragisch gezien hetgeen OSTWALD met kracht van argumenten in de atoom- en molecuultheorieën bestreed.

Sinds Ostwald's strijd zijn er vele wetenschappelijke bewijzen geleverd ten gunste van de opvatting, dat moleculen en atomen bestaan. Wat een hypothese was is dan ook het uitgangspunt van vele theorieën geworden. Naast de massa met als eenheid het kilogram is het aantal deeltjes met als eenheid de mole een internationaal aanvaarde basisgrootheid.

Wetenschappelijk gezien bestaat de materie, waaruit levende organismen met als exponent de cel zijn opgebouwd, uit moleculen en atomen. Als voorbeeld van de consequenties van deze opvatting kwam reeds ter sprake dat de basis van de erfelijkheid besloten ligt in de molecuulstructuur van DNA-moleculen. Het is mijn ervaring, dat deze en soortgelijke logische gevolgtrekkingen van een wetenschappelijk gegeven soms wel op weerstand stuiten. En deze weerstand gaat over in een gevoel van onbehagen als door wetenschappelijke werkers verder wordt getheoretiseerd en gespeculeerd op deze grondslag. Een goed voorbeeld van zulke theorieën is het recent verschenen boek van D. E. WOOLDRIDGE, *The Machinery of Life*. Wooldridge is verbonden aan het California Institute of Technology en volkomen op de hoogte van modern wetenschappelijk werk. Uitgaande van vaststaande biochemische gegevens beschrijft Wooldridge hoe het leven op aarde tot stand kan zijn gekomen en geëvolueerd tot de huidige vorm. Hij stapt daarbij in de voetsporen van de Russische biochemicus A. I. OPARIN, die in 1922 reeds over dit onderwerp publiceerde en ook daarna op dit gebied werkzaam was.

Vast staat door onafhankelijk van elkaar gedane experimenten van S. L. MILLER, als student en M. CALVIN, dat in omstandigheden zoals deze eertijds hebben bestaan op aarde, tengevolge van o.a. heftige electronenbombardementen van mengsels van water, methaan, ammoniak en waterstof tamelijk ingewikkelde organische moleculen moeten zijn ontstaan. Het betreft hier aminozuren, suikers, vetzuren, ureum e.d. Met behulp van de leer van de coacervaten, waaraan onze landgenoot BUNGENBERG DE JONG zoveel heeft bijgedragen, ontwerpt WOOLDRIDGE een theorie volgens welke een verzameling van deze moleculen zou kunnen uitgroeien tot een bouwsel waaraan het epitheton levend kan worden toegekend. Gezien het uitgangspunt van deze opvattingen, dat voor de levende materie geen andere wetten gelden dan voor de dode, is er vanzelfsprekend geen principiële beletsel geschetst proces te reprodu-

ceren. Een groep van onderzoekers maakt de indruk het stellige voornemen te koesteren deze weg in te slaan.

De theorieën van OPARIN, WOOLDRIDGE en anderen wekken naar mijn mening ten onrechte onbehagen. Wetenschappelijk valt er slechts van te zeggen dat zij niet bewezen zijn.

Omstreeks 1870 toonde L. PASTEUR aan dat het toen wijdverbreide geloof in het spontane ontstaan van het leven wetenschappelijk niet gerechtvaardigd was. Zijn proeven, somtijds in het openbaar uitgevoerd, bestonden erin dat hij vaststelde dat allerlei goed geïsoleerde cultures waar het leven in gedijde, na koken nooit meer tekenen van enig leven vertoonden. Pasteur merkte aan het einde van zijn welsprekende toelichting bij de proef op: 'Nooit zal de doctrine van het spontaan ontstaan van leven deze dodelijke klap van een simpel experiment te boven komen.'

Wanneer door een betere kennis van de proefomstandigheden het tegendeel zou kunnen worden aangetoond, dan dient dit aanvaard te worden.

Wij zijn hiermede gekomen tot de kern van de verhouding molecuul-cel. Virchow bouwde zijn pathologie op met als doctrine: 'omnis cellula e cellula' en leverde daarmee een zeer positieve bijdrage tot het geheel van biologische wetenschappen. Molecuul en cel zijn in deze opvatting begrippen van een verschillende orde; tussen een cel en een geheel organisme bestaat slechts een gradueel onderscheid. En hoewel dankzij allerlei vorderingen op wetenschappelijk gebied, o.a. de virologie, deze stellingen genuanceerder geformuleerd kunnen worden, is de essentie ervan onaangetast gebleven.

Opgemerkt moet worden dat sommige biochemische onderzoeken resultaten opleveren die voor deze stelling pleiten. Gedeeltelijk betreft het aanvullingen op morfologisch onderzoek waaruit naar voren komt dat de structuur van een cel zeer ingewikkeld moet zijn. Maar in het bijzonder de vele gegevens betreffende de stofwisseling die werden vastgelegd, dragen bij tot een groeiend besef dat de gecompliceerdheid van de levende materie een fundamenteel punt is. Een stimulans voor deze opvatting is ook het volgende vraagstuk dat werd opgeworpen. Van oudsher is één van de kenmerken van een levend organisme de intensieve stofwisseling, die het met zijn omgeving onderhoudt. Voedselopname, excretie, het verrichten van arbeid, het afgeven van warmte zijn hiervan uitingen. Tot het begin van deze eeuw was stilzwijgend aangenomen dat bij deze stofwisseling de echte structuurbestanddelen van het levende organisme buiten spel blijven. Hoewel er voorlopers zijn aan te wijzen, blijft het de onvergankelijke verdienste van SCHOENHEIMER omstreeks 1940 op

grond van proeven met isotopen een geheel nieuw gezichtspunt te hebben geïntroduceerd:

The new results imply that not only the fuel but the structural materials are in a steady state of flux.' In deze gedachtengang is er geen plaats voor een principieel verschil tussen de materie die in het levende organisme aan de stofwisseling deelneemt en de materie die de bouwsteen is van de elementen die de structuur vormen en intact houden. Er is een voortdurende vernieuwing van alle moleculen en atomen in een levend wezen en tussen de vernieuwing vanuit de buitenwereld van de bouwstenen van de structuurelementen en de boven beschreven vanouds bekende stofwisseling bestaat geen wezenlijk verschil op moleculair niveau. Er zijn echter van verschillende zijden kritische geluiden geuit over zijn hypothese, o.a. door DAVISON en DOBBING in 1961.

Het beeld dat uit allerlei onderzoekingen naar voren komt betreffende de dynamische toestand van de bestanddelen van een levend organisme, is veel ingewikkelder dan SCHOENHEIMER vermoedde. Ook blijkt uit een aantal publicaties dat de experimenten die op dit gebied worden verricht op zeer bepaalde moeilijkheden stootten. Deze bestaan hierin dat voor deze in vivo proeven niet alleen een goede vraagstelling nodig is, maar een vraagstelling gekoppeld aan een tamelijk ingewikkeld model-systeem. Dit modelsysteem dient, vooral in mathematisch opzicht, van bijzondere kwaliteit te zijn, wil een kwantitatieve interpretatie met enige diepgang van de verkregen resultaten mogelijk worden.

Toch schijnt het mij toe dat vooral voor vraagstukken op het gebied van de chemische pathologie dit soort onderzoek perspectief biedt. De talloze gegevens die vooral de biochemie met in vitro proeven verkreeg, zullen pas indien ze in een modelsysteem zijn ingepast, tot hun recht kunnen komen via in vivo proeven.

In de afgelopen jaren werd met steun van Z.W.O. in het chemisch laboratorium van het Dijkzigtziekenhuis een onderzoek verricht over de vernieuwing van enkele fosfolipiden, o.a. lecithine, in het hersenweefsel van de rat. Door een bepaald punt, tevens de voornaamste moeilijkheid van dit onderzoek, aan de orde te stellen wil ik trachten zo exact mogelijk te formuleren wat het begrip gecompliceerdheid in het onderhavige verband houdt.

Hersenweefsel bestaat, gelijk alle weefsels, voor het grootste gedeelte uit water, in dit geval 80%. Van de droge stof is één kwart samengesteld uit fosfolipiden. Deze stoffen maken, naar algemeen wordt aangenomen, deel uit van allerlei structuurbestanddelen van het hersenweefsel. Bij de vernieuwing van een fosfolipid molecuul in het hersenweefsel is een

anorganisch fosfaat molecuul één der uitgangproducten. De fosforatomen die in de fosforhoudende stoffen in de weefsels voorkomen zijn alle van de isotoopsoort ^{31}P . Wanneer nu zonder de gang van zaken in het organisme te beïnvloeden een kunstmatig isotoop, in ons geval ^{32}P in de vorm van anorganisch fosfaat, ingebracht kan worden dan wordt genoemde vernieuwing voor experimenteel onderzoek toegankelijk.

Het isotoop ^{32}P is radioactief en daardoor onderscheidbaar van ^{31}P . Normaliter zijn allerlei omzettingen, die zich voortdurend in een organisme voltrekken, niet voor bestudering toegankelijk, omdat de concentraties van de deelnemende stoffen niet veranderen. Deze steady state is een wezenlijk kenmerk van de levende materie, in het bijzonder van het vernieuwingsproces. Door het invoeren van ^{32}P aan het begin van een reactieketen, bestaande uit diffusieprocessen en chemische omzettingen, zullen de diverse schakels van de keten voor meting toegankelijk worden, doordat in de loop der tijd het ^{32}P naast het ^{31}P zijn plaats gaat innemen. De verhouding ^{32}P -atomen tot totaal aantal P-atomen, de specifieke activiteit, in een zogenaamde pool van fosforhoudende stoffen is het gekijkte uitgangspunt voor kwantitatieve berekeningen. Het betreft hier een concentratie, nl. van ^{32}P en deze grootte is experimenteel zeer goed te hanteren.

Bij dit soort onderzoek wordt in eerste instantie terecht uitgegaan van de veronderstelling dat de isotopen ^{31}P en ^{32}P zich identiek gedragen in stofwisselingsprocessen. Maar wanneer een verfijnd modelsysteem zou zijn uitgewerkt dan zou een verschillend gedrag door het massa-effect waardevolle informatie kunnen opleveren. Onderzoekingen van AEBI en anderen zijn hiervan voorbeelden.

Ons eerste probleem was anorganisch fosfaat gemerkt met ^{32}P in de hersenen van ratten te brengen. Uiteraard is een logische gedachte dat dit op eenvoudige wijze via de bloedbaan kan gebeuren, zoals bij alle weefsels. Er bestaat echter een bloed-hersenbarrière voor bepaalde stoffen. Merkw aardigerwijs behoort hiertoe ook het voor het metabolisme van hersenweefsel zo essentiële anorganisch fosfaat. Teneinde niet met voor ons laboratorium ontoelaatbare grote doseringen van radioactiviteit te moeten werken, zagen wij van het inbrengen via de bloedbaan af en kozen als alternatief de weg via de vloeistof die de hersenen omspoelt, de liquor cerebrospinalis. Een groot nadeel van deze methodiek is, dat de stroom van de liquor cerebrospinalis langzaam is vergeleken bij de bloedstroom, zodat niet in korte tijd een uniforme menging van de ingebrachte anorganisch fosfaat moleculen gemerkt met ^{32}P , met de aanwezige moleculen waar ^{31}P in voorkomt, optreedt in de gehele liquorruimte. Een groot

voordeel is dat door genoemde bloed-hersenbarrière en een barrière tussen de liquor en het bloed, de hersenen in onze proefopzet in zeker opzicht als een geïsoleerd object kunnen worden beschouwd. Het experiment diende hier te beslissen in hoeverre de techniek redelijke kansen bood.

Zoals gesteld bestaat hersenweefsel voor 80% uit water. Bij volgroeide ratten, waarbij het hersengewicht ongeveer 4 gram bedraagt, is dus in de hersenen ruim 3 ml water aanwezig. De watermoleculen bevinden zich in een toestand van voortdurende beweging door de gehele hersenen heen en vinden ook geen barrières voor uitwisseling met de watermoleculen in de bloedbaan en de liquor cerebrospinalis. Dat dit nog niet betekent, dat ook andere molecuulsoorten ongehinderd in alle richtingen kunnen bewegen, zelfs al zijn ze klein en op het eerste gezicht geen structuurbestanddelen, bewijst de bloed-hersenbarrière voor anorganisch fosfaat.

Fosfolipiden worden intracellulair gevormd, zodat het in onze proefopzet nodig is het intracellulair anorganisch fosfaat te merken met anorganisch fosfaat moleculen, waarin ^{32}P is ingebouwd. Hiertoe is het noodzakelijk, dat het gemerkte anorganisch fosfaat uit de liquor via het anorganisch fosfaat uit de extracellulaire ruimte, ondanks het concentratieverschil, in een redelijke snelheid uitwisselt met het intracellulair aanwezige anorganisch fosfaat. Dit bleek in onze proeven het geval te zijn. Het gelukte ons op deze wijze een hanteerbare proefopzet voor deze *in vivo* proeven tot stand te brengen. Onze proeven konden, doordat zoals opgemerkt, de hersenen een langzame uitwisseling van anorganisch fosfaat met de rest van het lichaam hebben, over lange tijdsperioden worden uitgestrekt. Zo was het ons mogelijk het verloop van de s.a. van het intracellulair anorganisch fosfaat en enkele fosfolipiden, o.a. lecithine, tot maximaal 64 dagen na de injectie in enkele bestanddelen, mitochondria en myelinescheden van bepaalde gedeelten van de hersenen te bepalen.

Het modelsysteem waaraan wij onze resultaten toetsten was zeer eenvoudig, namelijk de rekenwijze van ZILVERSMIT en medewerkers. Dit is de mathematische bewerking van de omzetting $A \rightarrow B \rightarrow C$, waarbij de concentraties constant zijn en A op tijdstip 0 met een isotoop gemerkt wordt. Voor een zuivere mitochondria fractie voldeden de gevonden curves aan de eisen die uit het modelsysteem werden afgeleid. Daardoor konden wij de vernieuwingstijd van bijvoorbeeld de lecithine pool uit de mitochondria van de witte hersensubstantie uit het cerebrum berekenen. Deze bleek ongeveer 40 dagen te bedragen. De hierbij behorende vernieuwingssnelheid ligt een factor 1000 lager dan die van een klassiek stofwisselingsproces als de omzetting van glucose. Dat ons modelsysteem te eenvoudig is volgt reeds uit theoretische overwegingen en dit zou de

oorzaak kunnen zijn dat de curven, verkregen met betrekking tot de lecithine pool in myelinescheden niet overeenkomen met de normen.

Wij concentreerden ons dus op de vraag of niet een beter modelsysteem ontworpen zou kunnen worden dan het gebruikte. En hierdoor kwamen wij bij het vraagstuk, hoe het begrip pool te formuleren. Deze uitdrukking is van SCHOENHEIMER afkomstig en een metabole pool is in de moderne biochemie een veelgebruikt begrip. Een voorbeeld, dat tevens illustreert hoe diep deze wijze van benaderen in allerlei vakgebieden is doorgedrongen, lijkt hier op zijn plaats. Bij de noradrenalinehypothese waarbij een poging wordt gedaan de werking van tegen psychische depressies gerichte geneesmiddelen op het zenuwstelsel te verklaren, is sprake van een stabiele en een labiele noradrenaline pool. Een globale omschrijving van het begrip pool zou luiden: 'een uit het oogpunt van vernieuwing gelijkwaardige verzameling deeltjes'.

In beeldende taal gesteld is het grondprincipe van een metabole pool dus dat bij de vernieuwing geen onderscheid tussen oude, reeds lang bestaande en nieuwe, pas gevormde moleculen wordt gemaakt. Dat deze opvatting door Zilversmit en vele anderen niet is herkend als een postulaat, is niet onbegrijpelijk. In de chemie is de gedachtengang dat de reactiesnelheid van een omzetting bepaald wordt door concentraties sinds GULDBERG en WAAGE de wet van de massawerking formuleerden, gemeengoed. De concentratie is de grootheid die de statistische kans weergeeft dat een molecuul of atoom een omzetting zal ondergaan. Dit is identiek met de eerder gegeven, meer sprekende formulering. En wanneer bij een reactie $A \rightarrow B \rightarrow C$ in het kader van een steady state de pool van de moleculen A ruimtelijk samenvalt met die van de moleculen B en C, zoals in ieder eenvoudig voorbeeld, is deze opvatting niet onjuist. Dit is in levende organismen echter zeker niet altijd het geval, naast chemische omzettingen komen ermee gekoppelde diffusieprocessen voor en dan is de veronderstelling principieel fout. Toch hebben slechts HEVESY en HAHN de veronderstelling dat bij de vernieuwing de ancienniteit van deeltjes niet meetelt, zij het aarzelend, in twijfel getrokken. In dit verband verdient het feit vermelding dat BERGNER bij zijn geavanceerde wiskundige behandeling van de modelsystemen te gebruiken bij *in vivo* proeven met isotopen, uitgaat van twee postulaten. Het tweede is de, in een voortreffelijke mathematische formulering gegoten, eerder genoemde veronderstelling betreffende het feit dat bij de vernieuwing van een molecuul of atoom, de voorgeschiedenis niet in aanmerking wordt genomen.

Door het laten vallen van het postulaat zou de wiskundige formulering en daarmee het modelsysteem zeer ingewikkeld worden. Daarbij komt

dat de grondslag van het experimenteel werk op dit gebied, zoals uiteengezet, de specifieke activiteit is, de concentratie van bijvoorbeeld ^{32}P -atomen in een pool van ^{31}P - en ^{32}P -atomen.

Indien, zoals ELZASSER in navolging van N. BOHR suggereert, de inhomogeniteit van de levende materie principieel tot ieder deeltje moet worden uitgestrekt, is het begrip s.a. in de huidige vorm onbruikbaar. Binnen een pool zou dan aan ieder deeltje een 'leeftijd' dienen te worden toegekend. Gezien het feit dat de s.a. in vele gevallen experimenteel zeer goed te hanteren is, rijst de vraag of de stelling van Elzasser in zijn algemeenheid niet te ver gaat. Tot nu toe verkregen experimentele gegevens over bijvoorbeeld de pool van watermoleculen, die 60% van een organisme omvat, zijn te rijmen met de opvatting dat de individuele moleculen niet door hun gedrag in de tijd onderscheiden kunnen worden.

Het is echter noodzakelijk bij het opstellen van modelsystemen, die zoals werd opgemerkt, onmisbaar zijn bij in vivo experimenten, niet alleen aandacht te schenken aan de plaats in de ruimte, maar ook aan het gedrag in de tijd van individuele moleculen.

Met mijn voordracht hoop ik U duidelijk te hebben gemaakt de stelling van mijn leermeester WESTENBRINK betreffende de 'Wetenschap om haar zelfs Wil' te onderschrijven.

Ik zal niet treden in een nauwkeurige afbakening van het gebied dat de chemische pathologie omvat. Er is een onduidelijke grens met de biochemie, hetgeen weinig verbazing zal wekken. De chemie van de levende organismen, een gebied van een uitermate grote omvang, sluit uiteraard die discipline in welke de chemische achtergrond van ziekten tot onderwerp heeft. Want, zoals Virchow kort en goed verklaart, ziekte vooronderstelt leven. Verder geeft Virchow terecht aan dat tussen fysiologische en pathologische toestanden geen afgrond gaapt.

Een discussie over het begrip pathologie acht ik niet op mijn weg liggen. Wellicht heeft E. R. LONG gelijk, als hij aan het einde van zijn boek stelt dat een nieuwe definitie noodzakelijk is nu onze kennis zo sterk is toegenomen. Mij komt het voor dat het belangrijk is te beseffen dat door de ontwikkeling grenslijnen tussen vakken soms kunstmatig worden, interdisciplinaire samenwerking is dan onvermijdelijk.

Ik stel het bijzonder op prijs, nu ik mijn ambt in het openbaar aanvaard, er met nadruk op te mogen wijzen, in de klinische chemie een waardevolle toepassing van mijn kennis te hebben gevonden. Dit vak, dat in de afgelopen 20 jaar in ons land tot bloei kwam in het kader van de moderne geneeskunde, is door mij met genoegen beoefend. Als hoofd van

het Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium van het nu Academisch Ziekenhuis Dijkzigt, blijf ik in de gelegenheid dit te doen.

Gevoed door nieuwe vondsten op velerlei terrein zal de klinische chemie zich ongetwijfeld verder ontplooiën. De kans is bovendien groot dat een scherper onderscheid tussen fysiologische en pathologische toestanden gemaakt zal kunnen worden door de verwerking van de vele analyse-resultaten met behulp van modern rekentuig, als centraal orgaan van een informatie verwerkend systeem.

Hiermede ben ik gekomen aan het einde van mijn toespraak.

Ik heb gezegd.

LITERATUUR

1. P. E. E. Bergner, *J. Theoret. Biol.* 1 120 (1961).
2. A. N. Davison en J. Dobbins, *Nature* 191 844 (1961).
3. W. M. Elzasser, *J. Theoret. Biol.* 1 27 (1961).
4. A. E. Garrod, *Inborn Errors of Metabolism*, 2nd ed. London, Oxford, University Press (1923).
5. G. Hevesy en L. Hahn, *K. Danske Videnskab. Selskab. Biol. Medd.* 15 5 (1940).
6. J. H. van 't Hoff, *La Chimie dans l'Espace*, Rotterdam, P. M. Bazendijk (1875).
7. C. G. Jung, *Psychologische Typen*, Vertaling R. Limburg, 's-Gravenhage, N.V. Servire (1946).
8. B. Leijnse, *Chemisch Weekblad* 60 525 (1964).
9. E. R. Long, *A History of Pathology*, New York, Dover Publications Inc. (1964).
10. A. I. Oparin, *The Chemical Origin of Life*, Springfield, C. C. Thomas (1964).
11. W. Ostwald, *Die Überwindung des wissenschaftlichen Materialismus*, Leipzig, Von Veit und Comp. (1895).
12. W. Ostwald, *Faraday Lecture*, *Journal of the Chemical Society*, vol. 85 (1904).
13. W. Ostwald, *Die Energie*, Leipzig, J. A. Barth (1912).
14. L. Pauling, H. A. Itano, S. J. Singer en I. C. Wells, *Science* 110 543 (1949).
15. R. A. Peters, *Biochemical Lesions and Lethal Synthesis*, New York, The MacMillan Company (1963).
16. R. Schoenheimer, *The Dynamic State of Body Constituents*, Cambridge Mass. (1941).
17. R. Virchow, *Disease, Life and Man*, Selected Essays, Translated and with Introduction by Leland J. Rafter, Stanford, Stanford University Press (1959).
18. H. G. K. Westenbrink, *De Wetenschap om haar zelfs Wil*, Elsevier Publ. Comp. (1946).
19. D. E. Wooldridge, *The Machinery of Life*, New York, McGraw-Hill Book Comp. (1966).
20. D. B. Silversmit, C. Entenman en M. C. Fishler, *J. Gen. Physiol.* 26 325 (1943).