Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis

Translated by Jafarinejad S.

Physiology Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, I.R. of Iran

Abstract

COVID-19 is a novel coronavirus with an outbreak of unusual viral pneumonia in Wuhan, China, and then pandemic. Based on its phylogenetic relationships and genomic structures the COVID-19 belongs to genera Betacoronavirus. Human Betacoronaviruses (SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV) have many similarities, but also have differences in their genomic and phenotypic structure that can influence their pathogenesis. COVID-19 is containing single-stranded (positive-sense) RNA associated with a nucleoprotein within a capsid comprised of matrix protein. A typical CoV contains at least six ORFs in its genome. All the structural and accessory proteins are translated from the sgRNAs of CoVs. Four main structural proteins are encoded by ORFs 10, 11 on the one-third of the genome near the 3′-terminus. The genetic and phenotypic structure of COVID-19 in pathogenesis is important. This article highlights the most important of these features compared to other Betacoronaviruses.

گونه های جهنده، مکانیسمی برای پایداری و بقای ویروس کرونا

شمس‌الضحی ابوالمعالی*

سمنان، دانشگاه سمنان، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

چکیده

انتقال ویروس‌های جدید مشترک بین حیوان و انسان، تهدید جدی برای سلامت عمومی جهانی است که با پدیده جهانی شدن، از بین رفتن بوم‌های طبیعی و ورود ویروس به میزبان‌های جدید این تهدید جدی‌تر می‌شود. کروناویروس‌ها تنوع گسترده‌ای در جمعیت‌های خفاش دارند، میزبان منحصر به فردی که برای انتشار در آینده از آن استفاده می‌کنند. در این مقاله مروری، تحرک بین میزبان و ویروس که جمعیت‌های CoVs در میزبان جدید شکل می‌دهند مورد کنکاش قرار می‌گیرد.

کلیدواژگان: خفاش، کرونا ویروس، تکامل، مِرس، سارس، بوم های طبیعی، اسپایک

* مترجم مسئول، پست الکترونیکی: s_abolmaali@semnan.ac.ir

مقدمه

در دهه‌های گذشته فناوری‌های مولکولی شناسایی ویروس‌های مشترک انسان و حیوان، از جمله ویروس‌های کرونا (CoVs) را گسترش داده است (۱). کشت، رنگ‌آمیزی آنتی‌ژن، میکروسکوپ الکترونی و سرم‌شناسی روش‌های سنتی شناسایی ویروس هستند (۲) که بیشتر در تشخیص خانواده ویروس‌های شناخته شده به کار می‌آیند و در معرفی ویژگی گونه‌های نامعین حساسیت کافی ندارند. در مقابل، روش‌های تشخیص مولکولی به‌سرعت بیماریزاهای[1] ناشناخته را شناسایی می‌کنند از ویروس SinNomber در اواخر دهه ۲۰ تا ویروس SARS-CoV در اوایل قرن حاضر و بتازگی ویروس MERS-CoV همگی با روش‌های مولکولی معرفی شده‌اند (۳-۵). با توسعه رویکردهای مولکولی، این فناوری‌ها در تشخیص عوامل آلودگی در بیماری‌های حاد و مزمن به‌صورت استاندارد در آمده است. در کنار هزینه کمتر، این روش‌های جدید برای کشف بیماریزاهای جدید نیز کاربرد دارند. به عنوان نمونه، با کمک بررسی جمعیت‌های حیوانات-برای تشخیص میزبان- و در کنار توسعه زیرساخت‌های لازم برای تشخیص بیماری، استفاده از روش‌های مولکولی افزایش تدریجی ویروس‌های شناخته شده CoVs را به ارمغان آورده است (۶). مهم‌تر اینکه؛ نتیجه این شناسایی‌ها، تنوع وسیع در میزبان‌های بیماریهای مشترک انسان و حیوان و حضور شبه-گونه‌ها را به عنوان یک مخزن احتمالی برای ماندگاری CoV تشریح می‌کند. در این مقاله مروری، می‌بینیم که چگونه خفاش‌ها و نیز کرونا ویروس‌هایی که در آنها پناه می‌گیرند، ممکن است فقط برای انتشار[2] در آینده، در این موقعیت قرار

[1] Pathogens

2 Emergence

داشته باشند چرا که جمعیت‌های انسانی افزایش یافته، به مناطق توسعه نیافته جهان راه می‌یابند.

مخازن[1]خفاش‌ها: شکل دهنده انتشار ویروس

حیوانات زیادی در قرن گذشته مورد بررسی قرار گرفته اند، اما خفاش‌ها همچنان در میان فراوانترین منبع برای توالی‌های ویروسی جدید هستند (۷). گونه‌های خفاش در میان قدیمی‌ترین پستانداران قرار دارند و ۲۰٪ تنوع پستانداران را شامل می‌شوند (۸). خفاشان در زیستگاه‌هایی[2] به صورت جدایه‌های تک تک[3] تا جوامع[4] بزرگ با محدوده جغرافیایی وسیع با طول هزاران مایل، زندگی می‌کنند. مهم‌تر از همه، تنوع بسیار زیاد آنها و ارتباطات تکاملی همراه با بیماریزا، فرصتی برای اختلاط گونه‌ها[5] و بقای ذخایر شبه -گونه ویروس‌ها پدید می‌آورد که می‌تواند گستره‌ای از میزبان‌ها را آلوده کند (۹، ۱۰). با این‌حال، علی رغم میزبانی چنین مجموعه وسیعی از ویروس‌ها، خفاش‌های مورد بررسی، بندرت علائمی از بیماری نشان می‌دهند. فرضیه‌های متعدی برای توضیح این آلودگی‌های بی‌نشانه پیشنهاد شده‌اند. یک فرض این است که خفاش‌ها، تنها پستانداران پرنده، مقدار زیادی "گونه‌های اکسیژن واکنش پذیر" (ROS)[6] را تولید می‌کنند و ژن‌ها در پاسخ برای محدود کردن تنش‌های اکسیداتیو تنظیم می شوند (۱۱)، که ممکن است به کاهش تکثیر ویروس و بیماریزایی آن منجر شود (۱۲). به همین ترتیب، یک "پاسخ ایمنی ذاتی تغییر یافته"[7] می‌تواند در تنوع ذخایر ویروسی در خفاش‌ها شرکت جوید. در بین مسیرهای التهابی و "گیرنده‌های کشنده طبیعی شبه ایمونوگلوبولین"[8] ژن‌های شناخته شده *PIHYN* (*PYRIN* و شامل ناحیهٔ HIN) وجود ندارند و یا در برخی گونه‌های مورد مطالعه خفاش کاهش یافته‌اند، این مساله بیماری را محدود و آلودگی ناشی از آن را نیز مخدوش می‌سازد (۱۱،۱۳). بعلاوه بیان پیوسته زیرگروه‌های اینترفرون‌ها بندرت بیماری را محدود می‌کند اما آلودگی را در سطح پایینی نگه می‌دارد که موجود سالم باقی بماند (۱۴). احتمال سوم یک ارتباط جمعی در ویروس‌های نهفته در خفاش با گونه‌های خفاش است (۱۵). همانگونه که در ابتدا از نمونه‌های روده‌ای (فضولات خفاش) مشخص شد، این مخزن‌های ویروس‌ها احتمال دارد نقش مهمی در میکروبیوم خفاش برای ایمنی اولیه داشته باشد، مفهومی مشابه برای انسان با ویروس‌های herpes پیشنهاد شده است (۱۶). در آخر، آلودگی روده‌ای بیانگر تفاوت قابل ملاحظه‌ای در بافتهای مختلف نسبت به دستگاه تنفسی در بیماری و سازگاری ایمنی است. بنابراین گرایش‌های متفاوت ویروس ها در میان گونه‌ها و بافت‌ها ممکن است در محدودیت بیماری خفاش‌ها دخالت داشته باشند. به همین ترتیب، درحالی‌که تحقیقات اخیر عناصر دست‌نخورده سازگاری ایمنی در گونه‌های خفاش را نشان داده است (۱۷-۱۹)، محل آلودگی در روده احتمالا پاسخ سازگاری ضعیف شده‌ای را ایجاد می‌کند که اجازه بقای ویروس را همانند دیگر اعضای میکروبیوم در انسان بدهد (۲۰). در مجموع، این عوامل احتمالا به صورت ترکیبی کار می‌کنند و نشان می‌دهند چگونه تنوع ذخایر کروناویروس‌های شبه-گونه‌ها می‌تواند در جمعیت‌های خفاش باقی بماند.

در همان زمان که گونه‌های خفاش شرایط را برای حضور ویروس فراهم می‌آورد، این محیط منحصربفرد، تنوع وسیع در ذخایر شبه-گونه‌ای کروناویروس‌ها را نیز سبب می‌شود. در نتیجه این وقایع، انباشتگی ROS در یک محدوده زمانی کوتاه رخ می‌دهد که اثرات جهش زایی روی توانایی سیستم تعمیر و تصحیح CoV و یا تغییر در عملکرد صحیح پلیمراز ویروسی و تنوع گونه‌ای فزاینده دارد و کلید محتمل برای انتقال ژنتیکی بین گونه‌ای است (۲۱). به همین ترتیب، گمان می‌رود بیان پیوسته ژن گروه I از IFN در خفاش‌های میزبان برای مزیت‌های جهش‌های ویروسی انتخاب شده باشد. جهش‌های ویروسی مقاومت به ایمنی ذاتی موجود در مسیرهای دفاعی آنتی ویروس را افزایش می‌دهد و قابلیت تکثیر[9] را بخصوص بعد از تبادلات ژنتیکی بین گونه‌ای فراهم می‌آورد (۱۴). در مقابل، غیاب حدواسط‌های کلیدی التهابی در گونه‌های خفاش، فشار انتخاب را برای به حداقل رساندن این پاسخ‌ها مهیا نمی‌کند (۱۳)، در نتیجه آلودگی میزبان جدید می‌تواند باعث پاسخ بسیاربزرگ و التهابی بیماریزایی گردد، همانگونه که در آلودگی انسان‌ها به SARS-CoV و MERS-CoV دیده شد (۲۲ و ۲۳). به طور کلی جنبه‌های منحصربفردی که ذخایر شبه-گونه‌ای ویروس‌های نهفته در خفاش‌ها ایجاد می‌کند، در ایجاد تنوع و قابلیت انتشار در گونه‌های جدید نیز نقش دارد.

کنش متوازن: تنظیم دقیق بین بقا و انتشار CoV [10]

در عین حال که خفاش‌ها پیش‌زمینه ضروری را فراهم می‌آورند، انتشار CoVs احتیاج به تغییر عوامل ویروسی کلیدی دارد به نحوی که بر سد گونه‌ای، بدون از بین بردن شکل یا عملکرد عوامل مهم دیگر، غلبه کند. این دوگانگی در CoVs به وسیله دو مکانیسم مجزای دقت و به دست آوردن ژن اداره می‌شود (شکل ۱). برای رهایی از "فاجعه خطا"[11] طول RNA ویروس به

1 Reservoirs
2 Niches
3 Isolated individuals
4 Commensal colonies
5 Cross species mixing
6 *Reactive oxygen species* (*ROS*)
7 Modified innate immune response
8 Natural killer immunoglobulin-like receptors (KIRs)

9 Replication
10 Honing CoV survival and emergence
11 Error catastrophe

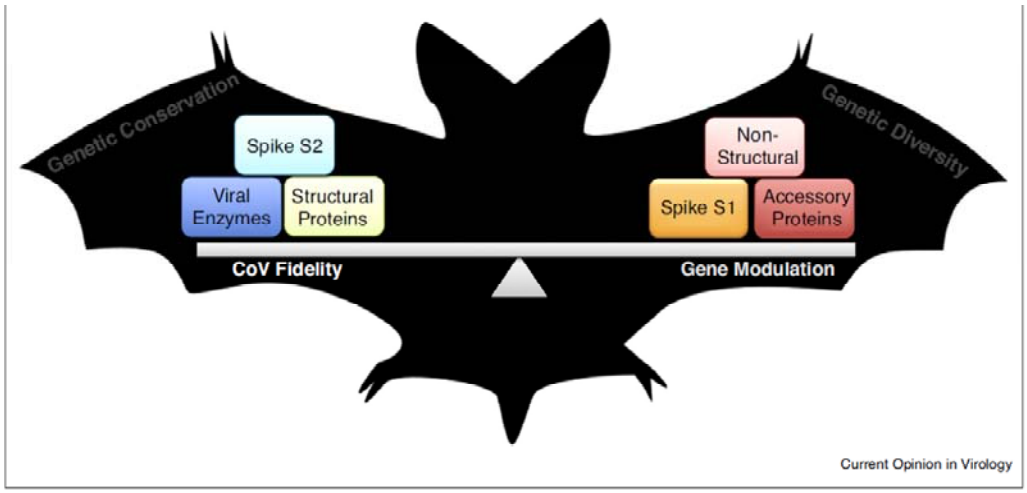
حداقل رسیده است (۲۴). همچنین، CoVs همانند برخی از بزرگترین اعضای راسته Nidovirales، با یک کمپلکس بزرگ تکثیر (Replication) با فعالیت معمول ساخت و تغییر (Synthesis and modification) شامل یک دستگاه تصحیح با میانجی‌گری فعالیت اگزوریبونوکلئازی '5-'3 پروتئین غیر ساختاری۱۴ (Non-structural protein (nps) بر این فاجعه غلبه می‌کند (۲۵). به‌این‌ترتیب این دستگاه تکثیر بزرگ RNA به CoV اجازه می‌دهد تا اندازه‌ای معادل kb ۳۲ داشته باشد و اجزای عملکردی لازمه زنده‌مانی (Viability) در آن وجود داشته باشد. همراه با یک تصحیح قدرتمند، CoV، از نوآرایی، انتقال افقی ژن، مضاعف شدن ژن و چارچوب خوانش باز(ORF) جایگزین استفاده می‌کنند تا ظرفیت عملکردی را در میزبان فعلی و میزبان‌های جدید افزایش دهند (۲۶). در مجموع، هم تصحیح و هم به دست آوردن ژن، پروتئین های CoV را به نحوی مناسب می‌سازد که براساس فشار انتخاب در سه گروه بزرگ: پروتئین‌های میخی‌شکل، حفاظت‌شده و متغیر قرار گیرند (شکل۱). برای انتشار یک CoV جدید، این سه گروه باید عملکرد همگنی داشته باشند تا تغییرات کافی برای غلبه بر سدهای گونه را فراهم آورد در عین حال عملکردهای کلیدی ویروس کاملا حفظ شود.

کلید زده می‌شود:

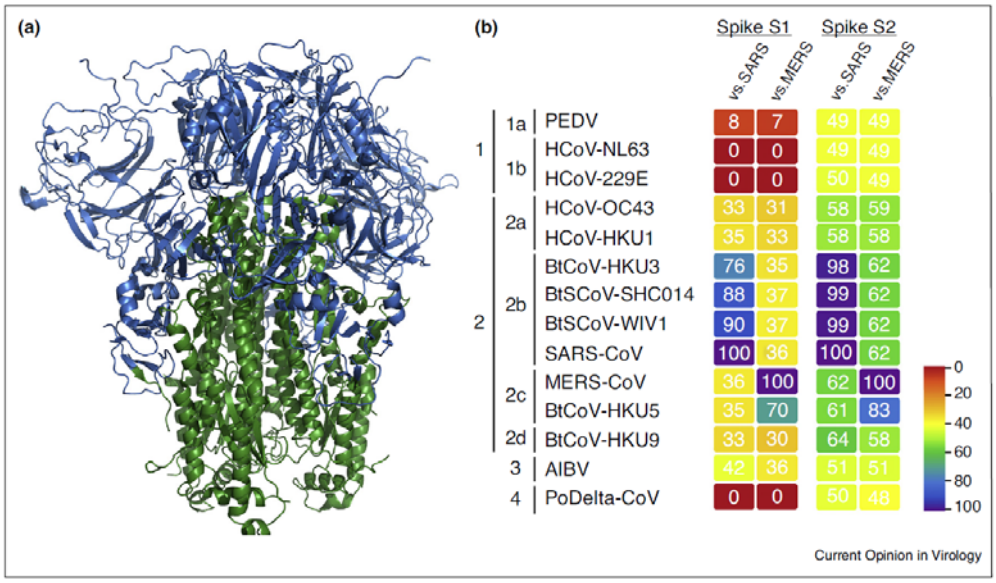
پروتئین‌های میخی‌شکل (Spike) انتشار را پیش می‌رانند

بارگیری با اتصال به گیرنده‌های میزبان، که با پروتئین‌های میخی‌شکل CoV به صورت اختصاصی برای گونه‌ها انجام می‌شود، یک هدف مهم برای ایمنی‌زایی میزبان است (۲۷). پروتئین‌های میخی‌شکل CoV به دو قسمت تقسیم می‌شوند.

بخش S1، بخش کره‌ای‌شکل سر پروتئین میخی‌شکل سه‌جزئی (Trimer)(شکل۲a) را شکل می دهد که با گیرنده درگیر می‌شود و در سراسر و بین گروه‌های CoV قابل تغییر است (شکل ۲b)(۲۹،۲۸). در مقابل ناحیهٔ S2 به عنوان دستگاه ورود عمل می‌کند و بنابراین میان خانواده‌های CoV حفاظت‌شده‌تر است (شکل ۲a.b). با اتصالی که برای آلودگی لازم است، تصور می‌رود که جهش‌ها در S1 – و بسیار قابل توجه در " ناحیهٔ اتصال گیرنده"(RBD = Receptor binding domain)– برای رهاسازی CoV ضروری باشد (۳۰). در مطالعه‌ای با آلوده کردن سیوت (Civet) با ویروس‌های شیمری (موزاییکی)؛ در مرحله مقدماتی و میانی (Early and middle-phase) پروتئین‌های میخی‌شکل، قابلیت زیست برای سویه‌های نزدیک در سلول‌های انسانی را نشان داد (۳۱،۳۲). با این‌حال، برای سویه‌هایی مثل S216 و سویه مشتق از خفاشHKV3-CoV نزدیکترین آنها به اخلافSARS-CoV2، علی رغم اینکه شواهد تکثیر RNA موجود بود اما ویریون‌ها قابل بازیابی در سلول‌های Vero یا سلولهای بنیادی اپی‌تلیال راه‌های هوایی انسان نبودند (۳۰، ۳۲).



شکل۱- توازن انتشار کروناویروس. جمعیت‌های خفاش محیط منحصربه فردی هستند که بقا و حفظ ذخایر متنوع ویروس‌ها را تسهیل می‌کنند. برای غلبه بر سدهای گونه‌ای، CoV باید برخی عوامل کلیدی ویروسی را تغییر دهد و بقیه را حفظ کند. دو مکانیسم که این توازن را اداره می‌کند، دقت (Fidelity) و تنظیم (Modulation) ژن هستند. با استفاده از این فرایندها، CoVs برخی پروتئین‌هایشان را محافظت شده نگه می‌دارند (آنزیم‌های ویروسی، پروتئین‌های ساختاری، S2 پروتئین میخی‌شکل) و برخی دیگر را تغییر می‌دهند (پروتئینهای غیرساختاری، پروتئین‌های الحاقی، S1 پروتئین میخی شکل). بنابراین ذخایر به دست آمده، موجودیت خود را حفظ می‌کنند در عین‌حال ابزار ضروری برای انتشار را در اختیار دارند.



شکل ۲- حفاظت و تغییر پروتئین میخی شکل. پروتئین میخی شکل CoV یک گیرنده ضروری برای اتصال و ورود است. a) ساختار پروتئین میخی شکلMHV-CoV (اقتباس از رفرنس ۵۳)، پروتئین به سر کروی S1 (برنگ آبی) و ساقه حفاظت‌شده S2 (برنگ سبز) تقسیم می شود. b) نقشه‌های Heat از یک سری از نماینده‌های همه چهار گروه ژنی کرونا ویروس با استفاده از توالی‌یابی و مقایسهٔ داده‌های جفت‌شده با درخت neighbor-joining در برنامه Genious(v.9.1.5) و نمایش در برنامه Evol view. درختها درجه شباهت ژنتیکی دومین‌های S1,S2 گلیکوپروتئین میخی شکل را نشان می‌دهد.

برای غلبه بر این معضل، جهش تکی مناسب‌سازی شده برای انسان؛ K479N، به سویه S216 وارد شد و ویروس آمیژه‌ای (chimeric) HKV3 شامل RBD از SARS-CoV2 طراحی و در نتیجه ظرفیت اتصال به گیرنده ACE2 انسان، تکثیر صورت گرفت (۳۰،۳۱). رویکرد مشابهی برای گروه 2 C CoV HKU5، مورد استفاده قرار گرفت که در آن جایگزینی کل اکتودومین (Ecto-domain) از پروتئین میخی‌شکل SARS-CoV منجر به پدید آمدن ویروسHKV5 با قدرت آلودگی برای سلول‌های انسانی بود (۳۳). در مجموع، این داده‌ها نشان دهندهٔ توانایی پروتئین میخی‌شکل جهت اتصال به گیرنده و اهمیت آن برای زنده ماندن در میزبان جدید است.

پیشرفت‌های اخیر مشخص کرد که پروتئین‌های میخی‌شکل CoV خفاش که می‌توانند آلودگی انفجاری را ایجاد کنند، دستکاری (Manipulation) نشده هستند (۳۴،۳۵). ویروس‌های آمیژه‌ای با بنیان توالی‌های نزدیک به سویه‌های SARS-CoV همه‌گیر(۳۶) و توالی‌های پروتئین میخی‌شکل از خوشه‌های (Cluster) SHCO14 و W1V1، CoVs را تولید می‌کنند که قادر به تکثیر در سلول‌های انسانی بوده و سبب بیماری "در زیوه" (In vivo) شوند (۳۴، ۳۵). همراه با کشف توالی‌های باز هم نزدیکتر به سویه SARS-CoV و شواهدی دال بر نوآرایی قوی S1 (۳۷)، نتایج نشان داد که جهش گسترده RBD پروتئین میخی‌شکل احتمالا تنها دلیلِ آلودگی میزبان انسانی نبوده است.

با توجه به اینکه هر دو ویروس‌های آمیژه ای نسبت به سویه‌های همه‌گیر ضعیف شده بودند، می‌توان گفت که سازگاری در میزبان جدید در بیماری و بیماریزایی دخالت دارد (۳۴،۳۵).

این‌که علت افزایش بیماری، آیا جهش‌هایی‌ست که در پروتئینS1 پروتئین میخی‌شکل رخ می‌دهد یا تغییرات نامحسوس در منطقه S2 سبب غلبه بر پروتئازهای سطحی و داخل سلولی می‌شود، هنوز روشن نشده است (۳۸، ۳۹).

بنیان و تجهیزات الحاقی: افزودن ابزار اما حفظ اساس

پروتئین میخی‌شکل CoV یک دوگانگی ضروری برای انتشار را کسب کرده است. این دوگانگی، شامل تازگی و جدید بودن منطقه S1 برای اتصال به گیرنده‌های میزبان جدید از یکسو و از طرف دیگر حفاظت عملکردی در بخش S2 است که در وارد شدن به سلول لازم است. با این وجود در زمان‌های حساس برای آلودگی میزبان‌های جدید، تغییر در پروتئین میخی‌شکل به تنهایی برای یک همه‌گیری بیماری کافی نیست (۳۴،۳۵)، بنابراین تغییرات در ساختار اصلی هم برای سرعت بخشیدن به انتشار ضروری است. با این حال، همان دوگانگی مشاهده شده در گلیکوپروتئین‌های میخی‌شکل، برای تغییر متوازن در ساختار اصلی CoV ضرورت دارد. به منظور افزایش آلودگی در میزبانهای جدید، عناصر معینی بویژه پروتئین‌های الحاقی، ممکن است اضافه شود یا تغییر یابد. در مقابل، برای حفظ عملکرد

ویروس، موتیف‌ها و پروتئین‌های ویروسی دیگر باید حفاظت‌شده باقی بمانند. با هریک از تصحیح دقیق، نوآرایی و فشارتکاملیCoV ، این ژنها متناسب[1] و پالایش[2] می‌شوند تا شبکه‌ای برای انتشار در یک گونه جدید فراهم آید.

برای عملکردهای ویروسی بشدت حفاظت‌شده، وجود دستگاه تصحیح دقیق در CoV یک وسیله مهم برای حفظ این فعالیت‌ها در زمینه یک ژنگان متمایل به گسترش[3] است. به طور وسیع، این پروتئین‌های ویروسی محافظت‌شده در دو گروه ساختاری و فعال آنزیمی طبقه‌بندی می‌شوند (شکل۳a). برای پروتئین‌های ساختاری شامل نوکلئوکپسید(N)، زمینه (M) و پوشش(E) حفاظت‌شدگی شدید درون گونه‌ای با یک شباهت متوسط در میان کل خانواده CoV، وجود دارد (شکل۳b). این سطح از حفاظت‌شدگی، مشابه با بخش S2 پروتئین میخی شکل، نیاز به میانکنش عملکردی برای تشکیل ذرات ویروس را پیشنهاد می‌دهد.

به همین ترتیب ژن‌های پلی‌پروتئین ORF1ab متفاوت از ژن‌های درگیر در شکاف پروتئاز[4] و کمپلکس تکثیر مشابه در میان اعضای خانواده CoV است. به عنوان مثال پروتئین‌های فعال آنزیمی مثل nsp14 و nsp16 احتمالا" در نتیجه عملکرد اختصاصی که در تصحیح و متیلاسیون RNA2'O نوظهور دارند بسیار حفاظت‌شده باقی می‌مانند (۲۵،۴۰)(شکل۳). علی رغم اینکه برای هر دو گروه از پروتئینها برخی فضاهای قابل جهش در دسترس است، با صرف نظر از تفاوت‌ها در میان خانواده، عملکرد باید برای اطمینان از بقایCoV حفاظت‌شده باقی بماند.

در مقابل، با انواع پروتئین‌های الحاقی، آلودگی‌های CoV از یکدیگر تشخیص داده می‌شود و با تنوع این پروتئین‌ها در میان خانواده‌ها ویروس‌ها فرصت می‌یابند تا با میزبان فعلی و میزبان‌های جدید سازگاری پیدا کنند. اکثریت این ژن‌ها در محدوده "جلوگیری کننده[5] از پاسخ ایمنی میزبان"، بویژه مسیرگروه۱ از IFN طبقه‌بندی شده‌اند (۴۱). با این همه، عملکرد این پروتئین‌ها ممکن است در ورای ایمنی میزبان گسترش یابد و اختصاصی گونه‌ها باشد. به عنوان مثال پروتئین الحاقی SARS- CoV، ORF6، در ابتدا براساس ظرفیت درگیری با جاگیری هسته‌ای[6] STAT1 مشخص شده بود (۴۲). مطالعات بعدی نشان داد که تنظیم پاسخ های IFN یک محصول فرعی[7] از از ترابری کاریوفرین بوده و تاثیر زیادی بر تنظیم میزبان فراتر از گروه ۱ IFN در آخرین زمان‌های پس- آلودگی[8] داشت

1 Hone
2 Refine
3 Expansive genome
4 Protease cleavage
5 Antagonizing
6 Nuclear localization
7 Byproduct
8 Post-infection

(۴۲،۴۳). بویژه توالی‌های کدکننده پروتئین شبیه به ORF6، SARS- CoV، از گروه 2B خانوادهCoV براحتی قابل تشخیص نبودند، نشانگر اینکه پروتئین‌های مذکور به تازگی بدست آمده-اند (شکل۳). بهمین ترتیب تغییر قابل ملاحظه‌ای در ORF8 از SARS، با یک حذف ۲۹ نوکلئوتیدی در سویه‌های همه‌گیر و ایجاد دو پروتئین جدید (ORF8a,ORF8b) به وجود آمده است (۴۴). همراه با گزارش‌های به دست‌آمده از جدایه‌های انسانی با حذف‌های بزرگتر، می‌توان نتیجه گرفت که سویه همه‌گیر، پروتئین مورد نیاز برای بقاء در خفاش را حذف کرده است (۴۵). حتی برای ژنهای ویروسی در پلی‌پروتئین ORF1ab، تغییرات قابل ملاحظه در میان خانواده‌های ویروس‌ها ثبت شده است. پروتئین غیرساختاری۲ (nsp2)، از nsp3 به صورت "هم-ترجمه‌ای" [9] جدا شده و به شکل‌های مختلف در همه CoV ها وجود دارد. این پروتئین فعالیت‌های بسیار متنوعی دارد و حداقل مشابهت توالی بین- سرده ای[10] را نشان می‌دهد، اگرچه در میان گروه‌های مختلف میزان مشابهت متفاوت است (شکل۳) (۴۶-۴۸).

در مجموع این نتایج نشان می‌دهد که در میان خانوادهCoV ، تفاوت‌های زیادِ در پروتئین‌های الحاقی[11]می‌تواند آلودگی را از جنبه‌های مختلف شامل سینتیک، شدت و گونه تنظیم و تغییر دهد.

هنوز ژن‌های جدید از منابع مختلف و با توانایی انتشار تحریک شده[12] حتی در میان زیرگروه‌های بسیار نزدیک، می‌تواند همچنان ظاهر شوند. کشف اخیر و تعیین مشخصات دو ویروس نزدیک به هم شبه-SARS ، WIV1 و WIV16 ، یک پروتئین الحاقی جدید به نام ORFX را آشکار کرد که در سویه‌های SARS- CoV دیده نشده بود(۴۹). این ژن جدید هیچ تشابه توالی با هیچ پروتئین شناخته شده‌ای ندارد و گروه ۱ از IFN را تنظیم و مسیرهای علامت‌دهی NFKβ (Signaling pathways) را فعال می‌کند. که این ویژگی‌ها بیانگر یک نقش تنظیمی برای ژن ORFX در ایمنی میزبان است. درحالی‌که تصور می‌رود عمده پروتئین‌های الحاقی از میزبان به دست آمده باشند، مطالعات اخیر نشان میدهد که پروتئین های جدیدCoV می‌توانند حتی از بیماریزاهای دیگر گرفته شده باشند (۵۰). با شناسایی یک کرونا ویروس جدید (Ro-Bat CoV GCCDC1) ، وجود یک '3 پروتئین منحصربفرد با تشابه به یک ژن رئوویروس آشکار شد. یافته‌های مشابهی با هماگلوتینین-استرآز در زیر مجموعه CoV نیز می‌تواند بیانگر احتمال نوترکیبی بین خانواده‌های ویروسی باشد (۸،۵۱). در مجموع این نتایج نشان

9 Co-translationally
10 Cross-genus
11 Accessory
12 Fuel emergence

می دهد که CoVs می‌تواند گستره‌ای از تنوع در پروتئین‌های ضروری برای بقاء در میزبان طبیعی (Natural host) و انتشار در گونه‌های جدید را به دست آورد.

نتیجه‌گیری

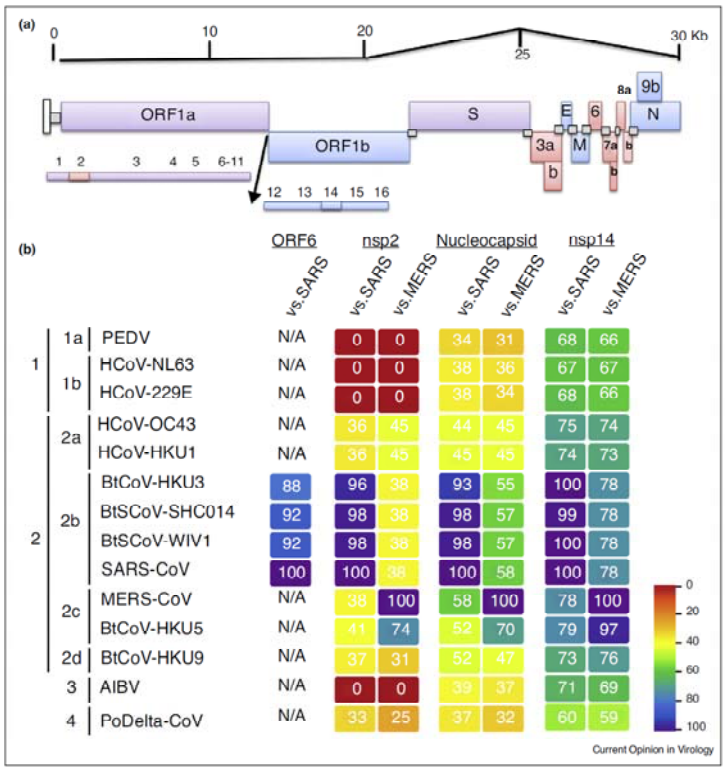
با میزبان‌های طبیعی و ابزارهای لازم برای توازن تنظیم و بقای ژن، CoV ویروس‌هایی منحصر بفرد برای انتشاردر میزبان‌های جدید هستند. برای هردوی سویه‌های همه‌گیر (SARS, MERS) و سویه‌های امروزی انسانی (HCoV229E, NL63,DC43)، بیماری مهم انسان ممکن است از انتقال بین گونه‌ای نشأت گرفته باشد. در این زمینه، فرصت‌ها برای استفاده از داده‌های ژنومیکس مهیاست تا برای اتفاقات ناشی از انتشار در آینده آمادگی صورت پذیرد.

برای رسیدن به این هدف محققان به بررسی عواملی که سبب انتشار می‌شوند، نیاز دارند. کلید کار تعیین تهدیدهای بالقوه، کاوش در قسمت‌های متغیر S1 پروتئین میخی شکل CoVs خفاش و پیداکردن ویروس‌های با قابلیت اتصال به گیرنده‌های انسانی است. به همین ترتیب، مطالعه ژن‌های بشدت حفاظت-شده مثل منطقه S2 پروتئین‌های میخی شکل، توسعه داروی موثر بر علیه CoVs امروزی و آینده را امکان‌پذیر می‌سازد (۲۸،۵۲).

بعلاوه، فهم مکانیسم‌ها و اثر ژن‌های بشدت متغیر، مقیاس دیگری برای تهدید مهیا کرده و شناسایی اهداف برای تولید سویه‌های واکسن ضعیف‌شده را تعریف می‌کنند. در مجموع این رویکردها بستری برای توان فهم ما از چگونگی انتشار CoV از منبع خفاش را فراهم می‌کند تا برای شروع بیماری‌های سخت در آینده آماده شویم. با جهانی شدن، توسعه ملی از دست رفته و زیرساخت‌های سلامت عمومی نامتناسب اند. اینک، بقا و تکثیر CoVs جدید در جمعیت‌های خفاش یک کمین خطرناک و خواهان توجه فوری و آمادگی برای مقابله است.

این مقاله ترجمه ای است از:

Jumping species—a mechanism for coronavirus persistence and survival .Vineet D Menachery, Rachel L Graham and Ralph S Baric .Current Opinion in Virology 2017, 23:1–7



شکل ۳- حفاظت و تغییر اسکلت CoV. تغییرات در اسکلت CoV می تواند به انتشار کمک کند اما باید در توازن با حفاظت عناصر دیگر باشد. a) ساختار ژنگانی SARS-CoV با پروتئین پیش‌بینی شده برای حفاظت (آبی)، متغیر (قرمز)، یا مابین (ارغوانی). نقشه‌های Heat از یک‌سری از نماینده‌های چهارگروه ژنی کرونا ویروس با همردیف‌یابی داده‌های جفت‌شده با درختان تبارزائی neighbor-joining در برنامه Genious(v.9.1.5) و نمایش در برنامه Evol view.

منابع

1. Morse SS, Mazet JA, Woolhouse M, Parrish CR, Carroll D, Karesh WB, Zambrana-Torrelio C, Lipkin WI, Daszak P: Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. Lancet 2012, 380:1956-1965.

2 .Mandl JN, Ahmed R, Barreiro LB, Daszak P, Epstein JH, Virgin HW, Feinberg MB: Reservoir host immune responses to emerging zoonotic viruses. Cell 2015, 160:20-35.

3 .Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, Penaranda S, Bankamp B, Maher K, Chen MH et al:. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. Science 2003, 300:1394–1399.

4 .Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, Sanchez A, Childs J, Zaki S, Peters CJ: Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. Science 1993, 262:914-917.

5 .Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA: Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med 2012, 367:1814-1820.

6 .Kreuder Johnson C, Hitchens PL, Smiley Evans T, Goldstein T, Thomas K, Clements A, Joly DO, Wolfe ND, Daszak P, Karesh WB et al.: Spillover and pandemic properties of zoonotic viruses with high host plasticity. Sci Rep 2015, 5:14830.

7 .Anthony SJ, Epstein JH, Murray KA, Navarrete-Macias I, Zambrana-Torrelio CM, Solovyov A, Ojeda-Flores R, Arrigo NC, Islam A, Ali Khan S et al.: A strategy to estimate unknown viral diversity in mammals. MBio 2013, 4 e00598-13.

8 .Zhang XM, Kousoulas KG, Storz J: The hemagglutinin/esterase gene of human coronavirus strain OC43: phylogenetic relationships to bovine and murine coronaviruses and influenza C virus. Virology 1992, 186:318-323.

9 .Calisher CH, Childs JE, Field HE, Holmes KV, Schountz T: Bats: important reservoir hosts of emerging viruses. Clin Microbiol Rev 2006, 19:531-545.

10 .Luis AD, Hayman DT, O'Shea TJ, Cryan PM, Gilbert AT, Pulliam JR, Mills JN, Timonin ME, Willis CK, Cunningham AA et al.: A comparison of bats and rodents as reservoirs of zoonotic viruses: are bats special? Proc Biol Sci 2013, 280:20122753.

11 .Zhang G, Cowled C, Shi Z, Huang Z, Bishop-Lilly KA, Fang X, Wynne JW, Xiong Z, Baker ML, Zhao W et al.: Comparative analysis of bat genomes provides insight into the evolution of flight and immunity. Science 2013, 339:456-460.

12 .Reshi ML, Su YC, Hong JR: RNA viruses ROS-mediated cell eath. Int J Cell Biol 2014, 2014:467452.

13 .Ahn M, Cui J, Irving AT, Wang LF: Unique loss of the PYHIN gene family in bats amongst mammals: implications for inflammasome sensing. Sci Rep 2016, 6:21722.

14 .Zhou P, Tachedjian M, Wynne JW, Boyd V, Cui J, Smith I Cowled C, Ng JH, Mok L, Michalski WP et al.: Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFNalpha in bats. Proc Natl Acad Sci U S A 2016, 113:2696-2701.

15 .Wynne JW, Wang LF: Bats and viruses: friend or foe? PLoS Pathog 2013, 9: e1003651.

16 .Barton ES, White DW, Cathelyn JS, Brett-McClellan KA, Engle M, Diamond MS, Miller VL, Virgin HW: Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. Nature 2007, 447:326-329.

17 .Wynne JW, Woon AP, Dudek NL, Croft NP, Ng JH, Baker ML, Wang LF, Purcell AW: Characterization of the antigen processing machinery and endogenous peptide presentation of a bat MHC class I molecule. J Immunol 2016, 196:4468-4476.

18 .Martinez Gomez JM, Periasamy P, Dutertre CA, Irving AT, Ng JH, Crameri G, Baker ML, Ginhoux F, Wang LF, Alonso S: Phenotypic and functional characterization of the major lymphocyte populations in the fruit-eating bat Pteropus alecto. Sci Rep 2016.۶:۳۷۷۹۶ ,

19 .Medeiros R, Jusot V, Houillon G, Rasuli A, Martorelli L, Kataoka AP, Mechlia MB, Le Guern AS, Rodrigues L, Assef R et al.: Persistence of rabies virus-neutralizing antibodies after vaccination of rural population following vampire bat rabies outbreak in Brazil. PLoS Negl Trop Dis 2016, 10: e0004920.

20 .Kapp K, Maul J, Hostmann A, Mundt P, Preiss JC, Wenzel A, Thiel A, Zeitz M, Ullrich R, Duchmann R: Modulation of systemic antigen-specific immune responses by oral antigen in humans. Eur J Immunol 2010, 40:3128-3137.

21 .Seronello S, Montanez J, Presleigh K, Barlow M, Park SB, Choi J: Ethanol and reactive species increase basal sequence heterogeneity of hepatitis C virus and produce variants with reduced susceptibility to antivirals. PLoS One 2011, 6:e27436.

22 .Zhao J, Zhao J, Van Rooijen N, Perlman S: Evasion by stealth: inefficient immune activation underlies poor T cell response and severe disease in SARS-CoV-infected mice. PLoS Pathog 2009 , ۵:e1000636.

23 .de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ: SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2016, 14:523-534.

24 .Crotty S, Cameron CE, Andino R: RNA virus error catastrophe: direct molecular test by using ribavirin. Proc Natl Acad Sci U S A 2001.۶۹۰۰-۹۸:۶۸۹۵ , 25 .Denison MR, Graham RL, Donaldson EF, Eckerle LD, Baric RS: Coronaviruses: an RNA proofreading machine regulates replication fidelity and diversity. RNA Biol 2011, 8:270-279.

26 .Peck KM, Burch CL, Heise MT, Baric RS: Coronavirus host range expansion and middle east respiratory syndrome coronavirus emergence: biochemical mechanisms and evolutionary perspectives. Annu Rev Virol 2015, 2:95-117.

27 .Lu G, Wang Q, Gao GF: Bat-to-human: spike features determining 'host jump' of coronaviruses SARS-CoV, MERSCoV, and beyond. Trends Microbiol 2015, 23:468-478.

28 .Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S: The spike protein of SARS-CoV—a target for vaccine and therapeutic development. Nat Rev Microbiol 2009, 7:226-236.

29 .Li F: Receptor recognition mechanisms of coronaviruses: a decade of structural studies. J Virol 2015, 89:1954-1964.

30 .Becker MM, Graham RL, Donaldson EF, Rockx B, Sims AC, Sheahan T, Pickles RJ, Corti D, Johnston RE, Baric RS et al:.Synthetic recombinant bat SARS-like coronavirus is infectious in cultured cells and in mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2008, 105:19944-19949.

31 .Sheahan T, Rockx B, Donaldson E, Corti D, Baric R: Pathways of cross-species transmission of synthetically reconstructed zoonotic severe acute respiratory syndrome coronavirus. J Virol 2008, 82:8721-8732.

32 .Sheahan T, Rockx B, Donaldson E, Sims A, Pickles R, Corti D, Baric R: Mechanisms of zoonotic severe acute respiratory syndrome coronavirus host range expansion in human airway epithelium. J Virol 2008, 82:2274-2285.

33 .Agnihothram S, Yount BL Jr, Donaldson EF, Huynh J, Menachery VD, Gralinski LE, Graham RL, Becker MM, Tomar S, Scobey TD et al.: A mouse model for Betacoronavirus subgroup 2c using a bat coronavirus strain HKU5 variant. MBio 2014.۵ ,e00047-00014.

34 .Menachery VD, Yount BL Jr, Debbink K, Agnihothram S, Gralinski LE, Plante JA, Graham RL, Scobey T, Ge XY, Donaldson EF et al.: A SARS-like cluster of circulating bat

coronaviruses shows potential for human emergence. Nat Med 2015, 21:1508-1513.

35 .Menachery VD, Yount BL Jr, Sims AC, Debbink K, Agnihothram SS, Gralinski LE, Graham RL, Scobey T, Plante JA, Royal SR et al.: SARS-like WIV1-CoV poised for human emergence. Proc Natl Acad Sci U S A 2016, 113:3048-3053.

36 .Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, Drake JM, Brownstein JS, Hoen AG, Sankoh O et al:. The global distribution and burden of dengue. Nature 2013, 496:504-507.

37 .Yang XL, Hu B, Wang B, Wang MN, Zhang Q, Zhang W, Wu LJ, Ge XY, Zhang YZ, Daszak P et al.: Isolation and characterization of a novel bat coronavirus closely related to the direct progenitor of severe acute respiratory syndrome coronavirus. J Virol 2016, 90:3253-3256.

38 .Park JE, Li K, Barlan A, Fehr AR, Perlman S, McCray PB Jr, Gallagher T: Proteolytic processing of Middle East respiratory syndrome coronavirus spikes expands virus tropism. Proc Natl Acad Sci U S A 2016, 113:12262-12267.

39 .Yang Y, Liu C, Du L, Jiang S, Shi Z, Baric RS, Li F: Two mutations were critical for bat-to-human transmission of middle east respiratory syndrome coronavirus. J Virol 2015, 89:9119-9123.

40 .Menachery VD, Debbink K, Baric RS: Coronavirus nonstructural protein 16: evasion, attenuation, and possible treatments. Virus Res 2014, 194:191-199.

41 .Totura AL, Baric RS: SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. Curr Opin Virol 2012, 2:264-275.

42 .Frieman M, Yount B, Heise M, Kopecky-Bromberg SA, Palese P, Baric RS: Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF6 antagonizes STAT1 function by sequestering nuclear import factors on the rough endoplasmic reticulum/Golgi membrane. J Virol 2007, 81:9812-9824.

43 .Sims AC, Tilton SC, Menachery VD, Gralinski LE, Schafer A, Matzke MM, Webb-Robertson BJ, Chang J, Luna ML, Long CE et al.: Release of severe acute respiratory syndrome coronavirus nuclear import block enhances host transcription in human lung cells. J Virol 2013, 87:3885-3902.

44 .Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M: Molecular evolution of human coronavirus genomes. Trends Microbiol 2017, 25:35-48 http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.09.001.

45 .Lau SK, Feng Y, Chen H, Luk HK, Yang WH, Li KS, Zhang YZ, Huang Y, Song ZZ, Chow WN et al.: Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus ORF8 protein is acquired from SARS-related coronavirus from greater horseshoe bats through recombination. J Virol 2015, 89:10532-10547.

46 .Graham RL, Sims AC, Baric RS, Denison MR: The nsp2 proteins of mouse hepatitis virus and SARS coronavirus are dispensable for viral replication. Adv Exp Med Biol 2006, 581:67-72.

47 .Cornillez-Ty CT, Liao L, Yates JR 3rd, Kuhn P, Buchmeier MJ: Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein 2 interacts with a host protein complex involved in mitochondrial biogenesis and intracellular signaling. J Virol 2009 , ۱۰۳۱۸-۸۳:۱۰۳۱۴.

48 .Gadlage MJ, Graham RL, Denison MR: Murine coronaviruses encoding nsp2 at different genomic loci have altered replication, protein expression, and localization. J Virol 2008, 82:11964-11969.

49 .Zeng LP, Gao YT, Ge XY, Zhang Q, Peng C, Yang XL, Tan B, Chen J, Chmura AA, Daszak P et al.: Bat severe acute respiratory syndrome-like coronavirus WIV1 encodes an extra accessory protein, ORFX, involved in modulation of the host immune response. J Virol 2016, 90:6573-6582.

50 .Huang C, Liu WJ, Xu W, Jin T, Zhao Y, Song J, Shi Y, Ji W, Jia H, Zhou Y et al.: A bat-derived putative cross-family recombinant coronavirus with a reovirus gene. PLoS Pathog 2016, 12: e1005883.

51 .Klausegger A, Strobl B, Regl G, Kaser A, Luytjes W, Vlasak R: Identification of a coronavirus hemagglutinin-esterase with a substrate specificity different from those of influenza C virus and bovine coronavirus. J Virol 1999, 73:3737-3743.

52 .Lu L, Liu Q, Zhu Y, Chan KH, Qin L, Li Y, Wang Q, Chan JF, Du L, Yu F et al.: Structure-based discovery of Middle East respiratory syndrome coronavirus fusion inhibitor. Nat Commun 2014, 5:3067.

53 .Walls AC, Tortorici MA, Bosch BJ, Frenz B, Rottier PJ, DiMaio F, Rey FA, Veesler D: Cryo-electron microscopy structure of a coronavirus spike glycoprotein trimer. Nature 2016, 531:114–117.

Jumping species—a mechanism for coronavirus persistence and survival

Translated by Abolmaali Sh.Z.

Dept. of Biology, Faculty of Science, Semnan University, Semnan, I.R. of Iran

Abstract

Zoonotic transmission of novel viruses represents a significant threat to global public health and is fueled by globalization, the loss of natural habitats, and exposure to new hosts. For oronaviruses (CoVs), broad diversity exists within bat populations and uniquely positions them to seed future emergence events. In this review, we explore the host and viral dynamics that shape these CoV populations for survival, amplification, and possible emergence in novel hosts.

Key words: Bat, Coronovirus, Evolution, MERS, Natural host, SARS, Spike.