

Aan de staatssecretaris van Openbaar Vervoer en Milieu  
Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat  
drs. Ch.A. Jansen  
Postbus 20901  
2500 EX Den Haag

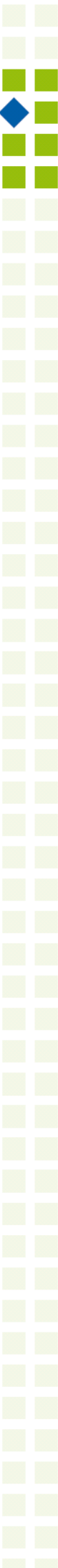
**DATUM** 24 juli 2024  
**KENMERK** CGM/240724-01  
**ONDERWERP** Advies grootschalige groei van een gg-cyanobacterie voor melkzuurproductie

Geachte heer Jansen,

Naar aanleiding van een adviesvraag over het dossier IG 24-047\_2.8-000 getiteld 'Grootschalige groei van een genetisch gemodificeerde cyanobacterie voor de productie van melkzuur', dat is ingediend door Photanol B.V., deelt de COGEM u het volgende mee.

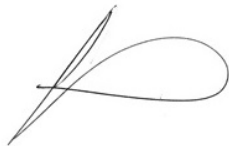
**Samenvatting:**

De COGEM is gevraagd te adviseren over de omlaagschaling van MI-III naar MI-II voor grootschalige productie van de genetisch gemodificeerde (gg-)cyanobacteriestam *Synechococcus* sp. UTEX 3154 NLPP003. De aanvrager is voornemens melkzuur te produceren. Voor omlaagschaling moet voldaan worden aan een aantal eisen. Het organisme mag geen toxines produceren, niet in staat zijn te sporuleren en niet pathogeen zijn voor mens, dier of plant. De geïnsereerde sequenties uit deze aanvraag zijn afkomstig van micro-organismen die op bijlage 2 lijst A1 staan, en waarvan niet bekend of aannemelijk is dat zij schadelijk kunnen zijn. Daarnaast mag er geen indicatie zijn dat de ingebrachte genen het organisme een competitief voordeel geven. De COGEM is van oordeel dat gg-*Synechococcus* sp. UTEX 3154 NLPP003 voldoet aan de voorwaarden voor omlaagschaling. De voorgestelde werkzaamheden worden uitgevoerd in een lekdichte ruimte, waarbij de bioreactoren getest worden op lekkage voor gebruik. Er zijn lekbakken groter dan het totale reactorvolume aanwezig en er is een meldingssysteem in geval van lekkage. Afvalstromen zullen geïnactiveerd worden door hypochloriet. Het uiteindelijke product wordt gescheiden van de gg-cyanobacteriën door centrifuge of ultrafiltratie, gevolgd door blootstelling aan een UV-lamp. De COGEM merkt op dat niet met zekerheid gesteld kan worden dat de processtroom volledig vrij is van levende cyanobacteriën. Daarom acht de COGEM controle op afwezigheid van levensvatbare gg-cyanobacteriën noodzakelijk. Concluderend kan zij instemmen met de uitvoering van de voorgenomen werkzaamheden op inperkingsniveau MI-II met deze aanvullende maatregel.



De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,



Prof. dr. ing. Sybe Schaap  
Voorzitter COGEM

c.c.

- Drs. Y. de Keulenaar, Hoofd Bureau ggo
- Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en Milieurisico's, DG Milieu en Internationaal

# Omlaagschaling van werkzaamheden bij grootschalige groei van een genetisch gemodificeerde cyanobacterie voor melkzuurproductie

## COGEM advies CGM/240724-01

### 1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over de omlaagschaling van MI-III naar MI-II van de grootschalige productie van een genetisch gemodificeerde (gg-)cyanobacteriestam *Synechococcus* sp. De aanvraag is afkomstig van Photanol B.V. (IG 24-047). De aanvrager is voornemens om met gg-*Synechococcus* sp. op grote schaal melkzuur te produceren. Als uitgangsgenotype is de stam *Synechococcus* sp. UTEX 3154 gebruikt, een natuurlijke variant van *Synechococcus* sp. PCC 11901. Het gemodificeerde organisme, *Synechococcus* sp. UTEX 3154 NLPP003 genaamd, is vervaardigd door genomintegratie van sequenties die coderen voor enzymen die betrokken zijn bij de productie van melkzuur. De COGEM is gevraagd of zij kan instemmen met de omlaagschaling van deze werkzaamheden van MI-III naar MI-II met inachtneming van enkele aanvullende voorwaarden en voorschriften.

### 2. Achtergrondinformatie over *Synechococcus* spp.

Het genus *Synechococcus* behoort tot de familie *Synechococcaceae*, orde *Synechococcales*, van het fylum *Cyanobacteria*.<sup>1</sup> *Synechococcus* spp. zijn gramnegatieve bacteriën die pseudo-filamenten kunnen vormen.<sup>2</sup> Ze komen voor in Nederland in zowel zoet als zout water en worden in grote aantallen (500 tot 1,5 miljoen cellen per ml) aangetroffen.<sup>3,4</sup> *Synechococcus*-soorten kunnen fotosynthetiseren en zijn belangrijke organismen die aan het begin van de voedselketen in oceanen staan.<sup>2</sup> *Synechococcus*-soorten zijn beschreven als veroorzaker van algenbloei in kustwateren.<sup>3</sup> Ook is voor sommige *synechococcus*-stammen gerapporteerd dat zij stoffen produceren die schadelijk zijn voor muizen<sup>5</sup>, menselijke rode bloedcellen<sup>6</sup>, pekelkreeftjes, mosselen en zee-egels.<sup>7</sup>

#### 2.1 De cyanobacteriestammen *Synechococcus* sp. PCC 11901 en *Synechococcus* sp. UTEX 3154

De cyanobacteriestam *Synechococcus* sp. PCC 11901 is geïsoleerd uit zeewater in Singapore in 2017<sup>8</sup> en het genoom is gekarakteriseerd in 2020.<sup>9</sup> Voor deze stam is de taxonomische indeling nog niet uitgekristalliseerd: bij een taxonomische revisie in 2020 is voorgesteld om *Synechococcus* sp. PCC 11901, in te delen in het genus *Limnothrix* (orde *Cyanobacteriales*). Hierbij werd voorgesteld om *Limnothrix euryhalinus* PCC 11901 als nieuwe naam voor *Synechococcus* sp. PCC 11901 in te voeren.<sup>10</sup> Deze nieuwe naam wordt echter (nog) niet vermeld in de verschillende taxonomische databases.<sup>1,4,8</sup>

*Synechococcus* sp. PCC 11901 is eencellig (1,5-3,5 µm lang en 1-1,5 µm breed). De stam kan temperaturen tot 43 °C en hoge lichtintensiteiten tolereren.<sup>11</sup> De optimale groeitemperatuur ligt tussen de 30 en 38 °C.<sup>12</sup> Het is niet bekend of de soort ook efficiënt kan groeien bij lagere temperaturen, zoals die in het Nederlandse klimaat kunnen voorkomen. Ook kan de stam groeien bij verschillende zoutconcentraties, tot 10% NaCl.<sup>11</sup> *Synechococcus* sp. PCC 11901 is auxotroof en heeft – net als de meeste cyanobacteriën en algen – cobalamine, oftewel vitamine B12, nodig om te kunnen groeien.<sup>9,12</sup> Cobalamine is van nature in concentraties van 0-3 pM in oceanen aanwezig is.<sup>9</sup> *Synechococcus* sp. PCC

11901 is in staat tot snelle groei ten opzichte van vergelijkbare stammen, zoals *Synechococcus* sp. PCC 7002 en PCC 6803.<sup>13</sup> Er zijn geen meldingen bekend dat *Synechococcus* sp. PCC 11901 bij algenbloei betrokken is. Echter, gezien de beperkte literatuur die over deze stam beschikbaar is, kan dit niet worden uitgesloten. Onder andere door de groeikarakteristieken en de snelle groei in geoptimaliseerd kweekmedium ten opzichte van andere stammen, wordt *Synechococcus* sp. PCC 11901 als potentiële kandidaat gezien voor biotechnologische toepassingen.<sup>9,11,12,14</sup>

Omdat de cyanobacteriestam *Synechococcus* sp. PCC 11901 recent is ontdekt en beschreven, is er weinig literatuur over beschikbaar. In een onderzoek naar de mogelijke toepassingen van *Synechococcus* sp. PCC 11901 in de biotechnologie zijn geen aanwijzingen naar voren gekomen voor mogelijke pathogeniteit of toxiciteit.<sup>9</sup>

*Synechococcus* sp. UTEX 3154 is een spontane mutant die is geïsoleerd na het kweken van *Synechococcus* sp. PCC 11901 in groeimedium zonder vitamine B12.<sup>12</sup> *Synechococcus* sp. UTEX 3154 groeit onafhankelijk van vitamine B12.<sup>12,15,16</sup> Dit wordt veroorzaakt door twee puntmutaties (TT → AA) in het *metE*-gen, een 'vitamin B12-independent methionine synthase gene'.<sup>12</sup> De vitamine B12-onafhankelijke groei maakt het opschalen van productie-activiteiten goedkoper, waardoor deze variant aantrekkelijk is voor onderzoeks- en biotechnologietoepassingen.<sup>12</sup>

### 3. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft in 2021 onderzoek laten uitvoeren naar de taxonomie en eigenschappen van algen- en cyanobacteriesoorten.<sup>17</sup> Naar aanleiding van dit onderzoek, heeft de COGEM geadviseerd om bij classificatie van micro-organismen niet alleen pathogeniteit voor mens, dier of plant in ogenschouw te nemen, maar ook (andere) schadelijke effecten voor het milieu.<sup>18</sup> Ook heeft COGEM in 2023 een onderzoek uitgezet naar het woekeringspotentieel van cyanobacteriesoorten.<sup>19</sup> Het resulterende rapport geeft een overzicht van de eigenschappen die van belang zijn voor het woekeringspotentieel cyanobacteriën, en beschrijft de eigenschappen die, indien veranderd, daar mogelijk consequenties voor hebben.

De COGEM heeft eerder geadviseerd over de grootschalige productie van cyanobacteriën op MI-I inperkingsniveau.<sup>20</sup> Het organisme dat hierbij gebruikt werd (uitgangsstam *Synechocystis* sp. PCC 6803) is door de COGEM ingedeeld in pathogeniteitsklasse I, en had daarnaast een geschiedenis van veilig gebruik.

De COGEM heeft eerder geadviseerd de cyanobacteriën *Synechococcus* sp. stam PCC7002<sup>21</sup> en *Synechococcus* sp. PCC 11901<sup>22</sup> in pathogeniteitsklasse 1 in te delen. De COGEM heeft in haar advies over *Synechococcus* sp. PCC 11901 aangegeven dat laboratoriumwerkzaamheden met deze cyanobacteriestam op inperkingsniveau ML-I uitgevoerd kunnen worden. In die aanvraag heeft de aanvrager met een BLAST-analyse geen DNA sequenties potentieel coderend voor toxines gevonden. De COGEM merkte toen op dat BLAST-analyses niet altijd uitsluitend geven en het niet geheel uitgesloten kon worden dat *Synechococcus* sp. PCC 11901 mogelijk toxines kan produceren. Gezien de

bepaalde beschikbare informatie over de stam en onzekerheden met betrekking tot mogelijke schadelijke effecten voor het Nederlandse ecosysteem, was de COGEM van oordeel dat bij werkzaamheden met *Synechococcus* sp. stam PCC 11901 bij grootschalige productie of onder 'Introductie in het Milieu', waarbij het organisme in het milieu terecht zou komen, aanvullende gegevens noodzakelijk zijn met betrekking tot het ecologische gedrag van de cyanobacterie onder Nederlandse klimaatomstandigheden.

#### **4. Voorgenomen werkzaamheden**

De aanvrager wil gebruik maken van *Synechococcus* sp. UTEX 3154 NLPP003 voor de grootschalige productie van melkzuur. De gg-cyanobacterie zal opgekweekt worden in fotobioreactoren.

##### **4.1 Genetische modificatie van *Synechococcus* sp. UTEX 3154 NLPP003**

Om *Synechococcus* sp. UTEX 3154 NLPP003 te vervaardigen zijn sequenties die coderen voor metabole enzymen die betrokken zijn bij de productie van melkzuur, in het genoom geïntegreerd. Integratie van de betreffende sequenties heeft plaatsgevonden door *Synechococcus* sp. UTEX 3154 te transformeren met een plasmide met (codon-geoptimaliseerde) sequenties. De plasmidebackbone (pUC) vormt geen onderdeel van het geïntegreerde DNA. De geïntegreerde donorsequentie bevat een promotor, een gen dat codeert voor een metabool enzym om melkzuur te maken, en een terminatorsequentie. Alle gebruikte (geïntegreerde) sequenties zijn afkomstig uit micro-organismen die zijn opgenomen op Bijlage 2 lijst A1 van de Regeling ggo. Het geproduceerde melkzuur is niet toxisch.

Naast de coderende genen voor de productie van melkzuur is ook een resistentiemarker voor kanamycine geïntegreerd. Kanamycine wordt niet in de kliniek toegepast als eerste keus antibiotica en wordt door de EFSA toegestaan als resistentiemarker bij grootschalig gebruik.<sup>23</sup> Als laatste zijn er twee homologe regio's die nodig zijn voor de integratie op een specifieke locus in het genoom van *Synechococcus* sp. UTEX 3154.

Het gebruikte plasmide met de donorsequenties is compleet gesequenced voorafgaand aan de transformatie en de plek van insertie in het *Synechococcus* genoom is gecontroleerd door middel van PCR.

De aanvrager geeft aan dat de donorsequenties die gebruikt worden in deze aanvraag vergelijkbaar zijn met donorsequenties uit eerdere aanvragen waarover de COGEM positief geadviseerd heeft.<sup>20,21</sup>

##### **4.2 Productie van *Synechococcus* sp. UTEX 3154 NLPP003**

De aanvrager is voornemens om de grootschalige productie van de gg-stam *Synechococcus* sp. UTEX 3154 NLPP003 te laten plaatsvinden onder Ingeperkt Gebruik in meerdere gesloten fotobioreactoren (PBR), die geplaatst zijn in een kas (6 m x 9 m), een loods (15 m x 20 m) en drie container units (6 m x 12 m), die allemaal voldoen aan de MI-II richtlijnen.

###### **4.2.1 Fotobioreactoren (PBRs)**

De aanvrager wil de grootschalige productie laten plaatsvinden in verschillende PBR-types, met volumes van 20 tot 500 liter. De reactoren zijn gesloten systemen, volledig geautomatiseerd en met koppelstukken, vloeistofkranen, samplekranen en eenrichtingskleppen.

De fabrikanten van het PBR-materiaal (die gemaakt zijn van glas, dan wel polyfilm) leveren het materiaal nadat deze in de fabriek een stresstest heeft ondergaan, die bestaat uit het onder druk zetten van het materiaal. De aanvrager zal vóór elke batch minimaal 60 minuten een druktest uitvoeren met spoelwater, waarna er visueel gecontroleerd wordt op lekkage. De koppelingen en de lekbak worden droog gemaakt om elke vorm van vloeistofverlies snel zichtbaar te maken. Pas als de reactor onder nominale bedrijfscondities geen lekkage vertoont, wordt de zogenoemde ‘PBR acceptance test’ gehaald en is de PBR gereed voor gebruik.

Gedurende het kweken van *Synechococcus* sp. UTEX 3154 NLPP003 zal er constant CO<sub>2</sub> toegevoegd worden. Uitgaande gasstromen worden ontsmet en ontdaan van aerosolen via een waterslot met 0,2 % hypochloriet (NaOCl). Het product, bestaande uit kweekmedium met melkzuur, kan gescheiden worden van de biomassa (de gg-cyanobacteriën) door centrifuge of ultrafiltraties. Het product wordt opgeslagen in een opslagtank voor ‘downstream processing’ (DSP; max. 1000 L) en vervolgens vervoerd naar een andere locatie of naar industriële partners voor verdere verwerking. Vervoer van het product vindt plaats volgens ADR-regels.<sup>a</sup> De gescheiden biomassa wordt ofwel in een breukvaste, lekdichte container naar de faciliteiten van de aanvrager in Amsterdam gebracht, ofwel wordt deze gedood volgens de afdodingsprocedure en vervolgens afgevoerd in een afvaltank door een erkende afvalverwerker. Na elke batch wordt de installatie gedesinfecteerd met hypochloriet en een mengsel van H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, perazijn- en azijnzuur.

#### **4.2.2 Lebakken**

Om ervoor te zorgen dat de gg-cyanobacteriën bij een lekkage niet in het milieu komen, is de aanvrager voornemens om onder de PBR’s lebakken te zetten. Hiervoor worden rechthoekige plastic bakken van HPPE (hard plastic) gebruikt, met een volume dat groter is dan de inhoud van de hele PBR. De lekbak dient volgens protocol helemaal droog te zijn. Elke dag dat er handelingen plaatsvinden in de lekbak worden deze nadien gedesinfecteerd met hypochloriet.

#### **4.2.3 Inperkingsruimte**

De PBR’s staan in een loods, containers of een kas die voldoen aan de inrichtingseisen voor een MI-II installatie. Alle installaties zijn lekdicht en de vloer van de kas is vloeistofkerend. Om de kassen, containers en loods staat een hek met een afsluitbare deur en er is bewaking op het terrein.

#### **4.2.4 Werkkleding**

Tijdens de werkzaamheden zijn werknemers zijn verplicht beschermende werkkleding te dragen, die wordt gesteriliseerd en daarna wordt gewassen. Werknemers ontsmetten hun handen voor en na werkzaamheden.

### **4.3 Protocol bij lekkages**

De aanvrager is voornemens om met verschillende maatregelen ervoor te zorgen dat lekkages tijdig worden opgespoord. Het proces zal tijdens werkuren in persoon gemonitord worden en buiten werkuren

---

a. De internationale voorschriften voor het vervoer van gevaarlijke stoffen over de weg.

via een online omgeving. Verstoringen van het proces kunnen betrekking hebben op stroomsnelheid, internet-uitval, stroomuitval, zuurtegraad, temperatuur, zuurstofgehalte en lekkage.

In elke lekbak wordt een lekkagemelder geplaatst in de vorm van een geleidbaarheidssensor. Deze sensor zal bij ordergrootte van 1% van het reactorvolume een melding geven naar de operator en eindverantwoordelijke. Vervolgens wordt de situatie op een zo kort mogelijke termijn gecontroleerd.

In het geval van een lekkage zal de vloeistof met het ggo in de lekbak worden geïnactiveerd met hypochloriet. Vervolgens wordt de vloeistof met een vlakzuigerpomp en daarna met een natzuiger (stofzuiger voor water) afgevoerd. In het uitzonderlijke geval dat er vloeistof met het ggo over de lekbak heen 'sproeit', zal deze zo snel mogelijk gedecontamineerd worden met hypochloriet volgens protocol.

#### **4.4 Afdoding van *Synechococcus* sp. UTEX 3154 NLPP003**

De aanvrager is voornemens voor het afdoden van de gg-*Synechococcus* sp. UTEX 3154 NLPP003 in de reactor natriumhypochloriet (NaOCl) te gebruiken. Hierbij wordt een concentratie van 0,06% NaOCl per g/l biomassa gebruikt.

Het geproduceerde product (kweekmedium met melkzuur; max. 200 l) wordt gescheiden van de gg-cyanobacteriën via centrifuge of ultrafiltratie, waarna de resterende processtroom een UV-C lamp zal passeren voor een zo groot mogelijke kiemreductie. Biomassa die via het gesloten productiesysteem wordt gescheiden, wordt afgedood met NaOCl en vervolgens in een afvaltank overgebracht. Aan het eind van een run wordt de gg-biomassa gedurende 24 uur in de reactor geïnactiveerd met NaOCl en daarna naar de afvaltank overgebracht. Ggo's die mogelijk via aerosolen in de uitgaande gasstroom van de reactor aanwezig zijn, worden opgevangen in een chloortank en daar geïnactiveerd, waarna het in de afvaltank wordt overgebracht. De afvaltank heeft een volume van 40.000 l en is uitgerust met een continue niveaumeting en niveaubewaking. Na het bereiken van maximaal 20.000 l wordt de inhoud van de afvaltank door een erkende afvalverwerker afgevoerd en verwerkt.

Alle plekken waar ggo's aanwezig kunnen zijn, de lekbakken en ruimtes waarin de PBRs staan, zullen regelmatig worden gedecontamineerd met 1% NaOCl.

### **5. Overweging en advies**

De aanvrager is voornemens om met gg-*Synechococcus* sp. op grote schaal melkzuur te produceren. Om dit te realiseren is gg-stam *Synechococcus* sp. UTEX 3154 NLPP003 geproduceerd met in het genoom geïntegreerde sequenties coderend voor metabole enzymen die betrokken zijn bij de productie van melkzuur. De COGEM is gevraagd of zij kan instemmen met de omlaagschaling van deze werkzaamheden van MI-III naar MI-II met inachtneming van de beschreven maatregelen.

#### **5.1 Eigenschappen van gg-*Synechococcus* sp. UTEX 3154 NLPP003**

De *Synechococcus* sp. UTEX 3154 variant verschilt van de PCC 11901 stam in de mogelijkheid om zelf vitamine B12 aan te maken. *Synechococcus* sp. PCC 11901 is al eerder door de COGEM beoordeeld en in pathogeniteitsklasse 1 ingedeeld. Er zijn geen gevallen bekend waarbij *Synechococcus* sp. PCC 11901 toxines produceert, ziekteverwekkend is voor mensen, dieren of planten, of in staat is om te sporuleren. De geïnseerde sequenties in gg-*Synechococcus* sp. UTEX 3154 NLPP003 zijn afkomstig van micro-organismen die op bijlage 2 lijst A1 staan.

De COGEM heeft eerder positief geadviseerd over vergelijkbare donorsequenties in cyanobacteriën.<sup>2120</sup> en er zijn geen indicaties dat de ingebrachte genen het organisme een competitief voordeel geven. De COGEM is van oordeel dat gg-*Synechococcus* sp. UTEX 3154 NLPP003 voldoet aan de voorwaarden voor werkzaamheden op MI-II.

### **5.2 Inperkingsmaatregelen**

De COGEM is gevraagd te adviseren of gebruik van het door de aanvrager beschreven productiesysteem als fysisch inperkend systeem voldoende veilig wordt geacht voor werkzaamheden op MI-II inperkingsniveau. De aanvrager zal gebruik maken van een lekdicht systeem op MI-II. Tijdens de werkzaamheden wordt door de medewerkers beschermende werkkleding gedragen. De te gebruiken fotobioreactoren worden voor gebruik onder druk getest op lekkage. De reactoren staan in lekbakken met een groter volume dan de reactor en bevinden zich in ruimtes die voldoen aan de inrichtingseisen voor MI-II. In het geval van lekkage is er een meldingssysteem waarmee tijdig ingegrepen kan worden. Biomassa, bestaande uit gg-cyanobacteriën, zal worden afgedood door middel van NaOCl. Inactivatie van achtergebleven gg-cyanobacteriën in het product zal plaatvinden met behulp van een UV-C lamp.

De COGEM merkt op dat de beschermende kleding niet nader beschreven is. Zij gaat ervan uit overschoenen of laarzen hiervan onderdeel uitmaken, zodat die verwijderd of gedesinfecteerd kunnen worden in geval er lekkage optreedt die over de lekbakken spat.

Wat betreft de inactivatie van biomassa, is de COGEM van oordeel dat NaOCl een gevalideerde methode is om cyanobacteriën af te doden.<sup>24</sup> De COGEM merkt op dat in de aanvraag de dosering van de UV-C lamp niet vermeld staat en of deze afdoende is om cyanobacteriën af te doden. Er kan niet met zekerheid worden gezegd dat het gebruik van centrifuge of ultrafiltratie, gevolgd door blootstelling aan een UV-lamp, de processtroom volledig vrij maakt van levende gg-cyanobacteriën. Daarom acht de COGEM het noodzakelijk is om uit te sluiten dat er nog levensvatbare gg-cyanobacteriën aanwezig zijn door bij elke batch op een gevalideerde wijze een monster van de processtroom op te kweken.

### **5.3 Conclusie**

De COGEM stemt in met het voorstel van de aanvrager om grootschalige productiewerkzaamheden met gg-*Synechococcus* sp. UTEX 3154 op inperkingsniveau MI-II uit te voeren, mits de processtroom gecontroleerd wordt op afwezigheid van levensvatbare gg-cyanobacteriën voordat deze het terrein verlaat.

De COGEM is van oordeel dat bij het uitvoeren van de voorgenomen werkzaamheden op dit inperkingsniveau en onder navolging van de aanvullende voorschriften, de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

### **Referenties**



1. AlgaeBase. *Synechococcus* C. Nägeli, 1849  
[https://www.algaebase.org/search/genus/detail/?genus\\_id=43582](https://www.algaebase.org/search/genus/detail/?genus_id=43582) (bezocht: 15 juli 2024)
2. Dvořák P *et al.* (2014). *Synechococcus*: 3 billion years of global dominance. *Mol. Ecol.* 23: 5538-5551
3. Beardall J (2008). Blooms of *Synechococcus*. An analysis of the problem worldwide and possible causative factors in relation to nuisance blooms in the Gippsland Lakes. <https://loveourlakes.net.au/wp-content/uploads/2024/04/Beardall-2008-Algal-Bloom-Causes.pdf> (bezocht: 15 juli 2024)
4. Ecosys Taxa Waterbeheer Nederland (TWN lijst). <https://www.ecosys.nl/twn-lijst/> (bezocht: 15 juli 2024)
5. Martins R *et al.* (2005). Toxicity of culturable cyanobacteria strains isolated from the Portuguese coast. *Toxicon.* 46: 454-464
6. Pagliara P & Caroppo C (2011). Cytotoxic and antimitotic activities in aqueous extracts of eight cyanobacterial strains isolated from the marine sponge *Petrosia ficiformis*. *Toxicon.* 57: 889-896
7. Martins R *et al.* (2007). Toxicity assessment of crude and partially purified extracts of marine *Synechocystis* and *Synechococcus* cyanobacterial strains in marine invertebrates. *Toxicon.* 50: 791-799
8. Institute Pasteur. Catalogue of Microorganisms of the Biological Resource Center of Institut Pasteur. Strain: PCC 11901 – *Synechococcus*. <https://catalogue-crbip.pasteur.fr/resultatRecherche.xhtml> (bezocht: 24 juli 2024)
9. Włodarczyk A *et al.* (2020). Newly discovered *Synechococcus* sp. PCC 11901 is a robust cyanobacterial strain for high biomass production. *Commun. Biol.* 3: 215
10. Salazar VW *et al.* (2020). A new genomic taxonomy system for the *Synechococcus* collective. *Environ. Microbiol.* 22: 4557-4570
11. Victoria AJ *et al.* (2024). A toolbox to engineer the highly productive cyanobacterium *Synechococcus* sp. PCC 11901. *Plant Physiol.* e261.
12. Mills LA *et al.* (2022). Development of a biotechnology platform for the fast-growing cyanobacterium *Synechococcus* sp. PCC 11901. *Biomolecules* 12: 872
13. Cho BA *et al.* (2023). Integrated experimental and photo-mechanistic modelling of biomass and optical density production of fast versus slow growing model cyanobacteria. *Algal Research* 70
14. Zhang T *et al.* (2023). Extended toolboxes enable efficient biosynthesis of valuable chemicals directly from CO<sub>2</sub> in fast-growing *Synechococcus* sp. PCC 11901. *bioRxiv* 2023.08.23.554402
15. Cao J *et al.* (2022). A droplet-based microfluidic platform enables high-throughput combinatorial optimization of cyanobacterial cultivation. *Sci. Rep.* 12: 155366
16. Schubert MG *et al.* (2023). Cyanobacteria newly isolated from marine volcanic seeps display rapid sinking and robust, high density growth. *bioRxiv* 2023.10.30.564770
17. Van Rooij P *et al.* (2021). Taxonomy and risk classification of algae. Informing the risk classification of a dynamic taxonomic group. COGEM onderzoeksrapport CGM 2021-01
18. COGEM (2021). Aanpassing classificatie van micro-organismen in Regeling ggo. COGEM advies CGM/211013-01
19. COGEM (2023). Advies n.a.v. onderzoek vestigings- en woekeringspotentieel van cyanobacteriën. COGEM advies CGM/230918-01
20. COGEM (2011). Grootschalige productie van melkzuur door genetisch gemodificeerde cyanobacteriën in een kweekstelsel voor eenmalig gebruik. COGEM advies CGM/110418-03

21. COGEM (2015). Advies pathogeniteitsclassificatie van cyanobacterie *Synechococcus* sp. stam PCC7002. COGEM advies CGM/150821-01
22. COGEM (2022). Advies pathogeniteitsclassificatie van de cyanobacteriestam *Synechococcus* sp. PCC 11901. COGEM advies CGM/220512-01
23. European Food Safety Authority (2004). Opinion of the scientific panel on genetically modified organisms on the use of antibiotic resistance genes as marker genes in genetically modified plants (Question N° EFSA-Q-2003-109). The EFSA Journal 48: 1-18
24. Staatscourant van het Koninkrijk der Nederlanden 13689 (2013). <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2013-13689.html#d16e48> (bezocht 24 juli 2024)