

# TECHNIEK, MICROBIOLOGIE, TECHNISCHE MICROBIOLOGIE

## OPENBARE LES

GEHOUDEN BIJ DE AANVAARDING VAN HET AMBT  
VAN LECTOR IN DE TECHNISCHE MICROBIOLOGIE  
AAN DE LANDBOUWHOGESCHOOL TE WAGENINGEN  
OP VRIJDAG 26 MEI 1967

DOOR

Dr. Ir. C. J. E. A. BULDER



H. VEENMAN & ZONEN N.V. - WAGENINGEN

*Mijne Heren Leden van het Bestuur van de Landbouwhogeschool,  
Dames en Heren Hoogleraren, Lectoren, Docenten en  
Wetenschappelijke Medewerkers,  
Dames en Heren Studenten,  
en voorts Gij allen die door Uw aanwezigheid blijk  
geeft van Uw belangstelling,*

*Zeer gewaardeerde toehoorders,*

De betrekkingen tussen de microbiologie en de techniek, zoals men die kent in de industriële microbiologie, zijn oud. Deze betrekkingen zijn dan ook niet ontstaan vanuit een reeds duidelijk als wetenschap beoefende microbiologie, maar zijn gegroeid vanuit enkele oude ambachten, waarvan ik met name noem, en als voorbeeld voor de aanvankelijke ontwikkeling wil gebruiken, de bereiding van diverse alcoholische dranken. De bereiding van dergelijke dranken werd duizenden jaren voor het begin van onze jaartelling reeds beoefend, aanvankelijk meer als huishoudelijke bezigheid dan als ambacht, en nog lange tijd met hulpmiddelen en werkwijzen waarop het woord technisch nauwelijks van toepassing is. Van enig chemisch of biologisch inzicht in wat er zich bij de gisting afspeelde was geen sprake gedurende meer dan negen tiende deel van de tijd waarin de mensheid alcoholische dranken bereidde of, misschien beter gezegd, met meer of minder succes liet ontstaan.

De eerste, nog summiere, biologische en chemische inzichten in de aard van de gisting vinden wij in de zeventiende eeuw. J.B. van Helmont sprak vermoedelijk als eerste de gedachte uit dat gisting samen zou gaan met de ontwikkeling van iets wat als het ware in de te vergisten massa als zaad terecht gekomen was. Korte tijd later, in 1669, kwam J. J. Becher tot de slotsom dat alcohol niet reeds als zodanig in vruchten aanwezig is, maar ontstaat tijdens de gisting en wel alleen bij aanwezigheid van suiker. Daarvoor meende men algemeen dat de gisting een zuivering was waarbij de kwade bestanddelen van de vruchten verdwenen en de geestrijke bestanddelen overbleven; van deze voorstelling is mogelijk iets blijven hangen in de nu nog veel gehuldigde opvatting als zou jenever zuiver graan zijn. De beschrijving, enkele jaren later door Antonie van Leeuwenhoek, van biergist als bestaande uit microscopisch kleine eivormige bolletjes had geen enkele invloed op de ontwikkeling van de weinig concrete beschouwingen die, voor het werk van Lavoisier (ca. 1790), werden gewijd aan de alcoholische gisting, aan andere gistings- en rottingsverschijnselen en trouwens aan chemische omzettingen in het algemeen.

Nadat Gay-Lussac in de eerste jaren van de negentiende eeuw had gevonden dat uit één molecuul glucose bij de gisting ontstaan twee moleculen alcohol en twee moleculen koolzuur, publiceerde in 1837 Cagniard-Latour zijn waarnemingen over de relatie tussen de microscopisch waarneembare gistcellen en de alcoholische gisting. Latour meende dat de gistcellen levend waren, vermoedelijk tot de planten gerekend moesten worden, en tot vermeerdering in staat waren; tot de vergisting van suikerhoudende vloeistoffen zou volgens Latour alleen levende gist in staat zijn. Hoewel de ontdekkingen van Latour door nadere onderzoekingen, o.a. van Schwann, werden bevestigd en uitgebreid, werden de opvattingen van deze onderzoekers tot in de tweede helft van de negentiende eeuw door gezaghebbende chemici niet geaccepteerd.

Inmiddels ontwikkelde de techniek zich vrijwel onafhankelijk van de wetenschappelijke inzichten omtrent de gisting. De fabricage van persgist voor de bakkerij begon vermoedelijk omstreeks 1780 te Schiedam en verspreidde zich vandaar over Europa. De ontwikkeling berustte vrijwel uitsluitend op empirie; een enkele maal gaf een chemicus wetenschappelijk advies, b.v. om kaliumcarbonaat toe te voegen aan het zure beslag; het gunstig effect was voor de adviseur en voor velen van zijn tijdgenoten duidelijk: de koolzuurontwikkeling, karakteristiek voor de alcoholische gisting, zette onmiddellijk in. De bierbereiding was omstreeks het midden van de vorige eeuw technisch al ver gevorderd. In Engeland gebruikte men reeds brouwketels van meer dan 500 hl inhoud, wat wijst op een redelijke beheersing van het brouwproces; op het vasteland van Europa slaagde men erin ook gedurende de zomer het lagerbier, door koele ondergisting verkregen bier, te blijven produceren.

Het inzicht dat de alcoholische gisting opgevat moest worden als een levensverrichting van de gist en dat deze gist inderdaad moest worden gezien als een microorganisme, vond pas algemeen ingang na de onderzoekingen van Pasteur. Het succes van Pasteur, vergeleken bij de geringe waardering die de overeenkomstige opvattingen van Cagniard-Latour en Schwann ondervonden hadden, berustte niet alleen op zijn strijd lust, maar ook op de overtuigingskracht welke uitging van de analogieën die hij in zijn onderzoekingen en beschouwingen betrok. Pasteur wees erop, dat behalve de alcoholische gisting er ook waren melkzuurgisting, boterzuurgisting, azijnzuurgisting, rottingsverschijnselen, elk veroorzaakt door specifieke microorganismen, terwijl hij liet zien dat ook de infectieziekten van mens en dier in dit algemene beeld pasten. De resultaten die Pasteur daarnaast behaalde bij de toepassing van zijn inzichten in de praktijk droegen ongetwijfeld mede bij tot het gezag dat hij wist op te bouwen. Ook bij het grote publiek is hij nu nog bekend om zijn behandeling van rabies en om andere triomfen op medisch-microbiologisch terrein. Zijn bemoeiingen met de technische microbiologie leidden mogelijk tot minder spec-

taculaire resultaten, maar waren evenzeer van belang, zij het meer voor de wetenschap dan rechtstreeks voor de techniek. Het was door zijn adviseurschap van een spiritusfabriek te Rijssel, in de tijd dat hij aldaar leraar in de scheikunde was, dat hij zich in de alcoholische gisting verdiepte en al spoedig tot de overtuiging kwam dat hij hier met een levensverschijnsel te maken moest hebben. En het was een merkwaardig patriotisme, dat hem er na de Frans-Duitse oorlog van 1870 toe bracht om zich in de problemen van de bierbereiding te verdiepen. Hij hoopte door zijn bijdrage het Franse bier superieur te maken aan het befaamde Duitse bier. Weinigen zullen beweren dat Pasteur hierin slaagde, maar uit zijn onderzoek bleek hem dat vele afwijkingen, ziekten van bier, veroorzaakt werden door bacteriën. Het bleef echter voorbehouden aan E. Chr. Hansen, werkzaam in de laboratoria van de Carlsberg brouwerij te Kopenhagen, om aan te tonen dat behalve bacteriën ook ongewenste gistsoorten aanwezig kunnen zijn en ernstige afwijkingen van het bier kunnen veroorzaken. Hansen, in 1883, legde de eerste reïncultures van gisten aan en wel zelfs één-celcultures, nadat Brefeld in 1871 de eerste reïncultures van schimmels had verkregen door verdunning, Lister in 1877 de eerste reïncultures van bacteriën eveneens door verdunning en nadat in 1881 zowel door Koch als door Hansen zelf de plaatmethode voor het verkrijgen van reïncultures was beschreven. Hansen vond, dat microscopisch nauwelijks van elkaar te onderscheiden gisten fysiologisch duidelijke verschillen konden vertonen, waardoor sommige wel, andere niet geschikt waren voor de bierbereiding. Men mag wel zeggen dat een van de belangrijkste methodologische grondslagen van de microbiologie, de reïncultuur, voor een belangrijk deel gelegd is als gevolg van de dringende problemen van de industrie op dit gebied. Daarnaast en vrijwel gelijktijdig, waren het de eisen van de medische diagnostiek van infectieziekten die ook op dit terrein het werken met reïncultures vrijwel onontbeerlijk maakten voor verdere vooruitgang. Het invoeren van reïncultures had tot gevolg dat niet alleen de mogelijkheden tot vergaande differentiatie, maar ook – gebruikelijke wisselwerking – de behoeften daaraan toenamen, vooral waar het microorganismen betrof waarvoor de belangstelling op praktische gronden, medisch dan wel technisch, berustte. Het voor de beginnening zo dor en uit de tijd lijkende gebied van classificatie, systematiek, ofwel taxonomie der microorganismen, dat hem slechts als een werkterrein voor prikkebenen voorkomt, geniet een niet aflatende en met de modernste hulpmiddelen bedreven belangstelling van de zijde van de praktijk, of het nu gaat om typeringen binnen het geslacht *Salmonella* ten behoeve van epidemiologen dan wel om afbakeningen tussen industrieel waardevolle soorten van het geslacht *Streptomyces*.

Met de beschikbaar en ook identificeerbaar geworden reïncultures kon exact en reproduceerbaar fysiologisch onderzoek worden uitgevoerd, met name chemisch-fysiologisch onderzoek. De kennis van de

optredende stofwisselingsproducten verschaftte niet alleen inzicht in een bij hogere organismen niet voorkomende verscheidenheid van stofwisselingsvormen, ook voor de differentiatie tussen microorganismen bleken resultaten van het chemisch-physiologisch onderzoek buitengewoon goed bruikbaar.

De wetenschappelijke beoefening van de algemene microbiologie, nauwelijks honderd jaar geleden vanuit de praktijk begonnen, is in belangrijke mate nauw met de toegepaste microbiologie verbonden gebleven. Daar komt bij dat techniek en geneeskunde niet de enige praktijkgebieden zijn waarmee de microbiologie relaties heeft. Al in een vroeg stadium bleek ook de agrarische sector vele aanrakingspunten te hebben met de microbiologie: in het met de geneeskunde verwante veterinaire gebied, in de planteziektenkunde, in het bij de technische microbiologie aansluitende gebied van de microbiologie der voedings- en genotmiddelen en der natuurlijke vezels en in de microbiologie van de bodem. Het zijn ongetwijfeld de alomtegenwoordigheid van de microben, en hun enorme verscheidenheid in fysiologisch-chemisch opzicht, die maken dat ze in de praktijk in de meest uiteenlopende situaties een rol spelen, of kunnen spelen, die niet te verwaarlozen is. Tekenend is in dit verband ook dat tot voor kort in Nederland de leerstoelen in de microbiologie zo goed als uitsluitend voorkwamen aan de medische faculteiten van de Universiteiten, aan de Technische Hogeschool te Delft, en aan de Landbouwhogeschool, dus verbonden waren aan, althans in principe, typische praktijkopleidingen. Vergelijkbare omstandigheden waren ook buiten Nederland gebruikelijk.

Als contrast tot de situatie waarin de microbiologie zich nog steeds min of meer bevindt noem ik U twee voorbeelden van wetenschappen die dit stadium reeds lang geleden passeerden, de plantkunde en de mechanica. De plantkunde wordt niet meer beoefend uitsluitend om geneeskrachtige kruiden te kunnen herkennen, het is zelfs zo geworden dat de plantkunde voor het dagelijkse werk van de huidige apotheker nauwelijks betekenis meer heeft. De mechanica is niet meer het typische domein van de ontwerper van belegeringswerktuigen, al stelt sinds kort de belegering van de maan weer hoge eisen aan ons hanteren van de mechanica. Ook bij de mechanica moet zich evenals bij de microbiologie kennelijk het verschijnsel hebben voorgedaan dat de praktijk reeds gebruik maakte van juiste inzichten toen de theoretici nog oude opvattingen verkondigden: op de omslag van een verhandeling uit 1537 waarin de kogelbaan als bestaande uit drie duidelijk te onderscheiden delen werd behandeld, tekende de illustrator in zijn onbevangenheid parabolische kogelbanen.

Uit de gegeven vergelijkingen met de ontwikkeling van de plantkunde en de mechanica dringt zich de conclusie aan ons op dat de microbiologie niet alleen chronologisch minder oud is, maar zich ook wat ontwikkeling betreft nog in een jeugd stadium bevindt. De

neiging van de algemene microbiologie om zich te ontwikkelen langs wegen waarvan verscheidene voor de praktijk van minder rechtstreeks belang zijn moet wel sterker worden; toch zal daarnaast ongetwijfeld, nu technische ontwikkelingen zo sterk met natuurwetenschappelijk onderzoek samengaan, een nauwe band blijven tussen technische en algemene microbiologie.

Wat valt er te zeggen over de ontwikkeling in de technische microbiologie zelf sinds een meer wetenschappelijke benadering mogelijk werd?

De oudste vormen van typisch technische microbiologie, alle gegroepeerd rond de alcoholische gisting, zijn de bereidingen van bier, spiritus en persgist. Andere oude microbiologische procédés die ik echter voorlopig nog slechts met enige reserve tot de technische microbiologie zou willen rekenen, zijn onder meer de bereidingen van wijn en azijn, van zuivelproducten, en van kuilvoer. Ter verduidelijking van mijn standpunt moge dienen dat de overeenkomst tussen grondstof en product daar veel groter is dan bij bier, spiritus of persgist en dat – daarmee ongetwijfeld samenhangend – de winning en verwerking van de grondstof niet alleen traditioneel, maar niet zelden ook nu nog in één hand zijn en veelvuldig in kleine bedrijven beoefend worden. Ter illustratie: het spraakgebruik kent wel wijnboeren en kaasboeren, maar voorzover mij bekend geen bierboeren. We zien evenwel dat de zuivelproducten in toenemende mate fabriekmatig worden bereid, terwijl de wetenschap nieuwe kazen creëert; de wijn en vermoedelijk ook het kuilvoer zullen een vergelijkbare weg zeker volgen.

Terugkerend tot de drie klassieke procédés: bierbrouwerij, spiritusfabricage en persgistfabricage, valt op te merken dat in het eerste geval het product behoort tot de categorie der voedings- en genotmiddelen; in het tweede geval tot de eenvoudige organische verbindingen, leverbaar in iedere gewenste graad van zuiverheid; terwijl in het derde geval niet alleen de bereidingswijze, maar ook het product van microbiologische aard is, te weten een integraal microorganisme desgewenst leverbaar nagenoeg zonder enige verontreiniging van chemische of biologische aard. In alle drie gevallen was en is de voornaamste grondstof van agrarische oorsprong en wel, chemisch gezien, een koolhydraat. In alle drie gevallen ook, was en is het gebruikte microorganisme de gist *Saccharomyces cerevisiae*. Men zou zich een ontwikkeling kunnen indenken met betrekking tot nieuwe categorieën van producten, met betrekking tot nieuwe producten binnen elke categorie, met betrekking tot de chemische aard en herkomst van de grondstoffen en met betrekking tot het gebruikte microorganisme zelf. Op de ontwikkeling van nieuwe technologische uitvoeringsmethoden zal ik in deze les niet ingaan. Welke ontwikkelingen zijn nu voorgekomen, welke niet en waarom niet, en welke kan men nog verwachten?

Wat betreft het aantal categorieën is weinig uitbreiding denkbaar, wanneer men het begrip eenvoudige organische verbindingen ruim opvat. Men kan zich als nieuwe categorieën denken de anorganische verbindingen, en de organische macromoleculen.

Als bijproduct van gistingen worden koolzuur en waterstof wel gewonnen. Kort na de tweede wereldoorlog is ernstig overwogen de winning van zwavel door microbiologische reductie van sulfaat. De omzetting, in salpetertuinen, van uit mest afkomstige ammoniak tot nitraat voor de bereiding van explosieven, en de omzetting van urine tot ammoniak voor de wolindustrie, zijn in een moderne maatschappij allang achterhaald. Verrassingen zijn niet uitgesloten, maar het ziet er niet naar uit dat de mogelijkheden op het gebied van de microbiologische bereiding van anorganische verbindingen groot zijn.

Het gebied van de organische macromoleculen is evenwel met succes betreden: enzymen, vooral amylolytische en proteolytische, worden langs microbiologische weg technisch bereid evenals polymere koolhydraten van het type der dextranen. Industrieel bereide enzymen worden toegepast in de industrie, in de geneeskunde, in laboratoria en in de huishouding. De toepassingen van de enzymen lopen zeer uiteen, voor de amylasen alleen al vanaf het bereiden van zuigelingsvoedsel tot het verwijderen van behangselpapier. Dextranen werden aanvankelijk geproduceerd om het volume van voor transfusies beschikbaar bloed te vergroten. Hoewel ze hiervoor zeer geschikt lijken te zijn is de afzet enkele jaren geleden teruggelopen, mogelijk omdat eenmaal aangelegde militaire voorraden in vredestand te lang op peil blijven; inmiddels heeft men voor deze stoffen ook geheel andere toepassingsmogelijkheden gevonden, zodat op de productie van dextran niet meer het odium van een oorlogsindustrie hoeft te rusten.

Met betrekking tot de ontwikkeling van nieuwe producten binnen de drie oorspronkelijke categorieën valt op te merken dat de voedings- en genotmiddelen daarvoor maar in zeer beperkte mate in aanmerking komen. Men zou niet alleen de bereiding van het nieuwe product moeten ontwikkelen, maar ook de consument ertoe moeten brengen dit product te accepteren. Gezien de vrij conservatieve instelling van de consument met name in de sfeer van voedings- en genotmiddelen is het acceptabel maken van het product in bijna alle gevallen zeker moeilijker dan de ontwikkeling van de productie. De microbiologische productie van aan voedings- en genotmiddelen toe te voegen chemische verbindingen, en het produceren van microorganismen als voedsel, zullen in een ander verband nog ter sprake komen.

Wat nu betreft het bereiden van grote hoeveelheden van een micro-organisme, dit geschiedt in het geval van bakkersgist door de gistfabrieken met het doel de toelevering van een katalysator aan een ander bedrijf, de bakkerij. Enigszins daarmee vergelijkbaar is de bereiding en de levering van zuursels voor de bereiding van zuivel-

producten, van *Rhizobium*-cultures voor in cultuur te brengen gronden en ook van sommige vaccins voor immunisatie, hoewel de fabrikant zich in die gevallen en dikwijls met recht gaarne „instituut”, „laboratorium” of „station” noemt. Trouwens, van de geleverde microorganismen wordt in vele gevallen na ontvangst nog een aanmerkelijke groei bij de gebruiker verwacht; de geleverde cultures kunnen als entmateriaal worden beschouwd, meer dan voor bakkersgist het geval is. In hoeverre in de toekomst, ten behoeve van met microbiologische procédés werkende bedrijven, grote hoeveelheden materiaal aan microorganismen door speciale toeleveringsbedrijven zullen worden geproduceerd, is niet te voorzien.

Een ander doel waarvoor men in het groot microorganismen kan willen produceren is het gebruiken van de microorganismen zelf, eventueel na enige bewerking, als eiwitrijk en vitaminerijk voedsel of voeder. Enkele vormen van geautolyseerde gist, als pasta of als vloeistof, hebben wel appreciatie gevonden maar op een schaal die kwantitatief weinig betekent. In de meer pharmaceutische sfeer is gedroogde gist als vitaminepreparaat niet geheel onverkoopbaar gebleken. Hoofdzakelijk als delicatessen kent men reeds lang de paddestoelen. Aanvankelijk werden deze verzameld en het is een van de weinige voedings- en genotmiddelen waarvoor de Westeuropese mens het stadium van de verzamelaar pas laat en ook nu nog niet geheel te boven is gekomen. Enkele soorten van paddestoelen worden thans gekweekt; op een wijze die weliswaar doorgaans als industrieel betiteld wordt, maar die toch meer op een hoog ontwikkelde vorm van tuinbouw dan op een technisch-microbiologisch proces lijkt. Echter zijn reeds, gedeeltelijk met succes bekroonde, pogingen gedaan om paddestoelmycelium in tanks in vloeibaar medium te kweken. Het probleem is niet zozeer om het mycelium te kweken, als wel om het zo te kweker dat men een product verkrijgt zoal niet met de consistentie, dan toch tenminste met de geur van paddestoelen.

Evenwel, in het algemeen lijken microorganismen niet op grote schaal in aanmerking te zullen komen ter gedeeltelijk vervanging van conventionele levensmiddelen, althans niet in de naaste toekomst. Het microbiële voedsel kan moeilijk anders dan in de vorm van worst, saus of smeersel op tafel komen, en wie bij gebreke aan runderbiefstuk een walvisbiefstuk versmaadt, die zal voor bacteriënworst zeker bedanken.

Vee wordt als minder kieskeurig dan de menselijke consument beschouwd en heeft zeker minder last van emotionele en irrationele weerstanden dan *Homo sapiens*. De toevoeging van gedroogde gist aan voedermengsels is mede daardoor vrij gebruikelijk geworden.

Tenslotte de categorie van de met behulp van microorganismen bereide vrij eenvoudige organische verbindingen. Het klassieke product is hier de alcohol. Belangrijke nieuwe producten in deze categorie waren allereerst melkzuur, glycerol, aceton, butanol en citroenzuur;



de microbiologische bereidingswijzen van melkzuur en butanol brachten technisch nieuw te noemen producten, die van glycerol en aceton werden vooral onder druk van de oorlogseconomie ontwikkeld naast reeds bestaande andere procédés; de microbiologische citroenzuurproductie bleek een geduchte concurrent van het uit citrusvruchten geïsoleerde citroenzuur.

De hiervoor genoemde producten zijn alle acyclische verbindingen van koolstof, waterstof en zuurstof. Een ontwikkeling naar andersoortige verbindingen vond ook plaats. Uit gistcellen werd, na de ontdekkingen op het gebied van de D-vitaminen, ergosterol geïsoleerd als grondstof vooral voor de bereiding van vitamine-D<sub>2</sub>. Ook vitaminen van de B-groep bleken met behulp van microorganismen economisch rendabel geproduceerd te kunnen worden, met name riboflavine (B<sub>2</sub>) en cobamiden (B<sub>12</sub>).

Alle onderdelen van de technische microbiologie overschaduwend en daarbij nauw verbonden met andere gebieden van de microbiologie is echter de ontwikkeling op het gebied van de antibiotica. Het woord antibioticum zelf is nu vijfentwintig jaar oud en afkomstig – niet van een medicus, niet van een technicus – maar van een bodemmicrobioloog\*. Het onderzoek, door medische microbiologen, van de medische toepassingsmogelijkheden was in zijn ontwikkeling in zeer sterke mate gebonden aan de ontwikkeling, door technische microbiologen, van economisch bruikbare productiemethoden. Het zoeken naar nieuwe antibiotica berustte weer voor een zeer belangrijk deel op inzichten die door bodemmicrobiologen waren verkregen. Het meer fundamentele onderzoek naar de werkingswijze van de verschillende antibiotica en naar hun biosynthese, de beide pendanten van de medische toepassing en van de technische productie, heeft nog maar zeer beperkte resultaten opgeleverd. De toepassingen zijn hier hun basiswetenschappen nog steeds vooruit. Om een indruk te krijgen hoezeer de toepassing van b.v. penicilline zich ontwikkelde moge dienen dat van 1943 tot 1953 de jaarlijkse productie in de Verenigde Staten toenam van 13 kg tot 340.000 kg; de prijs van het onverpakte product zakte daarbij met ongeveer een factor duizend. Enkele andere cijfers: omstreeks 1960 bedroeg de waarde van de in de Verenigde Staten per jaar geproduceerde antibiotica circa 60% van die van alle synthetische medicijnen en was daarmee circa tienmaal zo groot als de waarde van de per jaar in hetzelfde land geproduceerde bakkersgist, een product dat aanvankelijk bij de technische ontwikkeling van de fermentatiebedrijven een centrale positie innam. Men mag verwachten dat dit nog maar het begin van een ontwikkeling is, die immers tot nu toe in sterke mate op een rechtstreeks op de toepassingen gericht, empirisch onderzoek berustte. Het is waar dat het zoeken naar nieuwe antibiotica,

\*Het Engelse „antibiotic” en het Franse „antibiotique” worden zowel zelfstandig als bijvoeglijk gebruikt; het bijvoeglijke gebruik dateert reeds uit de vorige eeuw; dit geeft wel eens verwarring omtrent de prioriteit.

geproduceerd door nog onbekende microorganismen, vrij algemeen als een aflopende zaak wordt beschouwd, maar reeds worden, gedeeltelijk met behulp van microorganismen, derivaten van bestaande antibiotica bereid, met nieuwe eigenschappen. Fundamenteel onderzoek naar de werkingswijzen van verschillende antibiotica zou aan dit werk rationelere stimulansen kunnen geven. Ook voor de toepassing, die al niet meer tot het oorspronkelijke gebied, de geneeskunde, beperkt is, zullen ongetwijfeld nog weer nieuwe gebieden worden gevonden.

Twee andere groepen van verbindingen die naast de antibiotica tegenwoordig de belangstelling van de technische microbiologie hebben, zijn de steroïden en de aminozuren. Aan de steroïden kunnen microben specifieke transformaties in bepaalde posities uitvoeren, b.v. hydroxylering, of dehydrogenering leidend tot invoering van een dubbele binding. Men maakt hiervan gebruik als de genoemde omzettingen minder goed chemisch zijn uit te voeren. De microbiologische productie van verscheidene aminozuren is sinds tien jaar technisch en economisch mogelijk gebleken. Het betreft in hoofdzaak glutaminezuur, van welke verbinding het natriumzout als smaakverbeterende stof in de levensmiddelenindustrie wordt toegepast; de microbiologische bereidingswijze van glutaminezuur lijkt zeer goed te kunnen concurreren met andere bereidingswijzen, doorgaans berustend op hydrolyse van eiwitten.

Een groot aantal chemische verbindingen welke met behulp van microorganismen kunnen worden geproduceerd, is in het voorgaande onbesproken gebleven. Wat wel besproken is moge een indruk geven van de mogelijkheden op dit gebied.

Dan de grondstoffen. Wat betreft de herkomst daarvan kan men zeggen dat deze eigenlijk steeds, althans voor zover het betreft de grondstoffen die dienen als bron van koolstof en van energie, van agrarische oorsprong zijn geweest. Voor bier, bakkersgist en spiritus waren de grondstoffen aanvankelijk granen en voor spiritus ook suikerriet en suikerbiet of de na de suikerwinning daaruit resulterende melassen. Voor het bier hebben de granen zich gehandhaafd, anders zou het geen bier meer zijn, maar vooral voor bakkersgist zijn melassen steeds meer op de voorgrond gekomen nadat de daarbij aanvankelijk optredende technische moeilijkheden waren overwonnen. De productie van spiritus door gistingsbedrijven werd sterk teruggedrongen in de meer geïndustrialiseerde landen door de opkomst van de petrochemische industrie. Als nieuwe grondstof voor gistingsalkohol kwam op vrij bescheiden, maar niet te verwaarlozen schaal, naar voren de sulfietafvalloog van de cellulosefabrieken. Het merkwaardige van de ontwikkeling is dat aanvankelijk een ook voor menselijke consumptie waardevolle grondstof, het graan, het spiritus werd verwerkt; daarna de melasse, een afvalproduct van de suikerindustrie, dat echter steeds meer waarde als veevoeder ging krijgen; en tenslotte een afvalproduct van een chemische industrie buiten de levensmiddelensector, welk

afvalproduct, de sulfietloog, bij wijze van spreken met geld toe te krijgen is, namelijk wanneer de cellulosefabriek geen mogelijkheid meer ziet het afvalproduct zonder meer weg te laten lopen. Dit betekent dat een lonende verwerking van sulfietloog zo dicht mogelijk bij de cellulosefabriek dient plaats te vinden: in wezen is de sulfietspiritusfabriek dan een afvalwaterzuiveringsinstallatie. Om het geheel te vervolmaken wordt dan op het afvalwater van de sulfietspiritusfabriek, waar de vergistbare suikers uit zijn verdwenen maar waarin onvergistbare suikers nog voorkomen, in sommige gevallen nog eens voedergist gekweekt. Een dergelijke ver doorgevoerde zuinigheid wordt in de geïndustrialiseerde landen steeds meer onvermijdelijk. In de ontwikkelingslanden ligt het grondstoffenprobleem vaak geheel anders. Terwijl in de geïndustrialiseerde landen melasse te duur is om er alcohol van te maken, wordt in suikerproducerende minder geïndustrialiseerde landen soms zoveel mogelijk melasse vergist om de alcohol als motorbrandstof te kunnen gebruiken; in nog minder geïndustrialiseerde ontwikkelingslanden kan melasse dikwijls alleen nog maar nuttig worden gebruikt als wegverharding – dergelijke wegen zijn tot het regenseizoen goed bruikbaar.

Voor andere „klassieke” gistingsindustrieën is het grondstoffenprobleem ongeveer gelijk aan dat van de spiritusindustrie. Rechtsstreekse voortbrengselen van de landbouw als granen en knolgewassen worden spoedig te duur, vervolgens worden ook hoogwaardige afvalproducten als melasse voor vele procédés te duur, enerzijds door prijsstijging van melasse, anderzijds door het naar voren komen van goedkopere producten van de petrochemische industrie. Voor verscheidene producten, b.v. aceton en butanol, verdwijnt dan ook in vele geïndustrialiseerde landen het economische bestaansrecht van de microbiologische bereidingswijze ervoor, maar juist deze ontwikkeling maakt het aannemelijk dat in ontwikkelingslanden dergelijke microbiologische werkwijzen wel een bestaansrecht kunnen hebben of krijgen en ook voorlopig zullen kunnen houden.

De klassieke fermentatieproducten zijn duidelijk kwantitatief betrokken bij de energiestofwisseling van de cel en worden dan ook gewonnen in hoeveelheden, berekend ten opzichte van het verbruikte koolhydraat, van b.v. rond 50% in het geval van alcohol en van rond 90% in het geval van melkzuur, hoeveelheden die men op grond van eenvoudige theoretische overwegingen ook kan verwachten. De technische (gewichts-) rendementen zijn hier hoog, maar de prijs van het product is laag. Geheel anders ligt het grondstoffenprobleem bij meer recente producten, namelijk die waarbij het gewicht van het product klein is ten opzichte van het verbruikte koolhydraat en waarbij van enig theoretisch verband tussen de hoeveelheden product en verbruikt koolhydraat eigenlijk geen sprake is. Bij de productie van antibiotica bereikt men tegenwoordig de aanvankelijk onvoorstelbare hoeveelheden van enkele procenten antibioticum berekend op het verbruikte

koolhydraat. Bij de productie van vitamine B12 vindt men als hoogste rendementen vermeld, berekend op verbruikt koolhydraat, waarden van niet meer dan een half promille. De prijs van deze producten is echter dermate hoog – tot meer dan honderdduizend maal zo hoog als voor eenzelfde gewichtshoeveelheid alcohol – dat ondanks de lage rendementen de prijs van het verbruikte koolhydraat en ook die van de andere grondstoffen, een veel geringer deel uitmaakt van de kostprijs dan bij een product als spiritus. Het blijkt hieruit dat een ontwikkeling gaande is naar producten waarbij de prijs van de verbruikte grondstoffen een ondergeschikte rol speelt en dat niet doordat men van goedkopere grondstoffen uit zou gaan, integendeel, men kan zich zelfs duurdere grondstoffen permitteren. Het lijkt voor de microbiologische industrie voor de hand te liggen eventueel nog duurdere producten te gaan vervaardigen, zonder gevaar voor concurrentie van de zijde van de chemische industrie\*; wel moet men daarvoor natuurlijk kopers hebben.

Inmiddels dienen zich voor de microbiologische industrie koolstof- en energiebronnen aan van niet-agrarische herkomst, te weten minerale koolwaterstoffen. Het hoge koolstofgehalte en de hoge energetische waarde – waardoor juist de petrochemische industrie zich zo kon ontplooiën – lijken in het algemeen koolwaterstoffen tot een veelbelovend substraat te maken. Maar waartoe veelbelovend in het bijzonder? In de eerste plaats zou men verwachten voor celmateriaal, meer bepaaldelijk eiwitten, zonder meer. Voor dergelijk microbiëel eiwit is echter, zoals reeds eerder opgemerkt, tot nu toe weinig emplooi behalve als veevoeder. De hongerende mensheid kan men voorlopig niet hopen ermee te voeden; in de technisch hoog ontwikkelde landen kon er trouwens ook wel eens een sterke weerstand zijn om zelfs maar varkens te voeren met op petroleum gekweekte microben. De kans om ooit een goede kwaliteit bakkersgist te kweken op een niet-vergiftbaar substraat lijkt te verwaarlozen. Het ontparaffineren van aardolie met behulp van microorganismen is voorwerp van vrij intensief onderzoek, maar het zou mij verbazen als bij processen op een schaal zoals de olieraffinaderijen die bedrijven, microbiologische werkwijzen daarvoor aantrekkelijker zouden zijn dan fysisch-chemische. Blijft het bereiden van dure chemicaliën in kleinere hoeveelheden uit koolwaterstoffen. Dit zal technisch zeker mogelijk zijn, in vele gevallen ook economisch, maar men zal dan uit moeten gaan van zuivere koolwaterstoffen als grondstof en zo blijft van de principiële aantrekkelijkheid van de koolwaterstoffen als goedkope grondstof uiteindelijk, in mijn opinie, weinig over.

Voor hout, een andere overvloedig aanwezige bron van koolstof en energie gelden andere bezwaren dan voor petroleum. Het is de nog steeds onvermijdelijke chemische voorbehandeling die hout duur maak

\*Men bedenke echter dat althans voor één antibioticum de microbiologische bereidingswijze reeds is verdrongen door een zuiver chemische.

als grondstof voor microbiologische processen. Voor de vervanging van granen en melasse, in het algemeen van zetmeel of suiker bevattende gewassen als leveranciers van grondstoffen voor de microbiologische bereiding van goedkope producten in grote hoeveelheden, komen olie en hout blijkbaar althans voorlopig niet of nauwelijks in aanmerking; de technische mogelijkheid om olie of hout als grondstof daarvoor te gebruiken is slechts aanwezig in landen met een hoog ontwikkelde chemische industrie en juist in die landen kunnen de bedoelde fermentatieproducten toch niet meer concurreren met die van deze chemische industrie.

Tenslotte, welke microorganismen zijn er na *Saccharomyces cerevisiae* op het technische toneel verschenen? Samenhangend met de bereiding van de verschillende in het voorgaande genoemde producten deden na de gisten ook de mycelium-vormende schimmels, de bacteriën en de actinomyceten hun intrede in de technische microbiologie.

Een aparte plaats wordt ingenomen door de gekleurde algen, die met de hogere groene planten gemeen hebben dat zij slechts zonlicht als energiebron en atmosferisch koolzuur als koolstofbron nodig hebben. Met name de groene en de blauwgroene algen genieten daardoor belangstelling als potentiële voedselproducenten, vooral omdat de mogelijkheden in principe zo veelbelovend lijken; de opbrengsten per hectare zouden die van het suikerriet overtreffen, het eiwitgehalte is hoog en met de groei behoef, anders dan bij landplanten, geen verdamping van water gepaard te gaan. Ook wanneer wij afzien van de problemen met de onvermijdelijke consument, moeten wij niet vergeten dat voor de technicus het kweken van algen onaantrekkelijk zal zijn zolang hij moet aanvaarden dat de temperatuur in vrij beperkte mate en de energietoevoer ingeval het zonlicht daartoe dienen moet, maar in zeer beperkte mate door hem beheerst zullen kunnen worden. Het moeten produceren onder dergelijke omstandigheden, voor de agrariër voor de hand liggend, zou in de ontwikkeling van de technische microbiologie een stap terug zijn.

De grote verscheidenheid van microorganismen die in de technische microbiologie worden gebruikt is mede een oorzaak van specifieke problemen die zich voordoen wanneer, ter verkrijging van octrooi, van een microbiologische werkwijze in de octrooiaanvraag een duidelijke beschrijving moet worden gegeven. Deze moeilijkheden komen in vele gevallen hierop neer, dat het onmogelijk is het toegepaste microorganisme zodanig te beschrijven dat het enerzijds voldoende duidelijk wordt onderscheiden ook van vrij nauw verwante microorganismen, terwijl anderzijds een als identiek te beschouwen microorganisme op grond van die beschrijving ook als zodanig moet kunnen worden herkend. De enige duidelijke beschrijving van een microorganisme is in wezen vastgelegd in het erfelijk materiaal van het microorganisme zelf. De moleculaire bioloog is wel reeds in staat voor fragmenten van dit materiaal de „genetische code” met een grote mate van duidelijkheid

op papier weer te geven, maar voorlopig zijn deze fragmenten ten enenmale onvoldoende. De microbioloog is in staat zo nodig zeer subtiel verschillen in het erfelijk materiaal van twee gegeven microorganismen vast te stellen, doch op zeer indirecte wijze en alleen als hij beide levend in handen heeft. In de praktijk komt dit doorgaans hierop neer dat de enige adequate beschrijving van een microorganisme het levende, althans in levensvatbare staat verkerende microorganisme zelf is. Als essentieel onderdeel van de beschrijving van een microbiologische werkwijze zou volgens deze zienswijze het betrokken microorganisme voor het publiek evenzeer beschikbaar moeten zijn als de schriftelijke tekst van de beschrijving; opgevat als materieel middel tot het uitvoeren van die werkwijze zou het daarentegen door de uitvinder niet ter beschikking van het publiek behoeven te worden gesteld. De omstandigheid dat de hoeveelheid van het ter beschikking te stellen microorganisme onbelangrijk is, lijkt ervoor te pleiten dat het de functie van een beschrijving vervult: één cel is in principe voldoende om er een onbeperkt aantal copieën van te maken; en tegen de opvatting als zou het een materieel middel zijn, want de schaal waarop een werkwijze toegepast kan worden, wordt wel bepaald door veelvoud of afmeting van de ter beschikking staande middelen, maar niet door de hoeveelheid ter beschikking gesteld microorganisme. Het lijkt echter moeilijk als beschrijving te aanvaarden iets wat geen woord is, maar leven. In de gebruikelijke bibliotheken kan men het eventueel nog wel een beperkte tijd bewaren, in gelyophiliseerde, levensvatbaar gedroogde, toestand; voor het tijdig reproducereen en voor het lezen van dit materiaal is echter een microbiologisch laboratorium nodig. U ziet, een merkwaardig dilemma.

*Zeer gewaardeerde toehoorders,*

In het voorgaande heb ik getracht U te schetsen hoe de behoefte aan een wetenschappelijke beoefening van de microbiologie in belangrijke mate voortkwam vanuit de ontwikkeling van techniek en geneeskunde. Hoe vervolgens de inzichten verkregen uit de algemene microbiologie de mogelijkheid openden om uiteenlopende, vaak nog onbekende stoffen langs microbiologische weg te vervaardigen; en welke lijnen er in de ontplooiing van de technische microbiologie zijn aan te wijzen.

Ten aanzien van de mogelijkheid om problemen van voedselvoorziening op te lossen door technische productie van voor consumptie geschikt geachte microorganismen, heb ik mij tamelijk gereserveerd getoond, juist omdat dit de meest grootse taak lijkt die de technische microbiologie ooit ten deel zou kunnen vallen. De technische problemen zelf lijken wel oplosbaar, althans in de technisch meest ontwikkelde landen en ook zou daar een moderne advertentiecampaagne voor een nieuw voedsel wellicht het eerste aanslaan, maar het voedselprobleem is daar doorgaans juist het minst urgent. Het zou mij in dit licht

dan ook niet verwonderen wanneer een enigszins ruim gebruik van microorganismen als voedsel allereerst in Japan zou optreden. Dit land is enerzijds traditioneel reeds vertrouwd met een grote verscheidenheid van min of meer huishoudelijk met behulp van microben bereid voedsel en bezit anderzijds een hoog ontwikkelde microbiologische industrie. Daarnaast is de voedselproductie in dit land steeds een klemmend probleem dat men op allerlei wijzen voortvarend aanpakt. Indien ergens, dan lijken de psychologische en de materiële voorwaarden voor het gebruik van microbiëel voedsel bij uitstek in Japan aanwezig.

*Dames en Heren,*

Aan het einde gekomen van deze openbare les wil ik allereerst aan Hare Majesteit de Koningin mijn eerbiedige dank uitspreken voor mijn benoeming tot lector in de technische microbiologie aan de Landbouwhogeschool.

*Mijne Heren Leden van het Bestuur van de Landbouwhogeschool,*

Ten zeerste ben ik U er erkentelijk voor, dat U mij hebt willen voordragen voor de benoeming tot lector aan Uw Hogeschool.

*Dames en Heren Hoogleraren, Lectoren, Docenten en Wetenschappelijke Medewerkers,*

Verscheidenen Uwer heb ik sinds mijn in dienst treden reeds mogen ontmoeten. U kunt ervan verzekerd zijn dat ik iedere vorm van contact die ons gezamenlijk werk ten nutte komt, zeer op prijs stel.

*Hooggeleerde Mulder,*

De hartelijkheid waarmee U mij van het begin af tegemoet bent getreden heeft mij zeer getroffen. Voor het aanvangen van mijn taak als lector bent U mij daarmee tot grote steun geweest.

*Hooggeleerde Wikén,*

Toen U destijds mijn chef werd en ik een van Uw medewerkers, had geen van ons beiden de ander daartoe uitgezocht, het was voor beide partijen een aanvaarden van de situatie ontstaan na het plotseling overlijden van onze leermeester Kluyver. Een meer vrijwillige keuze had, wat mij betreft, moeilijk meer geslaagd kunnen zijn.

*Dames en Heren Personeelsleden van het Laboratorium voor Microbiologie der Technische Hogeschool te Delft,*

Ik kan niet nalaten U hier te verzekeren hoezeer ik het op prijs heb gesteld gedurende twaalf jaar een der Uwen te zijn geweest. Voor alle medewerking, hartelijkheid en collegialiteit die ik in deze tijd van U heb mogen ondervinden ben ik U werkelijk zeer erkentelijk.

*Dames en Heren Personeelsleden van het Laboratorium voor Microbiologie der Landbouwhogeschool,*

Voor het uitvoeren van mijn taak ben ik in hoge mate van Uw medewerking afhankelijk. Mijn ervaringen tot nu toe hebben mij de overtuiging gegeven dat onze samenwerking in goede harmonie zal geschieden.

*Dames en Heren Studenten,*

Wellicht verwacht U dat het mijn hoop is U, althans een aantal van U, op te leiden tot technische microbiologen. Ik zou mij liever iets anders uitdrukken. Naar mijn, mogelijk zeer persoonlijke, mening staan de begrippen „opleiding” en „student” noodzakelijkerwijs op gespannen voet met elkaar; naarmate een student meer bereid is zich op te laten leiden, is hij des te minder student. Het element opleiding wil ik daarom bij Uw contacten met de technische microbiologie tot een noodzakelijk minimum beperken. Ik mag nauwelijks méér hopen te bereiken dan dat velen van U een indruk zullen krijgen van wat technische microbiologie inhoudt, dat bij verscheidenen van U duidelijke belangstelling voor de technische microbiologie ontstaat, en dat enkelen van U met enthousiasme microbiologische problemen zullen gaan bestuderen. Zeer zal ik het op prijs stellen wanneer U daarbij ernaar streeft om Uw bevindingen en overwegingen zorgvuldig, nauwkeurig en helder te formuleren; het is wellicht veel gevraagd, maar juist voldoende.