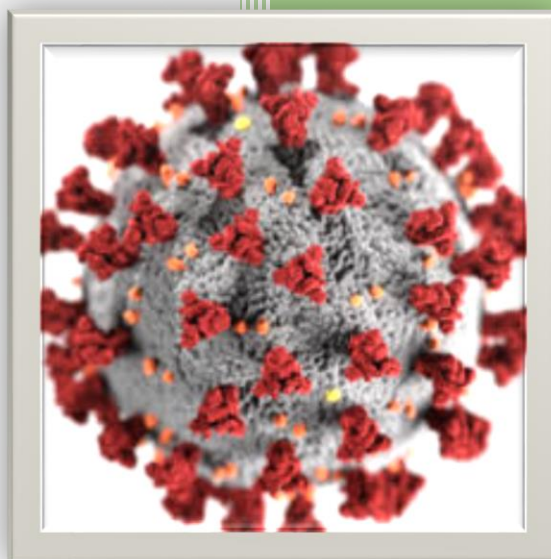


دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی
معاونت پژوهشی و فناوری



دیده‌بانی علمی بیماری کووید ۱۹



شماره بیست و هشتم:

بررسی گسترش جهش در ژنوم کروناویروس جدید

دکتر حوریه سلیمان‌جاهی
گروه ویروس‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی
دانشگاه تربیت مدرس

Soleim_h@modares.ac.ir

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

برای مشاهده سری کامل یادداشت‌ها به لینک زیر مراجعه فرمایید:

[HTTP://WWW.MODARES.AC.IR/~COVID](http://www.modares.ac.ir/~COVID)

بررسی گسترش جهش در ژنوم کروناویروس جدید (SARS-CoV-2)

دکتر حوریه سلیمان جاهی

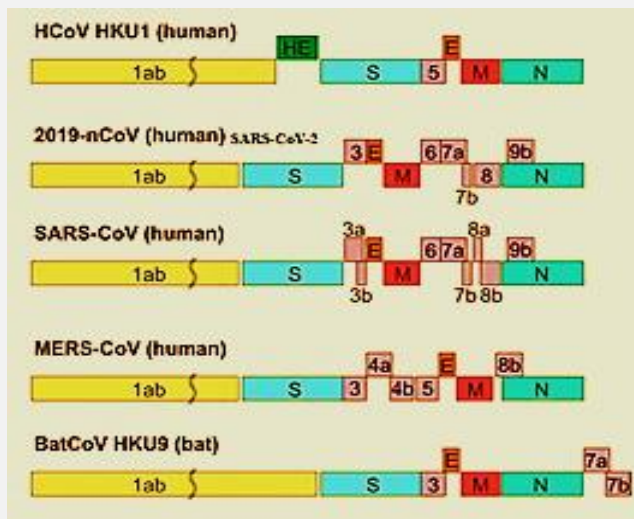
با همکاری: کمال فخرالدینی

گروه ویروس‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

Soleim_h@modares.ac.ir

مقدمه

کروناویروس‌ها دارای بزرگ‌ترین ژنوم در میان تمام ویروس‌های RNA دار انسان (۲۷ تا ۳۲ کیلوباز) می‌باشند. در شکل ۱، مقایسه ساختار ژنوم SARS-CoV-2 با سایر کروناویروس‌ها نشان داده شده است. ژنوم SARS-CoV-2 پروتئین‌های ساختمانی شامل چهار پروتئین مهم S، E، M، N و مجموعه‌ای از پروتئین‌های فرعی را کد می‌کند.

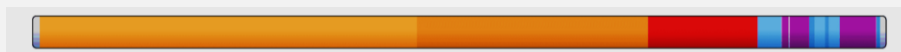


شکل ۱. مقایسه ساختار ژنوم SARS-CoV-2 با سایر

کرونا ویروس‌های مرتبط

گسترش جهش در ژنوم ویروس

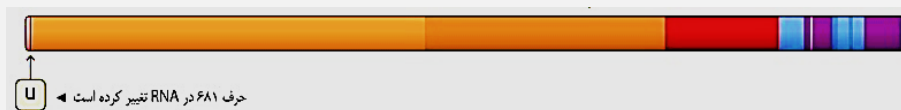
مواردی از پنومونی شدید کووید-۱۹ که در ماه دسامبر ۲۰۱۹ در ووهان چین گزارش شد واجد توالی ساده کروناویروس بود. ژنوم این کروناویروس جدید بلافاصله از افراد مبتلا جداسازی و تعیین توالی گردید تا به عنوان مبنایی برای دانشمندان جهت ردیابی این ویروس در سراسر دنیا باشد. شکل ۲ ژنوم جداسازی شده کروناویروس جدید را از اولین بیمار در ووهان چین نشان می‌دهد.



شکل ۲. ژنوم Wuhan-Hu-1 که در ۲۶ دسامبر از بیمار اولیه در ووهان بدست آمد.

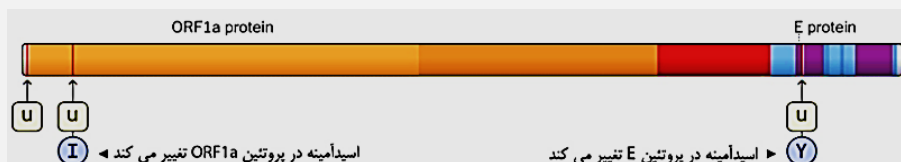
به طور کلی، یک سلول آلوده به ویروس، میلیون‌ها ویروس جدید را تولید و رها می‌کند که همه‌ی آن‌ها نسخه‌های اصلی ژنوم ویروس را دارا می‌باشند. گاهی اوقات در زمان تکثیر ژنوم ویروس در بدن میزبان، یک باز آلی به اشتباه جای باز آلی دیگری در ژنوم قرار گرفته و باعث ایجاد جهش می‌گردد. با گسترش و انتقال ویروس از یک فرد به فرد دیگر، جهش‌های بیشتری می‌تواند ایجاد شود. همانند سایر ویروس‌ها در کروناویروس جدید نیز امکان ایجاد جهش وجود دارد.

یک ماه بعد از شیوع کروناویروس جدید در ووهان چین، نمونه‌یی از ژنوم کروناویروس جدید از افراد مبتلا جداسازی و مشخص گردید که ژنوم این ویروس با نمونه اولیه در یک نوکلئوتید متفاوت است به عبارت دیگر در توالی ارزیابی شده، در جایگاه ۶۸۱ در RNA ویروس به جای نوکلئوتید C، نوکلئوتید U قرار گرفته بود. هنگامی که محققان چندین ژنوم کروناویروس از گروه ووهان را با یکدیگر مقایسه نمودند، تعداد کمی جهش‌های جدید را شناسایی نمودند. با توجه به اینکه ایجاد جهش‌های جدید در ژنوم ویروس‌ها با یک سرعت تقریباً منظم می‌باشد، بنابراین به نظر می‌رسد که تمام این ویروس‌ها جد م‌شترکی داشتند و در واقع از همان ویروس اولیه شیوع یافته در دسامبر ۲۰۱۹ در ووهان می‌باشند.



شکل ۳. ژنوم WH-09، در ۸ ژانویه که از بیمار دیگری در ووهان جداسازی شد.

در تاریخ ۲۷ فوریه ۲۰۱۹، توالی‌یابی نمونه‌ی ژنوم ویروس استخراج شده از فرد مبتلا به کووید-۱۹ در گوانگژو چین نشان داد که ژنوم موجود در این نمونه، علاوه بر جهش در جایگاه ۶۸۱ RNA ژنومی، در دو جایگاه دیگر باز آلی U به جای نوکلئوتید اولیه قرار گرفته بود. این نمونه حدود پنجاه روز بعد از نمونه اولیه شهر ووهان جداسازی شده بود و احتمالاً با انتقال ویروس از یک فرد به فرد دیگر، این جهش‌ها ایجاد شده بودند؛ این جهش‌ها منجر به تغییر در توالی اسید آمینه‌های ساختار پروتئین کدشونده گردیدند.

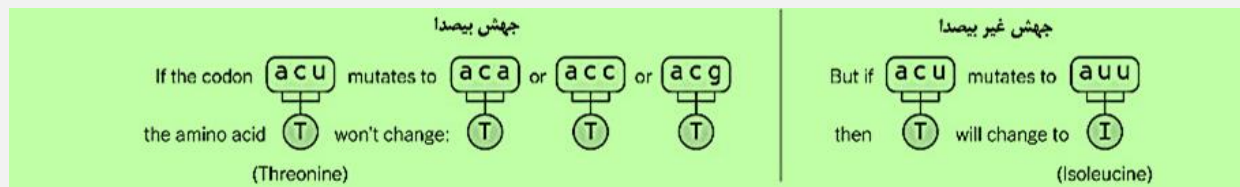


شکل ۴. ژنوم GZMU0030 جهش در نمونه جداسازی شده در گوانگژو منجر به تغییر در اسید آمینه گردید.

چه موقع جهش‌های ژنومی مهم می‌شوند؟

اغلب جهش‌ها در بخشی از ژنوم رخ می‌دهد که تغییری در ساختار پروتئین کدشونده توسط آن ژنوم ایجاد نمی‌شود. در واقع این جهش در نوکلئوتیدی رخ می‌دهد که با تغییر آن، نوع اسید آمینه‌یی که در توالی اسید آمینه‌های

پروتئین قرار می‌گیرد تغییر نمی‌کند. این جهش‌ها به اصطلاح "جهش‌های بی‌صدا" نامیده می‌شوند. در مقابل جهش‌هایی هم هستند که باعث تغییر توالی اسیدهای آمینه شده که در نهایت می‌توانند باعث تغییر در ساختار و عملکرد پروتئین شوند.



شکل ۵. جهش بی‌صدا و غیر بی‌صدا

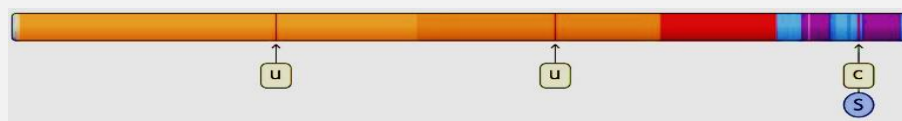
برخی جهش‌ها ناپدید شده و برخی دیگر گسترش می‌یابند.

با گذشت زمان و بررسی توالی ژنوم کروناویروس جدید، مشخص گردید که بخش‌هایی از ژنوم کروناویروس جدید جهش‌های زیادی را کسب کرده‌اند در حالی که در سایر بخش‌ها تعداد اندکی جهش رخ داده یا هیچ جهشی را نشان ندادند. این تغییر چشم‌گیر ممکن است سرخ‌های مهمی را برای بررسی تغییرات در بیولوژی کروناویروس جدید مطرح نماید.

بخش‌هایی از ژنوم که جهش‌های زیادی را نشان می‌دهند، انعطاف پذیرتر هستند. چراکه آن‌ها می‌توانند تغییر در توالی ژنوم را بدون آسیب‌رساندن به ویروس تحمل نمایند؛ اما قسمت‌هایی که دارای جهش‌های کم یا فاقد جهش می‌باشند، شکننده‌تر هستند و جهش در آن نواحی می‌تواند با ایجاد تغییرات شدید در پروتئین‌های کد شونده باعث از بین رفتن کروناویروس شوند، بنابراین نواحی شکننده می‌توانند اهداف مناسبی برای داروهای ضدویروسی باشند.

با بررسی جهش‌های رخ داده در ژنوم کروناویروس جدید، می‌توان چگونگی گسترش SARS-CoV2 را در سراسر جهان دنبال نمود. در ادامه چند نمونه از بررسی‌های انجام شده بر روی توالی ژنوم کروناویروس را به اختصار ارائه می‌نماییم.

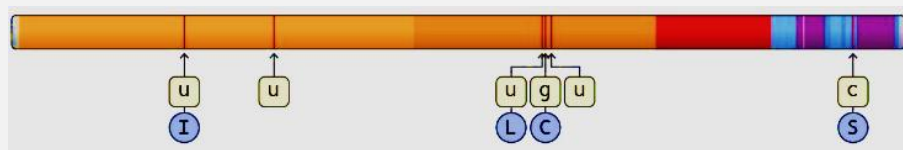
در ۱۵ ژانویه ۲۰۱۹، ژنوم ویروس در بیمار مبتلا به کووید-۱۹ در ایالات متحده حاوی سه جهش تک‌بازی بود که مشابه ژنوم ویروس جداسازی شده در چین بود.



شکل ۶. ژنوم WA1 جداسازی شده در ایالات متحده

پنج هفته بعد، یک دانش‌آموز دبیرستانی در واشنگتن، علائم شبه آنفلوانزا داشت. سواب بینی او نشان داد که آلوده به کروناویروس جدید می‌باشد. توالی‌یابی ژنوم کروناویروس جداسازی شده از وی نشان داد که علاوه بر جهش‌های

مشابه نمونه اول در ایالت متحده، سه جهش دیگر نیز در ساختار ژنوم ویروس جدا سازی شده وجود دارد. ترکیب جهش‌های قدیمی و جدید و سرعت ایجاد جهش در ژنوم این ویروس نشان داد که احتمالاً کروناویروس جدید از اواسط ژانویه در منطقه سیاتل بصورت کشف نشده وجود داشته است.



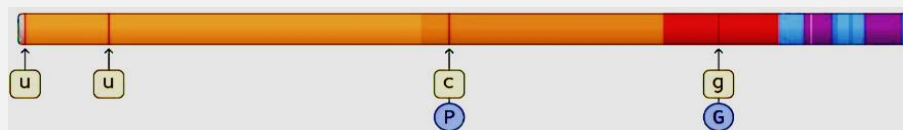
شکل ۷. ژنوم WAZ2 جداسازی شده در ۲۴ فوریه از یک دانش‌آموز دبیرستانی در منطقه سیاتل

از آن زمان به بعد ویروس‌هایی با پیوند ژنتیکی با گروه واشنگتن حداقل در ۱۴ ایالت و چندین کشور جهان و همچنین ۹ مورد در مسافران کشتی مسافرتی کروز (گراند پرنسس) ظاهر شدند.



شکل ۸. ژنوم کروناویروس جدید جداسازی شده در ۵ مارس از دو مسافر کشتی کروز Grand Princess

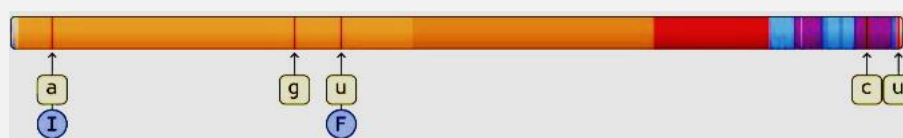
به همین ترتیب نسخه متفاوتی از کروناویروس جدید که ژنوم جداسازی شده از آن‌ها جهش‌های اضافی دیگری داشت، در اروپا، کالیفرنیا و ایالت واشنگتن گزارش شد. در شهر نیویورک، اکثر ویروس‌هایی که محققان از بیماران جداسازی کرده بودند با ویروس‌های موجود در اروپا تطابق ژنتیکی داشتند.



شکل ۹. ژنوم کروناویروس جدید جداسازی شده در تاریخ ۲۸ ژانویه از یک تاجر آلمانی در مونیخ

نسخه‌های ژنتیکی مشابهی به سایر مناطق اروپا گسترش یافته است، اما مشخص نیست که آیا این نسخه‌ها از موارد مشابه در اروپا به وجود آمده‌اند یا از موارد مشترک موجود در آسیا و چین ایجاد شده‌اند.

اولین مورد تأیید شده بیماری کووید-۱۹ در نیویورک در تاریخ اول مارس در یک خانم ساکن منهتن بود که از ایران بازگشته بود. جهش‌های ژنومی کروناویروس جداسازی شده از وی مشابه هیچ‌یک از نمونه ویروس‌های جداسازی شده از افراد مبتلا به کووید-۱۹ در نیویورک نبود؛ بنابراین نشان می‌دهد که این فرد جزئی از زنجیره انتقال کروناویروس نبوده است.



شکل ۱۰. ژنوم کروناویروس جدید جداسازی شده از یک خانم در نیویورک که به ایران سفر کرده بود.

بیشتر کروناویروس‌هایی که در نیویورک تعیین توالی گردیده‌اند، نشانگر پیوندهای ژنتیکی با کروناویروس‌های اروپا هستند. سایر موارد نیز از آسیا و یا سایر مناطق ایالات متحده آمریکا می‌باشند.

جهش در ساختار ژنوم ویروس‌ها و تکامل سویه‌های جدید ویروس‌ها به آهستگی رخ می‌دهد. امروزه، در این مرحله از همه‌گیری، ژنوم کروناویروس با حدود ۱۰ جهش یا کمتر شیوع دارد و فقط تعداد کمی از ویروس‌ها بیش از ۲۰ بازآلی جهش‌یافته در ساختار ژنوم خود دارند که در مقایسه با بزرگی ژنوم ویروس حدود ۰,۱ درصد می‌باشد. از تاریخ ژانویه ۲۰۲۰، محققان هزاران ژنوم SARS-CoV-2 را توالی‌یابی کردند و تمام جهش‌های موجود در ساختار ژنوم آن‌ها را ردیابی نمودند؛ اما تاکنون آنها شواهدی قانع‌کننده مبنی بر تأثیر متفاوت کروناویروس‌های جدید جهش‌یافته بر جوامع بشری یافت نکرده‌اند.

پیام به محققان: سرعت جهش در ژنوم کرونا ویروس جدید (SARS-CoV-2) در مقایسه با سایر ویروس‌های RNA دار، نسبتاً آرام می‌باشد. که از علل سرعت آهسته جهش می‌توان به حضور برخی پروتئین‌های ویروس‌ها که به عنوان عوامل اصلاح‌کننده عمل می‌نمایند، اشاره نمود که برخی اشتباهات و جهش‌ها را اصلاح می‌نمایند. لذا در هر ماه، تنها چند جهش تک‌بازی می‌تواند در ساختار ژنوم کروناویروس جدید ایجاد شود. احتمال دارد در آینده جهش‌هایی در ساختار ژنوم این ویروس ایجاد شود که به فرار آن از سیستم ایمنی بدن کمک نماید. اما با توجه به سرعت آهسته جهش در ژنوم کروناویروس، این تغییرات در طی سال‌ها پدیدار خواهند شد. جهت قضاوت در این مورد و نیز اطلاع از خواستگاه اصلی ویروس باید منتظر دریافت اطلاعات موشکافانه جدید باشیم.

منابع:

1. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. (2020) Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. Cell Host & Microbe.
2. Brian D, Baric R. (2005) Coronavirus genome structure and replication. Coronavirus replication and reverse genetics: Springer; p. 1-30.
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020 January; 30211-7.
4. WHO, Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI), when COVID-19 disease suspected. March 2020. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-issuspected](https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-issuspected)
5. Jonathan Corum and Carl Zimmer, How Coronavirus Mutate and Spreads, The New York Times, 2020.