

## Concept: referenties en plaatjes ontbreken (versie 6 april 2006)

Inaugurele rede, 13 april 2006

Leerstoel: Industriële Biotechnologie

**Titel: Industriële Biotechnologie: een duurzaam proces**

Prof. Dr. Gerrit Eggink

Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren,

### Inleiding

(Sheet titel)

Bijna dagelijks zijn de hoge energieprijzen, de beschikbaarheid en de toekomst van onze energie in het nieuws (**Sheet krantenkoppen**). De vraag naar energie stijgt snel omdat landen, zoals India en China door hun sterke economische groei, een steeds grotere behoefte hebben aan energie. Ook zij willen, net als wij, een hoger welvaartsniveau bereiken. Daarnaast draagt de politieke instabiliteit in een deel van de olie en gasproducerende landen bij aan de onzekerheid over beschikbaarheid. De zorg over grondstofvoorziening in relatie tot politieke en economische omstandigheden is echter van alle tijden. Dit heeft vaak een grote invloed op technologische ontwikkelingen. Ik wil dit illustreren aan de hand van een voorbeeld en daarvoor met u, ongeveer 100 jaar teruggaan in de geschiedenis.

In het begin van de vorige eeuw dreigde er een tekort te ontstaan aan natuurrubber. Door de sterke opkomst van onder andere auto's was de vraag naar natuurrubber enorm toegenomen. Daarom werd er in Engeland onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om synthetische rubber te maken. Chemici verwachtten dat butanol de belangrijkste grondstof zou worden voor de productie van synthetische rubber. Op dat moment was al bekend dat er micro-organismen zijn die plantaardige grondstoffen zoals suiker en zetmeel kunnen omzetten in butanol. Het onderzoek spitste zich dan ook toe op de ontwikkeling van fermentatieprocessen waarbij butanol op een efficiënte manier uit plantaardige grondstoffen kon worden geproduceerd. Het meest kansrijk was een proces waarbij aardappelzetmeel door *Clostridium* bacteriën werd omgezet tot een mengsel van aceton, butanol en ethanol (**Sheet ABE proces**). In een gewichtsverhouding van 6 butanol, 3 aceton en 1 ethanol.

Met het uitbreken van de Eerste Wereldoorlog onstond in Engeland echter een heel nieuwe schaarste: voor het maken van explosieven en munitie was veel aceton nodig, veel meer dan dat er beschikbaar was. Professor Weizmann was op dat moment de pionier die het meest succesvol was in het ontwikkelen van het aceton-butanol-ethanol proces. Vanaf 1916 werd het door hem ontwikkelde proces op grote schaal operationeel in Engeland. Waarbij het vooral ging om de productie van aceton. Butanol was slechts een bijproduct. Als gevolg van de oorlog ontstond er in Engeland ook een voedselschaarste waardoor er weer een tekort was aan zetmeelhoudende grondstoffen voor het fermentatieproces. Er werd nog een beroep gedaan op schoolkinderen om paardekastanjes te verzamelen die als grondstof voor het proces zouden kunnen dienen. Al snel bleek dat kastanjes niet geschikt zijn voor fermentatieprocessen, het proces ging letterlijk schuimend ten onder. Uiteindelijk werd besloten de productiefaciliteiten in Canada te bouwen omdat daar voldoende granen aanwezig waren die gebruikt kon worden. Dit biotechnologische proces ook wel het "Weizmann proces" genoemd heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan de beëindiging van de Eerste Wereldoorlog. De Britse regering was Professor Weizmann zeer erkentelijk voor zijn inspanningen en hij werd daarom gesteund in zijn streven naar de vorming van een onafhankelijke Joodse staat. Later is Professor Weizmann vooral bekend geworden als de eerste president van de staat Israël.

Met de opkomst van de petrochemie verdween de belangstelling voor de microbiële productie van aceton-butanol-ethanol vrijwel volledig, het was economisch gezien niet langer aantrekkelijk. De laatste jaren is er echter opnieuw belangstelling ontstaan voor ABE fermentaties. Dit maal gaat het om de mogelijkheid om butanol toe te passen als biobrandstof. Hier in Wageningen onderzoeken we hoe we plantaardige reststromen zouden kunnen gebruiken als laagwaardige grondstof in het butanol fermentatieproces en hoe dit proces door stamverbetering en door toepassing van de nieuwste scheidingstechnologieën efficiënter en goedkoper gemaakt kan worden.

Het proces dat ik zojuist heb besproken is een typisch voorbeeld van “Witte Biotechnologie” ook wel Industriële Biotechnologie genoemd. Witte Biotechnologie en Industriële Biotechnologie zijn dus hetzelfde. **(Sheet definitie)** Witte Biotechnologie is het industriële gebruik van natuurlijke grondstoffen en biologische processen voor de productie van bijvoorbeeld: brandstoffen, monomeren, polymeren, enzymen, antibiotica, verbindingen voor bijvoorbeeld medicijnen, en voedsel ingrediënten zoals geur- en smaakstoffen.

Naast “Witte Biotechnologie” is er “Rode Biotechnologie” ook wel medische biotechnologie genoemd en “Groene Biotechnologie” dat gericht is op planten. In mijn rede zal ik vooral spreken over “Witte Biotechnologie” en zijn mogelijkheden. Overigens zijn de grenzen tussen deze verschillende vormen van biotechnologie niet zo scherp en zijn er veel mogelijkheden voor synergie. Ik zal hier later een aantal voorbeelden van geven.

De verwachting is dat de rol van Witte Biotechnologie in de chemische productie sterk zal gaan toenemen. **(Sheet McKinsey)** In 2004 kon circa 5% van de omzet van deze bedrijfstak worden toegeschreven aan biotechnologie, de schatting is dat dit zal gaan groeien tot 10-20% in 2010. Volgens de cijfers van McKinsey betekent het optimistische scenario een omzettoename van 50 miljard dollar tot 160 miljard dollar.

Wat zijn nu de redenen die deze groei verklaren? In de eerste plaats is er de al eerdere genoemde onzekerheid over beschikbaarheid van energie en daaraan gekoppeld de zorg over het milieu en in het bijzonder de uitstoot van CO<sub>2</sub> wat bijdraagt aan de opwarming van de aarde. Algemeen wordt nu geaccepteerd dat we hier te maken hebben met een mondiaal probleem dat slechts opgelost kan worden door een sterk verminderde uitstoot van broeikasgassen. Dit betekent concreet dat meer hernieuwbare grondstoffen voor energie en industriële doeleinden gebruikt zullen gaan worden ter vervanging van petrochemische grondstoffen.

Bioethanol is een van de alternatieven die op lange termijn kan bijdragen aan een oplossing van het energievraagstuk. Het is de verwachting dat in Europa in de komende jaren de bioethanol-productie met circa 10% per jaar zal groeien tot een volume van 8 miljard liter in 2010. **(Sheet foto T-ford)** Nieuw is deze biobrandstof echter niet, in het begin van de vorige eeuw werden al T-fords gemaakt die volledig op bioethanol konden rijden. Rietsuiker werd o.a. op boerderijen in een gist fermentatieproces omgezet in ethanol. Met de opkomst van de petrochemie verdween ook het gebruik van bioethanol als brandstof bijna volledig.

In de afgelopen twee decennia is eerst in Brazilië en later ook in andere landen de bioethanolproductie op zeer grote schaal ontwikkeld. De oude kennis en technologie van deze fermentatieprocessen zijn snel hervonden en worden nu in grote onderzoeksprogramma's verder verbeterd. Eind vorig jaar heeft de Amerikaanse regering nog 3 miljard dollar beschikbaar gesteld voor verder onderzoek en ontwikkeling van bioenergie. Veel aandacht is daarbij voor het ontwikkelen van processen waarbij plantenresten gebruikt kunnen als grondstof in bioethanol processen. Het is de VS menens om nieuwe energiebronnen te ontwikkelen waardoor ze minder afhankelijk worden van olie.

In Nederland neemt de belangstelling voor het gebruik van biobrandstoffen eveneens sterk toe. Staatssecretaris van Geel heeft onlangs aangekondigd dat binnen 4 jaar 6% van onze brandstoffen uit ethanol of biodiesel moet bestaan. Het Platform Groene Grondstoffen met vertegenwoordigers uit wetenschap en bedrijfsleven adviseert het Ministerie van Economische Zaken over de lange termijn strategie ten aanzien van deze grondstoftransitie. Als doelstelling is geformuleerd dat in 2030, 30% van de petrochemische grondstoffen vervangen moet zijn door “biobased” grondstoffen dat wil zeggen afkomstig van plantaardige productie.

Wageningen UR heeft een unieke kennispositie op het gebied van agrogrondstoffen en de verwerking daarvan. Microbiële omzetting van plantaardige reststromen in biobrandstoffen zoals butanol, ethanol en waterstof is een belangrijk en sterk groeiend aandachtsveld binnen het onderzoek van Wageningen UR.

Angst voor schaarste gecombineerd met zorg voor het klimaat zijn dus belangrijke drijfveren om nieuwe duurzame technologieën te ontwikkelen. Een heel andere factor die van grote invloed is op de ontwikkeling van de witte biotechnologie, is de steeds groeiende vraag naar nieuwe en innovatieve producten zoals materialen en medicijnen. **(Sheet met drijfveren)**. Nu al wordt circa 50% van de nieuwe geneesmiddelen met behulp van biotechnologie ontwikkeld en geproduceerd. Het gebruik van enzymen en micro-organismen in de productie van materialen en medicijnen biedt mogelijkheden die via chemische weg vaak niet te realiseren zijn. Ik zal hier later in mijn rede een aantal voorbeelden van geven.

Ten slotte zijn er een aantal belangrijke wetenschappelijke ontwikkelingen en doorbraken die grote invloed hebben op deze technologische ontwikkeling. Met behulp van genomics, bioinformatica en high throughput screening kunnen we nu veel meer informatie verkrijgen over het functioneren van micro-organismen. Daardoor kunnen we nu veel sneller dan vroeger nieuwe processen en producten ontwikkelen. Tien jaar geleden was voor de ontwikkeling van een nieuw biotechnologisch proces een periode van tien of meer jaar nodig terwijl dit tegenwoordig soms niet meer dan enkele jaren vergt.

### **Nederland en Witte Biotechnologie**

De mogelijkheden die de Witte Biotechnologie biedt ten aanzien van de ontwikkeling van nieuwe duurzame, innovatieve processen en producten is herkend en erkend door de Nederlandse overheid. In recente rapporten van de ministeries van Economische Zaken, VROM en LNV wordt gesteld dat het Nederlandse bedrijfsleven internationaal gezien een sterke positie heeft in de Witte Biotechnologie. **(Sheet Nederland)** De waarde van de geproduceerde halffabrikaten bedraagt ruim 6 miljard Euro, omzetting hiervan in eindproducten levert een omzet op van ruim 15 miljard Euro. Ongeveer 70 bedrijven zijn actief in dit werkveld. Daarnaast heeft Nederland een sterke internationale kennispositie door de grote onderzoeksinspanningen van bedrijven en kennisinstellingen.

Het onderzoek op het gebied van de Witte Biotechnologie is in de afgelopen jaren verder gestructureerd in grote meerjarige nationale onderzoeksprogramma's zoals “Kluyver Centre for Genomics of Industrial Fermentation” (KCG) en “Biobased Sustainable Industrial Chemistry”, afgekort B-Basic. Wageningen UR participeert in beide programma's en steunt het initiatief om beide programma's voort te zetten in een nieuw te vormen instituut: “Netherlands Institute for Industrial Biotechnology” het NIIB. Een van de kenmerken van deze onderzoeksinitiatieven is een sterke publiek-private samenwerking. Dit wil zeggen dat de bedrijven en kennisinstellingen inhoudelijk intensief samenwerken binnen precompetitieve, meerjarige projecten.

In de verschillende onderzoeksprogramma's ben ik betrokken bij projecten gericht op de ontwikkeling van biotechnologische methoden waarmee nieuwe en hoogwaardige polymeren gemaakt kunnen worden. In het vervolg van mijn betoog zal ik eerst proberen uit te leggen wat polymeren zijn, wat biotechnologie hier kan betekenen en wat de toepassingen zijn van deze polymeren.

### **Polymeren (Sheet synthetische en biopolymeren)**

Binnen mijn leeropdracht Industriële Biotechnologie wil ik mij vooral bezighouden met de biotechnologische productie van polymeren en polymeer bouwstenen. Om u kort uit te leggen wat een polymeer is gebruik ik de definitie zoals ik die 30 jaar geleden heb geleerd in Groningen. Een polymeer is een stof, waarvan de moleculen bestaan uit een groot aantal laagmoleculaire basiseenheden die onderling verbonden zijn (polymeer betekent vele delen). Polymeren zijn grofweg in te delen twee categorieën: synthetische polymeren en natuurlijke polymeren ook wel biopolymeren genoemd. De meeste plastics zoals u die kent en die niet meer weg te denken zijn uit ons dagelijks leven, zijn synthetische polymeren gemaakt uit petrochemische grondstoffen. Sinds 1930 zijn duizenden verschillende polymeren gesynthetiseerd en daarvan zijn er uiteindelijk tientallen in commerciële productie genomen.

Voorbeelden van natuurlijke polymeren zijn zetmeel, eiwitten zoals gelatine, natuurrubber, cellulose (papier) maar ook DNA. Micro-organismen zijn net als dierlijke en plantaardige cellen opgebouwd uit een groot aantal verschillende verbindingen waaronder polymeren. In de biotechnologie kunnen we gebruik maken van de eigenschap van micro-organismen om polymeren te kunnen synthetiseren. Je zou kunnen zeggen dat we het micro-organisme als "polymeerfabriek" gebruiken. Om dit goed en succesvol te kunnen doen is het van belang om polymeren te kunnen maken met de gewenste structuur en eigenschappen, waarbij het productieproces natuurlijk economisch aantrekkelijk moet zijn. Ik wil een aantal voorbeelden bespreken van polymeren die geproduceerd worden met behulp van micro-organismen.

#### *Biopolyesters*

**(Sheet biopolyester)** Polyhydroxyalkanoaat is een biopolyester dat door micro-organismen, in het bijzonder bacteriën, tijdens groei waarbij erg veel voedsel aanwezig is wordt opgehoopt. Het dient als een reservestof voor de bacterie en dit is vergelijkbaar met onze eigen vetopslag. Deze biopolyesters hebben een aantal bijzondere eigenschappen. Zo zijn ze wateronoplosbaar, biologisch afbreekbaar en biocompatibel dat wil zeggen dat ze in het lichaam geen afweerreacties veroorzaken en daarmee kunnen deze polymeren ook toegepast worden voor medische en farmaceutische doeleinden. De eigenschappen van de polymeren zoals elasticiteit, smeltpunt, en sterkte kunnen worden gevarieerd. De structuur van deze polymeren blijkt afhankelijk te zijn van het type voedsel wat aan het micro-organisme wordt aangeboden.

ICI in Engeland was het eerste bedrijf dat in de jaren tachtig van de vorige eeuw veel investeerde in deze technologie. Zij slaagden er als eerste in om de eigenschappen van deze polymeren enige mate te variëren door gebruik te maken van twee verschillende bouwstenen. Deze biopolyesters kunnen onder andere verder verwerkt worden tot biologische afbreekbare verpakkingsmaterialen. Een belangrijke verbreding van de mogelijkheden om dit soort polymeren te kunnen maken was het resultaat van onderzoek in de groep van Professor Witholt aan de Rijksuniversiteit van Groningen. We ontdekten, min of meer bij toeval, in het begin van de jaren tachtig dat de bacterie *Pseudomonas oleovorans* tijdens groei op alkanen een groot aantal verschillende polymeren kan maken. **(Sheet Pseudomonas)** Op het plaatje ziet een elektronen microscopische opname van een *Pseudomonas* bacterie (tienduizend maal vergroot) met daarin bolletjes polymeer die in sommige gevallen zijn vervormd, de polymeerbolletjes zijn als het ware uit elkaar getrokken als een stukje kauwgom.

Vele universitaire groepen en bedrijven hebben sindsdien onderzoek gedaan naar biopolyesters en inmiddels is aangetoond dat meer dan 150 verschillende bouwstenen ingebouwd kunnen worden in deze polyesters. Je zou kunnen zeggen dat de natuur zijn eigen plasticfabrieken heeft gecreëerd. Afhankelijk van de grondstof die de bacterie wordt aangeboden kunnen polymeren worden gemaakt met zeer uiteenlopende eigenschappen. De resultaten zijn niet alleen vastgelegd in vele publicaties maar ook in tientallen patenten. Potentiële toepassingen voor deze polymeren zijn: verpakkingsmaterialen, coatings bijvoorbeeld voor kaas en papier, binders voor verf, elastomeren, lijmen en folies. Maar ook biomedische toepassingen zijn in ontwikkeling bijvoorbeeld als matrix voor weefselkweek. **(Sheet toepassing biopolyesters)** Op het volgende plaatje ziet u een aantal van de toepassingen zoals die door ons ontwikkeld zijn: een verf met een laag gehalte aan oplosmiddelen, een biologisch afbreekbare rubber en een coating op water gevoelige materialen zoals zetmeel of papier.

In Wageningen is veel onderzoek gedaan naar mogelijkheden om deze polymeren efficiënt te produceren. Uiteindelijk is een proces ontwikkeld waarbij in een fermentor 2 gram polymeer per liter per uur gemaakt wordt. Grondstoffen zijn plantaardige oliën en circa 2 kg olie levert 1 kg polyester op. De rest is nodig voor de bacterie om te kunnen groeien. Beperkende factoren zijn de zuurstofoverdracht en de warmteproductie en vooral de warmteafgifte. Een ander aandachtspunt is de hoeveelheid afval die wordt gevormd tijdens het proces. Ongeveer 70% van de biomassa is het product dat wil zeggen dat 30% restbiomassa is. Afzet van deze reststroom als veevoeder is geen goede lange termijn oplossing. Daarom doen we onderzoek naar de mogelijkheden om de reststromen uit fermentatieprocessen te recyclen met als doel de hoeveelheid geproduceerd afval te verkleinen en daarmee het proces duurzamer en goedkoper te maken.

Hiermee kom ik op het punt van duurzaamheid. In hoeverre zijn biopolyesters duurzamer dan materialen die gebaseerd zijn op petrochemische grondstoffen? Er zijn verschillende analyses (zogenaamde Life Cycle Analyses) uitgevoerd naar duurzaamheid van biopolyesters ten opzichte van conventionele plastics. De uitkomsten zijn positief. Het biotechnologische productieproces is in vergelijking met petrochemische processen een beetje duurzamer. Bij deze analyses is vooral gekeken naar gebruik van grondstoffen, energie en uitstoot van CO<sub>2</sub> tijdens het productieproces. Het eventuele positieve milieu effect van gebruik van deze biopolyesters ten opzichte van de conventionele materialen is veel lastiger te bepalen en vormt daarom slecht een beperkt onderdeel van de hele duurzaamheidsanalyse. Toch valt in de potentiële toepassingen mijns inziens een belangrijke extra duurzaamheidswinst te behalen.

Laat ik dat illustreren aan de hand van een paar voorbeelden. Ik heb u laten zien dat op basis van biopolyesters verf gemaakt kan worden met goede materiaal eigenschappen en een zeer laag gehalte aan oplosmiddelen. Oplosmiddelen die slecht zijn voor de gezondheid en het milieu. Het gebruik van een op biopolyester gebaseerde verf zou dus aanzienlijke milieuvoordelen kunnen hebben ten opzichte van andere oplosmiddelhoudende verven. Een tweede voorbeeld is het bekertje gemaakt van zetmeel met een biopolyester coating. Van zetmeel kunnen relatief goedkoop prima plastics worden gemaakt alleen zijn ze watergevoelig. Dit probleem is te ondervangen door een dun laagje (een coating) aan te brengen van een wateroplosbaar polymeer. Met ons polyester als coating ontstaat een volledig biologisch afbreekbaar product wat met voedselresten mee gecomposteerd kan worden. Het gaat hier dus om heel specifieke toepassingen die mogelijk een grote toegevoegde waarde hebben in functionaliteit en duurzaamheid.

Op dit moment zijn de meeste bedrijfsactiviteiten, die gericht zijn op commerciële productie van biopolyesters, te vinden in de Verenigde Staten en China. Grootschalige productie is in ontwikkeling en de plannen zijn er om binnen enkele jaren deze polymeren op de markt te introduceren **(Sheet Metabolix)** De Amerikaanse overheid stimuleert met speciale maatregelen nu het grootschalige gebruik van plastics die gemaakt zijn uit hernieuwbare

grondstoffen. Dit betekent een enorme impuls voor de ontwikkeling en productie van bioplastics, zoals polymelkzuur en biopolyesters.

Metabolix, richt zich op microbiële productie en op productie van deze polymeren in planten. Planten maken van nature geen biopolyesters. Maar door de juiste genen ofwel DNA in planten te introduceren kunnen deze polyesters wellicht in de toekomst op grote schaal in energiegewassen zoals olifantsgras geproduceerd worden. Nadat het polymeer geïsoleerd is uit de plant kan het restproduct gebruikt worden voor het opwekken van elektriciteit en warmte. Witte en Groene Biotechnologie kunnen elkaar hier versterken en aanvullen. Hoogwaardige biopolyesters voor heel specifieke toepassingen kunnen het beste worden gemaakt in fermentatieprocessen. Hierbij is eenvoudig in te spelen op gewenste specificaties en productievolume. Voor toepassing van biopolyesters op grote schaal is productie in planten wellicht het meest voor de handliggend gelet op aspecten zoals prijs en duurzaamheid.

### *Polysacchariden*

Polysacchariden zijn polymeren opgebouwd uit suikers. Deze natuurlijke polymeren worden veel toegepast als verdikkingsmiddelen in voeding, zetmeel is hiervan een zeer bekend voorbeeld. Er zijn echter ook polysacchariden met belangrijke medische toepassingen. (**Sheet glycosaminoglycanen**) Een specifieke klasse van deze polymeren zijn de zogenaamde glycosaminoglycanen. Hyaluronzuur en heparine zijn belangrijke voorbeelden. Deze polymeren komen in verschillende vormen voor in alle weefsels van het menselijke lichaam. Heparine en zijn derivaten worden onder andere gebruikt als anti-stollingsmiddel en ter voorkoming van thrombose.

Hyaluronzuur wordt onder meer toegepast bij oogoperaties, bij de behandeling van gewrichtsaandoeningen en huidaandoeningen en bij cosmetische chirurgie. Voor deze polymeren geldt dat de markt hiervoor een omvang heeft van tenminste enkele miljarden Euro's. Onder invloed van toenemende welvaart en levensverwachting zal de markt nog sterk groeien.

### **Sheet hyaluronzuur**

Hyaluronzuur wordt onder meer geproduceerd uit hanenkammen en met behulp van micro-organismen die deze polysacchariden van nature maken. Ontdekt werd dat er pathogene micro-organismen zijn die hyaluronzuur synthetiseren. Deze micro-organismen omgeven zich hiermee en zo kunnen ze voorkomen dat ze door het immuunsysteem van de gastheer worden ontdekt en onschadelijk worden gemaakt. U zult het met mij eens dat deze camouflage van het micro-organisme buitengewoon slim is. Minstens zo slim is dat biotechnologen nu een bioproces hebben ontwikkeld waarmee met behulp van deze micro-organismen hyaluronzuur wordt geproduceerd. Dit product wordt gebruikt voor een groot aantal medische, farmaceutische en cosmetische doeleinden.

Akzo is een van de grootste producenten ter wereld van heparine.

Heparine wordt vooral gewonnen uit slachtafval van varkens. Per ton slachtafval wordt echter niet meer dan 100 tot 200 gram heparine geïsoleerd en gezuiverd. Het verwerken van het gigantische restafval vormt dan ook aanzienlijke kostenpost binnen het productieproces. Daarnaast is slechts een deel van het geïsoleerde product biologisch actief dus werkzaam.

(**Sheet GAG**) Tegelijkertijd dienen zich op basis van wetenschappelijk onderzoek steeds meer nieuwe toepassingsmogelijkheden aan voor specifieke vormen van heparine en hyaluronzuur, bijvoorbeeld in de behandeling van kanker. Om in de toekomst aan de vraag naar deze polysacchariden te kunnen voldoen zijn heel andere productiemethoden noodzakelijk.

Binnen het B-basic programma wordt om die reden, samen met Akzo, een project uitgevoerd met als doel technologieën te ontwikkelen waarmee we heel gericht deze polymeren kunnen synthetiseren. Dit moet ons in staat stellen polymeren te maken waarvan exact bekend is wat de monomeervolgorde, de samenstelling en het molecuulgewicht is.

Om dit doel te bereiken werken verschillende onderzoeksgroepen samen, elk met zijn eigen specifieke expertise en inbreng. Deelnemers zijn namens Wageningen UR: Professor John van der Oost, Professor Hans Tramper, de Business Unit Biobased Products. Partners van buiten Wageningen zijn Professor Gijs van de Marel van de Rijksuniversiteit Leiden en Dr Jan-Willem Simons en Professor Gijs van Dedem namens Akzo Organon.

In onze aanpak richten we ons in de eerste plaats op het maken van het juiste enzym of micro-organisme wat in staat is het door ons gewenste product te synthetiseren. Een tweede belangrijke element vormt de analyse van de gevormde producten, daarbij wordt zowel gekeken naar de structuur als de eventuele biologische activiteit. Een derde belangrijke stap vormt het procesontwerp, de ontwikkeling en de opschaling. Ten slotte is er aandacht voor de zuivering van de gevormde polymeerverbindingen uit de bioreactor.

De wetenschappelijke uitdaging van dit project is aanwezig in elk van de afzonderlijke onderdelen maar ook vooral in de onderlinge samenhang van de projectonderdelen. In mijn visie vormt dit voor de toekomst wellicht de belangrijkste uitdaging in het succesvol benutten van kennis voor innovaties. De tijdsinvestering die hiermee gepaard gaat, wordt helaas soms door onderzoekers gezien als verspilling van tijd. Het uitvoeren van onderzoek is weliswaar het belangrijkste maar afstemming van het onderzoek en het zoeken naar synergie tussen de verschillende deelprojecten kan veel tijd besparen, veel enthousiasme creëren bij de onderzoekers en nieuwe inzichten en resultaten opleveren.

Samenvattend, moet de technologie die we willen gaan ontwikkelen het productieproces van glycosaminoglycanen duurzamer, veiliger en goedkoper maken. Daarnaast beogen we een nieuwe generatie glycosaminoglycanen te maken, met andere therapeutische mogelijkheden waaronder behandeling van levensbedreigende ziekten zoals kanker.

Dit onderzoeksproject laat duidelijk zien dat industriële biotechnologie mogelijkheden biedt om bij te dragen aan een combinatie van: streven naar duurzaamheid, kostenbesparing en productinnovatie die op hun beurt een belangrijk aandeel kunnen leveren aan het welzijn van mensen.

### *Eiwitpolymeren*

Een derde categorie van biopolymeren die ik wil bespreken zijn de eiwitpolymeren. Iedereen kent zijde van de zijderups. Deze bijzondere en sterke polymeren zijn opgebouwd uit aminozuren en zijn daarmee een eiwit. De eigenschappen van deze polymeren zijn zo interessant dat er veel pogingen worden ondernomen om ze na te maken of zelfs te verbeteren.

Eiwitpolymeren vormen ook een belangrijk bouw materiaal in mensen. (**sheet collageen**) Ongeveer 4 kilo van ons lichaam bestaat bijvoorbeeld uit collageen. Onze botten, huid en pezen zijn allemaal voor een groot deel opgebouwd uit collageen. Vandaar dat collageen zoveel wordt toegepast in de cosmetische chirurgie. Maar de toepassingsmogelijkheden van collageen als biomateriaal zijn veel breder en belangrijker, bijvoorbeeld in implantaten, in kunsthuid, in dragermateriaal voor weefselkweek, bij de behandeling van ernstige wonden en bij hartoperaties. Daarnaast wordt collageen of het daarvan afgeleide gelatine toegepast als matrix voor gecontroleerde afgifte van medicijnen. De totale markt voor op collageen gebaseerde producten wordt geschat op 15 tot 20 miljard Euro, de verwachting is dat met een steeds ouder worden de bevolking deze markt sterk zal gaan groeien.

Collageen en gelatine worden onder andere verkregen uit huiden van varkens en koeien. Voor collageen gelden dezelfde problemen als bij de glycosaminoglycanen: mogelijke gevaar van besmetting met ziekteverwerkers zoals virussen en prionen die BSE veroorzaken. U kunt zich voorstellen dat we ook hier op termijn streven naar andere, beter te controleren en te sturen productiewijzen. Productie van collageen en gelatine in recombinant micro-organismen is daarbij een van de opties. Vanwege de complexe structuur van het collageen is dit een lastige technologie om te ontwikkelen.

In het kader van B-Basic doen we onderzoek naar verschillende alternatieven om collageen en collageenachtige eiwitten te synthetiseren in gist. Dit werk bouwt voort op onderzoek dat in de afgelopen jaren is uitgevoerd bij ons instituut onder leiding van Frits de Wolf en Marc Werten. **(Sheet gist technologie)**

Zij hebben technologieën ontwikkeld waarmee synthetische genen coderend voor unieke nieuwe eiwitpolymeren efficiënt tot expressie gebracht kunnen worden in gist. In het volgende plaatje staan schematisch deze technologie weergegeven. We beginnen met een idee voor een structuur van een eiwitpolymeer. Dit vertalen we in een genstructuur die codeert voor dit eiwit. Het gen wordt gesynthetiseerd en geïntegreerd in het erfelijkmateriaal van de gist. Dit nieuwe DNA stelt de gist in staat om het eiwitpolymeer te gaan maken. Dit proces wordt uitgevoerd in een bioreactor. Het eiwit wordt door de gistcel uitgescheiden en kan daarom relatief eenvoudig worden gezuiverd. In principe kunnen we zo een oneindige variatie aan verschillende eiwitpolymeren maken. Met onze gist kunnen we afhankelijk van het type eiwit hoeveelheden maken van enkele grammen per liter tot 10 of meer gram per liter. Dit zijn bijzonder goede opbrengsten wat het mogelijk maakt de eiwitpolymeren in voldoende hoeveelheden te maken en te testen op eigenschappen en toepassingen.

#### **(Sheet toepassingen)**

Vele toepassingsmogelijkheden zijn denkbaar, bijvoorbeeld: een matrix voor gecontroleerde medicijnafgifte, ultrasterke vezels, bloedvervangers, zichzelf herstellende materialen en coatings.

Samen met Professor Martien Cohen-Stuart werken we aan eiwitpolymeren waarmee we ultrasterke vezels willen ontwikkelen voor medische en technische toepassingen. Aernout Martens werkt aan dit project wat wordt gesponsord door het polymeren topinstituut DPI.

Een van de andere polymeren waaraan we werken, maakt het mogelijk om gelen te vormen met instelbare eigenschappen die onder andere toegepast zouden kunnen worden voor gecontroleerde afgifte van medicijnen. In dit verband wil ik niet onvermeld laten dat wij als projectteam op 15 maart van dit jaar voor de resultaten van dit werk de B-basic Innovation Trophy hebben ontvangen. De jury bestaande uit vertegenwoordigers van DSM, AKZO Nobel en Shell noemden het onderzoek zeer innovatief en met vele mogelijkheden voor toepassingen. Aan de Trophy is een geldbedrag verbonden van 100.000 euro voor stimulering van het verdere onderzoek.

#### **De leerstoel**

Ik hoop dat ik u heb kunnen laten zien wat mogelijkheden zijn van Witte Biotechnologie in de toekomstige productie van nieuwe chemicaliën, polymeren, medicijnen en brandstoffen. Uitdaging bij dit onderzoek en ontwikkeling is het samenspel van disciplines. **(Sheet cyclus)** Ik wil dit illustreren aan de hand van deze R&D cyclus. Bovenaan staat het ontwerp van het polymeer, dat wil zeggen je begint met vast te stellen welke functies en eigenschappen je aan je polymeer wilt meegeven. Vervolgens wordt bepaald welk productiesysteem het meest geschikt is om het gewenste polymeer te maken. In dit geval zijn dat micro-organismen of enzymen die vervolgens verder verbeterd worden door microbiologen en moleculair biologen. Daarna wordt het bioproces ontwikkeld zodat we uiteindelijk het polymeer op grote schaal efficiënt en duurzaam kunnen produceren. Het opzuiveren van het product verdient ook veel



aandacht. Meestal is dit een grote uitdaging in de Witte Biotechnologie omdat we veelal te maken hebben met complexe mengsels in een waterige omgeving. Wanneer we het product in handen hebben moeten we eerst vaststellen of we de gewenste structuur, eigenschappen en functies hebben verkregen. Ten slotte moeten de toepassingen daadwerkelijk worden ontwikkeld en getoetst. U begrijpt dat deze gehele cyclus samenwerking vereist van vele verschillende onderzoeksgroepen werkzaam in disciplines zoals: microbiologie, moleculaire biologie, bioprocesstechnologie, scheidingstechnologie, polymeerchemie, materiaalkunde, farmaceutische en biomedische technologie.

Binnen mijn leeropdracht zal ik mij vooral bezighouden met het onderzoek naar micro-organismen en enzymen om op efficiënte wijze innovatieve polymeren te kunnen maken. Daarnaast zie ik voor mijzelf ook een rol weggelegd om er voor te zorgen dat het verdere onderzoekstraject naar eigenschappen, functies en toepassingen van deze polymeren tot stand komt. Bijvoorbeeld door samenwerking met andere groepen en onderzoeksprogramma's zoals het Dutch Polymer Institute.

De leerstoel Industriële Biotechnologie is ondergebracht bij de Leerstoelgroep Bioprocesstechnologie en heeft via zijn projecten een sterke verwevenheid met de Business Unit Biobased Products. Het is al opgemerkt dat de projecten die worden uitgevoerd sterk multi-disciplinair zijn. Dit betekent dat in bijna alle gevallen samenwerking wordt gezocht met andere groepen binnen Wageningen UR. Ik zie het uitdrukkelijk als mijn rol om via deze projecten nieuwe samenwerkingsverbanden binnen Wageningen UR te realiseren, waarmee wij onze sterke disciplinaire kennis verder kunnen uitbreiden en benutten. De huidige nationale en internationale onderzoeksprogramma's worden veelal gekenmerkt door een hoge mate van complexiteit zowel wat betreft inhoud als omvang. De projecten zijn groot en hebben veel deelnemers met elk hun eigen expertise, cultuur en belang.

De Business Unit Biobased Products heeft de afgelopen jaren een voortrekkersrol genomen ten aanzien van de "biobased economy". (**Sheet biobased economy**) De specifieke kennis en kwaliteiten van de verschillende onderdelen van Wageningen UR bieden grote mogelijkheden om de positie en rol van Wageningen op het gebied van de "Biobased Economy" verder te versterken. Nieuwe onderwijsprogramma's met als thema "biobased economy" en Industriële Biotechnologie passen in deze ambitie. Ik hoop een rol te kunnen spelen bij het uitbouwen van deze initiatieven, en daarmee bij te dragen aan het onderwijs en de kennisoverdracht tussen nieuwsgierigheid gedreven en toegepast onderzoek binnen Wageningen UR.

## **Maatschappij en innovatie**

Witte of Industriële Biotechnologie lijkt vooralsnog geen weerstand op te roepen bij het publiek en de consument. Tot dusver zijn er een aantal onderzoeken gedaan en het beeld wat hieruit naar voren komt is dat er vertrouwen is in de mogelijkheden van Witte Biotechnologie in het streven naar innovatie en meer duurzaamheid.

### **(Sheet Eurobarometer)**

In 2005 is er door de Europese Unie een uitgebreid onderzoek gedaan naar de opinie van Europese burgers over wetenschap en technologie. Ik zal een paar opvallende conclusies noemen. Europese burgers zijn zeer positief over de mogelijkheden die wetenschap en technologie biedt voor de mensheid, in het bijzonder op het gebied van medisch onderzoek, de verbetering van kwaliteit van leven en de kansen die het biedt voor toekomstige generaties. U ziet de missie van Wageningen UR "for quality of life" komt fraai terug in deze conclusie. We doen dus de goede dingen in Wageningen.

### **(Sheet Eurobarometer 2)**

Tegelijkertijd vindt de Europese burger dat hij onvoldoende is geïnformeerd over ontwikkelingen in de wetenschap. Ook blijkt uit het onderzoek dat jongere generaties meer

interesse zouden moeten hebben in wetenschap en technologie en dat zij ook meer zouden moeten participeren in de verdere ontwikkeling van wetenschap en technologische innovaties.

Ook in Nederland krijgt dit onderwerp veel aandacht. Bekend is dat we als land wetenschappelijke kennis genereren op een zeer hoog niveau, maar dat we er onvoldoende inslagen dit om te zetten in succesvolle innovaties. Dit noemen we de innovatieparadox.

**(Sheet cartoon)**

Volgens sommigen, waaronder deze cartoonist, ligt dat aan het feit dat wij als onderzoekers vooral eierzuchtig zijn en te weinig hebzuchtig. Niet altijd wordt onderkend wat de waarde is van ons wetenschappelijk onderzoek.

**(Black Screen)**

De Wageningen Business Generator is een van prima instrumenten van Wageningen UR waarmee resultaten van onderzoek in nieuwe bedrijfsactiviteiten worden vertaald.

Ook binnen de grote Publiek Private onderzoeksprogramma's zoals B-basic is het tot stand brengen van innovaties een belangrijke doelstelling. Daarom werken we als kennisinstelling samen met bedrijven. Er zijn echter nog meer mogelijkheden om innovaties en nieuwe bedrijfsactiviteiten te realiseren. Bestaande kennisinstellingen krimpen terwijl de nieuwe nationale onderzoeksprogramma's, al is het tijdelijk, veel werkgelegenheid voor jonge onderzoekers creëren. Als ik terugkijk naar de fantastische tijd midden jaren tachtig bij Professor Bernard Witholt in Groningen, dan werd dat gekenmerkt door een mooie mix van aio's en post-docs. Waarbij er natuurlijk veel aandacht was voor onderzoek maar ook was er veel aandacht en ruimte voor het ontwikkelen van talenten op het gebied van management, commercie en ondernemerschap. Dit is iets wat ik op dit moment minder zie in de topinstituten en grote onderzoeksprogramma's. Ik zou er daarom voor willen pleiten dat er binnen deze programma's meer ruimte komt voor meerjarige post-doc aanstellingen van 4 of 5 jaar, waarbij de post-docs naast het doen van onderzoek de mogelijkheid krijgen om zich verder te ontwikkelen in een richting die zij ambiëren. Bijvoorbeeld wetenschap, toegepast onderzoek, commercie, ondernemerschap of communicatie. Ik denk dat dit een eenvoudig middel is om aan de ene kant meer werkgelegenheid en perspectief voor onze jonge onderzoekers te creëren en aan de andere kant hiermee de door een ieder zo gewenste innovatie, en ondernemerschap te stimuleren. Natuurlijk zijn post-docs duurder en wellicht gaat de ruimte voor het ontwikkelen van andere talenten ten koste van tijd en aandacht voor onderzoek maar wat we er voor terug krijgen zijn gemotiveerde, ondernemende onderzoekers voor onze kenniseconomie. En bovenal behouden we onze hoogopgeleide mensen voor de Nederlandse samenleving.

Een recent onderzoek onder aio's en postdocs heeft uitgewezen dat de helft overweegt naar het buitenland te gaan vanwege gebrekkige loopbaan mogelijkheden in het wetenschappelijk onderzoek. Het bieden van goede en gevarieerde loopbaanperspectieven voor onderzoekers zal ook nieuwe studenten aantrekken die kiezen voor een studie en loopbaan in de "life sciences".

**Dankwoord**

Tot slot van mijn rede wil ik graag een woord van dank uitspreken.

De Raad van Bestuur dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen en de ruimte die mij wordt geboden om dit vakgebied verder met mijn collega's binnen Wageningen UR te ontwikkelen en vorm te geven.

In de aanloop tot mijn benoeming hebben Professor Fons Voragen, Professor Hans Tramper en Professor Rene Wijfels voor mij een zeer belangrijke rol gespeeld, ik wil hen daarvoor mijn dank betuigen.

Mijn collega's van de sectie Proceskunde bedank ik verder voor de gastvrije ontvangst en de buitengewoon plezierige samenwerking binnen onze gezamenlijke projecten.

In Groningen aan de Rijksuniversiteit heb ik een groot deel van mijn opleiding tot wetenschapper genoten. Mijn promotor Bernard Witholt is in deze periode mijn belangrijkste leermeester geweest. Hij/Jij heeft/hebt mij de waarde van een brede kijk op het vakgebied geleerd.

In 1990 ben ik bij het toenmalige instituut ATO gaan werken. Ik heb sinds die tijd met een groot aantal collega's buitengewoon plezierig samengewerkt. De constante factor was de groep Bioconversie waarmee ik mij nog altijd sterk mee verbonden voel. Altijd was er een open stimulerende sfeer van samenwerking en waardering en respect voor ieders rol en kwaliteit.

Sinds 2004 werk ik als programmaleider Industriële Biotechnologie met een groot aantal mensen samen. Ik wil beginnen om Kees de Gooijer, directeur van de Kenniseenheid, en Ed de Jong te bedanken voor hun inspanningen binnen het B-basic bestuur en de wijze waarop zij de Industriële Biotechnologie namens de Kenniseenheid vertegenwoordigen. Deze activiteiten zijn voor velen niet zichtbaar maar zijn van heel groot belang voor de Kenniseenheid en het vakgebied.

Han Swinkels en Erik van Seventer hebben de afgelopen jaren de Business Unit Biobased Products op transparante en doelgerichte wijze geleid daarbij het belang van de inhoud niet uit het oog verliezend. Ik wil hen en het MT en het secretariaat van de Business Unit bedanken voor de goede en constructieve samenwerking.

Ik heb net omstandig betoogd hoe belangrijk samenwerking en communicatie is. Het is niet doenlijk om alle mensen te noemen. **(Sheet met namen)** Ik heb daarom een plaatje gemaakt waarop alle namen staan van collega onderzoekers binnen Wageningen UR met wie ik op dit moment het genoeg heb te mogen samenwerken. Ik wil echter twee namen noemen Jan Springer en Frits de Wolf zij hebben een belangrijke bijdrage geleverd aan het tot stand komen van de inhoud van het B-basic thema "Performance Materials". Ook wil ik in dit verband de ondersteunende afdelingen noemen zonder wie we verloren zouden raken in contracten, tarieven en declaraties.

In de afgelopen twee jaar heb ik met veel plezier deel uitgemaakt van B-Basic management team. In het bijzonder wil ik daarbij ook de contacten met de deelnemende bedrijven Shell, Akzo-Nobel, DSM en Paques noemen. Hun betrokkenheid en enthousiasme is wat mij betreft een belangrijke factor voor een succesvolle uitvoering van de projecten.

Mijn ouders wil ik bedanken voor alle steun en belangstelling die ik heb gekregen. Ik voel me bevoorrecht dat jullie hier beide aanwezig kunnen zijn. Met het klimmen der jaren realiseer ik mij steeds meer hoeveel ik van jullie geleerd heb.

Claudia, ik wil jou bedanken voor de niet aflatende steun en je vele wijze woorden over gevoel en verstand. Julia, jij zorgt voor de alledaagse relativering en voor mijn besef dat de jeugd de toekomst heeft.

Tenslotte, hoop ik dat ik iets van mijn optimisme over de mogelijkheden van Witte Biotechnologie aan u hebt kunnen overbrengen. Uw komst en uw aandacht is voor mij in elk geval een stimulans om hiermee geïnspireerd door te gaan. Ik dank u hiervoor.

Ik heb gezegd.