



مرکز بررسی‌های استراتژیک
CENTER FOR STRATEGIC STUDIES



کروناویروس‌های خفاشی در چین

شماره مسلسل: ۳۹۴

کد گزارش: ۹۸-۱۹۷

۱۲ اسفند ۱۳۹۸

بسم الله الرحمن الرحيم

شماره مسلسل: ۳۹۴

کد گزارش: ۹۸-۱۹۷

عنوان گزارش: کروناویروس‌های خفاشی در چین

Bat Coronaviruses in China

نویسندگان: یی فن، کای ژائو، ژنگ لی شی، و پنگ ژو

Yi Fan, Kai Zhao, Zheng-Li Shi and Peng Zhou

منبع اثر:

<https://www.mdpi.com/210/3/11/4915-1999>

ترجمه: محسن محمودی، حنظله سلیمانی

ناظر ترجمه: ابوالفضل غیاثوند

مرکز بررسی‌های استراتژیک ریاست جمهوری

۱۲ اسفند ۱۳۹۸

فهرست مطالب

۱.....	ضرورت ترجمه گزارش‌های راهبردی
۲.....	چکیده
۳.....	۱. مقدمه
۳.....	۲. چرا کروناویروس‌های خفاشی را در چین مطالعه می‌کنیم؟
۳.....	۱-۲. رده‌بندی کروناویروس‌ها
۵.....	۲-۲. ارتباط خفاش‌ها با کروناویروس‌ها
۷.....	۳. کروناویروس‌های خفاشی که با بیماری‌ها در ارتباط هستند
۷.....	۱-۳. کروناویروس‌های مرتبط با سارس
۱۱.....	۲-۳. کروناویروس‌های خوشه مرس
۱۲.....	۳-۳. کروناویروس مرتبط با سادس اچ.کی.یو.۲۰
۱۳.....	۴. یک مدل پیش‌بینی کروناویروس مرتبط با سادس و سایر ویروس‌ها
۱۴.....	۵. سایر کروناویروس‌های خفاشی در چین
۱۵.....	۶. همزیستی کروناویروس‌های مختلف یا سیار ویروس‌ها در خفاش‌ها
۱۵.....	۷. نتیجه‌گیری
۱۷.....	منابع

ضرورت ترجمه گزارش‌های راهبردی

نوشتارها به افکار جهت و افکار به جهان شکل می‌دهند. جهان امروز نیز دربرگیرنده هزاران اندیشکده، مؤسسه مطالعات راهبردی و اتاق‌های فکری است که کارشناسان و تحلیل‌گران راهبردی را در خود گرد آورده‌اند و با انتشار گزارش‌های راهبردی بر افکار سیاستمداران، بخش خصوصی، رسانه‌ها و جوامع تأثیر می‌گذارند. نزدیک به هفت هزار اندیشکده در جهان وجود دارد که مجموعه گسترده‌ای از دانش راهبردی درباره موضوعات مختلفی از محیط‌زیست تا اقتصاد، روابط بین‌الملل، و مسائل نظامی و امنیتی را منتشر می‌کنند. این مؤسسات هم‌چنین می‌کوشند تا برآوردهای خود از آینده را نیز ارائه کنند و آینده‌پژوهی یکی از مهم‌ترین اقدامات آن‌هاست.

آگاهی یافتن از موضوعات مدنظر اندیشکده‌ها و مؤسسات مطالعات راهبردی در جهان یکی از ضرورت‌های تفکر راهبردی در ایران است. تحلیل‌گران و استراتژیست‌های ایرانی برای ارائه تحلیل‌هایی که متضمن تأمین منافع ملی باشد به شناخت گزارش‌های اندیشکده‌های خارجی نیازمند هستند. این گونه گزارش‌ها هم‌چنین به لحاظ روش‌شناختی نیز گاه حائز اهمیت هستند. پوشیده نیست که هنوز روش‌شناسی پژوهش‌های راهبردی و حتی گاه شیوه نگارش گزارش‌های راهبردی مؤثر نیز در میان بسیاری از اندیشکده‌های ایرانی کاستی‌هایی دارد.

مرکز بررسی‌های استراتژیک با هدف توجه دادن کارشناسان و تحلیل‌گران کشور، و هم‌چنین جهت اطلاع‌یابی مدیرانی که در معرض مسائل و تصمیم‌گیری‌های راهبردی هستند، نسبت به ترجمه و بنا به مورد انتشار محدود یا عمومی مجموعه‌ای از متون راهبردی اقدام می‌کند. مرکز بررسی‌های استراتژیک اگرچه پیشگفتارهای کوتاهی را به ابتدای این گزارش‌ها می‌افزاید و تلاش دارد تا قرائت تحلیل‌گران این مرکز از هر گزارش را ارائه نماید، اما مندرجات این گزارش‌ها الزاماً بیانگر دیدگاه‌های مرکز بررسی‌های استراتژیک نیستند. امید است این اقدام به تعمیق تفکر راهبردی کمک نماید. مرکز بررسی‌های استراتژیک از هرگونه نقد و نظر و هم‌چنین دریافت نظرات مخاطبان این مجموعه درباره مندرجات گزارش‌ها استقبال می‌کند. کارشناسان و تحلیل‌گران هم‌چنین می‌توانند متون راهبردی را که ترجمه و ارائه آن‌ها به جامعه کارشناسان و تحلیل‌گران راهبردی کشور مناسب است به این مرکز پیشنهاد کنند.

حسام‌الدین آشنا

رئیس مرکز بررسی‌های استراتژیک

چکیده

در طول دو دهه گذشته، سه کروناویروس مشترک انسان و حیوان به عنوان عوامل شیوع گسترده بیماری‌های سندروم تنفسی حاد^۱ (سارس)، سندروم تنفسی خاورمیانه^۲ (مرس) و سندروم اسهال شدید خوک^۳ (سادس) شناسایی شده اند. سارس و مرس به ترتیب در سال‌های ۲۰۰۳ و ۲۰۱۲ ظاهر شده و باعث فراگیری جهانی گردیدند که هزاران نفر تلفات انسانی به دنبال داشت، در حالی که سارس، صنعت خوک را در سال ۲۰۱۷ نشانه گرفت. این بیماری‌ها دارای ویژگی‌های مشترک هستند از جمله اینکه تمام آنها برای انسان و دام بسیار بیماری‌زا هستند، عامل آنها از خفاش منشأ می‌گیرد، و دو مورد از آنها از چین آغاز شدند. بنابراین، این احتمال بسیار بالا است که شیوع کروناویروس‌های مشابه سارس و مرس از خفاش‌ها نشأت بگیرند و این احتمال فزاینده وجود دارد که این موضوع در چین رخ دهد. لذا، بررسی کروناویروس‌های خفاشی موضوعی مهم و فوری جهت شناسایی زودهنگام علائم هشدار است که به نوبه خود باعث کاهش اثرات چنین شیوعی در آینده در چین خواهد شد. هدف از این بررسی، جمع‌بندی دانش موجود در مورد تنوع ویروسی، میزبان‌های مخزن^۴، و توزیع جغرافیایی کروناویروس‌های خفاشی در چین و نهایتاً پیش‌بینی مناطق آلوده ویروسی و احتمال انتقال میان گونه‌ای آنها است.

1. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)
2. Middle East Respiratory Syndrome (MERS)
3. Swine Acute Diarrhea Syndrome (SADS)
4. Reservoir hosts



۱. مقدمه

پانزده سال پس از اینکه اولین بار کروناویروس‌های به شدت بیماری‌زای انسانی باعث شیوع کروناویروس سندروم تنفسی حاد (سارس) شدند، کروناویروس سندروم اسهال شدید دیگری باعث آسیب گسترده به تولید دام از طریق ایجاد بیماری‌های مهلک در خوک‌ها شد. هر دو شیوع از چین آغاز شد و عامل آنها هم کروناویروس‌های با منشأ خفاش بودند. این باعث افزایش ضرورت مطالعه کروناویروس‌های خفاشی در چین به منظور درک پتانسیل آنها برای شیوع ویروسی دیگر می‌گردد.

در این بررسی، اطلاعات مربوط به مطالعات واگیرشناسی پیشین در زمینه کروناویروس‌های خفاشی در چین شامل انواع گونه‌های شناخته‌شده ویروس، گونه‌های میزبان آنها و توزیع جغرافیایی آنها را جمع‌آوری نمودیم. همچنین در مورد چشم‌اندازهای آتی انتقال بین‌گونه‌ای کروناویروس‌های خفاشی و گسترش آنها در چین بحث می‌کنیم.

۲. چرا کروناویروس‌های خفاشی را در چین مطالعه می‌کنیم؟

۱-۲. رده‌بندی کروناویروس‌ها

کروناویروس‌ها (سی.او.وی.سی)^۵ زیرشاخه «ارتوکروناویرینیت»^۶ از شاخه کروناویریده^۷ هستند و در رده نیدوویرال‌ها^۸ قرار دارند. لایه پروتئینی این ویروس به شکل تاج است و از این رو، اسم کروناویروس‌ها از اینجا مشتق شده است. ژنوم کروناویروس از دو قطعه اسید ریبونوکلیک (رنا)^۹ تک رشته‌ای با قطبیت مثبت^{۱۰} (+ssRNA)، و ابعاد ۲۷-۳۲ کیلوباز تشکیل شده است که در میان تمامی ژنوم‌های ویروس رنا به این لحاظ (بزرگی)، دومی محسوب می‌شود. به طور معمول، دو سوم از ژنومیک رنا، برای دو پلی‌پروتئین همپوشان - یعنی دو قالب خواندن^{۱۱} او.ا.ر.اف ۱ای و او.ا.ر.اف ۱بی^{۱۲} - کد می‌شوند که در پلیمرز ویروسی^{۱۳} و سایر پروتئین‌های غیرساختمانی^{۱۴} درگیر در رنا یا پاسخ تعدیل میزبان^{۱۵} پردازش می‌شوند. ژنوم سوم دیگر، برای چهار پروتئین ساختمانی «اسپایک (S) انولپ (E)، غشاء (M) و نوکلئوکسپید (N)» و سایر پروتئین‌های فرعی کد می‌شوند. درحالی که او.ا.ر.اف ۱ای و او.ا.ر.اف ۱بی، نسبتاً ثابت هستند، طول ژنوم کرونا ویروس تا حد زیادی به تعداد و اندازه پروتئین‌های فرعی وابسته است.^(۳)

5. Coronaviruses (CoVs)

6. Orthocoronavirinae

7. Coronaviridae

کروناویریده، خانواده‌ای از ویروس‌های پوشش‌دار، در جهت مثبت، تک رشته‌ای RNA دار هستند که طول ژنوم ویروسی آنها ۲۶ تا ۳۲ کیلوباز است. جدیدترین عضو ۲۰۱۹-nCoV است که مرگ‌ومیر کمتری نسبت به سایر اعضای این خانواده (سارس و مرس) دارد. (م)

8. Nidovirales

نوعی ویروس که در انسان و حیوان مشترک است. (م)

9. Ribonucleic acid (RNA)

10. positive-sense, single-strand RNA (+ssRNA)

11. open reading frame (ORF)

در ژنتیک مولکولی، قالب خواندن یا چارچوب خوانش باز، به بخشی از چهارچوب خوانش گفته می‌شود که قابل ترجمه باشد. چهارچوب خوانش باز، یک بسط پیوسته از کدون‌هایی است که هم حاوی کدون شروع‌کننده و هم کدون خاتمه دهنده است. (م)

12. ORF1a and ORF1b

13. viral polymerase (RdRp)

14. nonstructural proteins

15. host response modulation



این اعتقاد وجود دارد که در مقایسه با سایر ویروس‌های RNA، اندازه ژنوم گسترش یافته کروناویروس‌ها با پایداری زیاد همانندسازی^{۱۶} پس از بدست آوردن ژن‌های کد کننده آنزیم‌های پردازش RNA، در ارتباط است.^(۴) گسترش بیشتر ژنوم، دستیابی به ژن‌های کد کننده پروتئین‌های فرعی که برای کروناویروس‌ها در راستای تطبیق با یک میزبان خاص مفید هستند را تسهیل می‌کند.^(۵) در نتیجه، تغییرات ژنوم ناشی از نوترکیبی ژنتیکی^{۱۷}، تبادل ژنتیکی^{۱۸} و جایگیری^{۱۹} یا حذف ژنتیکی^{۲۰} یا حذف در بین کروناویروس‌ها متداول است. زیرشاخه‌های کروناویروس به دلیل کاربست توالی‌یابی نسل جدید^{۲۱} که کشف و شناسایی گونه‌های جدید کروناویروس را افزایش داده است، به سرعت در حال رشد و گسترش است. در نتیجه، رده‌بندی کروناویروس دائماً در حال تغییر است. براساس آخرین رده‌بندی کمیته بین‌المللی رده‌بندی ویروس‌ها،^{۲۲} چهار نوع از کروناویروس‌ها به نام‌های آلفا، بتا، گاما و دلتا^{۲۳} شناسایی شده که شامل سی و هشت گونه منحصر به فرد در زیرشاخه است.^(۶) تعداد گونه‌ها همچنان رو به افزایش است، زیرا هنوز تعداد زیادی کروناویروس رده‌بندی نشده وجود دارد.^(۷و۸)

کروناویروس‌ها باعث بروز بیماری در انواع حیوانات اهلی و وحشی و همچنین در انسان می‌شود، جایی که کروناویروس‌های آلفا و بتا، عمدتاً پستانداران را آلوده می‌کنند و کروناویروس‌های گاما و دلتا بیشتر پرندگان را تحت تأثیر قرار می‌دهند (جدول ۱). از سال ۲۰۰۲، دو کروناویروس بتای بسیار بیماری‌زا (یعنی سارس-کروناویروس و مرس-کروناویروس) موجب ایجاد همه‌گیری در انسان شده‌اند.^(۹و۱۱) منشأ سارس-کروناویروس که چین بود و سپس از آنجا به سراسر جهان گسترش یافت، حدود ۸ هزار نفر را طی همه‌گیری ۲۰۰۲-۲۰۰۳ آلوده کرد که ۱۰ درصد از آنها دچار مرگ شدند.^(۱) در سال ۲۰۱۲ که مرس-کروناویروس در خاورمیانه ظهور کرد و در ادامه ۲۷ کشور را درنوردید، مجموع موارد تأیید شده توسط آزمایشگاه‌های کشورها به ۲۲۴۹ مورد رسید که تا سپتامبر ۲۰۱۸، ۳۵٫۵ درصد از آنها دچار مرگ شدند.^(۹) علاوه بر این دو ویروس، کروناویروس‌های آلفا ۲۲۹ی و انال ۶۳ و کروناویروس‌های بتا اوسی ۴۳ و اچ‌کی‌یو ۱ همچنین می‌توانند باعث به وجود آمدن بیماری‌های تنفسی در انسان شوند.^(۱۰) علاوه بر این، کروناویروس‌ها موجب ایجاد بیماری‌های همه‌گیر در حیوانات اهلی و وحشی می‌شوند (جدول ۱). سدس-کروناویروس اخیراً به عنوان علت شیوع گسترده بیماری مهلک در میان خوک‌ها در چین شناسایی شده است که منجر به تلف شدن دست کم ۲۰ هزار خوک شد.^(۲) همه‌گیری ویروس اسهال خوکی^{۲۴} و ویروس گاستروآنتریت واگیردار^{۲۵}، متعلق به

16.replication fidelity

17.recombination

18.gene interchange

19.gene insertion

جایگیری یا جایگیری جهش، در ژنتیک، به افزوده شدن یک یا چند جفت‌پایه به توالی (چیدمان) دی‌ان‌ای می‌گویند. (م)

20.Deletion

در علم ژنتیک حذف به نوعی جهش ژنی گفته می‌شود که طی آن، بخشی از یک کروموزوم یا توالی ملکول دی‌ان‌ای، در جریان همانندسازی، «حذف» یا در اصطلاح، «گم» می‌شود. (م)

21.next generation sequencing

در واقع، توالی‌یابی نسل جدید، از یک سری روش‌ها شامل آماده‌سازی اولیه و قطعه قطعه کردن نمونه ژنوم مورد مطالعه، توالی‌یابی، تصویربرداری و مرئی‌سازی، سرهم کردن قطعات توالی‌یابی شده و آنالیز داده‌ها، تشکیل شده است. (م)

22.International Committee of Taxonomy of Viruses (ICTV)

23.(α-, β-, δ-, and γ-)

24.Porcine epidemic diarrhea virus (PEDV)

25.transmissible gastroenteritis virus (TGEV)

گاستروآنتریت یا بیماری التهاب معده‌ای-روده‌ای بیماری است دارای مشخصه‌های التهاب در دستگاه معده-روده‌ای که در برگیرنده معده ("gastro") و روده کوچک ("entero") است، و منجر به ترکیبی از اسهال، استفراغ، درد شکمی و گرفتگی عضلات می‌شود. (م)



کروناویروس آلفا و کروناویروس گامای خوکی^{۲۶} نیز از ویروس‌های نوظهور و بازظهور یابنده مهم در خوک‌ها است که تهدید اقتصادی چشمگیری را متوجه صنعت پرورش خوک ساخته است.^(۱۱) علاوه بر این، ویروس برونشیت عفونی پرندگان (ای‌بی‌وی، کروناویروس دلتا)^{۲۷} باعث یک بیماری بسیار مسری می‌شود که پرورش طیور را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار داده است.^(۱۲) کروناویروس‌ها همچنین با گاستروآنتریت زکامی در سمورها (ام‌سی‌اووی)^{۲۸} و مرگ نهنگ‌ها^{۲۹} (بی‌ام‌سی‌اووی - اس‌دابلویو) در پیوند بوده است.^(۱۳و۱۴)

۲-۲. ارتباط خفاش‌ها با کروناویروس‌ها

خفاش‌ها تنها پستاندارانی هستند که از قدرت پرواز برخوردارند که -در مقایسه با پستانداران روی زمین- به آنها امکان کوچ و مهاجرت گسترده‌تری را می‌دهد. خفاش‌ها دومین راسته بزرگ پستانداران هستند که تقریباً یک پنجم انواع گونه‌های پستانداران را تشکیل می‌دهند و در سراسر جهان پراکنده‌اند. تحلیل‌های فیلوژنتیک^{۳۰}، خفاش‌ها را در دو زیرشاخه بزرگ طبقه‌بندی می‌کند -نینتروچیروپترا^{۳۱}، متشکل از یک خانواده بزرگ خفاش^{۳۲} و پنج خانواده کوچک خفاش^{۳۳}، و یانگوچیروپترا^{۳۴} که شامل سیزده خانواده کوچک خفاش است.^(۱۵)

فرضیه‌ها حاکی از آن است که پرواز، موجب «فشار انتخاب»^{۳۵} برای همزیستی با ویروس‌ها شده است، در عین حال، توانایی کوچ خفاش‌ها از لحاظ انتقال بیماری دارای اهمیت ویژه‌ای است.^(۱۶) در واقع، این مسأله که خفاش‌ها با چندین بیماری انسانی شدیداً پاتوژنیک در ارتباط بوده‌اند، این فرضیه را تقویت می‌کند. برخی از این ویروس‌های خفاشی مشهور، از جمله لیسواویروس‌های خفاشی^{۳۶} (ویروس هاری)^{۳۷}، هنیپاویروس‌ها^{۳۸} (ویروس نیپاه و ویروس هندرا)^{۳۹}، کروناویروس‌ها (سارس - کروناویروس، مرس - کروناویروس، و سادس - کروناویروس)، و فیلوویروس‌ها^{۴۰} (ویروس ماربورگ^{۴۱}، ویروس ابولا^{۴۲}، ویروس

26. δ-CoV (PDCoV)

27. avian infectious bronchitis virus (IBV, γ-CoV)

28. catarrhal gastroenteritis in mink (MCoV)

29. whale deaths (BWCoV-SW)

30. Phylogenetic

فیلوژنتیک یا تبارزایش، شاخه‌ای در علم زیست‌شناسی است که به بررسی ارتباط تکاملی گروه‌های مختلف جانداران نظیر گونه‌ها یا جمعیت‌ها می‌پردازد، که از داده‌های توالی‌یابی مولکولی و ماتریس‌های داده‌های ریخت‌شناسی به دست می‌آید. (م)

31. Yinpterochiroptera

32. Pteropodidae (megabat)

33. Rhinolophoidea (microbat)

34. Yangochiroptera

35. selection pressure

فشار انتخاب به عوامل خارجی گفته می‌شود که توانایی یک موجود برای بقا در یک محیط را تحت تأثیر قرار می‌دهند. (م)

36. bat lyssaviruses

37. Rabies virus

38. henipaviruses

39. (Nipah virus and Hendra virus)

40. filoviruses

41. Marburg virus

ویروس ماربورگ در سال ۱۹۶۷ شناسایی شد. میزان مرگ و میر در شیوع اولیه این ویروس ۲۵ درصد بود، اما در شیوع دوم طی سال‌های ۲۰۰۰-۱۹۹۸ در جمهوری دموکراتیک کنگو ۸۰ درصد مبتلایان جان خود را از دست دادند. ویروس ماربورگ با تب هموراژیک و خونریزی همراه است که منجر به شوک، نارسایی اعضای بدن، و مرگ می‌شود. نرخ کشندگی این ویروس ۸۸ درصد است. (م)

42. Ebola virus



منگلا^{۴۳})، تهدیدی جدی برای سلامت انسان محسوب می‌شوند.^(۱۷ و ۱۶) تحلیل‌های جامع از روابط ویروس-پستاندار میزبان، نشان داد که خفاش‌ها به نسبت سایر گونه‌های پستانداران، میزان قابل توجهی از ویروس‌های مشترک انسان و دام (زئونوز)^{۴۴} را در خود نهفته دارند.^(۱۸) ویروس‌های اکثر رسته‌های ویروسی را می‌توان در خفاش‌ها یافت.^(۱۶)

در حال حاضر، خفاش‌ها به عنوان منبع مهم میزبان‌های کروناویروس‌ها شناخته شده‌اند (جدول ۱). اگرچه که در ابتدا گربه‌های زباد^{۴۵} به عنوان منشأ حیوانی سارس-کروناویروس شناسایی شدند، اما خیلی زود خفاش‌ها به عنوان منبع بسیار محتمل‌تر میزبان‌های طبیعی این ویروس شناخته شدند.^(۱۹-۲۱) مشاهده و نظارت طولانی‌مدت نشان داد که به طور متوسط، ۱۰ درصد نوکلئوتید کروناویروس مربوط به سارس، در خفاش‌ها مثبت بوده است، از جمله برخی از ویروس‌هایی که می‌توانند از گیرنده‌های آنزیم ۲ مبدل آنژیوتانسین (ای سی ایی ۲)^{۴۶} به منزله نقطه ورود سارس-کروناویروس استفاده کنند.^(۲۷ و ۲۶) به همین ترتیب، خفاش‌ها به عنوان منبع ویروس‌های آغازگر مرس-کروناویروس مطرح شده‌اند؛ اگرچه که شتر یک کوهانه یا شتر عربی^{۴۷} می‌توانند این ویروس‌ها را به طور مستقیم به انسان منتقل کنند.^(۹) منشأ جدیدترین سرایت سارس-کروناویروس در خفاش‌ها ریشه داشته است.^(۲) علاوه بر این، خفاش‌ها همچنین حمل‌کننده کروناویروس‌های آلفا هستند که با کروناویروس‌های بیماری‌زای انسانی ۲۲۹ایی و انال^{۴۸} و همچنین همه‌گیری کروناویروس اسهال خوک مرتبط است.^(۳۳ و ۳۴) به طور خلاصه، خفاش‌ها بیشتر انواع کروناویروس‌های آلفا (۱۰ از ۱۷) و بتا (۷ از ۱۲) در خود حمل می‌کنند که ممکن است به انسان سرایت کنند و موجب بیماری شوند (جدول ۱). کروناویروس‌ها با توزیع گسترده خفاش‌ها، می‌تواند در سراسر جهان -از جمله در چین- یافت شود.^(۲۵)

ابولا یا تب هموراژیک ابولا، نوعی بیماری انسانی است که از ویروس ابولا ناشی می‌شود. نام ویروس این بیماری از یکی از رودخانه‌های کشور زئیر، که امروزه جمهوری دموکراتیک کنگو نام دارد، گرفته شده است. این بیماری برای اولین بار در کشور کنگو دیده شد. نشانه‌های این بیماری معمولاً دو روز تا سه هفته بعد از تماس با ویروس و به صورت تب، گلودرد، دردهای ماهیچه‌ای و سردرد ظاهر می‌شوند. معمولاً حالت تهوع، استفراغ و اسهال و همچنین کاهش عملکرد کبد و کلیه‌ها به دنبال این موارد می‌آیند. در این زمان، مبتلایان دچار خونریزی می‌شوند. (م)

43. Mengla virus

ویروس منگلا، نوعی فیلوویروس است که منشأ آن خفاش میوه‌خوار است و برای اولین بار در سال ۲۰۱۹ در شهر منگلا در استان یون‌نان چین دیده شد. این ویروس هم‌خانواده ابولا و ویروس ماربورگ است. (م)

44. zoonotic viruses

45. civet cats

زباد یا گربه زباد پستانداری گوشت‌خوار از خانواده زبادان است. در جنوب چین خوردن گربه زباد بسیار معمول است. (م)

46. Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2)

آنزیم ۲ مبدل آنژیوتانسین، یک آگروپپتیداز است که موجب تبدیل آنژیوتانسین ۱ به یک آنژیوتانسین ۹-۱ (نه پپتیدی)، یا تبدیل آنژیوتانسین ۲ به آنژیوتانسین ۱-۷ می‌گردد. مشخص شده که گیرنده‌های ACE۲، نقطه ورود برخی از انواع کروناویروس‌ها به سلول‌های بدن انسان هستند. (م)

47. dromedary camels

48. 229 E- and NL63-CoVs



جدول ۱. رده‌بندی کمیته بین‌المللی رده‌بندی ویروس‌ها از انواع کروناویروس‌ها، میزبان‌های منبع، و حضور گزارش شده در چین

Coronavirus Species	Abbreviations	Human	Bats	Other Animals	Reported in China
Bat coronavirus HKU10	BtCoV-HKU10		Yes		Yes [7,8,26,27]
Bat coronavirus CDPHE15	BtCoV-CDPHE15		Yes		No
<i>Rhinolophus ferrumequinum</i> alphacoronavirus HuB-2013	BtRCoV-HuB13		Yes		Yes [8]
* Human coronavirus 229E	HCoV-229E	Yes			Yes [28,29]
Lucheng Rn rat coronavirus	LRNV			Yes (rat)	Yes [30]
Ferret coronavirus	FRCoV			Yes (ferret)	No [31]
* Mink coronavirus 1	MCoV			Yes (mink)	No [14]
<i>Miniopterus</i> bat coronavirus 1	BtMiCoV-1		Yes		Yes [7,8,32-37]
<i>Miniopterus</i> bat coronavirus HKU8	BtMiCoV-HKU8		Yes		Yes [7,8,33-35,37-41]
<i>Myotis ricketti</i> alphacoronavirus Sax-2011	BtMy-Sax11		Yes		Yes [8,37]
<i>Nyctalus velutinus</i> alphacoronavirus SC-2013	BtNy-Sc13		Yes		Yes [8]
* Porcine epidemic diarrhea virus	PEDV			Yes (pig)	Yes [42]
<i>Scotophilus</i> bat coronavirus 512	BtScCoV-512		Yes		Yes [37]
* <i>Rhinolophus</i> bat coronavirus HKU2 (SADS)	BtRhCoV-HKU2		Yes	Yes	Yes [2,7,8,38,43-45]
* Human coronavirus NL63	HCoV-NL63	Yes			Yes [28,29]
NL63-related bat coronavirus strain BtKYNL63-9b	BtKYNL63		Yes		No [24]
* Alphacoronavirus 1 (Transmissible gastroenteritis virus)	TGEV			Yes (pig)	Yes [42]
China <i>Rattus</i> coronavirus HKU24	RtCoV-HKU24			Yes (rat)	Yes [46]
* Human coronavirus HKU1	HCoV-HKU1	Yes			Yes [28,29]
* Murine coronavirus (Murine hepatitis coronavirus)	MHV			Yes (mouse)	No [47]
Bat <i>Hip</i> -betacoronavirus Zhejiang2013	BtHpCoV-ZJ13		Yes		Yes [8]
Hedgehog coronavirus 1	EriCoV-1			Yes (hedgehog)	No [48]
* Middle East respiratory syndrome-related coronavirus	MERSr-CoV	Yes	Yes		Yes [49,50]
<i>Pipistrellus</i> bat coronavirus HKU5	BtPiCoV-HKU5		Yes		Yes [38,39,49,51,52]
<i>Tylonycteris</i> bat coronavirus HKU4	BtTyCoV-HKU4		Yes		Yes [36,38,39,49-51]
<i>Rousettus</i> bat coronavirus GCCDC1	* BtRoCoV-GCCDC1		Yes		Yes [53-55]
<i>Rousettus</i> bat coronavirus HKU9	BtRoCoV-HKU9		Yes		Yes [39,55-57]
* Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus	SARSr-CoV	Yes	Yes		Yes [7,8,20-22,27,37,40,45,58-64]
* Betacoronavirus 1 (Human coronavirus OC43)	HCoV-OC43	Yes			Yes [28,29]
Wigeon coronavirus HKU20	WiCoV-HKU20			Yes (bird)	Yes [65]
Bulbul coronavirus HKU11	BuCoV-HKU11			Yes (bird)	Yes [65]
Coronavirus HKU15	PoCoV-HKU15			Yes (pig)	Yes [66]
Munia coronavirus HKU13	MuCoV-HKU13			Yes (bird)	Yes [65]
White-eye coronavirus HKU16	WECoV-HKU13			Yes (bird)	Yes [65]
Night heron coronavirus HKU19	NHCoV-HKU19			Yes (bird)	Yes [65]
Common moorhen coronavirus HKU21	CMCoV-HKU21			Yes (bird)	Yes [65]
* ⁴⁷ Beluga whale coronavirus SW1	BWCoV-SW1			Yes (whale)	No [13]
* Avian infectious bronchitis virus	IBV			Yes (bird)	Yes [12]

کروناویروس‌های ایجاد کننده بیماری نشان داده شده‌اند و سه کروناویروس مشترک انسان و دام (ژئونوز) برجسته شده است. (بی‌ام‌سی‌اووی-اس‌دابل‌یو ۱) در یک نهنگ بیمار پیدا شد، اما این مسأله که علت آن عفونت بود یا نه، اثبات نشده است. حامل این ویروس خفاش شهدخوار (نکتار) بود و نه خفاش میوه‌خوار. بر این اساس، ویروس تغییر نام یافت.

۳. کروناویروس‌های خفاشی که با بیماری‌ها در ارتباط هستند

۳-۱. کروناویروس‌های مرتبط با سارس

در نوامبر ۲۰۱۲، نخستین مورد از سارس در شهر فوشان استان گوانگ دونگ^{۴۹} در جنوب چین ثبت شد (نمودار ۱). در سال ۲۰۰۵، دو گروه مستقل چینی، اولین مورد از کروناویروس‌های خفاشی مرتبط با سارس را گزارش کردند که بسیار به سارس-کروناویروس انسانی مرتبط بود؛ و دلالت بر منشأ خفاشی آن داشت.^(۲۱و۲۰) از آن زمان، بیشتر موارد سارس-کروناویروس در چین شناسایی شده‌اند (جدول ۱). هویت ژنومی این سارس-کروناویروس‌های خفاشی تا بیش از ۹۲ درصد با سارس-کروناویروس انسانی در پیوند است، اما پروتئین‌های اسپایک که منتقل کننده به گیرنده اصلی آنها است، نمی‌تواند از گیرنده‌های آنزیم ۲ مبدل آنژیوتانسین (ای‌سی‌ای ۲) به منزله نقطه ورود استفاده کند.^(۶۷) این مسأله که آیا آنها ویروس‌های مولد سارس-کروناویروس هستند، محل تردید و اختلاف است. در سال ۲۰۱۳، جداسازی یک سارس-کروناویروس که از گیرنده‌های آنزیم ۲ مبدل آنژیوتانسین (ای‌سی‌ای ۲) به منزله نقطه ورود استفاده کرده بود، قوی‌ترین دلیل و مدرک در مورد منشأ خفاشی سارس-کروناویروس است.^(۲۲) علاوه بر این، در یک برنامه نظارتی پنج ساله در یک غار در استان یون‌نان چین که محل زندگی



هر باکس قرمز یک نمونه از کروناویروس مثبت را نشان می‌دهد که در آن گونه خفاش خاص وجود دارد. یک ماتریس نقطه‌ای برای هر استان که در آن نمونه مثبت کروناویروس گزارش شده بود، ترسیم شده است. استان گوانگدونگ، جایی که سارس و سادس آغاز شده‌اند، به دور آن نقطه‌های قرمز رنگ کشیده شده است. موارد اختصاری گونه‌های خفاش و ویروس‌ها نشان داده شده است.

سارس-کروناویروس‌هایی که در چین یافت شد، از تنوع ژنومی بسیار بزرگی برخوردارند (نمودار ۲). هویت توالی حوزه حفاظت‌شده ۴۴۰ بی‌پی آردی‌آرپی، از ۸۰ تا ۱۰۰ درصد با سارس-کروناویروس انسانی در نوسان است. تصور می‌شود که تنوع کروناویروس‌ها در خفاش‌ها، هم به تنوع گونه‌ها و هم به توزیع جغرافیایی بازمی‌گردد؛ و کروناویروس‌ها خوشه‌بندی را در سطح گونه خفاش -در راستای این خوشه‌های ویژه گونه، که تا حد زیادی با انواع مختلف کروناویروس‌ها در ارتباط هستند، نشان می‌دهد.^(۲۵) تحلیل ما از این نظریه پشتیبانی می‌کند. سارس-کروناویروس‌ها در گونه‌های مختلف خفاش وجود دارند، اما همگی

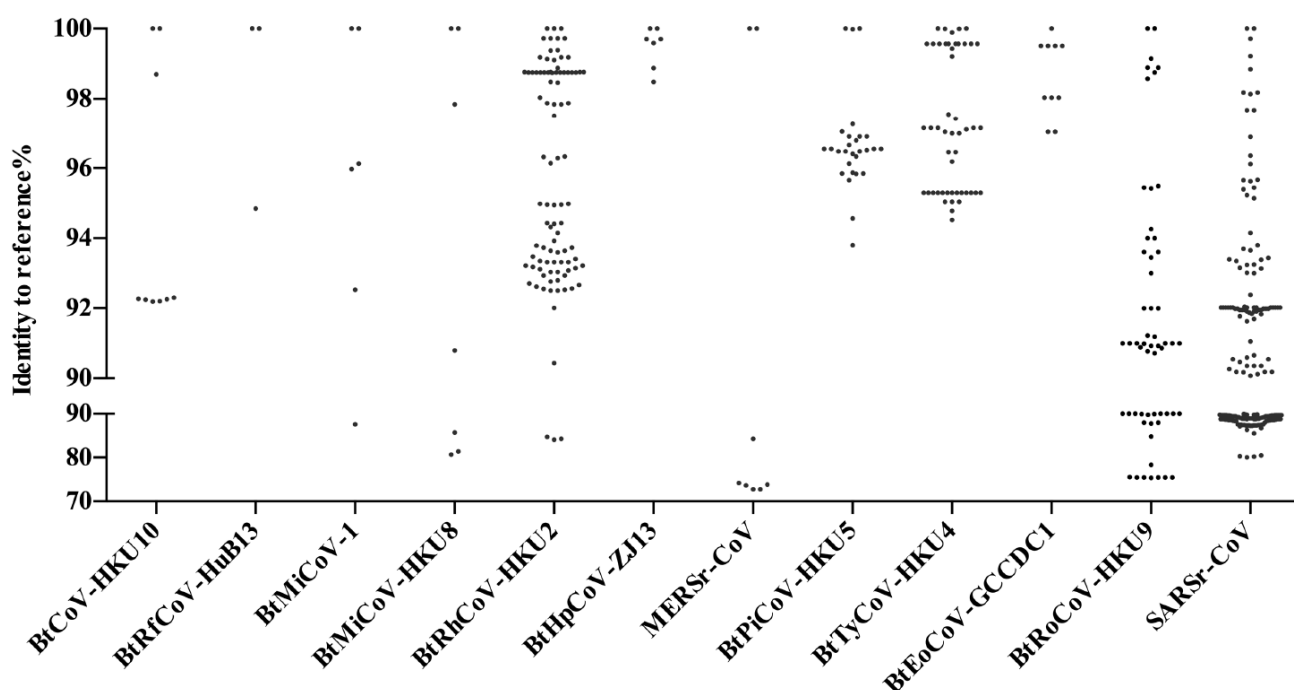
51.viral strains

در زیست‌شناسی به سلول‌های که در کشت خالص، از یک سلول به‌دست آمده‌اند سویه (به انگلیسی: strain) می‌گویند. در تعریف ژنوتیپی، سویه به سلول‌هایی گفته می‌شود که با سویه‌های دیگر کمتر از ۱۲ درصد تفاوت ژنتیکی داشته باشند. (م)



آنها متعلق به خفاش نعل اسبی^{۵۲} و خفاش‌های بینی برگه‌ای^{۵۳} هستند (نمودار ۱). در یک مطالعه، از خفاش‌های کائرفون پلیکاتا^{۵۴} هم به عنوان ناقل نام برده شده، اما نمی‌توان این را بدون تطبیق مولکولی گونه‌های خفاش مشخص نمود.^(۸) در چین، گونه‌های خفاش نعل اسبی شامل خفاش‌های نعل اسبی سینیکوس^{۵۵}، بزرگ^{۵۶}، ماکروتیس^{۵۷}، پیرسونی^{۵۸} و پوسیلوس^{۵۹} به طور گسترده توزیع شده و مهمترین ناقلان سارس کروناویروس در کشور نیز بوده‌اند.^(۷، ۸، ۲۰-۲۲، ۲۷، ۴۰، ۴۳، ۴۵، ۵۸، ۵۹، ۶۱-۶۳ و ۶۸) متغیرترین مناطق در میان سارس کروناویروس‌های خفاشی، ژن‌های S و A_۱ هستند.^(۶۲) پروتئین S در زنجیره‌های خاص توانایی استفاده از گیرنده‌های آنزیم ۲ مبدل آنژیوتانسین انسانی به عنوان گیرنده و در نتیجه اعمال تهدید مستقیم علیه انسان‌ها را دارد.^(۶۹) نکته جالب توجه اینکه، تمام سارس کروناویروس‌هایی که توانایی استفاده از گیرنده‌های آنزیم ۲ مبدل آنژیوتانسین انسانی را دارند، در گونه سینیکوس در استان یون آن یافت شدند.^(۷، ۲۲، ۲۷ و ۶۲) سایر سارس کروناویروس‌های که توانایی استفاده از گیرنده‌های آنزیم ۲ مبدل آنژیوتانسین انسانی را ندارند در استان‌های مختلف از جیلین شمالی^{۶۱}، شآنک شی^{۶۲}، شانگ شی^{۶۳} تا هوبی جنوبی^{۶۴}، ژجیانگ^{۶۵}، یونان^{۶۶}، گویی ژو^{۶۷} و گوانگ دونگ^{۶۸} گسترده شده‌اند (نمودار ۱). پروتئین دیگر یعنی A_۱ هم در انتقال میان گونه‌ای حائز اهمیت است، زیرا اکثر زنجیره‌های همه‌گیری سارس کروناویروس‌های انسانی شامل یک حذف ژنتیکی نوکلئوتید ۲۹ در A_۱ در مقایسه با سارس کروناویروس‌های زیاد (کیوت) هستند که منجر به تشکیل دو قالب خواندن او.آر.اف ۱۸ و ۱۹ می‌شود.^(۴۰) تنها دو خفاش نعل اسبی فرومکوئینوم و یک خفاش نعل اسبی سینیکوس از استان یون آن ناقل ویروس‌های دارای پروتئین‌های او.آر.اف ۱۸ با آمینواسیدهای بسیار بالا مشابه سارس کروناویروس‌های انسانی/زیاد بودند.^(۴۰، ۶۲) این با قوت حاکی از آن است که سارس کروناویروس با احتمال زیاد از خفاش‌های نعل اسبی استان یون آن از طریق نوترکیبی ژنتیکی در میان سارس کروناویروس‌های موجود نشأت می‌گیرد.

52. Rhinolophidae
53. Hipposideridae
54. Chaerephon plicata
55. sinicus
56. ferrumequinum
57. macrotis
58. pearsoni
59. pusillus
60. ORF8
61. North Jilin
62. Shaanxi
63. Shanxi
64. South Houbai
65. Zhejiang
66. Yunnan
67. Guizhou
68. Guangdong



نمودار ۲. تنوع ژنتیکی کروناویروس خفاشی در چین. هویت توالی حوزه حفاظت‌شده ۴۴۰ بی‌پی آردی‌آرپی برای هر یک از گونه‌های کروناویروس در مقایسه با توالی‌های مرجع مرتبط.

این مطالعات مشخص کردند که گونه‌های مختلف سارس کروناویروس‌ها که توانایی استفاده از گیرنده‌های آنزیم ۲ مبدل آنژیوتانسین انسانی را دارند، هنوز در میان خفاش‌ها در چین در حال گردش هستند و این نشانگر احتمال یک شیوع بیماری دیگر مشابه سارس است. مناطق خاص در استان یون‌آن مستعد این وضع هستند. برای تأیید این فرضیه، شواهد سرم‌شناختی از عفونت سارس کروناویروس خفاشی در انسان‌ها در استان یون‌آن فراهم کردیم، جایی که پیش از این در معرض کروناویروس نبوده است.^(۷۰) ظاهراً اکثر سارس کروناویروس‌ها قادر به استفاده از گیرنده‌های آنزیم ۲ مبدل آنژیوتانسین انسانی نیستند، اما سرایت یا بیماری‌زایی آنها به انسان‌ها هنوز هم مشخص نیست. نوترکیبی‌های ژنتیکی بین گونه‌ای^{۶۹} متعدد می‌تواند منجر به کروناویروس انسانی دیگر از این سارس کروناویروس‌ها گردد. علاوه بر این، هنوز سؤالات بی‌پاسخی در مورد سارس وجود دارد، به عنوان مثال اینکه «چرا با توجه به اینکه اولین مورد سارس در استان گوانگ دونگ رخ داد، اما تمام سارس کروناویروس‌های دارای توانایی استفاده از گیرنده‌های آنزیم ۲ مبدل آنژیوتانسین انسانی در استان یون‌آن مشاهده شدند؟» و اینکه «چرا خفاش نعل اسبی سینیکوس در مناطق خاصی ناقل سارس کروناویروس‌های دارای توانایی استفاده از گیرنده‌های آنزیم ۲ مبدل آنژیوتانسین انسانی است، اما سایر گونه‌های خفاش نعل اسبی چنین توانایی را ندارند؟». با توجه به موارد فوق، نظارت شدید بر سارس کروناویروس‌ها در چین، امری ضروری است.



۳-۲. کروناویروس‌های خوشه مرس

بر خلاف سارس کروناویروس‌ها، کروناویروس‌های خوشه مرس قبل از شیوع بیماری مرس در خفاش‌ها دیده شدند. دو کروناویروس خفاشی یعنی تیلونیستریس اچ.کی.یو.۴^{۷۰} و پیپیسترلوس اچ.کی.یو.۵^{۷۱} اولین بار در سال ۲۰۰۶ در چین به عنوان کروناویروس‌های گروه ۲.سی توصیف شدند. آنها با اچ.کروناویروس-ای.ام.سی^{۷۲} همراه بودند که همه‌گیری آن از سال ۲۰۱۲ آغاز شد.^(۳۹، ۳۸) این موضوع به طور کلی پذیرفته شده که شترهای خاورمیانه، عامل حیوانی اصلی برای انتقال بیماری مرس انسانی بودند، در حالی که خفاش‌ها کروناویروس‌هایی را داشتند که دارای تبار مشترک با مرس کروناویروس بود.^(۷۱) مطالعات متعدد جهانی حاکی از توزیع گسترده کروناویروس‌های بسیار متنوع خوشه مرس است (کروناویروس‌های سویه ۲.سی).^(۷۱) دو کروناویروس خفاشی نئورومیکیا زولونسیس^{۷۳}، یعنی نئوکروناویروس^{۷۴} و پردیکت/پی.دی.اف-۵۲۱۸۰^{۷۵}، نیز یافت شدند که از این ایده پشتیبانی می‌کرد که مرس کروناویروس تنزل یافته یک ویروس اجدادی از خفاش‌های آفریقایی بود.^(۷۳، ۷۲) بر اساس آخرین گزارشات طبقه‌بندی کروناویروس، تاکنون ۳ گونه از کروناویروس‌های سویه ۲.سی در خفاش‌ها یافت شده است. بر اساس درخت‌های فیلوژنتیک ایجادشده با استفاده از توالی‌های آر.دی.آر.پی، او.آر.اف، اس.۱۰ و این، کروناویروس‌های مرتبط با مرس خفاشی، نزدیک‌ترین وابستگان مرس کروناویروس‌ها هستند و به دنبال آنها کروناویروس‌های اچ.کی.یو.۴ و اچ.کی.یو.۵ قرار می‌گیرند. با این حال، در منطقه اس.۱۰، مرس کروناویروس نزدیکی بسیار بیشتری با کروناویروس اچ.کی.یو.۴ در مقایسه با کروناویروس مرتبط با مرس یا کروناویروس اچ.کی.یو.۵ دارد. به طور مشابه، بررسی ویروس‌های ساختگی^{۷۶} نشان دادند که پروتئین اسپایک کروناویروس مرتبط با مرس (اچ.کی.یو.۵ و کروناویروس ۴۲۲) می‌تواند از مهارکننده دی.پی.پی.۴^{۷۷} انسانی برای ورود به سلول‌های اچ.دی.پی.پی.۴ استفاده کند، گرچه کارایی آنها از پروتئین‌های اسپایک مرس کروناویروس یا کروناویروس‌های اچ.کی.یو.۴ کمتر است.^(۴۹، ۵۰) هیچ شواهدی مبنی بر استفاده کروناویروس‌های اچ.کی.یو.۵ از گیرنده دی.پی.پی.۴ انسانی وجود ندارد.^(۷۴)

هر سه گونه کروناویروس‌های خوشه مرس در چین یافت می‌شوند (نمودارهای ۱ و ۲). تمام میزبان‌های مخزن آنها متعلق به خانوادهٔ وسپرتیلیونیدائه^{۷۸} است. کروناویروس مرتبط با مرس در چندین گونه خفاش شامل خفاش‌های پیپیسترلوس^{۷۹} (آبراموس^{۸۰} و پیپیسترلوس)، خفاش‌های بزرگ عصرگاهی^{۸۱} (یا یو^{۸۲})، خفاش‌های برفکی^{۸۳} (وسپرتیلیو سوپرانس^{۸۴})، و خفاش‌های پیپیسترله چینی^{۸۵} (هیپسوگو پولوراتوس^{۸۶}) مشاهده می‌شود.^(۴۹، ۵۰، ۵۲) به دلیل این طیف گسترده میزبان‌ها،

70. Tylonycteris HKU4
71. Pipistrellus HKU5
72. HCoV-EMC
73. Neoromicia zuluensis
74. NeoCoV
75. PREDICT/PDF-2180
76. pseudovirus
77. DPP4
78. Vespertilionidae
79. Pipistrellus
80. abramus
81. great evening bats
82. Ia io
83. particolored bats
84. Vespertilio superans
85. Chinese pipistrelle bats



کروناویروس مرتبط با مرس دارای تنوع ژنتیکی بالایی نیز می‌باشد که از ۷۲ تا ۱۰۰ درصد در حوزه حفاظت‌شده ۴۴۰ بی‌پی آردی‌آرپی متغیر است. در مقابل، کروناویروس‌های اچ.کی.یو.۴ تنها توسط خفاش‌های تیلونیس‌تریس (پاکیپوس^{۸۷} و روبوستولا^{۸۸}) منتقل شده و نسبتاً محافظت‌شده بودند (نمودار ۲).^(۳۸، ۳۹، ۴۹) کروناویروس‌های اچ.کی.یو.۵ در گونه‌های مختلف از خفاش‌های پیپیسترلوس (آبراموس، پیپیسترلوس، مینوس^{۸۹} و اس.پی.پی^{۹۰}) یافت شدند.^(۸، ۳۶، ۳۸، ۳۹، ۴۹، ۵۱) آنها هم مانند کروناویروس‌های اچ.کی.یو.۵، نسبتاً محافظت‌شده بودند. طیف توزیع بسته به گونه‌های کروناویروس خوشه مرس، متفاوت است. کروناویروس‌های اچ.کی.یو.۵ باید دارای گسترده‌ترین توزیع در این سه نوع باشند، زیرا میزبان‌های آنها یعنی خفاش‌های پیپیسترلوس در نزدیکی انسان‌ها زندگی می‌کنند. با این حال، نمونه‌های مثبت کروناویروس گزارش‌شده تنها در گوانگ دونگ، هنگ کنگ، و ماکائو دیده می‌شود که این می‌تواند ناشی از فقدان بررسی در سایر استان‌ها باشد. در مقابل، کروناویروس‌های مرتبط با مرس در چندین گونه از خفاش‌ها در سیچوان، گوانگ دونگ و هنگ کنگ در سطوح بسیاری کمتری نسبت به کروناویروس‌های اچ.کی.یو.۵ گزارش شدند. به طور مشابه، خفاش‌های تیلونیس‌تریس از محدود گونه‌های خفاش‌هایی هستند که در بامبو زندگی می‌کنند و این باعث محدود شدن توزیع کروناویروس‌های اچ.کی.یو.۴ به مناطق خاصی در گوانگ دونگ، گوانگ شی، یونان، گویی ژو، هنگ کنگ و ماکائو می‌شود (نمودار ۱). به طور کلی، به نظر می‌رسد که خطر انتقال کروناویروس خوشه مرس به انسان و تبدیل آن به یک همه‌گیری در چین، به این دلایل پایین است: (۱) توزیع جغرافیایی کروناویروس‌های مرتبط با مرس و کروناویروس‌های اچ.کی.یو.۴ که احتمال آلوده کردن انسان را دارند (توانایی استفاده از گیرنده‌های ورودی انسانی) محدود است، و (۲) کروناویروس‌های اچ.کی.یو.۵ که به طور گسترده در خفاش‌های چینی در سطح کشور وجود دارند، به توانایی استفاده از گیرنده‌های انسانی دست نیافته‌اند. با این حال، نباید احتمال نوترکیبی در میان کروناویروس‌های خفاشی مختلف را که منجر به تولید ویروس‌های همه‌گیر می‌شوند، دست کم بگیریم.

۳-۳. کروناویروس مرتبط با سادس اچ.کی.یو.۹۱۲

کروناویروس‌های مرتبط با سادس اچ.کی.یو.۲۰ تنها در چین و کنیا گزارش شده‌اند. بر اساس مطالعات در چین، قبل از شیوع سادس، کروناویروس‌های مرتبط با سادس اچ.کی.یو.۲۰ به کرات در خفاش‌های نعل اسبی (آفینیس^{۹۲}، سینیکوس، رکس^{۹۳} و پوسیلوس) در استان‌های مختلف دیده شده‌اند.^(۲، ۷، ۸، ۳۸، ۴۱، ۴۴) تاکنون این ویروس در هنگ کنگ، گوانگ دونگ، یونان و تبت گزارش شده است. با توجه به طیف گسترده خفاش‌های نعل اسبی، شاید موارد بیشتری در سایر استان‌ها باید کشف شود. این گونه‌های خفاش که دائماً در حال تعامل با انسان و دام در چین هستند، همچنین ناقل کروناویروس‌های مرتبط با سارس نیز هستند (نگاه کنید به بخش ۳-۱). به طور مشابه، کروناویروس‌های مرتبط با سادس اچ.کی.یو.۲۰ تنوع ژنتیکی بالایی را با کروناویروس‌های مرتبط با سارس نشان داده‌اند (نمودار ۲). به دلیل این ویژگی‌ها، کروناویروس‌های مرتبط با سادس اچ.کی.یو.۲۰ در فهرست ویروس‌هایی قرار گرفته‌اند که احتمال انتقال آنها به انسان زیاد است. کروناویروس مرتبط با سادس

86. *Hypsugo pulveratus*87. *T. pachypus*88. *T. robustula*89. *P. minus*90. *P. spp.*

91. HKU2 (SADS)-Related CoV (HKU2r-CoV)

92. *affinis*93. *rex*



اچ.کی.یو. ۲۰ جدید، یعنی کروناویروس سندروم اسهال شدید خوکی (سادس کروناویروس)، عامل شیوع گسترده بیماری مهلک در خوک‌ها در گوانگ دونگ چین در سال ۲۰۱۷ شناخته شد.^(۷۲) گیرنده ورودی سادس کروناویروس شناخته نشده و لذا این ویروس ظرفیت بالایی برای آلوده کردن طیف وسیعی از سلول‌های انسانی، خوکی و خفاشی را دارد (داده‌های منتشر نشده). در چین، تراکم بالای مزارع خوک و توزیع گسترده گونه‌های خفاش میزبان، احتمال انتقال میان گونه‌ای کروناویروس مرتبط با سادس اچ.کی.یو. ۲۰ در آینده را افزایش می‌دهد.^(۷۵) بدین سان، مطالعات در زمینه احتمال انتقال کروناویروس مرتبط با سادس اچ.کی.یو. ۲۰ خفاشی و عوامل بیماری‌زای آنها ضروری به نظر می‌رسد.

۴. یک مدل پیش‌بینی کروناویروس مرتبط با سادس و سایر ویروس‌ها

برای پیش‌بینی کروناویروس بعدی که باعث شیوع ویروس در آینده خواهد شد، عوامل کلی را که می‌تواند به این شیوع کمک کند فهرست نموده‌ایم. اول اینکه، خفاش‌ها میزبان تعداد زیادی از کروناویروس‌های بسیار متنوع هستند. مشخص شده که ژنوم‌های کروناویروس در طول سرایت یا عفونت، مرتباً دستخوش نوترکیبی می‌شوند و یک مخزان غنی ژنی می‌تواند این فرایند را تسهیل نماید. دوم اینکه گونه‌های خفاش‌ها دارای گستردگی توزیع بوده و در نزدیکی انسان‌ها زندگی می‌کنند. سوم، ویروس‌ها بیماری‌زا و قابل انتقال هستند. در این زمینه، شیوع‌های سادس کروناویروس و سارس کروناویروس در چین، دور از انتظار نیستند. بر اساس این مدل، کروناویروس‌های دیگر هم وجود دارند که هنوز باعث شیوع ویروس نشده‌اند، اما باید آنها را پایش و نظارت نمود.

در تیرهٔ وسپرتیلیونیدائه، خفاش‌های گوش موشی (مایوتیس)^{۹۴} که علاقه زیادی به لانه‌گزینی در اماکن متروکهٔ انسانی دارند هم از انواع گستردهٔ خفاش‌ها در کنار خفاش‌های پیپسترلوس هستند. آنها ناقل تعداد زیاد و از نظر ژنتیکی متنوع کروناویروس‌های اچ.کی.یو. ۶ هستند که بسیار نزدیک به کروناویروس آلفا ساکس ۲۰۱۱^{۹۵} است.^(۳۸، ۳۶) علاوه بر این، خفاش‌های بال خمیده^{۹۶} (مینوپتروس)^{۹۷} ناقل تعداد زیادی از کروناویروس‌های آلفا هستند. یکی از بیشترین ویروس‌های مشاهده شده، کروناویروس اچ.کی.یو. ۸ است که اولین بار در گونهٔ پوسیپلوس در سال ۲۰۰۵ در هنگ کنگ یافت شد. بعداً، در گونه‌های ماگناته، فولیجینوسوس و اشربرسی^{۹۸} هم در استان‌های هنگ کنگ، گوانگ دونگ، یون‌آن، فوجیان و هوبی هم یافت شد که این نشانگر تنوع ژنتیکی بالای آن است (نمودار ۱).^(۳۲-۳۵، ۳۷، ۴۱، ۶۰) علاوه بر کروناویروس‌های اچ.کی.یو. ۸، خفاش‌های بال خمیده (مینوپتروس) هم حامل تعداد زیادی کروناویروس خفاشی مینیوپتروس^{۹۹} هستند که سابقاً به عنوان کروناویروس ۱^{۱۰۰} یا کروناویروس ۱ بی شناخته می‌شدند. این گونه‌های ویروسی تقریباً به همان اندازهٔ کروناویروس‌های اچ.کی.یو. ۸ در چندین استان در چین در میان خفاش‌های بال خمیده (مینوپتروس) یافت شده بودند، گرچه این ویروس‌ها تغییر توالی نسبتاً کمی را بین یکدیگر از خود نشان دادند.^(۳۲-۳۵، ۳۷، ۴۱، ۶۰) تحلیل ژنتیکی نشان می‌دهد که کروناویروس خفاشی مینیوپتروس ۱، کروناویروس اچ.کی.یو. ۸ و کروناویروس اچ.کی.یو. ۷ (نام سابق) متفاوت هستند، اما ارتباط نزدیکی با خفاش‌های

94. mouse-eared bats (Myotis)

95. α-CoV Sax-2011

96. bent-winged bats

97. Miniopterus

98. M. magnate, M. fuliginosus, and M. schreibersii

99. Miniopterus bat CoV 1 (BtMiCoV-1)

100. CoV1B



بال خمیده دارند و ممکن است از یک نیای مشترک نشأت گرفته باشند.^(۳۴) علاوه بر این، خفاش‌های روزتوس لسکنالتی^{۱۰۱} دارای برد پرواز وسیع‌تری نسبت به اکثر خفاش‌های حشره‌خوار در چین دارند، لذا می‌توانند ویروس‌ها را به مسافت‌های دور حمل کنند. یک مقایسه گزارش شده از توالی‌های کروناویروس اچ.کی.یو.۹۰ نشانگر تنوع ژنتیکی بالا در میان این گونه‌های ویروسی بود (نمودار ۲).^(۵۷-۵۵) آخرین کروناویروسی که باید به آن اشاره شود، کروناویروس اچ.کی.یو.۱۰ است. کروناویروس اچ.کی.یو.۱۰ را می‌توان در خفاش‌هایی از انواع مختلف مشاهده کرد (روزتوس لسکنالتی و هیپوسیدروس پومونا^{۱۰۲}) که حاکی از انتقال بین‌گونه‌ای بین خفاش‌ها است.^(۷، ۲۶، ۲۷، ۳۹) همچنین می‌توان یک تفاوت ژنتیکی برای این گونه از ویروس‌ها را یافت (نمودار ۲). با توجه به موارد فوق، این ویروس‌ها به خوبی در مدل پیش‌بینی سادس ما جای گرفته و باید در مطالعات آتی مدنظر قرار گیرند.

۵. سایر کروناویروس‌های خفاشی در چین

در سال ۲۰۱۶ یک کرونا ویروس بتای جدید، یعنی کروناویروس خفاشی روزتوس وی.جی.سی.سی.دی.سی.۱۰^{۱۰۳}، از خفاش‌های روزتوس لسکنالتی شناسایی شد. با این حال، تأیید می‌کنیم که میزبان، یک خفاش بسیار مرتبط با اونیتسریس اسپلانه^{۱۰۴} بود و بعداً نام این ویروس به کروناویروس خفاشی اونیتسریس جی.سی.سی.دی.سی.۱۰^{۱۰۵} تغییر یافت (جدول ۱). ویژگی منحصر به فرد این ویروس آن است که دارای ژنی است که به احتمال بسیار زیاد از ژن پی.۱۰ از یک ارتورئوویروس^{۱۰۶} خفاشی نشأت می‌گیرد.^(۵۳) یک مطالعه دو ساله پس از آن هم نشان داد که کروناویروس خفاشی اونیتسریس جی.سی.سی.دی.سی.۱۰ مکرر در میان خفاش‌ها می‌چرخد. برخلاف ویروس از لحاظ ژنتیکی متفاوت کروناویروس اچ.کی.یو.۹۰، این ویروس به شدت محافظت شده است (نمودار ۲). کروناویروس خفاشی اونیتسریس جی.سی.سی.دی.سی.۱۰ تاکنون تنها در یون آن جنوبی یافت شده است.^(۵۴، ۵۵) علاوه بر این، کروناویروس‌های خفاشی دیگری هم وجود دارند که در چین شناسایی شده‌اند: کروناویروس آلفا خفاش نعل اسبی بزرگ هاب-۲۰۱۳^{۱۰۷}،^(۸) کروناویروس آلفا خفاش مایوتیس ریکتی ساکس-۲۰۱۱^{۱۰۸}،^(۸، ۳۷) کروناویروس آلفا خفاش نیکتالوس ولوتینوس اس.سی-۲۰۱۳^{۱۰۹}،^(۸) کروناویروس خفاشی اسکوتوفیلوس ۱۱۰۵۱۲^{۱۱۰}،^(۳۷) کروناویروس بتای خفاش بینی برگه‌ای ژجینگ ۲۰۱۳^{۱۱۱}، و کروناویروس خفاش مورینا لوکوگاستر^{۱۱۲}، که به عنوان نیای پی.ای.دی.وی توصیف شده است. نکته مهم اینکه هنوز هم کروناویروس‌های طبقه‌بندی نشده بسیاری در چین وجود دارد، به خصوص در قسمت‌های شمالی که ویروس‌های خفاشی به ندرت مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته‌اند (نمودار ۱). بر اساس معیار تعریف شده توسط کمیته بین‌المللی رده‌بندی ویروس‌ها، خانواده کروناویروس به احتمال بسیار زیاد پس از بررسی‌های بیشتر در مورد کروناویروس‌های خفاشی در چین، گسترش خواهد یافت.

101. Rousettus leschenaultii
102. Hipposideros pomona
103. Ro-BatCoV GCCDC1
104. Eonycteris spelaea
105. BtEoCoV-GCCDC1
106. orthoreovirus
107. Rhinolophus ferrumequinum -CoV HuB-2013
108. Myotis ricketti -CoV Sax-2011
109. Nyctalus velutinus -CoV SC-2013
110. Scotophilus bat CoV 512
111. Hipposideros bat -CoV Zhejiang2013
112. Murina leucogaster bat CoV



۶. همزیستی کروناویروس‌های مختلف یا سیار ویروس‌ها در خفاش‌ها

همزیستی بیش از دو ویروس در یک خفاش واحد، موضوعی کاملاً رایج برای برخی از گونه‌های خفاش‌ها است. همزیستی کروناویروس خفاشی مینیوپتروس ۱ و کروناویروس اچ.کی.یو.۸ در یک خفاش بارها گزارش شده است.^(۳۴، ۷) نمونه دیگر، همزیستی بین کروناویروس اچ.کی.یو.۲ خفاش نعل اسبی (سادس کروناویروس) و کروناویروس‌های مرتبط با سارس است که به نوبت باعث شیوع ویروس گردیدند.^(۴۵، ۲) پایش بی‌وقفه این گونه خفاشی برای پیشگیری از شیوع‌های مشابه سارس در آینده، ضرورت دارد. علاوه بر این، همزیستی دو یا چند ژنوتیپ متمایز از کروناویروس‌های اچ.کی.یو.۹ هم در یک خفاش روزتوس گزارش شده است.^(۵۶) همزیستی کروناویروس‌های اچ.کی.یو.۹ و یک فیلوویروس^{۱۱۳} خفاشی جدیداً شناسایی شده (ویروس منگلا)^{۱۱۴} که از نظر فیلوژنتیکی مرتبط با ویروس‌های ابولا و ماربورگ است، در خفاش‌های روزتوس مشاهده شده است.^(۵۵، ۱۷) با توجه به اینکه ژن اروتورئوویروس خفاشی پی.۱۰ در ژنوم کروناویروس خفاشی اونیتسریس جی.سی.دی.سی.۱ جای داده شده بود، نوترکیبی بین فیلوویروس خفاشی و کروناویروس‌های اچ.کی.یو.۹ را نمی‌توان نادیده گرفت. سایر همزیستی‌ها هم ثبت شده است: کروناویروس‌های اچ.کی.یو.۸ با کروناویروس آلفای رده‌بندی نشده^(۷)، کروناویروس‌های اچ.کی.یو.۱۰ با کروناویروس بتای رده‌بندی نشده^(۷)، و کروناویروس‌های اچ.کی.یو.۶ با آدنوویروس‌های خفاشی.^(۳۶)

۷. نتیجه‌گیری

کروناویروس با منشأ خفاش، چین را در چهارده سال اخیر درگیر بیماری‌های همه‌گیر سراسری کرده است و خطر بروز شیوع کروناویروس‌های خفاشی دیگری را در آینده برجسته ساخته است. در پژوهش حاضر، ما به طور خلاصه، نتایج کنونی مربوط به همه‌گیری کروناویروس خفاشی در چین را با هدف بررسی ارتباط بین انواع کروناویروس‌ها، گونه‌های خفاش، و موقعیت جغرافیایی خلاصه کردیم و در نهایت، هدف ما پیش‌بینی قابلیت انتقال میان-گونه‌ای^{۱۱۵} از این کروناویروس‌های خفاشی است. بدون شک، تحلیل‌ها ممکن است تحت‌تأثیر داده‌های نادرست یا ناقص باشد. به عنوان نمونه، همه گروه‌های تحقیقاتی شناسایی گونه‌های خفاش را انجام نداده‌اند و یا در هنگام نمونه‌گیری از خفاش‌ها از سیستم موقعیت‌یابی جهانی (جی‌پی‌اس) استفاده کرده‌اند. خفاش‌ها در استان‌های شمالی یا غربی نیز مورد بررسی قرار نگرفته‌اند. با وجود این، ما معتقدیم که این تحلیل نقطه شروع خوبی برای تحقیقات بیشتر است. علاوه بر این، سؤالات مهم دیگری وجود دارد که باید در مطالعات آینده به آنها توجه شود:

۱. با توجه به اینکه در عمده موارد، کمیته بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها،^{۱۱۶} انواع کروناویروس‌ها را به خفاش‌ها نسبت می‌دهد، چرا کروناویروس‌های از نظر ژنتیکی واگرای بسیار زیادی در خفاش‌ها وجود دارند.

113.filovirus

114.Mengla virus

115.Cross-species transmission (CST)

انتقال میان-گونه‌ای، که به آن انتقال بین گونه‌ای، جهش میزبان یا سرریز نیز گفته می‌شود، توانایی ویروس خارجی است که زمانی که وارد یک فرد از یک گونه جدید میزبان شده است، آن فرد را آلوده کرده و در یک جمعیت میزبان جدید گسترش می‌یابد. (م)

116.The International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)



۲. بیماری‌زایی^{۱۱۷} اکثر کروناویروس‌های خفاشی در انسان‌ها ناشناخته باقی مانده است، زیرا ویروس‌ها هرگز ایزوله نمی‌شوند یا جدا نمی‌افتند - جدا از ویروس‌های شناسایی شده در هنگام شیوع بیماری؛ بسیاری از ویروس‌ها تهدیدی برای سلامتی انسان به حساب می‌آیند.

۳. اگرچه مشخص شده بود که «سندروم تنفسی حاد-کروناویروس» و «سندروم اسهال شدید خوکی-کروناویروس» از خفاش‌ها به انسان یا خوک منتقل می‌شوند، راه‌های دقیق انتقال آنها ناشناخته است. و

۴. چرا خفاش‌ها می‌توانند کروناویروس‌ها را در طولانی‌مدت بدون نشان دادن علائم بالینی بیماری حفظ کنند. خفاش‌ها از مدل ایمنی منحصر به فردی برخوردارند.

نویسندگان نشان داده‌اند که اینترفروتین^{۱۱۸} خفاش به‌طور ذاتی ممکن است از خفاش‌ها در برابر عفونت محافظت کند، در عین حال، برخی از روش‌های ایمنی به ویژه ممکن است به خفاش‌ها اجازه دهد که تحمل و مقاومت بالاتری در برابر بیماری‌های ویروسی از خود نشان دهند. ما در آغاز راه پرده برداشتن از رمز و راز ایمنی منحصر به فرد خفاش‌ها هستیم، و از این رو، هنوز راه طولانی در پیش داریم تا بتوانیم رابطه بین خفاش‌ها و کروناویروس‌ها را به طور کامل درک کنیم.

117.pathogenesis

118.Interferon

اینترفرون‌ها، نوعی از پروتئین‌ها هستند که سلول‌های میزبان آلوده به ویروس آزاد ساخته و موجب تحریک سیستم ایمنی و افزایش مقاومت بدن می‌شوند. اینترفرون‌ها از دسته سایتوکاین‌ها است.



منابع

1. Drosten, C.; Gunther, S.; Preiser, W.; van der Werf, S.; Brodt, H.R.; Becker, S.; Rabenau, H.; Panning, M.; Kolesnikova, L.; Fouchier, R.A.M.; et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348, 1967–1976. [CrossRef] [PubMed]
2. Zhou, P.; Fan, H.; Lan, T.; Yang, X.L.; Shi, W.F.; Zhang, W.; Zhu, Y.; Zhang, Y.W.; Xie, Q.M.; Mani, S.; et al. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature* 2018, 556, 255. [CrossRef] [PubMed]
3. Coronavirinae in ViralZone. Available online: <https://viralzone.expasy.org/785> (accessed on 28 January 2019).
4. Subissi, L.; Posthuma, C.C.; Collet, A.; Zevenhoven-Dobbe, J.C.; Gorbalenya, A.E.; Decroly, E.; Snijder, E.J.; Canard, B.; Imbert, I. One severe acute respiratory syndrome coronavirus protein complex integrates processive RNA polymerase and exonuclease activities. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014, 111, E3900–E3909. [CrossRef] [PubMed]
5. Forni, D.; Cagliani, R.; Clerici, M.; Sironi, M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends Microbiol.* 2017, 25, 35–48. [CrossRef] [PubMed]
6. ICTV Virus Taxonomy: 2018 Release. 2018. Available online: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (accessed on 28 January 2019).
7. Ge, X.Y.; Wang, N.; Zhang, W.; Hu, B.; Li, B.; Zhang, Y.Z.; Zhou, J.H.; Luo, C.M.; Yang, X.L.; Wu, L.J.; et al. Coexistence of multiple coronaviruses in several bat colonies in an abandoned mineshaft. *Virol. Sin.* 2016, 31, 31–40. [CrossRef] [PubMed]
8. Wu, Z.; Yang, L.; Ren, X.; He, G.; Zhang, J.; Yang, J.; Qian, Z.; Dong, J.; Sun, L.; Zhu, Y.; et al. Deciphering the bat virome catalog to better understand the ecological diversity of bat viruses and the bat origin of emerging infectious diseases. *ISME J.* 2016, 10, 609–620. [CrossRef] [PubMed]
9. Zaki, A.M.; van Boheemen, S.; Bestebroer, T.M.; Osterhaus, A.D.M.E.; Fouchier, R.A.M. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012, 367, 1814–1820. [CrossRef] [PubMed]
10. Graham, R.L.; Donaldson, E.F.; Baric, R.S. A decade after SARS: Strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013, 11, 836–848. [CrossRef] [PubMed]
11. Zhang, Q.; Yoo, D. Immune evasion of porcine enteric coronaviruses and viral modulation of antiviral innate signaling. *Virus Res.* 2016, 226, 128–141. [CrossRef] [PubMed]
12. Zhao, Y.; Zhang, H.; Zhao, J.; Zhong, Q.; Jin, J.H.; Zhang, G.Z. Evolution of infectious bronchitis virus in China over the past two decades. *J. Gen. Virol.* 2016, 97, 1566–1574. [CrossRef] [PubMed]
13. Mihindukulasuriya, K.A.; Wu, G.; St Leger, J.; Nordhausen, R.W.; Wang, D. Identification of a novel coronavirus from a beluga whale by using a panviral microarray. *J. Virol.* 2008, 82, 5084–5088. [CrossRef] [PubMed]
14. Vlasova, A.N.; Halpin, R.; Wang, S.; Ghedin, E.; Spiro, D.J.; Saif, L.J. Molecular characterization of a new species in the genus Alphacoronavirus associated with mink epizootic catarrhal gastroenteritis. *J. Gen. Virol.* 2011, 92, 1369–1379. [CrossRef] [PubMed]
15. Teeling, E.C.; Springer, M.S.; Madsen, O.; Bates, P.; O'Brien, S.J.; Murphy, W.J. A molecular phylogeny for bats illuminates biogeography and the fossil record. *Science* 2005, 307, 580–584. [CrossRef] [PubMed]
16. Wang, L.F.; Cowled, C. *Bats and Viruses: A New Frontior of Emerging Infectious Diseases*; JohnWiley Sons Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2015.
17. Yang, X.L.; Tan, C.W.; Anderson, D.E.; Jiang, R.D.; Li, B.; Zhang, W.; Zhu, Y.; Lim, X.F.; Zhou, P.; Liu, X.L.; et al. Characterization of a filovirus (Mengla virus) from Rousettus bats in China. *Nat. Microbiol.* 2019. [CrossRef] [PubMed]
18. Olival, K.J.; Hosseini, P.R.; Zambrana-Torrel, C.; Ross, N.; Bogich, T.L.; Daszak, P. Host and viral traits predict zoonotic spillover from mammals. *Nature* 2017, 546, 646–650. [CrossRef] [PubMed]
19. Guan, Y.; Zheng, B.J.; He, Y.Q.; Liu, X.L.; Zhuang, Z.X.; Cheung, C.L.; Luo, S.W.; Li, P.H.; Zhang, L.J.; Guan, Y.J.; et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003, 302, 276–278. [CrossRef] [PubMed]



20. Lau, S.K.P.; Woo, P.C.Y.; Li, K.S.M.; Huang, Y.; Tsoi, H.W.; Wong, B.H.L.; Wong, S.S.Y.; Leung, S.Y.; Chan, K.H.; Yuen, K.Y. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005, 102, 14040–14045. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Li, W.D.; Shi, Z.L.; Yu, M.; Ren, W.Z.; Smith, C.; Epstein, J.H.; Wang, H.Z.; Crameri, G.; Hu, Z.H.; Zhang, H.J.; et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 2005, 310, 676–679. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Ge, X.Y.; Li, J.L.; Yang, X.L.; Chmura, A.A.; Zhu, G.J.; Epstein, J.H.; Mazet, J.K.; Hu, B.; Zhang, W.; Peng, C.; et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* 2013, 503, 535. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Lacroix, A.; Duong, V.; Hul, V.; San, S.; Davun, H.; Omaliss, K.; Chea, S.; Hassanin, A.; Theppangna, W.; Silithammavong, S.; et al. Genetic diversity of coronaviruses in bats in Lao PDR and Cambodia. *Infect. Genet. Evol.* 2017, 48, 10–18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Tao, Y.; Shi, M.; Chommanard, C.; Queen, K.; Zhang, J.; Markotter, W.; Kuzmin, I.V.; Holmes, E.C.; Tong, S. Surveillance of Bat Coronaviruses in Kenya Identifies Relatives of Human Coronaviruses NL63 and 229E and Their Recombination History. *J. Virol.* 2017, 91, e01953-16. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Leopardi, S.; Holmes, E.C.; Gastaldelli, M.; Tassoni, L.; Priori, P.; Scaravelli, D.; Zamperin, G.; De Benedictis, P. Interplay between co-divergence and cross-species transmission in the evolutionary history of bat coronaviruses. *Infect. Genet. Evol.* 2018, 58, 279–289. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Lau, S.K.P.; Li, K.S.M.; Tsang, A.K.L.; Shek, C.T.; Wang, M.; Choi, G.K.Y.; Guo, R.T.; Wong, B.H.L.; Poon, R.W.S.; Lam, C.S.F.; et al. Recent Transmission of a Novel Alphacoronavirus, Bat Coronavirus HKU10, from Leschenault's Rousettes to Pomona Leaf-Nosed Bats: First Evidence of Interspecies Transmission of Coronavirus between Bats of Different Suborders. *J. Virol.* 2012, 86, 11906–11918. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. He, B.; Zhang, Y.; Xu, L.; Yang, W.; Yang, F.; Feng, Y.; Xia, L.; Zhou, J.; Zhen, W.; Feng, Y.; et al. Identification of diverse alphacoronaviruses and genomic characterization of a novel severe acute respiratory syndrome-like coronavirus from bats in China. *J. Virol.* 2014, 88, 7070–7082. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Zeng, Z.Q.; Chen, D.H.; Tan, W.P.; Qiu, S.Y.; Xu, D.; Liang, H.X.; Chen, M.X.; Li, X.; Lin, Z.S.; Liu, W.K.; et al. Epidemiology and clinical characteristics of human coronaviruses OC43, 229E, NL63, and HKU1: A study of hospitalized children with acute respiratory tract infection in Guangzhou, China. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2018, 37, 363–369. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Yip, C.C.; Lam, C.S.; Luk, H.K.; Wong, E.Y.; Lee, R.A.; So, L.Y.; Chan, K.H.; Cheng, V.C.; Yuen, K.Y.; Woo, P.C.; et al. A six-year descriptive epidemiological study of human coronavirus infections in hospitalized patients in Hong Kong. *Virol. Sin.* 2016, 31, 41–48. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Wang, W.; Lin, X.D.; Guo, W.P.; Zhou, R.H.; Wang, M.R.; Wang, C.Q.; Ge, S.; Mei, S.H.; Li, M.H.; Shi, M.; et al. Discovery, diversity and evolution of novel coronaviruses sampled from rodents in China. *Virology* 2015, 474, 19–27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Provacia, L.B.; Smits, S.L.; Martina, B.E.; Raj, V.S.; Doel, P.V.; Amerongen, G.V.; Moorman-Roest, H.; Osterhaus, A.D.; Haagmans, B.L. Enteric coronavirus in ferrets, The Netherlands. *Emerg. Infect. Dis.* 2011, 17, 1570–1571. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Poon, L.L.; Chu, D.K.; Chan, K.H.; Wong, O.K.; Ellis, T.M.; Leung, Y.H.; Lau, S.K.; Woo, P.C.; Suen, K.Y.; Yuen, K.Y.; et al. Identification of a novel coronavirus in bats. *J. Virol.* 2005, 79, 2001–2009. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Chu, D.K.; Poon, L.L.; Chan, K.H.; Chen, H.; Guan, Y.; Yuen, K.Y.; Peiris, J.S. Coronaviruses in bent-winged bats (*Miniopterus* spp.). *J. Gen. Virol.* 2006, 87, 2461–2466. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



34. Chu, D.K.; Peiris, J.S.; Chen, H.; Guan, Y.; Poon, L.L. Genomic characterizations of bat coronaviruses (A, B and HKU) and evidence for co-infections in *Miniopterus* bats. *J. Gen. Virol.* 2008, 89, 1282–1287. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Du, J.; Yang, L.; Ren, X.; Zhang, J.; Dong, J.; Sun, L.; Zhu, Y.; Yang, F.; Zhang, S.; Wu, Z.; et al. Genetic diversity of coronaviruses in *Miniopterus fuliginosus* bats. *Sci. China Life Sci.* 2016, 59, 604–614. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Liang, J.; Yang, X.L.; Li, B.; Liu, Q.; Zhang, Q.; Liu, H.; Kan, H.P.; Wong, K.C.; Chek, S.N.; He, X.; et al. Detection of diverse viruses in alimentary specimens of bats in Macau. *Virol. Sin.* 2017, 32, 226–234. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Lin, X.D.; Wang, W.; Hao, Z.Y.; Wang, Z.X.; Guo, W.P.; Guan, X.Q.; Wang, M.R.; Wang, H.W.; Zhou, R.H.; Li, M.H.; et al. Extensive diversity of coronaviruses in bats from China. *Virology* 2017, 507, 1–10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Woo, P.C.; Lau, S.K.; Li, K.S.; Poon, R.W.; Wong, B.H.; Tsoi, H.W.; Yip, B.C.; Huang, Y.; Chan, K.H.; Yuen, K.Y. Molecular diversity of coronaviruses in bats. *Virology* 2006, 351, 180–187. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Woo, P.C.; Wang, M.; Lau, S.K.; Xu, H.; Poon, R.W.; Guo, R.; Wong, B.H.; Gao, K.; Tsoi, H.W.; Huang, Y.; et al. Comparative analysis of twelve genomes of three novel group γ c and group γ d coronaviruses reveals unique group and subgroup features. *J. Virol.* 2007, 81, 1574–1585. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Lau, S.K.; Feng, Y.; Chen, H.; Luk, H.K.; Yang, W.H.; Li, K.S.; Zhang, Y.Z.; Huang, Y.; Song, Z.Z.; Chow, W.N.; et al. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus ORF8 Protein Is Acquired from SARS-Related Coronavirus from Greater Horseshoe Bats through Recombination. *J. Virol.* 2015, 89, 10532–10547. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Xu, L.; Zhang, F.; Yang, W.; Jiang, T.; Lu, G.; He, B.; Li, X.; Hu, T.; Chen, G.; Feng, Y.; et al. Detection and characterization of diverse alpha- and betacoronaviruses from bats in China. *Virol. Sin.* 2016, 31, 69–77. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Zhang, Q.; Hu, R.; Tang, X.; Wu, C.; He, Q.; Zhao, Z.; Chen, H.; Wu, B. Occurrence and investigation of enteric viral infections in pigs with diarrhea in China. *Arch. Virol.* 2013, 158, 1631–1636. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Tang, X.C.; Zhang, J.X.; Zhang, S.Y.; Wang, P.; Fan, X.H.; Li, L.F.; Li, G.; Dong, B.Q.; Liu, W.; Cheung, C.L.; et al. Prevalence and genetic diversity of coronaviruses in bats from China. *J. Virol.* 2006, 80, 7481–7490. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Lau, S.K.; Woo, P.C.; Li, K.S.; Huang, Y.; Wang, M.; Lam, C.S.; Xu, H.; Guo, R.; Chan, K.H.; Zheng, B.J.; et al. Complete genome sequence of bat coronavirus HKU from Chinese horseshoe bats revealed a much smaller spike gene with a different evolutionary lineage from the rest of the genome. *Virology* 2007, 367, 428–439. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Lau, S.K.; Li, K.S.; Huang, Y.; Shek, C.T.; Tse, H.; Wang, M.; Choi, G.K.; Xu, H.; Lam, C.S.; Guo, R.; et al. Ecoepidemiology and complete genome comparison of different strains of severe acute respiratory syndrome-related *Rhinolophus* bat coronavirus in China reveal bats as a reservoir for acute, self-limiting infection that allows recombination events. *J. Virol.* 2010, 84, 2808–2819. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Lau, S.K.; Woo, P.C.; Li, K.S.; Tsang, A.K.; Fan, R.Y.; Luk, H.K.; Cai, J.P.; Chan, K.H.; Zheng, B.J.; Wang, M.; et al. Discovery of a novel coronavirus, China Rattus coronavirus HKU24, from Norway rats supports the murine origin of Betacoronavirus γ and has implications for the ancestor of Betacoronavirus lineage A. *J. Virol.* 2015, 89, 3076–3092. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



47. Bardos, V.; Schwanzer, V.; Pesko, J. Identification of Tettnang virus ('possible arbovirus') as mouse hepatitis virus. *Intervirology* 1980, 13, 275–283. [[PubMed](#)]
48. Corman, V.M.; Kallies, R.; Philipps, H.; Gopner, G.; Muller, M.A.; Eckerle, I.; Brunink, S.; Drosten, C.; Drexler, J.F. Characterization of a novel betacoronavirus related to middle East respiratory syndrome coronavirus in European hedgehogs. *J. Virol.* 2014, 88, 717–724. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Luo, C.M.; Wang, N.; Yang, X.L.; Liu, H.Z.; Zhang, W.; Li, B.; Hu, B.; Peng, C.; Geng, Q.B.; Zhu, G.J.; et al. Discovery of Novel Bat Coronaviruses in South China That Use the Same Receptor as Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *J. Virol.* 2018, 92, e00116-18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Lau, S.K.P.; Zhang, L.B.; Luk, H.K.H.; Xiong, L.F.; Peng, X.W.; Li, K.S.M.; He, X.Y.; Zhao, P.S.H.; Fan, R.Y.Y.; Wong, A.C.P.; et al. Receptor Usage of a Novel Bat Lineage C Betacoronavirus Reveals Evolution of Middle East Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Spike Proteins for Human Dipeptidyl Peptidase 4 Binding. *J. Infect. Dis.* 2018, 218, 197–207. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Lau, S.K.P.; Li, K.S.M.; Tsang, A.K.L.; Lam, C.S.F.; Ahmed, S.; Chen, H.L.; Chan, K.H.; Woo, P.C.Y.; Yuen, K.Y. Genetic Characterization of Betacoronavirus Lineage C Viruses in Bats Reveals Marked Sequence Divergence in the Spike Protein of Pipistrellus Bat Coronavirus HKU5 in Japanese Pipistrelle: Implications for the Origin of the Novel Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *J. Virol.* 2013, 87, 8638–8650. [[PubMed](#)]
52. Yang, L.; Wu, Z.Q.; Ren, X.W.; Yang, F.; Zhang, J.P.; He, G.M.; Dong, J.; Sun, L.L.; Zhu, Y.F.; Zhang, S.Y.; et al. MERS-Related Betacoronavirus in *Vespertilio superans* Bats, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2014, 20, 1260–1262. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Huang, C.; Liu, W.J.; Xu, W.; Jin, T.; Zhao, Y.; Song, J.; Shi, Y.; Ji, W.; Jia, H.; Zhou, Y.; et al. A Bat-Derived Putative Cross-Family Recombinant Coronavirus with a Reovirus Gene. *PLoS Pathog.* 2016, 12, e1005883. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Obameso, J.O.; Li, H.; Jia, H.; Han, M.; Zhu, S.; Huang, C.; Zhao, Y.; Zhao, M.; Bai, Y.; Yuan, F.; et al. The persistent prevalence and evolution of cross-family recombinant coronavirus GCCDC\ among a bat population: A two-year follow-up. *Sci. China Life Sci.* 2017, 60, 1357–1363. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Luo, Y.; Li, B.; Jiang, R.D.; Hu, B.J.; Luo, D.S.; Zhu, G.J.; Hu, B.; Liu, H.Z.; Zhang, Y.Z.; Yang, X.L.; et al. Longitudinal Surveillance of Betacoronaviruses in Fruit Bats in Yunnan Province, China During 2009–2016. *Virol. Sin.* 2018, 33, 87–95. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Lau, S.K.; Poon, R.W.; Wong, B.H.; Wang, M.; Huang, Y.; Xu, H.; Guo, R.; Li, K.S.; Gao, K.; Chan, K.H.; et al. Coexistence of different genotypes in the same bat and serological characterization of *Rousettus* bat coronavirus HKU9 belonging to a novel Betacoronavirus subgroup. *J. Virol.* 2010, 84, 11385–11394. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Ge, X.; Li, Y.; Yang, X.; Zhang, H.; Zhou, P.; Zhang, Y.; Shi, Z. Metagenomic analysis of viruses from bat fecal samples reveals many novel viruses in insectivorous bats in China. *J. Virol.* 2012, 86, 4620–4630. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Ren, W.; Li, W.D.; Yu, M.; Hao, P.; Zhang, Y.; Zhou, P.; Zhang, S.Y.; Zhao, G.P.; Zhong, Y.; Wang, S.Y.; et al. Full-length genome sequences of two SARS-like coronaviruses in horseshoe bats and genetic variation analysis. *J. Gen. Virol.* 2006, 87, 3355–3359. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Yuan, J.F.; Hon, C.C.; Li, Y.; Wang, D.M.; Xu, G.L.; Zhang, H.J.; Zhou, P.; Poon, L.L.M.; Lam, T.T.Y.; Leung, F.C.C.; et al. Intraspecies diversity of SARS-like coronaviruses in *Rhinolophus sinicus* and its implications for the origin of SARS coronaviruses in humans. *J. Gen. Virol.* 2010, 91, 1058–1062. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



60. Wu, Z.G.; Yang, L.; Ren, X.W.; Zhang, J.P.; Yang, F.; Zhang, S.Y.; Jin, Q. ORF8-Related Genetic Evidence for Chinese Horseshoe Bats as the Source of Human Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *J. Infect. Dis.* 2016, 213, 579–583. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Yang, X.L.; Hu, B.; Wang, B.; Wang, M.N.; Zhang, Q.; Zhang, W.; Wu, L.J.; Ge, X.Y.; Zhang, Y.Z.; Daszak, P.; et al. Isolation and Characterization of a Novel Bat Coronavirus Closely Related to the Direct Progenitor of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *J. Virol.* 2016, 90, 3253–3256. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Hu, B.; Zeng, L.P.; Yang, X.L.; Ge, X.Y.; Zhang, W.; Li, B.; Xie, J.Z.; Shen, X.R.; Zhang, Y.Z.; Wang, N.; 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, e1006698. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Hu, D.; Zhu, C.Q.; Ai, L.L.; He, T.; Wang, Y.; Ye, F.Q.; Yang, L.; Ding, C.X.; Zhu, X.H.; Lv, R.C.; et al. Genomic characterization and infectivity of a novel SARS-like coronavirus in Chinese bats. *Emerg. Microbes Infect.* 2018, 7, 154. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Hu, D.; Zhu, C.; Wang, Y.; Ai, L.; Yang, L.; Ye, F.; Ding, C.; Chen, J.; He, B.; Zhu, J.; et al. Virome analysis for identification of novel mammalian viruses in bats from Southeast China. *Sci. Rep.* 2017, 7, 10917. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Woo, P.C.; Lau, S.K.; Lam, C.S.; Lau, C.C.; Tsang, A.K.; Lau, J.H.; Bai, R.; Teng, J.L.; Tsang, C.C.; Wang, M.; 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, 3995–4008. [[PubMed](#)]
66. Woo, P.C.; Lau, S.K.; Tsang, C.C.; Lau, C.C.; Wong, P.C.; Chow, F.W.; Fong, J.Y.; Yuen, K.Y. Coronavirus HKU15 in respiratory tract of pigs and first discovery of coronavirus quasispecies in 5'-untranslated region. *Emerg. Microbes Infect.* 2017, 6, e53. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Ren, W.; Qu, X.; Li, W.; Han, Z.; Yu, M.; Zhou, P.; Zhang, S.Y.; Wang, L.F.; Deng, H.; Shi, Z. Difference in receptor usage between severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and SARS-like coronavirus of bat origin. *J. Virol.* 2008, 82, 1899–1907. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Yang, L.; Wu, Z.Q.; Ren, X.W.; Yang, F.; He, G.M.; Zhang, J.P.; Dong, J.; Sun, L.L.; Zhu, Y.F.; Du, J.; et al. Novel SARS-like Betacoronaviruses in Bats, China, 2011. *Emerg. Infect. Dis.* 2013, 19, 989–991. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. Menachery, V.D.; Yount, B.L., Jr.; Debbink, K.; Agnihothram, S.; Gralinski, L.E.; Plante, J.A.; Graham, R.L.; Scobey, T.; Ge, X.Y.; Donaldson, E.F.; et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat. Med.* 2015, 21, 1508–1513. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Wang, N.; Li, S.Y.; Yang, X.L.; Huang, H.M.; Zhang, Y.J.; Guo, H.; Luo, C.M.; Miller, M.; Zhu, G.; Chmura, A.A.; et al. Serological Evidence of Bat SARS-Related Coronavirus Infection in Humans, China. *Virol. Sin.* 2018, 33, 104–107. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Reusken, C.B.; Raj, V.S.; Koopmans, M.P.; Haagmans, B.L. Cross host transmission in the emergence of MERS coronavirus. *Curr. Opin. Virol.* 2016, 16, 55–62. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Corman, V.M.; Ithete, N.L.; Richards, L.R.; Schoeman, M.C.; Preiser, W.; Drosten, C.; Drexler, J.F. Rooting the phylogenetic tree of middle East respiratory syndrome coronavirus by characterization of a conspecific virus from an African bat. *J. Virol.* 2014, 88, 11297–11303. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Anthony, S.J.; Gilardi, K.; Menachery, V.D.; Goldstein, T.; Ssebide, B.; Mbabazi, R.; Navarrete-Macias, I.; Liang, E.; Wells, H.; Hicks, A.; et al. Further Evidence for Bats as the Evolutionary Source of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *MBio* 2017, 8, e00373-17. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



74. Yang, Y.; Du, L.; Liu, C.; Wang, L.; Ma, C.; Tang, J.; Baric, R.S.; Jiang, S.; Li, F. Receptor usage and cell entry of bat coronavirus HKU⁴ provide insight into bat-to-human transmission of MERS coronavirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014, 111, 12516–12521. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Wang, L.; Su, S.; Bi, Y.; Wong, G.; Gao, G.F. Bat-Origin Coronaviruses Expand Their Host Range to Pigs. *Trends Microbiol.* 2018, 26, 466–470. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Zhou, P.; Tachedjian, M.; Wynne, J.W.; Boyd, V.; Cui, J.; Smith, I.; Cowled, C.; Ng, J.H.; Mok, L.; Michalski, W.P.; et al. Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- α in bats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2016, 113, 2696–2701. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Xie, J.; Li, Y.; Shen, X.; Goh, G.; Zhu, Y.; Cui, J.; Wang, L.F.; Shi, Z.L.; Zhou, P. Dampened STING-Dependent Interferon Activation in Bats. *Cell Host Microbe* 2018, 23, 297–301. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]