

andere disciplines, gevolgen zal hebben voor ontwikkelingen in die vakgebieden. Gevolgen en ontwikkelingen die nog moeilijker te voorspellen zijn. Reden waarom de toekomst door velen met grote interesse tegemoet wordt gezien.

## Ontwikkelingen in de neurochemie.

W. H. Gispen, P. Schotman, D. H. G. Versteeg en A. Witter

De neurochemie, de scheikunde van zenuwweefsel, is een zich snel ontwikkelend specialisme in de chemie. Eén der grondleggers der neurochemie is de Engelsman Thudichum. Zijn "Physiological Chemistry of the Brain" (1884) is een eerste poging om met de toen bekende gegevens de chemische processen in zenuwweefsel te begrijpen. In de loop van de ontwikkeling der neurochemie hield men zich allereerst bezig met een chemische inventarisatie gevolgd door onderzoek naar de rol welke chemische processen spelen bij de functie van hersenen en zenuwen. Dat het Chemisch Weekblad pas in 1973 een "trend" in de neurochemie opneemt zal ongetwijfeld te maken hebben met het feit dat in Nederland pas relatief laat neurochemie op grotere schaal werd bedreven. Na het 2e wereldcongres voor neurochemie, in 1969 te Milaan gehouden, hebben Nederlandse en Vlaamse neurochemici zich op initiatief van van den Berg en van Kempen gegroepeerd in een discussiegroep waarin problemen uit de neurochemie worden besproken. Gezien de veelzijdigheid van richtingen binnen de neurochemie zal het duidelijk zijn dat het aangeven van belangrijke "trends" voor 1973 een vrijwel onmogelijke opgave is. We meenden dan ook er verstandig aan te doen een aantal ontwikkelingen in de neurochemie te noemen waarvan het belang op het laatste wereldcongres voor neurochemici, dat in 1971 in Budapest werd gehouden, duidelijk naar voren kwam.

**Eiwitten.** Grote aandacht wordt besteed aan hersenspecifieke eiwitten. Bij het onderzoek naar deze eiwitten, waarvan  $S_{100}$  het bekendste is, worden immunochemische technieken gebruikt. Over de functie van dit soort eiwitten tast men in vele gevallen nog in het duister, hoewel onlangs de isolatie van een specifiek receptor eiwit voor de neurotransmitter acetylcholine werd beschreven. Vele van deze hersenspecifieke eiwitten blijken glycoproteïnen te zijn. Ook de eiwitten in de neurotubuli en filamenten, die in zenuwcellen wellicht een belangrijke rol in het transport van cellichaam naar zenuwuiteinde en terug (axonale transport), staan in de belangstelling, alsmede de myeline-eiwitten. Het lijkt mogelijk dat de oorzaak van de demyeliniserende ziekte multiple sclerose primair in een verhoogde activiteit van sommige enzymen gezocht moet worden. Ook het onderzoek over de "nerve growth factor" moet hier genoemd worden. Dit eiwit kan zowel in vivo als in vitro de ontwikkeling van zenuwcellen stimuleren.

**Compartimenten.** Gewoonlijk verstaat men onder compartimenten fysiologische of anatomische delen welke in anatomische termen kunnen worden beschreven, zoals bijvoorbeeld cellen of subcellulaire compartimenten. Recent zijn de zogenaamde metabole compartimenten in de belangstelling gekomen. Een metabool compartiment kan uitsluitend in biochemische termen beschreven worden, omdat vooralsnog een anatomische substructuur niet is gevonden. Metabole compartimenten hebben betrekking op de aanwezigheid van afzonderlijke pools van een bepaald metaboliet; deze pools handhaven min of meer hun eigen integriteit en metabolisme. Metabole compartimenten manifesteren zich indien de specifieke activiteit van het product zeer snel of tijdens de piek (aanzienlijk) hoger is dan de specifieke activiteit van de radioactieve precursor. Zeer waarschijnlijk wordt de precursor in een kleine,



*Een belangrijke ontwikkeling in de neurochemie lijkt de relatie tussen fosforylering van kern- en membraaneiwitten en het aanleren van voorwaardelijk vluchtgedrag van ratten en muizen.*

metabool-actieve, pool omgezet in product, terwijl een grote, weinig actieve precursor-pool bij extractie van het weefsel de specifieke activiteit van de kleine pool verdunt tot een waarde kleiner dan die van het product. Eén van de bekendste voorbeelden is het bestaan van gescheiden glutaminezuur - glutamine compartimenten in het centrale zenuwstelsel. Het bestaan van compartimenten met elk hun eigen metabole patronen verhoogt de functionele mogelijkheden van een organisme en verder onderzoek zal wezenlijk bijdragen tot een beter begrip over het functioneren van het centrale zenuwstelsel. **De biochemie van de synaps.** Het elektrisch orgaan van de sidderaal is door zijn rijkdom aan acetylcholine receptoren een ideaal uitgangsmateriaal voor de zuivering en isolatie van deze receptoren. Met behulp van cobra neurotoxine, een potente curarizerende stof uit slangengif, is een macromolecuul gezuiverd dat zich in alle opzichten gedraagt als een eiwit. Het moleculairgewicht bedraagt circa 50 000. Het eiwit bindt cobra neurotoxine. Muscarine-achtige stoffen en cholineesteraseremmers competeren niet; nicotine-achtige stoffen en antagonist competeren effectief. Hoe de regulatie van de synthese van neurotransmitters plaats vindt is onderwerp van veel onderzoek. Vastgesteld is dat noradrenaline de omzetting van tyrosine in noradrenaline remt door middel van negatieve terugkoppeling op het tyrosinehydroxylase, het "rate-limiting enzyme" van de synthese-keten. Dat wil zeggen door verlaging van de intracellulaire noradrenaline-concentratie wordt het enzym ontrent met een verhoging van de synthese als gevolg. Voor de regulatie van de synthese van serotonine, een andere neurotransmitter in het C.Z.S., zijn er aanwijzingen voor een dergelijk mechanisme. Ook andere mechanismen, zoals de hoeveelheid tryptofaanhydroxylase en de beschikbaarheid van de precursor, het aminozuur tryptofaan, spelen waarschijnlijk een rol.

**Macromoleculen en gedrag.** Zich baserend op gegevens uit de moleculaire biologie (genetische code) is men in de zestiger jaren

De auteurs vertegenwoordigen de biochemische kant van een multidisciplinaire werkgroep "Neurochemie en Gedrag", onder leiding van prof. D. de Wied op het Rudolf Magnus Instituut voor Farmacologie en het Laboratorium voor Fysiologische Chemie te Utrecht. In het kader van deze werkgroep wordt gezocht naar correlaties tussen gedrag bij ratten, neuropeptiden en metabole processen in het centrale zenuwstelsel.



zich gaan afvragen in hoeverre bij de informatie-verwerking en opslag, zoals dat bij processen als leren en geheugen in de hersenen plaatsvindt, principes een rol zouden spelen analoog aan die welke zich voordoen bij informatieoverdracht van kern naar cytoplasma (transcriptie, translatie). Zo werd gevonden dat in bepaalde delen van de hersenen van proefdieren veranderingen in het metabolisme van RNA optraden welke het gevolg waren van het aanleren van nieuwe gedragspatronen. Men vond een verhoogde productie van RNA welke in sommige gevallen gepaard ging met een verandering in basesamenstelling. Als trend dient aangemerkt te worden dat deze veranderingen in RNA niet meer als uiteindelijke neurochemische respons worden beschouwd. Dit nieuwe gevormde RNA heeft namelijk in de hersencellen welke bij het aanleren van het nieuwe gedrag zijn betrokken, gevolgen voor de synthese van eiwitten, zoals experimenteel kon worden vastgelegd. Men veronderstelt thans dat de vorming van nieuwe, functionele verbindingen tussen neuronen of modificaties van reeds bestaande een belangrijke cellulaire respons is waarop de informatieverwerking en opslag in de hersenen zou berusten. In dit verband wordt veel aandacht besteed aan hersenspecifieke eiwitten en aan membraaneiwitten, daar in het laatste geval veranderingen in die eiwitten zouden kunnen leiden tot veranderingen in de permeabiliteit van de membraan. Een belangrijke nieuwe ontwikkeling lijkt het onderzoek van Glassman en Wilson (V.S.) over de relatie tussen fosforylering van kern- en membraaneiwitten en het aanleren van voorwaardelijk vluchtgedrag bij ratten en muizen. In het geval van kerneiwitten kon men zelfs aantonen dat een toename in de fosforylering van serineresiduen optreedt, wanneer het dier door plaatsing in het trainingsapparaat alleen maar herinnerd wordt aan het vroeger in dat apparaat geleerde.

Dit soort waarnemingen benadrukken eens te meer dat de gegevens zeer voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd. Immers in een groot aantal gevallen heeft men kunnen aantonen dat motorische activiteit, stimulatie van gehoor en lichtzintuigen resulteerde in chemische veranderingen in de hersenen. Vandaar dat men zoveel mogelijk controlegroepen van dieren bestudeert om de specificiteit van de relatie aanleren-chemische veranderingen te toetsen. Juist van de zijde der experimenteel psychologen ontmoet men vaak kritiek over de gevolgde gedragsprocedure en de gebruikte controlegroepen. Daar tevens de stress welke het dier ondergaat tijdens de geforceerde conditionering op zich zelf tot chemische veranderingen in het centrale zenuwstelsel leidt is het duidelijk dat nog veel werk dient te worden verricht alvorens men zekerheid zal krijgen over de biologische betekenis van de gevonden veranderingen. Tot nu toe lijkt de verdienste van deze lijn van onderzoek voornamelijk te liggen in de nauwkeurige vaststelling dat stimuli uit het uitwendige milieu kunnen resulteren in chemische veranderingen in de hersenen.

## Grensverlegging in de grensvlak- en colloidchemie

*J. Lyklema*

Wanneer wij trachten de grensvlak- en colloidchemie in kaart te brengen dan is de eerste conclusie dat de belangstelling voor deze nauw verwante vakgebieden nogal ongelijkmatig over de wereld is verdeeld. De colloidchemie, bijvoorbeeld, is in de V.S. relatief zwak ontwikkeld, doch sterk in Rusland, Engeland en Nederland, dat laatste vooral door het pionierswerk van Kruyt. Dat de Amerikanen (enkele actieve centra uitgezonderd) niet zo colloid-minded zijn zie ik ten dele als een gevolg van de aldaar overwegende opvatting dat colloidchemie een enigszins onbestemd vakgebied is waarop geen wereldschokkende vondsten meer te verwachten zijn. De actieve werkgroepen in de V.S. en elders zijn daarentegen duidelijk gemotiveerd door de

talrijke nog ongeëxploreerde toepassingsmogelijkheden op het terrein van de levende en levenloze materie. Dit geschiedt dan in de wetenschap dat colloid- en grensvlakchemie kwantitatieve vakken zijn, die in vele gevallen concrete antwoorden kunnen produceren.

**Ontwikkelingen.** Overzien wij globaal de ontwikkelingen van de laatste decennia, dan overheerst de indruk dat inderdaad niet zo veel revolutionaire doorbraken hebben plaatsgevonden maar dat de gestage arbeid van velen, vaak in combinatie met inventiviteit, toch wel geresulteerd heeft in een aanzienlijke verruiming en verdieping van kennis en inzicht. Het is in dit verband nuttig om op te merken dat de grensvlak- en colloidchemie ofschoon naar hun aard tot het domein der fysische chemie behorend „open” wetenschapsgebieden zijn met vertakkingen naar vele andere disciplines. De voeding vindt plaats vanuit de basiswetenschappen, vooral vanuit de fysica, en de verworvenheden vinden hun toepassingen in bijvoorbeeld de techniek, de landbouw, de meteorologie en de biologie. Het is misschien wel dit transitoverkeer dat de afbakening in veler ogen onbestemd doet zijn; evenzeer vormt het een uitdaging voor anderen. Persoonlijk zie ik dit als een echte karaktertrek. Het is voor mij bijvoorbeeld geen probleem als elektroforese en ultracentrifugering, twee der meest fundamentele colloidchemische technieken, door anderen als „typisch biochemische technieken” worden gekenschetst; zo'n uitspraak bevestigt immers dat de colloidchemie functioneel is gebleken. Een en ander leidt overigens tot de conclusie dat het „open” karakter nauwelijks plaats biedt aan geïsoleerde kleine werkgroepen. Natuurlijk kunnen de specialisten niet gemist worden als een actueel probleem opgelost moet worden, maar het moeten dan wel specialisten zijn die een open oog hebben voor de positie en portée van hun werk en ideeën. Met andere woorden: kleine groepen hebben een nuttige functie mits er een geregelde uitwisseling bestaat; deze uitspraak is overigens een erkende gemeenplaats.

**Interdisciplinaire groei.** Als grote trend voor de komende jaren zie ik een verder gaande interdisciplinaire groei, waarbij het proces van vraag en aanbod een tweerichtingsverkeer wordt (of blijft). Ik bedoel hierbij dat enerzijds toepassingsgebieden de bestudering van bepaalde onderwerpen uit de grensvlak- of colloidchemie stimuleren en dat de bestudering van bepaalde fundamentele fysische onderwerpen op hun beurt vanuit de grensvlak- of colloidchemie wordt aangemoedigd, terwijl anderzijds een dergelijke motivatielijns vanuit de fysica via de grensvlak- en colloidchemie terugloopt tot in de bedoelde toepassingsgebieden. Een voorbeeld van het eerste: de meteorologie heeft mede de ontwikkeling van de kennis van de nucleatie en de aerosolchemie bevorderd; de luchtverontreinigingsproblematiek is hier overigens ook niet vreemd aan. Een tweede voorbeeld: de bestudering van van der Waals krachten tussen gecondenseerde media, een fysisch onderwerp dat de laatste jaren weer de nodige belangstelling heeft getrokken, is in belangrijke mate bevorderd door de behoefte aan grondige kennis hierover bij stabiliteit en adhesie. Omgekeerd leidt de verfijning van het inzicht in zulke van der Waals krachten tot een subtielere beschrijving van de wisselwerking tussen colloïde deeltjes met in het verschiet de kwantitatieve aanpak van selectieve aggregatie, ook in biologische systemen met op de achtergrond fundamentele vragen als de passieve assemblage in prebiotische systemen. Met een beetje fantasie zijn meer van zulke lijnen te ontdekken of te



Prof. Dr. J. Lyklema (42) studeerde fysische chemie met natuurkunde aan de RU Utrecht. Hij promoveerde daar in 1957 bij Prof. Dr. J. T. G. Overbeek, was er daarna wetenschappelijk medewerker en vanaf 1961 lector. Hij was gasthoogleraar aan de University of South California (USA) en aan de University of Bristol (GB). Sinds 1962 is hij hoogleraar in de fysische en colloidchemie aan de LH Wageningen.