مجله ایمنی زیستی

دوره ۱۸، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۴

شاپای چاپی: ۰۶۳۲ – ۲۷۱۷، شاپای الکترونیکی: ۹۸۰۴ - ۲۷۱۶

مکانیسم اثرپذیری داروها علیه کووید-۱۹ و اثرات ایمنی‌زیستی آن‌ها

نوع مقاله: مروری 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4

ماتیا سادات برهانی*، سید سجاد حسینی

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گنبدکاووس، گنبدکاووس، گلستان، ایران

borhani@gonbad.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۰/۱۰، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۵/۲۴

صفحه ۹۴-۷۳

چکیده

بیماری ناشی از سارس‌کوروناویروس-۲ اولین‌بار در ووهان چین در دسامبر ۲۰۱۹ شناسایی شد و در ۱۱ مارس ۲۰۲۰ توسط سازمان بهداشت جهانی به‌صورت یک بیماری پاندمیک در نظر گرفته شد. میزان بالای موارد ابتلا به بیماری کووید-۱۹ و مرگ‌ومیر ناشی از آن که به دلیل تغییرات سریع ژنتیکی این ویروس است، منجر شده تا محققان گزینه‌های درمانی مختلفی را پیشنهاد دهند. هنوز هم سؤالات زیادی در مورد مکانیزم بیماری‌زایی و نقش پروتئین‌های این ویروس وجود دارد. پاسخ به این سؤالات می‌تواند در طراحی و توسعه داروهای مؤثر ضدویروسی و همچنین واکسن‌های پیشگیری‌کننده از بیماری بسیار مؤثر باشد. در این مقاله مروری، ابتدا سارس‌کوروناویروس-۲ از نظر مولکولی مورد بررسی قرار می‌گیرد. سپس به آخرین مطالعات تحقیقاتی مربوط به درمان‌های مؤثر علیه بیماری کووید-۱۹ پرداخته می‌شود و در هر مورد توضیح داده می‌شود که مکانیزم عملکرد دارو چیست.

واژه‌های کلیدی: بیماری‌زایی، رمدسیور، سارس‌کوروناویروس-۲، مولنوپیراویر، نانوبادی

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]

مقدمه

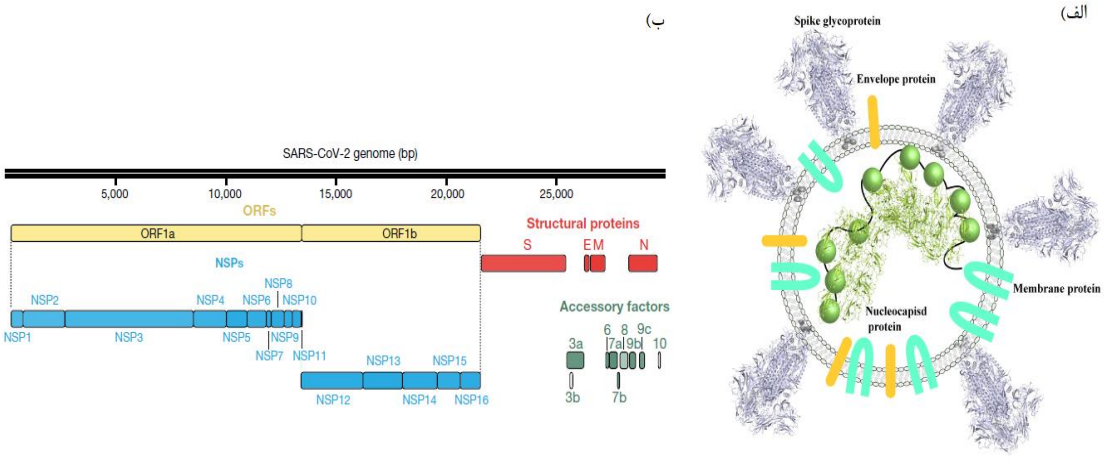
ویروس سندرم تنفسی حاد و شدید شماره ۲ یا سارس‌کوروناویروس-۲ عامل بیماری کروناویروسی ۲۰۱۹ (کووید-۱۹) است. این بیماری، اولین بار در ووهان چین در دسامبر ۲۰۱۹ شناسایی شد و در تاریخ ۱۱ مارس ۲۰۲۰ توسط سازمان بهداشت جهانی به صورت یک بیماری پاندمیک در نظر گرفته شد (Park, 2020). سارس‌کوروناویروس-۲، متعلق به خانواده کوروناویریده، زیرخانواده کوروناویرینه و جنس بتاکروناویروس است. در این خانواده سارس‌کوروناویروس-۱ عامل بیماری سارس(سندرم تنفسی حاد و شدید) و عامل سندرم تنفسی حاد و شدید مدیترانه ای (مرس) نیز وجود دارند (Park, 2020). میزبان طبیعی سارس‌کوروناویروس-۲، انسان است و میزبان‌های تصادفی آن راسو، میمون‌های بزرگ (گوریل)، گربه سانان (گربه، شیر و ببر)، سگ، خفاش و مورچه‌خوارپولک‌دار هستند. بااین‌وجود، برخی از دانشمندان معتقدند سارس‌کوروناویروس-۲ منشاء مشترک حیوانی با انسان دارد و ظهور این ویروس احتمالا حاصل رویدادهای نوترکیبی بین یک کوروناویروس شبه‌سارس در خفاش و کوروناویروس مورچه‌خوارپولک‌دار، از طریق انتقال بین‌گونه‌ای بوده است (Andersen *et al*., 2020). بدین منظور، ژنوم ویروس انسانی از افراد بیمار در دسامبر ۲۰۱۹، جمع آوری شد و محققان چینی این ژنوم اولیه را با ژنوم کوروناویروس‌های خفاش و مورچه‌خوارپولک‌دار مورد مقایسه قراردادند تا به منشا کوروناویروس انسانی پی‌ببرند. به صورت مستقل نیز محققان غربی آنالیزهای مشابهی را انجام دادند. بااین‌حال، شواهد کافی برای اولین منشاء سارس‌کوروناویروس-۲ شناخته نشده است و تحقیقات در مورد اینکه آیا سارس‌کوروناویروس-۲، مستقیماً از خفاش ها یا میزبان‌های واسطه به انسان‌ها معرفی شده است، همچنان ادامه دارد. از طرفی، از آن جائی که این ویروس تفاوت ژنتیکی اندکی را نشان می‌دهد، احتمالا معرفی سارس‌کوروناویروس-۲ به انسان در اواخر ۲۰۱۹ اتفاق افتاده است (Ceraolo and Giorgi, 2020; Xu, 2020).

ژن‌ها و پروتئین‌های سارس‌کوروناویروس-۲

ویریون سارس‌کوروناویروس-۲، شامل ژنوم آران‌ای تک‌رشته سنس‌مثبت، کپسید مارپیچی و پوشش ویروسی است (شکل ۱- الف). ژنوم آران‌ای سنس‌مثبت این ویروس اندازه‌ای حدود ۲۹/۹ کیلو جفت باز دارد و رمزگذار ۱۴ چارچوب‌خوانش‌باز (ORF) است (شکل ۱- ب). جالب است که بین آران‌ای ویروس‌های شناخته‌شده، کروناویروس‌ها طولانی‌ترین ژنوم را دارند (Smith and Denison, 2013; Dawood, 2020). ژنوم سارس‌کوروناویروس-۲ در سمت ´۵ دارای کلاهک و در سمت ´۳ دارای دم پلی A است و می‌تواند به‌صورت یک آران‌ای پیامبر عمل کند. پروتئین‌های رمزدهی‌شده توسط ژنوم این ویروس، به انواع ساختاری، غیرساختاری و کمکی تقسیم‌بندی می‌شوند. پروتئین‌های‌ساختاری شامل گلیکوپروتئین اسپایک (S)، گلیکوپروتئین‌های غشایی (E و M) و پروتئین نوکلئوکپسید (N) است (شکل ۱- الف). گلیکوپروتئین اسپایک (S)، در اتصال ویروس به گیرنده‌های سطحی سلول میزبان و در ادغام غشای ویروس و میزبان نقش دارد. گلیکوپروتئین‌های غشایی (E و M) در مونتاژشدن ویروس دخالت دارند و پروتئین نوکلئوکپسید (N) در بسته‌بندی ژنوم ویروس توسط کپسید نقش دارد (Mariano *et al*., 2020).

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]



شکل ۱. ساختار ویریون و پروتئین‌های رمزشده توسط ژنوم سارس‌کوروناویروس-۲ (Redondo *et al.*, 2021; Mariano *et al.*, 2020).

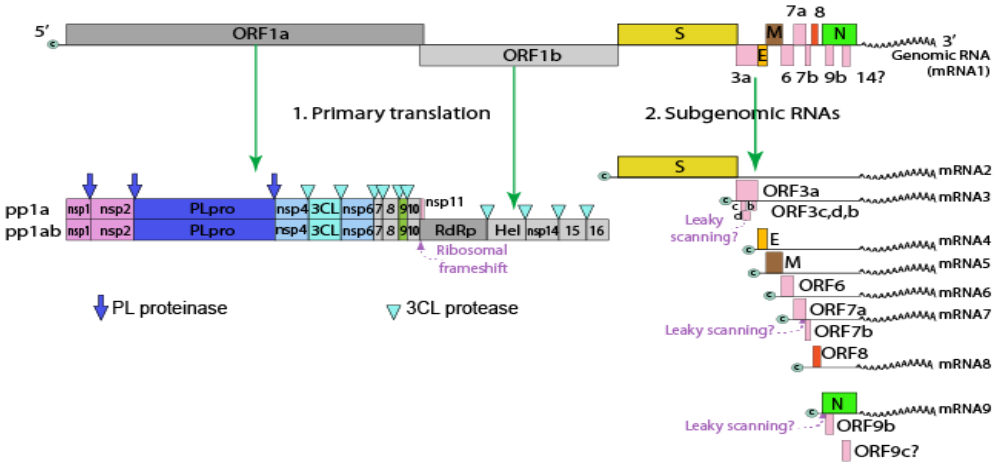
پروتئین‌های غیرساختاری (Nsp) که در تکثیر، رونویسی و تولید پروتئین‌های پوششی ویروس نقش دارند، از ORF1a و ORF1b که رمزکننده پلی پروتئین‌های pp1a و pp1b هستند، منشأ می‌گیرند. در واقع، با استفاده از پروتئازهای ویروسی ناشی از pp1a رمزدهی‌شده توسط ژن‌های *Nsp3* (پروتئاز شبه‌پاپائین یا PLpro) و Nsp5 (پروتئاز اصلی یا Mpro / پروتئاز شبه‌کیموتریپسین ۳ یا Clpro۳)، پلی‌پروتئین‌های pp1a و pp1b، به ۱۶ پروتئین غیرساختاری (NSP1–NSP16) تبدیل می‌شوند. اغلب این پروتئین‌های غیرساختاری کمپلکس رپلیکاز-ترنس‌کریپتاز را تشکیل می‌دهند که شامل موارد زیر می‌شوند. پروتئاز شبه‌پاپائین (PLpro، Nsp3) و پروتئاز اصلی یا پروتئاز شبه‌کیموتریپسین ۳ (CLpro۳، Nsp5)، کمپلکس پرایماز (Nsp7–Nsp8) که مسئول سنتز آغازگر برای تکثیر ژنوم ویروس است، آران‌ا پلیمراز وابسته به آران‌ا (Nsp12) (RdRp) که پلیمرآز ویروس است، هلیکاز و آران‌ای تری‌فسفاتاز یا RTPase (Nsp13) که آران‌ای دورشته‌ای (حدواسط) را برای Nsp12 باز می‌کند و همچنین انتهای ´۵ آران‌ا را در فرایند کلاهک‌گذاری هیدرولیز می‌کند، اگزونوکلئاز (Nsp14) که خاصیت تصحیح اشتباه به RdRp می‌دهد، اندونوکلئاز (Nsp15) با عملکرد نامشخص و متیل‌ترانسفرازها (Nsp10, Nsp16) که با اضافه‌کردن گروه متیل به کلاهک گوانیلات و ابتدای آران‌ا، در کلاهک‌گذاری آران‌ا نقش دارند. بخش مرکزی یا هسته اصلی RdRp ویروس از Nsp12- Nsp7- Nsp8 تشکیل می‌شود که همراه با Nsp13 احتمالا مسئول تولید آران‌ای ویروسی جدید هستند. RdRP کوروناویروس‌ها تنها موردی است که عملکرد تصحیح اشتباه را نشان می‌دهد (Yadav *et al.*, 2021). از دیگر پروتئین‌هایی که در تکثیر ژنوم و رونویسی آن نقش دارند می‌توان به Nsp10 که کوفاکتور Nsp14 و همچنین Nsp9 که پروتئین متصل‌شونده به آران‌اهای تک‌رشته است اشاره داشت. پروتئین‌های Nsp1، Nsp2 و Nsp6 در مقابله با ایمنی ذاتی میزبان نقش دارند. همچنین پروتئین‌های Nsp3, Nsp4, Nsp6 در شکل‌گیری ویزیکول‌های دوغشایی برای تکثیر ژنوم ویروس در سیتوپلاسم مؤثرند. نقش دیگر پروتئین‌های غیرساختاری مانند Nsp11، مشخص نشده است (Robson *et al.*, 2020).

پروتئین‌های کمکی یا فرعی سارس‌کروناویروس-۲ شامل ORF 3a, 3b, 6,7a,7b, 8, 9b, 9c, 10

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]

هستند. این پروتئین‌ها بالاترین تنوع را حتی در کروناویروس‌های نزدیک به هم نشان می‌دهند، برای مثال ORF10 تنها در سارس‌کروناویروس-۲ مشاهده می‌شود. پروتئین‌های ساختاری (N،M،E و S) و پروتئین‌های کمکی، برخلاف پروتئین‌های غیرساختاری که از روی آران‌ای ژنومی ساخته می‌شوند، از طریق آران‌ای پیامبرتحت ژنومی (sgRNA) سنتز می‌شوند (شکل ۲). هنوز عملکرد اصلی پروتئین‌های کمکی به خوبی شناخته نشده است، اما نقش‌هایی برای برخی از آنها مطرح شده است. برای مثال، پروتئین Orf3a یک کانال یونی را تشکیل می‌دهد و احتمالا در افزایش تشکیل ویزیکول‌های غشایی از شبکه اندوپلاسمی (تولید کارخانه‌های ویروسی) نقش دارد و همچنین می‌تواند عملکرد پیش‌آپوپتوزی داشته باشد. به علاوه، پروتئین Orf3a با پروتئین‌های ساختاری (M,N, S) برهمکنش می‌دهد و احتمالا در جوانه‌زنی ویروس نقش دارد. پروتئین‌های Orf6 و Orf9b آنتاگونیست اینترفرون هستند و پروتئین Orf7a در القای آپوپتوز نقش دارند (Michel *et al.*, 2020; Redondo *et al.*, 2021).



شکل ۲. نحوه بیان ژن‌های سارس‌کروناویروس-۲. مکانیزم فریم‌شیفت ریبوزومی منجر به تولید پلی‌پروتئین pp1ab از ژن‌های *Orf1a* و *Orf1b* می‌شود (https://viralzone.expasy.org/9078).

مکانیزم بیماری‌زائی و چرخه‌تکثیر سارس‌کروناویروس-۲

به منظور شناخت اهداف داروهای موثر بر سارس‌کروناویروس-۲، مطالعات بر روی پروتئین‌های موثر در چرخه‌تکثیر و بیماری‌زائی ویروس از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. تروپیسم‌بافتی یا جایگاه عفونت اولیه سارس‌کروناویروس-۲، سلول‌های اپی‌تلیال ناحیه تنفسی یا گوارشی و جایگاه ثانویه عفونت در بافت کلیه و قلب است. احتمالا ویروس با اتصال به یک پروتئین غشایی که سیستم رنین-آنژیوتانسین را تنظیم می‌کند، به نام آنزیم تبدیل‌کننده‌آنژیوتانسین ۲ (ACE2) با استفاده از گلیکوپروتئین اسپایک (S) وارد سلول‌های انسانی می‌شود (Trougakos *et al.*, 2021). پروتئین اسپایک سارس‌کروناویروس-۲ دارای دو زیرواحد S1 و S2 بوده که از طریق دامنه RBD یا دامنه متصل‌شونده به گیرنده، به دامنه پپتیداز (PD) در ACE 2 متصل می‌شود. افینیتی اتصال پروتئین‌اسپایک سارس‌کروناویروس-۲ به ACE2 حدود ۲۰-۱۰ برابر بیشتر از سارس‌کروناویروس-۱ است (Kd=15 nM). و احتمالا به همین دلیل عفونت‌زایی بیشتری از همتای خود دارد (Chen *et*

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]

2021 ,*al.*). گلیکوپروتئین اسپایک (S) سارس‌کوروناویروس-۲، یکی از مهم‌ترین اهداف داروهای ضدویروسی به‌شمارمی‌رود زیرا اولین مرحله از بیماری‌زایی ویروس حمله به سلول‌های میزبان است. دو راه برای ورود سارس‌کوروناویروس-۲ به سلول میزبان پیشنهاد شده است که یکی ورود ویروس از طریق اندوسیتوز و با واسطه اندوزوم بوده و راه دیگر ورود ویروس از طریق ادغام پوشش ویروس و غشای‌پلاسمایی میزبان در سطح سلول است. پروتئین ویمنتین سطح سلول و همچنین مولکول‌های هپاران‌سولفات در اتصال پروتئین‌اسپایک به ACE2 کمک‌کننده هستند (Clausen *et al*., 2020).

زمانی که ویریون ویروس از طریق ادغام با غشای‌پلاسمایی وارد سلول می‌شود وقایع زیر رخ می‌دهند. گلیکوپروتئین‌اسپایک ابتدا به صورت ترایمر و پیش‌ادغامی است و توسط پروتئاز میزبانی به نام فورین‌پروتئاز به دو زیرواحد S1 و S2 برش می‌خورد. بخش انتهای آمینی زیرواحد S1 حاوی دامنه متصل‌شونده به گیرنده است و به گیرنده سطح سلول یعنی آنزیم تبدیل‌کننده‌آنژیوتانسین۲ متصل می‌شود. با اتصال دامنه RBD به ACE2، برش دیگری در زیرواحد S2 توسط سرین‌پروتئاز میزبانی به نام TMPRSS2 که در مجاورت ACE2 حضور دارد صورت می‌گیرد و با جدا شدن زیرواحدهای S1 و S2 از هم، تغییرات در شکل فضایی رخ داده در زیرواحد S2، منجر به ادغام غشای ویروس و سلول و ورود ویروس می‌شود. ورود ویروس از طریق ادغام با غشای‌پلاسمایی کمتر احتمال دارد که ایمنی ضدویروسی سلول میزبان را تحریک کند و بنابراین برای تکثیر ویروس کارآمدتر است (Jaimes *et al*., 2020;). زمانی که ویریون از طریق اندوزوم وارد سلول میزبان می‌شود، اسپایک توسط سیستئین‌پروتئاز لیزوومی به نام کاتپسین فعال می‌شود. سپس ادغام پوشش ویروس و غشای‌اندوزومی رخ می‌دهد (Zhao *et al*., 2021a). پروتئین‌های ویروسی به دو طریق یعنی تولید پلی‌پروتئین‌ها از آران‌ای ژنومی و سپس برخی دیگر از پروتئین‌ها از آران‌ای پیامبرتحت ژنومی (sgRNA) بیان می‌شوند. در واقع، پس از آزاد شدن آران‌ای ویروس در سلول میزبان، در ابتدا پلی‌پروتئین‌های pp1a و pp1ab (این پلی‌پروتئین از طریق مکانیزم چارچوب ریبوزومی از Orf1a و Orf1b ساخته می‌شود) ترجمه می‌شوند که توسط پروتئاز شبه‌پاپائین (Nsp3،PLpro) و پروتئاز شبه‌کیموتریپسین۳ (CLpro۳، Nsp5) شکسته می‌شوند تا پروتئین‌های غیرساختاری کاربردی مانند هلیکاز یا کمپلکس آرانا رپلیکاز-ترنس کریپتاز (RdRp) را تشکیل دهند (Malik, 2020). یکی از اولین پروتئین‌های ترجمه‌شده، فاکتورخاموش‌کننده میزبان Nsp1 است. این پروتئین ویروسی با ترجمه تداخل می‌کند و باعث تخریب سریع آران‌ای پیامبرمیزبان می‌شود، بنابراین پاسخ ایمنی ذاتی میزبان را سرکوب می‌کند (Schubert *et al*., 2020). پس از تکثیر اندک ویروس، بیان آران‌ای پیامبرتحت ژنومی (sgRNA) رخ می‌دهد که تمام پروتئین‌های ساختاری و پروتئین‌های کمکی را تولید می‌کنند. پروتئین‌های ساختاری (E، M، N و S) توسط ریبوزوم‌های شبکه‌اندوپلاسمی ترجمه می‌شوند. همچنین شبکه‌اندوپلاسمی ویزیکول‌های دوغشایی (کارخانه‌های ویروسی) تشکیل می‌دهد که در آن آران‌ای ویروسی تکثیر می‌کند و بدین‌ترتیب از سیستم ایمنی‌ذاتی میزبان نیز در امان می‌ماند. پروتئین Nsp3 منافذی را ایجاد می‌کند که از طریق آنها آران‌ای ویروسی ویزیکول‌های دوغشایی را برای مونتاژشدن ترک می‌کند. پروتئین‌های نوکلئوکپسید (N) در سیتوپلاسم باقی می‌مانند و همراه آران‌ای ژنومی مونتاژ می‌شوند. پیش‌سازهای ویریونی از شبکه‌اندوپلاسمی به سمت دستگاه گلژی می‌روند.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]

ویریون‌ها از طریق اگزوسیتوز از سلول آلوده آزاد می‌شوند (Mariano *et al.*, 2020).

راهکارهای درمانی موثر بر بیماری کووید-۱۹

داروهای ضدویروسی

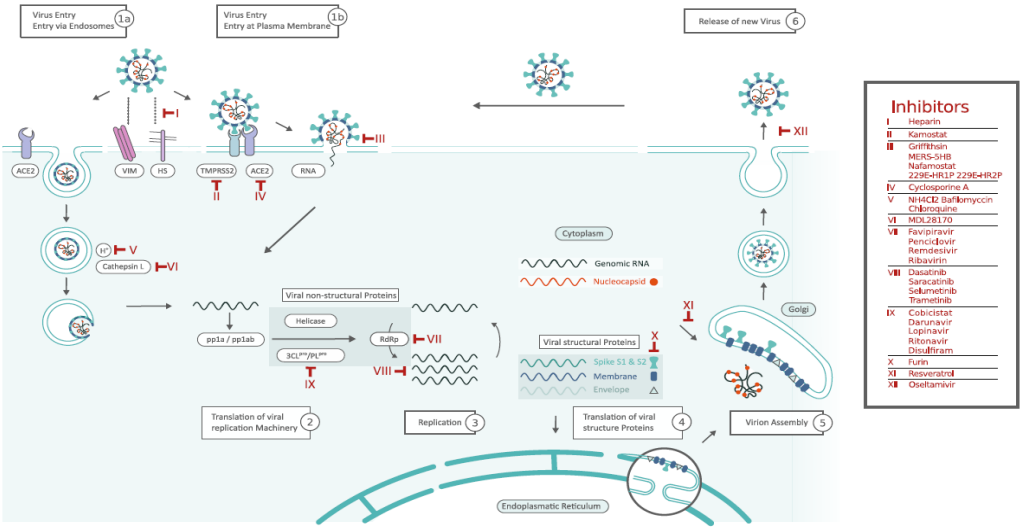
پیداکردن داروهای ضدویروسی موثر به دلیل تنوع و ماهیت انگلی‌بودن ویروس‌ها مشکل است. زمان زیادی طول کشید تا داروهای موثر بر ویروس HIV یا هپاتیت C یافت شدند. چالش اصلی دیگر، یافتن دوز درمانی موثر به نحوی است که بین اثرات جانبی داروهای ضدویروسی و عملکرد آنها علیه بیماری ویروسی تفاوت فاحشی یافت شود. داروهای ضدویروسی زیادی علیه سارس‌کروناویروس-۲ پیشنهاد شده است، با این حال هنوز داروی ضدویروسی موثر بر درمان کووید-۱۹ تایید نشده است (Al-Horani and Kar, 2020). در این مقاله به برخی از مهارکننده‌های چرخه تکثیر سارس‌کروناویروس-۲ اشاره می‌شود. هپارین (شکل ۳- مهارکننده I) یکی از مهارکننده‌های سارس‌کروناویروس-۲ است که در واقع در رقابت با هپاران سولفات برای اتصال به گلیکوپروتئین اسپایک می‌تواند منجر به جلوگیری از ورود ویروس به سلول میزبان شود (Liu *et al.*, 2021). مکانیزم عمل برخی از مهارکننده‌های سارس‌کروناویروس-۲ مانند کاموستات (Kamostat)، شکل ۳- مهارکننده II، با اثر بر سرین‌پروتئاز میزبانی به نام TMPRSS2 است. همانطور که ذکر شد این آنزیم برای تاثیر بر پروتئین اسپایک و شروع فرآیند ادغام پوشش ویروس و غشای سلول نیاز است (Uno, 2020).

مهارکننده‌هایی مانند گریفیتسین (Griffithsin)، شکل ۳- مهارکننده III، به گلیکوپروتئین اسپایک متصل شده و از ورود ویروس به سلول جلوگیری می‌کنند (Henderson *et al.*, 2020; Alsaidi *et al.*, 2021). برخی مهارکننده‌ها مانند سیکلوسپورین (شکل ۳- مهارکننده IV) از طریق اثر بر گیرنده‌سلولی سارس‌کروناویروس-۲ یعنی ACE2 اثر خود را اعمال می‌کنند (Prasad *et al.*, 2021). عوامل لیزوزوموتروپیک مانند بافیلومایسین (Bafilomycin) و آمونیوم‌هیدروکلراید (شکل ۳- مهارکننده های V,VI)، سیستئین‌پروتئاز لیزووزمی (کاتپسین) یا تغییرات pH لیزوزوم را مهار می‌کنند (Yang and Shen, 2020). کمپلکس آران‌ا رپلیکاز-ترنس کریپتاز (RdRp) می‌تواند توسط مهارکننده‌هایی مانند فاوی‌پیراویر (Favipiravir) یا پنسیکلوویر (Penciclovir)، شکل ۳- مهارکننده VII، مهار شود (Zhao *et al.*, 2021b). همچنین با اینکه مکانیزم آن به خوبی نشناخته نشده است اما تکثیر آران‌ای ویروسی می‌تواند توسط مهارکننده‌های کینازهای‌مسیر سیگنالینگ مانند ساراکاتینیب (Saracatinib) ،شکل ۳- مهارکننده VIII، کنترل شود (Shin *et al.*, 2018; Nabavi *et al.*, 2020). برخی از مهارکننده‌ها مانند داروناویر (Darunavir)، شکل۳-مهارکننده IX، بر روی پروتئازهای ویروس یعنی پروتئاز شبه‌پاپائین (PLpro، Nsp3) و پروتئاز شبه‌کیموتریپسین۳ (CLpro۳، Nsp5) اثرگذارند (Bolcato *et al.*, 2020; De Meyer *et al.*, 2020). همانطور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود (مهار کننده X) فورین‌پروتئازها و همچنین مهارکننده‌های فورین‌پروتئازها می‌توانند به عنوان عاملی مداخله‌کننده در چرخه‌تکثیر ویروس محسوب‌شوند. فورین‌پروتئازها که بر روی گلیکوپروتئین اسپایک ویروس تاثیر گذارند، متعلق به خانواده کنورتازهای (تبدیل کننده) وابسته به کلسیم و موثر بر پیش‌سازهای هورمون‌ها و پروتئین‌ها هستند و به میزان زیادی در انسان مخصوصا در ریه حضور دارند. فورین‌پروتئازها همچنین بین دستگاه گلژی، غشای سلول و اندوزوم‌ها گردش می‌کنند و با شناسایی موتیف R-

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]

X-K/R-R (منظور از R آرژنین، K لیزین و X اسیدآمینه متغیر است) پپتیدها و پروتئین‌ها را در حضور کلسیم برش‌می‌زند (Vankadari, 2020). سطح بیان پروتئین نوکلئوکپسید N را می‌توان با رسوراترول (Resveratrol) کاهش داد (شکل ۳- مهار کننده XI) و در نهایت مهارکننده‌هایی مانند اوسلتامیویر (Oseltamivir)، شکل ۳- مهار کننده XII، منجر به مهار برش سیالیک‌اسید توسط نورآمینیداز از رسپتورهای سلولی شده و بنابراین از آزادسازی ویریون های جدید از سطح سلول میزبان جلوگیری می‌کند (Bourgonje *et al.*, 2019). از میان مهارکننده‌های ویروسی ذکر شده، اهداف اصلی داروهای ضد سارس‌کوروناویروس-۲، آرانا پلیمرآز وابسته به آرانا و دو پروتئاز این ویروس هستند.



شکل ۳. چرخه تکثیر و مکانیزم بیماری زائی سارس‌کوروناویروس-۲ در سطح سلول. در این شکل مهارکننده‌های مراحل مختلف چرخه‌تکثیر به صورت اعداد رومی (I-XII) در کنار شکل نشان داده شده است. ACE2(آنزیم تبدیل‌کننده‌آنژیوتانسین۲)، VIM(ویمنتین)، HS(هپاران‌سولفات)، TMPRSS2(سرین‌پروتئاز غشایی۲)، PLpro(پروتئاز شبه‌پاپائین)، 3CLpro (پروتئاز اصلی یا پروتئاز شبه‌کیموتریپسین۳)، pp1a (پلی‌پروتئین رمزدهی‌شده توسط Orf1a)، pp1ab (پلی‌پروتئین رمزدهی‌شده توسط مکانیزم فریم‌شیفت ریبوزومی از Orf1a و Orf1b). (https://www.antibodies-online.com/resources/18/5410)

در جدول ۱ نیز لیستی از داروهای ضدویروسی پیشنهادی برای بیماری کووید-۱۹ همراه با

جدول ۱. داروهای ضدویروسی پیشنهادی علیه سارس‌کوروناویروس-۲ (https://viralzone.expasy.org/9078).

نام دارو	نام انگلیسی	مکانیزم عملکرد	وضعیت دارو
رمدسیویر	Remdesivir	مهارکننده پلیمرآز ویروس	تایید شده، کارایی متوسط در کارآزمائی بالینی
مولنوپیراویر	Molnupiravir MK-4482 or EIDD-2801	مهارکننده پلیمرآز ویروس	تایید شده، در دست بررسی
فاوی پیراویر	Favipiravir	مهارکننده پلیمرآز ویروس	اثربخشی در کارآزمائی بالینی یافت نشد، داروی ضد ویروس آنفولانزا
فایزر PF-07321332	Pfizer PF-07321332	مهارکننده پروتئاز ویروس	در دست بررسی
ریتوناوویر/لوپی ناویر	Ritonavir/Lopinavir	مهارکننده پروتئاز ویروس	اثربخشی در کارآزمائی بالینی یافت نشد. همراه با یا بدون اینترفرون بتا-۱پیشنهاد شده است.
داروناویر	Darunavir	مهارکننده پروتئاز ویروس	اثربخشی در کارآزمائی بالینی یافت نشد

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]

مکانیزم عملکرد آن‌ها و میزان اثربخشی دارو آورده شده است. طبق نتایج چندین آزمایش بالینی، در حال حاضر به نظر می‌رسد که رمدسیویر از میان این داروها امیدوارکننده‌ترین دارو بوده و دارای کارایی متوسط باشد. رمدسیویر (GS-5734) دارویی با طیف‌اثر وسیع است که علیه چندین خانواده ویروسی از جمله کوروناویریده (سارس‌کوروناویروس-۱، مرس‌کوروناویروس وکوروناویروس خفاش که سلول های اپی‌تلیال ریه انسان را آلوده می‌کند)، پارامیکسوویریده (ویروس‌های نیپا، هندرا و سین‌سی‌شیال تنفسی) و فیلوویریده (ابولاویروس) از خود فعالیت ضدویروسی نشان داده است. رمدسیویر که در ابتدا برای درمان ابولاویروس تهیه شده بود، یک آنالوگ‌آدنوزینی است که توسط میزبان به شکل فعال تری‌فسفاته متابولیزه می‌شود و در این حالت می‌تواند به دامنه کاتالیتیکی RdRp متصل‌شود (Amirian and Levy, 2020). به عنوان یک آنالوگ‌نوکلئوزیدی، رمدسیویر به صورت یک مهارکننده RdRp عمل می‌کند و فرآیند تکثیر ژنوم ویروسی را مورد هدف قرار می‌دهد. زمانی که میزبان رمدسیویر را به فرم فعال تری‌فسفاته در می‌آورد، متابولیت حاصله با نوکلئوتید طبیعی یعنی آدنوزین‌تری‌فسفات (ATP) برای ورود به زنجیره در حال سنتز آرانا رقابت می‌کند. در نتیجه ورود رمدسیویر به آرانا، سنتز رشته جدید آرانا خاتمه می‌یابد. اگرچه RdRp کوروناویروس‌ها به دلیل حضور اگزونوکلئاز (مانند پروتئین Nsp14 در سارس‌کوروناویروس-۲) خاصیت تصحیح اشتباه دارد و می‌توانند دیگر آنالوگ‌های‌نوکلئوزیدی را شناسایی و حذف کنند و در نتیجه به آن‌ها مقاومت پیدا کنند، به نظر می‌رسد رمدسیویر از فعالیت تصحیح‌اشتباه RdRp پیشی می‌گیرد و فعالیت ضدویروسی خود را حفظ می‌کند. تعجب برانگیز نیست که آگوستینی و همکاران (۲۰۱۸) گزارش کرده‌اند که موتانت‌های فاقد خاصیت تصحیح‌اشتباه ویروس هپاتیت‌موشی (MHV) که جز خانواده کوروناویروس است، به رمدسیویر بیشتر حساس هستند. بنابراین عکس قضیه نیز محتمل است، یعنی اگر موتاسیون‌هایی رخ دهد که فعالیت تصحیح‌اشتباه RdRp را بهبود بخشند، مقاومت به رمدسیویر می‌تواند رخ دهد. با این وجود، برخی شواهد نشان می‌دهند که رمدسیویر احتمالا مکانیسم اثر دیگری داشته که هنوز کشف نشده است. در این صورت، ممکن است علی‌رغم جهش‌های ویروسی که صحت همانندسازی را افزایش می‌دهند، فعالیت ضدویروسی ادامه یابد (Amirian and Levy, 2020). طبق آزمایش‌های بالینی انجام شده، رمدسیویر می‌تواند نقش مهمی در مبارزه با کووید۱۹ ایفا کند و منجر به بهبود بالینی بیماران شود. با این حال، رمدسیویر در یک کارآزمایی تصادفی و کنترل‌شده در چین نتوانست بیماران مبتلا به کووید۱۹را درمان کند. این آزمایش‌های بالینی نشان می‌دهند که رمدسیویر ممکن است برای درمان کووید۱۹، حداقل به عنوان بخشی از درمان ترکیبی و البته بخش اصلی آن، مفید باشد. برای مثال، مطالعه‌ای برای ارزیابی استفاده از رمدسیویر همراه با باریسی‌تینیب (Baricitinib)، یک مهارکننده جانوس‌کیناز، برای درمان کووید۱۹در حال انجام است. کارآزمایی‌های در مقیاس بزرگتر، تصادفی و کنترل‌شده با دارونما نیز ممکن است شواهد بیشتری برای اثربخشی و ایمنی رمدسیویر برای درمان کووید۱۹ ارائه دهند. همچنین مطالعات فارماکوژنتیک رمدسیویر برای توضیح اثرات مختلف رمدسیویر در کشورهای مختلف و همچنین نژادهای مختلف، نیز مورد نیاز است (Yang *et al.*, 2021). از آن جائی که کمپلکس RdRp پاشنه آشیل برای سارس‌کوروناویروس-۲ است،

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]

آنالوگ‌های نوکلئوزیدی می‌توانند کاندیدهای امیدوارکننده برای درمان کووید-۱۹ باشند.

غیر از رمدسیویر، فاوی‌پیراویر نیز یک آنالوگ نوکلئوتیدی (آنالوگ پورینی و تقلیدکننده گوانوزین و آدوزین) و از مشتقات پیرازین کربوکسامید (۶-فلورو-۳-هیدروکسی-۲-پیرازین کربوکسامید) است که توسط شرکت Toyama Chemical در سال ۲۰۱۴ برای کنترل شیوع آنفولانزا در ژاپن توصیه شد. فاوی‌پیراویر تحت فسفوریبوزیلاسیون درون سلولی قرار می‌گیرد تا به فرم فعال یعنی فاوی‌پیراویر ریبوفورانوزیل-´۵-تری فسفات (فاوی‌پیراویر-RTP) که می‌تواند به عنوان یک سوبسترا توسط RdRp شناخته شود و فعالیت آرانا پلیمراز را مهار می‌کند، در آید (Joshi *et al.*, 2021). در واقع، فاوی‌پیراویر-RTP عملکرد خود را به عنوان یک جهش‌زا که قادر به فرار از مکانیزم ترمیم ژنومی ویروس کرونا است، انجام می‌دهد و پس از وارد شدن به آرانای ویروسی باعث تغییر در محتوای نوکلئوتیدی ژنوم ویروس یعنی تبدیل سیتوزین به اوراسیل، و گوانین به آدنین در ژنوم سارس‌کوروناویروس-۲ که به صورت طبیعی دارای میزان اندکی از نوکلئوتید سیتوزین است (۱۷/۶ درصد) است، می‌شود (Shannon *et al.*, 2020). به دلیل افزایش فراوانی جهش، فاوی‌پیراویر-RTP تاثیر مثبتی بر اثرات سیتوپاتیک که توسط ویروس ایجاد می‌شود دارد و منجر به کاهش تعداد آرانای ویروسی و ذرات عفونی می‌شود. از آنجا که دامنه کاتالیتیک RdRp در بین انواع مختلف آرانای ویروس‌ها حفاظت شده است، این مکانیسم عمل، طیف وسیع‌تری از فعالیت‌های ضدویروسی فاوی‌پیراویر را پایه‌گذاری می‌کند و به همین دلیل فاوی‌پیراویر در برابر طیف گسترده‌ای از انواع تیپ‌ها و تحت‌تیپ‌های ویروس‌های آنفلوانزا، از جمله سویه‌های مقاوم به داروهای ضدآنفولانزا موجود نیز موثر است. همچنین فعالیت‌های ضدویروسی را در برابر سایر آرانای ویروس‌ها مانند آرناویروس‌ها، بونیاویروس‌ها و فیلوویروس‌ها که همگی آنها باعث ایجاد تب‌خونریزی‌دهنده کشنده می‌شوند، نشان می‌دهد. این اثرات ضدویروسی منحصربه‌فرد، فاوی‌پیراویر را به دارویی بالقوه امیدوارکننده برای عفونت‌های آرانای ویروس‌های غیرقابل‌درمان اختصاصی تبدیل می‌کند. از دیگر خصوصیات جالب توجه فاوی‌پیراویر دارابودن حداکثر غلظت موثر (EC50) ۸۸/۶۱ میکرومولار و غلظت سمیت‌سلولی (CC50) بالای ۴۰۰ میکرومولار است که فاصله زیاد بین CC50 و EC50، اطمینان خاطر مناسبی برای استعمال دوز بالای فاوی‌پیراویر فراهم می‌کند (Joshi *et al.*, 2021). از دیگر مهارکننده‌های RdRp تاییدشده می‌توان به مولنوپیراویر، یک مشتق نوکلئوزیدی سنتتیک از -N4هیدروکسی‌سیتیدین، اشاره کرد. مولنوپیراویر عملکرد ضدویروسی خود را از طریق افزایش خطا طی تکثیر ژنومی ویروس اعمال می‌کند. بدین ترتیب که ابتدا به یک آنالوگ‌ریبونوکلئوزیدی تری‌فسفاته (NHC-TP) متابولیزه می‌شود. در طول تکثیر، آنزیم ویروسی NHC-TP را به جای استفاده از سیتیدین واقعی وارد رشته آرانای جدید می‌کند. مولنوپیراویر می‌تواند بین دو شکل (تاتومر) که یکی از آن‌ها مشابه سیتیدین (C) و دیگری شبیه یوریدین (U) است، تغییر کند. جالب است که NHC-TP توسط آنزیم‌های اگزونوکلئاز تصحیح‌کننده‌اشتباه RdRp، به عنوان یک خطا تشخیص داده نمی‌شود. هنگامی که آرانا پلیمراز ویروسی تلاش می‌کند آرانای حاوی مولنوپیراویر را کپی کند، گاهی آن را به صورت C و گاهی به صورت U تفسیر می‌کند. این موضوع باعث جهش‌های بیشتری در تمام نسخه‌های جدید آرانای ویروس می‌شود که به آن فاجعه‌خطای‌ویروسی یا جهش‌زایی کشنده می‌گویند. هرچند مطالعات نشان داده که

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]

مولنوپیراویر بیش از آن که عملکرد درمانی داشته باشد، در کنترل و پیشگیری از بیماری می‌تواند موثر باشد (Malone and Campbell, 2021). اثربخشی بقیه داروها یا تایید نشده است و یا به طور کامل رد شده است. برای مثال، داروی هیدروکسی‌کلروکوئین که در درمان مالاریا، آرتریت روماتوئید و لوپوس به کار می‌رود. این دارو برای استفاده اضطراری توسط سازمان غذا و دارو (FDA) در طول همه‌گیری کووید-۱۹ مجاز شد. با این حال، FDA زمانی که نتایج بررسی‌ها نشان داد که این دارو برای درمان کووید-۱۹ موثر نیستند، این مجوز را پس گرفت. به علاوه این دارو می‌تواند مشکلات قلبی جدی ایجاد کنند (Sinha and Balayla, 2020).

داروهای بر پایه ایمنی

تاکنون واکسنی که علیه سارس‌کروناویروس-۲ صددرصد کارایی داشته باشد تولید نشده است. بنابراین یافتن داروهای موثر بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در گروه داروهای بر پایه ایمنی، به پلاسمای افراد در دوران نقاهت، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال با خاصیت داروئی و نانوبادی‌ها اشاره می‌شود. FDA مجوز استفاده اضطراری (EUA) برای پلاسمادرمانی مبتلایان کووید-۱۹ صادر کرده است. پلاسمای دوران نقاهت، از خون اهداشده توسط افرادی است که از کووید بهبود یافته‌اند، به دست می‌آید. این روش، برای درمان برخی از بیماران بستری در بیمارستان مبتلا به کووید-۱۹ که یا در مراحل اولیه بیماری خود هستند و یا سیستم‌ایمنی ضعیفی دارند، استفاده می‌شود. درمان زودهنگام سارس‌کروناویروس-۲ با پلاسمای دوران نقاهت می‌تواند به طور موثر از وخامت پیشرونده بالینی جلوگیری کند. با این حال، بازماندگانی که دهنده پلاسما هستند، با خطر عفونت و آلرژی مواجه هستند (Sullivan and Roback, 2020).

برخلاف واکسیناسیون که در آن سیستم ایمنی فرد به صورت فعالانه در ایمنی فرد شرکت دارد (ایمنی‌زایی فعال)، آنتی‌بادی های‌مونوکلونال و نانوبادی‌ها، ایمونوتراپی‌غیرفعال محسوب می‌شوند. نشان داده شده است که آنتی‌بادی‌های‌مونوکلونال ضد سارس‌کروناویروس-۲ که پروتئین اسپایک را هدف قرار می‌دهند، دارای مزایای بالینی در درمان عفونت این ویروس هستند. در حال حاضر، ۳ محصول آنتی‌بادی‌مونوکلونال ضد سارس‌کروناویروس-۲ مجوزهای استفاده اضطراری را از سازمان غذا و دارو (FDA) برای درمان بیماران غیربستری خفیف تا متوسط کووید-۱۹ و دارای تایید آزمایشگاهی که در معرض خطر بالای پیشرفت بیماری و/یا بستری شدن در بیمارستان هستند، دریافت کرده اند. البته لازم به ذکر است که صدور مجوز استفاده اضطراری (EUA) به منزله تایید FDA نیست (Tuccori *et al.*, 2020). این محصولات شامل موارد زیر است. باملانیوی ماب (Bamlanivimab) به همراه اِتسِوی ماب (Etesevimab)، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده‌ای هستند که به اپی‌توپ‌های مختلف، اما همپوشان در دامنه متصل‌شونده به گیرنده (RBD) پروتئین اسپایک سارس‌کوروناویروس-۲ متصل می‌شوند. البته توزیع این آنتی‌بادی‌های‌مونوکلونال، در ایالات‌متحده متوقف شد زیرا هر دو نوع واریانت‌های گاما و بتای سارس‌کوروناویروس-۲، حساسیت به باملانیوی‌ماب و اِتسِوی‌ماب را کاهش داده‌اند. باملانیوی‌ماب به همراه اِتسِوی‌ماب، برای بزرگسالان و کودکان در تمام سنین، از جمله نوزادان مجاز است (Nathan *et al.*, 2021). کاسیریوی‌ماب (Casirivimab) به همراه ایمدِوی‌ماب (Imdevimab) آنتی‌بادی‌های‌مونوکلونال نوترکیب انسانی هستند که به اپی‌توپ‌های غیرهمپوشان دامنه RBD در پروتئین اسپایک سارس‌کوروناویروس-۲ متصل می‌شوند (Deeks, 2021). سوتروویی‌ماب

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]

(Sotrovimab) در ابتدا در سال ۲۰۰۳ از یک بازمانده مبتلا به سارس‌کوروناویروس شناسایی شد. این آنتی‌بادی‌مونوکلونال، اپی‌توپ در دامنه RBD پروتئین اسپایک را هدف قرار می‌دهد که بین سارس‌کوروناویروس و سارس‌کروناویروس-۲ محافظت شده است (Gupta *et al*., 2021).

با این که آنتی‌بادی‌های‌مونوکلونال علیه سارس‌کوروناویروس-۲ نیز یک گزینه درمانی برای بیماری کووید-۱۹ هستند، با این حال، تولید آن‌ها در سلول‌های پستانداران برای پاسخگویی به تقاضای جهانی امکان پذیر نیست. نیاز به دوز بالای آنتی‌بادی‌های‌مونوکلونال به منظور خنثی‌سازی ویروس، از طرفی منعکس کننده میزان ویرولانس سارس‌کوروناویروس-۲ و از طرف دیگر میزان اندک کارایی تزریق درون عروقی آن‌ها است. لازم به ذکر است عبور از سد پلاسمایی این مولکول‌های بزرگ با کارایی اندک صورت می‌گیرد. همچنین تولید آنتی‌بادی‌های‌مونوکلونال علیه سویه‌های موتانت ویروس نمی‌تواند به سرعت و کم‌هزینه باشد. از طرف دیگر آنتی‌بادی‌های‌مونوکلونال نمی‌توانند چندین اپی‌توپ را مورد هدف قرار دهند (Chen *et al*., 2021). لازم به ذکر است که آنتی‌بادی‌های انسانی از دو زنجیره سنگین و دو زنجیره سبک تشکیل شده است و نواحی متغیر زنجیره سنگین و سبک با همدیگر بخش اتصالی به آنتی‌ژن (پاراتوپ) را تشکیل می‌دهند. با این حال حیواناتی مانند شتر، آنتی‌بادی‌هایی تولید می‌کنند که فاقد زنجیره سبک بوده و تنها از زنجیره سنگین تشکیل شده است. پاراتوپ آنتی‌بادی‌های دارای تنها زنجیره سنگین به دامنه متغیری حدود ۱۳۰ اسیدآمینه به نام VHH محدود می‌شود. به این دامنه‌ها نانوبادی‌ها (Nanobodies or Nbs) نیز گفته می‌شود (شکل-۴). اگرچه خصوصیات ساختاری کلی نانوبادی‌ها مشابه دومین زنجیره سنگین انسان (VH) است اما در واقع ۴ باقی مانده اصلی در ناحیه مجاور CDR شماره ۲ (FR2) به جای اسیدآمینه‌های هیدروفوب با اسیدآمینه‌های هیدروفیل‌تر جایگزین شده اند. باقی‌مانده‌های جایگزین‌شده در آنتی‌بادی طبیعی در میانکنش نواحی متغیر زنجیره سبک و سنگین (VH/VL) نقش دارند. این جایگزینی باعث شده است که نانوبادی‌ها قابلیت حل شدن بالاتری داشته باشند. به علاوه، نانوبادی‌ها، لوپ CDR3 بلندتری دارند و می‌توانند اپی‌توپ‌هایی که توسط آنتی‌بادی‌های عادی شناسایی نمی‌شوند را شناسایی کنند. در واقع CDR3 بلندتر و CDR1 گسترده‌تر، عدم حضور CDRهای زنجیره سبک در آنتی‌بادی معمولی را جبران می‌کنند. این خصوصیات ساختاری علاوه بر افزایش حلالیت نانوبادی پایداری آن‌ها را در شرایط سخت یا دماهای بالا افزایش می‌دهد. به صورت سنتی نانوبادی‌ها با ایمنی‌زایی حیواناتی مانند لاما و با تزریق مقادیر اندکی از پروتئین‌های خالص‌شده به دست می‌آیند. اخیرا روش‌های تولید بدون استفاده از حیوانات و به صورت تولید میکروبی (باکتری یا مخمر) نیز فراهم شده است (Chen *et al*., 2021; Xu *et al*., 2021). نانوبادی‌ها دارای وزن مولکولی بسیار پایین‌تری از آنتی‌بادی‌های‌مونوکلونال (12-15 kDa، حدود یک دهم آنتی‌بادی‌مونوکلونال) هستند. وزن مولکولی کمتر و پایداری بیشتر نانوبادی‌ها موجب می‌شود به بافت نفوذ راحت‌تری داشته باشند و به صورت استنشاقی یا تماسی (روی محل آلوده) نیز استفاده شوند و در نتیجه برخلاف آنتی‌بادی‌های‌مونوکلونال نیاز به استعمال درون‌عروقی ندارند. از طرفی نانوبادی‌ها می‌توانند به آنتی‌ژن‌های مختلف متصل شوند و در برابر سویه‌های جهش یافته سارس‌کوروناویروس-۲ نیز می‌توان آن‌ها را به سرعت تولید کرد. معمولا برای رفع مشکل اویدیتی (افینیتی تام)، نانوبادی‌ها به فرم اولیگومری در می‌آیند. برای اولیگومریزاسیون نانوبادی‌ها از روش‌های مختلف مانند اتصال/فیوژ

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]

به Fc، اتصال ابتدا به انتهای نانوبادی‌ها به همدیگر و یا به دیگر پروتئین‌های اولیگومری استفاده می‌شود (Tang *et al*., 2021).

زمانی که تعیین توالی سارس‌کروناویروس-۲ شناسایی شد، در همان ماه‌های ابتدایی گزارش‌هایی از نانوبادی‌ها علیه سارس‌کوروناویروس-۲ پدیدار شد. همانطور که قبلا ذکر شد، پروتئین اسپایک سارس‌کوروناویروس-۲ ترایمری از دو زیرواحد S1 و S2 بوده و دارای سه دامنه RBD یا دامنه متصل‌شونده به گیرنده است، که به ACE2 متصل می‌شود. مطالعات ساختاری نشان داده‌اند که هر یک از RBD پروتئین اسپایک می‌توانند به صورت دو شکل فضایی اصلی یعنی شکل فضایی پائین که در این حالت به آسانی در دسترس ACE2 یا اغلب آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده قرار ندارد و شکل فضایی بالا که در این حالت به آسانی متصل به ACE2 یا اغلب آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده می‌شود، وجود داشته باشد. بسیاری از نانوبادی‌ها با ACE2 در اتصال به دامنه RBD پروتئین اسپایک رقابت می‌کنند و در نتیجه از عفونت ویروسی جلوگیری خواهند کرد. برخی از نانوبادی‌ها می‌توانند به شکل فضایی پائین پروتئین اسپایک متصل شده، آن را پایدار کرده و در نتیجه از تغییرات شکل فضایی که برای ورود ویروس به درون سلول میزبان نیاز است، جلوگیری کنند (Chen *et al*., 2021).

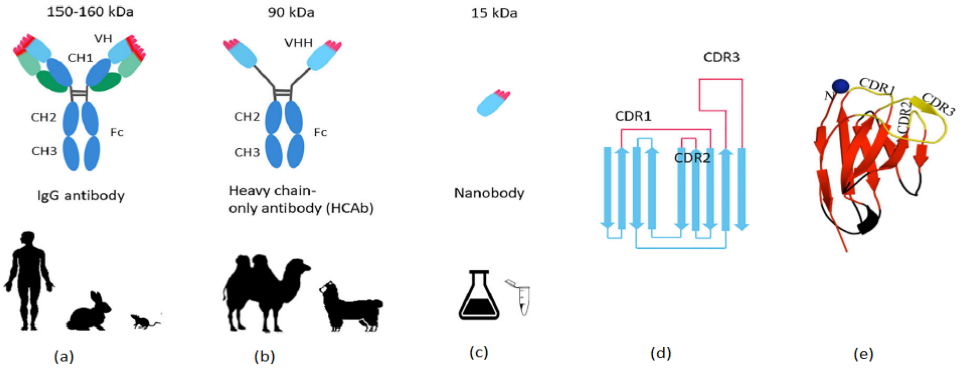
بر اساس محل اتصال، نانوبادی‌های علیه سارس‌کورناویروس-۲ به دو خوشه یا مجموعه تقسیم‌بندی می‌شوند. خوشه ۱ شامل نانوبادی‌هایی است که به مناطقی از دامنه RBD که با ACE2 میانکنش می‌دهد، متصل نمی‌شوند، اما به دلیل ممانعت فضایی که از اتصال نانوبادی به دامنه RBD ایجاد می‌شود، مانع اتصال ویروس به گیرنده سلولی خود می‌شوند. یکی از اولین نانوبادی‌های این خوشه که قبلا علیه سارس‌کوروناویروس-۱ تولید گشته بود، نانوبادی VHH-72 است. نانوبادی VHH-72 به دامنه RBD سارس‌کورناویروس-۲ نیز متصل می‌شود. متعاقب نانوبادی VHH-72، نانوبادی‌های دیگری نیز از کلاستر ۱ تولید گشتند که از جمله می‌توان به نانوبادی‌های C1، F2، Sb68، VHH-U، VHH-V، VHH-W، NM1226، Nb12، Nb30 و WNb10 اشاره داشت. ناحیه ای از دامنه RBD که در تماس با این نانوبادی‌ها قرار می‌گیرد بین نانوبادی‌های مختلف متفاوت است. هر چند در تمامی موارد یک ناحیه مشترک در دامنه RBD که از یک رشته‌بتا تشکیل شده (باقی‌مانده‌های S375 تا Y380) موجود است. لازم به ذکر است که دامنه RBD در این ناحیه مشترک، نرخ موتاسیونی اندکی نشان می‌دهد. این بدان معنا است که نانوبادی‌های خوشه ۱ می‌توانند واکنش متقاطع علیه رنج وسیعی از سویه‌های این ویروس نشان می‌دهند (Tang *et al*., 2021).

برخلاف نانوبادی‌های خوشه۱، نانوبادی‌های خوشه۲ می‌توانند با ACE2 در اتصال به دامنه RBD رقابت کنند. اولین نانوبادی این مجموعه نانوبادی H11-H4 است. همچنین نانوبادی‌های C5، H3، mNb6، Nb6، Nb20، NM1230، Sb23، Ty1، Nanosota-1، VHH-E، WNb2، MR17، SR4، Sb14، Sb16 و Sb45 از دیگر مثال‌های این مجموعه هستند. نانوبادی‌های خوشه ۲ معمولا با دو ناحیه از دامنه RBD یک ناحیه شامل باقی‌مانده‌های G446 تا Y449 و ناحیه دیگر شامل باقی‌مانده‌های P491 تا T500 میانکنش می‌دهند. این دو ناحیه از نظر فضایی جدا از هم بر روی دامنه RBD قرار دارند. بنابراین این امکان وجود دارد که بیش از یک نانوبادی متصل شود. خصوصیتی که می‌توان از آن در تکنینک الایزای ساندویچی و همچنین در ترکیب نانوبادی‌ها با همدیگر و یا با آنتی‌بادی‌های‌مونوکلونال به منظور

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]

خنثی‌سازی بیشتر ویروس بهره جست (Huo *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2021).



شکل ۴. مقایسه آنتی‌بادی‌های معمول و نانوبادی‌ها. (a) ساختار یک آنتی‌بادی معمولی که از ۲ زنجیره سبک و سنگین تشکیل شده و نواحی تعیین کننده مکمل (CDRs) از این دو زنجیره تشکیل شده است. (b) آنتی‌بادی‌های شتر و لاما که تنها دارای زنجیره سنگین هستند؛ بنابراین CDRها تنها در یک دامنه قرار دارد که به آن VHH گفته می‌شود. (c) ساختار شماتیک یک نانوبادی که به صورت آزمایشگاهی تولید می‌شود. (d) ساختار ثانویه از یک نانوبادی که شامل صفحات بتایی است که توسط لوپ‌ها با هم ارتباط دارند. (e) ساختار سه بعدی از یک نانوبادی (Chen *et al.*, 2021; Tang *et al.*, 2021).

یکی دیگر از درمان‌های بر مبنای ایمنی در مورد سارس‌کروناویروس-۲، استفاده از اینترفرون‌ها (Interferon/IFN) مخصوصا اینترفرون های نوع I (انواع آلفا و بتا) می‌باشد. اینترفرون‌ها، گروهی از پروتئین‌های انتقال پیام و نوعی سایتوکاین می‌باشند که در عفونت های ویروسی توسط سیستم ایمنی به‌کارمی‌روند. مکانیزم عملکرد اینترفرون‌ها به این صورت است که سلول آلوده به ویروس، می‌تواند با آزاد کردن اینترفرون‌ها از سلول‌های مجاور در برابر عفونت احتمالی ویروس، محافظت کند. در پاسخ به اینترفرون، سلول‌ها مقادیر زیادی آنزیم پروتئین‌کینازR تولید می‌کنند. این آنزیم پروتئینی به نام eIF-2 را در پاسخ به عفونت های ویروسی جدید فسفریله می‌کند. eIF-2 فسفریله، یک کمپلکس غیرفعال با پروتئین دیگری به نام eIF2B تشکیل می‌دهد تا سنتز پروتئین را در سلول کاهش دهد. آنزیم سلولی دیگر به نام RNAse L که توسط عمل اینترفرون نیز القا می‌شود، RNA ویروسی را در سلول‌ها از بین می‌برد تا سنتز پروتئین رمزدهی‌شده توسط ژن‌های ویروسی و میزبان را کاهش دهد. سنتز پروتئین مهارشده، هم تکثیر ویروس و هم سلول‌های میزبان آلوده را مختل می‌کند. علاوه بر این، اینترفرون‌ها باعث تولید صدها پروتئین دیگر می‌شوند که در مجموع به آن‌ها ژن‌های تحریک‌شده با اینترفرون می‌گویند که در مبارزه با ویروس‌ها و سایر اقدامات تولید شده توسط اینترفرون نقش دارند. آن‌ها همچنین با افزایش فعالیت پروتیئن p53 که سلول‌های آلوده به ویروس را با ترویج آپوپتوز از بین می‌برد، انتشار ویروس را محدود می‌کنند (Fensterl and Sen, 2009). با وجود تمام مزایای اینترفرون‌ها و مکانیزم شناخته‌شده آن‌ها در سیستم ایمنی علیه عفونت‌های ویروسی، در آخرین گزارش منتشرشده در این زمینه (۲۰۲۲)، اثرات درمانی استفاده از اینترفرون‌ها برای درمان سارس‌کروناویروس-۲ که در مطالعات مختلف موردبررسی قرار گرفت، بسیار متفاوت بود. بر اساس گزارش این مقاله، برخی مطالعات گزارش کردند که اینترفرون نسبت به گروه کنترل اثرات درمانی دارد، برخی دیگر هیچ

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]

تفاوتی بین نتایج گروه درمان شده با اینترفرون و گروه کنترل پیدا نکردند و در دیگر مطالعات، نویسندگان به این نتیجه رسیدند که اینترفرون منجر به نتایج بدتری نسبت به گروه کنترل شده است (Lee and Shin, 2020; Jhuti *et al*.,, 2022). بنابراین همچنان به مطالعات بیشتری در مورد اثربخشی اینترفرون‌ها در درمان سارس‌کرونا ویروس-۲ نیاز است.

دیگر داروها

همانطور که قبلا اشاره شد، ACE2 یک گیرنده مهم برای سارس‌کورناویروس-۲ است و نقش حیاتی در بیماری‌زایی آن بازی می‌کند، زیرا ورود ویروس به سلول‌های هدف را ممکن می‌سازد. افینتی یا میل‌اتصالی ACE2 و دامنه RBD گلیکوپروتئین اسپایک سارس‌کورناویروس-۲ در مقایسه با دامنه RBD سارس‌کورناویروس-۱، حدود ۱۰ تا ۲۰ برابر بیشتر است که احتمالا بیماری‌زایی بالاتر عفونت‌های سارس‌کورناویروس-۲ را نشان می‌دهد (Abd El-Aziz *et al*., 2020). ACE2 در چندین اندام انسانی در سطوح مختلف از جمله در شش‌ها (بر روی سطح سلول‌های اپی‌تلیال آلوئولار، قلب (بر روی سلول‌های قلبی، سلول‌های اندوتلیال عروق‌کرونری و ماهیچه‌های صاف عروقی)، کلیه (بر روی سلول‌های لوله مجاور) و روده کوچک (بر روی انتروسیت‌ها) بیان می‌شود. نقش فیزیولوژیک پروتئین ACE2 در سیستم رنین-آنژیوتانسین است. در واقع، عملکرد ACE2، مقابلِ آنزیم‌مبدل‌آنژیوتانسین (ACE) است. در بدن ابتدا آنژیوتانسینوژن توسط کبد ساخته شده و در خون آزاد می‌شود. توسط هورمون‌رنین، پروتئین آنژیوتانسینوژن به آنژیوتانسین۱ تبدیل می‌شود. آنزیم ACE، آنژیوتانسین۱ را می‌شکافد و آنرا به آنژیوتانسین۲ تبدیل می‌کند. عملکرد نهایی هورمون آنژیوتانسین۲ افزایش فشارخون است و این عمل را هم به عنوان یک عامل قوی انقباض عروقی (به خصوص شریانچه‌ها) و هم از طریق تحریک ترشح آلدسترون و هورمون ضدادراری که موجب احتباس آب و سدیم می‌شود، انجام می‌دهد. آنزیم ACE در ریه موجب تجزیه برادی‌کینین (یک گشادکننده عروقی آزاد شده در داخل بدن) نیز می‌شود. برعکس آنزیم ACE، آنزیم ACE2 از طریق تجزیه و تبدیل آنژیوتانسین۲ (یک پپتید تنگ‌کننده رگ‌ها) به ماده آنژیوتانسین ۷-۱ (یک گشادکننده رگ)، موجب کاهش فشارخون می‌شود (Aronson and Ferner, 2020). درحالی‌که ACE2 متصل به غشا ورود سلولی سارس‌کورناویروس-۲ را میانجی‌گری کند، شکل محلول اصلاح‌شده ژنتیکی از ACE2 (hrsACE2)، ممکن است ورود سلولی سارس‌کورناویروس-۲ را که برای ACE2 متصل به غشا رقابت می‌کند، کاهش دهد. APN001 یک نوع hrsACE2 است که به وسیله شرکت APEIRON Biologics برای تقلید از آنزیم انسانی ACE2 طراحی شده‌است. به این ترتیب، ممکن است ورود سلولی سارس‌کورناویروس-۲ را برای به حداقل رساندن آسیب ریه، و اختلال عملکرد چندین اندام کاهش دهد. پشتیبانی تجربی برای این ایده نظری از مطالعات آزمایشگاهی حاصل شده‌است که نشان می‌دهد که hrsACE2، رشد ویروسی سارس‌کورناویروس-۲ را با ضریب ۵۰۰۰ - ۱۰۰۰ در کشت سلولی، رگ‌های‌خونی مهندسی شده انسان و اندامک‌های کلیه کاهش می‌دهد. تا به امروز، hrsACE2 در ۸۹ داوطلب سالم در مطالعات مرحله اول و بیماران مبتلا به سندرم پریشانی‌حاد تنفسی در مطالعات بالینی مرحله ۲ ایمن و قابل تحمل شناخته شده‌است. بنابراین، APN001 به عنوان یک درمان امیدوارکننده در برابر کووید-۱۹محسوب می‌شود (Abd El-Aziz *et al*., 2020).

از لحاظ بافت‌شناسی دیواره آلوئول (حبابچه) ریه از سه نوع سلول با عملکردهای متفاوت تشکیل

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]

شده‌است. سلول‌های آلوئلار نوع ۱ که مسئول تبادلات گازی در آلوئل ریه هستند، ماکروفاژها که وظیفه فاگوسیتوز هر پاتوژن وارد شده به ریه در حین تنفس بر عهده دارند و سلول های آلوئلار نوع ۲ که وظیفه آن‌ها تولید و ترشح سورفاکتانت ریوی است. سورفکتانت‌ها در ریه‌ها با دو عملکرد عمده یعنی کاهش کشش‌سطحی برای جلوگیری از فروپاشی آلوئول‌ها پس از بازدم و تعدیل محیط ریه برای جلوگیری از آسیب‌های پاتوژن‌ها مرتبط هستند. سورفاکتانت‌ریوی از یک فسفولیپید منحصربه‌فرد، به نام دی‌پالمیتوئیل‌فسفاتیدیل‌کولین (DPPC)، و چهار پروتئین مرتبط با سورفکتانت، پروتئین سورفاکتانت SP-A، SP-B، SP-C و SP-D تشکیل شده‌است. DPPC از نظر شیمیایی فسفولیپید سورفاکتانتی ایده‌آلی است اما فاقد خواص فیزیکی برای کاهش کشش سطحی در دمای بدن $^{\circ}C$ ۳۷ است. بنابراین اضافه شدن پروتئین‌های سورفاکتانت از اهمیت بالایی برخوردار است. به نظر می‌رسد SP - B فعال‌ترین پروتئین از نظر رفتار بین سطحی باشد. بسیاری از سورفکتانت‌های سنتزی به گونه‌ای طراحی شده‌اند که شبیه به آن باشند (Haagsman and Diemel, 2001).

لوسیناکتانت (Lucinactant سورفاکتانت KL4) یک سورفاکتانت سنتزی است که از نظر ساختاری شبیه به سورفاکتانت ریه انسان است و حاوی یک پپتید سنتتیک ۲۱ اسیدآمینه ای به نام سیناپولتید (Sinapultideسورفاکتانت KL4) است که از ویژگی‌های پروتئین سورفکتانت انسانی – SP B تقلید می‌کند. علت موثر بودن این دارو به این طریق قابل توجیه است که ACE2 بر روی سلول های آلوئلار نوع ۲ تولید کننده سورفاکتانت‌های ریوی نیز موجود است و در نتیجه این نوع سلول‌ها نیز می‌توانند مورد حمله سارس‌کوروناویروس-۲ قرار بگیرد. در نتیجه آسیب یا ازدست‌دادن سلول‌های آلوئلار نوع ۲، در آسیب ریه ناشی از بیماری کووید-۱۹ ممکن است نقش داشته باشد و بدین ترتیب آسیب به سلول های مولد سورفاکتانت‌های ریوی منجر به اختلال در تولید سورفاکتانت شده و اختلال در تبادل گازها در آلوئل‌های ریه و افزایش احتمال نارسایی تنفسی را موجب می‌شود (Lakkundi *et al.*, 2020).

از دیگر داورهای استفاده‌شده در درمان سارس‌کروناویروس-۲، می‌توان به گروهی از هورمون‌های‌استروئیدی یعنی کورتیکواستروئیدها (Corticosteroids) اشاره کرد که به صورت طبیعی در قشر آدرنال مهره‌داران و همچنین به صورت آنالوگ های‌مصنوعی (مانند دگزامتازون) تولید می‌شوند. دو دسته اصلی از کورتیکواستروئیدها، گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها، در طیف وسیعی از فرآیندهای فیزیولوژیکی، از جمله پاسخ استرس، پاسخ ایمنی، تنظیم التهاب، متابولیسم کربوهیدرات، کاتابولیسم پروتئین، سطح الکترولیت خون و رفتار نقش دارند (Williams, 2018). از آن جائی که بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید، ممکن است یک پاسخ التهابی بیش از حد ایجاد کنند که منجر به آسیب شدید ریه، اختلال عملکرد چند عضوی و حتی مرگ شود، کورتیکواستروئیدها که دارای خواص ضدالتهابی قوی هستند ممکن است این اثرات مضر را با جلوگیری از پاسخ طولانی سایتوکین‌ها و رفع التهاب کاهش دهند. در اوایل همه‌گیری، استفاده از کورتیکواستروئیدها برای درمان بیماری کووید-۱۹به دلیل گزارش‌هایی قبلی در هنگام شیوع ویروس‌های سارس‌کرونا ویروس-۱ و مرس‌کروناویروس (MERS-CoV) مبنی بر عدم فواید بالینی و مضرات احتمالی، مانند تاخیر در پاکسازی ویروسی، اوستئونکروز و دیابت، به طور گسترده مورد بحث قرار گرفت. با این حال، از آن زمان، داده‌هایی برای حمایت از استفاده از کورتیکواستروئیدها برای درمان کووید-۱۹ در بیماران خاص به دست آمده است. توصیه‌های

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]

مربوط به استفاده از دگزامتازون با دوز پایین برای کووید-۱۹، عمدتاً بر اساس نتایج مثبت کارآزمایی بالینی به نام RECOVERY است. هرچند، بیمارانی که کورتیکواستروئید مصرف می‌کنند باید از نظر عوارض جانبی مانند هیپرگلیسمی، اوستئونکروز، اثرات روانپزشکی، فشارخون بالا، اختلال در بهبود زخم و عفونت‌های ثانویه به دقت تحت نظر باشند (Mehta *et al.*, 2022; Nhean *et al.*, 2023).

چشم‌انداز آینده تولید داروهای موثر بر کووید-۱۹

همانطور که در این مقاله به بررسی داروهای مختلف علیه سارس‌کوروناویروس-۲ اشاره شد، مشخص است که فرآیند سنتی کشف و توسعه دارو همواره با چالش‌های جدی رو به رو است. این فرآیند ممکن است سال‌ها به طول انجامد و هزینه‌های زیادی برای هر داروی تأییدشده دربرداشته باشد. از طرفی، از میان داروهای کاندید که به مرحله آزمایش بالینی می‌رسند، حدود ۹۰ درصد در نهایت شکست می‌خورند. این ناکارآمدی، به‌ویژه در شرایط همه‌گیری مانند کووید-۱۹ که نیاز به پاسخ سریع و مؤثر حیاتی است، غیرقابل‌قبول بوده و ضرورت به‌کارگیری رویکردهای نوین را بیش از پیش آشکار می‌سازد. در این راستا، هوش مصنوعی با توانایی تحلیل حجم عظیم داده‌های زیستی، ژنومی و بالینی، می‌تواند این فرآیند را به‌شدت تسریع کند و به‌عنوان یک کاتالیزور قوی، فاصله بین درک بیماری و رسیدن به درمان مؤثر را کاهش دهد.

در مقاله‌ی مروری ارزشمند «مروری بر کاربردهای نوآورانه هوش مصنوعی در توسعه دارو، واکسن و درمان» تألیف رضا کاظمی درستکی (۲۰۲۴)، به‌خوبی تبیین شده است که مدل‌های یادگیری ماشین، به‌ویژه مدل‌های مبتنی بر یادگیری عمیق، برای پیش‌بینی تعاملات مولکولی، بهینه‌سازی پیوند دارو، غربالگری مجازی و شبیه‌سازی پاسخ‌های بیولوژیک استفاده می‌شوند که همگی به کاهش زمان و هزینه‌های فرآیندهای سنتی کمک شایانی می‌کنند. در زمینه کشف دارو، هوش مصنوعی در حوزه‌های متعددی نقش کلیدی ایفا می‌کند که از جمله آن‌ها می‌توان به طراحی دارو از طریق پیش‌بینی ساختار سه‌بعدی پروتئین هدف، پیش‌بینی تعاملات دارو-پروتئین برای شناسایی اهداف درمانی، غربالگری مجازی برای شناسایی سریع مولکول‌های مؤثر از میان میلیون‌ها ترکیب، پیش‌بینی خواص فیزیکوشیمیایی و فارماکوکینتیک، پیش‌بینی عوارض جانبی و سمیت، و همچنین بازتخصیص داروهای موجود برای کاربردهای درمانی جدید اشاره کرد. مدل‌های محبوبی مانند DeepChem، AutoDock Vina، Schrödinger Suite و GENTRL نمونه‌هایی از ابزارهای مؤثر در این حوزه هستند که هرکدام توانسته‌اند به نوبه خود تحولی در فرآیند کشف دارو ایجاد کنند. تجربه همه‌گیری کووید-۱۹ به‌خوبی نشان داد که هوش مصنوعی می‌تواند در شرایط بحرانی نقشی تعیین‌کننده ایفا کند. از جمله کاربردهای مؤثر آن در این زمینه می‌توان به شناسایی سریع اهداف درمانی در ویروس و میزبان، غربالگری مجازی داروهای موجود برای یافتن درمان‌های مؤثر علیه ویروس، پیش‌بینی تعاملات دارو با پروتئین‌های ویروسی برای طراحی مهارکننده‌ها، طراحی مولکول‌های جدید با استفاده از مدل‌های مولد برای مقابله با سویه‌های جدید، و پیش‌بینی عوارض جانبی و سمیت داروهای کاندید قبل از ورود به آزمایش‌های بالینی اشاره کرد. این رویکردها نه‌تنها زمان و هزینه را به‌طور چشمگیری کاهش دادند، بلکه امکان واکنش سریع‌تر و مؤثرتر در برابر بیماری‌های همه‌گیر را فراهم آوردند. با وجود پتانسیل بالای هوش مصنوعی، چالش‌هایی نیز در این مسیر وجود دارد. از جمله این چالش‌ها

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]

می‌توان به نیاز به داده‌های باکیفیت و استاندارد برای آموزش مدل‌ها، مسائل اخلاقی مانند محرمانگی بیمار، شفافیت، امنیت داده‌ها و نظارت انسانی بر تصمیم‌گیری‌های پزشکی، و همچنین پذیرش بالینی این سیستم‌ها اشاره کرد که هنوز به‌طور منظم توسط پزشکان پذیرفته نشده‌اند. علاوه بر این، دستیابی به نتایج دقیق و قابل تفسیر در حوزه پزشکی به‌دلیل وجود ناسازگاری‌ها و نادرستی‌ها در سوابق الکترونیکی واقعی سلامت بیمار، همچنان چالش‌برانگیز است. در مجموع، با توجه به پیشرفت‌های چشمگیر در حوزه هوش مصنوعی و افزایش پیچیدگی و سرعت عملکرد ابزارهای آن، انتظار می‌رود این فناوری به یکی از اجزای کلیدی هر برنامه مقابله با بیماری‌ها و پاندمی‌ها در آینده تبدیل شود. هوش مصنوعی نه‌تنها می‌تواند فرآیند کشف و توسعه دارو را متحول کند، بلکه با طراحی درمان‌های شخصی‌سازی‌شده، تشخیص زودهنگام و مداخله سریع‌تر، نقش مهم‌تری در بهبود کیفیت زندگی و حل چالش‌های بزرگ بشری ایفا خواهد کرد. با این حال، تحقق کامل این پتانسیل نیازمند مدیریت دقیق، رعایت اصول اخلاقی قوی و توسعه و اصلاح مستمر این سیستم‌هاست تا بتوان از مزایای آن به‌صورت ایمن و عادلانه بهره‌مند شد (Kazemi darsanki *et al.*, 2024).

تلاش‌ها برای یافتن داروهای جدید یا بهبود داروهای فعلی که کارآمدتر باشند و علیه سویه‌های نوظهور سارس‌کوروناویروس-۲ نیز موثر واقع شوند، همچنان ادامه دارد. اغلب داروهای ضدویروسی موثر بر سارس‌کوروناویروس-۲، بر ضد آران‌ا پلیمرآز و پروتئازهای این ویروس موثرند. همچنین داروهایی که بر آران‌ا پلیمرآز ویروس اثرگذارند، اغلب از نوع آنالوگ های‌نوکلئوتیدی هستند و با ایجاد جهش یا خاتمه دادن به سنتز رشته‌های آران‌ا، فعالیت ضدویروسی خود را اعمال می‌کنند. با این حال به نظر می‌رسد کارایی این داروها متوسط تا ضعیف باشد. با این که آنتی‌بادی‌های‌مونوکلونال علیه سارس‌کوروناویروس-۲ نیز یک گزینه درمانی مناسب برای بیماری کووید-۱۹ هستند، با این حال، به دلیل چالش‌های مواجه‌شده در تولید و نحوه عملکرد آن‌ها، استفاده از نانوبادی‌ها بیشتر پیشنهاد می‌شود. نانوبادی‌ها علاوه بر این که گزینه‌های درمانی مناسب‌تری هستند می‌توانند در کیت‌های تشخیصی از جمله الایزای ساندویچی نیز مورد استفاده قرار گیرند. تولید داروهایی که آنالوگ گیرنده سارس‌کوروناویروس-۲ هستند مانند APN001 و همچنین داروهای تنظیم کننده رفتار سیستم ایمنی نیز از گزینه های مناسب درمانی علیه کووید-۱۹ محسوب می‌شوند.

نتیجه گیری

طیف وسیعی از داروهای پیشنهادی علیه سارس‌کوروناویروس-۲ عامل بیماری کووید-۱۹پیشنهاد شده است. با این حال اکثر این داروها غیر از رمدسیویر و مولنوپیراویر تاییدی از سازمان‌بهداشت‌جهانی کسب نکرده‌اند و یا در دست بررسی‌های بیشتر قرار دارند. به همین دلیل،

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از همکاری آقای سپهرعدلو و خانم نرگس‌شکاریان دانشجویان مقطع کارشناسی رشته زیست شناسی سلولی مولکولی دانشگاه گنبدکاووس کمال تشکر را دارند.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]

منابع

Abd El-Aziz TM, Al-Sabi A, Stockand JD. (2020) Human recombinant soluble ACE2 (hrsACE2) shows promise for treating severe COVID19. ***Signal Transduction and Targeted Therapy***. *5*(1): 258. https://doi.org/10.1038/s41392-020-00374-6.

Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, Smith EC, Denison MR. (2018) Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. ***MBio***. *9*(2): e00221-18. https://doi.org/10.1128/mbio.00221-18.

Al-Horani RA, Kar S. (2020) Potential Anti-SARS-CoV-2 therapeutics that target the post-entry stages of the viral life cycle: A comprehensive review. ***Viruses***. *12*(10): 1092. https://doi.org/10.3390/v12101092.

Alsaidi S, Cornejal N, Mahoney O, Melo C, Verma N, Bonnaire T, Chang TH, O'Keefe BR, Sailer J, Zydowsky THM, Teleshova N, Romero JAF. (2021) Griffithsin and carrageenan combination results in antiviral synergy against SARS-CoV-1 and 2 in a pseudoviral model. ***Marine Drugs***. *19*(8): 418. https://doi.org/10.3390/md19080418.

Amirian ES, Levy JK. (2020) Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. ***One Health***. *9*: 100128. https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100128.

Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. (2020) The proximal origin of SARS-CoV-2. ***Nature Medicine***. *26*(4): 450-452. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9.

Aronson JK, Ferner RE. (2020) Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. ***British Medical Journal***. *369*: m1313. https://doi.org/10.1136/bmj.m1313.

Bolcato G, Bissaro M, Pavan M, Sturlese M, Moro S. (2020) Targeting the coronavirus SARS-CoV-2: computational insights into the mechanism of action of the protease inhibitors lopinavir, ritonavir and nelfinavir. ***Scientific Reports***. *10*(1): 20927. https://doi.org/10.1038/s41598-020-77700-z.

Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, Bolling MC, Dijkstra G, Voors AA, Osterhaus AD, Voort PHJVD, Mulder DJ, van Goor H. (2020) Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). ***The Journal of Pathology***. *251*(3): 228-248. https://doi.org/10.1002/path.5471.

Ceraolo C, Giorgi FM. (2020) Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. ***Journal of Medical Virology***. *92*(5): 522-528. https://doi.org/10.1002/jmv.25700.

Chen F, Liu Z, Jiang F. (2021) Prospects of neutralizing nanobodies against SARS-CoV-2. ***Frontiers in Immunology***. *12*: 690742. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.690742.

Clausen TM, Sandoval DR, Spliid CB, Pihl J, Perrett HR, Painter CD, Narayanan A, Majowicz SA, Kwong EM, McVicar RN, Thacker BE, Glass VHA, Yang ZH, Torres JL, Golden GJ, Bartels PHL, Pore RN, Garretson AF, Laubach L, Feldman J, Yin X, Pu Y, Hauser BM, Caradonna TM, Kellman BP, Martino C, Gordts PHLSM, Chanda SK, Schmidt AG, Godula K, Leibel SL, Jose J, Corbett KD, Ward AB, Carlin AF, Esko JD. (2020) SARS-CoV-2 infection depends on cellular heparan sulfate and ACE2. ***Cell***. *183*(4): 1043-1057. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.033.

Dawood AA. (2020) Mutated COVID-19 may foretell a great risk for mankind in the future. ***New Microbes and New Infections***. *35*: 100673. https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100673.

Deeks ED. (2021) Casirivimab/imdevimab: First approval. ***Drugs***. *81*(17): 2047-2055. https://doi.org/10.1007/s40265-021-01620-z.

De Meyer S, Bojkova D, Cinatl J, Van Damme E, Buyck C, Van Loock M, Woodfall B, Ciesek S. (2020) Lack of antiviral activity of darunavir against SARS-CoV-2. ***International Journal of Infectious Diseases***. *97*: 7-10. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.085.

Fensterl V, Sen GC. (2009) Interferons and viral infections. ***Biofactors***. *35*(1): 14-20. https://doi.org/10.1002/biof.6.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]

Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, Sarkis E, Solis J, Zheng H, Scott N, Chthcart Al. (2021) Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. ***New England Journal of Medicine***. *385*(21): 1941-1950. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107934.

Haagsman HP, Diemel RV. (2001) Surfactant-associated proteins: Functions and structural variation. ***Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology***. *129*(1): 91-108. https://doi.org/10.1016/S1095-6433(01)00308-7.

Henderson R, Edwards RJ, Mansouri K, Janowska K, Stalls V, Gobeil SM, Kopp M, Li D, Parks R, Hsu AL, Borgnia MJ, Haynes BF, Acharya P. (2020) Controlling the SARS-CoV-2 spike glycoprotein conformation. ***Nature Structural & Molecular Biology***. *27*(10): 925-933. https://doi.org/10.1038/s41594-020-0479-4.

Huo J, Le Bas A, Ruza RR, Duyvesteyn HME, Mikolajek H, Malinauskas T, Tan TK, Rijal P, Dumoux M, Ward PN, Ren J, Zhau D, Harrison PJ, Weckener M, Clare DK, Vogirala VK, Radecke J, Moynié L, Zhao Y, Gilbert-Jaramillo J, Knight ML, Tree JA, Buttigieg KR, Coombes N, Elmore MJ, Carroll MW, Carrique L, Shah PNM, James W, Townsend AR, Stuart DI, Owens RJ, Naismith JH. (2020) Neutralizing nanobodies bind SARS-CoV-2 spike RBD and block interaction with ACE2. ***Nature Structural & Molecular Biology***. *27*(9): 846-854. https://doi.org/10.1038/s41594-020-0469-6.

Jaimes JA, Millet JK, Whittaker GR. (2020) Proteolytic cleavage of the SARS-CoV-2 spike protein and the role of the novel S1/S2 site. ***IScience***. *23*(6): 101212. https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101212.

Jhuti D, Rawat A, Guo CM, Wilson LA, Mills EJ, Forrest JI. (2022) Interferon treatments for SARS-CoV-2: Challenges and opportunities. ***Infectious Diseases and Therapy***. *11*(3): 953-972. https://doi.org/10.1007/s40121-022-00633-9.

Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, Patil S, Barkate H. (2021) Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. ***International Journal of Infectious Diseases***. *102*: 501-508. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.069.

Kazemi darsanaki RA. (2024) Review of innovative applications of artificial intelligence in drug development, vaccine design, and treatment. ***Journal of Biosafety***. *17*(1): 59-77. http://dorl.net/dor/20.1001.1.27170632.1403.17.1.4.2. [In Persian]

Lakkundi NV. (2020) Surfactant therapy and SP-D in managing COVID-19 ARDS–therapeutic role possible. ***Journal of Peer Scientist***. *3*(2): e1000029.

Lee JS, Shin EC. (2020) The type I interferon response in COVID-19: Implications for treatment. ***Nature Reviews Immunology***. *20*(10):585-586. https://doi.org/10.1038/s41577-020-00429-3.

Liu L, Chopra P, Li X, Bouwman KM, Tompkins SM, Wolfert MA, de Vries RP, Boons GJ. (2021) Heparan sulfate proteoglycans as attachment factor for SARS-CoV-2. ***ACS Central Science***. *7*(6): 1009–1018. https://doi.org/10.1021/acscentsci.1c00010.

Malik YA. (2020) Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. ***The Malaysian Journal of Pathology***. *42*(1): 3-11.

Malone B, Campbell EA. (2021) Molnupiravir: Coding for catastrophe. ***Nature Structural & Molecular Biology***. *28*(9): 706-708. https://doi.org/10.1038/s41594-021-00657-8.

Mariano G, Farthing RJ, Lale-Farjat SL, Bergeron JR. (2020) Structural characterization of SARS-CoV-2: Where we are and where we need to be. ***Frontiers in Molecular Biosciences***. *7*: 344. https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.605236.

Mehta J, Rolta R, Mehta BB, Kaushik N, Choi EH, Kaushik NK. (2022) Role of dexamethasone and methylprednisolone corticosteroids in coronavirus disease 2019 hospitalized patients: a review. ***Frontiers in Microbiology***.*13*: 813358. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.813358.

Michel CJ, Mayer C, Poch O, Thompson JD. (2020) Characterization of accessory genes in coronavirus genomes. ***Virology Journal***. *17*(1): 131. https://doi.org/10.1186/s12985-020-01402-1.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]

Nabavi SF, Habtemariam S, Clementi E, Berindan-Neagoe I, Cismaru CA, Rasekhian M, Banach M, Izadi M, Bagheri M, Bagheri MS, Nabavi SM. (2020) Lessons learned from SARS-CoV and MERS-CoV: FDA-approved Abelson tyrosine-protein kinase 2 inhibitors may help us combat SARS-CoV-2. ***Archives of Medical Science: AMS***. *16*(3): 519-521. https://doi.org/10.5114/aoms.2020.94504.

Nathan R, Shawa I, De La Torre I, Pustizzi JM, Haustrup N, Patel DR, Huhn G. (2021) A narrative review of the clinical practicalities of bamlanivimab and etesevimab antibody therapies for SARS-CoV-2. ***Infectious Diseases and Therapy***. *10*(4): 1933-1947. https://doi.org/10.1007/s40121-021-00515-6.

Nhean S, Varela ME, Nguyen YN, Juarez A, Huynh T, Udeh D, Tseng AL. (2023) COVID-19: a review of potential treatments (corticosteroids, remdesivir, tocilizumab, bamlanivimab/etesevimab, and casirivimab/imdevimab) and pharmacological considerations. ***Journal of Pharmacy Practice***. *36*(2): 407-417. https://doi.org/10.1177/08971900211048139.

Park SE. (2020) Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). ***Clinical and Experimental Pediatrics***. *63*(4): 119-124. https://doi.org/10.3345/cep.2020.00493.

Prasad K, Ahamad S, Kanipakam H, Gupta D, Kumar V. (2021) Simultaneous inhibition of SARS-CoV-2 entry pathways by cyclosporine. ***ACS Chemical Neuroscience***. *12*(5): 930-944. https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acschemneuro.1c00019.

Redondo N, Zaldívar-López S, Garrido JJ, Montoya M. (2021) SARS-CoV-2 accessory proteins in viral pathogenesis: Knowns and unknowns. ***Frontiers in Immunology***. *12*: 708264. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708264.

Robson F, Khan KS, Le TK, Paris C, Demirbag S, Barfuss P, Rocchi P, Ng WL. (2020) Coronavirus RNA proofreading: molecular basis and therapeutic targeting. ***Molecular Cell***. *79*(5): 710-727. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.07.027.

Schubert K, Karousis ED, Jomaa A, Scaiola A, Echeverria B, Gurzeler LA, Leibundgut M, Thiel V, Mühlemann O, Ban N. (2020) SARS-CoV-2 Nsp1 binds the ribosomal mRNA channel to inhibit translation. ***Nature Structural & Molecular Biology***. *27*(10): 959-966. https://doi.org/10.1038/s41594-020-0511-8.

Shannon A, Selisko B, Le NTT, Huchting J, Touret F, Piorkowski G, Canard B. (2020) Rapid incorporation of Favipiravir by the fast and permissive viral RNA polymerase complex results in SARS-CoV-2 lethal mutagenesis. ***Nature Communications***. *11*(1): 4682. https://doi.org/10.1038/s41467-020-18463-z.

Shin JS, Jung E, Kim M, Baric RS, Go YY. (2018) Saracatinib inhibits middle east respiratory syndrome-coronavirus replication in vitro. ***Viruses***. *10*(6): 283. https://doi.org/10.3390/v10060283.

Sinha N, Balayla G. (2020) Hydroxychloroquine and covid-19. ***Postgraduate Medical Journal***. *96*(1139): 550-555. https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-137785.

Smith EC, Denison MR. (2013) Coronaviruses as DNA wannabes: A new model for the regulation of RNA virus replication fidelity. ***PLoS Pathogens***. *9*(12): e1003760. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003760.

Sullivan HC, Roback JD. (2020) Convalescent plasma: Therapeutic hope or hopeless strategy in the SARS-CoV-2 pandemic. ***Transfusion Medicine Reviews***. *34*(3): 145-150. https://doi.org/10.1016/j.tmrv.2020.04.001.

Tang Q, Owens RJ, Naismith JH. (2021) Structural biology of nanobodies against the spike protein of SARS-CoV-2. ***Viruses***. *13*(11): 2214. https://doi.org/10.3390/v13112214.

Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, Kastritis E, Pavlakis GN, Dimopoulos MA. (2021) Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. ***Journal of Biomedical Science***. *28*: 9. https://doi.org/10.1186/s12929-020-00703-5.

Tuccori M, Ferraro S, Convertino I, Cappello E, Valdiserra G, Blandizzi C, Blandizzi C, Maggi F, Focosi D. (2020) Anti-SARS-CoV-2 neutralizing monoclonal antibodies: Clinical pipeline. ***mAbs***. *12*(1):

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]

https://doi.org/10.1080/19420862.2020.1854149.

Uno Y. (2020) Camostat mesilate therapy for COVID-19. ***Internal and Emergency Medicine***. *15*(8): 1577-1578. https://doi.org/10.1007/s11739-020-02345-9.

Vankadari N. (2020) Structure of furin protease binding to SARS-CoV-2 spike glycoprotein and implications for potential targets and virulence. ***The Journal of Physical Chemistry Letters***. *11*(16): 6655-6663. https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jpclett.0c01698.

Williams DM. (2018) Clinical pharmacology of corticosteroids. ***Respiratory Care***. *63*(6): 655-670. https://doi.org/10.4187/respcare.06314.

Xu Y. (2020) Unveiling the origin and transmission of 2019-nCoV. ***Trends in Microbiology***. *28*(4) 239-240. https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.02.001.

Xu J, Xu K, Jung S, Conte A, Lieberman J, Muecksch F, Lorenzi JCC, Park S, Schmidt F, Wang Z, Wang Z, Huang Y, Luo Y, Nair MS, Wang P, Schulz JE, Tessarollo L, Bylund T, Chuang Y, Olia AS, Stephens T, Teng IT, Tsybovsky Y, Zhou T, Munster V, Ho DD, Hatziioannou T, Bieniasz PD, Nussenzweig MC, Kwong PD, Casellas R. (2021) Nanobodies from camelid mice and llamas neutralize SARS-CoV-2 variants. ***Nature***. *595*(7866): 278-282. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03676-z.

Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, Chaudhary PK, Khanra S, Dhamija P, Sharma A, Kumar A, Handu S. (2021) Role of structural and non-structural proteins and therapeutic targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. ***Cells***. *10*(4): 821. https://doi.org/10.3390/cells10040821.

Yang N, Shen HM. (2020) Targeting the endocytic pathway and autophagy process as a novel therapeutic strategy in COVID-19. ***International Journal of Biological Sciences***. *16*(10): 1724. https://doi.org/10.7150/ijbs.45498.

Yang CJ, Wei YJ, Chang HL, Chang PY, Tsai CC, Chen YH, Hsueh PR. (2021) Remdesivir use in the coronavirus disease 2019 pandemic: A mini-review. ***Journal of Microbiology Immunology and Infection***. *54*(1): 27-36. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.09.002.

Zhao MM, Yang WL, Yang FY, Zhang L, Huang WJ, Hou W, Fan CF, Jin RH, Feng YM, Wang YC, Yang JK. (2021a) Cathepsin L plays a key role in SARS-CoV-2 infection in humans and humanized mice and is a promising target for new drug development. ***Signal Transduction and Targeted Therapy***. *28*(1): 134. https://doi.org/10.1038/s41392-021-00558-8.

Zhao J, Guo S, Yi D, Li Q, Ma L, Zhang Y, Wang J, Li X, Guo F, Lin R, Liang C, (2021b) A cell-based assay to discover inhibitors of SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase. ***Antiviral Research***. *190*: 105078. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105078.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]

A Review Concerning the Mechanism of Action of Potential Drugs Against COVID-19

Matia Sadat Borhani*, Seyyed Sajjad Hosseini

Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Gonbad-Kavoos University, Gonbad-Kavoos, Golestan, Iran

borhani@gonbad.ac.ir

Abstract

SARS coronavirus-2 was first identified in Wuhan, China in December 2019 and was declared a pandemic disease by the World Health Organization on March 11, 2020. The high incidence of Covid-19 disease and the resulting mortality due to rapid genetic changes in the virus have led researchers to suggest different treatment options. There are still many questions about the pathogenesis and role of proteins in this virus. The answers to these questions can be very effective in the design and development of effective antiviral drugs as well as vaccines to prevent the disease. In this review article, SARS coronavirus-2 is first examined molecularly. Then, the latest research studies on effective treatments against COVID-19 disease are mentioned and, in each case, the mechanism of action of the potential drugs is explained.

Keywords: Pathogenesis, Remdesivir, SARS coronavirus-2, Molnupiravir, Nanobody

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4]