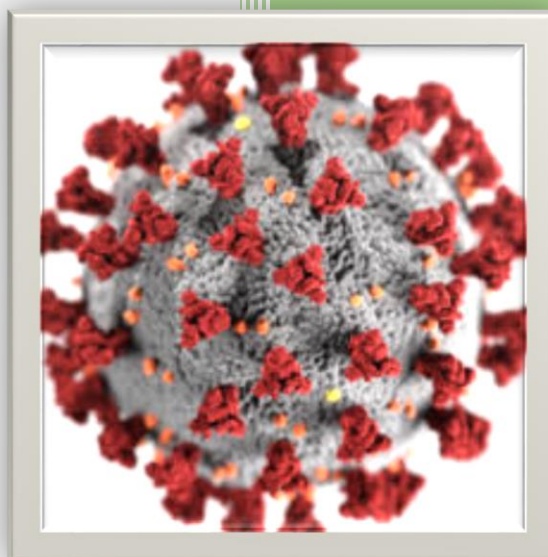


دانشگاه تربیت مدرس  
دانشکده علوم پزشکی  
معاونت پژوهشی و فناوری



## دیدهبانی علمی بیماری کووید ۱۹



شماره سیزدهم:

### ساختار کلی کروناویروس جدید و گیرنده‌های آن

دکتر سیده زهرا بطحائی

گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده علوم پزشکی

دانشگاه تربیت مدرس

[Bathaei\\_Z@modares.ac.ir](mailto:Bathaei_Z@modares.ac.ir)

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

## نگاه اجمالی به ساختار پروتئینی کروناویروس جدید و گیرنده های آن در سطح سلول میزبان

دکتر سیده زهرا بطحائی

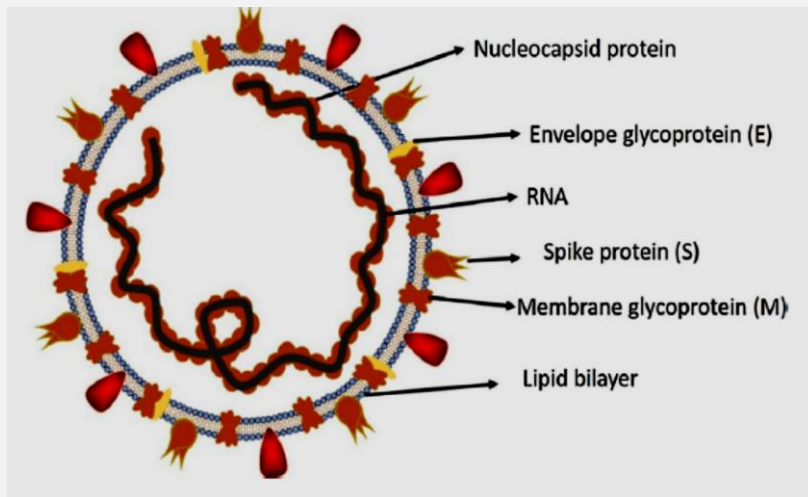
با همکاری: مصطفی یوسفیان، عباسعلی سالاری فر، سحر محمدی، مونا کاظمی

گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

[Bathaei.Z@modares.ac.ir](mailto:Bathaei.Z@modares.ac.ir)

## مقدمه

کروناویروس‌ها خانواده بزرگی از ویروس‌های بیماری‌زا در انسان یا حیوان می‌باشند. جدیدترین نوع کروناویروس، به نام SARS-CoV2 سبب بیماری کووید-۱۹ می‌شود. ساختار کروناویروس جدید SARS-CoV2 حاوی RNA تک رشته با قطبیت مثبت (Positive sense) و احاطه شده توسط یک غشای دولایه لیپیدی است. هر ذره‌ی این ویروس تقریباً ۵۰-۲۰۰ نانومتر قطر دارد. همانطور که در شکل شماره یک نشان داده شده است، این ویروس دارای چهار پروتئین ساختاری به نام‌های S، E، N و M می‌باشد که مهمترین آن‌ها، پروتئین Spike (S) می‌باشد. پروتئین N، در ساختار ژنوم ویروس قرار دارد و سه پروتئین دیگر به نام‌های پروتئین‌های S، E و M با یکدیگر پوشش ویروس را ایجاد می‌کنند.



شکل ۱. ساختار کلی کروناویروس SARS-CoV2. عامل ایجاد بیماری کووید-۱۹ به طور شماتیک نمایش داده شده است. انواع پروتئین‌های غشائی و ژنوم ویروس در محل خود نشان داده شده‌اند.

## گیرنده‌های کروناویروس جدید

تحقیقات انجام شده تا به امروز بر روی کروناویروس جدید نشان داده است که آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2) به عنوان اصلی ترین گیرنده این ویروس می باشد که حضور آن در سطح خارج سلول های ریه، شریان ها، قلب، کلیه و روده اثبات شده است. کروناویروس جدید از آنزیم ACE2 به عنوان مکانیسمی جهت ورود به سلول استفاده می کند. برای مثال سلول های رده HeLa که آنزیم ACE2 را در سطح خارج سلولی خود دارند، مستعد ابتلا به عفونت کووید-۱۹ هستند؛ در حالی که سلول هایی که این گیرنده را در سطح خود بیان نمی کنند، به کروناویروس جدید پاسخ نمی دهند. مطالعات مدل سازی پروتئین S کروناویروس نیز، همسو با سایر تحقیقات، تمایل اتصال کروناویروس را از طریق پروتئین S خود به گیرنده ACE2 موجود بر روی سطح خارجی سلول های انسانی تأیید نموده اند. در مطالعات اخیر نشان داده شده است که کروناویروس جدید علاوه بر گیرنده ACE2، می تواند از پروتئین غشایی دیگری به نام CD147 که یک گلیکوپروتئین سرتا سری غشایی از خانواده ایمنوگلوبولین ها است، برای ورود به سلول استفاده نماید. میل ترکیبی CD147 به پروتئین S، چیزی در حدود  $1/85 \mu\text{M}$  است. تحقیقات نشان داده است که زمانی که بیان پروتئین CD147 مهار شود، میزان آلودگی سلول ها با کروناویروس جدید به میزان ۵۰ درصد کاهش می یابد.

روش های مدل سازی مولکولی و نتایج مطالعات بیوانفورماتیک ساختاری نشان داده است که پروتئین S می تواند به پروتئین دیگری به نام (GRP78) Glucose Regulated Protein 78 نیز متصل شود و سلول های میزبان را آلوده سازد.

## چگونگی اتصال ویروس به سلول میزبان

گام اولیه برای ورود کروناویروس جدید به سلول میزبان، اتصال پروتئین های کروناویروس به گیرنده سطح سلولی ACE2 می باشد که منجر به هم جوشی (Fusion) غشای ویروس و سلول میزبان گردیده و زمینه ساز ورود ویروس به سلول میزبان می شود.

پروتئین‌های S از جمله پروتئین‌های سرتاسری غشائی هستند که به صورت سه زیرواحد هم‌جنس، از سطح ویروس بیرون زده‌اند و بر روی پوشش ویروس قرار گرفته‌اند و همانطور که از نام ویروس برمی‌آید ساختار تاج ماندی را برای ویروس ایجاد می‌نمایند. وظیفه این پروتئین اتصال و هم‌جوشی ویروس با گیرنده خود در سطح سلول میزبان می‌باشد. هر پروتئین S، حاوی دو زیر واحد کاربردی به نام‌های S1 و S2 می‌باشد. زیر واحد S1 مسئول اتصال ویروس به گیرنده سلول میزبان و زیر واحد S2 مسئول هم‌جوشی غشاهای ویروس و سلول میزبان است. اتصال زیرواحد S1 پروتئین به گیرنده ACE2 از طریق دمین‌های متصل شونده به گیرنده، (Receptor-binding domain; RBD) می‌باشد که پس از اتصال باعث القای قطعه قطعه شدن زیرواحد S1 می‌گردد؛ این امر موجب تثبیت حالت ادغامی زیرواحد S2 شده که برای هم‌جوشی با غشاء ضروری است.

### عوامل تعیین کننده میزان تمایل ویروس به گیرنده

مطالعات نشان داده‌اند که کروناویروس جدید نسبت به سویه قبلی ویروس SARS، تمایل بیشتری (در محدوده نانومولار) به گیرنده ACE2 انسانی دارد. تفاوت در میزان تمایل دو نوع کروناویروس سارس و ۲ در اتصال به گیرنده ACE2، ناشی از تفاوت‌های ساختاری آن دو ویروس می‌باشد. یکی از این تفاوت‌ها مربوط به توالی آمینواسیدهای RBD پروتئین S دو ویروس می‌باشد؛ در ساختار هر دو ویروس، ۱۴ آمینواسید در RBD وجود دارد که هشت آمینواسید آن در هر دو ویروس مشترک است و پنج آمینواسید آن متفاوت است. علاوه بر این، تفاوت‌های دیگری نیز در ساختار خارج RBD پروتئین S دو سویه‌ی کروناویروس وجود دارد؛ در کروناویروس جدید (SARS-CoV2) در موقعیت آمینواسید ۴۹۸، گلوتامین قرار دارد و در کروناویروس سارس (SARS-CoV) در موقعیت ۴۸۴ آمینواسید تیروزین قرار دارد. این دو آمینواسید در هر دو سویه، با آمینواسیدهای Asp38، Tyr41، Gln42، Leu45 و Lys353 در آنزیم ACE2 میان‌کنش دارند. همچنین یک آمینواسید لیزین در موقعیت ۴۱۷ پروتئین Spike وجود دارد که با آمینواسید اسپاراتات موقعیت ۳۰ در گیرنده ACE2 تشکیل پل نمکی می‌دهد، در حالی که در سویه سارس به جای لیزین موقعیت ۴۱۷ یک

آمینواسید والین جایگزین شده و نمی‌تواند این پل نمکی را بوجود آورد، در نتیجه با تمایل کمتری به گیرنده ACE2 متصل می‌شود.

پس از اتصال کروناویروس جدید به سلول میزبان، پروتئین S در ناحیه‌ای بالادست زیرواحد S2 خود، توسط پروتئین‌های سلول میزبان مانند پروتئاز درون غشایی سرین ۲، بریده می‌شود که این برش ایجاد شده جهت فعال سازی زیرواحد‌های پروتئین S به منظور هم‌جوشی و ادغام با غشای سلول میزبان ضروری است. پس از این مرحله، پروتئین S باز می‌شود، ادغام تکمیل شده و ویرون ماده ژنتیکی RNA خود را وارد سلول میزبان می‌کند و سلول میزبان را مجبور می‌نماید که نسخه‌های بیشتری از ویروس را تولید و منتشر کند که این امر موجب آلوده‌سازی بیشتر و بیشتر سلول‌های میزبان می‌گردد.

**پیام به محققان:** با توجه به نکات فوق باید توجه داشت که کروناویروس جدید نه تنها می‌تواند به آنزیم ACE2 به عنوان یک گیرنده سطحی متصل شود، بلکه از طریق اتصال به سایر پروتئین‌ها و گیرنده‌های سطح سلولی نیز می‌تواند عمل نماید. بنابراین، آسیب‌زایی شدید این ویروس به مکانیزم‌های متنوع‌تری مرتبط است که مطالعات بیشتر برای بررسی آن‌ها ضروری هست.

## منابع

1. WHO Team Q&A on coronaviruses (COVID-19). 2020 [cited 2020 8 April]; Available from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses>.
2. Odega, K., et al., Safe Laboratory Practices in the Light of Covid-19 Pandemic: Way Forward in a Resource Limited Setting. 2020.
3. Shereen, M.A., et al., COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. J Adv Res, 2020. 24: p. 91-98.
4. Han, Y. and P. Král, Computational design of ACE2-based short peptide inhibitors of SARS-CoV-2. 2020.
5. Wu, C., et al., Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2020.
6. Anatomy of a killer. Understanding SARS-CoV-2 and the drugs that might lessen its power. 2020.
7. Walls, A.C., et al., Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. Cell, 2020.
8. Lan, J., et al., Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature, 2020: p. 1-9.

9. Xu, X., et al., Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Science China Life Sciences*, 2020. 63(3): p. 457-460.
10. Lillie, P.J., et al., Novel coronavirus disease (Covid-19): The first two patients in the UK with person to person transmission. *J Infect*, 2020.
11. Letko, M., A. Marzi, and V. Munster, Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*, 2020. 5(4): p. 562-569.
12. Letko, M.C. and V. Munster, Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B  $\beta$ -coronaviruses, including 2019-nCoV. *bioRxiv*, 2020.
13. Wrapp, D., et al., Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 2020. 367(6483): p. 1260-1263.
14. Hoffmann, M., et al., SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020.
15. Shang, J., et al., Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*, 2020.
16. Wang, K., et al., SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv*, 2020.
17. Su, H. and Y. Yang, The roles of CyPA and CD147 in cardiac remodelling. *Experimental and molecular pathology*, 2018. 104(3): p. 222-226.
18. Ibrahim, I.M., et al., COVID-19 spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction. *J Infect*, 2020.