

BÖLÜM 3

SARS-COV-2 VE MOLEKÜLER YAPISI

Gonca GÜLBAY¹

GİRİŞ

Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), 2019 koronavirüs hastalığının (COVID-19), etiyolojik ajanı olarak 11 Şubat 2020’ de, Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanmıştır (1).

SARS-CoV-2, 2003 ve 2012 yıllarında yaşanan şiddetli akut solunum yolu sendromu (SARS-CoV) ve Orta Doğu akut solunum yolu sendromu koronavirüsleri (MERS-CoV) ile aynı virüs ailesine aittir (2). Ancak, SARS-CoV ve MERS-CoV’ un aksine yeni koronavirüs SARS-CoV-2, daha fazla hastalık ve ölümlle sonuçlanmıştır (3,4).

Koronavirüsler (CoV’ler) oldukça patojeniktirler (5). Başta solunum, enterik, hepatik ve nörolojik olmak üzere birçok farklı hastalığa neden olmaktadır (6). Koronavirüslerin yüksek prevalansı ve geniş dağılımı, genomlarının genetik çeşitliliği ve sık rekombinasyonu ve insan-hayvan aktiviteleri göz önüne alındığında, yeni ve farklı koronavirüslerin insanlarda periyodik olarak ortaya çıkması muhtemeldir (7,8). Etkili tedavi stratejileri geliştirebilmek ve patogenezi mekanizmasını daha iyi anlayabilmek için virüsü daha bütünsel olarak incelemeye ihtiyaç duyulmaktadır.

Taksonomi

Koronavirüsler, Nidovirales takımının Koronaviridae ailesine ve Orthocoronavirinae alt ailesine dahil olup Beta koronavirus genus ve Sarbecovirus subgenusuna aittirler (9). Koronavirüsler, alfa, beta, gamma and delta olmak üzere dört genusa ayrılır (10). Alfa ve beta koronaviruslar memelileri enfekte etme eğilimindeyken gamma koronaviruslar kuş türlerini, delta koronaviruslar ise hem memelileri hem de kuşları enfekte edebilmektedir (11). SARS-CoV, MERS-CoV, sığır koronavirüsü (BCoV), yarasa koronavirüsü HKU4, fare hepatit koronavirüsü (MHV), SARS-CoV-2, insan koronavirüsü OC43, beta koronavirüslere aittirler (9).

Patogenezin moleküler temeli

SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 zoonotik iletim yoluyla bulaşır ve yakın temas ile insanlar arasında yayılır. SARS-CoV-2’ nin kişiden kişiye yayılımı, primer replikasyon numarası (R0) yaklaşık olarak 2.6 olup, bu durum vakaların katlanarak büyüdüğü anlamına gelmektedir (8, 12).

SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 insanlarda enfekte olup ve ciddi solunum yolu hasta-

¹ Dr. Öğr. Üyesi Gonca GÜLBAY, Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD. goncagulbay@odu.edu.tr



replikasyonunun artırılmasında yardımcı olan viral genom ve M proteini ile etkileşime girerek viral birleşmeye aracılık etmektedir (57). N proteinleri 140 amino asit uzunluğunda olup RNA bağlama domaini aracılığı ile viral RNA'ya "ipe dizilmiş boncuk" şeklinde bağlanır (11,37).

Zarf (E) protein

E protein, 74-109 amino asit uzunluğunda ve 8.4-109 kDa ağırlığında olan hidrofobik bir protein olarak bilinmektedir (58).

E proteini nispeten küçük bir protein olup viral morfogenez ve birleşme için önemli görevler alır (59). E proteininin, iyon taşımasında rol oynayan protein-lipid gözeneklerini oluşturan konakçı membrana birleşen viroporinler olarak hareket ettiği bilinmektedir (4,11,37). BAT-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 arasında E proteini sekansları oldukça korunmuş bölgelerdir. Ancak MERS-CoV zarf proteinlerinin sekansında az miktarda da olsa bir varyasyon bulunmaktadır (11).

Spike proteinin enfeksiyondaki rolü

SARS-CoV ve SARS-CoV-2 arasında dikkat çeken bir benzerlik olmasına rağmen, SARS-CoV-2, SARS-CoV ile karşılaştırıldığında daha hızlı yayılmaktadır. Bu durum koronavirüsler arasında S proteinlerindeki yapısal farklılıklar ile açıklanabilir. Virionun konakçı hücre yüzeyine bağlanması S proteini ve reseptörü tarafından kolaylaştırılır. S proteininin S1 domaini içinde bulunan reseptör bağlama domaini, S1' in C terminalinde (SARS-CoV) veya N terminalinde (MHV) bulunur (60). S proteini ve reseptörü arasındaki bu etkileşim, virüsün tür özgülüğünü belirlemektedir (9).

Birçok koronavirüs, hücresel reseptör olarak peptidazları kullanır. Alfa-koronavirüsler, aminopeptidaz N'i kullanırken SARS-CoV ve HCoV-NL63, reseptörleri olarak ACE2' yi kullanmaktadır. SARS-CoV ve SARS-CoV-2, konakçı hücre ACE2 reseptörünü kullanırken, MHV karsinoembriyonik antijen-bağlı hücre adhezyon molekülü1 (CEACAM1)' e bağlanır. MERS-CoV ise insan hücreleri-

ne girebilmek için dipeptidil-peptidaz 4' e (DPP4) bağlanmaktadır (9). Virüs konakçı hücre yüzeyine bağlandıktan sonra, katepsin ve transmembran proteaz serin2 (TMPRSS) gibi proteazları kullanarak konakçı hücrelerin sitozolüne girer (14, 37).

Bu proteazlar, S proteininin yarıklanma (cleavage) işlemini gerçekleştirir. S proteininin yarıklanma işlemi proteinin S2 domaininde iki farklı konumda gerçekleşir. İlk yarıklanma, reseptör bağlama ve füzyon domainlerinin ayrılmasına yardımcı olur. İkinci yarıklanma ise füzyon peptidini açığa çıkarır (61). Füzyon olayı çoğunlukla endozomlarda meydana gelir. Ancak MHV' de füzyon hücre membranlarında gerçekleşir. S2' nün yarıklanma bölgesindeki açığa çıkan füzyon peptidi, plazma membranına girer ve membran füzyonuna izin verilmiş olur. Böylece viral genom, konak sitozole salınır (62). SARS-CoV ve SARS-CoV-2 virüs füzyonu ve konakçı hücreye giriş için ortak mekanizmaları kullanır (63).

SONUÇ

Koronavirüs salgınlarının ortaya çıkması, bu virüslerin çeşitli mutasyonlara uğrayarak patojen hale gelip türlerarası geçiş engellerini aşarak salgınlara neden olabileceğini tüm dünyaya kanıtlamıştır. Genetik değişimlerin kaçınılmaz olması ve evrimsel sürecin bir parçası olması nedenleri ile bu viral salgınlar ortaya çıkmaya devam edecektir. Bu virüsler için etkili antiviral terapötikler ve aşılar geliştirmek oldukça önemli olup bunu başarmak için, virüs yaşam döngülerini, moleküler mekanizmalarını ve daha birçok bilinmeyenini anlamamız gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gorbalenya AE, Krupovic M, Mushegian A, et al. The new scope of virus taxonomy: partitioning the virosphere into 15 hierarchical ranks. *Nat Microbiol.* 2020; 5:668-674
2. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infection. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2020; doi: <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>



3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020. 395:1054-106
4. Asghari A, Naseri M, Safari H, et al. The Novel Insight of SARS-CoV-2 Molecular Biology and Pathogenesis and Therapeutic Options, *DNA and Cell Biology*, 2020: 39 (10): 1741-1753 doi:10.1089/dna.2020.5703
5. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome, *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020: 8: 420-422.
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020: 382: 727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
7. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17: 181-192
8. Wong G, Liu W, Liu Y, et al. MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe*. 2015: 18: 398-401.
9. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. In *Coronaviruses*. Springer. 2015: 1-23.
10. Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019nCoV) originating in China, *Cell Host Microbe*: 2020: 27: 325-328.
11. Naqvia AAT, Fatimab K, Mohammada T et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *BBA-Molecular Basis of Disease*. 2020: 1866: 165878 doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020>.
12. Hellewell J, Abbott S, Gimma A, et al. Feasibility of controlling COVID-19 out breaks by isolation of cases and contacts. *The Lancet Global Health*: 2020: 8: 488-496.
13. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2, *Nat. Med*. 2020: 26: 450-452.
14. Pillay TS. Gene of the month: the 2019- nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *J Clin Pathol*. 2020: 73: 366-369. doi:10.1136/jclinpath-2020-206658
15. Zhang L, Lin D, Sun X, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors, *Science*. 2020.
16. Ton AT, Gentile F, Hsing M, et al. Rapid identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease by deep docking of 1.3 billion compounds. *Mol Inform*. 2020: 39: 2000028.
17. Shamsi A, Mohammad T, Anwar S, et al. Are high-affinity inhibitors of SARS-CoV-2 main protease: possible implication in COVID-19 therapy, *Biosci Rep*. 2020: 40
18. Graham RL, Sparks JS, Eckerle LD, et al. SARS coronavirus replicase proteins in pathogenesis, *Virus Res*. 2008: 133: 88-100.
19. Astuti I, Yaraflil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus2 (SARS-COV-2): An overview of viral structure and host Response. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14 (2020) 407-412
20. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation, *Science*. 2020: 367: 1260-1263.
21. Morse JS, Lalonde T, Xu S, et al. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *Chembiochem*. 2020: 21: 730-738.
22. Suzuki T, Otake Y, Uchimoto S, et al. Genomic characterization and phylogenetic classification of bovine coronaviruses through whole genome sequence analysis, *Viruses*. 2020: 12: 183
23. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese Med J*. 2020: 133: 1015-1024
24. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2 *Malaysian J Pathol*. 2020: 42: (1) : 3-11
25. R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding, *Lancet*. 2020: 395: 565-574.
26. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, et al. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Re*. 2020: 24: 91-8
27. Laha S, Chakraborty J, Das S, et al. Characterizations of SARS-CoV-2 mutational profile, spike protein stability and viral transmission, *Infection, Genetics and Evolution*. 2020: 85: 104445
28. Wu F, Zhao S, Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020: 579: 265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3
29. Velazquez-Salinas L, Zarate S, Eber S, et al. Positive Selection of ORF1ab, ORF3a, and ORF8 Genes Drives the Early Evolutionary Trends of SARS-CoV-2 During the 2020 COVID-19 Pandemic. *Front. Microbiol*. 2020. | <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.550674>
30. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Viro J*. 2019: 16: 69
31. Tai W, He L, Zhang X, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol*. 2020: 1-8
32. Kahn JS, McIntoch K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J*. 2005: 24: 5223-5257.
33. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev* (2016), 3, 237-261.
34. Graham RL, Baric RS. SARS-CoV-2: Combating Coronavirus Emergence, *Immunity*. 2020: 52: 734-736.
35. Entedar Alsadi AJ, Jones IM. Membrane binding proteins of coronaviruses. *Future Virol*. 2019: 14: 275-286.
36. Tang C, Deng Z, Li X, et al. Helicase of Type 2 porcine reproductive and respiratory syndrome virus strain hv reveals a unique structure, *Viruses*: 2020: 12: 215
37. Muller C, Schulte FW, Lange-Grunweller K, et al. Broad-spectrum antiviral activity of the eIF4A inhibitor silvestrol against corona- and picornaviruses. *Antivir. Res*. 2018: 150: 123-129.
38. A.A. Rabaan, S.H. Al-Ahmed, S. Haque, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview. *Le Infezioni in Medicina*. 2020: 2: 174-184.
39. Zhang YZ, Holmes EC, A genomic perspective on the



- origin and emergence of SARS-CoV-2, *Cell*. 2020 181: 223-227.
40. Song W, Gui M, Wang X, et al. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog*. 2018; 14: 1007236
 41. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, et al. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2020 <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>
 42. Veeramachaneni GK, Thunuguntla VBSC, Bobbillaipati J, et al. Structural and simulation analysis of hotspot residues interactions of SARS-CoV 2 with human ACE2 receptor. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. doi: 10.1080/07391102.2020.1773318
 43. Chan JF, Yip CC, To KK, et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/He1 real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens, *J. Clin. Microbiol*. 2020; 58: 00310-00320
 44. Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020; 367: 1444-1448.
 45. Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. Novel 2019 Coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2020 doi: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1758788>
 46. Hasan A, Paray BA, Hussain A. et al.(2020). A review on the cleavage priming of the spike protein on coronavirus by angiotensin-converting enzyme-2 and furin. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* doi: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1754293>
 47. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020; 181: 281-292
 48. Chan KK, Dorosky D, Sharma P, et al. Engineering human ACE2 to optimize binding to the spike protein of SARS coronavirus 2. *Science*. 2020; 369: 1261-1265
 49. Xu J, Zhao S, Teng T, et al. Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses*. 2020; 12
 50. Xia JS, Yan L, Xu W, et al. A pan-coronavirus fusion inhibitor targeting the HR1 domain of human coronavirus spike, *Science Advance*. 2019; 5
 51. Arndt AL, Larson BJ, Hogue BGJ. A conserved domain in the coronavirus membrane protein tail is important for virus assembly. *J Virol*. 2010; 84: 11418-11428.
 52. Tang T, Bidon M, Jaimes JA, et al. Coronavirus membrane fusion mechanism offers as a potential target for antiviral development, *Antiviral Research* . 2020; 104792
 53. Nal B, Chan C, Kien F, et al. Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E. *J Gen Virol*. 2005; 86: 5: 1423-1434.
 54. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol*. 2011; 174: 1: 11-22.
 55. Chang CK, Sue SC, Yu TH, et al. Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *J Biomed Sci*. 2006; 13: 1: 59-72.
 56. Hurst KR, Koetzner CA, Masters PS. Identification of in vivo-interacting domains of the murine coronavirus nucleocapsid protein. *J Virol*. 2009; 83: 14: 7221-7234
 57. Neuman BW, Buchmeier MJ, Supramolecular architecture of the coronavirus particle, *Adv. Virus Res*. 2016; 96: 1-27.
 58. Cong Y, Ulasli M, Schepers H, et al. Nucleocapsid Protein recruitment to replication-transcription complexes plays a crucial role in coronavirus life cycle, *Journal of Virology*. 2020; 94: 01925-19.
 59. Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Alvarez E, et al. Subcellular location and topology of severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein. *Virology*. 2011; 415: 69-82
 60. Li S, Yuan L, Dai G, et al. Regulation of the ER stress response by the Ion Channel activity of the infectious bronchitis coronavirus envelope protein modulates Virion release, apoptosis, viral fitness, and pathogenesis. *Front. Microbiol*. 2020; 10: 3022
 61. Cheng PK, Wong DA, Tong LK, et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2004; 363: 9422: 1699-1700.
 62. Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 14: 5871-5876
 63. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, et al. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol*. 2003; 77: 16: 8801-8811.
 64. Seidah NG, Prat A. The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2012; 11: 5: 367-383.