

IS NATUURLIJK GOED GENOEG?

Door prof.dr. Æ. de Groot



WAGENINGEN UNIVERSITEIT

Afscheids rede door prof. dr. Æ. de Groot, uitgesproken op
22 april 2004

IS NATUURLIJK GOED GENOEG?

Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren

“Is natuurlijk goed genoeg”, zo’n titel klinkt alsof je twijfelt aan de kwaliteit van de schepping. Wel dames en heren U kunt gerust zijn, dat is niet het geval. De natuur zit fantastisch in elkaar en bijna elke dag zie je wel iets verbaazingwekkends. Er zijn veel mensen die daarom de natuur kritiekloos verheerlijken. Alleen al omdat iets natuurlijk is, is het goed. De commercie exploiteert dit geloof enthousiast en vaak met weinig scrupules. “Natuurlijk is goed”, is echter een stelling waarmee men voorzichtig moet omgaan en daar wil ik straks als eerste onderwerp wat dieper op ingaan.

De stelling “natuurlijk is goed” zou ons kunnen verleiden tot de uitspraak “boven natuurlijk is dan misschien wel beter” en daar zit wat in. Als je ergens in gelooft dan helpt dat vaak het ongemak waar je mee zit, op te lossen of draaglijk te maken.

De natuur kan echter zo hier en daar ook verbeterd worden. Tegenwoordig is dat met vrijwel elke organisatie het geval en ook de natuur ontsnapt niet aan deze benadering. Voor een organisch chemicus is de natuur een onuitputtelijke bron van voorbeelden, inspiratie en uitdagingen. De overheersende gedachte die bij mij opkomt bij de woorden “natuur” en “natuurlijk” is er een van bewondering en verwondering. Het werkt allemaal fantastisch en je vraagt je steeds af hoe de natuur de dingen voorelkaar krijgt. Tenslotte is de natuur ook een grote en zeer gevarieerde bron voor uitgangsstoffen voor vele chemische processen in de industrie en in het laboratorium.

Deze onderwerpen zullen aan de orde komen in de vorm van een discussie over de eigenschappen en mogelijkheden van natuurstoffen.

Is "natuurlijk" goed?

Is "boven natuurlijk" beter?

Is "natuurlijk" goed genoeg?

De natuur als inspiratiebron

De natuur als bron van uitgangsstoffen

Voorafgaand aan deze onderwerpen wil ik graag wat kennis en informatie aandragen waarmee ik de gepresenteerde beweringen denk te kunnen onderbouwen. Ik doe dat vanuit het gezichtspunt van een organisch chemicus, er mij van bewust zijnde dat vele andere gezichtspunten mogelijk zijn.

Eerst iets over mijn opleiding tot organisch chemicus en over de uitgangspunten voor dit college. Mijn opvoeding in de Organische Chemie heb ik genoten in Groningen van 1957 tot 1967 onder leiding van professor Wijnberg, waarbij ik gepromoveerd ben op een onderwerp in de organische synthese. Het was een heel prettige tijd in Groningen. Prof Wijnberg was jong, pas teruggekomen uit de Verenigde Staten en hij bracht nieuwe ideeën, werkwijzen en een andere mentaliteit in het laboratorium. Als je zelf met goede ideeën kwam dan gaf hij je de kans die uit te werken, ik heb daar veel van geleerd en van geprofiteerd. Na mijn promotie ben ik nog twee jaar in Groningen gebleven als post doc. bij prof Van Tamelen, die mij heeft geïntroduceerd in de chemie van natuurproducten. In 1969 ben ik in dienst getreden van DSM en die periode, waarin ik de research in een bedrijf van binnen uit kon meemaken, was zeer leerzaam. Na een

korte periode op het organisch laboratorium van de Technische Universiteit van Eindhoven werd ik in 1972 benoemd tot lector en later tot hoogleraar in de Organische chemie aan de toenmalige Landbouw Hogeschool Wageningen. Ik was heel gelukkig met die benoeming en heb mij vanaf het begin thuis gevoeld in Wageningen. Op het laboratorium voor organische chemie heerste een prettige sfeer en de uitdaging iets te maken van de combinatie organische chemie en landbouw sprak mij aan en bood mogelijkheden, zowel in het onderzoek als in het onderwijs.

Het onderzoek is begonnen met synthese van natuurstoffen die mogelijk een rol zouden kunnen spelen in milieuvriendelijk gewasbescherming, later is daar de chemie uitgaande van gemakkelijk toegankelijke natuurstoffen bij gekomen. In samenwerking met dr. Ben Jansen en dr. Hans Wijnberg heeft dit tot mooie resultaten geleid. Twee andere onderzoeksgroepen, de fytochemie (isolatie en identificatie van nuttige stoffen uit planten) onder leiding van dr. Teris van Beek en de enzymchemie onder leiding van dr. Maurice Franssen zijn daar in de loop der jaren aan toegevoegd.

Het onderwijs in de basisdiscipline Organische Chemie in Wageningen moet een goed evenwicht zijn tussen de eisen van het vak en de noden van de omgeving. Als chemicus zou je een grondige en brede basiskennis in de organische chemie aan de studenten willen meegeven, iets waar ze later op voort kunnen bouwen wanneer ze dat nodig vinden. Als Wageninger moet je je ook afvragen wat studenten eigenlijk nodig hebben aan organische chemie om de biologisch belangrijke chemisch processen te begrijpen, waar ze mee te maken krijgen in andere disciplines zoals biochemie, bioprocesstechnologie, levens-middelenchemie,

voeding, biologie en plant- en dierwetenschappen. Voor Wageningen is daarom een eigen selectie van onderwerpen noodzakelijk.

Voor het onderwijs in de propaedeuse was een uitdaging in de begintijd, waarin massale hoorcolleges gangbaar waren. Als docent werd ik direct voor een zaal geplaatst met 400 tot later 600 studenten, met een microfoon om de nek, een krijtje en twee enorme schoolborden. Deze borden werden in 45 minuten volgeschreven met structuurformules in grootformaat. In de pauze kwamen twee dames van de huishoudelijke dienst ze weer schoonwassen, waarna in het tweede uur hetzelfde proces nogmaals plaatsvond. Dit college heb ik eerst samen met prof. Henk van der Plas gegeven, daarna met Dr. Dick de Bie, daarna een lange periode samen met prof. Johan Engbersen, en tenslotte samen met prof. Ernst Sudhölter. Ongeveer 8 jaar geleden werd een massaal hoorcollege niet meer aanvaardbaar gevonden als onderwijsvorm en werd het hoorcollege omgebouwd tot een werkcollege voor kleine groepen.

In de periode waarin dit onderwijs werd verzorgd samen met Johan Engbersen hebben we onze ideeën daarover uitgewerkt in een Nederlandstalig studieboek "Inleiding in de Bio-organische Chemie". Dit boek bleek niet alleen binnen, maar ook buiten Wageningen in een grote behoefte te voorzien, vooral voor biologisch georiënteerde opleidingen. Het wordt nog steeds uitvoerig gebruikt in Nederland en België. Sinds 1985 zijn er zo ongeveer 40000 exemplaren van verkocht en er is net weer een nieuwe druk van de persen gerold. Onlangs heb ik van de uitgever gehoord dat het als standaard leerboek voor de lerarenopleiding in Nederland is gekozen. Een tip voor WU: je kunt dus ook geld verdienen met het ontwikkelen en op de markt brengen van goed en nieuw onderwijsmateriaal. Als

dit van goede kwaliteit is dan is het tevens uitstekend propaganda materiaal voor een studie in Wageningen.

In het tweede jaar was er het college "Natuurproducten", een college waarin belangrijke metabole reacties centraal stonden en waarin de biosynthese, gezien vanuit een organisch chemisch standpunt, de leidraad vormde. Ditzelfde college is ook het uitgangspunt waarmee ik het eerste aandachtspunt van vandaag wil onderbouwen.

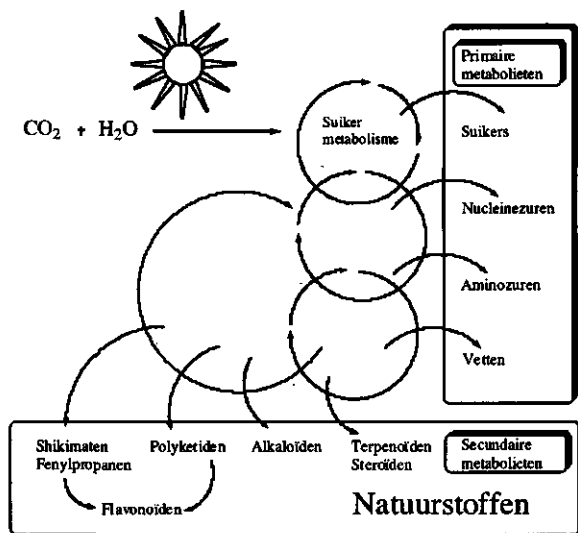
Het leven op aarde is gebaseerd op organismen die organische stoffen kunnen maken uit eenvoudige anorganische bouwstenen. Planten en sommige bacterien zijn in staat de organische stoffen die ze nodig hebben voor hun groei en ontwikkeling, te synthetiseren uit CO_2 , H_2O , NO_3^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} en sporen van andere elementen. Deze anorganische bouwstenen worden omgezet in suikers, nucleïnezuren, eiwitten en vetten. Deze stoffen worden *primaire metabolieten* genoemd en zijn essentieel voor alle levende organismen op aarde (figuur 1). Organismen die niet in staat zijn uitsluitend te leven op anorganische grondstoffen, voorzien in hun behoefte aan organische stoffen door zich te voeden met planten of met andere dieren.

Voorplanten, microorganismen en schimmels voorzien niet alleen in hun behoefte aan primaire metabolieten maar daarnaast worden grote hoeveelheden andere stoffen gesynthetiseerd, die vaak niet een direct aanwijsbare rol hebben in het onderhouden van het leven van het betreffende organisme. Deze stoffen worden aangeduid met de naam *secundaire metabolieten*, het zijn stoffen die we ook kennen onder de aanduidingen *natuurstoffen*, natuurproducten, plantenstoffen, of inhoudsstoffen. Deze natuurstoffen hebben zeer verschillende chemische structuren en

ze worden onderverdeeld naar de wijze waarop ze in de natuur gevormd worden. Bekende klassen natuurstoffen zijn: terpenoïden, steroïden, polyketiden, shikimaten, fenylpropanen, alkaloiden en flavonoïden. Het zijn vooral deze "natuurstoffen" waaraan ik in dit college aandacht wil besteden en die ook in ons onderzoek op het laboratorium voor organische chemie een hoofdrol hebben gespeeld.

Is "natuurlijk" goed?

Ik zou mijn antwoord op deze vraag graag willen beperken tot een antwoord op de vraag "is natuurlijk goed voor de mens" en alvorens mijn antwoord te geven wil ik graag wat dieper ingaan op *de vorming en functie van natuurstoffen in de natuur*.



figuur 1

Natuurstoffen worden gebiosynthetiseerd uit eenvoudige grondstoffen die in de cel aanwezig zijn zoals enkelvoudige suikers, pyrodruivezuur, azijnzuur en aminozuren. De reacties die deze grondstoffen ondergaan worden gekatalyseerd door enzymen die waarschijnlijk toevallig zijn ontstaan. Enzymen zijn eiwitten die de reacties van stoffen kunnen versnellen, ze kunnen echter de eigen reactiepatronen van stoffen niet veranderen. Elke stof heeft zo'n eigen karakteristiek reactiepatroon en dat patroon bepaalt zijn chemische gedrag en daarmee de chemische structuur van de nieuwe natuurstof die gevormd wordt, ook in enzymatisch gekatalyseerde bio-reacties. Sommige enzymen zijn zeer specifiek en katalyseren maar één reactie, maar er zijn ook vele enzymen die niet specifiek zijn en in staat zijn meerdere stoffen om te zetten. Er wordt verondersteld dat de veelheid aan natuurstoffen die in de natuur gevonden wordt, onder andere een gevolg is van de geringe specificiteit van de betrokken enzymen. Het kan waarschijnlijk niet vermeden worden dat af en toe bepaalde enzymatische of spontane reacties optreden, ook reacties die in eerste instantie niet gewenst zijn en waarbij stoffen gevormd worden die geen specifieke functie hebben. Er is nog veel onduidelijk over de functie van natuurstoffen in de natuur, maar enkele algemeen geformuleerde en elkaar gedeeltelijk overlappende meningen hierover, wil ik U niet onthouden.

- De productie van natuurstoffen heeft in het algemeen meer te doen met datgene wat buiten het organisme gebeurt dan met dat wat daarbinnen plaatsvindt.
- Natuurstoffen hebben meestal een gunstige werking voor het organisme dat ze produceert, vaak werken ze als vergift tegen mededingers, predatoren of parasieten.
- Een natuurstof kan de evolutionaire fitness van het

organisme verbeteren door een fysiologische respons te veroorzaken in een ander organisme. Deze respons kan nadelig zijn voor een mededinger, of voordelig voor een organisme dat een gunstige invloed heeft op het bestaan van de producent.

Natuurstoffen worden het meest geproduceerd door planten, micro-organismen, schimmels en door vastzittende organismen zoals sponzen. Dit zijn organismen die zich met behulp van deze natuurstoffen, dus met chemische wapens, moeten verdedigen omdat weglopen of vechten voor hen geen optie is. De duiding van natuurstoffen als *secundaire* metabolieten en dus minder belangrijk voor een organisme, is misleidend. De genen die coderen voor de biosynthese van veel natuurstoffen zouden niet geevolueerd en duizenden jaren geconserveerd zijn als het producerende organisme daar geen selectie voordeel aan zou ontleen. Natuurstoffen bezorgen de producent een voordeel in chemische oorlogsvoering en de moleculair kleinere natuurstoffen zijn daarvoor geschikt omdat ze gemakkelijk in cellen kunnen doordringen en daar vitale onderdelen van de predator kunnen aanvallen.

Uit het voorafgaande moet duidelijk worden dat natuurstoffen in een plant of een ander organisme vaak door toeval gevormd worden en door het organisme behouden worden als het er zelf voordeel van heeft. In zo'n geval dient de natuurstof vaak ter verdediging van dat organisme. Een natuurstof zit niet in de eerste plaats in een plant om een andere gebruiker er beter van te laten worden. De natuur is niet altruïstisch.

Een natuurstof is een chemische stof en er zijn nu ongeveer 200000 bekend. Er wordt echter verondersteld dat er ongeveer 1-2 miljoen in de natuur voorkomen.

Natuurstoffen zijn gewone chemische stoffen en het is

niet verstandig er à priori van uit te gaan dat ze een gunstige fysiologische activiteit *voor de mens* zullen hebben. Net als bij chemische stoffen die in het laboratorium gemaakt zijn, moet dit eerst proefondervindelijk bewezen worden. Dit wordt ook uitvoerig onderzocht en net als bij gewone chemische stoffen, blijkt af en toe dat een natuurstof een fysiologische activiteit vertoont. Natuurstoffen scoren in deze testen over het algemeen beter dan gewone chemische stoffen, een plant moet zich immers met behulp van fysiologische effecten verdedigen, maar zoals reeds opgemerkt, deze effecten zijn lang niet altijd gunstig voor het consumerende organisme.

Gewone in het laboratorium gemaakte geneesmiddelen zijn zeer uitvoerig getest en er moet worden aangetoond dat ze *niet gevaarlijk* zijn en *wel effectief* zijn. Voor natuurstoffen (lees allerlei plantenextracten), is dit niet een vereiste, wanneer tenminste een geneeskrachtige werking niet expliciet geclaimd wordt. In regels voor natuurgeneesmiddelen wordt een belangrijke plaats gegeven aan traditie. Als er door het gebruik van een natuurgeneesmiddel in het verleden geen doden zijn gevallen, dan wordt het als ongevaarlijk beschouwd. Er hoeft niet aangetoond te worden of het ook werkt.

Een ander probleem bij natuurgeneesmiddelen is de kwaliteitszorg. Een plant maakt wel elk jaar zo ongeveer dezelfde natuurstoffen, maar het gehalte van een eventueel werkzame stof kan aanzienlijk variëren, afhankelijk van het weer, de grondsoort, de wijze van opslaan en de verdere verwerking. Dit geldt niet alleen voor de eventueel werkzame stof maar voor alle stoffen, ook de mogelijk schadelijke, die door de plant gemaakt worden. De samenstelling van de betreffende plantenextracten kan daardoor van jaar tot jaar en afhankelijk van de leverancier, aanzienlijk varie-

ren. Een bepalingsmethode voor het gehalte aan de veronderstelde werkzame stof kan vaak, zij het na onderzoek, wel uitgewerkt worden, maar het controleren en garanderen van de samenstelling van een compleet plantenextract is ondoenlijk.

Het is ook aangetoond dat het gehalte van bepaalde natuurstoffen in een plant aanzienlijk kan variëren gedurende een etmaal. 's Nachts in het donker worden andere stoffen door de plant aangemaakt dan overdag in het zonlicht. Voorschriften van tovenaars in strips of van medicijnmannen, dat bepaalde planten alleen geplukt mogen worden in het holst van de nacht omdat ze anders niet werken, kunnen een kern van waarheid bevatten. Er mag echter verondersteld worden dat dit soort voorschriften niet gebaseerd is op grondig wetenschappelijk onderzoek van de betreffende personen en we komen met deze wonderdokters in een gebied waarin "geloven in de werking van een drankje of een poeder" of in de boven natuurlijke krachten van de personen die ze toedienen, een belangrijk element is. Daarmee komen we ook dicht bij mijn tweede punt, is "boven natuurlijk" beter? Alvorens daarop in te gaan, zou ik het eerste punt willen afsluiten met mijn conclusie: "*Natuurlijk is niet altijd goed voor U*" denk eerder "*Wees voorzichtig, het komt uit de natuur*". Platitude als: "Baat het niet het schaadt ook niet" kunnen met betrekking tot natuurgeneesmiddelen gevaarlijk zijn, ook mogelijke interacties met reguliere geneesmiddelen zijn lang niet altijd bekend. Pas een beetje op met alles wat als "natuurlijk en dus goed" aangeprezen wordt en slik niet letterlijk en figuurlijk alles.

Is "boven natuurlijk" beter?

Voor dit college zou ik de aanduiding *bovennatuurlijk*

graag willen toespitsen op het *geloof* in de geneeskraft en het goede van natuurproducten en in de personen waardoor ze aanbevolen worden. Ik denk dan vooral aan medische praktijken, buiten de hoofdstroom van de officiële geneeskunde, zoals die worden uitgeoefend door diverse soorten helers, kruidendokters, aroma therapeuten, natuurgenezers, homeopaten magnetiseurs, iriscopisten, shamanen, en Jomanda. Zij bieden een goedgelovig publiek van aanzienlijke omvang, een grote verscheidenheid aan alternatieve geneeswijzen. De wetenschappelijke onderbouwing van deze praktijken is meestal afwezig en veel genezers wijzen een wetenschappelijke benadering af op grond van argumenten die meestal net zo ongrijpbaar zijn als hun werkwijze. Alternatieve genezers besteden vaak veel aandacht aan de patient en zelfgenezing en placebo effecten spelen een belangrijke rol in de benadering.

Een placebo effect kan gedefinieerd worden als een gunstige respons op een (natuur)stof of een procedure, die niet toegeschreven kan worden aan een farmacologisch effect of aan een directe fysieke handeling.

Alternatieve genezers geven de patient het gevoel dat er iets gedaan wordt aan zijn pijn, ongemakkelijke gevoelens of omstandigheden. Een gewillig oor of de verzekering dat er niets ernstigs aan de hand is, kan heel goed een therapeutisch effect hebben. Vertrouwen in de behandeling, zowel bij de behandelaar als bij de patient, maakt de kans op succes groter en de kracht van suggestie kan ook bij ongelovigen een gunstige respons oproepen.

Als ik weer terugkom bij het *geloof* in de geneeskraft en het goede van natuurproducten, dan zou ik dit punt willen afsluiten met een vergelijking tussen, natuurgenezers en kruidendokters die allerlei extracten van planten (lees

mengsels van natuurproducten) gebruiken om de klachten van hun patienten te verlichten en homeopaten, die datzelfde proberen te bereiken door het gebruik van extreem verdunde oplossingen van natuurproducten.

Bovengenoemde elementen van overtuiging, aandacht en placebo effecten spelen in beide benaderingen van de patient een belangrijke rol, en je moet in de heilzame effecten van de betreffende drankjes geloven. Als je dat doet, ga er dan vooral mee door, want dan zou het inderdaad wel eens kunnen helpen.

Ik denk echter wel dat het dan beter is te geloven in een drankje waar niets in zit maar waarvan je gelooft dat het wel werkt (homeopathie) dan te geloven in een drankje waar van alles in zit maar waarvan je niet weet hoe het werkt (natuurproducten). Ik kom dan ook, gebaseerd op bovenstaande redenering en met enige tegenzin tot de conclusie, dat "bovennatuurlijk" inderdaad wel eens beter zou kunnen zijn dan "natuurlijk". Ik denk echter ook dat je beter één glas wodka kunt nemen.

Voordat U zich nu begint af te vragen: "Is er dan helemaal niets goed aan natuurproducten", wil ik U gerust stellen: "Ja, natuurlijk wel". Toch wil ik deze geruststelling een beetje nuanceren en zo komen tot het derde onderwerp.

Is "natuurlijk" goed genoeg?

U moet ook deze vraag eigenlijk omzetten in een andere, namelijk: "Kan er aan de natuur nog iets verbeterd worden". Met betrekking tot de rol van natuurstoffen als geneesmiddel, waar we het eigenlijk steeds over hebben, moet het antwoord op deze vraag zondermeer positief zijn. Natuurstoffen zijn een grote bron van inspiratie voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, maar er kan vaak nog wel iets aan verbeterd worden.

In de natuur worden vele natuurstoffen in grote verschei-

denheid gebiosynthetiseerd. De chemische structuren van deze natuurstoffen lopen ver uiteen en zijn een bron van vernieuwing, je zou het zelf nooit zo bedacht hebben. Veel natuurstoffen worden getest op hun fysiologische activiteit en nieuwe activiteiten en werkingsmechanismen worden op deze manier ontdekt. Ruim 30% van onze huidige reguliere geneesmiddelen is gebaseerd op of ontleend aan een natuurstof, maar slechts 4 % is werkelijk een natuurstof. Wekelijks verschijnen lijsten van chemische structuren van nieuwe natuurstoffen en hun fysiologische activiteiten in de literatuur. Deze aantallen zijn zo groot dat ze de vraag oproepen: "Als al die natuurproducten al die fysiologische activiteiten hebben waarom wordt daar dan niet nog veel meer gebruik van gemaakt bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen". In gesprekken daarover komen dan meerdere antwoorden naar voren.

- De betreffende fysiologische activiteit is niet sterk genoeg
- Het natuurproduct heeft te veel bijwerkingen of is te toxisch
- Het betreffende natuurproduct is niet beschikbaar voor testen door ons bedrijf
- De natuurstof is gepubliceerd en kan niet meer gepatenteerd worden
- Natuurstoffen zijn vaak aanwezig in complexe mengsels en moeilijk als individuele stof te isoleren en te karakteriseren
- Natuurstoffen kunnen schaars en moeilijk synthetisch toegankelijk zijn (als de stof belangrijk genoeg is, wordt toch wel een oplossing gevonden, denk aan taxol)
- Veel natuurstoffen voldoen niet aan de Lipinski-regels (zoals molecuul gewicht <500, niet te polair of apolair, etc.) m.a.w. ze hebben geen goede farmacokinetische

eigenschappen en een geringe orale biobeschikbaarheid en zijn daarom geen goede geneesmiddel-kandidaten. De toon in deze antwoorden sluit een beetje aan bij mijn eerste punt; het is niet allemaal rozengeur en maneschijn met die natuurproducten en het is nog niet zo zoals we het graag zouden zien. Toch is er ook bij wetenschappers het gevoel dat de natuur goed voor ons zou kunnen werken, maar het moet eerst wel onderzocht worden. Het blijkt dan dat de natuurstof vaak wel een aanwijzing kan opleveren in welke richting het gewenste geneesmiddel gezocht moet worden, maar ook, dat er aan de natuurstof zoals die geïsoleerd wordt uit de natuur nog een en ander verbeterd moet worden voordat hij als geneesmiddel bij de apotheker over de toonbank kan.

Een belangrijke rol in dit onderzoek is weggelegd voor de organische synthese. Synthese van natuurproducten is vaak nodig om grotere hoeveelheden van de stof in handen te krijgen voor fysiologische testen. Synthese is ook nodig om structuurvarianten te maken om structuur-werkings relaties vast te stellen voor fysiologisch actieve verbindingen. Het doel van dit onderzoek is om actievere verbindingen te maken die met minder bijwerkingen een beter genezend effect hebben dan het originele natuurproduct.

De natuur als inspiratiebron

Uit het vorige onderwerp is duidelijk geworden dat de natuur een grote inspiratiebron is geweest en nog steeds is, voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Er zijn echter vele andere terreinen waar natuurlijke voorbeelden hebben geleid en nog steeds leiden, tot nuttige toepassingen.

Het is duidelijk dat natuurstoffen een zeer belangrijke rol vervullen bij de interactie tussen soorten en individuen en

ze kunnen een grote invloed hebben op het gedrag van dieren en planten.

- Sexferomonen beïnvloeden het sexuele gedrag van individuen binnen een soort.
- Voedsel stimulantia, vraatremmende stoffen, repellants en vergiften beïnvloeden het voedsel opname gedrag binnen dier-plant en dier-dier relaties.
- Alarm en verdedigings stoffen hebben invloed op het gedrag van dieren.
- Stoffen zoals eileg remmers, metamorfose belemmerende of stimulerende verbindingen, sterilisatie inducerende stoffen en groeiremmers beïnvloeden de ontwikkeling van een individu.
- Stoffen die dienen om het territorium van een individu af te bakenen, een spoor te leggen, een nest te bouwen of de soort te verzamelen, beïnvloeden het sociale gedrag van een soort.

Er kan van al deze interacties een nuttig gebruik gemaakt worden in milieuvriendelijke vormen van gewasbescherming. Natuurstoffen zoals feromonen, vraatremmers en afweerstoffen kunnen een gedragspatroon bij pestinsecten opwekken dat het gemakkelijker maakt het insect op te sporen, te verdrijven of te vernietigen.

Samen met de vakgroep Entomologie hebben we veel onderzoek gedaan naar dit soort interacties. De entomoloog signaleert het bijzondere gedrag van insecten, de fytochemicus zoekt daarna uit welke chemische boodschapper daarbij een rol speelt en de syntheticus maakt daarna de betreffende natuurstof. Zo is onder leiding van prof. Schoonhoven op de vakgroep Entomologie gevonden dat koolwitjes een stof aan hun eieren meegeven (een ovipositie remmer) om andere vrouwtjes te waarschuwen dat op de betreffende koolplant al eitjes zijn afgezet. Het later ko-

mende vrouwtje neemt die waarschuwing ter harte want haar eitjes zullen later uitkomen dan het eerder gedeponeerde legsel. Haar nakomelingen komen daardoor in een slechte voedselconcurrentie positie terecht. Wij hebben de chemisch structuur van de betreffende natuurstof die hierbij een rol speelt kunnen ophelderen en de stof is ook gesynthetiseerd.

Het koolwitje legt haar eieren aan de onderkant van het koolblad maar een volgend koolwitje landt op de bovenkant van dat blad en tast het af met haar voorpoten. Hoe detecteert dat laatste vrouwtje vanaf de bovenkant van dat blad dat er aan de onderkant al eieren gedeponeerd zijn terwijl ze die niet kan zien? Deze vraag is nog niet beantwoord maar het zou kunnen zijn dat de koolplant reageert op de gedeponeerde eieren met de aanmaak van nieuwe natuurstoffen die zich in de plant verspreiden zodat een volgend koolwitje die stoffen inderdaad aan de bovenkant van het blad kan detecteren.

De aanval van insecten of andere dieren op planten induceert vaak de productie van nieuwe natuurstoffen in die plant. Deze stoffen, waarvan de biosynthese vaak zeer snel na de aanval op gang komt, dienen om de aanvaller verjagen, te vernietigen of om de plant op andere wijze voor verdere aanvallen behoeden. Deze geïnduceerde natuurstoffen staan bekend onder de algemene naam fytoalexines. Een plant die in de buurt staat van een soortgenoot die aangevallen wordt, reageert vaak al op de nieuwe stoffen die door de aangevallen plant worden afgescheiden, bijvoorbeeld door vast met de aanmaak van afweerstoffen te beginnen. Door middel van deze chemische stoffen kunnen planten dus met elkaar communiceren en door tijdige aanmaak van stoffen voor hun verdediging kunnen grotere populaties planten zich op deze wijze tegen uitroeiing beschermen.

Mijn grootmoeder placht te zeggen dat het goed is voor planten om af en toe met ze te praten. Dat zou best eens zo kunnen zijn want wij ademen en wazemen constant stoffen uit die het gedrag van planten zouden kunnen beïnvloeden. Je hoeft niet in sprookjes, mentaal contact, etherische golven of andere bedenkzels te geloven om deze, vaak wederzijdse, beïnvloeding te verklaren. In vele gevallen kan een chemische stof, door het ene organisme afgescheiden, een respons oproepen in een ontvangend organisme dat in de buurt is. Mijn grootmoeder kreeg ook tranende ogen van primula's en die kwamen dus niet in de vensterbank.

Er is echter nog veel onderzoek nodig, in samenwerking tussen chemici, entomologen en biologen, om geschikte toepassingen voor deze zogenaamde signaalstoffen in de pestbeheersing te ontwikkelen. Gelukkig wordt ook na mijn vertrek de goede samenwerking op het gebied van de chemische ecologie in Wageningen voortgezet.

Een tweede onderwerp dat in samenwerking met de vakgroep Entomologie is bewerkt betrof insect antifeedants. Dit zijn planteigen natuurstoffen die insectenvraat remmen doordat het insect ze niet lust. Je zou deze stoffen uit een plant kunnen isoleren en over andere planten kunnen sproeien ter bescherming. Je kunt ook proberen deze stoffen of eenvoudige maar werkzame analoga daarvan te synthetiseren om zo op een milieuvriendelijke wijze het gewas te beschermen. De entomologen waren geïnteresseerd in de werking van insect antifeedants op het insect, voor ons waren deze natuurstoffen interessante doelmoleculen om te synthetiseren. Hun structuren zijn ingewikkeld en het was een wetenschappelijke uitdaging zo'n totaalsynthese tot een goed eind te brengen en dat is ook gelukt.

De natuur als bron van uitgangsstoffen

De natuur is niet alleen een bron van inspiratie maar ook een goede bron voor allerlei producten. We kennen grote producten zoals zetmeel uit de aardappel, suiker uit biet of riet en vetten uit allerlei zaden en vruchten, maar ook vele kleine producten zoals geneesmiddelen en kleur-, geur- en smaakstoffen. De natuur kan een direct bruikbaar eindproduct leveren dat alleen maar geïsoleerd hoeft te worden, maar ook uitgangsstoffen voor de productie van andere nuttige stoffen.

In de laatste tien jaar van het natuurproducten onderzoek in Wageningen is veel aandacht besteed aan het gebruik van natuurstoffen, meestal ruim beschikbare terpenoïden, als uitgangsstof in de organische synthese. In de eerste plaats is daarbij gekeken naar de mogelijkheden van carvon, een stof die uit karweizaad gewonnen kan worden. Als voor deze stof meer gebruiksmogelijkheden ontwikkeld zouden kunnen worden dan zou dat meer mogelijkheden voor de teelt van karwei opleveren. Er is daarnaast ook uitvoerig onderzoek gedaan naar de gebruiksmogelijkheden van aromadendreen (een afvalstof uit eucalyptusolie), larixol (een belangrijk bestanddeel van larix terpen-tijn), labdanoleen zuur (een bestanddeel van de hars van *Cistus ladaniferus*, een struik uit het Middellandsezee gebied) en solanidine (een alkaloid uit aardappelen). Al dit onderzoek was chemisch en wetenschappelijk zeer interessant en het heeft veel goede resultaten en promoties opgeleverd. In natuurproducten chemie en natuurproducten synthese worden nieuwe stoffen geïsoleerd, geïdentificeerd en gesynthetiseerd, waarbij forse uitdagingen gesteld worden aan de ontwikkeling van nieuwe analytische en synthetische technieken.

Samenvattend zou ik willen stellen dat "natuurlijk zeker goed genoeg is", dat de natuur prachtig in elkaar zit en vele dingen heeft en geeft om te bewonderen. Het is echter ook goed, kritisch te staan tegenover de producten en stoffen die de natuur oplevert, deze te onderzoeken en het goede daarvan te behouden. Daarnaast is het zo dat de natuur veel voortbrengt waar we een voorbeeld aan kunnen nemen en ons voordeel mee kunnen doen. Dit voordeel ligt, met betrekking tot natuurproducten, echter niet voor het opscheppen.

Dames en heren, in de loop van dit college heb ik reeds mijn leermeester en mijn medewerkers genoemd als belangrijke personen die bijgedragen hebben aan het succes van de bio-organische chemie in Wageningen. Ik wil hen daarvoor van harte danken.

Het college van bestuur wil ik danken voor het in mij gestelde vertrouwen, tijdens mijn verblijf aan deze instelling is dat vertrouwen groot geweest hetgeen tot uitdrukking kwam in substantiele ondersteuning van onderwijs en onderzoek, met name in de beginperiode.

Ik heb in Wageningen ook het genoegen gehad samen te mogen werken met zeer goede collega's en vooral de samenwerking binnen de leerstoelgroep is altijd voortreffelijk geweest. Daar wil ik Prof. Henk van der Plas en Prof. Ernst Sudhölter zeer voor bedanken. We hebben altijd samen de schouders eronder gezet, behalve in de laatste jaren waarin mijn bijdrage klein werd en ik met bewondering heb gezien hoe Ernst de problemen van de leerstoelgroep weer in zijn greep heeft gekregen.

Samen met de reeds genoemde werkgroepeliders, zijn het natuurlijk de promovendi en de afstudeerstudenten geweest, die voor voortreffelijke resultaten in het onderzoek

hebben gezorgd. Deze goede resultaten waren in de latere jaren de basis voor het verkrijgen van financiële ondersteuning van onderzoeksprojecten door NWO en de Europese Unie. Ik dank hen allen voor hun inzet en doorzettingsvermogen.

A very fruitful, interesting and rewarding cooperation has taken place during the last ten years with the Institute of Bio-organic Chemistry of the Belarussian Academy of Sciences and with the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Moldova. Many post docs from these Institutes have visited Wageningen and they all were and are very good chemists. I thank them very much for their efforts and for the confidence that they had in our cooperation. Especially Natasha and Volodya Khripach showed great courage, confidence and friendship, first in initiating this cooperation and later in maintaining it. Together with them and with Volodya Zhabinskii we have written a monography about Brassinosteroids, which has become a standart in this field. Today I am very proud that twentysix of them are here to celebrate this day with us. I also want to thank Prof. dr Marinus Groen for his part in this cooperation and Organon and the European Union for their financial support.

Mijn familie heeft veel van mijn avonturen in de chemie mee moeten maken. Wij hebben samen in Groningen, Sittard, Son en Wageningen gewoond en gewerkt en lief en leed gedeeld. Zij hebben altijd veel begrip gehad voor de eisen die het werk soms stelde en ik ben hen daarvoor zeer dankbaar.

Dames en heren, ik dank U voor uw aandacht.