



Beeld Thomas Nondh Jansen

Wat is het coronavirus eigenlijk voor schepsel? De virologen die het al bestudeerden voor het wereldnieuws werd zijn in elk geval onder de indruk. ‘Kijk, nu bouwt hij een nestje.’

Maarten Keulemans 6 maart 2020, 12:14

Daar. Die kleine, ronde korreltjes op de microscoopfoto: dat zijn ze. De virusdeeltjes die het gesprek van de dag zijn, van Azië tot Amerika, en van Loon op Zand tot Lombardije. Het virus waarvoor de wereld de adem inhoudt. Hét coronavirus.

In een klein kantoortje achter in het LUMC draait universitair docent Montse Bárcena aan het wiel van haar computermuis. Op een flatscreen aan de muur komen de virusdeeltjes naderbij. Ronde, grijze vlekjes, die dansen rond de dierencellen die Bárcena met virus heeft besmet en met de elektronenmicroscoop heeft gefotografeerd. Niet het echte virus uit Wuhan overigens – dat was nog niet beschikbaar toen ze haar proeven deed – maar het sarsvirus, dat nauw verwante, andere Aziatische coronavirus dat de wereld achttien jaar geleden op stelten zette.

Ze zijn klein. Ontzettend klein. Nogal wat mensen denken dat een virus ongeveer hetzelfde is als een bacterie (allebei klein en kriebelig), maar in

werkelijkheid verhoudt een virus zich wat betreft maat en complexiteit tot een bacterie als een roeiboot tot een vliegdekschip. Een bacterie is in essentie nog een klein beestje, maar een virus is niet meer dan een ingepakt sliertje erfelijk materiaal, met het opschrift: KOPIEER MIJ.



Beeld Thomas Nondh Jansen

Het virus laat die boodschap lezen aan uw lichaam, in de hoop dat uw cellen de opdracht willen uitvoeren. Fascinerend, vindt Bárcena. Dat zo'n nietig kruimeltje zoveel in zijn mars heeft. 'Het zijn eigenlijk heel kleine, uiterst gecompliceerde moleculaire machientjes', wijst ze naar de bolletjes. 'Zó verfijnd.'

Virussen vormen dan ook de onzichtbare hand achter allerlei biologische processen. Dat u zetmeel kunt verwerken, en dat het lichaam van vrouwtjeszoogdieren **een baby gedooft**: het heeft te maken met subtiele genetische signaaltjes in het dna die virussen daar hebben aangebracht. Er zijn zelfs wetenschappers die denken dat het virus er **eerder was dan het leven zelf**: virussen vormen het canvas waarop het verhaal van het leven is geschilderd.

Maar verwar ze niet met levende wezens, benadrukt hoogleraar virologie Eric Snijder (LUMC). Want ze mogen dan zijn gemaakt van dezelfde moleculaire spullen als u en ik, zonder gastheer kunnen ze zich niet

vermeerderen. Dat maakt virussen volgens de meeste definities toch echt zo levenloos als een pakketje post. ‘Vermenigvuldig je. Verpak jezelf. En ga naar de volgende gastheer’, zo omschrijft Snijder de missie van de virussen. Een virus denkt niet, voelt niet, aarzelt niet. Het doet gewoon maar.

Het begint allemaal als er wat virus in ons lichaam komt. Door inademing, via de ogen misschien: als je een tienduizendste van een millimeter klein bent, is er altijd wel een weg naar binnen. Eenmaal daar buitelen en zweven de virionen, zoals de virusdeeltjes formeel heten, door uw luchtweg. Tot ze beet hebben.

Daarvoor gebruikt het coronavirus een van de bloembladachtige uitsteeksels die hem omringen en hem de naam ‘coronavirus’ bezorgen (naar de ‘krans’ van de uitsteeksels). Zijn ‘spikes’. Het virus tast ermee zijn omgeving af. Tot de spikes zich chemisch vastzuigen, aan een dopje op de buitenkant van menselijke luchtwegcellen dat ACE2 heet. Contact.

Waarna het virus zich gewillig laat verpakken in een vetblaasje waarin de cel ook nuttige voedingsstoffen verpakt en naar binnen bubbelt, hup de cel in. Daar begint de cel, nietsvermoedend, het pakketje uit te pakken. Eiwitten stropen met talloze bezige handjes het vetblaasje van hem af en breken zijn buitenkant open. Totdat zijn onheilige inhoud vrijkomt. Zijn erfelijk materiaal. KOPIEER MIJ.

Dat genetische receptenboek, het ‘genoom’, daarin onderscheiden coronavirussen zich van veel andere virussen, zegt Snijder. Het poliovirus bevat een genoom van 7.500 chemische letters lang; het nieuwe coronavirus telt 29.903 letters aan genetische instructies. Ongeveer net zoveel letters als in deze sectie wetenschap.

Niet dat het virus daardoor opeens krachtiger of gevaarlijker is dan polio: zo werkt het niet. ‘Het is meer zo dat hij meer trucs aan boord heeft. Zijn vermenigvuldiging in de cel is verfijnder, soepeler’, vertelt Snijder.



Model van het virus dat covid-19 veroorzaakt. Beeld EPA

In de cellen van uw luchtwegen begint het coronavirus zijn enorme genoom te ontrollen. Geschreven in chemische codetaal, op een lange sliert erfelijk materiaal die biologen ‘RNA’ noemen. Slaafs beginnen de eiwitfabriekjes in uw cellen de bouwstructies op het RNA te volgen. Zestien onderdelen knutselen ze tevoorschijn.

Een werktuig van de duivel, zo zal al snel blijken. De virusonderdelen beginnen zichzelf aan elkaar te klikken. Tot er een enorm, ingewikkeld eiwitcomplex ontstaat dat ‘replicase’ heet. ‘Die zestien producten zijn onderdelen van een kopieerapparaat’, zegt Snijder. ‘En een kopieerapparaat is wat je krijgt als ze elkaar vinden.’

In genetisch opzicht is het nieuwe coronavvivirus gewoon een sarsvirus, vertelt coronaviroloog Raoul de Groot (Universiteit Utrecht). We zien een

enorm gen: de instructies voor het kopieerapparaat, KOPIEER MIJ.
Daarachter een wat kleiner gen, dat aangeeft hoe het spike-eiwit gemaakt moet worden: ZO MAAK JE MIJN UITSTEEKSELS.

En daar weer achter, een genetisch naschrift haast, een trits van zeven kortere genen. Twee met het recept voor het omhulsel van het virusdeeltje. Een met de instructie voor de verpakking van het genoom. En daartussenin geklemd zes genen die het virus waarschijnlijk gebruikt om beter zijn gang te kunnen gaan. ‘Sars de tweede is gewoon een variatie op hetzelfde thema’, zegt De Groot. ‘Een kopieermachine met een gereedschapskist erachteraan die in feite hetzelfde is als wat we kennen van sars de eerste.’

Geen wonder dat virologen het virus ook officieel ‘SARS-CoV-2’ zijn gaan noemen, sarscoronavirus nummer twee. Leg het erfelijk materiaal van het nieuwe coronavirus naast dat van het sarsvirus, en voor 80 procent komt de ‘tekst’ overeen – op veel plekken zijn de virussen zelfs nagenoeg identiek.

Een van de fascinerendste verschillen zit wat De Groot betreft in een klein gen dat ‘ORF 8’ heet, een van de hulpgenen uit de gereedschapskist. Niemand weet wat het gen precies doet: bij sars de eerste was het kapot, omdat er 29 letters uit waren weggevallen. Zal dus wel niet zo belangrijk zijn, namen de meeste onderzoekers aan.

Totdat de Duitse viroloog Christian Drosten twee jaar geleden onderzocht wat er gebeurt als je het gen repareert. Tot zijn verbazing zag hij dat het virus er een enorme oppepper van kreeg: nummer 8 blijkt de kopieersnelheid van het virus meer dan twintig keer te verhogen.

‘En nou komt het’, zegt De Groot. ‘Bij sars de tweede is dit gen nog intact.’ Zou dat soms de reden zijn waarom het nieuwe coronavirus zich zo soepel verspreidt? Het is ‘puur speculeren’, benadrukt De Groot. Maar te denken geeft het natuurlijk wel. ‘Cellen hebben allerlei verdedigingssystemen om virussen tegen te houden. Ik vermoed dat het best eens zo kan zijn dat ORF 8 een rol speelt bij het ontwijken van die mechanismes.’

In uw cellen is het virus begonnen met de volgende fase. Een wonderlijke fase, goed te zien op de microscoopfoto’s van Bárcena: het virus begint bellen te blazen. In de cel ontstaat een soort schuim, van dubbelwandige bubbels. ‘Aanvankelijk dachten we dat het een toevallig bijverschijnsel was’, zegt Bárcena, die de bubbels bestudeert. ‘Inmiddels nemen we aan dat het een essentieel onderdeel is van de replicatiecyclus.’

De bellen staan immers niet op zich, blijkt uit het Leidse onderzoek. Eerder zijn het coconnetjes, onderling verbonden door een soort web van draden. Het virus maakt ze door met zijn eiwitten het ‘endoplasmatisch reticulum’ om te bouwen, een reeks membranen in de cel die enige faam geniet als moeilijk te onthouden celonderdeel uit de biologies. ‘Kijk’, zegt Snijder, en hij wijst naar de microscoopfoto’s van Bárcena. ‘Het virus bouwt een nestje.’

Misschien heeft het virus dat nestje wel nodig om vaste grond onder de voeten te hebben bij het kopiëren van zijn erfelijk materiaal, vermoeden Snijder en Bárcena. In en aan de coconnetjes beginnen in elk geval nieuwe slierten virus-RNA te ontstaan. Verderop, in het nog intacte endoplasmatisch reticulum beginnen intussen de spike-eiwitten te groeien, als champignons in een kwekerij.

Het begint uit de hand te lopen, daarbinnen. Het nieuw gemaakte RNA wordt ingepakt, raakt op drift, trekt door de met spikes overwoekerde membranen, en komt daarbij onder de spikes te zitten, zoals je onder de takjes komt te zitten als je je door struikgewas wurmt. Langzaam beginnen nieuwe virusdeeltjes te ontstaan. Niet een of twee, maar wel duizenden per cel. Een uur of tien, twaalf duurt het voordat de eerste virussen per vetblaasje de cel verlaten. Op weg naar een volgende cel, een volgend ACE2-dopje om zich aan vast te zuigen. KOPIEER MIJ! KOPIEER MIJ! KOPIEER MIJ! – uit eindeloos veel moleculaire kelen tegelijk.

En dit is wat je dan overhoudt, gebaart Montse Bárcena. Met het wielkje van haar computermuis is ze wat uitgezoomd om het slagveld te overzien. We zien de besmette cel, of wat daarvan over is. Een uitgewoonde chaos, waarin van de afzonderlijke celstructuren weinig meer is te herkennen. Als een staafmixer is het virus in het tere binnenwerk van de cel tekeergegaan. Het endoplasmatisch reticulum is veranderd in een brei met klontjes. En overal drijven losse spikes, slierten werkeloos RNA en afgedankte eiwitten die het virus heeft laten slingeren.

Dat is niet alles, want ook aan de buitenkant van de cel kleven spikes. Met als gevolg dat cellen met elkaar beginnen te verkleven, voedingsmoleculen en signaalstoffen er niet meer langs kunnen en hele weefsels verziekt raken. Tot de cel zichzelf opblaast, wordt gesloopt door immuuncellen of er een bacterie langskomt om zich aan de zieke cellenpap te goed te doen. U hoest: de bacteriën, het afval én de kerngezonde virusdeeltjes vliegen in het rond.

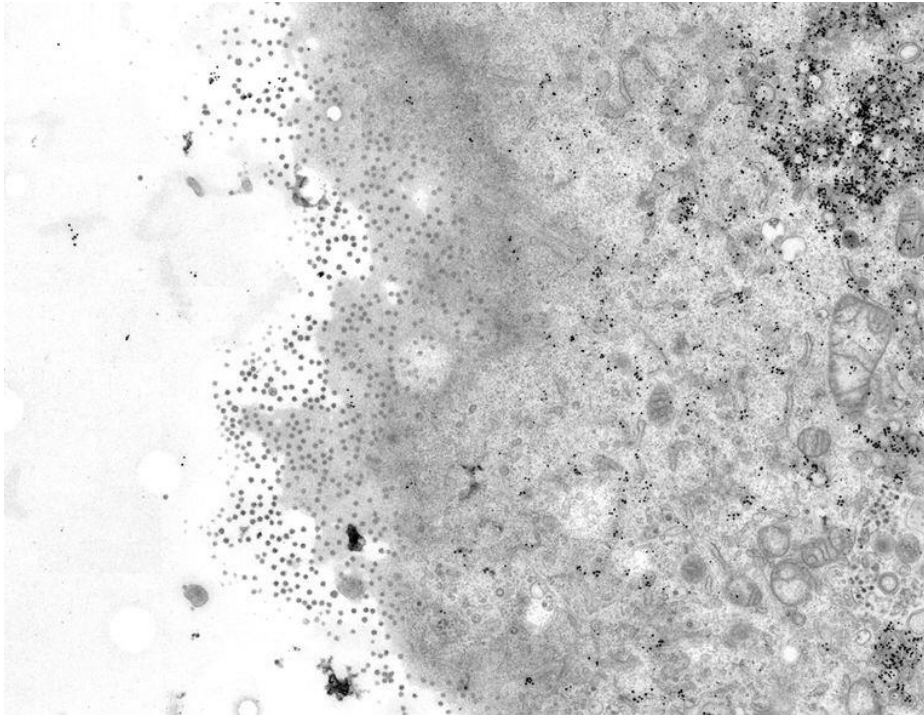
Wie had ooit kunnen bedenken dat het coronavirus de wereld zo de arm zou omdraaien, zegt Raoul de Groot, die ooit promoveerde op een kattencoronavirus en nu gespecialiseerd is in een verkoudheidsvirus dat op

de mens oversprong vanaf koeien. ‘Als je naam en faam wilde, ging je aan hiv of hepatitis C werken, virussen die ernstige ziekten bij de mens veroorzaken. Niet aan een virus waarvan alleen je kat ziek wordt, zoals ik.’

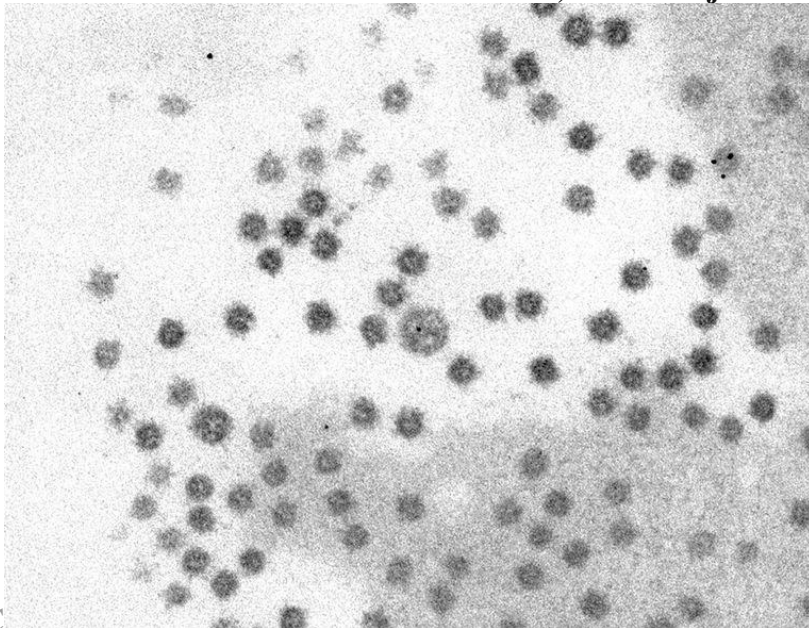
Maar neem het virus eens iets kwalijk. Dat denkt niet, voelt niet, doet gewoon maar.

‘Dit is nu de derde keer dat dit gebeurt’, zegt Snijder, verwijzend naar de sarscrisis en de dodelijke ‘dromedarisziekte’ mers in het Midden-Oosten. ‘Af en toe worden we gestraft voor onze onvoorzichtigheid bij het verstoren van het evenwicht in de natuur. Het virus grijpt zijn kans. Dat lukt niet elke dag. Maar als je hem een miljoen keer de kans geeft, moet het een keer lukken.’

Naschrift: Dit stuk is geschreven zoals een virus is samengesteld, uit losse elementen die naderhand zijn samengevoegd. Net als een virus nam ik enkele korte passages over uit ander werk: de twee openingszinnen komen uit een eerder artikel, de passage van de roeiboot en het vliegdekschip uit een boek dat ik tien jaar geleden schreef. De tikfout halverwege (coronavvivirus) zit op de precieze positie, op 44 procent van de tekst, waar het coronavirus ook een hapering heeft, genaamd een ‘frameshift’. Bij het aflezen van dit stuk raakte u hier waarschijnlijk even afgeleid, net zoals een echte cel doet als hij het virale RNA afleest.



Geïnfecteerde dierencellen met het coronavirus, de korreltjes.Beeld Montserrat Bárcena,



LUMC

Coronavirusdeeltjes, ingezoomd.Beeld Montserrat Bárcena, LUMC
VIRUSSEN TELLEN

Hoeveel virussen er precies zijn, is lastig te zeggen. De grens tussen soorten is vaak niet goed te trekken, omdat virussen net als de kleuren blauw en groen in elkaar overlopen. Volgens een Amerikaanse schatting gaan er in zoogdieren alleen al zo'n half miljoen virussen rond. Schattingen over het totaal aantal virussoorten gaan dan ook al snel over tientallen of honderden miljoenen. Van de coronavirussen zijn er zo'n vijftig bekend.