



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni  
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association  
e-ISSN 2667-8381, 12 (1): 33-42, 2021  
DOI: 10.38137/vftd. 908417

## KANATLI KORONA VİRÜSLERİNİN ZONOTİK POTANSİYELİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Akın ÜNAL <sup>1a</sup>, Hakan YARDIMCI <sup>1b</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ORCID<sup>a</sup>: 0000-0003-4216-1200, ORCID<sup>b</sup>: 0000-0002-5994-5792

\*Sorumlu Yazar: Akın ÜNAL  
E-Posta: akinunal@ankara.edu.tr

Geliş Tarihi: 02.04.2021  
Kabul Tarihi: 25.04.2021

### ÖZET

Bu derlemede başta tavuklar olmak üzere kanatlı hayvanlarda görülen korona virüslerin farklı yönleri ele alınarak yeni bir virüs olarak insanlarda enfeksiyon oluşturabilme potansiyeli değerlendirilmiştir. Kanatlı korona virüsleri, çok geniş bir konak çeşitliliğine sahiptirler. Son yıllarda en şiddetli salgınlar arasında yer alan COVID-19 pandemisi kanatlı korona virüslerine olan dikkat ve ilgiyi de arttırmıştır. Hem insanlarda hastalık yapan korona virüsler hem de kanatlı hayvanlarda hastalık yapan korona virüsler karşılaştırıldığında yapısal ve genomik anlamda önemli benzerlikler olduğu görülmüştür. Kanatlı korona virüslerinin genetik rekombinasyon ve mutasyonlara çok açık yeni varyant virüslerin ortaya çıkmasına sebep olduğu bilinmektedir. Virüs etrafındaki "spike proteinlerin" yapısının konak hücrelere tutunmada önemli rolünün olduğu ve bu bölgede meydana gelen rekombinasyon ve mutasyonların virüsün konak hücrelere tutunmasında değişiklik oluşturabildiği ve insan hücrelerine bağlanma potansiyeli olduğu belirtilmiştir. Tüm bu benzerliklere karşın kanatlı korona virüsleriyle insanlarda hastalık yapan korona virüslerin taksonomik sınıflandırmada farklı cinslerde yer aldığını söylemek gerekir. Ayrıca günümüzde kanatlı korona virüslerinin insanlara bulaşabilirliği ile ilişkili bir rapor bulunmamaktadır. Bu potansiyel laboratuvar ortamlarında sınırlı kalmıştır. Kanatlı korona virüslerinin yakından incelenmesi ve ilgili hastalıkların izlenmesinin ardından, kontrol programlarının planlanması bu riski en az seviyede tutmayı sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Covid-19, Kanatlı, Korona virüs, Potansiyel, Zoonotik.

## EVALUATION OF THE ZONOTIC POTENTIAL OF AVIAN CORONA VIRUSES

### ABSTRACT

In this review, the different aspects of the corona viruses seen in poultry, especially chickens, were discussed and the potential of infection in humans as a new virus was evaluated. Avian corona viruses have a wide variety of hosts. The COVID-19 pandemic, which has been among the most severe outbreaks in recent years, has also increased attention and interest in avian corona viruses. When corona viruses that cause disease in humans and corona viruses that cause disease in poultry are compared, it has been observed that there are important structural and genomic similarities. It is known that avian corona viruses cause the emergence of new variant viruses that are very susceptible to genetic recombination and mutations. It has been stated that the structure of "spike proteins" around the virus has an important role in attaching to host cells, and that recombination and mutations occurring in this region can cause changes in the attachment of the virus to host cells and have the potential to bind to human cells. Despite all these similarities, it should be said that avian corona viruses and corona viruses that cause disease in humans are included in different genera in taxonomic classification. In addition, there is no report regarding the contamination of avian corona viruses to humans today. This potential has been limited in laboratory settings. Close examination of avian corona viruses and planning control programs after monitoring related diseases ensure that this risk is kept to a minimum.

**Keywords:** Avian, Corona virus, Covid-19, Potential, Zoonotic.

## GİRİŞ

İnsanlar, kanatlılar ve çeşitli hayvanları enfekte eden virüsler arasında en sıklıkla *Coronaviridae* ailesinin temsilcileriyle karşılaşmaktadır (Fehr ve Perlman, 2015). İçerisinde barındırdığı genetik materyal (genom) pozitif polariteli, tek iplikçikli RNA(ssRNA)'dan oluşmaktadır. Pozitif polariteli olmaları korona virüsleri diğer bilinen RNA virüslerinden ayıran en önemli özelliklerden bir tanesidir. Bu özelliğiyle kendi RNA'sını mRNA gibi kullanabilmektedir (Gorbalenya ve ark., 2006). Virüsün en belirgin özelliği etrafındaki değneğe benzeyen çıkıntılardır. Bu özelliğiyle mikroskop altında güneşin taç küresine (Latince: Corona) benzediği için "corona virüs" adını almıştır (Fehr ve Perlman, 2015). Ayrıca diğer RNA virüslerine benzer şekilde korona virüsler (CoV'ler) yeni virüslerin ortaya çıkmasına yol açabilecek mutasyon ve rekombinasyonlara müsait, yüksek genetik çeşitlilikle karakterizedir. Bu gibi yeni ortaya çıkmış virüslerin yeni konakları enfekte etme yeteneklerine ve potansiyeline de sahip olduğu bilinmektedir (Woo ve ark., 2009).

Geçmişte ve günümüzde meydana gelen genetik çeşitlilik sonucunda korona virüslerin sebep olduğu zoonotik hastalıklarla karşılaşmaktadır. Çin'in güneyinde ortaya çıkan SARS hastalığı, Suudi Arabistan'da tanımlanan yeni korona virüslerin sebep olduğu ve "Middle East Respiratory Syndrome" olarak adlandırılan MERS hastalığı yine yakın tarihte Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve 11 Şubat 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 olarak adlandırılan 2019-yeni tip koronavirüsünün sebep olduğu pandeminin sorumlusu genetik olarak mutasyona ve rekombinasyona uğramış korona virüsler olarak gösterilmektedir. Evcil ve yabani kanatlı türleri de ortaya çıkan birçok zoonotik patojen için doğal

rezervuar görevi görmekte ve halk sağlığı açısından da önem arz etmektedir. Bu patojenlerin konak bariyerlerini aşarak diğer türleri enfekte etme potansiyeli ve buna bağlı sosyo-ekonomik problemler açısından risk oluşturma potansiyeli vardır. Bu bağlamda kanatlı hastalıklarının izlenmesi ve epidemiyolojik özelliklerinin belirlenmesi yıllardan beri önemli bir konu olmuştur. Kanatlılardan bulaşan virüsler arasında en bilineni İnfluenza Tip A virüsleridir. Kanatlılar ayrıca *Salmonella* ve *Kampylobakter* gibi diğer bakteriyel enfeksiyonların yayılmasında rol oynamaktadır (Reed ve ark., 2003). Kanatlıların çeşitli patojenler için bu kadar elverişli ve mutasyonların görülebilmesi için uygun bir rezervuar olmasının başlıca nedenleri arasında kanatlı türlerinin yüksek biyolojik çeşitliliği, ekolojik özellikleri ve en önemlisi uzun mesafelere uçabilme yeteneği sayılmaktadır (Weber ve ark., 2007).

## KORONA VİRÜSÜN TAKSONOMİSİ ve YAPISI

Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (International Commitee on Taxonomy of Viruses = ICTV) tarafından yapılan son güncellemelere göre *Coronaviridae* ailesi; *Riboviria* alemi, *Nidovirales* takımı ve *Cornidovirineae* alttakımı içerisinde yer almaktadır. Bu aile içerisinde iki alt aile ve 46 virus türü bulunmaktadır. *Orthocoronavirinae* aile altında patojen olan virüsler yer almakta ve genom büyüklüğü 32 kb'a kadar çıkabilmektedir. Virion yaklaşık 125 nm çapındadır (Ün, 2020).

## Kanatlı Korona Virüslerinin Taksonomik Sınıflandırması

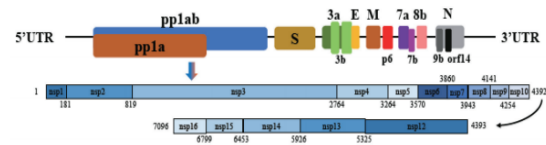
Kanatlı korona virüsleri, *Nidovirales* takımına *Coronaviridae* ailesine ve *Orthocoronavirinae* alt ailesine aittir. *Orthocoronavirinae* de sınıflandırmalar sonucunda farklı cinslere

ayrılmaktadır. Başlangıçta bu sınıflandırmanın temelini serolojik ilişkiler alırken günümüzde replikaz bölgesinin (pp1ab poliproteini ve ORF1ab geni) eşik sekans düzeyleri göz önüne alınarak revize edilmiştir. Bu ölçütlere göre *Coronavirinae* alfa-, beta-, gama-, delta- olmak üzere dört cins ayrılmaktadır (Carstens, 2019). Genel olarak alfa ve beta korona virüsleri insanları ve evcil hayvanları enfekte ederken; gama ve delta korona virüsler, deniz memelileri ve bazı etoburlarda izole edilmelerine rağmen farklı türdeki hayvanlarda da rastlanabilmektedir. Gama korona virüslerinin ana temsilcisi kanatlı korona virüsleridir. Bu taksonomide yer alan ve tavuklarda çok bulaşıcı solunum sistemi hastalığı olan infeksiyöz bronşitis hastalığından sorumlu infeksiyöz bronşitis virüsü (IBV) de bu başlıkta kendine yer bulmuştur. 2008 yılında beyaz balinalardan yeni bir korona virüs izole edilmiş ve bu korona virüsün genomunun ise gama korona virüs cinsindeki virüslerle benzer ve bu virüsün bu cinse ait olduğuna dair ilginç bir keşifle karşılaşmıştır (Mihindukulasuriya ve ark., 2008).

### Kanatlı Korona Virüslerinin Genomik Organizasyonu

Sekans analizi sonucunda hem beta korona virüs cinsinde yer alan SARS-CoV-2'nin hem de gama korona virüs cinsinde yer alan IBV'nin 5' terminal uçlarında yapısal olmayan "açık okuma bölümleri" (ORF) mevcuttur. Ayrıca yine aynı şekilde 3' terminal uçlarındaysa yapısal proteinlere sahiptirler. Yapısal olmayan proteinlere daha yakından baktığımızda alfa- ve beta korona virüsleriyle, gama- ve delta korona virüsleri arasında bir farklılıkla karşılaşmaktadır. Alfa- ve beta korona virüslerinde yapısal olmayan integral protein sayısı 16 iken gama- ve delta korona virüslerinde NSP1 proteini eksik olduğundan 15 proteinden oluşur (Carstens, 2009).

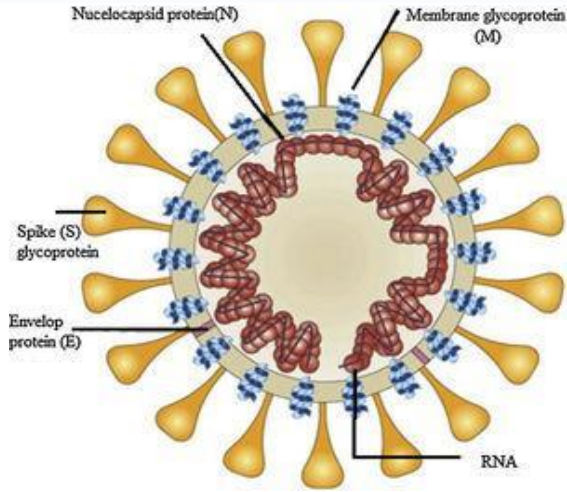
Genomun geri kalan kısmı ise dört yapısal proteini kodlayan gen içerir: S (spike protein), E (Envelope protein), M (Membrane protein) ve N (nükleokapsit protein). Ayrıca bu genlerin arasında varlığı suşa bağlı olmak üzere düşük molekülü yardımcı proteinler de mevcuttur. Bunlar virüsün replikasyonunda görevli olmayıp virüsün virulensinde rol oynadığına dair düşünceler hakimdir (Zhou ve Yang, 2020). Gama- ve delta korona virüslerinde bulunan yapısal olmayan proteinlerin işlevleri de büyük ölçüde bilinmemektedir ( Miłek ve ark., 2018).



Şekil 1. Kanatlı Korona Virüslerinin Genomik Organizasyonu (Wu ve ark., 2020).

### Kanatlı Korona Virüslerinin Viral Proteinleri

"Coronavirus" adını da aldığı virion zarfı üzerinde karakteristik sivri proteinleri sergileyen güneşin taç küresine benzeyen "S" proteinlerini barındırır. Zarf, membran proteinleriyle (M) glikolize olmayan zarf proteinlerini (E) içerir. Ayrıca viral RNA'yı da çevreleyen bir dizi nükleokapsit proteini (N) mevcuttur (Cavanagh, 2007). Bu korona virüslerin sahip olduğu viral proteinlerin patojenitedeki rolleri IBV ile ilgili çalışmalardan edinilmiştir (Miłek ve ark., 2018). Virüsün yaşam döngüsünde proteinlerin rolü çok fazladır. Bir viral bağlanma proteininin belirli bir konak hücre reseptörü ile etkileşimine ve hücre zarından füzyon yoluyla genomun salınmasıyla ilişkilidir. Bu açıklanan olaydaki kilit rol ise doku ve hücre affinitesinin ve patogenezinin belirleyicisi olan S proteinlerine aittir.

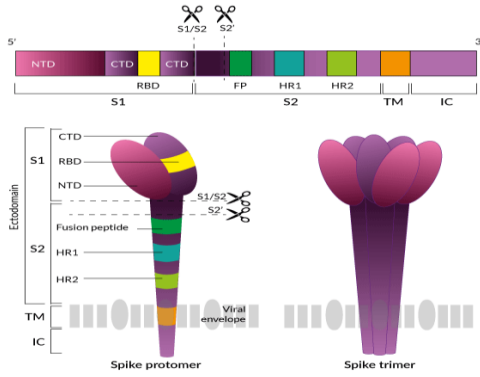


**Şekil 2.** Koronavirüsün yapısal proteinlerinin şematik görünümü (Belete, 2021).

### Kanatlı Korona Virüslerinin Spike (S) Proteinleri

S proteinleri korona virüslerin yapısal proteinlerinin en büyüğü olup taç yaprağı şeklini oluşturan karakteristik çıkıntıları vardır. Virion yüzeyinden çıkan 16-21 nm büyüklüğündeki çıkıntılar taç benzeri yapı oluşturur. Bir sinyal peptidi S proteinini endoplazmik retikuluma yönlendirir. Burada glikozilasyondan sonra, monomerler oligomerize edilerek dimerler veya trimerleri oluşturur. S proteini, oldukça bazik pentapeptid furin benzeri bir konak hücre proteazıyla bölünerek, sırasıyla yaklaşık 500 ve 600 aminoasitlik S1 ve S2 alt birimlerini oluşturur (Cavanagh, 2007). N-terminal S1 alt birimi, büyük ekto alanın bir parçasıdır ve oligomerik S proteininin baş kısmını oluşturur. C-terminal S2 alt birimi, dar bir sap oluşturan ekto alanın diğer kısmını meydana getirerek, kısa transmembran ve iç bölümü içerir (Jackwood ve ark., 2001). Korona virüs spike proteini, değişken S1 alanının konakçı hücre reseptör bağlanmasına dahil olduğu ve korunmuş S2 alanının ise virion ve hücrel membranların füzyonuna aracılık ettiği saptanmıştır (Masters ve Perlman, 2013). Tüm haritalanmış reseptör bağlanma alanları

(RBD), S1 alanı içinde çeşitli konumlarda bulunur. Alt birim S1, serotipe özgü nötralize edici antikorların indüksiyonunda yer alan epitoplari içerir, ancak çapraz koruma zayıftır ve bu serotiplerin çoğu, S1 alt biriminde amino asit seviyesinde %20-25 oranında birbirinden farklıdır. Nükleotid heterojenliği, S geninin S1 bölümünde daha yaygındır ve büyük ölçüde üç farklı hiperdeğişken bölgede (HVR) bulunur. Tam veya kısmi S1 gen nükleotid sekansının analizi, geleneksel olarak viral genetik tiplerini belirlemek için kullanılmıştır ve 50'den fazla farklı antijenik ve genetik AvCoV tipi tanınmıştır (Clavijo ve Brandao, 2021). Dış alanın S2 membran füzyon birimi, sapın kıvrımlı yapısını oluşturmak için etkileşime giren iki heptad tekrar bölgesi (HR1 ve HR2) ve varsayılan bir füzyon peptidi içerir. Endositozdan sonra, S proteinindeki konformasyonel değişiklikler endozomlarda asidik pH'a maruz bırakılarak tetiklenir (Chu ve ark., 2006), bu da viral zarfın hücrel membran füzyonuyla sonuçlanır. S1 ve S2 arasındaki etkileşim, sinerjik olarak virüs bağlanmasını, konak spektrumunu ve organ affinitesini etkileyebilir (Promkuntod ve ark., 2013). Korona virüslerin bazen şekerler bazen ise proteinler olabilen birbirinden farklı ve ortak çeşitli reseptörleri bulunur. IBV tavukların solunum sistemi için birincil affiniteye sahipken IBV varyantları böbrekler, yumurta kanalı, testisler, bursa fabricius, sekal tonsiller gibi diğer organlara da affinite gösterebilir. Bu farklılık IBV için meydana gelen gen rekombinasyonları olarak karşımıza çıkar (Cavanagh, 2005). IBV'in farklı serotiplerinin farklı organlara affinite göstererek bağlanması ya da farklı organlarda lezyonlara ve enfeksiyona sebep olmasının temeli bu susların sahip olduğu ve ihtiyaç duyduğu farklı bağlanma bölgelerinden ileri gelmektedir.



**Şekil 3.** Spike proteininin şematik yapısı (Walls ve ark., 2020).

Wickremesinghe ve ark. (2015) tarafından spike proteinleri üzerine histokimyasal temelli yaptıkları çalışmalarında spike proteinlerinin hücre bağlanmalarındaki rolü ve bu rolün konak ve organ affinitesindeki katkısını aydınlatmışlardır. IBV'nin Massachusetts suşunun S1'in aminoasitleri hücrelere  $\alpha$ -2,3-sialik asite bağımlı bir şekilde bağlandığı saptanmıştır. Nefropatojenik IBV suşlarının doku bağlanması için farklı veya ek bir reseptör kullanabileceği düşünülmektedir. Enterik korona virüsler üzerinde yapılan çalışmalar ise onların S proteinlerinin konak glikan reseptörüne bağlanması, sialik asit yapılarından bağımsız poli-LacNAcon karmaşık tipi N-glikanları tanıdığından, farklı reseptör özgüllüklerini de ortaya çıkarmıştır. Solunum IBV'leri ile enterik gama korona virüsler arasında gözlenen reseptör bağlanmasındaki farklılık, %64'e varan S1 kodlama bölgeleri arasındaki farktan çıkarılabilir (Wickremesinghe ve ark., 2015). Taksonomide delta korona virüs cinsinde yer alan virüslerin de S proteininin işlevi IBV'ye benzer olduğu görülmektedir, ancak reseptör özgüllükleri henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (Milek ve ark., 2018).

Normal koşullarda Beaudette suşunun spike protein yapısı tavuk traheasına bağlanmada yeterli

değildir. Wickremesinghe ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada ortaya konmuştur ki bu proteinin dış bölgesindeki S2 bölümünün çoğaltılması bu suşun tavuk traheasına bağlanmasını ciddi miktarda arttırmıştır. Massachusetts suşunun da S1 bölgesinin çoğaltılmasıyla bağlanma karakterinin ve organ affinitesini değiştirdiği görülmüştür.

Ayrıca yine Wickremesinghe ve ark. (2015) tarafından laboratuvar ortamında yapılan çalışmalarda S proteinin yapılarında yapılan değişikliklerin farklı memeli hayvanların ve insanların çeşitli hücrelerine bağlanabileceğini bildirmişlerdir.

### **Kanatlı Korona Virüslerinin Membran (M) Proteinleri**

Membran (M) glikoproteini, en bol bulunan zarf proteinidir ve viral zarfın şeklini tanımlar. Virüsün dışında kısa bir amino-terminal ucu ve uzun bir karboksi-terminal ucu olan üçlü bir zarf proteinidir (Rottier ve ark., 1995). Membran ya da M proteinleri polipeptit yapısındadır. Bu proteinin çok büyük bir kısmı virion membranına gömülü olarak yer almaktadır. Yaklaşık %20-30'luk bölümü ise lipid zarfının üzerinden çıkıntı yapabilir (Cavanagh, 2005).

M proteini virion organizasyonunda önemli bir role sahiptir. Bu rollerden en önemlisi spike proteinlerle viral zarf arasında bir köprü oluşturmasıdır. Ayrıca diğer tüm yapısal proteinlerle etkileşime girerek organizasyon rolünü üstlenir (Cavanagh, 2005).

### **Kanatlı Korona Virüsleri Zarf (E) Proteinleri**

Zarf proteini yapısal proteinlerin en küçüğüdür. Boyutları 8.4 ila 12 kDa arasında değişen, 76-109 amino asitten oluşan kısa, bütünleşik bir proteindir. Zarf proteinin rollerine baktığımızda ilk olarak M

proteinleriyle olan sitoplazmik uzantılarının etkileşimiyle karşılaşmaktadır. Korona virüsler, viral zarfın endoplazmik retikulum-golgi ara bölgesinde (ERGIC) oluşmasıyla diğer zarflı virüslerden ayrılmaktadır (Hogue ve ark., 2008). Viral zarfın bu oluşumu M proteini tarafından yönetilse de viral partiküllerin (VLP) üretimi ve salınması için hem M hem de E proteinlerine gereksinim vardır. Dolayısıyla E proteinlerinin bir diğer rolü olarak, VLP'lerin üretilmesi ve salınması sayılabilir. Son olarak ise viral enfeksiyonların patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir (Yang ve ark., 2005; Ortego ve ark., 2007; Ye ve ark., 2007).

### Kanatlı Korona Virüslerinin Nükleokapsit (N)

#### Proteinleri

Nükleokapsit (N) proteini, genomik RNA ile kompleksler oluşturan, virion oluşumu sırasında viral

membran proteini ile etkileşime giren ve virüs transkripsiyonda kritik bir rol oynayan yapısal proteinlerden bir tanesidir (Ruch ve Machamer, 2012). Diğer önemli yapısal proteinlerin aksine, N birincil olarak korona virüs RNA genomuna bağlanarak nükleokapsiti oluşturan tek proteindir (Haan ve Rottier, 2005).

Diğer yapısal proteinlerde olduğu gibi nükleokapsit proteinlerinin de diğer proteinlerle etkileşimleri vardır. N proteinleri nükleik asite birden fazla noktadan bağlanabilmektedir. N proteini aynı zamanda replikaz kompleksinin önemli bir bileşeni olan NSP3'ü ve M proteinini de bağlar. Bu protein etkileşimleri muhtemelen viral genomun replikaz-transkriptaz kompleksine (RTC) bağlanmasına yardımcı olur. Sonuç olarak N proteini, ribonükleokapsit oluşumu ve organizasyonundan sorumludur (Anthony ve ark., 2015).

**Tablo 1.** Korona virüsün yapısal proteinlerinin boyut ve görevleri (Fehr ve Perlman, 2015).

| Protein | Viriondaki Miktarı            | Görevi  |
|---------|-------------------------------|---|
| S       | 150 kDa                       | Konak hücre reseptörlerine tutunmadan ve tür-doku özgüllüğünden sorumludur (Fehr ve Perlman, 2015). |
| M       | 25-30 kDa                     | Virionun kapsit oluşumunda görev almaktadır (Fehr ve Perlman, 2015).                                |
| E       | 8-12 kDa                      | Membran geçiş aktivitelerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Fehr ve Perlman, 2015).              |
| N       | Sadece Nükleokapsitte bulunur | RNA bağlanması, kapsit oluşumundan sorumludur (Fehr ve Perlman, 2015).                              |

### KANATLI KORONA VİRÜSLERİNİN KONAK BELİRLEYİCİLERİ

Korona virüs spike proteininin bir konağa bağlanması ve bunu izleyen konak hücre membranlarıyla virüsün kaynaşması (füzyonu), virüsün yaşam döngüsündeki ilk adımdır. İnfeksiyöz bronşitis virüsünün bağlanmasında yer alan ana faktör,  $\alpha$ -2,3-bağlı sialik asittir. Buna ek olarak, spesifik lektinler, heparin sülfat ve hücresel furinin de rol oynadığı gösterilmiştir. Korona virüslerin hücrelere bağlanmasında kritik rolün spike proteinlerine ait

olduğu söylenmektedir. Bu nedenle kanatlı hayvanlar, memeli hayvanlar ve insanlardaki reseptörlerin dağılımı ve yapısal benzerlikleri korona virüslerin bağlanması açısından oldukça önemlidir (Promkuntod ve ark., 2013).

#### Sialik Asit

$\alpha$ -2,3 bağlı sialik asit, hem hücre kültürlerinde hem de canlı hücrelerde infeksiyöz bronşitis virüsünün bağlanabileceği bir reseptördür. Sahar ve ark. (2009) tarafından yapılan çalışmada nöraminidaz tarafından

hücrelerde bulunan sialik asitin parçalanması sonucu lektinler aracılığıyla virüsün bağlanma özelliğinin kaybolduğu belirlenmiştir. Farklı infeksiyöz bronşitis virüs suşlarının sialik asite farklı oranlarda bağlandığı ya da hiç bağlanmadığı saptanmıştır. Wickremesinghe ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada rekombinant S1 geni oluşturulmuş ve bu genin sialik asite bağlanma davranışlarının değiştiği saptanmıştır. Diğer türleri enfekte eden korona virüslere de baktığımızda yine sialik asitlerle karşılaşmaktadır.

Birçok alfa ve beta korona virüsleri için spesifik protein reseptörleri tanımlanmıştır. Domuz, kedi, köpek ve bazı insan korona virüsleri reseptör olarak aminopeptidaz N'yi (APN) kullanır. SARS-CoV ve SARS-CoV-2 ise anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kullanmaktadır. Ancak kanatlıları enfekte eden gama korona virüsler spesifik protein reseptörleri kullanmamaktadır. Chu ve ark. (2007) tarafından yapılan araştırma sonucunda IBV'nin APN'yi kullanabileceği ortaya konmuş olup net bir sonuca ulaşılamamıştır. Ancak günümüzde hala IBV'nin spesifik protein reseptörleri kullanabilme ihtimali üzerinde durulmaktadır (Promkuntod ve ark., 2013).

### Lektinler

Jeffers ve ark. (2004) bazı konaklarda ortak lektinlerin olabileceği üzerinde durmuşlardır. Zhang ve ark. (2012) tarafından insan C-tipi lektinlerinin kullanıldığı bir çalışmaya göre, IBV'nin bir insan lektini olan L-SIGN'e bağlanabildiği ortaya konmuştur. Ancak bu bağlanma sialik asitle olan bağlanmaya göre daha az etkili olmuştur.

### Heparin Sülfat

Heparin sülfat birçok virüsün bağlanması için önemli olabilmektedir. İnfeksiyöz bronşitis hastalığının bir

suşu olan Beaudette suşu, hücrelere bağlanmak için heparin sülfat kullanmaktadır. Heparin sülfat ortadan kaldırıldığında Beaudette suşunun bağlanma yeteneğinin azaldığı görülmektedir. (Zhang ve ark., 2012). Madu ve ark. (2007) heparin sülfat ve Beadette suşu üzerinde yaptığı çalışmada mutant bir hücre oluşturulmuş ve aynı türün mutant olmayan hücresine bağlanamayan virüsün heparin sülfat içeren mutant hücreye bağlanabildiği saptanmıştır. Dolayısıyla bu çalışma sialik asitle birlikte heparin sülfatın da kanatlı korona virüslerin bağlanmasında ciddi rolleri olduğu ve konak belirleyicisi olarak rol aldığını göstermektedir.

### Konak Proteazları

Diğer pek çok enzim gibi proteazlar da vücutta çok çeşitli mekanizmalarda görevlidir. Hem biyokimyasal hem de fizyolojik süreçlerde organizmanın işlevini direk olarak etkilerler (Alsibai, 2020). Furin, canlılarda FURIN geni tarafından kodlanan bir proteazdır. Bazı proteinler ilk sentezlendiklerinde inaktiftirler ve aktif olabilmeleri için bölümleri çıkarılmalıdır. Furin bu bölümleri ayırır ve proteinleri aktive eder (Wise ve ark., 1990). Furin, korona virüsler için iyi bilinen bir konakçı proteazdır. Yine IBV'nin Beaudette suşu infeksiyonunun aktivitesi hücrel furin ekspresyonu ile ilişkilidir (Tay ve ark., 2012). Ayrıca Furin aktivitelerinin her korona virüs de farklı olduğu bildirilmiştir. SARS-CoV 2'nin ACE2 reseptörlerine bağlanarak konak hücreye girdiği ve hücreye girdikten sonra da furin proteazı yardımıyla parçalandığı sonuç olarak viral patojenite de rol oynadığı söylenmektedir. Korona virüs temelli viral enfeksiyonların tedavisinde furin aktivitesinin değiştirilmesinin bir tedavi olarak kullanılabilmesi için araştırmalar sürmektedir (Alsibai, 2020).

## KANATLI KORONA VİRÜSLERİNİN İNSAN KORONA VİRÜSLERİYLE İLİŞKİSİ

Korona virüsler konağa bağlanmak için çeşitli reseptörleri kullanmaktadır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki bazen bu reseptörler hem kanatlı hayvanlarda hem de insanlar da ortak olarak bulunabilmektedir. Wickremesinghe ve ark. (2011), tarafından yapılan çalışmada laboratuvar ortamında IBV'nin memeli hücre reseptörlerine bağlanabileceği ve memeli hayvanları enfekte edebilme potansiyeli üzerinde durulmuştur. Ayrıca Paulson ve ark. (2015), yaptığı çalışmada kanatlı gama korona virüslerinin hücrelere bağlanabilmek için bilinen tüm reseptörlerden farklı bir reseptör kullandığı ortaya konmuştur. Yine Wickremesinghe ve ark. (2011) tarafından yapılan bir çalışmayla oluşturulan rekombinant spike proteinlerin infeksiyöz bronşitis virüsünün doku ve organlara bağlanma karakterinin değiştiği görülmüştür.

Patrick ve ark. (2009), 1.541 yabani kanatlı hayvan üzerinde yaptığı geniş çalışmada daha önce tespit edilmemiş farklı kanatlı korona virüsleri saptanmıştır. Bu virüslerin bilinen memeli koronavirüsleriyle daha çok benzediği ortaya konmuştur. Dolayısıyla bu çalışmayla birlikte kanatlı korona virüslerinin tahmin edilenden çok daha geniş bir konak çeşitliliğine sahip olduğu anlaşılmıştır.

Mutasyon ve genetik rekombinasyon olayları, virüslerin evrimine katkıda bulunmaktadır. SARS-CoV'in yapılan filogenetik, genetik ve rekombinasyon çalışmaları sonucunda, IBV ile benzerlikler gösterdiğini ortaya koymaktadır (Jonassen, 2006). SARS-CoV'un M ve N proteinlerinin 3' terminal ucunun kanatlı korona virüslerinden köken aldığı keşfedilmiştir. Yine hücre bağlanmasında rolü olan S proteinlerini kodlayan genin de rekombinasyon analizleri yapıldığında kanatlı korona virüslerinden köken alabileceği

saptanmıştır (Wickremesinghe ve ark., 2011). Jackwood ve ark. (2001) hindi korona virüsleri ve SARS-CoV ile ilgili yaptığı çalışmalarda, S proteinlerindeki HR bölgelerinin kökenlerinin de çok benzer olduğunu bulmuşlardır.

SARS-CoV-2 ile IBV arasında da benzerlikler vardır. 5' ucundaki ORF bölgeleri ve 3' ucundaki yapısal proteinler birbirine genetik olarak benzerlik göstermektedir. Buna rağmen bu iki virüs korona virüs sınıflandırmasında farklı sınıflarda yer almaktadır. S proteinlerinin hedef hücrelere bağlanmalarındaysa bir farklı yapılar söz konusudur. SARS-CoV-2, ACE2'yi kullanırken, IBV sialik asiti kullanmaktadır.

Paul Britton ve ark. (2005) yılında yaptığı çalışmaya göre infeksiyöz bronşitis hastalığı kontrolünün istenilen başarıya ulaşmamasının en önemli nedeni modifikasyon ve mutasyona uğramış, günümüzde de uğramakta olan suşlar olarak tespit edilmiştir.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Kanatlı hayvanların farklı ekolojik özellikleri, çok uzun mesafelere ulaşabiliyor olmaları ve farklı yaşam şekilleri birçok virüs için ideal bir konak olmalarını sağlamaktadır. Kuş göçlerinin mevsimsel hareketleri, yoğun hayvancılık faaliyetleri, dünyadaki hızlı nüfus artışı, kültürel alışkanlıklar ve gelenekler sonucunda insanlarla kanatlı hayvanlar arasındaki temas artmıştır. Kanatlı hareketlerinin izlenmesinin zorluğu, kanatlılardaki farklı beslenme, ekolojik ve epidemiyolojik özellikler yabani kanatlılarda meydana gelen enfeksiyonların kontrolü ve izlenmesini zorlaştıran unsurlardan birkaçıdır. Korona virüsler de kanatlılar, memeli hayvanlar ve insanları enfekte etme yeteneğine sahip olan virüslerdir. Ayrıca aynı tür korona virüsün farklı türdeki kanatlıları enfekte ettiğine dair yayınlar da



mevcuttur.

Kanatlı hayvanlarda enfeksiyona sebep olan korona virüslerin insanlara ve memeli hayvanlara bulaşabilme ve bu konak belirleyicilerini aşabilme potansiyeli sadece laboratuvar ortamında sınırlı kalmaktadır. Doğal ortamlardan izole edilen kanatlı korona virüslerinin spike gen dizilimlerine dayanan sınıflandırmasında gama korona virüs sınıfında yer aldığı ve insanları enfekte eden alfa ve beta korona virüslerinden NSP1 proteinin eksik olduğu bildirilmektedir. Şimdiye kadar kanatlılardan insanlara bulaşmış korona virüs kökenli bir enfeksiyon bulunmamaktadır. Korona virüslerin mutasyona ve genetik rekombinasyonlara bu kadar müsait olmaları her zaman bir risk unsuru olarak görülmektedir. Günümüzde kanatlı korona virüsleri zoonotik olarak ciddi bir tehdit oluşturmazken kanatlı korona virüslerinin yakından izlenmesi ve genom analizlerinin yapılması bu virüslerin insanlar için önemli bir virüs olma potansiyelini sınırlandırabilmektedir.

## KAYNAKLAR

- Alsibai, K.D. (2020). Expression of angiotensin-converting enzyme 2 and proteases in COVID-19 patients: A potential role of cellular FURIN in the pathogenesis of SARS-CoV2. *Med Hypotheses*, 143, 109893.
- Anthony, R., Stanley, P. (2015). Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol*, 1282, 1-23.
- Belete, T.M. (2021). Review on Up-to-Date Status of Candidate Vaccines for COVID-19. *Disease. Infect Drug Resist*, 14, 151-161.
- Binns, M.M., Bournsnel, M.E., Cavanagh, D., Pappin, D.J., Brown, T.D. (1985).
- Cloning and sequencing of the gene encoding the spike protein of the coronavirus IBV. *J Gen Virol*, 66, 719-726.
- Britton, P., Sharon, E., Brian, D., Marc, D., Rosa, C., Cavanagh, D. (2005). Generation of a recombinant avian coronavirus infectious bronchitis virus using transient dominant selection. *J Virol Methods*, 123(2), 203-11.
- Carstens, E.B. (2009). Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Arc Virol*, 155, 133-146.
- Cavanagh, D. (2005). Coronaviruses in poultry and other birds. *Avian Pathol*, 34, 439-448.
- Cavanagh, D. (2007). Coronavirus avian infectious bronchitis virus. *Vet Res*, 38, 281-297.
- Clavijo, N.F.S., Brandao, P.E. (2021). Emergence of Avian coronavirus genotype GI-11 in Colombia. *Braz J Microbiol*, 52(1): 455-459.
- Chu, V.C., Mcelroy, L.J., Chu, V., Bauman, B.E., Whittaker, G.R. (2006). The avian coronavirus infectious bronchitis virus undergoes direct low-pH-dependent fusion activation during entry into host cells. *J Virol*, 80(7), 3180-8.
- Gorbalenya, A.E., Enjuanes, L., Ziebuhr, J., Snijder, E.J. (2006). Nidovirales: evolving the largest RNA virus genome. *Virus Res*, 117, 17-37.
- Fehr, A.R., Perlman, S. (2015). Coronaviruses: An Overview Of Their Replication And Pathogenesis. *Methods Mol Biol*, 1282, 1-23.
- Haan, C.A.M, Rottier, P.J.M. (2005). Molecular interactions in the assembly of Coronaviruses. *Adv Virus Res*, 64:165-230
- Hogue, B.G., Machamer, C.E. (2008). Coronavirus structural proteins and virus assembly. *Nidoviruses: American Society of Microbiology (Chapter) 12*, 179-200.
- Jackwood, M.W., Hilt, D.A., Callison, S.A., Lee, C.W., Plaza, H., Wade, E. (2001). Spike glycoprotein cleavage recognition site analysis of infectious bronchitis virus. *Avian Dis*, 45, 366-372.
- Jeffers, S.A., Tusell, L., Gillim-Ross, E.M. (2004). CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci*, 101, 15748-15753.
- Jonassen, C.M. (2006) SARS/avian coronaviruses. *Dev Biol*, 126, 161-9.
- Kuo, L., Hurst, K.R., Masters PS (2007). Exceptional flexibility in the sequence requirements for coronavirus small envelope protein function. *J Virol*, 81(5), 2249-62.
- Liu, S., Chen, J., Chen, J., Kong, X., Shao, Y., Han, Z., Feng, L., Cai, X., Gu, S., Liu, M. (2005). Isolation of avian infectious bronchitis coronavirus from domestic peafowl (*Pavo cristatus*) and teal (*Anas*). *J Gen Virol*, 86, 719-725.
- Madu, I.V.C., Chu, H., Lee, A.D., Regan, B.E., Whittaker, G.R. (2007). Heparan sulfate is a selective attachment factor for the avian coronavirus infectious bronchitis virus Beaudette. *Avian Dis*, 51, 45-51.
- Masters, P, Perlman, S. (2013) Coronaviridae. *Fields Virology*, 1, 825-858.
- Mihindukulasuriya, K.A., Wu, G., Leger, J., Nordhausen, R.W., Wang, D. (2008). Identification of a novel coronavirus from a beluga whale by using a panviral microarray. *J Virol*, 82, 5084-5088.
- Milek, J., Katarzyna, B.D. (2018) Coronaviruses in avian species – review with focus on epidemiology and diagnosis in wild birds. *J Vet Res*, 62, 249-255.
- Mortola, E., Roy, P. (2004). Efficient assembly and release of SARS coronavirus-like particles by a heterologous expression system. *FEBS Lett*, 576(1-2), 174-8.
- Murphy, F.A. (1994). *Virus Taxonomy - an Update*. *World Journal of Microbiology & Biotechnology* 10, R2-R3.

- Ortego, J., Ceriani J.E., Patiño, C., Plana J, Enjuanes, L. (2007). Absence of E protein arrests transmissible gastroenteritis coronavirus maturation in the secretory pathway. *Virology*, 368(2),296–308.
- Parker, M.M., Masters, P.S. (1990). Sequence comparison of the N genes of five strains of the coronavirus mouse hepatitis virus suggests a three domain structure for the nucleocapsid protein. *Virology*, 179, 463–468.
- Patrick, C.Y., Carol, S.F., Susanna, K.P., Carol, S.F., Kenneth, K.Y. (2009). Comparative analysis of complete genome sequences of three avian coronaviruses reveals a novel group 3c coronavirus. *J Virol*, 83(2),908-917.
- Paulson, J.C., McBride, R., Verheje, M.H., Weerts, E.A. (2015). Novel Receptor Specificity of Avian Gammacoronaviruses That Cause Enteritis. *Journal of Virology*. 8783,1098-5514.
- Promkuntod, N., Wickramasinghe, I.N., Vrieze, G., Grone, A., (2013). Contributions of the S2 spike ectodomain to attachment and host range of infectious bronchitis virus. *Virus Res*, 177(2), 127–137.
- Reed, K.D., Meece, J.K., Henkel, J.S., Shukla, S.K. (2003). Birds, migration and emerging zoonoses: West Nile Virus, Lyme disease, influenza A, and enteropathogens. *Clin Med Res*, 1, 5–12.
- Rota, P.A., Oberste, M.S, Monroe, S.S., Nix, W.A., Campagnoli, R., Icenogle, J.P.(2003). Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science*, 300,1394-9.
- Rottier, P.J.M. The coronavirus membrane protein. In, Ed Siddell, S.C. Editor. *The Coronaviridae*.1st ed. Berlin Germany: Springer, 1995.pp. 115–139.
- Ruch T.R., Machamer, C.E. (2012). The coronavirus E protein: Assembly and beyond. *J Viruses*, 4(3),363–82.
- Sahar, A.E.R., Neumann, U., Herrler, G. (2009). Comparative analysis of the sialic acid binding activity and the tropism for the respiratory epithelium of four different strains of avian infectious bronchitis virus. *Avian Pathology*, 38(1),41- 5.
- Tay, F.P., Huang, M., Wang, L., Yamada, Y., Liu, D.X. (2012). Characterization of cellular furin content as a potential factor determining the susceptibility of cultured human and animal cells to coronavirus infectious bronchitis virus infection. *Virology*, 433,421-430.
- Ün, Hikmet. (2020). Coronaviridae virus family: an overall assessment. *J Adv VetBio Sci Tech*, 5(1), 1-12.
- Venkatagopalan, P., Daskalova, S.M., Lopez, L.A., Dolezal, K.A., Hogue, B.G. (2015). Coronavirus envelope (E) protein remains at the site of assembly. *J Virology*, 478,75–85.
- Weber, T.P., Stilianakis, N. (2007). Ecologic Immunology of Avian Influenza (H5N1) in Migratory Birds. *Emerg Infect Dis*, 13(8), 1139-1143
- Wertheim, J.O., Chu, D.K.W., Peiris, J.S.M., Pond, S.L.K., Poon, L.L.M. (2013). A case for the ancient origin of coronaviruses. *J Virol*, 87, 7039–7045.
- Wickramasinghe, I.N. Tissue interactions of avian viral attachment proteins. In, Wickramasinghe, I.N Editor. *Methods Mol Biol*,1st Ed. Berlin, Germany: Springer Ed.2015. pp:155 – 163.
- Wise, R.J., Barr, P.J, Wong, P.A., Kiefer, M.C., Brake, A.J., Kaufman, R.J. (1990) Expression of a human proprotein processing enzyme: correct cleavage of the von Willebrand factor precursor at a paired basic amino acid site. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 87 (23), 9378–82.
- Woo, P.C., Lau, S.K., Huang, Y., Yuen, K.Y. (2009). Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. *Exp Biol Med (Maywood)*, 234, 1117–1127.
- Yang, Y., Xiong, Z., Zhang, S., Yan, Y., Nguyen, J., Ng, B. (2005). Bcl-xL inhibits T-cell apoptosis induced by expression of SARS coronavirus E protein in the absence of growth factors. *Biochem J*, 392(1),135–43.
- Wu, A., Peng, Y., Huang, B., Ding, X., Wang, X., Niu, P. (2020). Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe*, 27(3), 325-328.
- Ye, Y., Hogue, B.G. (2007). Role of the coronavirus E viroporin protein transmembrane domain in virus assembly. *J Virol*, 81(7),3597–607.
- Zhang, Y., Buckles, E., Whittaker, G.R. (2012). Expression of the C-type lectins DC-SIGN or L-SIGN alters host cell susceptibility for the avian coronavirus, infectious bronchitis virus. *Vet Microbiol*, 157,285-293.
- Zhou, P. , Yang, X.L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579,270–273.