



SARS-Cov-2 ve Diğer Koronavirüslerin Genomik ve Biyolojik Özellikleri

Genomic and Biologic Characteristics of SARS-CoV-2 and Other Coronaviruses

Tuğrul HOŞBUL¹ [ID], Fatih ŞAHİNER¹ [ID]

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye [Department of Medical Microbiology, Gulhane Medical Faculty, University of Health Sciences, Ankara, Turkey].

Makale geçmişi [Article Info]: Geliş Tarihi (Received): 10.04.2020. Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 28.04.2020.

İletişim [Correspondence]: Fatih Şahiner; Doç.Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye. E-posta: fsvirol@gmail.com [Fatih Şahiner; Assoc.Prof., Department of Medical Microbiology, Gulhane Medical Faculty, University of Health Sciences, Ankara, Turkey. E-mail: fsvirol@gmail.com]

Özet

Koronavirüsler iyi tanımlanmış insan ve hayvan patojenleri olup, insanlarda başlıca solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilidirler. Sayıları 40'a yakın olan koronavirus türlerinden yedisi insan enfeksiyonları ile ilişkilidir. Bu virüslerden dördü (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1) mevsimsel enfeksiyonlara neden olan solunum yolları patojenleri iken, özellikle hastane salgınları ile karşımıza çıkan SARS-CoV ve MERS-CoV ise ciddi solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan türler olarak ilk kez 2003 ve 2012 yıllarında tanımlandı. SARS-CoV ile genomik benzerliği nedeniyle Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi tarafından SARS-CoV-2 olarak adlandırılan yeni bir tür 2019 yılı sonlarında Çin'den başlayarak 3 ay içerisinde tüm dünyaya yayıldı. Gelişmiş ülkelerde sağlık sistemlerinin çöküşü ve dünya genelinde neden olduğu yaygın endişe ile dikkatleri üzerine çeken bu salgın ile ilgili hala öngörülemeyen birçok nokta bulunmaktadır. Virüsün genetiği ve biyolojisi, neden olduğu enfeksiyonun klinik seyri ve komplikasyonları, yeni aşı ve ilaç çalışmaları ve salgının boyutları ile ilgili literatüre yoğun bir şekilde her gün yeni bilgiler eklenmektedir. Bununla beraber virüsün koronavirus ailesindeki diğer virüs türleri ile paylaştığı birçok ortak özellik bulunmakta ve bunların bilinmesi SARS-CoV-2 salgınının nereye doğru gideceğini, aşılarda olası yararlılıklarını veya mutasyon hızı gibi bilinmeyen ve endişelere neden olan konuların daha kolay anlaşılmasında önem taşımaktadır. Bu makalede koronavirüslerin genel biyolojik ve genetik özellikleri ele alınarak bunlardan bazılarının SARS-CoV-2 ile karşılaştırmaları yapılmıştır.

Anahtar kelimeler: Covid 19, Pandemi, SARS-CoV, MERS-CoV.

Abstract

Coronaviruses are well-defined human and animal pathogens and are primarily associated with respiratory tract infections in humans. The number of coronavirus species is close to 40 and seven of which are associated with human infections. While four of these viruses (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 and HCoV-HKU1) are respiratory pathogens that cause seasonal infections, SARS-CoV and MERS-CoV, which are especially encountered with hospital outbreaks, cause severe acute respiratory infections and discovered in 2003 and 2012, respectively. A new species named SARS-CoV-2 due to its genomic similarity with SARS-CoV by the International Virus Taxonomy Committee spread to all the countries of the world within 3 months starting from China at the end of 2019. There are many unpredictable points regarding this epidemic, which attracted attention due to the collapse of health systems in developed countries and widespread concern in the world. New information is intensively added to the literature on the genetics and biology of the virus, the clinical course and complications of the infection, new vaccine and drug studies, and the extent of the outbreak.

However, there are many common features that the virus shares with other types of viruses in the coronavirus family, and knowing them is important for easier understanding of unknown and anxious issues such as where the SARS-CoV-2 outbreak is going, the possible benefits of the vaccines, or the rate of mutation. In this article, general biological and genetic characteristics of coronaviruses are discussed and some of them are compared with SARS-CoV-2.

Keywords: Covid 19, Pandemic, SARS-CoV, MERS-CoV.

Giriş

Koronavirus ismi Latince "corona" kelimesinden türetilmiş olup halo anlamına gelir ve yüzey çıkıntılarının karakteristik görünümünün güneş etrafındaki haloya (*solar corona*) benzerliğini ifade eder [1]. Korona kelimesinin bir diğer anlamı da taç'tır, viriondaki glikoproteinlerin elektron mikroskobu imajlarında taç görünümü oluşturmasını ifade eder [1]. Koronavirus türlerinin sayısı 40'a yakındır ve bu virüsler insan ve hayvanlarda hastalık yaptığı iyi tanımlanmış patojenlerdir [2]. Dünya genelinde insanlar sıklıkla hafif semptomlarla ilişkili olan HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 türleri ile enfekte olurlar [2,3]. Bununla beraber insanlarda hastalık oluşturabilen yeni koronavirus türleri de ortaya çıkabilmektedir. Bunun iki örneği, ciddi solunum yolu hastalıklarına neden olduğu bilinen SARS-CoV (SARS; Severe Acute Respiratory Syndrome, Şiddetli Akut Solunum Sendromu) ve MERS-CoV'dir (MERS; Middle East Respiratory Syndrome, Orta Doğu Solunum Sendromu) [4,5]. SARS-CoV ve MERS-CoV virüsleri özellikle hastane ortamlarında salgınlara yol açmaları ile dikkat çekmiştir [4,6]. Pandemi yeni tip koronavirus ise COVID-19 (**Coronavirus Disease 2019**) olarak tanımlanan ciddi enfeksiyonlarla ilişkili üçüncü bir tür olarak 2019 yılı sonlarında ilk olarak Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan'da ortaya çıkmış ve kısa bir süre içerisinde tüm dünyayı etkilemiştir [3]. Başlangıçta HCoV-19 olarak tanımlanan bu virüs SARS-CoV ile genomik benzerliğinin yüksekliği nedeniyle SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı [7]. SARS-CoV-2 hastane ortamları dışında toplumda da hızlı yayılabilmesi ile ciddi küresel etkilere yol açtı ve insanları enfekte ettiği bilinen yedinci koronavirus oldu [3].

Sınıflandırma

Koronaviruslar *Nidovirales* takımı, *Coronaviridae* ailesi ve *Orthocoronavirinae* alt-ailesinde yer alan dört cinste (genus)

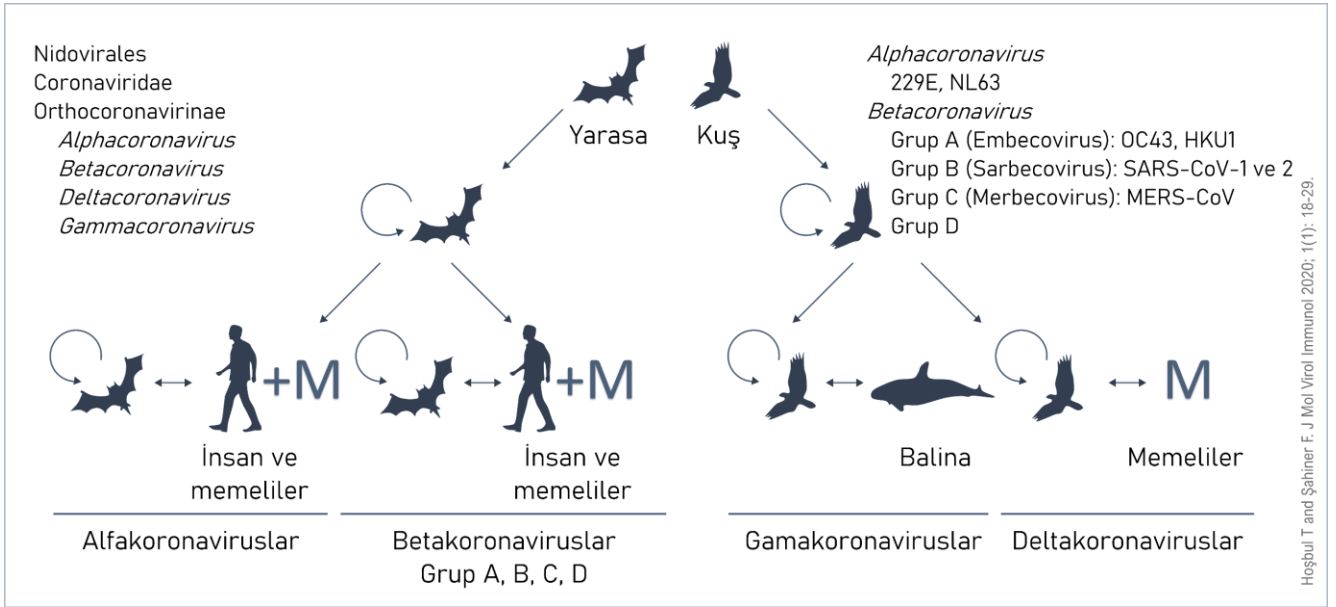
sınıflandırılırlar [8]. *Alphacoronavirus* (17 tür), *Betacoronavirus* (12 tür), *Deltacoronavirus* (7 tür) ve *Gammacoronavirus* (2 tür) cinslerinde 40'a yakın koronavirus türü yer alır [8,9]. İnsan koronavirusları ilk olarak 1960'lı yılları ortalarında tanımlanmıştır. İnsanları doğal yollarla enfekte ettiği bilinen koronavirus türlerinden mevsimsel insan koronavirusları olarak bilinen HCoV-229E ve HCoV-NL63 alfakoronavirus cinsinde, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 ise betakoronavirus cinsinde yer alır (Şekil 1). Daha ciddi enfeksiyonlarla ilişkili olan diğer insan koronavirusları SARS-CoV, MERS-CoV ve 2019 yılında tanımlanan yeni koronavirus de betakoronavirus cinsinde sınıflandırılmaktadır [3,7]. Genom analizleri yeni koronavirusun (HCoV-19) SARS-CoV ile %80'den daha fazla oranda benzerlik gösterdiğini ortaya koymuş ve Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (ICTV) tarafından bu virüs SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır [2,8].

Yapısal Özellikleri

Coronaviridae ailesinin tüm üyeleri belirli ortak özellikleri paylaşırlar. Konvansiyonel negatif boyama elektron mikroskobunda pleomorfik görünüm sergilerler [11]. Virionları zarflıdır ve büyük (15-20 nm) yüzey çıkıntıları ile toplam virion çapı 120-160 nm kadardır [1]. Zarf, ortalama 4 nm kalınlığa sahiptir ve tipik biyolojik zarflara kıyasla son derece kalındır (7.8 ± 0.7 nm) [11]. Nükleokapsitleri sarmal yapılı olup, genom ve onu çevreleyen tek bir temel fosfoprotein türünün (N, nükleoprotein) çoklu kopyalarından oluşur (Şekil 2). Virüsü çevreleyen zarf üzerinde bulunan proteinlerin ikisi aile üyeleri arasında korunmuştur ve virion morfojenizi ve enfektivitesi için önemlidir. Bunlardan biri integral membran (veya matriks) proteini M, ikincisi ise peplomerler oluşturan sınıf I füzyon proteini S'dir (spike protein). Grup A betakoronaviruslar ayrıca homodimerik hemaglutinin-esteraz (HE) glikoproteininden oluşan, 5-7 nm uzunluğunda

ikinci bir tip çıkıntı daha gösterirler [1]. Koronavirüs partikülleri ısıya, lipit solventlere,

non-iyonik deterjanlara, formaldehite, oksitleyici ajanlara ve UV ışınlarına duyarlıdır [1].



Şekil 1. Koronavirüslerin konak çeşitliliği ve konaklar arası yayılımı [9,10]

Transmisyon, biyolojik vektörler tarafından değil, virüs türüne bağlı olarak aerojenik, fomitler veya fekal-oral yollarla gerçekleşir [1]. Yakın zamanlı bir çalışmada SARS-CoV-1'in ve SARS-CoV-2'nin aerosollerde 3 saat kadar enfeksiyöz kalabildiği gösterilmiştir (SARS-CoV-1 için enfeksiyöz titre; litre hava başına $10^{4.3}$ TCID₅₀'den $10^{3.5}$ 'e, SARS-CoV-2 için benzer olarak $10^{3.5}$ TCID₅₀'den $10^{2.7}$ 'ye düşmekle beraber) [12]. Aynı çalışmada her iki virüsün de en uzun dayanıklılığı paslanmaz çelik ve plastik üzerinde gösterdiği bildirilmiştir (SARS-CoV-2'nin tahmini ortalama yarı ömrü paslanmaz çelikte yaklaşık 5.6 saat ve plastikte ise 6.8 saat olarak bulunmuştur). SARS-CoV-2 stabilitesinin test edilen deney koşulları altında SARS-CoV ile benzer olduğunun bulunduğu bu çalışmada, bu virüslerin epidemiyolojik özelliklerindeki farklılıkların, üst solunum yolundaki yüksek viral yükler ve SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş kişilerin virüsü asemptomatikten bulaştırma potansiyeli de dahil olmak üzere diğer faktörlerden kaynaklanmış olabileceği belirtilmiştir [12-14]. Bu veriler SARS-CoV-2 için aerosol ve fomit aracılı bulaşı desteklemektedir, çünkü virüs aerosollerde saatlerce ve yüzeylerde günlerce (inokulum miktarına bağlı olarak) yapısı bozulmadan kalabilmekte ve bulaşıcı özellik göstermektedir

[12]. Bu bulgular ayrıca, SARS-CoV-1 ve MERS-CoV için geçerli olan nozokomiyal yayılma ve süper yayılma olayları ile ilişkili bulaşma biçimlerinin SARS-CoV-2 için de geçerli olabileceğine işaret etmektedir [15].

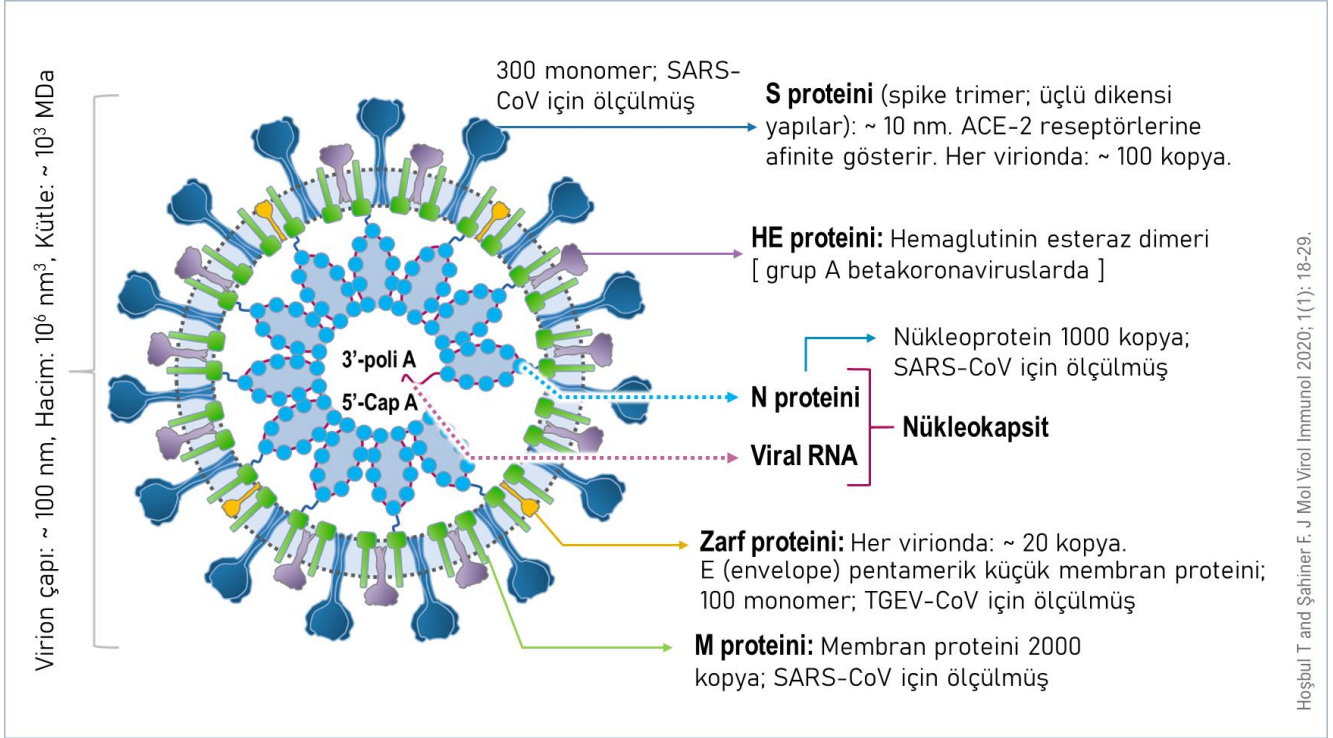
Genomik Özellikler

Koronavirüsler tek iplikli, pozitif-sens RNA virüsleri olup, genomları kapaklı, non-segmente, polisistronik, poliadenile ve enfeksiyözdür [1]. Koronavirüsler RNA virüsleri arasında en büyük genoma sahip virüsler olup, genom uzunluğu 26.4 kb ile (thrush koronavirüsü) bugüne kadar bilinen en büyük RNA virüsü olan Beluga balina koronavirüsü'nda (gamakoronavirüsü) 31.7 kb arasında değişir. Replikaz geni için mRNA olarak işlev gören genomun genel organizasyonu; 5'-UTR - replikaz - S - M - N - UTR -3' şeklindedir (Şekil 3). 5' ve 3' UTR bölgelerinin uzunlukları sırasıyla 200 ila 600 ve 200 ila 500 nt arasında değişir. Genom replikasyonu ve enkapsülasyon için sinyaller sadece bu UTR'lerde değil, aynı zamanda bitişik ve daha iç kodlama bölgelerinde de bulunur. Altı açık okuma çerçevesi (ORF), alt aile düzeyinde korunmuş ve 5' ila 3' yönünde sabit bir düzende sıralanmıştır. Bunlar ORF 1a ve 1b, birlikte bulunan replikaz geni ve yapısal proteinler S, E, M için ORF'leri içerir. Replikaz geni

iki büyük poliprotein olan pp1a ve pp1ab'yi kodlayan ve birbiri ile örtüşen ORF 1a ve 1b'den meydana gelir.

ORF1b'nin aşağı yönünde ve yapısal protein genleri arasına serpiştirilmiş, en az sekiz aksesuar gen ("grup" veya "nişe özgü" de denir) bulunur, bu aksesuar genlerin ürünleri genellikle in-vitro

replikasyon için gerekli değildir, ancak doğal enfeksiyon sırasında etkili replikasyonun anahtarıdır [1]. Birçoğu sadece farklı bir koronavirus kökenine (lineage) veya suşuna özgü olan bu aksesuar genlerinin çeşitliliği koronavirus genomunun plastisitesini ve yüksek dinamik doğasını göstermektedir.



Şekil 2. Koronavirus virion yapısı ve temel proteinleri [11,16]

SARS-CoV-2 Genomik Varyasyonlar

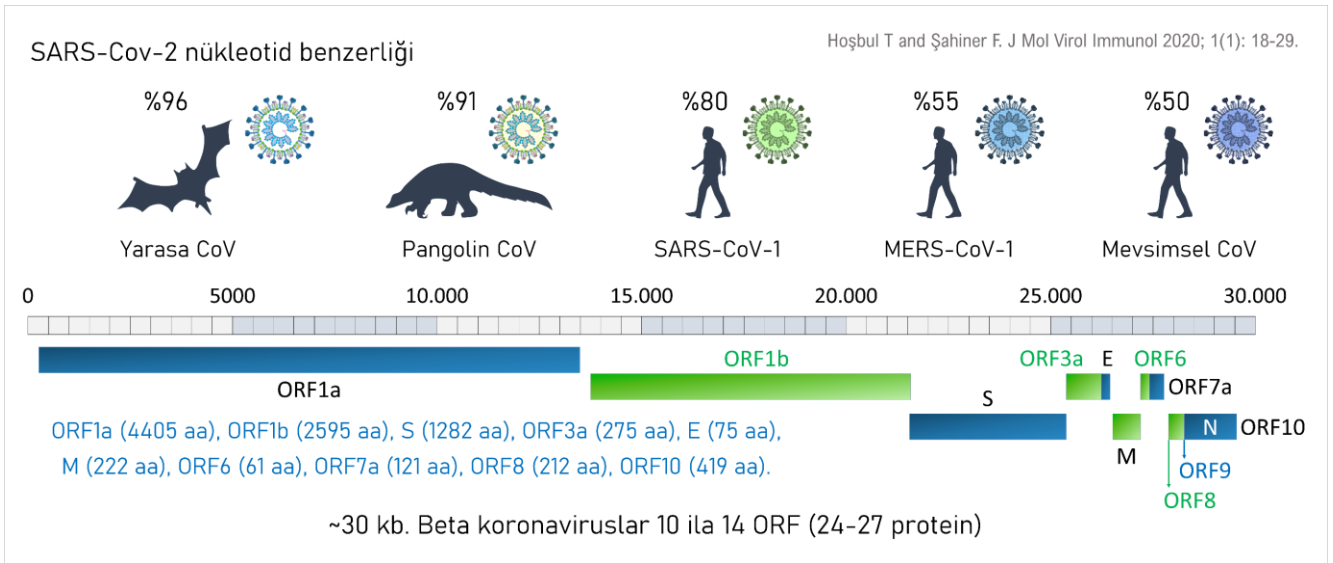
NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) ve GISAID veri tabanlarından SARS-CoV-2 suşlarının 95 tam uzunlukta genomik sekansının incelendiği bir çalışmada [17], çoklu sekans sıralaması (multiple sequence alignment) ve filogenetik analizlerle SARS-CoV-2 referans sekansı belirlenmiş ve dizi varyasyonları analiz edilmiştir. Tüm viral suşlar arasındaki homoloji nükleotid seviyesinde ortalama %99.99 (%99.91-%100) ve amino asit seviyesinde ortalama %99.99 (%99.79-%100) gibi yüksek oranda bulunmuştur. ORF bölgelerindeki toplam varyasyon düşük olmasına rağmen, 1a, 1b, S, 3a, M, 8 ve N bölgelerinde 13 varyasyon bölgesi tanımlanmış ve ORF 8 nt28144 ve ORF 1a nt8782'de sırasıyla %30.53 (29/95) ve %29.47 (28/95) olmak üzere yüksek mutasyon oranları bulunmuştur. Bu bulgular SARS-COV-2'de seçici mutasyonlar olabileceğini ve primer ve prob

tasarlarken belirli bölgelerden kaçınmak gerektiğini ortaya koymaktadır [17]. Nisan 2020 itibarıyla GISAID veri tabanına dünyanın farklı bölgelerinden eklenen 3 binden fazla farklı virüsün genetik bilgisi açık olarak paylaşılıyor ve buradaki veriler bazı gen bölgelerindeki değişikliklerle beraber varyantlar arasındaki benzerliğin yüksek oranlarda (%99.3 ila %99.9 aralığında) korunduğunu göstermektedir [18]. Virüse spesifik bir antiviral ilacın veya aşının yokluğu nedeniyle henüz belirli varyantlara yönelik seçici bir baskı oluşmadığı için viral varyantlar toplumlarda olağan mutasyon oranları ile yayılmaktadır. Koronavirüsleri insan enfeksiyonları ile ilişkili diğer RNA virüslerinden ayıran bir diğer önemli özellik de genom dizisinin çok uzun olması ve bu virüste $3' \rightarrow 5'$ ekzoribonükleaz aktivitesinin bulunmasıdır [1]. Bu özellik viral genomun bazı bölgelerindeki (S geni gibi) değişiklikler ile virüsün immün yanıtta kaçabilmesine imkân sağlarken,

ekzoribonükleaz aktivitesi gösteren NSP14 proteini de genomik mutasyon oranının belirli düzeylerde sınırlı kalmasını sağlamakla görevlidir [1].

Çeşitli türlerden 22 farklı koronavirüsün filogenetik sekans analizleri SARS-Cov-2'nin üç yarası koronavirüsü ile benzerliğini ortaya koymuştur (bat-Cov RaTG13 ile %96, bat-SL-CoVZXC12 ve bat-SL-CoVZC45 için %88) [19]. İnsanlardan izole edilen tüm koronavirüsler arasında SARS-CoV-2'ye en yüksek genom dizisi

benzerliği %80'lik oran ile SARS-CoV'de izlenmiştir. MERS-CoV izolatu NL13845 ile SARS-CoV-2 arasındaki benzerlik ise %50 olarak bulunmuştur [19]. Bir başka çalışmada tüm genom seviyesinde pangolin-CoV ile SARS-CoV-2 ve bat-CoV RaTG13 benzerliği sırasıyla %91.02 ve %90.55 oranlarında benzer bulunmuştur [20]. Bu çalışmalar SARS-CoV-2'nin kökeninin anlaşılması konusunda bilgi sunan ilk çalışmalardır ve bu virüsün ana rezervuarlarının yarasalar olabileceğini desteklemektedir.



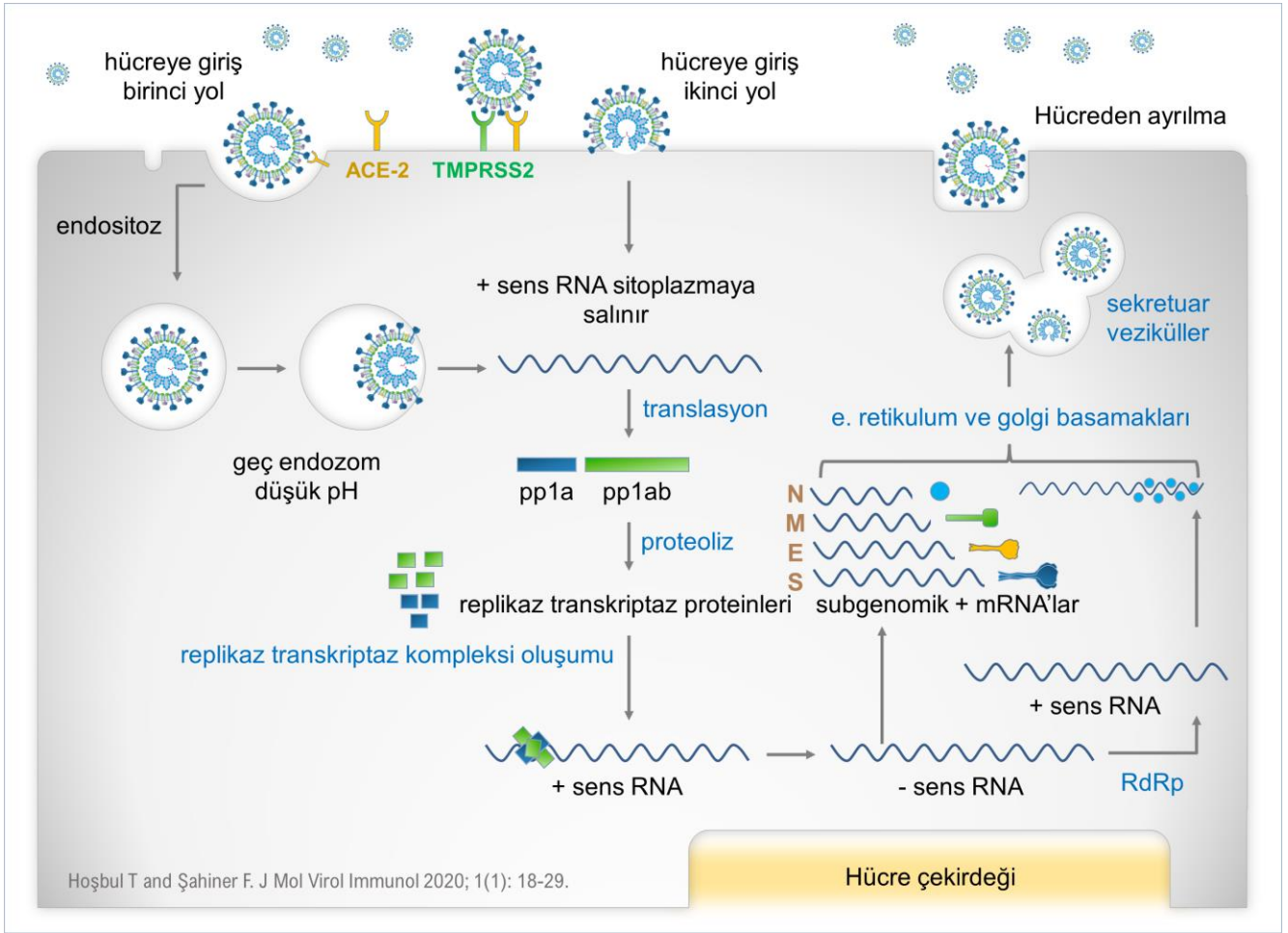
Şekil 3. SARS-Cov-2 genomik yapısı (GenBank MN908947) ve diğer koronavirüslerle benzerlik oranları [16,20,21].

Replikasyon Döngüsü

Virionlar konakçı hücre yüzey reseptörlerine S proteinleri olarak bilinen çıkıntılı aracılığıyla bağlanır ve viral zarfın plazma membranı ve / veya bir endositik vezikül membranı ile füzyonu yoluyla genomlarını hedef hücreye bırakırlar [1]. Hücre giriş reseptörleri virüsün türüne göre değişiklik gösterirken bazı virüsler ise aynı reseptörleri kullanırlar (örneğin, HCoV-229E → ANPEP; HCoV-OC43 → sialik asit, HCoV-NL63 ve SARS-CoV → ACE2) [1,22,23]. SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ile aynı hücre reseptörü (ACE2, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2) kullandığı gösterilmiştir [24,25]. SARS-CoV-2'nin hücreye endositozla alındığı veya ikinci bir yol olarak bir hücre serin proteaz olan TMPRSS2'nin de görev aldığı (tüm mekanizmayı düzenleyerek ve spike protein bölünmesine-cleavage izin vererek) farklı

bir mekanizma ile doğrudan giriyor olabileceği düşünülmektedir [22].

Koronavirüslerde tüm replikasyon döngüsü sitoplazmada gerçekleşir (Şekil 4) ve hem replikaz poliproteinleri için mRNA olarak, hem de negatif-iplik sentezi için bir kalıp olarak görev yapan viral genom üzerinden tam uzunluklu ve subgenomik negatif iplikli RNA ara ürünlerinin üretimini içerir [1]. RNA sentezi zayıf karakterize edilmiş bir replikasyon-transkripsiyon kompleksi tarafından katalize edilir. Bu kompleks viral ve konakçı proteinlerden oluşur ve modifiye edilmiş hücre içi membranlar ve muhtemelen endoplazmik retikulum türevi olan çift membranlı veziküllerin oluşturduğu bir ağ ile ilişkilendirilmiştir [1]. Virüslerin hücreden tomurcuklanma yolu ile veya enfekte hücrelerin parçalanması ile ayrıldığı düşünülmektedir [23].



Şekil 4. Koronavirüslerde hücresel replikasyon döngüsü [26,27].

Viral Proteinler ve Görevleri

Koronavirus türlerinin tümü şu ortak yapısal protein türlerini paylaşırlar; sınıf I füzyon proteini S, integral membran proteini M, zarf proteini E, temel fosfoprotein N (nükleoprotein) [1,16]. E proteini, N proteini, çeşitli aksesuar proteinler ve bazı yapısal olmayan proteinler (Tablo 1) konak immün yanıtını baskılayıcı özellikler taşımaktadır [28].

Spike protein S: Büyük (1128-1472 aa) ve önemli ölçüde N-glikozile edilmiş homo-trimerik tip I membran glikoproteinidir [1,28]. Her virionda yaklaşık 100 kopya sayısında bulunur [16]. S1 ve S2 olarak adlandırılan iki fonksiyonel alt birimden oluşur [22]. S1 bölgesi reseptör bağlayıcı domaini (receptor binding domain, RBD) ile konak spektrumunu ve hücre tropizmi belirlerken, S2 bölgesi HR1 (*heptad repeats*) ve HR2 ile hücre membranını ile füzyon basamağında görev alır [28].

Membran glikoproteini M: Üçlü-spanning N^{ekso}C^{endo} topolojisine sahip 218 ila 263 aa'lık bir

entegre tip III membran proteindir. Virüs türüne bağlı olarak, amino terminali ekto alanı, N veya O bağlı glikanlarla kaplıdır [1]. Bir amfifilik bölge ve bir hidrofilik kuyruğu içeren uzun C-terminali olan iç-domaininin, koronavirüs zarfının kayda değer kalınlığını açıklayacak olan matris benzeri bir kafes oluşturmak üzere zarfın iç katmanı ile birleştiği sanılmaktadır [1,11]. Bu proteinin SARS-CoV'de virion başına 2000 kopya sayısında bulunduğu ölçülmüştür [16]. Hücreden ayrılırken tomurcuklanma ve zarf oluşumunda görev alır [28].

Zarf proteini E: İyon kanalı ve / veya membran geçirgenleştirici (viroporin) aktiviteleri olan pentamerik yapıya küçük (74-109 aa) bir integral membran proteindir. E proteini virüs başına yaklaşık 20 kopya ile küçük bir yapısal bileşendir. E proteini, virion montajı (asamblesi) ve morfogenezinde rol oynar ve SARS-CoV için bir virülans faktörü olarak tanımlanmıştır [1,16]. Konak immün sistemini baskılayıcı özelliği olduğu da düşünülmektedir [28].

Nükleokapsit proteini N: Bu protein 349 ila 470 aa büyüklüğünde bir RNA bağlayıcı fosfoproteindir. Genom kapsitlenmesindeki bilinen işlevinin yanı sıra, ayrıca RNA sentezinde ve translasyonunda da görev alır, RNA şaperon (RNA ile birlikte bulunur ve onu korur) aktivitesi gösterir ve tip I interferon antagonisti olarak görev yapar [1].

Koronavirus türüne bağlı olarak, virion yapısına bazı aksesuar proteinler de dahil olur. A grubu betakoronaviruslar (HCoV-OC43'ü de içeren betakoronavirus 1, HCoV-HKU1 ve murine

koronavirüs) homo-dimerik tip I zarf glikoproteini olan hemaglutinin-esteraz (HE) kodlarlar. Bu protein virionun O-asetillenmiş sialik asitlere geri dönüşümlü bağlanmasına aracılık eder. Koronavirüs HE proteini, torovirüs HE proteini ile yaklaşık %30 aa sekans özdeşliği paylaşır ve influenza C virüs hemaglutinin-esteraz füzyon proteininin (HEF) alt birimi 1 ile de benzer oranda ilişkilidir. SARS-CoV'de 3a, 6 ve 7 proteinleri yapısal proteinler olarak tanımlanmıştır ve nsp2, 3, 4, 5 ve nsp9 proteinlerinin tümü saflaştırılmış virion preparatlarında tespit edilmiştir [1].

Tablo 1. Koronavirüs replikaz poliproteinleri pp1a ve pp1ab'ın bölünme ürünlerinin (yapısal olmayan proteinler; nsp) temel görevleri [1]

Proteinler	Görevleri
nsp1*	İnterferon antagonisti, konak mRNA'larının bozulması, translasyonun inhibisyonu, hücre döngüsü durdurulması.
nsp2	Replikaz / transkriptaz kompleksi ile ilişkili.
nsp3	Papain benzeri proteinaz PL1 ^{pro} ve PL1 ^{pro} ; poliproteinlerin işlenmesi. ADP-riboz-1-fosfat (makro domain); RNA bağlayıcı, interferon antagonisti.
nsp4	Bilinmeyen; DMV oluşumu?
nsp5	Ana proteinaz M pro; poliprotein işleme.
nsp6	Bilinmeyen; çift membran veziküllerinin oluşumu?
nsp7	ssRNA bağlama.
nsp8	Primaz aktivitesi ile non-kanonik "ikincil" RdRp etkinliği olduğu düşünülüyor; nsp7 ile heksadamerik süperkompleks oluşturur.
nsp9	ssRNA bağlanması; replikaz / transkriptaz kompleksi ile ilişkili.
nsp10	Dodekamerik çinko parmak proteini; Replikaz / transkriptaz kompleksleri ile birleşir, nsp16 metiltransferaz aktivitesini uyarır.
nsp11	Bilinmiyor.
nsp12	RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp).
nsp13	Helikaz, RNA 5'-trifosfat.
nsp14	3' → 5'ekzoribonükleaz (RdRp doğruluğu için gereklidir), guanin-N7-metiltransferaz (RNA kapak oluşumu).
nsp15	Heksameterik üridin monofosfat-spesifik endoribonükleaz.
nsp16	Riboz-2'-O- metiltransferaz (RNA kapak oluşumu).

*Gamakoronaviruslarda yok.

Antijenik özellikler

S proteini virüs-nötrale edici antikorların ana indükleyicisidir. M proteininin yüzeyde kalan amino ucu da kompleman varlığında virüs enfektivitesini nötrale eden antikorları indükler [1]. A grubu betakoronavirusların HE proteini ise, virionun O-asetillenmiş sialik asitlere bağlanmasını önleyen veya sialat-O-asetilesteraz aktivitesini inhibe eden antikorların üretimini indükler. N proteini, doğal enfeksiyon sırasında önemli bir antijendir ve serodiagnostik (tanısal)

öneme sahip olan N-spesifik antikorların düşük düzeyde immün koruma sağlayabileceği de belirtilmektedir [1]. S ve HE proteinlerinin ektodomainleri oldukça değişken olup (*highly variable*), geniş antijenik değişkenlik (*extensive antigenic drift*) göstermektedir. Tür içi ve muhtemelen türler arası, S (avian koronavirüs, murine koronavirüs ve alfakoronavirüs 1 subspecies feline ve canine koronavirüs için) ve HE (murine koronavirüs) ektodomainlerinin kodlayıcı sekanslarının RNA rekombinasyonu

yoluyla bazen donör olarak hizmet veren henüz tanımlanmamış koronavirüsler arasında karşılıklı olarak değiştirilebildiği de düşünülmektedir [1]. Kemirgen ve kedigillerde koronavirüsler ile yapılan çalışmalar hem yapısal hem de yapısal olmayan proteinlerin CD4+ ve CD8+ T hücresi antijenleri olarak rol aldığına işaret etmektedir [1].

Koronavirüsler arasındaki çapraz reaktivite, aynı cins içindeki yakın ilişkili türlerle sınırlıdır [1]. Yakın tarihli bir çalışmada SARS-CoV ve SARS-CoV-2 antijenik yapıları arasında benzerliğin serolojik testlerde iki tür arasında çapraz reaktiviteye neden olduğu ve hatta SARS-CoV-2 için spesifik testlerin yokluğunda SARS-CoV için tasarlanan antikör testlerinin laboratuvar tanıda kullanılabileceği de öne sürülmüştür [29,30].

Konak Tropizmi

Koronavirüsler, insanlar, diğer memeliler ve kuşlar arasında yaygın olarak dağılan ve solunum, enterik, hepatik ve nörolojik hastalıklara neden olan zarflı RNA virüsleridir [31]. Yarasaların, son derece geniş bir koronavirüs çeşitliliğini barındırdıkları ve bu özellikleri ile koronavirüs ekolojisi ve döngüsünde hayati bir rol oynadıkları düşünülmektedir, öyle ki tüm alfa ve betakoronavirüs soyları olmasa bile çok sayıda türün orijinal konakçıları olan yarasalar aracılığı ile yayıldığı düşünülmektedir [1,10,32]. Yarasa popülasyonlarının yoğunlukları ve onların tünemeleri (roosting) ve göç alışkanlıkları böyle bir rolü destekleyici niteliktedir. Bununla beraber bu sonuçların desteklenmesi için yarasalar ve diğer konakçı türlerinde (kemirgenler gibi) daha fazla süveyans çalışmalarına gereksinim vardır [1]. Yapılan çalışmalar ayrıca, kuş virüslerinin memelilerdeki (asya leoparı kedisi, Çinli yaban gelinciği porsuğu) olası akrabaları olan yeni bir soyunu (lineage) (thrush, bulbul ve munia koronavirüsü) ortaya çıkarmıştır ve filogenetik çalışmalar temelinde bu kökenlerin yeni bir cinse ait olabileceği değerlendirilmektedir [1].

Daha önce bilinmeyen bir koronavirüs olan SARS-CoV 2002–2003 yıllarında, hızlı bir şekilde 4 kıtada 29 ülke-bölgeye yayıldı ve kontrol altına alınmadan önce %9,6'luk ölüm oranı (8096 enfekte kişide 774 ölüm) ve ciddi pulmoner hastalık ile seyreden bir salgınına neden oldu [4].

Epidemiyolojik kanıtlar, bu yeni insan virüsünün yarasalardan Çin'in Guangdong şehrindeki ıslak pazarlarındaki Himalaya hurma misklerine, Çin yaban gelinciği porsuklarına ve rakun köpeklerine yayıldığını ve bu egzotik türlerin işlenmesi veya tüketilmesi yoluyla insanlara yayıldığını göstermektedir [1,33,34]. SARS-CoV ortadan kaybolmuş olmasına rağmen, bu virüs hayvan rezervuarları arasında dolaşmaya devam ediyor olabilir ve koronavirüslerin patojenik potansiyeli ile türler arası geçişlerden kaynaklanan yeni virüslerin neden olabileceği enfeksiyon olasılığı da devam etmektedir [35]. Benzer olaylar daha az dramatik bir sonuçla olsa da geçmişte de ortaya çıkmış gibi görünüyor; HCoV-OC43'de (sığır koronavirüsünün sığırlardan insanlara bulaşması), HCoV-229E'de (yarasalardan?) ve daha yakın zamanda, köpek solunumu koronavirüsünde (sığır koronavirüsünün köpeklere bulaşması) bu tür geçişlerin izlendiği görülmektedir [1]. SARS-CoV salgınının ardından, moleküler süveyans ve virüs keşif çalışmaları, iki yeni insan solunum yolu koronavirüsünün (HCoV-HKU1 ve HCoV-NL63) de aralarında bulunduğu en az 60 yeni koronavirüs kökeninin varlığını ortaya koymuştur. HCoV-NL63 çocuklarda (psödo)krup ve bronşiyolitinin önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir [1].

SARS-CoV Çin'deki ıslak pazarlarda egzotik hayvanlardan insanlara, MERS-CoV ise Ortadoğu'da develerden insanlara bulaşmıştır [37]. Her iki durumda da bu virüslerin ana konakları muhtemelen yarasalardır. Filogenetik analizler, SARS-CoV2'nin insanlarda, yarasalarda ve diğer vahşi hayvanlarda keşfedilen koronavirüsleri içeren betakoronavirüs cinsine ait olduğunu ortaya koymuştur [31]. Henüz netleşmemekle beraber SARS-CoV2'nin yarasa koronavirüslerine olan yakınlığı göz önüne alındığında, yarasaların bu virüs için de birincil rezervuar olması muhtemeldir [36]. SARS-CoV2'nin doğrudan yarasalardan mı yoksa ara konaklar aracılığıyla mı iletildiğini anlamak önemlidir ve zoonotik iletim modellerini tanımlamaya yardımcı olacaktır. SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörüne SARS-CoV'ye kıyasla bir çalışmada 4 başka bir çalışmada 10 ile 20 kat daha güçlü bağlandığı bildirilmiş ve bu özelliği ile insan konağına daha fazla adapte olmasının muhtemel olduğu değerlendirilmektedir [25,29,36].

Doku Tropizmi

Koronaviruslar esas olarak epitelyal hücreleri hedef alırlar ve genellikle akut veya virüsün uzun süreli atıldığı kronik hale gelebilen gastrointestinal ve solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilidirler [1]. Genel olarak, bu enfeksiyonlar hafif ve sıklıkla asemptomatiktir. Bununla birlikte, bazı koronaviruslar ciddi, hatta ölümcül hastalıklara neden olurlar. Murin koronavirus (betakoronavirus) hepatit ve felç ve demiyelinizasyon ile sonuçlanabilen ciddi nörolojik enfeksiyona neden olabilmekte ve bu da insan multipl sklerozunun nöropatogenezinin incelenmesi için bir kemirgen modeli sağlamaktadır. Alfakoronavirus 1 türünün (feline, canine ve ferret koronavirus) bazı üyeleri ise muhtemelen birden fazla organda yaygın inflamatuvar lezyonlar ile birlikte, kendi konakçılarında ölümcül immün aracılı sistemik enfeksiyonlara neden olurlar. Eski insan koronavirusları (betakoronavirus-1 alt türü HCoV-OC43 ve alfakoronavirus HCoV-229E) çoğunlukla soğuk algınlığına neden olurlar ve uzun zamandır orta derecede klinik öneme sahiptirler [1]. Günümüzde bu virüslerin, bebeklerde ve yaşlılarda ciddi alt solunum yolu enfeksiyonlarına (LRTI) neden olabileceği ve dünya genelinde LRTI'den bebek yatışlarının yaklaşık %5'inden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir [1].

SARS-CoV-2'nin hücrelere giriş reseptörü olan ACE2, insanlarda akciğer epitel hücreleri ve ince bağırsak epitelinde bol miktarda bulunur, bu da SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin replike olduğu hedef hücrelere işaret etmektedir [38]. Akciğerler ve ince bağırsak dışında birçok organda arteriyel ve venöz endotel hücrelerinde ve arteriyel düz kas hücrelerinde de ACE2 varlığı gösterilmiştir [38]. Tek hücreli transkriptomlara dayanan bir biyoinformatik analiz, ACE2'nin akciğer alveolar tip-2 epitelyal hücrelerinde, üst özofagusta ve ileum ve kolonda (enterositlerde) eksprese edildiğini gösterdi [22]. ACE2 reseptörleri ayrıca karaciğer ve diğer gastrointestinal organlarda da eksprese edilmektedir [22]. ACE2 bağışıklık sistemi hücrelerinde (dalak, timus, lenf düğümleri ve kemik iliğinde, B ve T lenfositleri gibi bağışıklık sistemi hücreleri ve makrofajlar) eksprese edilmemektedir, bununla beraber dalakta vasküler ve kırmızı pulpa sinüs endotelinde ve

bulunmaktadır [38]. Böbrekte ise glomerüler visseral ve pariyetal epitelde, proksimal tübüler hücrelerin, distal tübüllerin ve toplayıcı kanalların sitoplazmasında ACE2 reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir [38]. Bununla beraber sadece ACE2 reseptörlerinin varlığı bu bölgelerde viral replikasyon olacağı anlamına gelmemektedir, in-situ hibridizasyon testleri viral replikasyonun primer olarak akciğer epiteli ve ince bağırsak epitelinde gerçekleştiğini göstermektedir [38]. Pulmoner ve gastrointestinal problemlere ek olarak SARS-CoV enfeksiyonu dalak ve lenf düğümlerinde ciddi nekroza neden olur, ayrıca çoğu hastada solunum sinsityal virüs hastalığı, kızamık ve sepsis ile benzer şekilde artan lenfosit apoptozuna atfedilen lenfopeni, sistemik vaskülit, endotelyal hücrelerinin şişmesi ve kalp, böbrek, karaciğer ve adrenal bezler gibi çeşitli organlarda inflamasyon gelişebilir, ancak ACE2'nin tüm hematolenfoid organlarda ve bağışıklık hücrelerinde bulunmaması, bu belirtilerin nedeninin doğrudan viral enfeksiyon kaynaklı olmadığına ve muhtemelen düzensiz ve abartılı bağışıklık reaksiyonlarının sistemik etkileri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir [38-40].

Serebral hasar COVID-19 enfeksiyonunu karmaşıktırabilse de bu hasarın COVID-19 hastalarında ölümcül olarak ortaya çıkan pulmoner, renal, kardiyak ve dolaşım hasarının neden olduğu yaygın homeostaz düzensizliğine bağlı ortaya çıktığı düşünülmektedir [41]. Koronavirüslerin her zaman solunum yollarıyla sınırlı olmadığını ve nörolojik hastalıkları indükleyen merkezi sinir sistemini invaze edebilecekleri de öne sürülmüştür [42,43]. SARS-CoV enfeksiyonunda insanlarda beyin hücrelerinde virüs varlığı gösterildiği gibi, bu bilgi deneysel hayvan enfeksiyonları ile de desteklenmiştir [44,45]. Bazı koronavirüslerin, akciğerdeki ve alt solunum yollarındaki mekanik reseptörlerden ve kemoreseptörlerden, sinaps bağlantılı bir yolla beyin dokusuna yayılabileceği veya olfaktor bulb aracılığı ile geçiş olabileceği de öne sürülmüştür [42,44]. SARS-CoV ve SARS-CoV2 arasındaki yüksek benzerlik göz önüne alındığında, SARS-CoV2'nin potansiyel nörotropik invazyonunun COVID-19 olan hastaların akut solunum yetmezliğinden kısmen sorumlu olup olmadığının açıklığa kavuşturması gerekmektedir

[41-43]. SARS-CoV epidemisinden hemen sonra yapılan 2004 tarihli bir çalışmada, SARS'tan ölen hastalardan alınan dokularda immüno-histokimyasal yöntem (SARS-CoV nükleoproteini için spesifik bir murin monoklonal antikoru ile) ve in-situ hibridizasyon (SARS-CoV RNA polimeraz gen fragmanı için spesifik proplar ile) ile virüs varlığı araştırılmıştır [46]. Bu çalışmada akciğer, trakea / bronş, mide, ince bağırsak, distal böbrek tübülü, ter bezleri, paratiroid, hipofiz, pankreas, adrenal bez, karaciğer ve serebrum (beyin) dokularında SARS-CoV varlığı gösterilirken, özefagus, dalak, lenf düğümü, kemik iliği, kalp, aorta, beyincik, tiroid, testis, yumurtalık, uterus ve kas örneklerinde virüs tespit edilememiştir.

Şiddetli SARS-Cov-2 enfeksiyonu olan hastalarda anormal karaciğer fonksiyon sıklığının (insidansının) arttığını gösteren veriler sunulduğu bir makalede [47] ise SARS-Cov-2 enfeksiyonlu hastalarda virüsün kanda saptanabilmesi nedeniyle karaciğer hasarının doğrudan viral enfeksiyon ile ilişkili olabileceği (bir olasılık olarak) ele alınmış, ancak herhangi bir kanıt sunulmamıştır. Bununla beraber, aynı makalede SARS hastalarında yapılan histopatolojik

çalışmalarda, virüsün karaciğer dokusundaki varlığının doğrulandığı, ancak viral titrenin nispeten düşük olması ve viral çoğalma göstergesi olan inklüzyon cisimciklerinin gözlenmemesi nedeniyle karaciğer hücrelerinde aktif viral enfeksiyonun kesin kanıtlarının olmadığı değerlendirilmiştir [48]. Yine başka bir çalışmada MERS hastalarında karaciğer dokusunda viral partiküllerin tespit edilemediği bildirilmiştir [49]. Sonuç olarak hasta kişilerin dokularında viral RNA veya virüs partiküllerinin saptanması viral tropizm ve aktif enfeksiyon belirteci olarak yeterli kanıt sağlamamaktadır. Bununla beraber SARS-CoV-2 salgını sonrası bu konuda yapılacak yeni çalışmalarla daha güçlü kanıtlara ulaşılabilecektir.

Sonuç

Çok önemli ekonomik ve sosyal sonuçlara yol açan SARS-CoV-2'nin yeni ve keşfedilmeye açık birçok yönü bulunmakla beraber, genetik ve biyolojik açıdan ona benzeyen diğer koronavirüsler ile yapılan çalışmalarını incelemenin bu virüse ve neden olduğu enfeksiyonlara dair gereksiz endişelere yol açan birçok bilinmeyenin anlaşılmasını hızlandıracaklarını düşünmekteyiz.

Çıkar beyanı: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir. **Finansal Destek:** Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir.

Kaynaklar

1. International Committee on Taxonomy of Viruses, Washington, DC. ICTV reports; Coronaviridae. Available at: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/222/coronaviridae [Accessed March 30, 2020].
2. To KK, Hung IF, Chan JF, Yuen KY. From SARS coronavirus to novel animal and human coronaviruses. J Thorac Dis 2013; 5 Suppl 2: S103-8. [Crossref]
3. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med 2020; 26(4): 450-2. [Crossref]
4. Shaw K. The 2003 SARS outbreak and its impact on infection control practices. Public Health 2006; 120(1): 8-14. [Crossref]
5. Zaki AM, van Boheemen S, 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. [Crossref]
6. Park JE, Jung S, Kim A, Park JE. MERS transmission and risk factors: a systematic review. BMC Public Health 2018; 18(1): 574. [Crossref]
7. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol 2020; 5(4): 536-44. [Crossref]
8. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J Med Virol 2020; 92(5): 479-90. [Crossref]
9. International Committee on Taxonomy of Viruses, Washington, DC. Virus Taxonomy: 2018b, July 2018. Available at: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> [Accessed July 26, 2019].
10. 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. [Crossref]
11. Bárcena M, Oostergetel GT, Bartelink W, Faas FG, Verkleij A, Rottier PJ, et al. Cryo-electron tomography

of mouse hepatitis virus: Insights into the structure of the coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(2): 582-7. [[Crossref](#)]

12. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382(16): 1564-7. [[Crossref](#)]

13. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* 2020. [[Crossref](#)]

14. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020. [[Crossref](#)]

15. Chen YC, Huang LM, Chan CC, Su CP, Chang SC, Chang YY, et al. SARS in hospital emergency room. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(5): 782-8. [[Crossref](#)]

16. Bar-On YM, Flamholz A, Phillips R, Milo R. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. *Elife* 2020; 9: pii: e57309. [[Crossref](#)]

17. Wang C, Liu Z, Chen Z, Huang X, Xu M, He T, et al. The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. *J Med Virol* 2020. [Epub ahead of print] [[Crossref](#)]

18. Global Initiative on Sharing All Influenza Data, Munich, Germany. Genomic epidemiology of hCoV-19. Available at: <https://www.gisaid.org/> [Accessed April 18, 2020].

19. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B* 2020. [Epub ahead of print] [[Crossref](#)]

20. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol* 2020; 30(7): 1346-51.e2. [[Crossref](#)]

21. National Center for Biotechnology Information (NCBI), Bethesda, Maryland, U.S. Genbank BLAST. SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) Sequences. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/sars-cov-2-seqs/> [Accessed April 18, 2020].

22. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020. pii: S1542-3565(20)30481-X. [[Crossref](#)]

23. ViralZone, Swiss Institute of Bioinformatics, Switzerland. Coronaviruses. Available at: https://viralzone.expasy.org/30?outline=all_by_species [Accessed April 18, 2020].

24. 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. [[Crossref](#)]

25. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; 367(6483): 1260-3. [[Crossref](#)]

26. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020; 14(1): 58-60. [[Crossref](#)]

27. 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. [[Crossref](#)]

28. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* 2020; 7(1): 11. [[Crossref](#)]

29. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell* 2020. pii: S0092-8674(20)30338-X. [[Crossref](#)]

30. Wan WY, Lim SH, Seng EH. Cross-reaction of sera from COVID-19 patients with SARS-CoV assays. *medRxiv* 2020. [[Crossref](#)]

31. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382(8): 727-33. [[Crossref](#)]

32. 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. [[Crossref](#)]

33. Xu RH, He JF, Evans MR, Peng GW, Field HE, Yu DW, et al. Epidemiologic clues to SARS origin in China. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(6): 1030-7. [[Crossref](#)]

34. Shi Z, Hu Z. A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus. *Virus Res* 2008; 133(1): 74-87. [[Crossref](#)]

35. Menachery VD, Yount BL Jr, Debbink K, Agnihothram S, Gralinski LE, Plante JA, et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med* 2015; 21(12): 1508-13. [[Crossref](#)]

36. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med* 2020; 382(8): 760-2. [[Crossref](#)]

37. Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, Hashem AM, et al. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med* 2014; 370(26): 2499-505. [[Crossref](#)]

38. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203(2): 631-7. [[Crossref](#)]

39. Wong RS, Wu A, To KF, Lee N, Lam CW, Wong CK, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective

analysis. *Br Med J* 2003; 326(7403): 1358-62. [[Crossref](#)]

40. O'Donnell R, Tasker RC, Roe MF. SARS: understanding the coronavirus: apoptosis may explain lymphopenia of SARS. *Br Med J* 2003; 327(7415): 620. [[Crossref](#)]

41. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11(7): 995-8. [[Crossref](#)]

42. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020. [[Crossref](#)]

43. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. Response to Commentary on "The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients". *J Med Virol* 2020. [[Crossref](#)]

44. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol* 2008; 82(15): 7264-75. [[Crossref](#)]

45. Xu J, Zhong S, Liu J, Li L, Li Y, Wu X, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2005; 41(8): 1089-96. [[Crossref](#)]

46. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol* 2004; 203(2): 622-30. [[Crossref](#)]

47. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(5): 428-30. [[Crossref](#)]

48. Chau TN, Lee KC, Yao H, Yao H, Tsang TY, Chow TC, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology* 2004; 39(2): 302-10. [[Crossref](#)]

49. Alsaad KO, Hajeer AH, Al Balwi M, Al Moaiqel M, Al Oudah N, Al Ajlan A, et al. Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection—clinicopathological and ultrastructural study. *Histopathology* 2018; 72(3): 516-24. [[Crossref](#)]