

Werken aan scheikunde

*24 memoires van hen die de
Nederlandse Chemie
deze eeuw groot hebben gemaakt*

Uitgegeven door Delftse Universitaire Pers in 1993.
(Copyright 1993 by Delft University Pers).

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

Hoofdstuk

J. Boldingh

Een jongensdroom kwam tot leven
(Oorspronkelijke pagina's: 265-291)

Een jongensdroom kwam tot leven

J. Boldingh



- 3 januari 1915 geboren te Buitenzorg, voorm. N.O.I.*
- 1928 - 1932 HBS Batavia*
- 1932 - 1933 HBS Amersfoort*
- 1933 - 1939 studie Scheikunde Rijksuniversiteit Utrecht, hoofdvak Organische Chemie*
- 1939 - 1942 promotie tot doctor in de Wis- en Natuurkunde bij Prof.dr. F. Kögl, Rijksuniversiteit Utrecht*
- 1942 - 1944 wetenschappelijk medewerker Natuurkundig Laboratorium Philips Eindhoven*
- 1944 - 1952 idem, Unilever Research Rotterdam Zwijndrecht*
- 1952 - 1967 lid Directie Unilever Research, Zwijndrecht/Vlaardingen*
- 1964 lid Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen*
- 1966 lid Hollandse Maatschappij der Wetenschappen*
- 1968 eredoctoraat Landbouwhogeschool Wageningen*
- 1969 officier in de Orde van Oranje Nassau*
- 1967 Chevreul medaille, Parijs*
- 1969 Norman medaille, Munster*
- 1982 American Oil Chemists Society medaille*
- 1967 - 1980 voorzitter van Directie Unilever Research*
- 1966 - 1979 buitengewoon hoogleraar Organische Chemie Rijksuniversiteit Utrecht*
- 1978 - 1982 lid Wetenschappelijk Raad voor het Regeringsbeleid (WRR) Den Haag*

Diverse perioden lid van: Bestuur RVO-TNO; Stichting Toekomstbeeld der Techniek (STT); Verkennings Commissies 'Biochemie' respectievelijk 'Recombinant DNA'

Werkterrein: industrieel wetenschappelijk speurwerk

Hij is alweer voorbij, die mooie zomer van 1989 die zo vroeg begon en gedurende welke ik mij heb kunnen bezinnen op het verzoek van de KNCV om mijn 'persoonlijke wetenschappelijke memoires' te schrijven. Een invitatie om mijn indrukken en ervaringen weer te geven betreffende die andere voor mij zo 'fraaie zomer' gewijd aan de beoefening der natuurwetenschappen, die meer dan een halve eeuw heeft geduurd en nu inmiddels de herfst is ingegaan nadat ik in 1980 de leiding van het Unilever Research Laboratorium te Vlaardingingen aan mijn opvolger heb overgedragen.

De aanloop

Het begon voor mij in 1926 - ik was toen elf jaar oud. In dat jaar werd te Batavia door B.C.P. Jansen en W.F. Donath in het voormalige door C. Eijkman (1886-1898) geleide Laboratorium voor Pathologische Anatomie en Bacteriologie voor het eerst in de geschiedenis een vitamine in zuivere toestand geïsoleerd uit het zilvervlies van ongepolijste rijst: de zogenaamde 'anti-beri-beri-factor' (Aneurine). De publikatie in de Proceedings van de Koninklijke Akademie van Wetenschappen (KNAW) **29** (1926) 1390 trok internationaal grote aandacht en was de climax in een reeks van observaties van Eijkman (1890), Vorderman (1896) en Grijns (1901), waarin verband gelegd werd tussen bij kippen en rijstvogels geconstateerde polyneuritis gallinarium en het beri-beriziektebeeld bij gevangenen die als hoofdbestanddeel van de voeding gepolijste rijst kregen. In 1929 werd aan Eijkman [1] voor zijn ontdekking van wat thans Vitamine B₁ respectievelijk Thiamine heet de Nobelprijs verleend; het instituut te Batavia droeg sedertdien zijn naam.

Ik herinner mij nog als de dag van gisteren hoe het succes van Jansen en Donath in de wetenschappelijk georiënteerde kringen te Buitenzorg - 60 km ten zuiden van Batavia gelegen - het gesprek van de dag was. Mijn beide ouders waren leerling van Prof. F.A.F.C. Went, botanicus aan de Rijksuniversiteit te Utrecht en vooral mijn vader was het prototype van de onvermoeibaar speurende bioloog uit die dagen die geheel opging in het ontdekken, beschrijven en systematisch indelen van planten en insecten. Hij was sedert 1913 aan het herbarium van de vermaarde ' 's Lands Plantentuin' verbonden.

Van hem heb ik spelenderwijs geleerd hoe spannend het opsporen van het 'nieuwe' kan zijn, hoe waarneming tot verwondering kan leiden, tot het stellen van vragen en tot onderzoek. Zaken als bijvoorbeeld symbiose, mimicry, erfelijkheid, stuifmeel, kruisbestuiving, microscoop en lichtbreking en de namen Mendel, Darwin, Van

Leeuwenhoek en Hugo de Vries - met de spontane mutatie bij de teunisbloem - waaiden mij aan nog vóór het bereiken van de middelbare schoolleeftijd. De excursies met hem door de overweldigend gevarieerde tropische natuur, nog vrijwel ongerept en met de Plantentuin 'at the doorstep', hebben bij mij - zonder dat ik mij dat bewust was - de kiem gelegd voor mijn wetenschappelijke nieuwsgierigheid. Dit was bepalend voor mijn latere keuze van scheikunde als studierichting met vervolgens organische chemie als hoofdvak (Utrecht 1933-1939). Scheikunde trok mij meer dan de ook toen nog sterk beschrijvende biologie.

Studiejaren

In de jaren twintig was er een hausse opgetreden in het opsporen en chemisch identificeren van natuurlijke stoffen met een bijzondere fysiologische werking. Iemand met een 'goede neus' kon daartoe putten uit waarnemingen uit de biologie, microbiologie, fysiologische chemie en farmacologie. De literatuur uit de periode 1920-1950 illustreert deze tendens duidelijk: vitamines, carotenoiden, hormonen, terpenen, co-enzymen, geurstoffen.

Het opsporen, concentreren en zuiveren van verbindingen, die reeds bij zeer lage concentratie een fysiologische werking uitoefenen, betekende noeste arbeid uitgaande van veelal grote hoeveelheden uitgangsmateriaal hand in hand met het ontwikkelen van een gevoelige biologische testmethode. Zo herinner ik mij dat voor het onderzoek aan Muscarine [2] tijdens een excursie naar de Soestduinse bossen meer dan 100 kg vliegenschimmel werd verzameld. Dat mocht toen nog.

Was men eenmaal in de fase van de structuurbepaling gekomen dan stonden er slechts weinig methodes ter beschikking. De belangrijkste waren de bepaling van het moleculairgewicht (kookpuntverhoging of smeltpuntverlaging) en de bepaling van de elementaire samenstelling (empirische formule; C,H,O,N,S,P,...) van de verbinding respectievelijk derivaten of afbraakproducten, waarmee de legpuzzel moest worden gemaakt. De grootste stap voorwaarts was in de jaren dertig de verfijning van de elementairanalyse tot 2-4 mg schaal. Scheiding van mengsels door middel van de reeds in 1903 door M. Tswett (Warschau) beschreven kolomchromatografie is eerst omstreeks 1934 weer actueel geworden met aluminiumoxyde als adsorbens. Een stroom van structuurophelderingen van carotenoiden volgde voornamelijk uit de laboratoria van P. Karrer (Zürich), R. Kuhn (Zürich/Heidelberg), L. Zechmeister (Budapest/Pasadena), I.M. Heilbron (Londen) en E. Lederer (Institute Pasteur, Sorbonne, Parijs), waarbij onder andere de verwantschap van β -caroteen en vitamine A aan het licht kwam.

Aan de RUU heeft L. Ruzicka (leerling van Staudinger te Karlsruhe en gepromoveerd op insecticiden uit pyrethrum) als opvolger van P. van Romburg de 'klassieke' organische chemie in de nieuwe richting omgebogen. Hij had voordien aan de ETH (Zürich) naam

gemaakt met zijn onderzoek aan azulenen en macro-cyclische geurstoffen van het muskustype. Hij is slechts korte tijd in Utrecht gebleven en in 1929 weer naar Zürich teruggekeerd, waar hij roem heeft vergaard met zijn onderzoek aan Sesquiterpenen en geslachtshormonen [3].

De lijn werd in Utrecht door zijn opvolger F. Kögl (leerling van H. Wieland [4] en H. Fischer [5] te München; gepromoveerd op paddestoelkleurstoffen) consequent doorgetrokken. Zijn colleges - toen nog in de Duitse taal (1933) - in het stokoude, brandgevaarlijke laboratorium aan de Catharijnesingel heb ik als inspirerend ervaren. Hij straalde autoriteit uit, was op aimabele wijze streng en veeleisend en er werd tijdens de practica keihard gewerkt. Het stond bij mij vast dat ik na het kandidaatsexamen bij Kögl zou afstuderen, hetgeen werkelijkheid werd in het inmiddels verrezen nieuwe, goed ingerichte laboratorium aan de Croesestraat (1936). Zijn beide hoofdmedewerkers - B. Tönnis en Mej. H. Erxleben waren met Kögl uit Duitsland meegekomen; in het doctoraal - practicum werd ernaar gestreefd de onderwerpen zodanig te kiezen dat deze zoveel mogelijke relevantie bezaten tot het onderzoek van de promovendi.

Kögl had reeds in 1931 de aandacht getrokken met een publikatie [6] over de opsporing van 'auxine-a' respectievelijk 'auxine-b' uit menselijke urine, respectievelijk moutextract, verbindingen met een phyto-hormoonwerking; A.J. Haagen-Smit [7] was hierin Kögl's promovendus van het eerste uur. Onmiddellijk bij zijn aantreden in Utrecht was Kögl dit onderzoek begonnen, geïnspireerd door het werk van de botanicus F.W. Went (diss. 1927, RUU) met betrekking tot het in planten voorkomen van een factor met celstreckende werking, waarvoor hij de gevoelige zogenaamde 'Avena-test' met behulp van tarwekiemen had ontwikkeld. De eerste aanwijzingen voor het bestaan van deze groeifactor stamden van A. Paál (1914) en H. Söding (1923).

Vreemd was dat in de latere jaren de isolering van de auxines niet kon worden gereproduceerd en het navolgende structuuronderzoek blijkbaar steeds aan het eerste 'authentieke' materiaal is uitgevoerd. Het eigenlijke succes kwam in 1934 met de ontdekking van indol-3-azijnzuur dat sterk actief bleek te zijn [8]. Hieruit zijn later vooral door toedoen van H. Veldstra [9] in het laboratorium van de Amsterdamse Kinine Fabriek vele praktische toepassingen voortgevloeid door synthese van afgeleide verbindingen met een polyvalentie van werkingen op planten, zoals groeiremming, beworteling van stekken, remming van spruitvorming bij aardappels, onkruidverdelging en bloesenvorming.

In 1936 beleefde Kögl zijn tweede primeur met de isolatie van 'Biotine' uit eigeel, waarin M.A. Boas (1927) het voorkomen van een tegengif tegen de giftige werking van rauw kippeëiwit had gemeld in proeven met ratten. In 1931 had P. György deze factor ook in lever waargenomen ('Vitamine H'). Kögl en Tönnis publiceerden de elementair-formule van de in kristallijne toestand verkregen methylester van Biotine.

Evenwel, nog juist voor de Duitse inval in Nederland, slaagden György et al. (U.S.A.) erin

‘Vitamine H’ uit lever, eveneens in de vorm van de methylester, te bereiden met identieke bruto samenstelling. De chemische structuur werd door hen in 1942 opgehelderd die vervolgens in 1943 door synthese in het laboratorium van Merck (U.S.A.) werd bevestigd. De Utrechtse groep kwam tot een afwijkende isomere structuur in een publikatie waarin Erxleben als mede-auteur staat vermeld. De zaak ging als een nachtkaaars uit toen door een vergelijking van preparaten in 1948 (U.S.A.) het gelijk van de Amerikaanse onderzoekers werd opgeleverd.

Een even teleurstellende gang van zaken speelde zich af toen door Kögl en Erxleben werd gepubliceerd over de aanwezigheid van het onnatuurlijke d-glytaminezuur in maligne tumoren, een resultaat dat de aandacht trok doch door niemand kon worden gereproduceerd. Ik herinner mij nog wel dat Erxleben door H. Fischer werd uitgenodigd haar proeven bij hem te herhalen. Met de uitkomst werd geheimzinnig gedaan, hetgeen verwondering in Utrecht wekte.

Zonder er ook maar het minst op bedacht te zijn geweest, zijn zowel een aantal promovendi als hun promotor in verschillende mate het slachtoffer geworden van een geraffineerde wetenschapsfraude van de zijde van Erxleben die zonder weerga is in de geschiedenis van de wetenschapsbeoefening; een spel dat zij circa tien jaar heeft weten vol te houden.

Het onbetwistbare bewijs voor deze harde uitspraak werd eerst verkregen na het overlijden van Kögl (1959), toen J.A. Vliegthart en J.F.G. Vliegthart [10] in 1966 met grote zorgvuldigheid uit de door Erxleben [11] nagelaten preparatenverzameling aan de hand van laboratoriumprotocollen authentieke monsters hebben opgespoord van ‘auxine-a’, een ‘auxine-b-ester’, ‘auxine-a-lacton’ en enkele ‘afbraakproducten’ en deze onder andere massaspectrografisch hebben onderzocht. Deze bleken zonder uitzondering vervalsingen te zijn: ‘auxine-a’ bleek cholzuur, ‘auxine-a-lacton’ hydrochinon en ‘auxine-glutaarzuur’ te zijn phtaalzuur!

Veel eerder was het doek al gevallen bij H. Fischer gedurende de oorlogsjaren, waar men eenzelfde oordeel over Erxleben velde dat echter eerst in 1983 tijdens het 34ste Colloquium van het ‘Gesellschaft für Biologische Chemie’ te Mosbach/Baden in de openbaarheid kwam. Hierin werd in niet mis te verstane bewoordingen gerefereerd aan de mening van O. Warburg en H. Fischer in de bewuste jaren met betrekking tot het Utrechtse tumoronderzoek. De laatste voelde zich; ‘fooled by Kögl’s assistant’ met de toevoeging dat hij toevallig wist dat zij van een bevriende relatie in Elberfeld kort tevoren nog een monster d-glutaminezuur toegezonden had gekregen.

Dit drama heeft Kögl’s reputatie ernstig afbreuk gedaan; hij is er voor zijn verdere leven door geknakt en heeft de kracht gemist om na de oorlog orde op zaken te stellen. Persoonlijk acht ik hem - ondanks alle schijn tegen - volkomen integer en denk ik met genoegen terug aan de periode, waarin ik bij hem heb gewerkt tot juni 1942. Zonder het te

beseffen ben ik tijdens het promotie-onderzoek tussen de klippen door gezeild, daar het onderwerp geheel op synthetisch terrein lag (bereiding van model-verbindingen voor het chromophore systeem van 'lumi-auxon') dat weliswaar - zoals we nu weten - als referentie-verbinding een fictieve organische stof had, doch synthetisch een hele kluit was om te volbrengen; nog juist op tijd voordat de Duitse bezetter het werken aan de universiteiten onmogelijk maakte.

Philips

Inmiddels was mij - door toedoen van Dr. E.J.W. Verwey - een plaats in het Natuurkundig Laboratorium van Philips te Eindhoven aangeboden en deed ik mijn intrede in één der indrukwekkendste industriële laboratoria. Mijn voorkeur voor plaatsing bij 'Philips-van Houten' in het Gooi (fotochemische omzetting van steroïden voor de bereiding van Vitamine D [12] kon toen niet gerealiseerd worden; ik werd zolang gestald bij Ir. H.J. Meerkamp van Embden voor het ontwikkelen van magneten, een sprong in het diepe voor een ongeëfende zwemmer, waarbij een nieuwe wereld voor mij openging.

In het door de geniale Holst geïnspireerde 'Nat-Lab' was multidisciplinair onderzoek alom aanwezig met een grote vrijheid voor fundamenteel onderzoek als voedingsbodem voor industriële toepassing van kennis. Ik heb deze stimulerende onderzoekssfeer zeer leren waarderen; een ervaring die ik heb meegedragen toen ik na amper twee jaar in 1944 naar Unilever in Rotterdam overging, terug naar de chemie.

Unilever

Daar had een sterk gemotiveerde groep, met als initiatoren Dr.ir. J.P.K. van der Steur en enkele Nederlandse leden van de Raad van Bestuur van Unilever - onder andere Mr. A.E.J. Simon Thomas en Mr. M.G. de Baat - in 1942 de springplank opgezet naar een na de oorlog te stichten Research Laboratory voor het Unilever Concern op het terrein van vethoudende voedingsmiddelen; het zou de tegenhanger worden van het in 1939 te Port Sunlight (UK) opgerichte Research Laboratory voor onderzoek aan wasmiddelen.

Unilever begon industrieel-wetenschappelijk speurwerk in Nederland laat in vergelijking met Philips, Shell en de Algemene Kunstzijde Unie. Terugblikkend kan geconstateerd worden dat Unilever juist op tijd kwam; tot aan circa 1950 stond lipide-onderzoek nog in het teken van de 'Schmier-chemie' wegens de analytische ontoegankelijkheid van de homologe hydrophobe bouwstenen van vetten en oliën die in welhaast oneindige variatie in natuurlijke vetbronnen voorkomen.

Ondanks dat Burr & Burr (1929) hadden aangetoond, dat ratten op een totaal vetvrij dieet fatale afwijkingen vertonen die door een betrekkelijk geringe dosis linolzuur kunnen

worden voorkomen [13], was men toch vrij algemeen van mening dat vetten slechts als energierijke voedingscomponent fungeerden. Betreding van dit nog braakliggende terrein oefende een aantrekkingskracht uit waartegen de ‘Ticonal’ magneten van Philips het moesten afleggen. Werd het van een ‘sprong in het diepe’ in Eindhoven nu een ‘stap in het duister’ in Rotterdam?

Uit het vervolg van deze memoires zal blijken dat dit prille begin uit de oorlogsjaren tot de groei en de bloei van één der grootste industriële research laboratoria in Nederland heeft gevoerd. Als gevolg van een reeks spannende speurtochten heeft de aanvankelijk langs empirische weg ontwikkelde vetverwerkende industrie in Unilever geleidelijk aan het karakter van een ‘science based’ industrie gekregen. Een vergelijkbare gang van zaken heeft zich ook elders in het Concern voltrokken met betrekking tot andere produktcategorieën (wasmiddelen, toiletartikelen, diepvriesprodukten, conserven, vlees, veevoeder, icecream en dranken). Thans omvat research in Unilever buiten Nederland twee eenheden in het Verenigd Koninkrijk (Port Sunlight en Colworth House/Bedford), één in Bombay en twee ontwikkelingslaboratoria in de USA (Lever Brothers en Lipton) met een totale personeelsbezetting van circa 4200, waarvan in Nederland circa 1050. In het vervolg van deze memoires beperk ik mij tot een aantal hoofdlijnen van onderzoek in Nederland in wat thans heet Unilever Research Laboratorium Vlaardingen (URL-VI).

Het was een klein gezelschap waarmee Dr.ir. J.P.K. van der Steur [14] in het bedrijfslaboratorium van Van den Bergh & Jurgens Margarine Fabrieken te Rotterdam van start ging. Ik maakte daar kennis met H.J. Thomasson [15], H.G. Derkxs [16] en mw. P. Haverkamp Begemann [17] en annex in het bacteriologisch bedrijfslaboratorium de microbiologen H.C. Jacobsen en A. Kneteman [18]. Zo nu en dan kwam de in het ‘verzet’ ondergedoken Prof. Baas Bekking (bioloog, RU Leiden) bij ons op bezoek om ons in de hongervinter van het donkere laatste oorlogsjaar met zijn duizend en één ideeën moed in te spreken.

Thomasson had zijn nederzetting op het terrein van de Oliefabrieken in Zwijndrecht voor dierproeven (wistar rat) ingericht met als eerste doelstelling inzicht te verkrijgen in de fysiologische betekenis van diverse vetzuren met als criterium het groeigedrag. Voederproeven vereisen grote hoeveelheden materiaal; met gefractioneerde distillatie, kristallisatie en precipitatie moesten wij het doen, bewerking die T.P. Hilditch (Liverpool University 1926-1951) zijn leven lang had toegepast, in combinatie met een aantal kengetalbepalingen, voor de samenstelling van zijn standaardwerk ‘The Chemical Constitution of Natural Fats and Oils’ (1940). Te zijner nagedachtenis worden in Liverpool de ‘Hilditch memorial lectures’ gehouden.

Met betrekking tot analyse hadden wij de wind mee, aangezien zich in de periode 1945-1950 een reeks van nieuwe analytische technieken aandeede. De vinding van A.J.P. Martin & R.L.M. Synge (1941) van de ‘liquid-liquid-partition chromatography’ en vooral de daaruit afgeleide ‘paper chromatography’ (1944) betekende een renaissance van de chromatografie, waardoor scheiding van polaire organische verbindingen (suikers,

peptiden, aminozuren en dergelijke) bijzonder eenvoudig, snel en efficiënt op microschaal tot stand gebracht kon worden. Voor minder polaire verbindingen (vetzuren, glyceriden) was dit echter niet geschikt en ik herinner mij hoe wij naar een drager hebben gezocht waarmee - in plaats van de polaire vloeistoffase - de hydrophobe fase (hexaan) in een kolom kon worden vastgelegd. Wij kozen poedervormig zwak ge vulcaniseerde rubber (1950) voor deze 'reversed phase' variant van de vloeistof/vloeistof-chromatografie. Homologe vetzuren waren hiermede scherp te scheiden zowel naar ketenlengte als naar de mate van onverzadigdheid. Wij kregen toen weldra contact met Martin die vervolgens samen met Howard de rubber door met siliconolie geïmpregneerde silica verving. In 1952, kort voordat aan Martin en Synge de Nobelprijs werd verleend, verraste Martin - nu in samenwerking met A.T. James - de wetenschappelijke wereld met de 'gas-liquid-chromatography' (GLC) gekoppeld aan elektronische registratie van met de gasstroom uittredende componenten (gas-density-balance cell). Wij waren de eerste die deze methode in Nederland toepasten dank zij de toezending van een perspex-model van de detectiecel op ware grootte door Martin, waardoor de instrumentmakerij de cel kon kopiëren.

Op de snelle opkomst van industrieel vervaardigde GLC-apparatuur alsmede van UV- en IR-spectrofotometers en de massaspectrograaf, later gevolgd door een aantal andere fysische meetsystemen als bijvoorbeeld ESR- en NMR-spectrometers, wil ik niet verder ingaan. Ik volsta met op te merken dat het terrein van de lipiden, vooral door de combinatie van GLC met de massaspectrograaf, geheel werd ontsloten. Hierin heeft G. Dijkstra [19] bij ons een belangrijke rol vervuld.

Aroma

Ter illustratie moge dienen het in 1950 door ons gestarte onderzoek aan boteraroma. Uit langs diverse wegen uit boterwvet verkregen aromaconcentraten (rubberchromatografie, ionenuitwisselaars) leidde het spoor naar een nieuwe klasse van aromastoffen die nauwe verwantschap met vetzuren vertoonden: aliphatische verzadigde δ -lactonen. Zij bleken in de orde van 1-10 delen/miljoen in botervet voor te komen en verleenden een spectaculaire verbetering aan de toen in zwang zijnde aromacomposities voor margarine: diacetyl in combinatie met een aantal laag moleculaire vetzuren. Vooral bij verhitting - bakken en braden - was het effect frappant. De δ -lactonen bestonden uit een even reeks van homologen van 6-14 koolstofatomen en bleken optische actief rechtsdraaiend te zijn, hetgeen op biochemische vorming wijst. Zij komen in botervet deels in gebonden toestand als δ -hydroxyzuur in glyceriden ingebouwd voor die thermo-labiel zijn en bij verhitting op 90-110° vlot het vrije lacton afsplitsen, hetgeen een extra aroma-impuls geeft.

Microbiële incubatie van synthetische δ -ketozen levert al naar gelang van het gebruikte micro-organisme δ - dan wel 1- δ -lacton op. In verse koemelk is vrijwel alle δ -hydroxyzuur in glyceriden gebonden, bij steriliseren komen δ -lactonen vrij die de melk een afwijkende

smaak geven.

Interessant is dat kokosvet ook een aantal van deze optisch actieve lactonen bevat, zij het in geheel andere verhoudingen. Het vet wordt in de kokosnoot tijdens de rijpingsfase in korte tijd gevormd (intensieve lipidevorming) onder steriele omstandigheden. Vergelijkt men dit met de intensieve lipidesynthese bij de koe tijdens de lactatie dan is hier wellicht sprake van een parallel verschijnsel. In de rumen van de koe zijn door ons namelijk geen δ -hydroxyzuren of lactonen aangetroffen.

Het duurde tot kort vóór de verhuizing naar het nieuw gebouwde laboratorium te Vlaarding (1954/1955) dat de praktische toepassing van δ -lactonen in margarine zijn beslag kreeg, nadat eerst zorgvuldig was nagegaan of de synthetisch bereide lactonen aan de biologische veiligheidseisen voldeden.

De synthese was reeds in 1951 door Ir. J.G. Blitz [20] op semi-technische schaal ontwikkeld als voorbereiding op de vervolgens te bouwen produktie-eenheid die in een Unilever vestiging elders in het land gereedkwam (1953). Er was in die dagen nog vrijwel geen sprake van een centraal gecoördineerde marketingorganisatie van de Europese margarine-produktiebedrijven. Ik herinner mij een moeizame periode van ongelof, scepsis en vrees voor vernieuwing toen research met de δ -lactonen op de proppen kwam. Toen echter het eerste schaap over de dam ging (te Merksem, België), is de toepassing razend snel verlopen in Nederland en Duitsland en spoedig ook in andere landen, ook overzee (USA). Gebaseerd op een sterke octrooipositie met een wijde internationale spreiding heeft deze ontwikkeling tot in de jaren zeventig aan Unilever een stevige voorsprong verschaft.

Het aroma-onderzoek is nog geruime tijd voortgezet, waarin enkele tientallen additieve aromacomponenten werden opgespoord die voor een deel uit het voeder van de koe stamden.

Geleidelijk aan waren de analytische detectiegrenzen zodanig verlaagd dat wij in aromadetectie de grenzen van de organoleptische perceptie naderden. Toen werden geurcomponenten herkend die - afkomstig uit de grondstoffen voor margarinebereiding - een storend effect uitoefenden: zogenaamde 'off-flavours'. In één geval bleek deze nog waarneembaar in de concentratie van 10 mg per 1000 kg vet. Na structuuropheldering kon de bron van deze verbinding worden opgespoord, waarop deze vervolgens door een aangepaste technologie in de vetverwerkingsfase kon worden teruggedrongen tot onder de perceptiegrens. Zonder geluk vaart niemand wel.

Het research laboratorium was in 1947 naar Zwijndrecht verhuisd waar het tot 1954 in omvang toenam tot een personeelsbezetting van circa 130. In 1949 werd. Dr. H.A. Boekenoogen [21], afkomstig van Duyvis in de Zaanstreek, in de directie opgenomen. Toen J.P.K. van der Steur zich in 1952 op Rotterdam terugtrok voor coördinatie van

research in Nederland en Engeland werd ik naast Boekenoogen in de directie opgenomen, waarop 2 jaar later de verhuizing naar Vlaardingen plaatsvond. Tot aan Boekenoogen's pensionering (1967) heb ik in buitengewoon goede verstandhouding met hem mogen samenwerken, waarbij voor mij de nadruk op wetenschappelijk beleid kwam te liggen. In 1974 werd de directie met Dr.ir. L.H. Ruiter [22] uitgebreid en na het vertrek van Boekenoogen nam Ir. R. Keuning [23] zijn plaats in.

Omstreeks 1958 heb ik mij geheel uit het praktische onderzoek teruggetrokken en de leiding van de aromagroep aan J.C.M. Schogt [24] overgedragen. Onder zijn leiding van het in 1966 gestichte zusterlaboratorium te Duiven (diepvries, conserven, vlees) werden onder andere interessante resultaten behaald met betrekking tot bouillon-aroma en de Maillard-reactie.

Erucazuur

De andere lijn van onderzoek, de vergelijking van diverse vetten en oliën door middel van bepaling van het groeigedrag en levensduur bij de wistar-rat onder strikt aangehouden standaardcondities, leverde aanvankelijk weinig opwindens op totdat raapolie aan de beurt kwam. Inlandse raapolie uit de jaren vijftig bevatte circa 50% erucazuur (13 cis-docoseenzuur) en gaf een significante verlaging van de groeisnelheid te zien. Door inbouwen van gezuiverd erucazuur in arachide-olie kon dit effect ondubbelzinnig aan erucazuur worden toegeschreven. Histologisch werd vastgesteld dat dit zuur in hoge dosering bij de rat bindweefsel-vorming in de hartspier teweegbrengt. Indien dit zich ook bij de mens zou voordoen, zou dit een verhoogd risico bij atherosclerose kunnen opleveren.

Deze waarneming viel toevallig samen met publikaties uit Canada over selectieproeven aan brassica-rassen die een nieuwe koolzaadvariëteit hadden opgeleverd, waarvan de olie vrijwel geheel vrij van erucazuur was ($< 0,2\%$); er was oliezuur voor in de plaats gekomen. Van een curiosum kwam deze koolzaadvariëteit bij ons in het middelpunt van de belangstelling te staan. Koolzaad is het enige gewas dat zich in gematigde streken voor de winning van goedkope consumptie-olie leent en wordt in West-Europa en Canada in groot hoeveelheden geteeld. Onze onderzoeksresultaten waren voor de Raad van Bestuur van Unilever aanleiding om de Nederlandse overheid (Volksgezondheid en Landbouw en Visserij [25] erover in te lichten en te wijzen op het belang van de nieuwe koolzaadvariëteit; hetzelfde geschiedde in Engeland, Duitsland, Frankrijk, Scandinavië en Canada.

Het is droevig maar waar, dat deze bepaald niet zelfzuchtige wijze van handelen van Unilever - die een drastische beperking van raapolie in alle produkten had doorgevoerd - in politiek Den Haag geen effect heeft gehad. De agrarische belangengroepen hebben er blijkbaar geen brood in gezien. West-Duitsland heeft echter wel snel gereageerd met de

invoering van de 'Zero'-raapzaadvariëteit die onlangs werd opgevolgd door de 'Zero-Zero'-variant en de 'Triple-Zero'-variant, waaruit ook bittere glucosiden en looistoffen, die na extractie van de olie in het (voeder)meel achterblijven, door selectie waren geëlimineerd.

Eerst later (1970) werd in Vlaardingen aangetoond dat de energievoorziening van de hartspier, die voornamelijk door vetzuren wordt geleverd, bij een hoog aanbod van erucazuur van streek raakt door verstoring van de ATP-huishouding [26].

Essentiële vetzuren

Interessanter was echter de tweede hoofdlijn van onderzoek in Thomasson's groep: de bestudering van de Essentiële Vetzuur (EFA) werking, twintig jaar na de ontdekking door Burr & Burr van linolzuur als essentiële voedingsfactor. Thomasson et al. ontwikkelden een snelle en betrouwbare biologische testmethode voor de 'EFA'-activiteit, waarmee een aantal onverzadigde vetzuren op hun EFA-werking getoetst werden. Reeds in 1938 was door I. Smedley Mc Lean en L.C.A. Nunn bericht over een mogelijke omzetting (in de rat) van linolzuur in arachidonzuur; 9-cis, 12-cis-octadecadiëenzuur zou aldus in 5, 8, 11, 14-allcis-eicosatetraëenzuur overgaan, hetgeen eerst in 1953 door J.F. Mead (USA) werd bewezen en in 1956 nog eens werd bevestigd door G. Steinberg (USA). In welke volgorde de deelstappen in deze transformatie verlopen was echter onbekend. Deze vraag werd door Thomasson et al. opgelost, waarbij hij gebruik maakte van een door hem ontwikkelde snelle en betrouwbare biologische EFA-testmethode die was gebaseerd op het verschijnsel dat EFA-deficiënte ratten een tot 5x verhoogde waterverdamping door de huid vertonen. Proefdieren op een linolzuurvrije voeding vertonen binnen 3 weken reeds deficiëntieverschijnselen, indien zij in hun drinkwatervoorziening sterk worden beperkt; hun endogene EFA-reserve wordt dan blijkbaar snel uitgeput. Van een grote reeks poly-onverzadigde vetzuren bleken er slechts 2 te voldoen aan de voorwaarde dat hun EFA-activiteit tussen die van linolzuur (100) en arachidonzuur (120) moest uitkomen: uit de zaden van de teunisbloem verkregen g-linoleënzuur (6,9,12-allcis-octadecatriëenzuur) en het hieruit gesynthetiseerde met twee koolstofatomen verlengde bishomo-g-linoleënzuur (8,11,14-allcis-eicosatriëenzuur). De omzettingsvolgorde lag hiermede vast: alternerend dehydrogenatie → ketenverlening → dehydrogenatie. Een andere volgorde is uitgesloten zoals bleek toen synthetisch tot 20 koolstofatomen verlengd linolzuur werd getest op EFA-activiteit; het leverde de waarde 40 op; het vetzuur wordt blijkbaar eerst weer tot 18 koolstofatomen afgebroken voordat het (als linolzuur) weer in het schema past, waarbij het inmiddels voor circa de helft verloren is gegaan. Voorts bleek dat voor EFA-activiteit de eerste dubbele band gerekend vanaf het einde der vetzuurketen uitsluitend op de ω -6-positie moet liggen. Poly-onverzadigde vetzuren uit marine oliën die de eerste terminale dubbele band op de ω -3-positie bezitten zijn onder uitzondering inactief. Dit staat bekend als de ' ω -6-regel van Thomasson'.

Prostaglandine

De diepere betekenis van deze wetmatigheid kwam eerst aan het licht, toen in maart 1964 D.A. van Dorp [27] (URL-V1) en - slechts enkele dagen later - S. Bergström (Karolinska Instituut, Stockholm) geheel onafhankelijk van elkaar een ware doorbraak tot stand brachten door aan te tonen dat arachidonzuur de biochemische voorloper van 'Prostaglandines' is (PGE₂ respectievelijk PGF_{2α}).

Vrijwel gelijktijdig met de ontdekking van de essentiële werking van linolzuur (1929) hadden R. Kurzrock en C. Lieb (1930) in menselijke zaadvloeistof een gladde spier contraherende factor ontdekt, die door het onderzoek van M.W. Goldblatt (1933) en U.S. von Euler (1934) de naam Prostaglandine kreeg. Het heeft echter circa een kwart eeuw geduurd voordat de structuur van een viertal nauw aan elkaar verwante prostaglandines door Bergström werd opgehelderd (1960/1963) nadat hij in 1947 de jacht op deze factor had geopend. Dit demonstreert dat het doordringen in deze materie eerst goed mogelijk werd met behulp van analytische methodes, die pas na de tweede wereldoorlog tot ontwikkeling zijn gekomen. Prostaglandines komen in bijzonder lage concentraties in mens en dier voor en het was een meesterwerk deze te isoleren en de structuur ervan op te helderen.

Het was in 1959 dat Van Dorp zijn functie in het Research Laboratorium van Organon (Oss) voor de groepsleidersfunctie Organische Chemie/Biochemie in URL-V1 verruilde. Ik herinner mij nog goed hoe onze eerste werkbepreking uitmondde in de wenselijkheid om zo snel mogelijk een flexibele synthese van vetzuren te ontwikkelen, waarmee een grote variatie in ketenlengte, positionering en aantal van cis- en/of trans-dubbele bindingen en tevens de inbouw van isotopen (D, T, ¹³C, ¹⁴C) kon worden gerealiseerd. Een en ander met als richtdoel arachidonzuur, een doel dat allengs werd bereikt. In 1963, ik meen in september, zond Van Dorp mij een memo, waarin hij vastlegde dat naar zijn mening arachidonzuur de precursor van Prostaglandine-E₂ zou zijn en hij ontvouwde zijn plan om dit na te gaan door incubatie van gemerkt arachidonzuur met homogenaat bereid uit schape-zaadblaas. Vanaf dat moment is een grote bedrijvigheid ontstaan om voldoende orgaanmateriaal in handen te krijgen en tegelijkertijd ook de nodige routine voor de bepaling van prostaglandines op micro-schaal. Het zal in februari/maart 1964 geweest zijn toen - juist op het moment dat de incubatieproef van start zou gaan - Van Dorp door S. Bergström telefonisch werd benaderd met het verzoek of hij aan hem gemerkt arachidonzuur kon afstaan. Toen op de wedervraag of dit moest dienen voor een biochemische conversie in prostaglandine-E₂ een bevestigend antwoord kwam, bereikte de kwestie het kookpunt. Het toeval wilde dat ik enkele dagen later Bergström op een symposium in Londen zou ontmoeten en in overleg met Van Dorp werd besloten hem naar Vlaardingen uit te nodigen. Bergström arriveerde op het moment dat de proef in Vlaardingen positief was uitgekomen. Hij heeft zich daar zelf van kunnen vergewissen en is met arachidonzuur naar Stockholm afgereisd, waar na enkele dagen de uitkomst werd

bevestigd. In de geest van een 'gentlemen agreement' is deze doorbraak in hetzelfde nummer van *Biochim. Biophys. Acta* **90** (1964) gepubliceerd; D.A. van Dorp et al. bladzijde 204 en S. Bergström et al. bladzijde 207. Een aanvullende publikatie door D.A. van Dorp, R.K. Beerthuis, D.H. Nugteren en H. Vonkeman, waarin de biochemische conversie van het andere zeer EFA-actieve bis-homo-g-linoleenzuur in PGE₁, werd beschreven, volgde spoedig daarop in *Nature* **203**, 839 (1964).

Het was voor het eerst dat in dierlijke systemen een lipoxygenase werd aangetroffen; PG-synthase die een dubbele-dioxygenatie bewerkstelligt. De omzetting verloopt met een zeer hoog rendement, waarbij zowel prostaglandines uit de E- als de F α -serie worden gevormd. Door toevoegen van glutathion wordt de vorming van het E-type bevorderd en van het F α -type gedrukt. PGE₁ en PGE₂ kunnen aldus met een rendement van 70-80% worden bereid, hetgeen op semi-technische schaal bij ons werd uitgevoerd en circa 1 gram PGE per charge opleverde, een ongekende hoeveelheid als men bedenkt dat diverse fysiologische effecten in vivo reeds bij concentraties van 0,01-0,1 μ g/ml optreden.

De PG-synthase komt zeer wijd verbreid in organen en weefsels voor. Met de prostaglandines heeft men met een bijzondere reeks van verbindingen te maken, die gezien moet worden als een op cellulair niveau in situ gevormde, functie-regulerende stofklasse, die in vrije circulatie zeer snel wordt afgebroken. De substraten in de vorm van de beide essentiële vetzuren met de hoogste activiteit liggen in gebonden toestand in de cel-biomembranen verankerd, waaruit zij door het enzym fosfolipase-2 kunnen worden vrijgemaakt als substraat voor de PG-synthase, die specifiek slechts met de 20 C-atomen tellende vrije vetzuren opereert. Er bestaat nog weinig inzicht in dit subtiële reguleringsmechanisme, waarvan thans meer dan 20 PG-varianten bekend zijn. In de loop der jaren is gebleken dat de prostaglandines een ingewikkelde verzameling van elkaar tegenwerkende respectievelijk versterkende fysiologische werkingen vertonen. Zo vond J. Kloeze uit de groep van Thomasson dat PGE₁ bij de concentratie van 0,1 μ g/ml bloedserum van de mens een sterke remmende werking heeft op door ADP geïnduceerde aggregatie van bloedplaatjes hetgeen ook geldt bij het varken en de rat; PGE₂ en de PGs uit de F α -serie waren hierin inactief (1967).

PGE₁ en PGE₂ bleken een stimulerende werking op de bloeddorstrooming te geven in de zogenaamde 'geïsoleerde rattehart'-opstelling en PGFas geven een sterke stimulering van de hartspiercontractie (A.J. Vergroesen, 1967).

De door Ambache (1967) in de iris ontdekte spiercontraherende factor 'Irine' bleek aan prostaglandine te kunnen worden toegeschreven (Van Dorp en Nugteren, 1967, varkensiris) en evenzo geldt dit voor de zogenaamde 'Darm factor' van Vogt (1965).

Ik moet volstaan met enkele korte aanduidingen; weldra ontstond een golf van publikaties uit vele andere laboratoria en een felle competitie ontstond tussen URL-V1 en de groep van Bergström, waarin D.H. Nugteren respectievelijk B. Samuelsson een belangrijke rol

hebben vervuld. De Vlaardingse groep heeft vooral op het terrein van de substraat specificiteit van de PG-synthase en bij het in kaart brengen van het enzymatische reactiemechanisme naam gemaakt. In 1966 heeft Nugteren de absolute configuratie van het prostaanzuur-skelet vastgesteld en daarmee de door de Zweedse groep gepubliceerde structuur gecorrigeerd, hetgeen van groot belang is, indien men PGs via een totaal-synthese wil bereiden.

Op het terrein van octrooien is de farmaceutische firma 'Upjohn' (USA) voorop gegaan. Van een significante farmaceutische toepassing van PGs is echter bij mijn weten nog geen sprake, ondanks pogingen tot toepassing in de 'Pil' met betrekking tot geboorteregeling, opwekken van de partus en abortus. Wel hebben prostaglandines in Japan beperkte toepassing gevonden voor inductie van de oestrus bij het fokken van renpaarden. Het is bekend dat prostaglandines een - overigens vrije duistere - rol vervullen bij pijngewaarwording en inflammatoire verschijnselen. In dit verband heeft J.R. Vane (UK, 1971) de verrassende vondst gedaan dat 'Aspirine' de PG-synthase blokkeert, waardoor ten langen leste een biochemisch aangrijpingspunt voor aspirine aan het licht kwam meer dan een halve eeuw na de introductie van dit beproefde medicijn.

Ten slotte moet mij van het hart dat het mij pijnlijk heeft getroffen dat bij de - volkomen terechte - toekenning van de Nobelprijs aan S. Bergström (1982) deze niet tevens aan D.A. van Dorp als medelaureaat werd toegekend, boven Samuelsson respectievelijk Vane.

Cholesterol

Parallel aan de hiervoor beschreven activiteiten was in de groep fysiologie van Thomasson een belangrijk zwaartepunt op voedingsaspecten komen te liggen, dat betrekking had op cholesterol in mogelijke samenhang met atherosclerose. Reeds gedurende een aantal jaren waren de medici in toenemende mate verontrust over de buitengewoon hoge frequentie van hart- en vaatziekten in de Westerse landen. Zo bedroeg de sterfte aan deze ziekte - in percentage van de totale mortaliteit - bij mannen van 55-64 jaar in de periode 1958-1960 in de USA 57%, Groot-Brittannië 45%, Scandinavië 48% en Nederland 39%. Voorts werd een duidelijke correlatie gevonden tussen het optreden van hartinfarct en een verhoogde cholesterol-spiegel in het bloed (A. Keys, 1960 USA). Tevens werd geconstateerd dat het consumeren van sterk onverzadigde (linolzuurhoudende) oliën een bloed-cholesterol verlagend effect opleverde, terwijl een dieet met voornamelijk verzadigde vetten het omgekeerde effect had. Dit leidde in de literatuur tot de voorbarige conclusie dat het nuttigen van sterk (poly-)onverzadigde vetten (oliën) de ontwikkeling van ischaemische hart- en vaatziekten zou afremmen, hetgeen terecht werd aangevochten. Ik herinner mij hoe fel deze strijd bijvoorbeeld vanuit zuivelkringen (botervet bevat circa 0,5% linolzuur) werd gevoerd en voor ons in URL-V1 was dit het moment waarop onderzoek naar de mogelijke causaliteit werd begonnen.

De keuze door Thomasson van konijnen als proefdier bleek een gelukkige greep te zijn. Deze bleken in de loop van circa één jaar een in hoge mate atheromateuze (plaque-vormende) aorta te ontwikkelen op een dieet waarin het vet uit verzadigd kokosvet bestond, waaraan overigens wel voldoende linolzuur was toegevoegd om EFA-deficiëntie te voorkomen. Parallel hiermede bereikte de bloedcholesterol-spiegel een zeer hoge waarde. Proefdieren op dieet met een hoog gehalte aan linolzuur vertoonden gezonde aorta's en lage bloedcholesterol-waarden. Werd een proefgroep op sterk verzadigd vet halverwege de proefduur voor de helft op het linolzuurrijke dieet overgezet dan kwam de atherogenese bij deze dieren tot stilstand en kregen de plaques histologisch het karakter van lidteken-(bind-)weefsel. Een geheel vetvrij dieet (op de geringe hoeveelheid linolzuur na) gaf eveneens, doch in mindere mate, door plaques aangetaste aorta's.

De resultaten werden door andere onderzoekers bevestigd, ook aan varkens, kippen, duiven en mensapen. Hiermede was een direct effect van het vettype de plaque-vorming aangetoond en de vraag bleef: geldt dit nu ook voor de mens?

Een antwoord hierop kon slechts verkregen worden langs de weg van langdurige, streng gecontroleerde voedingsstudies aan voldoende grote en zorgvuldig geselecteerde groepen vrijwilligers met als criterium de frequentie van tijdens de proefperiode optredende hartinfarcten.

In de jaren zestig en zeventig zijn zowel in Europa als in de USA zulke studies verricht die - met slechts één niet significante uitkomst in Engeland - deze vraag bevestigend hebben beantwoord. Daarvan moge ik slechts één onderzoek namelijk door O. Turpeinen (Helsinki) noemen dat wel het meest zorgvuldige is en zich over een lange periode uitstreckte (circa 15 jaar) met kruisproeven tussen de groepen; het onderzoek werd reeds in 1958 gestart.

Het belang van 'poly-onverzadigd' linolzuur in de voeding is het eerst in medische kringen in de USA doorgedrongen, waaruit een bijzondere wijze van begroeting ontstond: 'How is your cholesterol level?' en thans kan men hier te lande uit de Sterreclame vernemen dat '4-granen-eieren' rijk aan linolzuur zijn...

Maar waar ging het nu eigenlijk om? Het was van belang vast te stellen hoeveel linolzuur dagelijks moet worden opgenomen om het bloedcholesterol maximaal te verlagen bij personen, die een verhoogde cholesterolspiegel hebben teneinde het risico van het ontstaan van vaatafwijkingen te verminderen.

Uit dieetproeven in Trappisten kloosters in Brabant bleek dat dit bereikt wordt met een dagelijkse dosis van circa 25 g. Dit betekent dat men door een juiste vetkeuze aan het dagelijkse menu ongeveer 20 gram linolzuur moet toevoegden (5 gram wordt bij een redelijk gevarieerd menu door zogenaamde 'onzichtbaar' linolzuur uit peulvruchten, granen, groenten, en noten geleverd, A.J. Vergroesen et al., opvolger van Thomasson).

Reeds in het midden van de jaren zestig waren margarine, sla-olie en mayonaise met circa 65% linolzuur in de vetfase op de markt gebracht, waarmee het doel gemakkelijk kan worden bereikt zonder de normale eetgewoonten te veranderen.

Met uitzondering van de RU Leiden en Groningen, zijn de hiervoor beschreven zaken in medische kringen in Nederland met argwaan en schoorvoetend ontvangen. Ik schrijf dit toe aan een in die jaren onder medici wijd verbreide ignorantie met betrekking tot preventieve geneeskunde in samenhang met voeding. In de medische opleiding was de voedingsleer stiefmoederlijk bedeed en bleef de kennis, met uitzondering van vitamines, veelal beperkt tot wat men niet moest eten als men ziek was.

In de agrarische sector hebben de nieuwe inzichten in de jaren zeventig mondiaal tot grote veranderingen gevoerd in de teelt van oliegewassen. De oorspronkelijk vrijwel geheel in de Balkan geconcentreerde teelt van de zonnebloem heeft zich snel verbreidt naar Turkije, Frankrijk, Spanje, Italië, USA, USSR, Mexico en Zuid-Afrika met op hoog linolzuurgehalte geselecteerde variëteiten (tot boven 70% in de olie). Ook de productie van maaskiemolie (circa 50% linolzuur) in de USA heeft hiervan geprofiteerd.

In URL-V1 heeft het inspanning gevegd om met overwegend vloeibare oliën produkten met een goede consistentie te vervaardigen door toepassing van kennis op het gebied van rheologie, kristallisatienetwerken, emulgeertechnieken en procestechnologie.

Aflatoxine

In de herfst van 1960 deed zich in Engeland, bij de nadering van de traditionele kerstviering, een ramp voor in de kalkoenfokkerijen. Er trad massale sterfte op als gevolg van voedselvergiftiging door verwerking van door schimmel aangetaste grondnoten in het voeder. Deze zogenaamde 'Turkey-X-disease' werd verwekt door *Aspergillus Flavus* die zich in zaadsilo's met een te hoge vochtigheidsgraad bijzonder snel kan vermeerderen. Het toxine 'Aflatoxine' werd in Vlaardingen onder strenge voorzorgen door middel van schimmelkweek bereid, gezuiverd en op zijn eigenschappen onderzocht met een biologische test, waarvoor een eendekuijken werden gebruikt; deze zijn zeer gevoelig voor het toxine. De 50% lethale dosis (LD-50) lag bij circa 1 µg/kg lichaamsgewicht in dezelfde orde als bij het beruchte 'botuline'-toxine; bij lagere dosering veroorzaakt het primaire leverkanker. De structuuropheldering verliep voorspoedig en deze viel vrijwel samen met de publikatie van G. Büchi (M.I.T., USA) die echter niet geheel juist bleek te zijn (Van Dorp, Beerthuis et al.). Aflatoxine is goed bestand tegen verhitting tot temperaturen die bij bakken en roosteren voor kunnen komen en het was zaak om zo spoedig mogelijk een gevoelige bepalingsmethode uit te werken, die vervolgens aan de keuringsdiensten van waren werd medegedeeld.

Het toxine vertoont sterke fluorescentie bij UV-bestraling. Als tijdelijke noodmaatregel werd in de Unilever-bedrijven, waar grondnoten voor menselijke consumptie werden

bereid, een lopendeband-systeem ingevoerd waarmee fluorescerende noten verwijderd konden worden. Thans geeft rigide keuring aan de bron voldoende veiligheid.

Er gaan geruchten dat in de jaren zeventig in Suriname een moord werd gepleegd met een aflatoxine bevattend brouwsel; met meer zekerheid zij vermeld dat het toxine in verband kan worden gebracht met de zogenaamde 'yellow rain' bij de gevechtshandelingen in Laos en Cambodja.

Het aflatoxine gevaar is nog steeds actueel; onlangs bleek een partij maïs in de USA besmet te zijn, evenals enkele partijen vijgen uit Turkije. De keuringsdiensten moeten daar nog steeds alert op zijn.

Smaakperceptie

Ik denk ook met genoegen terug aan onze verkenningen op het gebied van smaak- en geurperceptie; een logisch vervolg op het aroma-onderzoek, waarin wij kennis maakten met verschijnselen als geurverzadiging bij langdurig blootstellen van het reukepitheel aan één enkele zuivere geurstof en met geurversterking respectievelijk geurmaskering in geurstofmengsels. Dergelijke effecten kan men ook waarnemen bij smaakperceptie via de tong. Op dit laatste hebben wij ons geconcentreerd, daar het geurepitheel zeer ontoegankelijk is voor experimenten. De tong bezit vier categorieën receptoren voor respectievelijk zuur, zoet, zout en bitter. Voorts is bekend dat pepermunt een bijzondere werking op de thermo-receptoren van de tong uitoefent, waardoor deze sterker dan normaal reageren op een $-\Delta T$, die optreedt door verdamping van water. Dit veroorzaakt een verkoelend effect.

Toen wij uit literatuurgegevens opmerkelijk werden gemaakt op het voorkomen van uitzonderlijk zoete factoren in een aantal Afrikaanse bessen, hebben wij deze daaruit geïsoleerd en stuitte wij op een zeer curieus effect. Uit de bessen van *Synsepalum Dulcificum* ('miracle fruit') verkregen wij een eiwitfractie, die in zeer geringe hoeveelheid op de tong gebracht de smaakreceptoren zodanig conditioneert dat men bij navolgend proeven van zure dranken deze als zeer zoet ervaart. Dit geldt zowel voor citroenzuur als voor zoutzuur; het effect is eerst na circa één uur uitgewerkt. Het gezuiverde eiwit ('Miraculine; moleculair gewicht 42000) bleek een sterk basisch karakter te hebben (isoelektrisch punt bij pH 12) en had een hoog 1-asparaginezuur-gehalte. Uit twee andere soorten bessen (*Thaumatococcus Daniellii* respectievelijk *Dioscorea sphenoloba*) werden zoetsmakende eiwitten verkregen met een sterkte van 2500 respectievelijk 1200 maal die van rietsuiker op gewichtsbasis. Ook deze bleken sterk basisch te zijn (isoelektrisch punt bij pH 11 respectievelijk 9); Thaumatine en 'Monelline', weer met een opvallend hoog 1-asparaginezuurgehalte en moleculair gewicht van 21000 respectievelijk 11000. Even later werd door de firma 'Searle' (USA) bij toeval de zoetstof 'Aspartam' ontdekt; een gemethyleerd dipeptide dat voor de helft uit 1-asparaginezuur bestaat.

Voor het miraculine-effect, waardoor de tong 'zuur voor zoet verslijt', zou men kunnen denken aan een adsorptieve conditionering van de celmembranen van de 'zoet'-receptoren zodanig dat deze eerst beginnen te depolariseren als zij met een zuur in aanraking komen. Dan moet echter tevens verondersteld worden dat de eruit resulterende actiepotentialen de impulsen, die van de 'zuur'-receptoren uitgaan, ergens verderop langs de zenuwbanen wegdrücken; een effect dat alle zoetstoffen met elkaar gemeen hebben. Experimenteel is een dergelijke hypothese wel zeer moeilijk te verifiëren en het blijft vooralsnog gissen.

Door mijn pensionering (januari 1980) heb ik het verdere verloop van het onderzoek helaas niet meer kunnen meemaken. Mijn opvolger als voorzitter van de directie - W.J. Beek [28] - heeft aan bio- en organische chemie een lage prioriteit toegekend, hetgeen ook op het terrein van de fysiologie heeft doorgewerkt. In 1987 is hij door J. Nieuwenhuis [29] opgevolgd.

Recombinant-DNA-onderzoek

Evenwel - in 1975 - toen de opmars van Recombinant-DNA-technieken zich duidelijk begon af te tekenen en de produktie van eiwitten door middel van genetisch gemanipuleerde micro-organismen mogelijk werd, achtten wij de tijd gekomen om hiertoe de nodige kennis en vaardigheden te verkrijgen.

Op basis van een terreinverkenning samengesteld door Dr.ir. C.T. Verrips [30], die in 1969 tot de groep micro-biologie (Ir. G. Tuynenburg Muys [31]) was toegetreden, werd deze met de ontwikkeling van een nieuwe groep voor Recombinant-DNA-onderzoek belast. De inrichting van een streng beveiligd laboratorium had veel voeten in de aarde. Mede als gevolg van extravagante eisen, die doem-denkende actiegroepen in een sfeer van verdachtmaking meende te moeten stellen, hebben wij contact gelegd met 'Gist-Brocades' (Delft), die eveneens dit gebied had betreden, om een gezamenlijk standpunt te bepalen. In deze periode heb ik grote steun ondervonden van mijn collega in het bestuur Ir. R. Keuning [32], een fijn besnaarde gesprekspartner met een flair voor het leggen van originele verbanden tijdens het 'spelen met ideeën'.

Bij mijn vertrek beschikte URL-Vlaardingen over de nodige expertise en faciliteiten voor deze nieuw tak van de bio-technologie en kort daarop werd het zoete eiwit 'Thaumatine' langs microbiologische weg op semitechnische schaal bereid. Wij hadden dit plantaardige eiwit als eerste oefendoel gekozen om er dan tevens gebruik van te kunnen maken in het onderzoek van de smaakperceptie. Het deed mij goed te vernemen dat inmiddels ook successen zijn geboekt in de bereiding van een aantal enzymen, onder andere chimosine voor de kaasbereiding en dat ook aandacht wordt besteed aan recombinant-DNA gericht op plantenveredeling. Dit sluit aan op eerdere activiteiten met betrekking tothet cloneren van geselecteerde planten door middel van celcultures in vitro, zoals asperge (URL-Duiven) en oliepalm (URL-CH; U.K.). Thans zijn in Maleisië reeds grote arealen beplant met oliepalmen, die een verbluffende eenvormigheid vertonen.

Researchklimaat

In het voorgaande heb ik mij beperkt tot enkele hoogtepunten van onderzoek met een zeker fundamenteel karakter, dat zich heeft afgespeeld in een primair op industriële kennistoepassing gerichte organisatie. Ik moeg nu een aantal zaken behandelen die het researchklimaat, waarin dit onderzoek werd verricht, hebben bepaald. Als meest belangrijke gold de stellige overtuiging dat toegepast onderzoek respectievelijk ontwikkelingswerk gericht op innovatie in de produktiesfeer gerede kans loopt tot middelmatigheid en tot uitverkoop van bestaande kennis te verworden als er geen sterke voedingsbodem voor het creëren en vertalen van nieuwe kennis in eigen huis aanwezig is. Het dilemma waar men bij deze categorie van onderzoek voor komt te staan is hoe men ervoor kan zorgen om binnen het kader der beschikbare middelen niet in de fuik van de 'planning' te belanden, die fnuikend is voor creativiteit en demotiverend werkt. Dit is kernachtig verwoord door H.B.G. Casimir (Philips): 'Planning van research is onmogelijk maar wel nodig.....'. Onze stelregel was dat circa 25% van het totale budget uit zogenaamde 'corporate money' gefinancierd diende te worden en gereserveerd werd voor onderzoek, dat niet in een programmatisch dwangbuis werd geplaatst; de bepaling van de richtingen en intensiteiten was geheel aan de research-organisatie voorbehouden.

Uitdrukkelijk werd vermeden 'elite'-afdelingen voor fundamenteel onderzoek in het leven te roepen; iedere onderzoeker, die de nodige affiniteit, diepgang en alertheid hiervoor ten toon spreidde kon er een rol in vervullen. Er was ruime mate van onderzoeksvrijheid.

Publiceren in vaktijdschriften, een essentieel recht van de onderzoeker, werd mogelijk gemaakt door intensieve samenwerking met de octrooi-afdeling, die in de jaren zestig eveneens in URL-Vlaardingen werd gehuisvest, waardoor het indienen van octrooischriften snel kon plaatsvinden.

Hiërarchisch werd een vlakke structuur gehandhaafd met slechts 3 rapportageniveau's: sectieleider → groepsleider → lid van het directieteam, waarin de leden onderling taken verdeelden al naar het uitkwam.

Eerst wanneer het onderzoek meer het karakter van kennistoepassing in de zin van produkt- respectievelijk procesontwikkeling aannam werd dit in werkprogramma's beschreven met schattingen van tijdsduur en kosten. In deze categorie vonden contacten met diverse bedrijfstakken van het Unileverconcern plaats zoals periodiek overleg met de 'Produktcoördinaties' in Rotterdam en Londen, die door leden van de Raden van Bestuur van Unilever N.V. en Ltd. werden geleid.

Aan de medewerkers werden hoge eisen gesteld. met betrekking tot de kwaliteit van gesproken of geschreven presentaties, waartoe zij gebruik konden maken van uitgebreide

hulpafdelingen (redacteurs, vertalers, tekenaars, grafici, typistes, administrateurs en groepssecretariaten). Hierdoor werd de researchstaf tijdrovende beslommeringen bespaard en zelf heb ik dit ook mogen ervaren in de nauwe samenwerking met het efficiënte directie-secretariaat onder leiding van Ing. B.H. Tritten met Mevrouw G. Gerkema als toegewijde secretaresse.

In contract-onderzoek aan universiteiten hebben wij weinig heil gezien. De vele contacten, die wij hier en elders hadden waren gebaseerd op wederzijdse interesse in de wetenschapssfeer, hetgeen onzerzijds gevoed werd door werk uit eigen huis. Wel hebben wij met het verstrekken van meerjarige stipendia voor promovendi alsook met de sedert 1956 jaarlijkse uitreiking van de chemieprijs aan de beste student(e) in elke subfaculteit scheikunde - op aanwijzing door subfaculteitsbesturen - willen getuigen van het belang, dat wij hechten aan een goede opleiding van chemici.

Vraagt men mij naar een formule voor 'researchmanagement' dan moet ik volstaan met: Het is een kunst tot relativeren, zorgvuldig omgaan met talent, vertrouwen schenken, geduld uitoefenen, meelevens en luisteren en vóóral niet te snel toegeven aan de waan van de dag.

De organisatiestructuur van URL-Vlaardingen stelde mij in staat om met diverse sectoren van het onderzoek intens voeling te blijven houden, in discussies betrokken te blijven en met de 'ups' en 'downs' mee te leven. Vele medewerkers ben ik grote dank verschuldigd voor de hartelijke opstelling jegens mij, waardoor ik mij deelgenoot kon blijven voelen in momenten van spanning, succes dan wel tegenslag.

De in de loop der jaren sterk in spanwijdte toenemende multidisciplinaire samenstelling van de researchstaf heeft mij tot aan de laatste dag uitermate geboeid. Dit was de hoofdreden waarom ik het verzoek, dat mij in 1960 door J.M. Bijvoet [33] bereikte of ik mij beschikbaar wilde stellen voor de - door het overlijden van F. Kögl (1959) - vrijgekomen leerstoel in de organische chemie aan de Rijksuniversiteit Utrecht heb afgeslagen; één en ander na rijp beraad met mijn echtgenote als enige ingewijde. Het URL stevende toen reeds af op een jaarlijks budget in de orde van dat van een subfaculteit; aan het einde der jaren zestig had het specialistenbestand een 'interfacultair' karakter, terwijl bovendien de medewerkers tegen overlading met bureaucratische besognes werden beschermd.

Terug naar de bron

Edoch - in 1966 - kroop het bloed waar het niet gaan kon, toen mij bij monde van J.F. Arens [34] - in overleg met L.L.M. van Deenen [35] - een buitengewone leerstoel in de organische chemie (1 dag/week) aan de Rijksuniversiteit Utrecht werd aangeboden. Unilever legde mij geen stroblood in de weg en een fascinerende terugkeer naar de 'Alma

Mater' kon beginnen met als gevolg de opoffering van menig weekend. Ik was zo fortuinlijk een werkgroep op te kunnen zetten in nauwe samenwerking met J.F.G. Vliegthart [36], die met zijn onderzoek in de afdeling bio-organische chemie bij Prof. Arens toen reeds bekendheid had verworven (glycoproteïnen). Bij de keuze van het onderzoeksthema ging ik uit van de voorwaarde dat dit niet tot een doorkruising van onderzoek in URL-Vlaardingen mocht leiden, doch dat afstuderenden en promovendi daar wel van faciliteiten gebruik konden maken indien hun onderzoek daar aanleiding toe gaf.

Plantaardige lipoxygenase

De keuze viel op plantaardige lipoxygenases als tegenhanger van het fraaie onderzoek van Van Dorp et al. in Vlaardingen aan dierlijke lipoxygenase (PG-synthase).

De soyaboon is een rijke bron van lipoxygenases, waarin lipoxygenase-1 met pH 9-optimum in grote overmaat voorkomt (circa 1g/kg). Gedurende de periode 1966-1978 zijn wij diep in het reactiemechanisme van de hydroperoxydevorming door dit 1 mol. equivalent Fe-houdende enzym doorgedrongen, dat uit linolzuur als substraat $13L_s$ -hydroperoxy-9-cis-11-transoctadecadiëenzuur vormt. Het gezuiverde enzym vertoont de eigenaardige eigenschap in een rusttoestand te verkeren, waaruit het geactiveerd kan worden als men >1 mol. equivalent van het eigen stereo-specifieke eindproduct toevoegt; het gaat daarbij in een geel gekleurde vorm over. In het actieve centrum van het enzym gaat FeII over in de FeIII toestand en deze pendelt tijdens de actieve peroxydatie cyclus via FeII - met proton en elektron accommodatie gevolgd door restitutie na O_2 -aanlegging aan het geconjugeerde substraat radicaal - weer terug naar de actieve FeIII - vorm enz.

Voegt men aan het gele enzym onder uitsluiting van zuurstof het eindproduct van de peroxydatie toe dan gaat het enzym in een paarse modificatie over en ondergaat het hydroperoxyde ketendoorbraak onder vorming van n-pentaan en twee isomere 13-oxo-tridecadiëenzuren. Ook treedt dimerisatie op. Ik zie af van verdere details; deze zijn te vinden in een negental dissertaties en een aantal publikaties.

Tijdens de wekelijkse werkbesprekingen - steeds samen met Vliegthart - met de promovendi (G.A. Veldink als eerste) heb ik genoten van de snelle ontwikkeling van deze jonge mensen tot kritische onderzoekers, van wie een aantal in contact kwam met onderzoekers in het buitenland (onder andere B.G. Malmström te Gothenborg; A. Finazzi Agrò en P. Fasella te Rome voor ESR-metingen respectievelijk reactiekinetiek).

Vliegthart heeft de Bio-organische Chemie aan de Rijksuniversiteit Utrecht in de jaren tachtig tot grote bloei gebracht getuige ook zijn benoeming tot buitenlands lid van de Zweedse Akademie van Wetenschappen (1987), erelid van de 'American Society of Biochemistry and Molecular Biology' (1989) alsmede wetenschappelijk leider van het 'Bijvoet Centrum voor Biomoleculair Onderzoek', een para-universitair instituut, waarin 'SON' en de Rijksuniversiteit Utrecht samenwerken. Het was een genoegen met hem

samen te werken.

WRR

De beëindiging van deze periode was het gevolg van mijn benoeming in 1978 tot lid van de 'Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid' (WRR), hetgeen tot een te grote werkbelasting voerde. Het wetenschappelijke karakter van dit advieslichaam voor het Ministerie van Algemene Zaken (toen Minister President Den Uyl) had geen enkele bemoeienis met het adviseren over wetenschapsbeleid - daartoe bestond de R.A.W.B. - maar lag in de opgave maatschappelijke problemen door een combinatie van α , β en γ wetenschapsbeoefenaren te laten analyseren en evalueren.

In het krachtenveld van 'gamma betisme' te midden van stafleden bij wie de geest van Trip (voormalig minister van O&W) nog rondwaarde, werd een WRR-lid met een multi-nationale industriële achtergrond met een zekere achterdocht bekeken. Niettemin heb ik met genoeg samengewerkt onder andere aan het rapport 'Plaats en Toekomst van de Nederlandse Industrie' (1980) met Prof.dr. A. van der Zwan (EU Rotterdam) - als hoofdauteur - en Prof.dr.ir. C.T. de Wit (LU Wageningen) en Prof.dr. J. Volger (Philips, RU Leiden), met name aan het hoofdstuk over de werkwijze van TNO. Deze organisatie verrichtte in die dagen bitter weinig contractonderzoek voor het middelgrote- en kleine bedrijfsleven in Nederland, hetgeen nu juist één der hoofddoelen was bij de oprichting van TNO.

In deze periode (1978-1982) is mijn scepsis omtrent het nut van (semi-) permanente advieslichamen ten dienste van de Overheid eerder toe- dan afgenomen. Het zou mijns inziens verstandiger zijn hiervoor ad hoc commissies met ad hoc gekozen deskundigen in de plaats te stellen. Dat deze efficiënter, sneller en goedkoper werken heb ik in diezelfde tijd mogen ervaren door mijn benoeming tot lid in de ad hoc commissie 'Recombinant DNA' ter bestudering van de maatschappelijke en ethische aspecten van werkzaamheden met erfelijk materiaal (mei 1981; voorzitter Dr.ir. A.P. Oele [37]) respectievelijk in de ad hoc commissie 'Verkenningcommissie Biochemie' (mei 1982, voorzitter Prof.dr. E.C. Slater [38]). Hiervan werden rapporten in 1982 respectievelijk 1983 uitgebracht.

Tot slot

En hiermede was dan definitief een einde gekomen aan mijn betrokkenheid in de wetenschapsbeoefening waarin 36 jaren Research bij Unilever het leeuwedeel hebben gevormd met een aantal hoogtepunten die in wetenschappelijke kringen de aandacht hebben getrokken. Deze kwamen voort uit de inspanningen van een groot aantal getalenteerde medewerkers op diverse niveau's, waarbij ik - behalve in de aanloopfase tot 1957/1958 - uitsluitend een onderzoek-bevorderende, voorwaarden-scheppende functie

heb trachten te vervullen. Een en ander in nauwe samenwerking met Boekenoogen, Ruiters en Keuning. Ik stel er prijs op zeer in het bijzonder ook de hartelijke en inspirerende contacten met Ir. H.B. Peteri [39], de opvolger van Van der Steur in Rotterdam, in dit verband te memoreren.

URL-Vlaardingen heeft zich in de jaren zestig internationaal tot een belangrijk centrum voor lipide-onderzoek ontwikkeld. Doch wij niet alleen; met nadruk vermeld ik dat wij deze kwaliteit gaarne met Prof.dr. L.L.M. van Deenen hebben gedeeld, die de naam van ons land op het terrein van lipide-biochemie in dezelfde periode aan de RU Utrecht in hoge mate heeft bevestigd met zijn grensverleggend onderzoek over de structuur en functies van dierlijke cel-biomembranen. Celbegrenzende structuren, waarin fosfolipiden in wisselwerking met signaalstoffen, eiwitten en enzymen specifieke inter- en intracellulaire reguleringsfuncties vervullen. Zijn onderzoekingen hebben zich onderscheiden door originaliteit, perfect 'design of experiment', glasheldere publikaties en voordrachten, waardoor de 'School van Van Deenen' alom hoog aanzien heeft verworven.

In URL-Vlaardingen hebben vele medewerkers extern persoonlijke erkenning voor hun prestaties gevonden in de vorm van eerbewijzen van wetenschappelijke genootschappen en verenigingen, actieve deelneming in organisaties voor internationale symposia en een veertiental benoemingen aan universitaire instellingen hier en elders. Mijn deel hierin zij kort vermeld: Lid KNAW (1964); idem Hollandse Maatschappij van Wetenschappen (1966); eredoctoraat LU Wageningen; Chevreur-, Norman- en AOCS-medaille.

De lange mooie zomer is voorbij, de herfst is ingetreden en de bladeren zijn reeds overvloedig gevallen. Bij het aanvegen van ons tuinterras wordt mijn aandacht getrokken door een op zijn laatste benen voortkruipende werkbij, die wellicht gedurende de zomer - bijgestaan door een zwerm van gelijkgestemde soortgenoten - een welgevulde korf voor de volgende generatie heeft nagelaten.

Noten

1. Hoogleraar aan de Rijksuniversiteit Utrecht, 1898-1929.
2. P. van der Laan, promovendus bij Prof. F. Kögl (RUU).
3. Nobelprijs 1939.
4. Nobelprijs 1927.
5. Nobelprijs 1930.
6. F. Kögl en A.J. Haagen-Smit; *Proc. Acad. Sci. Amsterdam*, **34**, 1411 (1931).
7. Later verbonden aan het California Institute of Technology, waar hij bekend is geworden door zijn onderzoek van de chemie van 'smog'-vorming.
8. F. Kögl, A.J. Haagen-Smit en H. Erxleben; *Z. Physiol. Chem.*, **228** (1934) 90.
9. Promovendus van Kögl; hoogleraar Biochemie RU Leiden (1958), lid KNAW (1969).
10. *Rec. Trav. Chim. Pays Bas*, **85**, 1266 (1966).

11. Erxleben, die in tegenstelling tot Kögl de Duitse nationaliteit had behouden, was op 'Dolle Dinsdag' in 1944 inderhaast naar Duitsland vertrokken.
12. Waarin later door E. Havinga [promovendus van Kögl, Hoogleraar Organische Chemie aan de RU Leiden (1949), lid KNAW (1956)] fraaie onderzoekingen werden verricht.
13. G.O. Burr & M.M. Burr; *J. Biol.Chem.*, **82**, 345 (1929).
14. Leerling van Waterman; T.H. Delft.
15. Leerling van B.C.P. Jansen; Universiteit van Amsterdam, medisch doctorandus.
16. Leerling van A.J. Kluyver; T.H. Delft, samen met C.B. van Niel ontdekker van diacetyl, aromacomponent van verzuurde melk.
17. ETH-Zürich.
18. Beiden leerling van W. Beyerinck, microbiologie, T.H. Delft. In 1956 traden zij tot de Researchorganisatie toe.
19. Leerstoel Analytische Chemie (Spectroscopie) RUU (1962).
20. Chemische Technologie; T.H. Delft.
21. Leerling van P. van Romburg (RUU); promotiestage bij Ruzicka (Zürich), waarna hij bij Van Romburg is gepromoveerd; buitengewoon hoogleraar TU Eindhoven (1962); overleden 1971.
22. Chemische Technologie; TH Delft; Ramsay Memorial Fellow.
23. Fysisch Technoloog, T.H. Delft.
24. Organicus, Universiteit van Amsterdam, lid van de directie van URL Vlaardingen/Duiven tot 1980.
25. Minister Lardinois.
26. U.M.T. Houtsmuller, C.B. Struyk en A. van der Beek; *BBA*, Vol. 218, 564 (1970).
27. Leerling van J.P. Wibaut, Universiteit van Amsterdam; extra mural Professor Universiteit te Cardiff (UK); Lid van de KNAW (1973).
28. Leerstoel Fysische Technologie (TU Delft); directeur van 'Van den Bergh & Jurgens Margarinefabriek' te Rotterdam.
29. Organicus, promovendus van J.F. Arens (RUG); wetenschappelijk/technische functionaris in Unilever Foods Coordination te Rotterdam.
30. Leerling van T. Wikane, TU Delft, buitengewoon hoogleraar in de Toegepaste Moleculaire biologie RUU (1989).
31. Leerling van A.J. Kluyver, TH Delft, evenals Ir. W.A.A. Blanche Koelensmid.
32. Fysisch technoloog; TH Delft; bijzonder Hoogleraar LU-Wageningen 'Productontwikkeling en Levensmiddelentechnologie'; voorzitter 'Vereniging voor Biotechnologie' (1989).
33. Leerstoel Algemene Chemie RUU 1939-1962.
34. Leerling van J.P. Wibaut, Universiteit van Amsterdam; leerstoel Organische Chemie te respectievelijk Bandung, Groningen en Utrecht (1960); lid KNAW (1960).
35. Laatste promovendus van F. Kögl (Utrecht 1957); leerstoel Biochemie, RUU (1961); lid KNAW (1973).
36. Promovendus van J.F. Arens (1967); leerstoel Organische Chemie RUU (1975); Bio-organische Chemie (1985); lid KNAW (1990); Wetenschappelijk Directeur van het

- 'Bijvoet Centrum voor Biomoleculair Onderzoek' te Utrecht (1990).
37. Voorzitter van het 'Openbaar Lichaam Rijnmond'; commissaris der Koningin Provincie Drenthe.
 38. Leerstoel Biochemie Universiteit van Amsterdam, lid KNAW (1964).
 39. Fysisch Technoloog, TH Delft.

's-Gravensande, herfst 1990