

SARS-COV2: Genom Yapısı ve Yaşam Döngüsü

SARS-COV2: Genom Structure and Life Cycle

Ülker ABDULMECİT

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZ

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2'nin (SARS-CoV2) neden olduğu viral enfeksiyondur. İlk olarak 2019 yılı Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde görülmüş ve tüm dünyaya yayılmıştır. Genomik analiz, SARS-CoV-2'nin filogenetik olarak ciddi akut solunum sendromu benzeri (SARS benzeri) yarası virüsleriyle ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır, bu nedenle yarasalar olası birincil rezervuar olabilir. İnsandan insana hızlı bir şekilde bulaştığı doğrulanmıştır. Yedi koronavirüs türünün insan enfeksiyonuna neden olduğu bilinmektedir, bunların 4'ü HCoV 229E, HCoV NL63, HCoV HKU1 ve HCoV OC43 tipik olarak immünokompetan bireylerde soğuk algınlığı semptomlarına neden olmaktadır, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ise zoonotiktir ciddi solunum yolu hastalıklarına neden olur ve ölümle de sonuçlanabilir. Koroanvirüslerin genomu 4 yapısal protein kodlayan gen bölgesi içerir: S (spike), E (envelope), M (membrane), N (nükleokapsit). Ayrıca yapısal olmayan proteinler nonstructural proteins (nsps) ve aksesuar proteinleri de kodlar. Koroanvirüs dış yüzeyindeki glikoprotein-spike (s) protein aracılığı ile konakçı hücreye bağlanır ve hücre içine girer. Akciğer epitel hücreleri virüs için primer hedefler.

Anahtar Sözcükler: Koroanvirüs, COVID-19, Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü-2 (SARS-COV2), Glikoprotein

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a viral infection caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2). It was first identified in Wuhan, China in December 2019 and has spread all over the world. Genomic analysis revealed that SARS-CoV-2 is phylogenetically related to severe acute respiratory syndrome-like (SARS-like) bat viruses, therefore bats could be the possible primary reservoir. The intermediate source of origin and transfer to humans is not known, however, the rapid human to human transfer has been confirmed widely. Seven coronavirus species are known to cause human infection, 4 of which, HCoV 229E, HCoV NL63, HCoV HKU1 and HCoV OC43, typically cause cold symptoms in immunocompetent individuals. The others namely SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus), MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus) were zoonotic in origin and cause severe respiratory illness and fatalities. The coronaviral genome encodes four major structural proteins: the spike (S) protein, nucleocapsid (N) protein, membrane (M) protein, and the envelope (E) protein, all of which are required to produce a structurally complete viral particle. There are also non-structural proteins (nsps) and accessory proteins. The coronavirus binds to the host cell through the glycoprotein-spike (s) protein on its outer surface and enters the cell. Lung epithelial cells are the primary target for the virus.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-COV2), Glycoprotein

Cite this article as: Abdulmecit Ü. SARS-COV2: Genom Yapısı ve Yaşam Döngüsü. YIU Sağlık Bil Derg 2020;1:8-11.

Giriş

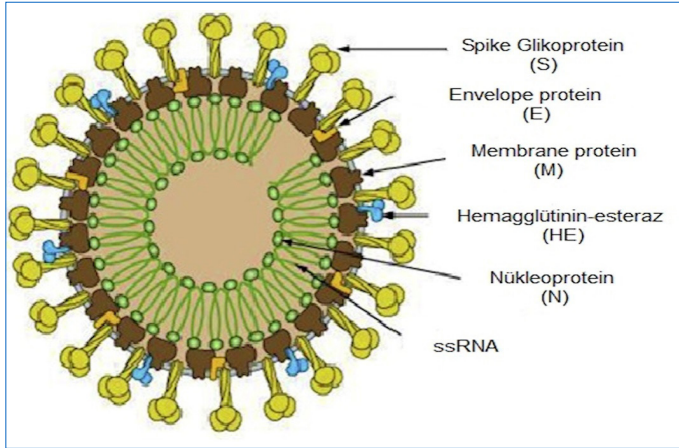
Koroanvirüs hastalığı 19 (COVID-19), SARS ve MERS salgınları sonrası üçüncü koroanvirüs salgını olarak dikkatleri üzerine çekmiştir. COVID-19, Wuhan, Çin'de ortaya çıkan ve dünyaya yayılan şiddetli akut solunum sendromu koroanvirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu oldukça bulaşıcı ve patojenik bir viral enfeksiyondur. Hayvandan insana geçişte enfekte bir hayvanın gıda olarak tüketilmesi ana nedendir¹. Enfekte bir bireyle yakın temas sağlıklı bireylere bulaşma neden olur. COVID-19'a karşı kullanılmak üzere klinik olarak onaylanmış bir antiviral ilaç veya aşı mevcut değildir. Bununla birlikte, klinik çalışmalarda COVID-19'a karşı birkaç geniş spektrumlu antiviral ilaç değerlendirilmiştir. Yeni tip koroanvirüsün yol

açtığı pnömoni Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Şubat 2020'de COVID-19 olarak isimlendirilmiştir.² Bu derlemenin amacı mevcut literatür ışığında SARS CoV-2 virüsünün genel özellikleri ve yapısını gözden geçirmektir.

CoV'lerin Genel Özellikleri

Korona, virüsün dış yüzeyinde taç benzeri uzantıları temsil etmesi nedeniyle koroanvirüs olarak adlandırıldı. Coronaviridae ailesi Nidovirales takımı içerisinde yer almakta, Coronavirinae ve Torovirinae alt-ailelerinden oluşmakta olan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir^{3,4} (Şekil 1). Coronavirinae

alt-ailesi dört cinse ayrılmaktadır: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus ve Deltacoronavirus (Şekil 2).

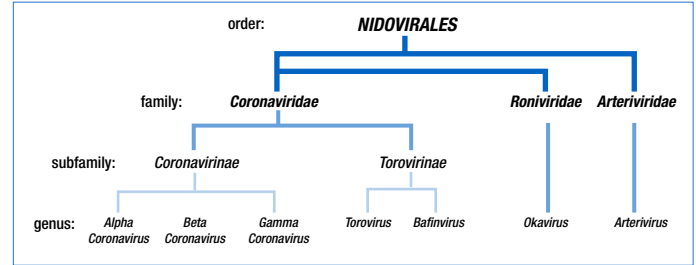


Şekil 1. SARS-CoV-2'nin şematik görünümü¹⁰

İnsanda klasik soğuk algınlığı semptomlarına yol açan HCoV-229E, HCoV-OC43 ve HCoV-NL63 Alphacoronavirus cinsi altında yer alırken; yine bir klasik soğuk algınlığı etkeni olan HKU1-CoV, 2003 yılında tanımlanan ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS)'ndan sorumlu olan SARS-CoV ve 2012 yılında tanımlanan ve Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS)'ndan sorumlu olan MERS-CoV Betacoronavirus cinsinde yer almaktadır.^{5,6}

Koronavirus'lar memeli ve kuşları infekte ederek solunum yolumsal, enterik, nörolojik ve hepatik infeksiyonlara yol açabilmektedir.⁶ Son yirmi yılda, yeni insan patojeni olan

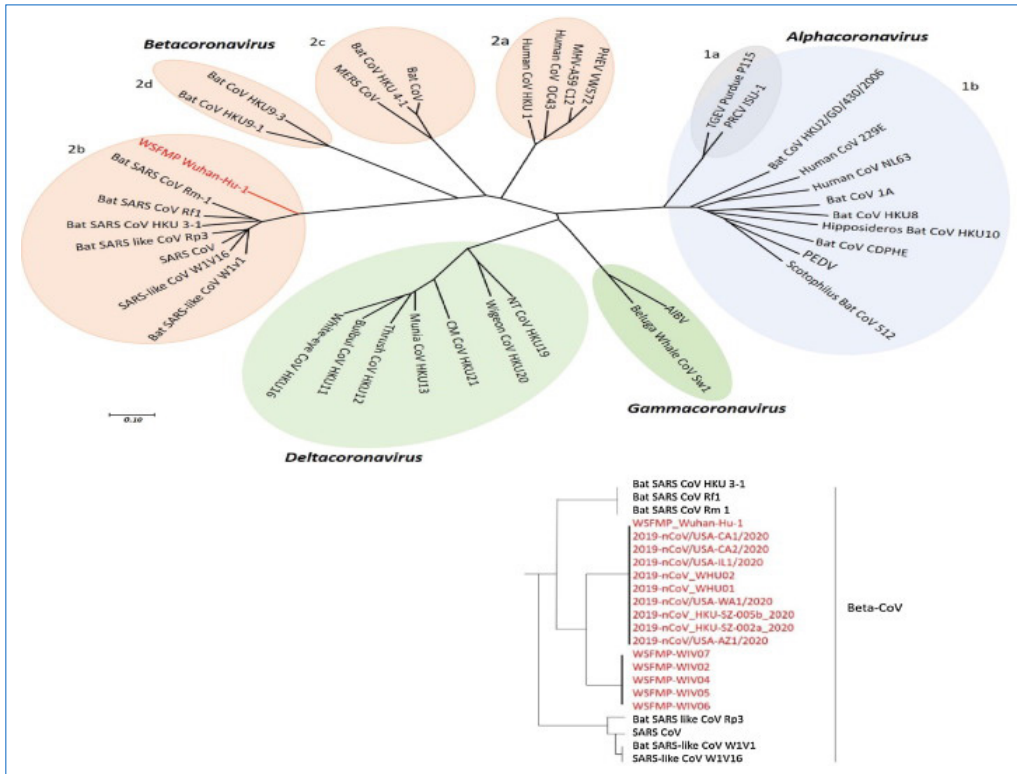
CoV'lerinin neden olduğu ciddi ve bazen ölümcül solunum yolu hastalıklarının salgınları olmuştur. Filogenetik olarak yaygın insan CoV'lerinden farklı olduğu belirlenen bu CoV suşları, yarasalardan kaynaklanmış ve tipik olarak bir ara konak yoluyla insanlara bulaşmıştır.⁷ Evrim ağacına göre SARS-CoV-2, SARS-koronavirüs grubuna yakındır.^{8,9} (şekil 3). Bu yeni suşlar daha güçlü virülansa sahip olup, bazı kişiler için ölümcül enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Ağır olgularda, alveoler hasar sonucu gelişen solunum yetmezliği nedeniyle ölüm meydana gelmektedir.¹¹⁻¹³



Şekil 2. COV'lerin soy ağacı⁴

SARS-CoV-2 ve Genomik Yapısı

COVID-19 hastalığına neden olan SARS-CoV-2 olarak adlandırılan bu yeni tip koronavirüsü, SARS-CoV and MERS-CoV gibi β -koronavirüs grubunun bir üyesi olduğu bildirilmiştir.¹² Koronavirüsler yaklaşık 65-125 nm çapındadır, nükleik asit olarak yaklaşık 30 kbs uzunluğunda tek sarmallı RNA içerirler. Genom 29903 nükleotitten oluşmaktadır ve 11 open reading frame (ORF) bölgesi bulunmaktadır. Genom 4 ana yapısal protein kodlayan gen bölgesi içerir: S (spike), E



Şekil 3. CoV'lerin filogenetik ağacı¹⁰

(envelope), M (membrane), N (nükleokapsit). Ayrıca yapısal olmayan proteinler nonstructural proteins (nsps) ve aksesuar proteinleri (ORF3a, ORF6, ORF7a ve b, ORF8, ORF10) de kodlamaktadır.^{13,14} Yapısal olmayan proteinler genomun replikasyon-transkripsiyonunda ve veziküllerin oluşmasında görev alır, aksesuar proteinler ise konağın doğal savunma mekanizmalarına karşı koyar.

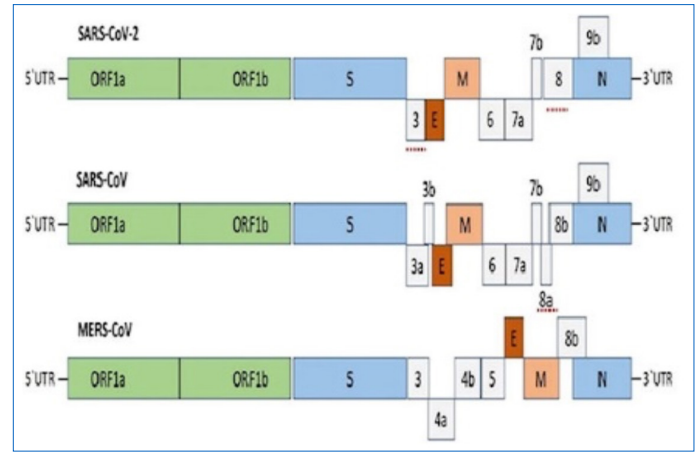
S glikoproteinindeki değişiklikler büyük ölçüde koronavirüslerin konakçı çeşitliliğinden ve doku tropizmindeki çeşitlilikten sorumludur. S glikoprotein, amino (S1) ve karboksil (S2) uçları yakınında farklı fonksiyonel alanlara sahip tip 1 membran glikoproteinidir. S1 alt birimi periferde yer alır ve reseptör bağlama fonksiyonları ile ilişkilidir, S2 alt birimi viral füzyona aracılık eden bir transmembran proteindir. Genel olarak, S glikoproteinini duyarlı hücrelere viral bağlanmayı kolaylaştırır, hücre füzyonuna neden olur ve nötralize edici antikorları indükler.^{15,16} S1 ve S2 içeren 2 fonksiyonel alt birimlerinden, Birkaç antijenik alan içeren iki fonksiyonel alt birimden (S1 ve S2); S1, daha yüksek nötralize edici aktiviteye sahip monoklonal antikorları en etkin şekilde ortaya çıkarmaktadır.^{16,17}

N proteini, nükleokapsidi oluşturan ve öncelikle koronavirüs RNA genomuna bağlanmak için işlev gören tek proteindir. N proteini viral genomla ilgili süreçlerde yer alırken, viral RNA'nın replikasyonunda ve konağın viral enfeksiyona karşı hücresel cevabında rol oynar. Ayrıca, bazı koronavirüslerde, N protein ekspresyonunun virüs benzeri parçacıkların üretimini önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir.¹⁸

M proteini, hücre içinde oluşmuş viral yapıların bir araya gelerek yeni virüs partikülünün oluşmasında rol oynamaktadır. M proteini, çoğalma bölgesindeki viral ribonükleoprotein (RNP) ve S glikoproteinleri ile etkileşime girerek veya bazı konak membran proteinlerini viral zarf haricinde tutabilen bir transmembran protein (M-M) etkileşimleri ağı oluşturarak virüsün tümleşmesini teşvik etmektedir.^{18,19}

E proteini, başlıca yapısal proteinlerin en küçük ama aynı zamanda en gizemli olanı proteindir. Bu protein replikasyon döngüsü sırasında enfekte olmuş hücrenin içinde bolca eksprese edilirken viriyon zarfına sadece küçük bir kısmı dahil edilmektedir. Zarf proteini Endoplazmik Retikulum ve golgi içinde konumlanabileceği gibi bu iki organel arası bölgede de bulunabilmektedir E proteini virüsün toplanmasında ve salınmasında ve viral patogeneze rol oynar.¹⁸

SARS-CoV-2 genomunun, SARS-CoV ile % 80'in üzerinde özdeş olduğu bildirilmiştir. Orf1ab geni, pp1ab proteini ve 15 nsp'yi kodlayan SARS-CoV-2'deki en büyük genidir. Son çalışmalar SARS-CoV ve SARS-CoV-2'de 8a proteininin bulunmadığı ve SARS-CoV-2'de 8b ve 3c proteinindeki amino asitlerin sayısında değişikliklerin olduğu gibi önemli farklılıkları ortaya koymuştur.^{10,20,21} (Şekil 4).



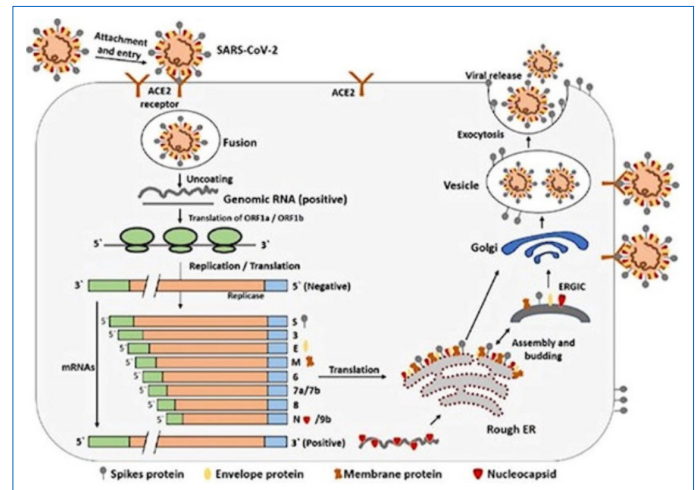
Şekil 4. SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV genom yapısı¹⁰

Virüsün Yaşam Siklusu

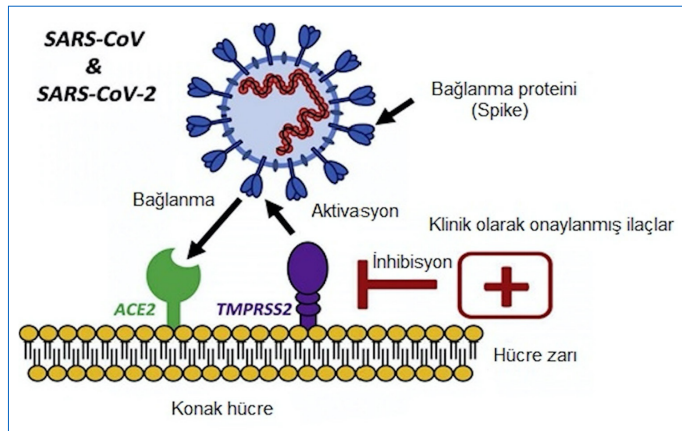
Sars-CoV-2 virüsünün yaşam döngüsü temelde dört adımdan oluşmaktadır (Şekil 5). SARS-CoV-2 dış yüzeydeki spike (S) protein aracılığı ile anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2)'ye bağlanır ve SARS-CoV-2'nin hücrelere girmesine ve bulaşmasına izin verir. SARS-CoV-2 hücreye girişini tamamlaması için, TMPRSS2 proteazı kullanır.²² (Şekil 6).

S proteini, reseptöre bağlandıktan sonra yapısını değişmesi virüsün hücreye füzyonunu ve kılıfını çıkarmasını kolaylaştırır ve SARS-CoV-2 RNA'sı hücre içinde serbest kalır. Daha sonra RNA'nın viral replikaz poliproteinlere translasyonu ve viral proteinazlarla küçük parçalara bölünür. Polimeraz zincir reaksiyonu ile aralıksız transkripsiyonun sonucu olarak bir dizi mRNA üretilir ve viral proteinlere translasyon gerçekleşir. Viral proteinler ve RNA genomu endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği içindeki virionlar içinde birleşir ve hücre dışına atılır.¹⁰

SARS-CoV2, yarasa SARS-CoV ve bilinmeyen bir β -CoV virüsünün kombinasyonudur, SARS-CoV2'nin S proteini Van der Waals bağlarını korumayı sağlayan, 3 boyutlu reseptör bağlayıcı kısım (Receptör Binding domain RBD) içermektedir.²³



Şekil 5. Sars-CoV-2 bağlanma, hücreye giriş ve replikasyon döngüsü¹⁰



Şekil 6. ACE-2 Reseptörü ile Sars-CoV-2 Etkileşimi ve hücrel proteaz TMPRSS2 kullanımı⁵

SARS-CoV-2'nin RBD bölgesindeki 394 glutamin insan ACE2 reseptörü üzerindeki kritik lizin 31 tarafından tanınır.²⁴ Daha sonra benzer mekanizmaları kullanarak konakçı hücreye girer, SARS-CoV-2 RBD-ACE-2 etkileşimi, SARS-CoV-ACE-2 etkileşiminden 10 kat daha güçlüdür. Bu durumun SARS-CoV-2'nin, SARS-CoV'dan daha yüksek hızda bulaşma hızına sahip olmasında etkili olabileceği düşünülmektedir.^{25,26}

Kaynaklar

- Akpınar EE. Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) ve akciğer: Göğüs hastalıkları uzmanlarının bilmesi gerekenler. Eurasian Journal of Pulmonology. 2020;16
- Organization WH. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. World Health Organization, 2020.
- Ceraolo C, Giorgi FM. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. J Med Virol. 2020;92:522-528.
- <https://bilimblogum.wordpress.com/2020/03/08/coronavirusler-koronavirusler>. Erişim Tarihi: 27.05.2020.
- Mousavizadeh L., Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. Journal of Microbiology, Immunology and Infection 2020;1-5
- Bennett J, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2014; 1-2: 3697.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579:270-273.
- Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. International Journal of Infectious Diseases. 2020; 264-266
- Li B, Si HR, Zhu Y, Yang XL, Anderson DE, Shi ZL, et al. Discovery of Bat Coronaviruses through Surveillance and Probe Capture-Based Next-Generation Sequencing. mSphere. 2020; 5 (1).
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. J Adv Res. 2020;24:91-98.
- Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G. et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. J Autoimmun. 2020;109:102434.
- Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. Am J Pathol. 2007;170:1136-47.
- Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virol J. 2019;16(1):69.
- Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu S et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. Cell Host & Microbe, 2020
- Ho W, Huang Y, Jin D-Y. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. The Lancet. 2020; 395:949-950.
- Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of Therapeutic Targets for SARS-CoV-2 and Discovery of Potential Drugs by Computational Methods. Acta Pharm Sin B. 2020.
- Hasöksüz M, Kılıç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. Turk J Med Sci. 2020; 50: 549-556
- Ulasli M, Verheije MH, de Haan CA, Reggiori F. Qualitative and quantitative ultrastructural analysis of the membrane rearrangements induced by coronavirus. Cell Microbiol 2010;12:844-61.
- Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. J Struct Biol. 2011;174:11-22.
- A. Wu, Y. Peng, B. Huang, X. Ding, X. Wang, P. Niu, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. Cell Host Microbe. 2020; 11;27:325-328.
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. Journal of Medical Virology 2020; 92 : 418-423.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020; 271-280
- Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. Sci China Life Sci. 2020;63:457-460.
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. J Virol 2020;94:e00127-20
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Yi et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506.
- Akpınar EE. COVID-19'un Patogenezi. Türkiye solunum Araştırmaları Derneği, 2020.