

Κορωνοϊός: Γιατί η παραλλαγή Δέλτα είναι τόσο μεταδοτική

-Επιστήμονες ανακάλυψαν κρίσιμες προσαρμογές του ιού, που τον βοηθούν να αγκιστρωθεί στα ανθρώπινα κύτταρα

Μετά από 19 μήνες εργασίας και δεκάετες προηγούμενων ερευνών πάνω στους κορωνοϊούς, έχουμε πλέον στην διάθεση μας μία αναλυτική περιγραφή του τρόπου με τον οποίο ο SARS-CoV-2 εισβάλλει στα ανθρώπινα κύτταρα. Οι επιστήμονες, όπως μετέδωσε το ΑΠΕ-ΜΠΕ, ανακάλυψαν κρίσιμες προσαρμογές του ιού, που τον βοηθούν να εγκατασταθεί στα ανθρώπινα κύτταρα με εκπληκτική δύναμη και στη συνέχεια να βρουν μόλις εισβάλλει μέσα σε αυτά. Αργότερα, καθώς κινείται από τα κύτταρα, ο SARS-CoV-2 εκτελεί μία κρίσιμη διεργασία ώστε να προετοιμάσει τα νέα σωματίδια του ιού για τη μόλυνση ακόμη περισσότερων ανθρώπινων κυττάρων. Αυτά είναι μερικά από τα εργαλεία που εξέρχονται στον ιό να εξοπλιστεί τόσο γρήγορα -και γ' αυτό είναι τόσο δύσκολο να ελεγχθεί- και να σκοποποιήσει σε μία δημοσίευση στο περιοδικό Nature. Οι καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Ευστάθιος Καστριτής, Θεοδώρα Φυλάποπου και Θόδωρος Δημόπουλος (πρώην ΕΚΠΑ) παρουσιάζουν τα κύρια σημεία της δημοσίευσής τους.

Ο νέος κορωνοϊός SARS-CoV-2 διαθέτει ένα κέλυμμα από λιπαρά, όπως δείχνουν οι προσομοιώσεις του στον υπολογιστή, και συσχετίζεται με πρωτεΐνες-ακίδες, οι οποίες ξεχωρίζουν στην επιφάνειά του. Αυτά τα μόρια του σκάφους είναι γνωστά ως γλυκοζύνες.

Πολλοί ιοί έχουν γλυκοζύνες που καλύπτουν τις εξωτερικές πρωτεΐνες τους και τις κομποφέρουν αποκρίνοντας τις από το ανοσοποιητικό σύστημα. Ερευνητές, όμως, δημιούργησαν μία άλλη ερευνητική ομάδα εναντίον των λιπιωτών Βασισμένων σε δομικά και γενετικά δεδομένα, που τελικά ανασυνθέτησε άτομο προς άτομο από έναν υπερπολυγονιτισμό, δίνοντας μία εξαιρετικά λεπτομερή απεικόνιση. Μέσα από αυτό το κέλυμμα, όμως, ξεχωρίζουν ένας μη επικαλυμμένος βρόχος, ο οποίος είναι ένα τμήμα της πρωτεΐνης-ακίδας που αποτελεί τον τομέα διείσδυσης του υποδοχέα (RBD), ένα από τα τρία τμήματα της ακίδας που συνδέονται με τους υποδοχείς ACE2 στα ανθρώπινα κύτταρα.

Στην προσομοίωση, όταν ο RBD προσβάλλει πάνω από το κέλυμμα του σκάφους, δύο άλλα μόρια γλυκοζύνες λυγώνουν μία θέση που κλειδώνει τον RBD στη θέση του, επιτρέποντάς του. Όμως, τα μόλις προσομοιώσεις έδειξαν ότι εάν αλλάξουν αυτές οι γλυκοζύνες μία ή δύο κατηγορίες. Μία άλλη ερευνητική ομάδα εναντίον της τεχνικής για να δοκιμάσει το ίδιο πείραμα στο εργαστήριο και μέχρι τον Ιούνιο του 2020 διαπίστωσαν ότι μεταλλάξεις των δύο γλυκανών μειώνουν την ικανότητα της πρωτεΐνης-ακίδας να συνδέεται με τον υποδοχέα ACE2 των ανθρώπινων κυττάρων. Αυτό το εύρημα δεν είχε περιγραφεί προηγουμένως σε κορωνοϊούς. Έτσι, είναι πιθανό ότι η απώρινη απάντηση στα κύτταρα να είναι η μείωση της μοριακής μάζας του ιού, αν και οι ερευνητές ακόμη δεν έχουν τρόπο να το κάνουν αυτό.

Από την έναρξη της πανδημίας COVID-19, οι επιστήμονες έχουν κατανοήσει τις λεπτομέρειες του τρόπου με τον οποίο ο SARS-CoV-2 μολύνει τα κύτταρα. Επικεντρώνοντας στη διαδικασία της μόλυνσης, ελήφθησαν να βρουν καλύτερους τρόπους για να την ανασκόνην μέσω κλωνιωμένων βελών που εισβάλλουν στα κύτταρα, αλλά για να το προσεγγίσουν καλύτερα, όπως η παραλλαγή Δέλτα, είναι πιο μεταδοτική.

Κάθε σωματίδιο του SARS-CoV-2 έχει μία εξωτερική επιφάνεια με 24-40 γλυκιά διατεταγμένες πρωτεΐνες-ακίδες που είναι το κλειδί για τη σύνδεση με τα ανθρώπινα κύτταρα. Για άλλους τύπους ιών, όπως της γρίπης, οι εξωτερικές πρωτεΐνες της επιφάνειας είναι μία μεγάλη σύγκριση σχετικά με τα ανθρώπινα κύτταρα. Ο SARS-CoV-2 είναι εξαιρετικά εύκολος και αρθρώνεται σε τρία διαφορετικά σημεία. Αυτό επιτρέπει στις ακίδες να περιστρέφονται και να ταλαντώνονται, γεγονός που διευκολύνει τη φόρτιση της επιφάνειας του κυττάρου και την ταυτόχρονη σύνδεση πολλών ατόμων σε ένα ανθρώπινο κύτταρο. Δεν υπάρχουν παρόμοια πειραματικά δεδομένα για άλλους κορωνοϊούς, αλλά επειδή οι αλληλογνωστές πρωτεΐνες-ακίδες εμφανίζονται διατηρημένες στην εξέλιξη των κορωνοϊών, μάλλον πρόκειται για κοινό χαρακτηριστικό του ιού αυτής της οικογένειας.

Στην αρχή της πανδημίας, οι ερευνητές επιβεβαίωσαν ότι η περιοχή RBD της πρωτεΐνης-ακίδας του SARS-CoV-2 συνδέεται με τον υποδοχέα ACE2, που βρίσκεται στο εξωτερικό πολλών κυττάρων του ανώτερου αναπνευστικού και των πνευμονικών κυττάρων. Αυτός ο υποδοχέας είναι, επίσης, το σημείο σύνδεσης των SARS-CoV, του ιού που προκαλεί σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS). Όμως, σε σύγκριση με τον SARS-CoV, εκτιμάται ότι ο SARS-CoV-2 συνδέεται με το ACE2 2-4 φορές πιο γρήγορα, επειδή αρκετές αλλαγές στην περιοχή RBD επιβεβαιώθηκαν σε σημεία σύνδεσης του ιού με τον υποδοχέα ACE2. Οι παραλλαγές του SARS-CoV-2 που προκύπτουν ιδιαίτερα συχνά τείνουν να εμφανίζουν μεταλλάξεις στην υπομονάδα S1 της πρωτεΐνης-ακίδας, η οποία φιλοξενεί την περιοχή RBD και είναι υπεύθυνη για τη σύνδεση στον υποδοχέα ACE2. (Μία δεύτερη υπομονάδα της ακίδας, η S2, συμβάλλει στη σύνδεση του περιβλήματος του ιού με τη μεμβράνη του κυττάρου-ξενιστή). Η παραλλαγή Δέλτα, για παράδειγμα, περιλαμβάνει όσα αλλαγές στην αλληλογνωσία της πρωτεΐνης-ακίδας, οι οποίες έχουν αποτελέσει η RBD να είναι πιο πιθανό να παραινέσει σε θέση που βοηθά τον ιό, διευκολύνοντας την είσοδό του στα κύτταρα. Η παραλλαγή Δέλτα, η οποία τώρα εξετάζεται ταχέως, φιλοξενεί πολλαπλές μεταλλάξεις στην υπομονάδα S1, συμπεριλαμβανομένων τριών στην περιοχή της



RBD που φαίνεται να ενεργοποιούν την ικανότητα της RBD να συνδέεται με τον υποδοχέα ACE2 και να παρακάμπτει το ανοσοποιητικό σύστημα.

Μόλις οι ακίδες του ιού συνδέονται με τον υποδοχέα ACE2, άλλες πρωτεΐνες στην επιφάνεια του κυττάρου-ξενιστή ξεκινούν μία διαδικασία που οδηγεί στη σύνδεση του περιβλήματος του ιού και της κυτταρικής μεμβράνης. Ο ιός που προκαλεί τον SARS, ο SARS-CoV, χρησιμοποιεί ένα από τα δύο ελκυστήρα-πρωτεΐνες (είναι ένζυμα που εκκρίνουν άλλες πρωτεΐνες σε συγκεκριμένες θέσεις) του κυττάρου-ξενιστή για να εισβάλλει. Την TMPRSS2 ή την καθεψίνη L. Η TMPRSS2 είναι η γαργάλη διεργασία, αλλά ο SARS-CoV εισέρχεται συχνά μέσω ενός ενδοσωμάτιου -μίας φυσαλίδας που περιβάλλεται από λιπίδια- η οποία βασίζεται στην καθεψίνη L. Γενετικά, όταν οι εισερχόμενοι στα κύτταρα με αυτόν τον τρόπο, οι ακίδες-πρωτεΐνες μπορούν να τους περιβήσουν.

Ο SARS-CoV-2 διαφέρει από τον SARS-CoV στο ότι χρησιμοποιεί το αποτελεσματικό στην TMPRSS2, ένα ένζυμο που βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στην επιφάνεια των κυττάρων του αναπνευστικού επιθηλίου. Πρώτον, η TMPRSS2 κόβει μία θέση στην υπομονάδα S2 και έτσι εκθέτει μία σειρά υδροφορών αμινοξέων που εκδύονται γρήγορα στην πλησιέστερη μεμβράνη. Αυτή η μόλυνση-ξενιστή. Η προτεινόμενη ακίδα, στην συνέχεια, διπλώνεται πάνω της, σαν σερμοιό, οδηγώντας στη σύνδεση του περιβλήματος του ιού και της κυτταρικής μεμβράνης.

Ο ιός, ακολούθως, εκκείνεται το γονιδίωμά του (το γενετικό υλικό του) απευθείας στο κύτταρο. Εισβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο, σαν ελκυστήρα, ο SARS-CoV-2 μολύνει τα κύτταρα ταχύτερα των SARS-CoV και αποφεύγει να παραινέσει σε ενδοσωμάτιο.

Η ταχεία είσοδος του ιού, χρησιμοποιώντας την TMPRSS2, εξηγεί γιατί η ζωοκρίση δεν λειτουργεί σε κλινικές δοκιμές ως θεραπεία για την COVID-19, παρά τις πρώτες ελπιδοφόρες εργαστηριακές μελέτες. Οι εργαστηριακές μελέτες χρησιμοποιούν κύτταρα που χρησιμοποιούν αποκλειστικά την καθεψίνη για είσοδο του ιού μέσω του σπείρα. Όταν ο ιός μετράει ότι και αναπαράγει στον ανθρώπινο αναπνευστικό επιθήλιο δεν χρησιμοποιεί ενδοσωμάτιο, όπως η ζωοκρίση, η οποία είναι ένα φάρμακο που αναστέλλει τα ενδοσωμάτια, δεν είναι αποτελεσματική.

Αυτή η ανακάλυψη υποδεικνύει, επίσης, ότι οι ανατομικές διατάξεις της μεμβράνης είναι μία πολύ σημαντική σύγκριση σχετικά με τα αποτελέσματα της δυνατότητας του ιού να χρησιμοποιήσει την TMPRSS2, την καθεψίνη L ή άλλες πρωτεΐνες για την είσοδό του στα κύτταρα. Ένας αναστολέας της TMPRSS2, το mesylate kamostatate, ο οποίος έχει εγκριθεί στην Ιαπωνία για τη θεραπεία της παγκρεατίτιδας, εμποδίζει τον ιό να εισέλθει στα πνευμονικά κύτταρα, αλλά το φάρμακο δεν βελτιστοποιεί την έκθεση του σπείρα σε μία αρχική κλίση δοκιμή. Τα επόμενα στάδια της λήψης είναι λιγότερο ξεκάθαρα. Ανοσοοξύ, τότε τα ριβονουκλεοτίδια του RNA του ιού σε μεγάλες αλληλογνωστές αμινοξέες, οι οποίες στη συνέχεια αποσπώνται σε 16 πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένων πολλών που εμπλέκονται στη σύνθεση του RNA. Αργότερα, παράγονται περισσότερα μόρια RNA που κωδικοποιούν συνολικά 26 γνωστές ήκες πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένων δομικών πρωτεϊνών που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή των σωματιδίων ιού, όπως η ακίδα και άλλες βοηθητικές πρωτεΐνες. Με αυτόν τον τρόπο, ο ιός αρχίζει να δημιουργεί αντήραση του δικού του αγγελιοφόρου RNA. Όμως, χρειάζεται τον κυτταρικό μηχανισμό για να μεταφράσει αυτά τα mRNA σε πρωτεΐνες. Οι κορωνοϊοί αναλαμβάνουν τον έλεγχο αυτού του μηχανισμού με πολλές άλλες αλλαγές. Οι ερευνητές έχουν επικεντρωθεί σε τρεις μηχανισμούς. Με τους οποίους ο SARS-CoV-2 καταστέλλει τη μεταγραφή mRNA του ξενιστή υπέρ της δικής του. Αν και κανείς δεν είναι μοναδικός για αυτόν τον ιό, ο συνδυασμός, η ταχύτητα και η αποτελεσματικότητα φαίνεται να μοναδική. Πρώτον, ο ιός εξελίσσεται τον αναπνευστικό Η πρωτεΐνη του ιού Nsp1, μία από τις πρώτες πρωτεΐνες που μεταφράζεται όταν φτάσει ο ιός, στρατολογεί γρήγορα τον ξενιστή που κερδών συστηματικά όλα τα μόρια mRNA μέσα στο κύτταρο που δεν έχουν επισημανθεί από προέρχονται από τον ιό. Όταν ερευνητές βρήκαν σε ένα μόριο mRNA του κυττάρου-ξενιστή μία παρόμοια επιπέ-

δωση που φαίνεται να ενεργοποιούν την ικανότητα της RBD να συνδέεται με τον υποδοχέα ACE2 και να παρακάμπτει το ανοσοποιητικό σύστημα.

Μόλις οι ακίδες του ιού συνδέονται με τον υποδοχέα ACE2, άλλες πρωτεΐνες στην επιφάνεια του κυττάρου-ξενιστή ξεκινούν μία διαδικασία που οδηγεί στη σύνδεση του περιβλήματος του ιού και της κυτταρικής μεμβράνης.

Ο ιός που προκαλεί τον SARS, ο SARS-CoV, χρησιμοποιεί ένα από τα δύο ελκυστήρα-πρωτεΐνες (είναι ένζυμα που εκκρίνουν άλλες πρωτεΐνες σε συγκεκριμένες θέσεις) του κυττάρου-ξενιστή για να εισβάλλει. Την TMPRSS2 ή την καθεψίνη L. Η TMPRSS2 είναι η γαργάλη διεργασία, αλλά ο SARS-CoV εισέρχεται συχνά μέσω ενός ενδοσωμάτιου -μίας φυσαλίδας που περιβάλλεται από λιπίδια- η οποία βασίζεται στην καθεψίνη L. Γενετικά, όταν οι εισερχόμενοι στα κύτταρα με αυτόν τον τρόπο, οι ακίδες-πρωτεΐνες μπορούν να τους περιβήσουν.

Ο SARS-CoV-2 διαφέρει από τον SARS-CoV στο ότι χρησιμοποιεί το αποτελεσματικό στην TMPRSS2, ένα ένζυμο που βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στην επιφάνεια των κυττάρων του αναπνευστικού επιθηλίου. Πρώτον, η TMPRSS2 κόβει μία θέση στην υπομονάδα S2 και έτσι εκθέτει μία σειρά υδροφορών αμινοξέων που εκδύονται γρήγορα στην πλησιέστερη μεμβράνη. Αυτή η μόλυνση-ξενιστή. Η προτεινόμενη ακίδα, στην συνέχεια, διπλώνεται πάνω της, σαν σερμοιό, οδηγώντας στη σύνδεση του περιβλήματος του ιού και της κυτταρικής μεμβράνης.

Ο ιός, ακολούθως, εκκείνεται το γονιδίωμά του (το γενετικό υλικό του) απευθείας στο κύτταρο. Εισβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο, σαν ελκυστήρα, ο SARS-CoV-2 μολύνει τα κύτταρα ταχύτερα των SARS-CoV και αποφεύγει να παραινέσει σε ενδοσωμάτιο.

Η ταχεία είσοδος του ιού, χρησιμοποιώντας την TMPRSS2, εξηγεί γιατί η ζωοκρίση δεν λειτουργεί σε κλινικές δοκιμές ως θεραπεία για την COVID-19, παρά τις πρώτες ελπιδοφόρες εργαστηριακές μελέτες. Οι εργαστηριακές μελέτες χρησιμοποιούν κύτταρα που χρησιμοποιούν αποκλειστικά την καθεψίνη για είσοδο του ιού μέσω του σπείρα. Όταν ο ιός μετράει ότι και αναπαράγει στον ανθρώπινο αναπνευστικό επιθήλιο δεν χρησιμοποιεί ενδοσωμάτιο, όπως η ζωοκρίση, η οποία είναι ένα φάρμακο που αναστέλλει τα ενδοσωμάτια, δεν είναι αποτελεσματική.

Αυτή η ανακάλυψη υποδεικνύει, επίσης, ότι οι ανατομικές διατάξεις της μεμβράνης είναι μία πολύ σημαντική σύγκριση σχετικά με τα αποτελέσματα της δυνατότητας του ιού να χρησιμοποιήσει την TMPRSS2, την καθεψίνη L ή άλλες πρωτεΐνες για την είσοδό του στα κύτταρα. Ένας αναστολέας της TMPRSS2, το mesylate kamostatate, ο οποίος έχει εγκριθεί στην Ιαπωνία για τη θεραπεία της παγκρεατίτιδας, εμποδίζει τον ιό να εισέλθει στα πνευμονικά κύτταρα, αλλά το φάρμακο δεν βελτιστοποιεί την έκθεση του σπείρα σε μία αρχική κλίση δοκιμή. Τα επόμενα στάδια της λήψης είναι λιγότερο ξεκάθαρα. Ανοσοοξύ, τότε τα ριβονουκλεοτίδια του RNA του ιού σε μεγάλες αλληλογνωστές αμινοξέες, οι οποίες στη συνέχεια αποσπώνται σε 16 πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένων πολλών που εμπλέκονται στη σύνθεση του RNA. Αργότερα, παράγονται περισσότερα μόρια RNA που κωδικοποιούν συνολικά 26 γνωστές ήκες πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένων δομικών πρωτεϊνών που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή των σωματιδίων ιού, όπως η ακίδα και άλλες βοηθητικές πρωτεΐνες. Με αυτόν τον τρόπο, ο ιός αρχίζει να δημιουργεί αντήραση του δικού του αγγελιοφόρου RNA. Όμως, χρειάζεται τον κυτταρικό μηχανισμό για να μεταφράσει αυτά τα mRNA σε πρωτεΐνες. Οι κορωνοϊοί αναλαμβάνουν τον έλεγχο αυτού του μηχανισμού με πολλές άλλες αλλαγές. Οι ερευνητές έχουν επικεντρωθεί σε τρεις μηχανισμούς. Με τους οποίους ο SARS-CoV-2 καταστέλλει τη μεταγραφή mRNA του ξενιστή υπέρ της δικής του. Αν και κανείς δεν είναι μοναδικός για αυτόν τον ιό, ο συνδυασμός, η ταχύτητα και η αποτελεσματικότητα φαίνεται να μοναδική. Πρώτον, ο ιός εξελίσσεται τον αναπνευστικό Η πρωτεΐνη του ιού Nsp1, μία από τις πρώτες πρωτεΐνες που μεταφράζεται όταν φτάσει ο ιός, στρατολογεί γρήγορα τον ξενιστή που κερδών συστηματικά όλα τα μόρια mRNA μέσα στο κύτταρο που δεν έχουν επισημανθεί από προέρχονται από τον ιό. Όταν ερευνητές βρήκαν σε ένα μόριο mRNA του κυττάρου-ξενιστή μία παρόμοια επιπέ-

δωση που φαίνεται να ενεργοποιούν την ικανότητα της RBD να συνδέεται με τον υποδοχέα ACE2 και να παρακάμπτει το ανοσοποιητικό σύστημα.

Μόλις οι ακίδες του ιού συνδέονται με τον υποδοχέα ACE2, άλλες πρωτεΐνες στην επιφάνεια του κυττάρου-ξενιστή ξεκινούν μία διαδικασία που οδηγεί στη σύνδεση του περιβλήματος του ιού και της κυτταρικής μεμβράνης. Ο ιός που προκαλεί τον SARS, ο SARS-CoV, χρησιμοποιεί ένα από τα δύο ελκυστήρα-πρωτεΐνες (είναι ένζυμα που εκκρίνουν άλλες πρωτεΐνες σε συγκεκριμένες θέσεις) του κυττάρου-ξενιστή για να εισβάλλει. Την TMPRSS2 ή την καθεψίνη L. Η TMPRSS2 είναι η γαργάλη διεργασία, αλλά ο SARS-CoV εισέρχεται συχνά μέσω ενός ενδοσωμάτιου -μίας φυσαλίδας που περιβάλλεται από λιπίδια- η οποία βασίζεται στην καθεψίνη L. Γενετικά, όταν οι εισερχόμενοι στα κύτταρα με αυτόν τον τρόπο, οι ακίδες-πρωτεΐνες μπορούν να τους περιβήσουν.

Ο SARS-CoV-2 διαφέρει από τον SARS-CoV στο ότι χρησιμοποιεί το αποτελεσματικό στην TMPRSS2, ένα ένζυμο που βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στην επιφάνεια των κυττάρων του αναπνευστικού επιθηλίου. Πρώτον, η TMPRSS2 κόβει μία θέση στην υπομονάδα S2 και έτσι εκθέτει μία σειρά υδροφορών αμινοξέων που εκδύονται γρήγορα στην πλησιέστερη μεμβράνη. Αυτή η μόλυνση-ξενιστή. Η προτεινόμενη ακίδα, στην συνέχεια, διπλώνεται πάνω της, σαν σερμοιό, οδηγώντας στη σύνδεση του περιβλήματος του ιού και της κυτταρικής μεμβράνης.

