

# Afweer tegen virussen: van individueel naar collectief

Henk van der Scheer en Kees van Heemert

In de voorgaande twee afleveringen hebben we de afweer van individuele bijen tegen aanvallers besproken. Daarnaast komen bij sociaal levende insecten zoals honingbijen ook collectieve afweermechanismen voor, d.w.z. van het volk als geheel. Die mechanismen worden samengevat onder de term 'sociale afweer'. Doordat sociaal levende insecten een sociaal afweersysteem ontwikkelden, werden individuele afweermechanismen minder belangrijk<sup>8</sup>. Honingbijen hebben daardoor voor de individuele (aangeboren) immuniteit nog maar een derde van het aantal genen dat het, niet-sociale, fruitvliegje bezit<sup>18</sup>.

Van belang bij die ontwikkeling naar sociale afweer was de ontwikkeling van veelmannerij. De koningin paart gewoonlijk met zo'n twintig darren en die polyandrie vermindert de kans op verspreiding van ziekten in een bijenvolk. Daardoor ontstaan namelijk halfzusters en die verschillen genetisch meer van elkaar dan zusters. Die grotere genetische verscheidenheid binnen het volk gaat gepaard met taakdifferentiatie bij de werkers<sup>13, 17</sup>.

Een speciaal geval is de afweer tegen virussen. Die begint als individuele afweer, maar verandert al snel in een vorm van sociale afweer, zoals verderop blijkt in de paragraaf Afweer. In deze aflevering bespreken we hoe honingbijen omgaan met virussen. Veel kennis over de relatie tussen virussen en honingbijen is te vinden in een speciale publicatie van de Europese Commissie<sup>1</sup>. Andere vormen van sociale afweer komen later aan bod.

## Virusinfectie en -vermeerdering

Een virus bestaat uit erfelijk materiaal omhuld door een eiwitmantel. Bij honingbijen kennen we alleen virussen met als erfelijk materiaal een enkelvoudige streng ribonucleïnezuur, in het Engels ribonucleid acid (RNA). Voor hun vermeerdering zijn bijenvirussen afhankelijk van het stofwisselingsmechanisme van een gastheer van die honingbij. Ze moeten dus de juiste cellen van een gastheer herkennen en daarin binnendringen. Het omhulsel bezit daartoe specifieke eiwitten voor de herkenning van een bepaalde gastheer. Heeft het virus zo'n cel gevonden, dan bindt het zich aan die cel en injecteert het zijn genetisch materiaal daarin. Eenmaal binnen, geeft het erfelijk materiaal van het virus aan de gastheer de opdracht om nieuwe virussen te maken. De cel ziet dat virale RNA als eigen, enkelstrengs boodschapper-RNA, in het Engels messenger RNA (mRNA), afkomstig uit de celkern met de boodschap tot aanmaak van eiwitten. De aanmaak van virale eiwitten gebeurt probleemloos in het ribosoom, een soort werkplaats met een stelsel van lamellen in het celplasma, waar aminozuren tot eiwitten aan elkaar worden geregen. Dat betekent dat het ribosoom voor de bijencel werkt, maar met 'foute' informatie afkomstig van het virus.



Bij de vermeerdering van het virale RNA door de gastheer-cel wordt eerst een spiegelbeeldige kopie van dat virale RNA gemaakt. Dat doen specifieke enzymen in de cel op commando van het virale RNA. Die kopie vormt de matrijs waarlangs de nieuwe RNA-strengen ontstaan. Daarna volgt het in elkaar zetten van RNA en eiwitmantel tot een virusdeeltje. Daarvan kunnen er in enkele uren tijd vele duizenden per cel ontstaan. Die vermeerdering leidt in veel gevallen tot de dood van de gastheer-cel, die uiteen valt. Als veel cellen 'getroffen' zijn door het virus, gaat soms ook het organisme, hier de honingbij, dood.

## Afweer

Nu laat de cel dat alles niet zomaar gebeuren. Elke cel van plant en dier, inclusief de mens, heeft eenzelfde soort aangeboren afweermechanisme dat virussen onschadelijk kan maken, in het Engels RNA silencing genoemd<sup>2</sup>. Dat mechanisme is kennelijk al vroeg in de evolutie ontstaan<sup>5</sup> en komt versimpeld op het volgende neer.

Zo gauw het virus door de cel een kopie (die dienst moet gaan doen als matrijs) heeft laten maken langs het oorspronkelijke virale RNA, herkent de cel die beide strengen als celvreemd materiaal. In cellen van planten en dieren komt namelijk geen dubbelstrengs RNA (dsRNA) voor. Wel enkelstrengs, bijvoorbeeld het RNA dat als boodschapper fungeert tussen het erfelijk materiaal in de celkern en het ribosoom in het celplasma om daar eiwitten te laten maken, het mRNA. De vorming van dsRNA nu, is voor de cel het sein om specifieke enzymen in werking te stellen. Die kunnen dsRNA in korte stukken knippen en de strengen splitsen. Die RNA-fragmenten heten in het Engels 'small interfering RNAs' (siRNA). Daarvan zijn er ondertussen vele duizenden bekend. Een ander enzym koppelt siRNA vervolgens aan specifieke eiwitten en die 'kluwen' wordt uiteindelijk in de cel afgebroken<sup>10</sup>. Na infectie van een cel met viraal RNA blijken ook naburige cellen al snel immuun voor het virus. De siRNA's dringen waarschijnlijk de buurcellen binnen<sup>7, 14</sup>.

Verondersteld wordt dat, als de kopklieren van een voedscherbij door een virus worden geïnfecteerd, haar voedersap ook

siRNA bevat en dat zou de larven immuun maken tegen het betreffende virus<sup>14</sup>. Aanwijzingen daarvoor zijn proeven met het Chinese zakbroedvirus (CSBV) bij de Aziatische honingbij<sup>12</sup>. Als zo'n voedsterbij van *Apis cerana* aan andere bijen voedsel geeft, zouden die ook het siRNA binnen krijgen en immuun worden tegen het virus. Een individuele virusafweerreactie verandert zodoende in een sociaal afweersysteem dat via het voedsel het hele volk beschermt.

### Schaakspel

In de praktijk blijkt dat er bij allerlei organismen in aange-taste cellen soms vele duizenden viruseenheden voorkomen. Kennelijk zijn virussen in staat om de verdediging van cellen te omzeilen. Dat doen ze door eiwitten te maken die die celverdediging blokkeren, zogenaamde RNA silencing suppressor(RSS)-eiwitten<sup>16</sup>. Die RSS-eiwitten schakelen in de celkern (van planten en dieren) de werking uit van bepaalde genen die verantwoordelijk zijn voor de aanmaak van de enzymen die het virale RNA moeten afbreken en splitsen. In de loop van de geschiedenis reageerden planten en dieren daarop door hun genen iets te veranderen, waardoor ze nog wel de benodigde enzymen maken, maar niet meer door het RSS-eiwit van het virus worden herkend. Vervolgens lokte dat bij virussen weer een aanpassing uit - mutatie van het RNA - waardoor andere RSS-eiwitten werden gemaakt die wel weer effectief zijn. Kortom, er is in de loop der tijd een soort schaakspel ontstaan tussen celafweer en virusaanval. Nu eens wint de een, dan weer de ander.

*De literatuurverwijzingen zijn te vinden op [www.bijenhouders.nl](http://www.bijenhouders.nl) onder tijdschrift > aanvullende informatie oktober 2011*



foto Bram Cornelissen

**Bij met verkreukelde vleugels**

## Virussen bij honingbijen

Bij honingbijen zijn ongeveer twintig virussoorten bekend. In de loop der tijd is een toestand ontstaan waarbij virussen niet of slechts in kleine aantallen per individu voorkomen en gewoonlijk geen schade aanrichten. Dat is helaas veranderd met de komst van de exotische parasieten van onze westerse honingbij, namelijk *Varroa destructor*<sup>4</sup> en *Nosema ceranae*<sup>3</sup>. Beide veroorzaken wonden waardoor virussen in het inwendige van honingbijen kunnen doordringen.

Van varroamijten is bekend dat die bepaalde bijenvirussen, o.a. het verkreukelde vleugelvirus - in het Engels Deformed Wing Virus (DWV), in zich opnemen en vermeerderen<sup>9</sup>. Dergelijke mijten brengen bij het 'foerageren' op bijenlarven en volwassen individuen, met hun speeksel veel virusdeeltjes in hun gastheer. Infectie van de larven kan dan tot de dood leiden of tot bijen die met misvormde vleugels en een verkort achterlijf worden geboren<sup>6</sup>.

In Amerika is met behulp van het toen pas in kaart gebrachte genoom van de honingbij de activiteit van genen in darmcellen bestudeerd<sup>11</sup>. Men ontdekte in bijen uit CCD-volken geen verhoogde activiteit van genen die betrokken zijn bij de afweer van vijanden; ook geen sporen van een genreactie tegen pesticiden. Wel vonden ze vreemde stukjes RNA afkomstig uit de ribosomen. De oorzaak daarvan schrijven ze toe aan

een of meer virussen die de cel hebben gekaapt en de normale eiwitfabricage van cellen in de bijen uit de CCD-volken hebben aangetast.

In 2010 publiceerden andere Amerikaanse onderzoekers dat ze in bijen uit CCD-volken een virus in combinatie met *Nosema ceranae* hadden 'gevonden'<sup>3</sup>. Ze isoleerden en identificeerden daarvoor duizenden peptiden (korte eiwitketens) uit bijenmonsters van gezonde volken en volken met CCD-verschijnselen. Als daar computermatig de bekende bijenpeptiden uit 'gezeefd' werden, bleven er ruim drieduizend peptiden over die afkomstig zouden moeten zijn van meer dan 900 micro-organismen geassocieerd met ongewervelde dieren. Beperkte men zich tot de uit de literatuur bekende peptiden van 121 ziekteverwekkers ooit bij insecten aangetroffen, dan bleek dat in alle bijenmonsters uit CCD-volken – en in enkele uit gezonde volken - zowel peptiden van *Nosema ceranae* voorkwamen als van een 'invertebrate iridescent virus' (IIV). Er is wel kritiek op dit onderzoek<sup>15</sup>, zie ook Bijenhouden november 2010, p. 14. De gegevens zijn computermatig geanalyseerd, maar niemand heeft het virus daadwerkelijk 'in handen' gehad. Dat laatste is toch echt noodzakelijk om infectieproeven te kunnen doen en bij 'positief' resultaat te kunnen claimen dat er een nieuw bijenvirus is ontdekt. Daarna moet nog worden aangetoond dat het virus samen met *Nosema ceranae* inderdaad CCD veroorzaakt.