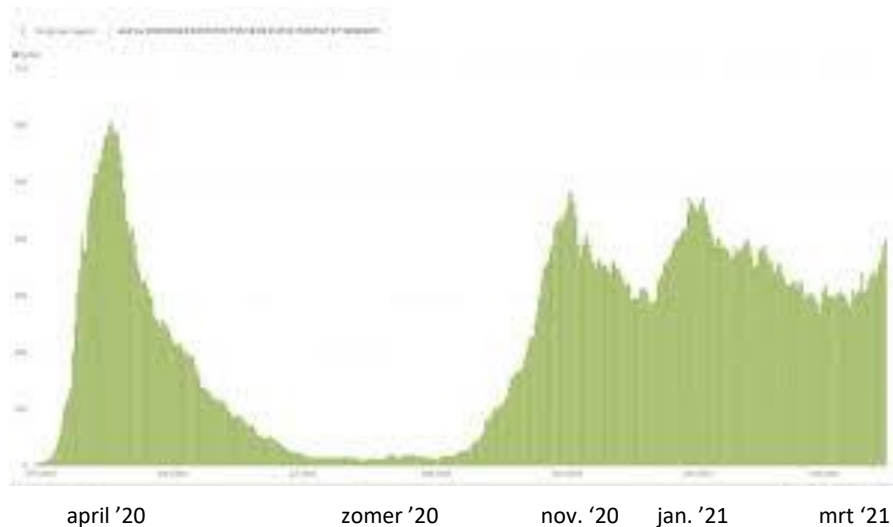


CORONA ONDER DE LOEP (36)

Pieken en dalen.

Na ruim een jaar corona hebben experts ons met behulp van hun grafieken laten zien dat de ene coronagolf de andere niet is.

Van grote invloed op de *vorm* van de golf (curve) zijn de maatregelen die de overheid neemt om de besmetting van individu op individu in te dammen. Zonder opgelegde beperkingen in het doen-en-laten zal in een populatie het aantal infecties in ras tempo de pan uitrijzen, wat af te lezen is aan een buitengewoon steil verloop van de opgaande lijn. Met de restricties in gedrag én collectieve naleving ervan krijgt een reeds besmet persoon een (veel) kleinere kans om een willekeurig individu in zijn omgeving te infecteren. We zien dat terug in een daling van het reproductiegetal (R) én in de snelheid waarmee de grafiek, na het bereiken van de piek, weer afneemt. Vooral de factoren vrijheidsbeperking en naleving hadden invloed op het verloop van de curve die de besmettingsgraad in de periode na de eerste piek weergeeft (april '20).



Maar het de besmettingscurve kan onder omstandigheden ook in een aanzienlijk trager tempo dalen. De meer geleidelijke afname, zoals we die zien in de maanden november '20 tot heden, kan door een aantal omstandigheden zijn beïnvloed:

1. Gedurende die periode krijgt de burger van hogerhand minder stringente leefregels opgelegd.
2. Grote groepen mensen lappen de beperkende maatregelen grotendeels aan hun laars.
3. De komst van nieuwe, (meer) besmettelijke mutanten heeft tot gevolg dat in zo'n periode onverwacht veel meer mensen worden aangestoken (het reproductiegetal neemt toe).

Er is nog iets.

De injectievloeistoffen (Pfizer, Moderna, AstraZeneca, Janssen) zijn in de laboratoria ontwikkeld op grond van het toenmalige circulerende virus. Dat was, laten we zeggen, het coronavirus dat heel veel mensen in het jaar 2020 wereldwijd covid-19 bezorgde, het *wild type*. Na inenting worden in het lichaam van de gevaccineerde persoon antilichamen en afweercellen (B-cellen en T-cellen) gevormd, gericht tegen *dít* type SARS-Cov-2. Maar inmiddels circuleren er zeer veel varianten, waarvan er sommige voor de mens schadelijker en wellicht ook dodelijker zijn. Deze nieuwe virusdeeltjes hebben een afwijkende bouw in hun eiwitstructuren. Het is niet vanzelfsprekend dat de door vaccinatie opgebouwde afweer ook effectief tegen *díe* varianten is!

De snelheid waarmee de grafiek daalt kan dus óók worden vertraagd als er precies in die periode een variant opkomt die de opgebouwde afweer van herstelde patiënten of gevaccineerden kan omzeilen.

Het wordt tijd om het verhaal over coronamutanten af te ronden. In de afleveringen 30 en 31 lezen we al over de naamgeving. In deze aflevering lezen we enige details over de achtergrond van de veranderingen die mutaties in de virusdeeltjes teweegbrengen.

Mutaties /varianten.

Het lijkt erop dat de begrippen 'mutant' en 'variant' in de literatuur en het spraakgebruik door elkaar worden gebruikt, ook door virologen en epidemiologen die op radio en tv over nieuw ontstane coronavirussen spreken. Vooralsnog zou men kunnen stellen dat het synoniemen zijn. Door een viroloog van het Erasmus MC werd mij onlangs gezegd dat de WHO bezig is in de betreffende terminologie enige systematiek aan te brengen. Mogelijk lezen we dus op termijn definities die een onderscheid aangeven, maar misschien ook niet.

De volgende feiten ben je ten dele in de afleveringen 30 en 31 tegengekomen; ik voeg er ook nog een paar aan toe:

1. Een eventuele mutatie in het coronavirus doet zich voor in het genoom (de RNA streng). Hierbij verandert er iets in de basenvolgorde (het basenpatroon) van het erfelijk materiaal, waarbij bepaalde basen (A,C,G en U) in het oorspronkelijke virus (*wildtype*) verdwijnen, worden vervangen of toegevoegd.
2. De codenamen van gemuteerde genomen worden gevormd door de combinatie letter-getal-letter. Een voorbeeld is C23709U, dat als volgt gelezen moet worden: op positie 23709 in het genoom zat C (cytosine) maar door mutatie bevindt zich daar nu U (uridine)
3. Zo'n mutatie in het genoom kan zich vertalen in een afwijking (mutatie) in de spike van het gevormde virus, dat wil dus zeggen in het S-eiwit. Zo leidt de variant C23709U daadwerkelijk tot *deze* mutatie in het S-eiwit: het aminozuur threonine op positie 716 is op die plek vervangen door I die staat voor het aminozuur isoleucine. Deze mutant wordt genoteerd als T716I
4. Een mutatie in het genoom kan in principe tegelijkertijd op meerdere plaatsen in het S-eiwit afwijkingen veroorzaken. Je gaat dat zien als we wat dieper ingaan op de Britse, de Braziliaanse en de Zuid-Afrikaanse mutant. De mutaties kunnen zich in de hele spike manifesteren, dus grofweg van positie 1 tot en met positie 1273.
5. Mutaties in het S-eiwit zijn voor de mens van groot belang, omdat nu juist de spike het gereedschap is waarmee het coronavirus onze cellen 'doorboort'. Niet alleen spelen afwijkingen in het receptor-bindend-domein (RBD) een rol, ook veroorzaken mutaties in het fusiedomein en daarbuiten (extra) narigheid.
6. In de lekenpers komen we vrijwel altijd de codenamen tegen die verwijzen naar het S-eiwit, zoals bijvoorbeeld N501Y in de Britse variant, en vrijwel nooit de veroorzaker, namelijk de codenaam van de mutatie in het betreffende genoom (in dit geval A23063U). Dat ligt voor de hand, aangezien de nadelige gevolgen van de mutatie uiteindelijk voortkomen uit de mutatie N501Y. Let wel, er zijn in de Britse variant (B.1.1.7) méér afwijkingen die bijdragen tot veranderingen in de oorspronkelijke eigenschappen van het virus.

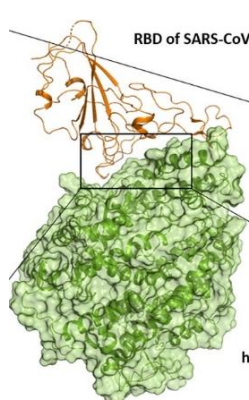
Mutaties in het RBD

De eerste stap in het penetratieproces van SARS-CoV-2 is de koppeling van het RBD aan de buitenmembraan van onze cellen.¹ De koppeling is aanstaande als het RBD de ACE2-receptor zeer dicht is genaderd. Er kan een interactie met de receptor plaatsvinden, omdat de aminozuren van het RBD (RBM) zich als het ware aangetrokken voelen tot bepaalde aminozuren die deel uitmaken van het enzym (ACE2). Hierbij spelen zekere krachten tussen die moleculen een rol. Met behulp van die aantrekkingskrachten kan een definitieve binding tot stand worden gebracht. Om het beeldend voor te stellen: op die specifieke locaties pakt een arm van een aminozuur die tot RBD behoort de arm van een aminozuur dat een van de bouwstenen is van het enzym ACE2. De bindingskrachten in dergelijke systemen kunnen echter sterk van elkaar verschillen: ze kunnen vrij zwak tot sterk zijn. Hoe zwak of sterk ze zijn hangt grotendeels af van de chemische structuur van de twee aminozuren die in elkaars nabijheid komen.

¹ Het RBD is, zoals je misschien nog weet, een specifiek gedeelte van het receptor-bindend-motief (RBM) dat op zich weer deel uitmaakt van de spike, het S-eiwit.

We kunnen ons wel voorstellen dat een sterke band in het voordeel is van het virusdeeltje, dat immers alleen door deze interactie de cel kan binnendringen. Voordat er sprake is van algehele opname in de te infecteren cel moeten er, zoals we weten, nog een paar dingen gebeuren. In ieder geval bevordert een stevige hechting het gemak (de snelheid) waarmee het hele proces (dit is de uiteindelijke samensmelting van de membranen) verloopt (afl. 33).

Het virus dat in de jaren 2002/2003 een coronaepidemie veroorzaakte (SARS-CoV-1) bindt zich 10 tot 20 keer minder stevig dan SARS-CoV-2 in 2019. Een belangrijke oorzaak van dit verschijnsel is dat het RBD van SARS-CoV-1 een ander aminozuurpatroon in zich draagt dan SARS-CoV-2, met als gevolg een minder soepel verloop van het penetratieproces (de besmettelijkheid is dan geringer). In ieder geval maakt het uit welke aminozuren deel uitmaken van het RBD en hoe ze zijn gerangschikt in dit peptide. Onderstaande plaatjes geven ons een indruk.²

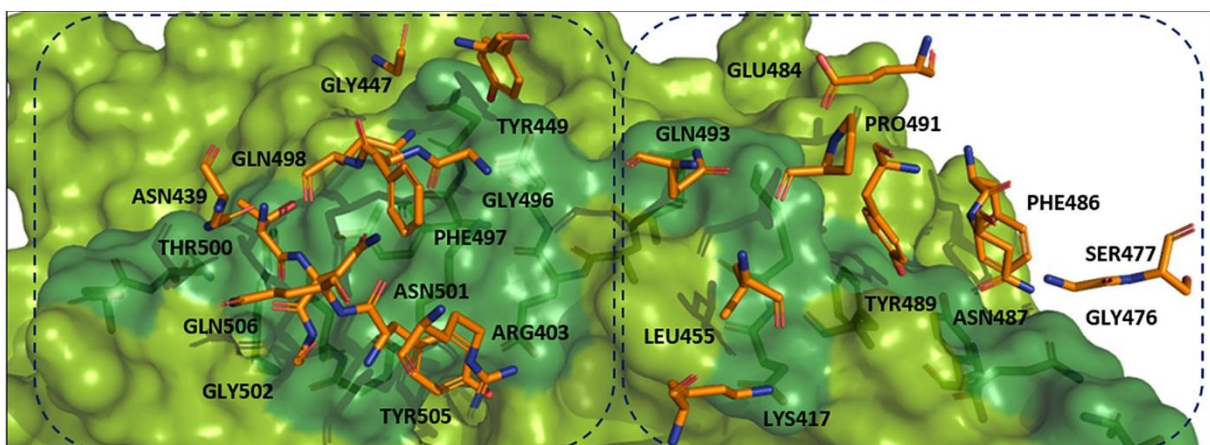


Op de tekening (links) zie je de ACE2-receptor (groen) en het RBD van SARS-CoV-2 dat als oranjebruine slierten is afgebeeld. De twee staan op het punt zich aan elkaar te binden. De vraag is welke aminozuren van het RBD (RBM) hierbij een wezenlijke rol spelen.

Om meer details te tonen, is het gedeelte dat door de rechthoek is omsloten hieronder sterk vergroot afgebeeld.

Het donkergroene gebied is het gedeelte van het veel grotere ACE2-enzym. Je ziet de aminozuren van het RBD aangegeven (oranje met blauw). Zij steken 'hun armen' uit naar bepaalde aminozuren van ACE2 (vaag ingetekend).

In deze afbeelding staan hun namen niet met één letter vermeld, maar met drie letters, die veelal, maar niet altijd, de beginletters zijn.



Omdat ze bij de bespreking van de varianten een belangrijke rol spelen, heb ik ze voor de overzichtelijkheid nog even op een rij gezet. De getallen duiden dus op de plaats in het S-eiwit waar ze zijn ingebouwd.

ARG403 (arginine) ♦ LYS417 (lysine) ♦ ASN439 (asparagine) ♦ GLY447 (glycine) ♦
 TYR449 (tyrosine) ♦ LEU455 (leucine) ♦ GLY476 (glycine) ♦ SER477 (serine) ♦
 GLU484 (glutaminezuur) ♦ PHE486 (fenylalanine) ♦ ASN487 (asparagine) ♦ TYR489 (tyrosine) ♦
 PRO491 (proline) ♦ GLN493 (glutamine) ♦ GLY496 (glycine) ♦ PHE497 (fenylalanine) ♦
 GLN498 (glutamine) ♦ THR500 (threonine) ♦ ASN501 (asparagine) ♦ GLY502 (glycine) ♦
 TYR505 (tyrosine) ♦ GLN506 (glutamine)

² Scientific Reports ISSN 2045-2322 (online)

Dit houden we in gedachte:

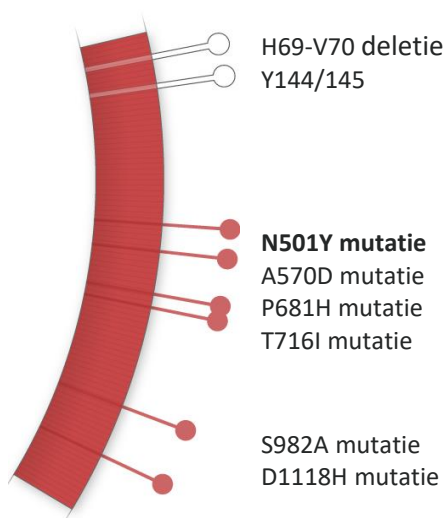
1. In het binnenste van ieder coronavirus bevindt zich het genoom, een gedraaide RNA-streng van bijna 30.000 'letters' (ACGU). Deze genetische constructies laten de geïnfecteerde gastheercellen 29 verschillende eiwitten maken die dienen voor de opbouw en verspreiding van het virus.
2. Bij de replicatie van virussen is de kans op kopieerfouten aanzienlijk. Zo ontstaan er afwijkingen in het genoom. Ze vormen de bron van zich spontaan (*at random*) vormende mutaties. Sommige mutaties hebben geen invloed op de vorming van viruseiwitten in de geïnfecteerde menselijke cel. Andere mutaties kunnen de vorm van een viruseiwit veranderen door wijzigingen in de opbouw te forceren (insertie, deletie).
3. Veranderingen in de structuur van de spike (het S-eiwit) kunnen leiden tot een efficiëntere penetratie (grotere besmettelijkheid) en/of een groter ziekmakend vermogen (meer ziekenhuisopnames, grotere sterfte).

De Britse variant

De eerste coronavirus-variant die ons zorgen baarde manifesteerde zich eind 2020 in het V.K. Deze zogenaamde Britse of Engelse variant vertoonde ten opzichte van het *wild type* op zeker moment op 17 plaatsen mutaties in het genoom. In dit gemuteerde virus werden op evenveel plekken in de aminozuurketens wijzigingen gevonden. Wij hebben het hier dus over de variant **B.1.1.7** (afl. 30/31). Virologen maakten zich vooral zorgen om de 8 mutaties die in de spikes van deze variant zijn gevonden. Onderstaande tabel geeft de mutaties in het genoom weer (linker kolom). De daaruit voortkomende mutaties in het S-eiwit (de spike), in de vorm van deleties (er vallen aminozuren weg) en vervangingen (oorspronkelijke aminozuren zijn vervangen door andere) staan in de rechter kolom.

positie in genoom	aminozuur
21765-21770 (del.)	HV 69-70 (del.)
21991-21993 (del.)	Y144 (del.)
A23063U	N501Y
C23271A	A570D
C23604A	P681H
C23709U	T716I
U24506G	S982A
G24914C	D1118H

Geschat wordt dat de Britse variant ongeveer 30-50% besmettelijker is dan het oorspronkelijke virus. Wat verwacht werd gebeurde: de mutant verspreidde zich met grote snelheid over diverse landen.



Op dit uitgerolde deel van het S-eiwit zijn de mutaties en deleties aangegeven zoals deze voorkomen bij de Britse variant. Veel aandacht werd (wordt) besteed aan de locatie van de **N501Y** mutatie, omdat het hier een vervanging van een aminozuur betreft dat zich in de top van elke spike bevindt, namelijk dát deel van het S-eiwit dat betrokken is bij de interactie met de ACE2-receptor. Aangezien een spike is opgebouwd uit drie S-eiwitten (het is immers een trimeer), verschijnt de mutatie op drie plaatsen op elke spike. Ik kom hier op bladz. 6 op terug.

Op deze bladzijde zie je twee van elkaar gescheiden blokken met letters. Die letters staan voor de 1273 aminozuren die deel uitmaken van het gehele S-eiwit (de spikes). De 19 regels van elk blok moet je als een aaneenschakeling van aminozuren zien. De keten begint met M, methionine, en eindigt met T, tyrosine. Het bovenste blok heeft betrekking op de spikes van het oorspronkelijke coronavirus (*wild type*). Het onderste blok geeft de aminozuurvolgorde weer in de Britse variant. Hierin zijn door mutatie wijzigingen gekomen t.o.v. de samenstelling van het *wild type*.

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAI
HVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAS**T**EKSNI IRGWIFGTTLD**S**KTQ**S**LLIVN**N**ATNVV**I**KVCE**F**Q**F**C
NDPFLGV**Y**HKNNK**S**WMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGN**F**K**N**LREFV**F**K**N**IDGY**F**K**I**Y**S**
KH**T**PI**N**LVRDLPQGFSALEPLVDLP**I**GINITRFQ**T**LLALHRSY**L**T**P**GDSS**S**GWTAGAAAYV**G**YLQ**P**R
TFL**L**K**Y**NE**N**GT**I**TDAVDCALDPL**S**ETK**C**T**L**KS**F**TVEK**G**IYQ**T**SNFRVQ**P**TES**I**VR**F**PN**I**T**N**LC**P**FG**E**V
FN**A**TRFASV**Y**A**W**NR**K**R**I****S**NC**V**ADYSVL**N**SAS**F**ST**F**K**C**Y**G**VS**P**T**K**L**N**D**L**C**F**T**N**VY**A**DS**F**V**I**R**G**DE**V**R**Q**
IAP**G**Q**T**G**K**I**A**D**Y**N**Y**K**L**P**D**D**F**T**G**C**V**I**A**W**N**S**N**N**L**D**S**K**V**G**G**N**Y**N**Y**L**R**L**F**R**K**S**N**L**K**P**F**E**R**D**I**S**T**E**I**Y**Q**A**G**S
TPC**N**G**V**E**G**F**N**C**Y**F**P**L**Q****S**Y**G**F**Q**P**T**N**G****Y**G**Y**Q**P**Y**R**V**V**L**S**F**E**L**L**H**A**P**A**T**V**C**G**P**K**K**S**T**N**L**V**K**N**K**C**V**N**F**N**F**N**G
LT**G**T**G**V**L**T**E**S**N**K**K**F**L**P**F**Q**Q**F**R**D**I****A**D**T**T**D**A**V**R**D**P**Q**T**L**E**I**L**D**I**T**P**C**S**F**G**G**V**S**V**I**T**P**G**T**N**T**S**N**Q**V**A**V**L**Y**Q
GV**N**C**T**E**V**P**V**A**I**H**A**D**Q**L**T**P**T**W**R**V**Y**S**T**G**S**N**V**F**Q**T**R**A**G**C**L**I**G**A**E**H**V**N**N**S**Y**E**C**D**I**P**I**G**A**G**I**C**A**S**Y**Q**T**Q**T**N**S****F**
RR**A**R**S**V**A**S**Q**S**I**I**A**Y**T**M**S**L**G**A**E**N**S**V**A**Y**S**N**N**S**I**A**I**P**I**N**F**T**I**S**V**T**T**E**I**L**P**V**S**M**T**K**T**S**V**D**C**T**M**Y**I**C**G**D**S**T**E**C
SN**L**L**L**Q**Y**G**S**F**C**T**Q**L**N**R**A**L**T**G**I**A**V**E**Q**D**K**N**T**Q**E**V**F**A**Q**V**K**Q**I**Y**K**T**P**P**I**K**D**F**G**G**F**N**S**Q**I**L**P**D**P**S**K**P**S**K**R**S**F**
IE**D**L**L**F**N**K**V**T**L**A**D**A**G**F**I**K**Q**Y**G**D**C**L**G**D**I**A**A**R**D**L**I**C**A**Q**K**F**N**G**L**T**V**L**P**P**L**L**T**D**E**M**I**A**Q**Y**T**S**A**L**L**A**G**T**I**T**S**G
WT**F**G**A**G**A**A**L**Q**I**P**F**A**M**Q**M**A**Y**R**F**N**G**I**G**V**T**Q**N**V**L**Y**E**N**Q**K**L**I**A**N**Q**F**N**S**A**I**G**K**I**Q**D**S**L**S**T**A**S**A**L**G**K**L**Q**D**V**V**N**
QN**A**Q**A**L**N**T**L**V**K**Q**L**S**S**N**F**G**A**I**S**S**V**L**N**D**I**L**S**R**L**D**K**V**E**A**E**V**Q**I**D**R**L**I**T**G**R**L**Q**S**L**Q**T**Y**V**T**Q**Q**L**I**R**A**E**I**R**A**S**
AN**L**A**A**T**K**M**S**E**C**V**L**G**Q**S**K**R**V**D**F**C**G**K**G**Y**H**L**M**S**F**P**Q**S**A**P**H**G**V**V**F**L**H**V**T**Y**V**P**A**Q**E**K**N**F**T**T**A**P**A**I**C**H**D**G**K**A**H**F
PR**E**G**V**F**V**S**N**G**T**H**W**F**V**T**Q**R**N**F**Y**E**P**Q**I**I**T**T**D**N**T**F**V**S**G**N**C**D**V**V**I**G**I**V**N**N**T**V**Y**D**P**L**Q**E**L**D**S**F**K**E**E**L**D**K**Y**F**K**
NH**T**S**P**D**V**D**L**G**D**I**S**G**I**N**A**S**V**V**N**I**Q**K**E**I**D**R**L**N**E**V**A**K**N**L**N**E**S**L**I**D**L**Q**E**L**G**K**Y**E**Q**Y**I**K**W**P**W**Y**I**W**L**G**F**I**A**G**L**I
AI**V**M**V**T**I**M**L**C**C**M**T**S**C**C**S**C**L**K**G**C**C**S**C**G**S**C**K**F**D**E**D**D**S**E**P**V**L**K**G**V**K**L**H**Y**T**

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAI
(..)SGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAS**T**EKSNI IRGWIFGTTLD**S**KTQ**S**LLIVN**N**ATNVV**I**KVCE**F**Q**F**C
NDPFLGV**(.)**HKNNK**S**WMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGN**F**K**N**LREFV**F**K**N**IDGY**F**K**I**Y**S**
SK**H**T**P**I**N**LVRDLPQGFSALEPLVDLP**I**GINITRFQ**T**LLALHRSY**L**T**P**GDSS**S**GWTAGAAAYV**G**YLQ**P**R
RT**F**L**L**K**Y**NE**N**GT**I**TDAVDCALDPL**S**ETK**C**T**L**KS**F**TVEK**G**IYQ**T**SNFRVQ**P**TES**I**VR**F**PN**I**T**N**LC**P**FG**E**V
VF**N**ATRFASV**Y**A**W**NR**K**R**I****S**NC**V**ADYSVL**N**SAS**F**ST**F**K**C**Y**G**VS**P**T**K**L**N**D**L**C**F**T**N**VY**A**DS**F**V**I**R**G**DE**V**R
QI**A**P**G**Q**T**G**K**I**A**D**Y**N**Y**K**L**P**D**D**F**T**G**C**V**I**A**W**N**S**N**N**L**D**S**K**V**G**G**N**Y**N**Y**L**R**L**F**R**K**S**N**L**K**P**F**E**R**D**I**S**T**E**I**Y**Q**A**G**
ST**P**C**N**G**V**E**G**F**N**C**Y**F**P**L**Q****S**Y**G**F**Q**P**T**N**G****Y**G**Y**Q**P**Y**R**V**V**L**S**F**E**L**L**H**A**P**A**T**V**C**G**P**K**K**S**T**N**L**V**K**N**K**C**V**N**F**N**F**N**
GL**T**G**T**G**V**L**T**E**S**N**K**K**F**L**P**F**Q**Q**F**R**D**I**D**D**T**T**D**A**V**R**D**P**Q**T**L**E**I**L**D**I**T**P**C**S**F**G**G**V**S**V**I**T**P**G**T**N**T**S**N**Q**V**A**V**L**Y**
QG**V**N**C**T**E**V**P**V**A**I**H**A**D**Q**L**T**P**T**W**R**V**Y**S**T**G**S**N**V**F**Q**T**R**A**G**C**L**I**G**A**E**H**V**N**N**S**Y**E**C**D**I**P**I**G**A**G**I**C**A**S**Y**Q**T**Q**T**N**S
HR**R**A**R**S**V**A**S**Q**S**I**I**A**Y**T**M**S**L**G**A**E**N**S**V**A**Y**S**N**N**S**I**A**I**P**I**N**F**T**I**S**V**T**T**E**I**L**P**V**S**M**T**K**T**S**V**D**C**T**M**Y**I**C**G**D**S**T**E
CS**N**L**L**L**Q**Y**G**S**F**C**T**Q**L**N**R**A**L**T**G**I**A**V**E**Q**D**K**N**T**Q**E**V**F**A**Q**V**K**Q**I**Y**K**T**P**P**I**K**D**F**G**G**F**N**S**Q**I**L**P**D**P**S**K**P**S**K**R**S**
FI**E**D**L**L**F**N**K**V**T**L**A**D**A**G**F**I**K**Q**Y**G**D**C**L**G**D**I**A**A**R**D**L**I**C**A**Q**K**F**N**G**L**T**V**L**P**P**L**L**T**D**E**M**I**A**Q**Y**T**S**A**L**L**A**G**T**I**T**S
GW**T**F**G**A**G**A**A**L**Q**I**P**F**A**M**Q**M**A**Y**R**F**N**G**I**G**V**T**Q**N**V**L**Y**E**N**Q**K**L**I**A**N**Q**F**N**S**A**I**G**K**I**Q**D**S**L**S**T**A**S**A**L**G**K**L**Q**D**V**V**
NQ**N**A**Q**A**L**N**T**L**V**K**Q**L**S**S**N**F**G**A**I**S**S**V**L**N**D**I**L**A**R**L**D**K**V**E**A**E**V**Q**I**D**R**L**I**T**G**R**L**Q**S**L**Q**T**Y**V**T**Q**Q**L**I**R**A**E**I**R**A**
SA**N**L**A**A**T**K**M**S**E**C**V**L**G**Q**S**K**R**V**D**F**C**G**K**G**Y**H**L**M**S**F**P**Q**S**A**P**H**G**V**V**F**L**H**V**T**Y**V**P**A**Q**E**K**N**F**T**T**A**P**A**I**C**H**D**G**K**A**H
FP**R**E**G**V**F**V**S**N**G**T**H**W**F**V**T**Q**R**N**F**Y**E**P**Q**I**I**T**H**N**T**F**V**S**G**N**C**D**V**V**I**G**I**V**N**N**T**V**Y**D**P**L**Q**E**L**D**S**F**K**E**E**L**D**K**Y**F
KN**H**T**S**P**D**V**D**L**G**D**I**S**G**I**N**A**S**V**V**N**I**Q**K**E**I**D**R**L**N**E**V**A**K**N**L**N**E**S**L**I**D**L**Q**E**L**G**K**Y**E**Q**Y**I**K**W**P**W**Y**I**W**L**G**F**I**A**G**L
IA**I**V**M**V**T**I**M**L**C**C**M**T**S**C**C**S**C**L**K**G**C**C**S**C**G**S**C**K**F**D**E**D**D**S**E**P**V**L**K**G**V**K**L**H**Y**T

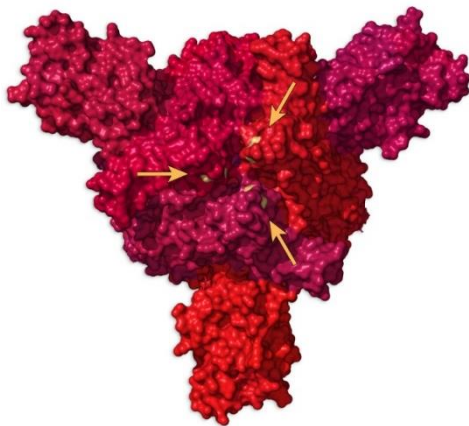
Ze zijn aangegeven door gebruikmaking van verschillende kleuren: bruin verwijst naar blauw. V (valine) wordt Y (tyrosine) op regel 8; A (arginine) wordt een D (cysteïne) op regel 9; P (proline) wordt een H (histidine) op regel 10; T (threonine) wordt I (isoleucine) op regel 11; S (serine) wordt een A (alanine) op regel 15, D (asparaginezuur) wordt H (histidine) op regel 17. Verder zien we dat op regel 2 de aminozuren in het *wild type* zijn verdwenen in B.1.1.7 (deletie).

H (histidine) en V (valine), aanwezig in de tweede regel, zijn niet meer terug te vinden in B.1.1.7, aangegeven door (. .). Ook Y (tyrosine) op regel 3 zien we niet meer terug in deze variant (.).³ We zien dat de verschillen eigenlijk maar minimaal zijn. Niettemin kunnen we constateren dat de Britse variant in ons land het *wild type* nagenoeg heeft verdrongen. Hij maakte voor meer dan 90% deel uit van de virusdeeltjes die mensen de afgelopen maand aan elkaar overdroegen.

Wat is het effect van de N501Y mutatie?

De tekening hieronder toont de ruimtelijke structuur van de variant met op drie plaatsen⁴ de mutatie N501Y, aangegeven door de geelachtige stippen en door de pijlen geduid.

Deze mutatie lijkt de besmettelijkheid van het virus te verhogen. Hoe moeten we ons dat voorstellen? Dit beeld zou ons een zeker inzicht kunnen geven in het mechanisme:



De top van elke spike van het coronavirus lijkt op een verzameling slecht passende puzzelstukjes. Het is zeker in staat te matchen met de receptor, maar de fit is in werkelijkheid niet zo heel sterk. Dit maakt dat het virusdeeltje vaak niet goed in staat is zich blijvend aan de ACE2 receptor te binden, waardoor de interactie mislukt en de betreffende gastheercel niet geïnfecteerd wordt. Het lijkt erop dat de N501Y mutatie in staat is de vorm van de puzzelstukjes zodanig te wijzigen dat er een veel betere fit ontstaat, met als gevolg een vergrote kans op een succesvolle penetratie en infectie van de beoogde cel.

De N501Y mutatie komt echter niet alleen voor in de Britse variant. Behalve in de B.1.1.7-lijn is hij aangetroffen in varianten afkomstig van Australië, Brazilië, Denemarken, Japan, Nederland, Zuid-Afrika, Wales, en diverse staten in de USA.

Buiten N501Y zijn er nog zestien andere mutaties in B.1.1.7 waarvan het coronavirus profijt zou kunnen hebben. De precieze betekenis van al die veranderingen is nog niet volledig opgehelderd. Maar van de *deletie* H69-V70 in de spikes van B.1.1.7 (zie de getoonde blokken) zou experimenteel zijn aangetoond dat die wijziging het coronavirus in staat stelt de gastheercellen met meer succes te infecteren en zieker te maken. De mogelijkheid is geopperd dat de verandering in de vorm van het S-eiwit (de ruimtelijke configuratie) het antilichamen moeilijker maakt te attaqueren.

Eenzelfde redenering geldt voor de Y144/145 deletie; deze bevindt zich op de uiterste rand van de spikes en dit zou het voor antilichamen lastiger maken zich eraan te hechten.

We herinneren ons wellicht nog dat in het stapsgewijze proces van viruspenetratie in de gastheercel (de stappen 1-6) er twee enzymatische splitsingen nodig zijn. De P681H mutatie (zie de figuur op blz. 4) zou het voor het enzym gemakkelijker maken om de plaats op het S-eiwit te bereiken waar moet worden geknipt (afl. 32). Ook deze mutatie zou dus de besmettelijkheid kunnen faciliteren.

In de volgende aflevering zal ik het onderwerp 'mutaties' afronden. Daarna zal ik een begin maken met de bespreking van de geneesmiddelen die bij de behandeling van patiënten met een ernstige vorm van covid-19 worden ingezet. Wat dit betreft is er voor de geneesmiddelenproducenten nog veel werk aan de winkel

Arijan Porsius
20 mei 2021

³ In het bovenste blok heb ik op bepaalde plaatsen letters in 'bold' gezet. Hierop kom ik in de volgende aflevering terug.

⁴ We hebben immers te maken met een trimeer.