

CORONA ONDER DE LOEP (4)

We stelden vast dat een virusdeeltje niet meer is dan een levenloos pakketje moleculen dat uit eiwitten, vetten en RNA óf DNA bestaat. We dienen ons echter te realiseren dat de nucleïnezuren zoals ze in organismen zijn verpakt, aan de basis liggen van wat wij 'leven' noemen. Zij vormen de eerste schakel in een keten van biologische gebeurtenissen die 'leven' doet ontstaan en die dit daarna nog een tijdje mogelijk maken. Nucleïnezuren zijn zodoende van levensbelang voor mens en dier, voor planten, bacteriën en andere eencellige wezens. Het is dus wel héél bijzonder dat een dood virusdeeltje een nucleïnezuur bevat, terwijl we weten dat het virus er zelf niets mee kan beginnen en geheel en al is aangewezen op een gastheer, die bovendien zo welwillend moet zijn het in de nabijheid van andere gastheren rond te sproeien! Wat voor zin heeft dit alles eigenlijk voor het leven hier op aarde? Waarom hebben virussen in de keten van evolutionaire processen de selectie overleefd en niet al lang geleden het loodje gelegd?

“Waartoe zijn virussen in hemelsnaam op aarde?” was ook de vraag die Corina Brussaard, hoogleraar virale ecologie aan de Universiteit van Amsterdam, de lezers van Trouw voorlegde.¹ Haar onderzoek richt zich in het bijzonder op de virussen in zeeën en oceanen. Volgens Brussaard barst het daar van de virussen. Inderdaad, als je ze allemaal bij elkaar op de weegschaal zou leggen, dan kom je op ongeveer 7,5 miljard ton, net zo veel als het gewicht van 75 miljoen blauwe vinvissen. Veel van de mariene virussen hebben het gemunt op eencellige organismen, zoals bacteriën en algen. Meestal barsten deze eencellige gastheren na een infectie binnen enkele uren open, samen met een heel leger nieuwe virusdeeltjes. Maar tegelijkertijd komen ook de voedingsstoffen uit die cellen in het water terecht, om vervolgens een rol te spelen in de voedselkringloop. De hoogleraar kan op grond van resultaten van wetenschappelijk onderzoek aantonen, dat virussen een belangrijke evolutionaire motor achter de *biodiversiteit* zijn. Iets waaraan je als gewone sterveling, vatbaar voor COVID-19, influenza, aids, roodvonk, ebola, gele koorts etc. etc. niet zo snel zou denken.

Hoe het allemaal ook zij, wij houden ons hier bezig met de schadelijke effecten van het influenza- en coronavirus. Wij willen graag weten volgens welk mechanisme deze virussen *onze* cellen kapotmaken. Laat ik in dit stadium verklappen dat het virus zijn aanval richt op eiwit-producerende lichaampjes in onze cellen, die daarmee hun eigenlijke functie verliezen. Tegelijkertijd laat het deze intracellulaire eiwitfabriekjes op volle toeren draaien voor de eigen eiwitproductie (bitterballen versus kroketten).

Met de kennis die we nu hebben, lijkt het moment gekomen om ons te verdiepen in het *mechanisme* waarmee virusdeeltjes na inademing zich aan onze weefselcellen hechten, deze binnendringen en vervolgens ernstig ontregelen.

Om te begrijpen wat er zoal gebeurt, wordt in deze aflevering een begin gemaakt met de bespreking van het molecuul DNA als ingenieuze motor achter de synthese van *onze* eiwitten. Het zal blijken dat DNA hierbij de hulp inroept van dat andere nucleïnezuur: RNA. En dan zijn er nog die eiwit-producerende lichaampjes, ribosomen geheten.

Als model voor de bespreking van de processen die uiteindelijk kunnen leiden tot celdood, koos ik voor het influenzavirus, omdat -zoals al eerder vermeld- van dit virus veel geweten wordt. Daarom allereerst iets over de pandemieën door influenzavirussen en de opheldering van de identiteit van de spikes aan de virusdeeltjes, de eigenlijke aanstichters van alle kwaad. Daarna gaan we ons bezighouden met de eiwitsynthese in onze eigen lichaamscellen, zodat we daarna gemakkelijker zullen begrijpen hoe virussen die machinerie als het ware kapen.

¹ Dagblad *Trouw*, 28 maart 2020

Influenza-pandemieën

We realiseren ons dat de influenzavirussen type A en B de mensheid in grote delen van het jaar vervelende tot levensbedreigende luchtweginfecties kunnen bezorgen. De afgelopen eeuw deden zich verscheidene pandemieën voor. In 1918 stierven er wereldwijd volgens uiteenlopende schattingen tussen de 50 en 100 miljoen mensen aan influenza, die overigens ten onrechte de naam 'Spaanse griep' kreeg.²

De 'Aziatische griep' heerste in 1957 en de 'Hongkong-griep' eiste in 1968 de nodige slachtoffers.

In het jaar 2009 veroorzaakte het influenza A virus de zogenaamde Mexicaanse griep.

Ten gevolge van de griepgolf in 2018 was de oversterfte tijdens de 18 weken durende epidemie naar schatting 9.400, de hoogste sinds het begin van de monitoring in 2009.³

Vreemd dat twee jaar later dit cijfer door veel mensen al vergeten lijkt te zijn. Mij stond het dit voorjaar in ieder geval niet meer helder voor ogen.

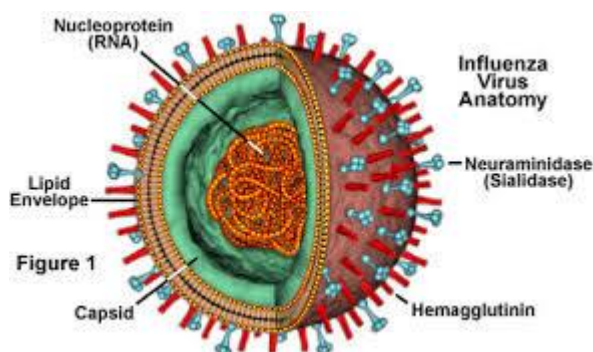
De aanhechting

Influenzavirussen bezitten een envelop en behoren tot de RNA-virussen. Onderstaande tekening is een schematische weergave van de bouw van het influenzavirus. Het plaatje geeft een driedimensionaal inzicht in het bolvormige pakketje van moleculen.

Het RNA van het influenzavirus is op de afbeelding aangegeven als *nucleoprotein*, een woord dat je nog niet eerder bent tegengekomen, maar dat alleen maar aangeeft dat het RNA aan een eiwit is gebonden.⁴ We laten deze eiwitcomponent verder onbesproken en richten ons nu in het bijzonder op de buitenkant van het influenzavirus.

Moleculaire onderdelen van de deeltjes.

Op de tekening zijn de namen genoteerd die men aan de spikes geeft. Ze zijn nieuw voor ons. Ik ga in op de rol die zij bij een op handen zijnde infectie hebben.



Uit de envelop van het influenzavirus ontspringen twee typen spikes. Het gaat om twee verschillende typen glycoproteïnen, want zoals we weten behoren spikes tot die groep van eiwitten (zie afl. 3). De namen van deze, qua moleculaire structuur van elkaar afwijkende glycoproteïnen zijn: hemagglutinine (de rode exemplaren) en neuraminidase (op de tekening blauw). Ze worden ook wel *spijkereiwitten* genoemd.

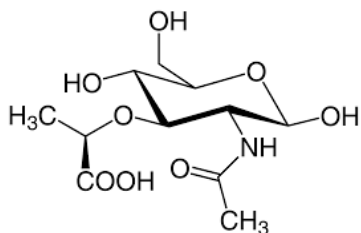
Deze twee glycoproteïnen zijn voor het virus specifiek. Allereerst zal ik de eigenschappen van hemagglutinine toelichten. Dit molecuul maakt het mogelijk dat het virusdeeltje zich hecht aan de weefselcellen in onze luchtweg. Met andere woorden hemagglutinine is in dat gebied verantwoordelijk voor de binding aan de slijmvliescellen en daardoor in hoge mate verantwoordelijk voor de infectie. Dat gaat zo.

In de wand van onze slijmvliescellen bevindt zich een stofje met de naam N-acetylmuraminezuur, afgekort NAMA. Hieronder zien we (voor de liefhebbers) de afbeelding van zijn moleculaire structuur. NAMA maakt dus deel uit van de receptoren waarop het virusdeeltje het gemunt heeft. Deze receptoren zijn ingebed in de laag lipiden (de vetachtige stoffen) van onze slijmvliescellen.

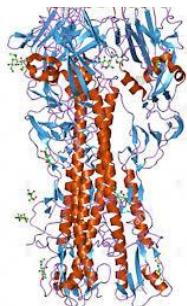
² De infectieziekte was al eerder opgedoken in Frankrijk en Italië. De slechte gezondheidszorg, de afwezigheid van antibiotica om begeleidende bacteriële infecties (superinfecties) te bestrijden en opeengehoopte soldaten (het laatste jaar van WO I) waren belangrijke oorzaken van het grote aantal doden.

³ "Monitoring Sterftcijfers Nederland" (RIVM)

⁴ nucleus = kern; proteïne = eiwit



We zien hier de chemische structuur van NAMA. Het is de gewilde aanlegplaats voor het hemagglutinine-molecuul van het virusdeeltje. NAMA wordt ook wel aangeduid met de term siaalzuur. Daarom worden deze receptoren ook wel siaalzuur-receptoren genoemd. (C = koolstof, H = waterstof, O = zuurstof, N = stikstof)



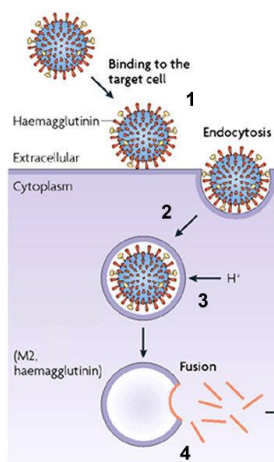
De eerste, allesbepalende stap in de infectie met het influenzavirus is dus de binding (adsorptie) van geïnhaleerde viruspartikels aan levende cellen en dat gebeurt dus door de *specifieke* interactie van de hemagglutinine-spikes met de receptor op de lichaamscellen, nog specifiek, met NAMA (siaalzuur) als onderdeel van een receptor. Hoe eenvoudig kan het zijn!

Links zie je een schematische weergave van hemagglutinine, met een aanzienlijk ingewikkelder opbouw dan die van NAMA, want al die sliertjes en kleurtjes stellen moleculen voor. Maar er is meer.

Haak nu niet af, houd voll

Fusie en penetratie

We moeten het ook nog hebben over het tweede type spike, de uitsteeksels die op de tekening van het virus blauwgekleurd zijn. Die spikes komen dus overeen met het glycoproteïne neuraminidase. Dit virale molecuul is verantwoordelijk voor de *fusie*, de samensmelting van de virale envelop met de gastheercelmembraan. Immers, het virus heeft zich dan wel in eerste instantie aan lichaamscellen vastgehecht, maar het moet ook nog naar binnen! En voor de penetratie speelt dit glycoproteïne een rol. Na de hechting van het virusdeeltje aan de buitenzijde van de celmembraan en de interactie met de receptor (siaalzuur-receptor), gebeurt er iets wonderlijks. De afbeelding laat het ons al ten dele zien.



Het deeltje, dat zo'n honderdmaal kleiner is dan de cel, wordt het nu gemakkelijk gemaakt om zich naar binnen te wurmen.⁵ Dit proces heet endocytose (1). Het virusdeeltje wikkelt zich nu als het ware in een stukje celmembraan van de gastheercel, slaat dit als een mantel om zich heen (2). Eenmaal binnen aangeland ondoet het deeltje zich weer van die mantel. De envelop breekt open, waardoor het capsid vrijkomt. De volgende stap omvat het uiteenvallen van het capsid (4).⁶ Hierbij laat het virale RNA los. Het virale nucleïnezuur is dus niet langer gebonden aan het eiwit van het capsid. En nu kan het echte werk pas goed op gangkomen. De totale ontregeling binnenin de cel staat op het punt te beginnen.

Als je wilt weten wat er nu met jouw slijmvliescellen gebeurt, mocht je de infectie met een influenzavirus oplopen (en dat zal bij leven en welzijn nog wel een aantal malen gebeuren) dan raad ik je aan verder te lezen. Toegegeven, de stof zal misschien voor sommigen aan de lastige kant zijn,⁷ maar ik zal het tempo laag houden. Eerst wat werk vooraf.

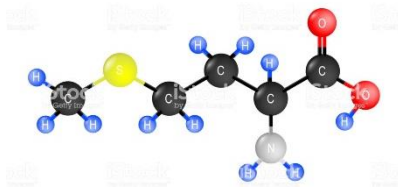
⁵ De details laten we buiten beschouwing.

⁶ Stap 3 laten we hier onbesproken.

⁷ Mogelijk zitten de scheikunde- en biologielessen van weleer niet helemaal meer goed in het hoofd 🤔

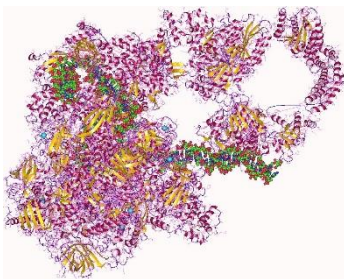
De eiwitsynthese in onze lichaamscellen

De term eiwitten is een verzamelnaam voor een groep van stoffen die in ons lichaam uiterst belangrijke functies hebben. Er zijn eiwitten die zijn ingebouwd om weefsels een bepaalde structuur te geven, maar tegelijkertijd óók functioneel zijn, zoals bijvoorbeeld als bestanddelen van onze skeletspieren. Maar er zijn ook eiwitten die op cellulair niveau allerlei processen aansturen die van levensbelang zijn. Hiertoe behoren onder meer de enzymen. Dit zijn eiwitten die op *zeer specifieke* wijze bepaalde biologische processen aansturen. Wat zijn eiwitten eigenlijk voor stoffen?



Eiwitten zijn opgebouwd uit een groot aantal aminozuren die in de vorm van een lange keten aan elkaar gebonden. Hieraan kunnen eventueel ook nog andere chemische structuren zijn gekoppeld.⁸ De tekening (links) geeft een indruk van de simpele bouw van het aminozuur methionine.⁹ De omvang van een eiwit is vergeleken met een aminozuur gigantisch (zie het volgende plaatje).

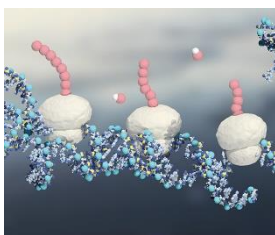
Voor de opbouw van de humane eiwitten zijn slechts 20 aminozuren nodig zijn. Aangezien eiwitten zeer grote moleculen zijn, komen in één eiwit dan ook dezelfde aminozuren vele malen voor.



De afbeelding toont de structuur. We zien drie verschillende domeinen (geel, groen en paars), waaronder tal van aminozuren (paars). Maar waar komen de eiwitten die ons lichaam nodig heeft eigenlijk vandaan?

Het antwoord lijkt voor de hand te liggen: uit het voedsel! Zeker de vleeseters onder ons verorberen ze in overmaat. Maar er is wél een probleem: het slijmvlies van ons darmstelsel is er niet op ingericht de eiwitten uit de voeding op te nemen. De moleculen zijn er veel te

groot voor. Maar daar is iets op gevonden: eiwitten worden in het maagdarmkanaal door enzymen afgebroken tot de oorspronkelijke aminozuren (vertering). Deze veel kleinere moleculen kunnen wél door de epitheelcellen van de darm worden opgenomen (absorptie) en naar het bloed en de weefsels worden getransporteerd (distributie). En als laatste stap worden in de lichaamscellen uit aminozuren soort-specifieke eiwitten gemaakt. Ze worden daar op zeer ingenieuze wijze gesynthetiseerd, want het lichaam vraagt om eiwitten van zeer speciale structuur. Hoe dat gaat? Het antwoord op deze vraag vergt enige ruimte en die zal hiervoor dan ook worden genomen. 😊



De synthese van eiwitten uit die losse aminozuren vindt plaats in zogenaamde *ribosomen*, dat zijn uiterst kleine partikeltjes ('korreltjes') die in grote aantallen in het cytoplasma voorkomen.¹⁰

De afbeelding toont ons drie ribosomen (witte bolletjes) met een wisselend aantal aminozuren (roze bolletjes) in nauw contact met RNA (blauw).

Ribosomen zijn op te vatten als minuscule eiwitfabriekjes. Ze bestaan hoofdzakelijk uit een enzym dat dient om de eiwit-producerende machine op te starten en naar behoefte op volle toeren te laten draaien. Maar ribosomen kunnen dit niet alleen. Ze behoeven de aanvoer van grondstoffen (aminozuren) en los daarvan de volle medewerking van de celkern.

⁸ Denk hierbij aan de ons bekende glycoproteïnen, waar eiwitten gekoppeld zijn aan suikers.

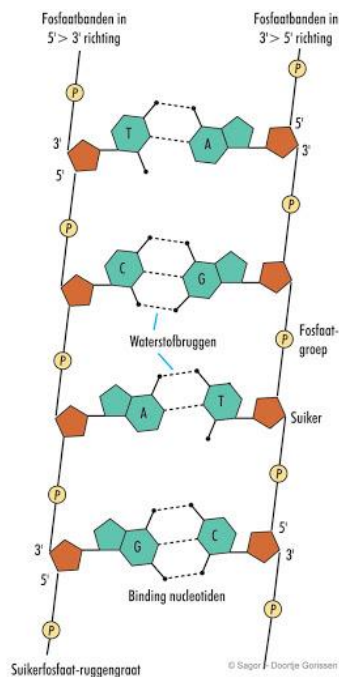
⁹ Methionine bevat: 10 waterstofatomen (H), 2 zuurstofatomen (O), één stikstofatoom (N), één zwavelatoom (S, het gele bolletje) en vijf koolstofatomen (C).

¹⁰ het cytoplasma van een cel is alles wat binnen de celmembraan is gelegen, de celkern niet meegerekend; in het cytoplasma drijven nogal wat piepkleine structuren (organellen genoemd) met zeer speciale functies.

We zullen nog lezen op welke wijze de celkern in deze processen participeert en hoe de aminozuren de machine bereiken, want dat is op zichzelf nog een heel gedoe.

DNA

DNA staat voor deoxyribonucleïnezuur.¹¹ Het is het nucleïnezuur waarvan de structuur bepalend is voor de *erfelijke eigenschappen* van het individu én eveneens voor tal van biologische processen die onlosmakelijk met 'leven' te maken hebben. Hieronder valt ook de synthese van eiwitten.



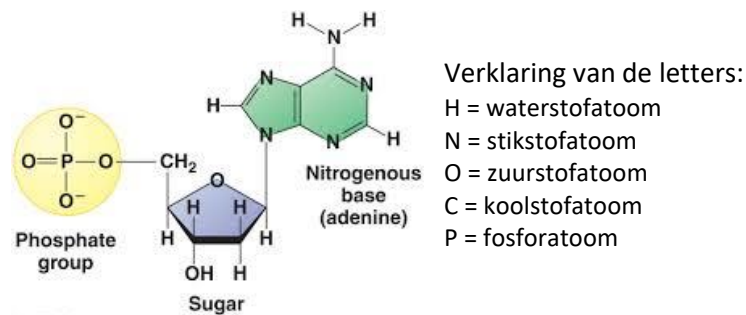
Laten we enigszins in detail de opbouw van het molecuul bekijken.

We onderscheiden om te beginnen de verschillende onderdelen van dit macromolecuul, waarvan we hier (links) slechts een klein deel zien afgebeeld.

DNA bestaat uit twee *strengen* die met elkaar verbonden zijn (de banden zijn hier getekend als stippellijntjes). We zeggen dan ook dat DNA *dubbelstrengs* is. De twee strengen zijn links en recht als parallelle lijnen op het plaatje weergegeven.

Beide strengen zijn opgebouwd uit zogenaamde *nucleotiden*.

Hieronder staat de chemische structuur van één van de nucleotiden:



We zien dat een nucleotide uit drie aan elkaar gekoppelde onderdelen bestaat: een *fosfaatgroep* (geel gekleurd) een *suiker* (in de linker afbeelding oranje en in de rechter tekening blauw gekleurd) en een *stikstofbase* (op beide tekeningen groen van kleur).¹²

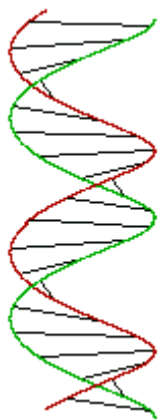
De twee parallelle lijnen tonen om en om een fosfaatgroep (geel) en een suikermolecuul (oranje). Deze ketens vormen de *ruggengraat* van het DNA-molecuul (de 'suikerfosfaat-ruggengraat'). Aan beide kanten bevinden zich naar elkaar toe gericht de stikstofbasen. De twee strengen zijn door middel van die stikstofbasen onderling verbonden. Voor die binding zorgen zogenaamde waterstofbruggen (weergegeven als stippellijnen), zodat de strengen één geheel vormen.

In de afbeelding van de basen zijn de letters **T**, **A**, **C** en **G** getekend. Ze staan voor de namen van de vier stikstofbasen: **tyrosine**, **adenine**, **cytosine** en **guanine**. De nucleotide op de rechter afbeelding toont behalve de fosfaatgroep, de chemische structuur van de suiker (desoxyribose) en die van de stikstofbase (hier adenine). Heel bijzonder is nog dat **T** altijd tegenover **A** ligt en **C** tegenover **G**. We spreken van *basenparen*. We komen er in ons DNA slechts vier tegen: **A — T**, **C — G**, **T — A** en **G — C**.

¹¹ De Engelse term is **desoxyrubonucleic acid**, vandaar **DNA**

¹² 'Base' is de tegenpool van 'zuur'; neem maar aan dat de stikstofatomen in de moleculen A, T, G en C deze stoffen tot een base maken, vandaar de naam *stikstofbasen*. De smaakmaker azijn bevat azijnzuur met de chemische formule $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-COOH}$; de **COOH**-groep maakt deze stof tot een zuur.

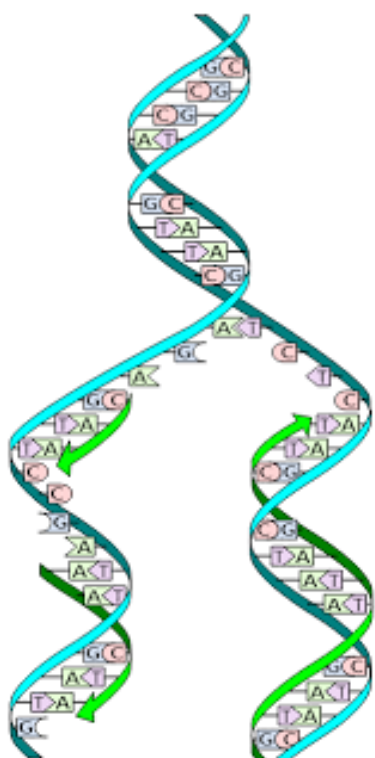
Op school leerden/leren we: een zuur + een base geeft een zout + water, maar dit terzijde



In onze cellen zijn beide strengen als spiralen om elkaar heen gedraaid, zodat het molecuul DNA eruitziet als een wenteltrap waarvan de basenparen de treden vormen. We noemen die vorm een *helix*.

Frappant is dat, als het DNA-molecuul volledig in de lengte zou worden uitgerold, de verkregen 'draad' een lengte zou hebben van twee meter! Hierbij moet je je realiseren dat een cel waarin het zich bevindt 0.005 tot 0.008 mm in diameter is!

We nemen dan ook waar dat het DNA-molecuul in de celkern op buitengewoon vernuftige, efficiënte wijze is opgevouwen. Verder is het interessant om te weten dat het menselijk genoom (het totaal aan DNA) uit 3,2 miljard (!) basenparen bestaat.



De aanwezigheid van die 3,2 miljard basenparen (trap treden) in één DNA-molecuul betekent dat er gigantisch veel mogelijkheden zijn om ze achter elkaar te rangschikken.¹³ En dat blijkt dan ook.

Afgezien van het DNA van twee eeneiige tweelingen, kun je vrijwel zeker uitsluiten dat er iemand anders rondloopt met DNA in de celkern dat exact dezelfde volgorde aan basenparen (nucleotiden) heeft als jij! Daardoor ben je ook zo uniek! Het voor jou specifieke patroon kreeg je van je pa en ma mee bij de bevruchting van de eikel waaruit jij voortkwam. Op dat moment werd de volgorde van de basenparen in jouw DNA (als het goed is) definitief vastgelegd.¹⁴

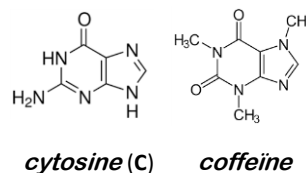
De afbeelding geeft een voorbeeld van rangschikking. Nog juist zichtbaar is dat T tegenover A (en omgekeerd) en C tegenover G (en omgekeerd) zijn geplaatst; een andere koppeling is niet mogelijk. We worden ons bewust van de unieke volgorde waarin deze baseparen voorkomen en realiseren ons dat dit patroon bepalend is voor de eigenschappen die ons kenmerken, zoals: rood haar, blauwe ogen, wipneus, zware lichaamsbehaaring, sproeten, een geërfde ziekte.

De specifieke opbouw van DNA heeft ook alles te maken met de synthese van individu-gerelateerde (specifieke) eiwitten, zoals structuureiwitten, enzymen, hormonen, receptoren e.d.

Over de biologisch-chemische processen die zich binnen onze cellen in dienst van de eiwitsynthese afspelen, lezen we de volgende keer meer.

Onderstaande wetenswaardigheid presenteer ik als dessert, maar je mist niet veel als je het overslaat en nu aan de koffie gaat.

Maar niettemin... Het heeft niet veel te betekenen, maar links zie je de chemische structuur van de stikstofbase cytosine (C), bestanddeel dus van DNA, en rechts die van coffeïne, waarvan gemiddeld ca. 70 mg in een kop filterkoffie zit. Is de gelijkenis niet zéér opvallend? Zoek er verder maar niets achter.



Arijan Porsius
12 mei 2020

¹³ Saillant detail: met behulp van de nieuwste technieken zijn onderzoekers in staat om in 10 minuten maar liefst 60 miljard basenparen af te lezen!

¹⁴ Er kunnen wel degelijk wijzigingen in de structuur optreden, namelijk als tijdens het leven het DNA van het individu verandert door mutatie, bijv. onder invloed van radioactieve straling, UV-licht of chemische stoffen.