

Araştırma Türü: Derleme

2020;1 (Covid-19 Özel Sayı) : 1-9

Geliş Tarihi: 10.07.2020

Kabul Tarihi: 28.09.2020

SARS KORONAVİRÜS-2 (SARS-CoV-2) VİROLOJİK ÖZELLİKLERİ VE DİĞER KORONAVİRÜSLERDEN FARKI

Ekin ERYILMAZ¹, Recep KEŞLİ^{1*}

¹ Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Öz

Koronavirüsler, insanlarda ve hayvanlarda çeşitli derecelerde enterik, hepatik, respiratuvar ve sistemik tutulumlar yapabilen büyük bir virüs ailesidir. İnsanlarda enfeksiyona neden olduğu bilinen altı koronavirüsten dördü (HCoV 229E, HCoV NL63, HCoV HKU1 ve HCoV OC43) immunkompetan bireylerde hafif üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olmaktadır. SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) ve MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) zoonotik virüslerdir ve şiddetli alt solunum yolu enfeksiyonu ve hatta ölüme neden olabilmektedir. Çin’de 31 Aralık 2019’da etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yeni tip koronavirüse bağlı pnömoni vakaları 11 Şubat 2020’de COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) olarak adlandırılmıştır (WHO Report-1, 2020) Önceden 2019-nCov olarak bilinen virüs Koronavirüs Çalışma Grubu tarafından Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) olarak yeniden adlandırmıştır (Gorbalenya vd, 2020). Türkiye’de ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020’de bildirilmiştir. SARS-CoV-2’ nin Betacoronavirus olduğu ve yarası kökenli bat-SL-CoVZC45 ve bat-SL-CoVZXC21 ile oldukça yakın ilişki gösterdiği tespit edilmiştir. Bu sonuç; yarasaların SARS-CoV-2 için olası rezervuar konakçılar olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Koronavirüs, SARS-CoV-2

*Sorumlu Yazar
Recep KEŞLİ
recepkesli@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-2622-0760

Ekin ERYILMAZ
ORCID ID: 0000-0002-0268-7542

SARS CORONAVIRUS-2 (SARS-CoV-2) VIROLOGICAL FEATURES AND DIFFERENCE FROM OTHER CORONAVIRUSES

Abstract

Coronaviruses (CoVs) are large family of viruses that can cause enteric, hepatic, respiratory and systemic disease in animals and humans. Six coronavirus species are known to cause human infection in humans, four of these (HCoV 229E, HCoV NL63, HCoV HKU1 and HCoV OC43) cause mild upper respiratory tract infections in immunocompetent individuals. SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus) and MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus) were zoonotic viruses and can lead to severe lower respiratory tract infections, even death. Pneumonia cases with unknown aetiology were reported in China on 3^{1st} December 2019. The novel coronavirus-induced pneumonia was announced as Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) by World Health Organisation (WHO) on 11th February 2020 (WHO Report-1, 2020). The previously known 2019-nCov was renamed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) by the Coronavirus Study Group (Gorbalenya vd, 2020). The first COVID-19 case had been reported on 11th March 2020 in Turkey. It was detected that SARS-CoV-2 is a betacoronavirus and shows fairly close relatedness with two bat-derived CoV-like coronaviruses; bat-SL-CoVZC45 and bat-SL-CoVZXC21. This result suggests that; bats are the potential reservoir hosts for SARS-CoV-2.

Key Words: COVID-19; Coronavirus; SARS-CoV-2

1. GİRİŞ

Koronavirüsler (CoV), hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS-CoV) gibi daha şiddetli enfeksiyonlara kadar çeşitli klinik tablolara neden olan büyük bir virüs ailesidir.

Koronavirüsler zoonotik olup, hayvanlardan insanlara bulaşarak hastalık yapabilir. Domuzlarda ve ineklerde enterit, tavuklarda üst solunum yolu enfeksiyonları ve insanlarda ölümcül respiratuvar enfeksiyonlara kadar değişen çeşitli hastalıklara yol açmaktadır. (Fehr ve Perlman, 2015:1) Araştırmalar sonucunda, SARS-CoV'un misk kedilerinden, MERS-CoV'un ise tek hörgüçlü develerden insanlara bulaştığı ortaya çıkmıştır. (Malik 2020:3; Haagmans vd, 2013:140) Henüz insanlarda tespit edilmemiş olup hayvanlarda saptanan birçok coronovirüs mevcuttur.

Koronavirüslerin insanlarda bulunan alt tipleri (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV) çoğunlukla hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur ancak nadiren bebeklerde, küçük çocuklarda ve yaşlılarda şiddetli enfeksiyonlara neden olabilir. (Hasöksüz vd, 2020:549; McIntosh ve Peiris, 2009; Walls vd, 2020:281) Daha tehlikeli olan SARS-CoV ve MERS-CoV ise alt solunum yollarını enfekte ederek daha şiddetli klinik tablolar oluşturur. (Fehr ve Perlman, 2015:12)

2. EPİDEMİYOLOJİ

SARS-CoV, 2003 yılında, daha önceden bilinmeyen bir virüs halinde ortaya çıkmış ve yüzlerce insanın ölümüne neden olmuştur. (Weston ve Frieman, 2020:1) Bundan yaklaşık 10 yıl sonra, daha önce insan ya da hayvanlarda tespit edilmemiş olan MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) Eylül 2012'de ilk defa Suudi Arabistan'da insanlarda tanımlanmış; daha sonra ilk vakaların aslında Nisan 2012'de Ürdün'de görüldüğü ortaya çıkmıştır. (Weston ve Frieman, 2020:1; de Wit ve ark, 2016:523)

Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan Şehrinde, 31 Aralık 2019'da etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir. Wuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı çalışanlarında kümelenme olduğu belirtilmiştir. Vakalarda ateş, dispne ve radyolojik olarak bilateral pnömonik infiltrasyon ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir. İlk importe vaka 13 Ocak 2020'de Tayland'dan bildirilen 61 yaşındaki Çinli

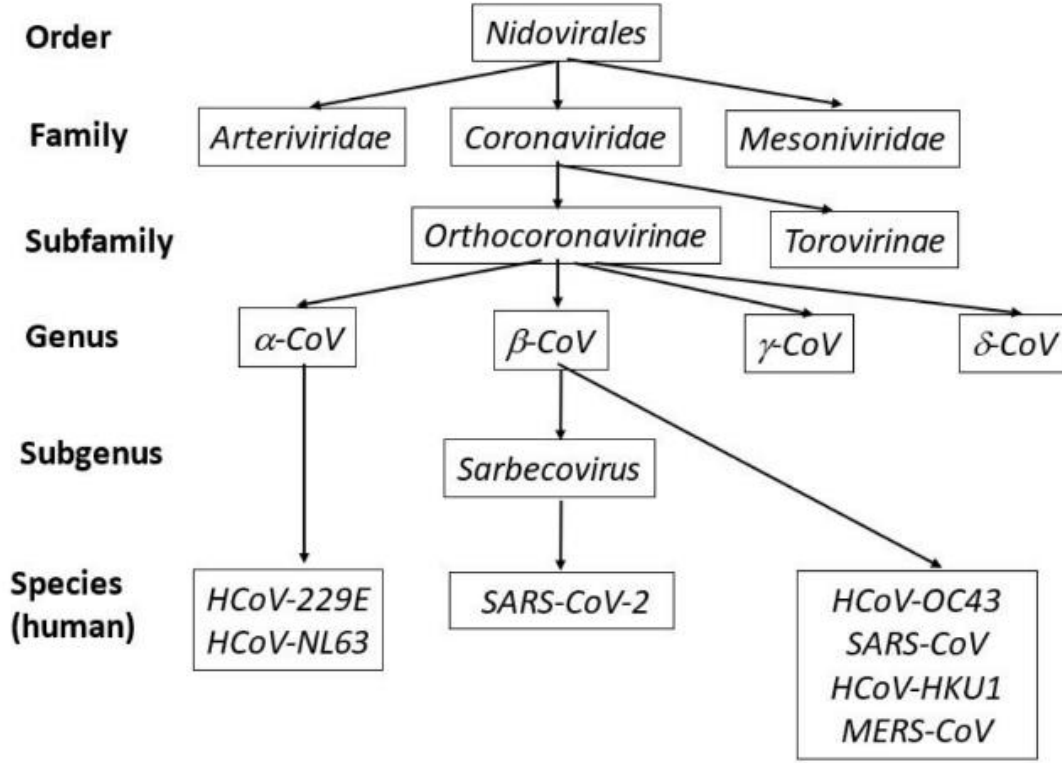
bir kadındır. İkinci impoite vaka ise Japonya Sağlık Bakanlığı tarafından 14 Ocak 2020'de bildirilen, 30'lu yaşlarda bir erkek hastadır. Tayland ve Japonya'dan bildirilen bu iki vakanın da Wuhan eyaletine seyahat öyküsü vardır ancak ilk kümelenmenin tespit edildiği deniz ürünleri pazarına ziyaret öyküsü bulunmamaktadır. Ayrıca kıtalar arası impoite vaka bildirimini de yapılmıştır. 31 Aralık 2019 tarihinde tespit edilen pnömoni kümelenmesinin etkeni, 7 Ocak 2020'de daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs olarak tanımlanmıştır. (WHO Report 1, 2020). 12 Ocak 2020'de Çin, yeni korona virüsün genetik dizilimini paylaşmıştır (Lu vd, 2020:568) 30 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu ilan edilmiştir. 11 Şubat 2020'de yeni tip koronavirüse bağlı pnömoni vakaları Dünya Sağlık Örgütü tarafından COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) olarak adlandırılmıştır. Uluslararası Virüs Sınıflandırma Komisyonu da yine bu zamanlarda önceden 2019-nCov olarak bilinen virüsü Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırmıştır. (Gorbalenya vd, 2020) Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de saptanmış olup sonrasında tüm dünyada olduğu gibi vaka sayılarında artış görülmüştür.

3.KORONAVİRÜSLERİN YAPISI VE SINIFLANDIRILMASI

Coronaviridae, *Arteriviridae*, *Mesoniviridae*, ve *Roniviridae* aileleri *Nidovirales* takımı içinde bulunur. Koronavirüsler, *Coronaviridae* ailesi içinde yer alırlar. Zarflı ve tek sarmallı RNA virüsleridir. Pozitif polariteli oldukları için RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermezler, ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar. Başlıca dört cinste sınıflandırılırlar: Alfa-, Beta-, Gama- ve Delta Coronaviruslar. (Fehr ve Perlman, 2015:1)

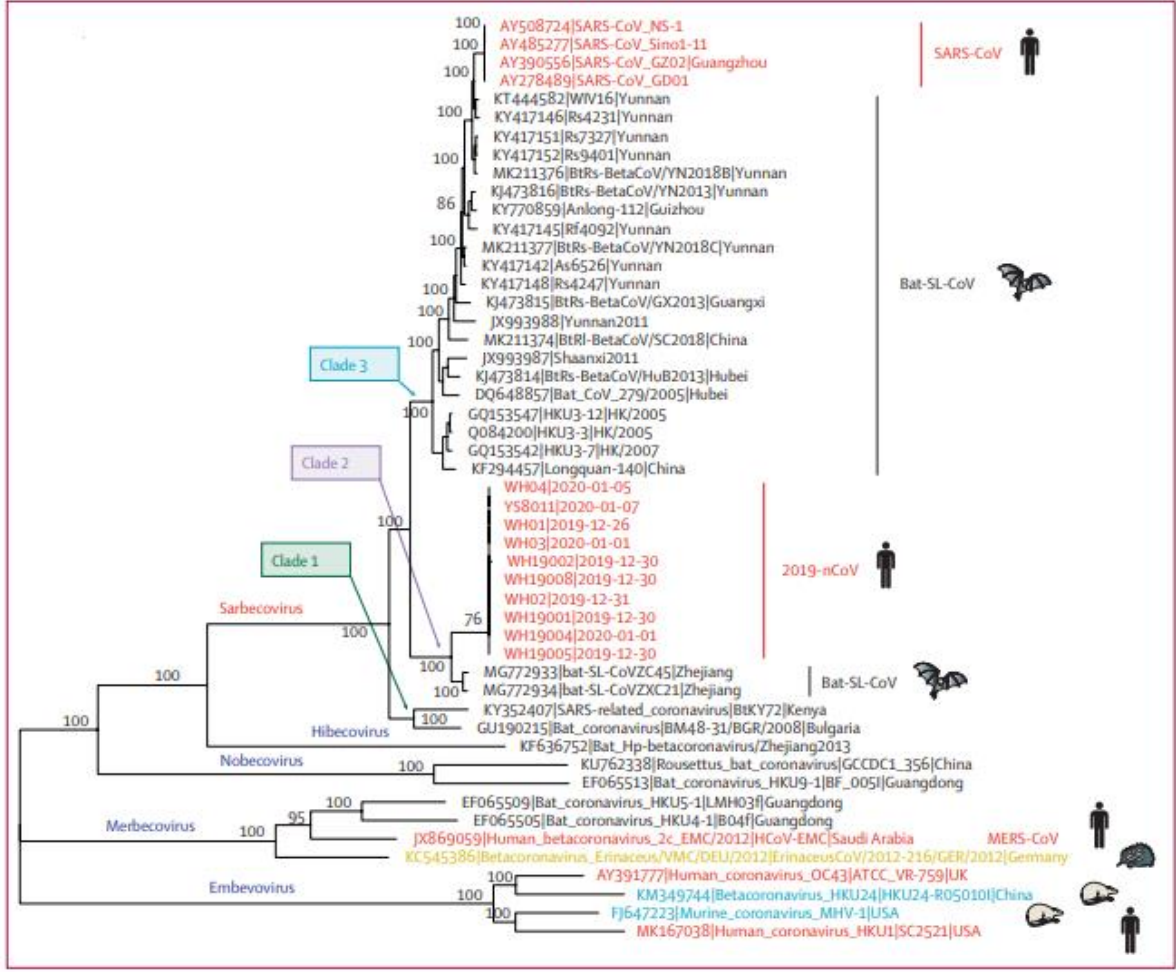
Alfa ve beta koronavirüsler memeliler ve özellikle de yarasalardan köken alırken; delta ve gama coronavirusler domuz ve kuşlardan köken almaktadır. Alfa coronavirusler asemptomatik veya hafif semptomatik enfeksiyonlara neden olurken beta coronavirusler şiddetli enfeksiyonlara ve ölümlere neden olabilmektedir. (Velevan ve Meyer, 2020:278)

İnsan coronaviruslarından HCoV-229E ve NL63 alfa coronavirus; MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 beta coronaviruslardandır.



Şekil 1. İnsan koronavirüslerin sınıflandırılması (Malik, 2020)

Sanger sekanslama, Illumina sekanslama ve nanopore sekanslama kombinasyonu ile bronşalveoler lavaj sıvısı örneklerinde yeni cins koronavirüslerin ilk tam genomu tespit edilmiştir. Yeni tip koronavirüs; SARS-CoV, MERS-CoV'un da içinde bulunduğu beta-coronavirus cinsi içinde yer almaktadır ve yarası kökenli bat-SL-CoVZC45 ve bat-SL-CoVZXC21 ile oldukça yakın ilişki (%88 özdeş) göstermektedir. MERS-CoV (yaklaşık %50) ve SARS-CoV (yaklaşık %79)'a ise daha uzaktır. (Lu vd, 2020:565, 567)



Phylogenetic analysis of full-length genomes of 2019-nCoV and representative viruses of the genus Betacoronavirus
2019-nCoV=2019 novel coronavirus. MERS-CoV=Middle East respiratory syndrome coronavirus. SARS-CoV=severe acute respiratory syndrome coronavirus.

Şekil 2. 2019-nCoV ve Betakoronavirus genusuna ait tam genom filogenetik analizi (Lu vd, 2020).

Chan ve ark. (2020:232) yaptığı çalışmada Wuhan'da atipik pnömoni ile başvuran bir hastadan izole edilen yeni tip koronavirüsün nükleotid diziliminin %89 oranında bat SARS-like CoVZXC21 ile; %82 oranında human SARS-CoV ile benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. Bu nedenle 9860 aminoasid kodlayan 29903 nükleotid içeren tek sarmallı bu yeni RNA virüsü SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. Kökeni tam olarak anlaşılmasa da genom analizleri SARS-CoV-2'nin muhtemelen yarasalarda bulunan bir türden evrimleştiğini göstermektedir. Ancak yarasa ve insanlar arasında potansiyel ara konak olabilecek memeliler bilinmemektedir.

Koronaviral genom 4 yapısal protein kodlamaktadır: spike (S), membrane (M), envelope (E) ve nucleocapsid (N) protein. Zarf bağlantılı spike proteini konak reseptörü ile virüsün bağlanmasına ve

virüsün hücre içine girişine aracılık eder. (Kirchdoerfer vd, 2016:118; Song vd, 2004:10328) S proteini konak hücre proteazları ile S1 ve S2 olmak üzere iki alt birime parçalanır. S1 alt birimi reseptöre bağlanmadan S2 alt birimi ise viral ve konak hücre membranlarının füzyonundan sorumludur. (Belouzard vd, 2009:5871) M proteini en bol bulunan yapısal protein olup viral zarfın şeklini belirler. (Neuman vd, 2011:12) E proteini yapısal proteinlerin en küçüğüdür. Enfekte hücrede bol miktarda eksprese edilir ancak az bir kısmı viral zarfa katılır. Viral paketlenme ve tomurcuklanmada görevlidir. (Venkatagopalan vd, 2015:75) M ve E proteinleri birlikte viral zarfı oluşturur. Bu proteinlerin etkileşimi virüs benzeri partiküllerin (virüs-like particles: VLP) üretimini ve salınımını sağlar.(Vennema, 1996:2024) N proteini Viral genoma bağlanan tek proteindir.(de Haan ve Rottier, 2005:173) M ve N proteinin bağlanması viral nükleokapsidi stabilize eder. (Escors vd, 2001:1312)

SARS-CoV-2 virusun S genleri; SARS – CoV, bat-CoV (As6526), bat-CoV (RaTG13), mink-CoV ve pangolin-CoV ile karşılaştırıldığında sırasıyla %71.41, %68.17, %92,86, %30,89, ve % 90 benzerlik bulunmuştur. SARS-CoV-2 ve bu koronavirüslerin homolojisi % 75'ten az olduğundan, SARS-CoV-2'nin bu vahşi hayvanlardan kaynaklanan koronavirüslerle aynı virüs olmadığı varsayılır.(Li vd, 2020:609; Hasöksüz vd, 2020:552) Bu çalışmayla SARS-CoV-2 ve bat coronavirus RaTG13'ün yakın ilişkili olduğu açıkça görülmektedir. Ayrıca SARS-CoV-2'nin doğrudan pangolinlerden (karıncayiyen) gelmediği bilinmekte olup (Aleksiev vd, 2008:12429) SARS-CoV-2 / pangolin ilişkisi için daha fazla araştırma gerekmektedir. (Ji vd, 2020:439)

4. DESTEKLEYEN KURULUŞ

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur.

5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların herhangi bir çıkara dayalı çatışması yoktur.

6. KAYNAKLAR

Aleksiev KP, Vlasova AN, Jung K, Hasoksuz M, Zhang X, vd. (2008). “ Bovine-like coronaviruses isolated from four species of captive wild ruminants are homologous to bovine coronaviruses, based on complete genomic sequences”, J Virol, 82 (24), 12422-31.

Belouzard, S, Chu, VC, Whittaker, GR (2009). "Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites", Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106, 5871-6.

Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, vd. (2020) "Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan", Emerg. Microbes Infect., 9(1),221-36.

de Haan CA, Rottier PJ.(2005). "Molecular interactions in the assembly of coronaviruses", Adv Virus Res, (64),165–230.

de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. (2016). "SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses,. Nat Rev Microbiol, 14, 523–34.

Escors D, Ortego J, Laude H, Enjuanes L. (2001). "The membrane M protein carboxy terminus binds to transmissible gastroenteritis coronavirus core and contributes to core stability", J Virol, 75(3),1312-24.

Fehr AR, Perlman S. (2015). "Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis" Methods Mol Biol ,1282, 123.

Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, vd (2020). "The species Severe acute respiratory syndromerelated coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2" Nature Microbiol, 5, 536-44.

Haagmans BL, Al Dhahiry SH, Reusken CB, Raj VS, Galiano M, vd. (2014). "Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation", Lancet Infect. Dis., 14, 140-5.

Hasöksüz M, Kılıç S, Saraç F. (2020). "Coronaviruses and SARS-COV-2", Turk J Med Sci 50, 549-56.

Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. (2020). "Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV", J Med Virol, 92 (4), 433-40.

Kirchdoerfer RN, Cottrell CA, Wang N, Pallesen J, Yassine HM vd. (2016) "Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein", Nature. 531(7592), 118-21.

Li X, Zai J, Zhao Q, Nie Q, Li Y vd. (2020) "Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2", J Med Virol, 92:602-11.

Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B vd (2020). “Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding”, *The Lancet* , 395(10224), 565-74

Malik YA. (2020). “Properties of coronaviruses and SARS-CoV-2”, *Malaysian J Pathol* 42(1), 3-11.

McIntosh K, Peiris J. (2009) “Coronaviruses”, Richman D, Whitley R, Hayden F (Ed.), *Clinical Virology*, 3rd Edition, içinde (1155-1171), Washington, DC, USA, ASM Press.

Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF vd. (2011) “A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology”, *J Struct Biol*, 174(1),11-22.

Song HC, Seo M-Y, Stadler K, Yoo BJ, Choo Q-L vd. (2004) “ Synthesis and characterization of a native, oligomeric form of recombinant severe acute respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein”, *J Virol*, 78(19): 10328-35.

Velevan TP, Meyer CG. (2020). “The COVID-19 epidemic”, *Trop Med Int Health*, 25(3), 278-80.

Vennema H, Godeke G-J, Rossen J, Voorhout WF, Horzinek MC vd. (1996) “Nucleocapsid-independent assembly of coronaviruslike particles by co-expression of viral envelope protein genes” *EMBO J*, 15(8), 2020-8.

Venkatagopalan P, Daskalova SM, Lopez LA, Dolezal KA, Hogue BG. (2015). ” Coronavirus envelopeprotein remains at the site of assembl”, *Virology*, 478, 75-85

Walls AC, Park Y, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT vd. (2020). “Structure, function, and antigenicity of the SARSCoV-2 spike glycoprotein”, *Cell*, 180, 281-92.

Weston S, Frieman MB. (2020). “COVID-19: Knowns, Unknowns, and Questions”, *mSphere*, 5, e00203-20.

World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV), Situation Report 1, 21 January 2020.