

Bernard Witholt

21 februari 1941 – 28 februari 2015



Bernard Witholt, emeritus professor biotechnologie aan de Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, in Zwitserland, is op 28 februari 2015 op 74-jarige leeftijd overleden. In 1997 werd hij benoemd tot correspondent van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW).

Bernard Witholt werd geboren in Den Haag. Na de oorlog, verhuisde hij met zijn ouders naar Brazilië, waar Bernard opgroeide als oudste van zes kinderen. Ze woonden in São Paulo en later in Rio de Janeiro. Vervolgens emigreerde het gezin Witholt naar de Verenigde Staten, om zich te vestigen in Pennsylvania. Dat was in 1959.

In april 1960 ging Bernard voor een toelatingsgesprek naar Amherst College, een universiteit die hij nauwelijks kende. Nog diezelfde dag werd hij toegelaten en kreeg hij een beurs. Hij studeerde af in de biologie en ging voor zijn PhD naar het Department of Biology en het McCollum-Pratt Institute van de Johns Hopkins University in Baltimore. Onder leiding van zijn promotor, dr. Ludwig 'Lenny' Brand, ontwikkelde en bouwde hij een fluorimeter om fluorescentiepolarisatie te meten en de conformatie van eiwitten te bepalen. Bernard testte zijn nieuwe instrument op eiwitten van diverse runderalbumines en een lever-alcoholdehydrogenase. In zijn proefschrift bewees hij de veelzijdigheid van zijn instrument en het nut van fluorescentie voor het onderzoek naar eiwitconformatie.

Bernard zag zijn wetenschappelijke toekomst zelf niet in het ontwikkelen van nieuwe instrumenten. De wetenschappelijke basis voor zijn verdere carrière legde hij tijdens zijn postdoc aan de University of California in San Diego van 1968 tot 1970. Zijn hart lag bij wat tegenwoordig 'witte biotechnologie' heet. Hij was geïnteresseerd in het gebruik van bacteriële cellen als fabriekjes van complexe moleculen. In zijn eerste biotechnologische publicatie beschreef hij een methode voor het genereren van mutanten van *Escherichia coli* die een overmaat aan nicotinamideadeninedinucleotide en de precursors daarvan aanmaken.

Toen hij in 1972 hoogleraar biochemie werd aan de Universiteit van Groningen, zette hij deze onderzoekslijn met verve voort. Er zaten in principe twee problemen aan het gebruik van microbiële cellen als chemische

fabriekjes. Het eerste was om het substraat, zelfs slecht in water oplosbare verbindingen, in de cel te krijgen, en het tweede was om de gevormde producten uit de cellen te krijgen. Hij ging beide problemen voortvarend te lijf. Het knelpunt was het celmembraan. Om gedetailleerd onderzoek te doen naar de samenstelling van het membraan en de oriëntatie van de eiwitten in het membraan, maakte Bernard gebruik van elektronenmicroscopie. Er werd gekozen voor vriesgebroken rasterelektronenmicroscopie om de membranen te onderzoeken. Om microben te voeden met moeilijk in water oplosbare substraten, werden nieuwe bioreactoren ontwikkeld voor tweefasenfermentaties met slecht in water oplosbare organische substraten.

De combinatie van slecht in water oplosbare substraten en de freeze-fracture-methode bleek een schot in de roos. Dit leidde tot de ontdekking van cellen die in de cel grote hoeveelheden biopolyesters konden produceren: polyhydroxyalkanoaten (PHA's) met een middellange keten. Deze PHA's kunnen als koolstofbron dienen. Toen de *Pseudomonas oleovorans*-stam werd gekweekt op n-octaan als een tweede vloeibare fase onder stikstoflimitatie, accumuleerde deze ronde inclusielichaampjes. Bij het vriesbreken van deze cellen gedroeg de inhoud van de lichaampjes zich als een draderig materiaal, een beetje als kauwgum die wordt uitgetrokken. Gebroken inclusielichaampjes verschilden dus duidelijk van de naaldachtige structuur die kenmerkend is voor korte-keten-PHA's zoals poly(3-hydroxyboterzuur) (PHB). Na grondige analyse bleek dat de nieuwe polymeer grotendeels uit 3-hydroxyoctanoaten bestond. De regulering van de synthese van deze specifieke PHA en de betrokken enzymen werd het centrale onderzoeksthema in de laboratoria van Bernard Witholt in Groningen.

In 1992 verhuisde Bernard met zijn vrouw Renske Heddema en een grote groep Nederlandse promovendi naar Zürich, waar hij samen met James 'Jay' Bailey de leiding van het Institut für Biotechnologie van de ETH Zürich overnam van Armin Fiechter. Daar vormde hij een zeer productieve onderzoeksgroep op het gebied van selectieve biokatalyse, gebruikmakend van oxidatieve enzymen en de biosynthese van middellange-keten-PHA's in combinatie met fermentatietechnologie en genetische modificatie. De rede-nering was dat een cel een productiefaciliteit met beperkte hulpbronnen was die voortdurend naar optimalisatie streefde. Door de juiste beperkingen te stellen, konden de celfabriekjes worden afgestemd op de gewenste producten. In Zürich kwam Bernard Witholt in aanraking met de nieuwe concepten

van *multiple-nutrient-limited growth* in continue teelt, geïntroduceerd door Thomas Egli van het Zwitserse instituut voor wateronderzoek, Eawag. Eenmaal overtuigd gebruikte hij dit concept om de cellen structureel aangepaste PHA's te laten produceren met behulp van specifieke monomere eenheden.

In totaal hebben 35 promovendi en een groot aantal postdocs op zijn lab gewerkt, aangestoken door zijn enthousiasme en optimisme. Tegelijkertijd streefde hij in zijn begeleiding naar excellentie en perfectie in het wetenschappelijk werk. Veel van zijn voormalige promovendi en postdocs zijn nu wetenschappers of leidinggevend in het bedrijfsleven; anderen hebben een eigen bedrijf opgericht of vervullen vooraanstaande functies buiten de wetenschap.

In 2006 ging Bernard Witholt met pensioen, maar hij behield een werkplek in het ETH-lab, waar hij graag met postdocs en promovendi nieuwe ideeën besprak. Een andere sterke kant van hem was om mensen te helpen zo goed mogelijk met budgets om te gaan. Intussen was hij toegetreden tot de Raad van Toezicht van het Universitair Medisch Centrum Groningen, waar hij tot aan zijn dood in februari 2015 toezicht hield op de besluiten van de Raad van Bestuur.

'De visie van Bernard ten aanzien van microbiële biotechnologie was met name dat disciplines moesten samenwerken in plaats van zich op te sluiten in hun ivoren torens', aldus Willem de Vos van Wageningen UR. Deze overtuiging van Bernard Witholt heeft een sterke impuls betekend voor de ontwikkeling van de biotechnologie in Nederland. Samen met enkele collega's is hij de drijvende kracht geweest achter de snelle opkomst van Nederland als een van de meest prominente en innovatieve centra in de internationale biotechnologie. Zijn samenwerkingsideaal stopte overigens niet bij de deur van de universiteit. Hij stimuleerde ook de samenwerking tussen het bedrijfsleven en universitaire laboratoria en schiep een open, constructieve overlegcultuur tussen de academische wereld en het bedrijfsleven, iets wat toen nog ongekend was in Nederland. Met zijn bevlogen lezingen haalde hij beleidsmakers en bedrijven over om te investeren. Hij was een fantastische adviseur voor en initiatiefnemer van tal van succesvolle *biotech-startups* en was ook de grondlegger van het Zernike Science Park in Groningen. In 2007 werd hij vanwege zijn uitzonderlijke verdiensten voor de ontwikkeling van de biotechnologie in Nederland benoemd tot Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw, de hoogste koninklijke onderscheiding.

Eind jaren zeventig en begin jaren tachtig kwam de vervuiling van het milieu met chemische stoffen steeds meer in de belangstelling te staan in Nederland en de rest van Europa. Het was de tijd van de Lekkerkerk-affaire, toen grondwater, bodem en grote rivieren erger vervuild waren dan ooit. Voor de bestrijding hiervan was technisch-wetenschappelijke kennis nodig. Bernard Witholt en zijn collega Dick B. Janssen leverden de nodige kennis voor de microbiële afbraak van olie en breidden deze kennis uit naar andere nauwelijks oplosbare chemische stoffen. Zo werd Groningen naast een centrum voor industriële biotechnologie ook een centrum voor milieubiotechnologie. Na de zogenaamde Sandoz-ramp, waarbij de Rijn werd vervuild met chemicaliën die tijdens een brand in Bazel waren vrijgekomen, richtte Bernard met een paar vrienden (onder wie de schrijver dezes) de European Environmental Research Organisation (EERO) op. Deze organisatie, die was bedoeld om Europees toponderzoek op milieugebied te bevorderen en was opgezet als evenknie van de European Molecular Biology Organisation, slaagde er uiteindelijk niet in om structurele subsidie los te krijgen van de Europese overheden. Wel wist zij het milieuonderzoek te bevorderen door postdoctorale beurzen te verstrekken aan getalenteerde jonge wetenschappers. Velen van hen hebben inmiddels een indrukwekkende carrière opgebouwd en spelen een vooraanstaande rol in de wetenschap of het bedrijfsleven.

Als persoon was Bernard Witholt een kosmopoliet, met wortels in Nederland, Brazilië, de Verenigde Staten en Zwitserland. Hij was een echte heer: welsprekend, cultureel onderlegd, elegant, en hij hield er van mensen bijeen te brengen die elkaar anders niet of zelden zouden ontmoeten. Samen met zijn vrouw Renske organiseerde hij in Zürich bijeenkomsten onder de naam 'van A tot Z', hiermee verwijzend naar 'van Amsterdam naar Zürich'. De bijeenkomsten reikten veel verder dan het bijeenbrengen van mensen met verschillende achtergronden, ze boden een plaats waar alle maatschappelijke actoren met elkaar in contact kwamen. Hier, ontmoetten politici, kunstenaars, journalisten, industriëlen, wetenschappers, ingenieurs, etc. elkaar en discussieerden over relevante en actuele maatschappelijke kwesties. Na een dergelijke bijeenkomst moest menigeen zijn mening of ideeën over een bepaald onderwerp bijstellen.

Reeds in zijn tijd aan Amherst College had Bernard zich ontpopt tot de drijvende kracht achter de roeivereniging, en in de acht, samen met andere

ETH-hoogleraren, versloeg hij de roeiploeg van de Universiteit van Zürich meerdere malen.

Met Bernard hebben we zowel een uitzonderlijke, visionaire microbiotechnoloog verloren, als een levenslustig mens, met een grenzeloze nieuwsgierigheid en een tomeloos optimisme. 'Bernard Witholt was one of the most foresighted, gifted and personable scientists I have ever known in a long academic career blessed by association with many exceptional scholars', schreef Kenneth N. Timmis van de Technische Universiteit Braunschweig, Duitsland, als afscheidswaarden. Daar is niets aan toe te voegen.