

# EWOLUCJA KORONAWIRUSA SARS-COV-2 A SKUTECZNOŚĆ SZCZEPIONEK PRZECIW COVID-19 (Z ADDENDUM O POCHODZENIU SARS-COV-2)

Evolution of SARS-CoV-2 coronavirus and effectiveness  
of anti-COVID-19 vaccines (with addendum about SARS-CoV-2 origin)

Barbara Płytycz (Kraków)

## Streszczenie

Nowoczesne techniki sekwencjonowania genetycznego połączone z danymi epidemiologicznymi pozwalają na poznawanie w czasie rzeczywistym nowych wariantów SARS-CoV-2 oraz ich biologii. Nowe warianty, wykryte najpierw w Wielkiej Brytanii, Ameryce Południowej, Brazylii i w Republice Indii, są bardziej zakaźne niż szczep oryginalny w powodu mutacji, które zmodyfikowały interakcje białek kolca wirusa z receptorami ACE2 na komórkach człowieka i rozprzestrzeniają się w wielu krajach (łącznie z Polską).

Inne mutacje redukują neutralizującą aktywność przeciwciał anty-SARS-CoV-2, co może zmniejszać skuteczność szczepionek. Wszystkie obecnie stosowane szczepionki przeciw COVID-19, oparte na technologiach mRNA, wektorach adenowirusowych, rekombinowanych białkach lub inaktywowanych wirusach mogą nas chronić przed hospitalizacją lub śmiercią. Szczepienia na skalę globalną mogą zapobiec dalszej selekcji wirusów "uciekających" przed odpowiedzią immunologiczną.

## Abstract

Advanced genetic sequencing techniques combined with epidemiological data have provided real-time knowledge of the emergence of new SARS-CoV-2 variants and their biology. New variants initially reported from the United Kingdom, South Africa, Brazil and India are more infectious than the original strain due to mutations that change interactions of spike proteins with ACE2 receptors on human cells thus they are spreading worldwide (including Poland). Other mutations reduce neutralizing activity of antibodies against SARS-CoV-2 that might decrease vaccine effectiveness. All currently used COVID-19 vaccines based on mRNA, adenovirus vectors, recombinant proteins, or inactivated virus technologies can save infected people from hospitalisation or death. Global vaccination can prevent further selection of immune escape SARS-CoV-2 variants.

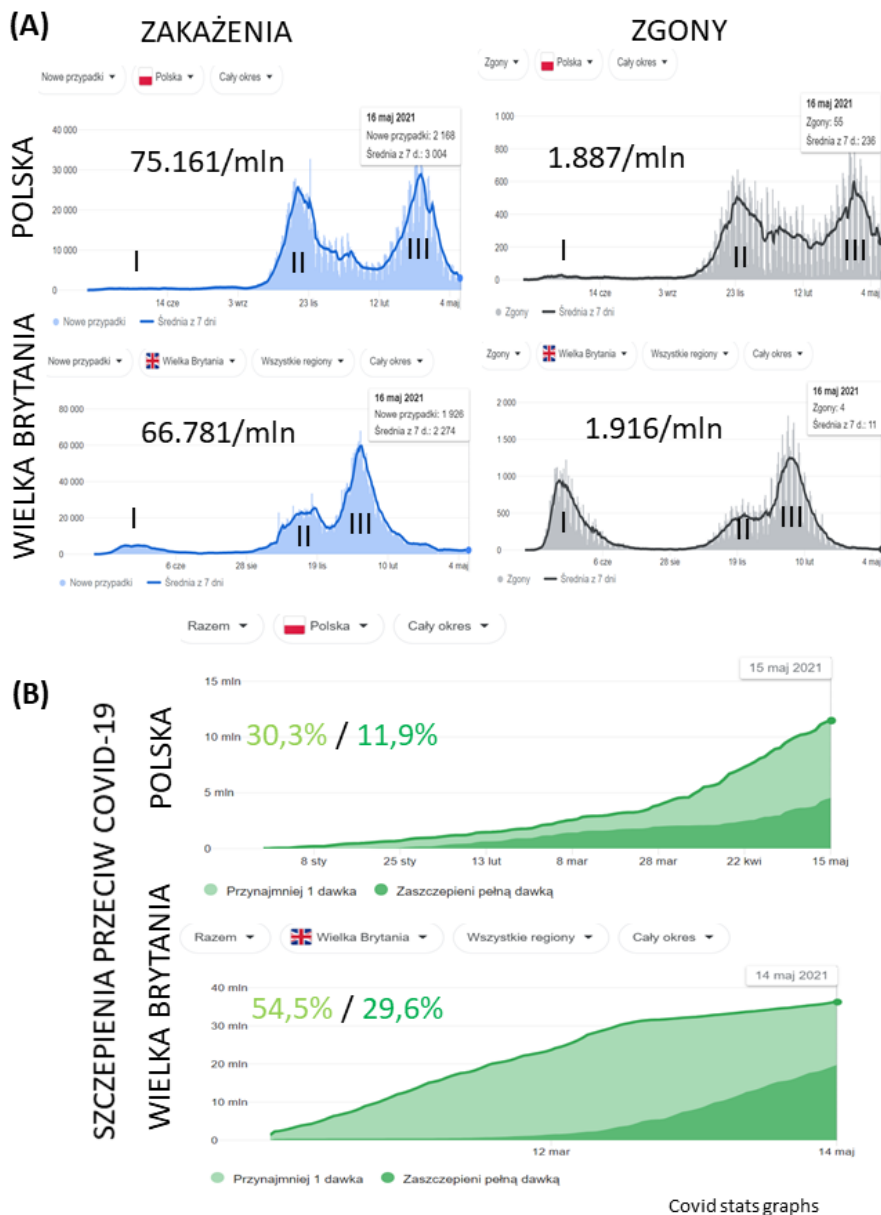
Wirusy potrafią namnażać się wyłącznie w komórkach organizmów żywych. Naturalnym rezerwuarem koronawirusów są nietoperze, jednak potrafią one zasiedlać organizmy innych kręgowców, w tym człowieka, powodując u ludzi albo niegroźne „przeziębienia” (bardziej fachowo określane chorobą prze-

ziębieniową lub wirusowym zapaleniem nosogardła) lub groźne epidemie SARS i MERS, które spontanicznie wycofały się z populacji ludzkiej, a obecnie COVID-19, którą opisano w grudniu 2019 r. w Wuhan (Chiny), a już w marcu 2020 r. rozprzestrzeniła się na różne kontynenty, przyjmując postać pandemii

[6, 7, 13]. Koronawirus SARS-CoV-2 odpowiedzialny za pandemię COVID-19 powoduje zakażenia bezobjawowe, skąpoobjawowe, umiarkowanie objawowe lub przypadki wymagające hospitalizacji, w tym śmiertelne, dotyczące głównie osoby w wieku podeszłym i/lub zmagające się z innymi przypadłościami zdrowotnymi. Zarówno przypadki ciężkie, jak i zakażenia bezobjawowe mogą mieć skutki długotrwałe. Tak szerokie spektrum objawów sugeruje, że w odpowiedzi na infekcję SARS-CoV-2 istotną rolę gra osobnicza aktywność układu odpornościowego, jak również fakt, że nowy dla człowieka wirus wykazuje dużą plastyczność, dostosowując się stopniowo do gospodarza, co jest związane z pojawianiem się kolejnych wariantów SARS-CoV-2 odpowiedzialnych za kolejne fale zakażeń [14, 15].

### Wygasająca trzecia fala pandemii w Polsce

W Polsce wygasa obecnie trzecia fala pandemii COVID-19 [24]. W przeliczeniu na milion mieszkańców, do 16 maja 2021 r. wirusem SARS-CoV-2 zakażyło się w Polsce ponad 75 tysięcy osób, a zmarło prawie tysiąc dziewięćset. Te wartości są zbliżone do odnotowanych w Wielkiej Brytanii, gdzie zakażonych było prawie 67 tysięcy osób, a zmarło ponad tysiąc dziewięćset. Pierwsza fala pandemii z wczesnej wiosny 2020 r., tragiczna dla Brytyjczyków, oszczędziła Polskę dzięki wczesnemu lockdownowi, więc większość ofiar w naszym kraju pochodzi z fali drugiej, z apogeum w listopadzie 2020 r. oraz fali trzeciej z apogeum w marcu 2021 r. Narastanie w Polsce trzeciej fali pandemii przypisuje się głównie tzw. brytyjskiemu



Ryc. 1. Przebieg pandemii COVID-19 w Polsce i Wielkiej Brytanii do 16 maja 2021 r. (A) Zakażenia i zgony w kolejnych (I, II, III) falach pandemii; (B) Procenty zaszczepionych wg [24].

wariantowi wirusa, który pojawił się jesienią w hrabstwie Kent i szybko rozprzestrzenił się na wyspach brytyjskich, wypierając tam wariant klasyczny i osiągnął maksimum w styczniu 2021 r., ale już w lutym 2021 r. nastąpił w Wielkiej Brytanii gwałtowny spadek zakażeń i zgonów. Do Polski wariant brytyjski trafił wraz z Polakami przyjeżdżającymi z Wysp do ojczyzny na okres świąteczno-noworoczny i przyczynił się do lutowo-marcowego wzrostu liczby zakażeń i zgonów (Ryc. 1A).

Wielka Brytania zawdzięcza spektakularne wygaszenie pandemii w lutym 2021 r. rygorystycznie przestrzeganiem lockdownowi, testowaniu i poddawaniu kwarantannie osób przyjezdnych oraz znakomicie przygotowanej i wzorowo przeprowadzanej akcji szczepień przeciw COVID-19, rozpoczętej na ogromną skalę już 8 grudnia 2020 r. [27] Szczepienia rozpoczęto w Polsce dopiero 27 grudnia 2020 r., lecz akcja jest spowalniana przez nieregularne dostawy szczepionek. Do 16 maja 2021 r. w Polsce przynajmniej jedną dawkę szczepionki otrzymało 30 procent osób, a w Wielkiej Brytanii prawie 55 procent (Ryc. 1B). Oba kraje stosują szczepionki bazujące na znajomości „standardowego” genomu wirusa SARS-CoV-2 z Wuhan. Sukces dotychczasowych szczepień w Wielkiej Brytanii ukazuje zatem, że klasyczne szczepionki są skuteczne w zwalczaniu nowego wariantu brytyjskiego, zwanego obecnie B.1.1.7 (lub Alfa). Lawinowo przybywa wariantów wirusa SARS-CoV-2, z których część, zwana wariantami alertowymi, jest odpowiedzialna za nowe ogniska choroby. Wariant południowo-afrykański (Beta), brazylijski (Gamma) i indyjski (Delta) dotarły już i do Polski i do Wielkiej Brytanii [33]. Doniesienia z różnych krajów (w tym Izraela i Japonii) wskazują na to, że obecnie stosowane szczepionki chronią przed ciężkim i śmiertelnym zachorowaniem wywołanym przez istniejące już warianty SARS-CoV-2, jednak każdy z wariantów mutuje nadal!

### Podstawowe informacje o plastyczności SARS-CoV-2

Materiałem genetycznym koronawirusa SARS-CoV-2 jest pojedyncza nici RNA chroniona przez białka N (ang. *nucleocapsid*), zamknięta w otoczce białkowej zbudowanej z białek błony M (ang. *membrane*), płaszczka E (ang. *envelope*) oraz wypustek (kolców) S (ang. *spike*) z podjednostkami umożliwiającymi rozpoznanie (S1) i fuzję (S2) z komórkami człowieka wyposażonymi w białka ACE2 (ang. *angiotensin converting enzyme 2*) [5, 13, 14] (Ryc. 2A).

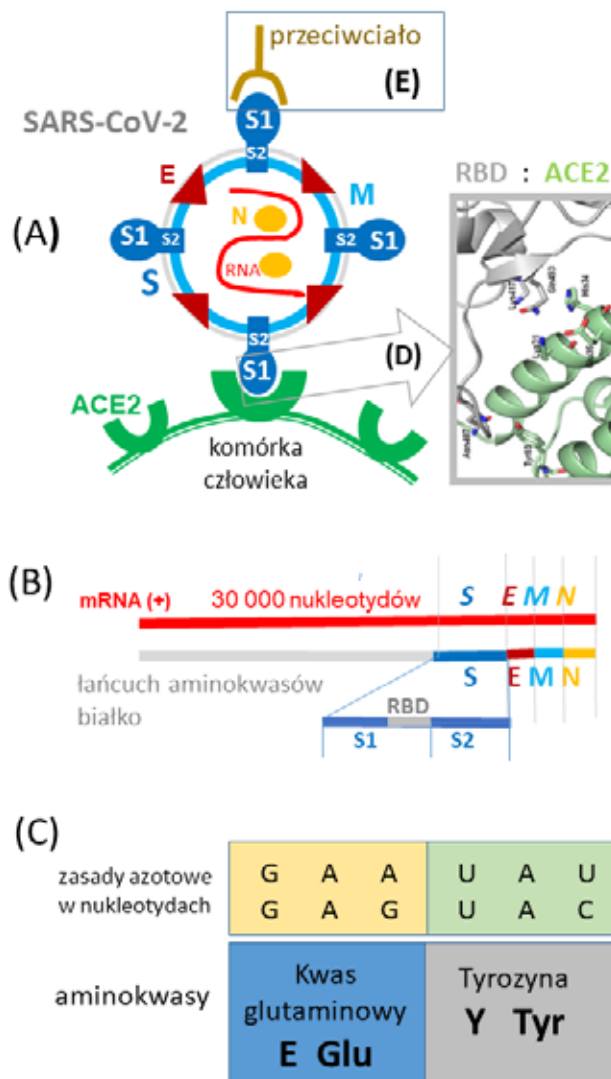
W żywej komórce człowieka nie mRNA wirusa, zbudowana z prawie 30 000 jednostek (nukleotydów), ulega powieleniu i na jej matrycy budowane są poszczególne białka wirusa, zarówno niestrukturalne, uczestniczące w replikacji, jak i strukturalne S, E, M oraz N, każde z nich będące łańcuchem aminokwasów. Fragmentem białka S1 jest domena RBD (ang. *receptor binding domain*), kluczowa dla rozpoznania receptora ACE2 komórki człowieka [19] (Ryc. 2B).

Każdy z nukleotydów łańcucha RNA zawiera jedną z czterech zasad azotowych: adeninę (A), guaninę (G), cytozynę (C) lub uracyl (U). Każda trójka zasad koduje jeden z dwudziestu istniejących w naturze aminokwasów, np. trójki GAG i GAA kodują kwas glutaminowy oznaczany międzynarodowym symbolem E lub Glu, a trójki UAC i UAA kodują tyrozynę (Y, Tyr), itd. [23] (Ryc. 2C, Suplement S1).

Rodzaj i kolejność aminokwasów w łańcuchu mRNA decyduje o kształcie białka i jego interakcjach z innymi elementami komórki. Biolodzy molekularni wyspecjalizowani w pracy *in silico* (przy komputerze), znając kolejność trójek zasad w RNA i/lub aminokwasów w białku potrafią konstruować trójwymiarowe modele białek oraz obserwować ich interakcje na monitorze komputera, jak to ukazano na przykładzie fragmentu białek RBD koronawirusa SARS-CoV-2 z fragmentem białka ACE2 człowieka; w łańcuchach zaznaczone są nazwy kluczowych aminokwasów oraz numery ich pozycji w łańcuchach (Ryc. 2D).

Przeciwciała produkowane przez organizm człowieka w odpowiedzi na zakażenie SARS-CoV-2 lub podanie szczepionki anty-COVID-19 otaczają i neutralizują wirusa, utrudniając lub uniemożliwiając mu wniknięcie do wnętrza komórki człowieka. Szczególnie skuteczne pod tym względem są przeciwciała wiążące określone fragmenty białka S1 wirusa, utrudniające kontakt domeny RBD z receptorem ACE2 komórki człowieka (Ryc. 2E).

Zmiany choćby jednej z czterech zasad w nici RNA może (choć nie musi) prowadzić do zmiany kodowanego przez daną trójkę aminokwasu, co może (choć nie musi) zmodyfikować białko, wpływając na jego interakcje z innych strukturami, np. może utrudnić (lub ułatwić!) interakcję RBD wirusa z ACE2 komórki (Ryc. 2D). Taka mutacja punktowa w innym miejscu łańcucha mRNA może zmodyfikować fragment białka S1 ułatwiając (lub uniemożliwiając!) jego dostępność dla skierowanych przeciw niemu przeciwciał (Ryc. 2E). Nagromadzenie takich drobnych zmian, zarówno opisanych tu mutacji punktowych, jak i wielu innych, może (choć nie musi) zmienić aktywność wirusa na jego korzyść (gdy



**Ryc. 2. Koronawirus SARS-CoV-2.** (A) Struktura wirusa i jego interakcja z receptorami na komórkach człowieka; (B) Budowa białka na matrycy mRNA wirusa; (C) Przykład kodowania aminokwasów przez kolejność zasad w nukleotydach; (D) Fragment modelu interakcji białek RBD wirusa i ACE2 komórki (wg [5]); (E) Przeciwciała wiążą białka S1 wirusa.

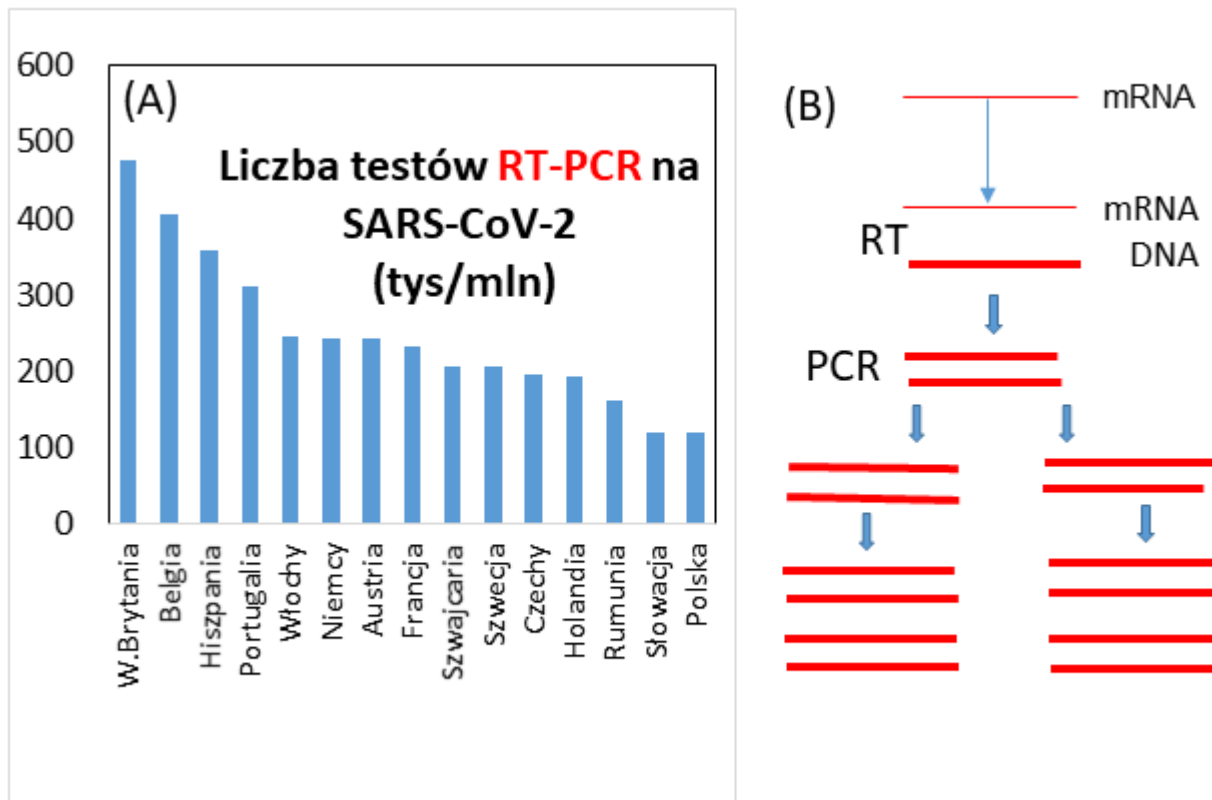
będzie łatwiej zakażał i szybciej się rozprzestrzeniał) lub wręcz przeciwnie – straci zdolność wnikania do komórek człowieka i/lub namnażania się w jej wnętrzu. Skumulowanie wielu mutacji w strategicznych fragmentach wirusa prowadzi do pojawiania się nowych wariantów SARS-CoV-2. Te z nich, które mogą sprzyjać rozprzestrzenianiu się pandemii, uznaje się za warianty alertowe.

### Jak wykryć warianty wirusa?

We wszystkich krajach objętych pandemią testuje się mnóstwo osób na obecność koronawirusa SARS-CoV-2 (w Polsce zbyt mało, Ryc. 3A). W tym celu pobiera się z nosogardzieli próbki materiału biologicznego i przeprowadza albo szybki i tani test antygenowy wykrywający białka wirusa, albo droższy, lecz bardzo wiarygodny test genetyczny techniką RT-

-PCR. Jej istota polega na tym, że informację genetyczną z nici bardzo labilnego mRNA przepisuje się – z udziałem enzymu odwrotnej transkryptazy (RT) – na stabilną nić DNA, a następnie, z udziałem enzymu polimerazy, powiela się DNA dowolną liczbę razy. Prowadzi to do pozyskania dużej ilości trwałego materiału do analizy sekwencji zasad (Ryc. 3B).

Dla stwierdzenia, czy badana próbka pochodzi od wirusa SARS-CoV-2, czy też od innego koronawirusa wywołującego „przeziębienie” albo od wirusa grypy, wystarczy rutynowe stwierdzenie obecności (lub braku) jednej (lub kilku) sekwencji zasad unikatowych dla „klasycznego” SARS-CoV-2 z Wuhan. Ta część zadania jest coraz tańsza i dostępna dla wielu laboratoriów. Nie można jednak wykluczyć, że trzeba ją będzie wkrótce tak zmodyfikować, by ujawniała sekwencje nowych wariantów alertowych koronawirusa.



Ryc. 3. Testowanie na obecność SARS-CoV-2. (A) Liczba testów genetycznych w różnych krajach Europy; (B) Istota techniki RT-PCR.

Starannie opisane próbki powielonego DNA wirusa SARS-CoV-2, pochodzące od osób zakażonych, stanowią bezcenny materiał do sekwencjonowania całego genomu wirusa lub jego kluczowych fragmentów, co jest ogromnie ważne ze względów poznawczych (do badania ewolucji wirusa w czasie rzeczywistym) i medycznych, gdyż szybkie wykrywanie wariantów alertowych umożliwi likwidowanie w łańcuchu nowych ognisk choroby przez izolację ich nosicieli i kwarantannę osób z kontaktów.

Światowym liderem w badaniu genomu SARS-CoV-2 jest Wielka Brytania, która zidentyfikowała połowę spośród 400 000 sekwencji wykrytych do lutego 2021 r.; analizy tego typu trwają nadal, z mocnym wsparciem USA. Brytyjskie konsorcjum zobowiązuje się do sekwencjonowania 20 000 genomów tygodniowo i apeluje do wszystkich krajów o nadsyłanie przynajmniej 20 próbek miesięcznie [2, 8].

Sekwencje DNA z dowolnej próbki porównuje się *in silico* (w komputerze) z klasycznymi sekwencjami wirusa z Wuhan, co prowadzi do wychwycenia wszelkich zmian w składzie i sekwencji zasad azotowych. Niektóre z nich mogą powodować zmiany w składzie aminokwasów danego łańcucha białkowego, co może wpływać na jego funkcję, np. wiązanie przeciwciała albo interakcję z receptorem ACE2 komórek człowieka; zmiany te mogą być dla wiru-

sa neutralne, zębne lub korzystne, w tym ostatnim przypadku będą szkodzić zakażonym ludziom; mówimy wówczas o wariantach alertowych.

### Warianty alertowe koronawirusa SARS-CoV-2

Różne typy zmian (mutacji) materiału genetycznego pojawiają się losowo w każdym żywym organizmie, częściej w przypadku RNA niż DNA. W ciągu roku 2020, gdy SARS-CoV-2 rozprzestrzenił się wśród ludzi, raportowano około 400 000 zmienionych sekwencji RNA, które deponowano pod różnymi nazwami w komputerach ośrodków naukowych z różnych krajów. Dopiero w styczniu 2021 r. uporządkowano zgromadzone dane i wprowadzono jednolity sposób nazewnictwa kolejnych form wirusa, co umożliwia ustalanie ich pokrewieństw i tworzenie drzew filogenetycznych [10]; w opracowaniach popularnych nadal funkcjonują nazwy wyprowadzone od krajów, w których wykryto je po raz pierwszy (Ryc.4A).

Z praktycznego punktu widzenia szczególną uwagę zwraca się na alertowe warianty powodujące szczególne zagrożenie epidemiczne ze względu na szybsze rozprzestrzenianie się lub cięższy przebieg choroby i/lub skuteczniejsze unikanie ataku układu odpornościowego. Do takich skutków mogą prowadzić

mutacje skumulowane w podjednostce S1 białka S wirusa, odpowiedzialnej za jego wnikanie do komórki człowieka dzięki interakcjom RBC z ACE2 (Ryc. 2D) albo fragmenty (tzw. epitopy lub determinanty antygenowe) szczególnie narażone na atak przeciwciał gospodarza (Ryc. 2E). Ma to miejsce między innymi w wariantach wyliczonych na Ryc. 4A, rozprzestrzeniających się w licznych krajach świata. Za standard uważa się sekwencje nukleotydów lub aminokwasów

ustalone na początku 2020 roku w wirusach zidentyfikowanych w próbkach wczesnych ofiar pandemii z jej pierwszego ogniska w Wuhan [11].

Najwcześniej zidentyfikowana została mutacja nazywana obecnie D614G. Symbol ten oznacza, że kwas asparaginowy (opisywany symbolem D lub Asp), kodowany przez trójkę zasad GAU lub GAC, zlokalizowany w 614 pozycji łańcucha RBC, został podmieniony przez glicynę (G, Gly), kodowaną przez

(A)		PODJEDNOSTKA S1 BIAŁKA S							TRANSMISYJNOŚĆ	WIĄZANIE PRZECIWCIAŁ	ZIADLIWOŚĆ	LICZBA KRAJÓW Z WARIANTEM*
		RBD (receptor-binding domain) Domena wiążąca receptor ACE-2										
WARIANTY	STANDARD SARS-CoV-2	L	K	L	S	E	N	D				
0	WUHAN											
Numer pozycji w łańcuchu białka		367	417	452	477	484	501	614				
1	<b>brytyjski</b> B.1.1.7 alfa					K	Y	G	↑	↓	↑	75+
2	<b>południowo-afrykański</b> B.1.351 beta		N			K	Y	G	↑	↓	?	32+
3	<b>brazylijski</b> P.1 gamma		N/T			K	Y		↑	?	?	11+
4	<b>ugandyjski</b> A.23.1	F							↑	↓	?	15+
5	<b>nigeryjski</b> B.1.525 eta					K		G	?	?	?	18+
6	<b>kalifornijski</b> B.1.429 epsilon			R	N			G	?	?	?	16+
7	<b>nowojorski</b> B.1.526				N	K	Y	G	?	?	?	4+
8**	<b>indyjski</b> B.1.617 delta			R		Q		G	?	?	?	?

Aminokwasy: A, Ala; D, Asp; E, Glu; F, Phe; G, Gly; H, His; I, Ile; K, Lys; L, Leu; N, Asn; Q, Gln; R, Arg; S, Ser; T, Thr; V, Val; Y, Tyr.  
 \*<http://sciencemba.org> on March 27, 2021  
 \*\*<https://www.n-ews-medical.net/news/20210427/Triple-mutation-in-SARS-CoV-2-seen-in-second-wave-of-COVID19-in-India.aspx>

(B)

a) **D614G** = Asp614Gly  
 (kwas asparaginowy 614 zastąpiony przez glicynę)  
**WIĘKSZA TRANSMISYJNOŚĆ U LUDZI**

	GGA
	GGG
GAU	GGU
GAC	GGC
<b>D</b>	<b>G</b>

b) **E484K** = Glu484Lys  
 (kwas glutaminowy 484 zastąpiony przez lizynę)  
**MUTACJA UCIECZKI** (słabsze wiązanie przeciwciał)

GAA	AAA
GAG	AAG
<b>E</b>	<b>K</b>

c) **E484Q** = Glu484Gln  
 (kwas glutaminowy 484 zastąpiony przez glutaminę)  
 ? słabsze wiązanie przeciwciał ?

GAA	CAA
GAG	CAG
<b>E</b>	<b>Q</b>

d) **N501Y** = Asn501Tyr  
 (asparagina 501 zastąpiona przez tyrozynę)  
**UŁATWIWIONE ZAKAŻENIE**

AAU	UAU
AAC	UAC
<b>N</b>	<b>Y</b>

Ryc. 4. Mutacje w domenie RBD białka S1 wirusa SARS-CoV-2. (A) Przykłady mutacji w ośmiu wariantach wirusa (wg [11]); decyzją WHA główne warianty należy obecnie oznaczać symbolami greckimi (zielone) [33]; (B) Mutacje punktowe w RNA wirusa i ich skutki.

GGA, GGG, GGU lub GGC. Dowodzi to, że w trakcie powielania fragmentu RNA wirusa SARS-CoV-2 odpowiedzialnego za syntezę białka RBD doszło do jednej tylko mutacji punktowej, a mianowicie zamianie środkowego nukleotydu w kodonie; nukleotyd z adeniną (A) podmieniony został na nukleotyd z guaniną (G); popularnie mówiąc – istotna była tylko wymiana środkowej zasady (litery) w trójce zasad, przy nienaruszonej literze pierwszej; wcześniejsze lub późniejsze zmiany litery trzeciej nie miały znaczenia (Ryc. 4Ba). Warianty posiadające mutację D614G są obecnie najbardziej rozprzestrzenione w różnych rejonach świata i opisuje się je symbolami rozpoczynającymi się od litery B. W przykładzie z Ryciny 3A, mutacji D614G brak jest tylko w wariantach brazylijskim (P.1, Gamma) i ugandyjskim (A.23.1), w których w pozycji 617 jest ten sam aminokwas, co w klasycznym wirusie z Wuhan, czyli D (Asn, kwas asparaginowy) (Ryc. 4A), natomiast jest ona obecna w wariantach brytyjskim zwanym obecnie B.1.1.7 (Alfa), południowo-afrykańskim (B.1.351, Beta), nigeryjskim (B.1.525 Eta), kalifornijskim (B.1.429, Epsilon), nowojorskim (B.1.526) [11], oraz w ostatnio rozprzestrzeniającym się wariantach indyjskim B.1.617 (Delta) [32].

Brytyjski wariant B.1.1.7 (Alfa), który na przełomie grudnia i stycznia 2020/21 spowodował najgroźniejszy pik pandemii w Wielkiej Brytanii, skumulował 17 mutacji, w tym 8 w rejonie kodującym białko kolca S. Badając codziennie wymazy od 65 ochotników zakażonych wirusem SARS-CoV-2 stwierdzono, że u 7 osób zakażonych wariantem B.1.1.7 infekcja trwała średnio dłużej (13,3 doby), niż u pozostałych (8,2 doby). Skoro infekcja trwa dłużej – to chory z powodu wariantu brytyjskiego może zakazić więcej osób, czyli zwiększa się transmisyjność wirusa [15].

W wielu wariantach wirusa SARS-CoV-2 (B.1.1.7, Alfa; B.1.351, Beta; P.1 Gamma; B.1.525, Eta i B.1.526) pojawiła się mutacja E484K, zwana mutacją ucieczki (Ryc. 3Bb). W pozycji 484 łańcucha RBD kwas glutaminowy (E, Glu) został zastąpiony przez glicynę (K, Lys), gdyż pierwsza litera G (guanina) w kodonie została zastąpiona przez A (adeninę) (Ryc. 4Bb). Taka mutacja punktowa skutkuje osłabioną zdolnością wiązania przeciwciał pochodzących z osocza krwi ozdrowieńców lub osób zaszczepionych albo przeciwciał monoklonalnych wyprodukowanych w oparciu o strukturę standardowego wirusa z Wuhan. Mutacja ta umożliwia „ucieczkę” wirusa przed przeciwciałami obecnymi w organizmie człowieka, jest więc dla nas niekorzystna, stąd jej nazwa [11, 20].

W przypadku wariantu indyjskiego (B.1.617, Delta) w pozycji 484 łańcucha RBD pojawiła się mutacja

E484Q, gdyż kwas glutaminowy został zastąpiony nie przez lizynę, lecz przez glutaminę (pierwsza litera A w kodonie podmieniona przez C, Ryc.4Bc); trwają badania, czy – podobnie do E484K – prowadzi to również do ucieczki przed przeciwciałami pasującymi do wirusa standardowego? Na szczęście dla zakażonych ludzi w trakcie odpowiedzi immunologicznej na SARS-CoV-2 pojawia się mnóstwo różnych przeciwciał, oprócz takich pasujących perfekcyjnie do fragmentu białka S posiadającego w pozycji 484 kwas glutaminowy. Zatem jego podmiana na lizynę tylko częściowo osłabi odporność organizmu gospodarza.

Rozpowszechnioną mutacją jest też N501Y, w której asparagina jest podmieniona przez tyrozynę (Ryc. 4A oraz 4Bd), co usprawnia precyzję wiązania RBD wirusa z ACE2 komórek człowieka, a zatem sprzyja zakażeniu.

W analogiczny sposób można analizować inne mutacje punktowe zlokalizowane między 367 a 614 aminokwasem łańcucha domeny segmentu S1 białka kolca kilku wariantów SARS-CoV-2 (Ryc. 4A). Kolejne mutacje różnego typu (np. delecje czy przemieszczania się nukleotydów) występują w różnych odcinkach genomu kodujących białka S, E, M, N, J lub białka niestrukturalne, także niezbędne w funkcjonowaniu wirusa [11].

## Szczepienia przeciwko COVID-19.

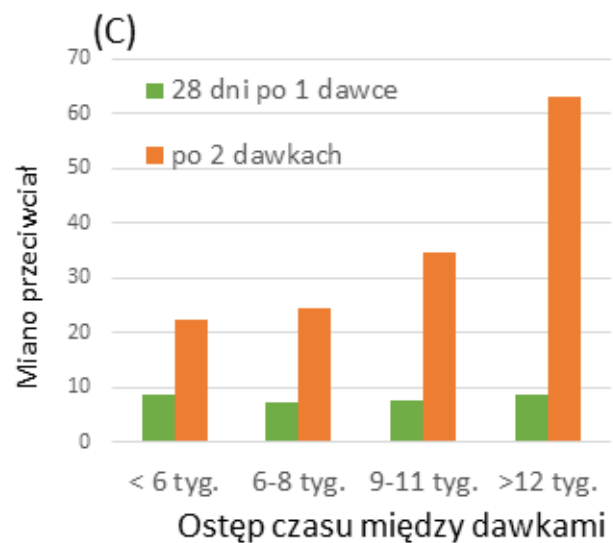
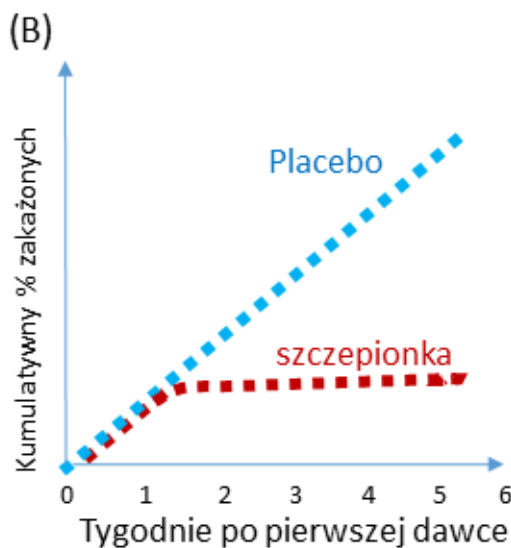
### Różnorodność szczepionek przeciwko COVID-19

Wprowadzenie szczepionek przeciwko COVID-19 już w roku 2020 było możliwe dzięki temu, że wdrożono przy ich produkcji technologie wypracowane uprzednio dla innych celów, np. walki z rakiem czy z wirusami SARS, MERS, Ebola czy Zika [7, 9, 13, 14]. Szczepionki tradycyjne to wirusy w postaci nieszkodliwej albo ich kluczowe białka S wyprodukowane przez inny organizm (rekombinowane). Szczepionki najnowszej generacji, zwane genetycznymi, zawierają namnożone w laboratorium fragmenty mRNA-S, które – po wnikięciu do komórek człowieka – indukują w nich syntezę białek S. W każdym przypadku antygeny wirusa stymulują układ odpornościowy do produkcji przeciwciał i limfocytów cytotoksycznych oraz wytworzenia pamięci immunologicznej, dzięki której organizm jest przygotowany do sprawnego unicestwienia naturalnej formy wirusa. Dzięki temu szczepionki chronią przed ciężkim przebiegiem choroby i powikłaniami. W większości przypadków stosuje się dwie dawki szczepionek, aby ta druga wzmocniła i przedłużyła rozwijającą się pamięć immunologiczną (Ryc. 5A).

Przed zaakceptowaniem do powszechnego użytku skuteczność szczepionek określono przez porównanie zakażeń w dużej grupie ochotników, spośród których połowa otrzymała testowaną szczepionkę a połowa

placebo. Do użytku wprowadzono szczepionki o wysokiej skuteczności przetestowanej u osób dorosłych, a obecnie trwają badania dotyczące coraz młodszych grup wiekowych.

(A)	Typy szczepionek przeciw COVID-19	FIRMY	produkcja	Dawki minimum	?
a	Genetyczne mRNA-S Lipidy	PfizerBioNTech	-70°C Lodówka krótko	2x	warianty SARS-CoV-2
		Moderna	-20°C Lodówka krótko	2x	
		Curevac	-20°C 3 mies. lodówka	2x	
b	Wektorowe DNA-S Adenowirus	Oxford & AstraZeneca (VaxZevria)	ChAd (HEC293)	2x	
		Janssen Johnson & Johnson	HAd26 (PER.C6)	1x	
		Gam-COVID-Vac Gamaleya (Sputnik V)	HAd26/HAd5 (HEC293) Liofilizacja	2x	
c	rekombinowane białka S nanocząsteczki	Novavax	[(DNA-S) Baculowirus] Sf9 ( <i>Spodoptera frugiperda</i> ) Nanocząsteczki	2x	
d	inaktywowane SARS-CoV-2	SinoPharm (Chiny)	Inaktywacja SARS-CoV-2	2x	
		Sinovac (Chiny)		2x	
		Covaxin (Indie)		2x	



Ryc. 5. Szczepionki przeciwko COVID-19. (A) Charakterystyka stosowanych obecnie szczepionek; (B) Zakażenia po zastrzyku zawierającym szczepionkę lub placebo; (C) Porównanie miana przeciwciał po drugiej dawce szczepionki podanej w różnych odstępach czasu od dawki pierwszej (wg [21]).



## Szczepionki mRNA

Do Polski trafiły jako pierwsze szczepionki firm PfizerBioNTech [17] i Moderna [1], a wkrótce zapewne dołączą produkty firmy Curevac [22], oparte na najnowocześniejszej technologii mRNA, zawierające wyprodukowane w laboratorium fragmenty mRNA kodujące białka S wirusa (mRNA-S) zamknięte w osłonce lipidowej (Ryc. 5Aa). Na matrycy mRNA-S wprowadzonego do cytoplazmy komórka produkuje i uwalnia białka S pobudzające odporność, a mRNA-S ulega degradacji. Szczepionki te są bardzo skuteczne i bezpieczne, lecz – ze względu na nietrwałość mRNA – wymagają przechowywania w niskich temperaturach, a okres ich trwałości po rozmrożeniu jest dość krótki, toteż ze względów logistycznych są kłopotliwe do stosowania w miejscowościach oddalonych od centrów miejskich lub w krajach ubogich (Ryc. 5Aa).

## Szczepionki wektorowe

Nietrwałe mRNA-S można łatwo przepisać na bardzo stabilną nić DNA-S (jak to się robi w technice RT-PCR), którą można wmontować do nieszkodliwego dla ludzi wirusa DNA, stanowiącego „konia trojańskiego” wnoszącego materiał genetyczny SARS-CoV-2 do komórek człowieka; informacja ulega tu transkrypcji z DNA-S na mRNA-S, a następnie translacji na białka S stymulujące układ odpornościowy do produkcji przeciwciał i namnażania komórek pamięci immunologicznej chroniącej przed COVID-19 (Ryc. 5Ab). Firma AstraZeneca współpracująca z Uniwersytetem Oksfordzkim jako wektora do tych szczepionek stosuje adenowirus szympansa, wywołujący u tych zwierząt lekkie „przeziębienia” [21], a firma Janssen (w ramach konsorcjum Johnson & Johnson [28]) i renomowany Instytut Epidemiologii i Mikrobiologii imienia Nikołaja Gamalei produkujący szczepionkę Sputnik V [30] stosują odpowiednio zmodyfikowane adenowirusy ludzkie. Wektorowe adenowirusy również pobudzają aktywność układu odpornościowego człowieka, stąd firma Janssen proponuje tylko jedną dawkę szczepionki z wektorem Ad26; w szczepionce Sputnik V w pierwszej dawce wektorem jest również Ad26, lecz w drugiej Ad5; AstraZeneca zaleca wydłużenie odstępu czasowego między dawkami. Adenowirusy wektorowe są hodowane w laboratoriach w liniach komórkowych ludzkich, wyprowadzonych z komórek pobranych z płodów abortowanych w drugiej połowie wieku XX. Te bezcenne linie komórkowe, oznaczane symbolami HEC293 i PER C6, są już kilkadziesiąt lat

pasażowane w licznych laboratoriach świata i przyczyniły się do uratowania wielu istnień ludzkich, gdyż są powszechnie stosowane do testowania szczepionek, leków i kosmetyków. Szczepionki wektorowe są łatwe do dystrybucji (wystarczy je przechowywać w lodówce) i są obecnie znacznie tańsze od szczepionek mRNA, gdyż od początku były adresowane głównie do krajów średnio zamożnych i ubogich. Wielka Brytania (producent AstraZeneca) i Stany Zjednoczone (Johnson & Johnson) rozprowadzają je do wielu krajów ubogich, a Sputnik V, dzięki możliwości transportu w formie zliofilizowanej, trafia do najdalszych zakątków Rosji i do krajów z różnych kontynentów (Ryc. 5Ab).

## Rekombinowane białka S

Firma Novavax [29], posługująca się technologią, nad którą pracowano już podczas epidemii wirusa Ebola, oferuje szczepionkę zawierającą rekombinowane białka S wyprodukowane przez komórki owadzie. DNA-S wirusa SARS-CoV-2 wprowadza się do Baculowirusa niezdolnego do zakażenia komórek kręgowców (w tym człowieka), lecz namnażającego się w komórkach owadów. Baculowirusy z wmontowanym DNA-S hoduje się w linii komórkowej Sf9, wyprowadzonej z jajników larw (gąsienic) ćmy *Spodoptera frugiperda*, czyniących ogromne szkody w wielu rejonach świata. Czyste białka S wyprodukowane przez komórki SF9 wmontowuje do nanocząsteczek lipidowych, budując niejako sztuczne wirusy „najeżone” białkami S (Ryc. 5Ac).

## Inaktywowane SARS- CoV-2

Wiele krajów korzysta ze szczepionek produkowanych tradycyjnie, z wirusów SARS-CoV-2 inaktywowanych chemicznie lub termicznie. Wbrew pozorom nie jest to prosta i tania technologia, bowiem wymaga wyhodowania i wyizolowania gigantycznej ilości wirusów namnożonych w hodowlach in vitro. Produkcja licznych firm chińskich (w tym SinoPharm i Sinovac [26]) wystarcza na pokrycie potrzeb krajowych i na eksport. Szczepionki te są skuteczne, o czym świadczy wygaszenie pandemii w tym ogromnym kraju i sprawne likwidowanie pojawiających się tam nowych ognisk [24]. Indyjska firma Covaxin nie nadąza z produkcją na cele krajowe, gdyż to właśnie Indie są obecnie jednym z głównych ognisk pandemii na świecie [25]. Do 16 maja 2021 r. zarejestrowano tam 274 tysiące zgonów, co stanowi „tylko” 201 zgonów na milion osób w tym kraju liczącym ponad jeden miliard i 300 milionów mieszkańców;

142 miliony osób zaszczepionych przynajmniej jedną dawką stanowi tylko 10% obywateli tego kraju, zatem indyjską firmę Covaxin wspierają inne kraje [25, 31] (Fig. 5Ad).

### Odczyny poszczepienne

Kilka lub kilkanaście dni po pierwszej szczepionce, nie zachowując środków ostrożności (czyli nie przestrzegając dystansu, mycia rąk i noszenia maseczki osłaniającej nos i usta) możemy ulec zakażeniu wirusem z otoczenia [1, 17], a objawy możemy niesłusznie interpretować jako skutek szczepionki (Ryc. 5B). Badania firmy Oxford/AstraZeneca dowiodły, że im dłuższy odstęp czasu między pierwszą i drugą szczepionką – tym wyższe jest miano przeciwciał po drugiej dawce, co wskazuje na powolne narastanie odporności [21] (Ryc. 5C).

Przy wszystkich rodzajach szczepień wkrótce po szczepionce mogą się pojawić niepożądane odczyny poszczepienne (NOP), których opis i prawdopodobieństwo znajdują się w charakterystyce każdego produktu dopuszczonego do użytku. W przypadku szczepionek przeciwko COVID-19 dane te są uzupełniane w miarę weryfikacji informacji napływających w trakcie masowych szczepień; przypadki śmiertelne mają wśród nich znikomy udział. Obecnie niepokoi rozszczelnienie bariery krew-mózg pod wpływem białek S w warunkach *in vitro* [3] oraz incydenty zatorowo-zakrzepowe po szczepionkach AstraZeneca [18]. Trwają intensywne badania mechanizmu tych objawów. Te same mechanizmy pojawiają się na znacznie większą skalę po zainfekowaniu przez wirusa namnażającego się w organizmie. Zatory i zakrzepy występują dość często u pacjentów chorych na COVID-19 i bywają przyczyną zgonów, a zmiany neurologiczne mogą towarzyszyć COVID-19 lub pojawić się po jej przechorowaniu. Krótkotrwały dyskomfort po zastrzyku nie powinien nas odstraszać przed szczepionką, która chroni przed ciężkim przebiegiem choroby i hospitalizacją, a nawet śmiercią.

### Skuteczność szczepionek wobec wariantów SARS-CoV-2

W badaniach *in vitro* pokazano, że przeciwciała skierowane przeciwko wirusowi „dzikiemu” są mniej skuteczne w stosunku do jego wariantów [4, 20], jednak bieżące doniesienia z kilku krajów świadczą, że obecnie stosowane szczepionki chronią przed ciężkim zachorowaniem po zakażeniu przez już istniejące warianty SARS-CoV-2. Tym niemniej producenci szczepionek przygotowuje się do ich modyfikacji

w celu dostosowania do pojawiających się wariantów SARS-CoV-2, co najsprawniej będzie uzyskać w przypadku szczepionek typu mRNA (Ryc. 5A). Wielka Brytania liczy się z tym, że jesienią trzeba będzie zaoferować osobom najbardziej zagrożonym ciężkim przebiegiem COVID-19 trzecią dawkę szczepionki, wzbogaconą o materiał genetyczny najbardziej rozpowszechnionych wówczas wariantów. Przyszłe szczepionki mRNA i wektorowe prawdopodobnie nie ograniczą się do użycia mRNA/DNA kodującego białka S, lecz uwzględnią również bardziej stabilne fragmenty genomu. Prawdopodobnie przyszłe szczepionki anty-COVID-19 upodobnią się do tych, które stosujemy obecnie przeciwko grypie, będące mieszaniną najważniejszych w danym sezonie odmian wirusa.

### Wyścig wirusa ze szczepionkami

Na obecnym etapie pandemii najlepsza jest ta szczepionka, z której możemy skorzystać najwcześniej, bowiem liczy się każda doba. Wszystkie wzmiankowane tu szczepionki chronią przed ciężką postacią COVID-19 i jej powikłaniami. Dopiero przyszłe badania pokażą, która szczepionka (lub kombinacja szczepionek) jest najskuteczniejsza, czyli zapewnia odporność na długie miesiące lub lata. Obecnie szacuje się to na podstawie poziomu przeciwciał w surowicy krwi, lecz trzeba opracować rutynowe testy na pomiar odporności z udziałem komórek cytotoksycznych.

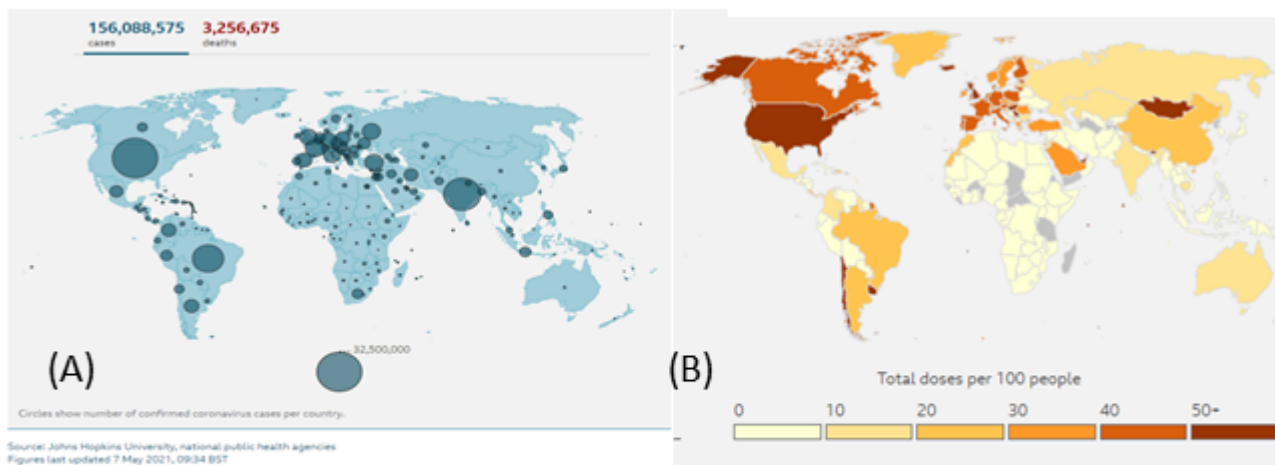
Czy jest możliwe całkowite wyeliminowanie wirusa? Teoretycznie tak, gdyby ogólnoswiatowa akcja szczepień przebiegła tak szybko, aby nie dać szans nowopowstającym wariantom na znalezienie nieuodpornionych gospodarzy.

W realnym świecie wirusy ciągle mutują i wzrasta liczba ich wariantów. Obecnie wariantów uznanych za alarmowe jest co najmniej siedem. Każdy z nich ewoluuje niezależnie, dając kolejne formy, z których najgroźniejsze zginą wraz ze śmiercią gospodarza, inne zostaną unicestwione przez układ odpornościowy osób zaszczepionych lub ozdowieńców, lecz część będzie mutować nadal, unikając odpowiedzi immunologicznej z udziałem przeciwciał i coraz lepiej dostosowując się do receptorów ludzkich, przez co będą się pojawiać kolejne ogniska choroby. Zaszczepieni i ozdowieńcy będą chorować lekko z powodu nowych wariantów, lecz przeniosą je na kolejne osoby.

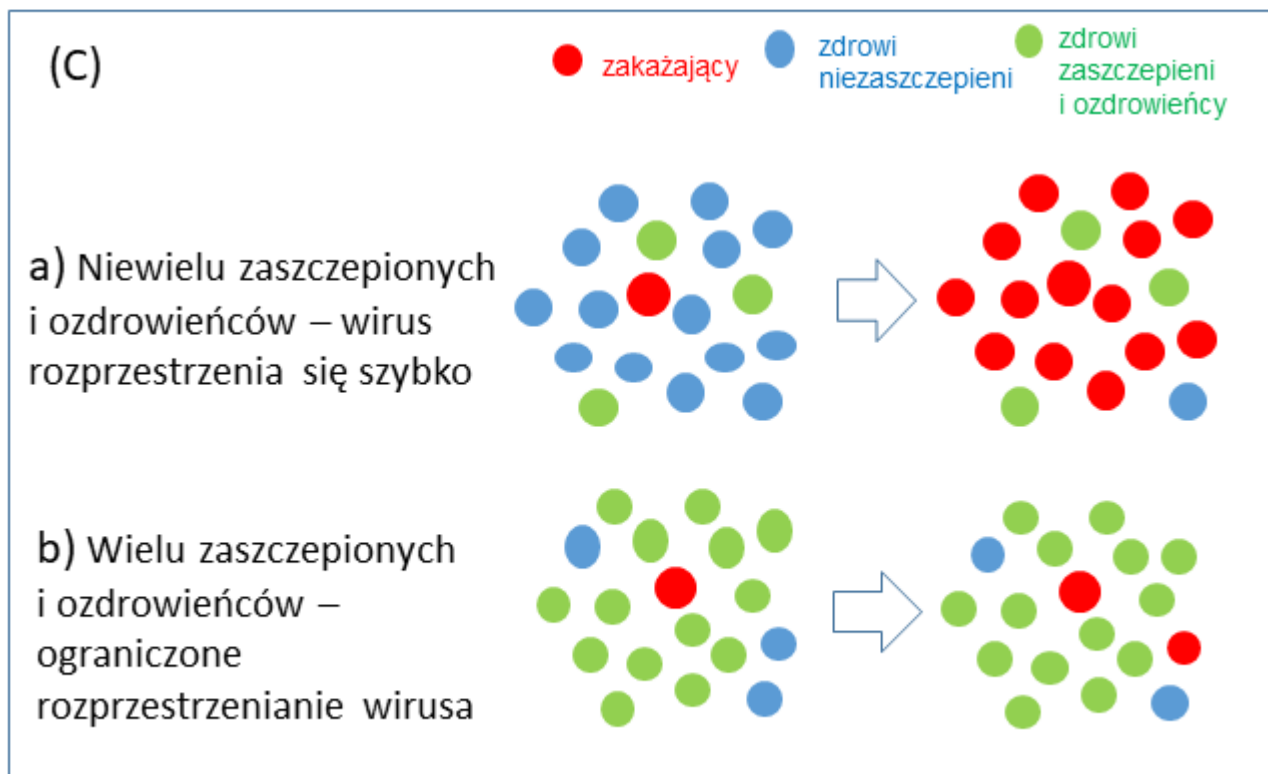
W maju 2021 roku główne ogniska COVID-19 istnieją w Indiach, Europie, USA i Brazylii (Ryc. 6A), natomiast szczepienia przebiegają najsprawniej

w USA, Wielkiej Brytanii, Izraelu, Mongolii i Chile [25] (Ryc. 6B). Pomimo chwalebnego przekazywania szczepionek do krajów ubogich przez fundacje i kraje bogate, prawdopodobnie nie osiągniemy odporności populacyjnej (stadnej), dzięki której wirus nie znajdowałby „bezbronnych” gospodarzy, gdyż – ze względu na ruchy antyszczepionkowe [12, 16] – skupiska ludzkie (chyba) większości krajów będą się różnić podatnością na COVID-19.

Wyobraźmy sobie, że w niedalekiej przyszłości ktoś z nas wróci z urlopu na egzotycznej wyspie, na której zakaził się całkiem nowym wariantem alerrowym SARS-CoV-2. Po powrocie do środowiska, w którym przeważają antyszczepionkowcy, a osób zaszczepionych i ozdowieńców jest niewiele, nowy wariant rozprzestrzeni się błyskawicznie, wywołując u części z nich chorobę o ciężkim przebiegu lub nawet śmiertelną (Ryc. 6Ca). Jeśli ta sama osoba trafi do środowiska w dużym procencie zabezpieczonego



<https://www.bbc.com/news/world-51235105>



**Ryc. 6. Wirusy a szczepionki.** (A) Główne ogniska COVID-19 w różnych krajach/kontynentach (dane z 20 maja 2021 r. [25]); (B) Stopień wyszczepienia populacji z różnych krajów/kontynentów (dane z 20 maja 2021 r. [25]). (C) Wpływ szczepień na rozprzestrzenianie się wirusa. Opis w tekście.

przez szczepionki lub przechorowanie – groźne przypadki COVID-19 będą bardzo rzadkie (Ryc. 6Cb).

**Szczepienia nie są obowiązkowe; sami musimy decydować o losie naszych bliskich i naszym własnym. Wybór należy do nas.**

Adenina Guanina Cytosyna Tymina/Uracyl							DNA/RNA
							T/U
GCA GCG GCT GCC	AGA AGG CGA CGG CGT CGC	GAT GAC	AAT AAC	TGT TGC	GAA GAG	CAA CAG	
alanina	arginina	kwasi asparaginowy	asparagina	cysteina	kwasi glutaminowy	glutamina	
A, Ala	R, Arg	D, Asp	N, Asn	C, Cys	E, Glu	Q, Gln	
GGA GGG GGT GGC	CAU CAC	AUA AUG AUA AUC	UUA UUG CUA CUG CUU CUC	AAA AAG	START	TTT TTC	
glicyna	histydyna	izoleucyna	leucyna	lizyna	metionina	fenylalanina	
G, Gly	H, His	I, Ile	L, Leu	K, Lys	M, met	F, Phe	
CCA CCG CCU CCC	AGU AGC UCA UCG UCU UCC	ACA ACG ACU ACC	TGG	TUU TUC	GUA GUG GUA GUC	TAA TAG TGA	
prolina	seryna	treonina	tryptofan	tyrozyna	walina	STOP	
P, Pro	S, Ser	T, Thr	W, Trp	Y, Tyr	V, Val		
		TGG kodon	tryptofan	aminokwas			

<https://epodreczniki.pl/a/kod-genetyczny/D3KXAHRVz>

Suplement S1. Kod genetyczny (wg [23], uzupełnione)

## Bibliografia:

1. Baden, L.R. et al.(2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384, 403-416.
2. Burki, T. (2021). Understanding variants of SARS-CoV-2. *Lancet*, 397(10273): 462. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00298-1.
3. Buzhdygan-Brandon, T.P. et al. (2020) The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood–brain barrier. *Neurobiology of Disease*, 146: 105131, doi: 10.1016/j.nbd.2020.105131
4. Collier, D.A., De Marco, A., Ferreira, I.A.T.M. et al.(2021). Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. *Nature*, 593, 136–141.
5. De Queiroz N.M.G.P. et al. (2020) Vaccines for COVID-19: perspectives from nucleic acid vaccines to BCG as delivery vector system. *Microbes and Infection*, 22, 515-524.
6. Dhama, K., Khan, S., Tivari, R. et al. (2020). Coronavirus Disease 2019 – COVID-19. *Clinical Microbiology Reviews*, 33, 1-48.
7. Duszyński J. et al. (2020) Zrozumieć COVID-19. Opracowanie Zespołu ds. COVID-19 przy Prezesie Polskiej Akademii Nauk. PAN, 14 września 2020.
8. Editorial (2021). Genomic sequencing in pandemics. *Lancet*, 397, 445.
9. Li, D-D., Li, Q-H. (2021). SARS-CoV-2: vaccines in the pandemic era. *Military Medical Research*, 8: 1-15.
10. Martin, M.A., Vanwynsberghe, D., Koelle, K. (2021). Insights from SARS-CoV-2 sequences. *Science*, 371 (6528), 466-467.
11. McCormick, K.D., Jacobs, J.L., Mellors, J.W. (2021). The emerging plasticity of SARS-CoV-2. The evolution of SARS-CoV-2 poses challenges for vaccines and immunotherapies. *Science*, 371 (6536), 1306-1308.

12. Płytycz B. (2018). Antyszczepionkowcy a grzech zaniechania. *PAUza*, 447, 4.
13. Płytycz B. (2020). Pod panowaniem koronawirusa. *Wszechświat*, 121, (4-6), 92-101.
14. Płytycz B. (2020). Aktualności COVID-19. Druga fala pandemii w Polsce i nadzieja na szczepionki. *Wszechświat*, 121, (10-12), 302-314.
15. Płytycz, B. (2021) Warianty koronawirusa SARS-CoV-2 nie znają granic. *PAUza*, 548, 3.
16. Płytycz, B. (2021). Chcę się zaszczepić. *PAUza*, 539, 2.
17. Polack, F.C. et al. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 383, 2603-2615.
18. Schultz, N.H., Sørvoll, I.H., Michelsen, A.E., et al. (2021). Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *New England Journal of Medicine*, NEJMoa2104882.
19. Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., et al. (2020). Structural basis for the recognition SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367, 1444–1448.
20. Zhou D. et al. (2021) Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera, *Cell*, 184, P2348-2361.E6.

### Źródła internetowe

21. COVID-19 Vaccine AstraZeneca UK ([publishing.service.gov.uk](https://publishing.service.gov.uk))
22. [https://en.wikipedia.org/wiki/CureVac\\_COVID-19\\_vaccine](https://en.wikipedia.org/wiki/CureVac_COVID-19_vaccine)
23. <https://epodreczniki.pl/a/kod-genetyczny/D3KXAHRV>
24. <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>
25. <https://www.bbc.com/news/world-51235105>
26. <https://www.bbc.com/news/world-asia-china-55212787>
27. <https://www.gov.uk/government/publications/priority-groups-for-coronavirus-covid-19-vaccination-advice-from-the-jcvi-2-december-2020/priority-groups-for-coronavirus-covid-19-vaccination-advice-from-the-jcvi-2-december-2020>
28. Johnson & Johnson COVID-19 vaccine - Wikipedia
29. Novavax COVID-19 vaccine - Wikipedia
30. Sputnik V COVID-19 vaccine - Wikipedia
31. Sputnik V, Covishield, Covaxin: What we know about India's Covid-19 vaccines - BBC News
32. Supriya L. Triple mutation in SARS-CoV-2 seen in second wave of COVID-19 in India (news-medical.net) (2021). <https://www.news-medical.net/news/20210427>
33. WHO: nowe nazwy wariantów koronawirusa - Aktualności - COVID-19 - Medycyna Praktyczna dla lekarzy ([mp.pl](https://www.mp.pl))

### Addendum o pochodzeniu SARS-CoV-2

W niniejszym artykule skupiałam się dotychczas na pojawianiu się w latach 2020/2021 wariantów SARS-CoV-2 na przykładzie kumulowania się mutacji w genach kodujących podjednostkę S1 białka kolca wirusa. Teraz skupię się na zmianach genomu wirusa w miejscu łączącym podjednostkę S1 (odpowiedzialną za rozpoznanie receptorów ACE2) z podjednostką S2 warunkującą fuzję otoczki wirusa z błoną komórkową człowieka, co umożliwia „wstrzyknięcie” RNA wirusa do cytoplazmy (Ryc. 2).

Fuzję musi poprzedzić enzymatyczne rozcięcie łańcucha łączącego podjednostki S1 i S2, co odbywa się z użyciem enzymów proteolitycznych człowieka. W przypadku wirusa SARS-CoV-2 oraz bardzo wysoce zakaźnych wirusów powodujących MERS, EBOLA, HIV i grypę - w zainicjowaniu fuzji uczestniczy ewolucyjnie konserwatywny enzym furyna, specyficzny względem substratów zawierających aminokwasy zasadowe, natomiast z odmiennych enzymów proteolitycznych korzysta znacznie mniej zakaźny SARS-CoV powodujący SARS i większość innych koronawirusów. Nasuwa się przypuszczenie, że nabycie umiejętności wykorzystania ludzkiej furyny było (i jest) warunkiem wysokiej zakaźności wielu grup wirusów, a więc było kluczowym wydarzeniem w pojawieniu się wysoce zakaźnego SARS-CoV-2.

Koronawirus SARS-CoV-2 (lecz nie SARS-CoV) posiada w miejscu łączącym S1/S2 sekwencję aminokwasów PRRAR (czyli prolina-arginina-arginina-alanina-arginina). Taka wstawka mogła powstać drogą stopniowego kumulowania się kolejnych zmian w materiale genetycznym albo... mogła zostać wprowadzona do

genomu wirusa przez inżynierów genetycznych. Do przecięcia przez furynę sekwencji PRRAR kluczowy jest tandem dwóch arginin, RR. Arginina może być zakodowana na poziomie RNA przez sześć różnych trójkowych kodonów: CGC, CGU, CGG, CGA, AGG lub AGA (Suplement S1), przy czym poszczególne gatunki preferują różne trójki. Przed sobą mam preprint artykułu Antonio R. Romeu i Enrica Olle [1] z tabelą ukazującą, że w genomie SARS-CoV-2 arginina w tandemie RR jest kodowana przez trójkę CGG, która jest bardzo rzadko wykorzystywana przez wirusy, a często stosowana przez inżynierów genetycznych. Czyżby sekwencja decydująca o wnikanii SARS-CoV-2 do komórki człowieka została wprowadzona do genomu wirusa w trakcie manipulacji genetycznych?

Po doświadczeniach z SARS i MERS uczeni mieli prawo oczekiwać kolejnej wersji wirusa atakującego człowieka, toteż naukowcy z Instytutu Wirusologii w Wuhan od lat specjalizują się w badaniach biologii koronawirusów, opracowując leki i szczepionki technikami inżynierii genetycznej. Nie można wykluczyć, że w trakcie tego typu prac w roku 2019 wymknęła się z laboratorium forma wirusa wyposażona we wstawkę podatną na cięcie przez furynę; wypadki się zdarzają... Dalsze badania przyniosą odpowiedź na pytanie, która z hipotez o pochodzeniu SARS-CoV-2 jest bliższa prawdy: ewolucja naturalna, czyli przejście wirusa z nietoperza na człowieka bezpośrednio lub z udziałem gatunków pośrednich, czy ewolucja nieintencjonalnie przyspieszona przez człowieka? Naukowcy zdecydowanie odrzucają teorie spiskowe, jednak trzeba rozważyć możliwość wypadku przy pracy laboratoryjnej, by zapobiec podobnym wydarzeniom w przyszłości [2, 3, 4].

## Bibliografia

1. Romeu, A.R.; Ollé, E. SARS-CoV-2 and the Secret of the Furin Site. Preprints 2021, 2021020264 (doi: 10.20944/preprints202102.0264.v1).
2. <https://nicholaswade.medium.com/origin-of-covid-following-the-clues-6f03564c038>
3. <https://youtu.be/qVVE6MD7tRw>
4. Płytycz B. (2021) O pochodzeniu SARS-CoV-2. PAUza 561.