

## CORONA ONDER DE LOEP (6)

Het is inmiddels zo'n beetje gesneden koek voor ons. Een virus is een pakketje moleculen die op speciale wijze in het deeltje zijn gerangschikt. Virussen bestaan uit RNA of DNA, vetachtige bestanddelen (lipiden) en eiwitten. De viruseiwitten behoren niet alle tot hetzelfde type.

De eiwitten van het kapsel zien er anders uit en hebben een andere functie dan de eiwitten die in de vorm van spikes naar buiten steken (afl. 1 en 3). Ook kunnen sommige virussen nog enzymen bevatten en enzymen zijn óók eiwitten.

Aangezien virussen niet beschikken over een eigen eiwit-producerend fabriekje, en hun proteïnen dus niet zelf kunnen maken, zijn ze voor hun vermenigvuldiging (replicatie) volledig aangewezen op de eiwitmachine van hun gastheer (mens, dier, plant, eencelligen).

Dit is wat er staat te gebeuren: zodra het virusdeeltje de gastheercel is binnengedrongen en zijn nucleïnezuur in het cytoplasma heeft uitgestort, komt het eiwit-producerende apparaat van de gastheercel erop af. Dit richt zich niet alleen met veel enthousiasme op de synthese van de *virale* eiwitten, maar zorgt ook voor de vermenigvuldiging van het virale nucleïnezuur! Zijn oorspronkelijke taken, die het eerder dag en nacht in uitvoering bracht, worden abrupt opzijgeschoven.

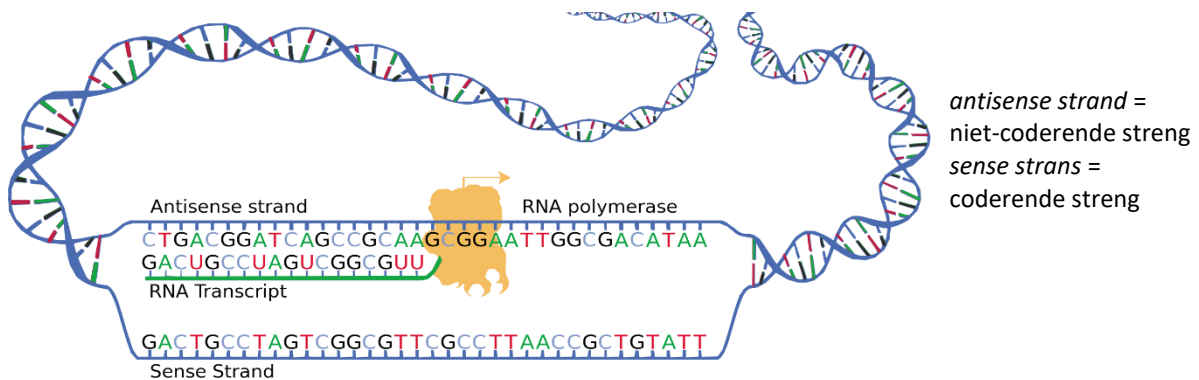
Pas in de volgende aflevering zal weer het virus onder de loep worden gelegd. Het liep nu eenmaal zo....

Wat de kennis van de *eigen* eiwitfabricage betreft zijn we al een stukje gevorderd. In deze aflevering wordt hierop voortgeborduurd.

### Hoe was het ook weer?

We weten inmiddels dat het enzym *RNA-polymerase* een sleutelrol speelt in de synthese van mRNA. We lazen in aflevering 5 dat dit enzym de aaneenrijging van nucleotiden mogelijk maakt, met als mal de volgorde van de nucleotiden in de niet-coderende streng.

We hebben begrepen dat hierdoor mRNA ontstaat, dat dezelfde informatie in zich draagt als het gen op de coderende streng. De afbeelding toont een groot stuk dubbelstrengs DNA, waarvan een gen is uitvergroot. Van dit gen wordt een kopie verlangd.

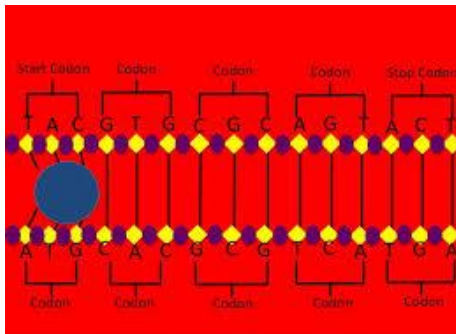


Het plaatje laat zien dat het enzym RNA-polymerase (de gele vlek) druk bezig is met de opbouw van het RNA. Dit werk voert het enzym uit in opdracht van het DNA. Bij het overschrijven (*transcriptie*) van de codes oriënteert het enzym zich op de *niet*-coderende streng (de bovenste blauwe streng). Dit heeft als resultaat dat stapsgewijs een kopie van de codons ontstaat, geheel volgens de sequentie op de coderende streng (de onderste blauwe streng).

In het stukje RNA dat reeds is gevormd (de groene streng) zien we de gelijkens met de coderende streng, met dien verstande dat de T (thymine) in de coderende streng, in het RNA is vervangen door U (uracil). In RNA is U immers complementair aan T.

We sloten aflevering 5 af met de vragen: hoe weet het RNA-polymerase nu **dat** het aan de slag moet en **waar** het met het aflezen van de matrijsstreng moet *beginnen* en *stoppen*.

Ik kan me er nu heel gemakkelijk van afmaken door zeer globaal te laten zien waar dat begin is en waar de stop zich bevindt. Onderstaand plaatje geeft een simpele en onvolledige voorstelling van zaken. We zien hier een klein stukje gen (DNA).



Het enzym RNA-polymerase (de blauwe bol) staat in de aanslag om zijn werk (het kopiëren) te beginnen. Het was voor het enzym niet zo lastig dit startpunt te vinden, daar *precies* deze tegenover elkaar gelegen basen het startpunt bepalen. Dit is de combinatie: **TAC** in de ene streng tegenover **ATG** in de andere streng. Met *dit* codon (= startcodon) begint het enzym dus zijn opdracht. Maar bij dit proces is echter nog wel een aantal *factoren* betrokken, stoffen die het RNA-polymerase helpen om die basevolgorde op te sporen. We laten deze zogenaamde

*transcriptiefactoren* in deze korte samenvatting buiten beschouwing.

Aan het einde van het gen ligt een stopcodon. Eenmaal daar aangeland beëindigt het RNA-polymerase zijn activiteiten. Intussen is het gewenste stukje RNA gemaakt.

Pas op! Onder het volgend kopje geef ik je van deze wonderlijke gebeurtenissen de details. Heb je daar geen zin in, dan kun je zonder veel gevolgen naar het kopje 'Knippen en plakken' springen.

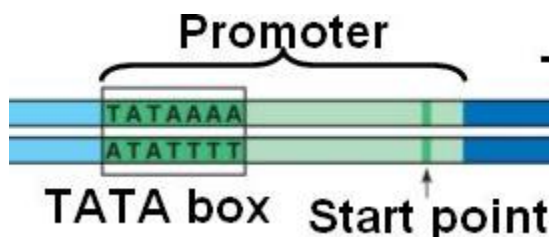
### Haak nu niet af, houd voll

#### Van start tot finish

Vlak voor het startpunt van het RNA-polymerase - en dat is het eerste codon van de niet-coderende streng waar het zijn werk begint - staat als het ware een startblok, te vergelijken met dat ding op de sintelbaan. Het enzym moet allereerst op het startblok zijn positie innemen, wil het zijn werk kunnen uitvoeren. Dit startblok staat op een zogenaamde *promotor*, een woord dat al aangeeft dat dit stukje van het DNA (met een bepaalde base-volgorde) de werking van het enzym faciliteert, ja, zelfs mogelijk maakt.

Er is echter *nóg* een probleempje. Het startblok staat nog niet in de juiste positie. Net als een atleet vóór de wedstrijd zijn startblok naar zijn persoonlijke wensen afstelt, kan het RNA-polymerase alleen plaatsnemen als het startblok voor dat doel geschikt is gemaakt. Slechts dan is binding van het enzym aan de promotor mogelijk. Het enzym kan echter zelf niets aan het startblok veranderen.

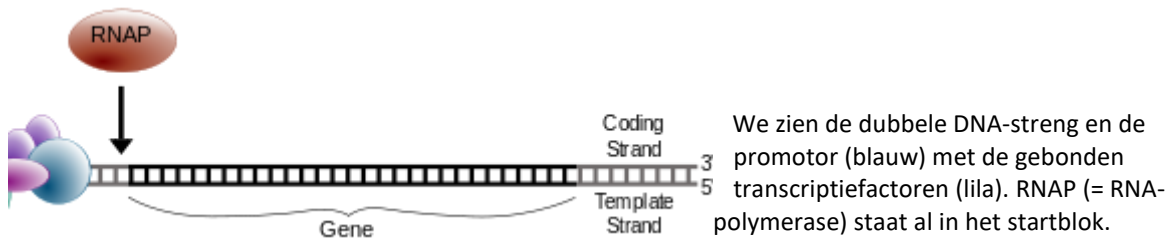
Hoe moet dat nu?



- Op de afbeelding zien we dubbelstrengs DNA met de promotor (groen) en het begin van het stuk DNA dat aanstands als eerste moet worden afgelezen (donkerblauw). Let op de base-volgorde in de promotor: **TATAAAA** ligt tegenover **ATATTTT**. Dit stukje gen noemt men de **TATA-box**.

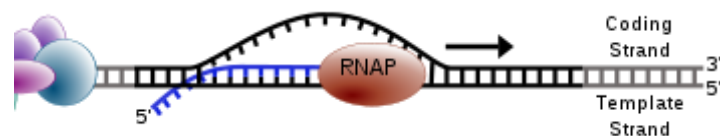
Om de promotor te *activeren* worden hulpstroepen aangeroepen, de zogeheten *transcriptiefactoren*. Deze speciale eiwitmoleculen binden in deze eerste fase aan de TATA-box op de promotor. Het is tegelijkertijd het moment waarop het startblok in gereedheid wordt gebracht.

De transcriptiefactoren helpen het RNA-polymerase dus met het *herkennen* van en het *binden* aan de nu ontvankelijk gemaakte promotor. Na binding is er een groot eiwitcomplex ontstaan, bestaande uit de transcriptiefactoren en het RNA-polymerase.



We noemen dit complex het *basale transcriptiecomplex*. De functie van het complex is duidelijk: het correct positioneren van het RNA-polymerase (RNAP) op het startpunt van het gen dat moet worden overschreven (gekopieerd).

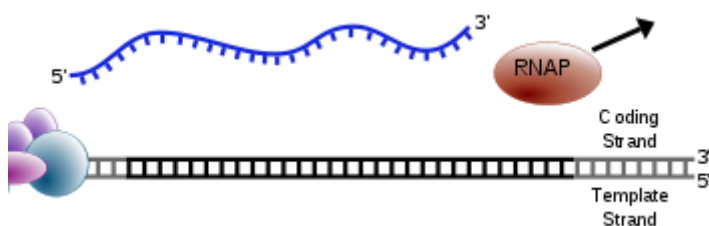
Maar voordat het moment is gekomen waarop het enzym zich losmaakt van het complex en zijn voeten zet op het eerste codon (het startcodon), dienen de twee strengen (de dubbele helix) eerst te worden opgetrokken. Het enzym heeft namelijk ruimte nodig om zijn werk te kunnen doen. Ook hiervoor is een bepaalde transcriptiefactor verantwoordelijk.



Steeds al het enzym een stukje van de matrijsstreng heeft afgelezen, wordt de dubbele helix weer wat meer geopend voor het kopiëren van de volgende codons. Op een gegeven moment is zijn taak vervuld en is het bij het eindpunt (de finish) aanbeland. Dan stopt ook het openhouden van de streng. Daar bevindt zich een stopcodon, een *terminator*, ook gekenmerkt door een speciale base-sequentie.

Het begin van een gen wordt dus gemarkeerd door een specifieke volgorde van nucleotiden die deel uitmaken van de promotor: de TATA-box + startcodon; het einde wordt bepaald door de terminator. Eenmaal bij de terminator aanbeland zit de taak van het RNA-polymerase erop en wordt het weer losgekoppeld.

Onderstaande afbeelding laat het slot van dit biochemisch proces zien: het RNA-polymerase verlaat het gen en het RNA-molecuul vertrekt naar zijn bestemming. Of toch niet? 🤖



### Knippen en plakken

We hebben ons een voorstelling gemaakt van de vorming van mRNA: met behulp van RNA-polymerase worden nucleotiden aan elkaar geregen tijdens een proces waarbij het enzym de basevolgorde in de niet-coderende streng afleest. Maar er doet zich hierbij nog wel een complicatie voor. In de praktijk beweegt het enzym zich weliswaar netjes langs het stukje gen waarop de codons liggen die de gewenste informatie in zich hebben, maar deze codons liggen op het betreffende gen niet altijd allemaal schouder aan schouder! Er kunnen stukjes DNA tussen zitten die er helemaal niet toe doen, die niets met de synthese van het gewenste eiwit te maken (willen) hebben.

RNA polymerase kopieert echter braaf alles wat hij tegenkomt, dus ook deze betekenisloze stukjes DNA! Dit houdt in dat het zojuist gemaakte RNA ook stukjes nucleotiden bevat die geheel

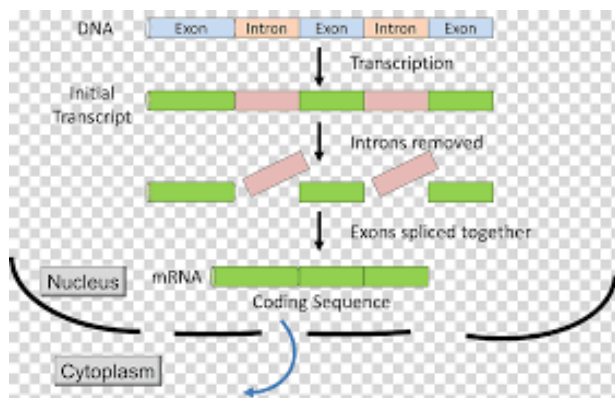
overbodig zijn en die wellicht zo dadelijk op het ribosoom de boel kunnen verstoren. Bovendien maken ze het mRNA-molecuul ook langer dan gewenst is. Dit 'vervuilde' RNA kreeg de naam *pre-mRNA*, een benaming die aangeeft dat we te maken hebben met een voorstadium van het gewenste mRNA.

Deze ongewenste nucleotiden (*introns* genoemd) moeten dus eerst nog uit het pre-mRNA worden verwijderd. Na het opschonen blijven de waardevolle codons (*exons* genoemd) over. De exons moeten vervolgens weer in de juiste volgorde aan elkaar worden geknoopt.

Er moet dus allereerst nog even geknipt (weg introns!) en geplakt (verenig u extrons!) worden. Daarna is het functionele mRNA pas echt gevormd en kan het zijn werk doen.

Dit staat er nu te gebeuren: het pre-mRNA wordt nu op een speciale manier opgevouwen en vervolgens opgenomen in een zogenoemd *spliceosoom*, een partikeltje dat een aantal enzymen bevat. Hierin worden onder invloed van die enzymen de introns uit het pre-RNA verwijderd en, als dat gebeurd is, de exons weer aan elkaar gekoppeld.

Nu hebben we dan eindelijk (!) het echte mRNA waarvoor dit hele proces in gang werd gezet. Het mRNA beweegt zich nu naar het cytoplasma om de ribosomen aan te zetten tot de eiwitproductie.



We zien als voorbeeld een stukje van een gen, compleet met introns en exons; na de werking van RNA-polymerase ontstaat dus het pre-mRNA (hier geduid als '*initial transcript*'); de introns worden verwijderd, de exons worden aan elkaar geplakt (dat proces heet in het Engels '*splicing*'), waarmee het eigenlijke mRNA gevormd is. Het heeft (uiteeraard) dezelfde sequentie aan effectieve codons als die we tegenkomen in de coderende streng. Het mRNA mag nu de celkern verlaten, richting de ribosomen waar het de eiwitsynthese op gang brengt.

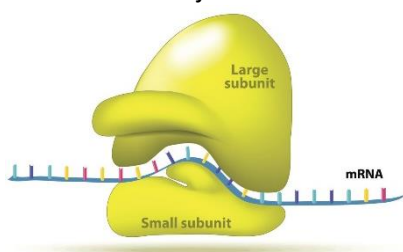
Dit hele proces, van af de initiële werking van het RNA-polymerase tot de vorming van het mRNA noemen we in de biochemie de '**transcriptie**' ofwel het *overschrijven* van een stukje gen, waarbij in de vorm van mRNA een kopie van dat gen ontstaan is.

## Stap 2: de koppeling van aminozuren in de ribosomen d.m.v. translatie

### Wat is een ribosoom?

Het gevormde mRNA verlaat dus de celkern en zoekt in het cytoplasma een ribosoom op met als doel de synthese van een specifiek eiwit te starten. Ik laat je zien hoe dit gebeurt.

Allereerst moet je weten hoe zo'n ribosoom eruitziet.



We onderscheiden aan een ribosoom een groot (*large subunit*) en een klein deel (*small subunit*). Beide delen bestaan uit RNA van speciale structuur en met een specifieke functie. Het draagt de naam *ribosomaal* RNA (rRNA).

Als het mRNA zo'n ribosoom heeft bereikt, hecht het zich eerst vast aan het *kleine* deel. Op het plaatje zien we dat dit al is gebeurd. Deze binding is het signaal voor het grote deel zich om

dit complex te vouwen. Nu is de tijd gekomen dat de motoren van de eiwitfabriek in beweging worden gezet. Het tRNA laat nu van zich horen.

### Wat is tRNA en wat doet het?

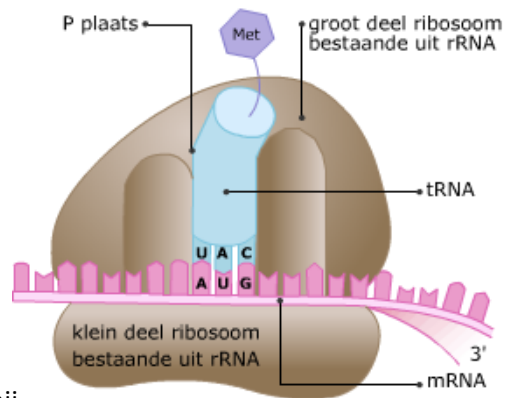
We weten dat een eiwit een keten van aminozuren is en dat voor de vorming van eiwitten de beschikbare losse aminozuren aan elkaar moeten worden gekoppeld (afl. 5). Wel, de benodigde aminozuren zijn rondom het ribosoom in overvloed aanwezig. Deze kunnen zich echter niet

zondermeer aan elkaar hechten; zij zouden trouwens ook niet weten in welke volgorde en wie van hen in aanmerking komen. Nee, voor de juiste selectie en koppeling is weer een ander type RNA nodig: het *transfer*-RNA of tRNA. Het voorvoegsel '*transfer*' is niet voor niets gekozen. Het Nederlandse werkwoord is 'transfereren' en dat betekent overdragen. Hoe toepasselijk! Want er moet iets aan het ribosoom worden overgedragen, namelijk een aminozuur! Het is dit tRNA dat voor de correcte overdracht van (geselecteerde) aminozuren aan het ribosoom zorgdraagt! De tRNA-moleculen bewegen zich 'op afroep' naar het ribosoom en nestelen zich gedurende een kort moment op het ingebouwde mRNA. Kijk maar.

De afbeelding toont ons de aanwezigheid van een heel speciaal stukje tRNA op het ribosoom (lichtblauw).

We zien dat dit tRNA het aminozuur methionine (Met) bij zich draagt.

Dit aminozuur wordt aanstonds overgedragen aan het ribosoom. tRNA is dus eigenlijk te vergelijken met een pakketbezorger. Een echte pakketbezorger weet waar hij het pakketje dient af te leveren. Hij spoedt zich naar een *specifiek* adres. Hoe gaat dat met tRNA-molecuul? Wel, deze leverancier van één aminozuur richt zich op een speciaal codon in de mRNA streng<sup>1</sup> Hij weet precies waar hij moet zijn!



Dit is wat er gebeurt: het allereerste codon in het mRNA dat voor de binding met tRNA in aanmerking komt is het codon met de nucleotide-volgorde (base-sequentie) **AUG**!<sup>2</sup>

Het tRNA dat geschikt is voor binding aan **AUG** is uiteraard het tRNA dat de *complementaire volgorde* in zich heeft. Die sequentie kan alleen maar zijn **UAC**, want in RNA staat **U** tegenover een **A** en **C** tegenover **G**. We noemen het codon **UAC** (in tRNA) het *anti-codon* (van **AUG** in mRNA).

Kortom, steeds begint het proces van peptidenvorming met de zoektocht van het tRNA molecuul (met in zich het anti-codon **UAC**) naar de **AUG**-volgorde in het mRNA. Op het moment dat dit **startcodon** gevonden is, bindt het zich ter plekke aan het mRNA. En aangezien dit tRNA exclusief methionine meebrengt, wordt het in de reeks gebeurtenissen (die nog volgen 😊) ook altijd als eerste aminozuur overgedragen aan het ribosoom. Wij concluderen dat het ribosoom nu (slechts) één aminozuur rijk is, namelijk methionine. Dat is dus lang niet genoeg.

Ik begrijp met welk een gretigheid je verder zou willen lezen, want het is uiteraard nog niet gedaan! Er moeten nog talrijke aminozuren in de juiste volgorde worden aangevoerd en gekoppeld. Deze aflevering zou te veel bladzijden in beslag nemen om dit uit de doeken te doen. Bovendien valt er genoeg aan stof te verteren, lijkt mij. Over een dag of acht kun je lezen hoe de eiwitsynthese wordt voltooid. Die uitleg zal niet meer dan twee bladzijden in beslag nemen. En dan? Dan verschijnt het virusdeeltje weer in beeld en begint het eigenlijke werk pas goed op gang te komen! Wel is er (voor de liefhebbers) nog een toetje...

Dit is het *toetje*. Het heeft veel te doen met ons RNA en DNA.

Het gaat over een aandoening die gepaard gaat met aanvallen die zeer pijnlijk kunnen zijn: **jicht**.

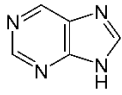
Jicht kenmerkt zich door een felle ontsteking van met name kleine gewrichten, zoals die van vingers en tenen. Hoe zit dat?

We weten dat de stikstofbasen guanine (G) en adenine (A) deel uitmaken van ons RNA en DNA. Het zijn verbindingen die chemisch gezien kunnen worden afgeleid van de stof **purine**. Daarom kunnen we guanine en adenine purine-derivaten of kortweg purines noemen.

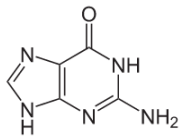
<sup>1</sup> We weten nog dat een codon (triplet) uit drie nucleotiden bestaat.

<sup>2</sup> Neem dit maar aan; het is blijkbaar zo in de natuur (voor ons) geregeld

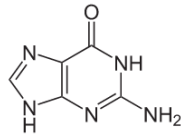
Ons lichaam is in staat deze verbindingen zelf te maken. Ook in ons voedsel komen purines voor, bijv. in bier, erwten, linzen, orgaanvlees, zeevruchten, bonen, champignons, spruitjes, asperges, broccoli, peterselie etc.. De purines zijn in ons lichaam onderhevig zijn aan chemische (afbraak)reacties, die ervoor zorgen dat een teveel het lichaam weer verlaat.



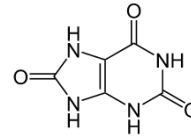
purine



guanine (G)



adenine (A)



urinezuur

Onder invloed van bepaalde enzymen wordt in ons lichaam uit deze purines de afvalstof *urinezuur* gevormd. Je ziet al dat de structuur van urinezuur veel lijkt op die van G en A. Urinezuur wordt voor ongeveer 2/3 deel door de nieren uitgescheiden en verdwijnt zodoende met de urine.<sup>3</sup>



Er zijn echter omstandigheden waarbij het urinezuur in een verhoogde concentratie in het bloed aanwezig is, bijv. bij een bepaalde erfelijke afwijking en ook in het geval dat de nieren niet goed werken en daardoor te weinig urinezuur in de urine uitscheiden. Een verhoogde concentratie in het bloed betekent ook een hoge weefselconcentratie. Daar kan urinezuur in de vorm van kristallen neerslaan (linker plaatje)

en dat kan ook in de gewrichten gebeuren. Dit roept de heftige ontstekingsreactie op, die zich uit in acute (vaak ernstige) pijn, roodheid en een opgezwollen gewricht (lokaal oedeem).

Een dieet (betrekkelijk) vrij van purines kan verlichting van de klachten geven. Als medicatie wordt de patiënt veelal *allopurinol* voorgeschreven, een geneesmiddel dat de uitscheiding van urinezuur door de nieren verbetert. Als middel tegen de pijn kan het (giftige!) colchicine worden toegepast. Dit medicament remt de ontstekingsprocessen bij jicht. Colchicine is een plantensterf; het komt voor in de *Colchicum autumnale*, ofwel de herfsttijloos. Jicht wordt met een medische term *arthritis urica* genoemd.

Arijan Porsius  
29 mei

<sup>3</sup> 1/3 deel wordt in de darmen door darmbacteriën afgebroken