

## Virüslerin Özellikleri

### **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)**

Coronavirüsler, *Nidovirales* takımı içerisinde yer alan *Coronaviridae* ailesine ait zarflı, tek zincirli RNA virüsleridir. İnsanlarda genellikle hafif soğuk algınlığı fakat bazen de ciddi akut alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Mevcut taksonomide koronavirüsler, sekans ve antijen temelli çalışmalara göre alfa, beta, gamma ve delta coronavirus (CoV) olmak üzere dört cinste sınıflandırılmışlardır. Ayrıca betaCoV cinsinde A,B,C ve D olmak üzere 4 soy tanımlanmıştır. Bu gruplarda başta yarasa ve kemirgenler olmak üzere çeşitli hayvan ve insanlarda görülen virüs türleri bulunur. Yakın geçmişte insanlarda, tür bariyerini aşmış ciddi solunum yolu hastalığı salgınına sebep olan 2002 yılında tespit edilmiş Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) ve 2012 yılında saptanmış Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) türleri betaCoV grubu içerisinde yer alır (1).

Çok yakın geçmişte, insanlarda yaşamı tehdit eden ciddi, atipik bir pnömöni kümelenmesine sebep olan yeni bir CoV, Çin Halk Cumhuriyetine bağlı Wuhan eyaleti Hubei şehrinde Aralık 2019 tarihinde keşfedildi. Çinli bilim insanları, bir hastadan izole ettikleri bu virüsün genom dizilimini kısa bir süre içerisinde 7 Ocak 2020 tarihinde ortaya koydular. Bu yeni CoV, 12 Ocak 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2019- yeni CoV olarak isimlendirildi.

Yeni koronavirüsün diğer koronavirüsler ile ilişkisini saptamak için öncelikle belirlenmiş olan genomik yapısı üzerinde çeşitli çalışmalar yürütüldü. Bir hastadan elde edilen 2019 yeni CoV genomunun incelendiği bir çalışmada, bu yeni virüsün yarasa SARS-benzeri CoVZXC21 ile % 89, insan SARS-CoV BJ01 2003 ile % 82 nükleotid benzerliği tespit edildi (2). Başka bir çalışmada, salgının erken evrelerinde beş hastadan elde edilen tam uzunluktaki genom dizi analizlerinin neredeyse aynı olduğu ve % 79,6 oranında SARS-CoV ile dizi benzerliği bulundu. Aynı çalışmada, yedi korunmuş yapısal olmayan protein alanlarından ikili

protein sekans analizleri ile bu virüsün SARS ilişkili CoV türlerine ait olduğu gösterildi (3). Bu ve benzeri çalışmalar neticesinde 11 Şubat 2020 tarihinde Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi Coronavirus Çalışma Grubu tarafından yeni koronavirüsün adı Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) olarak değiştirildi. Dünya Sağlık Örgütü, aynı tarihte bu virüsün sebep olduğu yeni hastalığın ismini de koronavirüs hastalığı 2019 (COVİD-19) olarak duyurdu.

Onsekiz yıl önceki SARS salgınından günümüze kadar, doğal rezervuar konakçının yarasalar olduğu çok sayıda SARS benzeri koronavirüsler keşfedilmiştir. SARS-CoV-2 insanları enfekte eden yedinci koronavirüs (hafif hastalığa yol açan; HKU1, NL63, OC43 ve 229E ve ciddi hastalığa neden olan SARS-CoV, MERS-CoV ve günümüzde tespit edilen SARS-CoV-2) olarak kayıtlara geçmektedir (4). Ancak, SARS-CoV-2'nin kaynağı ve ara konakçıya sahip olup olmadığı konusunda halen tartışmalar devam etmekte olup şu an için net olarak bir sonuca varılamamıştır (3). Genellikle yarasalar, kurbağalar, yılanlar, dağ sıçanları ve tavşanlar gibi canlı hayvanların satıldığı Hunan deniz ürünleri pazarından başlayan salgın, hızla bölgesel olarak 50' den fazla insanı enfekte etti (5). Burada yasadışı değişik vahşi hayvanların da satıldığı sosyal medya aracılığıyla biliniyordu. Dolayısıyla yeni virüsün kaynağının buradaki hayvanların olması muhtemel gözükmektedir. Yarasalar, virüs kaynağının doğal konakçısı olabilir ve SARS-CoV-2 bilinmeyen bir ara konak **aracılığı** ile yarasalardan insanları enfekte etmiş olabilir. Bazı çalışmalarda pangolin, bir gelincik türü olan vizon, yılan ve kaplumbağaların virüs için potansiyel ara konakçı olabileceği ortaya atılmış ancak doğrulanması için daha fazla kesin kanıtlara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (6).

Bu yazının yazıldığı tarihe (19.04.2020) kadar SARS-CoV-2'nin kesin ve ara konakları net olarak bildirilmese de koronavirüslerin ortak yapısı çerçevesinde yürütülen çalışmalar çeşitli olasılıkları ortaya koymaktadır. Koronavirüsün yapısı Şekil 1'de, son genomik çalışmalar neticesinde filogenetik ağacı Şekil 2'de gösterilmiştir (5, 7). Tüm koronavirüslerde

yer alan spike (S), zarf (E), membran (M) ve nukleokapsit (N) yapısal proteinler, yapısal genler tarafından kodlanır. Bu genler, ORFs (Open Reading Frames) bölgelerinde yer alır. Koronavirüslerin dış yüzeyinde bulunan S-proteinleri, virusun konakçı hücreye bağlanması ve girişinden sorumludur. S-protein, S1 ve S2 olmak üzere iki fonksiyonel bölüme ayrılmıştır. S1 alt birimi, N terminal alan ve konak reseptörleri ile doğrudan etkileşime giren C-terminal reseptör bağlanma alanı (RBD) olmak üzere iki alan içerir. S1 alt birimi, konak reseptörlere bağlanarak virüs enfeksiyonunu kolaylaştırır. S2 alt birimi ise virüs ve konakçı membran füzyonundan sorumludur. S2 alt biriminde; sekans, yapı ve membran-füzyon mekanizmaları farklı koronavirüs cinsleri arasında korunmuştur. Bununla birlikte, farklı koronavirüs cinslerindeki S1 alt birimi ya çok az sekans benzerliği paylaşır ya da hiç paylaşmaz. S1 sekansındaki çeşitlilikler ve reseptör kullanımı koronavirüs S proteinlerini çevreleyen evrimsel bulmacalar ortaya çıkartmaktadır (8).

SARS ilişkili koronavirüslerin sahip oldukları S-proteininde yer alan RBD; kalp, akciğer, böbrek ve gastrointestinal kanalda bulunan anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörüne bağlanır ve böylece hedef hücrelere virüsün girişi için ilk adım gerçekleşmiş olur (9). Çalışmalarda, SARS-CoV-2'nin de daha öncesinde SARS-CoV tarafından kullanılan konakçı hücreye giriş için aynı anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) hücre reseptörünü ve mekanizmasını kullandığı doğrulanmıştır (5).

Alfa ve beta koronavirüsler karşılaştırıldığında SARS-CoV-2'nin iki önemli genomik özelliğinin olduğu tanımlanmıştır. Birincisinde; yapısal çalışmalar ve biyokimyasal deneyler temelinde, SARS-CoV-2'nin insan reseptörü ACE-2'ye bağlanmak için en uygun hale gelmiş olduğu görülmüştür. İkincisinde; SARS-CoV-2'nin S-proteininin S1- S2 sınırında, 12 nükleotitin insersiyonuyla fonksiyonel bir polibazik bölünme alanına sahip olmasına ve ayrıca bu bölge çevresinde tahmini olarak üç O-bağlı glikanın kazanılmasına yol açmıştır. S proteinindeki reseptör bağlanma alanı, koronavirüs genomunun en değişken kısmıdır. Reseptör

bağlanma alanındaki altı amino asidin ACE- 2 reseptörlerine bağlanması ve SARS-CoV benzeri virüslerin konak çeşitliliğinin belirlenmesi için kritik olduğu gösterilmiştir. SARS-CoV-2 ve SARS-CoV arasında bu altı rezidünün beşinde farklılık mevcuttur (4). SARS-CoV-2'nin bulaşma hızı, SARS-CoV'dan daha yüksektir. Bunun sebebi SARS-CoV-2'nin S proteini RBD bölgesindeki meydana gelmiş olan genetik rekombinasyon veya mutasyon olayıdır. Böylelikle, bulaşma kabiliyetini arttırmış olabileceği düşünülmektedir (5).

Evrimsel bir analiz, bu yeni virüsün tüm genomik düzeyde bir yarasa koronavirüs türü olan Bat CoV RaTG13 ile % 96,7 oranında nükleotid benzerliğini göstermiştir (3). Bu iki virüsün S proteininde 33 farklı aminoasit yer alır. Yarasa koronavirüs RaTG13, S proteininde yer alan RBD' deki uyumsuzluk, insan ACE- 2 reseptörüne etkili bir şekilde bağlanamayacağını gösterir. Ayrıca diğer bir özellik, yukarıda da bahsedildiği gibi SARS-CoV-2 virüsünün S1 ve S2 birleşiminde bir polibazik bölünme bölgesi olan özel bir PRRA insersiyonuna sahip olmasıdır. Bu insersiyon, furin ve diğer proteazlar tarafından etkili bir bölünmeye izin vererek viral enfektivite ve konak seçiminin belirlenmesinde rol oynar. SARS COV-2 proteininin 680.ninci pozisyonunda yer alan PRRA motifi, yarasa koronavirüs RaTG13 S proteininde yoktur (6). Dolayısıyla SARS COV-2 yarasa koronavirüs RaTG13 ile çok yakın ilişki gösterse de, kesin konağın yarasalar olduğu varsayıldığında, yarasa koronavirüslerinin insanlarda hastalık oluşturması için ya bir ara konakçıya ihtiyaç duyacağını ya da sonradan bir mutasyonun gerçekleşeceğini düşündürmektedir.

Yapısal çalışmalar ve biyokimyasal deneyler temelinde SARS-CoV-2'nin; insanlar, yaban gelinciği, kediler ve yüksek reseptör homolojisi olan diğer türlerdeki ACE- 2'ye yüksek afinite ile bağlanan bir RBD' ye sahip olduğunu göstermektedir. Guangdong eyaletine yasadışı olarak ithal edilen Malayan pangolinler (*Manis javanica*), SARSCoV-2'ye benzer koronavirüsler içerir. RaTG13 yarasa virüsü tüm genom boyunca SARS-CoV-2'ye en yakın kalsa da, bazı pangolin koronavirüsleri altı ana RBD rezidüsünün tümü de dahil olmak üzere

RBD'de SARS-CoV-2'ye güçlü benzerlik gösterir (10). Bu, insan benzeri ACE- 2' ye bağlanmak için en uygun hale getirilmiş SARS-CoV-2 S proteininin doğal seçilimin sonucu olduğunu açıkça göstermektedir (4).

SARS-CoV ve MERS-CoV muhtemelen yarasalardan kaynaklanmış olup her iki virüs te farklı ara konakları kullanarak insanları enfekte etmiştir (11). Yapılan sekans temelli analizlerde yarasa SARS-CoV'ler ile yakın benzerlikler bulunması, SARS-CoV-2'nin kaynağının yarasalar olabileceğine işaret etmektedir. Yine; pantagolin ilişkili koronavirüslerin RBD bölgesi ile SARS-CoV-2 RBD arasında güçlü benzerliğin bulunması, bunların ara konakçı olabileceğini düşündürmektedir (10). Ancak bu konakların doğrulanması için birçok türde bulunabilen koronavirüsler üzerinde ileri analiz ve çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu da yadsınamaz bir gerçektir. Şu an için SARS-CoV-2'nin kaynağı ve ara konağı doğrulanmamıştır. İleri sürülecek kesin ve ara konaklar ve yine bazı çalışmalarda değinilen laboratuvarında insan yapımı bir virüs olduğu söylemleri de spekülasyondan öteye gitmeyecektir.

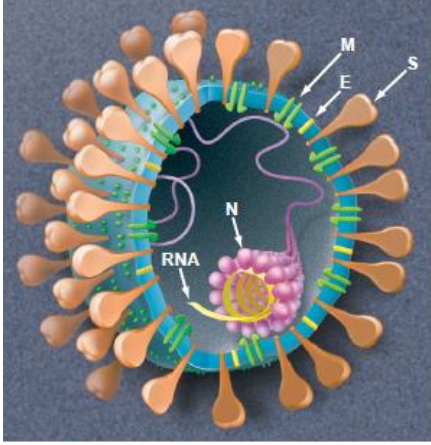
1. Perlman S, McIntosh K. Coronaviruses, Including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS). In: Bennett JE, Dolin R,

Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Ninth Edition Elsevier Saunders, 2020: 2072-2080

2. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):221-236
3. Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., et al, A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
4. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26(4):450-452
5. Shereen MA, Suliman Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses *Journal of Advanced Research* 24 (2020) 91–98.
6. C. Li, Y. Yang and L. Ren, Genetic evolution analysis of 2019 novel coronavirus and coronavirus from other species, *Infection, Genetics and Evolution* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104285>
7. Holmes KV, Enjuanes L. The SARS coronavirus: a postgenomic era. *Science* 2003;300:1377–1378
8. Li, F. Evidence for a common evolutionary origin of coronavirus spike protein receptor-binding subunits. *J Virol* 2012;86:2856–2858
9. Rabi FA, Al Zoubi MZ, Kasasbeh GA, Salameh MD, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 And Coronavirus Disease 2019:What we Know So Far. *Pathogens* 2020; 9:231
10. Zhang, T., Wu, Q. & Zhang, Z. Pangolin homology associated with 2019-nCoV *bioRxiv* (2020) <https://doi.org/10.1101/2020.02.19.950253>

11. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019 Mar;17(3):181-192.

Şekil 1. Koronavirüsün yapısal proteinlerini gösteren konfigürasyon: M: Membran, N: Nukleosid, S: Spike, E: zarf glikoproteinler (7)



Şekil 2. **K**oronavirusların filogenetik ağacı (kırmızı ile gösterilen yeni ortaya çıkan SARS-CoV-2'nin en son eklentileridir) (5).



