

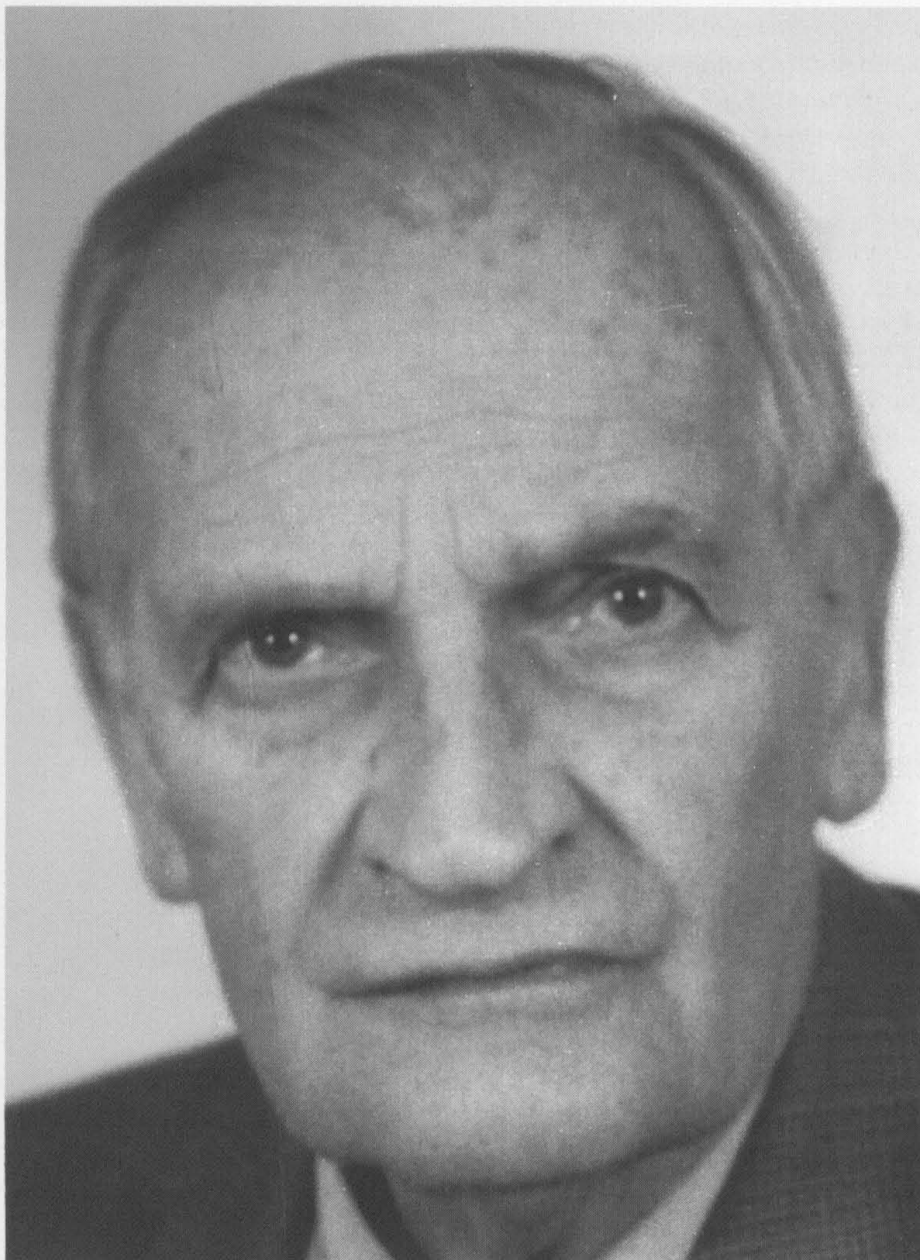
*Citation:*

J. Boldingh, Levensbericht D.A. van Dorp, in:  
Levensberichten en herdenkingen, 1996, Amsterdam, pp. 27-36

*Levensbericht door J. Boldingh*

## David Adriaan van Dorp

27 april 1915 – 19 februari 1995



*David Adriaan van Dorp*

Met het overlijden van D.A. van Dorp heeft de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen een markante persoonlijkheid en een toegewijd lid verloren. Hij was een onderzoeker op het terrein van de Organische- en Biochemie, die gedurende zijn gehele wetenschappelijke loopbaan werkzaam is geweest in industriële research laboratoria in Nederland: van 1941 tot 1959 bij N.V. Organon te Oss en vervolgens tot 1979 bij het Unilever Research Laboratorium te Vlaardingen.

David van Dorp was een geboren Amsterdammer die, na een verblijf in Hilversum tijdens zijn HBS-B opleiding, weer naar zijn stad terugkeerde voor zijn studie van de Scheikunde aan de Gemeente Universiteit. In 1938 studeerde hij af in de organische chemie bij professor J.P. Wibaut. Vervolgens werkte hij gedurende 3 jaar als assistent in het laboratorium voor Physiologische Scheikunde bij professor B.C.P. Jansen waar hij in juli 1941 zijn studie afsloot met zijn proefschrift getiteld: *Aneurine en gistphosphatase*. Dit onderzoek vond plaats onder leiding van dr. H.G.K. Westenbrink – later hoogleraar in de Physiologische Scheikunde aan de Rijksuniversiteit Utrecht – en in gezelschap van M. Gruber, later hoogleraar in de Biochemie aan de Rijksuniversiteit Groningen.

In 1941 vond Van Dorp vrijwel synchroon met dr. J.F. Arens – eveneens organisch chemicus van de Gemeente Universiteit – zijn weg naar het research laboratorium van Organon te Oss. Stoelend op een reeds lang bestaande vriendschap, die dateerde uit de Hilversumse periode, vormden zij een hecht koppel dat men zou kunnen typeren als een gelukkige combinatie van een ‘pursang’ organisch syntheticus (A) met een meer op ‘intuïtie’ handelende onderzoeker (vD).

In de donkere bezettingsjaren hebben zij ondanks de vele belemmeringen verkenningen uitgevoerd voor toekomstig onderzoek bij Organon. Dit heeft spoedig na de oorlogsjaren voor het eerst in de synthese van een organische verbinding met Vitamine A activiteit geresulteerd: het Vitamine A-zuur, *Nature 157 en 158* (1946). Hierop is in de periode 1946-1949 de synthetische bereiding van vitamine A-aldehyde (retinal) en van het eigenlijke Vitamine A (retinol) gevolgd. Hun onderzoek was een fraai sluitstuk op de circa 40 jaar eerder ontdekte zogenaamde ‘essentiële levensfactor’ in eigeel die later de benaming vitamine A, respectievelijk retinol, kreeg en waarvan de structuurbevestiging in 1931 door P. Karrer (Zürich) werd verricht. In 1935 bleek  $\beta$ -caroteen als provitamine te fungeren en tenslotte was in 1944 door R.A. Morton gevonden dat retinal in het netvlies van het oog, aan eiwit gebonden in het zogenaamde ‘oogpurper’, de actieve factor is bij de visuele lichtperceptie.

Uit het onderzoek van Arens en Van Dorp bleek dat vitamine A-zuur in staat is de groeistilstand van Vitamine-A deficiënte proefdieren op te heffen. Het bleek evenwel niet actief te zijn in het geval van nachtblindheid en wordt ook niet in de lever opgeslagen ofschoon het daarin wel uit retinal kan worden gevormd. Een en ander illustreert de multiple functionaliteit van vitamine-A waarin het Vitamine A-zuur wellicht de eigenlijke groei-bevorderende functie bij zoogdieren vervult.

Van Dorp en Arens hebben aldus in 1946 de primeur gehad op het terrein van aan carotenoïden gelieerde polyeen-syntheses hetgeen in een 16-tal publikaties is beschreven, doch door hen niet verder is vervolgd. Spoedig daarop is de draad vooral door O. Isler van Hoffman LaRoche (Basel) weer opgenomen en is deze tak van organische chemie tot grote wasdom gekomen.

Organon heeft dit terrein niet verder betreden en in de tweede helft van de jaren '40 werd de aandacht sterk op de in de USA in opkomst verkerende corticosteroiden gericht. In dit verband kreeg Van Dorp in 1949 de taak om – tijdens een studieverblijf aan het MIT te Cambridge (USA) en de Mayo Clinic te Rochester, Minnesota – bij E.C. Kendall de zeer bewerkelijke 19-staps synthese van Cortison te leren kennen. Samen met S.A. Szpilfogel heeft hij toen in Oss aan de praktische synthese van Cortison gewerkt op basis waarvan de grootschalige technische produktie van Cortison en andere hormonen heeft plaatsgevonden (1953).

In 1948 had Arens Organon vaarwel gezegd en een benoeming tot hoogleraar aan de Technische Hogeschool te Bandung (Java) aanvaard. Gedurende de periode 1952-1959 heeft Van Dorp in zijn functie van directeur Chemische Research meegewerkt aan de synthese van o.a. Aldosteron (1958) doch hij heeft in deze periode betrekkelijk weinig gepubliceerd.

Achteraf gezien moet hij in deze periode – wellicht tengevolge van een voor hem te strak op technische kennis-toepassing gerichte taakstelling – een gemis aan uitdaging in wetenschappelijke zin hebben ervaren. Hoe het ook zij, een en ander heeft hem ertoe gebracht verandering van werkkring te zoeken.

Zoals uit de hierna volgende beschrijving van zijn loopbaan zal blijken heeft hij zich geheel kunnen ontplooiën in het toentertijd snel groeiende Research Laboratorium van Unilever te Vlaardingen (URL-VI), waar hij in 1959 de leiding kreeg over de groep Organische- en Biochemie.

De overgang naar een voor hem geheel nieuw terrein van onderzoek, voornamelijk gericht op vet-houdende voedingsmiddelen, moet voor hem een grote stap zijn geweest. De aan hem toevertrouwde werkgroep was echter niet primair gericht op bestudering van produktieprocessen doch veel meer op het verkrijgen van achtergrond-kennis met betrekking tot gezondheidsaspecten van de voeding, fysiologische en chemische effecten, organoleptische en hygiënische kwaliteiten van voedingsmiddelen, kortom onderzoekingen met een meer fundamenteel karakter.

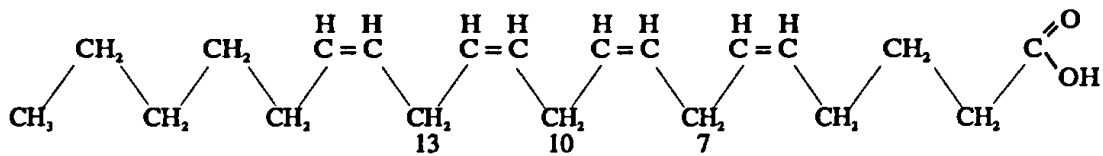
David van Dorp kwam juist op het moment dat op het terrein van lipiden de biologische werking van de reeds in 1929 door Burr & Burr (USA) ontdekte levensbepalende essentiële vetzuur (Essential Fatty Acid (EFA)) – functie van linolzuur (9 cis, 12 cis-octadecadieenzuur) aan een diepgaand biochemisch onderzoek toe was.

Zoogdieren zijn niet in staat linolzuur te vormen. Na opname via de voeding van linolzuur van plantaardige oorsprong wordt het in de mens omgezet in het 20

koolstofatomen tellende Arachidonzuur (5,8,11,14-all cis-eicosatetraeenzuur) dat in een door H.J. Thomasson in URL-VI ontwikkelde EFA-test een 20% hogere EFA-potentie dan linolzuur bleek te bezitten. Op een volkomen EFA-vrij dieet treedt bij het proefdier (rat, konijn, aap), na verloop van enige tijd, een cascade van fatale uitvalsverschijnselen op.

In 1959 was het – 30 jaar na de ontdekking van de EFA-functie van linolzuur – nog steeds geheel duister waarop de EFA-werking berustte.

Het lag voor de hand het onderzoek hiernaar vooral op het meest actieve essentiële vetzuur Arachidonzuur te richten. Schrijver dezes herinnert zich nog goed hoe in 1959 de eerste werkbepreking met Van Dorp uitmondde in het plan om een flexibel systeem voor de synthese van aliphatische vetzuren te ontwikkelen waarmee een grote variatie in zowel ketenlengte van het vetzuur als in de positionering van een willekeurig aantal cis- en/of trans-dubbele koolstofbanden kon worden gerealiseerd. Bovendien zou het systeem voldoende mogelijkheid voor de inbouw van isotopen (D,T,  $^{14}\text{C}$  en  $^{13}\text{C}$ ) moeten bieden; een en ander met als hoofddoel:



Arachidonzuur

De in verloop van tijd te verkrijgen synthetische vaardigheden zouden bovendien nog een ander doel kunnen dienen namelijk de synthese van reeksen aliphatische aldehyden en lactonen die van belang waren bij onderzoek naar aroma componenten in vethoudende voedingsmiddelen in een parallelle werkgroep onder leiding van drs. J.C.M. Schogt. Voor Van Dorp betekende dit – geprojecteerd tegen zijn vroegere activiteiten bij Organon – een overgang van de synthese van terpenoïde geconjugeerde trans-polyenen naar die van aliphatische zogenaamde ‘skipped’ cis-polyenen met als structuurkenmerk een repeterende 1 cis, 4 cis-pentadien groepering.

Hij ving deze exercitie met enthousiasme aan; zijn geestdrift werkte aanstekelijk op zijn over een aantal secties verdeelde medewerkers. Er kwam vaart in het werk en gaandeweg kon in de groep van Thomasson met aan hem verstrekt bis-homo- $\gamma$ -linolzuur (11 cis, 14 cis-eicosadieenzuur) en bis-homo- $\gamma$ -linoleenzuur (8,11,14-all-cis-eicosatrieenzuur) eenduidig worden vastgesteld dat de bioconversie van linolzuur naar Arachidonzuur verloopt in de volgorde:

a) desaturatie op de 6-7 positie, b) proximale keten verlenging met 2 C-atomen en c) desaturatie op de 5-6 positie. Hierbij zijn in de lever twee verschillende

dehydrogenases betrokken die specifiek op de lengte van de proximale koolstofketen zijn afgestemd.

Tijdens deze aanloophase naar de synthese van Arachidonzuur is Van Dorp's groep ook in een geheel ander probleem betrokken geraakt. In het najaar van 1960 deed zich in Engeland, bij nadering van de traditionele kerstviering, een ware ramp voor in een aantal kalkoenfokkerijen. Er trad massale sterfte op als gevolg van een vergiftiging die veroorzaakt werd door verwerking van met schimmel besmette grondnoten in het voeder. De zogenaamde 'Turkey-X-disease' werd door de sterk geel gekleurde '*Aspergillus Flavus*' veroorzaakt. Deze kan zich in zaad-silo's met een te hoge vochtigheidsgraad bijzonder snel ontwikkelen.

Het toxine onder de naam 'AFLA-TOXINE' werd in Vlaardingen, onder strenge voorzorgsmaatregelen, door middel van een semi-technische schimmelkweek bereid en in Van Dorp's groep gezuiverd en chemisch onderzocht. De giftigheid werd met een in Thomasson's groep ontwikkelde eendekuiken-test bepaald. De 50% lethale dosis (LD-50) bleek bij circa 1 µg/kg lichaamsgewicht te liggen – in dezelfde orde als bij het beruchte botulinum-toxine. Bij lagere dosering induceerde aflatoxine primaire leverkanker bij de proefdieren.

Zowel de structuurbevestiging als de ontwikkeling van een snelle en betrouwbare micro-chemische bevestigingsmethode verliepen voorspoedig. Gezien de hoge hittebestendigheid van aflatoxine (bv. bij het roosteren van grondnoten) werd de analyse terstond aan de keuringsdiensten van waren bekend gemaakt voor controle van voedingsmiddelen; van Dorp's medewerker R.K. Beerthuis heeft hierin een belangrijke rol vervuld. (*Rec. Trav. Chim* 82, 587 (1963)).

Tegelijkertijd kwam in 1963 voor het eerst de chemische synthese van Arachidonzuur tot stand; een synthese die in hoge mate aan de eerder genoemde flexibiliteitseisen voldeed: D. van der Steen, H.J. Pabon en D.A. van Dorp, *Rec. Trav. Chim* 82, 1016 (1963).

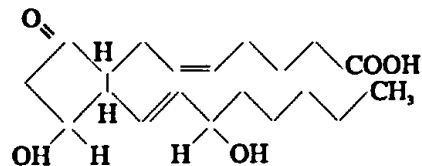
Spoedig daarop zou blijken dat hiermede de eerste stap was gezet naar een belangrijke ontdekking. Het betreft hier een wetenschappelijke doorbraak die een brug legde tussen twee onderzoeksgebieden die beide hun oorsprong in het begin der jaren '30 hadden doch waartussen tot dusverre nimmer enig verband was vermoed: tussen de hiervoor behandelde 'Essentiële vetzuren' (EFA's) enerzijds en anderzijds het uit Zweden stammende gebied van de zogenaamde 'Prostaglandines' (PG's).

In september 1963 formuleerde Van Dorp een hypothese die inhield dat Arachidonzuur in vivo de bio-chemische voorloper van Prostaglandine E<sub>2</sub> zou zijn. Hij ontwierp een proefprogramma waarmee de hypothese op geldigheid getoetst kon worden. Deze bestond uit de incubatie van met isotoop gemerkt Arachidonzuur met behulp van een homogenaat bereid uit schapezaadblaas.

Om de betekenis van dit voorstel op waarde te schatten dient een moment te worden stilgestaan bij een korte toelichting: In 1930 werd door R. Kurzrock en C. Lieb in menselijke zaadvloeistof een gladde-spier contraherende factor ontdekt

die in 1934 met de naam Prostaglandine (PG) werd aangeduid (U.S. von Euler, Stockholm). De verbinding kwam in biologisch materiaal echter in zulke lage concentraties voor dat het tot circa 1960 duurde voordat chemische identificatie kon worden volbracht. In het Karolinska Instituut te Stockholm slaagden S. Bergström *et al.* er in uit schapezaadblaas een viertal verwante 20 koolstofatomen tellende PG's te isoleren, te zuiveren en de structuur ervan te bepalen: PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>1</sub>α en PGF<sub>2</sub>α (1960/'63).

De structuur van PGE<sub>2</sub>:



bracht Van Dorp op zijn fascinerende hypothese. Indien deze juist zou blijken te zijn zouden de fysiologisch zeer actieve prostaglandines hun oorsprong hebben in een tot op linolzuur herleidbare essentiële voedingsfactor. Alle hens kwamen aan dek om de proef op de som te verkrijgen waartoe eerst de analytische vaardigheid voor de PG-bepaling verkregen moest worden, een bron voor het verkrijgen van schapezaadblaas moest worden gevonden en de incubatietechniek moest worden ontwikkeld. Een en ander nam circa 4 maanden in beslag, maanden die voor Van Dorp tergend langzaam leken te verlopen.

Het was einde februari 1964 toen – juist op het moment dat de cruciale incubatieproef van start zou gaan – Van Dorp door S. Bergström uit Stockholm telefonisch werd benaderd met het verzoek of Van Dorp hem gemerkt Arachidonzuur kon afstaan – naar toen bleek – voor een identieke incubatieproef.

De kwestie bereikte hiermee het kookpunt en in overleg met de directie werd Bergström uitgenodigd naar Vlaardingen te komen. Hij arriveerde 2 dagen later om zich in eigen persoon van de inmiddels overtuigend positief uitgevallen *in vitro* biosynthese van PGE<sub>2</sub> te vergewissen.

Bergström heeft dit resultaat in Stockholm met uit Vlaardingen meegekregen Arachidonzuur bevestigd. De doorbraak werd in twee afzonderlijke publikaties in hetzelfde nummer van *Biophys. Acta* 90, 204 resp. 207 (1964) bekend gemaakt op naam van D.A. van Dorp, R.K. Beerthuis, D.H. Nugteren en H. Vonkeman resp. S. Bergström, H. Danielsson en B. Samuelsson.

Het lijkt geen twijfel dat Van Dorp en Bergström vrijwel gelijktijdig en geheel onafhankelijk van elkaar op hetzelfde idee zijn gekomen doch Van Dorp had met zijn gemerkt Arachidonzuur de sleutel in handen voor de primeur. Spoedig daarop werd in Vlaardingen ook de enzymatische conversie van het eveneens 20 koolstofatomen tellende – en zeer actieve essentiële vetzuur – bis-homo-γ-linoleenzuur in PGE<sub>1</sub>, gerealiseerd. Beide conversies in de PGE-serie verliepen

met een verbluffend hoog rendement van circa 80%; toevoeging van glutathion aan het incubatie-medium deed de reactie naar de PGF $\alpha$  categorie omslaan. Verdere uitwerking van de incubatie op preparatieve schaal leverde PG-opbrengsten op in de orde van circa 0.5-1.0 gram per charge, hetgeen een revolutie betekende met betrekking tot de mogelijkheid voor het opsporen en bestuderen van fysiologische activiteiten, waartoe voorheen het benodigde materiaal volledig ontbrak, zeker als men bedenkt dat PG's reeds duidelijke activiteiten ontplooiën in concentraties van 0,01-0,1  $\mu\text{g/ml}$ .

Internationaal was de belangstelling zowel vanuit wetenschappelijke instituten als van farmaceutische bedrijven (West Europa, USA, Japan) overweldigend. In luttele jaren liep het aantal publikaties globaal tot > 1000 op. Intern in URL-VI werden in de groep voedingsfysiologie van Thomasson interessante gegevens verkregen met betrekking tot trombocyten aggregatie, bloeddoodstroming van de hartspier bij de rat, herstel van hartrhythimestoornis, kracht van de hartspiercontractie waarbij PG's van het E- of F $\alpha$ -type soms tegengestelde werkingen vertoonden.

In Van Dorp's groep is het verdere PG-onderzoek voornamelijk gericht geweest op de isolatie, zuivering en typering van het enzym 'PG-synthase', op ontrafeling van het reactie mechanisme der enzymatische omzetting, op de vaststelling van de substraat specificiteit en correlatie met de EFA-activiteit der getoetste vetzuren.

Het uit schapezaadblaas geïsoleerde enzym bleek een lipoxygenase te zijn, een enzymtype dat voordien uitsluitend in plantaardig materiaal was aangetroffen en daarin specifiek op natuurlijke (all-cis) polyeen-vetzuren is ingesteld met een voorkeur voor 18-koolstofatomen tellende vetzuren.

De voor het eerst door Van Dorp *et al.* beschreven dierlijke lipoxygenase bleek daarentegen zeer specifiek op de 20-koolstofatomen tellende vetzuren met de hoogste EFA activiteit te zijn ingesteld. Evenals bij de plantaardige lipoxygenases bevat het actieve centrum van PG-synthase één ijzeratoom.

Onder aanwezigheid van moleculaire zuurstof induceert PG-synthase een radicaal op C<sub>13</sub> in de vetzuurketen dat met O<sub>2</sub> een peroxyradicaal oplevert. Vervolgens treedt via omlegging een tweede O<sub>2</sub> aanval op en eindigt de reactie in een 'concerted mechanism' tenslotte met een invoering van in totaal 3 zuurstofatomen op de posities 9, 11 en 15 alsmede een ringsluiting tussen posities 8 en 12. De reactie is door Van Dorp en zijn medewerkers o.a. door gebruikmaking van het <sup>18</sup>O<sub>2</sub> isotoop in combinatie met massaspectrometrie tot in detail opgehelderd. De ringsluiting is in overeenstemming te brengen met de door Van Dorp gepostuleerde 'haarspeld' configuratie van de substraat-vetzuren.

Er was inmiddels een felle wedloop tussen de Nederlandse en de Zweedse werkgroep ontstaan. Hierin hebben vooral D.H. Nugteren resp. B. Samuelsson een vooraanstaande rol vervuld waarbij het zwaartepunt duidelijk bij Van Dorp's groep kwam te liggen dank zij de faciliteiten op organisch synthetisch gebied.



Door Nugteren werd ook de absolute configuratie van PGE<sub>2</sub> vastgesteld; een eerder door de Zweden gepubliceerde bleek foutief te zijn.

Toen een fraaie gaschromatografische bepaling van PG's op nanogram schaal was uitgewerkt werd het eerst recht duidelijk dat de PG's zeer wijd verbreid in diverse dierlijke weefsels en organen voorkomen en dat zij daarin ook weer snel worden afgebroken. Zo werd door Van Dorp *et al.* vastgesteld dat de door Ambache (1967) in de oogiris ontdekte spiercontraherende factor 'Irine' alsmede de door Vogt (1965) gesignaleerde, bij darm-peristaltiek betrokken, 'Darmfactor' aan PGE<sub>2</sub> zijn toe te schrijven. Bij zoogdieren worden linolzuur en de daarvan afgeleide essentiële vetzuren preferent op de 2 positie in de fosfolipiden van celmembranen aangetroffen. Voor de vorming van PG's is het vrije vetzuur vereist, dat hiertoe door fosfolipase-A wordt vrijgemaakt, een enzym dat wijd verbreid voorkomt.

Het is duidelijk geworden dat men met de PG's te maken heeft met functie-regulerende verbindingen die op cellulair niveau, tengevolge van hun zeer korte verblijftijd, *in situ* actief zijn.

Van Dorp heeft dit onderzoek tot aan zijn pensionering in 1979 voortgezet hetgeen in een 60-tal publikaties is beschreven. Met zijn inmiddels tot een bezetting van circa 100 medewerkers, waaronder circa 20 academici, uitgegroeide werkgroep heeft hij gedurende 2 decennia ook in wijder verband een belangrijke functie in het URL-VI vervuld. Door zijn uitgesproken gevoel voor orde en stijl oogste hij respect bij zijn medewerkers, die op hun beurt op persoonlijke aandacht en erkenning zijnerzijds konden rekenen. Met zijn extroverte wijze van optreden bevorderde hij een levendige werksfeer en was hij, mede door het stellen van hoge eisen, voor de jongeren een waardevolle leermeester. Bij vele van zijn tijdgenoten in Vlaardingen zal hij blijven voortleven als een van nature opgewekte persoonlijkheid die bij tijd en wijle met luider stem in trappenhuis of lift kond deed over zijn verrichtingen tijdens een schaaktoernooi of over zijn ervaringen op een postzegelveiling, hetgeen hem menige geamuseerde glimlach bezorgde.

Hij was zeker een verdienstelijk schaakspeler; een aanwinst voor de Unilever Schaakclub, waarin hij tot aan het einde van zijn levensjaren actief was. Als filatelist had hij een fraaie tot in de puntjes verzorgde verzameling die op exposities de aandacht trok. Bovendien was hij een trouwe bezoeker van kunstveilingen. Wellicht is Van Dorp bij een en ander geïnspireerd door zijn echtgenote met wie hij in 1992 zijn gouden huwelijksfeest heeft mogen vieren. Hun dochter, schoonzoon en de twee kleinzonen waren voor hem een bron van vreugde waar hij gaarne over sprak.

Sedert 1952 was hij lid van het 'Provinciaal Utrechts Genootschap van Kunsten en Wetenschappen'. In de periode 1970-'77 vervulde hij functies in het bestuur van de 'Nederlandse Vereniging voor Biochemie en Moleculaire Biologie' en is

hij eveneens enige jaren bestuurslid geweest van de 'Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging'.

Vooraf zijn wetenschappelijke doorbraak naar de bio-synthese van Prostaglandines is met een aantal eerbewijzen bekroond geworden: in 1967 de 'Saal van Zwaneberg'-prijs, samen met zijn collega H.J. Thomasson; in hetzelfde jaar zijn benoeming tot 'Honorary Professorial Fellow' aan het University College Cardiff; in 1968 de 'Heinrich Wieland'-prijs en in 1983 de 'American Oil Chemists Society Award'.

In 1982 werd aan S. Bergström samen met Samuelsson en tevens aan Vane uit Engeland – die had ontdekt dat PG-synthase door Aspirine wordt geremd – voor het PG-onderzoek de Nobelprijs verleend. Het moet voor Van Dorp in zekere mate een teleurstelling zijn geweest dat hij hierin niet werd betrokken doch niemand heeft hierover uit zijn mond ooit een klacht vernomen.

In 1973 was David Adriaan van Dorp tot lid van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen verkozen, een benoeming die – volgens intimi – voor hem boven alle andere erkenningen uitstak. Tot vlak voor zijn overlijden heeft hij zich als een warme persoonlijkheid en een trouw en toegewijd lid van de Akademie doen kennen. Zijn waardering voor dit in het Trippenhuys zetelende instituut heeft hij in de loop der jaren ook tot uiting laten komen in de vorm van een aantal schenkingen en tot slot met een legaat ten bate van de restauratie van wand- en plafondschilderingen in het Trippenhuys.

David Adriaan van Dorp heeft in belangrijke mate aan de wetenschapsbeoefening in Nederland bijgedragen en velen zullen met sympathie aan hem blijven terugdenken.

