

ویروس کرونا بر اساس آخرین اطلاعات منتشر شده ژنتیکی (۳)

۹۹/۱/۱۲

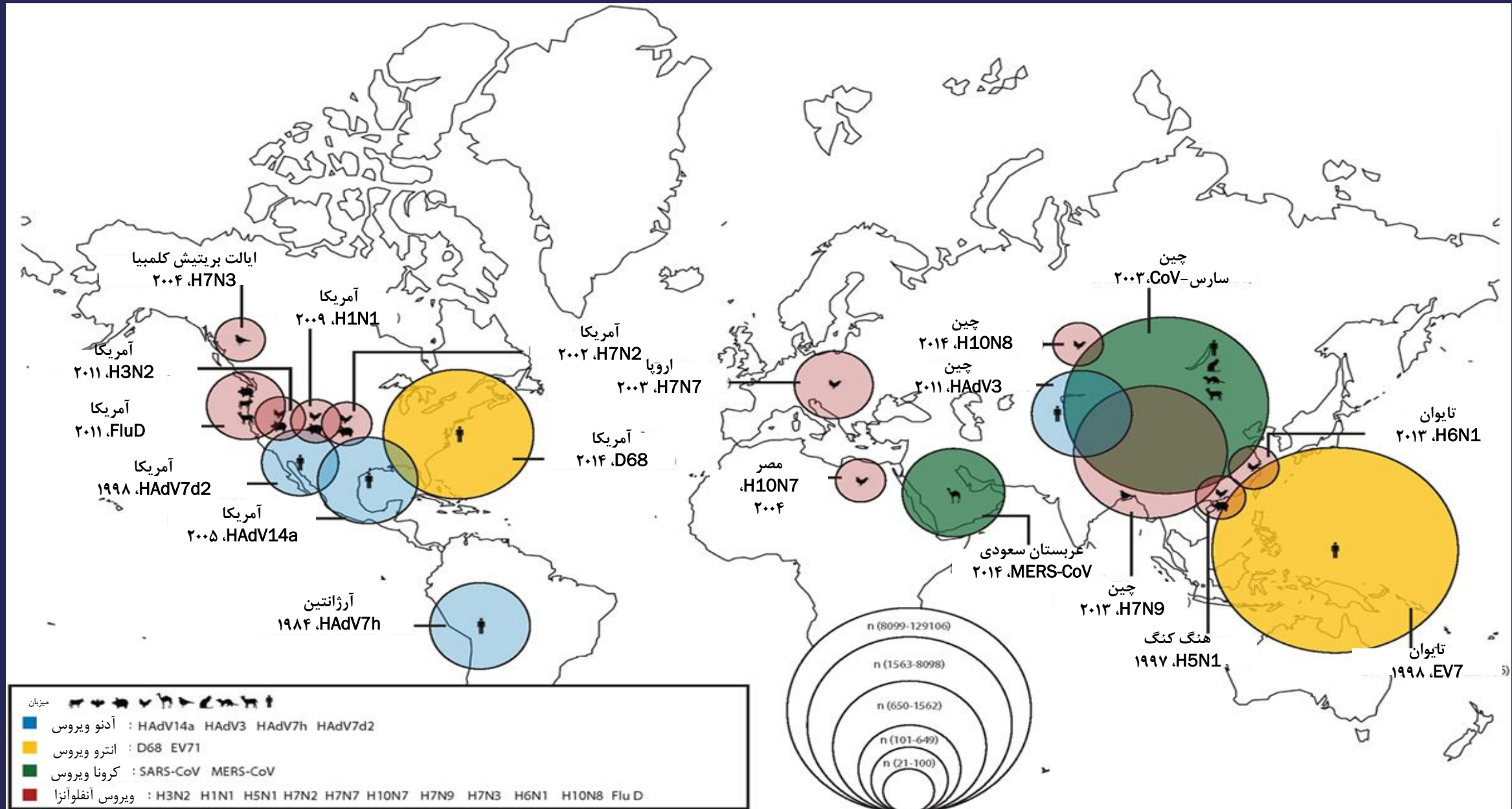
دکتر در محمد کردی ، عضو هیئت علمی (ژنتیک مولکولی) دانشگاه سیستان و بلوچستان

<https://www.usb.ac.ir/Astaff/dkordi/Fa/>

مفاهیم کلی ویروس ها

- ویروس ها از لحاظ نوع ماده ژنتیکی به دو دسته کلی تقسیم بندی میشوند: DNA دار و RNA دار.
- ویروس های RNA دار به سرعت تکامل پیدا میکنند و تنوع ژنتیکی بالایی را در دوره های نسبتاً کوتاهی جمع میکنند. علت این عمر سرعت بالای جهش های نوکلئوتیدی است.
- تنوع توالی های ویروسی میتواند برای ساختن روابط فیلوژنتیک بین گونه ها و سویه ها و استنباط الگو های تکاملی مورد تجزیه و تحلیل قرار گیرند. در صورت وجود نوترکیبی در ژنوم رسم یک درخت تبارزایی واحد نمیتواند تکامل کامل را مشخص کند. زیرا نوترکیبی در بسیاری از ویروس ها متداول است.
- استفاده از جهش ها و نوترکیبی موجب تولید فنوتیپ های ویروسی جدید میشود. بنابراین نه تنها نوترکیبی مهم است بلکه عدم حضور آن می تواند تجزیه و تحلیل های مبتنی بر درخت فیلوژنی را دچار تحریف کند.

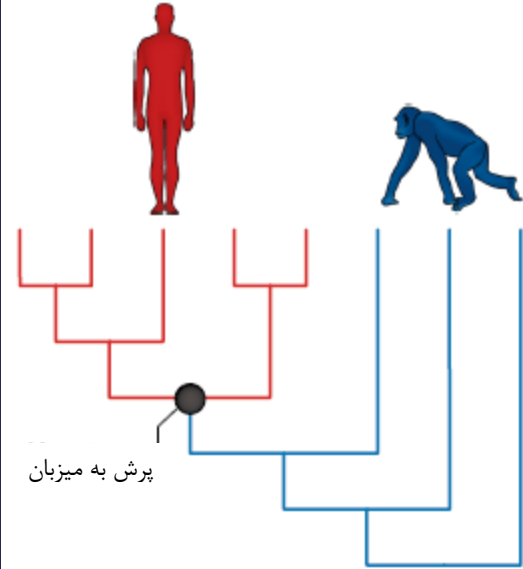
منشا چند ویروس مهم در چند سال اخیر



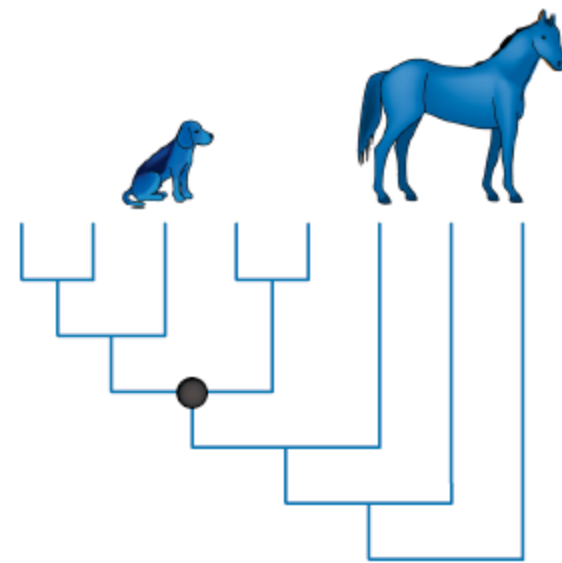
عبور ویروس ها از سد بین گونه ای

- هنوز هیچ گونه دلیلی مشخصی برای عبور ویروس از سد بین گونه ای و ورود به میزبان های جدید وجود ندارد. قبل از عبور از سد، عامل بیماری زا انتخاب شده تا حدت خود را برای انتقال به میزبان جدید به میزان بالایی بهینه کند.
- بلافاصله پس از عبور از سد، احتمالاً در ابتدا پاتوژن ضعیف خود را با میزبان جدید سازگار می کند که ممکن است ظهور موفقیت آمیز داشته باشد. در واقع مرگ و میر بالا میزبان با کاهش انتقال موفقیت آمیز در مورد ویروس های انسانی همراه است.
- به طور کلی سه سناریو برای تکامل سریع ویروس حین گذر از سد بین گونه ای وجود دارد: ۱. برخی از ویران کننده ترین بیماری های اپیدمی در نتیجه یک واقعه انتقال با افزایش حدت چشم گیری همراه است. به عنوان مثال ویروس HIV اگر در انسان درمان نشود به بیمار ایدز پیشرفت خواهد کرد. این در حالی است که در پریمات ها این ویروس بدون بیماری ظاهر می شود یا با بیماری ساده همراه است. ۲. در انتقال ویروس به گونه جدید هیچگونه افزایش حدتی مشاهده نمی شود. به عنوان مثال میتوان ویروس A3H3N8 اشاره کرد که از اسب به سگ منتقل شده و در هر دو مورد به شکل خفیف مشاهده می شود. ۳. در حالت سوم ممکن است کاهش حدت در گونه های جدید میزبان پس از عبور از سد مشاهده شود و حتی ممکن است بدون شناسایی باقی بمانند. نمونه ای از کاهش حدت به دنبال عبور از سد مربوط به ویروس IHNV است که از سالمون به قزل آلا سرایت می کند.

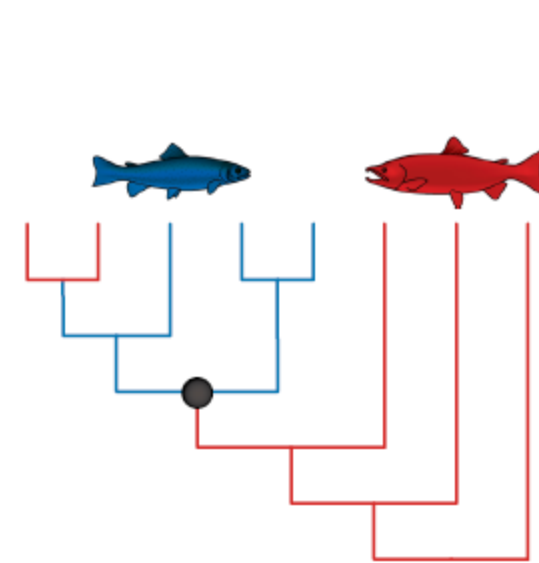
a افزایش حدت



b بدون تغییر در حدت



c افزایش حدت

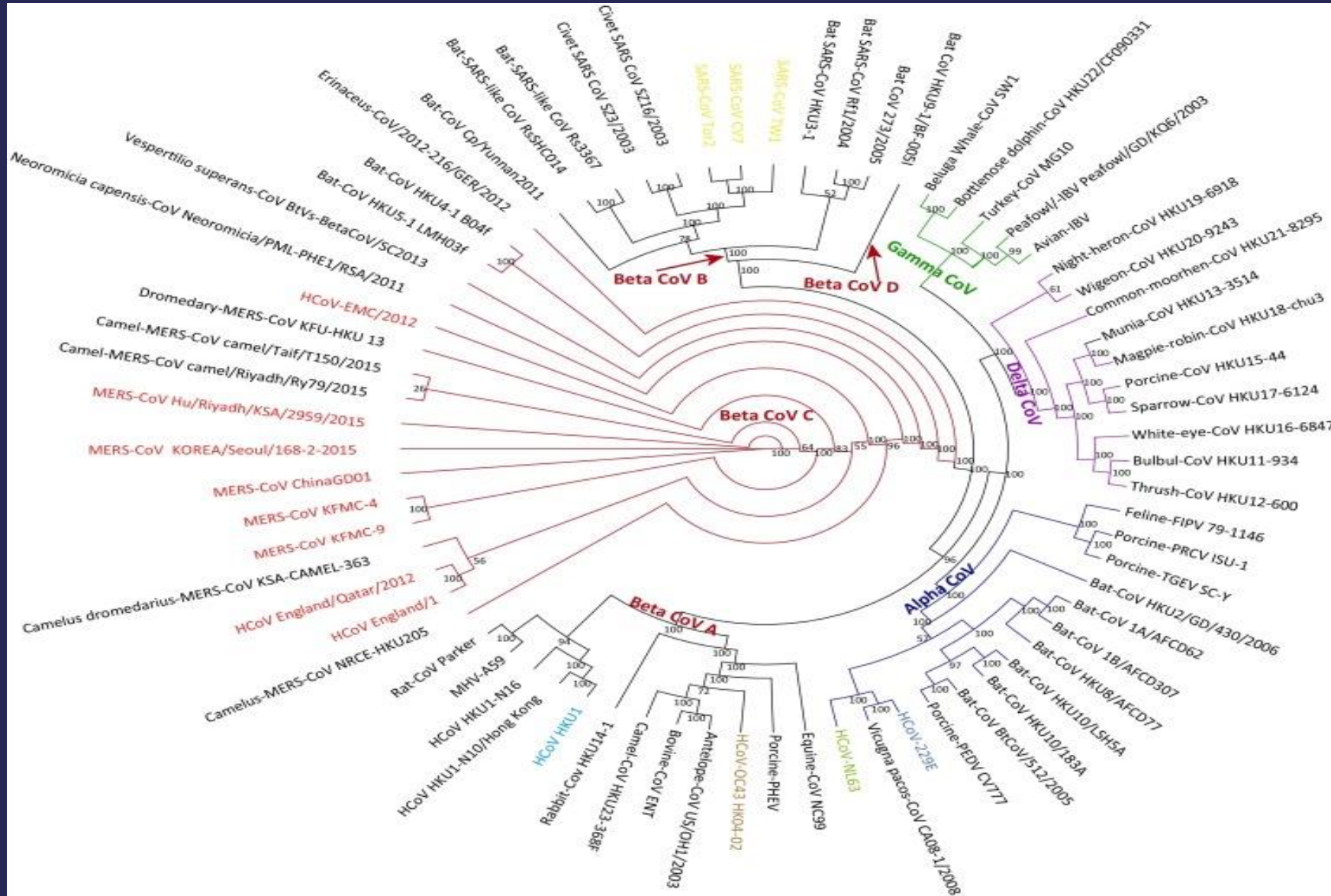


حدت بالا حدت کم

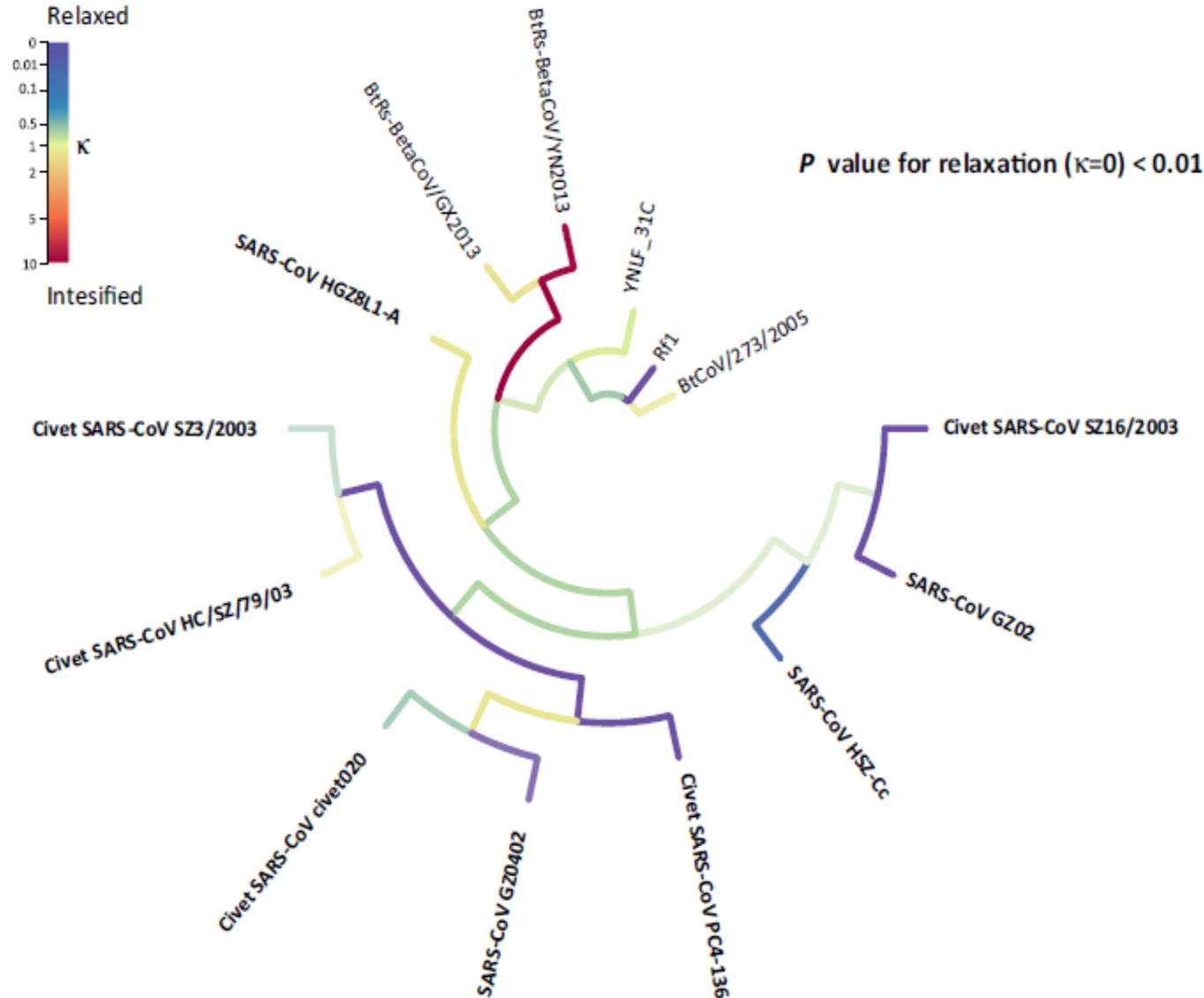
انواع روش های شناسایی تکامل مولکولی و ویروس

۱. **درخت فیلوژنی:** از روش های بر پایه فاصله نوکلئوتیدی و ویژگی ها می توان در بازسازی درخت فیلوژنی استفاده کرد.
۲. **تشخیص نو ترکیبی:** محل شکست های نو ترکیبی را میتوان با استفاده از عدم نابرابری فیلوژنتیکی در هنگام Alignment یا از طریق ارزیابی جانشینی نوکلئوتیدی در مناطق ژنتیکی شناسایی کرد.
۳. **آنالیز گزینش طبیعی مثبت:** گزینش طبیعی مثبت معمولا بر اساس تنوع ω در بین سایت ها یا دودمان های مختلف تخمین زده میشود. محاسبه ω از طریق داده ها و روش های آماری بدست می آید.
۴. **گزینش طبیعی آرام:** هنگامی که مقادیر ω کمتر و نزدیک عدد ۱ باشند این نوع گزینش را داریم.
۵. **اشباع نرخ جایگزینی ها:** اشباع میزان جایگزینی ها می تواند یک موضوع مهم برای درخت های بزرگ باشد.
۶. **محدودیت مترادف ها:** منطقه ای با مترادف های اضافی میتواند از طریق روش های جدید به راحتی شناسایی شوند.

رسم درخت فیلوژنی و مقایسه انواع ویروس های کرونا



تکامل پروتئین های جانبی کرونا ویروس با کمک آنالیز گزینش طبیعی آرام

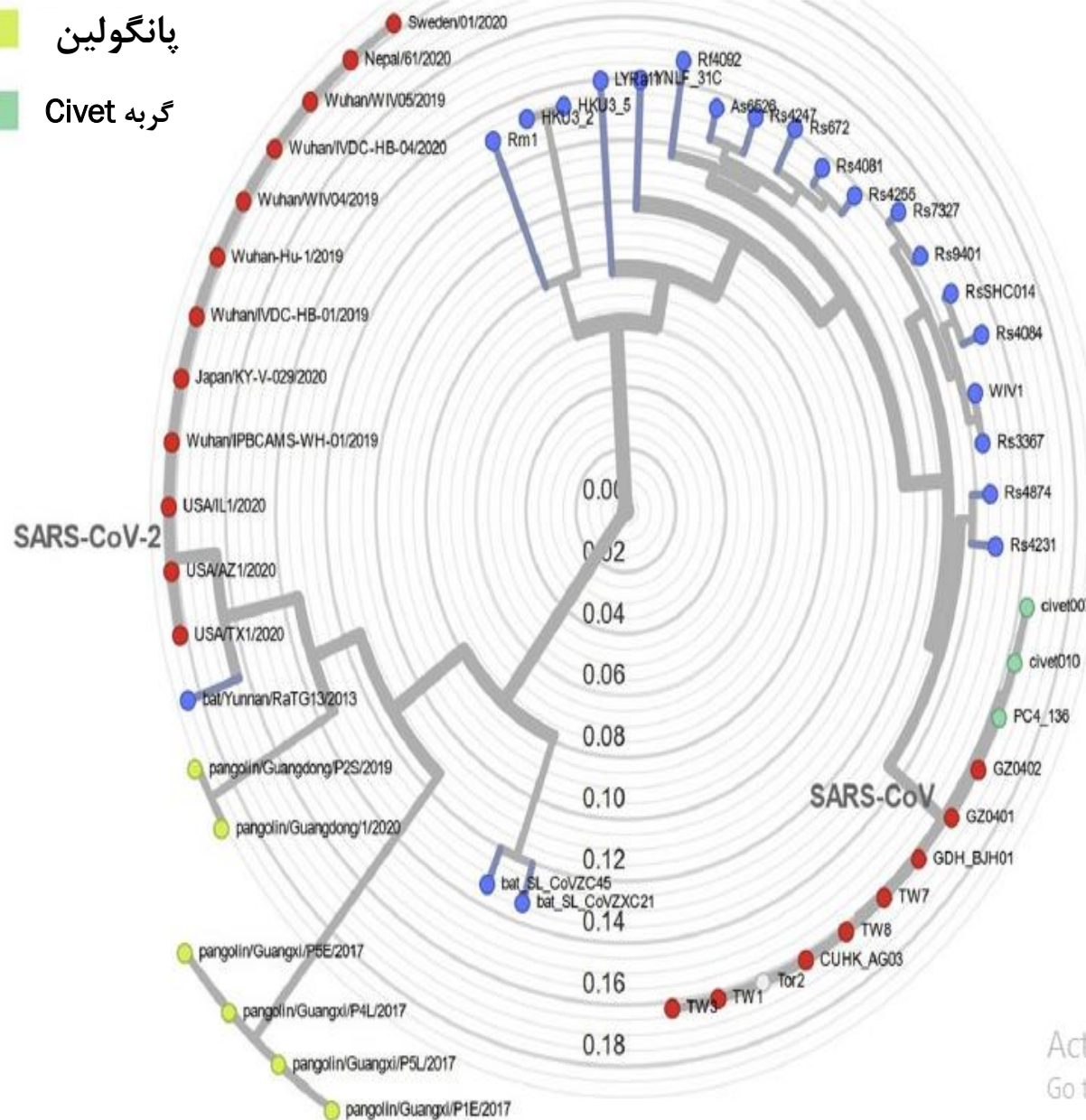


آنالیز تکاملی توالی کامل ORF8

میزبان		
تعداد توالی	6	18
نسبت dS/dN	0.18 (0.13, 0.25)	2.65 (1.33, 4.65)
تست گزینش مثبت:		
PAML site models	انجام نشده است	$P = 0.18$
PARRIS	انجام نشده است	$P = 0.67$

A

- انسان (Red square)
- پانگولین (Yellow-green square)
- خفاش (Blue square)
- گره Civet (Green square)

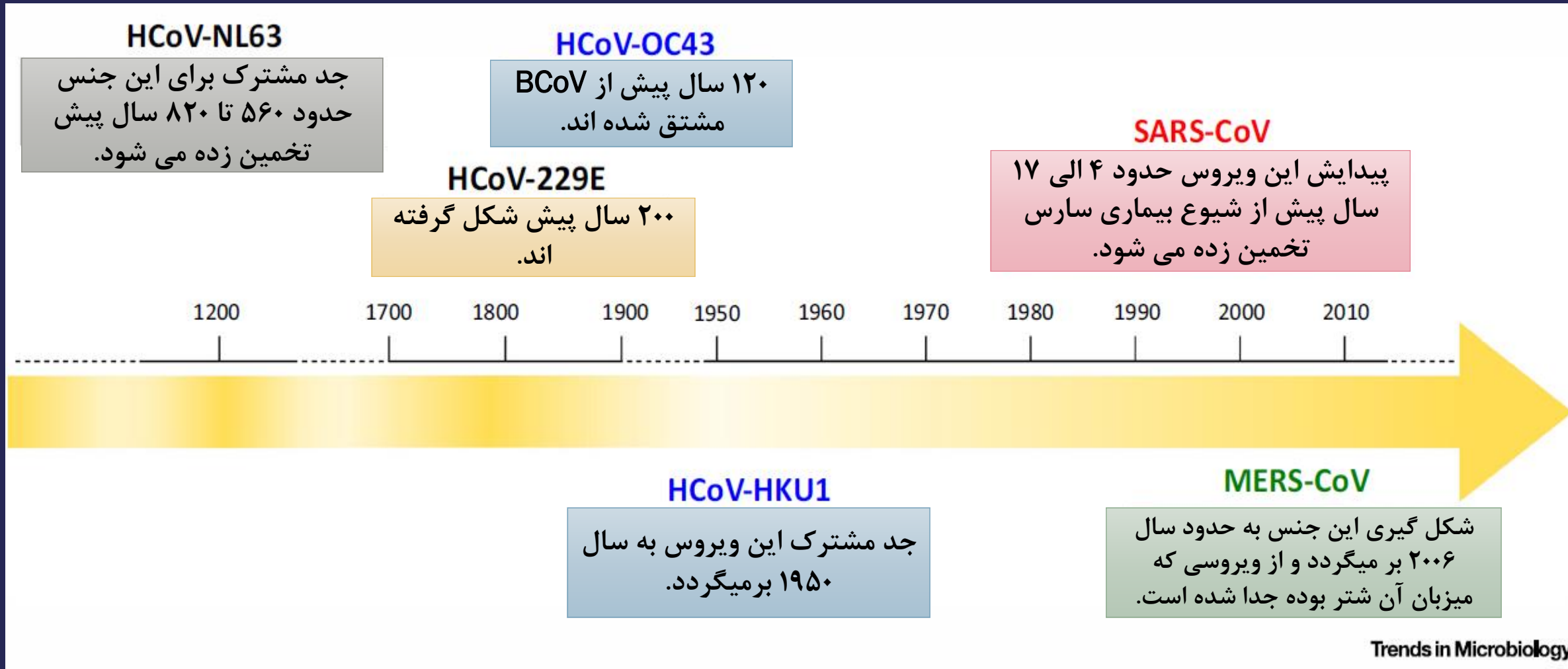


این درخت فیلوژنی نشان دهنده تکامل ویروس سارس در چهار میزبان مختلف میباشد.

منشا CoV و ظهور HCoV

- کرونا ویروس ها به چهار جنس کلی دسته بندی میشوند: آلفا، بتا، گاما و دلتا.
- دسته آلفا و بتا تنها در بین میزبان های پستاندار گردش میکنند. جنس های گاما و دلتا عمدتاً پرندگان را آلوده می کنند.
- آنالیز ژن مربوط به آنزیم RNA پلی مرز وابسته به RNA در ۴۳ مورد از کرونا ویروس های مختلف نشان می دهد که جد مشترک این ویروس حدود ۱۰۰۰۰ سال پیش شکل گرفته است و از تکاملش، این چهار جنس حاصل شده اند.
- داده ها نشان می دهد که در پیدایش این ویروس و تکامل آن نیروی چون گزینش طبیعی، خصوصاً گزینش طبیعی منفی نقش دارند. هنگام آنالیز شاخه های درخت فیلوژنی می توان از اشباع نرخ مترادف ها استفاده کرد.
- ظهور جنس های HCoV-NL63 و HCoV-229E حدود ۸۰ سال پیش اتفاق افتاده است.
- ویروس HCoV-OC43 ۱۲۰ سال پیش به وجود آمده و با ویروس جنس BCoV جد مشترک دارد.
- همچنین برای ویروس های SARS-CoV و MERS-CoV مطالعات مولکولی نشان می دهد که حدوده سه دهه پیش شکل گرفته اند و همچنین این جنس ها از کرونا ویروس خفاش مشتق شده اند.

زمانبندی شکل گیری انواع HCoV:



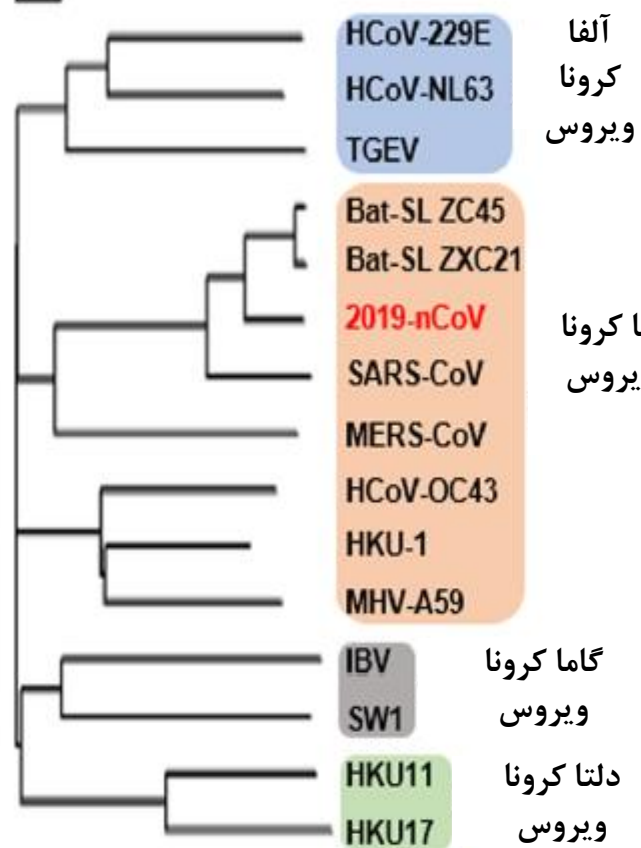
ساختار ژنومی و همانند سازی کرونا ویروس

- ژنوم کرونا ویروس از یک رشته RNA تشکیل شده است و به طور تقریبی شامل ۳۰ هزار نوکلئوتید میشود. در سمت 5' این رشته ساختار کلاهک و در سمت 3' دم پلی آدنین قرار دارد.
- RNA ژنومی به عنوان الگو برای ترجمه مستقیم پلی پروتئین ها استفاده میشود. پروتئین ها از طریق کمپلکس همانند سازی-رونویسی (RTC) ساخته می شوند. مجموعه ای از RNA های سنتزی از طریق RTC به صورت ناپیوسته ساخته میشوند.
- ژنوم این ویروس حداقل دارای ۶ Open reading frame (ORF) می باشد. اولین ORF حدود دو سوم طول ژنوم را به خود اختصاص داده است و ۱۶ پروتئین غیر ساختاری را کد میکند.
- یک سوم باقی مانده ژنوم، ORF های دیگر را شامل می شود که در نزیک انتها 3' قرار دارند و چهار پروتئین ساختاری کلی را کد میکند که شامل: پروتئین های اسپایک (S)، غشا (M)، پوششی (E) و نوکلئوپروتئین (N) می شود.
- هم ترازوی یا Alignment حاصل از توالی ژنومی کرونا ویروس های مختلف نشان می دهد که در منطقه کد کننده پروتئین های غیر ساختاری ۵۸٪ تطابق و در ناحیه کد کننده پروتئین های ساختاری ۴۳٪ تطابق وجود دارد.

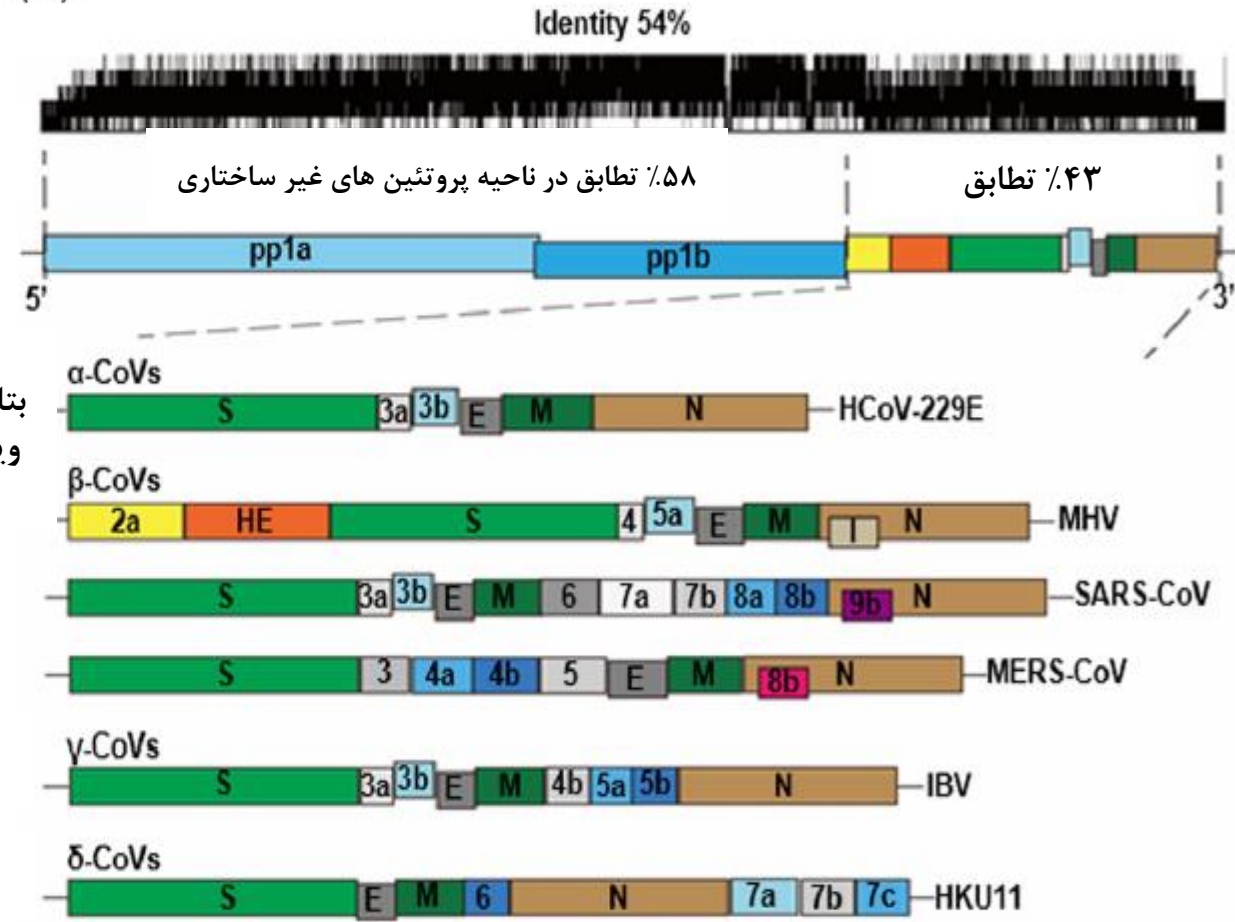
چهار زیر خانواده Coronavirinae

(A)

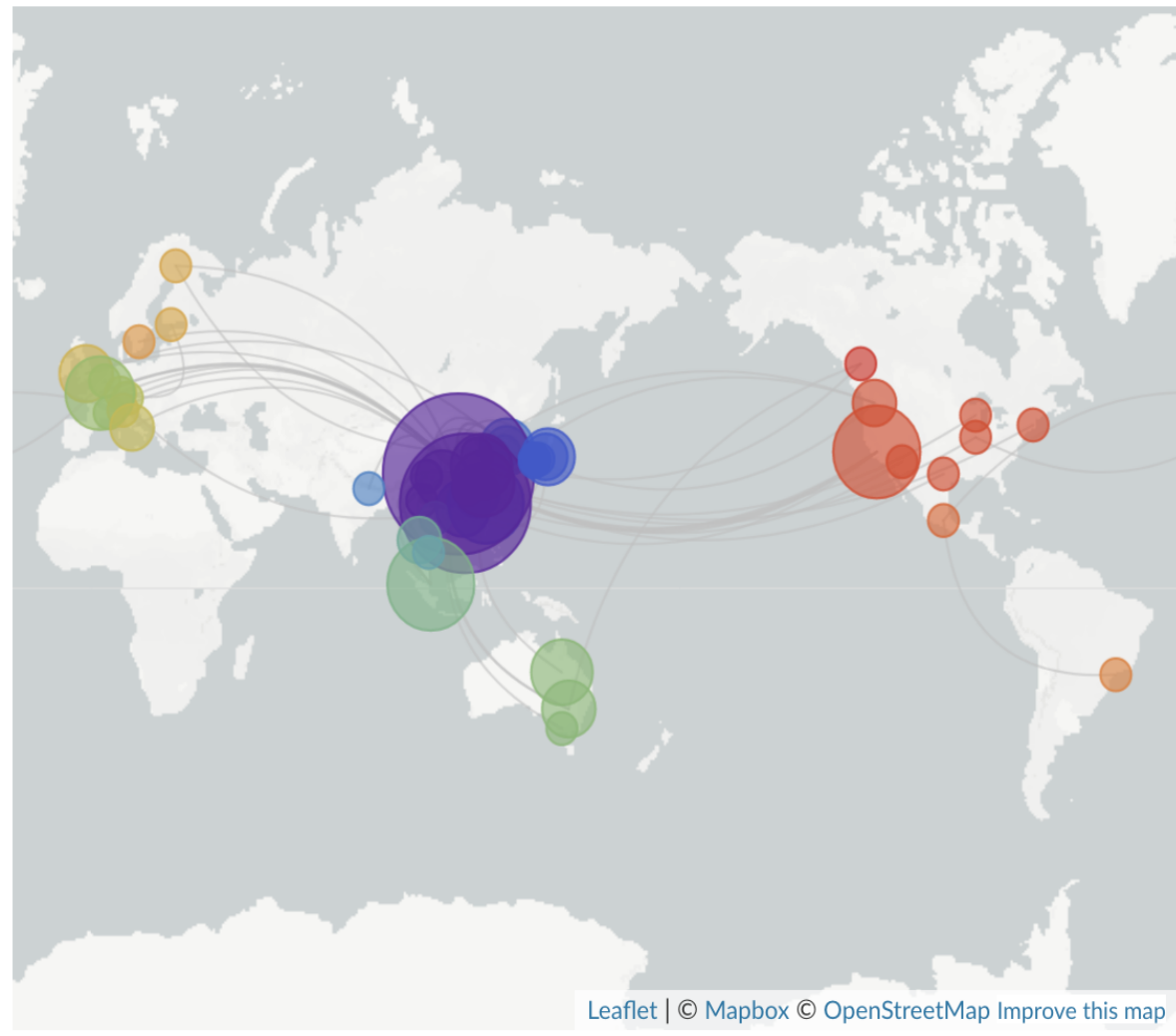
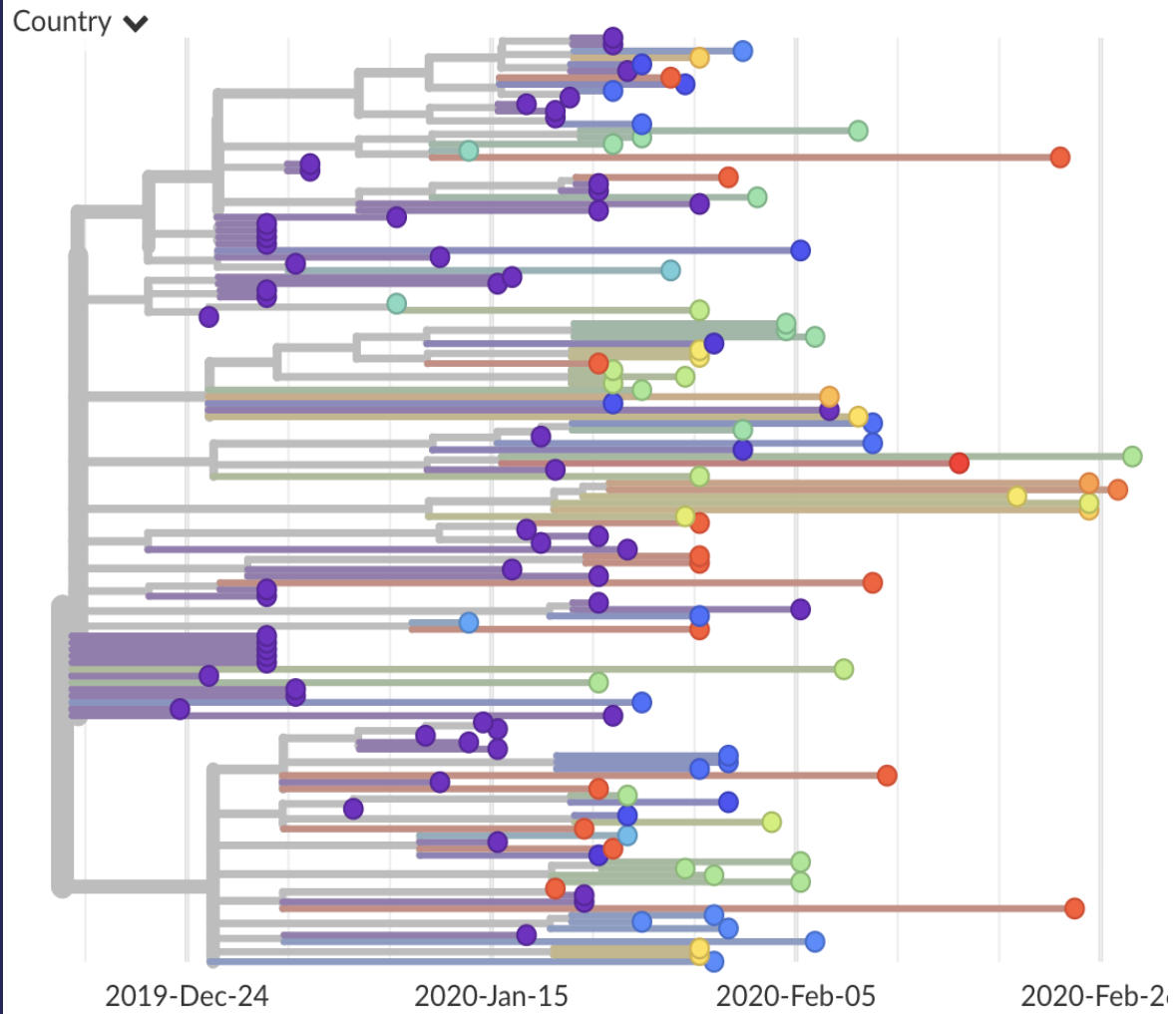
0.05



(B)



مقایسه توالی ژنتیکی ویروس کرونا در کشورهای مختلف



عملکرد	پروتئین های غیر ساختاری کووید ۱۹
تجزیه mRNA های سلول و جلوگیری از سیگنال IFN	nps1
عملکرد هنوز شناسایی نشده است	nps2
شکستن پلی پپتیداز ها، جلوگیری از پاسخ ایمنی ذاتی میزبان، ترویج بیان سایتوکان ها	nps3
شکل گیری DMV	nps4
شکستن پلی پپتیداز ها، جلوگیری از سیگنال IFN	nps5
محدود کردن پاسخ های آتوفاگوزوم، شکل گیری DMV	nps6
کوفاکتور با پروتئین های شماره ۸ و ۱۲	nps7
کوفاکتور برای پروتئین ۷ و ۱۲، پریماز	nps8
دایمریزاسیون و اتصال به RNA	nps9
ستونی برای پروتئین های شماره ۱۴ و ۱۶	nps10
عملکرد هنوز شناسایی نشده است	nps11
پرایمر وابسته به RdRp	nps12
RNA هلیکاز، 5' تری فسفاتاز	nps13
اگزوریبونوکلئاز	nps14
اندوریبونوکلئاز	nps15
اثر منفی روی پاسخ های سیستم ایمنی ذاتی	nps16

جهش‌ها می‌توانند باعث آشکار شدن حرکت‌های بعدی ویروس بشوند:

■ ویروس‌شناسی در بیمارستان Charite برلین، پس از توالی‌یابی ویروس موجود در بدن یک شخص آلوده اعلام کرد که ژنوم آن مشابه ویروس موجود در یک بیمار آلوده شده در ایتالیا است که یک ماه زودتر مبتلا شده بود.

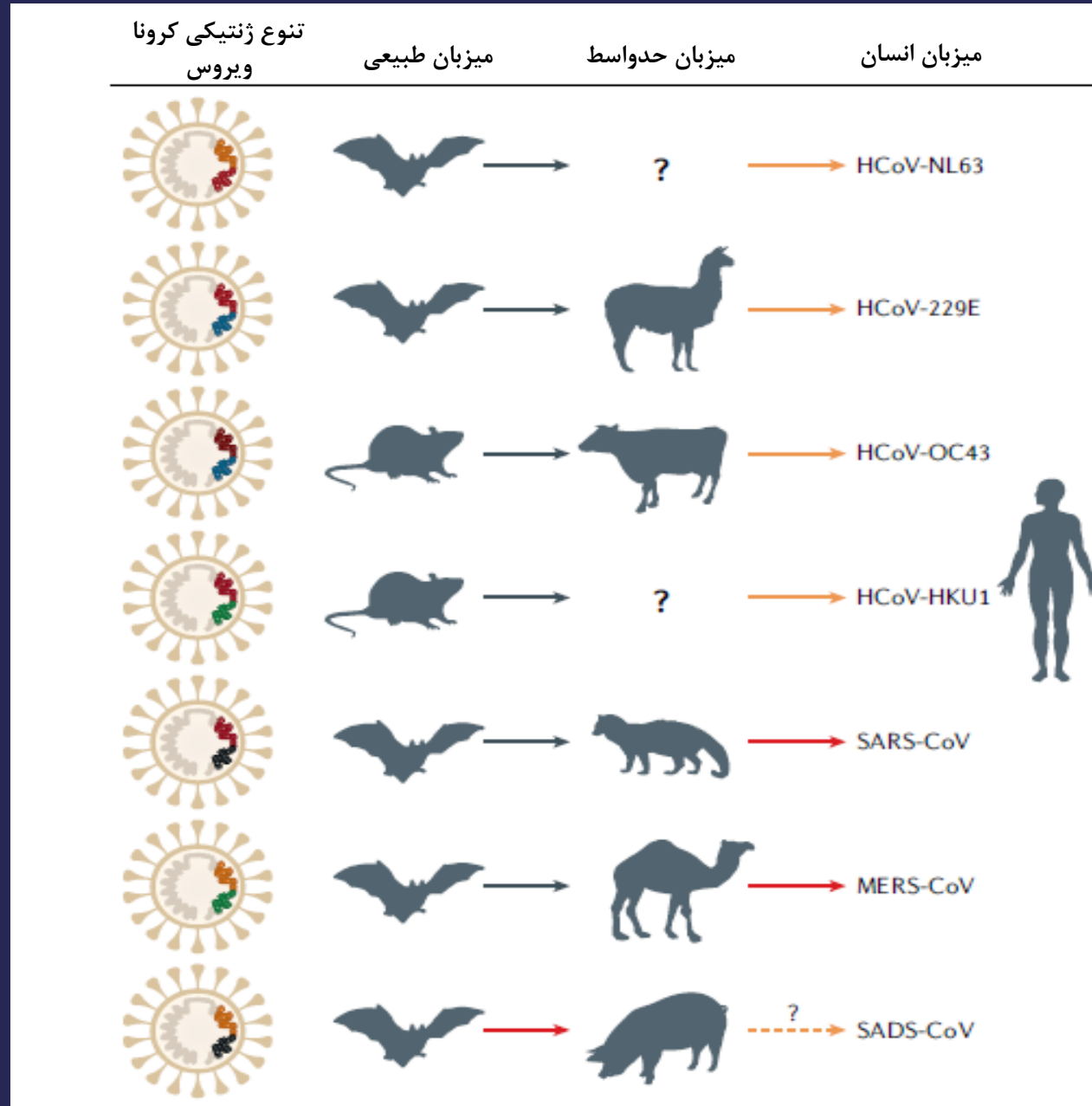
■ هر دو بیمار، سه جهش مشترک را دارا بودند که در ژنوم ویروس‌های توالی‌یابی شده در چین یافت نشده‌اند. با این حال برخی از دانشمندان معتقدند که این جهش‌ها در ایتالیا رخ داده‌اند و در نهایت به برلین رسیده‌اند. اما برخی دیگر معتقدند که ممکن است این جهش‌ها در کشور چین رخ داده و توسط یک ناقل به سراسر دنیا حمل شده است.

■ ریچارد نهر از اساتید دانشگاه Basel معتقد است که با افزایش گسترش این ویروس شاهد تنوع بیشتر و بیشتری خواهیم بود.

■ بررسی توالی ژنومی پاتوژن نشان می‌دهد که این ویروس از یک سد گونه‌ای پرش کرده است و از حیوان به انسان منتقل شده است و اگر از چندین سد گونه‌ای عبور کرده بود تنوع بیشتری در این ژنوم قابل مشاهده بود. با این حال ایجاد تنوع در ژن ویروس متوقف نمی‌شود و از طریق جهش‌ها ادامه می‌یابد.

- ماشین تصحیح خطا در ویروس نمیتواند تمامی اشتباهات حین همانند سازی ژنوم را ویرایش کند در نتیجه طبق تحقیقات دانشمندان در هر ماه یک تا دو جهش جدید در ژنوم پدیدار می شود. سرعت ظهور این جهش ها دو تا چهار برابر کندتر از ویروس آنفلوآنزا می باشد.
- دانشمندان با کمک این تغییرات درخت فیلوژنی را ترسیم میکنند. از این طریق بین گونه های مختلف این ویروس ارتباط برقرار میکنند.
- برای مثال می توان به مطالعه ای که در واشنگتن، در تاریخ ۲۷ فوریه اشاره کرد. توالی یابی ژنوم ویروس کرونا که از یک فرد جوان جدا شده بود نشان داد در توالی حاصل سه جهش جدید ایجاد شده است که این سه جهش در ژنوم مربوط به ویروسی که در ۶ هفته قبل مورد بررسی قرار گرفته بود، یافت نشده بود.
- دانشمندان همچنین به دنبال شناسایی جهش هایی هستند که سرعت انتشار و خطر این پاتوژن را افزایش می دهند.
- برای بررسی عملکرد های این جهش ها نیاز است تا نتیجه این تغییرات را بر روی کشت سلول یا مدل های حیوانی بررسی شود.

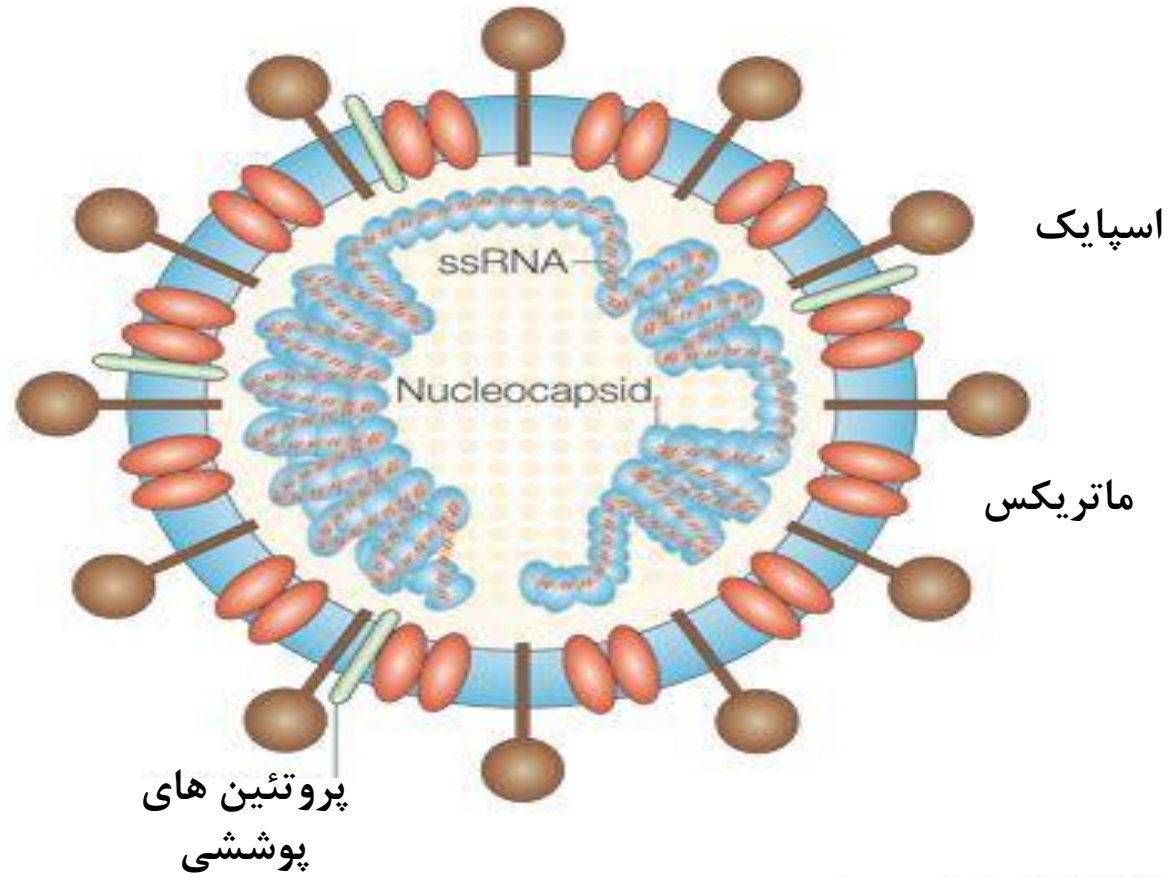
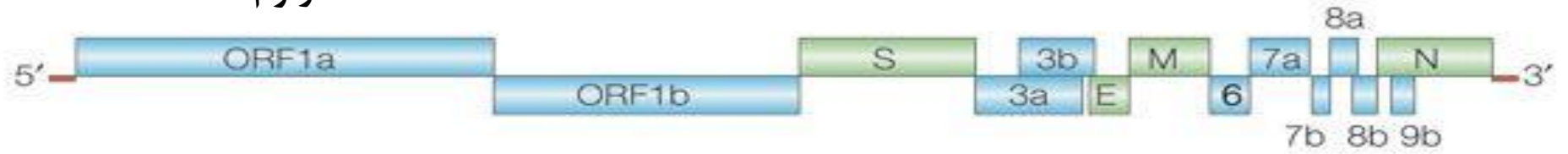
انواع کرونا ویروس هایی که میتواند انسان را آلوده کند و منشا آنها:



تکامل مولکولی ژنوم ویروس کرونا انسانی (HCoVs)

- HCoVs به کرونا ویروس هایی اطلاق می شود که میزبانشان انسان می باشد، از جمله مهم ترین مثال های آنها می توان به SARS-CoV و MERS-CoV اشاره کرد. اینها پاتوژن ها از حیوانات وحشی سرچشمه گرفته اند.
- این خانواده از ویروس ها ژنوم بزرگی دارند که یک مجموعه از اجزای ساختاری و غیر ساختاری را کد میکنند. همچنین در مطالعات مشخص شده است که یک مجموعه از پروتئین های جانبی را نیز سنتز میکنند که در گونه های مختلف این ویروس بسیار متفاوت می باشند.
- تکامل ژنوم این ویروس نه تنها وابسته به جهش و نوترکیبی است بلکه حذف ها و اضافه شدن نوکلئوتید ها نیز نقش مهمی دارند.

SARS-CoV ژنوم

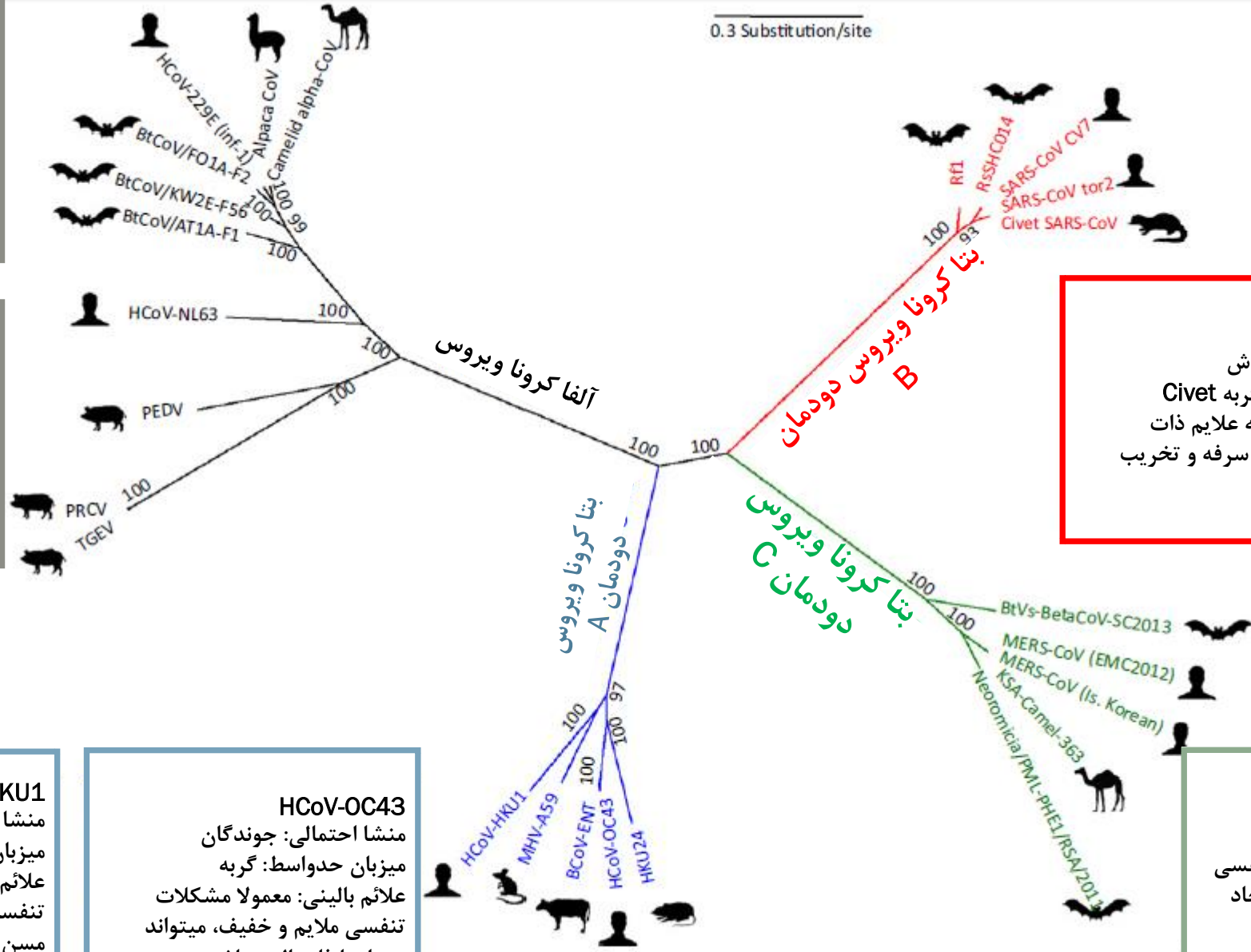


نحوه سازمان یابی ژنوم HCoV

- همانطور که قبلا اشاره شده است ژنوم این ویروس RNA تک رشته ای و Positive-sense می باشد. قدمت این خانواده از ویروس ها به هزار سال میرسد. تمام کرونا ویروس ها سازمان بندی مشابهی در ژنوم خود دارند.
- در بین ویروس های RNA دار، ویروس کرونا دارای بزرگترین طول ژنوم می باشد. اعتقاد براین است که طویل بودن ژنوم ویروس کووید به دلیل پیروی از افزایش همانند سازی در حداقل بخشی از ژنوم میباشد.
- میزان جهش ها برای CoVها متفاوت است، احتمالا وابسته به میزان سازگاری با میزبان جدید دارد.
- نکته مهم این است گسترش و طویل شدن ژنوم امکان دستیابی به ژن هایی که باعث تولید پروتئین های جانبی میشوند را افزایش می دهد. این پروتئین ها میتوانند باعث سازگاری بیشتر ویروس با میزبان شوند و غالبا در سرکوب سیستم ایمنی و حدت نقش دارند.
- پروتئین های جانبی از نظر تعداد و توالی حتی در بین CoV های متعلق به یک منشا، متفاوت هستند.

درخت فیلوژنی مربوط به HCoVها و مقایسه آن ها:

0.3 Substitution/site



HCoV-229E
 منشا احتمالی: خفاش
 میزبان حدواسط: شتر
 علائم بالینی: عفونت های
 تنفسی، گزارش ذات الریه در
 افراد با نقص ایمنی

HCoV-NL63
 منشا احتمالی: خفاش
 میزبان حدواسط: نامشخص
 علائم بالینی: معمولا مشکلات
 تنفسی همراه با تب و سرفه،
 معمولا در کودکان همرا با
 انسداد حنجره

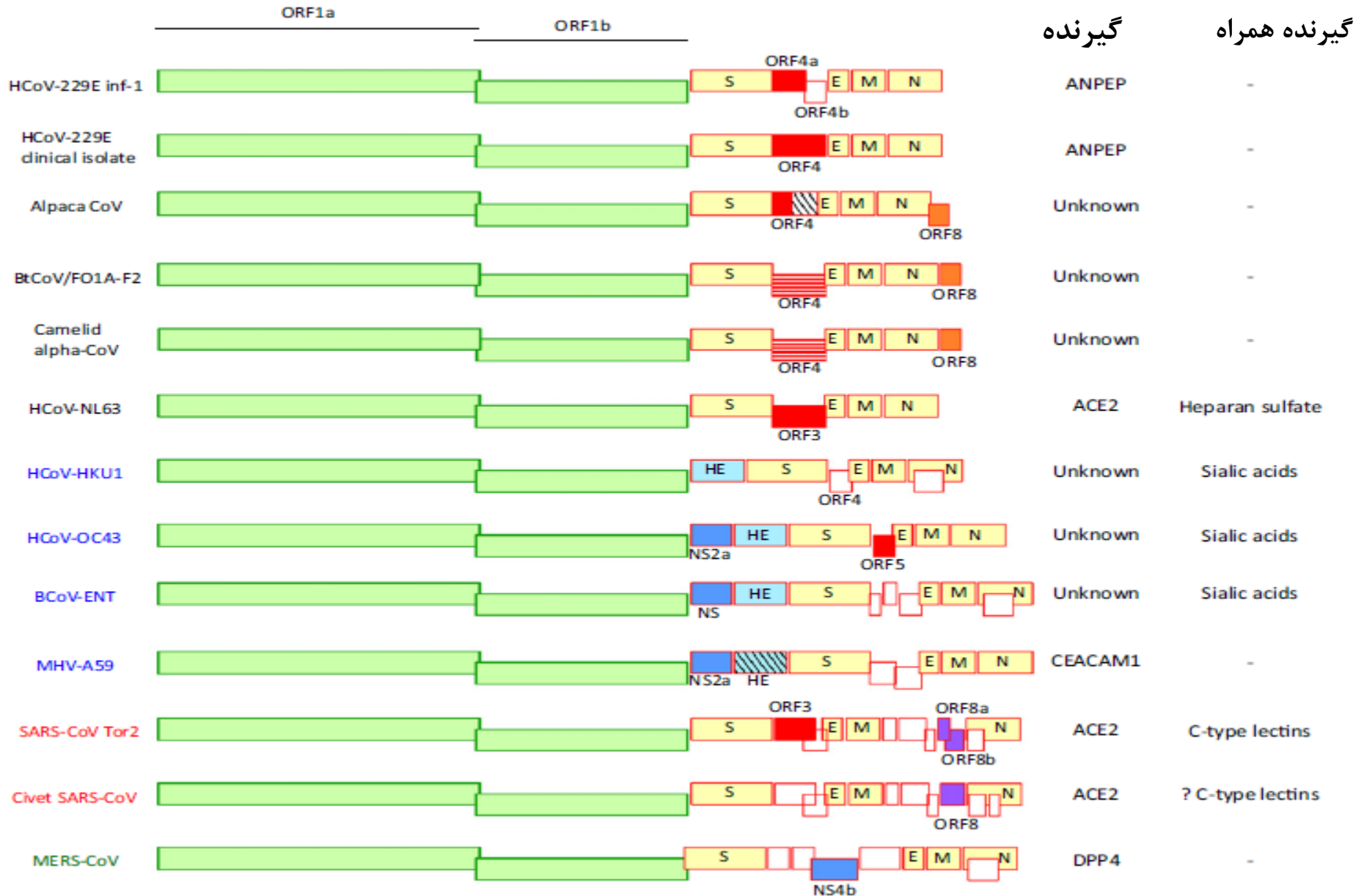
SARS-CoV
 منشا احتمالی: خفاش
 میزبان حدواسط: گربه Civet
 علائم بالینی: مشابه علائم ذات
 الریه همراه با تب و سرفه و تخریب
 بافت تنفسی

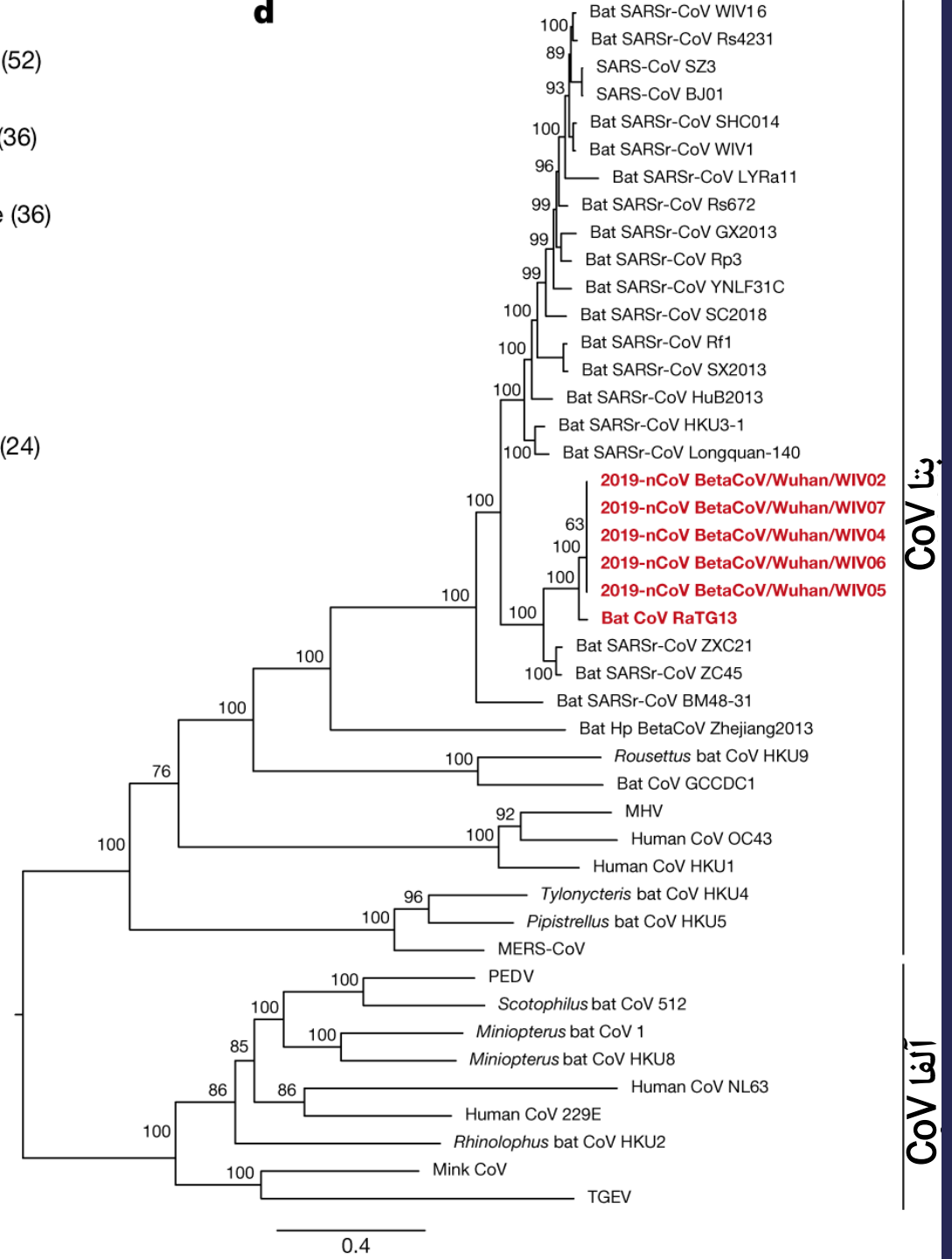
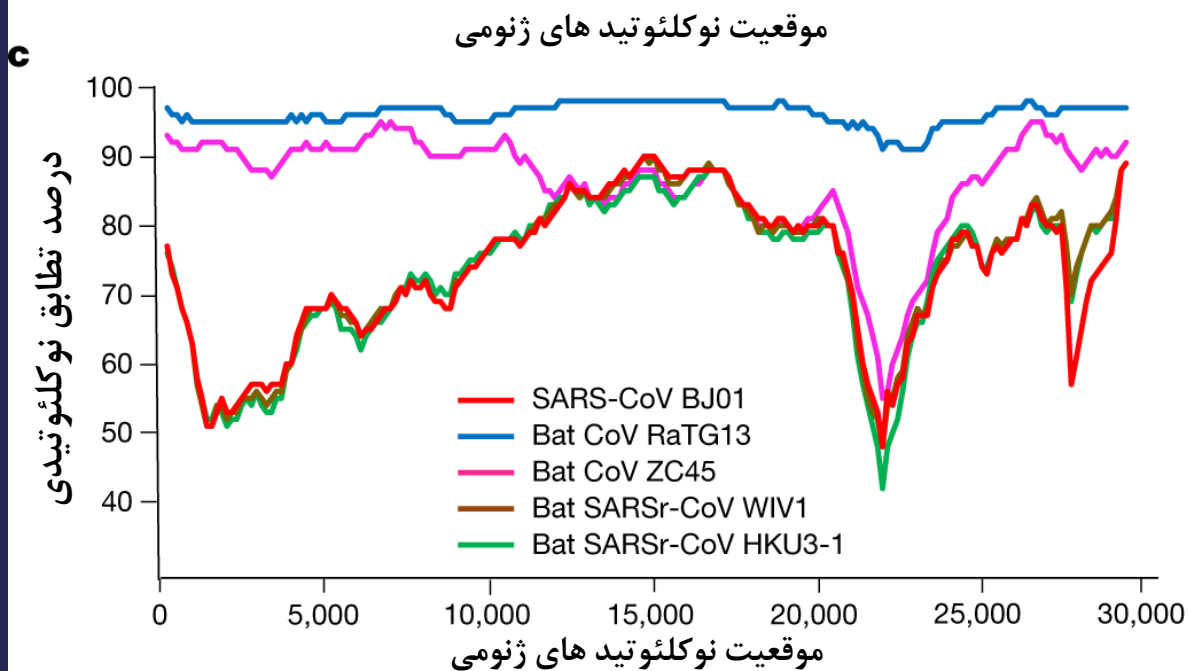
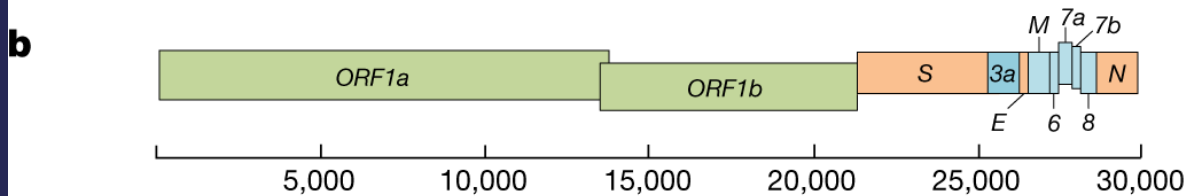
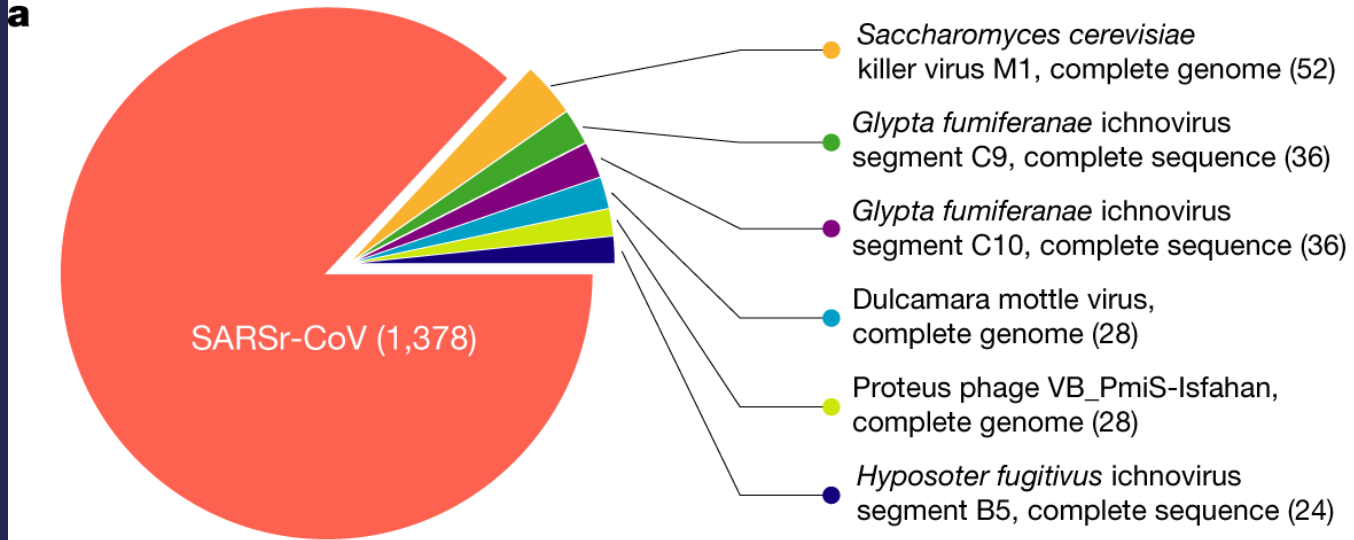
HCoV-HKU1
 منشا احتمالی: جوندگان
 میزبان حدواسط: جوندگان
 علائم بالینی: معمولا مشکلات
 تنفسی ملایم، در نوزادان افراد
 مسن و افراد با نقص ایمنی مشکلات
 گوارشی نیز گزارش شده است

HCoV-OC43
 منشا احتمالی: جوندگان
 میزبان حدواسط: گربه
 علائم بالینی: معمولا مشکلات
 تنفسی ملایم و خفیف، میتواند
 همراه با ذات الریه باشد

MERS-CoV
 منشا احتمالی: خفاش
 میزبان حدواسط: شتر
 علائم بالینی: معمولا مشکلات تنفسی
 ملایم تا شدید به همراه سندرم حاد
 تنفسی و نقص کلیه، نشانه های
 مشکلات گوارشی نیز گزارش شده
 است

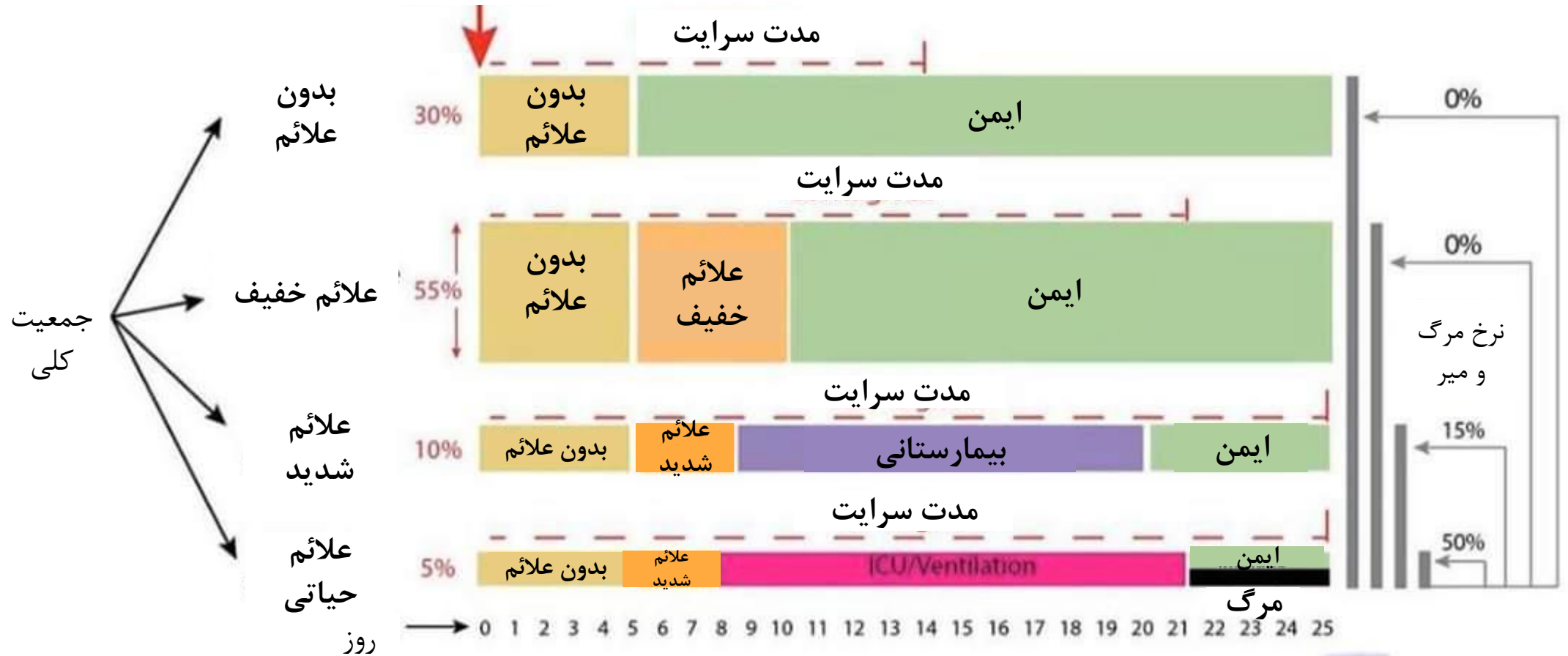
سازمان دهی و مقایسه ژنوم چند جنس کرونا ویروس:





دسته بندی بیماران مبتلا به ویروس کووید ۱۹

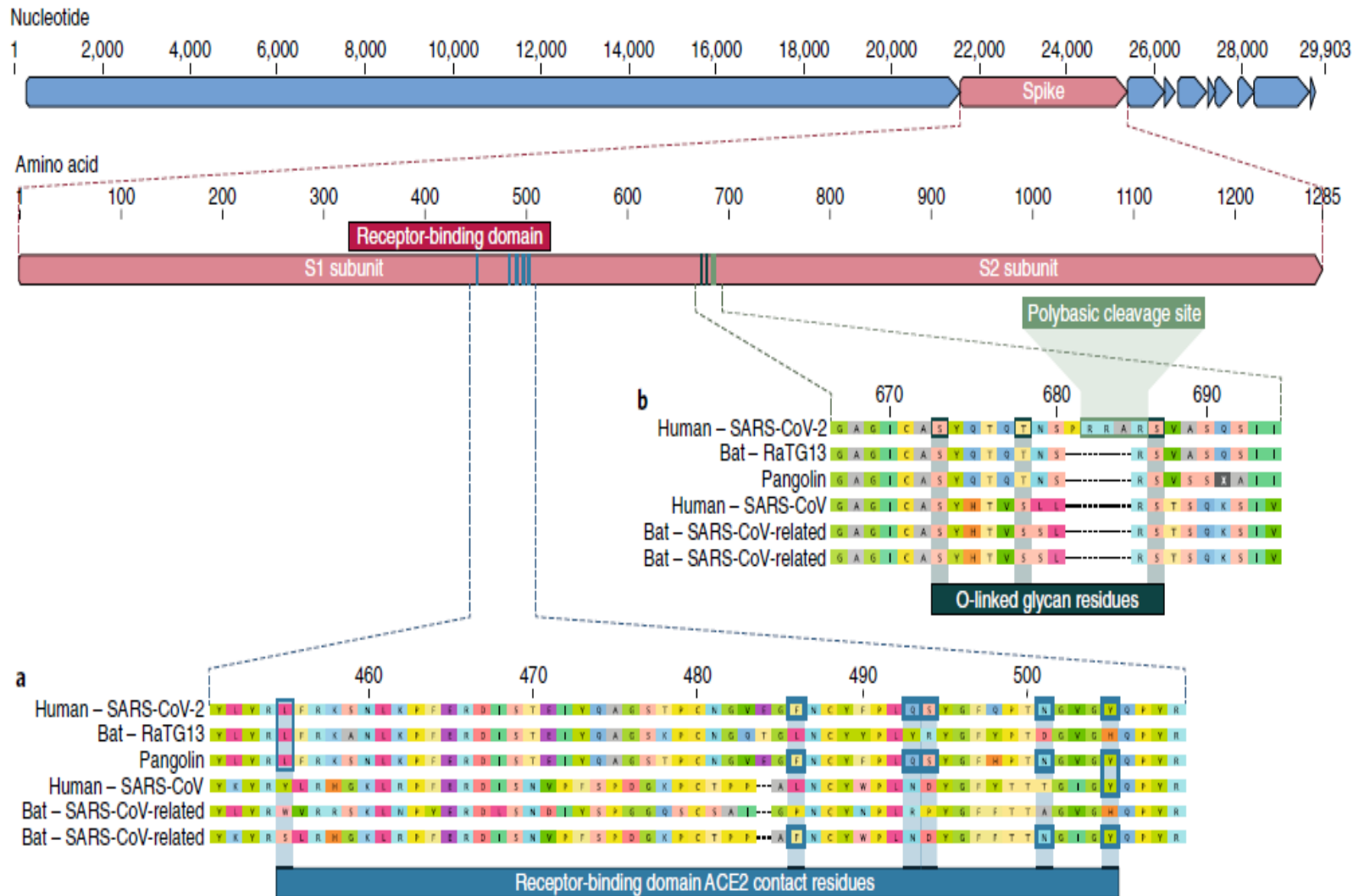
- (۱) حدود ۳۰ درصد بیماران علائمی ندارند و در کمتر از یک هفته همه‌ی آنها با پاسخ ایمنی مناسب در مقابل ویروس ایمن می‌شوند. این گروه تا حدود دو هفته ناقل ویروس هستند.
- (۲) حدود ۵۵ درصد بیماران علائم خفیف دارند. کمتر از یک هفته بعد از آلوده شدن علائم شروع می‌شود و بعد از چند روز هم خوب می‌شوند. تمام این گروه پاسخ ایمنی خوبی به ویروس می‌دهند و ایمن می‌شوند. این بیماران تا سه هفته ناقل ویروس هستند.
- (۳) حدود ۱۰ درصد بیماران علائم شدید نشان می‌دهند. علائم در اواخر هفته اول شروع می‌شود. بعد از چند روز شدت بیماری بسیار زیاد می‌شود و در بیمارستان بستری می‌شوند. بیشتر این گروه بعد از دو هفته پاسخ ایمنی مناسب نشان می‌دهند و ایمن می‌شوند. متأسفانه پانزده درصد این گروه در نهایت فوت می‌کنند. این گروه تقریباً چهار هفته ناقل بیماری هستند.
- (۴) حدود ۵ درصد بیماران علائم بسیار شدید نشان می‌دهند. بعد از چند روز علائم شدید شروع می‌شود، تنفس بسیار مشکل می‌شود و نیاز به آی‌سی‌یو و ventilator است. در نهایت ۵۰ درصد این گروه بهبود پیدا می‌کنند و در مقابل کرونا ایمن می‌شوند.
- یک مشکل بزرگ اپیدمی کرونا گروه اول است چرا که قسمت بزرگی از بیماران را تشکیل می‌دهند، هیچ علائمی ندارند اما دو هفته ویروس را پخش می‌کنند. برای همین بسیار مهم است که همه‌ی ما، فارغ از اینکه بیمار شده‌ایم یا نه - که شاید هرگز متوجه نشویم تلاش کنیم جلوی پخش بیشتر ویروس را بگیریم.



References:

1. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Lauer SA et al. Ann Intern Med. 2020 Mar 10.
2. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. Neil M Ferguson et al. Imperial College COVID-19 Response Team. 16 March 2020.
3. Viral dynamics in mild and severe cases of Covid-19. Yang Liu et al. The Lancet, March 19, 2020.

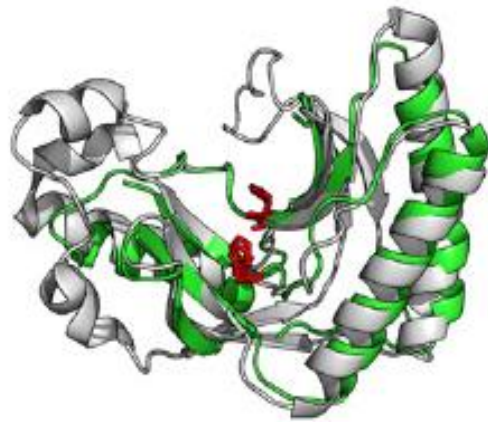
ویژگی های پروتئین اسپایک در SARS-CoV-2 و coronaviruses مربوط به انسان



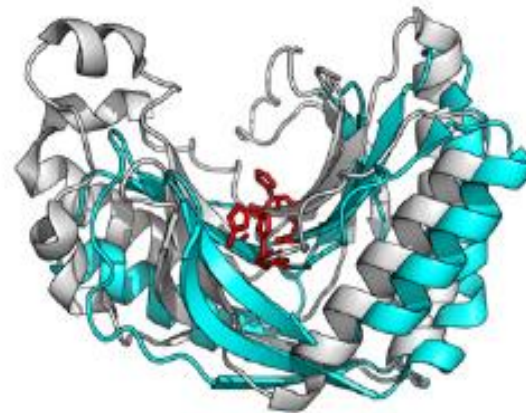
- در قسمت a جهش های مربوط به پروتئین اسپایک در کرونا ویروس انسانی در مقایسه با چندین ویروس دیگر از این خانواده، نشان داده شده است.
- ژن مربوط به پروتئین های اسپایک از نوکلئوتید شماره ۲۲۰۰۰ تا ۲۵۰۰۰ را شامل میشود.
- آمینو اسید های ۳۰۰ تا ۵۰۰ دارای توالی های نسبتا متفاوتی در گونه های مختلف هستند.

Alignment پروتئین فسفو دی استراز در چهار جنس مختلف از کرونا ویروس

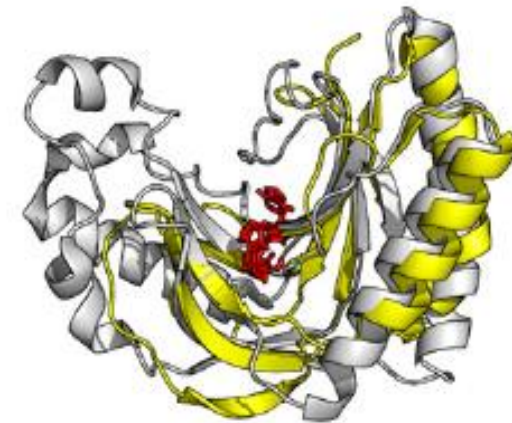
Rat AKAP7	130	SF	HITLLVMQLLNED	DEVNIGTDALLE...	ESRTFK	-----	PHLTFMK	229
MHV NS2a	46	--	HVSITLLDIKADQ	----	YKQVEFA...	QSRHWI	-----	PHCTVAQ 131
HCoV-OC43 NS2a	47	--	HISLTMLDIQPED	----	YKSVDVA...	QSRKWI	-----	GHCTIAQ 134
Rotavirus A VP3	718	--	HLTLGVLFISDNM	----	IHDVITV...	QSRMFI	-----	PHITLS- 801
MERS-CoV NS4b	92	EY	HITLALLNLTDED	LARDFSPIALF...	TIKDWLLVQGF	SLYHSGGLPL	HMSISK	187



MERS-CoV NS4b



MHV NS2a



Rotavirus A VP3

مقایسه توالی و توپولوژی غشای ویروپورینهای HCoV

SARS-CoV ORF3A 20 -----IDNASPASTVHATATIPLQASLPFGWLVIGVAFLAVPQSATKIIALNKRWQLALYKGFQFTICNLLLFPVTIYSHLLLVAAGMEAQFLYLYALTYFLQCINACRIMRCWLCWKCKSKNPLLYDANYFV 147

HCoV-229E ORF4a 27 EVSRQVIQDVKDGTVTFNLLAYTLMS-----LFVVYFALFK-----ARSHGRAAL-----IVFKILILFV--YVPLLYWSQAYIYATLIAVILLG-----RFFHTAWHCNLYKTWDFIVFNVTLLC 130

HCoV-NL63 ORF3 28 HDVTVLRDNLKPVTTLSTITAYLLVS-----LFVTYFALFK-----PLTARGRVAC-----FVLKLLTLFV--YVPLLVLFGMYLDSFIIFSTLLF-----RFIHVGYYAVLYKNFSFVLPNVTKLC 131

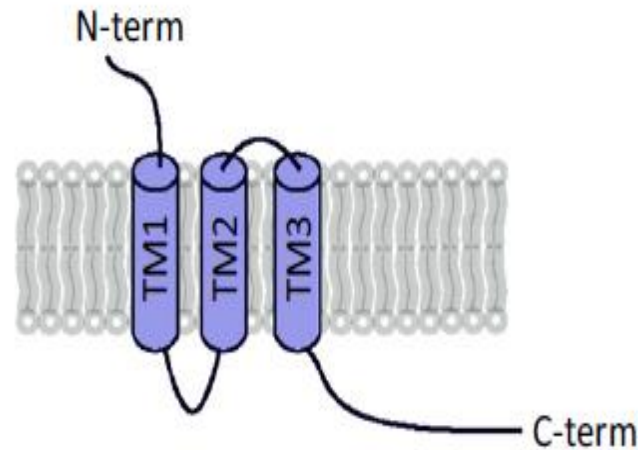
TM1

TM2

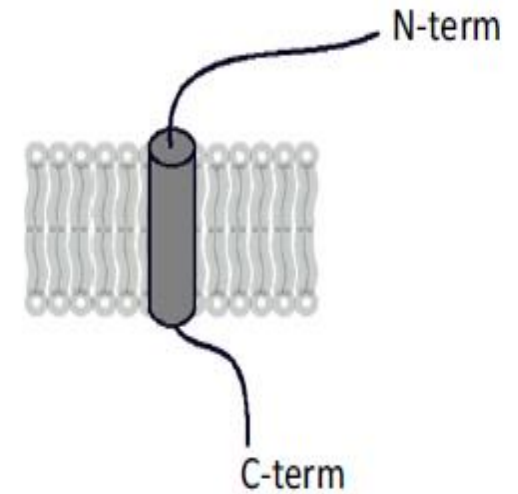
TM3

خارج سلول

داخل سلول

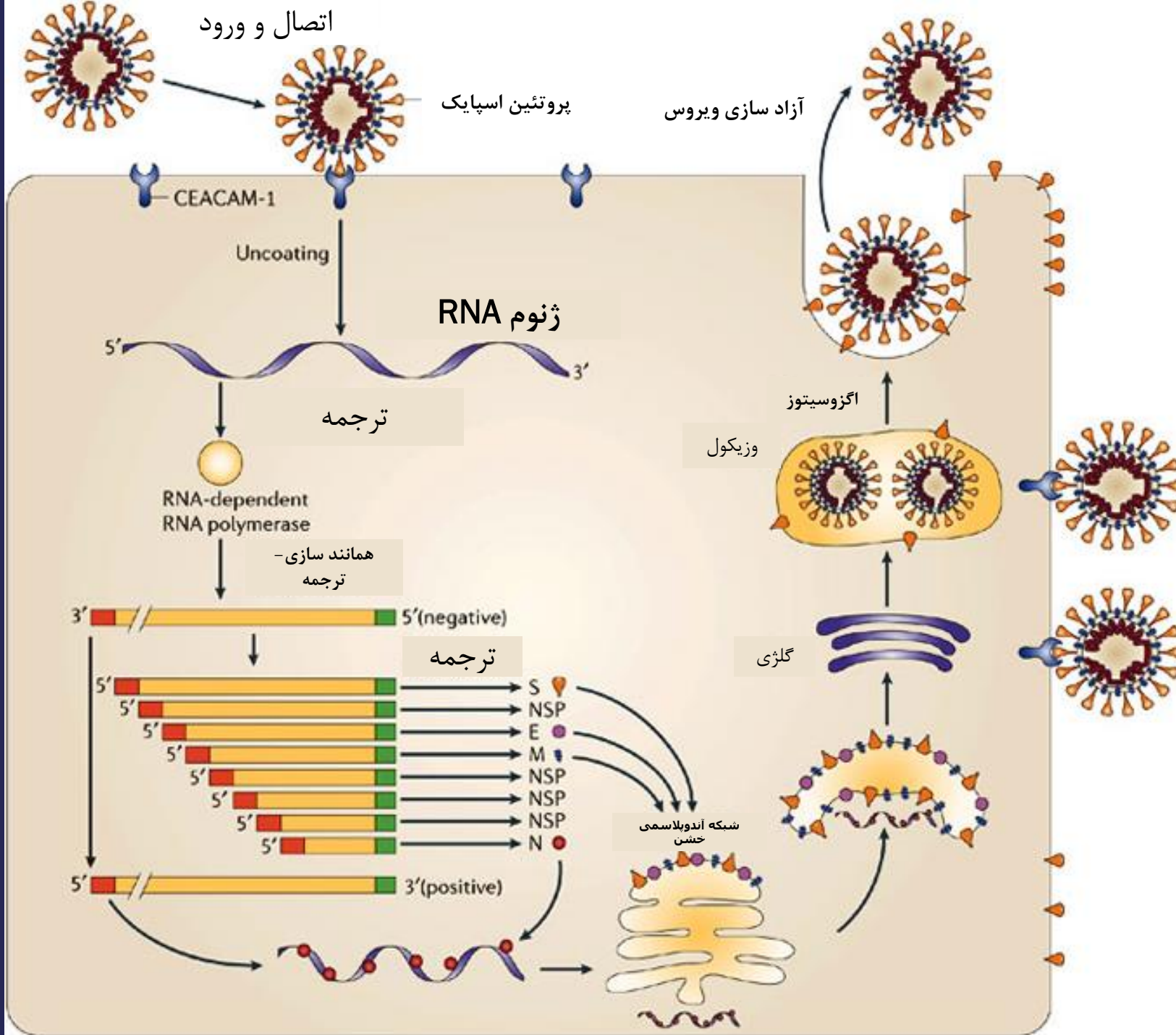


SARS-CoV ORF3A
HCoV-229E ORF4a
HCoV-NL63 ORF3

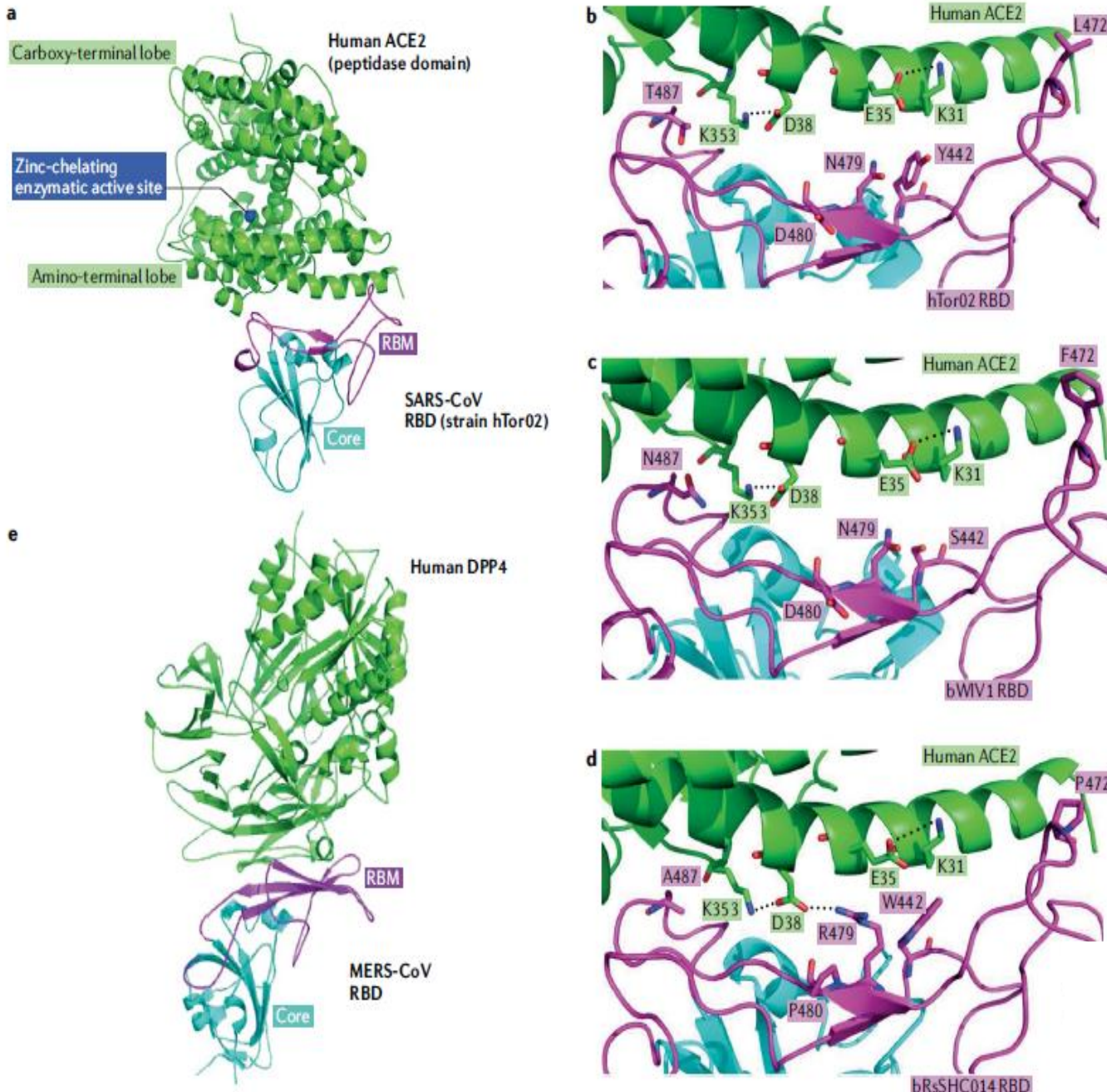


HCoV-OC43 ORF5

مراحل مختلف آلوده سازی سلول توسط ویروس کرونا:



شناسایی گیرنده های انسانی توسط کرونا ویروس:



- شکل رو به رو نشان میدهد که چگونه دو ویروس SARS-CoV و MERS-CoV گیرنده های سلولی انسان را شناسایی میکنند.
- دو ویروس کووید-۱۹ و سارس از گیرنده یکسانی برای ورود به سلول استفاده میکنند که آن را با نام ACE2 میشناسیم.
- ویروس MERS-CoV که موجب سندرم تنفسی خاورمیانه ای حاد می شود در واقع گیرنده DPP4 (دی پتیدیل پتیداز ۴) را شناسایی میکند.

منابع:

- Yu Chen, et al.(2020)/Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis/journal of medical virology/p 418–423/Doi: 10.1002/jmv.25681
- Alain Li Wan Po Bpharm (2020)/Genomic research delivering on promises: From rejuvenation to vaccines and pharmacogenetics/journal of clinical pharmacy and therapeutics/p 1-5/Doi: 10.1111/jcpt.13131
- Diego Forni, et al.(2017)/Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes/Journal of Trends in Microbiology/p 35-48/Doi: 10.1016/j.tim.2016.09.001
- Jemma L. Geoghegan, Edward C. Holmes(2018)/The phylogenomics of evolving virus virulence/journal of nature/p 756-769/volume 19/Doi:10.1038/s41576-018-0055-5
- Jie Cui et al.(2019)/Origin and evolution of pathogenic coronaviruses/journal of nature/p 181-192/volume 17/Doi: 10.1038/s41579-018-0118-9
- Kristian G. Andersen(2020)/The proximal origin of SARS-CoV-2/journal of Nature/p 1-3/Doi: 10.1038/s41591-020-0820-9
- <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/mutations-can-reveal-how-coronavirus-moves-they-re-easy-overinterpret>