

CORONA ONDER DE LOEP (5)

We kunnen ons met recht verbazen over de mogelijkheden die het lichaam ons biedt. Ik denk hierbij niet in eerste instantie - hoe knap ook – aan de dubbele axel van Sjoukje Dijkstra, de vingervlugheid van Lang Lang of de vlinderslag van Ranomi Kromowidjojo.

Ik denk in de eerste plaats aan onze zintuigen, de orgaansystemen die ons in staat stellen te horen, te zien, te ruiken, te proeven en te voelen, gewaarwordingen die ergens in onze hersenen tot bewustwording leiden. We realiseren ons dat het hersenweefsel ons in staat stelt te denken, te onthouden, herinneringen op te roepen en te reageren op interne en externe prikkels. Maar de wijze waarop dit alles tot stand komt is voor ons veelal te complex om na te vertellen.

Gezeten voor de buis luisteren we met aandacht naar de colleges van prof. Erik Scherder, maar we zijn meestal de volgende dag al vergeten hoe het ook weer zat, met al die hersenkernen en zenuwbanen die de hoogleraar ons op het scherm liet zien.

En dan zijn er nog de interne organen, die op zo'n ingenieuze wijze met elkaar samenwerken, die in dienst staan van de handhaving en optimalisatie van de fysiologische processen die ons in leven houden.

Alles lijkt voor ons als vanzelfsprekend geregeld, de bloeddoorstroming, de ademhaling, de spijsvertering, de temperatuurregulatie, de urineproductie, de eisprong, de speekselvorming, de hartslag, etc. etc. Behalve dat we moeten blijven eten en drinken, hoeven we er niets bijzonders voor te doen.

Wij leken beseffen dat we slechts algemene, oppervlakkige kennis hebben van lichaam en geest. We krijgen hoogstens een macroscopisch beeld voor ogen als het lichaam onderwerp van gesprek is. Dat is overigens heel normaal en ook heel begrijpelijk. We kijken graag naar natuurfilms, waarin het adelaarsjong uit het ei kruipt, de boa zijn prooi wurgt en mieren in kolonnes door het bos marcheren.

De gebeurtenissen die zich echt op *microniveau* afspelen laten we graag over aan deskundigen die op het terrein van de medisch-biologische wetenschappen hun expertise hebben.

Bovendien is dat soort informatie vaak erg gecompliceerd. Beschouwingen over processen die op *cellulair* niveau, laat staan op *moleculair* niveau, de fundamentele vormen van hetgeen wij als mens op macroniveau ervaren, schrikken ons af. De vermoedelijk ingewikkelde uitleg die wij kunnen verwachten, staat ons bij voorbaat al tegen. En, laten we eerlijk zijn, is er eigenlijk wel voldoende interesse aanwezig dat we er moeite voor gaan doen dit soort betogen te doorgronden?

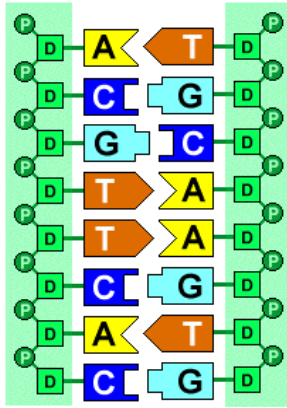
Maar toch. Ik denk dat interesse bij ons kan worden gewekt vanaf het moment dat wij de tijd nemen ons in dergelijke materie te verdiepen. Kennis van de mechanismen die aan biologische processen ten grondslag liggen, doet je (met de nodige opwindning én respect) realiseren hoe vernuftig, onvoorstelbaar en bizar de evolutie van 'Big Bang' tot 'mens' moet zijn geweest, ja, zó uitgesproken wonderlijk en fantastisch, dat het niet waar kán zijn, terwijl het toch allemaal in die miljarden jaren zo is gelopen.

Kom op! Lees hoe eiwitten in jouw cellen worden gemaakt. Verwonder je over de machinerie die voor dit doel in de levende cel op volle toeren draait. Misschien word je erdoor gegrepen en lees je verder. Die inspanning brengt je wellicht een stapje dichterbij de raadselen van 'wat leven is'. Beschouw het echter wél als interessante bijvangst, want het gaat er in deze verhandelingen uiteraard primair om dat je op een goed moment gaat begrijpen hoe het influenza- en coronavirus in geïnfecteerde cellen van onze longen de eigen eiwitsynthese om zeep helpen.

Er zullen aanstonds namen vallen van stoffen die erbij betrokken zijn en die je wellicht voor het eerst leest. Ze zijn niet bedoeld om je te bewegen die termen in het hoofd te stampen (of er als schrijver mee te koketteren). Ze moeten worden genoemd om je in grote lijnen deze zo nu en dan lastige materie te doen begrijpen. Niettemin worden sommige details niet geschuwd. 😊

Hoe was het ook weer?

In de vorige afleveringen hebben we ons beziggehouden met de structuur van het DNA, het nucleïnezuur waar onze genen deel van uitmaken. Want elk gen is immers een stukje DNA. We zagen eerder dat het DNA-molecuul uit twee strengen bestaat (dubbelstrengs is) die zó met elkaar verbonden zijn, dat de vorm lijkt op die van een wenteltrap (dubbele helix).



Elke streng is opgebouwd uit nucleotiden, dat zijn structuren met een fosfaatgroep, een suiker (deoxyribose) en een (stikstof)base. De base van de ene streng is gebonden aan de base van de andere streng. Zij vormen een basenpaar.

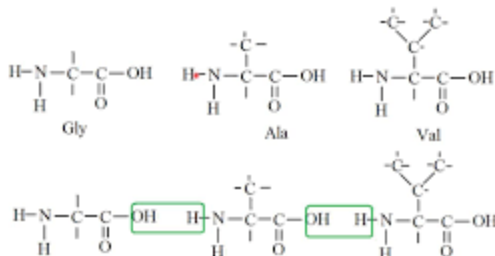
We onderscheiden vier verschillende soorten basen: adenine, thymine, cytosine en guanine, in teksten en plaatjes afgekort als **A**, **T**, **C** en **G**. We leerden reeds dat **A** alleen maar kan binden aan **T** (en omgekeerd) en **C** aan **G** (en omgekeerd). De rangschikking is duidelijk zichtbaar gemaakt op deze afbeelding. De letter D stelt het suikermolecuul (deoxyribose) voor en de letter P de fosfaatgroep. De groengekleurde domeinen vormen de ruggengraat van DNA (zie ook afl. 4).

Hieraan moet het volgende nog worden toegevoegd. Tegenover **A** kan dus alleen maar **T** zitten. We zouden kunnen stellen dat **A** niet compleet is als er geen **T** aan gebonden is (en omgekeerd). Daarom zeggen we dat **T** het complement is van **A** (v.v.) en ook dat **T** complementair is aan **A** (v.v.). Hetzelfde woordgebruik geldt voor **C** en **G**: **G** is dus complementair aan **C** (v.v.).¹

Peptiden

We weten nog dat een eiwit een lange reeks aan elkaar gekoppelde aminozuren is en dat precies 20 aminozuren zich aandienen voor de synthese.²

Met het oog op het vervolg van dit verhaal geef ik je een aantal namen van aminozuren, enkel om aanstonds de stof beter te kunnen doorgronden. Dit zijn er enkele: glycine, alanine, valine, methionine, leucine, proline. We kijken naar de afbeelding.



Aminozuren zijn te herkennen aan de aanwezigheid van een amino-groep (H-N-H) én een carboxylgroep (O=C-OH). De carboxylgroep maakt een verbinding tot een zuur. Vandaar het achtervoegsel 'zuur' in aminozuur.

We zien deze groepen op de afbeelding terug in de structuren van glycine (Gly), alanine (Ala) en valine (Val).

Onder invloed van een enzym kunnen aminozuren elkaar binden. Dat enzym heet peptidase³. Na binding van twee aminozuren ontstaat een nieuw molecuul, dat een *peptide* wordt genoemd. Als een peptide uit slechts twee aminozuren bestaan, spreekt men van een *dipeptide*; als het er (veel) meer is het een *polypeptide*. De onderlinge binding noemt men een *peptidebinding*.

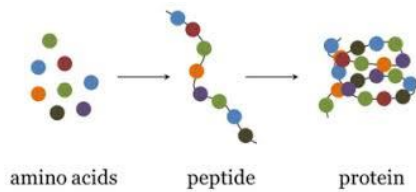
In het onderste deel van bovenstaand plaatje zien we hoe de peptidebinding tot stand komt: de OH-groep van het aminozuur glycine reageert met het H-atoom (waterstofatoom) van alanine; het (nu) vrije C-atoom van glycine bindt met het (nu) vrije N-atoom van alanine, waarbij OH-H oftewel H₂O (dit is water) ontstaat. Op dezelfde wijze kan de OH-groep van alanine met het H-atoom van valine

¹ 'complement' = het gedeelte dat ontbreekt om iets tot volledig te maken (*Van Dale*); T maakt A volledig, want alleen *samen* vormen ze een basenpaar; het bijv. naamwoord 'complementair' betekent aanvullend, dus C is aanvullend aan G.

² Aan een eiwit kunnen nog andere chemische structuren zijn gekoppeld, zoals suikers.

³ Alle namen van enzymen eindigen op -ase. Je moet weten dat biochemische reacties alleen maar kunnen verlopen in aanwezigheid van (specifieke) enzymen, die zelf óók altijd eiwitten zijn.

reageren. Is dat gebeurd, dan is er inmiddels een peptide van drie aminozuren (een tripeptide) ontstaan. En zo kan ook het vierde aminozuur zich aanbieden.



Op die wijze ontstaat er – indien gewenst - met medewerking van het enzym peptidase (die deze reacties dus op gang brengt en onderhoudt) een steeds aangroeiende keten van aminozuren, net zolang dat het gewenste eiwit is opgebouwd. Al die aminozuren hebben in eiwitten een *specifieke volgorde*, afhankelijk van hun biologische functie.

Die speciale rangschikking wordt geheel en al bepaald door het DNA in de betreffende celkern. Niet alle weefsels maken dezelfde polypeptiden of eiwitten. Zeker niet. Zo wordt het polypeptide insuline gemaakt in de alvleesklier (specifieker: de beta-cellen in de eilandjes van Langerhans) en beslist niet in de hypothalamus. In dat hersendeel wordt onder meer het anti-diuretisch hormoon (ADH), een polypeptide van 9 aminozuren (een nonapeptide), gemaakt.⁴

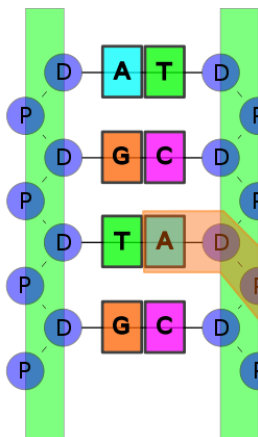
We herinneren ons dat de vorming van eiwitten (peptiden) uiteindelijk plaats vindt in de ribosomen, de kleine partikels (organellen) die zowel vrij als gebonden aan andere structuren in het cytoplasma voorkomen (afl. 4).

De codering

De vraag die we ons nu stellen is: hoe verloopt nu eigenlijk precies de eiwitsynthese?⁵

Met de beantwoording maken we nu echt een begin.

Speciale genen op ons DNA-molecuul bepalen welke eiwitten er op enig moment gemaakt moeten worden. Dit ligt ook sterk voor de hand want onze genen bevatten de code (het recept) voor de vorming (bereiding) van een specifiek peptide.⁶ Hoe die code in de praktijk uitpakt, wordt bepaald door de *volgorde* waarin de basen in dat lange molecuul zijn gerangschikt.



We zien op dit plaatje weer een heel klein stukje DNA. We herkennen de twee strengen waarbinnen steeds complementaire stikstofbasen twee aan twee tegenover elkaar liggen. We merken op dat de combinaties kloppen, dat de paarvorming in orde is (**A** tegenover **T** en **G** tegenover **C**).

We nemen nu even aan, dat de (specifieke) volgorde van de onderste drie basenparen (dus: **G-C**, **T-A** en **G-C**) verantwoordelijk is voor de inbouw van een bepaald aminozuur in de lange peptideketen waarvan de synthese door de betrokken cel wordt verlangd.

Even tussen haakjes: het taalgebruik is: dit stukje DNA bevat de code voor de inbouw van één specifiek aminozuur in de lange keten van aminozuren die uiteindelijk het gewenste eiwit of peptide moet opleveren, en ook: dit stukje DNA codeert voor de inbouw van één specifiek aminozuur.

We staan even stil bij de moeilijkheid die zich in onze cellen voordoet op het moment dat DNA (in het binnenste van de celkern) de ribosomen (buiten de celkern, in het cytoplasma) de opdracht wil geven een bepaald eiwitten aan te maken.

Het probleem is namelijk dat DNA niet in staat is om even naar de ribosomen te ‘zwemmen’ om die boodschap over te brengen, want het gigantische molecuul DNA kan de kern eenvoudigweg niet verlaten, omdat de poriën van de celkern voor dit macromolecuul veel te nauw zijn! Ook staan DNA en ribosoom niet met een soort van iPad met elkaar in verbinding. Hoe moet dat nu? Het antwoord is: RNA komt DNA te hulp. RNA, de grote mediator!

⁴ ADH heeft effect op de urineproductie.

⁵ Bedenk dat de synthese van (poly)peptiden op dezelfde wijze verloopt als die van eiwitten

⁶ DNA zou je kunnen voorstellen als een lijvig kookboek met heel veel recepten voor exclusieve bereidingen.

RNA

Naast het dubbelstrengse DNA in de celkern bevat van onze cellen ook het nucleïnezuur RNA.⁷

RNA verschilt van DNA op drie belangrijke punten:

1. Het bevat een iets andere suiker: ribose heeft één zuurstofatoom meer dan deoxyribose;
2. Het komt als een enkele streng voor (RNA is enkelstrengs);
3. Het bevat de stikstofbasen **A**, **U**, **C** en **G**. (en dus niet: **A**, **T**, **C** en **G** zoals in DNA)

Waar staat de letter **U** nu weer voor? We herkennen de basen **A** (adenine), **C** (cytosine) en **G** (guanine), maar **U**?

Wel, in RNA komt de stikstofbase tyramine (**T**) niet voor; het is in RNA vervangen door een stikstofbase van een iets andere structuur. De naam is uracil (**U**). Uracil is dus bestanddeel van één van de vier RNA- nucleotiden.

Er zijn maar liefst elf soorten RNA in de cel functioneel. Eén ervan speelt een belangrijke rol in de communicatie tussen DNA (want dat wil immers aan de ribosomen een signaal afgeven) en de ribosomen (want die wachten op een signaal van het DNA).

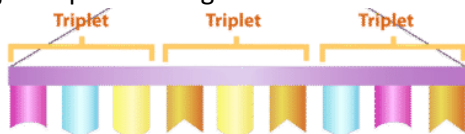
De functie van dit type RNA is 'boodschapper', in het Engels, *messenger*. Om dit type RNA in teksten aan te geven, noteren we mRNA⁸

mRNA

Ons DNA moet in staat zijn om 20 aminozuren in een *specifieke volgorde* aan elkaar te koppelen, zodat uiteindelijk de gewenste keten van aminozuren ontstaat.

Neem dit nu even aan: om die klus te kunnen klaren, zijn er op het betreffende gen ten minste **drie naast elkaar** liggende basen nodig om als code te kunnen dienen voor de inbouw van één specifiek aminozuur. We gaan daarmee even oefenen en letten hierbij steeds op de *volgorde* van drie aangrenzende stikstofbasen. Zo'n drietal noemen we een *triplet* of *codon*.

Het gen – als onderdeel van DNA – dat de codes bevat voor de inbouw van die 20 aminozuren (in het beoogde eiwit) bevat veel meer codons dan 20, omdat dezelfde aminozuren in het grote eiwitmolecuul op diverse plaatsen voorkomen. De langs de streng gerangschikte codons hebben hun specifieke locatie en staan dus stuk voor stuk garant voor de inbouw van het juiste aminozuur op de juiste plek in het groeiende eiwitmolecuul. Er volgt een toelichting.



Het plaatje verbeeldt de positie van de vier basen op een piepklein stukje DNA-streng: rood is **A**, blauw is **C**, geel is **T** en bruin is **G**.⁹ We zien zodoende van links naar rechts de drie codons (triplets) **ACT**, **GTG** en **CAG**.

Deze drie codons moeten op enig moment de informatie (die zij in zich hebben) overdragen (transfereren) naar de ribosomen in het cytosol.

We voelen het al aan: het is absoluut niet zo, dat dit deel zich even afsplitst van het DNA. Dat zou handig zijn, want dit stukje DNA is klein genoeg om gemakkelijk door de nauwe poriën van de celkern naar het cytosol te kunnen ontsnappen. Maar dat gebeurt helemaal niet, die vrijmaking laat het DNA-molecuul niet toe!

Hoe moet het dan? Dit is de oplossing: in de celkern wordt een *kopie* gemaakt van het betreffende gen. De kopie van slechts de codons die ertoe doen is van een formaat dat wél de celkern kan verlaten en vervolgens de boodschap kan overbrengen naar de ribosomen!

We gaan het nu over de eerste stap in de synthese van eiwitten hebben.

⁷ RNA staat voor ribosenucleïnezuur (**ribosenucleïc acid**).

⁸ We zeggen: messenger-RNA (en niet mRNA).

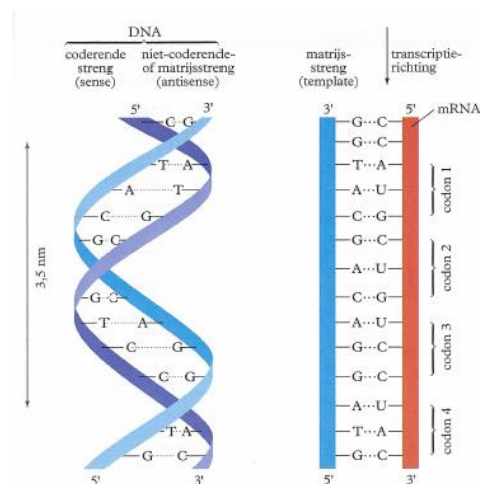
⁹ De kleuren zijn willekeurig aan de basen gegeven; het gaat om het voorbeeld.

Stap 1. De vorming van mRNA.

In het interne van de celkernen bevinden zich relatief grote hoeveelheden 'losse' nucleotiden. Daaraan is dus geen gebrek. Ze bestaan uit *drie* fosfaatgroepen¹⁰, één suiker één stikstofbase, die **A**, **T**, **C** of **G** kan zijn. Deze vier nucleotiden vormen de ingrediënten voor de bereiding van mRNA, zoals boter, meel, eieren en suiker voor een smakelijke cake zijn.

Onontbeerlijk bij de vorming van mRNA is de aanwezigheid van een *enzym*: het **RNA-polymerase**. Dit enzym brengt de synthese van mRNA op gang en plakt vervolgens de diverse nucleotiden aan elkaar.

Het mRNA moet uiteraard een exacte kopie worden van het gen, dus van de op het DNA gerangschikte codons. Als het mRNA is gemaakt, moet het dus precies dezelfde volgorde van nucleotiden in zich dragen als het oorspronkelijke gen (het stukje DNA). Zo niet, dan wordt bijvoorbeeld de boodschap '*ribosomen jullie moeten nu insuline aanmaken*' niet overgebracht. Het is allemaal heel vernuftig. Voor de wijze waarop mRNA gefabriceerd wordt, maken we een diepe buiging! Want dit is wat er gaat gebeuren.



Voorwaarde is dus de vorming van een foutloze kopie (afdruk) van het gen, in het bijzonder van de betreffende codons op dat gen, die coderen voor de vorming van het gewenste eiwit.

Links op het plaatje zien we een gen als onderdeel van de dubbele helix (wenteltrap), inclusief de basenparen. Van belang is te weten dat beide strengen betrokken zijn bij de wording van het enkelstrengse mRNA, maar dat de rollen wel duidelijk zijn verdeeld. We onderscheiden namelijk naar functie een *coderende streng* (hier paars) en een *niet-coderende streng* (hier blauw).¹¹ De niet-coderende streng wordt ook matrijsstreng (Eng. *template*) genoemd.

En let nu op: voor het kopiëren gebruikt de cel de **niet-coderende streng**! Wat nu? Dit lijkt erg onlogisch. Je zou immers verwachten dat de synthese van mRNA georiënteerd is op de coderende streng! Niets is minder waar! Het enzym dat dit regelt (RNA-polymerase dus) keert zijn rug toe naar de codons waar het om gaat (dus naar de codeerstreng) en heeft slechts oog voor de niet-coderende streng.

Dat moet haast wel een bedoeling hebben. We kijken nu naar het rechterdeel van de afbeelding.¹²

De wenteltrap is hier in een platte vlak neergelegd. We zien de (blauwe) matrijsstreng aan de linkerkant afgebeeld; de coderende streng is weggelaten! Die speelt even geen rol.

Wat er nu in werkelijkheid gebeurt is dit: het enzym RNA-polymerase gaat aan de slag. Het maakt een ketting van nucleotiden en neemt daarbij steeds als oriëntatiepunt de basen die hij op de niet-coderende streng voorbij ziet komen. Het roept voor iedere base die hij tegenkomt in de niet-coderende streng de *complementaire base* (uiteraard als nucleotide) op en rijgt successievelijk de uit het cytoplasma opgepikte (complementaire) nucleotiden aan elkaar. Laten we het enzym even volgen. Het begint bij de (hier getekende) bovenste base in de matrijsstreng (bij **G**) en koppelt deze **G** aan een **C** (dat wil zeggen aan een nucleotide die cytosine bevat als base). Immers, tegenover een **G**

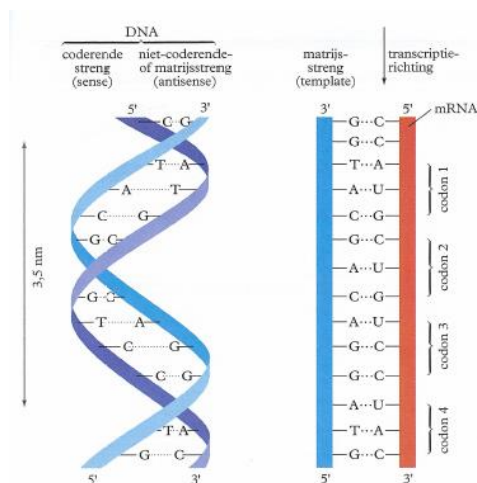
¹⁰ We hebben in afl. 3 de volledige structuur gezien, waar echter sprake was van één fosforgroep; hier wordt melding gemaakt van drie; de achtergrond daarvan wordt verderop toegelicht.

¹¹ We gaan voorbij aan de uitleg waarom de blauwe geen coderende streng kan zijn en de paarse daar wel geschikt voor is. De Engelse termen zijn *sense strand* (coderende streng) en *anti-sense strand* (niet coderende streng).

¹² De afbeelding zie je (voor het gemak) ook op de volgende bladzijde)

komt de complementaire base **C**! Hetzelfde gebeurt een trede lager. Daaronder verschijnt een **T** op de matrijsstreng. Het enzym bindt deze **T** aan een **A**, want een **T** is complementair aan **A**. Vervolgens belanden we bij een **A**. In feite behoort tegenover een **A** een **T** te zitten, maar..... in RNA komt de **T** niet voor. We weten al dat in plaats van **T** (tyrosine) in het RNA **U** (uracil) voorkomt. Dus begrijpen we dat tegenover die **A** in de DNA streng een **U** komt te liggen in de RNA streng.

En zo verloopt dus de synthese van mRNA: één voor één worden de (complementaire) nucleotiden met behulp van het enzym RNA-polymerase aan elkaar gekoppeld, waarbij al van tevoren vaststaat hoe de volgorde van de basen (nucleotiden) in het mRNA zal zijn, aangezien de niet-coderende DNA streng dit reeds voor de RNA-polymerase heeft bepaald! Het enzym *leest* als het ware tijdens zijn werk de basenvolgorde in het niet-coderende streng en knoopt overeenkomstig de regels.



Maar wat zien we (misschien wel tot onze verbazing) nu? Het onstane mRNA molecuul verkrijgt door deze procedure dezelfde structuur als de coderende streng!

Inderdaad, deze uitkomst was eigenlijk al van tevoren voorspelbaar, want aangezien de basen in de niet-coderende streng per definitie complementen zijn van de basen in de coderende streng én aangezien de basen in het mRNA-molecuul complementen zijn van de basen in de niet-coderende streng, is de volgorde van de nucleotide in het mRNA *logischerwijs* gelijk aan die van de coderende streng! Er is een type RNA (mRNA) ontstaan dat (*bijna*) identiek is aan het stukje DNA (het gen) waar het om gaat. Bijna, dat wel....

Vergelijk de paarse streng (links) met het gevormde mRNA.

Het enige verschil is (en dat had je al gezien), dat op alle plaatsen waar de coderende streng een **T** heeft, de kopie (het mRNA dus) een **U** laat zien. Dat kon niet anders, want alle typen RNA missen **T** en krijgen daarvoor in de plaats **U**. Dat heeft echter voor de volgende stappen geen consequenties. Ik kan me voorstellen dat dit verhaal nog even bij je moet binnenkomen (zoals men tegenwoordig pleegt te zeggen). Nog een keer lezen, helpt.

Maar zo vanzelfsprekend als hierboven is geschetst gaat het nu ook weer niet 😞. Ik heb bewust iets in het betoog overgeslagen.

De biologen hebben zich eertijds namelijk de vraag gesteld 'Hoe kan het enzym DNA-polymerase nu weten **dat** hij op zeker moment mRNA moet aanmaken, **waar** hij op dat lange DNA-molecuul moet beginnen en **wanneer** hij met het koppelen van de complementaire nucleotiden moet stoppen. Met andere woorden: wie zegt hem dat hij aan de bak moet en wie roept hem een halt toe?

We hoeven ons hierover niet druk te maken. Dit alles is al grotendeels bekend. Het mechanisme dat in de celkern 'de start' en 'de stop' regelt zal je verstand doen staan. In de volgende aflevering krijg je het te lezen.

Mocht je intussen denken waar die *virussen* toch zijn gebleven, wel die zijn helaas nog uitdrukkelijk in onze omgeving aanwezig. In dit verhaal waren ze voor korte tijd opgeborgen, maar ze zullen in aflevering 6 weer uit de kast worden gehaald.

Arijan Porsius
20 mei 2020