

CORONA ONDER DE LOEP (7)

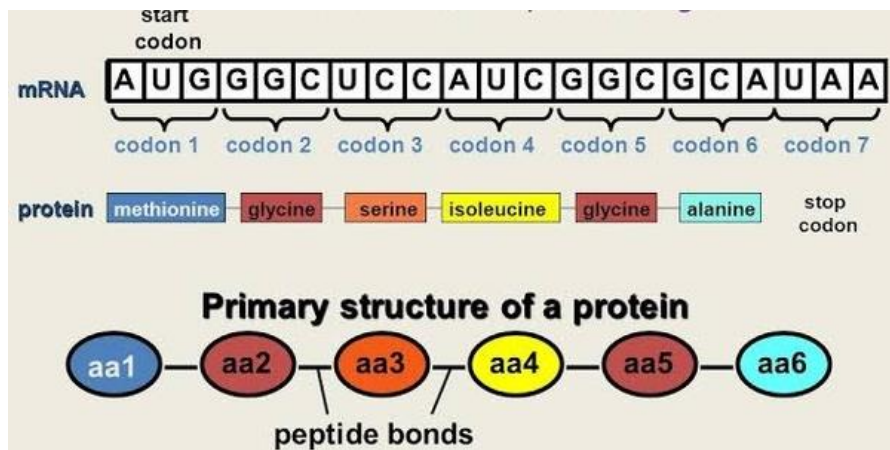
In de vorige aflevering lazen we hoe *messenger*-RNA (mRNA) het ribosoom aan het werk zet om het gewenste eiwit (polypeptide) te maken. Dit is wat er gebeurt.

Nadat het mRNA zich op het ribosoom heeft vastgezet, komt het *transfer*-RNA (tRNA) in actie. Een specifiek tRNA-molecuul zoekt en vindt op de mRNA-streng het startcodon, waarmee het zich bindt. Tegelijkertijd wordt aan het ribosoom één (specifiek) aminozuur overgedragen: methionine. Dit aminozuur is zodoende het eerste aminozuur van de te vormen peptidenketen. Aangezien een eiwit uit zeer veel aminozuren bestaat, dienen er nog heel veel aminozuren te worden aangevoerd. Tegelijkertijd moeten ze ook nog in de vorm van een ketting aan elkaar worden gesmeed. Dit is nog een heel gedoe.

Hoe gaat het dus verder?

Nu de overdracht van één aminozuur een feit is, volgen er meer.

Nadat het karwei op het startcodon is geklaard (methionine is binnengeloodst), vindt er een verschuiving plaats naar het eerstvolgende codon.



We kijken naar het mRNA; het startcodon (codon 1) was dus **AUG** en daarnaast ligt het tweede, opvolgende codon met de code **GGC**. Het tRNA (hier niet getekend) dat het anti-codon **CCG** kan leveren, zal zich daaraan vastzetten. We zien nu dat dit specifieke tRNA kennelijk het aminozuur glycine aan het ribosoom overdraagt. Hierna volgt het derde codon met de code **UCC**. Dit codon zit te wachten op tRNA met als anti-codon de complementaire nucleotiden **AGG**. Als dit tRNA is geland, is het ribosoom het aminozuur serine rijker. En zo gaat het door, totdat het ribosoom op het mRNA een stopcodon tegenkomt (**UAA**). Dat betekent het einde van de overdracht van aminozuren. Inmiddels zijn er zes aminozuren (aa1 – aa6) aan elkaar geknoopt tot, in dit geval, een polypeptide.



schets van een tRNA-molecuul

Zoals we al zagen wordt iedere keer als er een aminozuur bijkomt deze aan de vorige geplakt. In bovenstaand geval wordt methionine aan glycine, glycine aan serine, serine aan isoleucine, isoleucine aan glycine en glycine aan alanine gekoppeld. Je ziet dat hier tweemaal glycine wordt aangevoerd (aa2 en aa5). Daarvoor moet dus tweemaal de code **GGC** op het mRNA aanwezig zijn. **GGC** codeert nu eenmaal voor glycine en voor geen enkel ander aminozuur. Ik geef nog een afbeelding die het inzicht in dit hele gebeuren zou kunnen verhelderen.

Deze tekening brengt het proces van ketenvorming beter in beeld. We volgen deze keer de beweging van rechts naar links op het mRNA. Er komt een tRNA-molecuul aanzetten (rechts dus) dat Phe (d.i. het aminozuur fenylalanine) aanvoert.

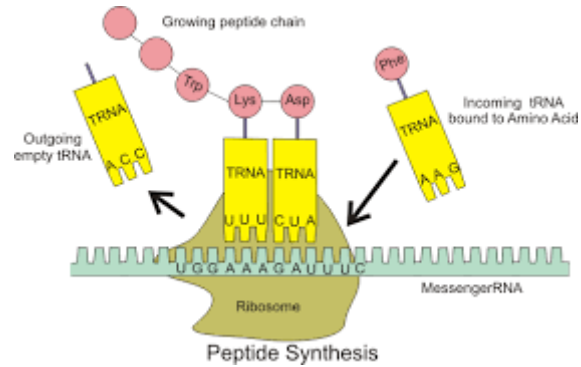
Je ziet dat dit tRNA t.o.v. het te bezetten codon (UUC) het juiste anticodon in zich heeft, namelijk AAG.

Binding codon ↔ anticodon (die nu elk ogenblik zal plaatvinden) levert het ribosoom

in dit geval fenylalanine (Phe) op. Eerder werd er door de drie andere tRNA-moleculen al gezorgd voor de overdracht van Trp (d.i. tryptofaan), toen Lys (d.i. lysine) en als laatste Asp (d.i. asparaginezuur). We zien dus ook dat het aminozuur, eenmaal afgeleverd, onmiddellijk door het ribosoom aan het eerder overgedragen aminozuur (in die volgorde!) wordt gekoppeld.

Heeft het tRNA eenmaal zijn aminozuur afgeleverd dan zit zijn taak erop en haakt het af (het 'lege' tRNA links). Uiteindelijk, als er misschien honderden aminozuren aan elkaar zijn geknoopt, wordt het stopcodon bereikt en is het gewenste polypeptide of eiwit gesynthetiseerd. Dan maakt het mRNA zich los van het ribosoom. Het werk zit erop.

Het gevormde polypeptide of eiwit blijft in de cel indien het specifiek voor het interne van de cel is gemaakt, óf het verlaat de cel als het in de weefsels verderop zijn werk moet doen.



We pakken de draad weer op.

De tijd is gekomen om onze aandacht weer te vestigen op de virale infectie. We gaan ons allereerst concentreren op het influenzavirus, en wel in het bijzonder op het influenzavirus type A (IVA), de voor de mens belangrijkste boosdoener onder de influenzavirussen.

We stellen ons de volgende vragen:

1. Hoe komt een virusdeeltje de cel binnen?¹
2. Hoe maakt het genetische materiaal (vRNA) zich los van het virusdeeltje?
3. Hoe gedraagt zich dit vRNA in de celkern van de menselijke cel?
4. Hoe en waar worden de virale eiwitten in de geïnfecteerde cel gevormd?
5. Hoe vindt in de celkern de vermenigvuldiging plaats van het vRNA?
6. Hoe worden vervolgens (duizenden) nieuwe virusdeeltjes gemaakt?²

Ik zal proberen op deze reeks van vragen in de aangegeven volgorde de antwoorden te geven.

We hebben in dit stadium van het verhaal al behoorlijk wat achtergrondinformatie moeten verwerken, alle kans dat we de (komende) intercellulaire gebeurtenissen in de geïnfecteerde cel redelijk gemakkelijk kunnen volgen.

Bij de beantwoording van de vragen stellen we ons in de rest van het betoog de situatie als volgt voor: we ademen een aërosol van influenza-A-virussen in en volgen één virusdeeltje op zijn weg in het longweefsel. Het hechtte zich met behulp van zijn spikes reeds aan het celoppervlak.³

Ik eindigde aflevering 3 met een beschouwing over de penetratie van het virus in de cel. Hieraan voeg ik nog een paar interessante details toe.

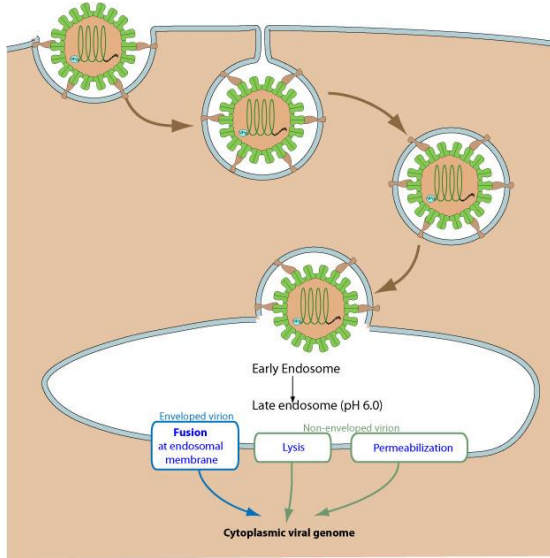
We herinneren ons dat er met het virusdeeltje iets merkwaardigs gebeurt op het moment dat het zich bindt aan de buitenkant van de cel: de celmembran vouwt zich om het deeltje heen, waarna het ingepakte virusdeeltje in het cytoplasma verschijnt. Dit proces heet *endocytose* (zie de volgende figuur).

¹ Dit proces is reeds in aflevering 3 besproken.

² Gebruikte afkortingen: IVA (influenzavirus type A; meervoud: IVAs); vRNA (viraal RNA, virus-RNA).

³ Zie voor de details van de binding aflevering 3

Het IVA komt de cel binnen.



De vraag is nu hoe het deeltje deze membraanmantel + de eigen envelop kwijtraakt.

Immers, uiteindelijk zal het vRNA vrij moeten komen om zijn (voor ons) destructieve acties binnen de cel te kunnen ontplooiën.

Wel, het ingepakte virusdeeltje wordt na binnenkomst opgenomen in een partikel met de naam *endosoorn*. Men onderscheidt bij de gebeurtenissen in het endosoorn een *vroege* en een *late* fase.

In de vroege fase is het virus zojuist in het endosoorn beland; het wacht wat er gaat gebeuren. In de late fase wordt met behulp van een speciaal eiwit het interieur van het endosoorn iets *zuurder* gemaakt. Dit is op de afbeelding aangegeven met

de aanduiding pH = 6,0. De notatie pH staat voor zuurtegraad en de waarde 6,0 geeft aan dat het interne milieu van het endosoorn aan de zure kant is.⁴ Deze (zure) omgeving maakt het voor het virusdeeltje mogelijk om (a) te versmelten met de membraan (*fusion*), (b) zich te ontdoen van het verpakkingsmateriaal (*lysis*) en (c) als effectief viraal RNA door te dringen in het cytoplasma van de cel (*permeabilization*). We richten ons nu op het gedrag van het virus-RNA.

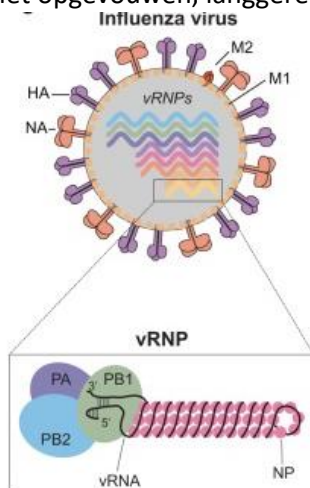
Het RNA van het influenzavirus

Het genoom van het IVA

Om de materie niet onnodig ingewikkeld te maken, heb ik aanvankelijk (zie afl. 3 en 4) de structuur van het enkelstrengse RNA van het IVA wat simpel voorgesteld. In werkelijkheid is het ingewikkelder. Maar omdat dit alles zo bijzonder is, gaan we er nu wat dieper op in.

Haak nu niet af, houd voll

Het genetische materiaal (het genoom) binnenin het IVA is *niet* aanwezig in de vorm van een al dan niet opgevouwen, langgerekt stuk RNA, maar opgesplitst in *acht* losse segmenten.



De afbeelding van het virusdeeltje toont van buiten naar binnen: de spikes (HA = hyaluronidase; NA = neuraminidase)⁵, de envelop met de lipidenlaag en de zogenaamde matrix-eiwitten (M1 en M2), de structuur van het capsid (grijs) en welgeteld acht RNA-segmenten.

Op het plaatje zijn deze aangeduid als vRNPs, dat staat voor **virale Ribo Nucleic Proteins**; dit zijn complexe eiwitmoleculen die aan het eigenlijke RNA gebonden zijn (zie hierna). De segmenten zijn met verschillende kleuren ingetekend.

In het onderste deel van de afbeelding zien we de vergroting van één zo'n segment. We gaan het segment nader analyseren.

Het bestaat uit het **nucleic protein** = kerneiwit (NP, op de tekening roze gekleurd), uit het vRNA (op de tekening aangemerkt als een zwarte lijn) en nog een eiwitcomplex met *drie* domeinen (PA, PB1 en PB2) en duidelijke functies. Over hun identiteit en functies later meer.

⁴ de pH is een maat voor de zuurconcentratie; een pH = 7 is *neutraal*, een pH groter dan 7 is *basisch* een pH kleiner dan 7 (hier 6) duidt op een *zuur* milieu.

⁵ Zie voor HA en NA afl. 4.

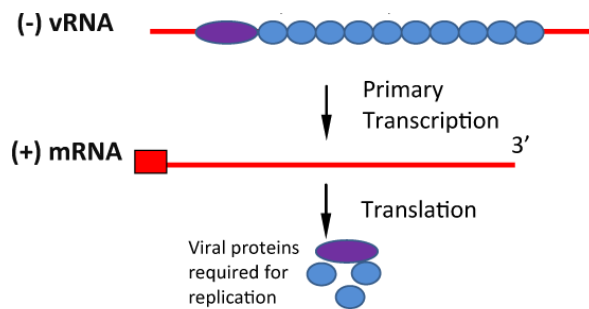
De vorming van viraal mRNA

Een essentiële stap in alle virusinfecties is de productie van virus-*specifiek* mRNA. Virale mRNA-moleculen programmeren de cellulaire processen die de synthese van de virale eiwitten mogelijk maken. Naast de *structurele* eiwitten van het virusdeeltje (bestanddelen van de capside) moet het vRNA ook de productie van bepaalde *eigen enzymen* in de gastheercel regelen. Deze laatste zijn nodig voor de genetische expressie (het maken van nieuw vRNA), de vorming van nieuwe virusdeeltjes in de gastheercel (*assemblage*) én het transport van de gevormde virussen door de celmembraan naar de bloedbaan. Zonder *effectief* viraal mRNA is een virus machteloos.

Sommige virussen bezitten RNA dat, eenmaal in het cytoplasma van de gastheercel, geen enkel probleem heeft de ribosomen tot actie (eiwitsynthese) aan te zetten. Het binnengedrongen RNA gaat meteen aan de slag. Tot deze virussen behoren onder meer het rhinovirus (geeft de 'gewone verkoudheid'), het rubellavirus (geeft rode hond), het hepatitisvirus (geeft leverontsteking), het poliovirus (geeft kinderverlamming) en het coronavirus (behoeft geen toelichting 😊). Maar de influenzavirussen horen niet in dit rijtje thuis. Zij komen, een maal in de cel, voor een groot probleem te staan. Hoe zit dat?

We onderscheiden binnen de virale RNAs twee typen RNA: RNA dat positief is en RNA dat negatief is. De kwalificatie 'positief' en 'negatief' slaat op de *polariteit* van het vRNA.⁶ We noteren deze twee groepen viraal RNA in de tekst als (+)vRNA en (-)vRNA.

En nu komt het: het (+)vRNA kan in de gastheercel direct dienst doen als effectief mRNA! Bij het vrijkomen in het cytoplasma van de geïnfecteerde cel kan het dus direct de ribosomen gebruiken (misbruiken) voor de translatie van een viraal eiwit. Het heeft de celkern helemaal niet nodig!⁷



Negatief RNA is hier echter *niet* toe in staat!⁸ Om (-)vRNA werkzaam te laten zijn, moet het eerst worden omgevormd in (+)vRNA. Daarna kan het óók de ribosomen in onze cellen bestoken. Pas als die omzetting heeft plaats gehad, kan de translatie (= de vorming van viruseiwitten in de ribosomen) ook door (-)RNA virussen plaatsvinden. Hoe dat precies gebeurt lezen we in de volgende aflevering.

!! Influenzavirussen behoren tot de negatieve enkelstrengs RNA virussen !!

Tien aminozuren

Het gehele genoom van het IVA bevat dus acht segmenten. Elk van deze acht stukjes vRNA bevat de codes voor de vorming van de *tien* belangrijkste viruseiwitten. Ze hebben ieder voor zich in het virusdeeltje specifieke functies. Sommige daarvan komen nog aan de orde.

Elk van deze acht segmenten bestaat dus uit (-)vRNA en geen enkel segment van het IVA is dus in staat om in de geïnfecteerde mens de ribosomen te bewegen virale eiwitten te maken.

Wij zullen in de volgende aflevering gaan zien op welke wijze deze acht stukjes (-)vRNA worden omgevormd tot (+)vRNA, overigens onder de volledige medewerking van onze eigen cellen.

Die werken dus mee aan hun eigen ondergang!

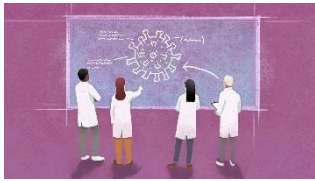
Tot slot (voor het goede begrip 😊) een korte samenvatting van de route: besmetting met IVA

→→→ fikse griep

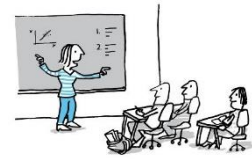
⁶ We zien iets dergelijks op batterijen aangegeven: er is een positieve (+) en een negatieve (-) kant).

⁷ De eerder genoemde virussen (rhinovirus, rubellavirus etc.) bezitten (+)vRNA.

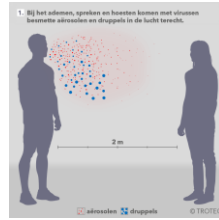
⁸ Daar zijn echter uitzonderingen op.



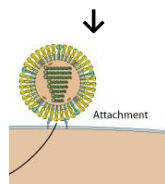
Dit is de route van het IVA in een minuscule notendop:



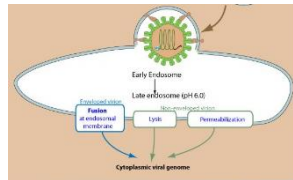
inademing aerosol: proost!



virus bindt aan celmembran



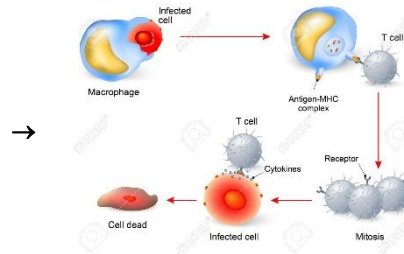
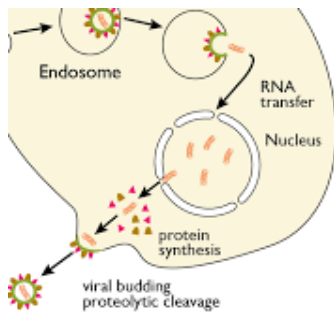
virus in en uit endosoom



↓⁹

↓¹⁰

vorming virus



immuun respons

↓

↓¹¹



Arijan Porsius

⁹ Deze gebeurtenissen worden in aflevering 8 besproken.

¹⁰ Deze gebeurtenissen worden in latere afleveringen besproken (na het coronavirus).

¹¹ Deze gebeurtenissen volgen uit hetgeen zich in de gastheercellen (inmiddels) heeft voorgedaan 😞

6 juni 2020

