



INVITED REVIEW

SARS-CoV-2'nin genom organizasyonu

Ali Rıza Babaoğlu^{1*}, Seval Bilge Dağalp², Fırat Doğan³, Gülizar Acar Kırmızı⁴

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

⁴Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Geliş:20.08.2020, Kabul: 12.10.2020

*arbabaoglu@yyu.edu.tr

Genomic organization of SARS-CoV-2

Eurasian J Vet Sci, 2020, Covid-19 Special Issue, 23-29

DOI: 10.15312/EurasianJvetSci.2020.294

Öz

Coronaviridae ailesi *Orthocoronavirinae* ve *Letovirinae* olmak üzere iki alt aileden oluşmaktadır. *Orthocoronavirinae* alt ailesi serolojik ve genetik özelliklerine göre *alfa*, *beta*, *gamma* ve *delta* olmak üzere 4 ayrı genusta (cins) incelenmektedir. *Coronaviridae* ailesinde yer alan virüsler zarflı, 80-220 nm boyutunda ve pleomorfik yapıda olmalarına rağmen, çoğunlukla küresel görünüm sergilemektedir. Bu virüsler 20 nm uzunluğunda belirgin ve taç şeklinde trimer spike adı verilen yüzey çıkıntılarını sahiptir. Coronavirüsler büyük RNA genomuna sahip olmaları nedeniyle mutasyon ve rekombinasyon türü genom değişimleri, bu virüslarda daha fazla görülmektedir. Özellikle yarasalar CoV'larının doğada çok sayıda farklı konakçı türünde sirküle olabilmesi, rekombinasyon ve mutasyon oranının artmasına ve yeni patojen CoV'ların ortaya çıkmasına yol açabilmektedir. Coronavirüslerin çoğalması konak hücrenin sitoplazmasında gerçekleşmektedir. Bu virüsler replikasyon için ilk önce S proteini ile hücre yüzey reseptörlerine tutunurlar. CoV'un konakçıda enfeksiyon oluşturabilmesinde ve doku tropizminde temel belirleyici, virus S proteini ve konak hücre yüzey reseptörü arasındaki ilişkidir. SARS-CoV-2, Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (Angiotensin-converting enzyme 2 - ACE2) farklı bölgelerine bağlanmaktadır. ACE2, kardiyak fonksiyonu ve kan basıncının dengelenmesi için önemli bir hücre yüzeyi çinko-bağlayıcı karboksipeptidaz olarak tanımlanmaktadır. SARS-CoV-2'nin, yeni bir pandemiyi etiyolojik ajanı olarak tanımlanması ile birlikte yarasalar kökenli Coronavirüslerin moleküler biyolojisi ve patogeneziye yönelik ilgiyi bir kez daha uyandırmıştır. Bu çalışmalar SARS-CoV-2'ye karşı oldukça kısa bir süre içinde spesifik antiviral ajan ve aşılarda geliştirilmesi için kullanılabilecek çok sayıda fonksiyonel ve yapısal bilgi üretmiştir.

Anahtar kelimeler: ACE 2, coronavirus, genom, replikasyon, SARS-CoV-2

Abstract

The *Coronaviridae* family consists of two subfamilies *Orthocoronavirinae* and *Letovirinae*. *Orthocoronavirinae* subfamily is examined in 4 different genus (genus) as *alpha*, *beta*, *gamma* and *delta* according to their serological and genetic characteristics. Although the viruses in the *Coronaviridae* family are enveloped, 80-220 nm in size and pleomorphic, they mostly exhibit a spherical appearance. These viruses have prominent and crown-shaped surface protrusions called trimer spikes, 20 nm long. Since coronaviruses have a large RNA genome, genomic changes such as mutation and recombination are more common in these viruses. In particular, the fact that bat CoVs can circulate in many different host species in nature may lead to an increase in the rate of recombination and mutation and the emergence of new pathogen CoVs. The reproduction of coronaviruses takes place in the cytoplasm of the host cell. These viruses first attach to cell surface receptors with S protein for replication. The main determinant of CoV's ability to infect the host and tissue tropism is the relationship between virus S protein and host cell surface receptor. SARS-CoV-2 binds to different regions of angiotensin converting enzyme-2 (ACE2). ACE2 is defined as an important cell surface zinc-binding carboxypeptidase for cardiac function and balancing of blood pressure. With the identification of SARS-CoV-2 as a etiological agent of a new pandemic, it has once again aroused interest in the molecular biology and pathogenesis of bat-borne coronaviruses. These studies have produced a lot of functional and structural information that can be used for the development of specific antiviral agents and vaccines against SARS-CoV-2 in a very short time.

Keywords: ACE 2, coronavirus, genome, replication, SARS-CoV-2



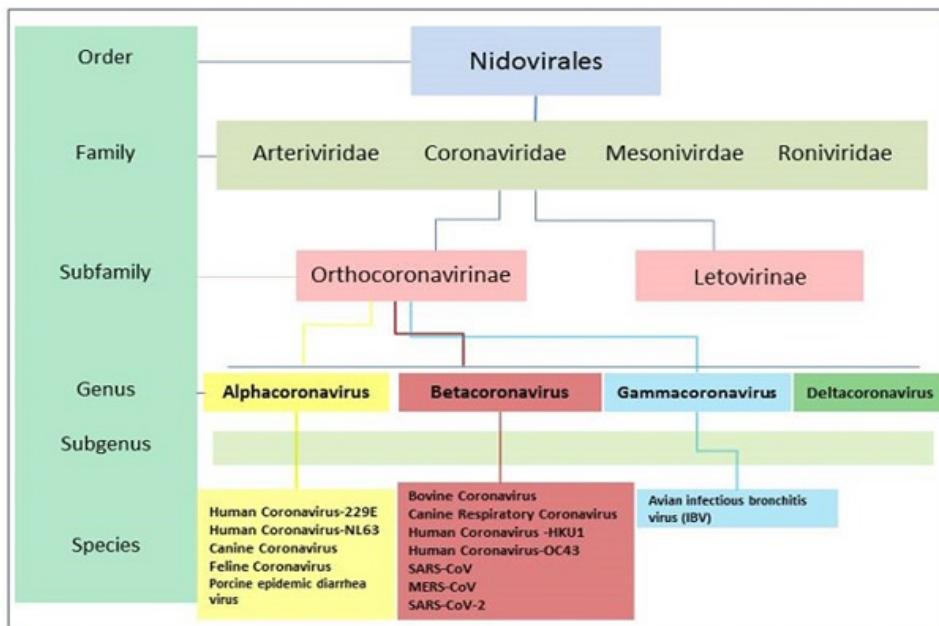
Giriş

Coronavirüsler (CoV) *Coronaviridae* ailesinde *Arteriviridae*, *Mesoniviridae* ve *Roniviridae* aileleri ile birlikte en büyük virus grubu olan *Nidovirales* dizini içinde yer almaktadır (Burrell ve ark 2016, Maclachlan ve Dubovi 2017, Harapan ve ark 2020). *Coronaviridae* ailesi *Orthocoronavirinae* ve *Letovirinae* olmak üzere iki alt aileden oluşmaktadır (ICTV 2020). *Orthocoronavirinae* alt ailesi serolojik ve genetik özelliklerine göre *alfa*, *beta*, *gamma* ve *delta* olmak üzere 4 ayrı genusta (cins) incelenmektedir (Maclachlan ve Dubovi 2017). *Alfa-CoV* genusu; Canine Coronavirus, Feline Coronavirus, Human Coronavirus ve Bat Coronavirus gibi birçok insan, hayvan ve yarası CoV'lerini içermektedir. *Beta-CoV* genusu A, B, C ve D olmak üzere 4 ayrı gruptan oluşmuş ve SARS, MERS ve SARS-CoV-2'ye benzer şekilde CoV'ler bu genüs içerisinde yer almaktadır. *Gamma-CoV* genusu kuş ve deniz memelilerini enfekte eden CoV türlerini kapsamaktadır. Yakın zamanda tanımlanan *delta-CoV* genusunda ise domuz ve çeşitli yaban kuşları viruslarının yanı sıra, vahşi bir Asya leopar kedisi virusu da yer almaktadır. Şu anda kesin konakçıları olarak *alfa* ve *beta* CoV'lerin kökenlerinin yarasalar; *gamma* ve *delta*-CoV'lerin kökenlerinin ise kuşlar ve sıcakkanlı uçan omurgalılar olduğuna inanılmaktadır (Maclachlan ve Dubovi 2017) (Şekil 1).

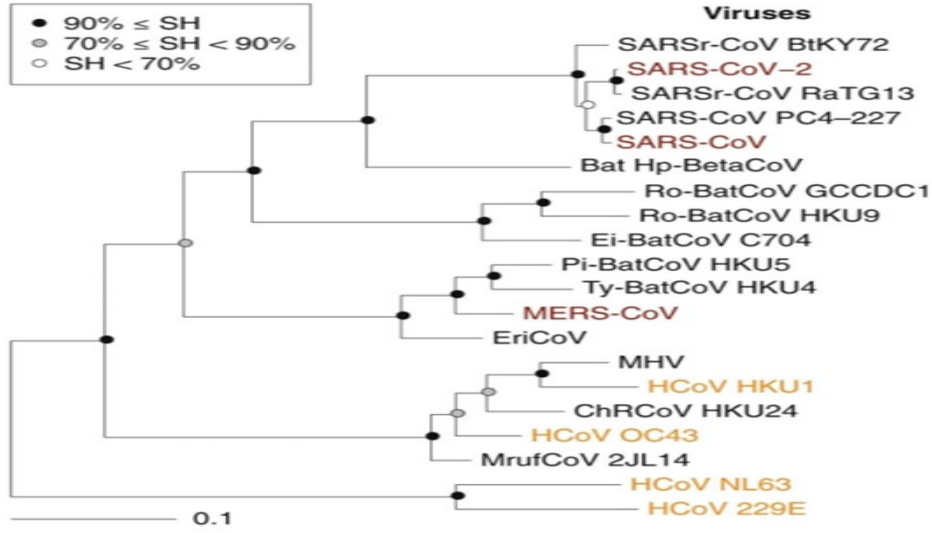
Coronavirüsün yapısal özellikleri, viral proteinler ve genetik değişimler

Coronaviridae ailesinde yer alan viruslar zarflı, 80-220 nm boyutunda ve pleomorfik yapıda olmalarına rağmen, çoğunlukla küresel görünüm sergilemektedir. Bu viruslar 20 nm

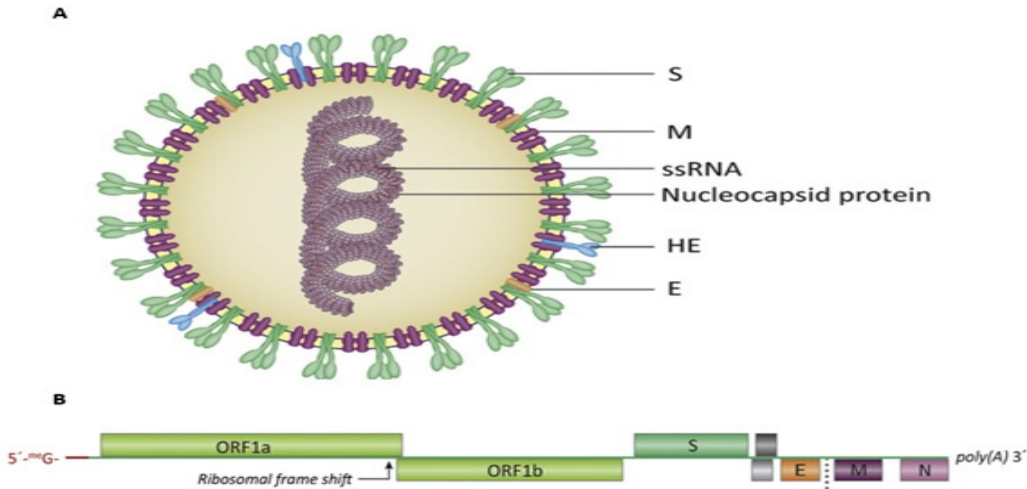
uzunluğunda belirgin ve taç şeklinde trimer spike adı verilen yüzey çıkıntılarına sahiptir. Nükleokapsid (N) proteini ile genomik RNA'nın birleşmesi ve viral zarf (M) proteini ile çevrilmesi sonucu helikal simetrik nükleokapsid oluşmaktadır. *Coronaviridae* ailesinin önemli viral proteinleri Nükleokapsid (N), Spike (S), Matrix (M) ve Zarf (E) olarak sayılabilir. N proteini (50-60 kDa) RNA genomuna bağlanan tek proteindir. Bu protein, N-terminal domain (NTD) ve C-terminal domain (CTD) olmak üzere iki ayrı domainden oluşmaktadır. Optimal RNA bağlantısı için her iki domainin de katkı sağlamasının gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca virion oluşumu ile sonuçlanan viral paketleme ve tomurcuklanmada da rol oynamaktadır. Viral zarf proteinleri; (1) trimer spike glikoproteini (180-220 kDa/monomer) virusun konak hücre yüzey reseptörlerine tutunmasını ve daha sonra hücreye girişini sağlamaktadır (Kirchdoerfer ve ark 2016), (2) üç transmembran domainine sahip M proteini (23-35 kDa), en çok bulunan yapısal proteindir ve viral zarfın şeklini oluşturmaktadır. S proteini ile M proteininin etkileşimi, S proteininin endoplazmik retikulum-golgi aracılı kompartıman (ERGIC)/golgi kompleksine tutunması ve yeni virionlara katılımı için gereklidir (Fehr ve Perlman 2015). M proteininin N proteine bağlanması nükleokapsidi ve virionların iç kısmını stabilize etmekte ve sonuçta viral olgunlaşma sürecine yardımcı olmaktadır (Malik 2020). (3) E proteini en küçük major yapısal proteindir (~9-12 kDa). E proteini bir transmembran protein olarak iyon kanalı aktivitesi ile bir N-terminal ektodomain ve bir C-terminal endodomaine sahiptir. Viral replikasyon sürecinde enfekte hücrenin içinde bol miktarda E proteini ekspresyone edilmekte, ancak viral zarfın yapımına küçük bir bölümü dahil edilmektedir. Bu proteinin önemli bölümü viral olgunlaşma ve tomurcuklanmaya katılmaktadır (Venkatagopalan ve



Şekil 1. Önemli insan ve hayvan coronaviruslarının sınıflandırılması



Şekil 2. *Alfa* ve *Beta-CoV* genusunda yer alan ve SARS ile ilişkili olan bazı insan CoV'lerin filogenetik analizi (ICTV 2020)



Şekil 3. A) Coronavirusunun şematik yapısı (CDC 2018)
B) *Beta-CoV*'nin genomik yapısı (Payne 2017)

ark 2015). E proteini ile birlikte M proteini enfekte hücrede virusların olgunlaşması ve tomurcuklanmasında gereklidir (Malik 2020) (Şekil 3A).

Bazı beta-CoV'ler karakteristik olarak 5 nm uzunluğunda sınıf I membran glikoprotein dimerinden oluşan daha küçük hemagglutinin-esteraz olarak adlandırılan ikinci çıkıntılara (HE, 65 kDa/monomer) sahiptir. Coronavirus, torovirus ve orthomyxovirusa ait hemagglutinin-esteraz (HE) genine yönelik sekans analizlerine göre, bu protein bağımsız olarak ve homolog olmayan rekombinasyon sonucu (muhtemelen enfekte hücrelerden) sonradan kazanılmıştır. Doğal enfeksiyonlarda coronavirusa karşı spesifik nötralizan antikorların çoğu S proteininin (yüzey glikoprotein) N-terminal kısmında

bulunan konformasyonel epitoplara yönelik olarak oluşmaktadır. Hücresel bağışık yanıt, özellikle S ve N proteinlerine karşı gelişmektedir. CoV'lerin standart yapısal proteinlerinin yanı sıra, genomun farklı bölgelerinde kodlanan değişik sayılarda yardımcı (aksesuar) proteinler de bulunmaktadır. Bu proteinler in vitro replikasyon aşamasında gerekli olmayabilir ancak in vivo olarak virus toleransını arttırabilmektedir. Örneğin SARS-CoV'de yardımcı proteinler ORF 3b ve 6 tarafından kodlanmaktadır. Bu proteinlerin rolleri spesifik olarak tip I interferon yanıtının gelişimini engelleyerek, doğal bağışık yanıtın antagonistleri olarak sayılmakta ve bunun yanında diğer yardımcı proteinlerin spesifik rolleri de büyük ölçüde bilinmemektedir. Söz konusu proteinler CoV grupları içinde homolog versiyonlara sahiptir ancak farklı gruplarda-



ki proteinlerde benzerlik bulunmamaktadır. Örneğin beta-CoV'lerde HE proteini bir yardımcı protein rolü oynarken MHV HE-delesyon mutantlarında in vitro olarak vahşi tip virus gibi replike olabilmektedir (Greenwood ve ark 2012, Maclachlan ve Dubovi 2017, Payne 2017).

CoV'lerde fiziko-kimyasal özellikleri SARS-CoV ve MERS-CoV'de iyi çalışılmıştır. SARS-CoV-2, UV veya 56°C sıcaklıkta 30 dakikada inaktive olabilmektedir. Virus dietil eter, %75 etanol, klor, perasetik asit, kloroform ve diğer yağ çözücüler gibi birçok dezenfektanlara karşı duyarlıdır (Yi ve ark 2020). SARS-CoV ve MERS-CoV'ye benzer şekilde SARS-CoV-2'de 20°C sıcaklıkta kuru laboratuvar ortamında 48 saat ve %40-50 nem oranında 5 güne kadar canlı kalabilmektedir. SARS-CoV-2'nin plastik ve paslanmaz çelik yüzeylerde bakır ve kartondan daha stabil olduğu ve bu yüzeylerde 72 saate kadar canlı kalabildiği tespit edilmiştir. Karton üzerinde SARS-CoV-2'nin yarı ömrü SARS-CoV'den daha uzun ve her iki virusun da en uzun süre paslanmaz çelik ve plastik üzerinde canlı kalabildiği tespit edilmiştir (Van Doremalen ve ark 2020, Yi ve ark 2020).

CoV'lerde tahmini mutasyon oranı diğer tek iplikçikli RNA (ssRNA) viruslarına oranla orta ile yüksek arasında değişmekte olup, ortalama değişim oranı 10-4/yıl/yer olarak belirlenmektedir (Su ve ark 2016). SARS-CoV ve MERS-CoV'de tüm genom bazında nükleotid mutasyon oranı sırasıyla 0.8-2.38 x 10⁻³ ve 1.12 x 10⁻³/yıl/yer olarak tahmin edilmektedir. Bununla birlikte CoV'lerin büyük RNA genomuna sahip olmaları nedeniyle mutasyon ve rekombinasyon türü genom değişimleri, bu viruslara ekstra esneklik kazandırmaktadır. Bu nedenle, doğal koşullar altında türler arası değişkenlik, türler arası "konak atlama" ve yeni CoV'lerin ortaya çıkma olasılığı artmaktadır (Woo ve ark 2009).

Rekombinasyon türü genetik değişimin temel nedeni, virusun yaşam döngüsündeki replikasyonuna dayanmaktadır. Viral replikasyon sırasında bir dizi subgenomik RNA üretilmekte ve yakın ilişkili genler farklı CoV genetik hatlarından (lineage) veya diğer viruslardan homolog rekombinasyon oluşumuna neden olmaktadır. Aynı zamanda, çoklu konakçı türlerinde sirküle olan CoV'ler rekombinasyon oluşum oranını da arttırmaktadır. CoV'lerde genetik rekombinasyonun kesin mekanizması belirsizliğini korumaktadır; viral genomdaki "kırılma noktaları" olarak bilinen rekombinasyon bölgeleri farklı rekombinant suşların, farklı kırılma noktalarına sahip olması gibi iki farklı viral suş veya genotip arasındaki rekombinant genlerin rastgele geçiş noktası olarak görülmektedir (Su ve ark 2016).

SARS-CoV, alfa ve gamma-CoV genuslarıyla birlikte rekombinant geçmişine sahiptir. SARS-CoV TOR2 suşunun nükleotid sekans analizine dayanarak RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp, nsp12), nsp9, nsp10 ve nsp14 genlerinde birçok spesifik kırılma noktası ve çok sayıda daha küçük rekombinant

bölgeleri tanımlanmaktadır. SARS-CoV CV7 suşunun genomunu analiz eden bir başka çalışma, SARS-CoV ve diğer altı PEDV, TGEV, BCoV, H229E, MHV ve IBV gibi CoV'lar arasında muhtemelen yedi rekombinasyon yerinin bulunduğunu bildirilmektedir. Bu ayrıca, SARS-CoV'nin seri horizontal bulaşmasının, genetik rekombinasyonla ortaya çıktığını ve yeni konağına adaptasyon sürecini geliştirdiğini göstermektedir (Su ve ark 2016). SARS ile ilişkili yarasa-CoV'ler arasında, SARS-CoV suşları ile diğer yarasa CoV'leri ve misk-CoV'den oluşan yeni rekombinant türler tespit edilmektedir. Suudi Arabistan'daki MERS-CoV salgınının, virusun farklı genetik hatları (lineage 3, 4 ve 5) arasındaki rekombinasyon yoluyla ortaya çıktığı bilinmektedir (Wang ve ark 2015).

RdRp genine dayalı filogenetik analizler SARS-CoV-2 izolatlarının homojen bir popülasyon oluşturduğunu ortaya koymaktadır. SARS-CoV-2'nin de SARSr-CoV-RaTG13 ve Pangolin SARSr-CoV'ler gibi geliştiği ve ortak bir soydan geldiği görülmektedir. SARS-CoV tek bir küme oluştururken, yarasa-CoV'leri birden çok küme oluşturmaktadır. CoV'lerin popülasyon temelli analizleri, hem SARS-CoV-2'nin hem de SARS-CoV'nin ayrı kümeler oluşturduğunu ortaya çıkarmaktadır. Yarasa-CoV'leri, yarasaların zoonotik bulaşmalardan sorumlu olan SARS-CoV ve SARS-CoV-2 gibi virusları barındırdıklarını ve rezervuarları olarak hizmet ettiğini göstermektedir (Kasibhatla ve ark 2020). SARS-CoV-2'nin S proteini yarasa SARS-CoV ve bilinmeyen Beta-CoV'nin karışımı ile oluştuğu ve SARS-CoV-2 Wuhan suşundaki S proteininin homolog rekombinasyon türü değişime uğradığı tespit edilmiştir (Sheeren ve ark 2020).

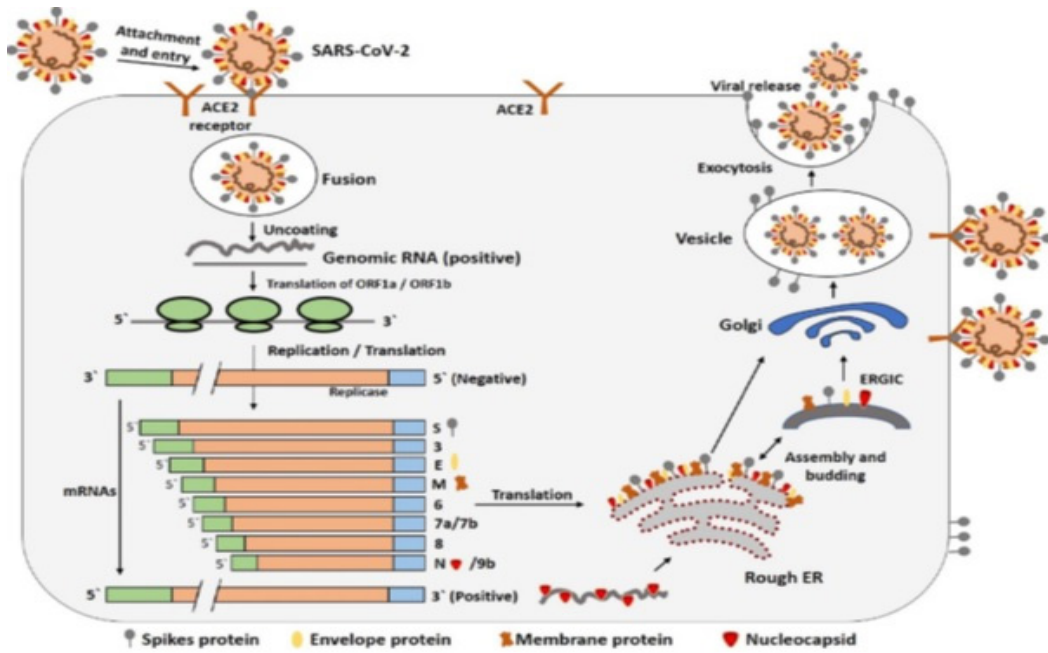
SARS-CoV-2 ve SARSr-CoV; RaTG13 arasındaki nükleotid farklılık %4 olsa da, diğer nötr bölgelerdeki farklılık oranı %17 olarak tespit edilmiş olup, bu da iki virus arasındaki uzaklığın tahmin ettiğimizden daha büyük olduğunu göstermektedir (Tang ve ark 2020). Araştırmalar, SARS-CoV-2 ve pangolin SARSr-CoV'lerin RBD'lerinin (reseptör bağlanma bölgeleri) fonksiyonel bölgelerindeki yeni varyasyonların gelişmesini, muhtemelen rekombinasyonun yanı sıra mutasyonlar ve doğal seleksiyondan kaynaklandığını açıklamaktadır. SARS-CoV-2'ye ait 103 genom analizine dayanılarak bugüne kadar iki farklı L ve S tipinin oluştuğu gözlenmektedir. L tipi (~ %70) S tipinden (~ %30) daha hızlı yayılabilirken, S tipi nispeten zayıf ve daha hafif kalabilmektedir (Yu ve ark 2020; Jin ve ark 2020). Wuhan'daki salgının erken evrelerinde L tipi daha yaygınken, Ocak 2020'nin başından itibaren L tipinin sıklığı azalmaya başlamıştır. Yapılan bir çalışmada, farklı hastalardan izole edilen SARS-CoV-2 izolatlarının sekans analizinde %99.98'den daha fazla dizinin benzerlik gösterdiği ve bu durumun, insanların virusun yeni konakçısı olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir (Tang ve ark 2020). SARS-CoV-2 ile ilgili başka bir çalışma, 120 değişim bölgesinin rekombinasyon olayları olmadan 8 kodlama bölgesinde eşit olarak dağıldığını da göstermektedir (Yu ve ark 2020).

Coronavirüslerin replikasyonu

CoV'lerin çoğalması konak hücrenin sitoplazmasında gerçekleşmektedir. Bu virüsler replikasyon için ilk önce S proteini ile hücre yüzey reseptörlerine tutunurlar (Tok ve Tatar 2017). S proteininin S1 bölgesi içindeki RBD'ler CoV türüne göre değişmektedir. Örneğin; MHV'nin RBD'leri S1'in N-terminusunda yer alırken, diğer CoV'ların (SARS-CoV) RBD'leri S1'in C-terminusunda yer almaktadır. CoV-konak türü arasındaki enfeksiyonun oluşabilmesi ve virüsün doku tropizminin oluşmasındaki temel belirleyici, S protein-reseptör ilişkisidir (Fehr ve Perlman 2015). Bazı CoV'ler için reseptörler tanımlanmıştır. Birçok Alfa-Cov, reseptör olarak aminopeptidaz N (APN) kullanmaktadır. MERS-CoV insan hücrelerine giriş için dipeptidil-peptidaz 4'e (DPP4) bağlanırken, HCoV-NL63, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'nin (ACE2) farklı bölgelerine bağlanmaktadır. ACE2, kardiyak fonksiyonu ve kan basıncının dengelenmesi için önemli bir hücre yüzeyi çinko-bağlayıcı karboksipeptidaz olarak tanımlanmaktadır. ACE2'nin tüm yapı uzunluğu bir N terminal peptidaz domain (PD), yaklaşık 40 rezidudan oluşan hücre içi segmentler ve bir transmembran heliks ile biten C terminal collectrin benzeri domainden oluşmaktadır (Donoghue ve ark 2000). Tip-I ve tip-II alveolar epitel hücrelerine ek olarak akciğer, üst özofagus, ileum, kolon, böbrek, mesane, ürotel ve miyokardiyal hücreler, dilin epitel hücreleri, renal tübül hücreler ve testis hücrelerinde de yüksek seviyede ACE2 reseptörü ekspres edilmektedir (Fan ve ark 2020, Xu ve ark 2020). SARS-CoV-2'nin insanları enfekte etme potansiyelini anlamak için ACE2 ile bağlantılı olan RBD analiz edilmektedir. Bunun yanında tüm CoV'lar protein

yapısındaki reseptörlere bağlanmamaktadır. Örneğin, sığırcoronavirüsü (BCoV) ve HCoV-OC43 glikoproteinler ve glikolipidlerde bulunan siyalik asit ünitelerine bağlanmaktadır (Payne 2017, Xu ve ark 2020). ACE2 ve S proteini arasındaki etkileşimlerin hedeflenmesi antiviral tedavide potansiyel bir yaklaşım olarak gündeme gelmektedir. Özellikle S proteini içindeki RBD, nötralizan antikorlar için önemli bir hedef olarak gösterilmektedir. SARS-CoV-2'nin olası ara konakçısı/konakçıları, dirençli konakçıları ve türler arası çapraz geçiş mekanizması bilinmemekle birlikte, salgının daha fazla yayılmasını önlemek için virus-konakçı ilişkilerinin araştırılmasına daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır (Liu ve ark 2020).

SARS-CoV ve SARS-CoV-2 benzer şekilde, ACE2'nin peptidaz alanına bağlanmak için S proteininin S1 bölgesinin küçük bir parçası olan RBD'yi kullanmaktadır. RBD, virus-konak hücre etkileşimi için kritik alanı temsil etmektedir (Hoffmann ve ark 2020). S proteini reseptöre bağlandığında, virus hücre arasında bir konformasyonel yapı oluşmakta ve hücreye giriş süreci başlamaktadır (Bosch ve ark 2003). CoV'ler zarflı virüsler olduğundan membran ile füzyon sonrasında penetrasyon gerçekleşmektedir (Payne 2017). Reseptör bağlanmasını takiben, virus daha sonra konak hücre sitoplazmasına erişmelidir. Bunun için genellikle asite bağlı hücresel transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) gibi proteazlar yardımıyla S proteininin ayrılmasından sonra viral ve hücresel zarfların füzyonu gerçekleşmektedir. Ayrılma işlemi S proteininin S2 bölümü içinde iki bölgede olmakta; ilki (S1/S2) RBD ve S proteininin füzyon domainlerinin ayrılması için, ikincisi ise (S2') füzyon peptidini ortaya çıkarmak için önemlidir (Fehr ve Perlman 2015). Virus sitoplazmaya girdikten sonra RNA



Şekil 4. SARS-CoV-2'nin konak hücredeki replikasyonu (Shereen ve ark 2020). ACE2, anjiyotensin- converting enzim 2; Er, endoplasmik retikulum; ERGIC, ER-golgi intermediate compartment



genomu serbest kalır. Virusun replikasyon döngüsündeki bir sonraki basamak, replikaz genin (1.gen) genomik RNA'dan çevrilmesi işlemidir. Replikaz gen, genomik RNA'nın 5' ucunda bulunan pp1a ve pp1b iki kotermin poliproteinini ifade eden iki büyük ORF; ORF1a ve ORF1b gen bölgelerini kodlamaktadır. İki poliprotein sentezinden sonra viral proteazların yardımıyla, 16 yapısal olmayan proteine (nsp1-nsp16) dönüştürülür (Susan ve Sonia 2005; Tok ve Tatar, 2017). Bu proteinlerden özellikle nsp3 CoV'lerin virion yapısı, replikasyonu ve transkripsiyonunda önemli role sahiptir. Ayrıca birçok nsp, RNA sentezi için uygun bir ortam sağlamak amacıyla replikaz-transkriptaz kompleksini (RTC) oluşturmaktadır (Snijder ve ark 2003, Fehr ve Perlman 2015). Sonuç olarak nsp'ler, sub-genomik RNA'ların RNA replikasyonu ve transkripsiyonundan sorumludurlar. Viral replikaz komplekslerin translasyonu ve olgunlaşmasından sonra viral RNA sentezlenmektedir. Bu aşamada hem genomik, hem de sub-genomik RNA'lar sentezlenmektedir. Sub-genomik RNA'lar, replikaz poliproteinlerde bulunan yapısal ve yardımcı genlere tıpkı mRNA'lar gibi hizmet etmektedir (Malik 2020). Viral yapısal proteinler (S, E, M, N) ve yardımcı proteinleri kodlayan 2-7 gen bölgeleri sub-genomik mRNA'lardan çevrilmektedir. Yeni sentezlenen yapısal proteinler, N proteini ile birlikte viral genom ile bağlantılı olarak endoplazmik retikulum-golgi ara kompleksinde (ERGIC) lokalize olmaktadır (Sethna ve ark 1991, Stertz ve ark 2007, Tok ve Tatar 2017). Bu kompleksde viral proteinler ve genom N proteini ile birlikte nükleokapsiti oluşturup veziküller şeklinde taşınarak, tomurcuklanma yoluyla hücreden dışarıya serbest kalmaktadır. N proteini CoV replikasyonu için gerekli olmasına rağmen, bu süreçte aldığı rol bilinmemektedir. Ancak, birçok araştırma bu proteinin nsp3 ile etkileşiminin enfeksiyondaki erken viral replikasyonda kritik rol oynadığını göstermektedir (Tok ve Tatar 2017) (Şekil 4).

Öneriler

CoV'ler son derece büyük pozitif polariteli RNA genomlarına sahiptir. RNA sentezindeki benzersiz mekanizmaları ve enzimlerin kullanılması bu virüsleri diğer tüm RNA virüslerinden ayıran başlıca özelliktir. Bununla birlikte CoV'lerin büyük RNA genomuna sahip olmaları nedeniyle mutasyon ve rekombinasyon türü genom değişimleri bu virüslerde daha fazla görülmektedir. Aynı zamanda, çoklu konakçı türlerinde sirküle olan özellikle yarasa CoV'ler rekombinasyon oluşum oranını da arttırmakta ve bu da sıklıkla yeni patojenik CoV'lerin ortaya çıkmasını sağlamaktadır. SARS-CoV ve MERS-CoV salgınları, CoV'lerin biyolojisi; viral patogenezi, doku tropizmi, genom yapısı, ekspresyon ve replikasyon hakkında hemen hemen her yönüyle ilgili sayısız çalışmaya ilham vermiştir. Bu bağlamda, SARS-CoV'nin konakçı hücrelere giriş mekanizmalarının erken tanımlanmasının yanı sıra SARS-CoV'nin proteinleri ile ilgili değerli yapısal ve fonksiyonel bilginin sağlanmasına da neden olmuştur. SARS-CoV-2, yeni bir pandeminin etiyolojik ajanı olarak tanımlanması

ile birlikte yarasa kökenli CoV'lerin moleküler biyolojisi ve patogeneziye yönelik ilgiyi bir kez daha uyandırmıştır. Bu çalışmalar SARS-CoV-2'ye karşı oldukça kısa bir süre içinde spesifik antiviral ajan ve aşılarda geliştirilmesi için kullanılabilir çok sayıda fonksiyonel ve yapısal bilgi üretmiştir. Ayrıca, ilk aday aşılarda şu anda test edilmiş ve SARS-CoV-2'nin proteinlerinin kristal yapıları belirlenmiştir.

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

- Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, Rottier PJ, 2003. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol*, 77, 8801-8811.
- Burrell C, Howard C, Murphy F, 2016. Fenner and White's medical virology. Beşinci baskı, United States: Academic Press.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2018. Severe Acute Respiratory Syndrome. <https://www.cdc.gov/sars/about/fs-sars> Erişim tarihi: 20.12.2018.
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, et al., 2000. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*, 87 (1), 1-9.
- Fan C, Li K, Ding Y, Lu W, et al., 2020. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. *MedRxiv*, In press.
- Fehr AR, Perlman S, 2015. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*, 1282, 1-23.
- Greenwood D, Slack R, Barer M, Irving W, 2012. *Medical Microbiology, Part 4: Viral Pathogens and Associated Diseases*, 18th Edition, Churchill Livingstone.
- Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, et al., 2020. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Infect Public Health*, 13(5), 667-673.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al., 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181, 271-280.





- International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), 2020. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Mic*, 5, 536-544.
- Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, et al., 2020. *Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. Viruses*, 12 (4).
- Kasibhatla SM, Kinikar M, Limaye S, Kale MM, et al., 2020. Understanding evolution of SARS-CoV-2: a perspective from analysis of genetic diversity of RdRp gene. *J Med Virol*, 92, 1932-1937.
- Kirchdoerfer RN, Cottrell CA, Wang N, et al., 2016. Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nat*, 531(7592), 118-21.
- Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, et al., 2020. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol*, 92(6), 595-601.
- Maclachlan NJ, Dubovi EJ, 2017. *Fenner's Veterinary Virology, Part II: Veterinary and Zoonotic Viruses*, 5th Edition, United States, Academic Press, 435-461.
- Malik YA, 2020. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malaysian J Pathol*, 42(1), 3-11.
- Payne S, 2017. *Viruses: From understanding to investigation. Chapter 17: Family Coronaviridae*, Elsevier Inc. All rights reserved. Academic Press.
- Sethna PB, Hofmann MA, Brian DA, 1991. Minus-strand copies of replicating coronavirus mRNAs contain antileaders. *J. Virol*, 65(1), 320-5.
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, 2020. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Advanc Res*, 24, 91-98.
- Snijder EJ, Bredenbeek PJ, Dobbe JC, Thiel V, et al., 2003. Unique and conserved features of genome and proteome of SARS coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. *J Mol. Biol*, 331, 991-1004.
- Stertz S, Reichelt M, Spiegel M, Kuri T, et al., 2007. The intracellular sites of early replication and budding of SARS coronavirus. *Virology*, 361, 304-15.
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, et al., 2016. *Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. Trends Microbiol*, 24(6), 490-502.
- Susan RW, Sonia N, 2005. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev*, 69, 635-664.
- Tang X, Wu C, Li X, Song Y, et al., 2020. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Sci Rev*, 7(6), 1012-1023.
- Tok TT, Tatar G, 2017. Structures and Functions of Coronavirus Proteins: Molecular Modeling of Viral Nucleoprotein. *Int J Virol Infect Dis*, 2(1), 1-7.
- Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, et al., 2020. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*, 382(16), 1564-1567.
- Venkatagopalan P, Daskalova SM, Lopez LA, Dolezal KA, et al., 2015. Coronavirus envelope protein remains at the site of assembly. *Virology*, 478, 75-85.
- Wang Y, Liu D, Shi W, Lu R, et al., 2015. Origin and possible genetic recombination of the Middle East respiratory syndrome coronavirus from the first imported case in China: phylogenetics and coalescence analysis. *MBio*, 6(5), 1-6.
- Woo P.C, Lau S.K, Huang Y, Yuen K.Y, 2009. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. *Exp Biol and Med*, 234(10), 1117-1127.
- Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, et al., 2020. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*, 12(8), 1-5.
- Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E et al., 2020. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci*, 16 (10), 1753-1766.
- Yu W, Tang G, Zhang L, Corlett R.T, 2020. Decoding evolution and transmissions of novel pneumonia coronavirus using the whole genomic data. *Zool Res*, 41(3), 247-257.

Yazar Katkıları

- Fikir/Kavram: Ali Rıza Babaoğlu
 Tasarım: Ali Rıza Babaoğlu, Seval Bilge Dağalp,
 Denetleme/Danışmanlık: Seval Bilge Dağalp,
 Veri Toplama ve/veya İşleme: Ali Rıza Babaoğlu, Seval Bilge Dağalp, Fırat Doğan, Gülizar Acar Kırmızı
 Analiz ve/veya Yorum: Ali Rıza Babaoğlu, Seval Bilge Dağalp, Fırat Doğan
 Kaynak Taraması: Ali Rıza Babaoğlu, Seval Bilge Dağalp, Fırat Doğan, Gülizar Acar Kırmızı
 Makalenin Yazımı: Ali Rıza Babaoğlu, Seval Bilge Dağalp, Fırat Doğan
 Eleştirel İnceleme: Ali Rıza Babaoğlu, Seval Bilge Dağalp

CITE THIS ARTICLE: Babaoğlu AR, Bilge Dağalp S, Doğan F, Acar Kırmızı G, 2020. Sars-CoV-2'nin genom organizasyonu. *Eurasian J Vet Sci, Covid-19 Special Issue*, 23-29

