

Bouwstenen van de blauwe biotechnologie

Bier, brood en biobrandstof. Biotechnologische producten vind je overal, ook in farmaceutica en rioolwaterzuivering. Wat kenmerkt de Delftse biotechnologie en wat zijn de bouwstenen?

De uiterst getalenteerde maar sociaal onhandige microbioloog Martinus Beijerinck zat niet lekker bij de Koninklijke Nederlandse Gist en Spiritusfabriek. Daarom liet directeur Jacques van Marken een laboratorium voor hem inrichten aan de toenmalige Polytechnische School. Dat lab was in 1895 de kiem van de Delftse microbiologie. Beijerinck was een eigenwijze man die niet tussen biologen maar tussen chemisch technologen moest aarden. Zo ontstond een typische Delftse ingenieursbenadering van de biotechnologie: praktisch inzicht in de fysiologie en de ecologie van bacteriën, gisten, schimmels en algen dat bij voorkeur in getallen wordt uitgedrukt. En de industrie was nooit ver weg. Hoe dat zich in ruim 120 jaar heeft ontwikkeld is samen te vatten in vijf bouwstenen.

Selectieve ophopingscultuur

Meer nog dan de ontdekker van het virus wordt Beijerinck in Delft herdacht als stamvader van de 'selectieve ophopingsculturen'. Een moeizaam woord voor een simpel en effectief idee: als je een micro-organisme zoekt voor een zekere omzetting, onderwerp dan een monster uit afvalwater of een modderpoel aan een streng regime en de succesvolle stam treedt als vanzelf naar voren. Ben je op zoek naar een bacterie die stikstof uit de lucht kan binden? Begin dan een kweek zonder stikstof in de voedingsbodem zodat alleen organismen die stikstof uit de lucht opnemen kunnen groeien.

Beijerincks groei onder selectieve druk wordt nog altijd toegepast. Een van de recente succesvolle uitkomsten is de Anammox-bacterie, die zonder zuurstof nitriet en ammonium (NH_4^+) uit afvalwater verwijderd. Ook zijn bacteriën gekweekt die in korrels groeien en daardoor sneller bezinken. In de waterzuivering bespaart dat onder de handelsnaam Nereda energie en oppervlakte. Ook vraatzuchtige en zwaarlijvige bacte-

riën die bioplastics uit afvalstromen vormen zijn onder selectiedruk boven komen drijven.

Eenheid in de biochemie

Biologen mogen zich graag verwonderen over de diversiteit in de natuur. Microbioloog Albert Jan Kluyver, de opvolger van Beijerinck, keek door de soortenrijkdom heen en zag juist een grote eenheid in de stofwisseling. In 1926 publiceerde hij het artikel 'Die Einheit in der Biochemie'. Hij zag de overeenkomst tussen een bacterie die de melk zuur maakt en een sporter die zichzelf zwaar belast. Ondanks duidelijke verschillen zijn de biochemische processen gelijk: de omzetting van suiker in melkzuur. Inmiddels gaan biotechnologen er vanuit dat voor vrijwel iedere chemische omzetting waar energie mee te winnen is, een micro-organisme bestaat met juist dat metabolisme. 'Microbiologie is thermodynamica', vatte emeritus hoogleraar Gijs Kuenen samen.

Procestechnologie

De ontwikkeling van penicilline tijdens de Tweede Wereldoorlog was vergelijkbaar met het Manhattan-project voor de ontwikkeling van de atoombom. Men wist dat er in de Eerste Wereldoorlog meer soldaten waren omgekomen door infecties dan door oorlogsgeweld. Daarom werd een industriële productie van penicilline opgezet door kweek van de schimmel op ongekende schaal.

Kluyver zag de overeenkomst tussen een bacterie die de melk zuur maakt en een sporter die zichzelf zwaar belast

In Delft hoorde medewerkers van 'De Gist' erover via de clandestien beluisterde BBC. Met hulp van Kluyver begon men onder de schuilnaam Bacinol aan een diep-



Fermentoren in het laboratorium van biotechnologie.

geheime schimmelkweek, wat in 1945 leidde tot de eerste gele korrels zuivere penicilline. Na de oorlog groeide Gist Brocades uit tot de grootste penicilline-fabrikanten ter wereld. De productiviteit werd in 35 jaar met een factor vijfduizend vergroot. Dat was het resultaat van selectie van stammen, toevoegen van voedingsstoffen en hogere concentraties in de reactoren. Die procestechnologie kwam ook voor andere biotechnologie beschikbaar. DSM heeft als opvolger van 'De Gist' de penicillineproductie in 2005 overgebracht naar China en India.

Recombinante DNA-techniek

Kluyvers eenheid in de biochemie werd zo'n zestig jaar later een nieuwe toepassing. Het bleek namelijk mogelijk om een stuk DNA uit een micro-organisme te halen en het functioneel bij een andere cel in te brengen. Onderzoeker Jack Pronk maakte een gistcel met een schimmelgen uit olifantenpoep. Het gen waarmee de schimmel houtsuikers in suikers kon omzetten, werkte ook in gist. De gemodificeerde gist, in nauwe samenwerking met DSM voorzien van tal van andere genetische veranderingen, kan maisafval omzetten in alcohol lees: biobrandstof.

Twee jaar geleden opende koning Willem-Alexander een fabriek in Emmetsburg, Iowa, waar Delftse gistcellen van DSM honderden tonnen maisloof per dag omzetten in ethanol. De beoogde productie bedraagt 100 miljoen liter ethanol per jaar.

Microbiële genetica

Voor gistonderzoekers was 1996 een mijlpaal. Laboratoria van over de hele wereld namen deel in een gigantisch project ter waarde van honderden miljoenen dollars om een deel van het gistgenoom in kaart te brengen. Alle stukjes kwamen in 1996 bijeen in een totaaloverzicht van de 12,5 miljoen nucleotiden in 5.770 genen verspreid over 16 chromosomen van bakkersgist. De eenheid in de biochemie die Kluyver veronderstelde kon nu worden aangetoond in databases van verschillende organismen.

De versnelling die sindsdien in de genetica heeft plaatsgevonden grenst aan het ongelooflijke. Het lezen van DNA-volgorden (*sequenzen*), dat dertig jaar geleden nog een megaproject was, gebeurt nu met een apparaatje zo groot als een smartphone aan een usb-poort. Met een beetje geluk lees je in een keer een heel gistchromosoom uit. Databases van alle denkbare organismen zijn online voor onderzoekers te raadplegen. DNA hoeft niet uit een soortvreemd organisme gewonnen te worden. Robots synthetiseren het en kweken gemodificeerde cellen. Het ontwerpen en construeren van micro-organismen voor tal van toepassingen is in de overdrive geraakt.

Beijerinks woorden, vereeuwigd in keramiek, waren nog nooit zo actueel: 'Gelukkig zij die NU beginnen.'