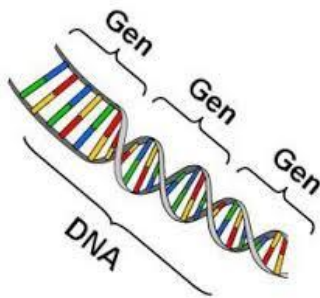


CORONA ONDER DE LOEP (3)

Hoe was het ook weer?

Misschien is het handig om eerst even stil te staan bij een aantal begrippen die we aanstonds in de tekst tegenkomen. Allereerst DNA en RNA. Ouwe koek? Lees toch maar even verder.

DNA is, evenals RNA, een gigantisch molecuul, een macromolecuul. Het komt in alle celkernen voor, heeft in alle cellen van eenzelfde individu dezelfde structuur en draagt de erfelijke eigenschappen van dat individu in zich. *Genen* zijn onderdelen van DNA. Naar schatting bevinden zich op het DNA van de mens 20.000 tot 25.000 genen. Een complete set van genen noemt men het *genoom*.



Je ziet de schematische voorstelling van een klein fragment van het DNA-molecuul met de duiding van drie op elkaar aansluitende genen.

Behalve DNA zit in onze cellen ook RNA, een molecuul dat grotendeels met DNA overeenkomt, maar er op belangrijke punten structureel van afwijkt. RNA heeft een heel andere functie. Het speelt een essentiële rol in het coderen, overbrengen, reguleren, interpreteren en tot expressie brengen van genen. We gaan het er later nog over hebben.

DNA en RNA zijn zogenaamde *nucleïnezuren*.¹

HAAK NU NIET AF. HOUD VOL!

In dierlijke (dus ook humane) cellen, plantencellen en bacteriën treffen we altijd DNA **én** RNA aan. Dat is anders bij virussen. Deze bevatten merkwaardig genoeg **óf** DNA **óf** RNA. We onderscheiden daarom DNA-virussen en RNA-virussen.

In latere instantie zal ik uitweiden over wat DNA en RNA nu eigenlijk voor moleculen zijn en hoe ongelooflijk brutaal en agressief de voor ons schadelijke virussen na infectie met ons DNA omspringen. Om dit goed te kunnen begrijpen zal in de volgende aflevering dieper worden ingegaan op deze nucleïnezuren.

Verder wordt een paar keer het woord '*receptor*' in de tekst gebruikt.² Receptoren zijn cellulaire structuren die als het ware klaarliggen om te ontvangen. Ze worden, om hun functie wat inzichtelijker te maken, wel voorgesteld als antennes die **zéér** kieskeurig te werk gaan bij het opvangen van signalen.



Receptoren zitten vaak aan de buitenzijde van cellen en hebben zich daar - als onderdeel van de celmembraan - strategische plekken toegeëigend, wachtend op wat komen gaat. Ze hebben de structuur van eiwitten. Kenmerkend voor deze eiwitten (receptoren) is dus, dat ze slechts een interactie aangaan met moleculen die qua chemische structuur aan hun specifieke eisen voldoen (de kieskeurigheid).

De wisselwerking tussen een receptor met "iets" waarmee hij graag wil reageren (zo'n stofje noemen we een *agonist*) heeft een biologisch effect tot gevolg. Als zo'n agonist de receptor bereikt en daarmee bindt, past als het ware de sleutel (de agonist) precies in het sleutelgat (zijn receptor). Laat ik een voorbeeld noemen dat je waarschijnlijk zal aanspreken.

¹ Afgeleid van het Latijnse *nucleus* = kern

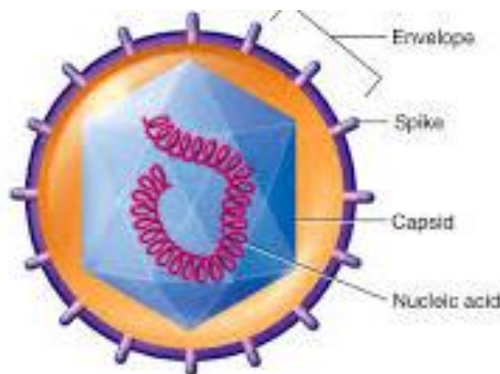
² Afgeleid van het Latijnse werkwoord *recipere* = ontvangen, nodigen

Tijdens inspanning of stress worden relatief grote hoeveelheden van het hormoon *adrenaline* door de bijnieren in de bloedbaan (circulatie) uitgestoten. Miljoenen adrenalinemoleculen worden vervolgens door de bloedstroom meegevoerd en komen in aanraking met 'hun' receptoren aan de cellen van bloedvaten en het hartspierweefsel. De interactie van adrenaline (als agonist) met deze adrenaline-receptoren heeft als biologische effecten vaatvernauwing en verhoging van de hartfrequentie (en daarmee bloeddrukverhoging) tot gevolg.³ Ik weet het, dit was even een zijpad 😊

De structuur van virussen

Laat ik meteen maar met de deur in huis vallen: een virus is op te vatten als een minuscule pakketje van moleculen die tot drie groepen van stoffen behoren: nucleïnezuren, eiwitten en vetachtige verbindingen.⁴ De tekening stelt een bolvormig virus voor. Ook coronavirussen en influenzavirussen hebben een bolle vorm.

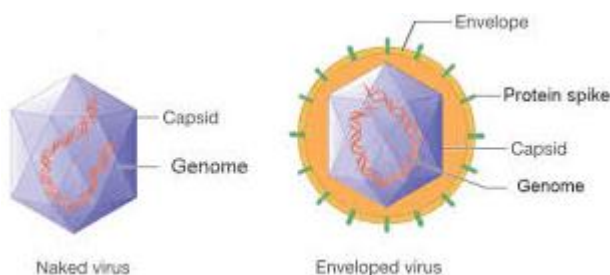
De meest essentiële component van een virus is het *nucleïnezuur* (op de afbeelding de rode spiraal). Dit virale DNA of RNA is ingebed in een laag eiwitten, die het nucleïnezuur als een mantel omringt en tegen schade van buitenaf beschermt. Dit onderdeel van het virus wordt aangeduid met de term *capside* (het blauwgekleurde deel van de afbeelding). Veel virussen bezitten daar bovenop nog een dubbele laag van genoemde vetachtige stoffen (de oranje kleurige laag). Deze vetten behoren tot de



zogenoemde *lipiden*.⁵ Aan het oppervlak van het virus bevindt zich een membraan. Hieruit doemen de *spikes* op, uitsteeksels die typisch bij het coronavirus lijken te horen. Dit is echter niet het geval. Ze zijn ook aan tal van andere virussen toebedeeld.

De spikes zijn óók eiwitten, maar deze zijn wel héél bijzonder. Ze behoren tot de *glycoproteïnen*, dat zijn verbindingen die opgebouwd zijn uit een eiwitmolecuul met daaraan gekoppeld één of meer suikermoleculen.⁶

Het extra laagje lipiden + buitenmembraan wordt *envelop* genoemd. Virussen die met een envelop zijn uitgerust, heten envelopvirussen ('*enveloped viruses*'). Maar er zijn ook virussen die de buitenste laag missen. Zij worden naakte virussen (*naked viruses*) genoemd.



Op dit plaatje zien we de samenstelling en vorm van een naakt virus (links) en van een envelopvirus.

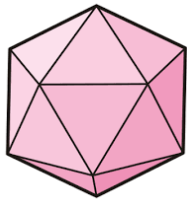
Een naakt virus bezit RNA of DNA en een capsid (blauw), maar geen lipidenlaag; een envelopvirus heeft bovendien een 'envelop' van lipiden en een membraan met spikes.

³ Betablokkers blokkeren de adrenaline-receptoren; een betablokker is daarom een **antagonist** ('anti-agonist') van de adrenalinereceptor; het gros van de mensen met hart- en vaatziekten slikt betablokkers, bijvoorbeeld tegen hoge bloeddruk en/of tegen bepaalde hartkwalen, dit om de voor hen ongewenste werking van (een teveel aan) adrenaline te blokkeren.

⁴ Deze laatste groep van stoffen ontbreekt bij een aantal virussen, zoals verderop zal blijken.

⁵ In latere instantie zal worden onthuld waar deze lipiden vandaan komen, wat de lezer zeer zal doen verbazen.

⁶ *gluco-* duidt op suikers (vergelijk glucose) en *proteïnen* is een andere naam voor eiwitten; een bekend glycoproteïne is Epo (= erythropoëetine, geproduceerd door de nieren), een eiwit dat voor ongeveer 40% uit suikereenheden bestaat.



Capsiden zien er niet allemaal hetzelfde uit. Ze laten onder de elektronenmicroscop voorname twee gedaanten zien: de vorm van een cilinder en de vorm van een icoesaëder, dat is een regelmatig twintigvlak (afbeelding links). De laatstgenoemde vorm komt verreweg het meest voor en is ook eigen aan het coronavirus en het influenzavirus. In bovenstaande plaatjes is de icoesaëder goed zichtbaar.

Het capside geeft naakte virussen onder de elektronenmicroscop dan ook het uiterlijk van kristalletjes (van pakweg 50 nm).

Aanhechting en penetratie

De moleculaire structuur van de glycoproteïnen (de spikes dus) speelt een allesbeslissende rol tijdens een infectie met een envelopvirus, zoals met het coronavirus.

Ik besloot, hoe kan het ook anders, om het coronavirus en het influenzavirus een hoofdrol te laten spelen bij de beschrijving van de gebeurtenissen die zich tijdens een infectie op cellulair niveau voordoen.

De eerste vraag die we ons stellen luidt: waarom zijn deze glycoproteïnen van essentieel belang voor het voortbestaan én voor de destructieve werking van (deze) virussen? Dit is het antwoord.

Op de epitheelcellen van de slijmvliezen van de luchtwegen - want daartoe beperken we ons nu - bevinden zich *receptoren* die de (merkwaardige?) eigenschap hebben zich te kunnen binden aan de spikes van virusdeeltjes. Het gaat hier echter uitdrukkelijk niet om *zomaar* spikes, nee, het gaat om spikes (lees: glycoproteïnen) van zeer specifieke bouw. Glycoproteïnen behoren tot een groep van eiwitten met uiteenlopende structuur. De receptoren op onze slijmvliescellen 'weten' met welk glycoproteïne ze wel en niet een interactie kunnen aangaan. Ze stellen een hoge eis aan de moleculaire structuur van het virale glycoproteïne, willen ze ermee binden. Let wel, deze receptoren zijn uiteraard niet in de wand van onze cellen ingebouwd om virusdeeltjes te omhelzen! Ze zitten daar uitdrukkelijk om essentiële *lichaamseigen* processen te laten verlopen. Laten we maar stellen dat hun vermogen om met sommige virale glycoproteïnen te reageren, op pure toeval berust.

Verder is het zo, dat ze weliswaar het influenzavirus en het coronavirus kunnen binden, maar bijvoorbeeld het enterovirus, dat infecties aan het darmslijmvlies veroorzaakt, links laten liggen! Dat virus kan dus *per definitie* niet óók schade aanrichten aan de luchtwegen, en wel om de simpele reden dat zijn glycoproteïne (spike) niet past op de receptor van de slijmvliescellen van onze ademhalingswegen. Kortom, het gaat dus om een zeer specifieke interactie tussen het virusdeeltje en zijn gastheer.

Ik zal dit gegeven nog meer in detail uitwerken, met als doel je te laten zien hoe interessant het onderliggende mechanisme van de schadelijke processen is dat zoveel mensen in het jaar 2020 op de *intensive care* van ziekenhuizen heeft doen belanden.

Want als de interactie 'receptor <> glycoproteïne' eenmaal plaats heeft gehad (je ademde het uitgestoten coronavirus van je verkouden buurman in), dan is de beer los! Dan kun je je haast niet voorstellen wat er zich allemaal in jouw cellen afspeelt, hoe jouw aanvankelijk gezonde cellen eraan toe zijn. Het wordt complete wanorde. Lees maar!

Bitterballen, ontregeling en chaos

Op een industrieterrein stonden eens zes fabrieksgebouwen van de firma *Snackenboom*. Daar werden kroketten gemaakt en niets anders. De bedrijfspanden waren genummerd 1 tot 6 en stonden in een kring om een pleintje. In alle zes fabrieken verliepen dezelfde productieprocessen. In elk gebouw deden vier grote machines en vier lopende banden het werk. Er was voldoende personeel om de boel in de gaten te houden. Aan het einde van de productieketen rolden kartonnen doosjes met elk acht kroketten van de band. Elk uur werden 120 van deze verpakkingen gefabriceerd.

Vlak achter één van die gebouwen stond het onooglijke fabriekje van *Oma Robs*. Daar werden bitterballen bereid. Op de werkvloer stond maar één machine en er waren maar een paar werknemers in dienst. De dagelijkse productie viel in kwantitatieve zin uiteraard volledig in het niet bij die van de firma *Snackenboom*.

Op een middag liep de bezorger (Jan Junk) van het bedrijfje *Oma Robs* met een dienblad met bitterballen op het plein richting het bestelautootje dat iets verderop op het parkeerterrein stond. Juist toen Jan Junk langs gebouw nummer 5 liep, voelde hij plotseling een niesbui opkomen die onbedwingbaar bleek, zodat hij er wel uiting aan moest geven.



Hij proestte het uit! De luchtverplaatsing die hiermee gepaard ging, verliep dermate krachtig, dat alle bitterballen werden weggeblazen! Ze vlogen als kogels door de lucht en botsten even later pardoos tegen de voorgevel van nummer 5. Slechts één bitterbal raakte de deur van dit gebouw. En op dat moment gebeurde er iets wonderlijks, iets ongelooflijks, iets bizars. Jan Junk wist niet wat hem overkwam. De aanraking van dat ene exemplaar met de deur had tot gevolg dat deze met kracht openvloog. Zo kon de bitterbal naar binnenrollen.....

Zijn aanwezigheid luidde het begin van complete chaos in! De machines sloegen op hol, de lopende banden namen grote snelheden aan, de medewerkers holden als gekken heen en weer en de productie nam iedere minuut sterk progressief toe. Het meest curieuze was nog, dat er geen kroketten van de band rolden, maar bitterballen, eindeloos veel bitterballen!

Het werd binnen korte tijd een heksenketel. De gigantische productie leidde ertoe dat het gebouw binnen *no time* uitpuilde van de bitterballen en dat de medewerkers de adem werd afgesneden. De buitenmuren konden de druk niet aan; het gebouw stortte als een kaartenhuis in. Tienduizenden



bitterballen zochten een weg over het plein. Zodoende werden ook de andere vijf deuren geraakt, waardoor de geschiedenis zich ook daar op gelijke wijze afspeelde! Uiteindelijk lagen her en der honderdduizenden bitterballen opgestapeld, de gebouwen lagen tegen de vlakke, het personeel had de hele operatie niet overleefd. En dan te bedenken dat deze catastrofe voortkwam uit een enkele niesbui van een pakketbezorger.

Je hebt het door: laat de bitterbal het coronavirus zijn, de deur de receptor en het gebouw een levende cel, dan heb je een redelijk beeld wat zich gaat afspelen als het virus zich in bronchiën en/of longen nestelt: totale ontwrichting van de normale intracellulaire machinerie en een gigantische weefselschade. Ik werk dit uit. Maar eerst even dit.

Is een virus een levend wezen?

Een virus is géén superklein beestje of plantje, of een soort bacterie. Het lijkt er niet op! Maar is een virus eigenlijk wel een organisme? In de *Dikke van Dale* lezen we deze definities van 'organisme':

1. het is een *functioneel*, dus *dynamisch*, geheel (een virus voldoet niet aan die eigenschappen);
2. het is een georganiseerd lichaam, een wezen dat organen bezit (een virus bezit geen organen).

Met andere woorden, een virus is dus ook geen organisme! Niettemin moeten wij constateren dat virussen in het spraakgebruik en in de literatuur niet zelden in één adem worden genoemd met bacteriën (dat zijn wél organismen; ze leven) en eencellige parasieten (dat zijn ook organismen; ze leven). Kennis van de feiten dwingt ons zodoende hier voorzichtig mee te zijn. Kunnen we eigenlijk

wel stellen dat *virussen* leven? Of zijn het dode dingen? Maar hoe definiëren we dan eigenlijk ‘leven’ of ‘nog net (niet) dood’? Waar trekken we de grens?



Het ontstaan van het leven is een van de grootste raadsels van de wetenschap. Biologen die een definitie van leven proberen te geven, stuiten op dezelfde problemen als de grootste denkers uit de geschiedenis, zoals de Griekse wijsgeer en wetenschapper Aristoteles. Voor hem leefde iets pas als het een ‘ziel’ had. Hij definieerde dit begrip als het vermogen om jezelf voor te planten, je te voeden, de omgeving in je op te nemen en te denken. Ook René Descartes, Immanuel Kant en Charles Dickens hebben hun gedachten erover laten gaan en op papier gezet.⁷

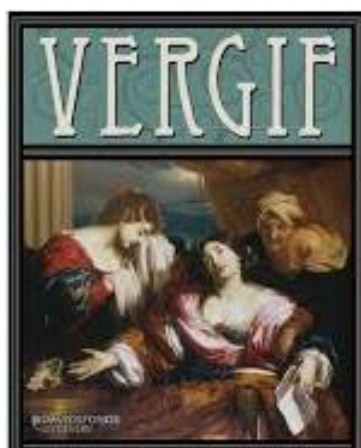
Wanneer de biologen van nu het begrip ‘leven’ karakteriseren, benadrukken ze een aantal specifieke kenmerken die gemeenschappelijk zijn voor het leven op aarde, namelijk het vermogen van levende organismen om energie via hun stofwisseling (metabolisme) om te zetten én om zichzelf voort te planten. Ook moet iets dat leeft zich onderscheiden van de omgeving, bijvoorbeeld met een celmembraan. Bacteriën voldoen aan deze drie criteria, virussen niet. Die kunnen zich niet reproduceren, want daarvoor zijn andere, levende organismen nodig: hun *gastheren*. Ook bezitten ze geen eigen stofwisseling.

Deeltje

Het komt er dus in feite op neer dat een virus een levenloos pakketje moleculen is.

Voor het woord virus is een aantal alternatieve termen in gebruik, zoals *deeltje* of *partikel*. Als je over virussen leest kom je vaak de aanduiding *virusdeeltje* of *viruspartikel* tegen. Die naam heeft gevoelsmatig een andere lading dan virus, omdat velen het woord virus associëren met iets levends. ‘Deeltje’ heeft die associatie niet en dat is dus een voordeel. Het geeft een nauwkeuriger beeld van de realiteit. Het woord wil dus beslist niet zeggen dat het slechts gaat over een deel van het virus! Ook gebruikt men wel eens de term ‘*agens*’ (Latijn) dat zoiets betekent als ‘iets dat handelt, iets dat aanricht.’

Maar verraadt de vertaling van het woord ‘virus’ al niet onmiddellijk zijn identiteit? Zou het dan zó simpel zijn? Geldt ook hier dan niet: *nomen est omen*?



Het woord *virus* komt óók uit het Latijn en betekent **gif**. Het is inderdaad goed voorstelbaar dat de microbiologen rond 1900 veronderstelden dat de ziekmakende werking van hun filtraten daadwerkelijk berustte op vergiftiging (zie afl. 1).

Martinus Beijerinck koos er toen voor om het schadelijke agens - dus met reden - de naam ‘virus’ te geven. Zijn collega-wetenschappers namen de term, ook na de eerste beelden onder de elektronenmicroscop, over. En dat gebeurt tot op de dag van vandaag.

Beijerinck sloeg destijds, mogelijk zonder het te beseffen, de spijker op de kop, althans daar lijkt het sterk op.

⁷ Voor de liefhebbers: zie het tijdschrift “Wetenschap in Beeld”, nr. 4, jaar 2020, pag. 69

Nu we besloten het virusdeeltje op te vatten als een soort vergif, kunnen we vaststellen dat de besmette medemens tijdens een niesbui als een soort spuitbus een vergif om zich heen de ruimte in sproeit. Gezondheid!

Citaten

De kans is aanwezig dat je daarnet even teruggacht aan de uitspraak van de leider van het Forum voor Democratie, Thierry Baudet:

.... maar als het beter weer wordt en zeker met zeewind, dan gaat het virus dood.⁸

Laat hem maar kletsen, jij weet wel beter!

Maar pas op!

Deze woorden sprak onze minister-president afgelopen 16 maart tijdens een persconferentie tot journalisten en het Nederlandse volk:

.... dan ben ik bang dat het virus naar een ander overspringt.

en even later:

....het virus moet niet de kans krijgen om van de een naar de ander over te springen.

Maar weet onze grote leider dan niet dat een virus geen benen heeft en niet *zelf* de energie kan opwekken om zich ook maar één millimeter te verplaatsen? Is het Mark dan niet bekend, dat een virus voor een tocht door de ruimte de kracht van een gangmaker behoeft, een gastheer die de pakketjes met grote vaart de lucht in slingert, richting een nietsvermoedend slachtoffer? Ach, het was natuurlijk bedoeld als een metafoor, een wijze van uitdrukken die tot de verbeelding van de het journaille en de tv-kijkers moest spreken. Dat moet het zijn geweest. Virussen kunnen niet springen en gaan ook niet dood, omdat ze simpelweg niet leven.

Zoals eerder gezegd, is veel onderzoek gedaan naar het influenzavirus, een virus dat de mens in de loop van zijn leven (tot nu toe!) nog veel vaker treft dan het coronavirus.

Ik zal in de volgende aflevering aan de hand van een schematische weergave van dit virus uitleggen hoe de infectie meer gedetailleerd verloopt (we hebben immers nu de nodige voorkennis 😊) en die gebeurtenissen doortrekken naar het coronavirus.

Boeiende kost, kan ik je nu al zeggen.

HAAK NU DUS NIET AF. HOUD VOL!

Arijan Porsius
4 mei 2020

⁸ Zie: Corona onder de loep (1)