مهندسی ژنتیک و ایمنی زیستی
ISSN 2588-5073 چاپی
ISSN 2588-5081 الکترونیکی
دوره ۹، شماره ۱، بهار و تابستان ۹۹
صفحه ۹۳-۷۶

Genetic Engineering and Biosafety Journal
Volume 9, Number 1

معرفی کروناویروس *SARS-CoV-2* و بررسی منشا احتمالی آن

Introduction of coronavirus SARS-CoV-2 and investigation of possible origin of this virus

امین سهندی خلیفه‌کندی[۱]، جعفر رازقی[۲]

Amin Sahandi Khalifeh-Kandy[1], Jafar razeghi[2]

۱- دانشجوی دکتری بیوتکنولوژی کشاورزی، دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی (ره)، قزوین
۲- گروه زیست شناسی گیاهی، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، ایران

1. PhD student in Agricultural Biotechnology. Faculty of Agriculture and Natural Resources, Imam Khomeini International University, Qazvin, IRAN
2. Plant Biology Dept. Natural Science Faculty, University of Tabriz, Tabriz, IRAN

* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: jafar_razeghi@tabrizu.ac.ir

(تاریخ دریافت: ۹۹/۲/۴ - تاریخ پذیرش: ۹۹/۵/۲۰)

چکیده

ظهور بیماری خطرناک و کشنده کووید-۱۹ در اواخر سال ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین و انتشار سریع آن، سبب تأثیر گسترده و جهانی بر روی سلامت، امنیت روانی، اقتصاد، فرهنگ و سیاست کشورهای مختلف گردیده است که باعث جلب توجه جامعه پزشکی و علوم مرتبط با آن در جهت شناسایی و درمان این بیماری شده است. مطالعات مختلف انجام گرفته بر روی این بیماری از شناسایی یک کروناویروس جدید به عنوان عامل آن حکایت دارد. باتوجه به ایجاد بیماری شدید تنفسی و شباهت این ویروس به SARS-CoV اسم آن را SARS-CoV-2 نامیدند. با اینکه مطالعات زیادی در جهت شناسایی منشأ این ویروس صورت گرفته و براساس نتایج به دست آمده اکثر پژوهشگران فرضیه انتخاب طبیعی جهش رخ داده در ویروس Bat-RaTG13 خفاش را مطرح کرده‌اند اما برخی از محققان نیز براساس شواهد به دست آمده معتقد به ساخت آزمایشگاهی این ویروس هستند. با این حال هر دو گروه از پژوهشگران اعتقاد دارند تا زمان پیدا شدن مستندات قوی در ارتباط با منشأ و چگونگی ایجاد ویروس هیچ‌کدام از فرضیه ها را نمی‌توان رد کرد. در این مقاله مروری، در کنار بحث بر روی منشأ ایجاد ویروس SARS-CoV-2 به معرفی این ویروس، نحوه عملکرد، بیماری‌زایی و راه‌کارهای جلوگیری از ایجاد بیماری و درمان آن اشاره می شود.

واژه‌های کلیدی

انتخاب طبیعی،
دستکاری ژنتیکی،
کروناویروس سندرم حاد تنفسی ۲،
کووید-۱۹،
گیرنده ACE2

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-06-01]

[DOR: 20.1001.1.25885073.1399.9.1.6.9]

مقدمه

خانواده کروناویریده

کروناویروس‌ها متعلق به خانواده *Coronaviridae* بوده که ویروس‌هایی کروی با اندازه‌ای نسبتا بزرگ در حدود ۸۰ تا ۲۲۰ نانومتر می‌باشند. علت نام‌گذاری این ویروس‌ها وجود برجستگی‌های تاج مانندی شبیه به پرتوهای خورشید است که بر روی پوشش خارجی آن قرار دارد و ظاهری شبیه به پرتوهای خورشید به آن می‌دهد (Payne, 2017).

اگرچه اولین ویروس از این خانواده (ویروس پرندگان) در سال ۱۹۳۲ شناسایی شد (Hudson and Beaudette, 1932) اما تا ۳۰ سال بعد از آن که اولین انسان آلوده به کروناویروس شناسایی شود به عنوان یک خانواده طبقه‌بندی نمی‌شد (Tyrrell and Bynoe, 1965). درسال‌های گذشته نیز این خانواده از ویروس‌ها به‌واسطه ایجاد چندین بیماری اپیدمی در جهان به عنوان یک خانواده معروف از ویروس‌ها شناسایی شده است. این ویروس‌ها دامنه میزبانی بسیار بالایی دارند که این امر از لحاظ انتشار و همه‌گیری بیماری‌های ایجاد شده توسط این ویرس‌ها در جهان از اهمیت بالایی برخوردار است برای مثال ویروس SARS می‌تواند موجوداتی نظیر انسان، دلفین، پرندگان، ماهی‌ها و حتی گاو را آلوده کند (Belouzard *et al*. 2012).

طبقه‌بندی خانواده *Coronaviridae*

برای طبقه‌بندی ویروس‌های شناسایی شده از ژنوم کامل و از طریق تجزیه و تحلیل درخت فیلوژنتیکی عمل می‌شود. در این رده بندی ویروس‌های جدید شناسایی شده بر اساس فواصل تکاملی دوطرفه در یک زیرخانواده، جنس یا گونه خاصی قرار می‌گیرد. این فاصله‌های تکاملی دو طرفه براساس دومین‌های حفاظت شده در پلی‌پروتئین رپلیکاز (ADRP)، nsp5 (3CLpro)، nsp12 (RdRp)، nsp13 (Hel) ، nsp14 (ExoN)، nsp15 (NendoU) و nsp16 (O-MT) انجام می‌شود. با استفاده از این روش در این خانواده، ۲۰ خوشه غیرهمپوشان که شامل ۱۷ کروناویروس، ۲ تورووویروس و یک بافینی‌ویروس است شناسایی شده است. فاصله‌های دور فیلوژنتیکی تعیین شده در این خانواده ممکن است نشان دهنده جنسی باشد که در هیچ‌کدام از جنس‌های دیگر قرار نگرفته و کمتر از ٤٦ درصد تشابه با توالی دومین‌های رپلیکاز مرجع باشد، در حالی‌که ویروس‌هایی با تشابه بالای ۹۰ درصد در این دومین‌های حفاظت شده در فاصله نزدیک به هم و در یک گونه قرار می‌گیرند. این سطح شناسایی ۹۰ درصد به عنوان تنها معیار مشخص کردن گونه‌ها به شمار می‌رود (King *et al*. 2012).

این خانواده از ویروس‌ها که جزء ویروس‌های RNAدار تک‌رشته‌ای با RNA مثبت و پوشینه (Envelope) هستند به دو زیرخانواده *Coronavirinae* و *Torovirinae* تقسیم می‌شوند. زیرخانواده *Coronavirinae* شامل تعدادی از پاتوژن‌های پستانداران و پرندگان است که تعدادی از بیماری‌ها از جمله پنومونی، آنتریت، هپاتیت، آنسفالومیلیت، نفریت و دیگر اختلالات را ایجاد می‌کند. علاوه بر این عفونت‌های کروناویروسی و شبه کروناویروسی در خوک، گاو، اسب، شتر، گربه، سگ، جوندگان، پرندگان، خفاش‌ها، خرگوش، راسو، سمور و گونه‌هایی از حیات وحش توصیف شده است، هر چند بسیاری از عفونت‌های کروناویروسی به صورت تحت بالینی هستند (Payne, 2017). زیرخانواده *Torovirinae* نیز شامل پاتوژن‌هایی در حیوان‌های آبزی و خشکی‌زی بوده و دربردارنده دو جنس *Torovirus* مثل بردا ویروس گاوی (*Bovine Breda virus* (Hoet and Saif, 2004) و بافینی ویروس مثل ویروس بریم سفید در ماهی (White bream viru) می‌باشد (Cowley, 2016) . لازم به ذکر است که در براساس آخرین طبقه بندی موجود در ICTV خانواده Coronaviridae به دو زیرخانواده Letovirinae و Orthocoronavirinae تقسیم شده است.

اعضای زیرخانواده Coronavirinae یا Orthocoronavirinae براساس خصوصیات ژنومی به چهار خوشه شامل جنس‌های آلفاکرونویروس، بتا کرونوویروس، گاماکرونوویروس و ویروس‌های جدید تقسیم می‌شوند. بتاکرونویروس‌ها به چهار کلاس A، B، C و D تقسیم می‌شوند. ویروس‌های خوشه چهار که اخیرا از پرندگان شناسایی شدند و براساس همه استانداردها به عنوان

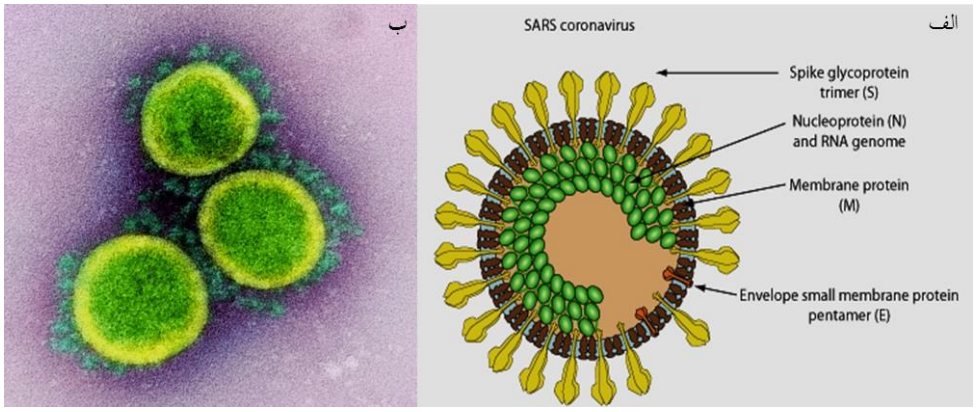
[Downloaded from gebsj.ir on 2026-06-01]

[DOR: 20.1001.1.25885073.1399.9.1.6.9]

جنس‌های جدید تشخیص داده شده‌اند به اسم Deltacoronavirus نامگذری شده‌اند (Payne, 2017). همان‌طور که در بالا گفته شد زیرخانواده کروناویرینه بر پایه ویژگی‌های ژنتیکی و سرولوژیکی به چهار جنس تقسیم می‌شود. جنس آلفا کروناویروس که شامل ویروس‌های، کروناویروس سگ، کروناویروس گربه، کروناویروس راسو و سمور، کروناویروس‌های 229 E و HKU1 انسان، ویروس گاستروانتریت واگیردار خوک، کروناویروس تنفسی خوک، ویروس اسهال اپیدمیک خوک و بسیاری از ویروس‌های یافت شده در خفاش‌ها می‌باشد. جنس بتا کروناویروس که خود به چهار گروه تقسیم می‌شود، گروه A شامل ویروس هپاتیت موش خانگی، کرونا ویروس موش صحرایی، کروناویروس های گاو و اسب، کروناویروس تنفسی سگ، ویروس آنسفالومیلیت هماگلوتینه کننده خوک، تعدادی از کروناویروس‌های انسان از جمله کرونا ویروس HKU1 انسانی‌بوده، گروه B شامل کرونا ویروس SARS انسان، کرونا ویروس‌های گربه، سگ، راکون و خفاش نعل اسبی می‌باشد. گروه C شامل کرونا ویروس MERS انسان و شتر و کروناویروس‌های بسیار نزدیک به خفاش و گروه D که فقط شامل کروناویروس‌های خفاش می‌باشد. جنس گاما کروناویروس شامل ویروس برونشیت عفونی طیور، کرونا ویروس بوقلمون (ویروس بیماری تاج آبی)و چندین ویروس طبقه‌بندی نشده از پرندگان وحشی و پستانداران دریایی مثل وال و دلفین می‌باشد. و در نهایت جنس دلتا کروناویروس که در سال‌های گذشته شناسایی شده‌اند شامل ویروس‌هایی از خوک‌ها و تعدادی از پرندگان وحشی و نیز ویروسی از گربه پلنگی آسیایی است (Cowley 2016). ویروس SARS-CoV-2 که اخیرا شناسایی شده و عامل ایجاد بیماری کووید ۱۹ است براساس مطالعات فیلوژنتیکی در گروه B جنس بتاکروناویرس‌ها در زیرخانواده کروناویرینه قرار می‌گیرد (Zhou *et al*. 2020). همچنین یکی از تازه‌ترین تجزیه و تحلیل‌های فیلوژنتیکی بر روی ۱۶۰ ژنوم کامل SARS-CoV-2 جداسازی شده از انسان، سه نوع واریته این ویروس با تغییرات اسیدآمینه‌ای را نشان می‌دهد که با نام واریته-های A، B و C نامگذاری شده‌اند. مطالعه بر روی پراکندگی این سه واریته نشان می‌دهد که واریته نوع A و C به طور معمول در اروپا و آمریکا یافت می‌شوند، در حالی‌که نوع B متداول‌ترین واریته در آسیای شرقی می‌باشد (Forster *et al*. 2020). بررسی-های میکروسکوپی ساختار کروی شکل و سایر خصوصیات ظاهری خانواده کروناویریده را در این ویروس نشان داده است (شکل ۱).

ویژگی‌های مشترک ویروس‌های خانواده *Coronaviridae*

اعضای این خانواده از ویروس‌ها دارای شکل مارپیچی متشکل از ژنوم و فسفوپروتئین هستند و اغلب به شکل کروی و در برخی گروه‌ها به‌صورت میله‌ای دیده می‌شود. درواقع ژنوم این ویروس-ها که از نوع RNA است توسط پوشش پروتئینی بنام Envelope پوشیده می‌شود.



شکل ۱- شمای کلی از ساختارهای ویروس، گلیکوپروتئین S، نوکلئوپروتئین N، ژنوم RNA، پروتئین غشایی M و پروتئین پوشینه E (الف) (Viralzone, 2020)، تصویر میکروسکوپ الکترونی ویروس SARS-COV-2، نشان دهنده شکل کروی و تاج‌های روی آن است (ب) (NIAID, 2020).

Figure 1. The general outline of the virus structures, Spike glycoprotein (S), nucleoprotein (N), genomic RNA, membrane protein (M) and Envelope protein E (A) (Viralzone, 2020), electron microscope image of SARS-CoV-2 virus, showing spherical shape and crowns on it (b) (NIAID, 2020).

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-06-01]

[DOR: 20.1001.1.25885073.1399.9.1.6.9]

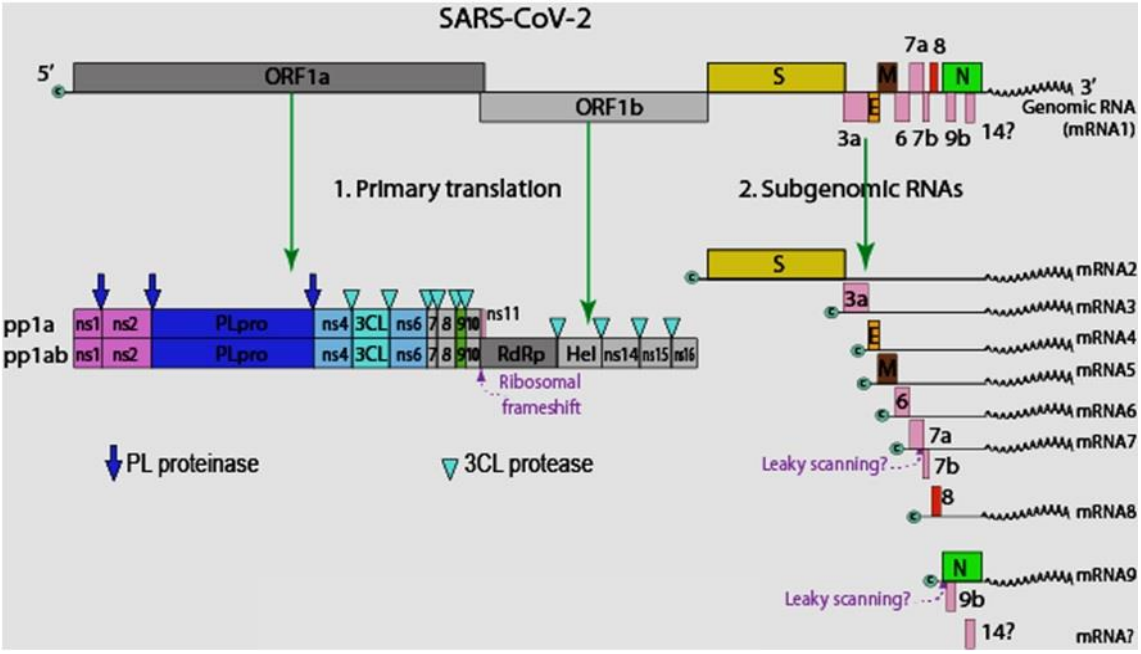
پروتئین‌های پوششی ویروس در شبکه آندوپلاسمی سلول میزبان سنتز شده و سپس درون وزیکول‌هایی که از طریق جوانه زدن دستگاه گلژی به‌وجود می‌آید مونتاژ می شوند. پروتئین‌های پوششی ویروس شامل تعداد متغییری از دو گونه گلیکوپروتئین اختصاصی ویروس membrane (M) و spike (S) proteins در اعضای مختلف این خانواده است. این ویروس‌ها که دامنه میزبانی بسیار بالایی دارند از طریق اتصال این پروتئین‌ها به گیرنده‌هایی در سطح سلول‌های میزبان به این سلول‌ها متصل شده و ماده ژنتیکی خود را به داخل سلول‌های میزبان تزریق می‌کنند (Kuo *et al.* 2016). شباهت ساختاری، عملکردی و اندازه پروتئین‌های S و M نشان می‌دهد که همه این ویروس‌ها از یک جد مشترک مشتق شده‌اند. باتوجه به شباهت بسیار زیاد توالی S پروتئین در زیرخانواده‌های *Coronavirinae* و *Torovirinae* این احتمال وجود دارد که پروتئین‌های این دو گروه در آخرین جد مشترک این ویروس‌ها کدگذاری شده و نزدیکترین ویروس‌ها به هم باشند (Payne, 2017).

سازماندهی ژنومی کروناویروس‌ها

همان‌طوری‌که گفته شد این خانواده از ویروس‌ها جزو ویروس-های RNAدار تک‌رشته‌ای با RNA سنس مثبت می‌باشند که طول ژنوم این ویروس‌ها ۲۶ تا ۳۲ کیلوباز است که در میان ویروس-های RNA دار انسانی دارای یکی از بزرگترین ژنوم‌های ویروسی می‌باشند. ژنوم ویروس در انتهای ′۵ و ′۳ به ترتیب دارای کلاهک و دم پلی‌آدنین است، ساختار کلی ژنوم این ویروس‌ها که به عنوان mRNA عمل می‌کند شامل 5-UTR-replicase-S-E-M-N-UTR-3 است. در حالیکه چارچوب‌های خوانش مربوط به پروتئین‌های spike (S)، envelope (E)، membrane (M) و nucleoprotein (N) در کروناویروس‌ها مشترک است، با این حال در کنار این چارچوب‌های خوانش مشترک تعدادی چارچوب ترجمه جانبی نیز بر روی ژنوم این ویروس در گونه‌های مختلف وجود دارد. تعداد و نحوه آرایش این چارچوب‌های خوانش یکی از پارامترهای اصلی برای شناسایی جنس‌های مختلف و گونه‌های مختلف یک جنس محسوب می‌شود (Liu *et al.* 2014). برای مثال تعداد این چارچوب‌های جانبی از یک عدد در ویروس CoV NL63 انسانی که جزو آلفا کروناویروس‌هاست تا ۱۰ عدد در ویروس CoV HKU22 که یک گاماکروناویروس است می‌تواند متغییر باشد (Payne, 2017). موقعیت ژنومی این ژن‌های جانبی نیز در گونه‌های مختلف متفاوت است، برای مثال در بعضی از آلفاکروناویروس‌ها، بین S و E و در اکثر بتاکروناویرس‌ها، (از جمله در SARS-CoV-2) بین M و N قرار دارند، و در بعضی از ویروس‌ها از قبیل برخی از آلفاکرونا ویروس‌ها و بتاکرونا ویروس‌ها و یا با فراوانی بیشتر در دلتا کرونا ویروس‌ها ممکن است به ندرت حتی بعد از N قرار بگیرند (Woo *et al.* 2014). بررسی‌های مولکولی نشان داده است که نواحی حفاظت شده کمتری بر روی ژنوم این ویروس‌ها قرار دارد و بیشتر قسمت‌های این ژنوم در طول تکامل دچار تغییر شده‌اند. ژن رپلیکاز از همپوشانی دو چارچوب خوانش ORF1a و ORF1b تشکیل شده است و چنانچه گفته شد دو پلی‌پروتئین بزرگ را کد می‌کنند. چارچوب خوانش ORF1b در کنار ژن‌های نوکلئوکپسید (N) و ناحیه غیر قابل ترجمه انتهای ′۳ (′۳ UTR) از نواحی حفاظت شده در کروناویروس‌ها محسوب می‌شوند که در شناسایی مولکولی این ویروس‌هامورد استفاده قرار می‌گیرند (King *et al.* 2012). شکل ۲ ساختار کلی ژنوم ویروس SARS-CoV-2 و چهارچوب‌های موجود بر روی آن را نشان می‌دهد. مطالعات فیلوژنتیکی بر روی توالی آنزیم RNA پلی‌مراز وابسته به RNA با هدف مطالعه واگرایی نشان داده است که اجداد مشترک کروناویروس‌های آلوده کننده پستانداران در حدود ۷ تا ۸ هزار سال قبل ظاهر شده است، در حالیکه اجداد مشترک کروناویروس‌های پرندگان حدود ۱۰ هزار سال پیش به‌وجود آمده است که این دوره با آغاز کشاورزی و دامپروری مطابقت دارد. با این حال طبق برآیندهای فعلی احتمال پیدایش این ویروس‌ها را هم‌زمان با پراکندگی انسان‌ها بر روی کره زمین و حدود ۵۰ تا ۱۰۰ هزار سال قبل می‌دانند (Chan *et al.* 2013).

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-06-01]

[DOR: 20.1001.1.25885073.1399.9.1.6.9]



شکل ۲- ساختار کلی ژنوم ویروس SARS-CoV-2 و موقعیت قرارگیری هرکدام از چهارچوب‌های خوانش بر روی آن (Viralzone, 2020).

Figure 2. General structure of the SARS-CoV-2 genome and the position of open reading frame on it (Viralzone, 2020).

ژن مسئول بیماری‌زایی

پروتئین S نقش مهمی را در قدرت بیماری‌زایی این ویروس ایفا می‌کند. این گلیکوپروتئین یک جزء مهم ویروس در بیماری‌زایی، فرار از سیستم ایمنی و اختصاصی گونه است. مانند پروتئین gp160 ویروس HIV، هموگلوتینین ویروس آنفلوانزا و گیلیکوپروتئین ویروس ابولا، گلیکوپروتئین S کروناویروس‌ها یک پروتئین فیوژن ویروسی کلاس I است که واسطه اتصال ویروس به گیرنده و ورود ویروس به داخل سلول میزبان می‌شود. گلیکوپروتئین S مانند سایر پروتئین‌های فیوژن کلاس I از دو زیرواحد عملکردی S1 و S2 تشکیل شده است که توسط یک سایت برشی پروتئاز به هم متصل شده‌اند. زیرواحد S1 که بین اسیدآمینه‌های ۱۷ تا ۷۵٦ قرار دارد دارای دومین اتصال به گیرنده یا receptor binding domain (RBD) در محدوده اسیدآمینه ۳۱۸ تا ۵۱۰ است، زیرواحد S2 که بین اسیدهای‌آمینه ۷۵۷ تا ۱۲۲۵ قرار دارد شامل دو ناحیه تکراری (HR) که باعث تسهیل اتصال ویروس به گیرنده می‌شود و دومین ناقل غشایی که مابین اسیدآمینه‌های ۱۱۸۹ و ۱۲۲۷ که مثل لنگر روی پوشینه ویروس قرار می‌گیرد (Xu *et al.* 2004). بررسی‌ها نشان می‌دهد که کروناویروس‌ها به‌واسطه‌گیرنده‌های خاصی با توالی‌های خاص از جمله ACE2 بر روی سلول‌های میزبان تجمع کرده و از طریق اندوسیتوز وارد سلول میزبان می‌شوند، بعد از ورود و تکثیر ژنوم و تولید پروتئین‌های مورد نیاز، برش و بازآرایی زیرواحدهای مختلف این پروتئین‌ها اتفاق افتاده و در نهایت ژنوم و نوکلئوکپسیدهای ویروسی باهم مونتاژ شده و بعد از تشکیل ذرات کامل ویروسی این ویروس‌ها با اتصال غشای خود به غشای سلول میزبان از سلول خارج و وارد سیتوپلاسم می‌شود. مطالعات نشان داده است که گلیکوپروتئین S کروناویروس‌ها یک جزء اختصاصی گونه و عامل مهمی در بیماری‌زایی می‌باشد چرا که ویروسی که قابلیت اتصال و آلوده کردن سلول را نداشته باشد نمی‌تواند بیماری ایجاد کند. استفاده از مهندسی ژنتیک معکوس و جایگزینی پروتئین S ویروس هپاتیت موش با پروتئین S ویروس پریتونیت عفونی گربه نشان داد که این پروتئین به تنهایی برای آلوده کردن سلوهای گربه با استفاده از ویروس گرمسیری موش کافی است. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که ایجاد جهش و تغییر در توالی گلیکوپروتئین S می‌تواند باعث تغییر در دامنه میزبانی این ویروس‌ها باشد (De Haan *et al.* 2005).

مطالعات مربوط به توالی ژن پروتئین S بر روی ویروس SARS-CoV انسانی نشان داده است که توالی ژن مربوط به این

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-06-01]

[DOR: 20.1001.1.25885073.1399.9.1.6.9]

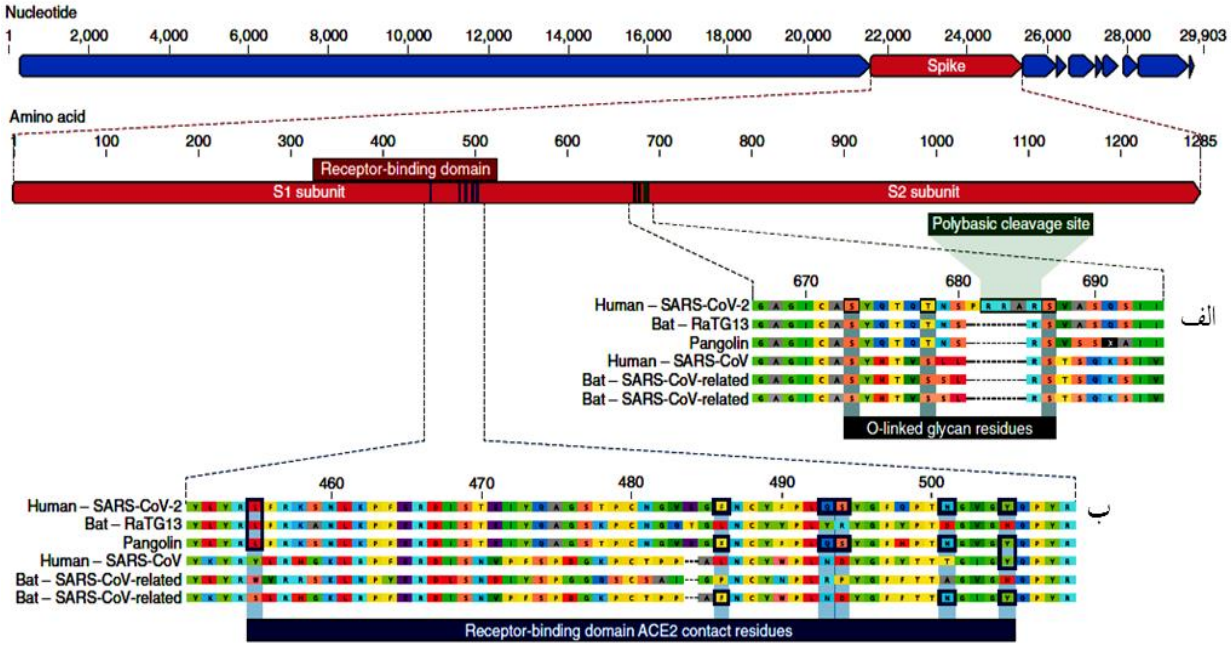
گلیکوپروتئین که از ویروس SARS-COV در طول اولین اپیدمی طی سال‌های ۲۰۰۲ تا ۲۰۰۳ از انسان جدا شده بسیار شبیه به استرین SZ16 می‌باشد. بررسی توالی اسیدآمینه‌ای پروتئین مربوط به این ژن در دو ویروس نیز بیانگر شباهت بالای پروتئین‌های آن‌ها است و تنها در ۱۸ اسیدآمینه آن‌ها تفاوت دیده می‌شود که ۱۶ اسیدآمینه آن در زیرواحد S1 و مربوط به دومین RDB است (Sheahan and Baric, 2010).

مطالعات بر روی توالی ژنی و پروتئینی Spike در کروناویروس-های مختلف نشان دهنده تفاوت در این ناحیه از ویروس به سبب آلودگی میزبان‌های مختلف می‌باشد. مطالعه بر روی کروناویروس جدید (SARS-CoV-2) که باعث بیماری حاد تنفسی شده و به-صورت پاندمیک در آمده است، نشان از بیشترین تشابه SARS-CoV-2 به ویروس RaTG13 خفاش می‌باشد. باتوجه به تشابه بالای ۹۶ درصدی ژنوم این دو ویروس می‌توان گفت که دور از انتظار نیست که این ویروس طی جهش از ویروس خفاش به-وجود آمده باشد. اما بررسی ناحیه Spike در این ویروس و مقایسه آن با سایر کروناویروس‌ها منشا دیگری نیز برای این ویروس مطرح می‌کند که آن ویروس مربوط به pangolin (مورچه‌خوار) است. بررسی این ناحیه نشان داده است که با اینکه موقعیت قرارگیری اسیدهای آمینه شرکت کننده در قسمت RDB در دو ویروس مورد نظر (SARS-CoV-2 وpangolin) تغییر کرده است ولی در توالی ٦ ریشه اسید آمینه اصلی که در اتصال به ACE2 شرکت می کنند تغییری رخ نداده است. بنابراین می توان گفت از این نظر ویروس SARS-CoV-2 بیشتر شبیه ویروس pangolin است تا ویروس خفاش. درحالیکه در مقایسه بین Bat-RaTG13 و SARS-CoV با SARS-CoV-2 مشاهده می کنیم که در ۵ ریشه از ٦ ریشه اسیدآمینه شرکت کننده در پیوند با گیرنده تغییر ایجاد شده است (Andersen *et al*. 2020).

با این حال با توجه به تشابه کل توالی پروتئین S در ویروس‌های SARS-CoV-2 و RatG13 و تشابه بالای ۹٦ درصد کل ژنوم این دو ویروس می‌توان فرضیه‌ای مطرح کرد که در اثر جهش طبیعی ایجاد شده در حدود چهار درصد از توالی ژنوم در ویروس خفاش، ویروس SARS-CoV-2 به وجود آمده است. علاوه بر توالی ژن Spike، همچنین بررسی کل توالی ژنومی دو ویروس فوق از طریق همردیفی نشان دهنده وجود جهش‌های تک نوکلئوتیدی زیادی در سطح ژنوم نیز هست که تا حدی نشان دهنده طبیعی بودن این جهش‌ها می‌باشد. لازم به ذکر است که تراکم این جهش‌ها در ناحیه Spike بسیار بیشتر از سایر قسمت-های ژنوم است، که باتوجه به نقش این پروتئین در اتصال به گیرنده دور از انتظار نیست. بررسی دقیق‌تر از طریق همردیفی پروتئین S در کروناویروس‌ها نشان می‌دهد که علاوه بر همه این تفاوت‌ها یک تغییر مهم در محل اتصال دو زیرواحد S1 و S2 که توسط پروتئازها شناسایی و برش داده می‌شود ایجاد شده است. این ناحیه که در تشکیل پیوندهای O–گلیکانی شرکت می‌کند در اکثر کروناویروس‌ها وجود دارد، با این حال یک تفاوت عمده در SARS-CoV-2 در این ناحیه مشاهده شده است. که آن تشکیل ناحیه Polybasic cleavage site و اضافه شدن چهار اسید آمینه جدید PRRA به این ناحیه است (شکل ۳–الف).

تعیین دقیق نقش این ناحیه در SARS-CoV-2 نیازمند آزمایش-های مختلفی روی مدل‌های حیوانی و کشت‌های سلولی است. با این حال درج یک سایت برش فورین در SARS-CoV در محل اتصال S1 و S2 باعث افزایش اتصال سلول به سلول و در MERS-CoV باعث ایجاد قدرت آلودگی در انسان می‌شود. همچنین ایجاد سایت مشابهی در ویروس آنفلوانزای مرغی از طریق درج یا نوترکیبی نیز به شدت باعث افزایش بیماری زایی این ویروس شده است. اما نکته جالب توجه در ارتباط با به وجود آمدن این سایت ایجاد جهش ۱۲ نوکلئوتیدی (tcctcggcgggc) مربوط به Polybasic cleavage site در محل اتصال زیرواحدهای S1 و S2 این است که با وجود اینکه این توالی وارد یک کد ژنتیکی شده است با این حال هیچ تغییری در توالی اسیدهای آمینه قبل و بعد از خود ایجاد نکرده است. در این جهش کد TCA کدی است که توالی ۱۲ نوکلئوتیدی در آن بین نوکلئوتید C و A وارد شده است (TC tcctcggcgggc A) (Andersen *et al*. 2020). باتوجه به عدم شناسایی چنین جهشی در سایر ویروس‌ها و بسیار هوشمندانه بودن آن که بدون تغییر در سایر بخش‌های توالی رخ داده است احتمال دستکاری و وارد شدن این توالی از طریق مهندسی ژنتیک نیز دور از انتظار نیست.

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-06-01]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1399.9.1.6.9]



شکل ۳- ناحیه تشکیل پیوندهای O-گلیکانی و موقعیت قرارگیری Polybasic cleavage site (الف)، موقعیت قرارگیری دومین متصل شونده به ACE2 انسانی و ریشه‌های اسیدآمینه‌ای شرکت کننده در این اتصال در کروناویروس‌های مختلف (ب) (Andersen *et al*. 2020).

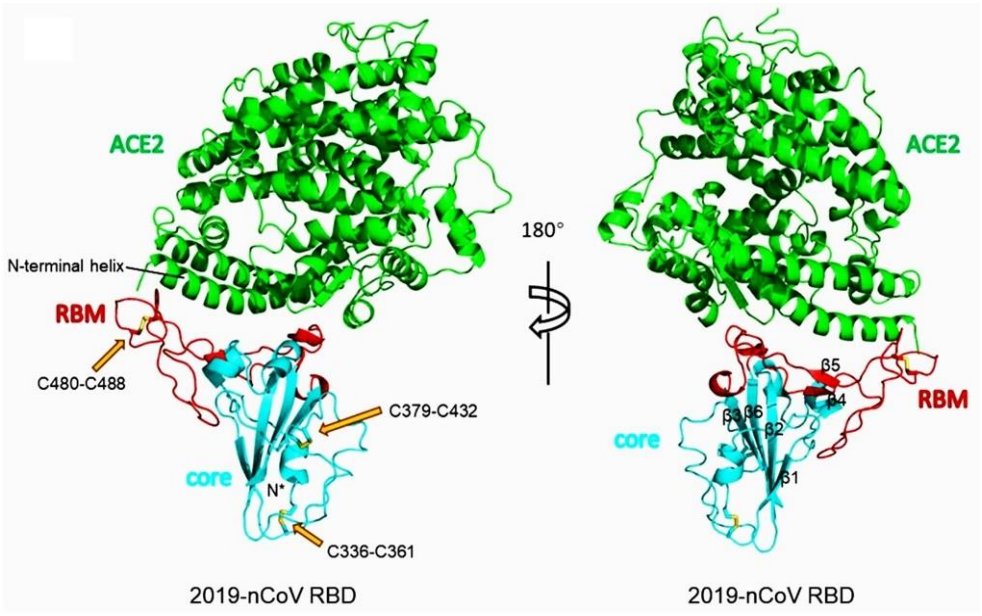
Figure 3. The site of formation of O-linked glycans and the location of Polybasic cleavage site (a), the location of receptor binding domain (RBD) in the spike protein to human ACE2 and residues participating in this binding in different coronaviruses (B) (Andersen *et al*. 2020).

گیرنده ACE2

پروتئین Angiotensin-converting enzyme 2 که به اختصار ACE2 نامیده می‌شود یک آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ است. در واقع در بدن ابتدا پیش‌ساز هورمون یعنی آنژیوتانسینوژن توسط کبد ساخته و در خون آزاد می‌شود. پروتئین آنژیوتانسینوژن توسط هورمون رنین به آنژیوتانسین یک، تبدیل می‌شود و آنژیوتانسین یک، توسط آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) در ریه به آنژیوتانسین دو، تبدیل می‌شود که هم یک عامل قوی انقباض عروقی است و هم از راهکارهای مختلف موجب احتباس آب و سدیم می‌شود بنابراین عملکرد نهایی هورمون آنژیوتانسین دو، افزایش فشار خون است. آنزیم ACE2 که به سطح بیرونی (غشاء خارجی) سلول‌های ریه‌ها، رگهای خونی، قلب، کلیه‌ها و روده متصل می‌شود از طریق تجزیه و تبدیل آنژیوتانسین ۲ به آنژیوتانسین ۷–۱موجب کاهش فشار خون می‌گردد. نوع انسانی این آنزیم را به اختصار hACE2 می‌نامند (Wang *et al*. 2016). آنزیم ACE2 یک پروتئین تک‌گذر غشایی است، دومین فعال آن در سطح سلول‌های ریه و سایر بافت‌ها آشکار است. دومین خارج‌سلولی ACE2، می‌تواند توسط آنزیم دیگری به نام شداز (Sheddase) که نوعی آنزیم تجزیه‌کننده است از دومین تراغشایی آن تجزیه و جدا شده و پروتئین حاصل که محلول در آب است، به خون می‌ریزد و از طریق ادرار دفع می‌شود (Patel *et al*. 2014). همانطورکه قبلا اشاره شد دومین خارجی آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲، نقطه ورود برخی از انواع کروناویروس‌ها نظیر HCoV-NL63، SARS-CoV و SARS-CoV-2 به سلول‌های بدن است، شکل ٤ چگونگی اتصال دومین خارجی ACE2 با دومین RBD پروتئین S را نشان می‌دهد. گمان می‌رود که کاهش سطح آنزیم ACE2 در سلول، در نبرد با عفونت ویروسی کمک کننده باشد. اما از طرفی دیگر، وجود آنزیم ACE2، با افزایش دادن سطح ماده گشادکننده، سلول‌های ریوی را از آسیب ناشی از این ویروس، محافظت می‌کند. علاوه بر اینها، بر اساس مطالعات انجام‌شده بر روی موش‌ها، تعامل خارهای روی ویروس با آنزیم ACE2، سبب می‌شود که سطح این آنزیم در سلول افت کند و آسیب وارده به ریه‌ها بیشتر شود (Walls *et al*. 2020).

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-06-01]

[DOR: 20.1001.1.25885073.1399.9.1.6.9]



شکل ٤- اتصال دومین RBD پروتئین S ویروس SARS-CoV-2 توسط موتیف RBM (قرمز) به دومین خارج سلولی آنزیم ACE2 (Lan *et al*. 2020).

Figure 4. The connection of RBD of SARS-CoV-2 by RBM motif (red) to extracellular domain of ACE2 enzyme (Lan *et al*. 2020).

مطالعه بر روی بیماران مبتلا به بیماری کووید ۱۹ یافته‌های جالبی را در ارتباط با آنزیم ACE2 نشان داده است. برای مثال این مطالعات نشان داده است که بیان گیرنده ACE2 در سلول‌های ریه با افزایش سن زیاد می‌شود که این امر می‌تواند توجیهی بر عدم ابتلای جدی کودکان به بیماری کرونا و ابتلای شدید افراد مسن به این بیماری باشد. از یافته‌های جالب دیگر این است که تجزیه و تحلیل توالی یابی RNA در سلول‌های افراد نشان می‌دهد که بیان گیرنده ACE2 در آقایان آسیایی زیاد است که این یافته نیز توجیهی بر ابتلای زیاد آقایان در مقایسه با زنان است. البته تاکنون امکان مقایسه با نمونه‌های غیرآسیایی به دلیل گزارشات کم کلینیکی محدود است. همچنین تجزیه و تحلیل توالی یابی RNA سلول افراد در جامعه‌های مختلف نشان داده است که آسیایی‌ها نسبت بالایی از بیان گیرنده ACE2 را در مقایسه با آمریکایی-آفریقایی‌های سفید پوست دارند که در آسیا نیز وابسته به نژاد و جمعیت‌ها میزان بیان این گیرنده مختلف است که این مورد نیز می‌تواند توجیه تفاوت شیوع در جمعیت‌های مختلف باشد (Cao *et al*. 2020).

مطالعات مولکولی نشان داده است که دومین RDB پروتئین S این ویروس‌ها در گونه‌های مختلف با اسیدهای‌آمینه مختلفی به گیرنده ACE2 متصل می‌شوند برای مثال ویروس SARS-CoV-2 در ناحیه RDB به کمک اسیدهای آمینه Leu455، Phe486، Gln493، Ser494، Asn501 و Tyr505 به گیرنده ACE2 سلول انسانی متصل می‌شود و در این اتصال اسیدآمینه لیزین ۳۱ در گیرنده ACE2 انسان نقش مهمی داشته و به Gln493 پروتئین S متصل می‌شود. لازم به ذکر است که این اتصال در ویروس SARS-CoV با اسیدهای آمینه Y442، L4721، N479، D480، T487 و Y491 و در ویروس Bat-RaTG13 که احتمالا منشاء ویروس SARS-CoV-2 است با اسیدهای آمینه L455، L486، Y493، R494، D501 و H505 صورت می‌گیرد (شکل ۳- ب)، همان‌طور که ملاحظه می‌شود با وجود مطرح بودن ایجاد این ویروس از ویروس Bat-RaTG13 در دومین RDB و محل اتصال این ویروس به گیرنده ACE2 تفاوت بسیار زیادی مشاهده می‌شود و تنها در یکی از ریشه‌های اسیدآمینه مشترک هستند که این امر باوجود تفاوت میزبان و به منظور اتصال به ACE2 سلول‌های انسانی قابل درک است با این حال این مقایسه حتی تفاوت در پنج اسیدآمینه از شش اسیدآمینه را با گونه‌ای که توانایی اتصال به ACE2 انسان را دارد (SARS-CoV) نشان می‌دهد، درحالی‌که مقایسه این توالی بین ویروس SARS-CoV-2 با کروناویروس مورچه‌خوار بیانگر اشتراک در هر شش اسیدآمینه شرکت کننده در اتصال به ACE2 انسان است، بنابراین ویروس مورچه‌خوار نیز

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-06-01]

[DOR: 20.1001.1.25885073.1399.9.1.6.9]

می‌تواند یک منشاء احتمالی دیگر ویروس SARS-CoV-2 باشد (Andersen *et al*. 2020).

چرخه زندگی ویروس **SARS-CoV-2**

همانطور که گفته شد کروناویروس‌ها از طریق RBD به گیرنده ACE2 در سطح سلول‌های میزبان متصل شده و از طریق اندوسیتوز وارد سلول‌ها می‌شوند. برای رها شدن ژنوم ویروس به داخل سلول ابتدا پروتئین S توسط پروتئازهای اسیداندوزومی برش یافته و غشای اندوزومی (سلول میزبان) و غشای ویروس به هم متصل می‌شود، در نهایت ژنوم ویروس از پوشش پروتئین خارج و ترجمه آن آغاز می‌شود. ابتدا پلی‌پروتئین‌های pp1a و pp1ab سنتز شده و توسط پروتئاز ویروسی به محصولات کوچکی تبدیل می‌شوند. برخی از این پروتئین‌ها مثل Nsp1 سیستم ترجمه میزبان را برای ترجمه RNA های خود میزبان غیرفعال می‌کند. برخی دیگر از پروتئین‌های Nsp در تشکیل کمپلکس رونویسی برای رونویسی RNAهای زیرژنومی بکار گرفته می‌شوند. ویروس با به کارگیری سیستم ترجمه میزبان اقدام به ترجمه و ساخت پروتئین‌های مورد نیاز خود می‌کند. ساخت این پروتئین‌ها توسط سیستم ترجمه سلول میزبان در شبکه آندوپلاسمی صورت می‌گیرد، بعد از ترجمه اولیه و تولید آنزیم-های مورد نیاز برای رونویسی مثل آنزیم هلیکاز و RNA پلی‌مراز، این آنزیم‌ها از روی رشته‌های منفی RNA ویروس، رشته‌های مثبت ژنومی را سنتز می‌کنند، سپس سیستم ترجمه از طریق RNAهای subgenomic شروع به سنتز نوکلئوپروتئین‌ها برای بسته‌بندی ژنوم ویروس و پروتئین‌های غشایی جهت ساخت پوشش ویروس می‌کند، پروتئین‌های پوششی ساخته شده از روی RNA ژنومی در امتداد سیستم ترشحی در محفظه میانی شبکه آندوپلاسمی-گلژی حرکت کرده و ژنوم ویروسی را در بر می-گیرند. در نهایت ذرات کامل ویروسی شکل گرفته و در داخل وزیکول‌هایی بسته‌بندی شده و به سطح سلول حرکت کرده و در نهایت از طریق اگزوسیتوز از سلول خارج می‌شود (Fehr and Perlman, 2015).

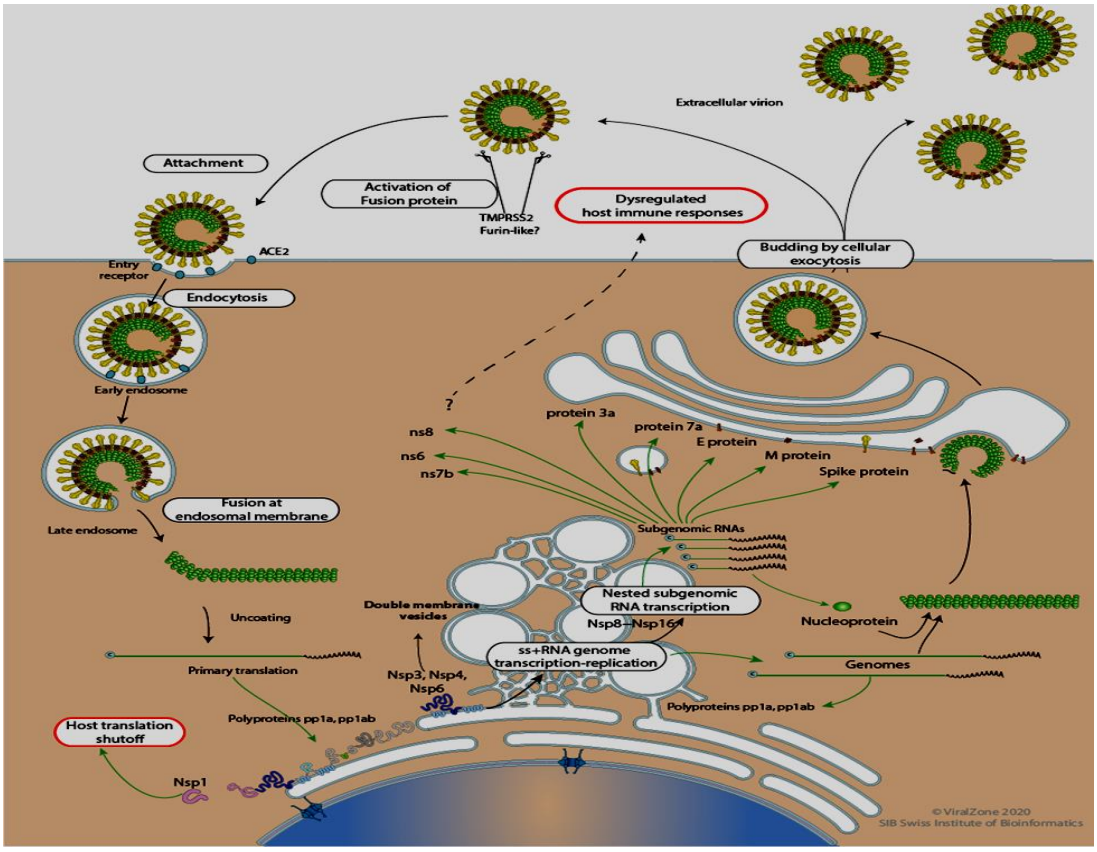


Figure 5. The Coronavirus life-cycle (Viralzone, 2020). **شکل ۵**- چرخه زندگی SARS-CoV-2 (Viralzone, 2020).

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-06-01]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1399.9.1.6.9]

علایم بیماری COVID-19 ایجاد شده توسط ویروس SARS-CoV-2

با اینکه درصد بالایی از افراد جامعه (حدود ۸۰ درصد) عفونت بدون علامت و یا با علایم خفیف سرماخوردگی را بروز می‌دهند اما عمده‌ترین علامت ظاهری این بیماری در زمان شروع عفونت تب، سرفه و خستگی است درحالیکه ممکن است با علایم دیگر مانند خلط سینه، سردرد، خلط خونی، اسهال و تنگی نفس همراه باشد. از نظر بالینی نیز علایم این بیماری بسیار شبیه به عفونت-های ویروسی دیگر شامل پنومونی، سپسیس، شوک سپتیک و سندرم تنگی نفس حاد که با تجمع مایع در ریه همراه است. از طرفی افزایش آنزیم‌های کبدی نیز در این بیماران ممکن است شود. همچنین با وجود اینکه میزان پرولاکتونین در اوایل بیماری طبیعی به‌نظر می‌رسد اما با بستری شدن بیمار در ICU افزایش پیدا می‌کند. مهمترین علامت رادیولوژی این بیماری نیز کدورت دو طرفه ریه در سی‌تی‌اسکن است که به‌صورت سایه‌های وصله شده و کدورت‌های شیشه‌ای مشاهده می‌شود، و در کنار انجام آزمایش PCR از روش‌های تشخیصی این بیماری محسوب می-شود (McIntosh, 2020).

راهکارهای پیشنهادی برای درمان بیماری کرونا

تولید واکسن بر پایه Spike protein

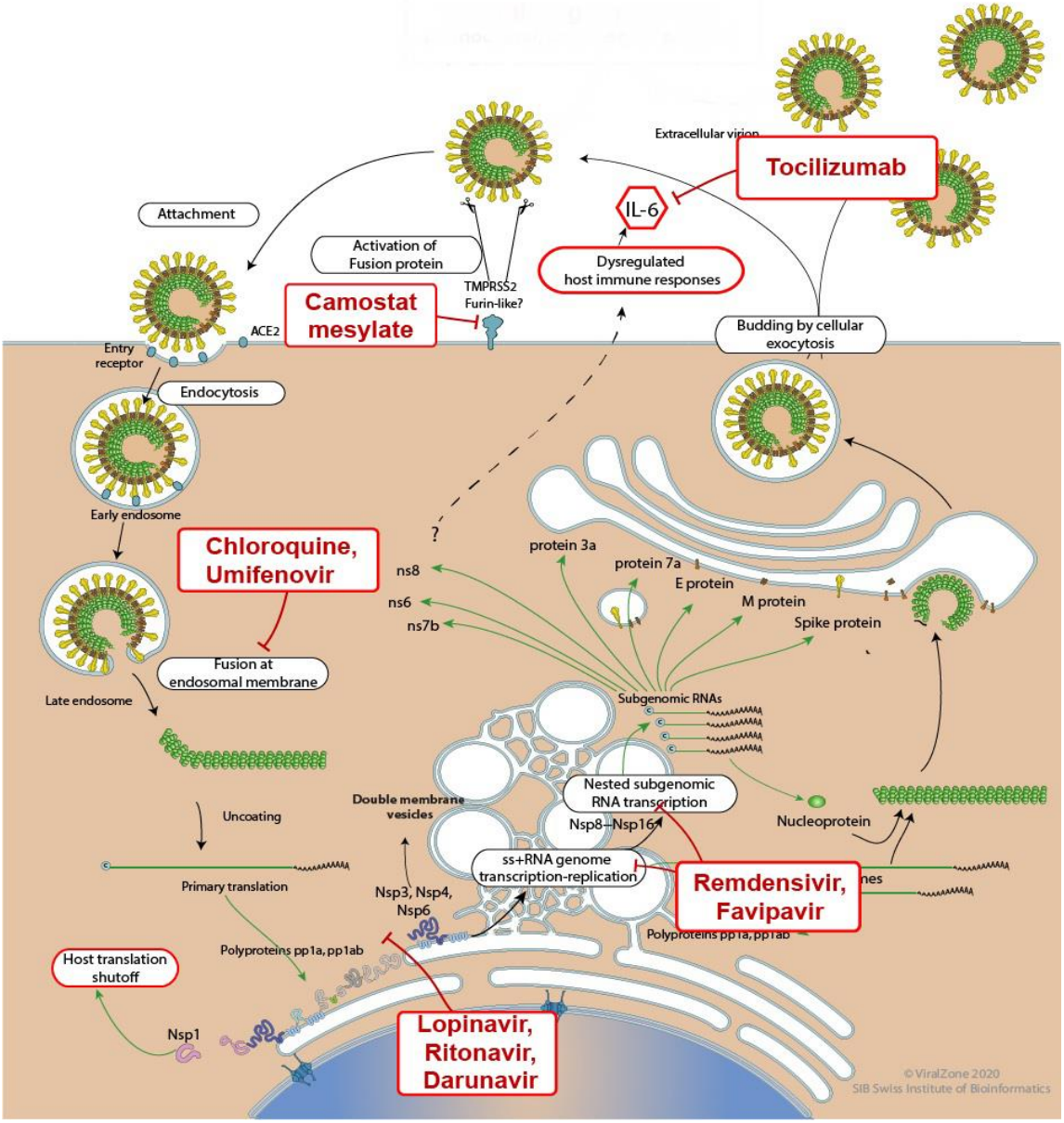
یکی از راهکارهای مهم در ارتباط با این بیماری تولید واکسن است. اما تولید واکسن با کارایی مناسب و به منظور جلوگیری از ابتلا به بیماری چندین سال طول می‌کشد. از طرفی مطالعه بر روی واکسن‌ها نشان داده است که واکسنی که بر اساس پپتیدهای ساخته شده ویروسی می‌باشد نمی‌تواند در برابر کروناویروس‌های آینده مقاومت ایجاد کند که این امر به خاطر جهش‌هایی است که با فراوانی بالا می‌تواند در ویروس رخ دهد. از سوی دیگر بر اساس یک گزارش علمی که کار مشترک پژوهشگران انستیتو ویروس شناسی ووهان چین و دپارتمان میکروبیولوژی و ایمونولوژی کارولینای شمالی و مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه هاروارد در سال ۲۰۱۵ می‌باشد، پژوهشگران اقدام به تولید یک ویروس ترکیبی با منشاء کروناویروس خفاش چینی و کروناویروس آلوده کننده موش کرده‌اند که بر اساس نتایج منتشر شده این ویروس ترکیبی می‌تواند به سرعت در جمعیت‌های انسانی منتشر شود و هیچ واکسن و آنتی بادی مونوکلونال هم بر روی آن موثر نیست، بنابراین در صورتیکه ویروس مورد نظر حاصل دستکاری و مهندسی ژنتیک باشد و در صورت نبود امکان تولید واکسن با کارایی مناسب باید به دنبال راهکارهای موثر دیگری گشت (Menachery *et al*. 2015).

استفاده از پلاسمای خون بیماران بهبود یافته

از دیگر راهکارهای ارائه شده برای کنترل و درمان بیماری کرونا استفاده از پلاسمای خون بیماران معالجه شده است. این روش درمان به حدود یک قرن قبل و زمان همه‌گیری آنفولانزا در اسپانیا در سال ۱۹۱۸ باز می‌گردد. مطالعات مربوط به انتقال پلاسمای خون مبتلایان معالجه شده توسط تیم‌های پزشکی کشورهای مختلف از چین، ایران، آمریکا و انگلستان پیشرفت‌های قابل توجهی را در بهبود بیماران مبتلا به کرونا نشان می‌دهد. این روش درمانی به‌واسطه پلاسمای جمع‌آوری شده از خون بیماران بهبود یافته با سیستم ایمنی قوی که مقادیر زیادی آنتی‌بادی در مقابل ویروس تولید کرده اند انجام می‌شود. بررسی‌ها نشان داده است که بدن این افراد حاوی مقادیر زیادی پادتن می‌باشد. پژوهش‌ها نشان داده است که تزریق این پلاسما در افرادی که به بیماری شدید کرونا مبتلا شده و از علایم تنگی نفس، درد قفسه سینه، تب و سرفه رنج می‌برند سه روز بعد از تزریق بهبودی ایجاد شده است. با این حال این روش نیز به گفته پزشکان نمی‌تواند خالی از عیب باشد و امکان انتقال عوامل مختلفی از پلاسمای خون افراد بهبود یافته به افراد بیمار وجود دارد که ممکن است خطراتی در پی داشته باشد، از طرفی در اکثر گزارش‌ها آمده است که بیشتر افراد بهبود یافته با تزریق پلاسمای خون همزمان از برخی داروهای ضد ویروسی نیز استفاده می‌کردند. به این نکته نیز باید توجه شود که جهش در ویروس و فرار از آنتی‌بادی‌های پلاسمای تزریق شده باعث از بین رفتن این خط دفاعی خواهد شد (Duan *et al*. 2020).

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-06-01]

[DOR: 20.1001.1.25885073.1399.9.1.6.9]



شکل ٦– محل اثر و چگونگی مکانیسم داروهای ضد ویروسی مورد استفاده در کنترل بیماری کووید-۱۹ (Viralzone, 2020).

Figure 6. Location of effect and mechanism of antiviral drugs used.

استفاده از مسدود کننده‌های گیرنده ویروس

با توجه به اینکه کروناویروس‌های SARS-CoV و SARS-CoV-2 از گیرنده مشترک ACE-2 برای ورود به سلول میزبان استفاده می‌کنند می‌توان از استراتژی مسدود کردن گیرنده برای ویروس جدید نیز استفاده کرد. مطرح کنندگان این استراتژی معتقد هستند از آنجا که در شیوع فعلی، ویروس فرصت جهش ژنتیکی و استفاده از گیرنده جدید را ندارد، استفاده از این روش می‌تواند درمان مناسبی تلقی شود. لوزارتان که از دسته داروهای بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین۲ می‌باشد و از باریک شدن رگ‌های خونی جلوگیری می‌کند و فشار خون را کاهش داده و جریان خون را بهبود می‌بخشد می‌تواند به عنوان مسدود کننده گیرنده ویروس SARS-CoV-2 (ACE2) برای بهبود بیماران مبتلا به کووید ۱۹ و پیشگیری از ورود ویروس به سلول‌ها مورد استفاده قرار گیرد. البته این گیرنده در بافت ریه به طور مداوم تکثیر و تخریب می‌شود و بنابراین، اینکه چه مقدار دارو باید به ریه وارد شود تا این گیرنده را خنثی کند مشخص نیست. علاوه بر این در

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-06-01]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1399.9.1.6.9]

پژوهش‌ها انجام شده بر روی مدل حیوانی با مشکلات جدی همراه بوده است که می‌تواند از موانع مهم در بکارگیری این دارو باشد (Gurwitz, 2020).

درمان بیماری کووید ۱۹ با استفاده از آنزیم ACE2 نوترکیب انسانی (rhACE2)

پژوهش‌های اخیر نشان داده است که دانشمندان دارویی را کشف کرده‌اند که به شکل موثری جلوی اتصال ویروس کرونا به بدنه سلول‌ها را مسدود می‌کند و می‌تواند به صورت بالقوه سبب درمان بیماری کووید ۱۹ در همان ساعات اولیه شود. انتشار نتایج این پژوهش سبب افزایش امیدها برای یافتن درمان موثر بیماری ناشی از ویروس کرونا شده است. این دارو درواقع پروتئین نوترکیب آنزیم ACE2 است که از طریق مهندسی ژنتیک طراحی و تولید شده است و نام علمی hrsACE2 را دارد. پژوهش‌ها درباره این دارو بر دو جنبه متمرکز بوده است، از یک سو نحوه تعامل ویروس با غشای سلول‌های بدن انسان و چگونگی بی‌اثر کردن مکانیسم اتصال ویروس به سلول‌های بدن و از سوی دیگر چگونگی گسترش عفونت در رگ‌ها و درگیر شدن کلیه با این بیماری است. این تحقیق که در محیط آزمایشگاهی و بر روی سلول‌های کشت شده صورت گرفته، نشان داده است که ویروس کرونا می‌تواند علاوه بر ریه، به صورت مستقیم در رگ‌های خونی و کلیه تکثیر شود. نتیجه کشت سلولی آزمایشگاهی نشان داده است که داروی جدید می‌تواند میزان ویروس در بافت آلوده را بین هزار تا پنج هزار برابر وضعیت عادی، کاهش دهد، در واقع این دارو که فرم نوترکیب آنزیم ACE2 است با ACE2 سلول‌ها برای اتصال به ویروس رقابت کرده و مانع از اتصال ویروس کرونا به گیرنده ACE2 در سطح سلول‌ها می‌شود، در نتیجه مقادیر کمی از ویروس موفق به اتصال به گیرنده‌های سطح سلول و ورود به سلول می‌شوند بنابراین تکثیر و فعالیت ویروس محدود شده و تا حد زیادی از ایجاد بیماری شدید جلوگیری می‌کند. امید است با انجام پژوهش‌های بالینی و درصورت موثر بودن یا تولید تجاری این دارو گام مهمی در جهت درمان بیماری کووید ۱۹ ایجاد شود (Batlle *et al*. 2020).

در حال حاضر در کنار بررسی و پیدا کردن راهکار مناسب جهت درمان قطعی این بیماری، از داروهای ضد ویروسی استفاده می‌شود، برای مثال ریتوناویر (Ritonavir) و لوپی‌ناویر (Lopinavir) از مهارکننده‌های پروتئاز هستند که برای درمان HIV به‌کار می‌روند (Oldfield and Plosker 2006). این داروها در درمان بیماری SARS و MERS نیز کارایی داشته اند. براساس دستورالعمل‌های درمان کووید ۱۹ ، اینترفرن آلفا و Lopinavir یا Ritonavir به عنوان درمان ضد ویروسی توصیه می‌شوند. داروناویر (Darunavir) یکی دیگر از داروهای ضد ویروسی است که معمولاً با سایر ترکیبات ضد ویروسی برای معالجه و جلوگیری از ایدز استفاده می‌شود. این دارو نیز مثل ریتوناویر و لوپی‌ناویر خاصیت مهار کنندگی پروتئازی دارد و از طریق تعامل با پروتئازهای ویروسی مانع فعالیت آن‌ها می‌شود (Haviernik et al. 2018). داروهای آنالوگ نوکلئوزیدی مهار کننده سنتز RNA نیز می‌توانند در روند درمان کووید-۱۹ مؤثر باشند، آنالوگ نوکلئوزیدی رمدزیویر (Remdesivir) که آزمایش بالینی را جهت درمان عفونت ویروسی ابولا به اتمام رسانده و بی خطر بودن آن تأیید شده است می‌تواند برای درمان بیماری کووید ۱۹ بکار گرفته شود، این دارو در عملکرد آنزیم RNA پلی‌مراز وابسته به RNA تداخل ایجاد کرده، همچنین از ویرایش ژنوم از طریق اگزونوکلئازها جلوگیری می‌کند، در نتیجه میزان تولید RNA ویروسی را کاهش می‌دهد (Agostini *et al*. 2018). یکی دیگر از مهارکننده‌های غیراختصاصی آنزیم RNA پلی‌مراز وابسته به RNA داروی فابی‌پیراویر (Favipiravir) است، این دارو که فرم فعال آن favipiravir-ribofuranosyl-5'-triphosphate است در کنار ممانعت از سنتز RNA ویروسی باعث ایجاد جهش کشنده نیز در ویروس می‌شود، در نتیجه ویروس تا حد زیادی قدرت بیماری‌زایی خود را از دست می‌دهد (Delang *et al*. 2018). توسیلی‌زوماب (Tocilizumab) داروی دیگری است که استفاده از آن برای درمان بیماری کووید ۱۹ گزارش شده است، این دارو یک سرکوبگر سیستم ایمنی است که برای درمان بیمای‌های خودایمنی مثل آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود، احتمال می‌رود که این دارو با مهار اینترلوکین ٦ (interleukin 6) که در پاسخ به واکنش‌های التهابی و ایمنی توسعه پیدا می‌کند باعث کاهش اثرات

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-06-01]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1399.9.1.6.9]

بیماری و کنترل آن شود (Michot *et al*. 2020). کامواستات متیلاز (Camostat) که یک مهار کننده سرین پروتئاز است و در درمان رفلاکس مری و همچنین درمان برخی از سرطان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد از دیگر داروهای مورد استفاده برای درمان بیماری کووید-۱۹ محسوب می‌شود. این دارو از طریق مهار آنزیم transmembrane protease, serine 2 (TMPRSS2) از آلودگی سلول‌های آزمایشی Hela توسط کروناویروس‌های SARS-CoV و NL63 جلوگیری کرده است. یک مطالعه آزمایشگاهی دیگر نشان داد که کامواستات عفونت سلول‌های Calu-3 ریه توسط SARS-CoV-2 را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد (Hoffmann *et al*. 2020). هیدروکسی کلروکین یا Hydroxychloroquine (HCQ)، دارویی است که به طور عمده برای پیشگیری و درمان مالاریا در مناطقی که مالاریا نسبت به کلروکین حساس است، و همچنین برای درمان آرتریت روماتوئید و لوپوس استفاده می شود. با ظهور بیماری کووید-۱۹ همچنین به عنوان درمانی برای این بیماری مورد بررسی قرار گرفته است (Cortegiani *et al*. 2020). هیدروکسی کلروکین باعث افزایش pH اندوزومال در سلول‌های حاوی آنتی‌ژن می‌شود، بر همین اساس احتمال داده می‌شود که این ماده با تغییر pH سلول از ورود ژنوم ویروسی به داخل سلول جلوگیری کند، هرچند این دارو در کنترل بیماری حاد تنفسی ایجاد شده توسط ویروس SARS-CoV موثر بوده است (Vincent *et al*. 2005) و بر همین اساس نیز به منظور درمان بیماری کووید-۱۹ مورد استفاده قرار می‌گیرد، ولی پژوهش‌های اخیر در ارتباط با این دارو از اثرات محدود این دارو در درمان بیماری کووید-۱۹ گزارش داده است (Chen *et al*. 2020). اومی‌فناویر (Umifenovir) باوجود اینکه به عنوان یک داروی ضد ویروسی شناخته می‌شود و در روسیه و چین برای درمان آنفلوانزا استفاده می‌شود (Boriskin YS *et al*. 2008) ولی توسط FDA ایالات متحده برای درمان یا پیشگیری از آنفلوانزا تأیید نشده است. ادعا می‌شود که این دارو مانع از ورود ویروس به سلول‌های هدف شده و باعث تحریک پاسخ ایمنی می‌شود. اخیرا نیز به‌دلیل شیوع SARS-CoV-2 مورد توجه قرار گرفته است. این دارو در واقع یک ممانعت کننده از ترکیب غشایی است و از تماس بین ویروس و سلول‌های میزبان جلوگیری می‌کند. و همچنین مثل هیدروکسی کلروکین مانع همجوشی بین پاکت ویروسی و غشای سلولی سلول هدف می‌شود در نتیجه از ورود ویروس به سلول هدف جلوگیری می‌کند (Boriskin Yury S *et al*. 2006). شکل ٦ نشان دهنده محل و نحوه اثر هرکدام از داروهای فوق می‌باشد.

منشا ویروس

همان‌طور که در بالا اشاره شد کرونا ویروس SARS-CoV-2 ویژگی‌هایی دارد که یک سری از این ویژگی‌ها بین اعضای خانواده و یک سری بین گونه‌های یک جنس مشترک است در حالی‌که ویژگی‌های منحصر به‌فردی نیز مختص این ویروس شناسایی شده است که براساس میزان شباهت و تفاوت این ویژگی‌ها با خصوصیات سایر ویروس‌ها فرضیه‌های مختلفی در ارتباط با منشاء و چگونگی به وجود آمدن این ویروس مطرح شده است.

فرضیه انتخاب طبیعی

همان‌طور که اشاره شد براساس مطالعات ژنومی و بررسی توالی-های حفاظت شده در کروناویروس‌ها و باتوجه به شباهت بالای ۹٦ درصدی ژنوم ویروس جدید با ژنوم کروناویروس آلوده کننده خفاش (Bat-RaTG13)، این ویروس در خانواده کروناویریده و در جنس بتاکروناویروس قرار گرفت. اولین فرضیه مطرح شده باتوجه به این میزان تشابه، جهش در ویروس Bat-RaTG13 و ایجاد ویروس SARS-CoV-2 است. طرفداران این فرضیه معتقد هستند که در اثر انتخاب طبیعی چندین جهش بر روی ژنوم ویروس Bat-RaTG13 رخ داده که طی این جهش‌ها ویروس جدید ایجاد شده قابلیت آلوده‌سازی سلول‌های انسانی و برخی از پستانداران را پیدا کرده است. ایجاد جهش در دومین RBD پروتئین S ویروس Bat-RaTG13 یکی از مهمترین جهش‌های ایجاده شده است که به ویروس SARS-CoV-2 قابلیت اتصال به آنزیم ACE2 را که به‌عنوان گیرنده بر سطح سلول‌های انسانی قرار دارد می‌دهد. به‌نظر می‌رسد که SASR-CoV-2 با این RBD توانایی اتصال به ACE2 شبه انسانی مثل راسوی اهلی و گربه را نیز داشته باشد. طبق این فرضیه، دومین جهش ایجاد شده در ویروس Bat-RaTG13 که در محل اتصال دو زیرواحد S1 و S2

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-06-01]

[DOR: 20.1001.1.25885073.1399.9.1.6.9]

پروتئین S ایجاد شده است اضافه شدن توالی نوکلئوتیدی tcctcggcgggc است که منجر به افزودن چهار اسیدآمینه جدید PRRA بین دو زیرواحد S1 و S2 می‌شود که یک سایت برشی منحصر به فرد (Polybasic cleavage site) در این ویروس ایجاد کرده است. بر طبق این فرضیه در طی جهش ویروس از خفاش به انسان یک درج ۱۲ نوکلئوتیدی بر روی ژنوم ویروس و در حدفاصل توالی‌های نوکلئوتیدی دو زیرواحد S1 و S2 رخ داده است. مطالعات انجام گرفته تاکنون حاکی از آن است که این توالی در سایر کروناویروس‌ها از جمله ویروس خفاش و پنگولین مشاهده نشده است با این حال طرفدارن این فرضیه معتقد هستند که با مطالعه و بررسی بیشتر کروناویروس‌ها احتمالا سایت برشی کاملا شبیه Polybasic cleavage site ویروس SARS-CoV-2 و یا مشابه آن در سایرو ویروس‌ها شناسایی خواهد شد که این شناسایی فرضیه جهش عادی و انتخاب طبیعی را حمایت می‌کند. عملکرد این توالی در SARS-CoV-2 به‌طور کامل شناسایی نشده است ولی باتوجه به ایجاد یک پیچ توسط اسیدآمینه پرولین که منجر به برقراری پیوندهای گلیکانی بر روی اسیدهای‌آمینه S673 ، T678 و S686 می‌شود احتمالا این سایت در محافظت اپی‌توپ-های ویروس در برابر سیستم ایمنی نقش دارد که با افزایش بیماری‌زایی ویروس رابطه مستقیم دارد. بنابراین یک جهش کلیدی و مهم در ویروس محسوب می‌شود (Andersen *et al.* 2020).

پژوهشگران مطرح کننده این فرضیه براساس یافته‌های خود ادعا می‌کنند که غیرممکن است که SARS-CoV-2 از طریق دستکاری آزمایشگاهی و مهندسی ژنتیک یک کروناویروس دیگر مانند SARS-CoV به وجود آمده باشد. همان‌طور که گفته شد RBD پروتئین S ویروس SARS-CoV-2 برای اتصال به ACE2 انسانی بهینه شده است. با وجود اینکه توانایی اتصال و قدرت بیماری-زایی ویروس نشان می‌دهد این جهش باعث ایجاد یک اتصال موثر شده است اما بررسی‌های بیوانفورماتیکی و شبیه‌سازی‌های رایانه‌ای جهش ایجاد شده در SARS-CoV-2 را برای اتصال به سلول‌های انسانی مناسب‌ترین جهش نمی‌داند و جهش متفاوتی را در ناحیه RBD ویروس SARS-CoV-2 برای بهترین حالت بیماری‌زایی پیش‌بینی کرده است (Andersen *et al.* 2020).

بنابراین این ادعا مطرح می‌شود که اگر دانشمندان عمدا این ویروس را مهندسی کرده بودند، جهشی را انتخاب نمی‌کردند که مدل‌های رایانه‌ای معتقد است که بالاترین کارایی را ندارد و در صورت دستکاری این ویروس باید از بهترین حالت جهش برای بیماریزایی با کارایی بالا استفاده می‌شد. اما به نظر می‌رسد طبیعت از دانشمندان باهوش‌تر بوده و کروناویروس جدید بهتر و کاملاً متفاوت از آن چیزی است که دانشمندان می توانستند از طریق مهندسی ژنتیک ایجاد کنند.

دومین دلیل محققان بر طبیعی بودن این ویروس ساختار کلی مولکولی این ویروس است. بررسی ساختار کلی مولکولی این ویروس نشان داده است که ساختار این ویروس با سایر کروناویروس‌های شناخته شده متفاوت است، و در عوض بیشتر شبیه ویروس‌های موجود در خفاش‌ها و مورچه‌خوارها است که کمتر مورد مطالعه قرار گرفته و از نظر بیماری‌زایی در انسان تا حدی ناشناخته بودند. بنابراین این پژوهشگران می‌گویند اگر کسی به دنبال مهندسی ویروس جدیدی به‌عنوان یک عامل بیماری‌زا بود، می‌توانست از ساختار کلی ویروس شناخته شده از نظر بیماری‌زایی استفاده کند. این گروه از پژوهشگران در ارتباط با نحوه ایجاد این ویروس دو سناریو مطرح می‌کنند. سناریوی اول انتخاب طبیعی ویروس در یک میزبان حیوانی قبل از انتقال به انسان است، طبق این سناریو، خصوصیات ژنتیکی کروناویروس جدید که در شناسایی، اتصال و بیماری‌زایی سلول‌های انسانی تا این اندازه موثر است قبل از انتقال این ویروس به انسان وجود داشته است. با توجه به ویژگی‌های ژنتیکی و پروتئینی کروناویروس جدید (SARS-CoV-2) و کروناویروس‌های خفاش و مورچه‌خوار که قبلا گفته شد، ویروس جدید از لحاظ ژنومی بیش از ۹۶ درصد شبیه به ویروس خفاش بود ولی از نظر توالی اسیدآمینه‌های درگیر در برقراری پیوند بین RDB ویروس و ACE2 انسان بیشتر شبیه به ویروس مورچه‌خوار است، بنابراین طبق این سناریو پژوهشگران پیشنهاد می‌کنند که احتمالا منشا ویروس SARS-CoV-2، ویروس Bat-RaTG13 خفاش است که ابتدا به مورچه‌خوار منتقل شده و درنهایت بعد از ایجاد تغییرات مناسب ژنتیکی در این ویروس و به سبب استفاده از مورچه‌خوار

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-06-01]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1399.9.1.6.9]

توسط برخی از افراد بومی این ویروس به انسان منتقل شده است (Andersen *et al*. 2020).

دومین سناریو در ارتباط با ایجاد طبیعی SARS-CoV-2، انتخاب طبیعی در انسان به دنبال انتقال در جانوران است. طبق این سناریو خصوصیات بیماری‌زایی ویروس پس از پرش ویروس از میزبان حیوانی خود به انسان تکامل پیدا کرده است. در واقع ویروس ویژگی‌های ژنومی که در بالا به آن اشاره شد را از طریق سازگاری در انتقال غیرقابل شناسایی انسان به انسان به دست آورده است. در ارتباط با این سناریو پژوهشگران معتقد هستند باتوجه به شباهت RDB کروناویروس مورچه‌خوار به RDB ویروس SARS-CoV-2 احتمالا این ویروس از یک مورچه‌خوار به طور مستقیم یا غیرمستقیم به میزبان انسانی منتقل شده است. سپس با ایجاد تغییرات و جهش‌های ژنتیکی، ژنوم خود را تا حد زیادی شبیه به ژنوم ویروس خفاش کرده است. طی این جهش-های ایجاد شده نیز محل برش جدیدی (Polybasic cleavage site) ما بین زیرواحدهای S1 و S2 پروتئین S که متفاوت از سایت برشی موجود در پروتئین S کروناویروس‌ها است ایجاد می‌کند که به ویروس اجازه می‌دهد تا به‌راحتی در سلول‌های انسانی شکسته شود. پژوهشگران معتقد هستند که بعد از این تغییرات و ایجاد این ظرفیت، ویروس جدید علاوه بر ایجاد آلودگی، حتی توانایی گسترش در بین مردم و اوج گرفتن پاندمی را نیز پیدا کرده است. از جمله دلایل دیگری که مدعیان جهش خودبه‌خودی و انتخاب طبیعی مطرح می‌کنند این است که برای ایجاد سایت‌های برشی چند بازی به زمان طولانی‌تری نیاز است که ایجاد این سایت با توجه گذر زمان در طبیعت منطقی است. درحالی‌که تولید و انتخاب یک جایگاه برش چند بازی در آزمایشگاه احتیاج به واکشت مکرر در کشت سلولی یا حیوانات دارای گیرنده‌های ACE2 شبیه به انسان دارد، که توضیحات مربوط به چنین کارهایی قبلا توضیح داده نشده است. در نهایت، تولید پیوندهای گلیکانی نیز باتوجه به اینکه این ویژگی حاکی از دخالت سیستم ایمنی بدن است نمی‌تواند در محیط کشت سلول رخ داده باشد (Andersen *et al*. 2020).

علاوه‌بر سناریوهای فوق در ارتباط با انتخاب طبیعی ویروس برخی از پژوهشگران فرضیه نوترکیبی را نیز مطرح می‌کنند، این پژوهشگران معتقد هستند باتوجه به شباهت بالای ۹۹ درصدی توالی ۷٤ اسیدآمینه‌ای از پروتئین S ویروس مورچه‌خوار به SARS-CoV-2 که احتمالا توانایی آلوده کردن سلول‌های انسانی را به این ویروس می‌دهد، توالی اسیدآمینه‌ای ویروس خفاش در این ناحیه فقط ۷٦ درصد مشابه ویروس SARS-CoV-2 می-باشد، بنابراین امکان آلوده‌سازی سلول انسانی را ندارد و از طرفی باتوجه به شباهت بالای ۹٦ درصدی ژنوم این ویروس خفاش به ویروس SARS-CoV-2 احتمالا این دو ویروس با انجام نوترکیبی در یک میزبان واسط، ویروس جدید SARS-CoV-2 را ایجاد کرده‌اند که توانایی آلوده کردن انسان را دارد (Hassanin, 2020).

یک تحقیق اخیر نیز در ارتباط با به وجود آمدن این ویروس گزارش جالبی از ترکیب ویروس خفاش با ویروس HIV1 ارائه کرده است. در این گزارش به چهار درج جدید در ژن گلیکوپروتئین S ویروس SARS-CoV-2 اشاره می‌شود که برای ورود ویروس به سلول‌های هدف ضروری است. در این مقاله ادعا شده است که توالی‌های درج شده مشابه موتیف‌های متغیر شناخته شده در گلیکوپروتئین یا پروتئین گاگ (Gag protein) استرین HIV1 است و بدون شک این احتمال وجود دارد که SARS-CoV-2 از طریق کسب برخی قطعات ژنی از ژنوم HIV-1 تولید شده است (Xiao *et al*. 2020).

مطالعه دیگری که اخیرا منتشر شده است منشا طبیعی ایجاد ویروس را خوک می‌داند. در این مطالعه نتایج فیلوژنتیک و تجزیه و تحلیل نوترکیبی نشان داد است که *Sus scrofa* و *Mus musculus* می‌توانند منشا ویروس SARS-CoV-2 باشند. در این مطالعه بیش از ۳۰۰ توالی ژنوم SARS-CoV-2 از GenBank استخراج و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. تجزیه و تحلیل‌های مربوط به ترجیح کدونی در *Sus scrofa* و *Mus musculus* نشان داده است که سیستم codon usage هر دو مشابه با SARS-CoV-2 ، همچنین بررسی فاصله اقلیدسی نشان داده است که این فاصله بین *Sus scrofa* و SARS-CoV-2 بسیار کم بوده و SARS-CoV-

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-06-01]

[DOR: 20.1001.1.25885073.1399.9.1.6.9]

2 می‌تواند به طور موثری از سیستم ترجمه خوک بهتر از سایر حیوان‌ها استفاده کند. علاوه بر این محاسبه فاصله زوج (Pairwise Distance) بین SARS-CoV-2 با خوک و موش به ترتیب برابر ۱٤,۸۹ و ۱٤,۹٤ است که نشان می‌دهد هر دو موجود تا حدودی می‌توانند منشاء ویروس در نظر گرفته شوند. بنابراین، حدس زده می‌شود که SARS-CoV-2 ممکن است در مرحله اول منشاء خفاشی داشته باشد، و بعد از انجام نوترکیبی که احتمالا در خوک یا موش به عنوان ناقل حدواسط صورت گرفته به انسان منتقل شده است (Hu *et al*. 2020).

با این حال پژوهشگران معتقد به نقش انتخاب طبیعی در ایجاد SARS-CoV-2 ابراز می‌کنند که اگرچه شواهد نشان می‌دهد که SARS-CoV-2 یک ویروس دستکاری شده هدفمند نیست، اما در حال حاضر اثبات یا رد سایر نظریه‌های منشاء ویروس غیرممکن است، در نتیجه شناسایی و کشف ویروس‌هایی با توالی‌های مشابه از منابع حیوانی قطعی‌ترین راه آشکار شدن منشا ویروس است برای مثال، مشاهده یک جایگاه برشی چند بازی مشابه یا کاملا شبیه SARS-CoV-2 در یک ویروس حیوانی می‌تواند از فرضیات انتخاب طبیعی حمایت کند، همچنین شناسایی یک میزبان واسطه بالقوه SARS-CoV-2، می‌تواند در تعیین منشا ویروس بسیار مفید باشد (Andersen *et al*. 2020).

فرضیه ساخت آزمایشگاهی ویروس

در کنار فرضیه‌های ایجاد طبیعی ویروس در نتیجه انتخاب طبیعی، برخی از پژوهشگران ساخت ویروس جدید در آزمایشگاه از طریق مهندسی ژنتیک را مطرح می‌کنند. یکی از دلایل مهم مطرح شدن این فرضیه توسط پژوهشگران این است که طی سال‌های گذشته پژوهش‌های بسیاری بر روی کروناویروس‌های شبیه به کروناویروس خفاش در کشت سلولی و حیوانی در آزمایشگاه-های ایمنی زیستی سراسر دنیا صورت گرفته است، و شواهد و مستنداتی از فرار آزمایشگاهی ویروس SARS-CoV نیز وجود دارد. بنابراین باید احتمال انتشار غیرمجاز SARS-CoV-2 نیز مورد بررسی قرار گیرد. طبق این فرضیه، این امکان وجود دارد که کروناویروس SARS-CoV-2 جهش‌های مربوط به دومین RBD را در طی سازگاری کشت سلولی به دست آورده است و با ایجاد خطای آزمایشگاهی یا به‌صورت عمدی این ویروس در بین مردم رها شده است (Andersen *et al*. 2020). از طرفی باتوجه به عدم شناسایی میزبان‌های حدواسط و همچنین عدم شناسایی ویروس-های با توالی‌های مشابه به ویروس SARS-CoV-2 از جمله سایت برشی چند بازی در بین سایر ویروس‌های مطالعه شده احتمال دستکاری و ایجاد مصنوعی این ویروس نباید نادیده گرفته شود، علاوه‌بر این برخلاف پژوهشگرانی که انتظار دارند در صورت تولید آزمایشگاهی این ویروس، مطالعات و پژوهش‌هایی مربوط به مراحل ساخت و مهندسی آن باید چاپ می‌شد می‌توان گفت که درصورت ایجاد و انتشار عمدی این ویروس با اهدافی نظیر بیوتروریسم عدم انتشار این پژوهش‌ها و نبود گزارش‌های مربوط به آن منطقی به‌نظر می‌رسد.

منابع

Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. 2018. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. mBio. 9(2). PubMed PMID: 29511076 .Pubmed Central PMCID: PMC5844999.

Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. 2020. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nature Medicine: 1-3.

Batlle D, Wysocki J, Satchell K. 2020. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? Clin Sci (Lond) 134: 543-545.

Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. 2012. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. Viruses 4: 1011-1033.

Boriskin Y, Leneva I, Pecheur E-I, Polyak S. 2008. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion. Current medicinal chemistry 15: 997-1005.

Boriskin YS, Pécheur E-I, Polyak SJ. 2006. Arbidol: a broad-spectrum antiviral that inhibits acute and chronic HCV infection. Virology journal 3: 56.

Chan JF-W, To KK-W, Tse H, Jin D-Y, Yuen K-Y. 2013. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. Trends in microbiology 21: 544-555.

Chen J, LIU D, LIU L, LIU P, XU Q, XIA L, LING Y, HUANG D, SONG S, ZHANG D. 2020. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19(COVID-19). Journal of Zhejiang University (Medical Science) 49: 0-0.

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-06-01]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1399.9.1.6.9]

Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. 2020. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. Journal of Critical Care 57: 279-283Cowley JA. 2016. Chapter 32 - Nidoviruses of Fish and Crustaceans. Pages 443-472

De Haan CA, Li Z, te Lintelo E, Bosch BJ, Haijema BJ, Rottier PJ. 2005. Murine coronavirus with an extended host range uses heparan sulfate as an entry receptor. Journal of virology 79: 14451-14456.

Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. 2018. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. Antiviral Res 153: 85-94.

Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. 2020. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. PubMed PMID: 32253318.

Fehr AR, Perlman S. 2015. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Pages 1-23. Coronaviruses, Springer.

Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. 2020. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. PubMed PMID: 32269081.

Gurwitz D. 2020. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug development research. PubMed PMID: 32129518

Hassanin A. 2020. Coronavirus Origins: Genome Analysis Suggests Two Viruses May Have Combined. https:// www.sciencealert.com/genome-analysis-of-the-coronavirus-suggests-two-viruses-may-have-combined.

Haviernik J, Stefanik M, Fojtikova M, Kali S, Tordo N, Rudolf I, Hubalek Z, Eyer L ,Ruzek D. 2018. Arbidol (Umifenovir): A Broad-Spectrum Antiviral Drug That Inhibits Medically Important Arthropod-Borne Flaviviruses. Viruses 10(4). PubMed PMID: 29642580. Pubmed Central PMCID: PMC5923478.

Hoet AE, Saif LJ. 2004. Bovine torovirus (Breda virus) revisited. Anim Health Res Rev 5: 157-171.

Hoffmann M ,Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu N-H, Nitsche A. 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell.

Hu X, Li W, He Z, Zhang F. 2020. Identification Sus scrofa and Mus musculus as potential hosts of SARS-CoV-2 via phylogenetic and homologous recombination analysis. F1000Research 9: 190.

Hudson C, Beaudette F. 1932. Infection of the cloaca with the virus of infectious bronchitis. Science 76: 34-34.

King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ. 2012. Family - Coronaviridae. Pages 806-828 in King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ, eds. Virus Taxonomy. San Diego: Elsevier.

Kuo L, Hurst-Hess KR, Koetzner CA, Masters PS. 2016. Analyses of coronavirus assembly interactions with interspecies membrane and nucleocapsid protein chimeras. Journal of virology 90: 4357-4368.

Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, Zhang Q, Shi X, Wang Q, Zhang L. 2020. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature 581: 215-220.

Liu DX, Fung TS, Chong KK-L, Shukla A, Hilgenfeld R. 2014. Accessory proteins of SARS-CoV and other coronaviruses. Antiviral research 109: 97-109.

McIntosh K. 2020. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). UpToDate. Mar 16.

Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, et al. 2020. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. PubMed PMID: 32247642. Pubmed Central PMCID: PMC7136869.

NIAID. 2020. Novel Coronavirus SARS-CoV-2 NIAID (March 09 2020) CC BY. https//:creativecommons.org /2020/03/19/now-is-the-time-for-open-access-policies-heres-why/novel-coronavirus-sars-cov-2-niaid-march-09-2020-cc-by/

Oldfield V, Plosker GL. 2006. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. Drugs 66: 1275-1299.

Patel VB, Clarke N, Wang Z, Fan D, Parajuli N, Basu R, Putko B, Kassiri Z, Turner AJ, Oudit GY. 2014. Angiotensin II induced proteolytic cleavage of myocardial ACE2 is mediated by TACE/ADAM-17: a positive feedback mechanism in the RAS. Journal of molecular and cellular cardiology 66: 167-176.

Payne S. 2017. Chapter 17 - Family Coronaviridae. Pages 149-158 in Payne S, ed. Viruses, Academic Press.

Sheahan TP, Baric RS. 2010. SARS coronavirus pathogenesis and therapeutic treatment design. Molecular Biology of the SARS-Coronavirus, Springer Pages 195-230.

Tyrrell D, Bynoe M. 1965. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. British medical journal 1: 1467.

Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Seidah NG, Nichol ST. 2005. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virol J 2: 69.

Viralzone. 2020. ViralZone resources SARS-CoV-2. https://viralzone.expasy.org/764?outline=all_by_species(

Walls AC, Park Y-J ,Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. 2020. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. Cell.

Wang W, McKinnie SM, Farhan M, Paul M, McDonald T, McLean B, Llorens-Cortes C, Hazra S, Murray AG, Vederas JC. 2016. Angiotensin-converting enzyme 2 metabolizes and partially inactivates pyr-apelin-13 and apelin-17: physiological effects in the cardiovascular system. Hypertension 68: 365-377.

Woo PC, Lau SK, Lam CS, Tsang AK, Hui S-W, Fan RY, Martelli P, Yuen K-Y. 2014. Discovery of a novel bottlenose dolphin coronavirus reveals a distinct species of marine mammal coronavirus in Gammacoronavirus. Journal of virology 88: 1318-1331.

Xiao C, Li X, Liu S, Sang Y, Gao S-J, Gao F. 2020. HIV-1 did not contribute to the 2019-nCoV genome. Emerging Microbes & Infections 9: 378-381.

Xu Y, Lou Z, Liu Y, Pang H, Tien P, Gao GF, Rao Z. 2004. Crystal structure of severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein fusion core. Journal of Biological Chemistry 279: 49414-49419.

Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si H-R, Zhu Y, Li B, Huang C-L. 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 579: 270-273.

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-06-01]

[DOR: 20.1001.1.25885073.1399.9.1.6.9]

Genetic Engineering and Biosafety Journal
Volume 9, Number 1

Introduction of coronavirus SARS-CoV-2 and investigation of possible origin of this virus

Amin Sahandi Khalifeh-Kandy[1], Jafar Razeghi[2]

1. PhD student in Agricultural Biotechnology. Faculty of Agriculture and Natural Resources, Imam Khomeini International University, Qazvin, IRAN
2. Plant Biology Dept. Natural Science Faculty, University of Tabriz, Tabriz, IRAN

*Corresponding Author, Email: jafar_razeghi@tabrizu.ac.ir

Abstract

The emergence of the dangerous and deadly COVID-19 disease in late 2019 in Wuhan, China, and its rapid spread has had a profound global impact on health, mental security, economy, culture and politics of various countries, drawing the attention of the medical community and related sciences for identification and treatment of this disease. Various studies on this disease have identified a new *coronavirus* as the cause. Due to the development of severe respiratory infection and the similarity of this virus to SARS-CoV, it was named SARS-CoV-2. Although many studies have been conducted to identify the origin of this virus and based on the obtained results, most researchers have proposed the hypothesis of natural selection of mutation in the bat-RaTGG13, but some researchers also believe that this virus was engineered in a laboratory based on the evidence obtained. However, both groups of researchers believe that none of the hypotheses can be refuted until strong evidence is found as to the origin of the virus. In this review, along with the discussion on the origin of SARS-CoV-2 virus, the introduction of this virus, its function, pathogenesis and ways to prevent and treat the disease will be introduced.

Keywords: ACE2 receptor, COVID-19, Genetic engineering, Natural selection, Severe Acute Respiratory Syndrome *Coronavirus* 2

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-06-01]

[DOR: 20.1001.1.25885073.1399.9.1.6.9]