

Microbioloog Thijs Ettema:

# ‘WIJ ZIJN ARCHAEA!’

Thijs Ettema legt in zijn lab de fundamentele puzzelstukjes van de *tree of life*. De klassieke driedeling van het leven op aarde kan definitief de prullenbak in, blijkt uit zijn onderzoek naar archaea. Fotografie Eric Scholten



Tekst Roelof Kleis

Het is natuurlijk een geavanceerd lab, de constructie op de vierde verdieping van Helix, maar het ziet eruit als een doorzichtige tent. En zo noemt microbioloog Thijs Ettema het ook: een zuurstofloze tent. In die zuurstofloze omgeving kweekt hij archaea, micro-organismen die aan de basis staan van ons bestaan. ‘Sterker nog, wij zijn archaea’, zegt Ettema. ‘Zo provoceer ik mijn studenten graag. Wij mensen beschouwen onszelf vaak als de culminatie van de evolutie. Maar vergeet niet waar we vandaan komen. We moeten onszelf niet groter denken dan we zijn. Taxonomisch gezien zijn wij maar een zijtakje van de archaea. Een twijgje aan de *tree of life*.’ Het ontrafelen van die afkomst is waar Ettema mee bezig is: de zoektocht naar

het ontstaan van de eukaryote cel – die aan het begin staat van alle complexe levensvormen op aarde. In een artikel in *Nature* van juni dit jaar reconstrueert hij met zijn team het micro-organisme dat de laatste gemeenschappelijke voorouder vormt van de eukaryoten, organismen opgebouwd uit complexe cellen met een kern. Daarmee legt hij weer een mooi stukje van de puzzel van de afkomst van de mens. Maar we zijn er nog lang niet, zegt Ettema. ‘Er is echt nog een heel gat te vullen tussen die laatste gemeenschappelijke voorouder, een archaeon, een organisme zonder celkern, en de eukaryote cel met zijn kern en zijn gespecialiseerde celcompartimenten. Van een archaeon naar een complexe cel is nog een hele stap.’

## Extremofiel

Ettema is sinds 2019 hoogleraar en leerstoelhouder Microbiologie. Daarmee is hij terug op het oude nest. Hij studeerde hier in de jaren 90 biologie, promoveerde in 2005 bij John van der Oost op een studie naar archaea, en zette vervolgens aan de universiteit van Uppsala in Zweden zijn eigen onderzoeksgroep op in dit veld. Zijn interesse in deze groep organismen werd gewekt tijdens het basisvak Microbiologie van toenmalig docent Ad van Egeraat. ‘Er ging een wereld voor mij open. Zeker toen ik hoorde van extremofiele micro-organismen en archaea. Daar had ik nog nooit van gehoord. Een nieuw domein van het leven. Hoe kon het dat

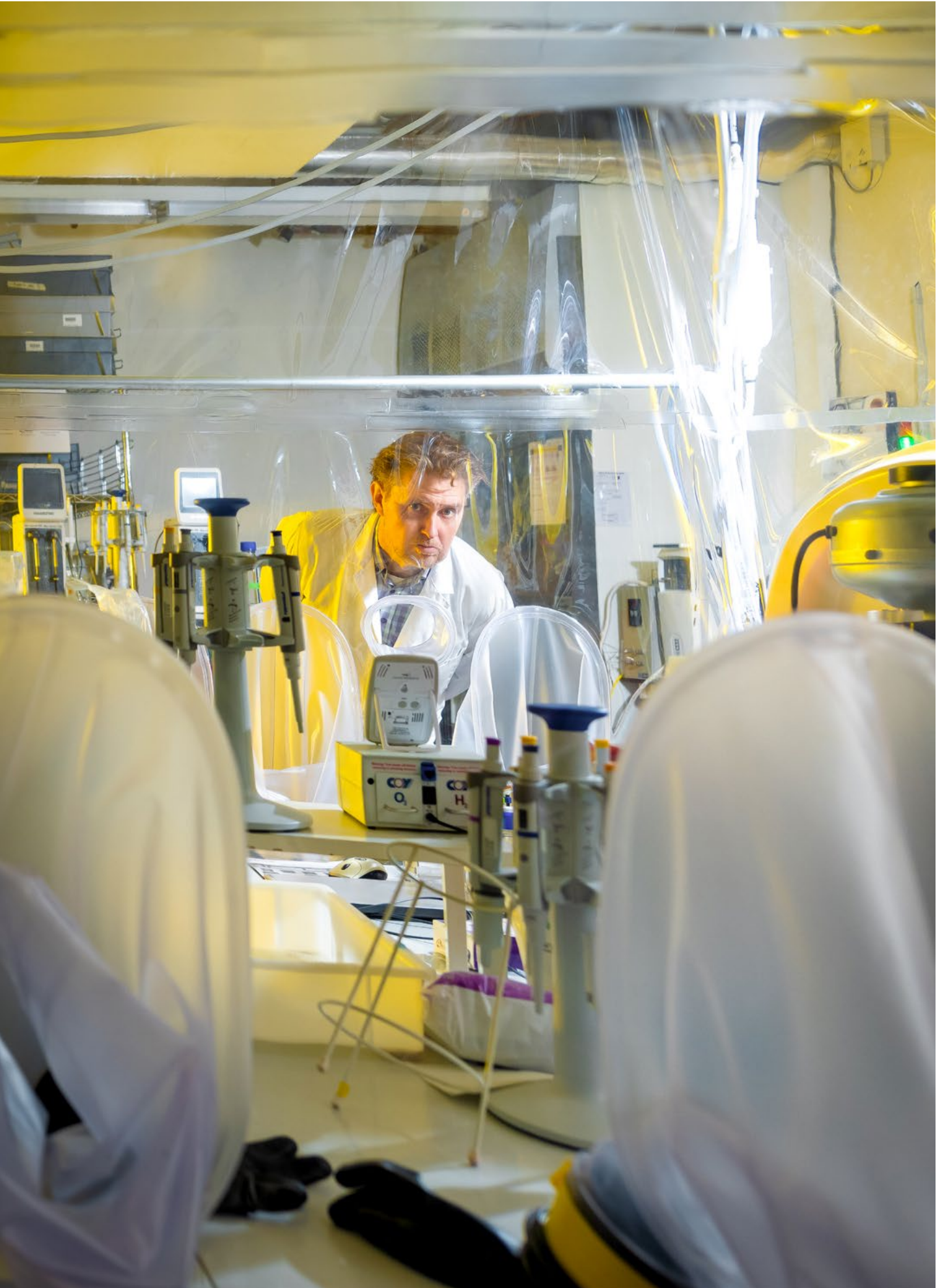
ik daar niks van wist? In eerste instantie werden die organismen veelal gevonden in extreme omstandigheden als onderzeese vulkanen en hete bronnen. Dat vond ik heel spannend. Daar wilde ik in mijn eerste afstudeervak aan werken. En zo is het begonnen.’

## Onder de radar

Archaea werden in de jaren 70 ontdekt door de evolutiebioloog Carl Woese. Archaea onderscheiden zich structureel en biochemisch van bacteriën, maar zijn daarvan onder een microscoop niet te onderscheiden. Van beide zijn er volgens Ettema grofweg evenveel op aarde. Dat archaea desondanks zo lang onder de radar zijn gebleven, komt doordat ze vooral te vinden zijn in omgevingen die moeilijk toegankelijk zijn, zoals sedimen-

‘DAT JIJ IETS ZIET  
WAT NIEMAND OP  
DE WERELD WEET,  
DAT IS HET LEUKST’







ten van de diepzee. Ettema: ‘In de eerste genetische analyses werden ze in die mili-eus gevonden. Met de huidige sequen-cingstechnieken vinden we ze evenwel overal. Ook hier op de campus.

In de vijver bij Atlas bestaat een kleine fractie van alle micro-organismen uit Asgard-archaea. Dat is de groep archaea waar Ettema zich op concentreert.

De nomenclatuur komt uit de koker van Ettema zelf. Asgard is in de Noor-se mythologie de plek waar de goden wonen. Alle groepen archaea binnen de supergroep van de Asgard hebben namen uit de Noorse mythologie.

Dat begon in 2015 met de identificatie van de subgroep van Loki-archaea, via de genetische analyse van diepzee-se-diment van Loki’s Castle, een hete bron in de diepzee tussen Groenland en Noorwegen. Op basis van het genetisch materiaal dat boven water werd gehaald

reconstrueerde hij het eerste genoom van een een Loki-archaeon, een subgroep van de Asgard-archaea. Ettema: ‘Het genoom bleek veel genen te bevatten die tot dan toe alleen in eukaryoten voor-kwamen. Daarnaast toonden we aan dat Loki-archaea in de *tree of life* dicht bij de eukaryoten zitten.’ Ze moesten dus ergens een gezamenlijke voorouder heb-ben. ‘Dat was echt een eureka-moment. Dit organisme vertelde ons iets over het ontstaan van de eerste eukaryote cel.’

### Als een bom

Het paper in *Nature* sloeg in het weten-schappelijke veld in als een bom. De klassieke driedeling van het leven op

aarde (archaea, bacteriën en eukaryo-ten) kon definitief de prullenbak in. Wij eukaryoten bleken een onderdeel van de archaea. Dus er zijn geen drie maar twee hoofdgroepen of domeinen: archaea en bacteriën.

Aan de stoelpoten van die theorie van drie domeinen werd volgens Ettema al een tijdje gezaagd. ‘Maar ons artikel werd de nagel aan de doodskist. De oude rotten in het veld waren er niet blij mee. Een editor van *Nature* zei daarover eens: als je de dinosaurussen wakker hebt gemaakt, heb je iets goeds gedaan.’

In de afgelopen jaren identificeerde Ettema tal van andere archaea. Dat wil zeggen: de genomen werden gerecon-strueerd. Maar dat zegt nog weinig over hoe zo’n organisme eruit ziet. Ettema: ‘We kunnen ze identificeren, het genen-pakket in kaart brengen en op basis daar-van zelfs voorspellingen doen over de fysiologie en het metabolisme. Maar hoe ze eruit zien, weten we niet. Daarvoor moet je ze kweken in het lab.’ De betere mogelijkheden om dat in Wageningen te

---

‘IK BEN GEWOON  
EEN BIOLOOG DIE  
WIL BEGRIJPEN HOE  
HET LEVEN WERKT’



## 'TAXONOMISCH GEZIEN ZIJN WIJ MAAR EEN ZIJTAKJE VAN DE ARCHAEA'

## 'DE KWEEK VAN ARCHAEA IS EXTREEM MOEILIJK'

doen, was een van de redenen die Ettema in 2019 deed besluiten terug te keren.

### Rare tentakels

De primeur van de eerste kweek van een archaeon liep Ettema overigens mis. Een Japanse groep slaagde daar drie jaar geleden in. Na twaalf jaar ploeteren was daar ineens de eerste 'foto' van een Loki. Een sensatie, zegt Ettema. 'Het ziet eruit zoals geen enkel ander bekend organisme. Vrij klein, maar een halve micron groot. Zeg een halve *E.-coli*-bacterie, met rare tentakels aan de buitenkant. Niemand weet nog waar die voor dienen. In december vorig jaar is er in Wenen een tweede Loki gekweekt. Maar van al die andere Asgard-groepen weten we dus nog niet hoe ze eruit zien. Daar zijn wij in ons lab, en anderen elders in de wereld, hard mee bezig.' De kweek van archaea is extreem moeilijk. Dat moet niet alleen zuurstofloos gebeuren, er is ook geen handleiding voor. Welke omstandigheden moet je deze archaea bijvoorbeeld aanbieden? Ettema: 'Je kunt daar voorspellingen over doen op basis van de genen in hun genoom. Wij werken bijvoorbeeld ook aan archaea die methaan produceren uit kooldioxide en waterstof. Dat moet je dus aanbieden. Maar van de meeste organismen weten we nagenoeg niets. Een andere variabele is de temperatuur waarbij ze het best groeien. Maar het lastigste is dat ze enorm langzaam groeien, met een verdubbelingstijd van enkele weken. Ter

vergelijking: een *E.-coli*-bacterie deelt iedere twintig minuten. We proberen te kweken door een arsenaal aan technieken in te zetten, maar het blijft een beetje een schot in het donker. Je moet echt geluk hebben.'

En het lijkt erop dat hij beet heeft. In de tent zijn enkele archaea aan het groeien geslagen. De groep die het meest verwant is aan eukaryoten heeft hij nog niet aan het groeien gekregen. Maar Ettema twijfelt er niet aan dat die binnen afzienbare tijd ook in beeld komt. En met de huidige resultaten hoopt hij ook al een nieuw hoofdstuk aan de biologie toe te voegen. 'Het interessante van de groep die wel groeit is dat die een aantal eukaryote genen heeft die in de meeste andere Asgard-groepen niet voorkomen', licht Ettema een tipje van de sluier op. Hij is voorzichtig. 'Het is nog te fragiel en te vroeg voor al te boude uitspraken. Toch denk ik dat we het idee moeten laten varen dat het hebben van intracellulaire complexiteit typisch is voor eucaryoten. Het lijkt het erop dat er ook vóór die tijd al iets was dat duidt op intracellulaire complexiteit.'

### Honderden kranten

Destijds, bij de publicatie over de Loki-archaea zat de hele wereldpers achter hem aan. Het nieuws haalde wereldwijd honderden kranten. 'Ik had op een gegeven moment de BBC en National Geographic tegelijk aan de telefoon', vertelt Ettema. Terwijl veel wetenschappers hem destijds, toen hij in dit kleine onderzoeksveld stapte, voor gek verklaarden. 'Iemand zei me op een conferentie zelfs dat het wetenschappelijke zelfmoord was. Het onderzoek in het wereldje zat muurvast en de wetenschappelijke meningsverschillen op conferenties liepen soms hoog op. Toch heb ik het gedaan.' En met onmiskenbaar

succes, al is dat niet wat hem ten diepste drijft. 'Ik ben uiteindelijk gewoon een bioloog die wil begrijpen hoe het leven werkt. Dat je daar een klein puzzelstukje aan bijdraagt, dat drijft mij. En natuurlijk is het ook mooi dat je flink wat golven maakt en dat je iets vindt dat tot grote nieuwe inzichten leidt. Maar dat jij de eerste bent die iets ziet, iets wat niemand op de wereld op dat moment weet, dat is het leukste.'

### Lange adem

Onderzoek als dat van Ettema is fundamenteel en dus lastig gefinancierd te krijgen. Dat baart hem zorgen. 'Dit is onderzoek van de lange adem. Tegenwoordig moet onderzoek snel resultaat opleveren en vaak ook toepasbaar zijn. Bij de aanvraag voor een beurs moet je dan al een tijdspad leveren wanneer er resultaat komt. Zo werkt fundamenteel onderzoek niet. Het is eigenlijk van de gekke dat we miljarden uitgeven om te zoeken naar leven op planeten waar we nooit zullen komen, terwijl we niet eens begrijpen hoe het leven op aarde is ontstaan. Het onderzoeksveld van de archaea omvat wereldwijd maar een kleine driehonderd wetenschappers. En dat voor een heel domein van het leven!' ■

### Microbiologie

Sinds 2019 leidt Thijs Ettema de leerstoelgroep Microbiologie, als opvolger van Willem de Vos. Hij nam zijn onderzoekslijn naar archaea mee vanuit de universiteit van Uppsala, Zweden. Die lijn vormt nu de vierde tak van onderzoek, naast bacteriële genetica (John van der Oost), microbiële fysiologie (Diana Sousa) en moleculaire ecologie (Hauke Smidt).

Om als leerstoelhouder tijd over te houden voor eigen onderzoek, heeft hij een operationeel manager aangesteld voor de administratieve taken. 'Dat is nog vrij nieuw in Wageningen. Maar wil je als leerstoelhouder van zo'n grote groep als Microbiologie nog serieus onderzoek doen, dan ontkom je daar niet aan. Anders raak je ingemetseld in het papierwerk.'