



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Theatrum Fungorum

Van Campernoelje en Kleine Deeltjens

Boekhout, T.

Publication date

2017

Document Version

Final published version

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Boekhout, T. (2017). *Theatrum Fungorum: Van Campernoelje en Kleine Deeltjens*. (Oratiereeks; No. 583). Universiteit van Amsterdam.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Theatrum Fungorum

Theatrum Fungorum

Van Campernoelje en Kleine Deeltjens

Rede

uitgesproken ter gelegenheid van de aanvaarding van het ambt van
bijzonder hoogleraar Fungal Functional Diversity
aan de Faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica
van de Universiteit van Amsterdam
op woensdag 14 juni 2017

door

Teun Boekhout

Dit is oratie 583, verschenen in de oratiereeks van de Universiteit van Amsterdam.

Opmaak: JAPES, Amsterdam

© Universiteit van Amsterdam, 2017

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, Stb. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, Stb. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 3051, 2130 KB Hoofddorp). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

*Mevrouw de Rector Magnificus,
Mijnheer de Decaan,
Leden van het Curatorium van de leerstoel 'Functionele Diversiteit van Fungi',
Bestuur en directie van de Koninklijke Nederlandse Academie van
Wetenschappen,
Directie van het Westerdijk Instituut,
Directie van het Instituut voor Biodiversiteit en Ecosysteem Dynamica,
Geachte toehoorders, dames en heren,*

Onbekend maakt onbemind, en dat geldt tot op zekere hoogte ook voor de organismen waar ik mee werk. Schimmels hebben eeuwenlang in een slecht daglicht gestaan en werden in verband gebracht met de duivel en hekserij. Terwijl de Grieken en Romeinen paddenstoelen beschouwden als godenspijs, veranderde dat na de kerstening van de middeleeuwse Europeanen in duivelsbrood. Ook heksenkring, duivelsei, judasoor, en heksenboter, dat feitelijk geen fungus is maar een slijmzwam, en paddenstoelen werden in de middeleeuwen met hekserij in verband gebracht. Het relatief grillige en massale verschijnen, en het giftige en geestverruimende karakter van sommige paddenstoelen droegen ongetwijfeld bij aan de slechte naam en faam van deze groep organismen.

In 'Het Tractaet van de campernoillien, ghe-naemt duyvelsbroot', een van de oudste werken over paddenstoelen in het Nederlandse taalgebied en geschreven door de Antwerpse priester-mycoloog Franciscus van Sterbeek staat de volgende omschrijving van de paddenstoel: *'Wat betreft de aard van de paddenstoel in het algemeen: hij is een vochtig en zeer koud, sponsachtig gewel, dat ontstaan is uit een overmaat aan schimmel, een slijkerige, verderfelijke nattigheid, waarmee de aarde vol zit. De aarde moet zich daarvan ontdoen door dit uit te braken, waarbij dit gewas zó snel ontstaat en groeit, dat het, zoals wij weten, in één nacht volgroeid is.'*

Uiteraard waren giftige paddenstoelen bekend, maar in zijn traktaat benadrukte Van Sterbeek ook de culinaire waarde van paddenstoelen. In zijn opus magnum 'Theatrum fungorum oft tooneel der campernoelien' staat een afbeelding van de Antwerpse kampernoeljemarkt met twee beurshandelaren die paddenstoelen kopen (Van Sterbeek 1675) (figuur 1).

Figuur 1 Theatrum Fungorum, van Campernoelje en Kleine Deeltjens



Afbeelding Collectie Rijksmuseum

Hij geeft verfijnde recepten met paddenstoelen, waaronder pasteien, taarten, pannenkoeken, frikandellen en stevige soepen. Pas meer recentelijk staan eetbare paddenstoelen in Nederland in de culinaire belangstelling. Soorten zoals eekhoorntjesbrood (*Boletus edulis*), hoorn van overvloed (*Craterellus cornucopiae*), cantharel (*Cantharellus cibarius*), boskip (*Laetiporus sulphureus*), en gele stekelzwam (*Hydnum repandum*) kunnen op een toenemende populariteit rekenen. De meeste van deze kunnen helaas niet of slechts met grote moeite worden gekweekt. Een uitdaging voor ambitieuze studenten met wellicht een goed commercieel vooruitzicht.

Vandaag de dag is het nog steeds zo dat fungi, zoals de wetenschappelijke naam luidt van de groep organismen waartoe paddenstoelen, schimmels en gisten behoren, niet op al te veel enthousiasme mogen rekenen onder grote delen van de bevolking. Het cliché 'Ze schieten als paddenstoelen uit de grond' wordt meestal gebruikt bij minder gewenste ontwikkelingen. Het begrip schimmel wordt omschreven als 'levensvorm die geen plant en geen dier

is en die de meeste mensen een beetje vies vinden'. Het Van Dale basiswoordenboek dat veel door scholieren wordt gebruikt legt een verband met bedorven voedsel.

Het werkwoord zwammen heeft ook een minder positieve betekenis en wordt wel omschreven als 'doelloos en onzinnig praten'. 'Als de elite weer zit te zwammen', titel van een kolom uit de NRC van maandag 6 juni behoeft geen nadere toelichting. Het werkwoord gisten, meestal opgevat als de microbiële omzetting van suikers in alcohol door gisten onder zuurstofloze omstandigheden, heeft het ook een meer subversieve betekenis, zoals in 'Het giste in Europa en op tal van plaatsen brak er oproer uit'. Overigens is er ook een oud spreekwoord met een meer positieve betekenis, namelijk 'Jong bier moet gisten'. Dit slaat niet zozeer op de fermentatie, maar betekent zoveel als 'Kinderen hebben recht op plezier'.

Toen ik als tiener interesse kreeg in paddenstoelen was ik mij van dit alles niet erg bewust, maar waarschijnlijk speelde de geringe appreciatie en de relatieve onbekendheid van fungi wel een rol bij mijn studiekeuze. Een prachtige wereld ging voor mij open tijdens excursies van de Nederlandse Mycologische Vereniging, tijdens mijn afstudeerstages bij het Rijksherbarium onder leiding van wijlen Dr. Cees Bas, en tijdens de Ecoandes expeditie naar de paramó's en de subandiene bossen van het Parque de los Nevados in de Colombiaanse Cordillera Central onder leiding van wijlen professor Thomas van de Hammen en professor Antoine Cleef. De wereld van de groene glibberzwam, vaalhoeden, adonismycena, bepoederde rupsendoder, en blote billetjeszwam. De schoonheid van fungi is goed te zien in de prachtige foto's gemaakt door collega Jan Dijksterhuis. Een aantal van zijn creaties hebben een aantal jaren geleden in het Museum Boymans Van Beuningen gehangen.

Ik kan niet genoeg benadrukken dat deze visuele schoonheid de beste aanbeveling is voor de mycologische wetenschap, en dat geldt mijns inziens ook voor culinaire verwennerijen, waaronder producten van allerhande fermentaties.

Nu wil ik u meenemen op een ontdekkingsstocht door het rijk van de fungi en hopelijk begrijpt u daarna mijn keuze om mijn professionele bestaan hieraan te wijden. Belangrijker nog is dat ik hoop duidelijk te maken dat fungi voor toekomstige generaties studenten en onderzoekers een interessant onderzoeksobject vormen om fundamentele vragen te beantwoorden in de celbiologie, de moleculaire biologie, de ecologie, de evolutiebiologie, maar ook de medische wetenschappen en de biotechnologie. Uiteraard kan ik in de mij resterende tijd niet al deze grote deelgebieden van de biologie de horizon laten passeren en ik zal dus een keuze maken.

ook berucht om sterfte van eiken in Californie; de Alveolata met de Apicomplexa waaronder *Plasmodium*, de malaria parasiet verantwoordelijk voor vele miljoenen slachtoffers, maar ook de dinoflagelaten die berucht zijn omdat ze toxische producten maken tijdens algenbloei; de Rhizaria met foraminiferen, de Amoebozoa met de amoeben, maar ook de slijmzwammen (*Dictyostelium*) die dus ook niet verwant zijn met de fungi, en, tenslotte, de Excavata, mogelijk de oudste groep van eukaryoten, met *Giardia*, een belangrijke parasiet van de ingewanden, en *Euglena* een klein plantdierdje met bladgroen, een zweephaar en een oogvlek.

De meeste van deze organismen leven in aquatische milieus, zijn microscopisch klein, over het algemeen slecht bestudeerd en de meeste zijn bij nadere beschouwing fascinerend omdat in vrijwel alle gevallen meer gedetailleerde biochemische, celbiologische en moleculaire studies van deze organismen leiden tot nieuwe inzichten hoe de enorme verscheidenheid aan eukaryote levensvormen is ontstaan.

Ons inzicht in de boom van het leven is sterk gekleurd door onze *a priori* appreciatie van enkele charismatische groepen van macroscopische organismen, zoals planten en dieren, en wellicht enkele paddenstoelen en wieren. Het gevolg hiervan is een fundamenteel gebrek aan inzicht in de enorme diversiteit van microscopische eukaryoten. Steeds duidelijker wordt dat deze basale groepen van zogeheten pico-eukaryoten een zeer fundamentele rol spelen in allerlei ecologische processen en dat zonder een uitgebreide kennis van deze organismen alle pogingen om het ontstaan van de eukaryote diversiteit te verklaren gedoemd zijn te mislukken. Ik heb het genoeg gehad om de laatste 15 jaren nauw betrokken te zijn bij de organisatie van een serie EMBO congressen over Vergelijkende Genomica van Eukaryote Micro-organismen en ben ervan overtuigd dat we onze inzichten in de relaties tussen deze overwegend microscopisch kleine organismen, die vroeger voor het gemak maar met protisten werden aangeduid, zeer ingrijpend zullen moeten herzien. Fundamenteel inzicht in de biochemische en moleculaire processen kan mijns inziens alleen verkregen worden binnen de context van evolutionaire verwantschap en anno 2017 hebben we daartoe de beschikking over een ongeëvenaard arsenaal aan kennis en technologieën.

Binnen de boom van het leven, vormen de fungi een zustergroep met de dieren. Fungi zijn dus meer verwant met dieren, waaronder de mens, dan met planten. Dit heeft grote consequenties voor bijvoorbeeld de behandeling van gist- en schimmelinfecties bij mens en dier. Bestrijdingsmiddelen tegen schimmels moeten specifiek gericht zijn tegen de schimmel en de menselijke, dierlijke of plantaardige gastheer zo ongemoeid mogelijk laten. Fungi hebben een unieke celwand die dieren niet hebben en een celmembraan die bestaat

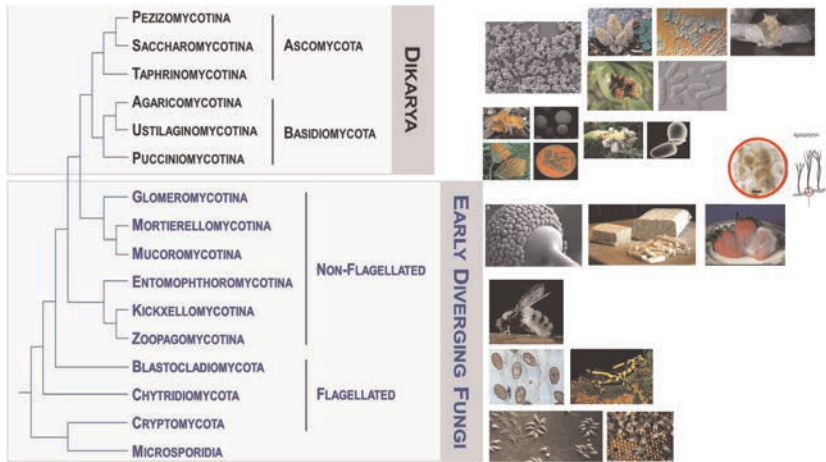
uit ergosterol, en niet uit cholesterol zoals de celmembraan van dieren. Men heeft deze verschillen tussen de cellen van schimmels en die van dier en plant aangegrepen om te zoeken naar schimmel-specifieke medicijnen. Vanwege deze biologische verwantschap is het arsenaal aan beschikbare antischimmelmiddelen vrij beperkt, namelijk azolen, polyenen, allylaminen, terbinafine en echinocandinen. Helaas is ook resistentie geen onbekend fenomeen meer. Ik noem slechts de toenemende ongevoeligheid van *Aspergillus fumigatus* voor azolen, de azolresistentie van *Candida albicans*, en de resistentie voor echinocandines van *Candida glabrata*, allen belangrijke humaan pathogenen. In het OPATHY Innovative Training Network (ITN, H2020) houden een viertal aio's, Aimi, Amir, Frank en Mansoureh, zich bezig met het verbeteren van de diagnostiek van deze klinisch relevante gisten, waarbij het vaststellen van eventuele resistentie uiteraard ook wordt meegenomen. Dit gebeurt in samenwerking met negen onderzoeksgroepen in Europa, waaronder enkele bedrijven, onder andere QVQ in Utrecht en Bruker Daltonics in Bremen. Tot voor kort werd er aan deze universiteit hoogwaardig onderzoek aan het proteoom van de *Candida* celwanden uitgevoerd, o.a. door Frans Klis, Gertien Smits, Stanley Brul en Chris de Koster, en ik hoop deze interesse te revitaliseren door gezamenlijke projectaanvragen en nauwere betrokkenheid bij het OPATHY project.

Fungi vormen dus een bescheiden, maar buitengewoon divers takje van de grote boom van het leven. Ze zijn enorm soortenrijk en schattingen over het aantal bestaande soorten lopen uiteen van 1,5 tot 5 miljoen. Dit betekent dat we momenteel slecht een fractie van de fungi kennen. Schimmels behoren enerzijds tot de kleinste organismen die we kennen, bijvoorbeeld de ééncellige gisten, waaronder de biergist. Daarentegen strekt het ondergrondse netwerk van schimmeldraden van bepaalde honingzwammen in Noord-Amerika zich over 10 km² uit en heeft een geschatte ouderdom van 2000-9000 jaar. Deze fungus is daarmee het grootste en mogelijk ook een van de langst levende organismen op aarde.

Er worden 10 basale groepen fungi onderscheiden (figuur 3).

Microsporidia en chytridiomyceten staan momenteel in het nieuws omdat ze infecties geven bij honingbijen en amfibieën. Mucoromycotina, het bekende grijze pluus op b.v. beschimmelde aardbeien, spelen een belangrijke rol bij voedsel fermentaties. Samen met een andere basale groep, de Glomeromycotina, hebben ze waarschijnlijk een belangrijke rol gespeeld bij het ontstaan van de landplanten. 400 miljoen jaar oude fossielen van de vroegste landplanten, mogelijk alg- of mosachtig van karakter, tonen de aanwezigheid van deze fungi.

Figuur 3



Phylogenetic tree after Hérivaux et al. 2017. mBio 8:e01739-6; *Aglaophyton* Martin et al., 2017. Science 356; other pictures from websites

De Dikarya, zogeheten omdat ze op enig moment in hun levenscyclus cellen hebben met twee kernen, omvatten de meest bekende groepen fungi, de zakjeszwammen of Ascomycota en steeltjeszwammen of Basidiomycota. Tot de eerste behoren de typisch fermenterende gisten, zoals *Saccharomyces cerevisiae*, maar ook *Penicillium rubens*, met hier de stam uit de collectie van het Westerdijk Instituut waarvan Fleming ontdekte dat deze penicilline maakt (figuur 4), schimmels uit blauwschimmelkazen, zoals *Penicillium roqueforti*, *Pseudogymnoascus destructans*, een recent beschreven schimmel die infecties en massale sterfte geeft bij vleermuizen in de VS, en natuurlijk de morieljes en de truffels.

De paddenstoelen, de brandschimmels en de roesten behoren tot de groep van de steeltjeszwammen, en de laatste twee zijn belangrijke plantpathogenen. Opmerkelijk is dat ééncellige schimmels, gisten, in alle hoofdgroepen van de steeltjeszwammen en twee groepen van zakjeszwammen voorkomen. Dit betekent dat het fenomeen ‘gist’ een aantal keer onafhankelijk van elkaar is ontstaan tijdens de evolutionaire ontwikkeling van de fungi. Anno 2017 kunnen we de informatie van gehele genomen van de verschillende verschijningsvormen van fungi gebruiken om de structurele en functionele verschillen tussen deze verschillende levensvormen beter te begrijpen. Maar daarover later meer.

Figuur 4 *Penicillium rubens*

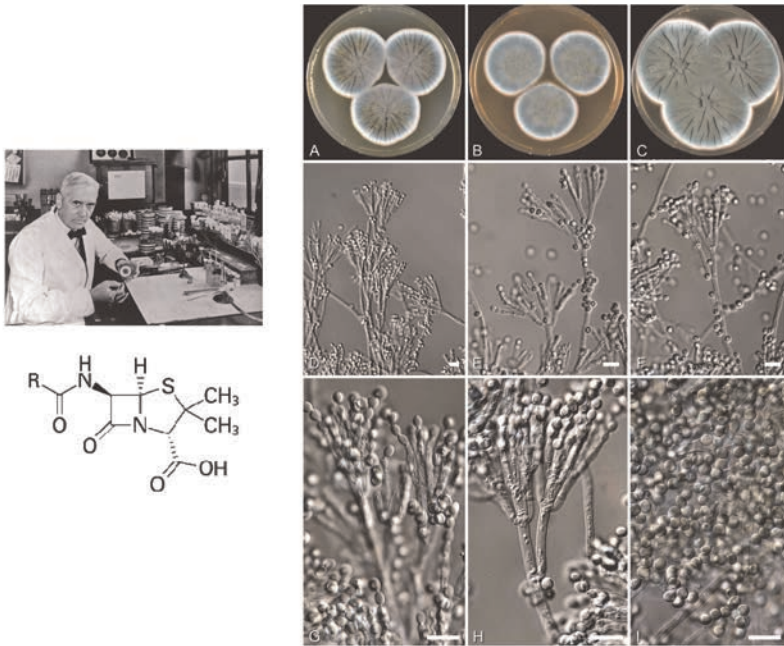


Foto *P. rubens* Jos Houbraken; foto A. Fleming, <http://time.com/4049403/alexander-fleming-history/>; Molecuulstructuur penicillin, <https://en.wikipedia.org/wiki/Penicillin>

Gisten

Omstreeks 1680 zijn gisten als eerste door Antonie van Leeuwenhoek waargenomen in een bierfermentatie in Delft (figuur 5). Hij noemde deze 'kleine deeltjens'. Antonie van Leeuwenhoek die talloze andere eukaryote, maar ook prokaryote micro-organismen ontdekte is daarmee de stichter van de microbiologie, iets waar we in Nederland best wel trotser op mogen zijn. Delft is hiermee *de facto* ook de geboorteplaats van de microbiologie.

Figuur 5 Kleine deeltjens



Figuren uit Antoni van Leeuwenhoek, 1688, Brieven Geschreven aan de Wytvermaarde Koninglijke Societeit in London; SEM Foto *Saccharomyces cerevisiae* Wally Müller

Cryptococcus

Schimmels en gisten zijn niet alleen maar nuttig, maar kunnen ook vervelende infecties veroorzaken. *Cryptococcus neoformans* is een belangrijk pathogeen, met name voor mensen met een verlaagde afweer ten gevolge van een infectie met het HIV-virus. Sinds de opkomst van de aids-epidemie ca. 35 jaar geleden veroorzaakte deze gist een groot aantal infecties, meestal van het centrale zenuwstelsel, waaronder hersenvliesontsteking. Infectie met de gist is een AIDS-bepalende factor.

Cryptococcosis, zoals de infecties die deze gist veroorzaakt worden genoemd, zijn per jaar verantwoordelijk voor 1 miljoen nieuwe infecties, die zonder behandeling dodelijk zijn en 600.000 mensen overlijden per jaar aan de ziekte, met name in Afrika ten zuiden van de Sahara (Park et al., 2009). Recentelijk zijn deze getallen naar beneden bijgesteld, namelijk naar 200.000 nieuwe infecties per jaar, waarvan overigens nog steeds 90% overlijdt (Rajasingham et al., 2017). Deze reductie is mogelijk een gevolg van activiteiten van de Gates Foundation die gratis antimycotica en virus-remmers beschikbaar stelt in delen van Afrika.

Twee aio's, Marjan Bovers en Ferry Hagen, hebben in het verleden bergen werk verzet om beter inzicht te krijgen in de genetische en fenotypische verscheidenheid van de soort en wat de betekenis hiervan is voor een beter begrip van de ziekte en de behandeling daarvan. Geconcludeerd werd dat er tenminste zeven soorten in het complex zitten, die tot op zekere hoogte van

elkaar verschillen in hun gevoeligheid voor antischimmelmiddelen, de aard van de infecties die ze veroorzaken, de immuun status van de gastheer, en geografische, fysiologische en morfologische verschillen.

Onze publicatie uit 2015 waarin deze zeven soorten werden beschreven hebben is inmiddels ruim 100x geciteerd (Hagen et al., 2015). Onze inzichten bleken niet onomstreden. In het tijdschrift *mSphere* van dit jaar is ons standpunt door een aantal collega-onderzoekers bediscussieerd en men prefereerde om slechts een tweetal complexen te onderscheiden (Kwon-Chung et al., 2017). Wij onderschrijven het bestaan van deze twee complexen, maar naar ons inzicht bestaan deze uit respectievelijk twee en vijf soorten (Hagen et al., 2017). Omdat er klinisch relevante verschillen bestaan tussen deze soorten, onder andere in de behandeling, is dit dus niet louter een academische discussie tussen lumpers en splitters. Om de zaak complexer te maken komen ook verschillende hybriden voor.

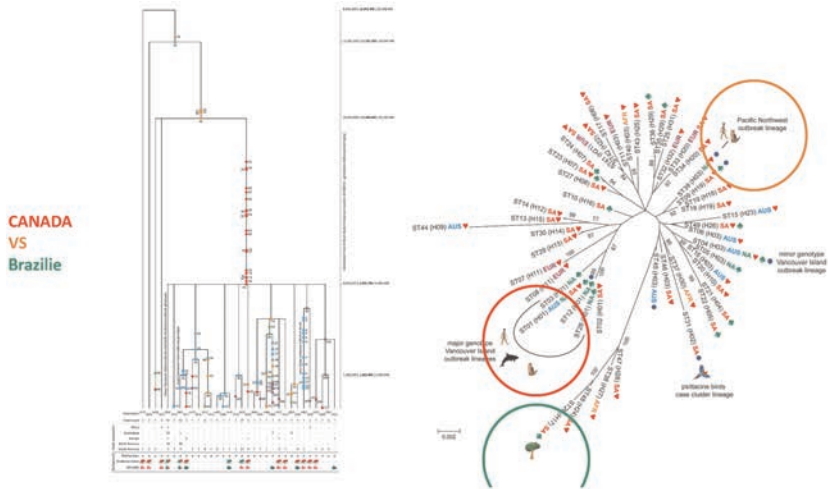
De taxonomie van het geslacht *Cryptococcus* is ook recentelijk door ons herzien en omvat nu alleen de zeven pathogenen en enkele verwante, niet pathogene soorten. Hiermee is gegarandeerd dat de naam *Cryptococcus neoformans* voor dit belangrijke pathogeen in gebruik blijft en dat is voor de gebruiker, in dit geval vele artsen over de hele wereld, van groot belang. De naam van een organisme geeft namelijk toegang tot belangrijke informatie over de aard van de infectie en de behandeling.

Zoals gezegd is de cryptokok vooral van belang als pathogeen voor HIV-geïnfekteerden, met name in Afrika. Verrassend was dan ook de opkomst eind twintigste eeuw van een tot dan zeer zeldzame variant die infecties veroorzaakte bij ogenschijnlijk gezonde mensen op Vancouver Island aan de westkust van Canada. Met vereende krachten werd vastgesteld dat het hier ging om een tropische variant, *Cryptococcus gattii*. Onderzoekers van Duke universiteit suggereerden dat deze variant waarschijnlijk uit Australië afkomstig was. Hier werd door ons en anderen ernstig aan getwijfeld en met name Ferry heeft zich met deze kwestie beziggehouden.

Na langdurig onderzoek kwam hij tot de conclusie dat de gist waarschijnlijk afkomstig was uit het Amazonebos in Brazilië omdat daar de grootste genetische variatie voorkomt mogelijk als gevolg van recombinatie. Daarnaast bleek een isolaat afkomstig uit primair Amazone regenwoud genetisch verwant met de Noord-Amerikaanse cryptococcon (figuur 6).

Een paar jaar later dook de fungus ook op in het Noordwesten van de VS, maar deze isolaten bleken genetisch verschillend van de Canadese. Fylogeografisch onderzoek toonde aan dat er veel langer geleden dan de 20 jaar die de uitbraak nu duurt meerdere 'Out of Amazonia' migraties hebben plaatsgevonden.

Figuur 6 *Cryptococcus deuterogattii*-uitbraak



Figuren naar Hagen et al. 2013 PLoS ONE 8(8): e71148

Een groot nut van wetenschappelijke collecties als die van het Westerdijk Instituut is dat stammen bewaard blijven en in het geval van deze uitbraak bleek een klinisch isolaat uit de jaren 70 van de vorige eeuw afkomstig uit Seattle. Dit is een concrete aanwijzing dat de gist al voor de uitbraak in de regio voorkwam. Een nog te beantwoorden vraag is waarom de populaties van dit micro-organisme zich recentelijk in dit deel van de wereld zo konden vermeerderen waardoor allerlei dieren, waaronder huisdieren, maar ook dolfinnen, en mensen met een min of meer goed werkend immuunsysteem geïnfecteerd raakten. Bomen en de lucht in de beroemde natuurparken op Vancouver Island zijn ook met de gist besmet. Werken in de tuin en toerisme bleken een risicofactor!

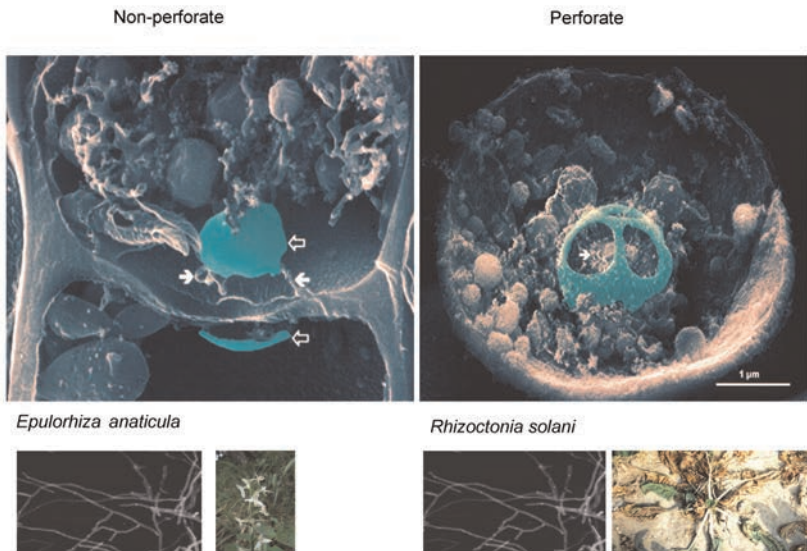
Dergelijke uitbraken laten zich moeilijk voorspellen, maar het is goed voorbereid te zijn op het onverwachte. Deze *Cryptococcus* uitbraken zijn slechts één voorbeeld van schimmelproblemen die zich de laatste jaren voordoen. Andere voorbeelden zijn al kort genoemd: de massale aantasting van amfibieën, ook in Nederland, door twee soorten van *Batrachochytrium* behorend tot de Chytridiomyceten, het massale sterven van vleermuizen tijdens hun winterslaap in Noord-Amerika veroorzaakt door *Pseudogymnoascus destructans*, aantasting van de honingbij door *Nosema ceranea*, een microsporidiumsoort, en betrokkenheid van *Aspergillus sydowii* bij het bleken van waaierkorallen.

Opmerkelijk is dat het in tenminste vijf van deze gevallen om nieuw ontdekte schimmelsoorten gaat die deze problemen veroorzaken. Een onbeantwoorde vraag is of al deze problemen een gemeenschappelijke oorzaak hebben of op zichzelf staan?

Nieuwe organellen

Ik had het eerder over vreemde organellen. De meeste fungi groeien met zogenaamde schimmeldraden, de hyfen. In de meeste gevallen zijn deze onderverdeeld door septa die een centraal gat hebben waardoor de inhoud van de cellen, het cytoplasma, in principe van de ene cel naar de andere kan bewegen. Dit houdt een risico in omdat bij beschadiging de gehele hyfe kan leeglopen. Daar heeft de schimmel echter wat op gevonden. In de hyfen van de zakjeszwammen komen zogenaamde Woronin lichaampjes voor die in feite peroxysomen zijn. Deze peroxysomen bevatten het HEX-eiwit dat in geval van stress de pore kan sluiten. Bij de paddenstoelen en hun verwanten is er een ander systeem ontwikkeld.

Figuur 7 De porenkap, een onbekend organel

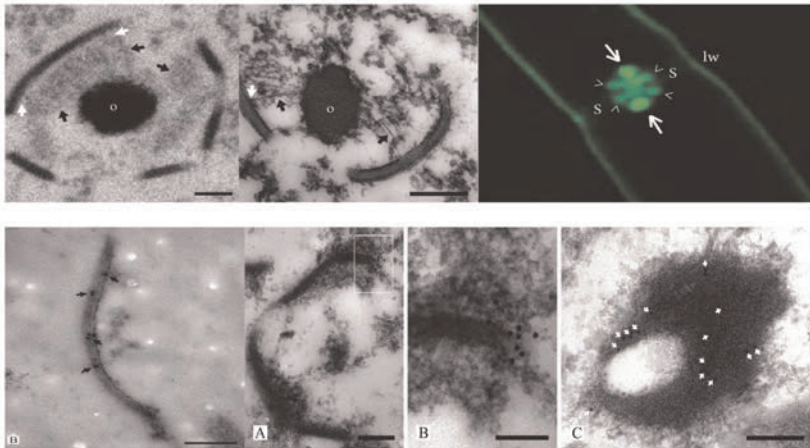


Müller et al., 1998. Mycologia 90: 170-179; fungi from websites

De septa in de hyfen van paddenstoelen zijn erg complex (figuur 7). Rond de pore zit een donut-achtige verdikking van het septum en in het cytoplasma zit aan weerszijden een bord- of vergietachtige structuur, de septum porenkap of SPC, die ontstaan is uit endoplasmatisch reticulum. Al sinds ik de vroegste elektronen-microscopische afbeeldingen van deze structuren zag was ik hierdoor geïntrigeerd. Kennelijk was ik de enige, omdat geen biochemisch en functioneel onderzoek naar deze structuren werd gedaan. Samen met Wally Müller en Han Wösten van Utrecht Universiteit is dit organel door ons voor de allereerste keer geïsoleerd en tot op zekere hoogte biochemisch gekarakteriseerd. Deze klus is geklaard door twee aio's, Kenneth van Driel en Arend van Peer, die dit hebben gedaan aan de plantpathogene schimmel *Rhizoctonia solani*, een verwant van de cantharel, en een klein paddenstoeltje, het waaier-tje (*Schizophyllum commune*), dat vooral op dood hout voorkomt.

Bij isolatie bleek dat de porenkap via een netwerk van fibrillen verbonden is met het materiaal dat de poren dichtmaakt (figuur 8).

Figuur 8 Spc18 zit in porenkap en plug



Foto's geïsoleerde porenkappen Wally Müller & Kenneth van Driel

Omdat de methode van isolatie bepaald niet fijnzinnig is moet dit wel een erg robuuste structuur zijn. Kenneth en Arend vonden drie eiwitten, namelijk spc18 in *Rhizoctonia solani*, en spc33 en spc60 in het waaier-tje.

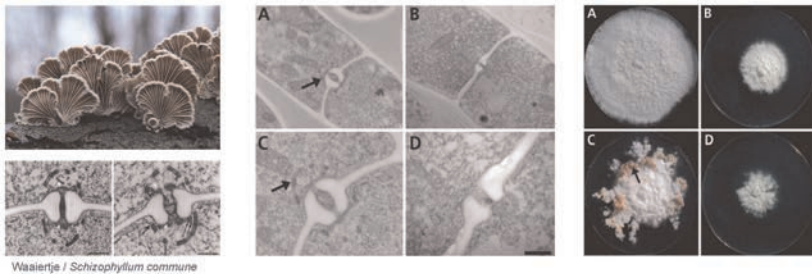
Elektronenmicroscopie en immuno-labeling toonden aan dat bij *Rhizoctonia* het spc18 eiwit in de porenkap voorkomt, maar ook bij de fibrillen en in

het materiaal dat de poren sluit. Wij hebben als hypothese gepostuleerd dat dit eiwit gebruikt wordt voor het sluiten van de poren, een omkeerbaar proces, en dat het eiwit wordt opgeslagen in de porenkap totdat het nodig is om in geval van nood de pore te sluiten. Hierbij wordt het eiwit mogelijk via het fibrillair netwerk naar de pore getransporteerd. Het *spc33* eiwit van het waaiertje bleek een structureel eiwit te zijn dat de porenkap zijn vorm, structuur en wellicht ook stevigheid geeft.

Met behulp van de vele genomen die de laatste jaren van fungi beschikbaar zijn gekomen heb ik gezocht naar het voorkomen van deze eiwitten binnen het rijk van de fungi. Dat resulteerde in een aantal verrassingen. Het *SPC33* gen van het waaiertje komt voor in alle genomen van paddenstoelen en hun verwanten, waaronder de cantharel, die evolutionair erg ver verwijderd staat van de andere paddenstoelen, maar niet bij de basale trilzwammen die wel een porenkap hebben.

Arend kon aantonen dat de porenkap bij het waaiertje niet meer werd gevormd nadat het *SPC33* gen was verwijderd, de schimmel groeide minder snel, en, misschien nog wel het meest opmerkelijk, er werden geen paddenstoelen meer gevormd (figuur 9). Er lijkt een functionele link te bestaan tussen het functioneren van de poren in de hyfen en het vormen van paddenstoelen.

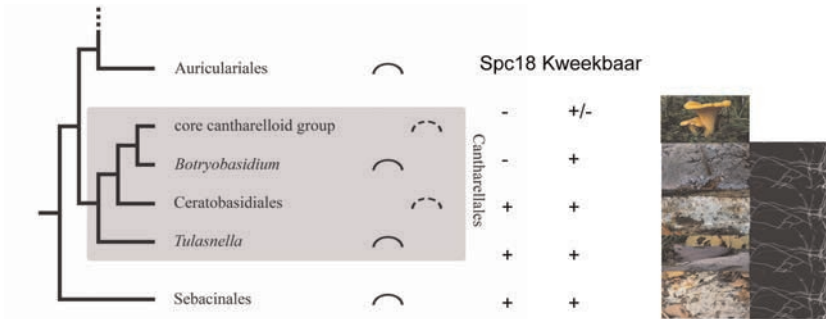
Figuur 9 *Spc33* en paddenstoelvorming



Müller et al., 1998 Microbiology 144:1721-30.; van Peer et al. 2010 Environmental Microbiology 12:833-844.

De groep van de cantharel-achtigen bestaat uit fungi met een zeer uiteenlopende levensstijl (figuur 10).

Figuur 10 Raadsels in de *Cantharellus* groep



Kenneth van Driel et al. 2009. Mycol. Res.; fungi internet

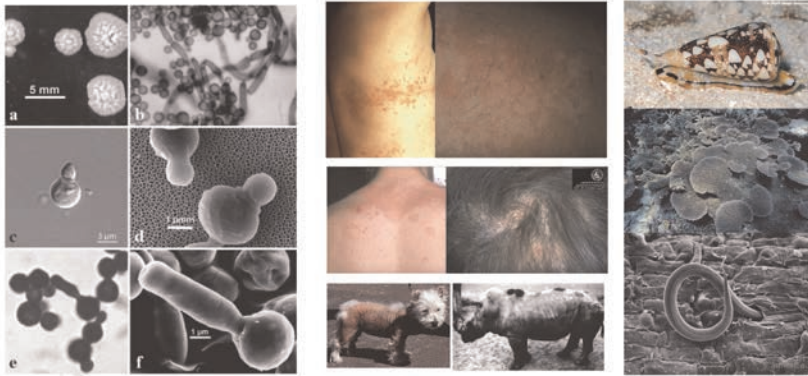
Hiertoe behoren belangrijke plantpathogenen als *Rhizoctonia*, de houtbewonende *Botryobasidium* soorten, *Epulorhiza* die mycorrhiza vormt met orchideeën, maar ook de paddenstoelvormende cantharellen met een grote culinaire en commerciële waarde. Het *SPC18* gen komt alleen voor bij deze cantharel-achtigen, en dan niet bij de paddenstoelenvormers, zoals de cantharel. De verschillen in leefstijl binnen deze groep worden nauwelijks begrepen en een beter inzicht hierin kan er mogelijk toe bijdragen dat het kweken van de cantharel naderbij komt.

Het is hierbij wel van belang om verder te kijken dan de mycologen neus lang is. Wat is de betekenis van de bacteriën waar de cantharel vol mee zit? Een antwoord hierop kan mogelijk verkregen worden door onderzoek van het microbioom om zo de rol van de verschillende organismen, fungi, bacteriën en plant, en wie weet nog zo wat, tijdens de groeicyclus van de paddenstoel beter te begrijpen. Een uitdaging voor gemotiveerde studenten en een goede mogelijkheid voor samenwerking met kenners van de ecologie van deze vooralsnog ‘onkweekbare’ paddenstoelen en natuurbeheerders.

Malassezia

In de jaren 80 ben ik betrokken geraakt bij onderzoek naar een bloedbaaninfectie van vroeggeboren baby's door een kleine gist van het geslacht *Malassezia* (figuur 11).

Figuur 11 *Malassezia globosa*



Guého et al. 2011, The Yeasts, a Taxonomic study; Boekhout et al. 2010, *Malassezia* and the skin; foto's invertebraten internet

Lang dachten microbiologen, waaronder ondergetekende, dat deze gisten slechts op de huid van mens en warmbloedige dieren voorkwamen. Het aantal soorten is snel toegenomen van twee naar 16 en hybriden komen ook voor. Fylogenetisch behoren deze gisten tot de voornamelijk plant pathogene brandschimmels. In deze groep hebben we dus twee verschillende leefstijlen, namelijk mens/dier geassocieerde gisten en met hyfen groeiende plantpathogenen, die voornamelijk ziekten veroorzaken bij grasachtigen, waaronder mais. Lang geleden hebben deze fungi een gemeenschappelijke voorouder gedeeld. De vraag is hoe de grote verschillen in levenswijze van deze min of meer verwante fungi te duiden?

Om een antwoord hierop te vinden hebben we de genomen van beide groepen vergeleken. Dit liet zien dat de genomen van de *Malassezia* soorten met zeven tot negen miljoen basenparen tot de kleinste van het schimmelrijk behoren, terwijl die van de brandschimmels met 20 miljoen basenparen veel groter zijn. De *Malassezia* genomen zijn vergelijkbaar met de grotere genomen van bacteriën. Alle overbodige luxe is weg geselecteerd, er zijn weinig herhalende sequenties en gemiddeld komt er één intron per gen voor. Genen die coderen voor enzymen die betrokken zijn bij de afbraak van allerlei plantenbestanddelen komen niet (meer) voor, en genen die een rol spelen bij de groei op de huid hebben meerdere kopieën, zodat de gist afhankelijk van de specifieke groeicondities bepaalde genen kan aan- of uitzetten en zich zo kan aanpassen aan de variaties van het huidecosysteem. De genomen van de plant pathogene brandschimmels bezitten daarentegen meerdere kopieën van ge-

nen die coderen voor enzymen die betrokken zijn bij de afbraak van typische plantenbestanddelen.

Onderzoek naar het geheel van op de huid voorkomende micro-organismen, het zogenaamde microbioomonderzoek, waarbij stukjes van zogeheten merker DNAs op grote schaal worden geanalyseerd, laat zien dat deze *Malassezia* gisten inderdaad een belangrijke component zijn van het huidecosysteem en daar mogelijk ook een rol spelen bij het ontstaan van verschillende huidproblemen, zoals eczeem, haarroos, ontsteking van de haarzakjes, en pityriasis versicolor waarbij plaatselijk pigment verdwijnt of juist extra wordt gevormd. Ook dieren kunnen geïnfecteerd zijn. Wat de precieze rol is van de *Malassezia*'s bij het ontstaan van deze huidproblemen is vooralsnog onduidelijk.

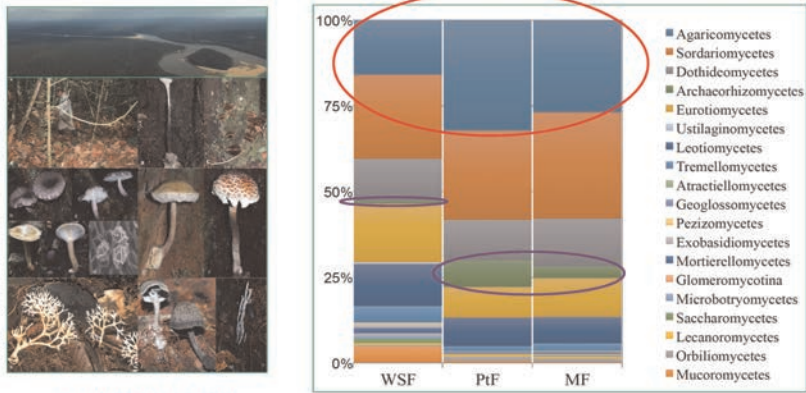
Groot was de verrassing toen uit onderzoek van het microbioom van natuurlijke ecosystemen bleek dat deze gisten, die we in het laboratorium maar met moeite in leven kunnen houden, algemeen voor lijken te komen bij koralen, sponzen, slakken, nematoden, en mogelijk vele andere ongewervelde dieren. Dit opent goede mogelijkheden om de eigenschappen van deze gisten te bestuderen in modellsystemen, zoals de rondworm. Mijn collega en tevens aio, Bart Theelen, werkt momenteel in Singapore in de onderzoeksgroep van Tom Dawson bij A*STAR aan genom analyses van deze groep intrigerende organismen om zo de interactie met de huid en het ontstaan van infecties beter te begrijpen.

Microbioom

Microbioom, of liever gezegd mycobioom onderzoek, is essentieel om een beter inzicht te krijgen in de rijkdom van fungi en hun functie in allerlei ecosystemen variërend van tropisch Amazonebos, het darmstelsel, de huid, en fermentaties.

Aida Vasco, vorig jaar gepromoveerd, heeft gekeken naar de rol van fungi in unieke en geografisch geïsoleerde dipterocarpen bossen in de Colombiaanse Amazonas (figuur 12). *Pseudomonotes tropenbosii* is jaren geleden ontdekt door onderzoekers van het Tropenbos Colombia programma dat vanuit IBED werd gecoördineerd. Soorten van deze bomenfamilie, in Zuid-Oost Azië één van de belangrijkste producenten van gebruikshout, vormen ectomycorrhiza's waarin fungi een symbiotische associatie vormen met de boomwortels. Wij speculeerden dat dit mogelijk ook het geval zou zijn bij de Colombiaanse soort die sinds het uiteenvallen van Pangea en het uit elkaar drijven van Laurazië en Gondwana ongeveer 200 miljoen jaar geleden, geïsoleerd leeft van zijn familiegenoten in Azië en Afrika.

Figuur 12 Diversiteit van fungi in Amazonebos



A. Vasco-Palacios, 2016 PhD Thesis Utrecht

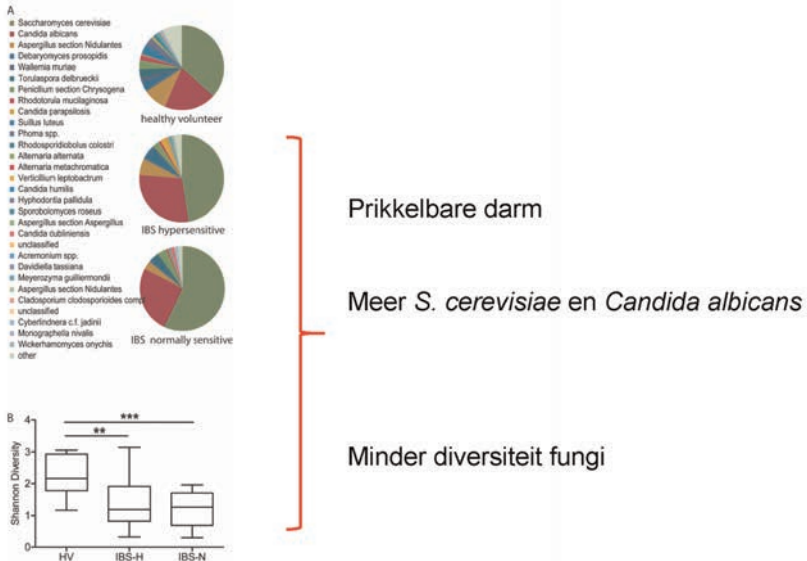
Aida's onderzoek heeft het bestaan van deze ectomycorrhiza-associaties aangetoond en ook dat hier meerdere geslachten van paddenstoelen bij betrokken zijn. De kenner uit Europa zal niet verbaasd zijn dat met name vertegenwoordigers van de geslachten *Amanita*, *Austroboletus*, *Coltricia*, *Craterellus*, *Lactarius*, *Russula*, *Sebacina* en *Xerocomus*, hierbij betrokken zijn. Deze mycorrhiza's spelen waarschijnlijk een belangrijke rol in de ecologie van de dipterocarp zodat deze kan groeien op de zeer voedselarme bodems.

Met behulp van mycobiom onderzoek kon zij vaststellen dat de onderzochte bossen zeer soortenrijk zijn met meer dan 3000 soorten fungi. Grote verschillen in soortenrijkdom en functionele groepen werden waargenomen tussen bossen die voorkomen op vrijwel minerale witte zanden met *Dicymbe* en *Aldina* en de *Pseudomonotes* bossen op iets voedselrijkere bodems. Met name de Archaeorhizomycetes, een pas in 2011 beschreven groep van fungi, en de Agaricomycetes, zeg de paddenstoelen, laten verschillen zien (figuur 12). Aida concludeerde dat het bostype en eigenschappen van de bodem, zoals de zuurgraad en de verhouding tussen koolstof en stikstof belangrijk zijn voor de samenstelling van de fungi gemeenschappen.

Binnen IBED werk ik samen met Elly Morriën aan haar Veni project 'Secondary succession belowground: top-down or bottom-up controlled?' Dit is een goed voorbeeld waarin experimenten worden gebruikt om waarnemingen afkomstig uit mycobiom onderzoek te toetsen. De eerste resultaten zijn veelbelovend.

Sinds ongeveer een jaar ben ik betrokken bij onderzoek van het Tytgat instituut voor darm- en leverziekten van het AMC alhier. René van den Wijngaard en collega's bestuderen hier de rol van fungi in het prikkelbare darm syndroom, en gebruiken hiervoor o.a. analyses van het mycobioom (figuur 13).

Figuur 13 Prikkelbare darm en gist



Botschuijver et al. 2017 Gastroenterology (in druk)

Twee bekende gisten, de biergist en *Candida albicans*, lijken hierbij een grote rol te spelen, waarbij het met name gaat om verschuivingen van de populatie-groottes. De diversiteit van fungi in personen met een prikkelbare darm bleek kleiner dan in mensen zonder klachten. Omdat niet uitgesloten kan worden dat er subtiele genotypische en fenotypische verschillen bestaan tussen gisten afkomstig van individuen met en zonder prikkelbare darm, gaan we hier in samenwerking verder functioneel onderzoek naar verrichten.

Ik heb op diverse momenten in deze rede gerefereerd aan microbiomonderzoek, een veelbelovende tak van sport om de complexe rol van pro- en eukaryote micro-organismen in samenhang met elkaar en hun biotische en abiotische omgeving beter te begrijpen. Tot voor kort werd dit vooral gedaan

met behulp van grootschalige analyses van merker-DNAs, de zogenaamde barcodes. Nieuwe technologische ontwikkelingen maken het nu mogelijk om complete genomen te analyseren, en zo ook nieuwe soorten op te sporen. Om een beter inzicht te krijgen in de rol van de verschillende spelers kan ook worden gekeken naar genexpressie, en de eiwitten en metaboliëten die worden gevormd. Het gericht isoleren van micro-organismen die een fundamentele rol lijken te spelen in belangrijke biomedische en ecologische processen is m.i. van groot belang, zodat uit microbiom-onderzoek afkomstige hypothesen experimenteel worden getoetst.

Dit zal onze kennis van de geheime wereld van de microben aanzienlijk vergroten, met mogelijk onvermoede toepassingen, b.v. in de gezondheidszorg, voedingswetenschappen, maar wellicht ook in de biotechnologie. Om dit microbiom-onderzoek verder te stimuleren en te integreren heb ik samen met onderzoekers van ACTA, AMC, CWI, IBED, SILS, VU en VUMC stappen gezet om te komen tot het Amsterdams Microbiom Initiatief of AMI. Hiermee beogen we Amsterdamse expertise met betrekking tot allerlei experimentele aspecten en de analyse van grote datasets bij elkaar te brengen, zodat AMI het platform wordt voor de realisatie van een breed scala aan microbiom-georiënteerde studies.

Misschien dat u nu denkt dat we binnenkort wel alles zullen weten over alle micro-organismen. Helaas zijn grote delen van de aarde en veel ecosystemen, waaronder ook het microbiom van de meeste andere organismen dan de mens, volledig onontgonnen terrein. Dit is duidelijk te zien op deze wereldkaart waarop de herkomst van de ca. 9000 giststammen van het Westerdijk-instituut is weergegeven (figuur 14). De kaart is gekenmerkt door lege plekken, en niet alleen in Afrika.

Al in 1926 schreef de beroemde Delftse microbioloog Martinus Beijerinck op 75-jarige leeftijd 'Gelukkig zij, die nu beginnen'. Dit is nog steeds een bron van inspiratie en aanmoediging voor nieuwe studenten in de microbiologie. Ik kijk ernaar uit studenten te begeleiden tijdens projecten gedurende de verschillende fasen van hun studie, om zo de belangstelling voor micro-organismen in het algemeen, en de fungi in het bijzonder, te vergroten. Zoals eerder gezegd 'Onbekend maakt onbemind'. Tijdens een eerste kennismaking met een tweedejaars cursus voor biologiëstudenten was ik onder de indruk van de organisatie, simpelweg omdat alle PCR-reacties in één keer lukten en de studenten vrijwel alle geïsoleerde fungi konden identificeren. Petje af voor de cursusleiding.

Figuur 14 Er valt veel te ontdekken



Figuur uit Kurtzman et al. 2015 FEMS Yeast Research 15: fovo50

Wetenschappelijke integriteit

De hedendaagse wetenschap wordt op de voet gevolgd door fora zoals 'Retraction Watch'. Ik denk dat dit een goede zaak is omdat te vaak gebleken is dat een naïef vertrouwen in het zelfreinigend vermogen van de wetenschap is beschaamd. Helaas betreft dit ook de microbiologie, waaronder de mycologie. In een klein onderzoek naar de staat van wetenschappelijke integriteit onder de leden van de International Society of Human and Animal Mycology (ISHAM) en redacteuren van microbiologische tijdschriften uit de categorie Microbiologie van de Science Citation Index vond ik met name de volgende punten verontrustend: 6% van de ISHAM respondenten ervoer druk vanuit het instituut om het niet zo nauw te nemen met de wetenschappelijke integriteit; een kwart gaf aan dat hun werk wel eens is geplagieerd; een kwart had ervaring met redacteuren die verzochten om artikelen uit het betreffende tijdschrift te citeren met als (mogelijk) doel de impact factor van het tijdschrift te

verhogen; en tenslotte was driekwart van de ISHAM respondenten en 70% van de redacteurs van mening dat de aandacht voor educatie met betrekking tot wetenschappelijke integriteit in de academische opleiding afwezig of te mager is. Er valt dus het één en ander te verbeteren en mogelijk dat dit ook geldt voor het Amsterdamse curriculum.

Een van de belangrijkste doelen van wetenschappelijke uitgevers is om de zogenaamde impact factor van tijdschriften te verhogen omdat auteurs bij voorkeur publiceren in tijdschriften met een hoge impact factor. Middelen zoals overmatige zelfcitaties en het aan elkaar plakken van kleine artikelen tot grotere door veel auteurs geschreven artikelen, die ieder weleens naar zichzelf of collega's verwijzen, komen in de buurt van de verwerpelijke citatiekartels. De uitspraak 'Wie schrijft, die blijft' kan beter veranderd worden in 'Wie strategisch schrijft, die blijft'. Daarnaast wordt het tijd om de citatie-index niet langer te misbruiken als middel om de kwaliteit van wetenschap, instituten, onderzoeksgroepen en individuele wetenschappers vast te stellen.

Westerdijk

2017 is ook het Westerdijkjaar waarin herdacht wordt dat het 100 jaar geleden is dat Johanna Westerdijk, de eerste directeur van het Westerdijk Instituut, toen Internationaal Bureau voor Schimmelcultures geheten, als eerste vrouwelijke hoogleraar in Nederland werd benoemd aan de Utrechtse Universiteit. Ik laat u nu een foto zien van haar oratie 100 jaar geleden (figuur 15).

Als het gaat om de man/vrouw verhouding is er in de academische wereld, laten wij ons daartoe beperken, nog steeds sprake van een scheefgroei. Vaak wordt gezegd dat 'positieve discriminatie' niet werkt en misschien zelfs ongewenst is. Je kan dit ook omdraaien en constateren dat eeuwenlange positieve discriminatie de mannen geen windeieren heeft gelegd. Ik denk dat Johanna niet kon bevroeden dat 100 jaar na dato ook het instituut waarvan zij zelf gedurende 51 jaar directeur is geweest een academisch mannenbolwerk is geworden. Dat ik daar zelf deel van uitmaak doet aan dit gegeven niets af. Helaas heb ik moeten constateren dat de ontwikkelingsmogelijkheden voor vrouwen, zelfs diegenen met een vaste baan, van beperkte houdbaarheid bleken. Het wordt tijd om hier iets aan te doen en het zou mooi zijn als gericht beleid in deze verandering kan brengen.

Figuur 15



Foto Oratie Johanna Westerdijk Utrecht, 1917. Collectie Universiteitsmuseum Utrecht

Ik heb mij dit jaar op diverse manieren door Johanna Westerdijk laten inspireren. Haar lijfspreuk 'Werken en Feesten vormt Schoone Geesten' staat gebeiteld in een deurportaal van gebouw Madoera in Baarn, waar ik ooit als student kennismaakte met de grote verscheidenheid van de fungi. Met mijn achtergrond in de wereld van de gisten en de wetenschap dat Westerdijk ook wel een biertje lustte, getuige een foto die is genomen in café Eik en Linde aan de Plantage Middenlaan (figuur 16), hebben we in samenwerking met de brouwer Petit Louis het 'Schoone Geest' bier gebrouwen. Ik raad u alleen daarom al aan naar de festiviteiten van het Westerdijkjaar te komen die in augustus zullen plaatsvinden op het Westerdijk Instituut in Utrecht zodat u het brouwsel zelf op waarde kunt schatten.

Figuur 16 Johanna Westerdijk aan het bier in café Eik en Linde



© Foto: Collectie IAV-Atria, © N. Schuitvlot, 1912

Dit lijkt me een geschikt moment om u allen uit te nodigen om enkele eindproducten te nuttigen geproduceerd door de economisch belangrijkste gistsoort, *Saccharomyces cerevisiae*, maar niet nadat ik eerst de volgende personen en gremia heb bedankt:

- Het College van Bestuur wil ik danken inzake deze benoeming;
- De decaan van de faculteit der natuurwetenschappen, wiskunde en informatica inzake zijn voordracht in deze;
- Het curatorium van de leerstoel ‘Functionele Diversiteit van Fungi’ voor de inbedding, begeleiding en het vertrouwen;
- De directies van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen, het Westerdijk Instituut en IBED voor het in mij gestelde vertrouwen.

Daarnaast wil ik in het bijzonder de IBED-collega’s Steph Menken en Antoine Cleef danken, zonder wiens inzet deze mycologische leerstoel niet meer zou bestaan. Een groot deel van mijn plezier bij het werken in de wetenschap wordt ontleend aan de omgang met studenten, stagiaires, promovendi, post-docs en de samenwerking met onderzoekers in binnen- en buitenland. Ik kan u allen hiervoor niet genoeg bedanken en kijk uit naar de toekomst.

Docenten en stagegeverleners die mij hebben gestimuleerd mijn grenzen te verkennen, ook al is dat even geleden, ben ik hiervoor zeer erkentelijk. Zonder hun stimulans stond ik hier waarschijnlijk niet.

Shuhui, mijn vrouw, wil ik danken voor haar steun en flexibiliteit. Zij weet wat het is om in de wetenschap te werken en ook dat wetenschappers niet altijd even makkelijk zijn.

Bas en Thomas beginnen interesse te krijgen voor de microbiologie nu we een Westerdijkbiertje maken.

Tenslotte mijn overige familie zonder wie dit alles betrekkelijk betekenisloos zou zijn, mijn moeder, wijlen mijn vader, mijn zussen, hun partners, wijlen mijn broer Koos, de broer en zus van Shuhui met partners, en natuurlijk de neven en nichten zonder wie het maar een saaie boel zou worden.

Ook vrienden en vriendinnen met wie we regelmatig genieten van een breed scala aan schimmel- en gistproducten wil ik danken voor hun geduld als het gaat om mijn gezwam.

Ik heb gezegd.

Referenties

- Baldauf, S.L. 'The deep roots of eukaryotes.' In: *Science*, 300, p. 1703-1706. 2003.
- Boekhout, T.; Guého, E.; Maysner, P.; & Velegriaki, A. (Eds). '*Malassezia* and the skin.' Springer Verlag, Berlin, pp. 319. 2010.
- Botschuijver, S.; Roeselers, G.; Levin, E.; Jonkers, D.M.; Welting, O.; Heinsbroek, S.E.; de Weerd, H.H.; Boekhout, T.; Fornai, M.; Masclee, A.A.; de Jonge, W.J.; Seppen, J.; van den Wijngaard, R.M. 'Intestinal fungal dysbiosis associates with visceral hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome and rat.' In: *Gastroenterology*, doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.004. [Epub ahead of print]. 2017.
- Guého-Kellermann, E.; Batra, R.; Boekhout, T. '*Malassezia* Baillon (1889).' In: *The Yeasts, a taxonomic study*, 5th edition. Elsevier, Amsterdam. pp. 1807-1832. 2011.
- Hagen, F.; Ceresini, P.C.; Polacheck, I.; Ma, H.; van Nieuwerburgh, F.; Gabaldón, T.; Kagan, S.; Pursall, E.R.; Sionov, E.; Falk, R.; Hoogveld, H.L.; van Iersel, L.J.J.; Klau, G.W.; Kelk, S.M.; Stougie, L.; Bartlett, K.H.; Castañeda, E.; Lazera, M.; Meyer, W.; Deforce, D.; Meis, J.F.; May, R.C.; Klaassen, C.H.W.; Boekhout, T. 'Ancient dispersal of the human fungal pathogen *Cryptococcus gattii* from the Amazon rainforest.' In: *PLoS ONE* 8, p. e71148. 2013.
- Hagen, H.; Khayhan, K.; Theelen, B.; Kolecka, A.; Polacheck, I.; Sionov, E.; Falk, R.; Parnmen, S.; Lumbsch, H.T.; Boekhout, T. 'Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans* species complex.' In: *Fungal Genetics and Biology*, 78, p. 16-48. 2015.
- Hagen, F.; Lumbsch, H.T.; Arsenijevic, V.A.; Badali, H.; Bertout, S.; Billmyre, R.B.; Bragulat, M.R.; Cabañes, F.J.; Carbia, M.; Chakrabarti, A.; Chaturvedi, S.; Chaturvedi, V.; Chen, M.; Chowdhary, A.; Colom, M.F.; Cornely, O.A.; Crous, P.W.; Cuétara, M.S.; Diaz, M.R.; Espinel-Ingroff, A.; Fakhim, H.; Falk, R.; Fang, W.; Herkert, F.; Ferrer Rodriguez, C.; Fraser, J.A.; Gené, J.; Guarro, J.; Idnurm, A.; Illnait-Zaragozi, M.T.; Khan, Z.; Khayhan, K.; Kolecka, A.; Kurtzman, C.P.; Lagrou, K.; Liao, W.; Linares, C.; Meis, J.F.; Nielsen, K.; Nyazika, T.K.; Pan, W.; Pekmezovic, M.; Polacheck, I.; Posteraro, B.; de Queiroz Telles Filho, F.; Romeo, O.; Sánchez, M.; Sampaio, A.; Sanguinetti, M.; Sriburee, P.; Sugita, T.; Taj-Aldeen, S.J.; Takashima, M.; Taylor, J.W.; Theelen, B.; Tomazin, R.; Verweij, P.E.; Wahyuningih, R.; Wang, P.; Boekhout, T. 'The importance of resolving fungal nomenclature: the case of the multiple pathogenic species in the genus *Cryptococcus*.' In: *mSphere* <http://msphere.asm.org/cgi/reprint/2/4/e00238-17.pdf?ijkey=&keytype=finite>. 2017.
- Héruvieux, A.; Dugé de Bernonville, T.; Roux, C.; Clastre, M.; Courdavault, V.; Gastebois, A.; Bouchara, J.P.; James, T.Y.; Latgé, J.P.; Martin, F.; Papon, N. 'The identification of phytohormone receptor homologs in early diverging fungi suggests a role for plant sensing in land colonization by fungi.' In: *MBio* 8, p. e01739-16. 2017.
- Kurtzman, C.P.; Quintilla Mateo, R.; Kolecka, A.; Theelen, B.; Robert, V.; Boekhout, T. 'Yeast systematics and phylogeny and their use as predictors of biotechnologically important metabolic pathways.' In: *FEMS Yeast Research*, 15, p. fovo50. 2015.

- Kwon-Chung, K.J.; Bennett, J.E.; Wickes, B.L.; Meyer, W.; Cuomo, C.A.; Wollenburg, K.R.; Bicanic, T.A.; Castañeda, E.; Chang, Y.C.; Chen, J.; Cogliati, M.; Dromer, F.; Ellis, D.; Filler, S.G.; Fisher, M.C.; Harrison, T.S.; Holland, S.M.; Kohno, S.; Kronstad, J.W.; Lazera, M.; Levitz, S.M.; Lionakis, M.S.; May, R.C.; Ngamskulrongoj, P.; Pappas, P.G.; Perfect, J.R.; Rickerts, V.; Sorrell, T.C.; Walsh, T.J.; Williamson, P.; Xu, J.; Zelazny, A.M.; Casadevall, A. 'The case for adopting the "Species Complex" nomenclature for the etiologic agents of cryptococcosis.' In: *mSphere*, 2, p. e00357-16. 2017.
- Martin, F.M.; Uroz, S.; Barker, D.G. 'Ancestral alliances: Plant mutualistic symbioses with fungi and bacteria.' In: *Science*, 356, p. eaad4501. 2017.
- Müller, W.H.; Stalpers, J.A.; van Aelst, A.C.; van der Krift, T.; Boekhout, T. 'Field emission gun-scanning electron microscopy of septal pore caps of selected species in the *Rhizoctonia* s.l. complex.' In: *Mycologia*, 90, p. 170-179. 1998.
- Müller, W.H.; Montijn, R.C.; Humbel, B.M.; van Aelst, A.C.; Boon, E.J.M.C.; van der Krift, T.; Boekhout, T. 'Structural differences between two types of basidiomycete septal pore caps.' In: *Microbiology (UK)*, 144, p. 1721-1730. 1998.
- Park, B.J.; Wannemuehler, K.A.; Marston, B.J.; Govender, N.; Pappas, P.G.; Chiller, T.M. 'Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS.' In: *AIDS*, 23, p. 525-530. 2009.
- Rajasingham, R.; Smith, R.M.; Park, B.J.; Jarvis, J.N.; Govender, N.P.; Chiller, T.M.; Denning, D.W.; Loyse, A.; Boulware, D.R. 'Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis.' In: *Lancet Infect Diseases*, 17, p. 873-881. 2017.
- Driel, K.G.A. van; Humbel, B.M.; Verkleij, A.J.; Stalpers, J.; Müller, W.H.; Boekhout, T. 'Septal pore complex morphology in the *Agaricomycotina* (*Basidiomycota*) with emphasis on the Cantharellales and Hymenochaetales.' In: *Mycological Research* 113, p. 559-576. 2009.
- Leeuwenhoek, A. van. 'Brieven geschreven aan de wytvermaarde koninglijke societeit in London.' 1688.
- Peer, A. van; Wang, F.; Driel K. van; Jong J. de; Donselaar, E. van; Müller, W.; Boekhout, T.; Lugones, L.; Wösten, H. 'The septal pore cap is an organelle that functions in vegetative growth and mushroom formation of a basidiomycete.' In: *Environmental Microbiology*, 12, p. 833-844. 2010.
- Sterbeek, F. van. *Theatrum fungorum oft het toneel der campernoelien*. 1675.
- Vasco-Palacios, A. 2016. *Ectomycorrhizal fungi in Amazonian tropical forests in Colombia*. PhD Thesis University Utrecht, pp. 199. 2016.