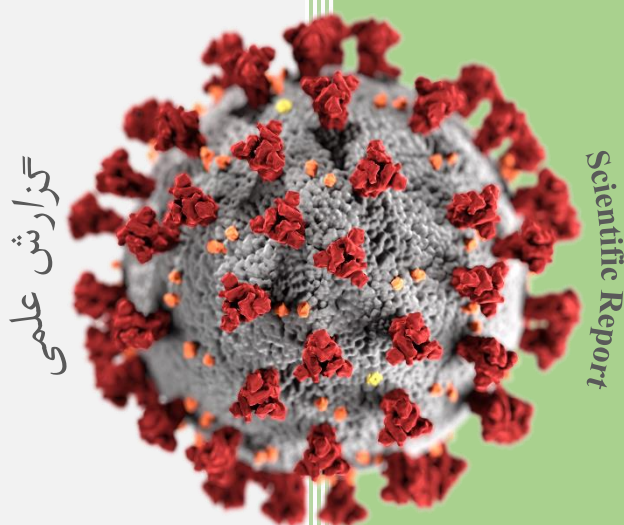


دانشگاه تربیت مدرس



دیدهبانی علمی بیماری کووید ۱۹



توصیف ویروس کرونا با اعداد و ارقام

دکتر سیدشهریار عرب^۱، دکتر جواد ظهیری^۱، محمدمین ماهمنظر^۲،

کریم رحیمیان^۲

استادیار گروه بیوفیزیک، دانشجوی کارشناسی ارشد بیوانفورماتیک گروه بیوفیزیک

دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس

sh.arab@modares.ac.ir

فضای مجازی آمیخته از اطلاعات علمی و شبه علمی است که ممکن است باعث سردرگمی استفاده‌کنندگان شود. هدف از این سلسله مباحث علمی، ارائه اطلاعات معتبر، دارای شناسنامه و تهیه شده توسط اساتید درباره کووید ۱۹ می‌باشد.

۲۸ اردیبهشت ۱۳۹۹

گروه مطالعات علم و فناوری - ۲۸

برای دسترسی به آرشیو گزارش‌ها به لینک زیر مراجعه فرمایید:

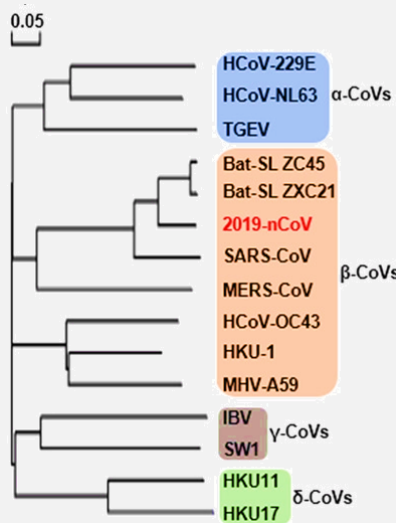
<https://modares.ac.ir/~covid>

در اواخر دسامبر سال ۲۰۱۹، کروناویروس جدیدی باعث آغاز شیوع پنومونی از ووهان (بازار غذاهای دریایی ووهان) به سراسر کشور چین شد که در حال حاضر تهدیدات بهداشتی بزرگی را برای سلامتی عمومی جهان ایجاد کرده است. این ویروس را کروناویروس نوین (Novel Coronavirus) نامگذاری کردند. تعیین توالی ژنوم این ویروس در ژانویه ۲۰۲۰ مشخص کرد این ویروس جدید متعلق به خانواده بتاکروناویروس‌هاست و از نظر توالی ۷۹,۵٪ با ویروس سندروم حاد تنفسی (SARS-CoV) و ۹۶,۲٪ با کروناویروس خفاش همانندی دارد [1]. بخاطر شباهت بالای آن به ویروس سندروم حاد تنفسی (SARS-CoV) آنرا به SARS-CoV-2 تغییر نام دادند. بیماری همه‌گیر کووید-۱۹ ناشی از SARS-CoV-2 در سراسر جهان، در حال گسترش است و تا اول مارس ۲۰۲۰ تعداد ۶۷ کشور، از جمله ایران را مبتلا و درگیر کرده است. طبق آمار جهانی اعلام‌شده، نرخ مرگ‌ومیر ۴/۳٪ برای این بیماری ثبت شده است. کروناویروس، ویروس RNA دار تک‌رشته‌ای مثبت با قطر ۸۰-۱۲۰ nm می‌باشد که به چهار نوع α -coronavirus (α -CoV)، β -coronavirus (β -CoV)، δ -coronavirus (δ -CoV) و γ -coronavirus (γ -CoV) تقسیم شده است.

۱- آلفا کروناویروس که این گروه عامل بروز بیماری‌های گوارشی در انسان، سگ، خوک و گربه می‌شود.

۲- بتا کروناویروس که از شاخص‌ترین نمونه‌های آن می‌توان به کروناویروس خفاش Bat coronavirus (BCoV)، همچنین عامل بروز سندروم حاد تنفسی severe acute respiratory syndrome (SARS) و عامل بیماری سندرم تنفسی خاورمیانه‌ای Middle Eastern respiratory syndrome (MERS) اشاره کرد.

۳- گاما کروناویروس و ۴- دلتا کروناویروس به ترتیب از دیگر دسته‌های کروناویروس‌ها می‌باشند که بر طبق مطالعات صورت گرفته عمدتاً باعث بروز بیماری در پرندگان و ماهی‌ها می‌شوند. این در حالی است که میزبان اصلی برای دسته آلفا کروناویروس و بتا کروناویروس پستانداران گزارش شده است (شکل ۱) [2,3]. SARS-CoV و SARS-CoV-2 که شباهت زیادی دارند در خانواده بتا قرار



شکل ۱. انواع ویروس‌های تنفسی

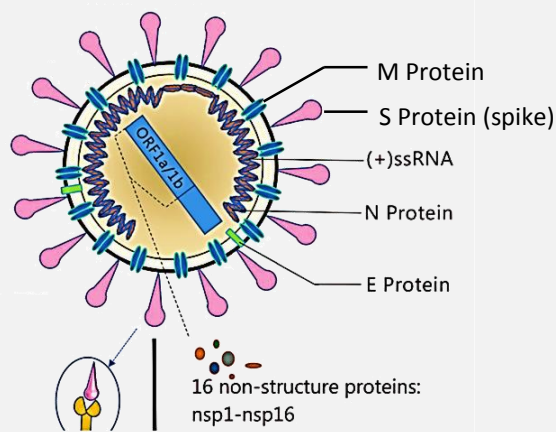
می‌گیرند. ژنوم کروناویروس ۳۰ کیلوباز می‌باشد. چهار پروتئین مهم ساختاری عبارتند از: پروتئین spike (S) با ۱۲۷۳ اسید آمینه، پروتئین نوکلئوکپسید (N) با ۴۱۹ اسید آمینه، پروتئین غشایی (M) با ۲۲۲ اسید آمینه، پروتئین پاکت (E) با ۷۵ اسید آمینه، که همگی برای تولید ذرات ویروسی با ساختار کامل لازم است. پروتئین‌های غیرساختاری شامل orf1ab (7096aa)، ORF3a، ORF6، ORF7a، ORF 8 و ORF 10 می‌باشد [4,5].

جدول ۱. مشخصات ویروس SARS-CoV-2

منبع	شرح	مقادیر	خصوصیات ویروس	
[1]		Dec. 2019	ظهور ویروس	
[6]		~100 nm	قطر	
		~10 ⁶ nm ³	حجم	
		~10 ³ MDa ~ 1 fg	وزن	
		30Kb	طول ژنوم	
[6,1]	با توجه به مقایسه ژنتیکی به کمک تکنیک NGS میزان تفاوت ژنومی اندازه‌گیری شده است.	96%	Bat-CoV	
		91%	Pangolin-CoV	
		80%	SARS-CoV	
		55%	MERS	
[6]	بر اساس کروناویروس سارس اندازه‌گیری شده	~10 ³ nt ⁻¹ yr ⁻¹	نرخ تکاملی	
		24	تعداد پروتئین	
	اصلی‌ترین مسیر برای ورود به ویروس	~10 nm	طول Spike	
	بر اساس کروناویروس سارس اندازه‌گیری شده	~100 copy	کمپلکس سه‌تایی Spike	تعداد پروتئین‌ها روی سطح ویروس
		~2000 copy	پروتئین غشایی (Membrane protein)	
	پروتئینی ساختاری به جهت محافظت از ژنوم	~1000 copy	نوکلئوپروتئین (Nucleoprotein)	
	بر اساس کروناویروس TGEV اندازه‌گیری شده	~20 copy	پروتئین پیرامونی (Envelope Protein)	
	بر اساس کروناویروس MHV اندازه‌گیری شده	~10 ⁻⁶ nt ⁻¹ cycle ⁻¹	نرخ جهش	
	فاصله زمانی بین ورود به بدن میزبان تا ورود به سلول اختصاصی	~ 10 min	بازه زمانی ورود به سلول	
	به دنبال تکثیر موجب ترکیدن و یا آپتوز می‌شود.	~ 1000 virions	تعداد ویروسی که باعث ترکیدن سلول می‌شود	
[7]	مقدار ژنوم ویروسی، نماینده‌ای از تعداد ذرات ویروسی در نمونه سواب است.	10 ⁶ -10 ⁹ RNAs/swab	نازوفارنکس	
		10 ⁴ -10 ⁸ RNAs/swab	گلو	
		10 ⁴ -10 ⁸ RNAs/g	مدفوع	
		10 ⁶ -10 ¹¹ RNAs/ml	خلط	
[6]	این امر اساس ساخت کیت‌های تشخیصی با تکنیک الایزا می‌باشد.	10-20 days	ظهور آنتی بادی در خون	
[8]		2-3 years	باقی ماندن پاسخ ایمنی	
	ویروس غوطه‌ور در ذرات آب و یا چربی	1 hr	آئروسول	
		1-7 hr	سطوح (پلاستیک، کارت و فلزات و دستگیره‌ها)	

کشف قرابت ژنتیکی در دو ویروس می‌تواند اطلاعات خوبی از عملکرد، میزان شیوع و تا حدودی روش درمان مناسب را پیشنهاد کند [9].

طول ژنوم ویروس مذکور حدوداً ۳۰ هزار نوکلئوتید (30 kbp) بوده و پلاریته ژنوم آن مثبت است؛ بدین معنی که بعد از ورود ژنوم ویروس به میزبان، ژنوم ویروسی مستقیماً تحت اثر مکانیسم ترجمه (Translation) قرار می‌گیرد. این ویروس همچون سایر ویروس‌ها، دارای کدهای ژنتیکی برای بیان پروتئین‌های ساختاری و پروتئین‌های غیرساختاری است. از وظایف پروتئین‌های ساختاری می‌توان به حفاظت از ژنوم ویروس در برابر نوکلئازها و مواد شیمیایی، اتصال به رسپتورهای اختصاصی خود در سطح سلول میزبان (Receptor Binding Protein) و حفظ تقارن و شکل ویروس اشاره نمود. از این رو پروتئین ساختاری اسپایک (Spike) در ویروس SARS COV-2، اصلی‌ترین نقش را در اتصال به میزبان خود بازی می‌کند. مطالعات اخیر نشان داده‌است که این ویروس به کمک اسپایک خود گیرنده‌ی ACE2 را در سطح سلول‌های میزبان شناسایی کرده و بعد از برقراری رابطه مکملی با یکدیگر (همچون قفل و کلید) فرآیند نفوذ (penetration) صورت می‌پذیرد. از سوی دیگر دسته‌ای از پروتئین‌های غیرساختاری در ویروس‌ها بیان می‌شود که عمدتاً نقش آنزیمی ایفا می‌کنند. مهارت از این آنزیم‌ها خود می‌تواند به عنوان راهکاری برای مهار تکثیر ویروس در مراحل عود بیماری استفاده شود [10].



شکل ۲. ساختار ویروس SARS-COV-2

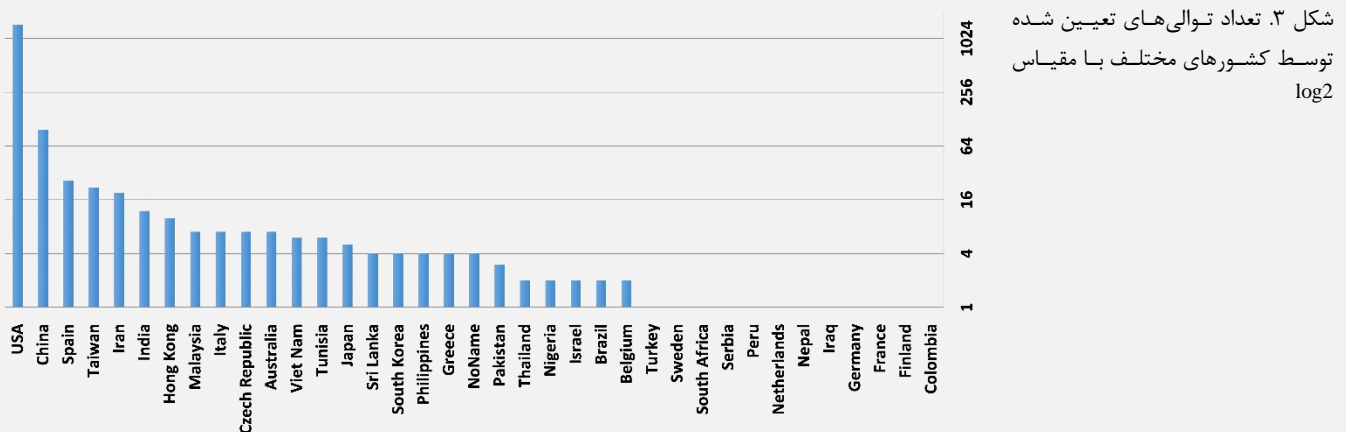
بر حسب پژوهش‌های صورت گرفته شده و مطابقت ویروس SARS-COV-2 با هم‌رده خود یعنی ویروس SARS-COV دریافتند که تقریباً ۲/۳ از تمام ژنوم SARS-COV-2 را ژن ORF1a/1b در بر گرفته‌است. این ژن کدکننده ۱۶ پروتئین غیرساختاری (nsp1-nsp16) است که در برگیرنده‌ی آنزیم‌های لازم جهت تکثیر، گردهمایی اجزای ویروسی ساخته شده، خروج از شبکه آندوپلاسمی زبر و ... می‌باشد. از طرف دیگر قسمت عمده‌ای از یک‌سوم باقی‌مانده از ژنوم این ویروس

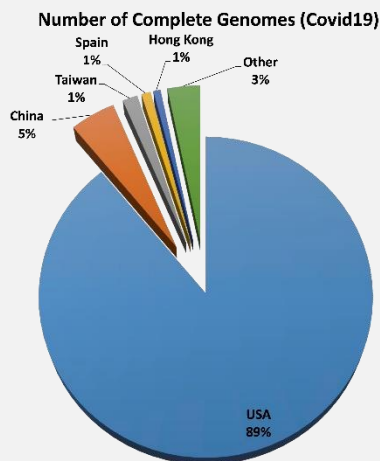
مسئولیت تولید پروتئین‌های ساختاری همچون پروتئین‌های Membrane (M)، Nucleocapsid (N)، Spike و Envelop (E) را بر عهده دارد. (شکل ۲). اندازه این ویروس ۱۰۰ نانومتر تخمین زده شده‌است که در سطح پوشش (Envelop) ویروس تقریباً ۱۰۰ ساختار spike حضور دارد. ویروس SARS-COV-2 کمتر از ۱۰ دقیقه زمان نیاز دارد تا پس از ورود به بدن، به سلول مورد نظر اتصال یابد و وارد آن شود. با ورود به سلول، اجزای ویروس از یکدیگر جدا شده و ویروس با به کارگیری سیستم تکثیر و ترجمه سلول شروع به ساختن اجزای خود می‌کند. به فاصله زمانی بین ورود تا ساخته شدن

ذرات ویروس و گردهمایی این ذرات در کنار هم دوره محاق (Eclips) می‌گویند که این دوره در ویروس کرونا ۱۰ ساعت تخمین زده شده‌است. پس از تکثیر، تعداد ویروس پیش‌بینی شده برای انهدام سلول ۱۰۰۰ ذره ویروسی است. پس از آن سلول یا در اثر مرگ برنامه‌ریزی شده (آپاتوز) و یا در اثر ترکیدن از بین می‌رود. همانطور که در بالا اشاره گردید ویروس‌ها میزبان‌های اختصاصی دارند و تشخیص میزبان اختصاصی خود، بر عهده اسپایک‌های آن‌ها می‌باشد. اسپایک‌های ویروس SARS-COV-2 توانایی تشخیص رسپتور ACE2 را داشته، لذا کلیه سلول‌هایی که این رسپتور را در سطح خود بیان می‌کنند می‌توانند میزبان اختصاصی این ویروس باشند. به بیانی دیگر هر جایی که قفل ACE2 وجود داشته باشد کلید Spike می‌تواند ورود پیدا کند. حضور این رسپتور در سطح سلول‌های اپیتلیالی اثبات شده‌است؛ لذا سطوح اپیتلیالی گوارشی، عروق، حفرات داخلی همچون قلب و کلیه از جمله قسمت‌هایی هستند که امکان آلوده شدن آن‌ها بسیار زیاد است. همچنین مطالعات گسترده‌ای از بیان ژن ACE2 در سلول‌های عصبی گزارش شده‌است که این امر نشان‌دهنده در خطر بودن سیستم عصبی مرکزی (CNS) می‌باشد. از این رو متأسفانه چندین مورد مبتلا به کووید-۱۹ با علائم آنسفالوپاتی در بیمارستان شهدای تجریش تهران بستری هستند که این امر خود نشان‌دهنده مورد هدف قرار گرفتن سیستم عصبی توسط این ویروس است.

تعداد نمونه‌های تعیین توالی شده ویروس

آخرین اطلاعات در سایت NCBI تا تاریخ ۱۴ اردیبهشت‌ماه ۱۳۹۹ حاکی از آنست که تعداد ۱۷۳۰ نمونه از این ویروس تعیین توالی شده‌است. بیشتر این تعداد شامل ژنوم کامل می‌باشد و تعداد کمی از آن توالی یک ژن خاص می‌باشد. در شکل ۳، تعداد کل توالی‌های تعیین شده به تفکیک کشورهای مختلف با مقیاس \log_2 نمایش داده شده‌است. ایران با ۱۸ توالی جزئی و ۱ توالی کامل در رتبه پنجم قرار دارد.

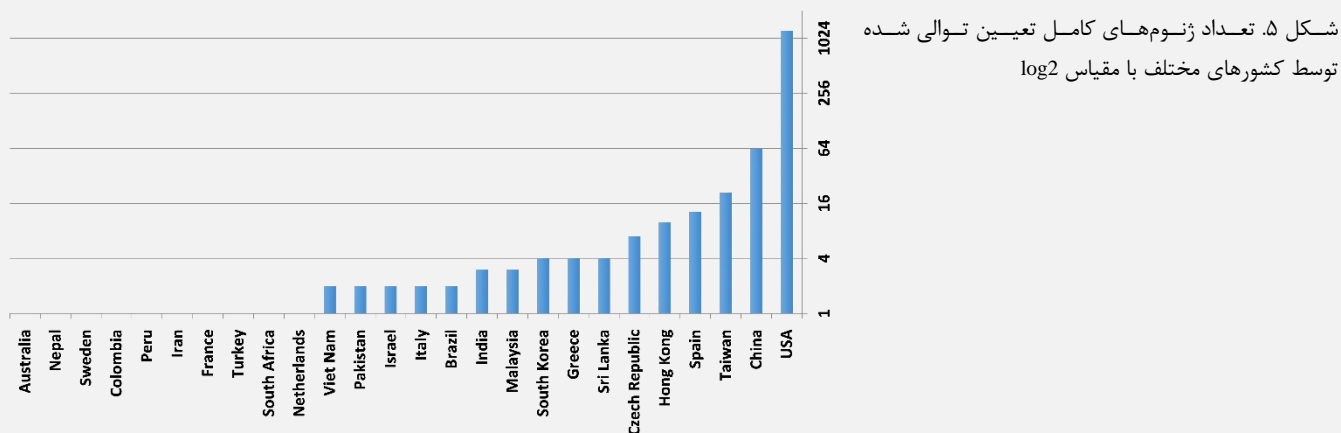




شکل ۴. سهم کشورها در تعیین توالی کل ژنوم ویروس SARS-CoV-2

در شکل ۴، نمودار دایره‌ای سهم هر کشور در تولید داده‌های توالی ژنومی کامل و درصد آن نمایش داده شده است. آمریکا با تعیین ۸۹٪ توالی‌های کامل ژنی در این لیست در صدر جدول و پس از آن چین با ۵٪ می‌باشد. شکل ۵ نیز نمودار میله‌ای و تعداد ژنوم‌های تعیین توالی شده توسط کشورهای مختلف را به تصویر کشیده است. بررسی ۳ نمونه ایرانی تعیین توالی شده (اعم از ژنوم کامل و یا توالی‌های پروتئین S) با توالی مرجع نشان می‌دهد که در پروتئین S این ویروس هیچگونه اختلافی در سطح بیان پروتئین با نمونه رفرنس وجود ندارد و این احتمال که نمونه

ویروس‌های ایران جهش‌هایی دارند که اتصال قوی‌تری با رسیپتور انسانی برقرار می‌کنند و می‌توانند بیماری‌زایی شدیدتر داشته باشند رد می‌شود. البته با تعیین توالی نمونه‌های بیشتر می‌توان با قطعیت بیشتری در این خصوص اظهار نظر کرد.



شکل ۵. تعداد ژنوم‌های کامل تعیین توالی شده توسط کشورهای مختلف با مقیاس log2

پیام برای مردم

بیماری کووید ۱۹ به سال ۹۹ رنگ و بوی دیگری داد که برای همه انسان‌های سرتاسر دنیا غم و اندوه فراوانی به همراه داشت. عده‌ی کثیری نزدیکان خود را از دست دادند و عده‌ای فرصت یافتند تا خدماتشان و رنج‌هایی که تا پیش از این نیز محتمل بودند، دیده شود. بیماری حاصل، می‌تواند دستاوردی از جنس پیروزی یا شکست به دنبال داشته باشد. اما در هر دو حالت ارزش دستاورد پابرجا می‌ماند. نحوه برخورد هر یک از ما با این بیماری می‌تواند دستاوردمان را مشخص نماید. در سرتاسر دنیا شبانه‌روز پژوهشگران و کادر درمانی تلاش می‌کنند تا راهکاری برای آرامش انسان‌ها پیدا کنند. ما می‌توانیم با آموختن هر چه بیشتر در مورد این بیماری، نحوه صحیح برخورد با آن را بیاموزیم و با آموزش به دیگران در آینده‌ای نه چندان دور از دستاوردهایمان به شادکامی یاد کنیم.

پیام برای سیاست‌گذاران

آنالیز ژنومیکس و پروتئومیکس این ویروس با تولید اطلاعات ژنوم بومی این بیماری در کشور، بستری فراهم می‌کند تا محققین کشور بتوانند در خصوص تشخیص بیماری، تولید دارو و واکسن پیشرو باشند و با توجه به شرایط ناعادلانه بین‌المللی، خودکفایی در این زمینه از اولویت بالایی برخوردار می‌باشد.

منابع

1. F. He, Y. Deng, and W. Li, "Coronavirus disease 2019: What we know?," *J. Med. Virol.*, vol. 2019, pp. 0–2, 2020.
2. C. Ceraolo and F. M. Giorgi, "Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus," *J. Med. Virol.*, vol. 92, no. 5, pp. 522–528, May 2020.
3. Y. Chen, Q. Liu, and D. Guo, "Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis," *Journal of Medical Virology*, vol. 92, no. 4. John Wiley and Sons Inc., pp. 418–423, Apr-2020.
4. P. Zhou *et al.*, "A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin," *Nature*, vol. 579, no. 7798, pp. 270–273, 2020.
5. M. T. ul Qamar, S. M. Alqahtani, M. A. Alamri, and L.-L. Chen, "Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants," *J. Pharm. Anal.*, Mar. 2020.
6. Y. M. Bar-On, A. Flamholz, R. Phillips, and R. Milo, "SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers," *Elife*, vol. 9, Mar. 2020.
7. R. Wölfel *et al.*, "Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019," *Nature*, pp. 1–10, Apr. 2020.
8. N. van Doremalen *et al.*, "Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1," *N. Engl. J. Med.*, Mar. 2020.
9. Y. Cao, X. Liu, L. Xiong, and K. Cai, "Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis," *J. Med. Virol.*, Apr. 2020.
10. Y. R. Guo *et al.*, "The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status," *Military Medical Research*, vol. 7, no. 1. NLM (Medline), p. 11, Mar-2020.