

# SUNKAUS ŪMINIO RESPIRACINIO SINDROMO KORONAVIRUSAS 2 (angl. SARS-CoV-2)

## Apibrėžimas

Sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronavirusas 2 (angl. SARS-CoV-2) yra *Coronaviridae* šeimos [virusas](#), sukiantis ūminę viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekciją, vadinamą koronavirusine liga 2019 (angl. COVID-19) [1]. Koronavirusų pavadinimas yra kilęs iš lotyniško žodžio – *corona*, reiškiančio vainiką arba karūną, kuri gerai matoma šių virusų elektroninėse nuotraukose dėl ganėtinai ilgų (20 nm) kuokos formos išsikišimų (glikoproteinų), esančių ant jų apvalkalo paviršiaus [2].

## Koronavirusų taksonomija, žmogaus koronavirusai ir SARS-CoV-2 kilmė

Tarptautinis virusų taksonomijos komitetas (angl. International Committee on Taxonomy of Viruses) [koronavirusus priskiria](#) *Nidovirales* eilei, *Coronaviridae* šeimai, *Orthocoronavirinae* pošeimiui, kurioje išskiriamos keturios gentys – *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* ir *Deltacoronavirus* [3, 4]. Remiantis atlikta SARS-CoV-2 filogenetinė analize, jis yra priskirtas *Betacoronavirus* genčiai [3].

Be dabartinio koronaviruso (SARS-CoV-2), yra žinomos dar [šešios koronavirusų rūšys](#), sukeliančios žmonėms kvėpavimo takų infekcijas [4]. Pirmieji koronavirusai, t.y. jų rūšys HCoV-229E (alfakoronavirusas) ir HCoV-OC43 (betakoronavirusas), buvo atrastos ir išskirtos iš žmonių kvėpavimo takų, atitinkamai – 1966 m. ir 1967 m. [4]. Globaliniu mastu šie virusai kiekvienais metais sukelia žmonėms viršutinių kvėpavimo takų infekcijas, pasireiškiančias peršalimo simptomais (sloga, gerklės skausmu, kartais karščiavimu ir kosuliu). 2002 m. Kinijoje buvo atrastas ir išskirtas iš žmonių kvėpavimo takų sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronavirusas (angl. SARS-CoV) (betakoronavirusas), sukiantis gyvybei pavojingą ūminį respiracinio distreso sindromą [4]. Mirštamumas nuo šio viruso sąlygotos infekcijos siekia 9%. 2004 m. ir 2005 m. atrastos dvi naujos koronavirusų rūšys – HCoV-NL63 (alfakoronavirusas) ir HCoV-HKU1 (betakoronavirusas), lemiančios žmonėms tiek viršutinių, tiek ir apatinių kvėpavimo takų infekcijas (pvz., bronchiolitą, pneumoniją) [4]. Galiausiai, 2012 m. Saudo

Arabijos Karalystėje buvo atrastas ir išskirtas iš žmonių kvėpavimo takų labai patogeniškas Artimųjų Rytų respiracinio sindromo koronavirusas (angl. MERS-CoV) (betakoronavirusas), sukeliantis ne tik gyvybei pavojingą ūminį respiracinio distreso sindromą, bet ir gastroenteritą bei inkstų pažeidimus [4]. Mirštamumas nuo MERS-CoV infekcijos siekia 36%.

Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad daugumos [koronavirusų natūralūs šeimininkai](#) yra šikšnosparniai, iš kurių jie per tarpinius šeimininkus (pvz., civetas, kupranugarius) perduodami žmonėms [5]. Atlikta naujojo koronaviruso (SARS-CoV-2) genomo filogenetinė analizė nustatė 88–89% nukleotidų sekų homologiją su šikšnosparnių koronavirusų SL-CoVZC45 ir SL-CoVZXC21 padermėmis, apytiksliai 79% – su žmogaus SARS-CoV koronavirusu ir apytiksliai 50% – su žmogaus MERS-CoV koronavirusu [6]. Be to, SARS-CoV-2 geno, koduojančio viruso replikazę (nuo RNR priklausomą RNR polimerazę), filogenetinė analizė atskleidė 98,7% nukleotidų sekų panašumą su pasagnosinių šikšnosparnių (*Rhinolophus affinis*) koronaviruso BtCoV/4991 paderme [7]. Taigi, palyginamoji genetinė analizė aiškiai rodo, kad SARS-CoV-2 [natūralūs šeimininkai](#) yra *Rhinolophus* genties šikšnosparniai. Neseniai atliktas Zhang et al. [8] tyrimas leido identifikuoti įtariamus tarpinius SARS-CoV-2 šeimininkus – malajiečių pangolius arba skujuočius (*Manis javanica*), kuriais nelegaliai prekiaujama Kinijos turguose (įskaitant Wuhan miesto turgus, kur viename iš jų prasidėjo COVID-19 protrūkis), ir nuo kurių, labai tikėtina, užsikrėtė žmonės. Šiame tyrime palyginus pangolinių plaučiuose rasto koronaviruso genomą su SARS-CoV-2 ir šikšnosparnių koronaviruso RaTG13 genomais, nustatytas atitinkamai – 91,02% ir 90,55% nukleotidų sekų tapatumas. Be to, pangolinių koronaviruso paviršinio S baltymo, atsakingo už prisijungimą prie specifinių receptorių kvėpavimo takų epitelinių ląstelių membranose, aminorūgščių sekų panašumas, palyginti su SARS-CoV-2 paviršiniu S baltymu, yra 97,5%, kai tuo tarpu toks panašumas su šikšnosparnių koronaviruso RaTG13 paviršiniu S baltymu yra 94,6% [8]. Taigi, tiek filogenetinė analizė, tiek ir aminorūgščių sekų palyginamoji analizė patvirtina, jog SARS-CoV-2 kilmė – natūrali (gamtinė), t.y. virusas buvo perduotas iš laukinių gyvūnų ir adaptavosi plisti tarp žmonių. Tai, kad koronavirusai gali būti perduoti iš gyvūnų žmonėms, gerai iliustruoja pavyzdžiai su SARS-CoV ir MERS-CoV, kurių abiejų natūralūs šeimininkai yra šikšnosparniai, o tarpiniai šeimininkai, atitinkamai – civetos bei kupranugariai [5]. Šiuo atveju, hipotezė, jog SARS-CoV-2 yra laboratorijoje dirbtinai sukurtas virusas, turi būti atmesta.

## SARS-CoV-2 struktūra

SARS-CoV-2 virusai, kaip ir kiti koronavirusai, yra pleomorfiški, dažniausiai sferinę formą turintys virusai, kurių diametras svyruoja nuo 100 nm iki 150 nm [2, 9]. Struktūriškai koronavirusai, įskaitant SARS-CoV-2, yra [sudaryti](#) iš genetinės medžiagos (ribonukleorūgštis [RNR]) ir ją dengiančio apvalkalo, sudaryto iš nuleokapsidės N baltymų ir dvisluoksnės lipidinės membranos, kurią stabilizuoja membraniniai E bei M baltymai [2, 9]. Apvalkalo paviršiuje yra išsidėstę, jau minėti, kuokos formos glikoproteinai (S baltymai), reikalingi koronavirusų prisitvirtinimui prie specifinių receptorių ląstelių membranose. Reikia pažymėti, kad koronavirusų genomą sudaranti ribonukleorūgštis yra viengrandė tiesioginės (+) krypties RNR molekulė, galinti savarankiškai jungtis prie užkrėstos ląstelės ribosomų ir vykdyti translaciją, t.y. viruso baltymų sintezę. Koronavirusai turi didžiausią genomą iš visų žinomų RNR virusų – jų genomines RNR dydis yra ribose nuo 27 kb iki 32 kb [2]. SARS-CoV-2 genomą sudaro 29891 nukleotidai (GenBank Nr. MN908947), koduojantys 9860 aminorūgštis, o genomine RNR, pagal koduojančius pagrindinius baltymus, yra organizuota tokia tvarka: 5'UTR-[replikazė (ORF1a/b)]-[paviršiaus S baltymas]-[membraninis E baltymas]-[membraninis M baltymas]-[nuleokapsidės N baltymas]-3'UTR [9]. Nustatyta, jog SARS-CoV-2 genomineje RNR yra dar šeši papildomi genai – ORF3, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 ir ORF9b, koduojantys virusinius baltymus, kurių funkcijos nėra pilnai aiškios [9]. Be jokios abejonės, kad tokio dydžio genomus naujam koronavirusui (SARS-CoV-2) suteikia daugiau „plastiškumo“, t.y. įgalina jį geriau adaptuotis prie kintančios aplinkos, o taip pat ir prie skirtingų šeimininkų.

## SARS-CoV-2 replikacija

Pagrindinis SARS-CoV-2 [perdavimo kelias](#) yra per aerozolius (skysčio lašelius), susidarantį sergančiam žmogui čiaudint, kosint ar kalbant [9]. SARS-CoV-2, patekęs į sveiko, imlaus žmogaus kvėpavimo takus su skysčio lašeliais, per savo paviršiaus glikoproteinus (S baltymus) jungiasi su angiotenziną konvertuojančio fermento 2 (ACE2) receptoriais, esančiais bronchų epitelinių ląstelių membranose bei alveolių I ir II tipo epitelinių ląstelių membranose [9]. Susidaręs S baltymo ir ACE2 receptoriaus kompleksas stimuliuoja ląstelės membranoje esančią 2-ojo tipo transmembraninę serino proteazę (TMPRSS2), kuri katalizuoja ACE2

receptorius skilimą ir aktyvina viruso paviršiaus S baltymą [10]. Šis procesas leidžia virusui pilnai susiliesti su ląstelės membrana ir patekti į ląstelę endocitozės būdu [2, 10]. Suardžius viruso apvaskalą, viruso genominė RNR patenka į ląstelės citoplazmą ir yra panaudojama virusinės replikazės (nuo RNR priklausomos RNR polimerazės) sintezei. Šis fermentas transkribuoja viruso tiesioginės (+) krypties RNR molekulę į atvirkštinės (-) krypties RNR molekulę, kuri toliau yra panaudojama kaip matrica viruso iRNR sintezei ir viruso genominės RNR sintezei [2]. Visi sintezuoti viruso komponentai (struktūriniai S, E, M, N baltymai, genominė RNR) yra sujungiami ląstelės endoplazminiame tinkle ir Goldžio komplekse, o susiformavę virusai pūslelių pavidalu transportuojami į citoplazminės membranos paviršių. Reikėtų pabrėžti, kad visų koronavirusų (įskaitant SARS-CoV-2) replikacija vyksta tik ląstelės citoplazmoje, nepatenkant į branduolį. Iš užkrėstos ląstelės SARS-CoV-2 išeina egzocitozės būdu, nužudant ląstelę. Kadangi virusas dėl replikacijos pažeidžia plaučių alveolių sienelės, o plaučių audinys yra gausiai infiltruojamas neutrofilais, monocitais ir makrofagais, tai vystosi plaučių uždegimas (pneumonija). Visas koronavirusų replikacijos ciklas ląstelėje gali trukti 24–48 val. [2]. Vadinasi, koronavirusų replikacija vyksta lėčiau negu, pavyzdžiui, gripo virusų, kurių replikacijos ciklas ląstelėje trunka 6 val. [2]. Savo ruožtu, tai lemia ilgesnį inkubacinį periodą (4–8 d.), nustatomą esant COVID-19 infekcijai [9].

### **SARS-CoV-2 kintamumas**

Viena iš svarbiausių koronavirusų savybių yra ganėtinai didelis kintamumas, leidžiantis vyksti jų evoliucijai. Visi koronavirusai pasižymi [dideliu mutacijų dažniu](#) – kiekvieno RNR replikacijos ciklo metu viruso genominėje RNR atsiranda keletas taškinių mutacijų dėl RNR polimerazės padarytų klaidų [2, 11]. *In vitro* nustatyta, kad SARS-CoV mutacijų dažnis yra  $10^{-6}$ /nukleotidui per vieną replikacijos ciklą ląstelėje [11, 12]. Be to, koronavirusams yra būdingas didelis RNR rekombinacijų dažnis, kuris yra daugiau nei 25% (visam koronaviruso genomui) [2]. Tai unikalus reiškinys, būdingas koronavirusams, kuris atsiranda dėl transkripcijos nutraukimo atvirkštinės (-) krypties RNR grandinės sintezės metu ir viruso replikazės „šokinėjimo“. Svarbu pabrėžti, kad transkripcijos nutraukimas įvyksta tarpgeninėse sekose atsiktiniu būdu, o viruso replikazė „peršoka“ ant homologinės srities kitoje RNR grandinėje ir tęsia RNR sintezę [2]. Šis procesas sugeneruoja daug subgenominių RNR molekulių,

susikaupiančių bei galinčių rekombinuotis užkrėstoje ląstelėje. Jeigu taip įvyksta tarpiniame šeimininkuose (pvz., civetose, pangolinuose), kuomet jie infekuojami skirtingų rūšių koronavirusais, tai gali nulemti naujų koronavirusų variantų susidarymą. Būtent šie koronavirusų kintamumo mechanizmai (mutacijos, rekombinacijos) leidžia jiems geriau ir lengviau prisitaikyti prie skirtingų šeimininkų, t.y. įvairių gyvūnų, o taip pat ir žmogaus. Taigi, galima teigti, jog SARS-CoV-2 yra koronavirusų evoliucijos pasekmė ar „produktas“. Neseniai atlikti genetiniai tyrimai rodo, kad SARS-CoV-2 ir toliau evoliucionuoja. Populiacinė šio viruso 103 genomų analizė atskleidė, kad dabartiniu metu egzistuoja [du SARS-CoV-2 variantai/tipai](#) – S ir L [13]. COVID-19 pandemijos pradžioje Kinijoje (Wuhan mieste) dominavo SARS-CoV-2 variantas/tipas S, kuris dėl įvykusių taškinių mutacijų ORF1a/b ir ORF8 genuose bei natūralios selekcijos mechanizmų evoliucionavo į agresyvesnį ir labiau prisitaikiusį plisti tarp žmonių – variantą/tipą L. Šiuo metu, būtent, SARS-CoV-2 variantas/tipas L dominuoja globaliniu mastu. Be to, Phan T. [14] atlikta 86-ių SARS-CoV-2 genomų, gautų iš skirtingų šalių pacientų, palyginamoji nukleotidų sekų analizė nustatė 93 mutacijas visam šio viruso genomui. Minėti tyrimai, leidžia daryti prielaidą, kad netolimoje perspektyvoje SARS-CoV-2 sukels kasmetines epidemijas, panašias į gripo infekcijos epidemijas.

### **SARS-CoV-2 infektyvumas bei atsparumas fiziniams ir cheminiams veiksniams**

Neseniai atlikta Van Doremalen et al. [15] [studija](#) rodo, kad mažo diametro (< 5 µm) skysčio lašeliuose, kurie susidaro žmogui kosint, SARS-CoV-2 išsilaiko ore infektyvus apytiksliai 3 val., o ant plastiko ir plieninių paviršių jis gali išlikti infektyvus iki 72 val. Be to, yra žinoma, jog kiti koronavirusai (SARS-CoV, MERS-CoV) ant negyvų daiktų ir aplinkos paviršių (metalo, stiklo, plastiko) [išlieka infektyvūs](#) kambario temperatūroje iki 9 d. [16]. Tyrimais taip pat yra parodyta, jog 75 °C temperatūra [koronavirusus inaktyvuoja](#) per 45 min. (SARS-CoV); ultravioletiniai spinduliai (UV-C: 254 nm) koronavirusus inaktyvuoja per 15 min. (SARS-CoV); gama spinduliai inaktyvuoja koronavirusus paveikus  $2 \times 10^6$  radų doze (SARS-CoV); 62–71% etanolis, 0,5% vandenilio peroksidas, 0,1% natrio hipochloritas ir 2% glutaraldehidai inaktyvuoja koronavirusus per 1 min. (SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-229E) [16, 17].

## Literatūra:

1. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [interaktyvus]. [žiūrėta 2020 m. kovo 23 d.]. Prieiga per internetą: <[https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/summary.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fsummary.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/summary.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fsummary.html)>.
2. Holmes K. V., Lai M. M. C. *Coronaviridae: The Viruses and Their Replication. Fields Virology*. 3rd edition. Eds. Fields B. N., Knipe D. M., Howley P. M. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, USA. 1996, Vol. 1., pp. 1075–1093.
3. *Coronaviridae* Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses: Gorbalenya A. E., Baker S. C., Baric R. S., de Groot R. J., Drosten C., Gulyaeva A. A., et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020, Mar 2. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
4. Su S., Wong G., Shi W., Liu J., Lai A. C. K. Zhou J., Liu W., Bi Y., Gao G. F. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016, 24(6): 490–502.
5. Cui J., Li Fang, Shi Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019, 17(3): 181–192.
6. 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): 565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
7. Chen L., Liu W., Zhang Q., Xu K., Ye G., Wu W., et al. RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak. *Emerg Microbes Infect*. 2020, 9(1): 313–319. doi: 10.1080/22221751.2020.1725399

8. Zhang T., Wu Q., Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol.* 2020 Mar 13. pii: S0960-9822(20)30360-2. doi: 10.1016/j.cub.2020.03.022.
9. Han Q., Lin Q., Jin S., You L. Recent insights into 2019-nCoV: A brief perspective from the front line. *J Infect.* 2020 Feb 25. pii: S0163-4453(20)30087-6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.010.
10. Rabi F. A., Al Zoubi M. S., Kasasbeh G. A., Salameh D. M., Al-Nasser A. D. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens.* 2020, 9, 231. doi.org/10.3390/pathogens9030231.
11. Graham R. L., Baric R. S. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *J Virol.* 2010, 84(7): 3134–3146. doi: 10.1128/JVI.01394-09.
12. Vega V. B., Ruan Y., Liu J., Lee W. H., Wei C. L., Se-Thoe S. Y., et al. Mutational dynamics of the SARS coronavirus in cell culture and human populations isolated in 2003. *BMC Infect Dis.* 2004, 6, 4:32. doi: 10.1186/1471-2334-4-32.
13. Tang X., Wu C., Li X., Song Y., Yao X, Wu X., et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review.* 2020 Mar 3, nwaa036, doi: doi.org/10.1093/nsr/nwaa036.
14. Phan T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol.* 2020 Feb 21; 81:104260. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104260.
15. Van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D. H., Holbrook M. G., Gamble A., Williamson B. N. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
16. Kampf G., Todt D., Phaender S., Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020 Mar; 104(3): 246–251. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.
17. Darnell M. E. R., Subbarao K., Feinstone S. M., Taylor D. R. Inactivation of the coronavirus that induces severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV. *J Virol Methods.* 2004, 121(1): 85–91.