



INVITED REVIEW

SARS CoV-2 bulaşma ve replikasyon dinamiği

Hakan Aydın^{1*}, Mehmet Özkan Timurkan¹

¹Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Virolojii Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Geliş:24.07.2020, Kabul: 15.10.2020

*hakanaydin.dr@gmail.com

Transmission and replication dynamics of SARS CoV-2

Eurasian J Vet Sci, 2020, Covid-19 Special Issue, x-x

DOI: 10.15312/EurasianJVetSci.2020.289

Öz

Çin'de 2019 yılı sonunda ansızın pneumoni salgını ortaya çıkmış ve bu salgına SARS-CoV-2 ismi verilen yeni bir coronavirus tipinin sebep olduğu bildirilmiştir. Hızlı bir yayılım gösteren bu virus, halk sağlığı açısından krize sebep olmuş ve Çin'in dışına çıkan enfekte kişiler ile kısa sürede yayılarak pandemiye dönüşmüştür. Yarasa-lardan orijin alan bu yeni virusun insanlara bulaşmasında pangolin ismi verilen ara konakçı memelinin rol oynadığı düşünülmektedir. Henüz tam aydınlığa kavuşturulamamış olsa da, betacoronaviruslar için gen havuzu sağlayan yarasalardan pangoline aktarılan bu yeni tip coronavirusun, pangolinde kısmi S geni mutasyonu ile insanları enfekte edebilir hale dönüştüğü şimdilik en geçerli hipotezler arasında yer almaktadır. İnsanların solunum sistemi epitel dokularında yer alan ACE2 reseptörüne SARS-CoV-2'nin S glikoproteini ile tutunması yoluyla epitop-paratop ilişkisi sağlanmaktadır. Hücre içine alınan SARS-CoV-2; transkripsiyon, translasyon ve replikasyondan oluşan yaşam siklusunu tamamlayarak yeni nesil enfektif virionları diğer duyarlı hücreleri enfekte etmek üzere hücre dışına aktarır. SARS-CoV-2'nin yaşam siklusunda önemli rol üstlenen viral proteinler; reseptöre bağlanma spesifitesi, proteolitik aktivasyonu, endositoz etkinliği ve konakçının doğal bağışıklık tepkisinin engellenmesi faaliyetlerini kusursuz bir şekilde yöneterek hastalığın patogenezi şekillendirmektedir. SARS-CoV-2'nin sebep olduğu COVID-19 enfeksiyonunu diğer coronavirus enfeksiyonlarından ayıran en önemli faktörün, SARS-CoV-2'ye ait yapısal ve yapısal olmayan protein aktivitelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Sonuç olarak, son yıllarda ortaya çıkan sırasıyla SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 gibi zoonotik coronavirus türleri önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmuştur. Coronaviruslarda gerçekleşen mutasyonlara bağlı olarak zaman içerisinde yeni tiplerin ortaya çıkması olasıdır. Bu sebeple coronavirusların biyolojisi, patogenezi ve epidemiyolojisi üzerine yapılan detaylı ve sürekliliği olan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: SARS-CoV-2, rezervuar, replikasyon, zoonoz.

Abstract

At the end of 2019, there was a sudden outbreak of pneumonia in China, which was reported to be caused by the new type of coronavirus, called SARS-CoV-2. This rapidly spreading virus has caused a public health crisis, and turned into a pandemic in a short time through the infected people traveling outside of China. It is believed that bats, which are the reservoir of the new coronavirus and provides a gene pool for betacoronaviruses, transmitted the SARS-CoV-2 to an intermediate host called pangolin, which in turn transmitted it to humans. Although not fully clarified yet, it is currently the most valid hypothesis that pangolin provided a partial S gene mutation to new coronavirus which is transformed into the final SARS-CoV-2 form that can infect humans. The epitope-paratope interaction is achieved through the binding of S glycoprotein of SARS-CoV-2 to the ACE2 receptors in the epithelial tissues of the human respiratory system. Following its entry into cells, SARS-CoV-2 completes its life cycle consisting of transcription, translation and replication stages, and transfers the next generation of infective virions out of the cell to infect other susceptible cells. The viral proteins, which play an important role in the life cycle of SARS-CoV-2, manage the activities of receptor binding specificity, proteolytic activation, endocytosis activity and inhibition of the host's natural immune response, and shape the pathogenesis of the disease in this way. The most important factor that distinguishes COVID-19 infection caused by SARS-CoV-2 from other coronavirus infections is believed to be due to the structural and non-structural protein activities of SARS-CoV-2. As a result, the zoonotic coronavirus species, such as SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 that have emerged in recent years have caused a significant public health problem. Depending on the mutations in coronaviruses, new species are likely to emerge over time. Therefore, detailed and ongoing studies on the biology, pathogenesis and epidemiology of coronaviruses are needed.

Keywords: SARS-CoV-2, reservoir, replication, zoonosis.



Giriş

Her geçen gün yaşlanmakta olan dünyamız, üzerinde yaşayan birçok canlı türü için yenilik ve değişiklikleri de beraberinde getirmektedir. Değişen dünyaya paralel olarak canlıların evrimi de devam etmekte ve bunun sonucu olarak biyolojik varyasyonlar ortaya çıkmaktadır. Elektron mikroskoptaki "Taç" benzeri görüntüsünden ismini alan coronavirus (CoV), memelileri ve kuşları enfekte ederek solunum, sindirim ve sinir sisteminde hafif seyirli enfeksiyonlara sebep olmaktadır (Yin ve Wunderink 2018). Yirmi birinci yüzyıla girildiğinde, insanoğlu daha önce hiç karşılaşmadığı üç farklı CoV tipinin ortaya çıkmasına şahitlik etmiş ve bu virusların sebep olduğu salgınlardan ciddi oranda etkilenmiştir. Bunlardan ilki 2002-2003 yılları arasında ortaya çıkan, "Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirus" [Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV)] enfeksiyonudur. Dünya sağlık örgütü tarafından bildirilen 8000'in üzerinde SARS-CoV tanısı konulmuş hasta bulunmaktadır (Luk ve ark 2019, WHO 2003). Aradan geçen kısa bir sürenin ardından, 2012'de pneumoni ile karakterize mortalitesi yüksek viral bir enfeksiyon olan, "Orta Doğu Solunum Sendromu Coronavirus" [Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV)] salgını ortaya çıkmış ve yaklaşık 26 ülkeyi etkisi altına alarak 500'ün üzerinde insanın ölümüne sebep olmuştur (Badawi ve Ryoo 2016). Son olarak ise, 2019 yılı sonunda ortaya çıkan ve dünyayı kasıp kavuran, "Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirus-2" [Severe Acute Respiratory Syndrome-2 (SARS-CoV-2)] salgını ortaya çıkmıştır (Tu ve ark 2020). İnsanlar için ciddi tehdit oluşturan bu üç virusun, hem rezervuar hem de ara konak olarak hayvan kökenli olduğu düşünülmektedir. Bu derlemede, başta SARS-CoV-2 olmak üzere yeni CoV'ların bulaşma şekli ve biyolojisi hakkında güncel bilgilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

CoV'un yapısı ve genomik karakteri

CoV'lar, *Coronaviridae* familyasında, *Orthocoronavirinae* alt familyasında sınıflandırılırlar. *Orthocoronavirinae* alt familyası içerisinde, alphacoronavirus (canine coronavirus, feline coronavirus, HCoV-229E ve HCoV-NL63), betacoronavirus (bovine coronavirus, HCoV-OC43, SARS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-HKU1 ve MERS-CoV), gammacoronavirus ve deltacoronavirus (kanatlı ve balık CoV'ları) olmak üzere dört farklı genus yer almaktadır (Sahin ve ark 2020, Yeşilbağ ve Aytoğu 2020). CoV'lar, karakteristik olarak 80-220 nm boyutunda zarflı virüslerdir. CoV genomu 26-32 kb büyüklüğünde, pozitif polariteli, tek zincirli, segmentsiz RNA yapısına sahiptir. CoV'a ait bu genetik yapı; RNA'ya bağlı RNA polimeraz (RdRp) ve ORF1a-ORF1b (open reading frame/açık okuma bölgesi) yapısal olmayan proteinleri ve zarf (E), membrane (M), nucleocapsid (N) ve spike (S) olmak üzere (5'-RdRp-S-E-M-N-3') dört farklı yapısal proteini kodlamaktadır (Tang ve ark 2020, Yeşilbağ ve Aytoğu 2020). Bu yapısal proteinler arasında terapötik önemi olan S glikoproteini; virüsün

konakçı hücreye tropizmi, tutunması ve füzyonunda görev almaktadır. Ayrıca S glikoproteini, nötralizan antikorların ana hedef bölgesidir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun oluşumunda ilk basamağı, duyarlı konakçı hücresi ile viral S proteininin uyumlu ilişkisi oluşturmaktadır. S proteini, konakçı hücre proteazı (TMPRSS2) ile biçimlenerek, konak hücreye giriş reseptörü olan anjiyotensin-converting enzimi (ACE2) tarafından tanınır (Tu ve ark 2020). Bu birleşmenin ardından, virüsün hücreye girişi ve biyolojik aktivitesi sonucunda COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) enfeksiyonu şekillenmektedir.

SARS-CoV-2 orijini

Diğer RNA virüslerinde olduğu gibi, *coronaviridae* ailesi de transkripsiyon hataları gibi genetik değişkenliklere yatkındır ve canlılar arasında kolayca yayılımını sağlayan yüksek rekombinasyon oranına sahiptir. İnsanlarda hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açmayan birçok coronavirus suşu (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, vb) vardır. Bununla birlikte, CoV'ların rastgele ara konakçılarda genetik rekombinasyonu ve RNA'ya bağlı RNA polimeraz sıçramaları sonucunda, insanlar için oldukça patojenik bulaşıcı suşlar ortaya çıkabilmektedir (Sahin ve ark 2020, Tu ve ark 2020). Buna en iyi örneği SARS-CoV-2 ve sebep olduğu COVID-19 pandemisinde görülmektedir. Birçok CoV'da olduğu gibi, SARS-CoV-2'nin de ana rezervuarının yarasalar olduğu düşünülmektedir. *Sarbecovirus* alt genusunda yer alan "yarasa betacoronavirus" ile SARS-CoV-2'nin tüm genom sekansları arasında %96.2 oranında genetik benzerlik olduğu ortaya konulmuştur. Bu oran SARS-CoV ile %79 iken MERS-CoV ile yaklaşık %50 olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde, "yarasa betacoronavirus" gibi, SARS-CoV-2'nin de hücreye girişte ACE2 reseptörünü kullandığı belirlenmiştir (Mohd ve ark 2016, Tang ve ark 2020). Bu veriler, SARS-CoV-2'nin ana rezervuarının yarasalar olduğu iddiasını doğrular niteliktedir.

SARS-CoV-2 bulaşma şekli

İnsanlarda solunum sistemi enfeksiyonları ile ilişkili olarak ilk kez 1962 yılında tespit edilen CoV'un, oldukça geniş bir konakçı yelpazesine sahip olduğu ve deve, sığır, kedi, köpek ve yarasa gibi birçok hayvan türünü enfekte ettiği bildirilmiştir (Aydın ve Timurkan 2018, Aydın ve Yıldırım 2019, Sahin ve ark 2020, Timurkan ve ark 2015). Birçok CoV'da olduğu gibi SARS-CoV-2'nin de ana rezervuarının yarasalar olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Yarasalar, immun sistem elemanlarının tüm ana bileşenlerine sahip olmalarının yanında, benzersiz ekolojik özellikleri (uçuş kabiliyeti, yüksek yoğunluklu popülasyonlarda yaşamaları, göç vb.) ve virüslerle olan uzun evrimsel geçmişleri, bağışıklık tepkilerini şekillendirdiği düşünülmektedir (Leech ve Baker 2017, Wilkinson ve Hayman 2017).



Hayvandan insana bulaşma

CoV'un türler arası adaptasyonu, özellikle son yıllarda ardarda ortaya çıkan CoV salgınlarıyla daha iyi anlaşılmıştır. Çin'de 2002 yılında çıkan SARS-CoV salgınının oldukça şiddetli seyretmesi üzerine bilim dünyasının dikkatleri CoV üzerinde yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda; SARS-CoV benzeri virüsler, Çin'deki canlı hayvan pazarında bulunan Palmiye Misk kedisinden (civet kedisi) izole edilmiş, benzer virus diğer hayvanlarda (rakun, nyctereutes procyonoides dahil) ve aynı pazarda çalışan insanlarda da tespit edilmiştir. Hayvan pazarındaki vahşi memelilerde ve onlarla yakın temastaki insanlarda görülen bu salgının, türler arası geçişin sonucu olduğu ve virusun bu şekilde insanlara adapte olduğu ortaya konulmuştur (Guan ve ark 2003). Ardından, 2012 yılında Arabistan'da yeni bir salgın hastalık ortaya çıkmıştır. Bu salgına, MERS-CoV ismi verilen yarasa ilişkili yeni bir zoonotik CoV suşunun sebep olduğu bildirilmiştir. Aynı virusa Arabistan'da ki develerde ve onlarla yakın ilişkide olup benzer klinik tablo gösteren insanlarda da rastlanmıştır (Azhar ve ark 2014). Son olarak ise 2019 sonbaharında yeni bir zoonotik CoV türü olan SARS-CoV-2, Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkarak tüm dünyayı etkisi altına almıştır (Mohd ve ark 2016, Tang ve ark 2020). Salgının patlak verdiği Wuhan kentindeki pangolinlerde yapılan çalışmalar, pangolinlerin SARS-CoV-2'ye kısmi bir spike geni mutasyonu sağladığı gösterilmiştir. SARS-CoV-2'nin spike proteinindeki kritik fonksiyonel bölgelerin, bir pangolin'den izole edilen virus'ta tanımlananlarla neredeyse aynı olduğu belirtilmiştir (Lam ve ark 2020, Wong ve ark 2020, Xiao ve ark 2020).

Ortaya çıkan yeni CoV suşlarının insanlara adaptasyonda ara konak olarak çeşitli memelileri kullandığı belirlense de, ana rezervuar olarak yarasalar ön plana çıkmaktadır. CoV üzerine yapılan son çalışmalarda yarasa CoV'ların, alfa-CoV ve beta-CoV'lara gen kaynağı sağladığı ortaya konulmuştur. Yarasalardan ara konak memelilere bir şekilde bulaşarak adaptasyon sağlayan bu yeni CoV'lar, bu hayvanlarla direkt temasla veya pişmemiş et ve süt gibi ürünlerinin tüketilmesi yoluyla insanlara bulaştığı şimdilik en geçerli hipotezler arasında yer almaktadır (Woo ve ark 2012, Yin ve Wunderink 2018).

Deney hayvanı modelleri

Yüzden fazla ülkeyi etkisi altına alarak global bir pandemiye sebep olan SARS-CoV-2'nin ara konağı üzerine çalışmalar yalnızca pangolinlerle sınırlı kalmamıştır. SARS-CoV-2'nin evcil ve yabani hayvan türleri üzerine etkisi merak konusu olmuştur. Shi ve ark. (2020) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, aşı ve anti-viral terapi amacıyla çeşitli hayvan modelleri oluşturularak, SARS-CoV-2'ye karşı duyarlılıkları araştırılmıştır. Wuhan'daki hayvan pazarından ve enfekte insanlardan izole edilen iki farklı SARS-CoV-2 suşu farelere intranasal olarak inokule edilmiştir. İnkübasyon periyodunun ardından

yapılan analizlerde farelerin nazal türbinat, yumuşak damak ve tonsillerinde virus saçılımı belirlenmiştir. Farelerin rektal sürüntülerinde ise viral yükü düşük olmasına rağmen, virus saçılımı belirlenmiştir. Kediler üzerinde gerçekleştirilen aynı deneysel çalışmada, fare deneylerine benzer olarak kayda değer şekilde SARS-CoV-2 replikasyonu gerçekleştiği ve virusun hava yoluyla kediler arasında bulaşabildiği bildirilmiştir. Ancak köpek, domuz, tavuk ve ördeklere yapılan deneysel çalışmada çok zayıf bir SARS-CoV-2 replikasyonu gözlenmiştir. Yapılan bu çalışma sonucunda COVID-19 salgınının kontrolünde SARS-CoV-2'nin çeşitli hayvan türleri üzerindeki etkisine dikkat çekilmiştir (Shi ve ark 2020).

İnsandan insana bulaşma

Çin'in Wuhan kentinde, canlı hayvanların satıldığı pazar yerinde (Seafoods Market) ilk COVID-19 vakaları ortaya çıkmıştır. Enfekte insanlarda virusun izolasyonunun ardından, burada satılan yarasalarda ve pangolinlerde de aynı CoV'un tespit edilmesi, SARS-CoV-2'nin ortaya çıkış hipotezini desteklemektedir. İlk salgının ardından geçen yaklaşık on gün sonrasında ikincil vakaların gözlemlendiği insanlar, Wuhan'da bulunan pazara gitmedikleri ancak pazara giden insanlarla yakın temaslarının olduğunu bildirmişlerdir. Enfekte kişilerin tedavi edildiği Wuhan'da bulunan hastanelerde görev yapan sağlık çalışanlarında da SARS-CoV-2'nin teşhis edilmesi, bu virusun insandan insana bulaşabildiğini kanıtlamıştır (Gralinski ve Menachery 2020, Sahin ve ark 2020). Enfekte kişilerin nazofaringial ve boğaz sürüntüleri, kan, gaita, idrar ve tükürükte SARS-CoV-2'nin izolasyonu ve identifikasyonu yapılmıştır. Virusun diğer ülkelere yayılımına, Çin'in dışına seyahat eden insanlar neden olmuştur. İnsanlar arasında yakın temas veya hapsirme, öksürme sonucu saçılan tükürük parçacıklarının solunması-temas edilmesi yoluyla virusun yayılımı hızlanmış ve dünyayı kasıp kavuran bir pandemiye dönüşmüştür. SARS-CoV-2 taşıyan solunum sistemi partiküllerinin ve kontamine yüzeye temas eden ellerin, ağız, göz veya buruna götürülmesi yoluyla akciğere ulaşan virus, duyarlı hücreleri etkileyerek COVID-19 enfeksiyonunu şekillendirmektedir (Sahin ve ark 2020).

SARS-CoV-2 replikasyon dinamiği

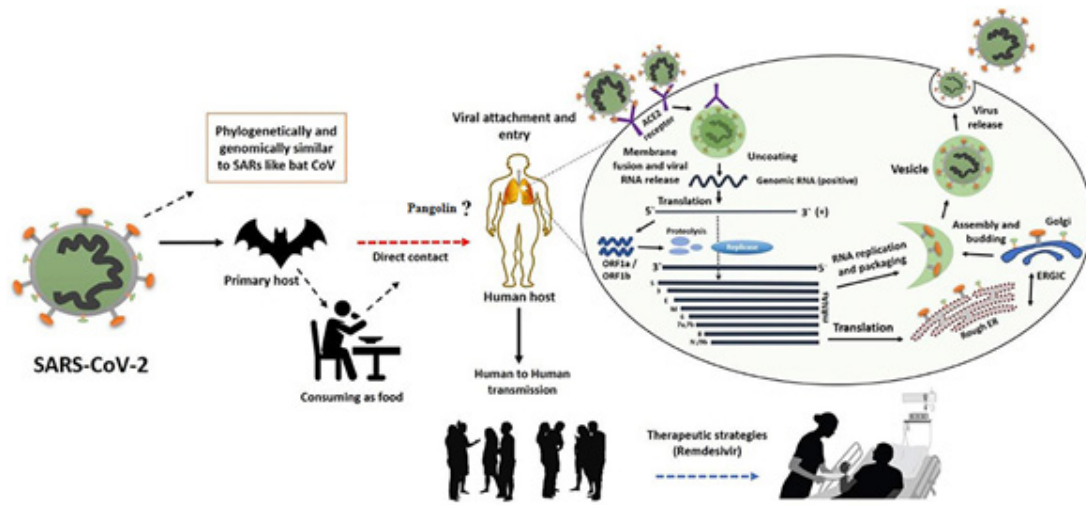
Akciğerlere ulaşan SARS-CoV-2, hücreye girip replike olabilmek ve binlerce kopya projeni virus oluşturabilmek için hücre ile sorunsuz bir etkileşim sağlamak zorundadır. SARS-CoV-2'nin yüzeyinde taşıdığı S proteini (epitop) ile konak hücre yüzeyinde yer alan ACE2 reseptörü (paratop) arasında gerçekleşen uyum virusun hücreye girişi için gerekli koşulu sağlamaktadır.

CoV'ların S proteini, virusun yüzeyinde lokalize olan ve iki alt üniteden oluşan yapısal bir glikoproteindir. S1 alt birimi konak hücre reseptörünün tanınması ve bağlanmasıyla görevliken, S2 alt birimi, hücresel ACE2 reseptörüne tutunan



virusun füzyonundan sorumludur. SARS-CoV, SARS-CoV-2 ve HCoV-NL63'ün hücreye girişte kullandığı ACE2 reseptörü, insanların damar endotel hücrelerinde, ince bağırsaklarında ve solunum sistemi epitellerinde yer almaktadır. ACE2'nin solunum sistemi epitellerinde üretimi; alveoller, trakea, bronşlar, bronşiyal bezler, alveoler monosit ve makrofajların epitel hücrelerinde gerçekleşmektedir (Yin ve Wunderink 2018). Enfekte kişilerin solunum partiküllerinin doğrudan solunması veya kontamine yüzeylere temas yoluyla akciğere ulaşan SARS-CoV-2'nin yaşam döngüsü, viral S proteininin hücresel reseptör ACE2'ye bağlanmasıyla başlamaktadır (Şekil 1).

serbest haldeki viral genomlar ve proteinler, N-proteini tarafından bir araya getirilerek virus partikülü haline alır. Bu virus partikülleri endoplazmik retikulum-golgi ara bölmesinin zarları ile kapsülünür ve ardından M ve E proteinleri ile coronavirus dış örtüleri tamamlanır. Son olarak, olgun virionlar veziküller içerisinde nakledilir ve ekzositoz yoluyla hücre dışına çıkarılır. SARS-CoV-2'nin yaşam siklusunda ve patojenitesinde önemli rol alan viral proteinler, konakçının doğal bağışıklık tepkisini engelleyerek, yeni sentezlenmiş virionların toplanmasına ve salınmasına olanak sağlamaktadır (Das ve ark 2020, Khan ve ark 2020, Prentice ve ark 2004, Shereen ve ark 2020).



Şekil 1. SARS-CoV-2'nin bulaş şekli ve yaşam siklusunu (Khan ve ark 2020). Bu şekil, yayımlanmış bir çalışmadan elde edilerek yazardan ve yayıncı kuruluştan izin alınarak kullanılmıştır.

Reseptör bağlantısının ardından, hücre zarı ile viral zarfın kaynaşması (füzyon) gerçekleşir. Bu kaynaşmanın ardından çıplak virus endozomal yol ile hücre içine alınır. Genellikle zarflı virusların hücre içerisine girişi bu yolla gerçekleşmektedir. Viral nükleik asidin konakçı hücreye aktarılmasındaki başarı; reseptöre bağlanma spesifitesi, proteolitik aktivasyon ve endositoz etkinliğine bağlıdır. Endositik vakuolde pH'yı 5.5'e kadar düşüren virus, endozomdan kurtularak sitoplazma içerisine salınır. Hücre içine alınan SARS-CoV-2 daha sonra pozitif polariteli RNA'sını konakçı hücre sitoplazmasına salar ve ardından replikasyon proteinleri olan poliprotein 1a ve 1b'nin (pp1a/pp1ab) transkripsiyonu gerçekleşir. Poliprotein pp1a ve pp1ab; polimeraz enzimi gibi yapısal olmayan proteinlerin üretiminde görev alan "chymotrypsin-like proteaz (3CLpro)", "main proteaz (Mpro)" ve "papain-like proteaz"ı kodlamaktadır. Bu proteolitik öncüller ve olgun replikaz proteinleri; replikasyon kompleksinin şekillenmesi, subgenomik mRNA transkripsiyonu ve genom replikasyonu süreçlerine aracılık eder. Meydana gelen mRNA'ların translatasyonu ile yapısal proteinler şekillenir. Sentezlenen viral proteinler ve replikasyon ürünleri daha sonra, endoplazmik retikulum ve ardından salgı yolu ile golgiye taşınır. Burada,

Öneriler

CoV'lar, memeli ve kanatlı birçok hayvan türünü etkileyen viral patojenlerdir. Son yıllarda ortaya çıkan sırasıyla SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2; coronavirus ailesinin zoonotik potansiyelini gözler önüne sermiştir. Ana rezervuarı yarasalar olan bu yeni CoV'ların, insana bulaşmadan önce genellikle memeli bir ara konağa aktarıldığı düşünülmektedir. Çeşitli hayvanlarda yapılan analizlerde, SARS-CoV-2'ye genetik olarak en yakın CoV pangolinlerde tespit edilmiştir. SARS-CoV-2'nin pangolinlerden insanlara adaptasyonu, dünyayı kasıp kavuran bir pandemiye sebep olmuş, yaklaşık altı ay içinde 13 milyon insanı enfekte ederek, 500.000'in üzerinde insanın ölümüne yol açmıştır. Virüslerin bulaşma oranı göstergesi olan R0 değeri SARS-CoV-2 için yaklaşık 4 olarak belirlenmiştir. Yani enfekte bir kişi en az dört kişiyi enfekte edebilmektedir. Bu oran SARS-CoV-2'nin agresif bulaşmasını ispatlar niteliktedir. Salgının ilk başlarında, insanlar arasında ACE2 reseptör farklılığı olabileceği ve bu yüzden virüsün her insana tutunamayacağı düşünülse de, yapılan çalışmalarda ACE2 kodlayan gen bölgesinin oldukça korunaklı olduğu ve bu yüzden farklı coğrafyalardaki birçok insanın



SARS-CoV-2'den etkilenebileceği bildirilmiştir (Cao ve ark 2020, Yeşilbağ ve Aytoğu 2020). SARS-CoV-2'nin, klasik CoV salgınlarından (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1) farklı olarak, atipik-pneumoni, ishal, solunum güçlüğü ve çoklu organ yetmezliğine varan daha ağır bir tabloyla seyretmesinde, virusun yapısal olmayan proteinlerinin önemli bir rolünün olduğu düşünülmektedir. (Khan ve ark 2020).

Sonuç olarak, her ne kadar SARS-CoV-2 üzerine yapılan ayrıntılı çalışmalar devam etse de, virusun biyolojisi, patogenezi, ortaya çıkışı, insana adaptasyonu ve zoonotik potansiyeli hakkında henüz aydınlatılmamış birçok nokta bulunmaktadır. Ancak bugünkü bilgilerimize göre, CoV'ların evriminin devam edeceğini ve zoonotik bulaşma potansiyeli olan yeni türlerin zaman içinde ortaya çıkmasının kaçınılmaz olduğunu söyleyebiliriz. Hayvan ve insan sağlığını tehdit eden CoV'ların biyolojisi ve patogenezi üzerine daha detaylı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Aydın H, Yildirim S, 2019. Investigation of the relation between feline infectious peritonitis and retroviruses in cats. *GSC Biol Pharm Sci*, 6(2), 71-78.
- Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, et al., 2014. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *New Eng J Med*, 370(26), 2499-2505.
- Badawi A, Ryoo SG, 2016. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 49, 129-133.
- Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, et al., 2020. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell discov*, 6(1), 1-4.
- Das A, Ahmed R, Akhtar S, Begum K, et al., 2020. An overview of basic molecular biology of SARS-CoV-2 and current COVID-19 prevention strategies. *Basım aşamasında*.
- Gralinski LE, Menachery VD, 2020. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*, 12(2), 135.
- Guan Y, Zheng B, He Y, Liu X, et al. (2003). Isolation and cha-

racterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science*, 302(5643), 276-278.

- Khan S, Liu J, Xue M, 2020. Transmission of SARS-CoV-2, required developments in research and associated public health concerns. *Front Med*, 7, 310.
- Lam TTY, Jia N, Zhang YW, Shum MHH, et al., 2020. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 1-4.
- Leech S, Baker ML, 2017. The interplay between viruses and the immune system of bats. *Microbiol Aust*, 38(1), 30-32.
- Luk HK, Li X, Fung J, Lau SK, et al., 2019. Molecular epidemiology, evolution and phylogeny of SARS coronavirus. *Infect Genet Evol*, 71, 21-30.
- Mohd HA, Al-Tawfiq JA, Memish ZA, 2016. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) origin and animal reservoir. *Virol J*, 13(1), 1-7.
- WHO, 2003. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/index.html. Erişim tarihi: 21.07.2020.
- Prentice E, McAuliffe J, Lu X, Subbarao K, et al., 2004. Identification and characterization of severe acute respiratory syndrome coronavirus replicase proteins. *J virol*, 78(18), 9977-9986.
- Sahin AR, Erdogan A, Agaoglu PM, Dineri Y, et al., 2020. 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak: a review of the current literature. *EJMO*, 4(1), 1-7.
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, et al., 2020. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*, 24(2020), 91-98.
- Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, et al., 2020. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science*, 368(6494), 1016-1020.
- Tang X, Wu C, Li X, Song Y, et al., 2020. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev*, 7(6), 1012-1023.
- Timurkan M, Aydın H, Belen S, 2015. The detection and molecular characterization of bovine respiratory coronavirus infection by RT-PCR in Erzurum. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*, 10(3), 186-192.
- Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, et al., 2020. A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials. *Int J Mol Sci*, 21(7), 2657.
- Wilkinson DA, Hayman DT, 2017. Bat and virus ecology in a dynamic world. *Microbiol Aust*, 38(1), 33-35.
- Wong MC, Cregeen, SJJ, Ajami NJ, Petrosino JF, 2020. Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019. *BioRxiv*, basım aşamasında.
- Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, et al., 2012. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol*, 86(7), 3995-4008.
- Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, et al., 2020. Isolation and cha-



racterization of 2019-nCoV-like coronavirus from Malayan pangolins. BioRxiv, basım aşamasında.

Yeşilbağ K, Aytoğu G, 2020. Coronavirus host divergence and novel coronavirus (Sars-CoV-2) outbreak. Clin Exp Ocul Trauma Infect, 2(1), 1-9.

Yin Y, Wunderink RG, 2018. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. Respiriology, 23(2), 130-137.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Hakan Aydın

Tasarım: Hakan Aydın, Mehmet Özkan Timurkan

Denetleme/Danışmanlık: Hakan Aydın

Veri Toplama ve/veya İşleme: Hakan Aydın

Analiz ve/veya Yorum: Hakan Aydın, Mehmet Özkan Timurkan

Kaynak Taraması: Hakan Aydın, Mehmet Özkan Timurkan

Makalenin Yazımı: Hakan Aydın

Eleştirel İnceleme: Mehmet Özkan Timurkan