

WERKDOCUMENTEN

W 117

BIOTECHNOLOGIE IN MAATSCHAPPELIJK PERSPECTIEF

M.C.E. van Dam-Mieras

Den Haag, februari 2001

ISBN 90 346 3917 7

VOORWOORD

In de afgelopen decennia is de kennis over biologische systemen op moleculair niveau snel gegroeid. Met name de laatste jaren is er echter sprake van een stroomversnelling, doordat verschillende technieken samenkomen. De combinatie van biologische kennis, nieuwe analyse- en scheidingstechnieken en informatie-technologie lijkt te zorgen voor een doorbraak van nieuwe mogelijkheden. Deels gaat het hier om efficiëntere methoden om met nieuwe middelen productverbeteringen te realiseren, zoals soortveredeling. Voor een ander deel echter ontstaan ook geheel nieuwe mogelijkheden, bijvoorbeeld doordat door middel van genetische modificatie soortgrenzen kunnen worden overschreden. Zowel de stroomversnelling als de nieuwe mogelijkheden roepen maatschappelijke vragen op over hoe met biotechnologie moet worden omgegaan.

Juist doordat de ontwikkelingen zo snel gaan, is het moeilijk het veld te blijven overzien. Het gebrek aan informatie blijkt bijvoorbeeld uit het feit dat in de publieke discussie telkens specifieke, tot de verbeelding sprekende voorbeelden een onevenredige belangstelling krijgen. In de voorliggende studie is een overzicht bijeengebracht van de nieuwe ontwikkelingen op een aantal deelterreinen van de biotechnologie. Uit dit overzicht blijkt dat de kennistoename op het gebied van biotechnologie niet alleen relevant is voor de farmaceutische sector en de landbouw, maar dat er ook toepassingen zijn in de industriële productie in de energievoorziening uit biomassa. Een ander nieuw facet in deze studie is de mogelijke bijdrage van biotechnologie aan een duurzamere productie.

3

Dit overzicht, samengesteld door prof.dr. M.C.E. van Dam-Mieras, lid van de WRR, bevat veel materiaal dat bij het beantwoorden van de bovengenoemde maatschappelijke vragen een rol kan spelen, doordat het kennis op een breed terrein bijeen brengt. Om die reden is het gepubliceerd in de reeks werkdocumenten van de WRR.

prof.mr. M. Scheltema
voorzitter WRR

INHOUDSOPGAVE

1	Inleiding	7
2	De aarde: het belang van de biosfeer	13
2.1	Inleiding	13
2.2	Levende natuur: energie, universele biomoleculen en uitwisseling van informatie	16
3	Moderne biotechnologie	21
3.1	Natuurlijke DNA-recombinatie	21
3.2	Recombinant-DNA-technologie	23
4	Biotechnologie in de praktijk	25
4.1	Biotechnologie en ethiek	25
4.2	Biotechnologie en veiligheid: onderzoek en gebruik op grote schaal	30
4.3	Biotechnologie en veiligheid: milieu	31
4.3.1	Planten in het milieu	31
4.3.2	Micro-organismen in het milieu	33
4.4	Biotechnologie en veiligheid: voedsel	35
5	Biotechnologie en het gebruik van planten en dieren	39
5.1	Voedselproductie	39
5.2	Biotechnologie en plantaardige productie	40
5.3	Biotechnologie en dierlijke productie	42
5.4	Kloneren en transgene dieren	44
6	Biotechnologie en geneeskunde	47
6.1	Screening	47
6.2	Gentherapie	48
6.3	Geneesmiddelen op maat	48
6.4	Het gebruik van stamcellen	49
7	Biotechnologie en industriële productie	51
7.1	Industriële ecologie	51
7.2	Chemische industrie	54
7.3	Schoner produceren en opruimen van oude milieulasten	59
8	Energie	63
9	Analyse- en scheidingstechnieken	67

10	Bio-informatica: management en analyse van biologische informatie	71
11	Genomics	73
12	Nano(bio)technologie	75
12.1	Selectieve oppervlakken voor microanalyse van biomoleculen en cellen	76
12.2	Moleculaire 'templates'	77
12.3	Bio-selectieve oppervlakken	77
12.4	Selectieve moleculaire filtratie	78
12.5	Celisolatie	79
12.6	Nanomachines met nanomotoren	80
13	De maatschappelijke context	81
14	Conclusie	83
	Literatuur	85
	Bijlage	87

1 INLEIDING¹

Klassieke biotechnologie

Biotechnologie kan worden omschreven als het gebruik van biologische systemen voor het maken van producten of het verrichten van diensten op een economisch relevante schaal. Het woord biotechnologie is vrij nieuw. Toch maakt de mens al eeuwen lang gebruik van biologische systemen om in zijn levensbehoeften te voorzien. Bij het maken van producten moet worden gedacht aan het bereiden en conserveren van voedsel, zoals het bakken van brood, het maken van kaas, wijn en bier en het conserveren van groenten. Later kwamen daar toepassingen binnen de farmaceutische industrie bij. Als het gaat om het verrichten van diensten is waterzuivering een bekend voorbeeld. In al deze voorbeelden zijn de gebruikte biologische systemen micro-organismen, zoals gisten, schimmels en bacteriën. Het productieproces is gebaseerd op de stofwisselingsprocessen die in die micro-organismen verlopen. Eeuwen lang beruiste het gebruik van zulke biologische systemen louter op ervaringskennis; men wist uit ervaring dat het werkte maar men wist niet precies hoe en waarom. Het proces was dan ook niet altijd goed te sturen, waardoor er vaak grote variatie in de kwaliteit van het eindproduct ontstond. In de afgelopen eeuw is de kennis over de processen die in levende cellen verlopen zeer sterk toegenomen en daardoor groeide een beter begrip van de in de klassieke biotechnologie gebruikte processen. Beter inzicht op moleculair niveau leidde tot procesoptimalisatie en een constantere kwaliteit van het eindproduct. Dergelijke vormen van procesoptimalisatie zijn met name van belang in de levensmiddelenindustrie en de farmaceutische industrie.

7

Moderne biotechnologie

De toegenomen biomoleculaire kennis leidde niet alleen tot procesoptimalisatie in de klassieke biotechnologie, maar ook werd het mogelijk de erfelijke informatie in cellen van micro-organismen planten, dieren en mensen gericht te beïnvloeden. Dit onderdeel van de biotechnologie wordt ook wel aangeduid met *moderne biotechnologie*. Hierdoor komen veel nieuwe toepassingen op het gebied van landbouw, veeteelt en geneeskunde binnen bereik. Verder biedt biotechnologie ook mogelijkheden voor het voorkomen of opruimen van milieuvervuiling, voor een bijdrage aan het leveren van duurzamer energie, voor het synthetiseren van organische verbindingen en voor procesinnovatie in de (chemische) industrie.

Zoals iedere nieuwe technologie opent de moderne biotechnologie een breed scala aan nieuwe mogelijkheden, maar zij roept ook vragen op. Die vragen gaan onder andere over ethiek, over de veiligheid voor mens en milieu en over economische ontwikkelingskansen. In het geval van de moderne biotechnologie speelt verder het emotionele aspect wellicht een grotere rol dan bij andere technologieën. Immers, de erfelijke informatie van organismen is gevoelsmatig heel nauw verbonden met het leven zelf en het is voor velen de vraag of dat gericht mag worden beïnvloed. Het is daarbij overigens opvallend dat de discussie zich in het geval van genetische verandering van planten en micro-organismen veelal toespit op

risico's op het gebied van voedselveiligheid en milieu, terwijl in relatie tot mensen en dieren eerder ethische vragen op de voorgrond treden.

Discussie over risico's van de moderne biotechnologie

Zorgen over mogelijke risico's van het in het laboratorium veranderen van erfelijke informatie van cellen hebben ook vanaf het begin van de ontwikkeling van de moderne biotechnologie de wetenschappers zelf beziggehouden. Vrij snel nadat in 1973 werd gepubliceerd dat het mogelijk was in het laboratorium erfelijke informatie in een bacterie te introduceren, laaide een discussie tussen wetenschappers op over de mogelijke gevaren van de nieuwe technologie (Berg 1974). Daarbij kwamen fundamentele vragen aan de orde. Is het ethisch toegestaan om in het laboratorium nieuwe DNA-combinaties te maken die niet in de natuur voorkomen? Zou het mogelijk zijn dat de nieuw gecreëerde bacteriën ziekten zouden verwekken in planten, dieren of mensen? Zou de introductie van nieuw DNA kunnen leiden tot de verstoring van ecologische evenwichten? Zou het nieuw geïntroduceerde DNA kunnen worden overgebracht naar menselijke en dierlijke cellen en bijvoorbeeld kanker veroorzaken? Een door de Amerikaanse Academie van Wetenschappen ingestelde commissie onder leiding van de moleculair bioloog Berg herdefinieerde dergelijke vragen als een praktische en technische vraagstelling: Hoe kunnen de risico's van DNA-experimenten worden geminimaliseerd? Om ruimte te maken voor het vinden van een oplossing kondigde de commissie tijdelijk een moratorium af op die experimenten die als de gevaarlijkste werden gezien. Vervolgens werd een internationale conferentie van vakgenoten bijeengeroepen (in Asilomar, Californië). Gespreksonderwerpen waren vrijheid van onderzoek, gevaren voor volksgezondheid en milieu (*biohazards*) en maatschappelijke gevolgen (*social hazards*). Al snel won de overtuiging dat DNA-experimenten onder goede richtlijnen veilig konden worden uitgevoerd en de richtlijnen werden al snel versoepeld.

8

In het voorgaande ging het om een discussie tussen wetenschappers over de potentiële gevaren van onderzoek op het gebied van de recombinant-DNA-technologie. Een bredere discussie over industrieel gebruik van recombinant-DNA-technologie startte kort daarna, in maart 1976, toen Eli Lilly & Co. aankondigde deze technologie te willen gebruiken bij de vervaardiging van menselijk insuline. Onderstaand intermezzo illustreert het verloop van de interactie tussen wetenschap, wet- en regelgevende instanties en publiek in deze discussie.

Intermezzo

Bij het project van Eli Lilly & Co. waren onderzoeksgroepen in Harvard en aan de universiteit van Californië betrokken. Voor het uitvoeren van het onderzoek waren laboratoria nodig die aan specifieke, met het type werk samenhangende, veiligheidseisen voldeden. De aanvraag van zo'n faciliteit door Harvard leidde tot publicaties in de pers, ongerustheid onder het publiek en tot een *hearing* van het Cambridge City Council in juni 1976. Naar aanleiding hiervan werd in Cambridge een moratorium op recombinant-DNA-experimenten ingesteld en werd een publieksdiscussie gevoerd. Een 'special citizen's panel' concludeerde na zeven maanden dat de recombinant-DNA-experimenten in Cambridge doorgang konden vinden.

Inmiddels was aan de universiteit van Californië een plasmide ontwikkeld (pBR322) dat als vector (zie par. 3.2) kon dienen voor het introduceren van het insulinegen uit zoogdieren in bacteriën. In februari 1977 werd voor het eerst een zoogdiergen (van de rat) in een bacterieel genoom geïntroduceerd. Het gebruik van het plasmide pBR322 was echter nog niet officieel door de *National Institute of Health* (NIH) goedgekeurd. Daarom moest in maart 1977 het pBR322-plasmide met daarin het insulinegen van de rat worden vernietigd. In november 1977 verschenen de Californische onderzoekers voor een *hearing* van de *Congress Science, Technology and Space Subcommittee*; de nieuwe ontwikkelingen in de biologie waren onderwerp van een politiek debat.

Begin 1978 begon de groep in Harvard met het binnenbrengen van een menselijk insulinegen in het inmiddels toegelaten plasmide pBR322. Omdat het nu om een menselijk gen ging, was hiervoor een laboratorium met nog striktere veiligheidseisen nodig. Zulke laboratoria waren alleen beschikbaar binnen militaire laboratoria waar biologische wapens werden ontwikkeld. Het Amerikaanse leger gaf echter geen toestemming voor het uitvoeren van de experimenten. De groep kreeg deze toestemming wel van het *British Army's Microbial Research Establishment* in Porton. Het experiment werd in september 1978 uitgevoerd. Helaas bleek er, waarschijnlijk als gevolg van verontreinigde apparatuur, geen menselijk insulinegen te zijn ingevoerd, maar een insulinegen uit de rat, het proefdier waarmee de eerdere experimenten in Harvard waren uitgevoerd.

Intussen volgde de Californische groep een andere strategie. Zij isoleerden niet het menselijke insulinegen maar maakten het synthetisch. De structuur van het gen was gelijk aan die verkregen uitgaande van menselijk materiaal. Volgens wettelijke normen ging het hier echter om een 'chemische stof' en was er dus geen sprake van strikte regulatie. De experimenten werden niet in speciaal beveiligde laboratoria uitgevoerd. Eind augustus 1978 slaagden deze onderzoekers er in 20 ng menselijk insuline te maken.

Inmiddels is het langs biotechnologische weg gemaakte menselijk insuline al jaren op de markt.

Sinds die tijd wordt het debat over biotechnologie in veel landen gevoerd. Er wordt gewerkt aan wet- en regelgeving, er worden richtlijnen voor *Good Laboratory Practice* (GLP), *Good Manufacturing Practice* (GMP), *Good Industrial Large Scale Practise* (GILSP), en het in het milieu brengen van genetisch gemodificeerde organismen (GMO's) ontwikkeld. Tot op heden is biotechnologie een veilige technologie gebleken, al dient iedere nieuwe toepassing natuurlijk vergezeld te gaan van een zorgvuldige risicoanalyse.

Biotechnologie brengt, zoals iedere nieuwe technologie, ontwikkelingskansen met zich mee maar ook nieuwe risico's. Kritiekloos omarmen van een nieuwe technologie is net zo onvoorzichtig als een categorisch 'nee' tegen nieuwe mogelijkheden. De implementatie van nieuwe technologische mogelijkheden zal derhalve gepaard moeten gaan met maatschappelijke en politieke discussie. Ethiek, veiligheid voor consument en milieu, economische ontwikkelingsmogelijkheden, duurzaamheid en sociale rechtvaardigheid spelen daarbij allemaal een rol. Verder spelen bij een discussie over biotechnologie ook vragen van levensethische aard, soms vermomd als emotionele argumenten, een rol.

Ten slotte kan nog worden opgemerkt dat in Nederland, net zoals in de meeste geïndustrialiseerde landen, de discussie veelal gaat over potentiële kansen en bedreigingen voor de geïndustrialiseerde wereld. Kansen en bedreigingen voor ontwikkelingslanden krijgen vaak veel minder of geen aandacht. De vraag kan worden gesteld of dit in het kader van de mondiale ontwikkelingen wel gewenst is. Een dergelijke overweging leidt ertoe dat biotechnologie wordt benaderd vanuit het perspectief van een duurzamer ontwikkeling. Biotechnologische ontwikkelingen dienen daartoe te worden geplaatst tegen de achtergrond van de menselijke productiesystemen landbouw en industrie.

Biotechnologie en productiesystemen

Om in zijn levensbehoeften te voorzien gebruikt de mens op aarde aanwezige anorganische, organische en biologische grondstoffen en energie. De gebruikte energie wordt meestal ontleend aan fossiele brandstoffen. De omzetting van grondstof tot eindproduct verloopt meestal via meerdere processtappen. Bij het merendeel van die processtappen is energie nodig en bij veel stappen komen afvalproducten vrij, waarvan sommige nadelige milieueffecten kunnen hebben. Ook de eindproducten komen vroeger of later weer in de omgeving terecht. Vroeger was de schaal van deze menselijke productieprocessen met veel minder mensen en veel minder welvaart zodanig beperkt dat, afgezien van lokale excessen, biologische en geochemische processen daardoor niet werden verstoord. In de huidige situatie zijn de effecten van menselijke producties zelfs op wereldschaal van dezelfde orde van grootte als die van 'natuurlijke' processen. Deze verstoringen bedreigen de houdbaarheid van het menselijk productiesysteem. Biotechnologie biedt veel innovatiemogelijkheden om met behoud van (economische) functievervulling de effecten en daarmee de verstoringen aanzienlijk te verminderen: een bijdrage dus aan duurzame ontwikkeling.

Opbouw van de notitie

Deze notitie wil een overzicht geven van biotechnologische ontwikkelingsmogelijkheden in verschillende sectoren. Daarbij wordt uitgegaan van enerzijds natuurlijke cycli en menselijke productiesystemen en anderzijds de karakteristieken van de moderne biotechnologie.

De opbouw van de notitie is als volgt. Na deze inleiding komen in hoofdstuk 2 de principes van kringlopen in de biosfeer aan de orde, het gedeelte van de aarde waarin zich interacties tussen levende organismen afspelen. Een dergelijke benadering wordt van belang geacht om mogelijke toepassingen van moderne biotechnologie in verschillende sectoren duidelijk te maken. Dan volgen een beschrijving van de essentie van de moderne biotechnologie (hfdst.3) en een reflectie op ethische aspecten en mogelijke of vermeende risico's voor mens en milieu (hfdst.4). Vervolgens komt biotechnologie aan de orde in relatie tot voedselproductie (hfdst.5) en geneeskunde (hfdst.6). Tot zover ligt het accent grotendeels op biotechnologie in relatie tot processen die van oudsher gericht zijn op het gebruik van biologische systemen voor productiedoeleinden (voedselproductie) dan wel op het ingrijpen in biologische processen (geneeskunde).

Voor de chemische industrie ligt dit echter anders. Hier worden met behulp van door de mens ontworpen productieprocessen uit een zeer groot aantal grondstoffen producten gemaakt. Tussenproducten en eindproducten wijken vaak sterk af van in de natuur voorkomende producten en zijn daardoor moeilijker biodegradeerbaar. Bovendien is voor de omzettingen in de chemische industrie veel energie nodig en ontstaan er, in tegenstelling tot syntheses in de natuur, veel bijproducten. Hierdoor is het milieubeslag van dergelijke processen in het algemeen groot; op meer duurzaamheid gerichte procesinnovaties zijn dan ook gewenst. Daarom wordt in deze studie besproken wat de mogelijke bijdragen van de biotechnologie zijn aan dergelijke procesinnovaties binnen de chemische industrie (hfdst.7) en op het gebied van de energievoorziening (hfdst.8).

De ontwikkeling van de biotechnologie ging hand in hand met de ontwikkeling van nieuwe analysetechnieken, die enerzijds bijdragen aan de verdere ontwikkeling van de biotechnologie en anderzijds hun toepassing vinden op andere terreinen, zoals de medische diagnostiek, forensisch onderzoek, controle van voedselveiligheid en milieumonitoring. De principes waarop deze analysetechnieken berusten worden behandeld in hoofdstuk 9. Vervolgens komen in hoofdstuk 10 aan de orde de bio-informatica, de integratie van biomoleculaire wetenschappen en informatie- en communicatietechnologie. Genomics, het werkterrein dat zich bezig houdt met de bestudering van genen en hun functies, staat centraal in hoofdstuk 11 en de nano(bio)technologie, het op moleculaire schaal ontwerpen van 'functionele structuren' (devices) en apparaatjes, in hoofdstuk 12. Ten slotte passeren enkele aspecten uit de maatschappelijke context die voor de discussie over biotechnologie van belang zijn, de revue (hfdst.13).

NOTEN

- ¹ De auteur dankt prof.dr.ir. L. Jansen, prof.dr. P. Folstar, dr. J.W. van der Kamp, prof.dr. L. Reijnders, prof.dr.ir. J. Tramper en prof.dr. J. de Wit voor het kritisch lezen van het manuscript en prof.dr. G. Rabillard voor het aanleveren van de informatie t.b.v. het hoofdstuk over nanobiotechnologie. De eindverantwoordelijkheid voor het manuscript berust uiteraard bij de auteur.

2 DE AARDE: HET BELANG VAN DE BIOSFEER

2.1 INLEIDING

De relatie tussen biosfeer en atmosfeer

De aarde is, van binnen naar buiten gerekend, opgebouwd uit een vaste binnenkern, een vloeibare buitenkern, de aardmantel, de aardkorst met de hydrosfeer en de atmosfeer. De biosfeer, het deel van de aarde waar zich de interacties tussen levende organismen afspelen, omvat de bovenste laag van de aardkorst, de hydrosfeer en de onderste laag van de atmosfeer. Aardkorst en hydrosfeer leveren elementen en water voor de levende organismen, terwijl de atmosfeer de belangrijkste leverancier van koolstofdioxide is.

De atmosfeer waarin koolstofdioxide een geringe maar belangrijke component is, is niet alleen van belang voor het functioneren van de biosfeer als koolstofdioxide-reservoir, zij vervult ook een belangrijke beschermende functie. De atmosfeer laat zonnestraling door. Aan het oppervlak van de aarde wordt een deel van de doorgelaten energie geabsorbeerd en een deel wordt teruggekaatst. Door het absorberen van energie warmt de aarde op. Deze zendt op haar beurt weer warmtestraling uit die door de atmosfeer wordt tegengehouden. De atmosfeer werkt dus als een isolerende laag. Als de aarde niet door zo'n isolerende laag omgeven zou zijn, zou de gemiddelde temperatuur van het aardoppervlak niet, zoals nu, +15 graden Celsius zijn maar -18 graden Celsius. Zonder deze broeikas zou het leven op aarde zoals we dat nu kennen, niet veel kans maken. Zorgen over door menselijk handelen veroorzaakte koolstofdioxide-uitstoot en het daarmee gepaard gaande broeikas-effect moeten in dit kader worden geplaatst. Met andere woorden: de koolstofdioxide-uitstoot veroorzaakt geen broeikas-effect, maar verstoort het natuurlijke broeikas-effect en beïnvloedt op deze wijze de biosfeer. Relatief kleine veranderingen in de biosfeer kunnen echter grote gevolgen hebben, bijvoorbeeld voor het klimaat.

13

Levende organismen

Binnen de biosfeer staat ieder levend organisme in voortdurende interactie met zijn omgeving. Energie en grondstoffen die benodigd zijn voor groei, ontwikkeling en reproductie, worden uit die omgeving geïmporteerd en afvalstoffen worden eraan afgevoerd. De omgeving is dus van vitaal belang voor een organisme maar vormt er tegelijkertijd een bedreiging voor. Bij potentieel bedreigende factoren van abiotische aard kunnen we denken aan schade door temperatuurschommelingen, mechanische schade door wind, beschikbaarheid van water en aanwezigheid van giftige stoffen. Bedreigingen van biotische aard zijn afkomstig van levende organismen die, in het kader van hun zoektocht naar grondstoffen en energie, andere organismen als bron hiervoor gebruiken (Van Dam-Mieras et al. 1993). In de levende natuur is er dus voortdurend sprake van een strijd om grondstoffen en energie; gedrag speelt daarbij een belangrijke rol.

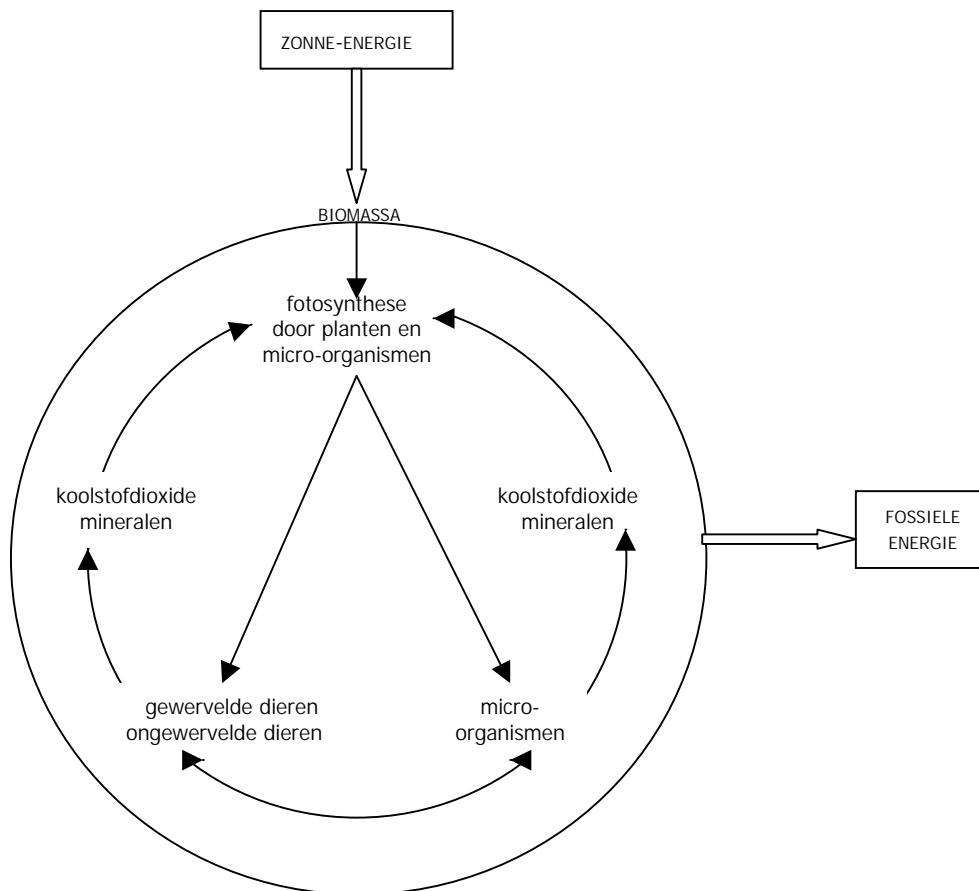
De zon als energiebron

Een logisch vertrekpunt voor een biologische beschrijving van de interactie tussen organismen is de zon, de universele energiebron. Verder is het van belang te beseffen dat de aarde bij benadering kan worden opgevat als een gesloten systeem. Een gesloten systeem is een systeem dat wel energie uitwisselt met zijn omgeving maar geen materie. Anders geformuleerd, er komt zonne-energie het systeem binnen en er gaat warmte het systeem uit, maar de totale hoeveelheid materie blijft constant (afgezien van het inslaan van meteorieten en kometen en het lanceren van ruimtevaartuigen). Dat wil niet zeggen dat die materie altijd in dezelfde verschijningsvorm aanwezig is – er vinden voortdurend omzettingen plaats, zowel in de natuur als bij door de mens ontworpen productieprocessen (zie ook par.7.1) –, maar de totale hoeveelheid materie blijft constant.

Voor de meeste planten is de zon de enige energiebron; overige bouwstenen halen ze uit de lucht (koolstofdioxide) en uit de bodem (water en de andere elementen). Tijdens het zogeheten fotosynthesep proces worden met behulp van zonne-energie kleine moleculen (koolstofdioxide en water) aaneengekoppeld tot een groter molecule (suiker). De zonne-energie wordt tijdens het fotosynthesep proces dus omgezet in chemische energie, die wordt opgeslagen in de moleculen die de plant ermee heeft gemaakt. Alleen planten en sommige micro-organismen zijn in staat tot fotosynthese en alleen deze organismen kunnen de zon als energiebron gebruiken. Alle andere organismen moeten hun energie direct of indirect halen uit de moleculen die tijdens de fotosynthese zijn gevormd. Dat is mogelijk omdat tijdens de afbraak van die grotere moleculen tot kleinere de opgeslagen energie weer vrij komt. Met andere woorden: organismen die niet in staat zijn tot fotosynthese moeten hun energie en bouwstoffen halen uit moleculen die aanwezig zijn in het voedsel.

Binnen het systeem aarde ontlene n alle levende organismen hun energie dus direct of indirect aan de zon. Dit is mogelijk omdat, ondanks de grote verscheidenheid aan organismen, de biochemische reacties in de cellen van levende organismen in hoge mate universeel zijn. In het natuurlijk systeem is standaardisatie heel ver doorgevoerd. Wat levende organismen dus in feite doen, is energie vastleggen in biomassa. Als een levend organisme sterft, stopt het met het omzetten van energie, maar de energie die nog in de vorm van chemische energie in de biomoleculen aanwezig is, wordt tijdens de biodegradatie door andere organismen benut. Nu treedt biodegradatie niet altijd volledig op en onder bepaalde geologische omstandigheden kan dood organisch materiaal worden omgezet in gas, olie of steenkool. Op deze manier zijn grote hoeveelheden zonne-energie vastgelegd in fossiele energiebronnen. Figuur 2.1 geeft de energiestroom op aarde op sterk vereenvoudigde wijze weer.

Figuur 2.1 De energiestroom op aarde



Revoluties

Tussen levende organismen is er dus een voortdurende strijd om energie en grondstoffen aan de gang en een populatie kan net zo lang doorgroeien tot een van de factoren snelheidsbeperkend wordt voor verdere groei. Er is berekend dat, als de mens op een 'natuurlijke' manier zou leven, dat wil zeggen als jager en verzamelaar, er ruimte zou zijn voor een menselijke populatie van ongeveer 10 miljoen personen (Meadows et al. 1992). Inmiddels blijven er ongeveer 6000 miljoen mensen op aarde in leven. Deze enorme bevolkingstoename is mogelijk geweest doordat de mens zijn innovatief vermogen heeft gebruikt voor het ontwikkelen van eerst agrarische en later industriële productiesystemen.

Tijdens de Neolithische Revolutie, meer dan 10.000 jaar geleden, schakelde de mens over van een bestaan als jager en verzamelaar naar een bestaan gebaseerd op agrarische productie. Het woord revolutie betekent niet dat de verandering zich snel voltrok, maar geeft aan dat er sprake was van een verstrekkende invloed op de

samenleving. In die op landbouw gebaseerde samenleving was zonlicht nog steeds de voornaamste energiebron en de producten waren grotendeels identiek aan die in de natuur. Omdat bovendien de bevolkingsomvang nog relatief gering was, vormde het resultaat van de Neolithische Revolutie nog niet echt een bedreiging voor de biosfeer. Dit wil niet zeggen dat er op lokale schaal geen sprake was van milieuproblemen, maar deze waren van beperktere omvang. Van een echte bedreiging van de biosfeer was nog geen sprake.

Dit laatste kan niet gezegd worden van het resultaat van de industriële revolutie die begon in het midden van de achttiende eeuw en die ook een verstrekkende invloed had op de sociale structuren in de samenleving. Het resultaat van deze revolutie was dat de mens op grote schaal fossiele energie ging gebruiken om in zijn levensbehoeften te voorzien en producten ging maken die niet meer leken op natuurlijke producten. Energieverbruik, emissies naar de omgeving tijdens het productieproces, afgedankte eindproducten die veelal niet goed biodegradeerbaar zijn, en niet te vergeten de omvang van de wereldbevolking maken dat de menselijke activiteit nu veel meer op gespannen voet staat met de stabiliteit van de biosfeer.

Om in zijn levensbehoeften te voorzien gebruikt de mens dus anorganische, organische en biologische grondstoffen en fossiele energievoorraden. Tijdens productieprocessen kan er sprake zijn van schadelijke emissies, de efficiëntie van productieprocessen is niet altijd optimaal en de producten die na het gebruik in het milieu terechtkomen, zijn niet altijd biodegradeerbaar. Daar komt natuurlijk nog bij dat er sprake is van grote verschillen in welvaart, en een daaraan gekoppeld verschil in beslag op grondstoffen en fossiele energie, tussen geïndustrialiseerde samenlevingen en zich ontwikkelende samenlevingen. Tegen deze nogal complexe achtergrond moeten de kansen en bedreigingen van de biotechnologie worden bekeken.

2.2 LEVENDE NATUUR: ENERGIE, UNIVERSELE BIOMOLECULEN EN UITWISSELING VAN INFORMATIE

Universaliteit van biomoleculen en metabolisme

In het voorgaande werd uitgelegd dat alle organismen voor hun groei, ontwikkeling en reproductie afhankelijk zijn van de import van energie en grondstoffen uit de omgeving. Fotosynthetiserende organismen (planten en sommige micro-organismen) gebruiken elementen en water uit de bodem en koolstofdioxide uit de lucht als hun belangrijkste bouwstoffen, en zonne-energie als enige energiebron. Alle andere organismen ontlenen grondstoffen en energie aan hun voeding. Tijdens de fotosynthese wordt, met behulp van zonne-energie, koolstofdioxide omgezet in suikermoleculen. In die suikermoleculen wordt de zonne-energie daarbij voor een deel vastgelegd als chemische bindingsenergie. De tijdens de foto-

synthese gevormde suikermoleculen kunnen worden opgevat als een reservevoorraad van grondstoffen en energie voor de plant (immers, ook 's nachts werkt de cellulaire machinerie gewoon door). De energie die is opgeslagen in de suikermoleculen, kan weer worden vrijgemaakt als er ergens in de cel behoefte is aan energie. In dat geval wordt de energie tijdelijk opgeslagen in een ander molecuul, het ATP, dat voor het vervoer van energie binnen het organisme zorgt. ATP-moleculen kunnen worden opgevat als de belangrijkste energietransporteurs binnen cellen van levende organismen. Deze transportfunctie vervullen ze niet alleen in planten, maar in alle levende organismen. Er is echter niet alleen op het niveau van ATP sprake van een universaliteit van biomoleculen. Deze gaat nog veel verder. Ondanks de geweldige diversiteit in de natuur zijn alle organismen in grote lijnen opgebouwd uit vier groepen biomoleculen: koolhydraten, lipiden, eiwitten en nucleïnezuren. Dankzij deze universaliteit van biomoleculen vertonen ook de hoofdlijnen van het metabolisme (de chemische reacties binnen levende organismen) grote overeenkomsten. Dit universele karakter van biomoleculen en chemische reacties in de levende natuur brengt met zich mee dat producten die door een organisme zijn gemaakt, meestal eenvoudig kunnen worden gebruikt door andere organismen. Op dit principe berusten de voedingsketens in de levende natuur en de natuurlijke biodegradatie. Van afvalproblemen zal in de niet-verstoorde biosfeer dus geen sprake zijn.

Cellen, de kleinste eenheden van leven

Als voorbereiding op een beschrijving van de karakteristieken van de biotechnologie volgt nu eerst een wat gedetailleerder beschrijving van de moleculaire bedrijfshuishouding van levende organismen.

Alle organismen zijn opgebouwd uit cellen. Cellen kunnen worden beschouwd als de kleinste eenheden van leven. De structurele organisatie van een cel is afhankelijk van de specifieke micro-omgeving van die cel. In eencellige organismen, zoals bacteriën, vormt de levende cel tegelijkertijd ook het hele organisme; die cel zal dus volledig zelfvoorzienend moeten zijn. In meercellige organismen is een cel altijd onderdeel van een grotere functionele eenheid en zal er sprake zijn van een taakverdeling tussen verschillende cellen. Zo zijn bijvoorbeeld cellen van het centrale zenuwstelsel gespecialiseerd in communicatie, spiercellen in mechanische arbeid en levercellen onder andere in het ontgiften. Uiteindelijk zijn al die verschillende celtypen binnen een organisme natuurlijk via celdeling ontstaan uit één bevruchte eicel en ze beschikken daarom in principe allemaal over precies dezelfde erfelijke informatie. Omstandigheden in de micro-omgeving van de cel bepalen echter mede welk deel van de informatie door een bepaalde cel bij zijn functioneren wordt gebruikt (tot expressie komt). Het toerusten van een cel voor het uitvoeren van een specifieke taak heet cellulaire differentiatie. Als resultaat van het proces van cellulaire differentiatie zal er in een meercellig organisme altijd sprake zijn van groepen gespecialiseerde cellen die specifieke functies uitvoeren.

Meercellige organismen kunnen alleen overleven als er sprake is van een goed gecoördineerde samenwerking tussen de verschillende gespecialiseerde cellen. Het organisme beschikt daartoe over een goed ontwikkeld communicatiesysteem.

De cel als fabriek

Ondanks de cellulaire diversiteit vertonen de verschillende celtypes op moleculair niveau een opmerkelijke overeenkomst voor wat betreft hun vitale strategieën. Of het nu gaat om een cel uit een micro-organisme, een plant, een dier of een mens, de cellulaire huishouding is gebaseerd op dezelfde principes. Alle cellen zijn opgebouwd uit vier hoofdgroepen biomoleculen die in cellen bepaalde functies vervullen:

koolhydraten:	celstructuur en energievoorziening
lipiden:	celstructuur en energievoorziening
eiwitten:	celstructuur en uitvoeren van vitale processen
nucleïnezuren:	opslag en vertaling van erfelijke informatie

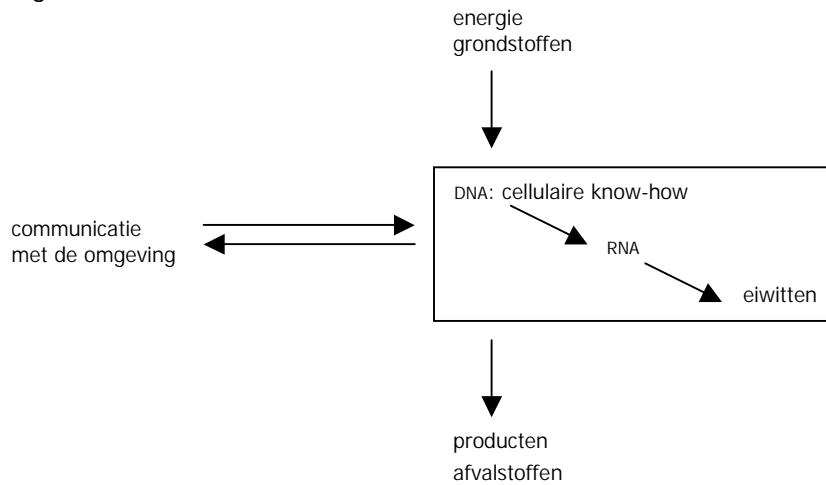
Koolhydraten en lipiden zijn belangrijk voor de structuur van cellen en voor de cellulaire energievoorziening. De nucleïnezuren (DNA en RNA) en eiwitten zijn in feite de informatiebevattende biomoleculen. In het geval van DNA gaat het om het opslaan van erfelijke informatie. Bij RNA ligt de nadruk op de vertaling van de in het DNA opgeslagen erfelijke informatie naar eiwitstructuren. Eiwitten zijn niet alleen van belang voor de structuur van de cel, ze zijn ook betrokken bij alle vitale processen. Eiwitten dienen als katalysator (enzym) bij de in de cel verlopende omzettingen, ze spelen een rol in communicatieprocessen (als boodschappermoleculen en als sensor) en verder zijn zij betrokken bij de verdediging van het organisme tegen schadelijke invloeden van buitenaf. In eiwitten komt de cellulaire informatie dus functioneel tot expressie. Eiwitten zouden daarom gekarakteriseerd kunnen worden als de 'werkpaarden' van de cel.

Naast deze vier hoofdgroepen biomoleculen komen in de cel nog kleine hoeveelheden vitaminen, hormonen, tussenproducten van de stofwisseling en sporenelementen voor.

Vanuit het moleculaire standpunt bezien kunnen we de cel omschrijven als een fabriek (vgl. figuur 2.2). De cel importeert grondstoffen en zet deze om in producten. Deze producten worden soms binnen de cel gebruikt, maar ze kunnen ook worden geëxporteerd naar andere delen van het organisme. Nevenproducten en afval die tijdens het productieproces zijn ontstaan, moeten worden afgebroken of afgevoerd. Net zoals iedere fabriek heeft de cel energie nodig. In cellen die in staat zijn tot fotosynthese, kan voor dit doel zonne-energie worden gebruikt; alle andere cellen moeten een cellulaire brandstof invoeren. De cellulaire brandstof wordt ontleend aan het voedsel en in de meeste cellen worden aan het voedsel ontleende moleculen gebruikt als grondstof en als brandstof. Om efficiënt te kunnen produceren beschikt de cel over een communicatiesysteem. Cellen communiceren met

hun omgeving via een uitgebreid systeem van boodschappermoleculen en interne en externe sensoren.

Figuur 2.2 De cel als fabriek.



Gebruik van biologische systemen

In de levende natuur is de metabole activiteit er vooral op gericht het organisme in stand te houden en te zorgen voor nageslacht; er worden alleen producten gemaakt die dat doel direct of indirect dienen. De mens maakt al eeuwen lang dankbaar gebruik van deze biologische activiteit in bijvoorbeeld plantaardige en dierlijke productie, levensmiddelentechnologie en waterzuivering. Tot voor enkele decennia berustte dat gebruik van biologische systemen vooral op ervaringskennis. In de loop van de twintigste eeuw is echter de kennis op moleculair niveau van de processen die in levende cellen verlopen, enorm toegenomen. Het betere begrip van die processen op moleculair niveau opent mogelijkheden voor gerichte beïnvloeding van de cellulaire activiteit. Ook dit is eigenlijk niet echt nieuw. Biologische productiesystemen worden via kweek- en fokmethododes immers al eeuwen lang beïnvloed. Het enige verschil is dat we sinds kort 'moleculaire gereedschappen' aan onze gereedschapskist hebben toegevoegd. Met behulp van deze moleculaire gereedschappen is het in principe ook mogelijk erfelijke informatie uit te wisselen tussen organismen die van nature niet tot een dergelijke uitwisseling in staat zijn.

Uit het voorgaande kunnen we concluderen dat we, om het functioneren van een cel doelgericht te veranderen, erop gericht zullen zijn de DNA-inhoud van de cel te beïnvloeden. Anders geformuleerd, we zullen proberen een stuk DNA dat de informatie voor een bepaalde eigenschap bevat, binnen te brengen in de cel. Dat klinkt simpel maar is het in de praktijk geenszins. Ondanks de nieuwe moleculaire gereedschappen blijft het ook nu van wezenlijk belang in de praktijk ervaring op te doen.

3 MODERNE BIOTECHNOLOGIE

Zoals in het voorgaande al kort werd aangeduid, is de moderne biotechnologie gebaseerd op inzicht op (bio)moleculair niveau in de processen die in levende organismen verlopen. Kennis van een systeem opent de weg naar sturing van het systeem in een gewenste richting en gerichte beïnvloeding ervan. De instrumenten die daarbij worden gebruikt, zijn eveneens gebaseerd op in de natuur voorkomende processen. Binnen de moderne biotechnologie zal vaak worden geprobeerd de erfelijke informatie van een cel te veranderen door nieuw DNA binnen te brengen en tot expressie te laten komen. Deze veranderingen kunnen worden gerealiseerd met behulp van de zogeheten recombinant-DNA-technologie. Deze technologie is ontwikkeld op basis van de kennis van natuurlijke recombinatieprocessen.

3.1 NATUURLIJKE DNA-RECOMBINATIE

De erfelijke informatie is opgeslagen in DNA. Voordat een cel zich deelt, wordt eerst het DNA verdubbeld (DNA-replicatie) zodat iedere dochtercel weer over dezelfde erfelijke informatie beschikt. Deze kopie van het DNA wordt met grote precisie gemaakt. Ondanks de vele veiligheidsmaatregelen waaronder dit gebeurt, treden er van tijd tot tijd toch kleine veranderingen in het erfelijk materiaal op, bijvoorbeeld door een 'leesfout' tijdens de replicatie of door schade onder invloed van straling. Gelukkig beschikken cellen ook over herstelmechanismen om dergelijke veranderingen weer ongedaan te maken.

Alle cellen binnen een organisme beschikken dus in principe over precies dezelfde DNA-inhoud. Toch is het niet zo dat er in de natuur nooit blijvende veranderingen in DNA-moleculen optreden; recombinatie van DNA is een in de natuur voorkomend proces.

'Crossing over' tijdens de reductiedeling

Een bekend voorbeeld van DNA-recombinatie is het proces van 'crossing-over' tijdens de vorming van geslachtscellen. In iedere gewone cel (hiermee worden alle cellen behalve de geslachtscellen bedoeld) komen de verschillende chromosomen in paren voor. Eén chromosoom van het paar is afkomstig van de vader en één van de moeder. Bij de normale celdeling wordt al het DNA gekopieerd voordat de celdeling plaats vindt; iedere dochtercel beschikt dus weer over precies dezelfde DNA-inhoud als de oudercel. De vorming van geslachtscellen verloopt een beetje anders en wel via een zogeheten reductiedeling. Omdat bij die reductiedeling het DNA niet wordt verdubbeld, hebben geslachtscellen van alle chromosoomparen slechts één chromosoom. Bij het vormen van de geslachtscellen kunnen tijdens het *crossing-over* proces stukken van het oorspronkelijk van de ene ouder verkregen chromosoom worden uitgewisseld tegen overeenkomstige stukken van het oorspronkelijk van de andere ouder verkregen chromosoom. Hierdoor kunnen erfelijke eigenschappen die aanwezig zijn op respectievelijk van de vader en moeder verkregen chromosomen, worden uitgewisseld. Daarbij ontstaan nieuwe combinaties van

erfelijke eigenschappen. Bij de versmelting van de eicel en de spermaceel ontstaat dan weer een gewone cel (een bevruchte eicel), waarin van ieder chromosoom een paar aanwezig is. Daarna ontstaat door normale celdeling uit deze ene cel een heel organisme.

Virusinfectie

DNA-recombinatie kan ook optreden bij een virusinfectie. Virussen kunnen worden opgevat als brokjes erfelijke informatie omgeven door een beschermende mantel. Virussen zijn dus geen cellen en zij beschikken niet over de gereedschappen die nodig zijn om zich voort te planten. Voor hun voortplanting zijn virussen afhankelijk van een gastheercel. Ze gaan deze gastheercel binnen, 'lenen' de machinerie van de gastheercel om hun erfelijke informatie en de beschermende mantel te maken en planten zich dankzij die gastheercel voort. Virussen zijn dus slimme parasieten. Sommige virussen bouwen hun virus-DNA binnen het DNA van de gastheercel in, om het daar in een later stadium weer uit los te maken. Vaak gebeurt dit losmaken uit het gastheer-DNA niet op precies dezelfde plaats als het inbouwen. Het nieuw geproduceerde virusdeeltje bevat dan een stukje gastheer-DNA in zijn erfelijk materiaal dat hij bij infectie van een nieuwe gastheercel weer in diens genoom kan introduceren.

Overdragen van plasmiden

Weer een ander voorbeeld van DNA-overdracht is het overdragen van plasmide-DNA van de ene bacteriecel naar de andere. Plasmiden zijn kleine cirkelvormige DNA-moleculen die zich onafhankelijk van het bacteriële chromosomale DNA kunnen vermenigvuldigen. Op bacteriële plasmiden komen vaak genen voor die de bacterie resistent maken tegen bepaalde antibiotica. Dit is wel begrijpelijk, want antibiotica spelen een rol in de strijd van bacteriën tegen elkaar. Een bacterie maakt enerzijds een antibioticum, waarmee zij andere bacteriën kan aanvallen, en anderzijds enzymen, waarmee zij door andere bacteriën gemaakte antibiotica kan afbreken. De informatie die nodig is voor het aanmaken van dergelijke enzymen, is aanwezig op plasmiden. Omdat deze zich los van het bacteriële chromosoom kunnen vermenigvuldigen, beschikt de bacterie daarmee over een systeem dat snel kan worden geactiveerd bij een aanval door een vijandelijke bacterie met een antibioticum. Dergelijke plasmiden kunnen soms echter via een bepaald proces (conjugatie) van de ene bacterie naar de andere bacterie worden doorgegeven. De bacterie krijgt daarmee resistentie tegen een bepaald antibioticum waarvoor zij eerst wel gevoelig was.

In de geneeskunde wordt bij het bestrijden van bacteriële infecties dankbaar gebruik gemaakt van antibiotica. Om een bepaalde bacterie te bestrijden wordt gebruik gemaakt van tegen die bacterie gerichte antibiotica. Deze strategie is natuurlijk alleen effectief als de te bestrijden bacterie niet resistent is voor het gebruikte antibioticum. In omgevingen, zoals bijvoorbeeld ziekenhuizen, waar veel verschillende bacteriën voorkomen, is de kans op het overdragen van plasmiden van de ene bacterie naar de andere groot; de kans op het overdragen van antibio-

ticaresistentie dus ook. Het gevolg van het resistent worden van bacteriën tegen antibiotica vormt een groot probleem (bijv. de MRSA-bacterie).

3.2 RECOMBINANT-DNA-TECHNOLOGIE

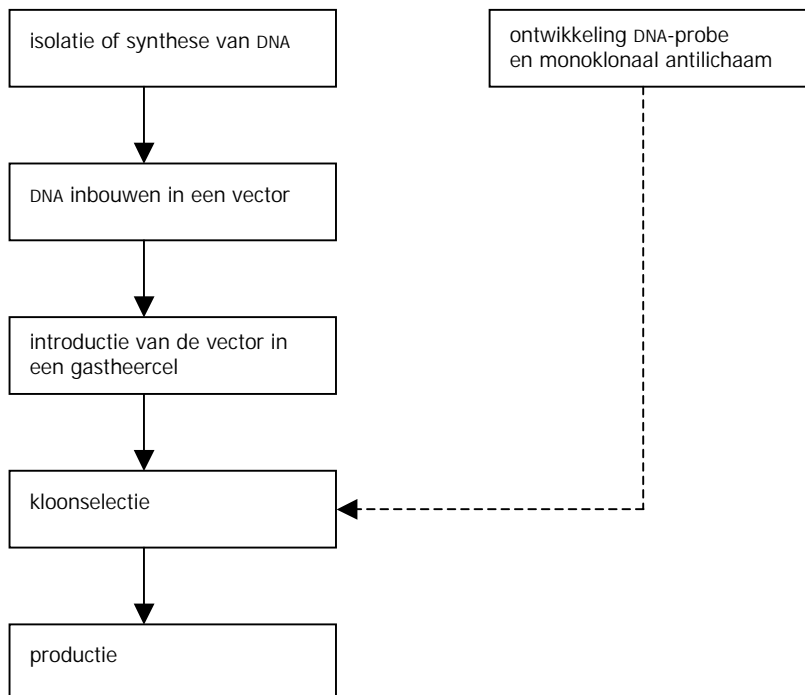
Door de recombinant-DNA-technologie is het mogelijk in het laboratorium de erfelijke informatie van de cel gericht te beïnvloeden. De recombinant-DNA-technologie kon worden ontwikkeld door toenemende kennis van in de natuur verlopende processen. Belangrijke nieuwe aspecten van de recombinant-DNA-technologie zijn:

- 1 dat de recombinatiestap veelal niet in een cel maar in een reageerbuis plaats vindt, en
- 2 dat het mogelijk is DNA uit te wisselen tussen organismen die van nature niet tot uitwisseling van erfelijke informatie in staat zijn.

Bij klassieke kweek- en fokmethodes kunnen de kruisingsbarrières tussen verschillende soorten niet worden overschreden. De recombinant-DNA-technologie maakt in theorie alle combinaties mogelijk, al blijkt de praktijk toch wel vaak weerbarstig.

Onderstaand schema geeft sterk vereenvoudigd de recombinant-DNA-technologie weer:

Figuur 3.1 Schematische weergave van de recombinant-DNA-technologie.



Eerst moet worden uitgezocht welk stukje DNA informatie voor een gewenste eigenschap bevat. Dat stukje DNA moet dan worden geïsoleerd of gemaakt en vervolgens worden binnengebracht in de cel die we willen veranderen. Dit kan op verschillende manieren gebeuren, bijvoorbeeld door directe injectie (onder een microscoop), door het tijdelijk poreus maken van de buitenkant van de cel met behulp van een elektrische stroomstoot (zodat DNA-moleculen de tijdelijk lek gemaakte cel uit de oplossing waarin de cel zich bevindt, binnen kunnen gaan), of door de cel te beschieten met kleine gouddeeltjes waaraan het te introduceren DNA is gehecht. Een andere veel gebruikte methode om DNA in de cel te introduceren is het inbouwen van het te introduceren DNA in een zogeheten vector. Een vector is een DNA-molecule dat, nadat het in de gastheercel is binnengebracht, in staat is zich binnen die cel te vermenigvuldigen. Als vector worden vaak DNA-moleculen gebruikt die afgeleid zijn van structuren die van nature ook al over zulke eigenschappen beschikken, zoals bijvoorbeeld plasmiden en virussen. In de afgelopen twee decennia zijn zeer veel vectoren ontwikkeld en voor een groot aantal gastheercellen zijn commerciële vectoren verkrijgbaar. Bij het ontwikkelen ervan worden in de vector ook zogeheten markers aangebracht: stukjes DNA die coderen voor een gemakkelijk herkenbare eigenschap. Met behulp van zulke markers kunnen tijdens de kloonselctiestap de gastheercellen die de vector hebben opgenomen, worden onderscheiden van de gastheercellen waarvoor dat niet het geval is. Ten slotte moeten de cellen met de daarin opgenomen eigenschap worden opgekweekt en moet worden nagegaan of de eigenschap die we wilden introduceren op een dusdanige manier in de cel is binnengebracht dat de eigenschap ook tot expressie komt. Het is namelijk ook mogelijk dat het geïntroduceerde DNA op een dusdanige manier binnen de cel wordt ingebouwd dat de eigenschap niet tot expressie komt.

4 BIOTECHNOLOGIE IN DE PRAKTIJK

Al sinds het begin van de jaren '70 van de twintigste eeuw wordt gediscussieerd over de ethische en veiligheidsaspecten die verbonden zijn aan biotechnologische ontwikkelingen. In het begin ging die discussie vooral over theoretische overwegingen; er bestond in de praktijk buiten het laboratorium immers nog geen ervaring met de moderne biotechnologie.

Inmiddels wordt die ervaring wel opgedaan, zowel binnen het laboratorium als daarbuiten. Toch gaat de maatschappelijke discussie over de toepassing van biotechnologie nog steeds hoofdzakelijk over ethiek en over veiligheid voor mens en milieu. In het geval van mens en dier zijn het vooral de ethische aspecten die voorop staan, in het geval van micro-organismen en planten overheersen veelal de veiligheids- en milieuaspecten. Meestal ligt het accent daarbij vrij sterk op de westerse samenleving. De vraag is echter of in het kader van de verder schrijdende mondialisering dit accent op de geïndustrialiseerde landen wel verstandig is. Krijgen de mogelijkheden van een duurzamer ontwikkeling wel voldoende aandacht?

4.1 BIOTECHNOLOGIE EN ETHIEK

Veranderingen aanbrengen in erfelijke informatie

25

Bij de ethische aspecten die samenhangen met de moderne biotechnologie in relatie tot dieren en mensen, gaat het meestal om de vraag of het wel geoorloofd is de erfelijke informatie van een levend wezen te veranderen. Verder speelt in relatie tot (transgene) dieren de vraag of deze wel door de mens als fabriek mogen worden gebruikt, bijvoorbeeld voor het produceren van geneesmiddelen in melk of het produceren van donororganen. Dit zijn heel terechte vragen, maar ook hier past enige relativisering. De meeste mensen ervaren de productie van melk voor menselijke consumptie door koeien niet als een aantasting van de eigenwaarde van het dier, terwijl onder natuurlijke omstandigheden die melkproductie toch ook alleen bestemd was voor het eigen nageslacht van de koe. Ook het produceren van vlees voor menselijke consumptie is voor velen acceptabel.

In relatie tot mensen gaat het niet alleen om de vraag of het veranderen van de erfelijke informatie wel is toegestaan. Een belangrijk punt van zorg is dat eventueel aangebrachte veranderingen in de erfelijke informatie zouden kunnen worden doorgegeven aan het nageslacht. De consensus tot nu toe is dat beïnvloeding van somatische cellen soms wel acceptabel kan zijn, maar dat het aanbrengen van veranderingen in de geslachtscellen dat niet is.

Van een aantal ziekten is bekend dat zij worden veroorzaakt door afwijkingen in het erfelijk materiaal. Voor sommige erfelijke afwijkingen zou het veranderen van de erfelijke informatie kunnen betekenen dat de cellen die als gevolg van de erfelijke afwijking niet goed werken, worden gecorrigeerd. Deze mogelijkheid, die

bekend is onder de naam genterapie, verkeert nog in een pril ontwikkelingsstadium. Genterapie zou voor bepaalde patiënten de enige kans op overleven of op een verhoging van de kwaliteit van leven betekenen. Als moet worden voorkomen dat de aangebrachte veranderingen aan het nageslacht worden doorgegeven, dan mag toepassing van genterapie er niet toe leiden dat er veranderingen in de geslachtscellen teweeg worden gebracht. Het is moeilijk te garanderen dat de kiemlijn voor 100 procent is afgeschermd.

Het maatschappelijk debat over kloneren

Recent is in Nederland een maatschappelijk debat over kloneren georganiseerd. In dit debat werden thema's aan de orde gesteld als het kloneren van mensen, het kloneren van landbouwdieren en het werken met embryo's en stamcellijnen (Swierstra 2000). Aan het debat had de minister van vws de juridische vraag meegegeven of kloneren wettelijk verboden moest worden of niet. Deze vraag was betrekkelijk dominant in het debat aanwezig. Een ethisch debat beoogt echter meer; het wil ook zoeken naar een antwoord op de vraag hoe zorgvuldig om te gaan met de geboden mogelijkheden.

In het debat werden verschillende ethische bezwaren geformuleerd tegen het reproductief kloneren van mensen, van respectievelijk beginsethische, gevolgenethische en deugd- of levensethische aard.

Volgens beginsethische argumenten zou kloneren in de eerste plaats in strijd zijn met het recht op genetische uniciteit en in de tweede plaats zou het onverenigbaar zijn met de menselijke waardigheid. Een overtuigend argument tegen het eerste bezwaar kan zijn dat iemands identiteit slechts voor een deel in de genen is opgeslagen. Het genetisch identiek zijn aan een ander mens vormt geen wezenlijke aanslag op de uniciteit als persoon. Tegen het tweede bezwaar kan worden aangevoerd dat menselijke waardigheid een te vaag begrip is om in de praktijk houvast te bieden.

De gevolgenethische argumenten waren dat kloneren zou leiden tot onaanvaardbare psychologische problemen bij het kloonkind, dat er aan het kloneren wetenschappelijke en technische risico's verbonden zijn, en dat er op de lange termijn mogelijkheden tot misbruik en onvoorziene gevolgen zijn. Een kenmerk van gevolgenethische argumenten is dat er altijd over getwist kan worden of deze zich zullen voordoen of niet. Dit geldt zeker ook met betrekking tot het argument van onaanvaardbare psychologische schade. Vooralsnog lijkt de inschatting dat een kloonkind psychische en/of sociale problemen kan ondervinden realistisch, al kunnen de samenleving en de daarin vigerende normen en waarden natuurlijk ook zodanig veranderen dat het niet meer uitmaakt of een persoon gekloneerd is of niet. Het lijkt ethisch echter niet verdedigbaar om dergelijke veranderingen tot stand te brengen over de hoofden van kloonkinderen. Het bezwaar van de aan kloneren verbonden wetenschappelijke en technische risico's zou eerder aanleiding vormen voor een moratorium dan voor een categorisch verbod. Dergelijke bezwaren kunnen immers met de tijd verdwijnen.

Op het punt van de mogelijkheid van misbruik en onvoorziene gevolgen op de langere termijn leidde het debat niet tot een conclusie. Op dit punt blijven techniekoptimisme en techniekpessimisme onveranderd tegenover elkaar staan.

Bezwaren van deugd- of levensethische aard waren dat kloneren onnatuurlijk zou zijn, dat kloneren leidt tot instrumentalisering van de mens en dat kloneren zal leiden tot onwenselijke veranderingen in ons mens- en wereldbeeld. Het eerste argument gaat uit van een normatief geladen scheppingsorde en hierin gelooft men wel of niet; er bestaat weinig ruimte om elkaar te overtuigen. Het is ook niet duidelijk waarom de grens zou moeten worden getrokken bij kloneren, als het fokken van vee en het ontwikkelen van medicijnen tegen 'natuurlijke' ziekten wel aanvaardbaar zijn. Het argument dat kloneren zal leiden tot instrumentalisering van de mens is niet erg hard. Of hiervan sprake zal zijn, hangt vooral af van het motief om te kloneren. Het laatste argument ten slotte, dat kloneren zal leiden tot onwenselijke veranderingen in ons mens- en wereldbeeld, lijkt te globaal en vaag om houvast te bieden. Het is moeilijk het gewicht van dergelijke argumenten te bepalen, maar het lijkt twijfelachtig dat zij op dit moment in een samenleving als de Nederlandse, die in levensbeschouwelijk opzicht pluralistisch is, een juridisch verbod, waaraan ook andersdenkenden gebonden worden, kunnen rechtvaardigen.

De conclusie met betrekking tot het reproductief kloneren van mensen lijkt te zijn dat de beginselethische argumenten over het algemeen te weinig zijn uitgewerkt om houvast te bieden. De gevolgenethische argumenten pleiten voor een moratorium voor onbepaalde tijd, al moet wel worden opgemerkt dat er nog nauwelijks sprake kan zijn van een grondige verkenning van de maatschappelijke, economische, sociale en politieke gevolgen van de introductie van de nieuwe technologie. De levensethische argumenten ten slotte dringen al dan niet vermomd als emoties en soms als beginselethische argumenten in de discussie door. De discussie over deze argumenten is echter moeilijk, omdat daarvoor in Nederland geen 'publieke taal' beschikbaar is.

Op het gebied van het reproductief kloneren van landbouwdieren zijn de beginsel-ethische bezwaren in grote lijnen vergelijkbaar met die tegen het reproductief kloneren van de mens. De uitwerking verschilt echter enigszins. De eigenwaarde van het dier wordt wel onderschreven maar de praktische gevolgen lijken zich te beperken tot het niet onnodig toebrengen van leed. De uniciteit van het dier krijgt in de discussie minder gewicht dan die van de mens. Op het gebied van de gevolgenethische bezwaren werd geconcludeerd dat er van psychosociale risico's geen sprake is. Technisch-wetenschappelijke bezwaren doen zich wel voor, maar deze wegen bij dieren minder zwaar dan bij de mens. Het argument van misbruik en onvoorziene gevolgen op langere termijn speelt ook bij dieren, maar moet gezien worden tegen de achtergrond van de hoogtechnische dierlijke productie. Argumenten van deugd- of levensethische aard zijn nog moeilijker aan te geven dan bij de mens. Landbouwdieren zijn immers al duizenden jaren onderwerp van menselijk ingrijpen.

Er bestaan dus wel bezwaren tegen het reproductief kloneren van landbouwdieren maar deze wegen minder zwaar dan de bezwaren tegen het reproductief kloneren van mensen. Ten aanzien van het reproductief kloneren van dieren is gekozen voor een 'nee, tenzij'-beleid. Als er geen grote belangen gediend zijn met het kloneren van landbouwvee, dan overweegt het argument dat dieren geen onnodig leed moet worden berokkend.

Het voorgaande betrof vooral de discussie over reproductief kloneren van dieren binnen de context van dierlijke productie. De discussie verloopt enigszins anders als het gaat om het kloneren van dieren die genetisch gemodificeerd zijn voor de productie van medicijnen. Met uitzondering van de dierenbescherming waren de partijen in het debat van mening dat de belangen van het dier uiteindelijk wijken voor de werkelijke belangen van de mens. Het moet hierbij dus niet gaan om de productie van cosmetica, maar om de productie van voor de mens belangrijke geneesmiddelen die niet op een andere manier kunnen worden gemaakt.

Ook op het terrein van het werken met embryo's en stamcellijnen werd de discussie gedomineerd door het potentiële of waarschijnlijke medische belang van het kloneren. De argumenten tegen het niet-reproductief kloneren van embryo's wegen minder zwaar dan in het geval van volwassen mensen, terwijl aan de andere kant de toepassingsmogelijkheden, waarbij vooral gedacht moet worden aan cel- en weefseltransplantatie, veel zwaarder wegen.

Het gebruik van stamcellen

Het debat over onderzoek aan en het potentiële gebruik van stamcellen is nog relatief jong; het wordt sedert ongeveer twee jaar gevoerd. Stamcellen zijn cellen die zich kunnen ontwikkelen tot verschillende celtypen. Zij zijn daarom van potentieel therapeutisch belang voor het herstellen van weefsels.

In 1998 werd uit een publicatie bekend dat pluripotente stamcellen kunnen worden gekweekt uit geaborteerde foetussen of uit embryo's die zijn overgebleven bij in-vitrofertilisatieprocedures. Sinds die tijd wordt er gediscussieerd over de ethische consequenties van, in eerste instantie, onderzoek op dit gebied. Belangrijk discussiepunt daarbij is dat onderzoek aan embryonale stamcellen gepaard zal gaan met het verbruiken van levende embryo's.

In de Verenigde Staten rapporteerde in september 1999 de *National Bioethics Advisory Commission* (NBAC) over de medische en ethische aspecten van de technologie. Er werd een utilitaristische benadering gekozen, waarbij onderzoek aan menselijke stamcellen publiek gefinancierd mag worden. Dit omdat er potentieel belangrijke therapeutische toepassingen zijn, het proefdiergebruik wordt teruggedrongen en vanwege klinische studies bij de ontwikkeling van geneesmiddelen. De ethische overwegingen spitsten zich vooral toe op de bronnen waaruit de stamcellen worden verkregen. Nadat de directeur van het *National Institute of Health* (NIH), Harold Varmus, had gepleit voor onderzoek aan embryonale stamcellen dienden 70 congresleden een 'letter of objection' in, gebaseerd op een

besluit van het *General Counsel of the Department of Health and Human Services*. In een in *Science* gepubliceerde brief steunden 73 wetenschappers, waaronder 67 Nobel-laureaten, het pleidooi van Varmus. In de adhesiebetuiging lag de nadruk op het potentiële nut en niet op het doden van foetussen. Ervaringen uit het recombinant-DNA-debat, waarbij wetenschappers en publiek in onderlinge interactie kwamen tot een beleid betreffende het gebruik van publieke fondsen en het ontwikkelen van regelgeving, kunnen worden gebruikt om beleid te ontwikkelen voor onderzoek aan embryonale stamcellen. Inmiddels is gepubliceerd dat ook volwassen stamcellen in een aantal gevallen bruikbaar zouden zijn. Dit laatste is een veel minder ethisch geladen onderwerp.

In november 1999 werd in een 'testimony before Senate Appropriations Subcommittee on Labor, Health and Human Services' bepleit dat een commissie zou worden ingesteld met als opdracht een kader te ontwerpen voor het doen van onderzoek met embryonale en volwassen stamcellen en daarover te communiceren met het publiek. Deze commissie zou zich ook moeten buigen over de huidige richtlijnen voor in-vitrofertilisatie. Tegelijkertijd zou een drie jaar durend moratorium op onderzoek met menselijke embryo's moeten worden ingesteld. Tijdens dat moratorium zouden er voldoende publieke middelen moeten worden verstrekt voor onderzoek aan volwassen stamcellen en dierlijke embryonale stamcellen. Internationale harmonisatie van richtlijnen zou kunnen worden bereikt via de *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD) (Young 2000).

29

Vanwege de historische pluraliteit en het gebrek aan een gemeenschappelijk geaccepteerde definitie van de morele status van een embryo, vindt de ontwikkeling van richtlijnen in Europa plaats in verschillende landen (Lenoir 2000). Net als in de Verenigde Staten is er sprake van spanning tussen 'respect voor menselijk leven' en 'vrijheid van onderzoek'. Beide principes zijn in Europa constitutioneel vastgelegd. Tot op heden hebben de Europese lidstaten verschillende benaderingen gevolgd op gebieden als onderzoek aan embryo's, abortus en reproductie-technologie. Aan de andere kant bestaat er wel Europese wetgeving om te verhinderen dat menselijke embryo's alleen voor onderzoek geproduceerd worden en om iedere vorm van commerciële exploitatie tegen te gaan. Verder bestaat er een verbod op reproductief kloneren en op modificatie van menselijke geslachtscellijnen. Het is de vraag of ontwikkelingen op het gebied van onderzoek met menselijke stamcellen aanpassingen nodig maken. Een eerste stap naar verdere regulering op Europees niveau is de 'Convention on Human Rights and Biomedicine' die op 1 december 1999 in werking is getreden. Verder bestaat er op Europees niveau ook de op 6 juli 1998 van kracht geworden richtlijn ten aanzien van 'the Legal Protection of Biotechnological Inventions', waarin wordt gesteld dat het gebruik van embryo's voor industriële en commerciële doeleinden niet patenteerbaar is. De sedert 1992 in de EU bestaande *European Group on Ethics in Science and New Technologies* (EGE) beveelt aan dat onderzoek aan embryo's, in landen waar dit is toegestaan, onder strikte publieke controle te plaats. De EGE pleit er verder voor Europese burgers breed bij het debat te betrekken.

4.2 BIOTECHNOLOGIE EN VEILIGHEID: ONDERZOEK EN GEBRUIK OP GROTE SCHAAL

Als het gaat om moderne biotechnologie en veiligheid, moet onderscheid worden gemaakt tussen onderzoek binnen het laboratorium en toepassing van de technologie buiten het laboratorium

Onderzoek binnen het laboratorium

Binnen het laboratorium gaat het om experimenten op kleine schaal onder goed controleerbare omstandigheden. De risico's kunnen daarbij op verschillende manieren worden ingeperkt. We onderscheiden fysische inperking en biologische inperking. Onder fysische inperking wordt verstaan het werken in speciaal beveiligde ruimtes. In het geval van biologische inperking wordt gebruik gemaakt van aangepaste micro-organismen waarvan bekend is dat ze buiten het laboratorium niet lang kunnen overleven. De ervaring tot op heden heeft geleerd dat het onderzoek geen grote risico's met zich meebrengt en dat vaak kan worden volstaan met bestaande VMT-richtlijnen (d.w.z. Veilige Microbiologische Technieken), waarmee al jarenlange ervaring bestaat. Verder is in Nederland afgesproken dat experimenten waarbij gerichte DNA-recombinatie 'in de reageerbuis' in het spel is, moeten worden aangemeld bij de Commissie Genetische Modificatie (COGEM). Deze commissie van deskundigen bepaalt of er speciale voorzorgsmaatregelen nodig zijn bij het uitvoeren van de geplande experimenten. De besluitvorming kan slechts in beperkte mate plaatsvinden op grond van wetenschappelijke feiten en verloopt (nog) voor een belangrijk deel intuïtief.

Biotechnologie buiten het laboratorium

Bij grootschalige toepassing van moderne biotechnologie gaat de discussie over het risico van de maatschappelijke toepassing van biotechnologie voor consument en milieu. Bij discussies over het milieurisico dat het werken met genetisch gemodificeerde organismen met zich meebrengt, speelt in de eerste plaats de vraag of de nieuw ingebrachte erfelijke informatie kan overgaan op andere in de natuur voorkomende organismen en wat hiervan de gevolgen kunnen zijn. Daarnaast spelen er, afhankelijk van de ratio achter het genetisch modificeren, nog andere vragen. Zo kan bijvoorbeeld de vraag worden gesteld of het wenselijk is planten resistent te maken tegen een bepaald herbicide, omdat dit de afhankelijkheid van het gebruik van herbiciden zal vergroten. Ook als het gaat om het via genetische modificatie in de plant aanbrengen van erfelijke informatie voor natuurlijke afweerstoffen, zoals het *Bacillus thuringiensis* toxine, kunnen vragen worden gesteld ten aanzien van de effecten op ecosysteemniveau. Ten slotte verdienen natuurlijk vragen betreffende voedselveiligheid de aandacht.

Een belangrijk aspect bij al deze vragen is de inschatting van risico's en de acceptatie daarvan. Volledige risicoloosheid kan nooit bewezen worden. Bij het in kaart brengen van de risico's die verbonden zijn aan het in het milieu brengen van gene-

tisch gemodificeerde organismen, wordt uitgegaan van de kennis van de karakteristieken van het organisme dat gemodificeerd wordt en van de aard van de aangebrachte modificatie. Dit leidt tot een theoretische inschatting van het risico. Daarnaast is het van belang om met behulp van veldproeven praktijkervaring op te doen.

Voor het op de markt brengen van producten die zijn gemaakt met behulp van moderne biotechnologie geldt een vergelijkbare benadering. Vanzelfsprekend gelden hier als 'bottom line' de normale op wet- en regelgeving gebaseerde procedures voor het toelaten van een product tot de markt. Additionele risico's verbonden aan een productieproces waarbij genetisch gemodificeerde organismen worden gebruikt, zullen moeten worden ingeschat op basis van de aard van product, productieproces en beoogde toepassing. Ook hier is evaluatie van praktijkervaringen van groot belang.

4.3 BIOTECHNOLOGIE EN VEILIGHEID: MILIEU

Ten aanzien van de milieuaspecten spelen meerdere vragen. Bijvoorbeeld de vraag of het veranderde micro-organisme of de veranderde plant zich, wanneer zij eenmaal in het milieu zijn geïntroduceerd, ongebreideld zouden kunnen gaan verspreiden en natuurlijke ecosystemen zouden kunnen gaan verstoren. Of de vraag of zij hun nieuw verkregen erfelijke informatie aan soortgenoten of aan niet-verwante organismen zouden kunnen doorgeven, waardoor deze op hun beurt weer een plaag zouden kunnen gaan vormen. Zulke risico's kunnen op grond van grondige kennis van de organismen waarmee wordt gewerkt, sterk beperkt maar nooit helemaal tot nul gereduceerd worden.

31

4.3.1 PLANTEN IN HET MILIEU

Hoe groot is de kans dat een genetisch gemodificeerde plant in de natuur zo hard kan gaan groeien dat er sprake is van ontwikkeling tot een plaag en bedreiging van natuurlijke ecosystemen? Of de kans dat de nieuwe eigenschap wordt doorgegeven aan in het wild voorkomende soortgenoten (verticale overdracht van erfelijke informatie) of andere, niet-verwante, organismen (horizontale overdracht van erfelijke informatie), die dan op hun beurt een plaag kunnen gaan vormen? Omdat de nieuw ingebrachte erfelijke informatie slechts een heel klein onderdeel van de totaal aanwezige informatie uitmaakt, wordt aangenomen dat de kansen op overleving en verspreiding hoofdzakelijk worden bepaald door de karakteristieken van de originele plant. Alleen als de nieuw ingebrachte informatie deze oorspronkelijke karakteristieken drastisch wijzigt, zou er sprake kunnen zijn van een verhoogd risico. Hiervan zou dus sprake kunnen zijn bij de introductie van erfelijke informatie die beschermt tegen ziekten, bestrijdingsmiddelen of vorstschade. Vaak is het in de praktijk echter zo dat genetisch gemodificeerde planten in het wild hun

geïntroduceerde eigenschappen weer kwijt raken en veelal zeker niet harder groeien dan hun natuurlijke soortgenoten. Vanuit het perspectief van risico-inschatting is het belangrijk dat ervaring wordt opgedaan met het overleven en de verspreiding van transgene planten in het milieu. Momenteel is van zo'n 'georganiseerde' monitoring nog nauwelijks sprake.

Gecultiveerde planten kunnen ruwweg worden ingedeeld in drie categorieën: planten die van de mens afhankelijk zijn, planten die door de mens ingeperkt worden en planten die onafhankelijk zijn van de mens. Planten die tot de eerste categorie behoren, zullen snel uitsterven als ze niet meer worden gekweekt; de kans dat zo'n van de mens afhankelijke plant een oncontroleerbaar onkruid wordt is dus heel klein. Een aantal gewassen uit de tweede categorie wordt binnen de landbouwkundige praktijk goed onder controle gehouden. Ook hier is de kans op overgang naar een oncontroleerbaar onkruid vrij beperkt. Van de mens onafhankelijke planten, zoals bijvoorbeeld de meeste grassoorten, zijn zeer goed in staat om zonder tussenkomst van de mens te overleven. Als er met deze categorie onbedoelde schadelijke effecten optreden, zijn deze moeilijk te elimineren. Verder worden er bij het ervaring opdoen in proefvelden nog de nodige veiligheidsmaatregelen genomen. Na de teelt worden plantenresten verwijderd en vernietigd, verspreiding van stuifmeel wordt mechanisch tegengegaan en kruising met in het wild levende soortgenoten kan worden tegengegaan door ervoor te zorgen dat het bloeiseizoen van de gemodificeerde plant niet samenvalt met dat van zijn wilde soortgenoot.

Een dergelijk onderscheid in verschillende categorieën planten en daarop gebaseerde maatregelen hebben uiteraard alleen zin tijdens het stadium van veldproeven. Zodra het zaad wordt vrijgegeven voor de handel, volgt verspreiding via een zeer internationaal georiënteerde zaadhandel. Het zou dan best kunnen blijken dat planten die in het ene deel van de wereld goed door de mens kunnen worden gecontroleerd, in andere delen van de wereld van de mens onafhankelijk zijn.

Ten slotte zou het nog mogelijk kunnen zijn dat de nieuw geïntroduceerde erfelijke informatie vanuit de plant wordt overgedragen op een ander organisme (horizontale overdracht van erfelijke informatie) en dat dat organisme zich vervolgens ontwikkelt tot een plaag. In principe zou de overdracht van erfelijke informatie tussen niet-verwante organismen kunnen verlopen via virussen. Tot op heden zijn dergelijke plantenvirussen echter niet gevonden. Verder zouden in theorie ook plasmiden in bodembacteriën voor horizontale genoverdracht kunnen zorgen. Ook deze wijze van overdracht lijkt uitermate zeldzaam.

Vanuit het perspectief van de risicoanalyse kan nog worden opgemerkt dat horizontale verspreiding van erfelijke informatie vooral risicovol is als hierdoor nieuwe erfelijke informatie aan het ecosysteem wordt toegevoegd. Bij de meeste innovaties zal dat echter niet het geval zijn. Immers, biotechnologische innovaties maken

meestal juist gebruik van reeds bestaande biologische strategieën. Aangezien expressie van erfelijke informatie in organismen waarin deze niet van nature plaats vond, effect kan hebben op relaties binnen het ecosysteem, is ook dit echter niet geheel risicoloos.

Aan iedere introductie van een genetisch gemodificeerde plant in het milieu kleeft dus een klein risico. De kunst is om zoveel mogelijk van tevoren vast te stellen in welke gevallen er sprake is van een daadwerkelijk risico en verder systematisch in kaart te brengen of er onverwachte risicovolle effecten optreden. Een probleem met betrekking tot het vaststellen van potentiële risico's is dat er, anders dan in het geval van chemicaliën, geen 'agreed upon' set van voorspellende testen beschikbaar is. Ook bestaat op dit terrein geen op het specifieke doel afgestemde wet- en regelgeving.

Wellicht is het nuttig in dit verband even stil te staan bij het feit dat we het over het algemeen helemaal niet zo gevaarlijk vinden om een exotische plant of dier (dus een grote hoeveelheid nieuwe erfelijke informatie) in onze omgeving te introduceren, terwijl er toch zeker voorbeelden bekend zijn waarbij de introductie van zulke exoten leidt tot een sterke verstoring van ecosystemen. Zolang er echter nog veel minder ervaring bestaat met transgene planten in het milieu dan met klassiek gekweekte planten, blijft het noodzakelijk zeer voorzichtig te werk te gaan en ervaring op te doen in goed gecontroleerde proefomstandigheden.

4.3.2 MICRO-ORGANISMEN IN HET MILIEU

In relatie tot de introductie van genetisch gemodificeerde micro-organismen in het milieu spelen soortgelijke overwegingen als bij planten. Voor wat betreft het gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen in de landbouw is het startpunt wel dat er al jarenlang ervaring is opgedaan met het gebruik van micro-organismen in de landbouw en dat er tot op heden geen negatieve effecten zijn waargenomen. Ook hier moet echter een risicoanalyse voorafgaan aan iedere nieuwe introductie.

Ook voor micro-organismen geldt dat de gemodificeerde organismen in de natuur over het algemeen langzamer zullen groeien dan hun wilde soortgenoten omdat deze immers door middel van adaptatie zo optimaal mogelijk zijn aangepast aan de natuurlijke omgeving. Bovendien raken veel micro-organismen de nieuw ingebrachte informatie ook weer kwijt. Alle organismen passen zich voortdurend aan veranderende omgevingsinvloeden aan, ook door hun erfelijke informatie aan te passen (evolutie). Omdat bij micro-organismen de generatietijd heel kort is, verloopt dit proces bij micro-organismen veel sneller dan bij andere organismen. Verder moet worden bedacht dat het nieuwe DNA vaak wordt geïntroduceerd met behulp van een plasmide en daarom niet in het microbiële genoom terecht zal komen. Plasmiden vermenigvuldigen zich onafhankelijk van het genoom en wor-

den veelal alleen aangemaakt als de 'lokale omstandigheden van het moment' daar aanleiding toe geven. Vaak blijken nieuw geïntroduceerde plasmiden bij adaptatie aan natuurlijke omstandigheden als 'overbodige ballast' weer verloren te gaan.

De EPA (*Environmental Protection Agency*) heeft momenteel in de Verenigde Staten enkele genetisch gemanipuleerde bacteriestammen toegelaten voor landbouwkundig gebruik. Daarmee worden veel veldproeven gedaan. De bestudering van genoverdracht door bacteriën in hun natuurlijke omgeving bevestigt tot op heden dat de genetisch gemodificeerde bacteriën zelf vrij fragiel zijn en niet zo lang overleven. De kans op niet-controleerbare genverspreiding door de genetisch gemodificeerde organismen zelf lijkt dus niet erg groot, maar de genen zouden natuurlijk wel overgedragen kunnen worden naar andere bacteriën of organismen. Meer inzicht in horizontale genoverdracht is dus belangrijk. Microbieel ecologisch onderzoek naar het gedrag van gemodificeerde micro-organismen in het milieu is nodig om risicoschattingen te kunnen maken (Miller 1998).

Voor wat betreft de mogelijkheid van uitwisseling van erfelijke informatie tussen micro-organismen in het milieu is er sprake van drie bekende mechanismen hiervoor: transformatie, transductie en conjugatie. Deze worden hier achtereenvolgens besproken.

Transformatie

Transformatie is het opnemen van vrij DNA door cellen. De kans hierop is onder natuurlijke omstandigheden heel klein omdat:

- 1 ieder micro-organisme door een beschermende laag (celwand en plasmamembraan) is omgeven die geen grote moleculen zoals DNA doorlaat, en
- 2 eventueel bij het afsterven van een organisme vrijkomend DNA zeer snel wordt afgebroken.

Het is echter wel aangetoond dat vrij DNA kan worden gestabiliseerd door hechting aan bodemdeeltjes die door bacteriën opgenomen zouden kunnen worden. In laboratoriumexperimenten bleek echter dat het opgenomen DNA vervolgens werd afgebroken tot DNA-bouwstenen die wel weer opnieuw konden worden gebruikt voor de synthese van DNA in de cel, maar dat de opgenomen DNA-structuur zelf niet als zodanig in het genoom werd geïncorporeerd.

Transductie

Transductie is het introduceren van vreemd DNA in een cel door virussen. Virussen bestaan uit erfelijke informatie die wordt omgeven door een beschermende mantel. Virussen kunnen zich niet zelfstandig voortplanten maar zijn daarvoor afhankelijk van gastheercellen. De meeste virussen kunnen alleen een bepaald type gastheercel infecteren. Zij introduceren hun erfelijk materiaal in de gastheercel en maken gebruik van de 'machinerie' van de gastheercel om zichzelf te vermenigvuldigen. Na productie van de virusdeeltjes komen deze weer vrij uit de gastheercel waarna de nieuw gemaakte virusdeeltjes weer een nieuwe gastheercel kunnen

infecteren. Horizontale verspreiding van erfelijke informatie via transductie behoort dus tot de mogelijkheden.

Infectie door bacteriofagen (virussen die bacteriën infecteren) komt bij veel bacteriën voor. Modelexperimenten laten tot op heden echter zien dat in een natuurlijke omgeving de meeste bacteriofagen slechts een bepaalde bacteriestam infecteren, wat natuurlijk de horizontale verspreiding beperkt, en dat verder wel het in de natuurlijke omgeving voorkomende wildtype bacterie wordt geïnfecteerd maar niet de geïntroduceerde gemodificeerde bacterie.

Conjugatie

Conjugatie is het proces waarbij twee bacteriecellen tijdelijk een verbinding vormen, een soort kanaaltje dat het inwendige van de ene bacterie verbindt met dat van de andere. Door deze verbinding kunnen plasmiden (kleine cirkelvormige stukken DNA) vanuit de ene bacterie naar de andere bacterie worden getransporteerd. Zulke processen treden niet willekeurig tussen alle bacteriën op; er moet sprake zijn van een soortverwantschap. Een bekend resultaat van dit proces is het optreden van antibioticaresistentie van bacteriën. In een natuurlijke omgeving treedt conjugatie meestal alleen op tussen bacteriën die tot dezelfde groep of soort behoren, maar er bestaan plasmiden die gemakkelijk tussen verschillende soorten en zelfs tussen bacteriën, gistcellen en planten overgedragen worden. In de laatste decennia heeft milieumicrobiologisch onderzoek aangetoond dat conjugatie in natuurlijke omgevingen optreedt. Daarbij moet worden bedacht dat het om de uitwisseling van plasmiden gaat en dat de daarop aanwezige informatie zelden of nooit wordt ingebouwd in het bacteriële genoom. Plasmiden gaan meestal ook weer verloren als ze niet van nut zijn voor het organisme.

4.4 BIOTECHNOLOGIE EN VEILIGHEID: VOEDSEL

Een veiligheidsaspect dat de laatste jaren veel aandacht krijgt is de voedselveiligheid. De acties van Greenpeace eind 1996 tegen de invoer van *Roundup Ready*-sojabonen uit de Verenigde Staten hebben deze discussie op gang gebracht. Discussies tussen overheid, bedrijfsleven en consumenten- en milieuorganisaties over voedingsmiddelen die worden geproduceerd met behulp van grondstoffen die zelf zijn geproduceerd met gebruik van recombinant-DNA-technologie, hebben geleid tot de stellingname dat de consument het recht heeft om te kiezen. Daarom moet via etikettering op producten worden vermeld of genetisch veranderde componenten in het product zijn verwerkt. De uitvoering van deze maatregel is echter niet zonder haken en ogen.

Het gaat bij dergelijke discussies vaak om het gebruik van plantaardige grondstoffen zoals sojabonen, maïs en koolzaad. Bij het ontwikkelen van nieuwe rassen is dan gebruik gemaakt van recombinant-DNA-technologie om bepaalde door de mens gewenste eigenschappen in het gewas te introduceren. Het kan daarbij gaan

om een verhoogde aanmaak van een stof die de plant van nature ook al maakte, maar bijvoorbeeld ook om de resistentie tegen een bepaald soort bestrijdingsmiddel, zoals in het geval van *Roundup Ready*-sojabonen. Voor de consument is het natuurlijk van belang te weten welk deel van het gewas uiteindelijk in de voeding terechtkomt. Het maakt daarbij verschil of alle biomoleculen (koolhydraten, vetten, eiwitten, nucleïnezuren) in het eindproduct terechtkomen of bijvoorbeeld alleen de eiwitten of de vetten. In het eerste geval zal het DNA, dus ook het nieuw geïntroduceerde DNA, in het product terechtkomen, in het tweede geval niet. Het is overigens ook nog de vraag of dat eerste schadelijk zou zijn. Tijdens de voedselbereiding en in het spijsverteringskanaal zal het DNA immers grotendeels afgebroken worden. Maar voorzichtigheid is uiteraard geboden.

Als het gaat om een plantaardig product waarin met behulp van recombinant-DNA-technologie een bepaalde, ook al van nature voorkomende stof, zoals een eiwit, in grotere hoeveelheden voorkomt en van die plant alleen het eiwit wordt gebruikt, dan zal het nieuwe product niet wezenlijk verschillen van het oude product. Dit kan echter wel betekenen dat er in het voedsel eiwitten voorkomen die daarvoor weliswaar in het milieu voorkwamen maar niet, dan wel in veel lagere concentraties, in de voeding. Dit kan aanleiding geven tot een verhoogde kans op allergieën. Ook zou er sprake kunnen zijn van een verhoogde concentratie aan toxische eiwitten. Ten slotte zou het resistent maken van planten tegen bepaalde herbiciden ertoe kunnen leiden dat een hogere concentratie van het desbetreffende herbicide in ecosysteem en voedselketen terecht komt.

36

Een probleem bij het in kaart brengen van mogelijke risico's is dat het lastig is te testen op allergenen. In de praktijk blijft het onderzoek vaak beperkt tot het vergelijken van de eiwitsequentie met die van bekende allergenen. Het testen op toxiciteit is wel mogelijk maar wordt vaak beperkt tot het testen van de acute toxiciteit.

Bovenstaande discussie gaat vooral over het gebruik van plantaardige grondstoffen die afkomstig zijn van planten waarbij voor de veredeling gebruik is gemaakt van recombinant-DNA-technologie. Meestal wordt niet in de discussie betrokken dat er in de levensmiddelenindustrie al jarenlang ervaring bestaat met het werken met gewijzigde micro-organismen en enzymen en dat daar nooit sprake is geweest van schadelijke effecten. Een essentieel onderscheid is natuurlijk wel dat de gemodificeerde micro-organismen daar worden gebruikt om het voedsel te bewerken en dus geen onderdeel hoeven te vormen van het uiteindelijke product. Ook in de geneeskunde bestaat ruime ervaring op dit gebied, zo kunnen bijvoorbeeld patiënten met suikerziekte al sedert het begin van de jaren '80 menselijk insuline gebruiken dat is gemaakt met behulp van genetisch gemodificeerde bacteriën.

Natuurlijk heeft etikettering alleen zin als een kwaliteitscontrolerende instantie door middel van testen ook kan nagaan of er in levensmiddelen afwijkend DNA of eiwit aanwezig is. Zolang bekend is welke veranderingen in het DNA zijn aangebracht en welke eiwitten daardoor worden aangemaakt, zijn zulke testen mogelijk.

Momenteel is dat bekend voor organismen die gewijzigd zijn met behulp van recombinant-DNA-technologie. Het is echter nog niet te voorspellen of dat in verband met toekomstige ontwikkelingen op het gebied van intellectuele eigendomsrechten ook altijd het geval zal zijn.

Natuurlijk is het zo gewetensvol en verstandig mogelijk omgaan met (potentiële) risico's de aangewezen weg. Een zorgvuldige risicoanalyse vooraf en het systematisch in kaart brengen van praktijkervaringen zijn daarbij belangrijke elementen.

5 BIOTECHNOLOGIE EN HET GEBRUIK VAN PLANTEN EN DIEREN

5.1 VOEDSELPRODUCTIE

Bij het gebruik van biotechnologie in relatie tot planten en dieren kan in eerste instantie worden gedacht aan primaire productie van plantaardig en dierlijk materiaal en aan het bewerken en conserveren daarvan in de voedingsmiddelenindustrie. Voedsel is van plantaardige of dierlijke oorsprong. Voor de consumptie moet het veelal nog worden bewerkt. Voor een deel gebeurt dit in de eigen keuken, voor een deel al voor de aankoop. Bij de bereiding en conservering van voedsel spelen micro-organismen een belangrijke rol. Voedselproductie beslaat dus een heel breed gebied: akkerbouw, tuinbouw, veeteelt, visserij, en de verwerking van de producten daarvan in de voedings- en genotmiddelenindustrie.

Bij plantaardige en dierlijke productie en bij de voedings- en genotmiddelenindustrie gaat het om processen die economisch rendabel moeten zijn. Bij het ontwikkelen van nieuwe soorten planten (het zogenaamde veredelen) gaat het dan ook vaak om het zoeken naar nieuwe rassen die een hogere opbrengst opleveren of beter bestand zijn tegen opbrengstverlagende invloeden van buitenaf, zoals ziekten, plagen, insectenvraat, kou, droogte. Het gebruik van meststoffen en bestrijdingsmiddelen neemt bij de plantaardige productie een belangrijke plaats in. Verder is het van belang groei en ontwikkeling van planten te kunnen volgen en plantenziekten in een vroeg stadium te kunnen diagnosticeren.

39

Ook in de sector van de dierlijke productie zijn nieuwe ontwikkelingen veelal gericht op een hogere vlees- of melkopbrengst. De mengvoederindustrie zorgt hier voor een op productieverhoging gerichte samenstelling van goedkope, volwaardige veevoeders en voor het uitbannen van ziekten worden nieuwe vaccins en geneesmiddelen ontwikkeld. Ook hier bestaat veel belangstelling voor nieuwe diagnostische methodes.

Bovenstaande ontwikkelingen zijn helemaal niet nieuw. De pogingen om de menselijke voedselvoorziening te verbeteren door de 'natuur naar onze hand te zetten' gaan terug tot de zogeheten Neolithische Revolutie (5000 - 10000 jaar geleden). Tijdens deze periode schakelde de mens over van een leven als jager en verzamelaar op landbouwkundige productie. De moderne biotechnologie voegt slechts moleculaire gereedschappen toe aan die eeuwenoude gereedschapskist.

Bij het toepassen van klassieke verdelingsmethodes moeten de tijdens de kruisingsexperimenten ontstane nieuwe combinaties worden 'uitgeprobeerd'. Om te kunnen beoordelen of het nieuwe exemplaar bij de kruising de gewenste eigenschappen heeft verkregen, moeten we het laten opgroeien en er weer mee door kweken. Dit is een tijdrovende en dure procedure.

Bij het toepassen van recombinant-DNA-technologie kan in principe gericht te werk worden gegaan. Met behulp van moleculaire gereedschappen kan al vrij snel worden geconstateerd of de nieuwe eigenschap door de cellen is opgenomen zonder dat het nieuwe exemplaar eerst helemaal opgekweekt hoeft te worden.

Binnen de levensmiddelentechnologie zal het meestal gaan om procesoptimalisatie via het beïnvloeden van de eigenschappen van micro-organismen. In dit verband kan worden gedacht aan producten zoals brood, zuivelproducten, vleeswaren, frisdranken, alcoholische dranken, en geconserveerde groenten zoals bijvoorbeeld zuurkool.

Bovenstaande klinkt aantrekkelijk simpel, maar zo eenvoudig gaat het in de praktijk vaak nu ook weer niet. Veel eigenschappen berusten niet op de structuur van één stukje DNA, maar op het samenspel van meerdere stukjes DNA, die vaak op heel verschillende chromosomen liggen. Dat maakt het veel lastiger cellen gericht te beïnvloeden. Heel vaak blijkt ook dat in het laboratorium geïntroduceerd DNA bij het verder kweken weer verloren gaat; het is als het ware of de cel zich weer van zijn extra bagage verlost.

5.2 BIOTECHNOLOGIE EN PLANTAARDIGE PRODUCTIE

40

Landbouw is al eeuwen lang zeer belangrijk voor de mens. De mens is in meer of mindere mate afhankelijk van plantaardige productie op het gebied van onder andere voedsel, kleding, huizenbouw, geneesmiddelen en brandstof. Traditionele landbouw was grotendeels gebaseerd op natuurlijke processen waarbij geen fossiele brandstoffen werden gebruikt en geen slecht biologisch afbreekbare chemicaliën. Nieuwe variëteiten werden ontwikkeld via klassieke veredelings technieken, spierkracht leverde de energie voor de mechanische bewerking van de grond, voor het verwijderen van onkruid en voor het oogsten van het gewas, en de bodemvruchtbaarheid werd op peil gehouden met organische mest. Door economische en sociale druk om de productiviteit te verhogen, in combinatie met de ontwikkeling van werktuigbouwkunde en chemische technologie, is de landbouwpraktijk echter grondig veranderd. Tegenwoordig komt wereldwijd ongeveer 5 procent van het verbruik van fossiele brandstoffen voor rekening van de landbouw en verder worden er grote hoeveelheden, soms zeer milieuonvriendelijke gewasbeschermingsmiddelen gebruikt. Een reflectie op de duurzaamheid van de gebruikte methoden lijkt gerechtvaardigd.

Binnen de landbouw kan biotechnologie nieuwe ontwikkelingen inluiden op het gebied van het ontwikkelen van nieuwe soorten, op het gebied van gewasbescherming, op het gebied van de bodemvruchtbaarheid en op het gebied van de bewerking van agriproducten.

Verandering van de eigenschappen van een gewas

De productiviteit van een gewas is afhankelijk van een hele serie factoren, waaronder de beschikbaarheid van water, mineralen, klimatologische omstandigheden, het voorkomen van ziekteverwekkers en plagen én natuurlijk de fysiologisch bepaalde (on)mogelijkheden van de plant om met deze omstandigheden om te gaan.

Bij de ontwikkeling van nieuwe variëteiten kan worden gedacht aan gewassen met 'verbeterde' eigenschappen, zoals een grotere opbrengst, een langere houdbaarheid en een verhoogde resistentie tegen ziekten en plagen. De motivatie achter deze ontwikkelingen is dus duidelijk economisch van aard, maar de ontwikkelingen kunnen ook belangrijke consequenties voor het milieu hebben. Zo zou bijvoorbeeld het produceren van variëteiten met een hogere resistentie tegen bepaalde ziekten het gebruik van milieuonvriendelijke gewasbeschermingsmiddelen terug kunnen dringen. Aan de andere kant is het ook mogelijk in een plant resistentie tegen een onkruidbestrijdingsmiddel in te bouwen. In dat geval zal het gebruik van het desbetreffende bestrijdingsmiddel eerder worden bevorderd dan teruggedrongen. Zoals vrijwel altijd wordt het uiteindelijke effect bepaald door wat mensen met technologische mogelijkheden doen.

Groeibevordering door micro-organismen

In veel situaties vormt de vruchtbaarheid van de bodem een beperkende factor voor de productiviteit. Voor dit doel wordt (kunst)mest aan de bodem toegevoegd. In dit verband is het ook belangrijk te bedenken dat planten in voortdurende interactie staan met de in de bodem aanwezige micro-organismen en dat deze interacties zowel positief als negatief voor de plant kunnen zijn (Lugtenberg et al. 1991). De micro-organismen die een positieve invloed op de plantaardige productiviteit hebben kunnen worden ingedeeld in drie groepen:

- 1 micro-organismen die kunnen worden gebruikt om de vruchtbaarheid te verhogen;
- 2 micro-organismen die de groei van de plant bevorderen doordat ze de groei van andere schadelijke micro-organismen afremmen; en
- 3 micro-organismen die de groei van de plant bevorderen via de productie van planthormonen.

Gerichte beïnvloeding van dergelijke interacties kan zowel uit productiviteits- als uit milieukundig perspectief interessant zijn.

Agriproducten als grondstof voor de industrie

In de context van de bewerking van agriproducten moeten we ons realiseren dat planten niet alleen grondstoffen opleveren voor de levensmiddelentechnologie maar ook voor veel andere industriële segmenten. Hierbij kan worden gedacht aan de microbiologische omzetting van plantaardige materialen in grondstoffen voor de chemische industrie en aan de productie van specifieke stoffen door planten of door weefsel- of celculturen. Voorbeelden zijn gom, lijm, zetmeel, verfstoffen, inkt, detergentia, cosmetica, smaakstoffen, conserveringsmiddelen, oliën, textielvezels en vezels voor composieten. Een voordeel van dergelijke grondstoffen is dat ze na

gebruik in principe goed afbreekbaar zijn in het milieu. Agro-industriële productie kan dus uit milieukundig perspectief interessant zijn (Interdepartementaal onderzoekprogramma duurzame technologische ontwikkeling 1997: 42). Er zijn in dit verband meerdere invalshoeken mogelijk:

- Momenteel wordt meestal slechts een gedeelte van de plant gebruikt, maar in principe kan de plant worden opgesplitst in meerdere nuttige fracties, waardoor de hele plant als grondstof dient voor allerlei toepassingen. Zo krijgt de plant als geheel een grotere waarde en wordt het gebruik van biomassa economisch aantrekkelijker. Een voorbeeld hiervan is de verwerking van suikerbiet tot suiker, ethanol en veevoer en het gebruik van bijproducten door verbranding of vergassing voor de productie van energie.
- Het in onbewerkte vorm gebruiken van delen van planten zoals bijvoorbeeld het gebruiken van zaden, pitten en vezels als schokwerend materiaal, een alternatief voor polystyreenschuim.
- Cascadering, waarbij materialen na de levenscyclus van een product worden herwonnen en weer worden gebruikt voor andere, minder hoogwaardige toepassingen. Uiteindelijk kunnen, als laatste stap, de reststoffen worden gebruikt als grondstof voor energieopwekking.
- Nieuwe toepassingen van specifieke, in planten voorkomende stoffen met betere producteigenschappen dan wanneer hetzelfde product wordt gemaakt op basis van fossiele grondstoffen. Met behulp van genetische modificatie is het bovendien mogelijk de gewenste stoffen in een hogere concentratie aan te maken.
- Het gebruik van organische reststoffen via het vergassen (hoogwaardig) van GFT-afval in plaats van via verbranding (laagwaardig) ervan.

5.3 BIOTECHNOLOGIE EN DIERLIJKE PRODUCTIE

Biotechnologie in relatie tot dierlijke productie wordt vaak snel in verband gebracht met het ontwikkelen van transgene dieren (zie ook par.5.4). Dit is een aspect dat de aandacht verdient, maar zeker niet het enige. Bij biotechnologie en dierlijke productie moet ook worden gedacht aan de mogelijkheden van verdere schaalvergroting binnen dierlijke productiesystemen. Schaalvergroting en productiviteitsverhoging zijn karakteristiek voor de westerse veehouderij vanaf de jaren '30 van de twintigste eeuw. In de loop der tijd is de technologie steeds verder doorgedrongen in deze productiesector, die van origine gebaseerd is op het gebruik van biologische systemen. De introductie van biotechnologische gereedschappen binnen de sector voegt weer een nieuwe dimensie toe en leidt tot nieuwe discussies.

Bij biotechnologie in relatie tot dierlijke productie kan in eerste instantie worden gedacht aan manipulatie van voortplantingsprocessen, genetische modificatie van landbouwhuisdieren ter verkrijging van transgene dieren en genetische modifika-

tie van micro-organismen die worden gebruikt om producten te maken, bijvoorbeeld hormonen en vaccins die in de dierhouderij worden gebuikt.

Industrialisering van dierlijke productie

In de natuur is voortplanting alleen gericht op de instandhouding van de soort. De veehouderij is van oudsher gericht op het profijt dat de mens kan hebben van dieren, zoals bijvoorbeeld voor het verrichten van arbeid en de productie van vlees, melk en eieren. Vanaf de jaren '30 was er sprake van schaalvergroting en productieondersteuning via dierlijke gezondheidszorg, diergeneesmiddelen, kunstmatige inseminatie en het wiskundig verwerken van productie- en afstammingsgegevens. Na de tweede wereldoorlog verbeterde de infrastructuur (banken, overheid, industrie) en werd kunstmatige inseminatie met ingevroren sperma mogelijk. De jaren '60 brachten technologische innovaties op het gebied van huisvesting en verzorging en de mogelijkheid om de bronst op te wekken met geslachtshormonen, en embryotransplantatie. In de jaren '70 kwam de massale import van goedkope grondstoffen voor veevoer op en werd de embryotransplantatie onafhankelijk van cyclussynchronisatie doordat het mogelijk werd embryo's diep te vriezen. In de jaren '80 droegen automatisering en procesondersteuning via computers veel bij aan de verhoging van het rendement. Verder werden in deze periode in-vitro-bevruchting, manipulatie van eicellen en embryo's, embryosplitsing, vaststelling van het geslacht en het kloneren van embryo's mogelijk. In de jaren '90 ten slotte was er sprake van voortgaande optimalisering van de bedrijfsvoering en robotisering. Verder deden moderne biotechnologische technieken hun intrede en was er veel aandacht voor de met de dierhouderij samenhangende milieuproblematiek.

43

De industrialisering van de dierlijke productie is dus al ruim zeventig jaar aan de gang en heeft behalve positieve economische effecten ook negatieve effecten met zich meegebracht, zoals een vermindering van het dierlijk welzijn en milieuproblemen. Ook de huidige BSE-problematiek moet tegen deze achtergrond worden geplaatst. Biotechnologische innovaties die louter gericht zijn op verdere verhoging van de economische efficiëntie, zouden deze negatieve effecten kunnen versterken. Aan de andere kant kan ook worden opgemerkt dat door het toepassen van biotechnologische technieken juist meer recht zou kunnen worden gedaan aan biologische evenwichten en mechanismen. Een discussie over een verantwoord gebruik van biologische systemen op ecosysteemniveau is voor de dierhouderij wellicht net zo belangrijk als een ethische discussie over het maken van transgene dieren voor bijvoorbeeld farmaceutische productiedoeleinden.

Tot zover ging het hoofdzakelijk over het gebruik van dieren voor de productie van vlees, melk en eieren. Een nieuw aspect in relatie tot biotechnologie en dierlijke productie is het gebruik van dieren voor de productie van geneesmiddelen en xenotransplantaten. Twee belangrijke onderwerpen van discussie in dit verband zijn kloneren en de ontwikkeling van transgene dieren.

5.4 KLONEREN EN TRANSGENE DIEREN

Een kloon is een verzameling genetisch identieke individuen; kloneren het proces waarmee zo'n verzameling wordt gemaakt. In de tuinbouw worden via vegetatieve voortplanting al jaren lang kloons gemaakt. Het maken van kloons uit plantencellen is relatief eenvoudig, omdat plantencellen totipotent zijn, hetgeen wil zeggen dat uit iedere cel weer een hele plant kan groeien. Bij dierlijke cellen ligt dat anders. Hier ontstaat uit een bevruchte eicel weliswaar een heel nieuw organisme – de bevruchte eicel is dus totipotent –, maar tijdens de embryonale ontwikkeling treedt differentiatie op tot verschillende celtypen. Uit de bevruchte eicel ontwikkelen zich pluripotente embryonale stamcellen. Dit zijn cellen waaruit zich iedere cel kan ontwikkelen behalve de trophoblasten van de placenta. Deze pluripotente stamcel staat ook bekend onder de naam embryonale stamcel en wordt gebruikt voor het ontwikkelen van transgene dieren. Verder kunnen pluripotente stamcellen ook potentieel interessant zijn voor een groot aantal commerciële en klinische toepassingen. Tijdens de embryonale ontwikkeling ontstaan er uit de pluripotente stamcellen multipotente stamcellen, cellen die zich verder kunnen ontwikkelen tot bepaalde celtypen, zoals bijvoorbeeld bloedcellen en cellen van het centrale zenuwstelsel, maar niet meer tot alle celtypen. Stamcellen komen daarom niet alleen voor in embryo's, veel weefsels bevatten stamcellen die ervoor zorgen dat het weefsel in geval van beschadiging vernieuwd kan worden. Over de ontwikkeling van stamcellen is nog veel onbekend. Stamcellen ontwikkelen zich in hun micro-omgeving onder invloed van intrinsieke en extrinsieke signalen en inzicht in die ontwikkeling zou het mogelijk moeten maken stamcellen te gebruiken voor het herstellen van beschadigd weefsel. Onderzoek aan stamcellen mag zich om die reden in grote belangstelling verheugen.

44

Tot voor kort werd aangenomen dat het niet mogelijk was uit een gedifferentieerde dierlijke cel weer een heel organisme te vormen. Kloneringsexperimenten werden daarom met embryonale cellen uitgevoerd. Met de geboorte van het gekloneerde Schotse schaap Dolly is echter bewezen dat ook uit een gedifferentieerde cel van een volwassen dier weer een heel organisme kan groeien, zij het dan dat de efficiëntie van het proces momenteel nog heel laag is. Dergelijke experimenten leveren fundamentele kennis op over erfelijke informatie, over de manier waarop deze is opgeslagen en in verschillende cellen tot expressie komt, en over embryonale ontwikkeling. Verder openen ze de weg naar het reproduceren van dieren met een genetische structuur die door de mens voor productiedoeleinden als wenselijk wordt beschouwd. Genetische modificatie zou het mogelijk maken de erfelijke karakteristieken nog verder in een door de mens gewenste richting te ontwikkelen (McLaren 2000).

De laatste vier jaar zijn niet alleen schapen maar ook koeien, muizen, geiten en varkens gekloond (Pennisi and Vogel 2000). Hieruit mag niet worden geconcludeerd dat het nu eenvoudig is om dieren te kloneren. Tegenover ieder succes staan zeer veel mislukkingen en de efficiëntie van het proces is lager dan 2 procent. Als

het al lukt een embryo in de baarmoeder te plaatsen, eindigt de zwangerschap vaak in een miskraam. Verder sterven veel dieren die levend geboren worden vlak na de geboorte en van degenen die overleven, vertonen er veel een gestoorde ontwikkeling. Er zal nog veel meer fundamentele kennis nodig zijn over de genetische competitie tussen sperma- en eicel (imprinting, een proces dat vroeg in de ontwikkeling selectief bepaalde genen stillegt), over de embryonale ontwikkeling en over de condities waaronder de in-vitrostappen dienen te verlopen om klonering succesvol te laten zijn. En kloneren is natuurlijk pas de eerste stap op weg naar de productie van het transgene dier dat te gebruiken is als 'bioreactor' voor bijvoorbeeld het maken van therapeutische producten in de melk. Ook dit is in de praktijk echter al wel mogelijk gebleken. Een andere potentiële mogelijkheid is het gebruik van varkens voor de productie van organen die bij transplantatie niet door de mens worden afgestoten. In zulke gevallen moet erfelijke informatie voor de gewenste eigenschappen op precies de juiste manier in het genoom worden geïntroduceerd. Dergelijke ontwikkelingen zijn dus theoretisch mogelijk maar nog lang niet op grote schaal technisch uitvoerbaar. Bovendien overheerst momenteel de mening dat het potentiële risico van virussen die in dierlijk weefsel voorkomen, voor de mens onacceptabel groot is.

6 BIOTECHNOLOGIE EN GENEESKUNDE

Bij moderne biotechnologie in relatie tot de gezondheid kan worden gedacht aan de ontwikkeling van geneesmiddelen, vaccins, diagnostica, screening op erfelijke afwijkingen, gentherapie en het gebruik van stamcellen voor weefselherstel. Gedeeltelijk gaat het hierbij om optimalisatie van bestaande processen onder gebruikmaking van nieuwe moleculaire gereedschappen, gedeeltelijk echter ook om fundamenteel andere benaderingen die samenhangen met de resultaten van het 'Human Genome Project' en met onderzoek aan embryonale stamcellen

Aan het 'Human Genome Project' nemen over de hele wereld onderzoeksgroepen deel. Doel van dit project is de structuur op te helderen van het menselijk genoom (het totale menselijke DNA). Het menselijk genoom bevat ongeveer 100 000 genen. In 2000 is een eerste ruwe 'schets' van het menselijk genoom beschikbaar gekomen en rond 2003 verwacht men over een meer gedetailleerde beschrijving te kunnen beschikken. Deze kennis zal naar verwachting veel invloed hebben binnen de (preventieve) geneeskunde en de farmaceutische sector. Daarbij kan in eerste instantie worden gedacht aan screening, gentherapie en het leveren van geneesmiddelen 'op maat'.

6.1 SCREENING

47

Momenteel kunnen zo'n 150 erfelijke ziekten met behulp van screening worden opgespoord en naar verwachting zal dit aantal in de nabije toekomst snel toenemen. Screening kan erop gericht zijn een bestaande ziekte aan te tonen (diagnostiek), de kans te voorspellen dat een bepaalde ziekte zal optreden, en dragers van een bepaalde erfelijke aandoening op te sporen.

Het voor de screening benodigde DNA kan in principe uit iedere weefselsoort worden geïsoleerd. Meestal kiest men echter voor bloed (eenvoudig af te nemen) of, in het geval van prenatale diagnostiek, voor vruchtwater of placentaweefsel.

Een diagnostische screening kan eraan bijdragen dat een zo succesvol mogelijke therapie wordt gekozen. Als uit screening blijkt dat er een verhoogde kans bestaat op het krijgen van een bepaalde aandoening, kunnen soms adviezen over levensstijl worden gegeven. Of de aandoening ook werkelijk op zal treden, hangt namelijk niet alleen van de erfelijke aanleg af maar ook van omgevingsfactoren. Een bekend voorbeeld in dit verband is de screening op PKU (fenyketonurie), die alle pasgeborenen in Nederland sinds 1974 via de 'hielprik' ondergaan. De stofwisselingsafwijking fenyketonurie leidt zonder dieet tot zwakzinnigheid terwijl met een aangepast dieet de verschijnselen achterwege blijven. Sinds 1981 is ook screening op de schildklierziekte CTH mogelijk en sinds 2000 screening op het adrenogenitaal syndroom, AGS, een ernstige bijnierziekte die bij niet-tijdige onderkenning een dodelijk verloop kan hebben.

Het screenen op dragerschap voor een bepaalde aandoening is vooral belangrijk voor echtparen met een kindwens waarbij sprake is van erfelijk bepaalde aandoeningen in de familie (*genetic counseling*).

6.2 GENTHERAPIE

Gentherapie is in essentie de overdracht van nieuwe erfelijke informatie naar cellen van een individu met als doel het corrigeren van een geconstateerde of dreigende aandoening. Gentherapie hoeft niet beperkt te blijven tot erfelijke ziektes, maar kan ook een rol spelen bij bijvoorbeeld infectieziekten als AIDS. Voor veel ziektes zijn er in de toekomst waarschijnlijk mogelijkheden voor behandeling door middel van gentherapie. Een vereiste daarbij is wel dat er een grondige kennis op moleculair niveau aanwezig is van het ontstaan en het verloop van de aandoening. Bij erfelijke ziektes kan in het geval van een niet goed werkend gen bijvoorbeeld worden gedacht aan het invoeren van een correct werkend gen of aan het aanbrengen van verbeteringen in het niet goed werkende gen. Bij een infectieziekte zoals AIDS, waarbij een virus zich nestelt binnen de cellen van de gastheer en daardoor goed beschermd is tegen zowel het afweersysteem van de gastheer als medicijnen (een soort paard van Troje), kan bijvoorbeeld gedacht worden aan het via gentherapie in de gastheercellen binnenbrengen van zogeheten antisense moleculen. Antisense moleculen zijn stukjes erfelijk materiaal die als het ware een tegenpool zijn van het voorkomende erfelijk materiaal. Het antisense molecule hecht zich daardoor stevig aan het erfelijk materiaal met als resultaat dat dit geblokkeerd wordt in zijn functies. In het geval van het AIDS zou dit betekenen dat het erfelijk materiaal van het virus weliswaar in de cel blijft zitten maar dat er geen virusproductie meer kan plaats vinden.

Gentherapie bevindt zich nog in een vrij pril ontwikkelingsstadium. Het lijkt theoretisch een aantrekkelijke optie, maar er zullen nog veel praktische moeilijkheden moeten worden overwonnen. Een van de belangrijkste daarbij is hoe ervoor kan worden gezorgd dat het te introduceren DNA inderdaad wordt binnengebracht in die lichaamscellen waar het defect zich manifesteert en dat het, daar eenmaal geïntroduceerd, ook op de juiste wijze tot expressie komt.

6.3 GENEESMIDDELEN OP MAAT

Het is al lang uit de medische praktijk bekend dat niet ieder individu op dezelfde wijze op een bepaald geneesmiddel reageert. Dit verschil tussen individuen wordt voornamelijk veroorzaakt door kleine verschillen in de enzymen die verantwoordelijk zijn voor het omzetten van het geneesmiddel binnen het lichaam (*drug metabolismation*). Als resultaat van deze omzetting ontstaan er binnen het lichaam actieve stoffen die, afhankelijk het verloop van die omzetting, uiteindelijk het gewenste resultaat kunnen geven (het geneesmiddel werkt), een schadelijk effect

kunnen bewerkstelligen (het geneesmiddel veroorzaakt slechts een schadelijke bijwerking) of helemaal geen resultaat kunnen hebben (het geneesmiddel heeft helemaal geen effect). Dergelijke erfelijk bepaalde verschillen tussen patiënten vormen al meer dan 40 jaar het onderwerp van onderzoek binnen de farmacogenetica (*pharmacogenetics*). Een veel nieuwer onderzoeksgebied (*pharmacogenomics*) probeert de omgekeerde weg te bewandelen. Deze wetenschap gaat niet uit van bestaande geneesmiddelen om vervolgens in kaart te brengen hoe verschillende patiënten daarop reageren, maar zij gaat uit van de erfelijke informatie op menselijk DNA en probeert daarvan uitgaande nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen. Deze wetenschap is nog relatief nieuw. Naar verwachting zullen de resultaten van het Human Genome Project en het eveneens jonge vakgebied van de bio-informatica echter veel bijdragen aan de verdere ontwikkeling ervan.

6.4 HET GEBRUIK VAN STAMCELLEN

Stamcellen zijn cellen die de mogelijkheid hebben om zich te ontwikkelen tot verschillende in het lichaam voorkomende celtypes. In principe zouden zij dus gebruikt kunnen worden voor het vervangen van weefsel dat beschadigd is door veroudering, traumata of ziekte.

Stamcellen kunnen worden omschreven als cellen die bij deling een dochtercel produceren zoals zij zelf (zelf-vernieuwing) en ook een dochtercel die zich ontwikkelt tot specifieke gedifferentieerde cellen. Er zijn verschillende soorten stamcellen bekend: embryonale stamcellen en volwassen stamcellen. Uit vroeg-embryonale stamcellen kunnen zich alle celtypes ontwikkelen. Volwassen stamcellen zijn al enigermate gedifferentieerd en hun voornaamste taak is het herstel van het specifieke weefsel waarvan ze deel uitmaken. Recent is echter enigszins verrassend aangetoond dat weefsel-specifieke volwassen stamcellen ook zouden kunnen bijdragen aan het herstel van andere weefseltypes.

Sedert 1981 is het mogelijk gebleken uit embryonale stamcellen *in vitro* zogenaamde cellijnen te ontwikkelen die zich *in vitro* onbeperkt blijven delen en daarbij hun niet-gedifferentieerde vorm kunnen behouden, maar ook, afhankelijk van de kweekcondities, kunnen differentiëren. Als deze cellen worden teruggeplaatst in een embryo kunnen ze zich tot ieder celtype ontwikkelen. Embryonale stamcellen van muizen zijn op grote schaal gebruikt om muizen genetisch te manipuleren. Van genetisch gemanipuleerde muizen wordt gebruik gemaakt in (medisch) onderzoek.

In 1998 werd gepubliceerd over de mogelijkheid menselijke embryonale stamcellen, verkregen uit restmateriaal van patiënten die een infertiliteitsbehandeling ondergingen, te kweken. Momenteel wordt onderzoek gedaan naar de mogelijkheden om deze cellen *in vitro* te laten differentiëren tot specifieke celtypes, met als uiteindelijk doel het ontwikkelen van materiaal dat getransplanteerd kan worden

naar beschadigde of zieke organen om het weefsel te herstellen. De behoefte aan orgaandonoren zou daardoor af kunnen nemen. Potentiële medische toepassingen waaraan kan worden gedacht, zijn het herstellen van hartspierweefsel bij personen met bepaalde hartproblemen, het herstellen van insulineproducerende pancreascellen bij patiënten met suikerziekte, het herstellen van levercellen bij personen met hepatitis en het herstellen van cellen van het centrale zenuwstelsel bij patiënten met de ziekte van Parkinson of de ziekte van Alzheimer. In diermodellen is in dit opzicht al enig succes geboekt (McLaren 2000). Voor het werken met embryonale stamcellen bestaat echter nog geen algemeen geaccepteerd ethisch kader (zie ook par. 4.1). Als het mogelijk zou zijn dit werk uit te voeren met volwassen in plaats van met embryonale stamcellen, zou de ethische discussie wellicht eenvoudiger zijn. Volwassen stamcellen kunnen immers verkregen worden uit bronnen die minder omstrede zijn dan embryo's en geaborteerde foetussen.

7 BIOTECHNOLOGIE EN INDUSTRIËLE PRODUCTIE

Zoals beschreven in de introductie gebruikt de mens op aarde aanwezige grondstoffen van anorganische, organische en biologische oorsprong om in zijn levensbehoeften te voorzien. Met behulp van energie worden deze grondstoffen omgezet in gewenste producten.

Binnen de traditionele landbouw werd de energie grotendeels ontleend aan zonne-energie, in de moderne landbouw wordt via mechanisatie en het gebruik van groei-bevorderende en gewasbeschermende stoffen ook energie ontleend aan fossiele brandstoffen. De sedert de industriële revolutie ontwikkelde procesindustrie en transport zijn beide sterk afhankelijk van aan fossiele bronnen ontleende energie. Voor de petrochemie zijn kolen, aardolie en aardgas niet alleen een bron van energie maar ook een grondstof. Het sinds de industriële revolutie op grote schaal gebruiken van fossiele energie en de ontwikkeling van de chemische industrie heeft binnen de geïndustrialiseerde wereld geleid tot veel nieuwe producten en grote economische groei. Velen erkennen inmiddels echter dat deze ontwikkelingen op de langere termijn zullen zorgen voor toenemende problemen op het gebied van grondstoffen, energie en milieu. De uitputting van niet-hernieuwbare bronnen en de ophoping in het milieu van materialen die niet gemakkelijk worden opgenomen in bio-geochemische kringlopen, zijn een belangrijk punt van zorg (Van Dam-Mieras et al. 1996).

51

De menselijke activiteiten raken voornamelijk de bovenste laag van de aardkorst, de hydrosfeer en de onderste laag van de atmosfeer. Uit deze sferen worden grondstoffen en energie verkregen terwijl de afvalstromen erin terecht komen. De aardkorst levert onder andere aardgas, aardolie, steenkool, metaalertsen, zwavel, fosfaat, zand, grint, mergel, en zouten. De hydrosfeer levert bronwater, oppervlaktewater, neerslag, zeewater en daarin opgeloste zouten en aan poolijs gebonden gashydraten. De biosfeer levert grondstoffen van plantaardige en dierlijke oorsprong. Vrijwel alle energie wordt direct of indirect geleverd door de zon. Momenteel wordt vooral gebruik gemaakt van de indirecte weg via fossiele brandstoffen, hetgeen niet alleen de eindigheid van de voorraden als probleem heeft maar met name ook milieubezwaren met zich meebrengt. Vanuit het perspectief van duurzaamheid bekeken zou het veel beter zijn energie direct uit zonlicht te betrekken. In andere woorden geformuleerd: we zouden van een koolwaterstoffengedomineerde economie moeten overschakelen naar een economie gebaseerd op zonne-energie en vernieuwbare grondstoffen (Okkerse en Van Bekkum 1996).

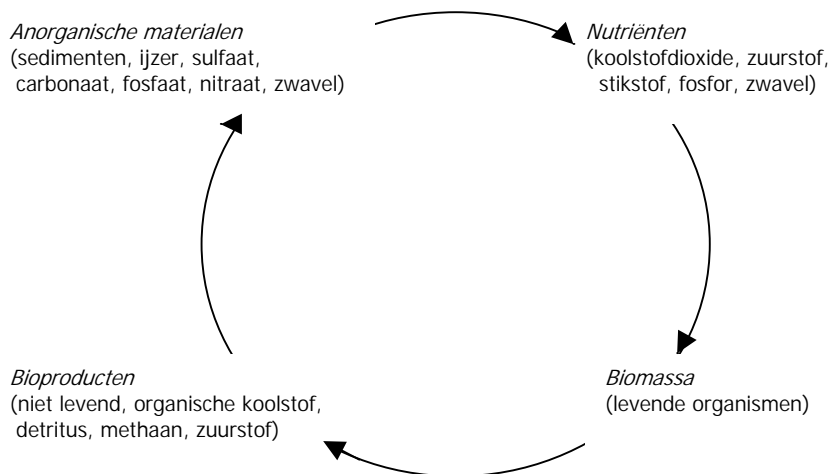
7.1 INDUSTRIËLE ECOLOGIE

Voorafgaand aan een reflectie op de mogelijkheden van biotechnologie voor op duurzaamheid gerichte innovaties binnen de industrie, is het nuttig nogmaals stil te staan bij het feit dat aan de aarde geen materie wordt toegevoegd terwijl er ook

geen materie aan wordt onttrokken (afgezien van de verwaarloosbaar kleine hoeveelheden die samenhangen met het lanceren van ruimtevaartuigen of met het in dampkring dan wel op aarde terechtkomen van kometen). De hoeveelheid materie binnen het systeem is dus constant. Het systeem wisselt echter wel energie uit met de omgeving. Zonne-energie wordt ingevangen en warmte wordt uitgestraald. Deze ingevangen zonne-energie is direct dan wel indirect de drijvende kracht achter alle activiteit op aarde. Bij biologische systemen is er sprake van directe aandrijving van biologische activiteit door zonne-energie in het geval van organismen die in staat zijn tot fotosynthese, en van indirecte aandrijving van biologische activiteit bij heterotrofe organismen (d.w.z. organismen die hun energie halen uit voeding). Voor het aandrijven van niet-biologische industriële productiesystemen wordt bijna altijd op nog indirectere wijze gebruik gemaakt van zonne-energie, namelijk via de omweg van de fossiele brandstoffen.

Uit het feit dat de hoeveelheid materie constant is, mag uiteraard niet worden geconcludeerd dat deze zich altijd in dezelfde verschijningsvorm bevindt. Dankzij de biologische activiteit van organismen vinden er immers voortdurend omzettingen plaats. Deze omzettingen voldoen, uiteraard, aan thermodynamische wetten en hun rendement zal nooit 100 procent zijn. Tijdens biologische processen worden producten gevormd uit grondstoffen en daarbij ontstaat afval. In een natuurlijk ecosysteem maken organismen echter deel uit van een netwerk waarin organismen zich handhaven door elkaar en elkaars afvalproducten als grondstof te gebruiken. In zo'n natuurlijk ecosysteem gaat niets verloren dat bruikbare energie of bruikbaar materiaal bevat. Door dit netwerk van interacties ontstaan gesloten bio-geochemische cycli (zie figuur 7.1).

Figuur 7.1 Bio-geochemische cycli



Omdat er bij door de mens vormgegeven productieprocessen (landbouw en industrie) veelal sprake is van focussing op een zo hoog mogelijke opbrengst van een specifiek product, zal er geen sprake zijn van gesloten cycli. Omdat verder door de mens ontworpen productiesystemen uiteraard hun plaats hebben binnen het gesloten systeem aarde zal productie resulteren in een verstoring van de bio-geochemische cycli.

Uit het voorgaande kan worden afgeleid dat vanuit natuurwetenschappelijk en technologisch perspectief sleutelactiviteiten voor het duurzamer maken van productiesystemen zijn:

- gebruik van hernieuwbare energie;
- sluiten van bio-geochemische cycli;
- minimaliseren van gebruikte grondstoffen; en
- minimalisering van de hoeveelheid product in een toepassing.

Voor wat betreft energie betekent dit investeren in duurzame energie, bij voorkeur door direct gebruik van zonne-energie. Voor wat betreft het sluiten van bio-geochemische cycli betekent het dat niet wordt gefocussed op het verhogen van de opbrengst van een specifiek product maar op het zoveel mogelijk sluiten van de keten van grondstof via productie naar product en via recycling weer terug naar de grondstof. Daarnaast kunnen we, naar analogie van het natuurlijke ecosysteem, proberen te komen tot een schakeling van verschillende productieketens in een netwerk zodanig dat output van het ene proces input voor een ander kan zijn. Deze laatste benadering staat bekend onder de naam industriële ecologie.

De begrippen industrieel metabolisme en industriële ecologie worden wel eens door elkaar gebruikt, maar dat is in feite niet correct. Onder industrieel metabolisme wordt verstaan het totaal aan materiaal- en energiestromen door het industrieel systeem. Het gaat daarbij om een analytische beschrijving van de door de menselijke activiteiten teweeggebrachte circulatie van materialen en energie vanaf het winnen van grondstoffen tot en met hun reïntegratie in bio-geochemische cycli. Bij de industriële ecologie gaat het erom te begrijpen hoe het industriële systeem werkt, hoe het wordt gereguleerd en hoe de interactie met de biosfeer verloopt. Vervolgens wordt dan, gebruikmakend van de kennis van ecosystemen, bestudeerd hoe het industriële systeem zou kunnen worden geherstructureerd op een wijze die verenigbaar is met natuurlijke ecosystemen. Erkman (1997) geeft de volgende karakteristieken van het concept industriële ecologie:

- 1 It is a systemic, comprehensive, integrated view of all the components of the industrial economy and their relations with the biosphere.
- 2 It emphasizes the biophysical substratum of human activities, i.e. the complex patterns of material flows within and outside the industrial system, in contrast with current approaches which mostly consider the economy in terms of abstract monetary units, or alternatively energy flows.

- 3 It considers technological dynamics, i.e. long term evolution (technological trajectories) of clusters of key technologies as a crucial (but not exclusive) element for the transition from the actual unsustainable industrial system to a viable industrial ecosystem.

In de huidige ontwikkelingen binnen de industriële ecologie kunnen twee richtingen worden onderscheiden:

- 1 de ontwikkeling van eco-industriële parken en duurzaamheidseilanden.
Deze ontwikkeling is gebaseerd op het realiseren van 'voedselketens' tussen verschillende bedrijven in een industriepark. Afvalstromen en nevenproducten van het ene bedrijf worden gebruikt als grondstof voor een ander bedrijf. Natuurlijk hoeft het denken over systematische geleiding van materiaal- en energiestromen niet beperkt te blijven tot industrieterreinen. Het kan zich ook uitstrekken tot een grotere regio en tot het ontwerpen van zogeheten regionale duurzaamheidseilanden.
- 2 de dematerialisering en decarbonisering van productieprocessen en de ontwikkeling van de diensteneconomie.
Deze ontwikkelingsrichting betreft het ontwikkelen van strategieën voor het minimaliseren van materiaalstromen binnen de economie. Doelstelling is het ontwikkelen van minder materiaal- en energie-intensieve producten en diensten voor het vervullen van functies. Dit verhogen van de productiviteit of dematerialisering is grotendeels gebaseerd op technische innovaties. In relatie tot het energiesysteem zijn de inspanningen vooral gericht op decarbonisatie, dat wil zeggen het verlagen van de relatieve hoeveelheid fossiele koolstof in brandstoffen (van steenkool via olie en gas naar waterstof). Een belangrijke bijdrage aan dematerialisering kan in theorie ook worden geleverd door overschakeling naar een diensteneconomie waarin het gaat om het verkopen van diensten in plaats van producten. In dit kader past echter wel enige relativeering. Veel diensten zijn uiteindelijk toch gebonden aan materiële zaken en transport, en dematerialisering is dus slechts ten dele mogelijk. Mogelijkheden voor op biotechnologie gebaseerde innovaties binnen industrie en energievoorziening moeten tegen deze achtergrond worden bekeken.

7.2 CHEMISCHE INDUSTRIE

Binnen de chemische industrie wordt het begrip 'eco-efficiëntie' steeds belangrijker. Het *World Business Council for Sustainable Development* hanteert hiervoor de volgende definitie:

Het voortdurend reduceren van de milieubelasting en het gebruik van grondstoffen gedurende de gehele levenscyclus van een product tot een niveau dat tenminste in lijn is met de opnamecapaciteit van de aarde, terwijl de aan te bieden goederen en diensten het menselijk leven dienen en de kwaliteit ervan verbeteren en tegelijkertijd concurrerend zijn.

Het op innovatieve wijze gebruik maken van biologische systemen kan in dit perspectief interessant zijn voor de chemische industrie, met name op het gebied van een duurzamer technologische ontwikkeling binnen de petrochemische industrie (Stichting DCO 2000; Cramer 1999). Het gaat daarbij zowel om het gebruik van grondstoffen geproduceerd door biologische systemen (biomassa) als om proces-technologische innovaties via het gebruik van micro-organismen, celcultures en enzymen als katalysatoren voor chemische omzettingen.

Biomassa als grondstof

De belangrijkste grondstoffen voor de petrochemische industrie zijn steenkool, aardolie en aardgas. Naar schatting zes tot acht procent van het wereldverbruik aan fossiele brandstoffen komt op rekening van de petrochemische industrie (Interdepartementaal onderzoekprogramma duurzame technologische ontwikkeling 1997). Dankzij de grote schaal waarop de fossiele brandstoffen worden gewonnen ten behoeve van de energievoorziening, is de prijs ervan relatief laag en de chemische industrie profiteert daarvan.

Aan het op grote schaal gebruiken van fossiele grondstoffen kleven, zoals in het voorgaande reeds werd opgemerkt, nadelen. In de eerste plaats zijn de voorraden in principe eindig, ook al worden er nog steeds nieuwe bronnen ontdekt. In de tweede plaats brengt het op grote schaal gebruiken van fossiele brandstoffen milieubezwaren met zich mee. De bij de verbranding vrijkomende gassen kunnen aanleiding geven tot negatieve milieu-effecten (o.a. zure regen en klimaatveranderingen). Dit komt mede doordat natuurlijke kringlopen verstoord worden. Fossiele brandstoffen zijn gevormd uit afgestorven biologisch materiaal en de erin aanwezige koolstof is dus uiteindelijk afkomstig van koolstofdioxide uit de atmosfeer. Bij de verbranding van fossiele brandstoffen zal de koolstof uiteindelijk ook weer als koolstofdioxide in de atmosfeer terecht komen. Het ontstaan van fossiele brandstoffen heeft echter miljoenen jaren geduurd, terwijl sedert het begin van de industriële revolutie de in die brandstoffen aanwezige koolstof weer versneld wordt teruggebracht naar de atmosfeer. Om deze reden leidt de omweg via fossiele brandstoffen tot verstoring van bio-geochemische cycli.

Tijdens de groei van planten wordt er net zo veel koolstofdioxide uit de atmosfeer opgenomen als er bij hun volledige verwerking weer naar de atmosfeer wordt afgevoerd. Het gebruik van biomassa in plaats van fossiele grondstoffen zou daarom een milieuvriendelijker alternatief kunnen zijn. Natuurlijk moet worden bedacht dat het gebruik van biomassa als grondstof zou kunnen betekenen dat er concurrentie kan gaan optreden tussen grondstofproductie en voedselproductie. Verder zal er, ook in het geval van het gebruik van biomassa als grondstof, sprake zijn van te beheersen emissies en afvalstromen, maar de aansluiting bij de bio-geochemische cycli zal in het algemeen beter verlopen.

Als de petrochemie dus de omweg via de fossiele brandstoffen zou weten te vermijden en in plaats daarvan grondstoffen uit de biosfeer (biomassa) zou benutten,

zou dit de duurzaamheid van het productiesysteem ten goede komen. Het gebruik van biomassa als grondstof voor de chemie is aantrekkelijk vanwege de duurzaamheid, maar (nog) niet vanwege de prijs. Natuurlijk speelt daarbij in tweede instantie ook de vraag naar het ruimtebeslag van biomassaproductie. Als biomassa niet alleen voor voedselproductie wordt gebruikt, maar ook voor de conversie van zonne-energie, bouwmaterialen, textiel en als basis voor de chemische industrie, zal het ruimtebeslag dan een probleem worden?

Biomassa kan op verschillende manieren worden omgezet tot producten die verder 'gewoon chemisch' kunnen worden verwerkt. Door vergassing onder het toevoegen van lucht of zuivere zuurstof kan biomassa worden omgezet in synthesegas (een mengsel van koolstofmonoxide en waterstof) dat door toevoeging van extra waterstof kan worden omgezet in methanol. Biomassa kan ook onder hoge druk en bij een hoge temperatuur worden omgezet in zogeheten biocrude, een product dat lijkt op ruwe aardolie. Verder kan biomassa door vergisting worden omgezet in een oplossing van ethanol in water of, als het vergistingsproces in afwezigheid van zuurstof wordt uitgevoerd, in methaan. Methanol en methaan hebben, net zoals koolstofmonoxide en koolstofdioxide, één koolstofatoom en kunnen worden gebruikt als uitgangsmateriaal in de zogeheten C1-chemie. Met behulp van speciale katalysatoren is het mogelijk uit deze C1-grondstoffen een breed scala aan moleculen te maken zoals etheen, propyleen, butyleen, die op hun beurt weer als grondstof fungeren voor de vervaardiging van kunststoffen, rubbers en andere producten. Via de C1-chemie kan biomassa dus fossiele brandstoffen als grondstof vervangen. De verdere bewerking kan in principe 'gewoon chemisch' blijven, al is het wel de vraag of dat uit duurzaamheidsoogpunt ook het meest gewenst is. De omzettingen blijven dan plaatsvinden bij hoge temperatuur en tijdens de reacties ontstaan relatief veel bijproducten die het gewenste product en het milieu kunnen verontreinigen omdat ze niet goed biodegradeerbaar zijn. Inzicht in de cellulaire stofwisseling van micro-organismen en de mogelijkheid deze te sturen maakt het ook mogelijk via bioprocestechnologische wijze alternatieve producten te maken. In deze gevallen zijn dus zowel grondstof als productieproces biologisch van aard.

Bioconversie

Biotechnologische processen zijn, zoals in het voorgaande beschreven, gebaseerd op kennis van interacties die verlopen in de levende natuur. De biotechnologie is daarom gebaseerd op grondstoffen, productieprocessen en producten die ook in de levende natuur voorkomen en onderdeel uitmaken van bio-geochemische cycli. De introductie van biotechnologische productieprocessen en processtappen binnen de chemische industrie verdient vanuit duurzaamheidsperspectief dan ook zeker de aandacht. Een aantrekkelijk aspect van het gebruik van levende cellen of de daaruit geïsoleerde enzymen voor het katalyseren van chemische omzettingen is gelegen in de hoge mate van specificiteit van dergelijke katalysatoren, in het werken bij lage temperaturen in waterige oplossingen en in het gebruik van vernieuwbare energie.

Met het gebruik van micro-organismen voor productiedoeleinden bestaat binnen de levensmiddelenindustrie en de farmaceutische industrie al een lange ervaring. Micro-organismen vertonen in hun natuurlijke omgeving een zeer grote flexibiliteit voor wat betreft hun stofwisselingsprocessen, waardoor ze zich snel aan veel verschillende omstandigheden kunnen aanpassen. Deze veelzijdigheid wordt ook weerspiegeld in het gebruik van micro-organismen in industriële productiesystemen. Moderne bioprocestechnologie berust op inzicht op moleculair niveau in de stofwisselingsprocessen van micro-organismen, het beschikbaar komen van recombinant-DNA-technologie, *genetic engineering*, het ontwerpen van bioreactoren, het bedrijven ervan en het isoleren van het gewenste eindproduct uit het reactiemengsel (*downstream processing*).

Het spectrum aan reacties die door micro-organismen kunnen worden gekatalyseerd, is zeer breed. De meeste reacties worden op (stereo)specifieke wijze uitgevoerd en leiden tot specifieke eindproducten en slechts kleine hoeveelheden ongewenste bijproducten. De keuze voor een bioproces in plaats van voor een chemisch proces voor het maken van een bepaald product berust meestal op economische gronden. Vaak kan een product niet met de gewenste zuiverheid via een chemisch proces worden gemaakt, omdat de chemische syntheseroutes minder specifiek zijn en veel meer bijproducten opleveren. Dit is vooral in de fijnchemie en de farmaceutische industrie van groot belang. Bekende voorbeelden uit deze sector zijn antibiotica en aminozuren. Biotechnologische processen kunnen echter ook worden gebruikt voor het op grote schaal produceren van bijvoorbeeld alcohol, organische zuren en (bio)polymeren in de bulkchemie (volume meer dan 1.000 ton per jaar).

57

Wereldwijd wordt onderzoek gedaan naar het gebruik van biotechnologische processen om de efficiëntie van het productieproces te verhogen, en afvalstromen, grondstof- en energiegebruik te verminderen. Voorbeelden worden aangetroffen in de chemische industrie, de pulp- en papierindustrie, textielindustrie, de productie van voedsel voor mens en dier, de metaalindustrie en de energieproductie (Griffiths 1999; *European Chemical News* 2000).

De chemische industrie levert basischemicaliën (*commodity chemicals*), plastics, farmaceutische producten, fijnchemische producten (*specialties* en *fine chemicals*) en enzymen. Tot de basischemicaliën die (gedeeltelijk) op bioprocestechnologische wijze worden gemaakt, horen acrylamide, ethanol, cellulose esters en ethers, sorbitol en citroenzuur. Voor een aantal andere basischemicaliën wordt momenteel onderzoek gedaan naar de mogelijkheden voor biotechnologische productiewijzen. Alhoewel biotechnologische productiewijzen niet altijd schoner hoeven te zijn dan chemische, kan wel worden gesteld dat de afvalstromen ervan gemakkelijker kunnen worden gereinigd met behulp van standaard methoden voor afvalwaterzuivering.

Micro-organismen kunnen een zeer breed spectrum aan stoffen maken uitgaande van koolhydraten als hun enige bron van grondstoffen en energie. In de fijnchemie is het gebruik van biokatalysatoren dan ook al meer ingeburgerd dan in de bulkchemie. Bovendien zijn de benodigde investeringen in deze sector lager omdat er sprake is van kleinschaliger productie. Voorbeelden zijn verfstoffen, gewasbeschermingsmiddelen en uitgangproducten voor de farmaceutische en de cosmetische industrie.

Bioconversie binnen andere industriële sectoren

De pulp- en papierindustrie is kapitaalintensief en de winstmarges zijn niet groot. Innovaties zijn grotendeels gedreven door de markt en door de vraag naar milieuvriendelijker processen waarbij minder chloor wordt gebruikt. Het gebruik van micro-organismen en enzymen vindt hier op redelijk grote schaal ingang. De situatie binnen de textielindustrie is vergelijkbaar. De biotechnologie biedt mogelijkheden voor het produceren van nieuwe soorten vezels en voor het gebruik van enzymen in processtappen. Binnen de leerindustrie worden milieuvriendelijker processtappen gerealiseerd door enzymen te gebruiken bij het ontharen van huiden en het verwijderen van vetten en eiwitten tijdens de leerbewerking.

Binnen de voedingsmiddelenindustrie biedt biotechnologie vooral kansen op het gebied van voedseladditieven en conserveringsmiddelen. Deze worden van oudsher veelal via chemische synthese gemaakt. Verder kan het binnen deze sector waar van oudsher biologische grondstoffen worden gebruikt, interessant zijn om met behulp van biotechnologische methoden afvalstromen uit het ene proces te gebruiken als grondstof in een ander of om tot op heden niet gebruikte fracties van het uitgangsmateriaal om te zetten in bruikbare stoffen.

Binnen de diervoederindustrie worden met behulp van micro-organismen aan het voer toe te voegen micro-ingrediënten gemaakt, zoals aminozuren. Verder kunnen aan het voer enzymen worden toegevoegd die de verteerbaarheid ervan vergroten.

Binnen de metaalverwerkende industrie kunnen enzymen en micro-organismen worden gebruikt om metaaloppervlakken te ontvetten. Ook in de mijnbouw kunnen metalen uit erts worden vrijgemaakt met behulp van bacteriën (*bioleaching*) in plaats van via de klassieke mijnbouwtechnieken waarvoor veel fossiele energie nodig is en waarbij toxische gassen worden gevormd. *Bioleaching* wordt toegepast bij het winnen van koper, goud en uranium.

Voor- en nadelen van biotechnologische processtappen

Het introduceren van biotechnologische processtappen in industriële productieprocessen heeft, zeker vanuit ecologisch perspectief, voordelen ten opzichte van andere technologieën. In dit verband kan worden gedacht aan:

- grote specificiteit en selectiviteit waardoor minder bijproducten worden geproduceerd;
- de reacties verlopen meestal onder mildere temperatuur en druk (kamertemperatuur en 1 atmosfeer);

- de energiebehoefte is meestal relatief gering en er hoeven slechts weinig additieven te worden toegevoegd (soms zuurstof en voedingsstoffen om de micro-organismen te laten groeien).

Aan biotechnologische processen kleven natuurlijk ook (nog) nadelen:

- een relatief trage omzettingssnelheid, waardoor er soms grote reactorvolumes nodig zijn;
- gevoeligheid van het proces voor verstoringen, omdat biomoleculen relatief fragiel zijn;
- de omzettingen moeten in waterige oplossing plaatsvinden;
- soms zijn vrij lange adaptatietijden nodig;
- de opbrengst is vaak laag;
- de processen zijn vaak nog duur.

Veel van deze bezwaren kunnen uit de weg worden geruimd door een verdere ontwikkeling van de bioprocestechnologie. Uiteraard zal er ook sprake moeten zijn van een goede interactie tussen chemische procestechnologie en bioprocestechnologie; dit zijn momenteel nog te veel gescheiden werelden. Chemische procestechnologen komen tijdens hun opleiding niet of relatief weinig in aanraking met de specifieke eisen die het werken met biologische systemen met zich meebrengt voor wat betreft materialen, bioreactoren en processturing.

7.3 SCHONER PRODUCEREN EN OPRUIJEN VAN OUDE MILIEULASTEN

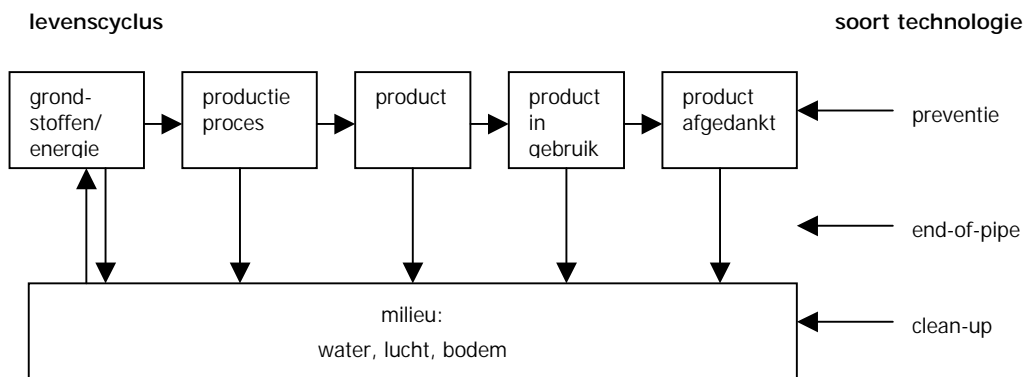
59

In de vorige paragraaf werd beschreven dat de biotechnologie interessante mogelijkheden biedt voor het ontwerpen van schonere en minder energie vergende productieprocessen. Echter, de ontwikkeling van nieuwe producten uitgaande van minder milieubelastende processen en alternatieve grondstoffen wordt slechts zeer ten dele bepaald door wat technisch mogelijk is. De producten moeten ook door het publiek worden geaccepteerd en worden verkocht. Dit laatste impliceert de betrokkenheid van een uitgebreid transportnetwerk en een complexe dienstensector. Momenteel wordt de keuze voor een bepaald product nog voornamelijk bepaald door de prijs ervan. Om bij de acceptatie van een nieuw product naast kostprijs ook milieuoverwegingen te laten meewegen, zal het gedrag van producent en consument moeten veranderen. Momenteel zijn de belangrijkste drijfveren voor overheid en industrie om in biotechnologie te investeren vooral gebaseerd op economische motieven en kostprijsberekeningen, en dit stimuleert het vervangen van chemische en fysische processen door meer milieuvriendelijke, maar vaak ook nog duurdere, biotechnologische processen in het algemeen niet.

Het gebruik van biotechnologische oplossingen voor het ontwerpen van minder milieubelastende productieprocessen staat bekend als 'preventive biotechnology' of 'process-integrated biotechnology'. Alhoewel de preventie van problemen door het ontwerpen van schonere processen uiteraard de voorkeur verdient, houdt de mogelijke bijdrage van de biotechnologie aan het duurzamer maken van indus-

triële productie daarmee niet op. Biotechnologische processen kunnen worden toegepast voor het reinigen van industriële emissies en afvalstromen teneinde te voorkomen dat deze in het milieu terecht komen ('end-of-pipe-biotechnology' of 'add-on-biotechnology'). Ten slotte kan de biotechnologie ook worden gebruikt voor het opruimen van reeds bestaande milieulasten ('clean-up biotechnology'). Verontreinigd water en verontreinigde grond kunnen biotechnologisch worden gereinigd. Figuur 7.2 geeft de plaats weer van deze verschillende technologieën ten opzichte van de levenscyclus van het product.

Figuur 7.2 Schematische weergave van de relatie tussen de verschillende vormen van milieubiotechnologie en de levenscyclus van een product



Opruimen van oude milieulasten

Omdat het product en een zo laag mogelijke kostprijs tot op heden vrijwel altijd de belangrijkste doelstellingen zijn geweest bij industriële productie, is er op grote schaal sprake van oude milieulasten. In zulke situaties zijn er twee oplossingen mogelijk:

- 1 de biodegradatie wordt aan de natuur overgelaten, of
- 2 het verontreinigde water dan wel de verontreinigde grond wordt schoongemaakt.

Als gekozen wordt voor biodegradatie, wordt het opruimen van verontreinigingen overgelaten aan in water en bodem aanwezige micro-organismen. Micro-organismen bezitten het vermogen zich aan te passen aan sterk uiteenlopende omstandigheden en verder is de generatietijd kort, waardoor er ook sprake kan zijn van evolutionaire aanpassing onder de druk van de externe omstandigheden. Sommige verontreinigingen kunnen snel worden afgebroken, maar voor andere vergt het afbraakproces veel meer tijd. In veel gevallen zal de natuurlijke biodegradatie te traag verlopen om erop te vertrouwen. Dit zal bijvoorbeeld het geval zijn als de milieuverontreiniging toxisch is voor levende organismen, stapelt in de voedselketen of via het grondwater wordt verspreid. In zulke gevallen zal de verontreiniging moeten worden opgeruimd met behulp van mechanische, fysische, chemi-

sche en biologische technologieën. De keuze van de technologie wordt bepaald door een groot aantal factoren, zoals kostprijs, effectiviteit, betrouwbaarheid, energiebehoefte, noodzaak tot het toevoegen van additieven, productie van secundair afval en wettelijke normen. Biotechnologische processen kunnen interessant zijn omdat ze berusten op processen die deel uitmaken van bio-geochemische cycli.

In de praktijk is het alleen mogelijk de bodem met behulp van micro-organismen schoon te maken als de verontreiniging geconcentreerd en gelokaliseerd is. Met andere woorden: *clean-up biotechnology* wordt alleen gebruikt bij een sterke verontreiniging van bodem en grondwater. Daarbij kunnen twee benaderingen worden onderscheiden, de in-situ- en de ex-situbenadering. Bij in-situtechnieken wordt de te reinigen bodem ter plaatse gereinigd; bij ex-situtechnieken wordt de bodem afgegraven, naar een depot vervoerd en daar gereinigd. De afbraak van de verontreiniging gebeurt in beide gevallen met behulp van aanwezige micro-organismen. Vaak worden additieven toegevoegd om de groei van de micro-organismen te bevorderen. Voor welke benadering wordt gekozen hangt af van de aard van de verontreinigingen en van de lokale condities, zoals bodemsamenstelling en grondwaterstroming. In het algemeen kan worden gesteld dat in-situtechnieken een lange behandeltijd vergen (enkele jaren) en dat ex-situtechnieken sneller verlopen maar wel duurder zijn.

End-of-pipe oplossingen

Met behulp van *end-of-pipe biotechnology* kan een heel breed spectrum aan emissies en afvalstromen die tijdens de levenscyclus van het product ontstaan, worden afgebroken. In de praktijk wordt dit type technologie voornamelijk gebruikt voor het verwijderen van verontreinigingen uit gassen en afvalwater. Voor wat betreft het reinigen van afvalwater bestaat er al veel ervaring. Het reinigen van gassen berust op vergelijkbare principes, maar er worden andere micro-organismen voor gebruikt. De te reinigen gassen worden meestal door een speciaal voor het doel ontwikkeld filtersysteem geleid waarin de micro-organismen groeien die de verontreinigingen opnemen en afbreken.

8 ENERGIE

De huidige energievoorziening is sterk gebaseerd op fossiele bronnen. Deze vorm van energievoorziening is niet duurzaam; bronnen zijn eindig en de gebruikte conversieprocessen zijn belastend voor het milieu. De wereldreserves aan economisch winbare fossiele brandstoffen bedroeg in 1991 in totaal 35.700 EJ (1 EJ = 10^{18} J). De totale reserves (speculatief en niet-winbaar meegerekend) worden geschat op 260.000 EJ. Anno 1991 resteerde dus een economisch winbare voorraad fossiele brandstoffen voor ongeveer 100 jaar, uitgaande van het huidige gebruiksniveau (aardolie 50 jaar, aardgas 75 jaar, kolen meer dan 200 jaar). We moeten er echter van uitgaan dat de wereldbevolking zal blijven groeien en dat de energiebehoefte per persoon toe zal nemen (Okkerse en Van Bekkum 1996).

Momenteel loopt het energieverbruik per persoon in verschillende delen van de wereld sterk uiteen. De gemiddelde Noord-Amerikaan gebruikte begin jaren '90 van de twintigste eeuw ongeveer 40 maal zoveel energie als een persoon uit een zich ontwikkelend land; binnen Europa varieerde dat van 10 tot 30 maal zo veel (Davis 1990). Volgens in de jaren '90 van de twintigste eeuw opgestelde prognoses zou in 2030 het energieverbruik in geïndustrialiseerde landen 207 procent van dat in 1990 bedragen; in zich ontwikkelende landen zou dat 350 procent zijn van dat in 1990 (Rietjens 1992). Er is dus ook sprake van een verdelingsvraagstuk.

De mogelijke bijdragen van biotechnologie aan hernieuwbare energie liggen op het gebied van het genereren van energie uit biomassa, de omzetting van biomassa in bruikbare brandstoffen en de generatie van waterstof uit water door biologische systemen met behulp van zonlicht. Deze zullen in dit hoofdstuk achtereenvolgens aan de orde komen.

63

Biomassa als bron van hernieuwbare energie

In de introductie werd uiteengezet dat zonne-energie gedurende het fotosyntheseproses wordt omgezet in chemische energie en door de levende natuur wordt opgeslagen in biomassa. De mens gebruikt deze opgeslagen zonne-energie relatief direct tijdens landbouwkundige productie en meer indirect in op fossiele brandstoffen gebaseerde industriële productie en transport. Het op grote schaal afhankelijk zijn van fossiele energie is een groot probleem. Het is dan ook dringend noodzakelijk dat technologieën worden ontwikkeld om de zonne-energie direct om te zetten en op te slaan zonder de lange omweg via fossiele brandstoffen.

Volgens in de jaren '90 van de twintigste eeuw gemaakte schattingen wordt jaarlijks $24 \cdot 10^{11}$ GJ ($1 \text{ GJ} = 10^9 \text{ J}$) zonne-energie opgeslagen in biomassa terwijl er $2 \cdot 10^{11}$ GJ fossiele energie wordt gebruikt. Met andere woorden: er wordt jaarlijks tien maal zoveel zonne-energie opgeslagen in biomassa als er uit fossiele bronnen wordt gebruikt. Ook kan worden berekend dat op mondiale schaal ongeveer 5 procent van het wereldverbruik aan fossiele energie wordt geïnvesteerd in de landbouw in de vorm van mechanische bewerking van de grond, oogsten en het

produceren van groeibevorderende middelen en gewasbeschermingsmiddelen (Ivens et al. 1992). Deze berekeningen maken duidelijk dat er meer energie wordt opgeslagen in biomassa dan dat er aan fossiele energie in biomassa wordt geïnvesteerd. Energieproductie uit biomassa is dus theoretisch mogelijk. Een belangrijk bijkomend voordeel van het gebruik van biomassa als hernieuwbare energiebron zou zijn dat er tijdens de verbranding van biomassa net zoveel koolstofdioxide vrijkomt als er tijdens de fotosynthese in werd geïnvesteerd.

We moeten ons echter realiseren dat theoretisch met behulp van de fotosynthese slechts ongeveer 7,5 procent van de beschikbare zonne-energie kan worden opgevangen, omdat de bij de fotosynthese betrokken pigmenten slechts binnen een beperkt golflengtebereik energie kunnen invangen. Het is dus zeker noodzakelijk andere technologieën voor energieconversie en opslag te ontwikkelen. In dit verband kunnen genoemd worden fotonvoltaïsche conversie, het gebruik van wind- en waterkracht, getijden- en geothermische energie. Verder moet ook worden bedacht dat het kweken van speciale energiegewassen zou kunnen betekenen dat er concurrentie om grond kunnen ontstaan tussen voedselproductie en energieproductie. Wat echter wel heel goed mogelijk is, is dat de beschikbare biomassa veel efficiënter wordt gebruikt. Nu wordt van een gewas meestal slechts een klein deel gebruikt voor het maken van een product en beperkt het gebruik van de overige fracties zich verder veelal tot bijvoorbeeld structuurverbetering van de bodem. Er zijn vaak veel meer toepassingen voor verschillende fracties van het gewas mogelijk. Niet direct voor productiedoeleinden bruikbare fracties kunnen voor energieproductie worden gebruikt.

Theoretisch kunnen planten dus ongeveer 7,5 procent van de beschikbare zonne-energie invangen in het fotosyntheseproces. Van die ingevangen zonne-energie gebruikt de plant ongeveer 40 procent voor het eigen metabolisme. De netto energieopbrengst van biomassaproductie bedraagt maximaal ongeveer 4,0 procent. Er is echter sprake van grote verschillen tussen plantensoorten en de ene plantensoort is dan ook interessanter als potentieel energiegewas dan de andere. Er wordt algemeen van uitgegaan dat een gewas tijdens de groei minstens vijf maal de erin geïnvesteerde hoeveelheid fossiele energie moet opbrengen om commercieel interessant te zijn als energiegewas. In (sub)tropische streken waar vanwege de klimatologische omstandigheden landbouwkundige productie gedurende het hele jaar mogelijk is, zou het kweken van energiegewassen theoretisch interessant kunnen zijn, maar concurrentie met voedselproductie lijkt ongewenst. Ook in de gematigde klimaatzone waarin Nederland ligt, is energieproductie uit biomassa wel haalbaar. De verhouding tussen energieopbrengst en geïnvesteerde energie bedraagt in Nederland bijvoorbeeld 6 voor hennep, 5 voor hout, 4,5 voor suikerbieten, 2,5 voor aardappelen en tarwe en 2 voor gras (Brouwer 1991).

Biomassa biedt ook nog andere mogelijkheden voor een bijdrage aan de energievoorziening. In de eerste plaats kan worden gedacht aan het op kleine schaal produceren van energie uit plantaardig, dierlijk en menselijk afval. Aangezien er

meestal slechts een gedeelte van de in biomassa opgeslagen energie wordt benut, bevat de afvalstroom immers ook nog energie. Zulke afvalstromen kunnen worden afgebroken door micro-organismen. Als dat afbraakproces onder anaërobe omstandigheden (dus in afwezigheid van zuurstof) in een bioreactor plaats vindt, kan op deze manier biogas worden geproduceerd. Dit biogas wordt meestal gebruikt op de plaats van productie.

Omzetting van biomassa in een handzame brandstof

Natuurlijk kan biomassa direct worden gebruikt als brandstof, zoals gebeurt bij het verbranden van hout. Aan dat directe verbruik kleefte echter een aantal nadelen. Voor het gebruik van biomassa ter vervanging van fossiele brandstoffen op grotere schaal zullen methoden moeten ontwikkeld om biomassa om te zetten in een meer handzame brandstof.

Biomassa heeft een lagere energie-inhoud per gewichtseenheid en een hoger vochtgehalte dan fossiele brandstoffen. Door dat hogere vochtgehalte gaat er tijdens de verbranding meer energie verloren, voornamelijk in de vorm van stoom, en is biomassa ook biodegradeerbaar, waardoor het minder lang opgeslagen kan worden. Door de lage dichtheid is het bij verbranding benodigde volume aan biomassa ook groter en ten slotte is de structuur meestal niet homogeen, waardoor biomassa niet zonder meer geautomatiseerd aan het verbrandingsproces kan worden toegevoerd. Tijdens de geoconversie van biomassa tot fossiele brandstoffen zijn deze bezwaren verdwenen. De energie-inhoud per gewichtseenheid is toegenomen, evenals de dichtheid, het vochtgehalte is afgenomen en ten slotte hebben aardgas, aardolie en steenkool een vorm die gemakkelijk doseerbaar is in geautomatiseerde verbrandingsprocessen. Als biomassa dus fossiele brandstoffen zou moeten vervangen, moet er sprake zijn van een conversiestap naar een gemakkelijker hanteerbare vorm. Dit geldt met name in het geval van energie voor transportdoeleinden. Een bekend voorbeeld in dit verband is de productie van ethanol uit suikerriet in Brazilië, maar ook andere zetmeelhoudende planten zoals bijvoorbeeld maïs, cassave, aardappelen en suikerbieten zijn geschikt voor dit doel. Tijdens een door gistcellen gekatalyseerd proces wordt ethanol gevormd uit het in de plant aanwezige zetmeel. Natuurlijk spelen deze planten ook een rol in de voedselvoorziening. Een ander voorbeeld is de in het voorgaande ook al genoemde conversie onder anaërobe omstandigheden van biomassa met behulp van micro-organismen tot biogas.

Theoretisch is het ook mogelijk om brandstoffen direct te extraheren uit oliehoudend plantaardig materiaal, maar dit wordt vaak ook al voor consumptie gebruikt. In dit verband kan gedacht worden aan bijvoorbeeld zonnebloemen, olijven, pinda's, raapzaad, lijnzaad en sojabonen. Veel oliën hebben wel een hoge energie-inhoud maar ook een hoge viscositeit, waardoor er nog een bewerkingsstap nodig is. Verder zijn er ook nog planten die koolwaterstoffen vormen en daarom uit energetisch oogpunt interessant zouden kunnen zijn. In dit geval gaat het echter nog slechts om interessante theoretische mogelijkheden.

Ten slotte kan ook de productie van waterstof als energiedrager een aantrekkelijke optie zijn. Waterstof kan uit water worden gevormd door elektrolyse, met behulp van zonnecellen, met behulp van waterstofproducerende bacteriën of algen en bij de reactie van biomassa met stoom. Het gevormde waterstof kan worden opgeslagen in de vorm van metaalhydriden, om vervolgens met behulp van een brandstofcel weer te worden omgezet in water. Bij deze omzetting in een brandstofcel wordt elektrische stroom geleverd. Met behulp van de waterstofcyclus kan dus als het ware elektriciteit worden gegenereerd die niet direct gebruikt wordt. De waterstof die is opgeslagen in metaalhydriden, zou geschikt kunnen zijn voor energievoorziening binnen het transport.

Waterstof speelt een belangrijke rol in de energievoorziening in biologische systemen en theoretisch is het mogelijk om de fotosynthese te koppelen aan waterstofproductie. Op experimentele schaal werkt dit proces ook; het is echter nog niet op grote schaal beschikbaar.

9 ANALYSE- EN SCHEIDINGSTECHNIEKEN

In de inleiding van deze notitie is gesteld dat inzicht op moleculair niveau in biologische systemen de weg opent naar enerzijds gerichte beïnvloeding van de erfelijke informatie van cellen en anderzijds naar optimalisatie van bestaande processen. Daarnaast heeft deze kennis ook geresulteerd in analyse- en scheidingstechnieken die niet alleen de verdere ontwikkeling van de biotechnologie mogelijk maken maar eveneens leiden tot nieuwe mogelijkheden binnen onder andere de medische laboratoriumdiagnostiek, forensisch onderzoek, de controle op voedselveiligheid en milieumonitoring.

Dergelijke analysetechnieken zijn in essentie gebaseerd op kennis van moleculaire structuur en functie. Het kan hierbij gaan om biologische activiteit zoals in het geval van enzymen (enzymbepalingen), of om de specifieke interactie tussen twee moleculen zoals in het geval van antilichamen (immunologische bepalingen) en DNA- of RNA-probes (bepalingen op basis van nucleïnezuurvolgordes). Een karakteristiek van dergelijke moleculaire interacties is dat ze meestal heel specifiek en gevoelig zijn. Specifiek wil zeggen dat molecule A wel met molecule B reageert, maar niet met andere moleculen dan B. Gevoelig wil zeggen dat heel kleine hoeveelheden van een component kunnen worden aangetoond. Uiteraard is het niet voldoende op moleculair niveau een specifieke reactie of interactie plaats te laten vinden; het resultaat van de interactie moet ook gecommuniceerd worden naar de macroscopische wereld. Dit 'zichtbaar' maken van de moleculaire interactie kan op verschillende manieren gebeuren. Vaak wordt aan een van de reagerende moleculen een gekleurde, een fluorescerende of een radioactief gemerkte label gekoppeld waardoor de interactie gevolgd kan worden. Ook is het mogelijk de moleculaire interactie om te zetten in een elektrisch signaal (zie ook hfdst.12 over nano(bio)technologie). Omdat het bij de analyse van monsters vaak gaat om het detecteren van uiterst kleine hoeveelheden, wordt soms ook een signaalversterkende stap in het analysesysteem ingebouwd (zie bijv. PCR).

In de volgende paragrafen zal kort het principe van deze analysemethoden uiteen worden gezet.

Enzymbepalingen

Enzymbepalingen zijn gebaseerd op het vermogen van enzymen specifiek te reageren met een bepaalde stof, het substraat. Tijdens deze reactie kan het enzym bijvoorbeeld zijn substraat splitsen of er een ander molecule aan vastkoppelen. De snelheid waarmee de reactie tussen enzym en substraat verloopt, wordt bepaald door de hoeveelheid enzym en de hoeveelheid substraat die aanwezig zijn. Op deze manier kan worden nagegaan of een bepaald enzym dan wel een bepaald substraat in een te analyseren monster aanwezig is. Er kan zowel een kwalitatieve analyse (is de aan te tonen component aanwezig?) als een kwantitatieve analyse (hoeveel van de aan te tonen component is aanwezig?) worden uitgevoerd.

Immunologische bepalingen

Een tweede veel gebruikte analysetechniek berust op het principe van de immunologische herkenning. Zoals bekend beschikt het lichaam over een systeem waarmee het zich kan verdedigen tegen 'vreemde indringers', zoals bacteriën en virussen. Dit systeem bestaat in grote lijnen uit drie verdedigingslijnes:

- 1 een mechanische barrière tussen organisme en omgeving;
- 2 het aangeboren of natuurlijke afweersysteem; en
- 3 het immuunsysteem.

De mechanische barrière tussen organisme en omgeving heeft de taak 'vreemde indringers' buiten te houden. Deze barrière bestaat uit de huid en de bekleding van luchtwegen, maagdarmkanaal en urinewegen. Mocht een 'vreemde indringer' er toch in slagen door deze barrière heen te komen, dan volgt een ontmoeting met de tweede verdedigingslinie, het aangeboren afweersysteem. Dit systeem bestaat uit een verzameling moleculen en cellen die in weefsels en bloed aanwezig zijn en die 'vreemde indringers' onschadelijk maken en opruimen. Mocht een 'vreemde indringer' erin slagen ook deze tweede barrière te nemen, dan treedt de derde verdedigingslinie, het immuunsysteem, in werking. Ook het immuunsysteem bestaat uit een verzameling in bloed en weefsels aanwezige moleculen en cellen. Het verschil met het aangeboren afweersysteem is dat het niet altijd in zijn volle omvang aanwezig is, maar wordt geactiveerd op het moment van een vijandige aanval en dat het specifiek gericht is op de 'vreemde indringer'. Uiteraard is de scheiding tussen de drie verdedigingslijnes niet haarscherp en in de praktijk werken zij op gecoördineerde wijze samen.

Tot het immuunsysteem behoren de zogeheten antilichamen. Antilichamen zijn eiwitten die heel specifiek bepaalde structuren (antigenen) op het oppervlak van de 'vreemde indringer' herkennen en zich hieraan binden. Van deze specifieke herkenning door antilichamen wordt dankbaar gebruik gemaakt in immunologische bepalingmethoden. Uiteraard moeten er wel antilichamen beschikbaar zijn om zo'n test te kunnen ontwikkelen. Antilichamen tegen een bepaalde stof kunnen worden opgewekt in proefdieren, bijvoorbeeld muizen of konijnen, door deze dieren in te spuiten met die stof. In de proefdieren zal dan een afweerreactie op gang komen en na verloop van enige tijd (dagen of weken) kunnen de antilichamen uit het bloed van het proefdier worden geïsoleerd. Omdat er tijdens een afweerreactie nooit één antilichaam wordt gevormd maar altijd een mengsel van antilichamen die elk tegen een ander antigeen op het oppervlak van de ingespoten stof gericht zijn, zal uit het bloed van het proefdier altijd een antilichaammengsel worden geïsoleerd. Ieder antilichaam wordt gemaakt door een bepaalde antilichaamproducerende cel. Het is ook mogelijk om uit het bloed die antilichaamproducerende cellen te isoleren en deze vervolgens te laten fuseren met cellen die het vermogen hebben zich onbepert te delen. Op deze manier kunnen kloons van cellen worden gemaakt, waarbij iedere kloon slechts één type antilichaam produceert. Zo kunnen in het laboratorium zogeheten monoklonale antilichamen worden geproduceerd. Monoklonale antilichamen zijn dus slechts tegen één antigeen gericht en hebben een hoge specificiteit. Door de mogelijkheid op deze wijze

monoklonale antilichamen te maken heeft het ontwikkelen van immunologische bepalingsmethoden een grote vlucht genomen.

Bepalingen op basis van nucleïnezuurvolgordes

Een derde zeer veel gebruikt analyseprincipe berust op de specificiteit waarmee de twee tegenover elkaar liggende strengen binnen het DNA-molecule elkaar herkennen. Deze zogeheten complementaire ketens vormen als het ware elkaars spiegelbeeld, waardoor zij precies op elkaar passen. Ieder DNA-molecule bestaat uit twee van zulke, precies op elkaar passende complementaire ketens en deze complementariteit heeft in het biologische systeem een belangrijke functie. In de fase voorafgaand aan de celdeling worden de twee complementaire ketens van elkaar losgemaakt. Vervolgens wordt er op iedere keten weer een nieuwe complementaire keten gemaakt, waarbij er twee nieuwe DNA-moleculen ontstaan die volledig identiek zijn. Na de celdeling die op de DNA verdubbeling volgt, zal iedere dochtercel hierdoor weer over erfelijke eigenschappen beschikken die identiek zijn aan die van de moedercel. De complementariteit van de DNA-strengen is dus belangrijk om de erfelijke informatie constant te houden. Deze functie is niet alleen van belang tijdens de celdeling, maar eveneens bij het herstellen van schade aan het DNA. Als er, bijvoorbeeld ten gevolge van straling of toxische stoffen, schade ontstaat aan een DNA-streng, wordt de beschadigde streng door enzymen weggeknipt en wordt, door weer andere enzymen, een nieuw stuk DNA aangemaakt dat precies past in de ontstane opening. De niet-beschadigde keten fungeert hierbij als matrijs, waardoor het reparatieproces met grote precisie kan worden uitgevoerd.

69

De interactie tussen twee complementaire DNA-strengen kenmerkt zich dus door grote specificiteit en deze kan worden benut voor het ontwikkelen van analysetechnieken. Er kunnen in het laboratorium korte DNA-sequenties worden gemaakt (*probes*) die heel specifiek bepaalde nucleïnezuurvolgordes (DNA of RNA) herkennen en die kunnen worden gebruikt om die nucleïnezuurvolgordes in een mengsel aan te tonen.

Een heel krachtige techniek die berust op de specifieke interactie tussen complementaire nucleïnezuurketens is de PCR (*Polymerase Chain Reaction*). In de PCR wordt gebruikt gemaakt van de combinatie van een DNA-probe (de *primer*) die specifiek bindt aan een DNA-volgorde in het te analyseren monster, en een enzym (polymerase) dat met het herkende DNA-molecule als matrijs een groot aantal kopieën van de complementaire keten maakt. De polymerasestap leidt tot een krachtige versterking van het signaal, waardoor zeer kleine hoeveelheden DNA kunnen worden gedetecteerd. Een soortgelijke methode is ook beschikbaar voor de analyse van RNA-monsters.

In de voorgaande paragrafen lag de nadruk op de specificiteit en gevoeligheid van antilichamen en DNA-probes waardoor het mogelijk was kleine hoeveelheden materiaal aan te tonen in een complex mengsel. Dankzij deze eigenschappen kunnen antilichamen en DNA-probes ook worden gebruikt voor het ontwerpen van

scheidingstechnieken waarmee componenten uit complexe biologische mengsels kunnen worden geïsoleerd. In grote lijnen berusten dergelijke scheidingsmethodes op de volgende principes. Het antilichaam of de probe wordt gebonden aan een vaste drager (de stationaire fase) en het te scheiden mengsel wordt opgelost in een vloeistof (de mobiele fase). Als de mobiele fase in contact wordt gebracht met de stationaire fase, zullen de daarop aanwezige antilichamen of probemoleculen binden aan de te isoleren component; de rest van het mengsel blijft in de mobiele fase en kan met deze fase verwijderd worden. In de volgende stap van het scheidingsproces wordt een nieuwe mobiele fase toegevoegd, waarin de omstandigheden (zuurgraad, zoutconcentratie) zodanig worden gekozen dat de specifieke interactie tussen de stationaire fase en de te isoleren component wordt verbroken. De te isoleren component zal dan loslaten van de stationaire fase en terechtkomen in de mobiele fase, waarna verdere analyse of bewerking kan volgen.

De analyse- en scheidingsmethodes die op basis van de in deze paragrafen beschreven principes zijn ontworpen, hebben gezorgd voor innovatie van het analytisch onderzoek binnen veel sectoren. Dit in combinatie met automatiseringsprocessen en de ontwikkelingen in de informatie- en communicatietechnologie (ICT), die het mogelijk maken grote hoeveelheden informatie op te slaan en te bewerken. Dankzij deze ontwikkelingen is het mogelijk in korte tijd grote aantallen monsters door te meten (*high through-put biological screening*). Het op geautomatiseerde wijze bepalen van de basenvolgorde van grote aantallen DNA-fragmenten (*high through-put sequencing*) maakt het mogelijk het genoom van organismen in kaart te brengen (zie ook hfdst.10). Bij de DNA-chip of microarraytechnologie worden op een klein oppervlak (*chip of micro array*) duizenden bekende DNA-sequenties gebonden. Complementaire DNA-moleculen binden zich hieraan en worden herkend door ze fluorescerend te maken. Met behulp van deze technologie is het mogelijk duizenden DNA-fragmenten parallel te analyseren. Op vergelijkbare wijze kunnen ook RNA- en antilichaamarrays worden gemaakt.

10 BIO-INFORMATICA: MANAGEMENT EN ANALYSE VAN BIOLOGISCHE INFORMATIE

In het voorgaande lag het accent vooral op innovaties die binnen zeer uiteenlopende sectoren mogelijk worden dankzij het steeds verder toenemende inzicht, op biomoleculair niveau, in processen die in levende cellen verlopen. Sedert enkele decennia is het mogelijk met behulp van recombinant-DNA-technologie nieuwe eigenschappen te introduceren. Om dit te kunnen doen moet natuurlijk het verband tussen de basenvolgorde in het DNA (de genetische code) en de functionele expressie daarvan bekend zijn. Een eerste stap in deze richting wordt gezet met de opheldering van de DNA-basenvolgorde van het gehele genoom voor een aantal organismen. Tot deze organismen horen momenteel bacteriën, gisten, de nematode *C. elegans*, de fruitvlieg *Drosophila melanogaster*, de planten *Arabidopsis thaliana*, rijst, de muis, de rat en de mens. In juni 2000 werd aangekondigd dat op dat moment 97 procent van de structuur van het menselijk genoom was opgehelderd. Dit ophelderen van de basenvolgorde in het genoom vormt natuurlijk nog maar een eerste stap. Vervolgens moet worden onderzocht waarvoor de gevonden genen coderen en welke functies de ermee corresponderende eiwitten binnen cel en organisme vervullen. De ontwikkelingen op dit gebied verlopen bijzonder snel dankzij de verbeterende biomoleculaire laboratoriumtechnieken, de ontwikkelingen in de informatie- en communicatietechnologie en de mede door deze laatste ontwikkelingen mogelijk gemaakte wereldwijde samenwerking.

71

De combinatie van moleculaire biologie en informatietechnologie staat ook bekend onder de naam bio-informatica. De bio-informatica produceert enerzijds databanken met gegevens over de structuur van DNA en eiwitten en anderzijds computersoftware met behulp waarvan in deze gigantische databestanden kan worden gezocht en waarmee de informatie kan worden beheerd. Bij de internationale samenwerking speelt communicatie via Internet een belangrijke rol. Zonder de ontwikkeling van de bio-informatica zou het niet mogelijk zijn geweest het menselijk genoom – interessant vanuit geneeskundig perspectief – in kaart te brengen (het Human Genome Project). Dit geldt ook voor het genoom van verschillende andere organismen, die bijvoorbeeld voor de landbouw interessant zijn.

Het relatief nieuwe vakgebied van de bio-informatica omvat echter meer dan het opslaan van informatie over de structuur van DNA en eiwitten (Vriend 2000). Dankzij de ontwikkeling van de bio-informatica is het bijvoorbeeld ook mogelijk op moleculaire schaal modellen te ontwikkelen en simulaties uit te voeren. Dit levert enerzijds nieuwe kennis op over het functioneren van biomoleculen en brengt anderzijds het op moleculaire schaal ontwerpen van geneesmiddelen dichterbij (zie hfdst.11).

In essentie komt de bio-informatica dus neer op het genereren en vastleggen van informatie over biologische structuren, het beheren daarvan, het zoeken in de

database met behulp van (geavanceerde) zoektechnieken (*data mining*) en het modelleren en simuleren op moleculair niveau. De verwachtingen ten aanzien van de gebruiksmogelijkheden van de bio-informatica zijn hoog gespannen.

11 GENOMICS

Het onderzoeksterrein dat zich bezighoudt met de opheldering van de volledige erfelijke informatie van mens, dier, plant en micro-organisme, het onderzoek naar de werking van de genen en naar de manier waarop uiteindelijk de in het genoom opgeslagen informatie functioneel tot expressie komt op het niveau van cel en organisme, wordt aangeduid met 'genomics'. Genomics is een multidisciplinair onderzoeksveld waarbij uiteenlopende disciplines zoals moleculaire genetica, moleculaire biologie, celfysiologie, biochemie, geneeskunde, farmacie, wiskunde en informatica betrokken zijn. De ontwikkeling van dit onderzoeksveld werd mede mogelijk doordat nieuwe platformtechnologieën beschikbaar kwamen, zoals DNA-sequentieanalyse, DNA-chips, *highthrough-put* analysetechnieken, bio-informatica en automatisering. Hierdoor kan grootschalig onderzoek worden gedaan en gaan de ontwikkelingen snel.

Binnen de genomics wordt ook nog wel een onderverdeling in onderling nauw verwante subdomeinen gehanteerd. De ratio daarachter is als volgt. Welke informatie op een bepaald moment in een cel tot expressie komt, hangt onder andere af van de externe omstandigheden en van het ontwikkelingsstadium van de cel. Door onder verschillende omstandigheden en op verschillende tijdstippen te analyseren welke genen tot expressie komen, kan in kaart worden gebracht welke genen bij specifieke processen betrokken zijn. Dit onderzoeksgebied wordt wel aangeduid als 'functional genomics'. Het tot expressie komen van erfelijke informatie gaat gepaard met de vorming van eiwitten die nodig zijn voor het uitvoeren van de processen (de 'werkpaarden' binnen de cel). Het onderzoek hieraan wordt ook wel aangeduid met de naam 'proteomics'. Eiwitten zijn cruciaal voor het verlopen van vitale processen in cellen omdat ze groei en metabolisme reguleren. Het bestuderen van deze levensprocessen wordt ook wel aangeduid met de term 'metabolomics'. Het zal duidelijk zijn dat *genomics*, *functional genomics*, *proteomics* en *metabolomics* nauw bij elkaar aansluitende onderzoeksgebieden zijn en dat zij alle zeer veel bijdragen aan het verdiepen van kennis over het functioneren van cellulaire systemen. Het zal ook duidelijk zijn dat nieuwe analysetechnieken en bio-informatica beide van cruciaal belang zijn voor de ontwikkeling van genomics. Dankzij de bio-informatica is het ook mogelijk de informatie over genstructuur en genexpressie van verschillende organismen met elkaar te vergelijken. Ook dit draagt bij aan de verdieping van fundamentele kennis.

12 NANO(BIO)TECHNOLOGIE

Nanotechnologie richt zich op het op moleculaire schaal ontwikkelen van 'functionele structuren' (*devices*), zoals bijvoorbeeld elektronische schakelingen of apparaatjes met een bepaald doel. Zulke 'functionele structuren' maken verdere schaalverkleining in de elektronica-sector mogelijk of vinden hun toepassing in de energiesector (bijv. de ontwikkeling van nieuwe materialen voor het maken van zonnecellen) of in de medische sector (bijv. de ontwikkeling van biochips die in het lichaam ziekteprocessen opsporen en medicijnen afgeven op de juiste plaats). Voor zover deze technologie zich richt op biomoleculen kan ook gesproken worden van nanobiotechnologie. De nanobiotechnologie zal naar verwachting enerzijds resulteren in nieuwe inzichten betreffende het functioneren van biologische systemen en anderzijds leiden tot het ontwerp van nieuwe klassen van micro- en nanogefabriceerde apparaten en systemen waarin biologische en niet-biologische componenten kunnen worden gecombineerd. De technologie bevindt zich momenteel nog in een vroeg ontwikkelingsstadium, maar het samenkomen van expertise uit elektronica, siliciumtechnologie, (polymeer)chemie en biomoleculaire wetenschappen opent veelbelovende vergezichten.

Microfabricage als methode om biologische en biomedische apparaten te verkleinen begint net de biotechnologische industriële gemeenschap te bereiken. Vergeleken met de elektronica-industrie zijn de fabricagemethoden die momenteel in gebruik zijn bij de biotechnologische industrie, nog weinig verfijnd. Dit kan voor een deel worden verklaard uit het feit dat de biomoleculaire wetenschappen zelf nog sterk in ontwikkeling zijn, maar ook de grotere complexiteit van biologische systemen draagt bij aan de verklaring. In vergelijking met de siliciumtechnologie waarop de elektronica-industrie gebaseerd is, gaat het bij de nano(bio)technologie om een veel grotere verscheidenheid aan moleculen en moleculaire interacties. Daarom zijn nieuwe fabricageprocessen nodig om met biologisch relevante systemen te kunnen werken.

In de nano(bio)technologie spelen, zoals in het voorgaande omschreven, interacties tussen moleculaire structuren een belangrijke rol. Van dergelijke interacties kan gebruik worden gemaakt bij de ontwikkeling van nieuwe analyse- en scheidingstechnieken. Momenteel zijn veel ontwikkelingen in de nano(bio)technologie met name hierop gericht. Inzet van dergelijke technieken bij de bestudering van biologische systemen zal ongetwijfeld veel bijdragen aan de verdere ontwikkeling van de kennis over die systemen. Daarnaast is het in principe natuurlijk ook mogelijk om functionerende natuurlijke systemen, zoals bijvoorbeeld de motorische eenheden van spiervezels, na te bouwen. De ontwikkeling van zulke nanomachines en nanomotoren ligt echter nog verder weg in de tijd.

In de nanobiotechnologie kunnen verschillende gebieden worden onderscheiden:

- selectieve oppervlakken voor microanalyse van biomoleculen en cellen;
- moleculaire 'templates';

- bioselectieve oppervlakken;
- selectieve moleculaire filtratie;
- celisolatie;
- nanomachines met nanomotoren.

Bij de eerste vijf gebieden gaat het in essentie om het gebruik van specifieke moleculaire interacties voor de ontwikkeling van analyse- en scheidingstechnieken. Bij de eerste drie ligt het accent op het specifiek binden van biomoleculen of cellen aan een oppervlak, met als doel het gebonden object te analyseren of interacties op het oppervlak teweeg te brengen. Bij het vierde en het vijfde gebied wordt de specifieke interactie gebruikt om het te bestuderen object uit een complex monster te isoleren. De scheiding tussen de verschillende categorieën is echter niet heel scherp. Het laatste gebied heeft betrekking op het construeren van nanomachines.

12.1 SELECTIEVE OPPERVLAKKEN VOOR MICROANALYSE VAN BIOMOLECULEN EN CELLEN

Met behulp van nanotechnologie gemaakte apparaten zullen, zoals gezegd, bijdragen aan innovaties op het gebied van analyse- en scheidingstechnieken. De kracht van nanofabricage ligt in de mogelijkheid om apparaten te maken met gespecificeerde onderdelen van submicrometer- en nanometerafmetingen. Dergelijke apparaten moeten, gezien hun afmetingen, in principe in staat zijn zich aan één enkel biomolecule of één enkele cel te binden. In het geval van binding aan een enkele cel biedt dit de mogelijkheid vervolgens het metabolisme te meten evenals andere biochemische processen die in die cel plaatsvinden.

Met traditionele analytische methoden worden de metingen altijd verricht aan een verzameling van cellen. In zo'n verzameling komen cellen voor in verschillende ontwikkelingsstadia. De eigenschappen van een cel kunnen afhankelijk zijn van het ontwikkelingsstadium, maar in een verzameling cellen zullen dergelijke aan het ontwikkelingsstadium gebonden verschillen uitmiddelen. Met behulp van nanotechnologie gemaakte apparaten maken het mogelijk op nanoschaal met één enkele cel te werken. Hierdoor kunnen tijdsafhankelijke sequentiële processen worden gevolgd, hetgeen dus niet mogelijk is bij het meten aan een verzameling van cellen.

De allereerste toepassingen van het gebruik van zulke selectieve oppervlakken voor de microanalyse van cellen zullen naar verwachting te vinden zijn in het bestuderen van de invloed van geneesmiddelen op cellulaire processen. Behalve voor analyses op celniveau belooft de nanofabricage ook apparaten op te leveren voor het scheiden en detecteren van zeer kleine hoeveelheden. Dit maakt de weg vrij voor het parallel uitvoeren van grote aantallen analyses op diverse monsters.

Het is in dit verband wel belangrijk ook stil te staan bij het feit dat het met behulp van nanofabricage ontwikkelde apparaat niet alleen op een zodanige wijze moet worden geconstrueerd dat de gewenste moleculaire interactie ook plaats vindt, maar dat er bovendien voor moet worden gezorgd dat het resultaat van deze moleculaire interactie ook wordt omgezet in een signaal dat communicatie met de macroscopische wereld mogelijk maakt.

12.2 MOLECULAIRE 'TEMPLATES'

Fotolithografische en soortgelijke processen zijn de drijvende technologie geweest achter de fabricage van apparaten op de micrometer- en submicrometerschaal in de elektronicasector. Een verdere schaalverkleining in de halfgeleiderindustrie kan worden gerealiseerd door deze technieken te combineren met chemische methoden. Hierdoor kunnen op nanometerschaal tweedimensionele 'moleculaire composities' worden gemaakt. Door dit samenkomen van polymeerchemie en nanofabricage kunnen gericht nieuwe soorten oppervlaktestructuren met een gespecificeerde samenstelling worden gemaakt. Zulke oppervlaktestructuren kunnen in principe zodanig ontworpen worden dat ze in staat zijn gerichte interacties aan te gaan met specifieke cellen of biomoleculen. Zo kunnen met behulp van zogeheten blok-copolymeren nanometergrote geactiveerde gebieden worden gecreëerd waarop de gewenste moleculen bij elkaar komen, om vervolgens na het samenbrengen op het oppervlak een proces van zelfassemblage aan te gaan. Hierbij kan bijvoorbeeld worden gedacht aan eiwitten of andere biologische moleculen. Uiteraard moet het resultaat van deze moleculaire interacties ook weer met de macrowereld worden gecommuniceerd

77

Deze technologie zal naar verwachting haar eerste toepassingen vinden in geïntegreerde sensorsystemen, waar verschillende biomoleculen samenwerken bij het opsporen van moleculen.

12.3 BIO-SELECTIEVE OPPERVLAKKEN

In de voorgaande paragrafen ging het om het met behulp van nanotechnologie ontwikkelen van oppervlaktestructuren waaraan cellen of een of meer biomoleculen specifiek kunnen worden gebonden. Een nog weer grotere uitdaging is de ontwikkeling van oppervlakken met een gecontroleerde maar gevarieerde oppervlaktechemie. De natuur is in dezen één van de belangrijkste inspiratiebronnen. Bestudering van interacties tussen verschillende oppervlaktestructuren in biologische systemen en het effect van bewust daarin aangebrachte veranderingen kunnen zeer veel bijdragen aan het inzicht in moleculaire interacties. Dit kan uiteindelijk weer leiden tot het op een gecontroleerde manier fabriceren van oppervlakken met gewenste eigenschappen.

In de natuur zijn zeer veel voorbeelden van ingewikkelde interacties tussen cellen en oppervlakken te vinden. We kunnen daarbij bijvoorbeeld denken aan de interacties tussen bloedcellen en cellen van het omringende weefsel of aan de interacties die optreden wanneer een pathogeen micro-organisme een cel binnen dringt. De complexiteit van dergelijke interacties kan op verschillende manieren worden bestudeerd. De inzet van met behulp van nanofabricage ontwikkelde apparaten kan bijdragen aan de ontleding van de complexiteit. Met behulp van nanofabricage kunnen verschillende materialen worden bewerkt, waarbij de oppervlakte-eigenschappen zowel qua lading als qua samenstelling worden beïnvloed. Hierdoor wordt het mogelijk de oppervlaktetopologie met nanometerresolutie te modificeren. Processen zoals het binnendringen van een pathogeen in de cel of de farmacologie van de interactie van het bloedsysteem met de hersenen, kunnen met behulp van dergelijke methoden zeer gedetailleerd worden bestudeerd.

12.4 SELECTIEVE MOLECULAIRE FILTRATIE

In de voorgaande voorbeelden werden specifieke interacties voornamelijk gebruikt voor het ontwikkelen van nieuwe analysetechnieken. Nanotechnologie biedt echter ook veel mogelijkheden op het gebied van de meer geavanceerde scheidingstechnieken.

78

Bij veel scheidingstechnieken is een nauwkeurig gedefinieerde porositeit van de bij de scheiding gebruikte materialen essentieel om een optimaal scheidingsproces te realiseren. De uitdagingen liggen echter niet alleen in de fabricage van materialen met zulke nauwkeurig gespecificeerde eigenschappen. Bij scheidingsprocessen gaat het namelijk niet alleen om de mogelijkheid een moleculaire structuur specifiek aan een oppervlak te laten hechten, ook de mogelijkheid om de te isoleren component in een volgend stadium van het scheidingsproces weer van de drager te verwijderen is belangrijk. Hiervoor is het van belang op nanoschaal inzicht te hebben in de krachten die optreden bij stromingsprocessen ('nanofluidics') en hun invloed op scheidingsprocessen. De unieke eigenschappen van de materialen, op zichzelf al een functie van hun nanoschaal, kunnen worden ingezet om moleculen te sorteren op een manier die niet mogelijk is op micrometerschaal.

Bij het ontwerpen en fabriceren van materialen die worden gebruikt om biologische structuren te isoleren, zal uiteraard rekening moeten worden gehouden met het feit dat biologische structuren vaak fragiel zijn. Dit houdt in dat een verandering van hun structuur ertoe kan leiden dat de biologische activiteit verloren kan gaan. Structuren die dit verloren gaan van biologische activiteit niet teweegbrengen heten biocompatibel. Materialen die worden gebruikt bij de scheiding en analyse van biomoleculen, zullen dus biocompatibel moeten zijn.

Biomoleculen, zoals bijvoorbeeld nucleïne-zuren, bioactieve moleculen die schimmelgroei beïnvloeden, bloedcomponenten, celreceptoren en hun liganden, zijn stuk voor stuk structuren die ter karakterisering van hun functie uit complexe biologische systemen moeten worden geïsoleerd. Selectieve moleculaire filtratie lijkt daarbij veelbelovend.

12.5 CELISOLATIE

Specifieke oppervlaktestructuren bieden niet alleen mogelijkheden voor het isoleren van biomoleculen uit complexe mengsels, ze bieden ook perspectief voor het isoleren van cellen uit biologisch materiaal.

Natuurlijke systemen bestaan uit verzamelingen van cellen met vaak een gespecialiseerde taak. Zo zullen zenuwcellen bijvoorbeeld gespecialiseerd zijn in het doorgeven van signalen en spiercellen in het verrichten van mechanische arbeid. Binnen een weefsel kunnen verschillende celtypes voorkomen. Ook binnen een verzameling cellen van hetzelfde type kunnen er weer verschillen optreden tussen de individuele cellen, bijvoorbeeld in samenhang met het ontwikkelingsstadium van de cel. Om de karakteristieken van een enkele cel te kunnen bestuderen zal die cel dus altijd uit een complex mengsel moeten worden geïsoleerd.

In biologische mengsels zal een bepaald celtype soms minder dan 0,1 procent van een totale populatie uitmaken. Isolatie van dit celtype uit het mengsel vormt een grote uitdaging. Natuurlijk geldt ook hier weer, net als in het geval van de scheiding van biomoleculen, dat de activiteit van de cel moet worden behouden. De scheidingsprocessen moeten daarom uiterst selectief en snel zijn en ze mogen de vitaliteit van de cel niet aantasten.

Door middel van nanofabricage kunnen in principe dimensies tot op de nanometerschaal nauwkeurig gedefinieerd worden. Zo kunnen materialen met de gewenste chemische en elektrische eigenschappen worden ontworpen. Zulke goed gedefinieerde eigenschappen moeten het op termijn mogelijk maken scheidingsprocessen te ontwerpen op basis van deze nauwkeurig gedefinieerde materiaaleigenschappen. Bij het ontwerpen van scheidingsprocessen kan gebruik worden gemaakt van eigenschappen als vervorming, oppervlaktelading en affiniteit voor bepaalde receptoren. Integratie van zulke scheidings-elementen in microschaal-kanalen maakt het mogelijk cellen op basis van grootte en vervormbaarheid te sorteren. Worden de kanalen uitgerust met micro-elektrodes, dan voegt dit de dimensie van sorteren op basis van oppervlaktelading toe aan het arsenaal van scheidingscriteria. Verschillende scheidingsstappen, sequentieel of parallel, kunnen in een apparaat geïntegreerd worden. De kleine schaal maakt het mogelijk uiterst kleine hoeveelheden te analyseren. Door celtypes verder te scheiden met behulp van immunologische of andere op het herkennen van bepaalde receptoren gebaseerde methoden, en ze vervolgens te karakteriseren met behulp van geneti-

sche of biochemische methoden, moet het mogelijk zijn één enkele cel binnen een populatie te identificeren.

Toepassingen kunnen worden verwacht in het scheiden en isoleren van kankercellen, foetale cellen en lymfocyten. Bloed en overige weefsels zijn voor de hand liggende bronnen, zowel voor wetenschappelijk onderzoek als voor innovatieve methodes in medische diagnostiek en forensisch onderzoek.

12.6 NANOMACHINES MET NANOMOTOREN

In de voorgaande paragrafen lag het accent op het gebruik van nano(bio)technologische mogelijkheden bij het isoleren van biomoleculen en cellen uit complexe biologische mengsels, en op hun analyse. In deze paragraaf ligt het accent op de mogelijkheid om functionerende biologische systemen te gebruiken als inspiratiebron voor de ontwikkeling van nanomachines. De natuur bevat een aantal goed gekarakteriseerde soorten biologische motoren met verschillende complexiteit, waaronder de flagella, het actine-/myosinesysteem en het H⁺ATPasesysteem. De essentie van deze 'biologische motoren' is dat ze energie die in biologische systemen is opgeslagen, kunnen omzetten in beweging. In principe zijn deze motoren, bij integratie in nanoschaalapparaten, in staat rechtlijnige of circulaire bewegingen te bewerkstelligen. Belangrijker nog is de inspiratie die zij leveren voor het ontwerpen van eenvoudiger systemen. Voor het bouwen van nanomachines is allereerst een goed inzicht nodig in de werking van de natuurlijke systemen. Daarna kan hopelijk een vertaalslag worden gemaakt naar minder complexe artificiële systemen.

In het algemeen worden moleculaire motoren als potentiële componenten van MEMS-apparaten (*Micro Electro-Mechanical Systems*) gezien. Zij kunnen van belang zijn voor systemen waardoor vloeistoffen gepompt moeten worden. Voorbeelden zijn implanteerbare apparaten voor geneesmiddeltoediening of apparaten die interactie moeten aangaan met een enkele cel.

13 DE MAATSCHAPPELIJKE CONTEXT

Aandachtspunten voor discussie

In het voorgaande is getracht een overzicht te geven van de essentie van de biotechnologie, met name de moderne biotechnologie, en mogelijke daarop gebaseerde ontwikkelingen binnen verschillende sectoren. De toepassingsmogelijkheden binnen de diverse sectoren, en daarmee de kansen voor biotechnologische innovaties, lopen nogal uiteen.

Bij een maatschappelijke discussie over biotechnologie treden ethiek en mogelijke risico's voor consument en milieu vaak op de voorgrond. In stimuleringsprogramma's gaat het vooral over economische ontwikkelingskansen. Dit zijn uiteraard belangrijke onderwerpen van discussie, maar daarnaast zouden ook de mogelijkheden van de biotechnologie om een duurzamer productiesysteem te realiseren, uitdrukkelijk aandacht moeten krijgen. Het belangrijkste voordeel van de biotechnologie uit dat oogpunt is dat het gebruik van biotechnologische processen tot een betere aansluiting bij natuurlijke bio-geochemische cycli zou kunnen leiden. Om dit doel te bereiken is samenwerking tussen overheid, industrie, wetenschap en publiek noodzakelijk. Ten slotte verdienen ook de mogelijkheden van zich ontwikkelende samenlevingen op het gebied van de biotechnologie aandacht.

De drijvende krachten achter de introductie van biotechnologische productiesystemen om te komen tot een duurzamer productiesysteem zijn overheid, industrie, wetenschap en technologie. Marktkrachten zullen bepalen hoe winstgevend het is (gedeelten van) 'klassieke' processen te vervangen door biotechnologische processen en processtappen, en deze daarmee te introduceren binnen industriële productiesystemen. De overheid is verantwoordelijk voor de behartiging van het publieke belang 'duurzamer ontwikkeling' en kan via stimuleringsmaatregelen bijdragen aan de implementatie van de nieuwe technologie. Wetenschap en technologie zijn belangrijk voor het ontwikkelen van methoden en het aantonen van de technische haalbaarheid. Ten slotte speelt de publieke perceptie, mede gevormd onder invloed van de media, een zeer belangrijke rol.

In deze notitie lag de nadruk vrij sterk op technologische en ecologische invalshoeken. Een discussie over de economische, juridische en sociale aspecten is eveneens nodig, maar valt buiten het perspectief van deze notitie.

Relatie tussen de geïndustrialiseerde wereld en ontwikkelingslanden

Vanuit sociaal perspectief zou met name ook de relatie tussen de geïndustrialiseerde samenleving en de zich ontwikkelende samenlevingen in de beschouwingen moeten worden betrokken. Het is van belang dat een nieuwe technologie, zoals de moderne biotechnologie, de kloof tussen deze landen en de geïndustrialiseerde wereld niet verder vergroot. Het lijkt in dit opzicht rechtvaardig kennis te delen.

Er kan geen algemene, voor alle sectoren geldende, uitspraak worden gedaan of biotechnologie nu wel of niet kansen biedt aan ontwikkelingslanden. Dit zal van sector tot sector moeten worden bekeken. Een paar voorbeelden illustreren dit.

Het is voor veel ontwikkelingslanden van groot belang voldoende voedsel te hebben. Het lijkt in eerste instantie dan ook een aantrekkelijke optie om met behulp van recombinant-DNA-technologie gewassen te ontwikkelen die een hogere opbrengst leveren. Echter, op deze wijze gekweekte variëteiten hebben meestal ook extra zorg van de mens nodig in de vorm van voedingsstoffen en gewasbeschermingsmiddelen. Dit alleen al kan het gebruik ervan buiten bereik van ontwikkelingslanden houden. Een bijkomend probleem is dat van de intellectuele eigendomsrechten. Het ontwikkelen van nieuwe gewassen is een dure bezigheid. Het ligt dan ook voor de hand dat de organisaties die daarin geïnvesteerd hebben, door middel van bescherming van hun intellectuele eigendom proberen het geïnvesteerde minimaal terug te verdienen. Een andere strategie in dit verband is de gemodificeerde planten zo te veranderen dat ze niet vruchtbaar meer zijn. Hiervoor is om redenen van milieuveiligheid wel wat te zeggen, maar voor boeren betekent het dat ze iedere keer opnieuw zaad moeten kopen. Voor boeren in rijke landen is dit geen probleem, voor boeren in ontwikkelingslanden, die een gedeelte van de oogst reserveren als zaaigoed voor een volgend jaar, is het een groot probleem.

Een ander voorbeeld in dit verband is de opkomst van de bio-informatica. In dit zich snel ontwikkelende vakgebied participeren wereldwijd universiteiten, publieke *non-profit*organisaties en industrieën. Sommige van deze organisaties zijn van oudsher gewend de resultaten van hun werk publiek beschikbaar te maken terwijl andere gewend zijn gebruik te maken van bescherming van intellectuele eigendomsrechten. Al heeft dit natuurlijk niets te maken met de essentie van de bio-informatica, het heeft wel consequenties voor de vrije verspreiding van kennis. In principe zouden de bio-informatica en de snelle verspreiding van informatie via het Internet de ontwikkelingslanden goede kansen bieden de achterstand op geïndustrialiseerde landen op het gebied van landbouwkundig en medisch onderzoek te verkleinen. Vrije toegankelijkheid van onderzoeksresultaten of een speciale positie voor ontwikkelingslanden zouden in dit verband wellicht bespreekbaar moeten zijn. Natuurlijk gaat het hierbij niet alleen om het beschikbaar zijn van informatie. Uiteindelijk is het belangrijkste aspect wat de samenleving met die informatie kan doen. Zo is bijvoorbeeld voor ontwikkelingslanden de commercieel beperkte toegankelijkheid van geneesmiddelen wellicht van minstens even groot belang.

Het moge duidelijk zijn dat het potentiële belang van biotechnologie voor zich ontwikkelende samenlevingen moet worden gezien tegen de achtergrond van sociale verdelingsvraagstukken.

14 CONCLUSIE

Biotechnologie – het gebruik van biologische systemen voor het maken van producten of het verrichten van diensten op economisch relevante schaal – zou kunnen worden gekarakteriseerd als een doorbraaktechnologie die in een groot aantal sectoren voor innovaties kan zorgen. Dit betreft in eerste instantie die sectoren waar al van oudsher met biologische systemen wordt gewerkt, zoals bij productieprocessen met behulp van planten, dieren en micro-organismen en in de geneeskunde. Het betreft echter zeker ook de productieprocessen die sedert de industriële revolutie, dus in de afgelopen twee eeuwen, zijn ontwikkeld en die in verband met het op grote schaal gebruiken van fossiele brandstoffen uit het perspectief van duurzaamheid problematisch zijn.

De factoren die de innovatiekansen binnen de verschillende sectoren bepalen, lopen sterk uiteen. Zo zullen binnen de geneeskunde waarschijnlijk ethische en economische aspecten een belangrijke rol spelen, in de landbouw zal het accent eerder liggen op ecologische en economische aspecten en in de bulkchemie spelen voornamelijk economische aspecten. Biotechnologische ontwikkelingskansen moeten tegen de achtergrond van Europeanisering (voor wat betreft de ontwikkeling van wet- en regelgeving) en mondialisering (voor wat betreft de economische ontwikkeling) worden gezien. In dit laatste perspectief verdient ook de relatie tussen ontwikkelingen in de geïndustrialiseerde wereld en de zich ontwikkelende samenlevingen aandacht.

LITERATUUR

- Berg, P. (1974) Potential Hazards of Recombinant-DNA, *Science*, 185: 303.
- Brouwer, W.G.J. (1991) *Plantaardige grondstoffen voor de industrie*, Stichting Toekomstbeeld der Techniek, Alphen aan den Rijn: Samsom.
- Cramer, J. (1999) 'Design for Sustainability within the Chemical Industry: the case of Akzo Nobel', *The Journal of Sustainable Product Design*: 12-19.
- Dam-Mieras, M.C.E. van, R.J.M. Niesink and P.B. Sloep (1993) 'Strategies to Survive', pp.1-27 in *Defence Mechanisms*, Oxford: Butterworth Heinemann.
- Dam-Mieras, M.C.E. van, C.K. Leach, G. Mijnbeek, E. Middelbeek (1996) 'Biotechnology applications in an environmental perspective', pp.355-386 in K.B. Misra (ed.) *Clean Production; Environmental and Economic Perspectives*, Berlin: Springer.
- Davis, G.R. (1990) 'Energy for Planet Earth', *Scientific American*: 21-27.
- Enzing, C.M. (2000), m.m.v. S. Kern, M. Stutterheim, J.N. Benedictus en J. Dakhorst *Voorstudie IOP Genomics⁺*, TNO, rapport STB-00-22, Delft.
- Erkman, S. (1997) 'Industrial ecology: an historical view', *Journal for Cleaner Production*, 5: 1-10.
- Griffiths, M. (1999) 'Biotechnology for industrial sustainability', *OECD, STI Review* 25: 65-97;
- Griffiths, M. (2000) 'Biotechnology comes of age', *European Chemical News*, July: 17-23.
- Integrale beleidsnota Biotechnologie*, Tweede Kamer, vergaderjaar 2000-2001, 27 428, nr. 2.
- Interdepartementaal onderzoekprogramma duurzame technologische ontwikkeling (1997) *DTO sleutel Chemie; zon en biomassa: bronnen van de toekomst*, Uitgeverij ten Hagen & Stam b.v.
- Ivens, W.P.M.F., H.M.Lövenstein, R. Rabbinge en H. van Keulen (1992) *Biophysical factors in agricultural production, Course World Food Production*, textbook 2, Heerlen: Open Universiteit.
- Lenoir, N. (2000) 'Europe Confronts the Embryonic Stem Cell Research Challenge', *Science*, 287: 1425-1427.
- Lugtenberg, B.J.J., L.A. de Weger and J.W. Bennet (1991) *Microbial Stimulation of Plant Growth and Protection from Disease, Current opinions in Biotechnology*, Vol. 2, pp. 457-464.
- McLaren, A. (2000) 'Cloning: Pathways to a Pluripotent Future', *Science*, 288: 1775-1780.
- Meadows, D.H., D.L. Meadows and J. Randers (1992) 'The Limits: Sources and Sinks, Overshoot but not Collapse', pp. 44-103; pp. 218-236 in *Beyond the Limits: Global Collapse or a Sustainable Future*, London: Earthscan Publications Limited.
- Miller, R.V. (1998) 'Bacterial Gene Swapping in Nature', *Scientific American*: 47-51.

- Ministerie van Economische Zaken en de Nederlandse Biotechnologische Vereniging (1993) *Biotechnology in The Netherlands – The Network Approach*.
- Okkerse, C. en H. van Bekkum (1996) 'Vernieuwbare grondstoffen voor de chemische industrie', in *Duurzaamheid en chemie*, DTO, Delft.
- Pennisi, E. and G. Vogel (2000) 'Clones: A Hard Act to Follow', *Science*, 288: 1722-1727.
- Rietjens, L.H.Th. (1992) pp. 123-124 in W.J.Beek (ed.) *Het Nationaal Technologiedebat*, 's-Gravenhage: Stichting Maatschappij en Onderneming.
- Stichting DCO (2000) *IBOS, integration of biosynthesis and organic synthesis*.
- Swierstra, T. (2000) *Kloneren in de polder. Het maatschappelijk debat over kloneren in Nederland, februari 1997-oktober 1999*, Studie 39, Den Haag: Rathenau Instituut.
- Vriend, G. (2000) *Bio-informatica met vallen en opstaan*, inaugurele rede KUN.
- Young, F.E. (2000) 'A Time for Restraint', *Science*, 287: 1424.

BIJLAGE

De ontwikkeling van beleid is een interactieproces tussen op zijn minst beleidsontwikkelaars, ontwikkelaars van wetenschappelijke en technologische kennis, bedrijven, non-profit organisaties en burgers. In deze bijdrage wordt een niet-uitputtende opsomming gegeven van instanties die betrokken zijn bij de ontwikkeling van beleid op het gebied van de biotechnologie.

Binnen de publieke sector is een aantal ministeries en adviesraden betrokken bij de ontwikkeling van biotechnologiebeleid (Ministerie van Economische Zaken en de Nederlandse Biotechnologische Vereniging 1993; Tweede Kamer, vergaderjaar 2000-2001, 27 428, nr. 2.).

MINISTERIES

Ministerie van Landbouw, Natuur en Milieu

Aspecten: toelating van biotechnologische producten op de markt (gewassen, gewasbeschermingsmiddelen, dieren, diergeneeskundige producten, voedsel en additieven voor veevoer), kwekersrecht en innovatie van landbouwkundig onderzoek en onderwijs.

Ministerie van Economische Zaken

Aspecten: stimuleren van strategisch onderzoek in universiteiten, kennisinstituten en industrie, aandacht voor interdepartementale coördinatie, publieksinformatie, ontwikkeling van regelgeving, structureel ondersteunen van de wetenschappelijke infrastructuur, activiteiten binnen het kader van de EU.

87

Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen

Aspecten: stimuleren van biotechnologisch onderzoek en ontwikkelen van de biotechnologische infrastructuur, formuleren van regels, bevorderen van publieke bewustwording op het gebied van biotechnologie, samen met andere departementen entameren van publiek debat over ethische en sociale aspecten van de biotechnologisch onderzoek.

Ministerie van Buitenlandse Zaken

Aspecten: internationale samenwerking op het gebied van de biotechnologie, met name ook aandacht voor ontwikkelingslanden.

Ministerie van Sociale Zaken

Aspecten: ARBO-wetgeving.

Ministerie van Verkeer en Waterstaat

Aspecten: transport van gevaarlijke stoffen.

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Aspecten: warenwet, ethische aspecten en technologische ontwikkelingen op het gebied van de gezondheidszorg.

Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieu

Aspecten: milieuaspecten van de biotechnologie.

ADVIESRADEN EN ADVISERENDE ORGANEN

Raad voor Milieu en Natuur Onderzoek (RMNO)

Advies aangaande onderzoeksbeleid op het gebied van natuur en milieu.

Adviesraad voor Wetenschap en Technologie (AWT)

Advies aangaande regeringsbeleid op het gebied van wetenschap en technologie.

Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek

Advies aangaande ethische aspecten van medisch onderzoek.

Raad voor Dieraangelegenheden

Platform voor discussie en coördinatie van beleid aangaande dierlijke gezondheid en welzijn.

Regulier Overleg Warenwet (ROW)

Advies op het gebied van de warenwet.

Gezondheidsraad

Advies aangaande wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen in relatie tot de gezondheid.

Nederlandse Raad voor Landbouwkundig Onderzoek (NRLO)

Overkoepelende organisatie adviserend op het gebied van landbouwkundig onderzoek.

Voedingsraad

Advisering op het gebied van voedsel en voedselvoorziening.

Commissie Genetische Modificatie (COGEM)

Advies aangaande het risico van het ontwikkelen en in het milieu brengen van genetisch gemanipuleerde organismen.

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)

Beoordeling van bepaalde vormen van onderzoek zoals de bij algemene maatregel van bestuur aangewezen vormen van medisch wetenschappelijk onderzoek met

mensen op het gebied waarvan momenteel nog beperkte deskundigheid beschikbaar is (gentherapie en xenotransplantatie).

Commissie biotechnologie bij dieren

Adviestaken op het gebied van dierexperimenten op het gebied van de biotechnologie.

WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Beleidsontwikkeling wordt ondersteund door wetenschappelijk onderzoek. Wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de biotechnologie vindt aan alle Nederlandse universiteiten en aan een aantal onderzoeksinstituten plaats. Gezien het multidisciplinaire karakter van de biotechnologie is daarbij sprake van spreiding over veel verschillende disciplines; KNAW- en NWO-programma's vervullen hierbij een integrerende functie voor het universitaire onderzoek. Onderzoeksinstituten die onderzoek verrichten op het gebied van de biotechnologie, zijn TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), NIOB (Nederlands Instituut voor Ontwikkelingsbiologie), NKI (Nederlands Kanker Instituut), CLB (Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst), NIZO (Nederlands Instituut voor Zuivel Onderzoek), PRI (Plant Research International), RIKILT (Rijkskwaliteitsinstituut voor Land- en Tuinbouwproducten), DLO (Stichting Dienst Landbouwkundig Onderzoek) en RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu). Voor een uitgebreidere beschrijving van onderzoeksinspanningen op het gebied van de biotechnologie wordt verwezen naar Enzing et al. (2000) en Tweede Kamer (2000-2001).

PUBLIEK DEBAT, PUBLIEKSVOORLICHTING, NON-PROFIT ORGANISATIES EN BRANCHEORGANISATIES

Naast wetenschappelijk onderzoek is ook een dialoog met het publiek een belangrijke factor bij beleidsontwikkeling op het gebied van de biotechnologie. Het is niet mogelijk hier een volledig overzicht te geven van de actoren in dat speelveld. Enkele belangrijke zijn: het Rathenau Instituut, de Stichting WeTeN (Stichting Wetenschap & Techniek Nederland), SWOKA, Instituut voor Consumentenonderzoek, STT (Stichting Toekomstbeeld der Techniek), de Stichting Consument en Biotechnologie, Platform Wetenschap en Ethiek, Stichting Natuur en Milieu, Milieudefensie, Greenpeace, Dierenbescherming, Platform Alternatieven voor Dierproeven, NIBI (Nederlands Instituut voor Biologie), NVB (Nederlandse Vereniging voor Biotechnologie), en NIABA (Nederlandse Industriële en Agrarische Biotechnologie Associatie).

INTERNATIONALE ORGANEN

Ook hier is het niet mogelijk een uitputtend overzicht te geven. Belangrijke gremia zijn:

- Europese Unie;
- European Federation of Biotechnology;
- Organization for Economic Cooperation and Development (OECD);
- World Trade Organization (WTO);
- United Nations Environmental Programme (UNEP);
- United Nations Industrial and Development Organization (UNIDO).