

## **De smaak van een tomaat en de geur van goed onderzoek**

### **Inauguratie prof.dr. R.J. Bino op 16 juni 2003 aan Wageningen Universiteit**

Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren,

Vandaag de eer aan mij om u bij deze openbare rede voor het aanvaarden van mijn hoogleraarschap een overzicht te geven over het onderzoek en het onderwijs wat ik wil gaan verzorgen op het gebied van de metabolomica van planten. Er zijn veel zaken die ik met u wil bespreken, maar mijn uiteindelijke doel is dat u straks deze aula enthousiast en blij verlaat met een goed gevoel over het bijzondere onderwerp van mijn hoogleraarschap. Ik hoop u daarom vandaag duidelijk te kunnen maken wat metabolomica van planten inhoudt. Maar meer nog, hoop ik aan te kunnen geven wat dit onderwerp voor ú betekent. Wat ga ik vandaag vertellen: ik zal beginnen met de biologie, dan de technologie, maar ook gezondheid, voeding, maatschappij en zelfs ethiek komen aan bod. Waarlijk een middag om eens goed voor te gaan zitten.

Wat is de metabolomica van planten?

De metabolomica van planten is een discipline die zich beweegt op het grensvlak van biologie, biochemie en bioinformatica. Het vakgebied levert nieuwe biologische inzichten en resultaten hebben een directe relevantie voor de maatschappij.

De metabolomica van planten gaat over de metabolieten die planten bezitten, en metabolieten zijn eenvoudige tot heel ingewikkelde laag moleculaire chemische verbindingen die het product zijn van het secundaire metabolisme van een plant. Niet alleen planten bezitten metabolieten, alle levende organismen bevatten deze stoffen, maar planten zijn wel bijzonder omdat ze veel verschillende metabolieten kunnen bevatten. Geschat wordt dat planten tussen de 100 en 200.000 verschillende secundaire stoffen maken. En iedereen die hier in de aula zit, heeft op de een of andere manier elke dag met een aantal van deze stoffen te maken die soms in de populaire tijdschriften 'botanicals' worden genoemd. Botanicals worden toegevoegd aan producten als shampoo's en zijn onderdeel van gezondheidsbevorderende middelen. Maar ook de geur van rozemarijn, de smaak van een tomaat, de kleur van een roos, de kick van een kopje koffie, de gezondheid van een krop sla en de hallucinatie van heroïne: al dit soort ervaringen zijn terug te voeren op een reactie tussen bijzondere receptoren in uw lichaam en botanicals uit planten. Ik kom straks terug op uw ervaringen, maar wil eerst nog verder ingaan op wat die secundaire metabolieten in planten doen, waarom planten zo veel verschillende stoffen bevatten en hoe de stoffen gevormd worden.

Wat is de functie van de metabolieten?

Een plant staat met zijn wortels vast in de grond en is daarmee overgeleverd aan koude, hitte, regen en storm, maar ook aan schadelijke insecten, schimmels en bacteriën. Tegelijkertijd heeft een plant bepaalde organismen zoals schimmels nodig om te groeien en insecten zoals hommels en bijen zijn belangrijk voor de voortplanting. Nu zorgen metabolieten vaak voor de interactie, of anders gezegd, de communicatie tussen de plant en haar omgeving. En die communicatie kan aantrekking of juist afstoting betreffen. Een voorbeeld van dit soort, op het eerste gezicht, tegengestelde functies van metabolieten, kan worden gevonden bij de tabaksplant: het bij iedereen bekende metaboliet nicotine wordt in de tabaksbladeren gevormd en geeft de plant een goede bescherming tegen schadelijke insecten, maar tegelijk produceren de bloemen van dezelfde tabaksplant andere metabolieten, zoals bijzondere benzoiden om juist insecten te lokken die essentieel zijn voor de bestuiving van de plant. Er zijn enorm veel voorbeelden van dit soort interacties tussen planten en insecten bekend en het is misschien leuk om te vertellen dat ikzelf vele jaren geleden als student nog onderzoek heb gedaan naar de bestuiving van een bijzondere orchidee en toen heb gevonden dat de bloemen de seksuele lokgeur van vrouwelijke bijen imiteren om enkel de mannetjes aan te trekken die voor de bestuiving zorgen. Ik hoop dat de boodschap overkomt: secundaire metabolieten zijn voor een plant essentieel voor de interactie met de omgeving, het zijn stoffen vooral ter signalering, bescherming en verdediging.

Een wat moeilijker te beantwoorden vraag is waarom er zo veel verschillende secundaire metabolieten zijn. We komen dan op de basis van evolutie uit, waarin de co-evolutie tussen verschillende organismen een belangrijke drijfveer is voor diversiteit. Kijk bijvoorbeeld eens naar uw eigen lichaam: u bent in staat om vele verschillende stoffen te maken tegen allerlei ziekteverwekkers. Dit doet u door bij een aanval van een pathogeen bijzondere antigene eiwitten te maken. Het is voor ieder organisme enorm belangrijk om heel goed in staat te zijn om ziekteverwekkers of schadelijke stoffen buiten het lichaam of de cellen te houden, of toch binnenkomende stoffen snel onschadelijk te maken. Planten maken geen antilichamen, maar gebruiken metabolieten en eiwitten om pathogenen te weerstaan. Een hypothese, die ik graag ondersteun, is dat de co-evolutie tussen planten en pathogenen een drijvende factor is voor het ontstaan van de chemische diversiteit. Maar er zijn ook andere hypothesen die bijvoorbeeld stellen dat secundaire metabolieten simpel een bijproduct zijn van het primaire metabolisme, of dat secundaire metabolieten zorgen voor chemische plasticiteit, zodat een plant altijd biochemische zijwegen kan inslaan en zich op deze manier snel kan aanpassen aan veranderingen in de omgeving.

Het resultaat is in ieder geval dat één enkele plant vele duizenden stoffen kan produceren. Een aantal van de stoffen zijn overal en altijd aanwezig, maar er zijn ook metabolieten die tijd- en plaatsspecifiek gevormd worden. En ook daar kent u voorbeelden van: in een winkel ruikt u aan een meloen om te bepalen of hij rijp is en een net gekochte bos tulpen is groen om in een vaas mooi rood te worden. Metabolieten kunnen ook heel specifiek in bepaalde organen binnen een cel gevormd worden, bijvoorbeeld alleen in de vacuole of de chloroplast, of enkel worden aangemaakt als de plant een bepaalde stress ondergaat zoals het rood worden van de blaadjes aan de bomen na een eerste nachtvorst.

## Het doel van het onderzoek

Mijn interesse in de metabolomica van planten ligt in het willen kennen van de functie van de metabolieten in planten. Ik wil de chemische interacties in planten ontrafelen en ik wil ontdekken hoe de biologische diversiteit wordt gereguleerd. Maar mijn diepste verlangen is om de biologische waarde van de biochemische diversiteit in planten te begrijpen. Ik wil daarmee een kennissprong bereiken die nieuwe inzichten geeft in de functie van metabolieten voor onze eigen gezondheid en leefomgeving. De metabolomica van planten biedt de kans om een dergelijke sprong te maken omdat het vakgebied werkelijk een diep inzicht geeft in de functionele diversiteit van planten. Maar om te kunnen springen is het nodig om de kennis uit het lab te koppelen aan de biologie uit het veld. Alleen op deze manier kunnen we de interacties herkennen zoals die tussen organismen bestaan. Een dergelijke koppeling van disciplines is een uitgesproken voorbeeld van de zo geroemde Wageningse aanpak die gekenmerkt wordt door interdisciplinariteit, maatschappelijke relevantie en een open kijk op toepassingen.

## Hoe ontstaat de biochemische diversiteit?

Het zal u duidelijk zijn: de crux van het vakgebied zit in de biochemische diversiteit die planten bezitten. Maar hoe ontstaat die diversiteit eigenlijk? Om die vraag te kunnen beantwoorden zal ik wat biochemie met u behandelen. Schrik alstublieft niet van de structuurformules, de principes zijn simpel: een plant gebruikt een beperkt aantal syntheseswegen om verschillende groepen van metabolieten te maken. De start is altijd een eenvoudig molecuul dat gevormd wordt binnen het primaire metabolisme van de plant. Dit molecuul wordt dan als een skelet gebruikt om geheel andere stoffen van te maken. Het is verder net Lego: er zijn basisstenen die op alles passen en waarmee de globale structuur gevormd wordt en er zijn heel bijzondere vlaggetjes en knopjes die het model echt af maken. Een plant gebruikt enzymen als een katalysator voor het koppelen of juist ontkoppelen van stenen aan het skelet. De stenen zijn chemische verbindingen zoals zuurstofatomen of watermoleculen. Er zijn basisstenen die in principe algemeen op alle moleculen passen, maar er zijn ook heel specifieke enzymen die slechts één bijzondere omzetting katalyseren. Er zijn ongeveer 100 verschillende basisskeletten waarmee gestart kan worden en daarmee zijn planten in staat om evenveel groepen van stoffen te maken, waarbij elke groep uit duizenden verschillende stoffen kan bestaan. Deze aantallen zijn wel heel afhankelijk van de definitie die je voor een laag moleculair metaboliet gebruikt en net zoals in de botanie zijn er deskundigen die heel veel groepen onderscheiden, de zogenaamde 'splitsers', en zijn er 'lumpers' die alles bij elkaar voegen. Een aantal van de groepen zijn vrij algemeen bekend, zoals bijvoorbeeld de flavonoiden (in rode wijn) of de alkaloiden (in groene aardappelen), maar er zijn ook tamelijk onbekende groepen zoals de terpenen.

Dus op basis van variaties op het principe van het koppelen en ontkoppelen van chemische verbindingen aan een simpel basisskelet kunnen planten vele tienduizenden verschillende metabolieten synthetiseren. Sommige van die metabolieten zijn eenvoudig van structuur, maar vele van de stoffen zijn zo ingewikkeld dat we ze nog nauwelijks kennen. Er is dus nog veel onbekend, ik denk dat je op dit moment kan stellen dat we van alle stoffen in het plantenrijk er slechts 1% echt kennen, wat inhoudt dat we de functie van het metaboliet begrijpen en weten hoe het gesynthetiseerd wordt. Van tienduizenden stoffen weten we dat ze in planten aanwezig zijn en kennen we de globale chemische structuur, maar ontbreekt kennis over de functie en synthese en verder merken we in elk experiment (of dat nu in tomaat of in een exotisch gewas is) dat er nog heel veel stoffen zijn die we in het geheel niet kennen!

Meer kennis over al deze stoffen in planten is belangrijk, het biedt ons een schatkamer aan informatie over evolutie en genetica, over belangrijke eigenschappen van gewassen zoals resistenties en kwaliteit maar kan ons ook het inzicht geven over belangrijke functies in relatie tot onze eigen voeding en gezondheid, en dit is het vakgebied van de *metabolomica van planten*.

What's in a name?

Nu zijn metabolieten in planten al heel lang bekend en wordt er ook al heel lang onderzoek gedaan naar dit soort verbindingen en u zou de vraag kunnen stellen: wat maakt dit vakgebied zo speciaal en waarom wordt het metabolomica genoemd?

Om deze vragen te kunnen beantwoorden zal ik allereerst een aantal termen met u behandelen. Het woord metabolomica is een vernederlandsing van het Engelse woord metabolomics, wat in het rijtje thuis hoort van genomics, proteomics en transcriptomics. Bij genomics gaat het om het genoom, waarmee het totaal aan erfelijke informatie wordt bedoeld zoals die is vastgelegd in de genen van een organisme; bij proteomics om het proteoom, dat is de verzameling van eiwitten in een organisme; bij transcriptomics om de transcripts, daar is geen echte Nederlandse vertaling voor, maar het betreft het totaal aan RNA; en bij metabolomics, gaat het om het metabool, de verzameling metabolieten in een organisme. Het achtervoegsel 'omics' is gemeenschappelijk, en inmiddels wordt (vooral door onderzoekers) al over het omics-tijdperk gesproken. Met 'omics' wordt dan zogenaamd 'grootschalig' onderzoek bedoeld, waarmee alle individuele componenten, die dan voor het omics-woord staan, worden geanalyseerd. Nieuw jargon wordt elke dag bedacht: onderzoekers hebben het al over transportomics voor het transportoom en peptideomics voor alle vetachtige stoffen in een organisme. Misschien is het goed om juist hier te zeggen dat ik persoonlijk helemaal niet achter het willekeurige gebruik van dit soort terminologie sta en pleit voor een beperking tot genomics, proteomics en metabolomics.

De schaal van onderzoek

De term genomics is waarschijnlijk bij u het best bekend en wordt vaak ook al door Ministers en vele anderen te pas en soms te onpas gebruikt. Genomics gaat om genen, maar ook in de moleculaire biologie, veredeling en erfelijkheidsleer gaat het om genen, dus wat is het verschil? Het verschil ligt in de schaal van het onderzoek. Met genomics, proteomics en metabolomics is het mogelijk om zowel grootschalig als kleinschalig te werken. U kunt het vergelijken met een beeld van de aarde dat met een heel goede camera vanuit een satelliet wordt genomen en waarmee zowel patronen als details kunnen worden herkend. Wat vanuit een satelliet níet kan worden geobserveerd, zijn de interacties tussen twee mensen, of hoe processen in de tijd verlopen, dit kan alleen maar vanuit onze positie op aarde worden gevolgd. Genomics, proteomics en metabolomics moet u zien als de camera in de satelliet waarmee we in staat zijn om zowel patronen als details waar te nemen, terwijl genetica, moleculaire biologie, maar ook biochemie, fytopathologie en fysiologie informatie geven over processen en interacties. In dit verband wordt ook wel gesproken over een holistische en reductionistische benadering van onderzoek, waarbij de holistische benadering het overzicht geeft en de reductionistische werkwijze de studie van het proces zelf betreft. De combinatie van holistische en reductionistische benadering vraagt om een analyse van het model, de schaal en het aggregatieniveau en ik kan u in dit verband de inaugurale rede aanraden van professor Jan Goudriaan die hij op 30 september 1993 heeft uitgesproken. In zijn rede gaat Goudriaan in op de complexiteit van modellen en het effect van de factoren tijd en ruimte. Zijn pleidooi voor het valideren van meetgegevens door het verbinden van modellen en meetreeksen heeft ook een directe relevantie voor het genomics en metabolomics onderzoek.

De techniek is cruciaal

Uiteindelijk doel is om meer te weten te komen over de biologie van mens, dier en plant. En hoewel de potentiële kracht van het genomics, proteomics en metabolomics onderzoek enorm is, zijn we nog lang niet klaar. Maar de ontwikkelingen in het onderzoek gaan werkelijk enorm snel. Als we ons even denkbeeldig in de tijd terugverplaatsen naar ongeveer tien jaar geleden en ons dan de vraag stellen of het mogelijk is om het volledige genoom van een organisme te sequencen, dan zouden we dit volmondig als onmogelijk kenschetsen. Toch zijn vandaag de vele miljoenen DNA sequenties van de mens, de modelplant Arabidopsis en ons belangrijkste voedselgewas rijst en nog vele andere organismen bekend. Tien jaar geleden hadden we niet kunnen bevroeden dat ontwikkelingen in vooral de sequentieapparatuur en de technologie om de informatie van biologische gegevens te beheersen zo snel gaan. De beslissende factor achter deze ontwikkeling in techniek en expertise is vooral het directe belang van genomics voor onze eigen gezondheid. Dezelfde drijfveer voedt de technische vooruitgang in het metabolomics onderzoek. Detectie en analyse van metabolieten in ons eigen lichaam zijn enorm belangrijk voor de ontwikkeling van gezondheidsmarkers en om dit soort biomarkers te meten komen de grote internationale bedrijven welhaast elk seizoen met een nieuwe apparaat op de markt.

Binnen het plantenonderzoek maken we gebruik van deze technologische revolutie en hier in Wageningen staan op ons lab de nieuwste apparaten die speciaal voor farmaceutische toepassingen zijn ontwikkeld, maar die wij gebruiken voor analyse van plantenmetabolieten.

#### Het onderzoek

Met deze prachtige apparatuur meten we piekjes. Een standaard profiel van de massa's van een blad van een plant bevat 2000 tot 3000 pieken die in principe elk een individueel metaboliet kunnen vertegenwoordigen. Is dit piekenpatroon van een plant nu altijd hetzelfde: nee! Dit patroon verandert per dag, per minuut, per weefsel, per plant. Dat het patroon continue verandert is een essentieel verschil met bijvoorbeeld genomics waar de genen als een blauwdruk vastliggen in de chromosomen. Laat ik het nog op een andere manier uitleggen: met het DNA-patroon waarmee u geboren bent zal u als gepensioneerde naar het verzorgingshuis gaan, dit DNA verandert niet. Wat wel verandert is de expressie van het DNA in RNA, eiwitten en metabolieten. Tijdens ons leven verandert dit patroon afhankelijk van onze leeftijd, onze gezondheid, onze voeding en vele andere leefgewoontes. Hetzelfde geldt voor planten: ook in planten verandert de expressie van het RNA, de eiwitten en de metabolieten afhankelijk van het ontwikkelingsstadium en in- en uitwendige omstandigheden. Omdat planten zo veel verschillende metabolieten bezitten die elk een bepaalde rol in de interactie tussen de plant en haar omgeving kunnen hebben, geeft de analyse van het patroon van metabolieten informatie over de fysiologische conditie van de plant. Natuurlijk ligt de bandbreedte waarmee planten kunnen reageren op de in- en uitwendige omstandigheden vast in het DNA. Uit genomics onderzoek is bekend dat planten ongeveer 30.000 tot 40.000 genen bezitten, maar de functie van veel genen is nog onbekend en nog veel minder bekend is hoe de expressie van die genen wordt beïnvloed door biotische en abiotische omstandigheden. En waar het nu om gaat is dat wij met de metabolomica van planten een koppeling kunnen maken tussen het fenotype van een plant (dus hoe hij eruit ziet) en het genotype. Daarbij biedt het werken met planten geweldige voordelen: we kunnen planten kruisen, we kunnen grote aantallen nakomelingen toetsen, we kunnen bijzondere collecties aanleggen, we kunnen via genetische modificatie nieuwe genen introduceren en we kunnen heel gericht externe omstandigheden veranderen. Maar heel belangrijk: een plant bezit duizenden metabolieten die we heel precies kunnen meten en als het ware een fingerprint geven van de fysiologische conditie.

#### De aanpak

De aanpak die we met het metabolomica onderzoek hebben gekozen is gebaseerd op 4 pijlers: ten eerste techniekontwikkeling, ten tweede bioinformatica, ten derde fenotypering en ten vierde een aantal specifieke toepassingen. De techniekontwikkeling is gericht op het optimaliseren van technische protocollen en de ontwikkeling van innovatieve technieken.

Een goed voorbeeld van het laatste is het net gestarte 4-jarige aio project van Sofia Moco, die ik samen met Jacques Vervoort van de Leerstoelgroep Biochemie begeleid. Binnen dit project combineren we massaspectroscopie en capillaire NMR-technologie met als doel om de identiteit van een metaboliet snel te kunnen bepalen. Dit is waarlijk geen eenvoudige opdracht, ik heb al eerder gezegd dat we nog maar 1 procent van alle metabolieten in planten werkelijk kennen, wat impliceert dat we de overgrote meerderheid van de pieken in een massaprofiel niet direct kunnen toewijzen aan een bepaalde stof. Sofia is bezig om voor tomaat een metabolieten-bibliotheek op te stellen, zodat we snel een overzicht kunnen maken van de inhoudstoffen. Ik hoop dat het gaat lukken want het zal fantastische wetenschappelijke mogelijkheden geven, maar een dergelijke bibliotheek biedt zeker ook commerciële kansen.

De tweede pijler van ons onderzoek is de bioinformatica. Dit omvat het verzamelen en de verwerking en analyse van alle meetgegevens. Wat betreft de data-analyse moet u begrijpen dat het gaat om miljoenen meetgegevens van duizenden massa's, waarbij we zoeken naar individuele verschillen van enkele pieken tussen bijvoorbeeld een controleplant en een mutant, zonder dat we vooraf weten waar het verschil te vinden is. Voor dit soort analyses zijn geen standaard software programma's beschikbaar, die ontwikkelen we zelf, samen met Arjen Lommen, een collega van het RIKILT. Ik ben ontzettend blij om hier te kunnen zeggen dat we in Wageningen werkelijk meedoen met de top van de wereld op het gebied van de bioinformatica van metabolische data. Wij hebben algoritmen ontwikkeld die ons in staat stellen om de omvang van alle data te reduceren tot ongeveer 1%, zonder daarbij belangrijke informatie te verliezen en met deze gereduceerde data kunnen wij in enkele seconden de naald in de hooiberg vinden. Wetenschappelijk is het dan interessant om patronen te kunnen herkennen van veranderingen in het metabolieten profiel tijdens bijvoorbeeld de ontwikkeling van een plant. Dit levert ongelooflijk veel informatie over de regulatie van het biochemische netwerk.

De derde pijler van ons onderzoek is de fenotypering. In zijn essentie betreft dit het herkennen van het uiterlijk van een plant en dit uiterlijk kan je omschrijven als bijvoorbeeld de kleur van een bloem of het profiel van metabolieten in een blad. Fenotype onderzoek doen wij bij voorkeur met genetisch heel goed omschreven planten, zoals bepaalde collecties van de modelplant *Arabidopsis*, de zandraket, waarbij elke lijn van planten door een speciale mutatie is gestoord in de activiteit van 1 enkel gen. Op dit moment zijn we bezig met het opstellen van het metabolieten profiel van honderden van dit soort mutanten. Met de reeds genoemde bioinformatica-tools zien we heel snel welke planten een verandering in het metabolieten profiel hebben en omdat we bovendien kunnen herkennen in welk gen de planten gestoord zijn, kunnen we met het biochemisch fenotype een functie aan een bepaald gen toewijzen en daarmee het fenotype koppelen aan het genotype.

Systeembio: de toekomst

Voor de komende jaren ligt de uitdaging van ons onderzoek in het combineren van alle genomics, proteomics en metabolomics informatie in een zogenaamde systeembioologische aanpak, waarin wordt gepoogd om de omics-satellietbeelden en de waarnemingen vanaf aarde samen te brengen in een conceptueel model. Dit model moet dan een virtueel beeld van een organisme geven, waarin processen kunnen worden gevisualiseerd en de effecten van externe omstandigheden kunnen worden doorgerekend. Dit beeld gaat natuurlijk veel verder dan alleen de biologische kennis, want de processen in een levend organisme worden ook bepaald door de wetten van de fysica en zijn onderhevig aan allerlei vormen van kansberekening.

Dit soort levenswetenschappelijke kennis heeft nu al een groot effect op ons leven: inmiddels zijn er medicijnen op de markt die zijn ontworpen op basis van informatie uit het humane genomics programma, wordt voor het maken van ons voedsel gebruik gemaakt van enzymen die zijn geoptimaliseerd door selectie van bacteriestammen waarvan het genoom volledig in kaart is gebracht en ook de veredeling van onze gewassen wordt versneld en gestuurd door gebruik te maken van genetische kaarten.

### De smaak van een tomaat

Maar kunnen wij met al onze genomics, proteomics en metabolomics kennis bijvoorbeeld een tomaat maken die beter smaakt of die nog beter is voor onze gezondheid? Wat weten we eigenlijk van de smaak van een tomaat? Of, anders gesteld: waarom smaakt een tomaat en waarom zou een tomaat goed zijn voor onze gezondheid? Om dit soort vragen te beantwoorden zijn er tenminste twee componenten van belang, dat is de tomaat en dat bent u. Laat ik met de tomaat beginnen, dit gewas komt van oorsprong uit Zuid Amerika waar het al door de Azteken in cultuur is gebracht. De echte oorspronkelijke wilde tomaat is niet helemaal bekend, maar de meest verwante wilde soorten produceren kleine bessen die door vogels en zoogdieren gegeten worden. Om die beesten in de jungle aan te trekken moet de tomaat lekker smaken en een bepaalde voedingswaarde vertegenwoordigen. Ook de Azteken konden die smaak klaarblijkelijk waarderen en gebruikte de tomaat in hun salsa. Rond de 16<sup>e</sup> en 17<sup>e</sup> eeuw introduceerden de conquistadores de tomaat in Europa, waar de plant eerst vanwege de vermeende giftigheid als siergewas werd geteeld, maar al in de 18<sup>e</sup> eeuw wordt de smaak van tomatensoep geroemd.

Volgens de Amerikaanse onderzoekster Elizabeth Baldwin wordt tomatensmaak bepaald door 16 vluchtige metabolieten, die zij heeft gevonden door panels tomaten te laten proeven in combinatie met chemische analyse. Maar nu de andere kant van het verhaal: hoe kunnen 16 vluchtige metabolieten ons de smaak van een tomaat geven? Biologisch gezien is dat een moleculair-fysisch proces waarin metabolieten een interactie aangaan met receptoren die vooral in uw neus aanwezig zijn. Wij mensen hebben op onze chromosomen ongeveer 1000 genen die coderen voor receptoren die ons in staat stellen om tenminste 10.000 geuren te onderscheiden.



Daartoe geeft elke receptor apart een zenuwimpuls naar onze hersenen waar alle informatie wordt gecoördineerd en dit wekt een zekere emotie op. Van een aantal receptorgen is de werking volledig bekend, een mooi voorbeeld is de capsaïcine-receptor die verantwoordelijk is voor het 'hete peper gevoel' in uw mond. Nu is voor mij een van de meest opvallende uitkomsten van het genomics onderzoek dat er een enorme homologie bestaat in receptoren over het gehele dierenrijk heen. Zowel insecten, als nematoden en gewervelde dieren nemen metabolieten waar met zogenaamde G-gekoppelde receptoren en ook de verdere verwerking van de signalen is bijna identiek. Het is dus niet vreemd dat metabolieten uit tomaat een bepaalde reactie opwekken bij zowel vogels, kleine zoogdieren als de mens.

Deze homologie gaat niet alleen op voor geurreceptoren maar geldt ook voor de receptoren waarvan de inductie effect heeft op ons gedrag en gezondheid en verklaart waarom zo veel metabolieten die ontstaan zijn uit de eerder genoemde co-evolutie tussen dieren en planten ook ons eigen gedrag beïnvloeden. De homologie gaat zelfs nog verder: ook tussen planten en dieren zijn veel processen die de fysische herkenning tussen moleculen betreffen zeer gelijkwaardig. Een voorbeeld is foliumzuur, dat zowel in planten als dieren een co-factor is voor bepaalde chemische omzettingen die noodzakelijk zijn voor de groei en ontwikkeling van cellen. Foliumzuur kan wel door planten maar niet in ons eigen lichaam gemaakt worden en is daarom een essentieel element van onze voeding, waarbij onvoldoende opname kan leiden tot afwijkingen in groei en ontwikkeling. Inmiddels wordt foliumzuur al voorgeschreven voor zwangere vrouwen om de geboorte van kinderen met open ruggetjes tegen te gaan en schijnt het metaboliet bovendien ook een positieve rol te kunnen spelen bij het voorkomen van hart- en vaatziekten en trombose.

De vierde pijler van het metabolica onderzoek aan planten is het werk dat wij samen met heel veel anderen doen aan het ophelderen van de relatie tussen plantaardige inhoudstoffen en onze voeding. Ons deel van het werk betreft het plantenonderzoek, maar we werken samen met voedingsdeskundigen, toxicologen, epidemiologen en zelfs klinisch medici. Zo bestudeert Lian Yehong uit China in een vier-jarig aio project de mogelijkheid om het foliumzuur-gehalte van tomaten te verhogen en in een gekoppeld project werkt Xi Yongyan aan prenylflavonoiden. Maar we werken niet alleen aan planten, binnen het Centre for Human Nutrigenomics ben ik betrokken bij een project dat de metabolica van vetzuren in algen bestudeert. Dit project betreft een samenwerking met het ATO en de Leerstoelgroep Toxicologie, want stoffen uit algen en planten zijn zeker niet altijd goed voor onze gezondheid. U zult zich allemaal nog wel de sterretjesmix-affaire herinneren die ongeveer 2 jaar geleden de voorpagina's heeft gehaald. Dit werd veroorzaakt door het drinken van thee waarvoor een steranijs was gebruikt, die het terpenoid anistatine bevat wat een hallucinerende werking heeft en daar zijn toen ongeveer 50 mensen een paar dagen ziek van geweest. Maar plantaardige inhoudstoffen kunnen ook echte problemen veroorzaken die het leven van mensen volledig kunnen veranderen. Een vreselijk voorbeeld is coeliakie, oftewel glutenintolerantie. Gluten zijn polymere eiwitten uit granen en zitten in brood en vele andere voedingsproducten. In Nederland zijn er ongeveer 6000 mensen voor coeliakie gediagnostiseerd, maar volgens de laatste inzichten kunnen er wel 100.000 mensen een niet-herkende vorm van coeliakie bezitten.

Patiënten met coeliakie hebben last van een allergische reactie in hun darmen die direct wordt veroorzaakt door het eten van gluten. Samen met medici werken we aan mogelijkheden om granen te ontwikkelen met minder of geen van de toxische eiwitten en we doen dit door onze uitgebreide tarwecollectie te screenen op planten die net iets andere eiwitten maken en waar patiënten geen problemen mee hebben. Dit kan alleen door gebruik te maken van de reeds genoemde massaspectroscopische technieken en is naar mijn mening een goed voorbeeld van maatschappelijk heel relevant onderzoek.

De geur van goed onderzoek

Stel nu dat uw genenpaspoort gereed is en wij hier in Wageningen de 16 metabolieten die tomatensmaak bepalen in één tomatenras hebben kunnen combineren, kan ik dan voor u allen individueel voorspellen of u die tomaat in een dubbelblinde proefopzet lekker zal vinden? Waarschijnlijk wel, omdat subjectieve leerervaringen in dit geval niet overheersend zijn. Maar geldt dit ook voor de geur van goed onderzoek? Kan ik voor u allen voorspellen of u het onderzoek lekker vindt ruiken?

De geur van goed onderzoek is voor mij de aromatische geur van in alcohol bewaarde orchideeënbloemen die ik kreeg van mijn biologieleeraar op de middelbare school, doctor Postma en die hij speciaal voor mij meenam uit Italië, maar goed onderzoek is voor mij ook de scherpe geur van aromatische verbindingen uit de insectencollectie van professor Meeuse ergens op een achterkamer van de Universiteit van Amsterdam en de zoete geur van petuniabloemen van de spetterplanten van professor Bianchi, in een kas van dezelfde Universiteit in de Watergraafsmeer, goed onderzoek is zeker ook de geur van een vrijdagmiddagsigaar tijdens een discussie met Frits Bienfait over het nut van ijzer in planten. Meer algemeen is bij mij de geur van goed onderzoek gekoppeld aan het geluid van glas, schudders, computers, de vaak wat zachte stem van onderzoekers, ver weg het geluid van een radio en het zicht van spannende potjes met vreemde etiketten en apparaten met enorm veel knoppen. Wat ik met deze, misschien wat poëtische beschrijving wil aangeven is dat de geur van goed onderzoek gekoppeld is aan persoonlijke ervaringen die ik heb opgedaan tijdens mijn schooltijd en op de universiteit. Momenteel is de aandacht van studenten voor exacte wetenschappen tanende. Ik wijd dat voor een belangrijk deel aan de enorme afstand zoals die nu wordt gevoeld tussen het universitaire bèta-onderzoek en de maatschappij. Ik vind dit jammer en hoop er wat aan te kunnen doen. We moeten ons realiseren dat planten heel dicht bij mensen staan, we eten ze op, we gebruiken ze op allerlei manieren en we genieten van planten. In mijn rede ben ik vooral ingegaan op de interacties tussen mensen en planten zoals die worden doorgegeven door metabolieten. Daarmee hoop ik dat de wat technische term metabolomics meer bij u is gaan leven. Ditzelfde hoop ik te bereiken bij scholieren en studenten. Hier aan de Wageningen Universiteit bestaat er een enorme wil om meer studenten te interesseren voor ons werk en ik denk dat de leerstoel metabolomica van planten daar een goede rol in kan spelen.

Samen met collega's uit de voedingswetenschappen, de omgevingswetenschappen en de maatschappijwetenschappen ben ik bezig opleidingsprogramma's op te zetten waarin het belang van planten voor onze voeding, gezondheid en leefomgeving centraal staat. Ik hoop op deze manier te kunnen bijdragen dat meer mensen de geur van goed onderzoek gaan ruiken.

Nu ik aan het einde van mijn rede ben gekomen wil ik graag een aantal personen bedanken.

*Geachte Raad van Bestuur, Hooggeleerde Speelman,*

Met de instelling van deze leerstoel in combinatie met de functie van businessunitmanager bij Plant Research International heeft U naar mijn mening een juiste formule gevonden voor de initiatie van een nieuwe onderzoekslijn in de biologie. Door de leerstoel onder te brengen bij de Leerstoelgroep Plantenfysiologie heeft U bereikt dat er uitstekende mogelijkheden voor samenwerking en verdieping zijn ontstaan. Ik hoop nog vele malen met U op reis te kunnen naar verre landen om daar de verworvenheden van ons onderzoek te kunnen presenteren, maar ik vraag U de volgende keer een wat minder strak reisschema te plannen, zodat we ook nog tijd hebben om de planten in de omgeving te leren kennen. Ik dank U, en de leden van de door U ingestelde benoemingsadviescommissie, voor het vertrouwen dat in mij is gesteld.

*Zeergeleerde Hogenboom, beste Nic,*

Jij hebt mij gestimuleerd om mijn plannen voor het vakgebied van de metabolomica van planten verder te ontwikkelen en ik dank je daarvoor. Maar jij hebt mij ook 17 jaar geleden aangenomen op het toenmalige IVT en ik kan mij nog goed herinneren dat je in het sollicitatiegesprek vroeg naar mijn ambities waarop ik antwoordde dat ik hoogleraar wilde worden. Dat was een wat vreemd antwoord, alleen al omdat het IVT en de Universiteit toen nog ver van elkaar af stonden. Maar je ogen gingen glimmen, want dit was precies de reactie die je wilde krijgen. En ook in dit geval is het duidelijk: je bent je tijd altijd ver vooruit.

*Hooggeleerde Kropff, beste Martin,*

Graag herinner ik me onze samenwerking bij het in elkaar zetten van een tuinhuisje en het installeren van een hek om onze kinderen binnen de perken te houden. Maar intussen heeft onze samenwerking heel andere vormen aangenomen en nog altijd waardeer ik je directe interacties. Ook in moeilijke tijden ben je positief en weet je mensen voor je te binden, ik hoop dat onze samenwerking de komende jaren alleen nog maar intensiever mag worden.

*Hooggeleerde Jacobsen, beste Evert,*

Helemaal in het begin van het proces dat nu heeft geleid tot deze inaugurele rede, moest ik naar je kamer komen bij de Leerstoelgroep Plantenveredeling om daar wat met je te praten. Jij was immers de Directeur van de Onderzoeksschool en zou gaan beslissen of ik voldoende wetenschappelijke kwaliteiten bezat om eventueel hoogleraar te worden. Ieder zal zich kunnen voorstellen dat ik wat gespannen dit gesprek in ging.

Die spanning was binnen 1 minuut weg, want jij bent in staat om op een zeer persoonlijke en zeer doortastende wijze contact met mensen te maken waardoor alle muren verdwijnen. Ik dank je voor je steun en vertrouwen.

*Hooggeleerde van der Plas, beste Linus,*

We kennen elkaar al lang en ik weet nog goed hoe ik je samen met Bert van Marrewijk in Amsterdam heb opgezocht om de energiehuishouding in planten te bespreken. Je hebt altijd interesse in het ontmoeten van nieuwe mensen en staat altijd open voor nieuwe inzichten. Het is mij een groot plezier om binnen je leerstoelgroep de relatie tussen plantenfysiologie en metabolica verder te ontwikkelen. Ook de samenwerking met Sander van der Krol biedt uitstekende kansen om de interactie tussen de Universiteit en Plant Research International verder op te bouwen.

*Beste collega's binnen en buiten Plant Research International,*

Metabolica van planten is een vakgebied dat vele bindingen heeft met aanpalende disciplines. Ik koester de samenwerking met veredelaars, biochemici, agronomen, voedingsdeskundigen, toxicologen, economen, filosofen, ecologen en met vele anderen binnen en buiten Wageningen. Soms zijn deze samenwerkingen in formele centra gebundeld, en ik noem het Centre for Biosystems Genomics, het Centre for Human Nutrigenomics en het Wageningen Centrum voor Allergieonderzoek. Samenwerken is belangrijk en ik hoop dat we met elkaar nog vele uitstekende resultaten zullen boeken.

*Beste mensen van de Bioscience-Leerstoelgroepen,*

In 1983 ben ik een driejarig promotieonderzoek gestart binnen de toenmalige vakgroepen Plantencytologie en -Morfologie en Plantenveredeling. Ik weet nog dat de samenwerking tussen deze vakgroepen als een doorbraak werd beschouwd en het was niet altijd eenvoudig om mijn promotoren Jacques van Went en Bert van Marrewijk gelijktijdig om dezelfde tafel te krijgen. Ik geloof trouwens dat dit alleen tijdens de promotie zelf het geval is geweest. Maar het was een leuke tijd en ik heb er veel van geleerd. Eén van de dingen die ik heb geleerd is dat er uitstekend onderzoek wordt gedaan door de verschillende leerstoelgroepen en ik ben blij dat ik als coördinator van de Bioscience-leerstoelgroepen samen met de hooggeleerde prima inter paris Anne Mie Emons een rol kan spelen bij het opzetten van nieuwe vormen van samenwerking tussen de verschillende disciplines.

*Beste mensen van de Bioscience-Businessunit,*

Soms denk ik ook wel eens: laten we voor de verandering eens niet veranderen. Celbiologie, Celcybernetica en nu Bioscience, is het echt wel nodig? Ja, het is nodig, als bioloog weet ik dat verandering de basis is van het leven en als manager weet ik dat verandering nodig is voor het voortbestaan van onze organisatie. Maar veranderen is ook spannend, we slaan continu nieuwe wegen van onderzoek in, we ontdekken leuke samenwerkingspartners, we leren nieuwe technieken en soms moeten we een verlies incasseren, om daarna weer even vrolijk door te gaan.

Maar het staat voorop dat we plezier met elkaar hebben, dat we goed werk doen en dat we nog altijd genoeg geld verdienen om van te leven. Heel speciaal wil ik bedanken: Andy Pereira voor zijn fantastische Arabidopsis collectie, Asaph Aharoni voor zijn inzet in het onderzoek: hij is de bron voor heel veel genomicswerk op Plant Research International, Robert Hall, de leider van het metabolomicsonderzoek binnen de businessunit, en tenslotte Harro Bouwmeester, Harrie Verhoeven, Ric de Vos, Arjen Lommen en Arnaud Bovy, zij zijn de biochemici en moleculair biologen die al het vernieuwend, baanbrekend metabolomicsonderzoek uitvoeren waar ik U vandaag over heb mogen vertellen.

#### *Beste familie,*

Lieve ouders, hoe ik ooit mijn liefde voor het plantenonderzoek heb gevonden daar ben ik nooit achter gekomen. In ieder geval is het geen eenvoudig overervende eigenschap, dat is mij wel duidelijk. Maar jullie hebben mij altijd gesteund in mijn keuzes en daar dank ik jullie voor.

Lieve Renée, lieve zus, een toga kleedt goed af vind je niet? Misschien een goed idee voor een nieuwe kledinglijn?

Lieve Madelon, Ruben en Ilana, we doen veel dingen samen en ik ben daar heel blij om, maar die ene keer dat ik met jou Madelon orchideeën heb gezocht waren ze allemaal opgepeuzeld door geiten en hebben we uiteindelijk die beesten zelf maar opgegeten, Ruben, jij gaat bij het orchideeën zoeken het liefst in het gras liggen en Ilana toen wij in Turkije orchideeën gingen zoeken waren ze bijna allemaal door ijseters uitgegraven. Dat neemt niet weg dat ik het allerliefste samen met jullie mijn onderzoek, mijn hobby's, mijn leven deel.

Tot slot, U allen bedankt voor Uw aandacht en aanwezigheid, ik heb gezegd.

#### Referenties

- Baldwin, E.A., J.W. Scott, C.K. Shewmaker, W. Schuch. 2000. Flavor trivia and tomato aroma: Biochemistry and possible mechanisms for control of important aroma components. HortScience 35 (6), 1013-1021.
- Basset, G., E.P. Quinlivan, M.J. Zimak, R. Diaz de la Garza, M. Fischer, S. Schiffmann, A. Bacher, J.F. Gregory, A.D. Hanson. 2002. Folate synthesis in plants: the first step of the pterin branch is mediated by a unique bimodular GTP cyclohydrolase I. PNAS 99, no. 19, 12489-12494.
- Dulac, C. 2000. The physiology of taste, vintage 2000. Cell 100, 607-610.
- Eisthen, H.L. 2002. Why are olfactory systems of different animals so similar? Brain, Behavior and Evolution 59, 273-293.
- Goudriaan, J. 1993. Model, schaal en aggregatieniveau. Inaugurele rede uitgesproken op 30 september 1993. Wageningen pp. 29.
- Katan, M. 1999. De beloften van de voedingswetenschap. Inaugurele rede uitgesproken op 28 januari 1999. Wageningen pp 31.

