



Prof. dr. ir. Henk Noorman

'Groots Avontuur van de Bioprocestechnologie'

Intreerede 27 november 2013

Faculteit Technische
Natuurwetenschappen

De omslag laat een industriële, grootschalige fermentor zien, waarin een micro-organisme, in dit geval de schimmel *Penicillium chrysogenum*, zigzaggend langs roerwerken, keerschotten en koelspiraal zijn weg gaat, zoals uitgerekend met een *computational fluid dynamics* stromingsmodel. Inzoomend op de cel zien we de opname van glucose en fenylazijnzuur, die binnen in de cel worden omgezet in penicilline, dat vervolgens de cel verlaat. De fermentor is 15 meter hoog, de cel een miljoen keer zo klein, en de moleculen nog 10.000 keer kleiner dan een cel.

Omslagontwerp: Cees Haringa

Groots Avontuur van de Bioprocestechnologie (Biochemical Engineering's Grand Adventure)

Intreerede

In verkorte vorm uitgesproken op 27 november 2013
bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar
Bioprocess Design and Integration for Sustainable Bioproducts
aan de Faculteit Technische Natuurwetenschappen
van de Technische Universiteit Delft

door

prof. dr. ir. Henk Noorman

Meneer de rector magnificus, hooggeleerde collega's, zeer gewaardeerde aanwezigen,

1. Inleiding

Ik wil u meenemen in een avontuur. Het is het avontuur van de bioprocestechnologie. Een rijk vakgebied, opgebouwd rondom het vermogen van ééncellige microorganismen, bijvoorbeeld schimmels, bacteriën, zoogdiercellen en gisten, om producten te maken die de mens wil hebben. Producten zoals penicilline, enzymen, vitamines, biobrandstoffen, bioplastics, en talloze andere. Producten die ons gezonder kunnen maken, ons leven aangenamer en helpen met het terugdringen van broeikasgassen. Dat gaat niet vanzelf. Bij de industriële productie komt heel wat kijken. Belangrijke vragen zijn welke grondstoffen microorganismen nodig hebben, hoe je daarmee zo zuinig mogelijk omgaat, hoe je met zo min mogelijk energie toe kan, hoe je het product met soms meer dan 99.9% zuiverheid in handen kunt krijgen, hoe je de vorming van bijproducten en afval kan beperken, hoe je dit allemaal kan beschrijven met gedetailleerde wiskundige modellen voor snellere ontwikkeling en grotere precisie, hoe je een simpel fabrieksontwerp moet bedenken, en hoe je het uiteindelijk het bioproces aan de praat krijgt in die fabriek, die ook nog eens een mooie geldstroom oplevert waarmee je de rekeningen, rente, salarissen en verder onderzoek kan betalen.

Het is geen miezerig avontuur. Integendeel. Een Groot Avontuur. Geïnspireerd door het verhaal dat de befaamde professor Octave Levenspiel 25 jaar geleden gepubliceerd heeft over de chemische procestechnologie, onder de titel: 'Chemical Engineering's Grand Adventure'.

Ik wil u vanmiddag meenemen in mijn versie van dat avontuur. Een spannende route langs de biogebaseerde economie, bioraffinaderijen en briljante procesontwerpen; een route die ook gaat langs fabriekschefs, uitvinders en groentekwekers.

We beginnen in het jaar 2035, en kijken rond in de wereld zoals die er op 27 november 2035 uit zou kunnen zien.

2. Een reis door de tijd

Er zijn op aarde dan bijna 9 miljard mensen, 2 miljard meer dan nu. Hun gemiddelde levensstandaard is een stuk hoger - er wordt veel meer geconsumeerd. Ze zijn ook gemiddeld ouder, met meer medicijnen en andere

productwensen. Er is 30% meer energieverbruik. Er wordt 50% meer voedsel geteeld - met betere gewassen en betere landbouw. Er wordt nog steeds 40% van het voedsel verspild. De ruwe olie is twee keer zo duur geworden. De automobilist tankt aan de pomp 50% biobrandstoffen uit landbouwfal, en biodiesel en biokerosine uit algen en zeewier zijn goed voor 30%. Bioplastics zijn opgekomen - honderden fabrieken in de wereld nemen 10% van de productie van groene nylon en polyesters voor hun rekening. We hebben geen PET-flessen meer, maar PEF-flessen, met het uit suiker gemaakte furandicarbonzuur in plaats van het uit ruwe olie gevormde tereftaalzuur. De CO₂-concentratie in de atmosfeer is gestegen tot 450 ppm, ruim 10% hoger dan nu, maar de stijging is duidelijk minder dan zonder deze bio-oplossingen.

Ondanks dat is er toch een klimaatverandering opgetreden. Het is 1,5 graad warmer, het klimaat vertoont meer uitersten. Er zijn elke zomer hittegolven, in de herfst heftige stormen en in de winter wekenlange regens. Er is geen Noordpoolijs meer in de zomer. De zeespiegel is 20 cm hoger, en *rising*. Door de klimaatschommelingen gaan regelmatig oogsten verloren, waardoor voedsel soms tijdelijk schaars is.

Een schets die maar zo zou kunnen, en ook beschreven is in verschillende scenariostudies (IPCC-rapport 2013, IEA 2013). Naast de klimaat- en voedselzorgen en nieuwe problemen over zekerheid van levering, zou het ook een sprong vooruit betekenen voor de bioprocestechnologie, waar talloze producten voor de mens in dit scenario uit voortkomen. De bioraffinage heeft dan een stevige positie naast de raffinage van ruwe olie en de chemische industrie, die er nog steeds is, hoewel op zijn retour.

Behalve dit scenario, zijn er nog andere in de kristallen bollen. Eén is dat door het massaal winnen van schaliegas en -olie er een tijdelijke extra overvloed is van goedkope fossiele grondstoffen. Daardoor zal de mens de inspanningen om de uitstoot van broeikasgassen te verminderen vrijwel zeker vaarwel zeggen. En dat kan voorlopig ook het eind betekenen van biobrandstoffen en bioplastics. Ik zeg voorlopig, want de klimaatveranderings-wal zal later toch het schalie-schip keren.

Er zijn ook andere twijfels: bijvoorbeeld of intensievere landbouw de biodiversiteit vermindert. En het zoete water uitput. En een bron is van schimmel- of insectenplagen. Ook dat is mogelijk.

Gaan we terug naar vandaag, 27 november 2013, dan herkennen we natuurlijk de trends. We zien ze nu ook, alleen op een bescheidener schaal. De volgende

tabel geeft weer hoeveel er de laatste jaren in de bioprociesindustrie wordt geproduceerd en hoe groot de markten zijn:

Product	Annual production Million tonnes	Annual market size Billion €
Bioethanol	80	>40
Amino acids	3.0	3.0 (glutamic acid, lysine, threonine, ...)
Citric acid	1.8	1.3
Lactic acid	0.25	0.4
Vitamin C	0.11	0.4
Enzymes	>0.1	2.0 (detergents, food/feed, textiles, ...)
Antibiotics	>0.1	45 (160 products: penicillins, macrolides, antivirals, ...)
Pharmacological agents	<0.01	>40 (statins, cyclosporines, ...)
Biopharmaceuticals	<0.001	55 (>200 products: EPO, antibodies, interferon, insulin, ...)

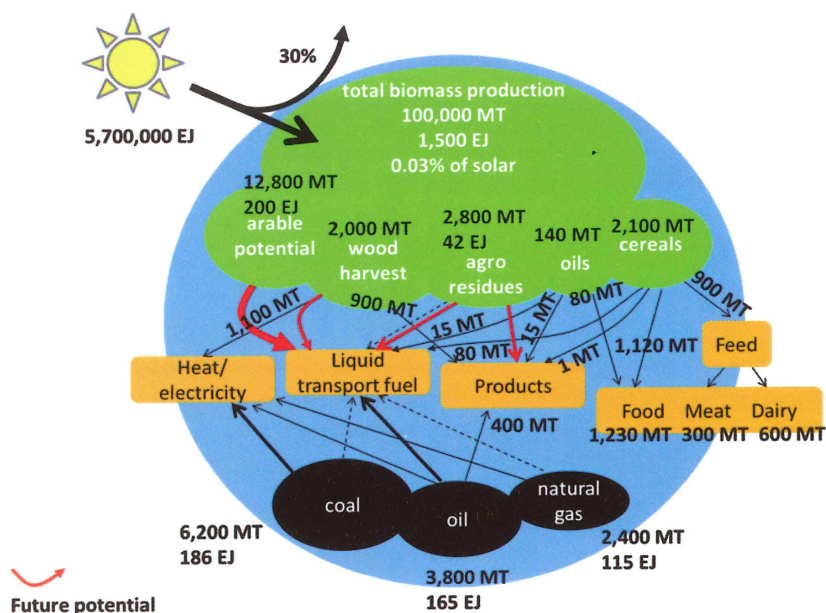
Tabel 1. Jaarlijkse productie en marktvolumes van de belangrijke biogebaseerde producten, 2005-2007 (uit: Jimenez-Gonzalez et al. 2011).

Op volumebasis doen alleen de biobrandstoffen er echt toe, met zo'n 80 miljoen ton (MT) productie per jaar. Bioplastics zijn eigenlijk alleen vertegenwoordigd via poly-melkzuur. Qua economische markt is farma verreweg de grootste, met zo'n 140 miljard €. Om een idee te krijgen hoe dit zich verhoudt tot de grote materiaalstromen van de wereld op dit moment schetsen we het volgende overzicht van de totale massa- en energiebalansen van onze planeet (figuur 1).

Wat valt op?

1. De natuur gebruikt maar een fractie van de energie die de zon ons geeft (0,03%), en daarvan wordt slechts een klein deel benut voor landbouw en bosbouw (3%).
2. Het nog niet gebruikte potentieel van de land- en bosbouw in massa is even groot als die van het huidige verbruik van fossiele grondstoffen (12.500 MT), en in energie-inhoud ongeveer de helft (200 EJ).
3. Een verschuiving van fossiel naar biomassa (zie rode pijlen) is in theorie goed mogelijk.

Een eerste conclusie is dat er nog veel ruimte is om hernieuwbare grondstoffen beter te benutten. En een tweede conclusie is dat de trends in de wereld in alle segmenten voor een stevige groei lijken te kunnen zorgen.



Figuur 1. Overzicht van de globale massa- en energiebalansen (uit: FAOSTAT 2011, IEA 2013). Elk jaar groeit er, door de zon, zo'n 100.000 miljoen ton (MT) biomassa, met energie-inhoud 1,500 exajoule (EJ). De georganiseerde land- en bosbouw leveren plantaardige olie en gewassen, die voornamelijk worden ingezet voor voedsel, vlees en zuivel, en hout voor constructieproducten. Fossiele brandstoffen en een ander deel van het hout zorgen voor warmte, elektriciteit, brandstoffen en chemische producten, zoals plastics. Er is veel potentieel voor extra biomassaproductie (rode pijlen).

Een derde conclusie gaat over de economie. Biobrandstoffenverbruik kan 3× zo groot worden als nu, oftewel 250 MT en een omzet van ruim 100 miljard €. Als we 20% van de huidige geproduceerde energie uit biomassa zouden kunnen halen, laten we zeggen 100 EJ, dan (aangenomen dat de prijs 3 € per GJ is) hebben we het over 300 miljard €. Als er daarnaast ook nog 10% bioplastics worden gemaakt, 40 MT, voor 2 €/kg, komt dat op 80 miljard extra omzet. Het totale economische potentieel van bioproducten kan daarmee meer dan 4× zo groot worden als die nu is! En dan nemen we de verwachte groei in farma nog niet eens mee.

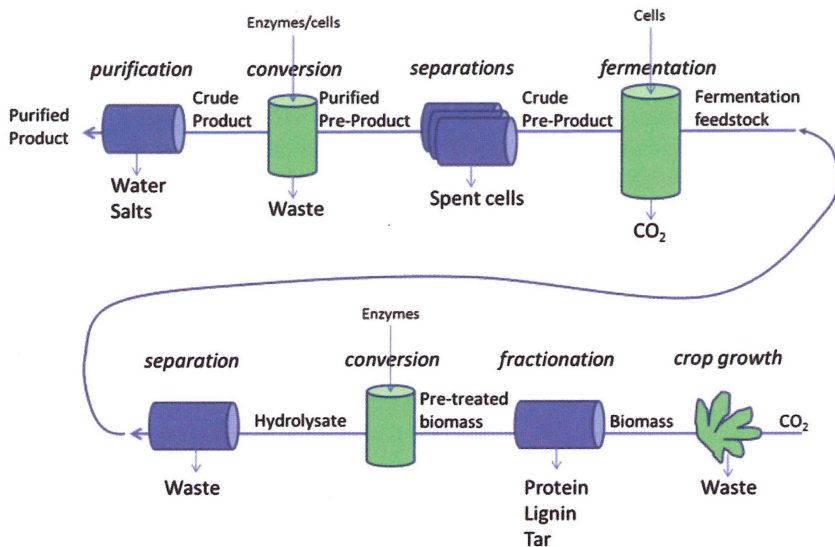
Dit formidabele groeiperspectief was niet zo lang geleden nog afwezig. Gaan we bijvoorbeeld terug naar het jaar 1991. Ik promoveerde toen, vandaag precies 22 jaar geleden, op 27 november, aan deze universiteit op een onderzoeksproject

met bacteriën. Ik probeerde met wiskundige modellen bij te dragen aan het openen van de zwarte doos die een microorganisme in die tijd nog voornamelijk was. Ikzelf, tijdens mijn studie in Groningen opgeleid als chemisch technoloog, vond het mooi dat alles best redelijk in wiskunde was te vangen. Dat laatste was tot in de jaren 80 nog geen vanzelfsprekendheid. Microben, die hielden zich niet aan regels en hun gedrag was onvoorspelbaar - dat was industrieel rampzalig, dit in tegenstelling tot chemische processen die heel precies waren te modelleren en stabiel te dirigeren, met optimale en betrouwbare verdiensten voor de producent. Er was in die tijd wel sprake van een zekere minachting vanuit de chemische technologie voor de bioprocetstechnologen, 'die softies'. Ruwe olie was er zat en goedkoop. En bioproducten, nou ja, die waren er voornamelijk in de vorm van ingewikkelde moleculen zoals antibiotica, niet voor brandstoffen en plastics. Maar ik dacht, samen met veel anderen, anders: Aan het eind van mijn loopbaan zouden bioprocessen een belangrijke rol gaan spelen in de industrie! En nu, beste dames en heren, voel ik mij gezegend dat het al gebeurt halverwege mijn loopbaan.

22 Jaar geleden. Ik werkte inmiddels in Stockholm (er ging toch iets boven Groningen), aan het Koninklijk Instituut van de Technologie in een project over opschaling van het hart van bioprocessen, fermentaties. Samen met onderzoekers uit Zweden, Denemarken en Noorwegen deden we proeven in een fabriek. De inhoud van de fermentoren was 'maar liefst' 30 m^3 - een grijze, roestvrijstalen cilinder van 8 meter hoog en 2 meter breed. Hierin lieten we gisten groeien en we onderzochten de invloed van de omgeving van de cellen, die steeds verandert bij hun zwemtocht door de tank. Vlakbij het inlaatpunt van suiker en lucht hebben ze het goed, of soms te goed, en ver weg hebben ze het moeilijk. Dit onderzoek gaf veel inzicht wat er gebeurt binnenin de grijze cilinder ('grey box') die de fermentor vaak is in de industrie. Fabriekschefs zijn doorgaans huiverig voor sensors en meetinstrumenten omdat die een risico zijn voor infecties en andere storingen - gegevens nodig voor inzicht en verbeteringen zijn heel schaars. Met alle gegevens die wij wél konden verzamelen bleek dat we het fermentatieproces redelijk goed konden vangen in precisiewiskunde - via de eerste toepassingen van *computational fluid dynamics* in dit gebied. Het was pionieren, met langzame computers, veel vereenvoudigingen zoals beschrijving van stroming in slechts twee dimensies, en met de allersimpelste kinetiek. Maar ook het terrein waar ik verder wou - in de industrie - en *Gist-brocades* was een paar jaar later dan ook een logische werkgever.

Reizen we nog verder terug in de tijd. Nog weer 22 jaar daarvoor, in november 1969. Ik zat in de 3^e klas. En ik weet nog dat we een rondje deden over wat we later wilden gaan worden, als we groot waren. Misschien was het ook wel op

Laten we nu deze tijdlijn verlaten



Figuur 2. Schets van een bioproces, met afwisselend conversie- (groen) en scheidingsstappen (blauw).

In een compleet bioproces, waarin een product wordt gemaakt uit hernieuwbare grondstoffen, kunnen we meestal een opvallende schakeling van twee soorten handelingen herkennen: conversie (groen) en scheiding (blauw). Conversie is het omzetten van de ene stof in een andere, scheiding is het splitsen van een gevormd mengsel in een gewenst en ongewenst deel (figuur 2).

Opvallend is de regelmatige afwisseling van conversie en scheiding. In de praktijk is er vaak een eerste interesse in de conversiestappen - daar gebeurt het! Microorganismen en enzymen zijn daar in volle actie. Natuurlijk, dat is het meest sexy. Maar onderbelicht en even belangrijk zijn de scheidingsstappen, vooral *downstream*, waar mengsels op ingenieuze manier ontrafeld moeten worden. Het gebeurt regelmatig dat door grote voortgang in de conversiestappen (bijvoorbeeld ondersteund door revolutionaire ontwikkelingen in de moleculaire biologie, die nu razendsnel betere cellen en enzymen kan bouwen) de grootste kosten gemaakt worden in de opzuiveringen. Ik kom later met voorbeelden die dit duidelijk maken.

We herkennen in het processchema verder de sleutelstap 'fermentatie', waar de conversie plaatsvindt van grondstof - vaak zijn dat suikers - naar ruw product. Maar daaraan voorafgaand, *upstream*, is er nog een andere stap: van CO₂ via biomassa naar fermenteerbare suikers. Hier raken we een belangrijk dilemma: mag de biomassa die in bioprocessen (bijvoorbeeld voor biobrandstoffen en bioplastics) wordt gebruikt voedsel zijn, *food*, of moet de biomassa onbruikbaar zijn in de voedselketen, *non-food*. In de laatste jaren zijn de denkbeelden een paar keer stevig omgedraaid. Zo'n 5-6 jaar geleden waren bio-ethanol uit maïs en biodiesel uit raapzaad of zelfs palmolie een grote stap vooruit om fossiele brandstoffen te vervangen en de CO₂-voetafdruk te verkleinen. De regeringen dachten aan minimaal 10% biobrandstoffen in de tank. Daarna werd duidelijk dat de boer, de vervoerder en de fabriek veel energie nodig hebben om uiteindelijk de biobrandstoffen aan de pomp beschikbaar te krijgen: energie uit fossiele grondstoffen! En er waren nog andere minpunten. Een deel van het eco-voordeel ging zo verloren.

Daarna kwam het voedsel-argument: geen *food for fuel*. Er kwam recent een plafond aan de verplichte biobrandstofbijmenging vanuit voedselgewassen tot maximaal 6%. De industrie zag dat aankomen en is momenteel aan de slag om de eerste bio-ethanolfabrieken vanuit oneetbare landbouwresiduen te maken, uit tarwestro, suikerriet-bagasse of maïsstengels. De race is in volle gang (ook DSM en de TUD doen mee) en de opstart van de eerste grote fabrieken is in 2014. Pomphouders zullen worden dan verplicht om deze 2^e generatie biobrandstoffen bij te mengen. Nog een ander discussieonderwerp is verandering

van landgebruik, *land-use change*, dat kan zorgen dat het probleem van schaarse landbouwgrond steeds doorgeschoven wordt (bijvoorbeeld van maïs naar energiegroen naar soja), uiteindelijk ten koste van tropisch regenwoud en biodiversiteit. Ik verwacht dat deze discussie nog lang niet is uitgewoed, maar onze bijdrage moet zijn om de feiten helder en inzichtelijk te maken. Oplossingen zoals *food & fuel*, door gebruik van de oneetbare delen van de plant, of door drastische verbeteringen van bijvoorbeeld de maïsproductie per hectare waar de extra opbrengst verdeeld wordt over voedsel én brandstoffen, zijn al bewezen (Carus en Dammer, 2013).

Deze elementen zijn ook zichtbaar in de bioproces-waardeketen (figuur 2). Geschikte biomassa, in de vorm van gewassen, gevormd uit CO₂, wordt na transport naar de fabriek opengebroken bij hoge temperatuur en druk, met zuren of basen of oplosmiddelen verder voorbehandeld en zo toegankelijk gemaakt voor inwerking van enzymen, cellulases, die de suikers vrijmaken. Tegelijk zijn er restproducten uit de biomassa die afgescheiden moeten of kunnen worden vóór de fermentatie, zoals eiwitten en lignine. De biomassa kan overigens ook van algen en zeewier zijn; dat kan in de toekomst een interessant alternatief worden door de snelle biomassa-groei die zelfs in zout water kan, maar daar ga ik hier vandaag aan voorbij.

Belangrijk bij het bioproces is te weten dat we talloze vrijheidsgraden hebben, en afhankelijk van het product en de enorme mogelijkheden van de cellen en enzymen, het bioproces slim kunnen ontwerpen. Dit is een cruciale, *early-phase*, aanpak die enorm krachtig is en problemen al op de tekentafel kan voorkomen. Een inventief ontwerp, waarbij weinig bijproducten ontstaan met maximale selectiviteit voor het gewenste product, kan winnend zijn. Ook belangrijk is een zo simpel mogelijk proces-concept, bijvoorbeeld door stappen te combineren.

Ik wil ook nog benadrukken dat de reis door het bioproces niet per abuis bij het product is begonnen. Juist door vanaf het eind terug te denken zijn ongewenste afvalstromen beter te voorkomen - in plaats dat ze achteraf opgeruimd moeten worden.

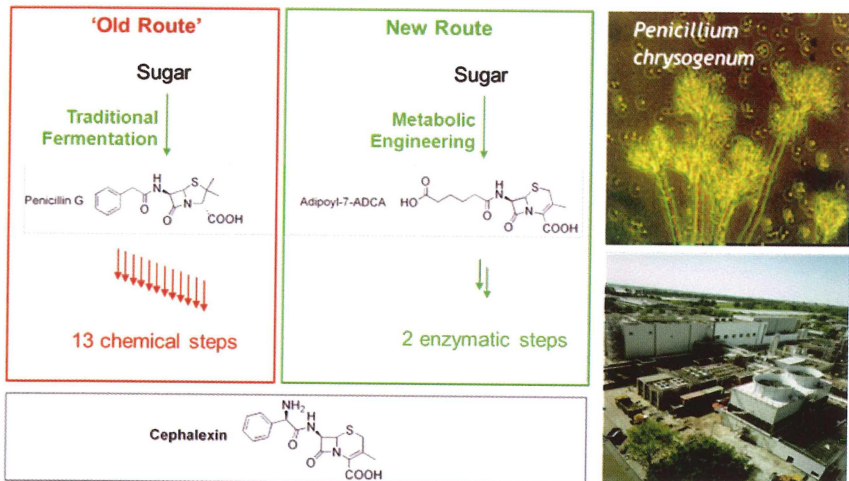
Ik zal nu drie voorbeelden geven om de impact van een innovatief, geïntegreerd bioprocesontwerp te laten zien. Deze zijn gerealiseerd door DSM in de laatste jaren, maar het mag duidelijk zijn dat ook andere bedrijven met dergelijke innovaties zijn gekomen (Straathof 2013).

a. Cefalexine

DSM maakt al lang het antibioticum cefalexine, volgens een penicilline-

fermentatie met de schimmel *Penicillium chrysogenum*, en een hele serie chemische stappen om de zijketen fenylazijnzuur te vervangen door fenyglycine, en de 5-ring met het zwavelatoom te expanderen naar een 6-ring (zie figuur 3). De chemische stappen waren behalve kostbaar ook nog eens een bron van onfrisse chemische bijproducten. In de jaren 90 werd een geheel nieuw concept voor de conversie bedacht, en een nieuw proces ontworpen. De nieuwe route was gebaseerd op drie veranderingen:

- een aanpassing van het celmetabolisme, zodat de expansie van de 5-ring al in de cel van de *Penicillium*-schimmel kon gebeuren;
- een andere zijketen (adipinezuur in plaats van fenylazijnzuur); en
- nieuwe enzymen om adipinezuur te vervangen door fenyglycine.



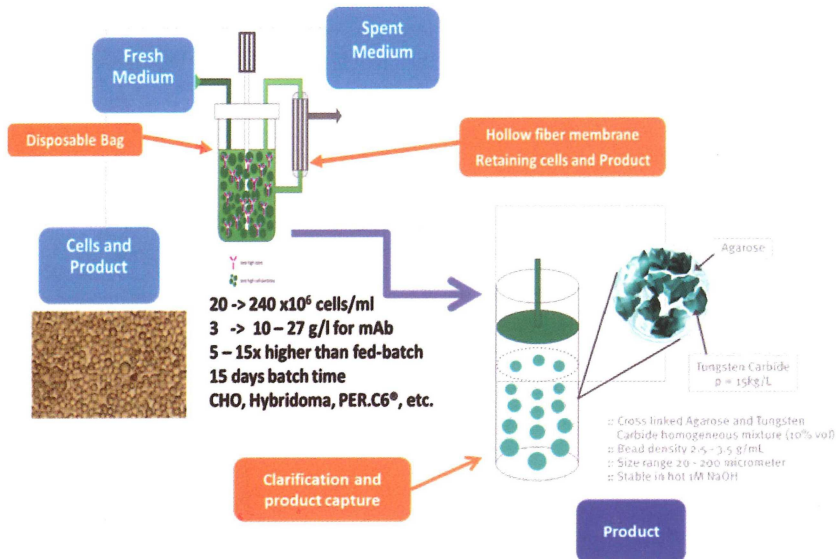
Figuur 3. Vergelijking van oude en nieuwe conversieroutes naar cefalexine, met de schimmel *Penicillium chrysogenum* (rechtsboven). De nieuwe route draait nu in de Delftse fabriek (rechtsonder). (Bron: DSM Sinochem Pharmaceuticals.)

Er staat nu een fabriek in Delft die een groot deel van dit bioproces uitvoert. Het product heeft nu een hogere zuiverheid dan voorheen, en behalve een flink kostenvoordeel, is ook de eco-voetafdruk een stuk kleiner: er wordt 65% minder energie en oplosmiddelen verbruikt.

b. Monoclonale antilichamen

In de biofarma zijn de monoclonale antilichamen belangrijke therapeutische eiwitten. De DSM-vestiging in Groningen heeft het bestaande conversieproces in de bioreactor, met verschillende dierlijke cellijnen, onlangs grondig aangepakt.

Er zijn drie veranderingen geïntroduceerd: 1. Cel- en product-retentie, via een membraan dat aan de reactor vastzit, 2. Reactormaterialen voor eenmalig gebruik, en 3. Eén-stapsscheiding van product, cellen en water (figuur 4).



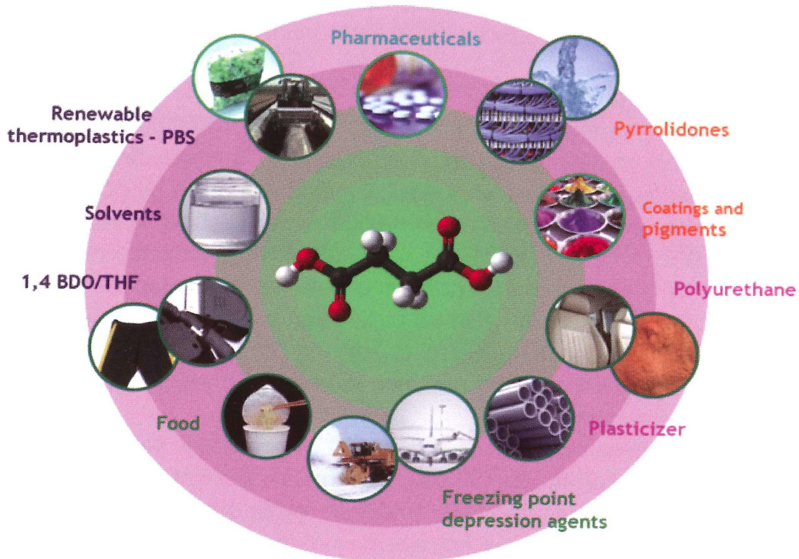
Figuur 4. Impressie van het nieuwe (XD *) conversieproces voor de vorming van monoclonale antilichamen, met vergelijking van de prestaties met een klassieke fed-batch, en de Rhobust * opzuiveringsstap. (Bron: DSM Biologics.)

Door dit nieuwe bioprocessontwerp kunnen verse voedingsstoffen snel worden aangevoerd, en afvalstoffen continue afgevoerd, waardoor de omstandigheden voor de cel steeds optimaal zijn. Verder is de tijd tussen opeenvolgende processen sterk verkort doordat kostbare en tijdrovende schoonmaakoperaties niet meer nodig zijn. Omdat er minder schoonmaakenergie (stoom) en schoonmaakchemicaliën nodig zijn, is de eco-voetafdruk kleiner geworden. Alles bij elkaar is er uit eenzelfde reactor nu 10× meer product te isoleren, oftewel de reactor kan 10× zo klein worden, wat de kosten van deze stap sterk heeft verlaagd. Zelfs zo sterk, dat verreweg de meeste kosten nu in het opzuiveringsdeel zitten.

c. Barnsteenzuur

Barnsteenzuur, ook bekend als succinic acid, werd tot voor kort gemaakt uit maleïnezuur, een grondstof uit de olie-industrie. De markt was relatief klein met zo'n 0,02-0,03 MT. De laatste jaren hebben diverse industrieën, alleen of met

partners, zich op een fermentatie-gebaseerde route gestort, met de belofte dat het dan veel goedkoper is. Er zijn nu 5-10 bedrijven die op het punt staan om zulke fabrieken op te starten, of ze hebben dat al gedaan zoals DSM samen met het Franse Roquette. De lagere prijs zal veel nieuwe markten kunnen aanboren en in de toekomst is er een flinke groei mogelijk (figuur 5). Ook de CO₂-voetafdruk is een stuk gunstiger dan bij het oude chemische proces. De totale toekomstige markt voor barnsteenzuur is onlangs ingeschat op 0,6 MT (Weastra 2013).



Figuur 5. Nieuwe markten voor bio-barnsteenzuur. (Bron: DSM-Roquette.)

Een voorwaarde is wel dat er een oplossing in het proces wordt gevonden voor het 'zoutprobleem'. Als het anion van barnsteenzuur, *succinate*, in de fermentatie wordt gevormd, dan zal dit bij de opzuivering in het zuur moeten worden omgezet, waarvoor zure titratie en neutralisatie nodig is: gevolg is dat voor elke kg barnsteenzuur er ook een kg zout wordt gevormd. En dat kan flink oplopen bij toekomstige productievolumes van MT's, zo erg, dat de economie finaal onderuit zal gaan.

Van de 5-10 concurrerende procesconcepten, heeft alleen het DSM-Roquetteproces een lage-pH fermentatie, die zoutvorming grotendeels voorkomt. Hiervoor moest wel een microorganisme gevonden en geoptimaliseerd worden die bij lage pH ook genoeg product kan maken. Weer een krachtig voorbeeld hoe

een biologische oplossing goed bij kan dragen aan een technologisch probleem. En de toekomst heeft veel meer van deze voorbeelden nodig.

4. Een reis door de fermentatieschalen

Voor industriële toepassingen moet de schaal groot zijn, zo groot mogelijk om een serieuze markt te bedienen, maar tegelijk zo klein mogelijk om de kosten te beperken. Het meest tot de verbeelding sprekende onderdeel van een bioproces, en ook vaak de belangrijkste, is de fermentatie. Mijn derde reis gaat hierover, en loopt van groot, megaschaal, naar klein, microschaal.

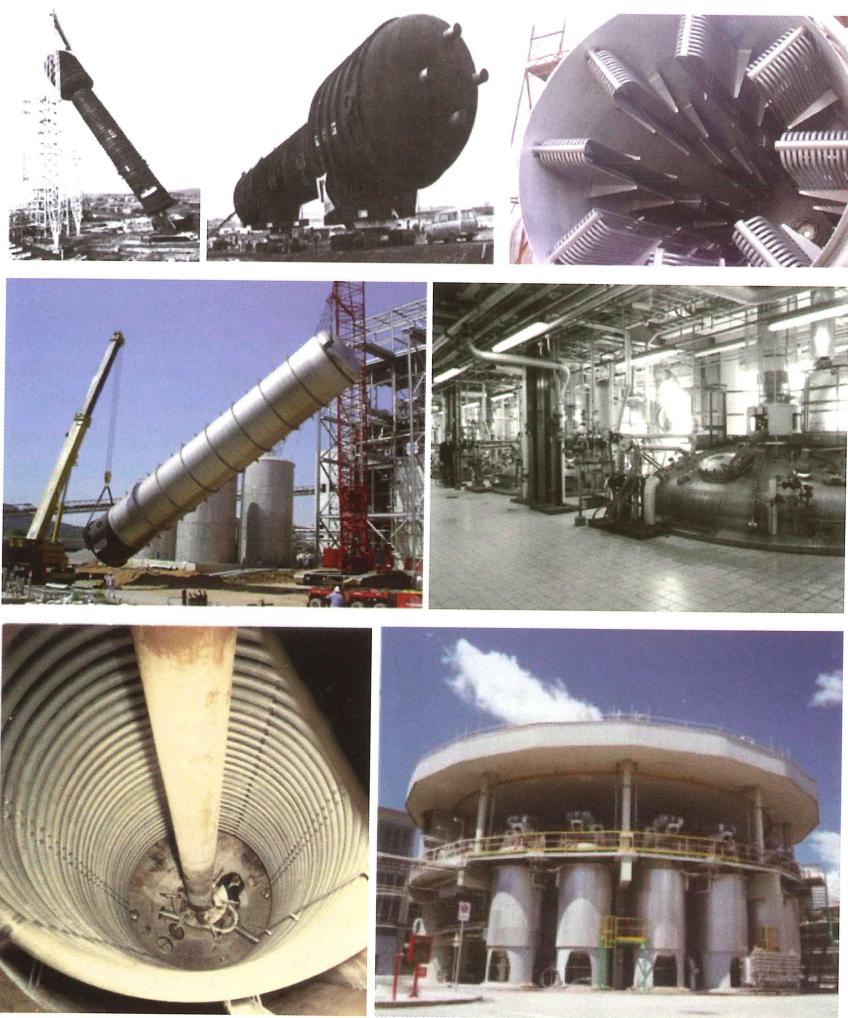
Hoe groot is megaschaal?

Er staan in de wereld nu zo'n 880 grote bioethanolfabrieken, ook wel bioraffinaderijen, en die produceren nu in totaal 80 MT per jaar. De grootste die nu worden neergezet produceren 0,4 MT. De productiviteit is bijvoorbeeld zo'n $5 \text{ kg/m}^3\cdot\text{h}$. Voor een productietijd van 8.000 h/y betekent dat er 400.000.000 $[\text{kg/y}] / (8.000 [\text{h/y}] \times 5 [\text{kg/m}^3\cdot\text{h}]) = 10.000 \text{ m}^3$ reactorvolume nodig is, of zelfs 12.000 m^3 om wat speling te houden. Dit is een simpele stap die geen lucht nodig heeft, en langzaam of helemaal niet roeren volstaat. In dat geval is het volume van zo'n tank geen probleem. Er staan in China inmiddels fermentoren van 3.500 m^3 per stuk - daarin past net zo veel water als in een Olympisch zwembad - dus dat werkt.

Voor een barnsteenzuurfabriek van 0,05 MT een soortgelijk verhaal: met een productiviteit van $1 \text{ kg/m}^3\cdot\text{h}$ is er $50.000 / (8.000 \times 1) = 7.000 \text{ m}^3$ fermentorvolume nodig. Maar hier moet wel lucht bij, omdat de reactie zuurstof nodig heeft, en ook moet de suikergrondstof gecontroleerd worden gedoseerd en opgemengd - met een roerwerk! Hoe ziet de huidige stand van de techniek er uit (figuur 6)?

Dit perspectief laat duidelijk een aantal uitdagingen zien: 1. Er is nog niet echt een technologie bewezen voor aerobe reactoren van 1.000 m^3 of groter, 2. De constructie- en transportbeperkingen (menging, zuurstofoverdracht, CO_2 -ventilatie, koeling) in zulke vaten zullen veel prominenter zijn dan nu bekend, 3. Een goede beschrijving van de veranderingen die de cel continue ondergaat op zijn reis door zo'n reactor, en neerschaling voor onderzoek naar verbeteringen in het lab wordt veel belangrijker.

Willen we al het potentieel verzilveren, dan moet deze stap naar de biogebaseerde economie wel gezet worden!



Figuur 6. Fermentoren van buiten en binnen. Zonder roerwerk, met beluchting zijn volumes tot 700 m³ bekend (bv. de DuPont fermentor in aanbouw; links-midden). Een eenmalige uitzondering was ICI's deep-shaft bioreactor (links-boven, midden-boven) die 1.500 m³ mat, maar niet goed functioneerde. Mét roerwerk stokt de ervaring bij ongeveer 500 m³. (Overige foto's DSM.)

Hoe klein is microschaal?

Dat hangt er van af. In het laboratorium wordt vaak gewerkt met fermentoren van een liter. Dat is 1 miljoen keer kleiner dan mega. En er is een nieuwe trend gaande in de labs naar nog kleiner, bijvoorbeeld naar milliliters, of zelfs microliters, in parallelle uitvoeringen met mega-aantallen tegelijk, helemaal gerobotiseerd. Op deze schaal werken heeft voordelen voor een eerste *screening*, of voorselectie, maar staat te ver af van de grote schaal. Dat wordt meteen al duidelijk aan de oppervlakte-volume verhoudingen van de reactorwand ten opzichte van het reactievolume. Dat schaalt met het omgekeerde van de diameter: hoe kleiner, hoe meer oppervlak per volume. Dit kan ongewenste artefacten opleveren, zoals wandgroei, laminaire stroming en diffusiemenging (in plaats van turbulente stroming en menging), en afbraak van enzymen. Mijn advies is: fermentatieonderzoek niet doen in fermentoren kleiner dan 1 liter.

Er wordt vaak gezegd dat opschaalproblemen de vooruitgang in de bioprocесfabrieken afremmen. Maar mijn stelling is hier dat er geen opschaalproblemen zijn, alleen neerschaalproblemen. Als er vanuit het perspectief van de grote schaal goed wordt neergeschaald, dan pakken de verbeteringen die in het laboratorium gevonden worden altijd goed uit na vertaling in de fabriek.

Betere methoden om goed neer te schalen zijn heel belangrijk, en hebben meer aandacht nodig. Ik kom daar zo op terug.

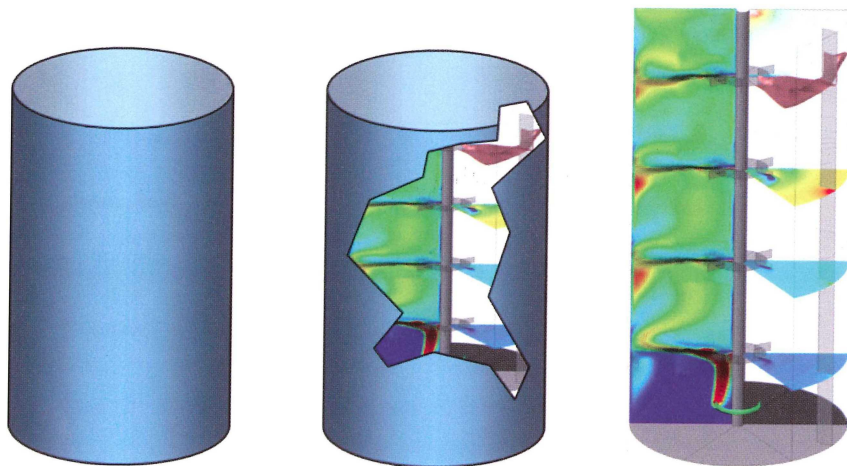
5. Mijn groots avontuur

Het mag duidelijk zijn dat de bioprocестechnologie is een ongekend spannende fase is beland. Ik hoop met mijn hoogleraarschap een bijdrage aan verdere ontwikkeling en toepassing van het gebied te leveren, en ik zal nu op een rij zetten hoe ik dat in de komende jaren ga invullen.

1. Penicilline-project

Na tientallen jaren onderzoek en productie zit er nog steeds muziek in de penicilline-fermentatie. We zijn dit jaar met een project gestart om beter te snappen wat cellen in de industriële reactor tegenkomen, en hoe ze daarop reageren. We gebruiken opnieuw *computational fluid dynamics*, maar nu in 3D, en met complexe kinetiek die ook de toestand binnen in de cel beschrijft. We proberen 100.000 individuele cellen tegelijk te volgen op hun reis door de fermentor. Deze kennis moet zorgen voor een betere, meer realistische neerschaling naar het lab, waar verbeteronderzoek met een hogere slaagkans uit moet rollen. Dit project is een interessante samenwerking tussen DSM, de TUD (profs. Heijnen en Mudde, dr. Van Gulik), de Universiteit van Stuttgart (prof.

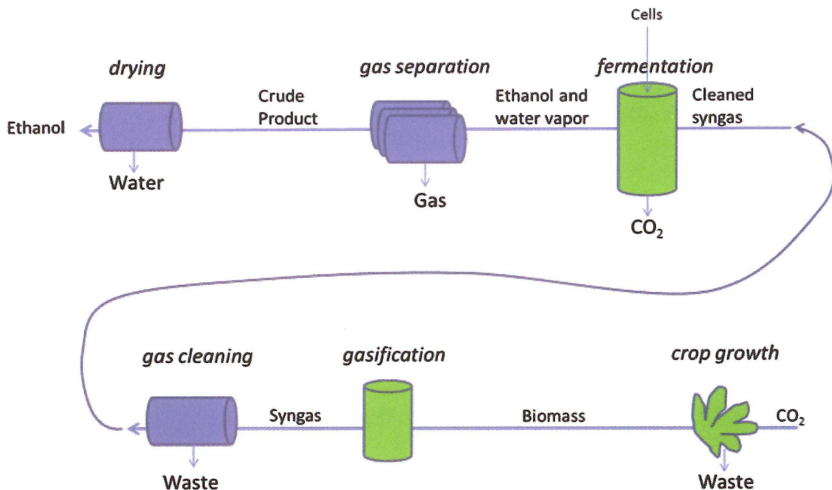
Reuss) en ook de East China University of Science en Technology in Shanghai, China (prof. Chu), en een start-up bedrijf in China, GuoJia company. Er worden veel nieuwe bruggen gebouwd in dit project, en *the music is in between*. De grijze cilinder zal zijn geheimen langzaam prijsgeven (figuur 7).



Figuur 7. Gedetailleerde berekeningen aan een industriële fermentor geven inzicht in de gas-vloeistofstroming en conversiekinetiek binnen in de grijze cilinder (simulaties door Özgür Gunyol).

2. Synthesegas naar bio-ethanol

Er zijn twee hoofd-procesroutes van biomassa naar bio-ethanol. Eén is de fermentatie van suikers, en de andere is via vergassing biomassa, via synthesegas (een mengsel van CO en H₂) en organisch-chemische katalyse tot ethanol. Maar, een paar jaar geleden is ook een hybride concept gepresenteerd: ethanol via synthesegas fermentatie (figuur 8). Heel interessant! Met dit alternatief zijn in theorie een paar verbeteringen mogelijk: 1. Naast cellulose wordt ook lignine omgezet in synthesegas en de opbrengst van ethanol wordt zo'n 20% hoger, 2. Microorganismen kunnen veel beter tegen verontreinigingen in het synthesegas dan chemische katalysatoren, 3. Fermentatie bij hogere temperatuur kan (een deel van) de energieverslindende destillatie-stap na de fermentatie overbodig maken, 4. Er zijn nieuwe reactorconcepten denkbaar, bijvoorbeeld met biofilms op drager, met een hogere productiviteit, en zo een kleiner reactorvolume. We zijn momenteel bezig om hier een gedetailleerd fabrieksontwerp van door te rekenen. Ook gebruiken we dit voorbeeld in een aantal cursussen, om de studenten meer creatief en minder vooringenomen aan het denken te zetten over bioproceninnovatie.

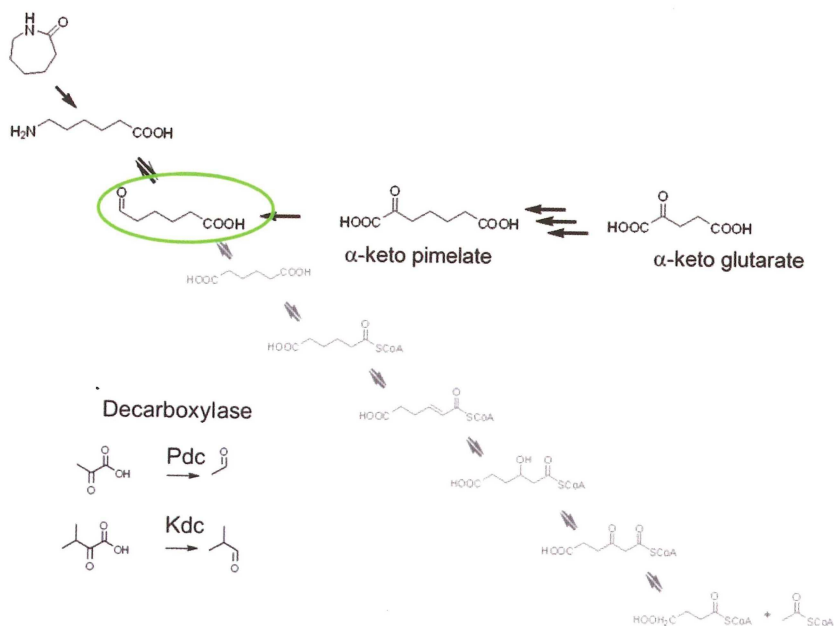


Figuur 8. Simpel stroomdiagram van een bioproces voor de vorming van ethanol uit synthegas.

3. Actieve rol in diverse projecten (in BE-Basic, maar ook in NWO-projecten) op zoek naar innovaties voor biogebaseerde producten, zoals itaconzuur, langere dicarbonzuren, caprolactam, etc.

Ik heb zelf een paar jaar gewerkt aan het uitvinden van een nieuw proces om caprolactam te maken uit suiker. Caprolactam is de grondstof voor nylon. Caprolactam wordt nu gemaakt uit benzeen, afkomstig uit kolen. Het proces is efficiënt, maar de CO₂-voetafdruk is ongunstig. Een microorganisme dat deze stof kan maken was nog nooit gemeld; caprolactam komt niet in de natuur voor en dus moeten we eerst het spreekwoordelijke metabole wiel uitvinden. We werden geïnspireerd door de fenomenale aanpassingsvermogens van de natuur: er zijn wél microorganismen geëvolueerd die caprolactam kunnen afbreken! Inzoomen op deze route maakte duidelijk dat veel stappen in deze route reversibel zijn. Cruciaal is de moeilijke omzetting bij het tussenproduct 5-formyl-valeriaanzuur, een eindstandig aldehyde. Na een zoektocht in de complete metabole atlas, met alle bekende conversienetwerken, vonden we dat er een aantal reacties zijn die een soortgelijke eindstandige aldehydegroep opleverden, als gevolg van een decarboxyleringsreactie. Dat principe is in de natuur op meerdere plaatsen bekend. De stof die 5-formyl-valeriaanzuur zou moeten opleveren na decarboxylering is α -ketopimelinezuur. Vervolgens was het dan nog de vraag hoe we daaraan konden komen, maar dat werd gevonden in een archae-bacterie, gemaakt vanuit het centrale metaboliet α -ketoglutaaraat.

Het gedroomde nieuwe netwerk in elkaar puzzelen was niet eenvoudig, maar we zijn er - als eerste in de wereld - in geslaagd om caprolactam te maken uit suiker met een levend microorganisme (figuur 9).



Figuur 9. Metabole afbraakroute van caprolactam naar primaire tussenproducten.

5-formyl-valeriaanzuur (in groene cirkel) is een cruciaal tussenproduct.

Het kan, naar analogie van andere decarboxyleringsreacties, gevormd worden uit α -ketopimelaat met als bron α -ketoglutaaraat (uit: onderzoek DSM).

De snelheid is nu nog laag, maar we werken in BE-Basic samen met de universiteiten van Groningen en Wageningen aan het flink verbeteren ervan. Tegelijk hebben we ook al berekend dat, als er een nieuw bioproces komt, dat dan de CO_2 -voetafdruk tot 8 keer zo laag zou kunnen zijn als van het huidige proces, afhankelijk van waar de fabriek komt te staan. En over 10 jaar zou het zo maar kunnen draaien. En een deel van de huidige 4,0 MT- en 8 miljard € - markt pakken met bio-nylon.

Naast onderzoek op deze en gerelateerde fronten is onderwijs belangrijk, en daar wil ik mij ook stevig voor inzetten, o.a. in Nederland via de colleges Fermentatietechnologie en *Scale-up/Scale-down* aan de TU Delft, in Europa in de roemruchte *Bioprocess Engineering* cursus in Kroatië, in een nieuwe Delft-

Wageningse *Advanced Course* bioprocessontwerpen en verder ook in China en Brazilië. En ik wil benadrukken dat ik door mijn industriële achtergrond een ander perspectief mee kan geven aan de studenten: op de universiteit ontwerp je voor als alles goed gaat; in de industrie ontwerp je voor als alles fout gaat.

Als we ons vak goed bekijken dan zien we twee aparte fasen: 1. Het ontwerp, 2. De implementatie in de praktijk. De huidige onderwijsprogramma's hebben een nadruk op de tweede stap. Er worden vaak theorieën geïllustreerd met goed gelukte dan wel mislukte praktijkvoorbeelden uit het verleden. Dat is logisch want bouwen op het verleden geeft een goed onderscheid wat wel en wat niet werkt. Dat ga ik ook verder vormgeven. Maar de eerste stap is ook heel belangrijk - de student moet getraind worden in onafhankelijk denken, en de geest rijp maken voor het verzinnen van nog onbedachte oplossingen. Een collega van mij zei: 'Waarom steeds maar weer vervallen in oude fouten als we ook talloze nieuwe fouten kunnen maken?' Daarom zal ik in de colleges en cursussen ook opdrachten geven die dwingen *out-of-the-box* te denken, buiten de comfort-zone. Een voorbeeld is de synthesesegas-fermentatie. En daarom, dames en heren, heb ik ook geprobeerd mijn drie reizen in een onconventionele, tegendraadse, omgekeerde volgorde aan u te presenteren. Misschien voelde het ongemakkelijk, maar daarmee heb ik dan mijn doel bereikt. Beginnen bij het eindproduct, bouwen op de toekomst, groot denken-klein handelen; dat vereist een mentale aanpassing die belangrijk is als voedingsbodem voor vernieuwingen.

6. Dank

Als laatste wil ik mijn dank uitspreken. Ik sta hier alleen maar dat is slechts mogelijk door de steun en inspiratie van veel mensen.

Allereerst wil ik het College van Bestuur van de TU Delft bedanken voor mijn benoeming en het uitgesproken vertrouwen.

Dan, grote dank voor mijn vroegere promotoren, de Hooggeleerden Sef Heijnen en Karel Luyben, die mij vast op het pad van de bioprocetechnologie hebben gezet. Het is eervol om in hun voetsporen te kunnen stappen.

De studenten en collega's van TU Delft en andere universiteiten en bedrijven wil ik ook bedanken voor het delen van alle bruisende ideeën, en open innovatie.

Dan mijn industriële leermeesters: Theo Geurts, Eric Roos, Gerhard Wagner en Marcel Wubbolts, bedankt voor de ondersteuning, wijze lessen en kameraadschap.

En ik ben ook veel dank verschuldigd aan DSM, voor de geboden vrijheid en het sponsoren van mijn werk bij de TU.

Ik dank verder alle collega's van DSM met wie het na bijna 20 jaar nog steeds elke dag heel goed samenwerken is.

En toch ook veel dank prof. Octave Levenspiel, die toen ik in Groningen Technische Scheikunde studeerde, in 1984, het college reactorkunde kwam verzorgen (figuur 10).



Figuur 10. (Bio)reactortechnologie (uit: Levenspiel's The Chemical Reactor Omnibook).

Het was voor mij een ongelooflijk rijke en inspirerende ervaring. Levenspiel toverde met de heksenketel. Het was ook het enige vak tijdens mijn hele studie waarvoor ik een 10 kreeg als eindcijfer. Dat deed mij besluiten dat ik mijn energie in een afstudeeravontuur met reactoren zou gaan stoppen - later werden dat de bioreactoren, oftewel fermentoren.

Dank aan iedereen, vooral Jaap de Jong, Jan van der Mast en Cees Haringa, voor bijdragen aan ontwerp en integratie van deze oratie.

Ik wil ten slotte mijn familie en schoonfamilie bedanken voor hun belangstelling, vooral mijn drie broers en mijn lieve, trotse moeder.

En Mirjam, ik prijs mij gelukkig met jou, vanaf de dag dat wij samen gingen, vandaag 22 jaar min één dag geleden.

Siem en Lans, onze twee zoons, allebei succesvol in de drieslag sport-muziek-vrienden, en ook nog eens goed bezig op school, zijn onze grote trots. En dan mag in deze opsomming ook Kabah niet ontbreken, onze derde goeie zoon en grote broer, afkomstig uit Sierra-Leone.

7. Nawoord

Meneer de rector magnificus, hooggeleerde collega's, dames en heren,

Dit was het verhaal van een vakgebied, de bioprocestechnologie, dat op de golven van grote veranderingen in de wereld in een groots avontuur is verzeild. Bio-nylon, mini-medicijnfabrieken, brandstoffen uit biomassa-afval - prachtige voorbeelden zijn er al volop. Waar het ons precies gaat brengen is onzeker; er zijn verschillende scenario's denkbaar en moeilijke dilemma's op de route. Maar ik verwacht dat meer bioprocessen en meer bioprocestechnologen een leidende rol gaan spelen om duurzame oplossingen voor ons en de aarde dichterbij te brengen.

En over 22 jaar, dan ben ik 74. Ik beloof u, dan sta ik hier weer. Om u te vertellen wat er uiteindelijk van mijn groenteboerambities is terechtgekomen. En dat is dan niet het einde van het Groots Avontuur van de Bioprocestechnologie. Nee. Dan begint het pas goed!

Ik heb gezegd.

8. Referenties

Carus and Dammer. Food or non-food: Which agricultural feedstocks are best for industrial uses? *Industrial Biotechnology* 9, 171-176 (2013)

FAOSTAT database (2011), faostat.fao.org

IEA database (2013), www.iea.org

IPCC report (2013), www.ipcc.ch

Jimenez-Gonzalez et al. Key green engineering research areas for sustainable manufacturing: A perspective from pharmaceutical and fine chemicals manufacturers, *Org. Process Res. Dev.* 15, 900-911 (2011)

Levenspiel. Chemical Engineering's Grand Adventure, *Chemical Engineering Science* 43, 1427-1435 (1988)

Levenspiel. The Chemical Reactor Omnibook (1979)

Noorman. An industrial perspective on bioreactor scale-down: What we can learn from combined large-scale bioprocess and model fluid studies, *Biotechnology Journal* 6, 934-943 (2011)

Straathof. Transformation of biomass into commodity chemicals using enzymes or cells, *Chem. Rev.* (2013), [dx.doi.org/10.1021/cr400309c](https://doi.org/10.1021/cr400309c)

Weastra report: Determination of market potential for selected platform chemicals; Itaconic acid, Succinic acid, 2,5-Furandicarboxylic acid (2013), www.bioconcept.com

