

**Prof.dr. H.C. van der Plas**

**IMMOBIEL, MAAR TOCH ACTIEF**

**rede**

**uitgesproken ter gelegenheid van**

**de 62e Dies Natalis**

**van de Landbouwhogeschool**

**10 maart 1980**

## IMMOBIEL, MAAR TOCH ACTIEF

Mijne heren leden van het college van bestuur  
Mijnheer de voorzitter van de hogeschoolraad  
Mijnheer de dekaan van de Landbouwfaculteit  
Mijne heren leden van het college van dekanen  
Dames en heren

Zeer gewaardeerde toehoorders,

In de periode voor de invoering van de Wet Universitaire Bestuurshervorming was het een voorrecht van de secretaris van de senaat op de dies natalis van de Landbouwhogeschool in het openbaar over een actueel onderwerp uit zijn eigen vakgebied te spreken.

Ik spreek hier over een voorrecht omdat in tegenstelling tot wat men geneigd is te denken de kroondocent over het algemeen weinig de gelegenheid krijgt om over zijn onderzoek voor een vaak niet deskundig gehoor populariserend te spreken en juist een diesrede hem of haar een unieke kans biedt de kloof die tussen de onderzoeker en de gebruiker van onderzoeksresultaten, de samenleving, bestaat, te overbruggen.

In de pre-WUB'se periode was het gewoonte dat de Rector Magnificus een rede hield bij de opening van het Academisch Jaar.

Zijn rede was vooral gericht op het memoreren en beschrijven van gebeurtenissen van de academische gemeenschap in het afgelopen jaar, de vreugdevolle alsook de verdrietige; aspecten uit het eigen vakgebied kwamen niet of nauwelijks ter sprake.

Na de invoering van de WUB zijn in de Landbouwhogeschool nieuwe gewoonten gegroeid. Het college van dekanen draagt nu de verantwoordelijkheid voor de organisatie en inrichting van de academische zitting op de diesviering en het college van bestuur organiseert de plichtigheid ter gelegenheid van de opening van het Academisch Jaar.

Dit heeft ertoe geleid dat bij de opening van het Academisch Jaar naast de Rector Magnificus ook anderen uit kringen van het management en bestuur optreden: voorzitter van het college van bestuur, van de hogeschoolraad, of van het faculteitsbestuur, of het gekozen lid van het college. Een gevolg hiervan is dat de inhoud en het karakter van de redes sterk veranderd is. De behandeling van problemen betreffende bestuur en inrichting, de doeltreffendheid van de organisatie, de financiering, de competentie-afbakening van de verschillende bestuursorganen, de aantasting van de autonomie van de instellingen van Hoger Onderwijs, beheersten bij ons en bij de andere instellingen van Hoger

Onderwijs in de afgelopen 10 jaar het beeld en bepaalden daarmee voor een belangrijk deel de inhoud van de redes, die bij de opening van het Academisch Jaar werden uitgesproken. Mijn indruk is dat de behandeling van dergelijke problemen velen, die niet direct met beheer en bestuur te maken hebben of hebben gehad, weinig interesseert. De behandelde problematiek is vaak te afstandelijk. In deze rede komt te weinig over van het springlevende dat de Landbouwhogeschool kenmerkt, en zij laten te weinig zien hoe de LH-gemeenschap probeert bij te dragen aan de oplossing van noden van de samenleving.

Bij beschouwing van de lijst van sprekers, die in de afgelopen 10 jaar de diesrede hebben uitgesproken, blijkt dat, een enkele uitzondering daargelaten, geen der sprekers uit het college van dekanen zelf afkomstig was. Ook de Rector Magnificus, de voorzitter van het college van dekanen, heeft op geen der diesvieringen een diesrede uitgesproken en daarmee de mogelijkheid gehad om iets over interessante ontwikkelingen in zijn eigen vakgebied te kunnen vertellen. Dit acht ik een wat ongelukkige ontwikkeling. Immers de Rector Magnificus zal na zijn ambtsperiode in de vakgroep terugkeren en heeft de plicht om belangrijke ontwikkelingen in zijn eigen vakgebied te blijven volgen. Toen mij door het college van dekanen werd gevraagd of ik bereid was vandaag de diesrede te willen houden, heb ik niet lang gearzeld en deze mogelijkheid aangegrepen om iets over mijn vakgebied - de organische chemie - te kunnen vertellen.

Ik hoop dat het in de toekomst een traditie mag worden dat de Rector éénmaal in zijn ambtsperiode de gelegenheid wordt geboden de diesrede uit te spreken. Op deze wijze keert weer iets terug van het voorrecht van de secretaris van de toenmalige senaat.

Als thema voor deze middag heb ik gekozen "immobiel, maar toch actief". Wellicht is het goed allereerst de keuze van het onderwerp te motiveren. Het was op vrijdag 1 december 1978, dat ik door de wetenschapsjournalist van NRC-Handelsblad, de heer S. Roozendaal, telefonisch op de hoogte werd gesteld van het feit dat in de krant van 6 december 1978 - dus 1 dag na Sinterklaas - een bespreking zou worden gewijd aan een nieuw verschenen encyclopedie, getiteld "Encyclopaedia of ignorance".

In deze ruim vierhonderd pagina's tellende "Encyclopedie van de onwetendheid" waren de antwoorden bijeengebracht van meer dan vijftig internationaal in hoog aanzien staande wetenschapsmensen, op de intrigerende vraag wat zij beschouwden als gebieden van onwetendheid, als 'donkere plekken' in hun kennis, die dienden te worden ingevuld alvorens

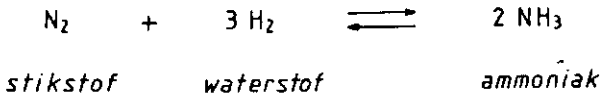
nieuwe doorbraken in hun wetenschapsgebieden konden plaatsvinden.

Het is duidelijk dat de heer Roozendaal mij deze mededeling niet deed, omdat ik toevallig lezer van NRC-Handelsblad ben. Neen, aan zijn eerste mededeling voegde hij een tweede mededeling en tevens een vraag toe. Hij vertelde mij dat hij van plan was een achttal, ik citeer: 'bekende Nederlanders' te vragen of ook zij konden aangeven wat voor hen nog onbekend was in hun wetenschapsterrein en aan welke fundamentele vragen de komende 15 jaar aandacht zou moeten worden geschonken. Hij vertelde mij dat ik tot één van deze acht wetenschappers behoorde en vroeg mij dus of ik kon aangeven in welke gebieden van de landbouwwetenschappen fundamentele problemen op een oplossing wachten. Een vrij lastig te beantwoorden vraag voor een multidisciplinair wetenschapsgebied als landbouw, zeker voor iemand, die zich nu niet direct het epitheton ornans landbouwer kan aanmeten.

Met de mededeling 'Ik bel u na het weekend wel weer op' liet hij mij wat onrustig en in onzekerheid achter. Raadpleging van een aantal collegae uit Wageningen bracht, zoals te verwachten viel, uitkomst.

Toen de heer Roozendaal mij na het weekend weer opbelde om mijn antwoord te vernemen, begon ik hem allereerst uit te leggen, in welke gebieden van de landbouwwetenschappen geen grote doorbraken konden worden verwacht. Ik bracht naar voren dat op het gebied van de landbouwproductie de huidige optimalisering reeds zover gevorderd is dat alleen marginale verbeteringen konden worden verwacht. Hiermede wil ik overigens niet zeggen dat kleine verbeteringen onbelangrijk zijn. In een wereld van groeiende behoeften aan voedsel is elke verbetering toe te juichen. Ook gaf ik als mijn mening dat op het gebied van de milieuverbetering alleen al door versterkte wetgeving aanzienlijke verbeteringen zouden kunnen worden bereikt. De huidige kennis en het beschikbare instrumentarium zijn enorm groot en het is daarom meer de vraag of men de beschikbare kennis wil toepassen. Het is mijn overtuiging dat essentiële doorbraken in de landbouw alleen mogelijk zijn als nieuwe inzichten doorbreken in fundamentele vakken zoals chemie, fysica, biologie, microbiologie, etc. In deze vakken zijn zeker kennisleemten te onderkennen die een grote belemmering vormen voor fundamentele doorbraken. Als voorbeeld uit de biologie wil ik u noemen het proces van de biologische stikstofbinding, een proces waarbij door bepaalde bacteriën de stikstof uit de lucht wordt gebonden tot ammoniak dat in tegenstelling tot atmosferische stikstof door planten kan worden opgenomen. Ammoniak wordt industrieel geproduceerd in het

zgn. Haber-Boschproces, een proces waarbij stikstof en waterstof met elkaar reageren. Dat gebeurt onder extreme condities: hoge temperatuur (550°C), hoge druk (300 bar) en in aanwezigheid van een katalysator; een energie verslindend proces dus!



Indien het mogelijk zou worden de genetische informatie van de biologische stikstofbinding op een of andere wijze in hogere planten in te bouwen, waardoor het mogelijk wordt de benodigde energie rechtstreeks uit het zonlicht te verkrijgen, zal dit een belangrijke bijdrage zijn tot besparing van energie. Tenslotte heb ik met de heer Roozendaal ook gediscussieerd over onze grote lacune van kennis in een gebied waarvan in beginsel hoge verwachtingen voor de toekomst mogen worden gekoesterd, namelijk dat van de biotechnologie, waarover ik u later in deze voordracht nog iets verder zal vertellen en dat van de genetische verbetering van gewassen met niet-conventionele methoden, waarbij in geïsoleerde enkele plantecellen genetische veranderingen worden aangebracht, die zich bij ontwikkeling van cel tot nieuwe plant handhaven; een nieuw, machtig hulpmiddel bij de plantenveredeling.

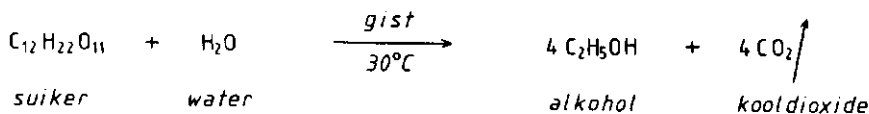
Toen ik op de avond van 6 december knabbelend aan marsepein en speculaas het krantebericht zag, waarin mijn antwoord tezamen met dat van deskundigen uit de theoretische natuurkunde, de chemie, het ruimteonderzoek, de genetica, de criminologie en uit de medische wereld bijeen zag, bleek dat mijn verwachtingen niet veel verschilden van die van de anderen en van die van de onderzoekers genoemd in de "Encyclopaedia of ignorance". De conclusie is zonneklaar: de biowetenschappen zijn de wetenschappen van de nabije toekomst; er zitten in al die antwoorden heel duidelijk gemeenschappelijke gebieden van onwetendheid, die op de biowetenschappen betrekking hebben. Deze conclusie is overigens niet nieuw. Reeds Huxley in zijn "Brave New World" en vóór hem in 1923 de Engelse bioloog J.B.S. Haldane in zijn boekje "Daedalus, or Science and the Future" hebben reeds de grote toekomst van de biowetenschappen voorspeld. Op allerlei fronten, met name de DNA-technologie, de neurochemie en de biotechnologie lijken de zuivere chemie en fysica de leidende wetenschappelijke rol aan het begin van deze eeuw, te verliezen.

## BIOTECHNOLOGIE

Gaarne zou ik nu iets nader op de biotechnologie in willen gaan. Hierbij wil ik vooral proberen om de presentatie zo eenvoudig mogelijk te houden en vraag dus bij voorbaat excuus indien geen wetenschappelijk strenge formuleringen worden gekozen.

Ik zou onder biotechnologie willen verstaan onderzoek naar en het ontwikkelen van werkwijzen, gericht op de (semi)technische toepassing van biologische systemen en processen. Karakteristiek voor dit vakgebied is het integrerend samenwerken van verschillende basisdisciplines, met name (bio)chemie, microbiologie, moleculaire genetica, (bio)fysica en proceskunde. De biotechnologie is reeds zeer oud, een rationele aanpak is echter pas laat na de tweede wereldoorlog op gang gekomen.

Klassieke voorbeelden in dit vakgebied zijn het rijzen van deeg, het fermenteren van koffie, thee, de alcoholische gisting. In dit laatste genoemde proces wordt bij behandeling van een suikeroplossing met levende organismen, in dit geval gist, bij een milde temperatuur (ongeveer 30 graden) alcohol verkregen naast kooldioxyde. Door destillatie wordt de alcohol



uit het vergiste materiaal gewonnen. Het hier gegeven voorbeeld laat u reeds één essentieel element van de biotechnologie zien, namelijk dat vooral processen worden bestudeerd, die op milde wijze verlopen: processen dus, die weinig of geen energie vragen. Ik mag u eraan herinneren dat vele chemische reacties vaak verlopen bij hoge temperaturen en/of hoge drukken. Deze processen vragen dus veel energie. Het door mij reeds genoemde Haber-Boschproces, waarbij ammoniak uit stikstof en waterstof wordt verkregen, is daar een goed voorbeeld van. Keren wij terug naar de alcoholische gisting, dan komen wij tot de zeer fundamentele vraag hoe het komt dat deze reactie op een zo milde wijze verloopt. Het geheim ligt hierin, dat zich in de gist zogenaamde enzymen bevinden, chemische verbindingen die een essentiële rol spelen bij de omzetting van suiker in alcohol en die in staat zijn om deze omzetting reeds bij lage temperatuur met voldoende snelheid te laten verlopen.

Het zal u duidelijk zijn dat in een tijd waarin van alle kanten er op wordt aangedrongen om het energieverbruik te beperken, processen die in hun uitvoering weinig energie vragen, grote aandacht gaan krijgen, en ook moeten krijgen, omdat zij kunnen bijdragen aan de vermindering

van de groei van de energiebehoefte. Het gebruik van enzymen kan hier toe bijdragen.

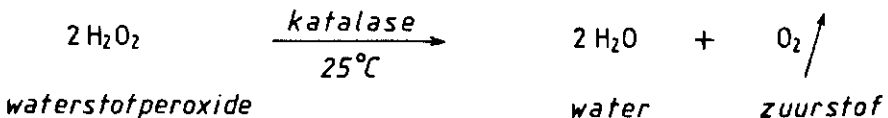
In het nu volgende gedeelte zal ik trachten u iets te vertellen over de structuur van enzymen en zal dan het betoog voortzetten met een uiteenzetting hoe vanuit het eigen vakgebied, de organische chemie, wordt gepoogd aan de toepassing van enzymen een bijdrage te leveren.

De eerste vraag is, wat zijn enzymen?

Het antwoord is afgeleid van de Griekse woorden en *zumè*, letterlijk vertaald "in gist". Het woord gist viel zo even in relatie met het fermentatieproces, daarom werden enzymen vroeger ook wel fermenten genoemd. Enzymen versnellen chemische reacties, die zich in levende organismen afspelen. Gezien de relatie met levende organismen wordt ook de naam biokatalysator naast dat van enzym gebruikt.

Uit hetgeen gezegd is mag niet worden afgeleid, dat enzymen alleen maar in gist voorkomen. Bij alle levensprocessen spelen enzymen een rol. Als gevolg van de aanwezigheid van deze enzymen kunnen talloze voor de levensverrichtingen essentiële scheikundige omzettingen onder milde omstandigheden met grote snelheid verlopen.

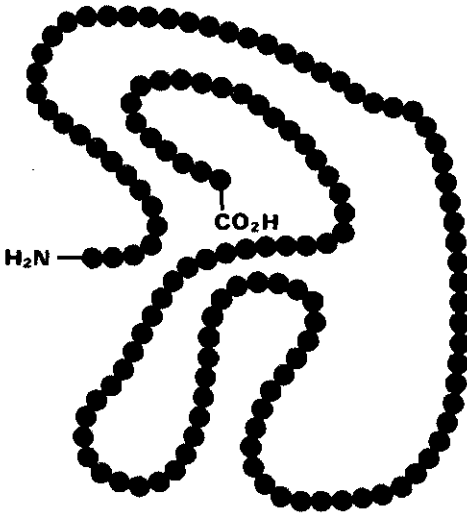
Onder optimale omstandigheden verlopen door enzym-gekatalyseerde reacties vele miljoenen malen sneller dan reacties in afwezigheid van het enzym. Laat ik u dit met een enkel experiment toelichten. In dit reactievat bevindt zich een waterige oplossing van waterstofperoxide. Bij



kamertemperatuur is deze stof stabiel. Door verhitting wordt hij ontleed, waarbij o.a. zuurstof ontstaat. Dit ontledingsproces kan echter sterk worden versneld met behulp van enzymen. Een enzym dat in staat is om waterstofperoxide te ontleden is het zogeheten *katalase*. Het blijkt dat door toevoeging van katalase reeds bij kamertemperatuur het waterstofperoxide onmiddellijk ontleed wordt. Wat moet u zich nu voorstellen van de structuur van een enzym, dat, hoewel aanwezig in kleine concentraties in het reactiemedium, zo beslissend deze reactie kan beïnvloeden.

Met de structuuropheldering van de enzymen heeft de organische chemie, de biochemie en de kristallografie zich de laatste decennia intensief

bemoeid. Uit dit onderzoek is gebleken dat enzymen bijna geheel uit eiwitten bestaan. De bouw van eiwit kan men denken als een snoer van aminozuren. Er bestaan 20 soorten aminozuren, die onderling verschillen in grootte, vorm, oplosbaarheid in water, en het al of niet dragen



van een positieve of negatieve lading. Het is duidelijk dat als de bouwstenen van een enzym, de aminozuren, zo van elkaar verschillen, de daaruit te vormen eiwitten ook sterk van elkaar verschillende eigenschappen zullen bezitten. Dit als gevolg van het aantal aminozuren dat aanwezig is en de verhouding waarin de verschillende soorten aminozuren in het snoer voorkomen. In zijn natuurlijke omgeving, water, is het snoer niet aanwezig als een min of meer gestrekte keten maar is het netjes opgevouwen en opgerold tot een tamelijk compact, enigszins bolvormig molecuul. In dit bolvormig molecuul bevindt zich een holte; deze is van groot belang voor de functie van het enzym, daar in deze kloof de specifieke reactie plaatsvindt.

Ter illustratie laat ik u het model zien van een enzym, dat ik heb geleend van het laboratorium voor Organische Chemie te Leiden; het enzym draagt de naam *pancreas ribonuclease*. U ziet in dit model allerlei soorten bolletjes, zwarte, witte, rode, blauwe, gele, voorstellende de verschillende atomen, waaruit zo'n enzym bestaat. De ingewikkelde



structuur van het enzym, de bolvorm, en de kloof in het midden, zijn duidelijk zichtbaar.

Nu ik u iets heb verteld hoe doeltreffend enzymen reactiesnelheden kunnen beïnvloeden, en u heb laten zien de ruimtelijke ordening van de atomen in een enzym zou ik u op een andere, minstens even belangrijke eigenschap van de enzymen willen wijzen, nl. de zogenaamde substraat-specificiteit. Een moeilijk woord, maar het betekent niets anders dan dat een enzym slechts een zeer beperkt aantal stoffen (de substraten) - in vele gevallen slechts één - één bepaalde omzetting kan doen ondergaan. Dit heeft als consequentie dat voor bijna elke chemische reactie die in levende organismen plaatsvindt een speciaal enzym noodzakelijk is. Voor de uitvoering van een aantal verschillende reacties zijn dus meerdere enzymen nodig.

De lichaamcellen zijn een broedplaats en opslagplaats van enzymen. Het verschil in functies van b.v. de nier en de lever wordt dus voor een belangrijk deel bepaald door een verschil in aantal en samenstelling van de enzymen in de cellen van deze beide organen.

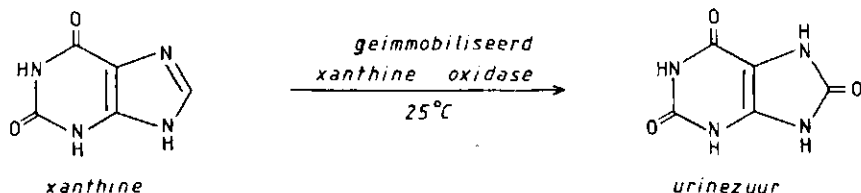
Zoals reeds aangekondigd, wil ik u iets gaan vertellen over een stuk onderzoek dat in de vakgroep Organische Chemie in samenwerking met de vakgroep Biochemie wordt uitgevoerd. Het thema van dit onderzoek is: het gebruik van enzymen-op-dragers in de organische synthese.

Wat betekent dat: enzymen-op-dragers, wat betekent: organische synthese. Men spreekt van enzymen-op-dragers wanneer één of meerdere enzymen gebonden zijn aan een vaste stof, de z.g. drager. Het enzym is dan vastgeprikt, "geïmmobiliseerd". Dit koppelen van het enzym aan de drager moet gebeuren op een dusdanige wijze, dat na de immobilisatie de activiteit, de werkzaamheid van dit enzym, nagenoeg dezelfde is als die van het ongebonden enzym. Als drager wordt veelal een in water onoplosbare stof, een polymeer, gekozen. Het enzym-drager systeem is dus ook onoplosbaar in water.

Wat is het voordeel van dit systeem t.o.v. niet aan vaste stoffen gebonden enzymen? Ten eerste, het systeem heeft nog steeds alle essentiële eigenschappen van een enzym d.w.z. grote reactiesnelheid bij milde temperatuur en grote specificiteit. Ten tweede, indien een reactie wordt uitgevoerd in het oplosmiddel water, het meest natuurlijke oplosmiddel waarin enzymreacties plaatsvinden, en daarin het substraat en het gevormde produkt beiden oplosbaar zijn en, zoals wij gezien hebben het geïmmobiliseerde enzym niet, na afloop van de reactie door een eenvoudige filtratie het in water oplosbare produkt kan worden ge-

scheiden van het in water onoplosbare enzym-systeem. Door indampen van het oplosmiddel of door andere methoden kan het eindproduct worden verkregen. Het enzym-op-drager systeem kan weer opnieuw worden gebruikt als reagens. U ziet dus dat deze methode ons de mogelijkheid biedt om op een uiterst eenvoudige wijze bij kamertemperatuur in hoge opbrengst, zeer zuivere stoffen te bereiden. Dit weinig-energie-vragend proces, gevoegd bij het belangrijke economisch voordeel dat het aan de drager gekoppelde enzym gemakkelijk opnieuw als reagens kan worden gebruikt, lijkt het ideaal van de organische synthese te benaderen.

Als object van onze studie hebben wij gekozen het enzym *xanthine-oxidase*, een enzym dat, zoals de naam aangeeft, xanthine kan oxideren. Xanthine is een stof, die o.a. wordt aangetroffen in theebladeren, bloed, urine, lever en dierlijke uitwerpselen. Bij biologische afbraakprocessen in zoogdieren, vogels en reptielen wordt xanthine d.m.v. xanthine-oxidase omgezet in urinezuur, dat via de urine wordt uitgescheiden.



Deze in de levende cellen plaatsvindende reactie kan nu met behulp van enzymen-op-dragers ook in de reactiekolf worden uitgevoerd. Wanneer het enzym xanthine-oxidase wordt geïmmobiliseerd aan de drager (in ons geval is gevonden dat hiervoor gepolymeriseerde gelatine uitstekend voldoet), dit enzym-op-drager systeem in een kolom wordt gepakt, en men door deze kolom een waterige oplossing van xanthine leidt, wordt uit de kolom een oplossing, uitsluitend urinezuur bevattend verkregen. Door afdampen van het water wordt in zeer zuivere toestand het urinezuur geïsoleerd. Zoals u opnieuw ziet, reeds bij kamertemperatuur, dus zonder verhitting of hoge druk, is op een experimenteel zeer eenvoudige wijze het oxidatieproces uitgevoerd.

Laat ik er echter direct aan toevoegen dat alles niet zo simpel verloopt als ik heb beschreven. Om u een indruk te geven van welke problemen zich kunnen voordoen, keer ik even terug naar de omzetting van xanthine in urinezuur.

In ons onderzoek werd gevonden dat tijdens de omzetting van het xanthine tot urinezuur o.a. waterstofperoxide gevormd wordt. Deze stof maakt het enzym na enige tijd onwerkzaam. De vorming van het urinezuur neemt af, en na enige tijd vindt geen omzetting meer plaats. Door nu aan de drager niet alleen het enzym xanthine-oxidase, maar tevens het enzym katalase te hechten - een enzym, waarvan ik u heb laten zien dat deze in staat is het waterstofperoxide te ontleden - kan de levensduur van het enzym xanthine-oxidase aanzienlijk worden verlengd. Een nog verdere verlenging van de levensduur kan worden bereikt door een derde enzym aan de drager te hechten namelijk *superoxide-dismutase*. Dit enzym is in staat het superoxide-anion, ook een van de agressieve stoffen die tijdens de omzetting van xanthine in urinezuur gevormd worden en die xanthine oxidase onwerkzaam maken, te ontleden. Wij hebben hier dus te maken met een combinatie van drie enzymen, een multi-enzymstelsel.

## MELKPLAS

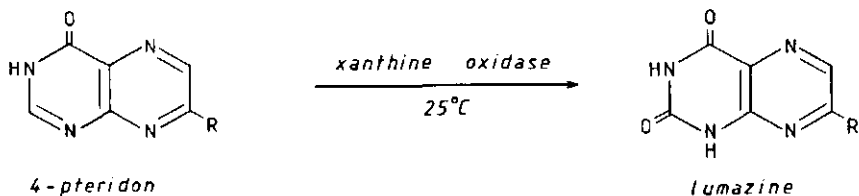
Wij hebben in ons laboratorium een ander interessant resultaat gevonden. In melk bevindt zich het enzym xanthine-oxidase (per liter melk ongeveer 50 mg). Naast xanthine-oxidase bevinden zich in melk vele andere verbindingen zoals vetten, melksuiker, eiwitten, zouten, vitamines en andere enzymen. Het blijkt nu dat als dit hele ingewikkelde mengsel van organische stoffen wordt geïmmobiliseerd in gelatine en dit multi-enzymstelsel reageert met het xanthine, urinezuur in hoge opbrengst en in een zuivere toestand kan worden geïsoleerd. Klaarblijkelijk is door de behandeling van melk met gelatine het enzym xanthine-oxidase met andere stoffen geïmmobiliseerd, maar het systeem reageert net alsof zich uitsluitend xanthine-oxidase op de drager bevindt. Het verbazingwekkende en onverwachte is, dat dit systeem vele dagen lang actief blijft. Melk blijkt dus voor de organisch-chemicus naast een goede voedingsstof ook een uitstekende grondstof te zijn voor synthetische doeleinden!

U kunt zich voorstellen, dat wij op een zo interessante toepassing van een bij uitstek landbouwkundig produkt als melk niet hadden durven hopen. Het ontlokte één van de leden van de promotiecommissie van dr. ir. J. Tramper, de onderzoeker die het zojuist vermelde resultaat heeft verkregen de uitspraak: "dat hier een nieuwe mogelijkheid was geschapen, om het overschot van de melkplas in de EEG zinvol te gebruiken". Zo ver is het echter nog lang niet.

Ik kan mij voorstellen dat verschillende van u zich afvragen of het zin-

vol is een nieuwe methode te ontwikkelen om urinezuur uit xanthine te bereiden. Immers, urinezuur kan ook op andere wijze worden verkregen. De uitwerpselen van de *boa constrictor* bijvoorbeeld bevatten een hoog percentage urinezuur, en er zijn methoden ontwikkeld om deze stof hieruit te isoleren.

Het antwoord op de vraag zou inderdaad ontkennend moeten zijn, indien het door ons geïmmobiliseerde enzym alleen de oxidatie van xanthine tot urinezuur zou kunnen uitvoeren. Het interessante is echter dat het door ons gekozen enzym xanthine-oxidase *veel minder* substraat-specifiek is. Dit enzym is dus in staat niet alleen het xanthine, maar ook vele andere, verwante verbindingen te oxideren. Hier hebben wij met succes gebruik van gemaakt. Zo zijn wij erin geslaagd in hoge opbrengsten uit 4-pteridon derivaten lumazinederivaten te bereiden,



een reactie die op de normale wijze in het organisch chemisch laboratorium niet kan worden uitgevoerd, maar zich nu met behulp van dit geïmmobiliseerde enzym systeem gemakkelijk laat realiseren. Dit onderzoek is nog lang niet afgesloten. Er dienen zich wekelijks nieuwe mogelijkheden aan voor verdere toepassingen van deze interessante systemen.

In het begin van mijn voordracht heb ik u iets verteld over fermentatie, het proces waarbij door middel van micro-organismen, gistcellen, suiker wordt omgezet in alcohol, en heb u daarbij verteld dat in deze processen enzymen een rol spelen. De vraag laat zich stellen of de door ons bestudeerde oxidatiereacties ook kunnen plaatsvinden met langs microbiële weg verkregen cellen waarin xanthine-oxidase aanwezig is. Na immobilisatie van deze gehele cellen zou dit systeem als reagens kunnen worden toegepast. Deze benadering is bijzonder succesvol gebleken. In samenwerking met de vakgroep Microbiologie zijn wij er inderdaad in geslaagd om *arthrobacter*cellen te kweken, waarin zich het enzym xanthine-oxidase bevindt. Na immobilisatie van de cellen is dit systeem gedurende lange tijd in staat om in hoge opbrengst oxidatiereacties te

laten verlopen. Of door mutatie cellen kunnen worden gekweekt die een grotere hoeveelheid xanthine-bevatten en derhalve een grotere reactiviteit, is nog een punt van onderzoek.

Ik stel me voor, dat dit wat technisch verhaal voor velen lastig te volgen is geweest. In samenwerking met de vakgroep Organische Chemie en de afdeling Audio-visuele Hulpmiddelen heb ik gepoogd dit alles in een filmpje van enige minuten vast te leggen. Gaat u rustig achterover zitten en bekijkt u het resultaat.

De titel van het filmpje is: *immobiel, maar toch actief.*

Dames en Heren, op grond van hetgeen men in kranten leest, via radio of televisie hoort, of in discussies met kritische studenten merkt, is het beeld van de chemie niet best. De chemici worden, niet altijd ten onrechte, gezien als de vervuilers van het milieu, en ik kan me dus voorstellen, dat velen - wellicht ook in de zaal - zich afvragen of dit soort onderzoekingen zinvol en voor de mensheid heilzaam is. Ik wil de vraag niet ontlopen en daarom tot slot even stilstaan bij deze vragen.

Het lijkt me hier het juiste moment om enige woorden te zeggen over recente ontwikkelingen, die zich op het gebied van de enzymtechnologie voordoen.

Dit vakgebied is gebaseerd op de mogelijkheid om enzymen te produceren, te isoleren, te zuiveren en te immobiliseren, en gebruik te maken van hun unieke mogelijkheden voor de uitvoering van uiterst specifieke chemische reacties. Door de immobilisatie van enzymen of van microbiële cellen is het mogelijk zogenaamde *enzym- of bioreactoren* te ontwikkelen, waarmee op ruime schaal en met minimum aan energieverlies of schade aan het milieu een hele reeks van complexe producten kunnen worden geproduceerd, die de mens nodig heeft. U ziet dus dat in dit gebied van onderzoek men de bekende, zuiver wetenschappelijke kennis op het gebied van de biologie, fysica, chemie en proceskunde optimaal tracht te exploiteren en dat de enzymtechnologie een belangrijke positieve bijdrage kan gaan leveren aan de energie- en milieuproblematiek. Er bestaan reeds industriële toepassingen, in het bijzonder in Japan en de Verenigde Staten. Zo is het reeds mogelijk geworden uit het mengsel van D- en L-aminozuren, dat met conventionele middelen zeer moeilijk te scheiden is, met behulp van het enzym *amino-acylase* het L-aminozuur te isoleren en semi-synthetisch penicilline te produceren door gebruik te maken van *penicilline-acylase*. Ook is het mogelijk om uit maismeel stroop met een hoog fructose gehalte, ter vervanging van suiker, te produceren door een gecombineerde werking van de enzymen *gluco-amylase* en *glucose-isomerase*. Van de fructose stroop is

berekend dat de kosten van de thans in de Verenigde Staten gebruikte methode tienmaal lager liggen dan die van het klassieke discontinue procédé waarbij niet geïmmobiliseerde enzymen worden gebruikt. Vele andere industriële ontwikkelingen, vooral de synthese van nieuwe producten, zijn in zicht. Uit onderzoek is gebleken, dat het mogelijk is met behulp van enzymen de polypeptide-antibiotica te synthetiseren, die als groeifactoren in de diervoeding worden gebruikt. Als andere mogelijkheden van toepassingen van geïmmobiliseerde cellen voor de toekomst kan men noemen de synthese van steroïden, vitamines en heterocyclische verbindingen, de synthese van smaak- en reukstoffen, de verwijdering van pesticiden uit voedsel en water, en de binding van stikstof. Dit alles kan echter alleen worden gerealiseerd, indien op het gebied van onderzoek een grote inspanning wordt geleverd om gestabiliseerde multi-enzymssystemen te ontwikkelen, die in staat zijn zeer specifieke syntheses tot stand te brengen.

Tot nu toe heb ik vooral gesproken over het gebruik van enzymen en de toekomstige mogelijkheden van de enzymtechnologie. Ik moet opmerken dat de enzymtechnologie een belangrijk onderdeel is van het veel meer omvattende gebied van de reeds in het begin van mijn voordracht genoemde biotechnologie, daar hieronder ook wordt begrepen industrieel-microbiologische processen, zoals de produktie van stofwisselingsprodukten, enzymen, celmateriaal (als eiwitbron en als biokatalysator) alsook manipulatie met erfelijk materiaal. Sommigen rekenen er zelfs de gehele waterzuivering toe. Hoe het ook zij, het is mijn mening dat de biotechnologie in Nederland sterk moet worden gestimuleerd. Japan en de Verenigde Staten lopen in deze ontwikkeling duidelijk voorop; in West-Europa is vooral West-Duitsland hard bezig zijn achterstand in te lopen. Aan het tweede januari-nummer van *Nature* 1980, ontleen ik een paar getallen ter illustratie. Het aantal patenten op het gebied van de biotechnologie waren sinds 1977 voor Japan 125, voor de Verenigde Staten 39, voor de Sovjet-Unie 9, West-Duitsland 8, Denemarken 1, Engeland 1. Vooral dit laatste cijfer is illustratief omdat voor 1971 30% van alle wereldpatenten op het gebied van de biotechnologie in Engeland waren gevonden. Hieruit blijkt de grote achterstand die Engeland de laatste 10 jaar heeft opgelopen.

U ziet aan deze cijfers dat in de ontwikkeling van de biotechnologie Nederland nauwelijks een rol heeft gespeeld. Dit is jammer, doch er zijn sterke aanwijzingen dat hierin nu verandering gaat komen. De recent verschenen innovatie-nota, van de ministers *Van Trier* van Wetenschapsbeleid, *Van Aardenne* van Economische Zaken en van *Pais* van

Onderwijs en Wetenschappen, laat zien dat de Regering dit probleem heeft onderkend en de ontwikkeling van de biotechnologie als één van de grote aandachtsgebieden van de nabije toekomst ziet.

Ook de Verkenningcommissie Chemisch Onderzoek heeft in zijn eindrapport 'Chemie, nu en straks' - enige weken geleden aan minister Van Trier aangeboden - als één van de aanbevelingen de stimulering van de biotechnologie met name genoemd als gebied waarop de komende jaren belangrijke innovaties te verwachten zijn. Ook de 13e internationale TNO-conferentie op 27 en 28 maart 1980 te Rotterdam wijdt grote aandacht aan de biotechnologie. De titel van deze conferentie 'A Hidden Past, a Shining Future' geeft reeds aan in welke richting men zich de ontwikkeling denkt.

De vraag dient zich aan of ook de Landbouwhogeschool belangrijk kan gaan bijdragen aan deze ontwikkelingen. Mijn antwoord is ja. Door de aanwezigheid van vakgroepen, zoals Biochemie, Microbiologie, Proceskunde, Moleculaire Biologie, Moleculaire Fysica en Organische Chemie, die in het verleden bewezen hebben goed met elkaar te kunnen samenwerken zal een geïntegreerde beoefening van deze vakgebieden - een noodzakelijke voorwaarde voor de ontwikkeling van de biotechnologie - in Wageningen uitstekend kunnen plaatsvinden. Dit wordt ook in Nederland erkend. Een landelijke universitaire gespreksgroep Biotechnologie, waarin vertegenwoordigd de Landbouwhogeschool, de Technische Hogescholen Delft en Eindhoven, de Rijksuniversiteiten Utrecht en Amsterdam heeft in principe twee plaatsen in Nederland aanbevolen waar op basis van de aanwezige mogelijkheden een biotechnologische opleiding gerealiseerd zou dienen te worden, namelijk Delft en Wageningen. Onze ene ongedeelde Faculteit der Landbouwwetenschappen die organisatorisch een uitstekend verband biedt voor een interdisciplinaire samenwerking, levert goede mogelijkheden voor de ontwikkeling van biotechnologisch gerichte studieprogramma's. In dit verband zijn reeds duidelijke stappen gezet. In de faculteitsbestuursvergadering van 14 februari 1980 is het voorstel van de richtingsonderwijscommissie Moleculaire Wetenschappen om in de studierichting Moleculaire Wetenschappen de biotechnologische oriëntatie op te nemen, overgenomen.

Dames en Heren, in mijn huidige functie als Rector heb ik de afgelopen jaren veel oraties bijgewoond. Hierbij is mij altijd één ding opgevallen en wel dit, dat aan het eind van de rede vrijwel iedere spreker na het bedanken van het College van Bestuur voor het in hun gestelde vertrouwen daar altijd aan vastknoopte de wens dat het College van Bestuur de verdere ontwikkeling van hun vakgebied financieel ruim zou ondersteunen.

Vandaag sta ik hier in dezelfde positie. Ik vraag echter niets aan het College van Bestuur, maar wel aan de Faculteit der Landbouwwetenschappen, namelijk dat zij de aanzet tot en de ontwikkeling van een biotechnologische opleiding van harte steun zal blijven geven. Ik denk, dat hier belangrijke kansen liggen voor basisonderzoek; deze kansen mogen niet gemist worden. Ik ben daarom blij, dat ook in de Nationale Raad voor Landbouwkundig Onderzoek, het lichaam waarin de overheid, het bedrijfsleven, de LH en de diergeneeskundige faculteit van de RU te Utrecht met elkaar samenwerken, de mogelijkheden van de biotechnologie ruim aandacht krijgen en ontwikkelingen daarin worden gestimuleerd. Daardoor blijft landbouwkundig onderzoek van voldoende nieuwe fundamentele ontwikkelingen en daarmee adequate innovatie verzekerd.

Dames en Heren, met deze voordracht hoop ik iets te hebben laten zien wat gedurende de laatste jaren een belangrijk deel van onze aandacht heeft opgeëist. Ik hoop u te hebben overtuigd dat het past in een algemeen kader van nieuwe ontwikkelingen, die voor ons en voor ons nageslacht van veel betekenis kunnen zijn.

Dames en Heren, ik dank u voor uw aandacht.