

Biotechnologie
Fundamenteel onderzoek, integratie, toepassing

Rede

uitgesproken op 10 december 1987
in de Aula van de Landbouwniversiteit

door

dr. ir. J. Tramper

bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de bioprocetechnologie
aan de Landbouwniversiteit te Wageningen

en door

dr. ir. J.A.M. de Bont

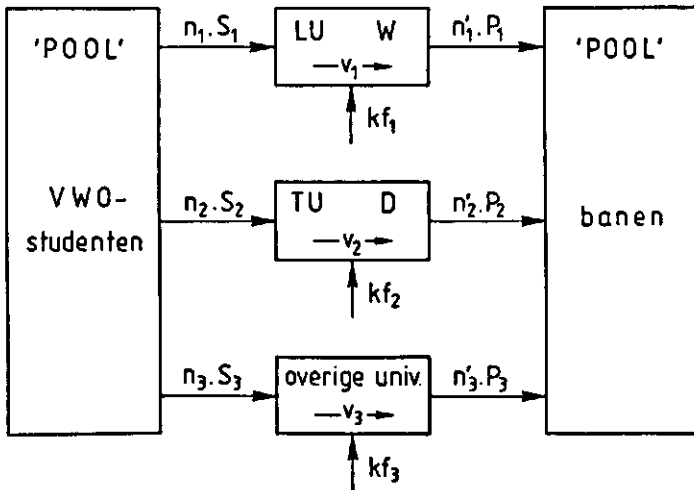
bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de industriële microbiologie
aan de Landbouwniversiteit te Wageningen

J. Tramper: Bioprocesstechnologie

Mijnheer de Rector Magnificus,

Dames en Heren,

Bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar is het gebruikelijk de inhoud van het betreffende werkterrein te beschrijven en af te bakenen. In algemene termen omvat dit werkterrein onderwijs, onderzoek en 101 andere grotere en kleinere taken. Hoewel de laatste in toenemende mate mijn tijd in beslag nemen, zal ik het hier verder in mijn rede niet over hebben. Gezien mijn proceskundige achtergrond zal het velen onder U niet verbazen dat ik mijn filosofie met betrekking tot de andere twee taken, onderwijs en onderzoek, ga beschrijven aan de hand van een model, waarvan U de schematische voorstelling op deze eerste dia ziet (Figuur 1).



Figuur 1

Symbolische voorstelling van het universitaire opleidingsproces.

Het is een symbolische weergave van het universitaire opleidingsproces zoals ik dat zie, waarbij het bovenste horizontale blok onze Landbouwniversiteit (LUW) voorstelt. Wat betreft de biotechnologie, en dan met name de bioprocestechnologie, is, om in marktkundige-termen te spreken, de Technische Universiteit Delft (TUD) onze grootste 'concurrent' en deze heb ik daarom ook met een aparte rechthoek aangegeven. De onderste liggende balk vertegenwoordigt de overige universitaire instellingen en de linkerpaal die pas afgestudeerde VWO-studenten die daadwerkelijk een wetenschappelijke studie aanvagen, waarbij de grootte van de instroom naar de diverse universiteiten is aangegeven met $n_1.S_1$, $n_2.S_2$ en $n_3.S_3$; n_1 stelt het aantal studenten voor dat naar Wageningen gaat, n_2 het aantal dat naar Delft gaat en n_3 het aantal naar de overige instellingen; S_1 symboliseert de aankomende Wageningse student, S_2 de Delftse, enz. of, om in biotechnologische termen te spreken, S is het substraat, de voeding van de universiteit. De snelheden v_1 , v_2 en v_3 waarmee de diverse studenten hun studie doorlopen, is in deze blokken met een pijl aangegeven. Dan tenslotte het rechter veld, dat is de markt waar de diverse universiteiten hun producten P , dat wil zeggen hun pas afgestudeerden, moeten slijten, waarbij n' voor het aantal staat. Om dit proces gaande te houden hebben de universiteiten uiteraard heel wat geld nodig. De geldstromen zijn in de figuur aangegeven met kf_1 , kf_2 en kf_3 voor respectievelijk de LUW, de TUD en de overige universiteiten. Aan de hand van dit model wil ik nu de volgende uitgangspunten en doelstellingen poneren.

Aankomende studenten

Allereerst wat betreft de instromende studenten. De LUW in het algemeen en de bio(proces)technologie in het bijzonder, moeten een grote aantrekkingskracht hebben voor met name goede en vooral goed gemotiveerde VWO-studenten. Kortom, de gemiddelde kwaliteit van de VWO-studenten die naar Wageningen komen, moet liefst groter zijn dan die, die naar de andere universiteiten gaan:

$$\text{gemid. kwaliteit } S_1 > \text{ gemid. kwaliteit } S_2 \quad (1)$$

en

$$\text{gemid. kwaliteit } S_1 > \text{ gemid. kwaliteit } S_3 \quad (2)$$

Essentieel daarvoor is een goede naam en een actieve PR naar 'links' toe. Deze op het VWO-gerichte PR is uiteraard alleen goed mogelijk op basis van aantrekkelijke, duidelijke, goed aan de vrouw en man te brengen onderwijs- en onderzoekprogramma's. Wat betreft de biotechnologie moet aan die programma's nog flink gesleuteld worden, iets wat nu gelukkig goed op gang is gekomen. Met het oog op aantrekkingskracht zou iedere vakgroep bewust één of meer maatschappelijk-gevoelige 'trekkers' in haar onderzoekprogramma moeten opnemen. Hierbij wil ik heel nadrukkelijk opmerken, dat ik niet stel dat vakgroepen voortdurend hun onderzoekzeilen moeten bijstellen aan de maatschappelijke wind. Integendeel. Een onderzoekprogramma moet m.i. ingericht worden op basis van aanwezige expertise en/of nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen, met name wanneer het fundamenteel onderzoek betreft. Bij de keuze van de modelsystemen en de toepassingen, echter, daar zou men vooral rekening kunnen houden met maatschappelijke ontwikkelingen, trends

zo U wilt, en natuurlijk ook met financieringsmogelijkheden en industriële belangstelling. Bij 'het initiëren' van nieuw onderzoek hanteer ik verder als randvoorwaarde dat het 'groen', d.w.z. LUW-eigen onderzoek moet zijn, waarbij ik landelijke taakverdelingen en met name ook nieuwe ontwikkelingen bij de vakgroep Levensmiddelen-technologie zeker niet uit het oog verlies. Uiteraard moet al het onderzoek van dusdanig wetenschappelijk niveau zijn dat doctoraal studenten zinvol kunnen participeren.

Pas afgestudeerden

Met betrekking tot de pas afgestudeerde van de Landbouwwuniversiteit wil ik de volgende uitgangspunten en doelstellingen poneren. De Wageningse afgestudeerde in het algemeen en de in Wageningen afgestudeerde bioprocesstechnoloog in het bijzonder, moet een goede concurrentiepositie bezitten bij het verwerven van een baan. Met andere woorden betekent dit dat deze niet alleen wetenschappelijk goed gevormd moet zijn, bij voorkeur natuurlijk beter dan zijn concurrenten,

$$\text{gemid. kwaliteit } P_1 > \text{ gemid. kwaliteit } P_2 \quad (3)$$

en

$$\text{gemid. kwaliteit } P_1 > \text{ gemid. kwaliteit } P_3 \quad (4)$$

maar ook een eigen Wagenings, groen zo U wilt, signatuur moet bezitten:

$$P_1 \neq P_2 \quad (5)$$

en

$P_1 \neq P_3$

(6)

Naast het afleveren van kwalitatief goede studenten met een 'groen' gezicht, is verder nodig:

- * Goede PR naar 'rechts' toe (voorlichtings- en transferbureau, herkenbare en gemakkelijk toegankelijke coördinatoren)
- * Samenwerking/relaties met bedrijven en instellingen
- * Onderzoek dat de aandacht trekt van het bedrijfsleven.

Bij de laatste twee 'gedachtensterretjes' denk ik bijvoorbeeld aan enkele meer toepassingsgerichte projecten, die ik samen met mijn collega Jan de Bont uitvoer, te weten 'Hydroxylering van aromaten' en 'Stereospecifieke epoxidatie van alkenen'.

Ook hier wil ik nogmaals benadrukken dat dit meer toepassingsgerichte onderzoek niet in de eerste plaats in dienst mag staan van de industrie of gedirigeerd mag worden door maatschappelijke trends. In eerste instantie moet het van zodanig wetenschappelijk niveau zijn dat zowel eerste- als tweede-fase studenten zinvol kunnen participeren. Ondersteuning door een degelijk stuk fundamenteel onderzoek is daarbij onontbeerlijk.

Geldstromen

Wat betreft de financiële kant van de zaak wil ik het volgende opmerken. Op efficiënte en aantrekkelijke wijze zal kwalitatief hoogwaardig, wetenschappelijk onderwijs verzorgd moeten worden, zodanig efficiënt dat de gemiddelde kosten verbonden aan de

Wageningse student(e) relatief laag zijn, bijvoorkeur natuurlijk lager dan die van de niet-Wageningse studenten:

$$kf_1/(n'_1 \cdot P_1) < kf_2/(n'_2 \cdot P_2) \quad (7)$$

en

$$kf_1/(n'_1 \cdot P_1) < kf_3/(n'_3 \cdot P_3) \quad (8)$$

en zodanig aantrekkelijk dat de studenten vrijwel alle met Deetman snelheid V (hiermee fiatteer ik geenszins het 'Deetman-beleid') of om in proceskundige termen te spreken, als een propstroom en nagenoeg zonder uitvallers de studie doorlopen:

$$v_1 = V = \text{'Deetman'-snelheid} \quad (9)$$

en

$$n_1 = n'_1 \quad (10)$$

Wanneer wij in Wageningen dit alles zelf maar bij benadering weten te realiseren, met andere woorden vergelijkingen 1-10 gaan bij benadering op, dan is m.i. onze toekomst hier zonder meer florissant. Het ligt dan zelfs voor de hand, of moet ik misschien zeggen, er dreigt dan zelfs, dat Wageningen de grootste universiteit wordt, waar het meeste geld naar toe stroomt:

$$n_1 > n_2 \quad (11)$$

$$n_1 > (n_3)_{\text{gemiddeld}} \quad (12)$$

en

$$kf_1 > kf_2 \quad (13)$$

$$kf_1 > (kf_3)_{\text{gemiddeld}} \quad (14)$$

Wat is nodig?

Voor realisatie van het bovengenoemde is m.i. het volgende nodig:

| | |
|-----------------------------|-------------------|
| * Goed management | [Hoogleraar] |
| * Voldoende doccerkracht | [U(II)D] |
| * Voldoende onderzoekkracht | [AIO] |
| * Voldoende ondersteuning | [TAP] |
| * Voldoende financiën | [kf] |
| * Voldoende ruimte | [m ²] |

Aan de eenheden tussen de eerste 4 vierkante haken herkent u de universiteitsgemeenschap. Hierbij moet u m.i. de eerste eenheid, de hoogleraar, echt als één eenheid zien om de kleinste werkeenheid te kunnen definiëren die aan deze criteria moet voldoen. Bij deze criteria is het nodig het woord voldoende nader te preciseren. Voldoende betekent in dit verband dat van alles tenminste de 'kritische massa' aanwezig is om zoveel kwalitatief goede 'output' te genereren, dat wil zeggen afgestudeerden en wetenschappelijke publikaties, dat blijvend financiën voor nieuw, pionierend, innoverend, grensverleggend en integrerend onderzoek van zowel fundamentele,

toepassingsgerichte, als toegepaste aard kunnen worden verworven. Hierdoor blijft onderwijsvernieuwing mogelijk en attractiviteit naar 'links' en 'rechts' toe behouden. Kortom, de opgaande spiraal. Goed management is daarbij een eerste vereiste. Als goed management zie ik het in onderling overleg verdelen van taken en verantwoordelijkheden; hierover voor alle betrokken partijen duidelijke afspraken maken en er tijdig op terug komen. Anders gezegd: Door sociaal en democratisch maar 'strak' management betrokkenheid stimuleren.

Bioprocstechnologie

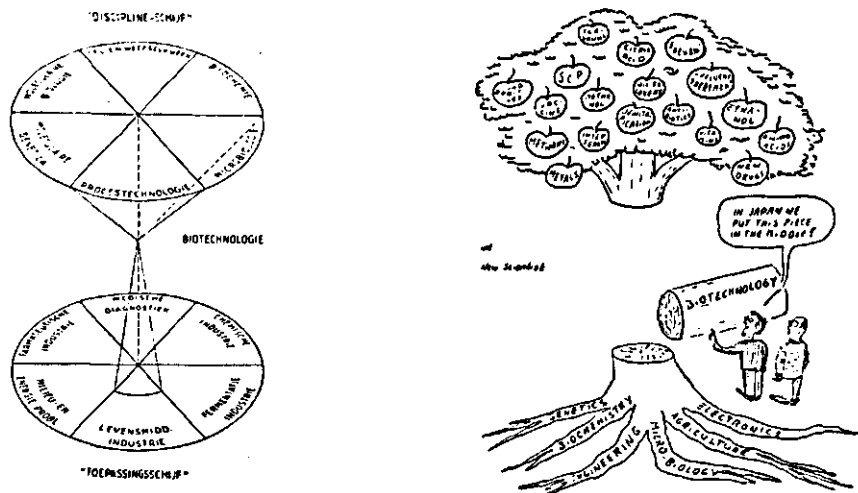
Na het geven van mijn denkbeelden met betrekking tot onderwijs en onderzoek in 't algemeen, wil ik nu mijn rede toespitsen op de bioprocstechnologie in het bijzonder. Daartoe wil ik beginnen met het definiëren, afbakenen zo u wilt, van dit vakgebied. Zoals het woord al zegt hebben we te doen met een technologie, dat wil zeggen, en ik citeer nu mijn encyclopedie¹: "Het geheel van kennis, steunend op de kennis van de verschillende natuurwetenschappen, dat aan een bepaald technisch proces ten grondslag ligt". Wanneer de hoofdbewerking die tijdens een proces wordt uitgevoerd, berust op een biologisch proces, spreek ik van bioprocstechnologie. Dit vakgebied is een essentieel onderdeel van de biotechnologie, een veel breder werkterrein met in feite nog steeds vage en omstreden begrenzingsen. In het verleden zijn en nog steeds worden de meest uiteenlopende definities voor biotechnologie gehanteerd:

- * "Biotechnologie bedeutet die Nutzbarmachung von Kräften der lebenden Natur für den Menschen"
- * "Is biotechnologie een ander voorbeeld van de nieuwe kleren van de keizer?"

- * "Biotechnologie is de som van microbiologie, genetica, biochemie, proceskunde, enz."
- * "Biotechnologie is de integratie van één of meer biodisciplines en procestechnologie die gericht is op het verkrijgen van een verbeterd of nieuw productieproces in één van de toepassingsgebieden³"
- * "Biotechnology is the integrated use of biochemistry, microbiology and engineering sciences in order to achieve technological (industrial) application of the capabilities of micro-organisms, cultured cells and parts thereof⁴."

Wanneer men de eerste definitie die afkomstig is van Lang² letterlijk interpreteert, kan men met recht de Landbouwniversiteit Wageningen omdopen in de Biotechnologie Universiteit Wageningen. Een waarschuwende vinger zit verscholen in deze tweede definitie, eigenlijk meer een vragende uitroep van enkele jaren geleden van Kossen, indertijd hoogleraar bioprocestechnologie aan de TUD. Ik denk dat deze waarschuwende vinger nog steeds evenzeer van kracht is als toen en dat we zeker geen wonderen en revolutionaire omwentelingen van de biotechnologie mogen verwachten, eerder een zeer geleidelijke implementatie van biotechnologische processen en producten in het industriële en maatschappelijke gebeuren. De derde definitie betreft een vrij recente, wijdverspreide en veel geadverteerde, maar m.i. onjuiste definitie van biotechnologie. Onjuist omdat biotechnologie niet domweg de som is van microbiologie, genetica, biochemie, technologie, enz., nee, het is de integratie van deze disciplines en dat gaat aanzienlijk verder dan een eenvoudige optelsom. Integratie en toepassingsgerichtheid, dat zijn de sleutelwoorden die men tegenwoordig terugvindt in de meeste defi-

nities van biotechnologie. Dat dit de ingrediënten zijn voor een rijke biotechnologische oogst, hebben ze in Japan al lang in de gaten. Met dit plaatje (Figuur 2) uit New Scientist voor ogen heb ik in 1979 samen met Bruin, indertijd hier hoogleraar Proceskunde, in het kader van een studie over "Biotechnologie in de Landbouw" voor de Nationale Raad van Landbouwkundig Onderzoek, een voor Wageningen bruikbare definitie opgesteld³. Deze definitie hebben we geïllustreerd met een zandloper (Figuur 2), die geadopteerd is door de Nederlandse Biotechnologische Vereniging en de Europese Federatie voor Biotechnologie⁴.



Figuur 2

Japanse en Wageningse definitie van biotechnologie.

Trefwoorden zijn dus integratie en toepassingsgerichtheid, dat wil

zeggen, op basis van een degelijk stuk fundamentele kennis uit meerdere disciplines, geïntegreerd onderzoek uitvoeren met als doel het ontwikkelen van een verbeterd of nieuw productieproces in een van de toepassingsgebieden. Indertijd hebben wij in die NRLO-commissie heel nadrukkelijk gesteld dat het de integratie is van één of meer biodisciplines met proceskunde. Thans heb ik mijn mening hierover onder invloed van nieuwe ontwikkelingen, met name op het gebied van de plantenveredeling, enigszins versoepeld en zou ik deze formulering nu willen gebruiken als definitie van bioprocestechnologie. Wanneer microbiologie de belangrijkste samenstellende discipline is, zou ik willen spreken van industriële microbiologie en hierover zal mijn collega Jan de Bont U straks meer vertellen. Onder de bioprocestechnologie vallen bijvoorbeeld ook de dierlijke- en planteceltechnologie. Ik denk hierbij aan mijn projecten met Virologie, met Celbiologie en in het kader van NOVAPLANT, een samenwerkingsverband van de LUW, het ITAL en de Katholieke Universiteit Nijmegen. Deze projecten zijn:

- * Continue productie van baculovirus of genproducten met insectecultures (Virologie en Proceskunde)
- * Productie van monoclonale antilichamen met hybridomacultures (Celbiologie en Proceskunde)
- * Productie van secundaire metabolieten met (geïmmobiliseerde) plantecellen (NOVAPLANT).

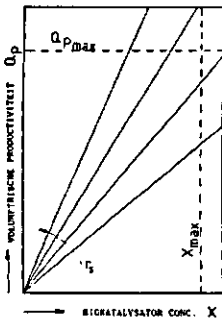
Wat betreft de 'andere' biotechnologen, zoals Goldbach van Virologie ze onlangs heeft gedoopt in de Werkgroep Onderwijs Biotechnologie, wil ik alleen het volgende opmerken. Ik blijf van mening dat ook bij de 'andere biotechnologie' sprake moet zijn van integratie van disciplines en van toepassingsgerichtheid. Anders is het wat mij

betreft niet meer dan een stempel om geld te krijgen.

Bioreactorkunde

Nu ik U, naar ik hoop, een globaal beeld heb gegeven van het werkterrein van de bioproceestechnoloog, wil ik het onderwerp nogmaals een stap verder inperken en overgaan op de bioreactorkunde. De bioreactorkunde is de kennis nodig om het eigenlijke hart van een biotechnologisch proces, de bioreactor, zodanig te ontwerpen dat het integrale proces optimaal verloopt. Dat betekent dat niet de bioreactor zo goed en goedkoop mogelijk wordt bedreven, maar alles wat er bij komt kijken om een bepaalde grondstof in een gewenst produkt zo efficiënt en economisch mogelijk om te zetten. Het gebeuren in en het ontwerp van de bioreactor speelt daarin echter wel een sleutelrol. Wanneer het zuiveren van het produkt kostenbepalend is zoals bijvoorbeeld bij de produktie van antibiotica en vitamines, zal het in het algemeen zinvol zijn de bioreactor zo te bedrijven dat de produktconcentratie die uit de bioreactor komt zo hoog mogelijk is. Is daarentegen het bedrijven van de bioreactor kostenbepalend, zoals bijvoorbeeld bij de produktie van glucose/fructose stropen, dan zal het in het algemeen zin hebben de bioreactor zo te ontwerpen dat per volume-eenheid bioreactor zoveel mogelijk produkt gemaakt wordt, of, om in proceskundige termen te spreken, dat de overall volumetrische produktiviteit maximaal is. U merkt naarmate ik het onderwerp verder inperk, neemt het vakjargon toe. Ik wil echter toch nog één stapje verder gaan en een stukje uit het eerste college-uur bioreactoren presenteren. Ik ben tenslotte ook docent, nietwaar, en het laat heel fraai het integratie aspect zien. In dit plaatje (Figuur 3) ziet U die overall volumetrische produktiviteit

van een bioreactor uitgezet als functie van de concentratie van de biokatalysator⁵.



Figuur 3

Overall volumetrische produktiviteit (Q_p) van een bioreactor als functie van de concentratie (X) en activiteit (r_s) van de biokatalysator.

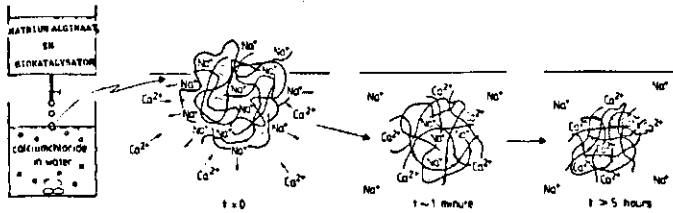
De biokatalysator die zorgt ervoor dat een bepaald biologisch proces kan verlopen, dat een bepaalde grondstof omgezet kan worden in een produkt, niet alleen in de bioreactor, maar bijvoorbeeld ook in ons lichaam. Zo'n biokatalysator vertoont dus een bepaalde activiteit en naarmate er meer van aanwezig is, zal die activiteit in het algemeen toenemen. Ook is de ene biokatalysator actiever dan de andere, aangegeven in dit plaatje met een steilere helling. De overall volumetrische produktiviteit van de bioreactor nu, is enerzijds begrensd door dit horizontale, fysische plafond - er zijn bijvoorbeeld grenzen aan de snelheid waarmee je grondstof kan toevoeren aan de biokatalysator en produkt er van afvoeren - en anderzijds deze verticale begrenzing als gevolg van het feit dat de hoeveelheid bioka-

talysator in de bioreactor ook zijn grenzen kent. Een van de taken van de bioprocestechnoloog is dit horizontale plafond te verhogen door verbeterde of nieuwe bioreactorontwerpen. Het isoleren en selecteren van geschikte biokatalysatoren met een gewenste, voldoende hoge activiteit, stabiliteit en selectiviteit, zodat de bioreactor gedurende langere tijd tegen het fysische plafond aan bedreven kan worden, dat is één van de taken van de microbioloog, zoals we dat straks van Jan de Bont zullen horen. Een goed samenspel tussen microbiologen, in feite biologen in het algemeen, en proceskundigen, waarbij mogelijkheden en begrenzingen van de disciplines voor alle partijen duidelijk zijn, moet dan uiteindelijk tot een optimaal ontwerp van de bioreactor leiden. Een goed fundament, de wil tot integreren en het oog gericht op een toepassing, dat zijn de ingrediënten van de bioreactorkunde en in feite van de biotechnologie in het algemeen.

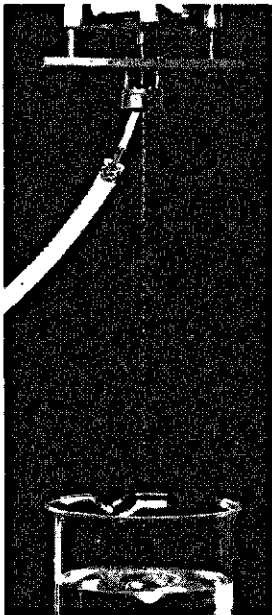
Immobilisatie

In de loop van mijn rede zijn de titels van diverse projecten waaraan ik meewerk reeds de revue gepasseerd. Het betreft teveel projecten om ze zelfs globaal te kunnen behandelen in de nog beschikbare tijd. Het aantal rode draden waaraan deze projecten zijn opgehangen, is echter beperkt tot twee, te weten immobilisatie en nieuwe-generatie bioreactoren, en deze wil ik wel nog kort toelichten. In verband met de zojuist genoemde maximale overall volumetrische produktiviteit van een bioreactor is een efficiënt gebruik van de biokatalysator essentieel. Door insluiting of hechting van de biokatalysator aan een vaste drager, het zogenaamde immobiliseren, wordt een hanteerbaarder, vaak stabielere materiaal verkregen, dat gemak-

kelijker her- of continu, dus efficiënter, gebruikt kan worden. Deze techniek passen we dan ook routinematig toe in ons laboratorium en speelt een sleutelrol in de meeste van mijn projecten. Het aantal mogelijkheden om geïmmobiliseerde biokatalysatoren in grote hoeveelheden te produceren is echter zeer beperkt en opschaling van bestaande technieken is daarom een onderwerp van studie in ons laboratorium. Insluiting van de biokatalysator in een gel zoals algi-naat, carrageen, gellaan, en agar, is een milde, eenvoudige immobi-lisatie techniek, die in zeer veel laboratoria met succes toepassing vindt, onder meer in ons eigen laboratorium. In het geval van alginaat (Figuur 4) wordt de biokatalysator gemengd met een oplossing van natriumalginaat in water en het mengsel in een calciumchloride oplossing gedruppeld. Ogenblikkelijk gaan natrium-met calciumionen uitwisselen. Calciumalginaat is een in water onoplosbaar gel, waardoor het druppeltje als vast rond bolletje, met daarin de biokatalysator, een eigen leven kan blijven leiden, waarvan in een bioreactor nuttig en efficiënt gebruik kan worden gemaakt. Om een wat grotere bioreactor te voorzien van met deze druppel-methode gemaakte biokatalysatordeeltjes, is heel wat tijd nodig. Daarom hebben we gezocht naar een snellere methode en deze hebben we gevonden in de resonantie-nozzle immobilisatie (Figuur 5), waarin gebruik wordt gemaakt van een door Raleigh honderd jaar geleden theoretisch afgeleid principe. Wanneer aan een vloeistofstraal een verstoring wordt meegegeven met de juiste frequentie, zal deze verstoring zichzelf versterken en de straal opbreken in druppeltjes van gelijke grootte. Zoals uit deze dia blijkt gaat dit ook op voor een straal bestaande uit een natriumalginaatoplossing met daarin de biokatalysator, waarmee we een techniek in handen hebben gekregen met een honderd maal grotere productiecapaciteit⁶.



Figuur 4
Immobilisatie in calciumalginat.



Figuur 5
Opbreking straal met resonantie
nozzle (opnametijd $3 \cdot 10^{-6}$ s).

Nieuw-generatie bioreactoren

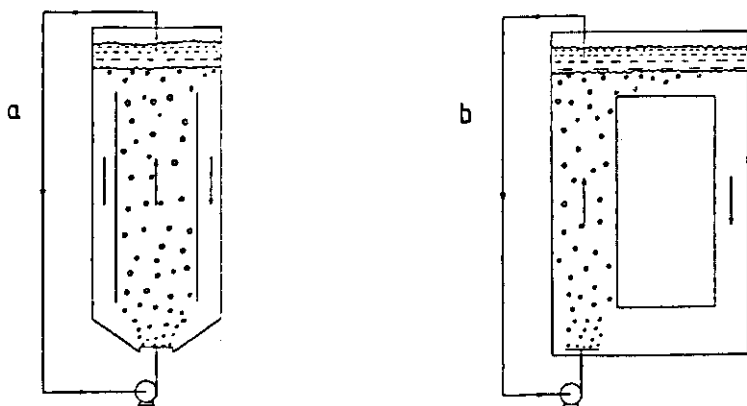
Naast maximale volumetrische productiviteit is de concentratie van het produkt in de oplossing die uit de bioreactor komt, vaak van grote invloed op de uiteindelijke kosten. Meestal hebben we bij

biotechnologische processen te maken met verdunde, complexe, waterige oplossingen waaruit het produkt opgewerkt moet worden, hetgeen niet altijd even makkelijk is. Om de produktconcentratie te kunnen verhogen en om een deel van de opwerking al in de bioreactor te integreren, zien we dat de laatste jaren veel onderzoek wordt verricht aan wat je zou kunnen noemen nieuwe-generatie bioreactoren, waarbij ik een standaard, mechanisch-geroerd vat met daarin de biokatalysator in een waterige oplossing als eerste-generatie of klassieke bioreactor klassificeer. Bioreactoren met een afwijkende configuratie, een niet-waterig reactiemedium, of een gemanipuleerde biokatalysator, en tot de laatste reken ik ook geïmmobiliseerde biokatalysatoren, beschouw ik als nieuwe generatie. Tweede-generatie bioreactoren waaraan ik werk zijn:

- * airlift-loop bioreactor
- * gas/vast bioreactor
- * organisch-solvent bioreactor

In een airlift-loop bioreactor kan een geïnjecteerde luchtstroom door de speciale configuratie een mechanische roerder vervangen. Met name wanneer we te maken hebben met kwetsbare biokatalysatoren zoals dierlijke en plantecellen kan dit grote voordelen hebben. In geval van gasvormige substraten en produkten kunnen stoftransportlimitaties verminderd worden door de continue waterfase te vervangen door een continue gasfase, met daarin het substraat en het produkt, die door een gepakt of gefluïdiseerd bed van geïmmobiliseerde biokatalysator deeltjes stroomt (gas/vast bioreactor). Vervanging van een deel of al het water door een niet met water mengbaar organisch oplosmiddel kan ook vele voordelen hebben

(organisch-solvent bioreactor). Wageningen neemt op het gebied van dit onderzoek een vooraanstaande plaats in, zoals moge blijken uit het recent in Wageningen gehouden eerste internationale congres over "Biocatalysis in organic media"⁷. Integratie van de airlift-loop en organisch-solvent bioreactor heeft onlangs geleid tot wat wij genoemd hebben de liquid-impelled loop bioreactor. Hierin is de luchtstroom vervangen door een niet met water mengbaar organisch solvent met een andere dichtheid dan water. De voordelen van beide principes kunnen op deze wijze worden gecombineerd. Twee voorbeelden van de 12 denkbare configuraties ziet u op deze dia (figuur 6). De liquid-impelled loop bioreactor kan m.i. met recht een derde-generatie bioreactor genoemd worden.



Figuur 6

Liquid-impelled loop reactor met interne (a) en externe (b) loop.

Perspectief

In mijn inleiding heb ik geprobeerd mijn filosofie te schetsen met betrekking tot inrichting van onderwijs en onderzoek. Kort gezegd kwam het hier op neer dat er alleen blijvend sprake kan zijn van efficiënt en aantrekkelijk wetenschappelijk onderwijs als dit geïntegreerd is met een degelijk stuk pionierend, innovatief, aandachttrekkend onderzoek. Wat betreft het bioprocstechnologisch onderzoek aan de LUW betekent dit m.i. dat we de komende jaren moeten werken aan de ontwikkeling van nieuwe, meer efficiënte en goedkopere biokatalysatoren en bioreactoren. Sleutelwoorden hierbij zijn:

- * Selectiviteit (reactie-, stereo- en regio-specificiteit)
- * Activiteit
- * Stabiliteit
- * Produkt concentratie
- * Integratie biokatalyse en opwerking
- * Economie

Voorlopig betekent dit voor ons proceskundigen onderzoek aan:

- * Opschaling immobilisatie technieken
- * Geïmmobiliseerde ("genetically) engineered") cellen
- * Nieuwe-generatie bioreactoren (organisch solvent, super-kritische vloeistof, gas/vast en membraan reactor).

Daarnaast zullen we ons voor moeten bereiden op het werken met semi-synthetische enzymen, volledig synthetische enzymen (synzymen)

en enzymen ontworpen met "proteïn engineering".

Veelbelovende biotechnologische toepassingen om vooral hier aan de Landbouwwuniversiteit aan te werken, liggen uiteraard op het gebied van de levensmiddelentechnologie, de milieuhygiëne en de plante- en dierlijke celtechnologie. Hierbij denk ik met name aan de produktie van hoogwaardige oliën en vetten, natuurlijke geur- en smaakstoffen, bioïnscteciden, andere agrochemicaliën en dierlijke vaccins, en aan biotechnologische methoden om de verzuring en vermessing van het milieu te bestrijden.

Kortom, perspectief en werk zat, waarbij ik niet mag nalaten op te merken dat we daarbij niet uit het oog mogen verliezen het toch al geringe perspectief van met name derde-wereld landen.

Dames en Heren,

Dit wat betreft onderwijs en onderzoek. Tot slot van mijn deel van onze rede, zoals gebruikelijk een woord van dank. Allereerst wil ik graag iedereen bedanken die op enigerlei wijze aan de tot stand koming van mijn benoeming heeft bijgedragen. Ik doe mijn best hun vertrouwen vorm te geven. Op deze plaats moet ik ook de sector-commissie Produkt- en Biotechnologie noemen. Deze heeft de basis gelegd voor de leerstoel bioprocestechnologie en daarmee een sterke aanzet gegeven voor een verdere profilering van de Wageningse biotechnologie, iets wat m.i. broodnodig is. Het past ook in dit verband mijn vroegere leermeesters te noemen, om te beginnen met wijlen Prof. Heertjes, indertijd mijn afstudeer hoogleraar aan de TH Delft. Hoe onwaarschijnlijk dat sommigen ook in de oren moge klinken, bij hem heb ik voor het eerst met micro-organismen gewerkt. In die tijd heb ik ook voor het eerst echt kennis gemaakt

met het vakgebied van de bioprocestechnologie tijdens het allereerste college bioprocestechnologie van Prof. Kossen. Het waren echter Prof. Emery en Prof. Lim van Purdue University die me tijdens mijn verblijf in de V.S. blijvend warm hebben gemaakt voor dit vakgebied. Na een hijscholing in de organische en biochemie, voor de biotechnologie zeer essentiële disciplines, bij Prof. van de Plas en Prof. Müller, tijdens mijn promotie-onderzoek hier aan de Landbouwniversiteit, gaf Prof. Bruin me weer de kans terug te keren in het vakgebied waar ik me toch het meeste in thuis voel, de bioprocestechnologie. Op dit punt gekomen moet ik overstappen op een nog persoonlijker, ja zelfs vriendschappelijke benadering.

Waarde Prof. van 't Riet, Beste Klaas,

Na een jaar van knokken, waarin ik voortdurend heb beweerd, dat je creatief en 'heuk' genoeg bent om een grote goedlopende groep in no-time uit de grond te stampen, een groep met een eigen signatuur waarin vooral jouw denkbeelden terug te vinden zijn, heb ik toch gelijk gekregen. Hoewel dat knokken meestal gevolgd werd door een gezamenlijk rondje bier, is de situatie van nu waarin er voor mijn gevoel een groot wederzijds vertrouwen en respect is, en waarin onderwijs, onderzoek en expertise elkaar prachtig aanvullen, verre te preferen. Ik was dan ook erg blij met je besluit voor de levensmiddelenstechnologie te kiezen, want daarmee opende je voor mij de weg naar de leerstoel bioprocestechnologie. Ik hoop dat we nog lang zullen samenwerken.

Waarde Prof. Luyben, Beste Karel,

Bij jou kan ik kort zijn. Vriend en rivaal, van begin af aan, nog steeds. Een gezonde rivaliteit, gelukkig, die ik in het begin van mijn lezing als concurrentie tussen aanhalingstekens heb gedefinieerd. Dit blijkt o.a. uit onze gezamenlijke sportactiviteiten. Zestig baantjes in 't zwembad is niet niks, maar 't betekent niks als we ze samen zwemmen. Ook in de wetenschap weten we van geen ophouden. Wanneer pakken we deze draad weer samen op?

Waarde Prof. de Bont, Beste Jan,

Het feit dat we hier samen staan, spreekt boekdelen. Meer hoeft ik dus niet te zeggen.

Zeer gwaardeerde toehoorders,

Eigenlijk zou ik nu nog een groot aantal mensen bij naam moeten bedanken, de mensen van de sectie, in het bijzonder de secretaresses, veel studenten, velen van buiten onze sectie, allen dus met wie ik op prettige wijze heb samengewerkt of die op enigerlei andere wijze aan m'n carrière en werkplezier hebben bijgedragen. Deze lijst is echter veel en veel te lang, het risico een persoon te vergeten te groot, de wens liever niet genoemd te worden veelvuldig, kortom geen verdere namen, maar mijn dank niet minder groot, waarmee ik heb gezegd!

Literatuur

1. Grote Winkler Prins, Zevende Druk, Elsevier, Amsterdam.
2. Lang, H., "Möglichkeiten und Grenzen der Biotechnologie", Kontakte 3/80, 22-27 (1980).
3. "Biotechnologie in het Landbouwkundig Onderzoek", Studierapport 9, Nationale Raad voor Landbouwkundig Onderzoek TNO, 's-Gravenhage, januari 1981.
4. Houwink, E.H., "Biotechnology in 1984", Proceedings Third European Congress on Biotechnology, Volume IV, VCII, Weinheim, 1-26 (1985).
5. Cooney, C.L., "Bioreactors: Design and Operation", Science, Vol. 219, 728-733 (1983).
6. Hulst, A.C., J. Tramper, K. van 't Riet, J.M.M. Westerbeek, "A new technique for the production of immobilized biocatalysts in large quantities", Biotechnol. Bioeng., Vol. XXVII, 870-876 (1985).
7. Laane, C., Tramper, J., Lilly, M.D., "Biocatalysis in Organic Media", Elsevier, Amsterdam 1987.

J.A.M. de Bont: Industriële Microbiologie

Mijnheer de rector magnificus,

Zeer geachte aanwezigen,

De vakgroep Levensmiddelen-technologie van de Landbouwniversiteit kent sedert september van dit jaar een vierde sectie, de sectie Industriële Microbiologie. Deze nieuwe sectie is werkzaam op een aantal deelgebieden van het onderwijs en onderzoek in de biotechnologie en in mijn rede zal ik proberen de plaats van de industriële microbiologie aan de Landbouwniversiteit binnen het zeer brede kader van de biotechnologie te schetsen. Daarbij beperk ik me tot het onderzoek; voor algemene aspecten van het onderwijs verwijs ik graag naar de rede die collega Hans Tramber zojuist heeft uitgesproken.

De industriële microbiologie bestudeert micro-organismen die van belang zijn bij de vorming van een groot aantal produkten. Het uitgangspunt is daarbij uiteraard dat micro-organismen in staat zijn organische verbindingen te transformeren. Nu is het algemeen bekend, dat organisch materiaal van plantaardige of dierlijke herkomst door dieren omgezet kan worden en door die dieren daarbij gebruikt kan worden voor hun groei en instandhouding. Dat zien we om ons heen in het leven van alledag. Minder algemeen bekend is wellicht dat micro-organismen in de natuur een veel belangrijkere rol spelen dan dieren bij het omzetten van de meestal complexe organische verbindingen. Bij dit mineralisatieproces ontstaan eenvoudige afbraakprodukten, worden weer ingewikkelde verbindingen

opgebouwd voor de vorming van celmassa, en soms worden tussenprodukten in de omgeving uitgescheiden. Maar individuele micro-organismen kan men in tegenstelling tot dieren niet aan het werk zien bij het omzetten van organisch materiaal. Daarvoor zijn ze te klein.

Het is daarom wellicht niet verbazingwekkend, dat het tot rond 1860 heeft geduurd voordat men de rol van micro-organismen in de cyclus van organisch materiaal algemeen accepteerde. Vóór die tijd was het niet ongebruikelijk te menen dat organisch materiaal van nature zeer instabiel is en vooral in de aanwezigheid van zuurstof zeer gemakkelijk uiteen valt. En dat bij dat uiteenvallen ook spontaan micro-organismen konden ontstaan. Op die manier kon je heel goed verklaren dat als je bouillon getrokken had van vlees en die enige dagen liet staan, er wat onaantrekkelijke luchtjes vanaf begonnen te komen. En natuurlijk konden dan in dat spontaan desintegrerende organische materiaal ook micro-organismen gezien worden als je daar met behulp van een microscoop naar ging kijken. Organisch materiaal was nu eenmaal vreselijk instabiel en micro-organismen ontstonden nu eenmaal vanzelf.

Pas dankzij experimenten van Pasteur werd duidelijk dat de waarnemingen van een andere interpretatie voorzien moesten worden. Pasteur liet namelijk zien, dat organisch materiaal wel intact bleef als je het eerst steriel maakte door het op geschikte wijze te verhitten en er vervolgens via een speciale overigens zeer simpele opzet voor zorgde dat er geen micro-organismen uit de lucht meer in konden vallen. Daarmee toonde hij aan dat micro-organismen, die in dit geval van buitenaf kwamen, in staat zijn het materiaal om te zetten

en daar kennelijk zelf voordeel bij hebben. Ze konden zich ten koste van dat organisch materiaal vermeerderen. Met de vaststelling dat micro-organismen organisch materiaal kunnen omzetten tot andere verbindingen was in feite de industriële microbiologie geboren.

Al zeer snel na de ontdekking van Pasteur was men in staat om vele bacteriën, schimmels en gisten te isoleren, dat betekent kweken in de afwezigheid van andere organismen, op diverse verschillende en gedefinieerde substraten. Dit type werk wordt tot op de dag van vandaag verder voortgezet en het is daarbij gebleken dat het aantal soorten micro-organismen schier eindeloos is en dat vrijwel alle organische verbindingen omgezet kunnen worden.

Maar het algemene mechanisme voor de microbiologische omzetting van organisch materiaal bleef na Pasteur nog betrekkelijk lange tijd onopgehelderd. In die omzetting van organisch materiaal door bacteriën en met name ook in het mechanisme dat daaraan ten grondslag ligt, was Den Dooren de Jong zeer geïnteresseerd. Hij schreef er in 1926 in Delft een proefschrift over. Een van zijn interessante waarnemingen was, dat sommige bacteriën op wel meer dan honderd verschillende organische verbindingen kunnen groeien. Hij vroeg zich in dit verband af hoe dit voor hem en voor anderen in zijn tijd zeer verrassende gegeven verklaard moest worden. Was het zo, dat in zo'n bacterie één enzym aanwezig was dat al die honderd verschillende substraten kon oxideren? Of was het misschien zo, dat er honderd verschillende enzymen aanwezig waren, voor elk substraat één? In de discussie van zijn proefschrift vergeleek hij in navolging van anderen uit zijn tijd de verschillende verbindingen met sloten en de enzymen met sleutels. Had je nu voor elk slot een

aparte sleutel nodig, of was er één sleutel waarmee je alle sloten kon open maken? Bij de eerste mogelijkheid tekende hij aan dat je toch moeilijk kon verwachten dat in één bacteriecel meer dan honderd verschillende enzymen zitten. Bij de tweede dat men op basis van de 'eensleuteltheorie' moeilijk kan verklaren dat sommige bacteriën wel en andere niet op een bepaalde verbinding kunnen groeien. Uiteindelijk verkoos Den Dooren de Jong zoals hij schreef 'hierover thans nog geen eindoordel uit te spreken', hetgeen op basis van zijn resultaten en op basis van de kennis van die tijd waarschijnlijk het verstandigst was.

De hiervoor geschetste situatie overziende zou men verwachten dat de mens met zijn gebrekkige kennis van de microbiologie in die tijd niet in staat was de micro-organismen ten eigen nutte aan te wenden. Niets evenwel is minder waar. De produktie van alcoholhoudende dranken en van een aantal levensmiddelen zoals kaas en zuurkool verloopt onder de invloed van micro-organismen. Zelfs was men al in staat geweest een bepaalde bacterie toe te passen bij de produktie van zeer grote hoeveelheden butanol en aceton, produkten waarnaar voldoende vraag was tijdens de eerste wereldoorlog. Maar de processen waren uiteraard niet altijd even goed beheersbaar; zij berustten op ervaringen en een beetje geluk, en het verbeteren van bestaande processen of het toevoegen van nieuwe processen aan de bestaande lijst van processen verliep moeizaam.

Juist op het gebied van het beter begrijpen van bestaande processen en vooral van het uitwerken van nieuwe processen op basis van micro-organismen is de industriële microbiologie werkzaam. Haar werk bestaat eruit fundamentele aspecten van micro-organismen te

bestuderen en de resultaten daarvan te integreren met werk vanuit andere disciplines om uiteindelijk tot toepassingen te geraken.

Het fundamenteel onderzoek dat sedert de tijd van Den Dooren de Jong ten grondslag heeft gelegen aan de diverse toepassingen kan hier uiteraard niet uitvoerig besproken worden. Belangrijke waarnemingen voor biotechnologische toepassingen waren het in elk geval dat organismen verbindingen afbreken en weer opbouwen langs metabole routes waarbij per route vele enzymen betrokken zijn en dat zowel de aanmaak als de activiteit van enzymen in de cel voor een goed deel bepaald worden door het externe milieu waarin het micro-organisme zich bevindt. Deze wisselende enzymprofielen konden en kunnen goed bestudeerd worden door gebruik te maken van kweekapparatuur die het mogelijk maakt de groeisnelheid van een organisme in de hand te houden en binnen grenzen los te koppelen van de samenstelling van het kweekmedium. Wetende, dat een organisme in zijn gedrag bijzonder sterk op zijn omgeving reageert, spreekt het voor zich dat dergelijke experimenten zeer belangrijk zijn om uiteindelijk tot geslaagde toepassingen van micro-organismen te komen. Deze enzymregulatie is overigens niet een kwestie van ongericht empirisch werk. Voor een aantal enzymen is de regulatie tot op moleculair niveau opgehelderd, mede op basis waarvan voorspellingen gedaan kunnen worden over andere systemen. Zoals u begrijpt is genetisch werk hand in hand gegaan met de opheldering van het enzymgedrag. Al in een betrekkelijk vroeg stadium was het duidelijk geworden dat er bij micro-organismen onder bepaalde omstandigheden sprake is van overdracht van erfelijk materiaal, en verder bleek het zeer goed mogelijk van bacteriën mutanten te maken die bepaalde enzymactiviteiten misten.

In de afgelopen zestig jaar heeft fundamenteel microbiologisch onderzoek een bijzonder diep inzicht gegeven in de mogelijkheden die micro-organismen ons bieden. In samenwerking met organisch chemici, met genetici en moleculair biologen, met biochemici en uiteraard met proceskundigen is het de microbiologen gelukt hun studie-objecten in te zetten bij zeer uiteenlopende productieprocessen zoals bijvoorbeeld bij de waterzuivering, bij de produktie van antibiotica, bij de produktie van enzymen of bij de produktie van zogenaamde fijnchemicaliën. Fundamenteel onderzoek is derhalve essentieel voor toepassingsgericht werk maar het is wellicht goed erop te wijzen dat niet elk willekeurig wetenschappelijk onderzoek relevant is in het kader van de biotechnologie. In het biotechnologie kader zal de richting van het onderzoek mede bepaald worden door ontwikkelingen binnen de disciplines waarmee men samenwerkt. En voor een niet onbelangrijk deel ook door impulsen vanuit de overheid en vanuit de industrie. Directe sturing van het onderzoek aan de universiteiten vanuit het bedrijfsleven is over het algemeen fragmentarisch en minder vergaand dan sommigen hopen of anderen vrezen. De overheid heeft op dit punt van externe sturing een veel grotere invloed op het universitaire onderzoek door subsidiëring van speciale programma's, aandachtsgebieden en zwaartepunten. Zo is ook de Stichting voor de Technische Wetenschappen in het leven geroepen om van buitenaf het universitaire wetenschappelijke onderzoek enige richting te geven door projecten te honoreren op basis van zowel wetenschappelijke als van toepassingsgerichte aspecten. Deze stichting, die het ook de sectie Industriële Microbiologie mogelijk heeft gemaakt boeiend onderzoek uit te voeren, hield in mei van dit jaar haar eerste lustrumcongres. Bij die gelegenheid gaf Dr. P.J.

Strijkert van Gist-brocades N.V. aan, dat het hem zinvol leek keuzes te maken bij het doen van fundamenteel onderzoek en dat het voor universiteiten niet zoveel zin heeft om overal in het veld fundamenteel te leggen als er toch nooit op gebouwd wordt. Bij het zoeken naar geschikte plaatsen voor funderingen zou de industrie een helpende hand kunnen bieden. Daarbij tekenen wij aan dat de universiteit zelf uiteraard altijd de primair verantwoordelijke instantie zal blijven voor haar eigen onderzoek.

Geachte aanwezigen, misschien is het zo dat u dit korte overzicht over de geschiedenis en over wat achtergrond van de industriële microbiologie beleefdheidshalve nog hebt willen aanhoren in het besef dat na dit verhaal een receptie zal volgen. Maar wellicht stelt u het toch ook op prijs iets te vernemen over het heden en vooral over de toekomst van de sectie Industriële Microbiologie aan de Landbouwwuniversiteit. Nu moet ik u zeggen dat het wat gemakkelijker is over het verleden dan over de toekomst te spreken, maar desalniettemin zal ik proberen iets over die toekomst te zeggen door drie onderzoekthema's te bespreken, daarbij de integratie met andere disciplines aan te stippen, om vervolgens aan te geven op welke gebieden dit werk toepassing kan vinden. De onderzoekthema's zijn isolatie en screening van organismen met gewenste biokatalytische activiteit, micro-organismen in organische solvents en fysiologie van geïmmobiliseerde micro-organismen.

Het basismateriaal voor een biotechnologisch proces is uiteraard een geschikt organisme of enzym. Nu is er zoals gezegd een zeer groot aantal micro-organismen beschreven, maar dit aantal wordt nog ruimschoots overtroffen door het aantal niet bestudeerde organismen.

Bedenkt u daarbij maar dat in 1 gram grond honderdmiljoen individuele organismen zitten en dat die cellen tot duizend en één verschillende soorten behoren. In de industrie echter wordt slechts een zeer beperkt aantal organismen toegepast en men kan zich dan ook afvragen waarom dat zo is. Het gezegde onbekend maakt onbemind is hier zeker van toepassing en alleen al om die reden is het van belang de verscheidenheid aan organismen te bestuderen om zo een beter inzicht in de potentiële toepassingsmogelijkheden te krijgen. Een tweede niet onbelangrijk aspect dat bij de industrie waarschijnlijk een rol speelt kan gekarakteriseerd worden met het spreekwoord 'men moet geen oude schoenen weggooiden voor men nieuwe heeft'. Vaak heeft een bedrijf veel kennis opgebouwd over een bepaald organisme, kan zo'n stam goed hanteren, en is derhalve minder genegen een avontuur met een nieuw organisme aan te gaan. Daar is veel voor te zeggen. Ook al staan de vele nieuwe schoenen nog zo netjes en blinkend in het gelid opgesteld, het blijft toch altijd nog maar de vraag of ze wel lekker lopen. Met micro-organismen is het eigenlijk nog wat onoverzichtelijker, die doen meer denken aan schoenen die nog in het magazijn staan en nog in dozen ingepakt zitten. Zeer onoverzichtelijk, ongewis. Daarom zal een bedrijf er waar mogelijk de voorkeur aan geven met zijn eigen stam te blijven werken en bij het introduceren van een nieuw proces ook kijken naar de mogelijkheid om met moleculair genetisch werk een nieuwe eigenschap in de bestaande produktiestam in te brengen. In onze vergelijking met de schoenen kan men zeggen dat men liever een nieuwe veter, een nieuw stukje DNA dus, in een oude schoen doet, dan dat men een nieuw paar schoenen koopt. Het vinden van nieuwe schoenen met nieuwe veters is een taak voor de industrieel microbioloog. De proceskundige kan desgewenst die nieuwe schoen

uitproberen of anders moet hij zijn oude schoen van een nieuwe veter voorzien. Het aanbrengen van de nieuwe veter in de gebruikte schoen is een taak voor de moleculair bioloog. Nu zal niet elke willekeurige veter in elke willekeurige schoen te doen zijn, soms past hij gewoon niet, maar er zijn erg veel soorten veters waar uit gekozen kan worden, veel meer dan er soorten schoenen zijn. Den Dooren de Jong kon zich in 1926 niet voorstellen dat er in een bacterie meer dan honderd verschillende enzymen kunnen zitten, wij weten nu dat er per cel zeker meer dan duizend verschillende enzymen zijn.

Het tweede onderzoeksthema heeft betrekking op de reactie van micro-organismen op organische solvents. Dergelijke oplosmiddelen kunnen toegepast worden in wat proceskundige tweede en derde generatie bioreactoren noemen, hetzij om de oplosbaarheid van een substraat te vergroten, hetzij om de giftigheid ervan te neutraliseren of om tot een gemakkelijker produktopwerking te kunnen komen. Op het terrein van de organische oplosmiddelen is al vrij veel empirisch werk verricht, maar de fysiologische basis voor de waargenomen verschijnselen is daarbij niet altijd even duidelijk. Een beter en gedetailleerder begrip van effecten die solvents op cellen hebben, en van mogelijke reacties van cellen op de aanwezigheid van solvents, zal zeker op prijs gesteld worden door onze proceskundige vrienden als zij hun tweede, derde, wie weet vierde generatie bioreactoren met organische solvents in stelling brengen.

Een thema waar Hans Tramper al ruim aandacht aan gegeven heeft, is het thema van de geïmmobiliseerde cellen. Zulke cellen zijn ruimtelijk gefixeerd op of in een dragermateriaal, ze groeien amper

of niet, maar ze kunnen nog wel gewenste produkten produceren. Geïmmobiliseerde cellen kunt u het best vergelijken met kippen in een legbatterij. Ze zitten min of meer klem, ze hoeven niet meer te groeien, maar ze moeten nog wel produceren. Andere voordelen zijn dat een hoge dichtheid aan organismen bereikt kan worden, dat vreemde ongewenste indringers geen kans krijgen, en dat ze goed op hun plaats gehouden kunnen worden. Voor een kip is zo'n situatie minder leuk. Die scharrelt liever wat rond zoals de kippen van mijn buurvrouw dat ook doen, maar ja, de dichtheid aan organismen is dan wel wat lager, er kunnen wel eens wat vreemde snaken tussen zitten die niet de gewenste eieren produceren, en ze kunnen ook niet altijd netjes in het systeem gehouden worden. Al met al levert dat veel minder eieren op. Bij micro-organismen is het in principe ook zo. Daar hebben we graag hoge celdichtheden, houden we de biomassa zoveel mogelijk in het systeem, en liever zien we geen infecties. En groei op zich kost alleen maar substraat en levert extra afval in de vorm van biomassa op. Daar zouden we natuurlijk best vanaf willen, maar heel vaak is produktie van een gewenst produkt gekoppeld aan groei of anders aan een geschikte energievoorziening van de cel. Er ontstaan dan ook zeer vaak problemen indien men geïmmobiliseerde cellen die amper groeien gedurende langere tijd tot produktie zou willen aanzetten. Het is dikwijls alsof de microben ook liever als scharrelkip dan als legbatterijkip hun gouden eieren afstaan. Dat weerspannige gedrag van veel organismen kan waarschijnlijk alleen opgelost worden door de fysiologie van de geïmmobiliseerde cellen nauwkeurig te bestuderen. En dat soort van werk willen we graag gaan uitvoeren bij de sectie Industriële Microbiologie.

Uit de bespiegeling rond de drie thema's van onderzoek hebt u naar ik hoop enige richting kunnen afleiden voor het fundamentele onderzoek binnen de sectie Industriële Microbiologie en ook samenhang en integratie met andere disciplines is enigszins aan de orde geweest. Deze integratie wordt aan de Landbouwniversiteit zeer nagestreefd getuige onder andere het aanwezig zijn van de Coördinatie Biotechnologie in de persoon van Prof. H.A. Behagel. Onlangs is het biotechnologisch onderzoek nog verder georganiseerd door de instelling van een stuurgroep biotechnologie die een coördinerende en stimulerende taak heeft en door de instelling van een zestal werkgroepen biotechnologie. In elke werkgroep zijn vertegenwoordigers te vinden vanuit monodisciplinaire vakgroepen. Zo participeert de sectie Industriële Microbiologie in de werkgroepen 'Levensmiddelenbiotechnologie', 'Milieubiotechnologie' en 'Biokatalyse'. Alleen al afgaande op de namen van deze werkgroepen kunt u zich voorstellen dat de werkgroepen in feite toepassingsgericht van karakter zijn. Zowel de integratie van disciplines als het toepassingsgerichte aspect van de biotechnologie komen derhalve binnen de werkgroepen tot uitdrukking.

Een relatief geringe inspanning levert de sectie Industriële Microbiologie op dit moment binnen de werkgroep Levensmiddelenbiotechnologie. Genoemd kan worden een project over de vorming van gehydroxyleerde aromaten die als geurstoffen dienst kunnen doen. Dit project is een vervolg op het al eerder door Tramper aangehaalde onderzoek over de vorming van gehydroxyleerde aromaten voor de farmaceutische industrie. Belangrijke pijlers waarop dit onderzoek tot nu toe rust, zijn het isoleren van geschikte bacteriën en het maken van mutanten die de gewenste verbindingen

uitscheiden. Omdat sommige aromaten giftig zijn voor bacteriën heeft het werken met organische oplosmiddelen hier in een aantal gevallen al tot zeer goede resultaten geleid. Het ligt voor de hand dat de industriële microbiologie nu ze eenmaal een sectie is geworden van de vakgroep Levensmiddelentechnologie meer aandacht zal gaan besteden aan haar inbreng in de werkgroep over levensmiddelen-biotechnologie.

Binnen de werkgroep Milieubiotechnologie is de sectie Industriële Microbiologie actief op het gebied van het verwijderen van ongewenste gasvormige verbindingen met groeiende of met geïmmobiliseerde cellen. Sommige verbindingen, met name die redelijk tot goed in water oplossen, kunnen misschien nog maar het beste met groeiende cellen in een simpel geroerd vat verwijderd worden, maar in een zeer groot aantal gevallen is immobilisatie van cellen op een drager de aangewezen weg gebleken. De microbiële afbraak van een aantal gechloreerde vluchtige verbindingen is door ons bestudeerd. Ook hebben wij bijvoorbeeld gekeken naar de verwijdering van etheen met geïmmobiliseerde etheenafbrekende cellen. Etheen is een gasvormig plantehormoon dat al bij zeer lage concentraties ongewenste effecten op groente, bloemen en fruit kan hebben, en derhalve bij bewaring van die produkten selectief verwijderd dient te worden uit de atmosfeer. Daarbij bleek dat de stabiliteit van het etheenverwijderende systeem in de tijd zeer sterk bepaald werd door het dragermateriaal waarop de cellen gehecht waren. Dit verschijnsel moet iets te maken hebben met de fysiologische status van de geïmmobiliseerde cellen en wellicht dat zulke cellen een goed aanknopingspunt vormen voor het eerder besproken fundamenteel werk aan geïmmobiliseerde cellen. De sectie Industriële Microbiologie

zal graag op het gebied van de verwijdering van gasvormige verbindingen werkzaam blijven mede omdat ze voor dit werk over een goede infrastructuur beschikt.

Een groot deel van de inspanning van de sectie Industriële Microbiologie ligt momenteel binnen de werkgroep Biokatalyse. Met veel plezier werken wij daar aan biotransformaties van alkenen, aromaten en gehalogeneerde aromaten tot epoxiden en gehydroxyeerde aromaten. Een zeer belangrijk aandachtspunt is daarbij op dit moment de vorming van optisch actieve verbindingen. Omdat wij ook in de toekomst bijzondere aandacht aan de vorming van dergelijke verbindingen willen geven, wil ik bij dit onderwerp iets langer stil staan. Daarbij is het misschien goed eerst aan te geven wat optisch actieve organische verbindingen zijn. Dat zijn verbindingen waarbij aan een koolstofatoom vier verschillende groepen zitten, hetgeen er voor zorgt dat dergelijke chirale verbindingen in twee stereo-isomere vormen voorkomen. Deze zogenaamde enantiomere vormen hebben dezelfde fysische eigenschappen en zijn daarom moeilijk van elkaar te scheiden. De biologische werking van de enantiomeren kan vaak echter heel anders zijn, iets wat we ons ook wel kunnen voorstellen als we ons realiseren dat een verbinding om biologisch actief te zijn een binding met een receptormolecuul zoals bijvoorbeeld een eiwit aan moet gaan. Het ene stereo-isomeer gaat dan wel een interactie met het receptormolecuul aan, het andere stereo-isomeer niet. Organisch chemisch is het nu vaak, maar niet altijd, relatief zeer moeilijk een optisch zuivere vorm te bereiden, terwijl dat biologisch soms redelijk gemakkelijk gaat. Bij ons heeft een aantal personen zich de afgelopen jaren beziggehouden met de vorming van stereo-isomeren van epoxiden. Epoxiden zijn reactieve verbindingen die,

indien voorhanden in optisch zuivere vorm, organisch chemisch relatief gemakkelijk in andere gewenste optisch zuivere verbindingen omgezet kunnen worden. Daarbij kunt u denken aan bestrijdingsmiddelen en geneesmiddelen. Als voorbeeld geef ik u hier de vorming van 2R,3R-epoxybutaan. Binnen onze sectie is op twee manieren naar de vorming van deze verbinding gekeken. Ten eerste door een dertigtal verschillende organismen te screenen die het vermogen hebben epoxides uit alkenen te vormen. Daarbij werd gevonden dat sommige organismen zoals methaanoxideerders een racemisch produkt vormden, dat andere zoals mesofiele alkeengebruikers een verrijking in de 2R-vorm lieten zien, en dat maar één organisme, een thermofiele etheengebruiker, voor meer dan 99% de 2R-vorm produceerde. Ten tweede hebben we gekeken of er wellicht bacteriën zijn die in staat zijn om uit een racemisch mengsel van de 2R- en de 2S-vormen slechts de 2S-vorm te metaboliseren. De meeste organismen braken beide vormen af, maar een bepaalde Xanthobacter brak slechts de 2S-vorm af. De 2R-vorm bleef als zuiver produkt achter. U ziet, het screenen van stammen kan tot boeiende resultaten leiden, vooral ook op het gebied van optisch actieve verbindingen. Overigens is een integraal onderdeel van dit screeningswerk een nadere karakterisering van de geselecteerde enzymen. Zo bestuderen wij momenteel de enzymen die een rol spelen bij de vorming van de chirale epoxiden door ze te zuiveren en in samenwerking met de vakgroep Erfelijkheidsteer wordt de genetica van een van de betrokken organismen bestudeerd. Dit werk gebeurt in het kader van het industriegericht programma biotechnologie dat met steun van het Programma Bureau Biotechnologie aan de Landbouwniversiteit wordt uitgevoerd.

Mijnheer de rector, het zal u als vertegenwoordiger van de Landbouwniversiteit misschien enig plezier gedaan hebben te vernemen dat optisch actieve verbindingen als uitgangsverbindingen dienst kunnen doen bij de bereiding van biologisch actieve verbindingen. Ik vrees evenwel dat u minder gelukkig bent met het feit dat de grondstoffen bij de bereiding van deze verbindingen voortkomen uit de petrochemische industrie. Naar ik aanneem zou de Landbouwniversiteit het meer op prijs stellen indien onze verbindingen van agrarische oorsprong zouden zijn. Nu wees de grote microbioloog Kluyver er al in 1922 in zijn inaugurele rede in Delft getiteld: 'Microbiologie en Industrie' op dat de fossiele brandstoffen op zekere dag uitgeput zullen raken en dat de chemische industrie dan van haar grondstoffen voorzien zal moeten worden door de landbouw. En dat de microbiologie dan zeer belangrijke bijdragen zal kunnen leveren bij het transformeren van de landbouwprodukten op industriële schaal. Kluyver dacht daarbij voornamelijk aan relatief simpele bulkprodukten zoals alcohol, melkzuur en citroenzuur. Deze voorspellingen zijn met betrekking tot dergelijke verbindingen meer dan uitgekomen. Naast de door Kluyver genoemde verbindingen worden nu nog veel meer produkten op grote schaal met micro-organismen geproduceerd en vrijwel steeds geldt, dat de biotechnologie draait op grondstoffen van agrarische herkomst. Evenwel, de olie en steenkool branche in combinatie met de organische synthese heeft niet alleen een veel grotere vlucht genomen dan Kluyver dacht, ze houdt ook veel langer stand dan hij in 1922 dacht. Er zijn in onze tijd echter enkele aspecten van belang die eraan bijdragen dat we vooral op het punt van de microbiologische vorming van complexe organische verbindingen nog verder in de door Kluyver voorziene richting opschuiven, zelfs nog voordat de oliekraan defi-

nitief gesloten wordt. Deze aspecten zijn:

- Overproductie van voedsel in de landbouw hetgeen ertoe leidt dat nieuwe markten gezocht worden om daar op zinvolle wijze gewassen voor te telen.
- De grote vorderingen die gemaakt worden bij het ontwikkelen van plantensoorten met specifieke plantinhoud stoffen .
- Een sterke voorkeur van consumenten voor 'natuurlijke produkten'.
- Een verdergaande behoefte aan complexe organische verbindingen in optisch zuivere vorm.

De combinatie van deze vier factoren zou er wel eens toe kunnen leiden dat de Industriële Microbiologie op nieuwe terreinen werkzaam zal zijn. Het is daarbij onze bedoeling waar mogelijk mee te denken en te werken aan het omzetten van goed gedefinieerde plantinhoudstoffen uit wellicht nieuwe gewassen tot hoogwaardiger verbindingen. Daarbij kan ik nu niet direct concrete mogelijkheden noemen; er is op dit gebied door anderen al veel denk- en experimenteerwerk verricht zonder dat dit overigens tot al te veel tastbare resultaten heeft geleid.

Prof. Van 't Riet vindt zo'n uitgangssituatie ideaal. In zijn inaugurele rede 'voortgang door achterstand' beschouwde hij de wet van de stimulerende achterstand en gaf aan dat achterstand een goed uitgangspunt is. Helemaal in een comfortabele achterstandspositie zitten we daarbij toch ook weer niet. Terpenen zijn onverzadigde koolwaterstoffen die door planten in wisselende hoeveelheden en ook in wisselende samenstelling worden gemaakt. Van onze eerder genoemde epoxidevormende bacteriën weten we dat ze ook bepaalde terpenen op zeer selectieve wijze kunnen transformeren tot verbindingen die van belang zijn als geurstoffen. Maar er kunnen ook

zeker andere plantverbindingen beschouwd worden om te zien of ze wellicht tot hoogwaardiger verbindingen omgezet kunnen worden.

Mijnheer de rector, ik denk dat het werkterrein van de sectie Industriële Microbiologie dat betrekking heeft op het transformeren van landbouwkundige produkten in consumentvriendelijke goederen u als vertegenwoordiger van de Landbouwuniversiteit meer zal aanspreken dan het transformeren van petrochemische produkten. Misschien spreekt dit werkterrein u en ook het College van Bestuur wel zo zeer aan dat u binnenkort besluit extra middelen ter beschikking te stellen aan de sectie Industriële Microbiologie. Daar zal ik me dan niet tegen verzetten. Overigens wil ik vanaf deze plaats mijn erkentelijkheid uitspreken aan het College van Bestuur, aan de leden van de vroegere Faculteitsraad, aan de leden van de benoemingsadviescommissie, alsmede aan de zeer velen die anderszins betrokken zijn geweest bij de benoemingsprocedure, voor het in mij gestelde vertrouwen. Graag voeg ik daar aan toe dat ik de onderzochte behulpzaamheid van de medewerkers van het Bureau van de universiteit bij het inrichten van de sectie Industriële Microbiologie zeer op prijs stel.

Aan het einde van mijn rede wil ik bijzonder graag enkele personen bedanken die van grote invloed zijn geweest op mijn microbiologische vorming. In chronologische volgorde dan in de eerste plaats Dr. T.A. Lie van de Vakgroep Microbiologie die mij een zeer speciale rondleiding gaf tijdens het basispracticum microbiologie, op zoek naar korstmossen op de muren van het gebouw van de vakgroep. Zeer bijzondere indrukken heb ik ook overgehouden aan een stageperiode samen met collega-student Jan Krul bij Prof. J.T. Staley en Prof. P.

Hirsch in de Verenigde Staten van Amerika waar wij kennismaakten met de grote verscheidenheid van vaak wonderbaarlijke microben. Een bijzonder woord van dank wil ik graag doen uitgaan naar mijn promotor Prof. E.G. Mulder die niet alleen aan het tot stand komen van de stage in de Verenigde Staten meewerkte, maar voor mij later ook nog stages in de Sovjet Unie en in de Filippijnen organiseerde. Het vertrouwen dat hij in de loop der jaren in mij stelde, ook door mij eerst een tijdelijke en later een permanente aanstelling aan te bieden, motiveerde mij zeer in het onderzoek. En ook de immer zeer positieve kijk van Prof. Mulder op de voortgang van het onderzoek, ook als die voortgang door niemand anders opgemerkt werd, stimuleerde mij bijzonder om bij nacht en ontij in zijn laboratorium aanwezig te zijn. Graag wil ik ook mijn bijzondere waardering uitspreken voor de manier waarop Prof. W. Harder mij gedurende een half jaar in Groningen onder zijn directe hoede heeft gehouden, althans voor wat betreft het microbiologisch werk, en voor de wijze waarop hij zich nadien nog op prettige en positieve wijze met mijn zaken heeft ingelaten. Ook wel eens een enkele keer bij nacht en ontij en dan in het gewaardeerde gezelschap van Dr. J.P. van Dijken die er voor zorgde dat ik een plezierige en leerzame tijd aan de Technische Universiteit in Delft beleefde. Mijn voorganger Prof. Bulder wil ik graag bedanken voor de vrijheid die hij me liet bij het beginnen van nieuwe onderzoeksprojecten en voor de hulp die hij verleende bij het tot uitvoer brengen van de projecten.

Uit de zeer plezierige manier waarop wij als nieuwe sectie bij de vakgroep Levensmiddelentechnologie ontvangen zijn, put de sectie veel moed om te proberen binnen het nieuwe kader haar plaats te vinden. Graag wil zij bijdragen aan de onderzoeks- en onder-

wijsprogramma's van de vakgroep en ik hoop dat wij al op korte termijn met alle secties tot goede samenwerkingsverbanden komen zoals die nu al bestaan met de sectie Proceskunde. Ons verblijf in het gebouw het Biotechnion stellen wij zeer op prijs. De verschillende afdelingen van de Centrale dienst De Dreijen hebben ons de afgelopen jaren zeer geholpen, veel meer dan volgens de formele kaders verwacht mocht worden. Daarvoor onze dank en wat ons betreft mag het zo doorgaan.

Met de sectie Proceskunde heeft de sectie Industriële Microbiologie een heel bijzondere relatie. Meer dan zes jaar geleden is deze begonnen toen Hans Tramper en de naar we hopen en verwachten slechts tijdelijk naar Delft verhuisde Karel Luyben samen met mij projecten gingen uitvoeren waarbij integratie van het werk een belangrijk aspect was. Gaandeweg heeft deze samenwerking zich verdiept, en de komst van Klaas van 't Riet als hoogleraar bij de sectie Proceskunde heeft deze samenwerking alleen maar versterkt, niet alleen op wetenschappelijke basis, maar zeker ook op het persoonlijke vlak. De dynamiek en het optimisme van deze drie proceskundigen heeft mij als microbioloog bij herhaling eerst verbaasd en dan tot nieuw werk aangezet. In de loop van de tijd ben ik steeds meer belang gaan hechten aan onze goede verstandhouding binnen en buiten het werk. Klaas en Hans, ik heb het getroffen met jullie samen te kunnen werken, beter zou niet kunnen. Leden van de Sectie Proceskunde, bedankt voor het afstaan de afgelopen jaren van zit- en laboratoriumruimte, ruimte die jullie zelf eigenlijk helemaal niet konden missen. Bedankt ook voor jullie open houding naar ons toe en laten we hopen dat we nog vele gezamenlijke recepties en feesten hebben.

Leden en studenten van de sectie Industriële Microbiologie. Het is duidelijk, jullie nemen een centrale plaats in waar het er om gaat personen te bedanken voor hulp en steun verleend in het verleden. Ik dank jullie met name voor het immer aanwezige enthousiasme voor het werk, voor de bij vlagen ongekennde inzet, en voor de zeer plezierige sfeer die jullie in het te kleine laboratorium hebben gecreëerd. Naar ik hoop en verwacht zullen we het in de toekomst gezellig weten te houden.

Mijnheer de rector, zeer geachte aanwezigen, er resten mij tot slot nog twee zaken te vermelden. Ten eerste dat Hans Tramper en ik uw aanwezigheid bijzonder op prijs hebben gesteld en ten tweede dat Hans Tramper en ik u met plezier uitnodigen ter receptie.

Ik dank u voor uw aandacht.