

## بررسی منشأ احتمالی و سیر تحول کرونا ویروس‌ها با تمرکز بر عامل عفونت COVID-19

شیمیا غریبی<sup>۱</sup>، وجیهه عظیمیان زواره<sup>۲</sup>، سیدحسین میرهندی<sup>۳</sup>

### مقاله مروری

### چکیده

بیماری کرونا ویروس ۱۹ (COVID-19 یا Coronavirus disease 2019) یک عفونت ویروسی فراگیر و به شدت پاتوژن ناشی از Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) است که در وهان چین ظاهر و در سراسر دنیا گسترده شده است. بررسی ژنوم این ویروس، نشان داده است که SARS-CoV-2 از نظر فیلوژنتیک با ویروس‌های خفاشی شبه SARS شباهت بالایی دارد. بنابراین، خفاش می‌تواند به عنوان مخزن اولیه‌ی این ویروس در نظر گرفته شود. منبع حد واسط و مبدأ انتقال این ویروس به انسان، تا کنون شناسایی نشده است. در مطالعه‌ی حاضر، منشأ و تکامل ویروس SARS-CoV-2 در مقایسه با دو ویروس سندرم تنفسی SARS-CoV و Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) و همچنین، شواهد ژنتیک و فیلوژنتیک SARS-CoV-2 مورد بحث قرار خواهد گرفت.

**واژگان کلیدی:** کرونا ویروس؛ Severe acute respiratory syndrome-corona virus؛ منشأ؛ تکامل

**ارجاع:** غریبی شیمیا، عظیمیان زواره وجیهه، میرهندی سیدحسین. بررسی منشأ احتمالی و سیر تحول کرونا ویروس‌ها با تمرکز بر عامل عفونت COVID-19. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۶۰۲): ۹۱۳-۹۰۰.

### مقدمه

در اواخر دسامبر سال ۲۰۱۹، مواردی از پنومونی مبهم در شهر وهان استان هوئی چین گزارش شد. دولت و محققان حوزه‌ی بهداشت در چین، اقدامات سریعی را برای کنترل طغیان بیماری و جلوگیری از همه‌گیری آن انجام دادند و تحقیقات اتیولوژیک را آغاز کردند. در ۱۲ ژانویه‌ی سال ۲۰۲۰، سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization یا WHO) این ویروس را به عنوان کرونا ویروس جدید (Novel Coronavirus) نام‌گذاری کرد و در ۱۱ فوریه‌ی سال ۲۰۲۰، WHO به طور رسمی بیماری حاصل از این ویروس را بیماری (COVID-19) Coronavirus disease 2019 نام‌گذاری کرد. در همان روز، گروه مطالعه‌ی کرونا ویروس (Coronavirus Study Group یا CSG) در کمیته‌ی بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها، آن را به عنوان کرونا ویروس ۲ عامل سندرم تنفسی شدید حاد (SARS-CoV-2) نام‌گذاری کرد. از اواخر فوریه‌ی سال ۲۰۲۰ تاکنون، بیش از ۲۵ میلیون مورد ابتلا به COVID-19 در سراسر جهان، از جمله ایران گزارش شده

کرونا ویروس‌ها، عوامل رایج و قدیمی عفونت‌های تنفسی و روده‌ای در حیوانات و انسان‌ها هستند. آن‌ها تا زمان شیوع سندرم شدید تنفسی حاد (Severe acute respiratory syndrome یا SARS) در سال‌های ۲۰۰۲ و ۲۰۰۳ در استان گوانگدونگ چین، برای انسان چندان بیماری‌زا و مهم تلقی نشده بودند (۱-۲). کرونا ویروس‌هایی که قبل از آن زمان وارد بدن انسان می‌شدند، در افراد با سیستم ایمنی مناسب، تنها عفونت‌های خفیفی ایجاد می‌کردند. ده سال پس از بروز SARS ناشی از ویروس SARS-CoV در جنوب چین، هنگ کنگ و در نهایت سرتاسر جهان به ویژه کشورهای آسیایی، کروناویروس دیگری با قدرت بیماری‌زایی بیشتر موسوم به MERS-CoV یا کروناویروس عامل سندرم تنفسی خاور میانه (Middle east respiratory syndrome coronavirus) در عربستان سعودی و سپس، کره‌ی جنوبی و سایر کشورهای جهان شناخته شد (۳).

۱- دکتری تخصصی اصلاح نباتات، آزمایشگاه جامع تحقیقات، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دکتری تخصصی زیست‌شناسی تکوینی، آزمایشگاه جامع تحقیقات، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استاد، گروه انگل و قارچ‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: وجیهه عظیمیان زواره؛ دکتری تخصصی زیست‌شناسی تکوینی، آزمایشگاه جامع تحقیقات، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

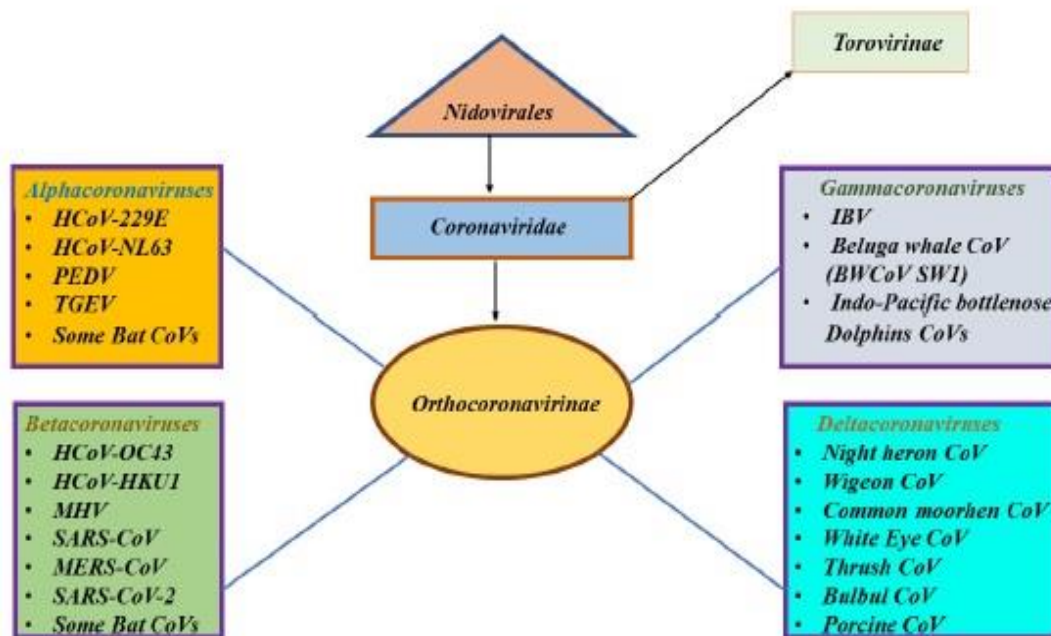
Email: vajihe.azimian@gmail.com

## انواع کرونا ویروس‌ها و عفونت‌های ناشی از آن‌ها

کرونا ویروس‌ها در سال ۱۹۶۵ کشف شدند و مطالعه بر روی آن‌ها به طور مداوم تا اواسط دهه ی ۱۹۸۰ ادامه داشت. این ویروس‌ها، موجب بروز بیماری‌هایی از خانواده‌ی سرماخوردگی در انسان و حیوانات می‌گردند و از ویژگی ظاهری آن‌ها، زواید تاج یا خار مانند روی سطوح غشای ویروس‌ها می‌باشد. کرونا ویروس‌ها، گاهی به دستگاه تنفسی حمله می‌کنند و گاهی علائم خود را در روده و معده‌ی افراد نمایان می‌کنند. علائم عفونت با ویروس کرونا در ریه، به صورت سرماخوردگی‌های ملایم معمولی و گاهی پنومونی ظاهر می‌شود (۶).  
 کرونا ویروس‌ها، خانواده‌ی بزرگی از ویروس‌ها و زیر مجموعه‌ی کروناویریده (Coronaviridae) هستند که بزرگ‌ترین خانواده در راسته ی Nidovirales می‌باشند (شکل ۱) که از ویروس سرماخوردگی معمولی تا عوامل بیماری‌های شدیدتری همچون SARS، MERS و SARS-CoV-2 را شامل می‌شود. خانواده‌ی کروناویریده از دو زیر خانواده ی Orthocoronavirinae و Torovirinae تشکیل شده است. زیر خانواده ی Orthocoronavirinae از چهار جنس آلفا کرونا ویروس، بتاکرونا ویروس، گاما کرونا ویروس و دلتا کرونا ویروس تشکیل شده‌اند (شکل ۱) (۷-۶).

است که از این تعداد، بیش از ۸۵۰ هزار نفر فوت شده و حدود ۱۸ میلیون نفر بهبود یافته‌اند (۴). اگر چه میزان مرگ و میر SARS-CoV-2 در حال حاضر پایین‌تر از SARS-CoV است، اما با توجه به تعداد بالای موارد جدید عفونت انسانی، به نظر می‌رسد این ویروس سرعت و قدرت سرایت بسیار بالایی دارد. علائم اولیه ی SARS-CoV-2 شامل پنومونی، تب، دردهای عضلانی و خستگی می‌باشد و نرخ مرگ و میر متوسط آن ۳-۲ درصد برآورد شده است (۵).

در رابطه با منشأ کرونا ویروس جدید SARS-CoV-2، حدس و گمانه‌زنی‌های زیادی وجود دارد و مطالعات بسیاری در حال انجام است، اما هنوز به طور کامل مشخص نشده است که چه گونه‌ی خاصی از حیوانات، حامل SARS-CoV-2 هستند. با توجه به قدرت بیماری‌زایی شدید SARS-CoV-2 و این که تعیین منشأ و تکامل آن، برای درک هر چه بهتر و شناسایی عامل بیماری، نظارت بیشتر، شناسایی دارو و پیش‌گیری از اپیدمی بسیار مهم می‌باشد، این مطالعه‌ی مروری با هدف بررسی منشأ و سیر تکاملی کرونا ویروس SARS-CoV-2 با تکیه بر شیوع کرونا ویروس‌ها در گذشته طراحی و تدوین شد.



شکل ۱. طبقه‌بندی انواع مختلف کرونا ویروس در خانواده‌ی کروناویریده، زیر خانواده‌ی ارتوکروناویرینه و جنس‌های مربوط شامل آلفا، بتا، گاما و دلتا کرونا ویروس‌ها. در این طبقه‌بندی، Severe acute respiratory syndrome-corona virus-2 (SARS-CoV-2) به عنوان یک بتاکرونا ویروس تقسیم‌بندی شده است (۶).

داد. پس از این که مردم بدون علت مشخصی دچار سینه پهلو شدند و واکسن‌ها و درمان‌های موجود مؤثر نبودند، این نوع جدید کرونا ویروس با همه‌گیری در انسان شناسایی شد. از میان نخستین افرادی که به این ویروس آلوده شدند، دو سوم آن‌ها با بازار عمده فروشی غذاهای دریایی هوانان، که در آن حیوانات زنده نیز به فروش می‌رسد، ارتباط داشتند (۵). اکنون این عفونت کم و زیاد به طور تقریبی سرتاسر جهان را فرا گرفته و تأثیر عمیق بهداشتی، اجتماعی، اقتصادی و حتی روانی در پی داشته است. با عبور تعداد قربانیان ویروس کرونا از مرز ۱۰۰۰ نفر، سازمان جهانی بهداشت برای بیماری ناشی از آن، نام رسمی COVID-19 (Corona virus disease-2019) را انتخاب کرده است. این نوع کروناویروس، قبل از این همه‌گیری در انسان دیده نشده بود. بر اساس برآوردهای اولیه، درصد مرگ و میر این ویروس بین ۲-۳ درصد مبتلایان است. تا ۳۱ آگوست ۲۰۲۰، بیش از ۲۵ میلیون و ۴۰۰ هزار نفر در سراسر جهان به COVID-19 مبتلا شده‌اند که بیش از ۸۰۰ هزار کشته به جای گذاشته است (۹). توالی ژنوم ویروس‌های SARS-CoV-2 جدا شده از برخی بیماران، در بیش از ۹۹/۹ درصد اشتراک دارند، که به احتمال زیاد، بیانگر تغییر اخیر میزبان از حیوان به انسان می‌باشد (۱۰).

#### ساختار ژنوم کرونا ویروس SARS-CoV-2

ژنوم کرونا ویروس‌ها اندازه‌ای در حدود ۲۶۰۰۰-۳۲۰۰۰ باز دارد و دارای ۱۱-۶ ناحیه‌ی باز نسخه‌برداری (Open reading frame) یا ORF است. اولین ORF حدود ۶۷ درصد کل ژنوم را اشغال کرده و از ۱۶ پروتئین غیر ساختاری (Non-structural proteins یا Nsps) تشکیل شده است؛ در حالی که مابقی ORFها شامل پروتئین‌های همراه و ساختاری می‌باشند (۲). چهار پروتئین ساختاری مهم شامل گلیکوپروتئین خارهای سطحی (S)، پروتئین پوششی (E)، پروتئین غشایی (M) و پروتئین‌های نوکلئوکپسید (N) می‌باشند. گلیکوپروتئین‌های خارهای سطحی، نقش مهمی در اتصال به گیرنده‌ها در سلول میزبان ایفا می‌کنند. به عنوان مثال، خارهای سطحی SARS-CoV و MERS-CoV از طریق دهمین‌های متصل شونده به گیرنده‌ی (Receptor binding domain یا RBD) متفاوتی، به گیرنده‌های مختلفی متصل می‌شوند. ژنوم SARS-CoV-2 از ۱۴ ORF کدکننده‌ی ۲۷ پروتئین تشکیل شده است. ژن‌های Orf1a و Orf1ab به ترتیب در انتهای ۵' ژنوم قرار دارند و پروتئین‌های PP1a و PP1ab را کد می‌کنند. آن‌ها در مجموع، از ۱۵ پروتئین غیر ساختاری تشکیل شده‌اند. انتهای ۳' ژنوم، شامل چهار پروتئین ساختاری (S, E, M, N) و هشت پروتئین همراه (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b و orf14) می‌باشد (شکل ۲) (۱۱-۱۲).

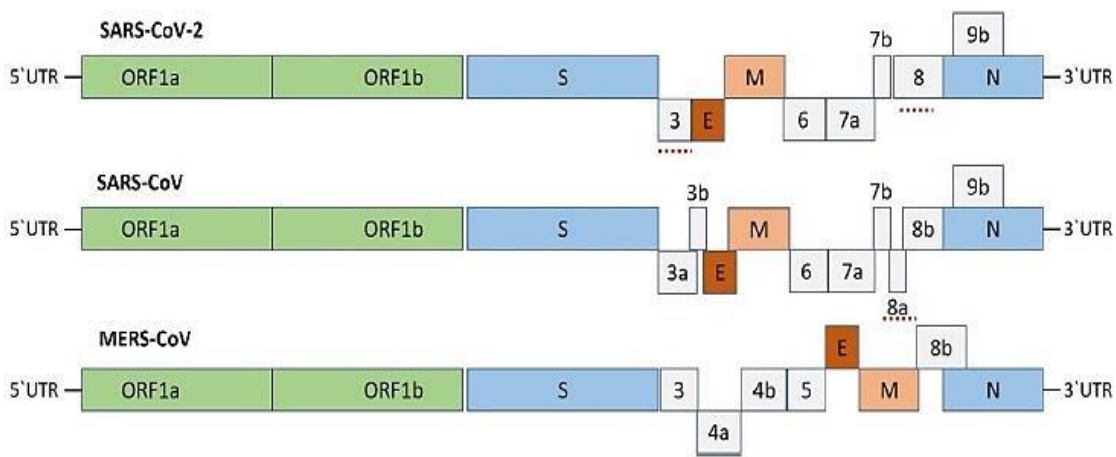
کرونا ویروس‌ها به طور معمول پستانداران و پرندگان را آلوده می‌کنند و در شتر، گاو، گربه، خفاش و حیوانات دیگر متداول هستند. آلفا و بتاکرونا ویروس‌ها، تنها پستانداران به ویژه خفاش‌ها را آلوده می‌کنند (۷). گاما کرونا ویروس‌ها، به طور عمده گونه‌های پرندگان و به ندرت برخی گونه‌های پستانداران و دلتا کرونا ویروس‌ها پرندگان و پستانداران را آلوده می‌کنند. آلفا و بتاکرونا ویروس‌ها، به طور معمول باعث بیماری‌های تنفسی در انسان و گاستروانتریت (Gastroenteritis) در حیوانات می‌شوند. دو ویروس به شدت بیماری‌زای SARS-CoV و MERS-CoV، باعث سندرم شدید تنفسی در انسان می‌شوند و چهار کرونا ویروس انسانی دیگر (HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 و HKU1) تنها بیماری تنفسی خفیفی در قسمت فوقانی دستگاه تنفسی در فرد میزبان ایجاد می‌کنند و به ندرت عفونت‌های شدیدی در نوزادان، کودکان خردسال و افراد مسن ایجاد می‌کنند (۸). آلفا کرونا ویروس‌ها و بتاکرونا ویروس‌ها، می‌توانند بیماری‌های شدیدی در دام‌ها نیز ایجاد کنند. این ویروس‌ها شامل Porcine transmissible gastroenteritis virus (PTGV) و Porcine enteric diarrhea (PEDV) و به تازگی کرونا ویروس Swine acute diarrhea syndrome (SADS-CoV) هستند.

کرونا ویروس‌های حیوانی، بیماری‌های مهمی در حیوانات و پرندگان ایجاد می‌کنند و از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به ویروس برونشیت مرغی (Avian infectious bronchitis virus یا IBV)، ویروس گاستروانتریت قابل انتقال (Transmissible Gastroenteritis virus یا TGEV)، ویروس اسهال اپیدمی خوک (Porcine epidemic diarrhea virus یا PEDV) و به تازگی، کرونا ویروس سندرم اسهال حاد خوکی (SADS-CoV) اشاره کرد (۲).

بر اساس نتایج حاصل از توالی‌یابی ژنوم، تمام کرونا ویروس‌های انسانی، منشأ حیوانی دارند و به نظر می‌رسد که کرونا ویروس‌های SARS-CoV, MERS-CoV, Human coronavirus 229E و Human coronavirus NL63 (HCoV-NL63) از خفاش (HCoV-229E) و Human coronavirus OC43 (HCoV-OC43) و Human coronavirus HKU1 (HKU1) از جوندگان منشأ گرفته باشند (۸). حیوانات اهلی، ممکن است نقش مهمی به عنوان میزبان واسطه‌ای داشته باشند و انتقال ویروس از میزبان‌های طبیعی به انسان را امکان‌پذیر نمایند.

#### کرونا ویروس SARS-CoV2 یا COVID-19

اپیدمی SARS-CoV-2 از اواخر دسامبر ۲۰۱۹ در ووهان چین، استان هوبئی آغاز شد و پس از آن، بخش زیادی از چین را تحت تأثیر قرار

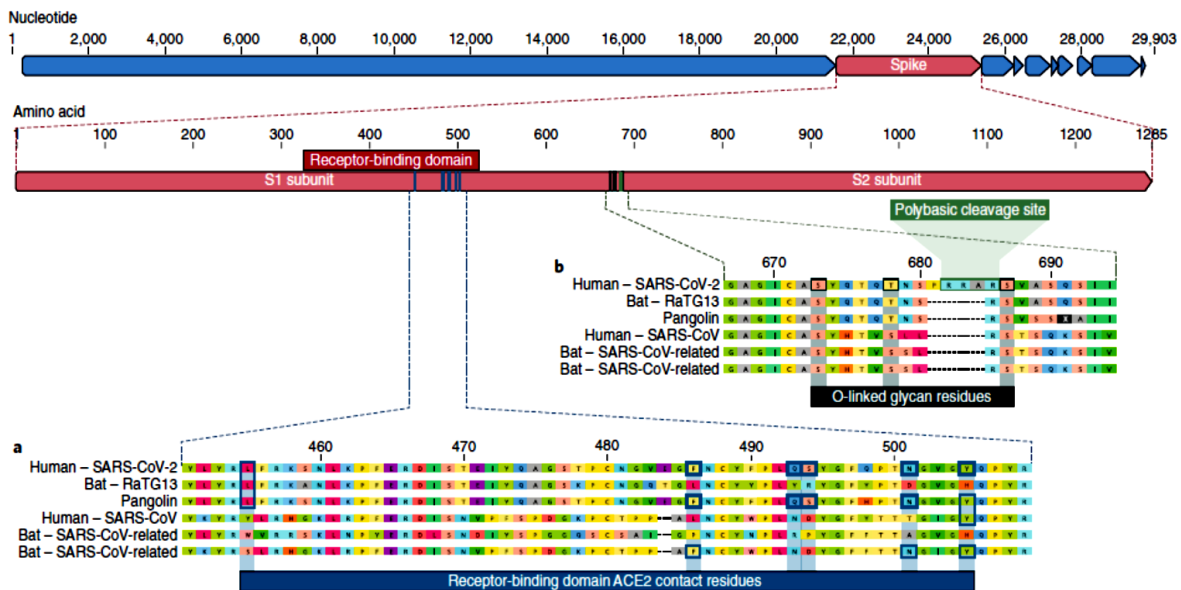


شکل ۲. ساختار ژنوم بتاکرونا ویروس‌ها، ژنوم بتاکرونا ویروس‌های انسانی (SARS-CoV-2، SARS-CoV و MERS) از یک ناحیه ۵ ترجمه نشده (5'-UTR)، ناحیه باز نسخه‌برداری (orf)1a/b (باکس سبز) کدکننده پروتئین‌های غیر ساختاری به منظور نسخه‌برداری، پروتئین‌های ساختاری شامل خا (باکس آبی)، پروتئین پوششی (باکس قرمز)، پروتئین غشا (باکس صورتی) و پروتئین‌های نوکلئوکسپید (باکس فیروزه‌ای) و پروتئین‌های همراه (باکس‌های خاکستری روشن) نظیر 3، 6، 7a، 7b، 8 و 9b در خصوص ژنوم SARS-CoV-2 و ناحیه 3' (3'-UTR) تشکیل شده است. خطوط نقطه چین قرمز، پروتئین‌هایی هستند که تغییرات اساسی بین SARS-CoV-2 و SARS-CoV را نشان می‌دهند (۱۱).

#### جهش در دمین متصل شونده به گیرنده‌ی (RBD) SARS-CoV-2

دمین RBD در پروتئین‌های خار، متغیرترین قسمت ژنوم کرونا ویروس SARS-CoV-2 می‌باشد. شش آمینواسید کلیدی در ناحیه‌ی RBD، برای اتصال به گیرنده‌های ACE2 و شناسایی میزبان، شناخته شده‌اند که در ژنوم SARS-CoV شامل Y442، L472، N479، D480، T487 و Y4911 و در ژنوم SARS-CoV-2 شامل L455، F486، Q493، S494 و N501 می‌باشند. پنج مورد از این شش آمینواسید، مابین این دو نوع ویروس متفاوت می‌باشد (شکل ۳a). بر اساس مطالعات ساختاری و بیوشیمیایی ژنوم SARS-CoV-2، RBD این ویروس به ACE2‌های انسان، گربه، راسو و دیگر گونه‌های دارای تشابه بالا در گیرنده‌ی خود، تمایل بسیار زیادی نشان می‌دهد (۱۶)؛ در حالی که واکاوی‌های نرم‌افزاری، اتصال و درگیری مناسبی را برای آن پیش‌بینی نمی‌کنند. به نظر می‌رسد توالی RBD در SARS-CoV-2 از آن چه که در مورد SARS-CoV مشاهده می‌شود، متفاوت است و اتصال کارآمدی ایجاد نمی‌کند. بنابراین، تمایل بالای پروتئین‌های خار SARS-CoV-2 در اتصال به ACE2‌های انسانی به احتمال زیاد، نتیجه‌ی انتخاب طبیعی در انسان می‌باشد که شرایط اتصال به گیرنده‌های میزبان انسانی را بهینه می‌کند. بر اساس چنین شواهد به نسبت محکمی، بعید به نظر می‌رسد که SARS-CoV-2 با دستکاری ژنتیک هدفمند تولید شده باشد (۱۷).

مقایسه‌ی کروناویروس‌های آلفا و بتا، دو ویژگی قابل توجه ژنوم SARS-CoV-2 را مشخص کرده است: (۱) بر اساس مطالعات ساختاری و آزمایش‌های بیوشیمیایی، این ویروس برای اتصال به گیرنده‌ی انسانی ACE2 (Angiotensin converting enzyme 2) تطبیق یافته است. (۲) در پروتئین‌های خار این ویروس با اضافه شدن ۱۲ نوکلئوتید در مرز ناحیه‌ی S1 و S2 ژنوم، یک شکاف عملکردی چندبازی (Cleavage) ایجاد شده است که باعث ایجاد سه O-linked glycans در اطراف این ناحیه می‌شود (شکل ۳). تمام ژنوم SARS-CoV-2 توالی یابی شده تا کنون، همه‌ی ویژگی‌های پیش‌گفته را دارد و نشان می‌دهد که به احتمال زیاد، همگی از یک جد مشترک منشأ گرفته‌اند (۳۲). مطالعات اولیه، نشان داده است که SARS-CoV-2 مکانیسم عملی مشابه با SARS-CoV دارد و از ACE2 (Angiotensin-converting enzyme 2) به عنوان گیرنده استفاده می‌کند؛ با این تفاوت که در مقایسه با SARS-CoV، تمایل بسیار بالاتری به این گیرنده دارد (۱۳). مطالعات نشان داده است که کرونا ویروس عامل SARS با اتصال به ACE2 سلول‌های اپی‌تلیال مژک‌دار مجاری تنفسی و پنوموسیت‌های نوع II را هدف قرار می‌دهد (۱۴)؛ در حالی که MERS-CoV از DPP4 (Dipeptidyl Peptidase 4) که تحت عنوان CD26 هم شناخته می‌شود، به عنوان گیرنده استفاده می‌کند و سلول‌های اپی‌تلیالی بدون مژک مجاری تنفسی و پنوموسیت‌های II را هدف قرار می‌دهد (۱۵). با این حال، موضوع استفاده از گیرنده و ترویج سلولی در SARS-CoV-2 نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.



شکل ۳. ویژگی‌های ساختاری پروتئین خار در ژنوم SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-corona virus-2) انسان یا سایر کرونا ویروس‌ها: در قسمت a جهش‌های موجود در پروتئین‌های خار SARS-CoV-2، توالی پروتئین خار که در باکس قرمز مشاهده می‌شود با SARS-like-CoV و SARS-CoV هم‌تراز شده است و جمعی آبی در توالی آن‌ها، نشان دهنده RNA binding domain (RBD) یا ناحیه‌ی اتصال به ACE2 (Angiotensin-converting enzyme 2) می‌باشد. قسمت b، ایجاد شکاف چندبازی و O-linked glycan را نشان می‌دهد که این ناحیه در SARS-CoV-2 به طور کامل منحصر به فرد و اختصاصی می‌باشد و از قبل در هیچ یک از کرونا ویروس‌ها مشاهده نشده است. توالی‌ها در National Center for Biotechnology Information (NCBI) موجود می‌باشند (۳۲).

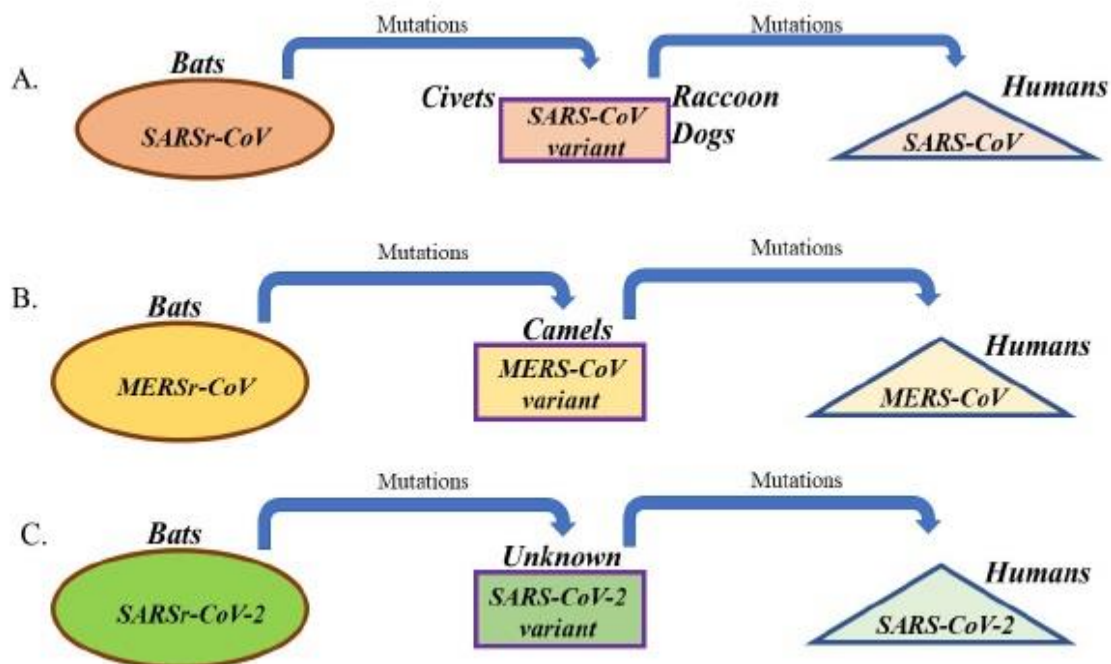
اکتشافات، نشان می‌دهد که ممکن است خفاش‌ها میزبان‌های طبیعی SARS-CoV باشند و سیوت‌ها، فقط میزبان‌های حدواسط هستند. پس از آن، بسیاری از کرونا ویروس‌ها که از نظر فیلوژنتیک به SARS-CoV مربوط می‌شدند (SARSr-CoVs)، در خفاش‌های ایالت‌های مختلف چین و همچنین، کشورهای اروپایی، آفریقایی و آسیای جنوب شرقی کشف شدند (۲۱-۲۲) (شکل ۴). مطابق معیارهای International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)، سویه‌های موجود در خفاش‌های Rhinolophus در کشورهای اروپایی، کشورهای آسیای جنوب شرقی و چین، تنها از نوع SARSr-CoV هستند و مواردی که از خفاش‌های Hipposideros آفریقا هستند، ارتباط کمتری با SARS-CoV دارند و باید به عنوان گونه‌های جدید کرونا ویروس طبقه‌بندی شوند.

این داده‌ها، نشان می‌دهد که SARSr-CoVs گستردگی جغرافیایی دارد و به احتمال زیاد مدت زمان طولانی در خفاش‌ها شیوع داشته است. یک مطالعه‌ی پنج ساله از هم‌زیستی انواع مختلفی از SARSr-CoVs در جمعیت خفاش‌ها در یک غار از شهر ووهان چین خبر داده است. در این ناحیه، تمام تنوع ژنتیک که در مناطق مختلف چین یافت می‌شود، یک جا وجود دارد (۲۳). تجزیه و

### منشأ کرونا ویروس‌ها

منشأ حیوانی و تکامل SARS-CoV. عامل عفونت SARS با نام علمی SARS-CoV موجب سندرم حاد و شدید تنفسی می‌شود. ویروس SARS-CoV که تصور می‌شود از خفاش در چین منشأ گرفته باشد، در سال ۲۰۰۲ اپیدمی جهانی SARS باعث مرگ حدود ۸۰۰ نفر شد. در آغاز اپیدمی SARS، به طور تقریبی هم‌هی بیماران مبتلا قبل از ابتلا به بیماری، در معرض حیوان بودند. پس از شناسایی عامل ایجاد کننده ی SARS، آنتی‌بادی SARS-CoV در نوعی گربه (Paguma larvata) Civets و افرادی که در بازار فروش حیوانات کار می‌کردند، شناسایی شد (۲۰-۱۸). به دنبال تحقیقات گسترده روی سیوت‌های (Civets) مزارع اهلی و وحشی معلوم شد که سویه‌های SARS-CoV یافت شده در مخازن بازار توسط حیوانات دیگر به آن‌ها منتقل می‌شود (۲۰-۱۹).

در سال ۲۰۰۵، دو تیم به طور مستقل از کشف کرونا ویروس‌های جدید مربوط به SARS-CoV انسانی خبر دادند که به عنوان ویروس‌های مربوط به SARS-CoV (SARS-CoV-related viruses) و کرونا ویروس‌های شبه SARS (SARS-like coronaviruses) در خفاش‌های نعل اسب (جنس Rhinolophus) نام‌گذاری شدند (۲۲-۲۱). این



شکل ۴. منشأ و تکامل احتمالی (A) Severe acute respiratory syndrome-corona virus-2 (SARS-CoV-2)، (B) Middle east respiratory syndrome-Corona virus (MERS-CoV) و (C) SARS-CoV-2 در میزبان‌های مختلف. بر اساس این فرضیه، ویروس‌های مرتبط با SARSr-CoV، MERSr-CoV و SARSr-CoV-2 ابتدا در خفاش وجود داشته‌اند و سپس، دچار جهش و یا سازگاری با میزبان‌های حد واسط و در نهایت انسان شده‌اند (۶).

**منشأ حیوانی و تکامل MERS-CoV** گونه‌های دیگر از کرونا ویروس‌ها در سپتامبر ۲۰۱۲ در مردی ۶۰ ساله در عربستان سعودی کشف شد که به مرگ وی انجامید. این مرد، چند روز قبل از بیماری به دبی سفر کرده بود. دومین مورد مربوط به مردی ۴۹ ساله در قطر بود که او نیز درگذشت. کشف بیماری، اولین بار در آزمایشگاه Health protection agency در Colindale لندن به تأیید رسید. این بیماری به نام سندرم نارسایی تنفسی خاورمیانه (Middle east respiratory syndrome) نامیده شد و عامل آن به اختصار MERS-CoV خوانده شد و موجب مرگ ۸۵۸ نفر در خاور میانه گردید (۲۵).

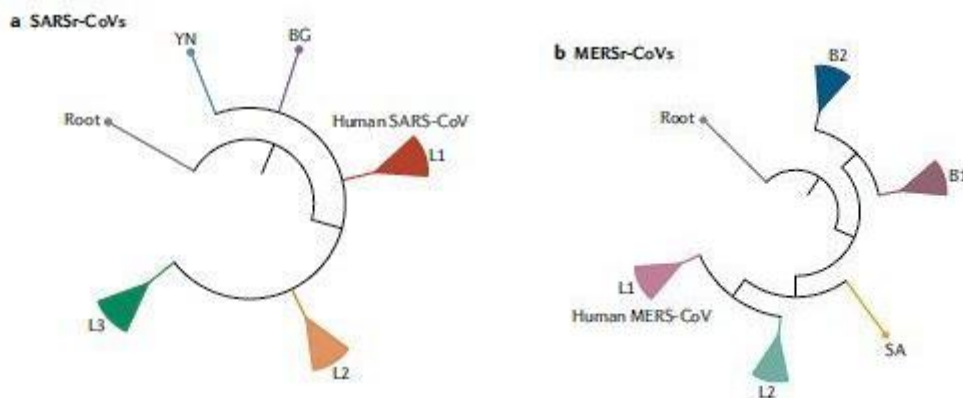
اگر چه ظهور SARS در سیوت‌ها نیز گزارش شده است، اما بیشتر موارد اولیه‌ی ابتلا به MERS، افراد در تماس با شترها بوده‌اند. در واقع، سویه‌ی MERS-CoV جدا شده از شترها با سویه‌ی جدا شده از انسان به طور تقریبی مشابه می‌باشد (۲۶). علاوه بر این، آنتی‌بادی‌های اختصاصی MERS-CoV در شترهای خاور میانه، آفریقا و آسیا، به وفور شناسایی شده‌اند (۲۷). با توجه به وجود عفونت ویروسی MERS-CoV در نمونه‌های سرم جمع‌آوری شده‌ی شترها در سال ۱۹۸۳، می‌توان نتیجه گرفت که حداقل ۳۰ سال پیش MERS-CoV در شترها وجود داشته است (۲۸).

تحلیل داده‌های مربوط به نوترکیبی ژنتیک به طور قوی این فرضیه را تقویت می‌کند که سویه SZ3 کرونا ویروس SARS-CoV در سیوت از طریق نوترکیبی دو سویه‌ی موجود در خفاش، WIV16 و Rf4092 به وجود آمده است (۲۴). فراوان‌ترین میزان نوترکیبی (Recombination breakpoints) درون ژن S رخ می‌دهد. ژن S در واقع کد کننده‌ی پروتئین خار (Spike) می‌باشد و پروتئین خار نیز، حاوی دومین متصل شونده به گیرنده (RBD) است و بالادست orf8 که کد کننده‌ی یک پروتئین جانبی است، قرار دارد (۲۴). با توجه به تنوع ژنتیک زیادی که در SARSr-CoVs خفاش وجود دارد و با در نظر داشتن هم‌زیستی نزدیک آن‌ها و نوترکیبی مکرر کرونا ویروس‌ها، پیش‌بینی می‌شود انواع جدیدی در آینده پدیدار شود. از آن جایی که هیچ مورد SARS در استان یونان در هنگام شیوع SARS وجود نداشت، فرضیه‌ی احتمالی این است که جد مستقیم SARS-CoV به وسیله‌ی نوترکیبی در ویروس‌های خفاش تولید شده و سپس، به سیوت‌های مزارع یا پستانداران دیگر منتقل شده باشد و وقتی سیوت‌های آلوده به ویروس، به بازار گوانگدونگ منتقل شدند، ویروس در سیوت‌های بازار گسترش یافته و جهش‌های بیشتری را قبل از سرایت به انسان به دست آورده است (۲).

قرار می‌گیرند. ویروس‌های L2 شامل MERS-CoV شتر از آفریقا (نیجریه، بورکینا فاسو، مراکش و اتیوپی) می‌باشند. این ویروس‌ها هیچ گونه عفونت انسانی ایجاد نکرده‌اند. واضح است، این دو دودمان ویروسی یک جد مشترک دارند، اما در پتانسیل عفونت‌زایی‌شان در انسان دچار واگرایی شده‌اند. سویه‌ی Neoromicia/5038 از MERS-CoV (GenBank No. MF593268) جدا شده در آفریقای جنوبی، نزدیک‌ترین نسبت را با MERS-CoV در درخت فیلوژنی دارد. به طور کلی، تمام MERSr-CoVهای جدا شده از خفاش‌ها، از فرضیه‌ی منشأ گرفتن MERS-CoV از خفاش حمایت می‌کنند. با این حال، با توجه به شکاف فیلوژنتیک بین MERSr-CoVs خفاش و MERS-CoVs انسان و شتر، باید ویروس‌های شناخته نشده‌ای وجود داشته باشند که در طبیعت گردش می‌کنند و به طور مستقیم در ظهور MERS-CoV در انسان و شترها دخالت دارند. به نظر می‌رسد وقوع رویدادهای نوترکیبی در تکامل و ظهور MERS-CoV رایج و عادی است (۲۶، ۲۹). تفاوت و مغایرت موجود در درخت‌های فیلوژنتیک مربوط به ژن‌های کد کننده ی Orf1ab و S با درخت توپولوژی ژنوم کامل، نشان دهنده ی نوترکیبی بالقوه در این ژن‌ها می‌باشد (۳۰) و شاید MERS-CoV از تبادل عناصر ژنتیک بین اجداد مختلف ویروسی، از جمله موارد جدا شده از شترها و خفاش‌هایی که به عنوان میزبان طبیعی فرض شده‌اند، منشأ گرفته است (۲۶، ۲۹).

بررسی توالی ژنومی MERS-CoV، ارتباط فیلوژنتیک آن را با کرونا ویروس HKU4 خفاش Tylonycteris و کرونا ویروس HKU5 خفاش Pipistrellus (شناخته شده به عنوان دودمان C بتاکرونا ویروس) نشان می‌دهد. ویروس‌های موجود در این ترکیب، ساختار ژنومی یکسانی داشته و پلی‌پروتئین‌ها و بیشتر پروتئین‌های ساختاری آن‌ها بسیار حفاظت شده‌اند؛ اما پروتئین‌های خار (S) و پروتئین‌های جانبی آن‌ها بسیار متغیر است (۲). MERSr-CoVs حداقل در ۱۴ گونه‌ی خفاش از دو خانواده‌ی خفاش، Nycteridae و Vespertilionidae مشاهده شده‌اند. با این وجود، هیچ یک از این MERSr-CoVsها جد مستقیم MERS-CoV نیستند؛ چرا که پروتئین‌های S آن‌ها به طور قابل ملاحظه‌ای با آن چه که در MERS-CoV دیده می‌شود، متفاوت است (۲۹).

روابط تکاملی بین MERS-CoV و MERSr-CoVs در درخت فیلوژنی (شکل ۵) نشان داده شده است (۲). این درخت، شامل دو شاخه‌ی اصلی و چندین شاخه‌ی فرعی و تعدادی برگ است. به طور کلی، تنوع ژنتیک در دودمان‌های ویروسی L1 و L2 کم است که نشانگر آلودگی انسان و شتر در یک دوره‌ی زمانی کوتاه به ویروس‌های با منبع یکسان است. ویروس‌های L1 شامل کرونا ویروس‌های MERS-CoV انسان و شتر، به طور عمده از خاورمیانه (امارات متحده‌ی عربی، عربستان سعودی، عمان و اردن) و دو کشور آسیایی (کره‌ی جنوبی و تایلند) هستند. همچنین، موارد گزارش شده در کره‌ی جنوبی و تایلند نیز در این گروه



شکل ۵. واکاوی فیلوژنتیک (SARS-CoVs) Severe acute respiratory syndrome-corona viruses و Middle east respiratory syndrome- Corona viruses (MERS-CoV). شکل a نشانگر یک درخت فیلوژنتیک ساده از کرونا ویروس‌های مرتبط با سندرم تنفسی شدید حاد (SARSr-CoVs) با منشأ خفاشی می‌باشد. همان‌طور که در شکل نشان داده شده است، کرونا ویروس‌های SARSr-CoV به سه دودمان L1-L3 دسته‌بندی می‌شوند و کرونا ویروس‌های سندرم تنفسی حاد انسانی (SARS-CoVs) در دسته‌ی L1 قرار می‌گیرند. کرونا ویروس YN، ویروس جدا شده از استان یونان چین و کرونا ویروس Bulgaria (BG)، ویروس از بلغارستان در اروپا در این دسته‌ها قرار نمی‌گیرند. شکل b کرونا ویروس‌های مرتبط با سندرم تنفسی خاور میانه (MERSr-CoVs) را نشان داده است که به دو نوع دودمان اصلی ویروسی، L1 و L2 تقسیم‌بندی می‌شوند. L1 در انسان و شتر و L2 فقط در شتر یافت می‌شود. دو دسته‌ی کوچک، B1 (خفاش ۱) و B2 و یک ویروس منفرد SA، از آفریقای جنوبی، در خفاش‌ها یافت شده‌اند. دو کرونا ویروس HKU4-1 (EF065505) و HKU5-1 (EF065509) از بتاکرونا ویروس‌های 2C به عنوان ریشه‌ی درخت در نظر گرفته شده‌اند (۲).

بنابراین، از شواهد فعلی این چنین بر می‌آید که SARS-CoV-2 از خفاش‌ها منشأ گرفته و سپس، از طریق یک میزبان واسطه در بازار ووهان به انسان منتقل شده است.

سویه‌های جدا شده‌ی کرونا ویروس SARS-CoV-2 از مورچه‌خوار Pangolins (*Manis javanica*) با کرونا ویروس SARS-CoV-2 انسانی به میزان ۹۹ درصد در ژنوم مشابهت دارند و همچنین، پروتئین‌های خار در ناحیه‌ی RBD قرابت بیشتری با SARS-CoV-2 انسانی دارند (۳۶). این مشاهدات، به طور قوی تأیید می‌کند که خارها برای اتصال به ACE2های انسانی در طی انتخاب طبیعی بهینه و کارآمد شده‌اند و همچنین، تئوری انتخاب طبیعی در میزبان حیوانی قبل از انتقال به انسان را تقویت می‌کند (۱۷). با توجه به آن چه گفته شد، می‌توان نتیجه گرفت که مسیر انتقال و تکامل SARS-CoV-2 از خفاش به مورچه‌خوار (میزبان حد واسطه) و سپس به انسان بوده است (۳۶).

با وجود این یافته‌ها، چندین موضوع اساسی مربوط به الگوهای تکاملی و نیروهای محرک شیوع SARS-CoV-2 ناشناخته مانده است. مطالعه‌ی جدیدی بینش تازه‌ای در مورد عوامل ایجاد تکامل SARS-CoV-2 و الگوی گسترش آن در بین جمعیت انسانی ارائه کرده است؛ بدین صورت که میزان واگرایی و تحولات مولکولی بین SARS-CoV-2 و سایر کرونا ویروس‌های مرتبط در خفاش و مورچه‌خوار را بررسی کرده و تجزیه و تحلیل ژنتیک جمعیت در ۱۰۳ ژنوم توالی‌یابی شده SARS-CoV-2 را انجام داده‌اند. نتایج این مطالعه، نشان داده است که از لحاظ نوکلئوتیدهای ژنومی، تنها ۴ درصد اختلاف بین این ویروس و یک کرونا ویروس شبه سارس خفاش (SARSr-CoV; RaTG13) وجود دارد (۳۷).

این احتمال وجود دارد که علاوه بر نوترکیبی، جهش و انتخاب طبیعی نیز در تغییرات جدید ایجاد شده در جایگاه عملکردی در ناحیه‌ی RBD خارهای سطح ویروس SARS-CoV-2 و ویروس‌های SARSr-CoVs مورچه‌خوار نقش داشته‌اند. تجزیه و تحلیل ۱۰۳ ژنوم SARS-CoV-2 نشان داده است که این ویروس‌ها به دو نوع اصلی L و S تبدیل شده‌اند که به خوبی توسط دو SNP مختلف تعریف شده‌اند و به طور تقریبی ارتباط کاملی با سویه‌های ویروسی توالی شده تا به امروز را نشان می‌دهند. بررسی توالی ژنوم ویروس SARS-CoV-2 نشان می‌دهد که اگر چه نوع L (۷۰ درصد) بیشتر از نوع S (۳۰ درصد) شیوع دارد، اما نوع S نسخه‌ی اجدادی می‌باشد. در حالی که نوع L در مراحل اولیه‌ی شیوع در ووهان شیوع بیشتری داشت، فراوانی نوع L پس از اوایل ژانویه‌ی ۲۰۲۰ کاهش یافته است. مداخله‌ی انسان ممکن است فشار انتخابی شدیدتری را روی نوع L که تهاجمی‌تر و با گسترش بالاتر بوده است، اعمال کرده باشد.

**منشأ احتمالی SARS-CoV-2:** بر اساس بررسی‌های فیلوژنومیک اخیر، توالی SARS-CoV-2 بیشترین قرابت را به توالی SARS-like-CoV-2 شناسایی شده در خفاش در سال‌های ۲۰۱۵ و ۲۰۱۷ در ایالت‌های ژوشان و زیانگ چین دارند و این فرضیه را مطرح می‌کند که کرونا ویروس خفاش و SARS-CoV-2 یک جد مشترک دارند. به نظر می‌رسد که ویروس SARS-CoV-2 به احتمال زیاد، از ناحیه‌ای نزدیک به ژوشان منشأ گرفته باشد. همان‌طور که ذکر شد، کرونا ویروس جدید اولین بار در یک قفس‌داری حیوانات در بازار غذاهای دریایی شهر ووهان در جنوب چین مشاهده شد. با عنایت به این که این بازار، حیوانات وحشی و پستانداران متفاوتی را عرضه می‌کرد، احتمال می‌رود میزبان‌های حد واسطه دیگری به جز خفاش که میزبان اصلی این ویروس است، در مسیر بیماری‌زایی نقش داشته‌اند (۳۱). از آن جایی که بازار حیوانات در سال‌های ۲۰۰۲ و ۲۰۰۳ در ایجاد ویروس سارس نیز دخیل بود و در سال ۲۰۱۹ نیز اولین شواهد بیماری در این بازار مشاهده شد؛ پس به احتمال زیاد، حیوانات وحشی در پیدایش اولیه‌ی این بیماری نقش دارند، اما این که کدام گونه و تحت چه شرایطی، ویروس به حدواسطه‌ها و میزبان‌ها تمایل پیدا می‌کند، مبهم است و نیاز به مطالعه‌ی بیشتر دارد.

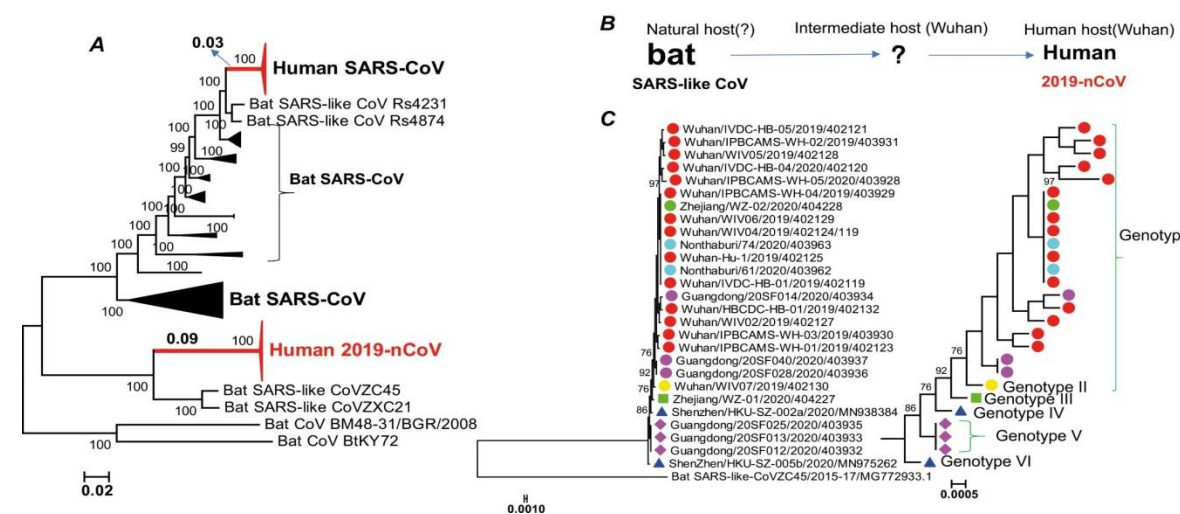
با توجه به این که در زمان شیوع اولیه‌ی این بیماری خفاش‌ها در خواب زمستانی بودند و تعداد کمی نیز در بازار ووهان به فروش می‌رسید، پس ممکن است این ویروس توسط گونه‌های دیگر حیوانی در این بازار انتقال یافته باشد. مطالعه‌ای نشان داده است که SARS-CoV-2 یک ویروس نوترکیب بین کرونا ویروس خفاش و کرونا ویروس با منشأ ناشناخته است و در حین انتقال بین گونه‌ای به ویژه در گلیکوپروتئین خار دچار نوترکیبی شده است. آن‌ها در بررسی حیوانات دیگر، دریافتند که مارها به احتمال قوی، مخزن SARS-CoV-2 هستند (۳۲). در مطالعه‌ی دیگری Benvenuto و همکاران، ارتباط بسیار نزدیک SARS-CoV-2 با کرونا ویروس جدا شده از نوع خاصی از خفاش چینی (*Chrysanthemum-headed*) را ثابت کردند. تحقیقات آن‌ها از این تئوری که زنجیره‌ی انتقال از خفاش‌ها به سمت انسان شروع شده است، حمایت می‌کند (۳۳). در مطالعات اخیر، تأکید شده است که SARS-CoV-2 یک کرونا ویروس جدید است که با کرونا ویروس سارس خفاش بسیار مرتبط است (۳۴). مطالعات دیگری نشان دادند که توالی ژنوم SARS-CoV-2 و کرونا ویروس SARS خفاش همولوژی بالایی (۹۶ درصد) دارد. با این وجود، پروتئین‌های خار آن‌ها در ناحیه‌ی RBD متفاوت است که می‌تواند نشان دهنده‌ی اتصال ناکارآمد ویروس SARS-CoV خفاش به ACE2 انسانی باشد (۳۵، ۱۰).



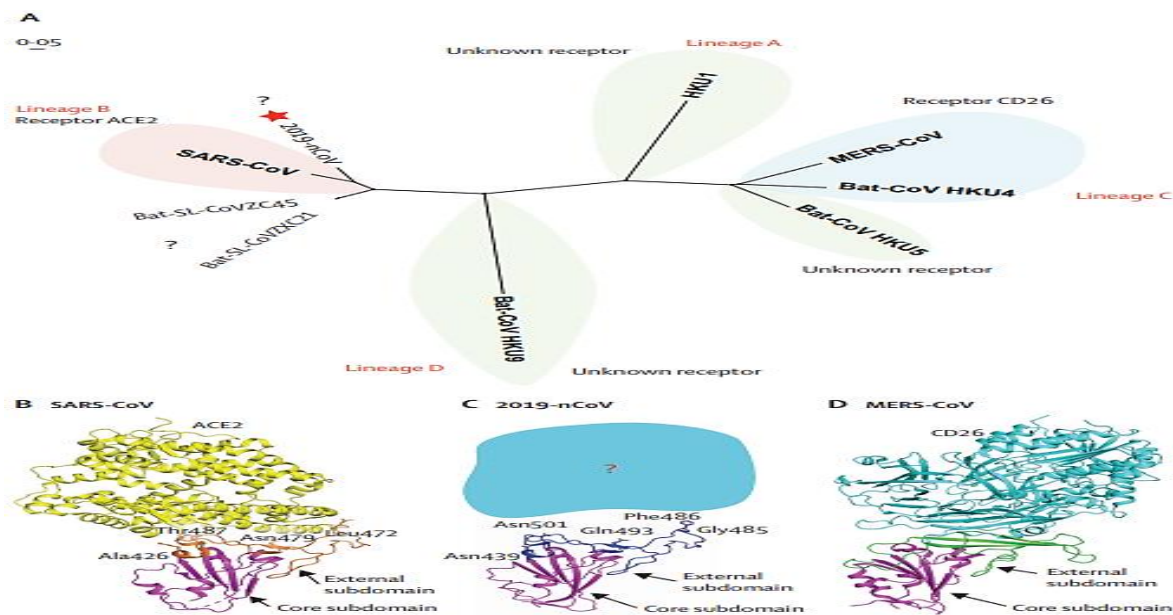
Zhang و همکاران در سال ۲۰۲۰، ۲۷ نمونه از چهار منطقه ی تایلند و سه شهر ووهان، ژیانگ و گوانگدنگ چین مورد مطالعه و طبقه‌بندی قرار گرفت که از لحاظ ژنتیک، حداقل به شش ژنوتیپ تقسیم شدند. ژنوتیپ‌های VI، V و IV از شهرهای گوانگدنگ و شنژن در شاخه‌ی اصلی (Basal) در درخت فیلوژنی SARS-CoV-2 قرار گرفتند که نشانگر آلودگی اولین گروه بیماران با این ژنوتیپ‌های ویروس می‌باشد. سه ژنوتیپ در نمونه‌های ایالت گوانگدنگ وجود دارد و با توجه به این که همه ی نمونه‌ها از افرادی که به ووهان سفر کرده بودند یا با ساکنین این شهر تماس داشتند، تهیه شده بود، نشان می‌دهد که از نقاط مختلف ووهان شش سویه آلوده شده‌اند. از طرفی، دو ژنوتیپ در ایالت ژیانگ وجود داشت که باز نشان می‌دهد که دو سویه از مکان‌های مختلف ووهان آلوده شده‌اند و دو نژادی که در تایلند مشاهده شد، از یک ژنوتیپ بودند و احتمال می‌رود از یک مکان مشترک از ووهان منشأ گرفته‌اند. تنوع نوالی‌ها بین ۲۴ سویه از SARS-CoV-2 بسیار کم است و جداسازی آن‌ها با درخت فیلوژنی بسیار مشکل می‌باشد (۳۱)، اما ۲۷ نمونه‌ی مورد مطالعه می‌توانند به شش ژنوتیپ تقسیم شوند که نشان دهنده‌ی جهش SARS-CoV-2 در بیماران مختلف است. چنانچه در شکل ۶ مشاهده می‌شود، SARS-CoV-2 به صورت یک شاخه‌ی بزرگی (۰/۰۹) در درخت فیلوژنی جدا شده و مجاورت آن با کرونا ویروس‌های خفاشی، وجود خفاش را به عنوان میزبان مشترک تأیید می‌نماید؛ در حالی که SARS-CoVs با یک انشعاب کوچک (۰/۰۳) برای میزبان‌های خفاش جدا شده است که نشان دهنده‌ی نزدیک‌تر بودن SARS-CoV-2 از لحاظ ژنتیک به ویروس‌های خفاشی بیشتری است (۳۱).

از طرف دیگر، نوع S که از نظر تکاملی قدیمی‌تر و کمتر مهاجمی است، ممکن است در یک فراوانی نسبی به دلیل فشار انتخابی به نسبت ضعیف‌تر افزایش یابد. در واقع، این مطلب می‌تواند تئوری انتخاب طبیعی در انسان پس از انتقال از جانوران را تقویت کند. به نظر می‌رسد که SARS-CoV-2 به داخل ژنوم انسان وارد شده و ویژگی‌های ژنومیک خاص خود را از طریق پیدا کردن سازگاری در حین انتقال از انسان به انسان کسب نموده است. پس از کسب این سازگاری‌ها، قابلیت همه‌گیری و درگیر کردن جمعیت بالارا پیدا کرده است. شباهت زیاد RBD SARS-CoV-2 انسانی با مورچه‌خوار بدین معنا می‌باشد که این اتفاق در مورد کل ژنوم ویروس نیز می‌تواند رخ دهد که این موضوع را در افزایش ناحیه‌ی شکاف چندبازی در انتقال انسان به انسان می‌توان مشاهده نمود. مطالعه‌ی نمونه‌های انسانی ذخیره شده، می‌تواند اطلاعات لازم را به ما بدهد که تحت چه شرایطی پراکندگی و توسعه اتفاق افتاده است و مطالعات سرولوژیکی آتی نیز لازم است تا مشخص شود که اجرا همه‌گیری در برخی نقاط چین اتفاق نیفتاده است؟.

**فیلوژنی SARS-CoV-2** مطالعات ژنومیکی SARS-CoV-2 شباهت ۹۶ درصدی این ویروس با BetaCov/RaTG13 خفاش در سال ۲۰۱۳ را نشان می‌دهد. بر اساس گزارش‌های قبلی، گونه‌های جنس *Rhinolophus* خفاش در جنوب چین منبع غنی از fSARS-like-CoV که متعلق به زیرجنس *Sarbecovirus* هستند، می‌باشند. این ویروس، تنوع ژنتیک بالایی دارد و وقوع نوترکیبی‌های مداوم در ژنوم آن توانایی انتقال آن به گونه‌های مختلف را بالا برده است. به تازگی، انواع مطالعات فیلوژنتیک بر اساس نوالی‌های نقاط مختلف ژنوم این ویروس در بین سویه‌ها و ژنوتیپ‌های مختلف آن صورت گرفته است. به عنوان مثال، در مطالعه‌ی



شکل ۶. درخت فیلوژنتیک Severe acute respiratory syndrome-corona virus-2 (SARS-CoV-2) یا 2019-nCoV با نژادهای مختلف از شش ژنوتیپ مختلف که با نرم‌افزار Fast tree رسم شده است (۳۱).



شکل ۷. (A) فیلوژنی سه گونه‌ی ویروس (MERS-CoV) Middle east respiratory syndrome-corona virus، (B) SARS-CoV و (SARS-CoV-2) Severe acute respiratory syndrome-corona virus ساختار فضایی و دمین‌های پروتئینی این ویروس‌ها را نشان می‌دهد (۲).

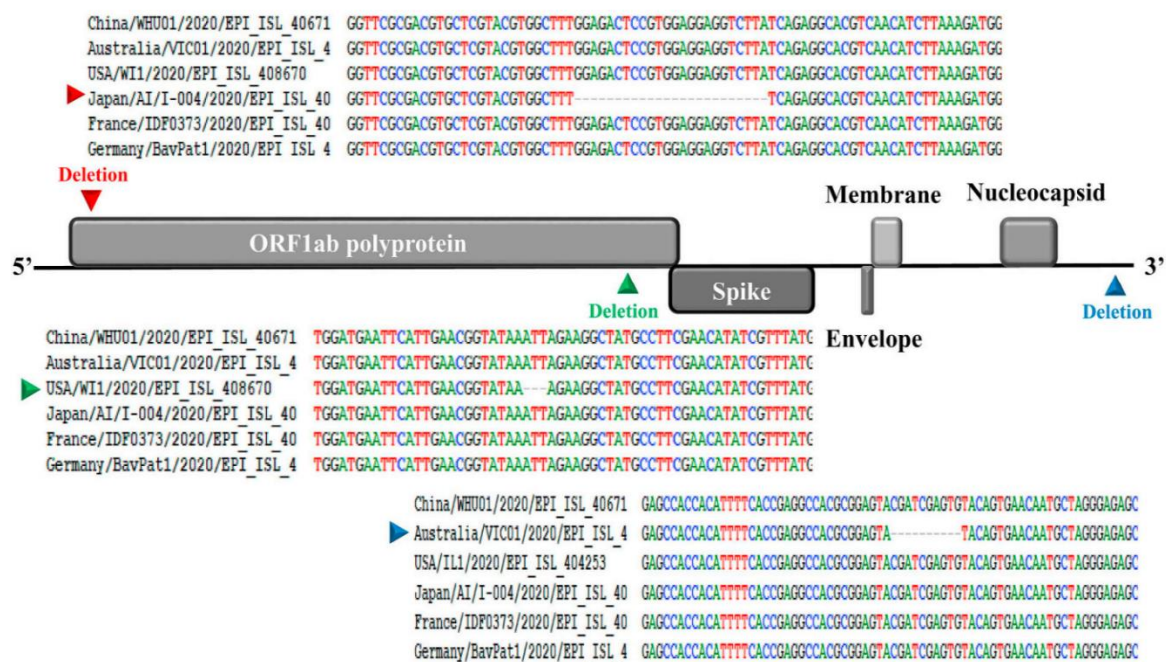
مهم پروتئین‌های خار را در طبقه‌بندی این گونه ویروس‌ها نشان می‌دهند. هم اکنون مشخص شده است که این دو ویروس در ناحیه‌ی RBD از هم‌گرایی (Convergence) بالایی برخوردارند. همچنین، این هم‌گرایی در پروتئین ORF3a نیز دیده می‌شود که نشان دهنده‌ی تکامل این دو ویروس با یکدیگر است (۳۹). جهش‌هایی از نوع جایگزینی نوکلئوتیدی (Nucleotide substitution) به عنوان یک مکانیسم رایج در تکامل ویروس‌ها در طبیعت می‌باشند. فرضیه‌ی احتمالی این است که گسترش سریع ویروس با جهش در توالی‌ها مرتبط می‌باشد. مقایسه‌ی توالی‌ای به دست آمده از SARS-CoV-2 در هشت کشور جهان بر اساس نرم‌افزار ClustalX2 تا حدی این فرضیه را تقویت می‌کند. نتایج نشان دهنده‌ی وقوع حذف (Deletion) در ORF پلی پروتئین‌ها و در انتهای ۳ ژنوم SARS-CoV-2 از ژاپن، آمریکا و استرالیا می‌باشد (شکل ۸).

همچنین، ۹۳ جهش در سراسر ژنوم SARS-CoV-2 گزارش شده است که از این بین، ۴۲ جهش Miesense روی پروتئین‌های ساختاری و غیر ساختاری البته به جز پروتئین‌های غلاف (Envelope)، ۲۲ جهش Miesense در پلی پروتئین‌های ORF، هشت جهش در پروتئین‌های سطحی خار، یک جهش در پروتئین‌های ماتریکس و چهار مورد در پروتئین کپسید می‌باشند (۴۰). همچنین، جهش در گلیکوپروتئین‌های خار با تغییر در آرایش فضایی پروتئین‌ها (Conformational changes) بر خاصیت

در گروه‌بندی فیلوژنتیک توسط Cui و همکاران نیز ویروس کرونای جدید در زیرگروه بتا کرونا ویروس‌ها قرار گرفته است. علاوه بر این، ویروس‌های کرونای مشتق شده از خفاش، در گروه اصلی Sarbecovirus قرار می‌گیرند (شکل ۷). در این گروه‌بندی، SARS-CoV-2 به لحاظ فیلوژنتیک در کنار bat-SL-CoVZC45 و bat-SL-CoVZXC21 قرار می‌گیرد که هر دوی آنها نیز از خفاش نمونه‌گیری شده‌اند (۲). تاکنون میزان حد واسط SARS-CoV-2 مشخص نشده است، اما به طور حتم میزان واسط از پستانداران است و به احتمال زیاد از پستاندارانی که در بازار غذاهای دریایی جنوب چین به فروش می‌رسد، می‌باشد (۳۸). بنابراین، بررسی پستانداران وحشی یک اقدام فوری به منظور جلوگیری از به وجود آمدن چنین ویروس‌های واگیردار در بین انسان‌ها در آینده می‌باشد.

### تحولات ژنتیک SARS-CoV-2

مقایسات فیلوژنتیک گونه‌های مختلف ویروس کرونا نشان دهنده‌ی نکات قابل توجهی در تکامل این ویروس‌ها می‌باشد. کرونا ویروس SARS-CoV-2 و ویروس SARS، اگر چه از لحاظ فیلوژنتیک و تکاملی با یکدیگر تفاوت دارند، اما علائم به طور تقریبی مشابهی را در انسان ایجاد می‌کنند. مطالعات ژنتیک هنوز شواهد محکمی بر طبقه‌بندی دقیق این گونه ویروس‌ها ندارند، اما مطالعات ژنومی نقش



شکل ۸. جهش‌های موجود در توالی‌های (SARS-CoV-2) Severe acute respiratory syndrome-corona virus بر گرفته از مناطق مختلف جهان (۴۰)

جدید ایجاد شده در ژنوم این ویروس به ویژه در جایگاه عملکردی ناحیه‌ی RBD خراهای SARS-CoV-2 هستند. داده‌های جمع‌آوری شده در مورد تکامل ژنتیک این ویروس نشان داده است که SARS-CoV-2 همولوژی بالای ۹۶ درصد با SARS-CoV‌های خفاشی دارد و بنابراین، منشأ اصلی این ویروس خفاش‌ها می‌باشند. با وجود این، به علت تفاوت در پروتئین‌های خارا ناحیه‌ی RBD در SARS-CoV-2 با سایر ویروس‌های گروه SARS-CoV، این احتمال می‌رود که میزان حد واسطی در انتقال این ویروس به انسان نقش دارد و مطالعات ژنومیک انجام گرفته در سویه‌های جدا شده‌ی کرونا ویروس مورچه‌خوارها (Pangolins) می‌تواند محتمل‌ترین میزان حد واسط برای انتقال این ویروس به انسان باشند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله منبع حمایت مالی ندارد.

آنتی‌ژنی (Antigenicity) ویروس تأثیر به‌سزایی می‌گذارد. هنوز درباره‌ی تغییرات اسیدهای آمینه‌ی موجود در این گلیکوپروتئین‌ها، اطلاعات دقیقی وجود ندارد که به طو طبیعی، هدف مطالعات آتی است. بر اساس این نتایج، نیاز ضروری به مطالعات فوری و جامع بیشتر که ترکیبی از داده‌های ژنومی، داده‌های اپیدمیولوژیک و گزارش‌های علائم بالینی بیماران مبتلا به بیماری COVID-19 را تشکیل می‌دهند، احساس می‌شود.

### نتیجه‌گیری

بسیاری از ویروس‌ها برای مدت زمان طولانی در مخازن طبیعی خود باقی می‌مانند. گسترش مداوم ویروس‌ها از میزبان‌های طبیعی به انسان و سایر حیوانات، تا حد زیادی ناشی از فعالیت‌های انسانی است. بیماری COVID-19 بیماری ویروسی نوظهوری است که توسط ویروس SARS-CoV-2 ایجاد شده و به سرعت به صورت پاندمیک در می‌آید و جنبه‌های مختلف پاتوژن، اپیدمیولوژی، منشأ و تکامل آن در حال مطالعه است. نوترکیبی، جهش و انتخاب طبیعی عوامل اصلی تکامل و تغییرات

### References

- Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003; 362(9393): 1353-8.
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17(3): 181-92.
- Zaki AM, van BS, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012; 367(19): 1814-20.
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute

- respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses a statement of the Coronavirus Study Group. *Nat Microbiol* 2020; 5(5): 1-15.
5. Sun J, He WT, Wang L, Lai A, Ji X, Zhai X, et al. COVID-19: Epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. *Trends Mol Med* 2020; 26(5): 483-95.
  6. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens* 2020; 9(3): 186.
  7. Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, Lau JH, et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol* 2012; 86(7): 3995-4008.
  8. Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. Molecular evolution of human coronavirus genomes. *Trends Microbiol* 2017; 25(1): 35-48.
  9. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Weekly epidemiological, update 1 [online]. [cited 2020 Aug 17]; Available from: URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333905>
  10. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270-3.
  11. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020; 92(4): 418-23.
  12. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* 2020; 24: 91-8.
  13. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *bioRxiv* 2020.
  14. Qian Z, Travanty EA, Oko L, Edeen K, Berglund A, Wang J, et al. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013; 48(6): 742-8.
  15. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Muller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013; 495(7440): 251-4.
  16. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 2020; 94(7).
  17. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020; 26(4): 450-2.
  18. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003; 302(5643): 276-8.
  19. Kan B, Wang M, Jing H, Xu H, Jiang X, Yan M, et al. Molecular evolution analysis and geographic investigation of severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in palm civets at an animal market and on farms. *J Virol* 2005; 79(18): 11892-900.
  20. Tu C, Crameri G, Kong X, Chen J, Sun Y, Yu M, et al. Antibodies to SARS coronavirus in civets. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(12): 2244-8.
  21. Lau SK, Woo PC, Li KS, Huang Y, Tsoi HW, Wong BH, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(39): 14040-5.
  22. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 2005; 310(5748): 676-9.
  23. Wang MN, Zhang W, Gao YT, Hu B, Ge XY, Yang XL, et al. Longitudinal surveillance of SARS-like coronaviruses in bats by quantitative real-time PCR. *Virol Sin* 2016; 31(1): 78-80.
  24. Hu B, Zeng LP, Yang XL, Ge XY, Zhang W, Li B, et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog* 2017; 13(11): e1006698.
  25. Haagmans BL, Al Dhahiry SH, Reusken CB, Raj VS, Galiano M, Myers R, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(2): 140-5.
  26. Chu DKW, Hui KPY, Perera RAPM, Miguel E, Niemeyer D, Zhao J, et al. MERS coronaviruses from camels in Africa exhibit region-dependent genetic diversity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115(12): 3144-9.
  27. Alagaili AN, Brieese T, Mishra N, Kapoor V, Sameroff SC, Burbelo PD, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. *mBio* 2014; 5(2): e00884-14.
  28. Muller MA, Corman VM, Jores J, Meyer B, Younan M, Liljander A, et al. MERS coronavirus neutralizing antibodies in camels, Eastern Africa, 1983-1997. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(12): 2093-5.
  29. Corman VM, Ithete NL, Richards LR, Schoeman MC, Preiser W, Drosten C, et al. Rooting the phylogenetic tree of middle East respiratory syndrome coronavirus by characterization of a conspecific virus from an African bat. *J Virol* 2014; 88(19): 11297-303.
  30. Wang Y, Liu D, Shi W, Lu R, Wang W, Zhao Y, et al. Origin and possible genetic recombination of the middle east respiratory syndrome coronavirus from the first imported case in China: Phylogenetics and Coalescence Analysis. *mBio* 2015; 6(5): e01280-15.
  31. Zhang L, Shen FM, Chen F, Lin Z. Origin and evolution of the 2019 novel coronavirus. *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 882-3.
  32. Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross species transmission from snake to human. *J Med Virol* 2020; 92(4): 433-40.
  33. Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M. The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. *J Med Virol*

- 2020; 92(4): 455-9.
34. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1): 221-36.
  35. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579(7798): 265-9.
  36. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Pangolin homology associated with 2019-nCoV. *bioRxiv* 2020.
  37. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev* 2020; nwaa036.
  38. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395(10224): 565-74.
  39. Wu Y. Strong evolutionary convergence of receptor-binding protein spike between COVID-19 and SARS-related coronaviruses. *bioRxiv* 2020.
  40. Phan T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol* 2020; 81: 104260.

## Study of the Possible Origin and Evolution of Coronaviruses, Focusing on Recent 2019 Novel Coronavirus (COVID-19)

Shima Gharibi<sup>1</sup>, Vajiheh Azimian-Zavareh<sup>2</sup>, Seyed Hossein Mirhendi<sup>3</sup>

### Review Article

#### Abstract

Coronavirus disease 19 (COVID-19) is a pandemic highly pathogenic viral infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) appeared in Wuhan of China and then spread worldwide. The genome assessment of this virus revealed that SARS-CoV-2 has phylogenetically high similarity with SARS-like bat viruses. So, the bat can be considered as a primary reservoir of this virus. The intermediate and transfer source of this virus to human has not yet been recognized. In the present study, the origin and evolution of the SARS-CoV-2 virus in comparison with the two SARS-CoV and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) respiratory syndrome viruses, as well as the genetic and phylogenetic evidences regards SARS-CoV-2 was discussed.

**Keywords:** COVID-19, Severe acute respiratory syndrome-corona virus; Origin; Evolution

**Citation:** Gharibi S, Azimian-Zavareh V, Mirhendi SH. Study of the Possible Origin and Evolution of Coronaviruses, Focusing on Recent 2019 Novel Coronavirus (COVID-19). J Isfahan Med Sch 2021; 38(602): 900-13.

1- PhD in Plant Breeding, Core Research Facilities, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- PhD in Developmental Biology, Core Research Facilities, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Professor, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Vajiheh Azimian-Zavareh, PhD in Developmental Biology, Core Research Facilities, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: vajihe.azimian@gmail.com