

مقاله مروری

مرور سیستماتیک تغییرات ژنتیکی چالش برانگیز واریانت‌های کروناویروس سندروم حاد تنفسی ۲؛ فرار از سیستم ایمنی و اثربخشی واکسن


* جواد سرومیلی^۱

۱. گروه بهنژادی و بیوتکنولوژی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

Use your device to scan and read the article online



Citation Sarvmeili J. [A Systematic Review of Genetically Challenging Changes of SARS-Cov-2 Variants; Escaping the Immune System and Vaccine Effectiveness (Persian)]. *Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS)*. 2022; 25(3):354-371. <https://doi.org/10.32598/JAMS.25.3.6932.1>

 <https://doi.org/10.32598/JAMS.25.3.6932.1>

چکیده

زمینه و هدف: تاکنون تحقیقات گسترده‌ای درباره ویروس کروناویروس سندروم حاد تنفسی ۲ و بیماری ناشی از آن در مناطق مختلف جهان انجام شده است. هدف از انجام این مطالعات، ارائه یافته‌ها و پیشنهادهای کاربردی درباره آشنایی بیشتر با ویژگی‌های این ویروس، از جمله خصوصیات ساختاری و ژنتیکی، منشأ پیدایش، تکامل، تغییرات ژنومی، چرخه بیولوژیک و عملکرد پاتولوژیکی است که می‌توان آن‌ها را در اتخاذ راهبردهای کارآمد در کنترل و درمان همه‌گیری به کار گرفت.

مواد و روش‌ها: به منظور انجام آنالیزهای ژنومی، توالی کامل کرونا ویروس‌های مورد نظر با شماره‌های دسترسی برگرفته از بانک ژن یا ابتکار جهانی برای به اشتراک‌گذاری همه داده‌های آنفلوآنزاه از داده پایگاه‌هایی مانند مرکز ملی اطلاعات زیست‌فناوری و مرکز منابع بیوانفورماتیک باکتریایی و ویروسی ذخیره و سپس هم‌ردیفی توالی‌ها با نرم‌افزار Workbench CLC Main انجام شد. در مرحله بعد درخت فیلوژنتیک با روش اتصال همسایگی با ۱۰۰۰ تکرار (Bootstrap) توسط نرم‌افزار MEGA X ترسیم شد و برای نمایش واضح‌تر درخت از FigTree نسخه 1.4.4 استفاده شد.

ملاحظات اخلاقی: تمام اصول اخلاقی در نوشتن این مقاله طبق دستورالعمل‌های کمیته اخلاق ملی و مقررات COPE رعایت شده است. **یافته‌ها:** در مطالعه حاضر، جهش‌ها و نیز تأثیری که ممکن است بر قابلیت انتقال، شدت بیماری‌زایی و اثربخشی واکسن داشته باشند، ویژگی‌های مولکولی، اپیدمیولوژی و محل ظهور کرونا ویروس‌ها با محوریت واریانت‌های نگران‌کننده، از جمله آلفا (B.1.1.7)، بتا (B.1.351)، گاما (P.1)، دلتا (B.1.617.2) و امیکرون (B.1.1.529) ارائه شده است.

نتیجه‌گیری: بروز جهش‌ها و تکامل مداوم موجب ظهور سریع و هم‌زمان واریانت‌های مختلف شده که هر کدام از این تغییرات می‌توانند بر فرار از روش‌های درمانی مانند آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و پلاسما‌ی نقاهتی و همچنین کاهش اثربخشی واکسن‌ها نقش داشته باشند؛ بنابراین افزایش نظارت برای مستندسازی، درک گسترش دودمان‌های مختلف و مطالعه دقیق‌تر این جهش‌ها در شناسایی واریانت‌ها و مقابله مؤثر با آن‌ها از اهمیت بالایی برخوردار است.

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۵ تیر ۱۴۰۱

تاریخ پذیرش: ۰۷ مرداد ۱۴۰۱

تاریخ انتشار: ۱۰ مرداد ۱۴۰۱

کلیدواژه‌ها:

کووید-۱۹،

آنتی‌بادی‌های

خنثی‌کننده، همه‌گیری،

کروناویروس سندروم

حاد تنفسی ۲، تکامل

ویروس

* نویسنده مسئول:

دکتر جواد سرومیلی

نشانی: تبریز، دانشگاه تبریز، دانشکده کشاورزی، گروه بهنژادی و بیوتکنولوژی.

تلفن: ۲۱۵۸۷۳۱ (۹۳۸) +۹۸

ایمانامه: javadsarvmeili@yahoo.com

مقدمه

توسعه شود که در این مورد شواهدی هم گزارش شده است [۷]. در نتیجه ظهور و گسترش سریع انواع ژنتیکی با قابلیت انتقال بالا نشان می‌دهد که اقدامات کنترلی فعلی ممکن است مورد تهاجم قرار گیرند؛ بنابراین درک بیشتری از همبستگی‌های حفاظتی برای ارزیابی روش‌های درمانی و پیشگیری مورد نیاز است [۸].

در این مطالعه، ضمن ارائه مطالب کلی درباره منشأ پیدایش و تکامل کرونا ویروس‌ها، اطلاعاتی مرتبط با جهش‌ها و نیز تأثیری که ممکن است بر قابلیت انتقال، شدت بیماری‌زایی، تعامل با میزبان و اثربخشی واکسن داشته باشند، ویژگی‌های مولکولی، اپیدمیولوژی و محل ظهور کرونا ویروس‌ها با محوریت ۵ واریانت نگران‌کننده آلفا (B.1.1.7)، بتا (B.1.351)، گاما (P.1)، دلتا (B.1.617.2) و امیکرون (B.1.1.529) با پیوندهایی به مقالات و منابع ارائه شده‌اند تا جهت درک بهتر و انتخاب راهکارهای تشخیصی و درمانی کارآمد به کار گرفته شوند.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری سیستماتیک سعی شد از اطلاعات موجود در مقالات، پایگاه‌های داده و سرورهای مختلف مانند سازمان بهداشت جهانی^۲، مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری^۳، مرکز ملی اطلاعات زیست‌فناوری^۴، ابتکار جهانی برای به‌اشتراک‌گذاری همه داده‌های آنفلوآنزا^۵، مرکز منابع بیوانفورماتیک باکتریایی و ویروسی^۶، گیت‌هاب^۷، نکست‌استرین^۸، سندروم حاد تنفسی کرونا ویروس^۹، Pango lineages، Resources و سایر منابع داده‌های ژنومی طبق آخرین به‌روزرسانی‌ها درباره کرونا ویروس‌ها، به ویژه انواع جدید سندروم حاد تنفسی کرونا ویروس ۲ استفاده شود [۴]. ابتکار جهانی برای به‌اشتراک‌گذاری همه داده‌های آنفلوآنزا، بیش از یک میلیون از توالی‌های ژنومی سندروم حاد تنفسی کرونا ویروس ۲ را با سرعت تهیه و در اختیار کاربران گذاشته است و از این طریق امکان نظارت بر وقوع زمان واقعی همه‌گیری را فراهم می‌کند [۹].

برای آنالیزهای ژنومی، ابتدا توالی کامل ژنومی کرونا ویروس‌های (NC002645.1) HCoV-229E، (NC005831.2) HCoV-NL63، (NC006213.1) HCoV-HKU1، (NC006577.2) HCoV-OC43، (AY278488.2) SARS-CoV BJ01، (MG772933.1) SARS-CoV Tor2، (MG772934.1) Bat-SL CoVZXC21، (MG772934.1) Bat-SL CoVZC45

2. World Health Organization

3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

4. National Center for Biotechnology Information (NCBI)

5. Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID)

6. Bacterial and Viral Bioinformatics Resource Center; BV-BRC

7. GitHub

8. Nextstrain

9. SARS-CoV-2

بیماری‌های عفونی نوظهور همواره به عنوان یک معضل بهداشتی برای سلامت عمومی مطرح بوده‌اند. پس از ظهور بیماری کووید-۱۹ بشر به ضعف خود در برابر یک ویروس ناشناخته پی برد و به چاره‌اندیشی در برابر تهاجم گسترده ویروسی روی آورد. از آن زمان، توجه بیشتر محافل خبری و بحث‌های محققین حوزه‌های مختلف به دلایل ظهور این ویروس از نظر منشأ طبیعی یا دستکاری بودن آن در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی معطوف بوده است [۱].

سندروم حاد تنفسی کرونا ویروس ۲ توسط بیماران بدون علامت و مسافران منتقل شده و به سرعت در سراسر جهان گسترش یافته است [۲]. به طوری از شروع همه‌گیری تا ۵ ژانویه ۲۰۲۳، در مجموع بیش از ۶۵۷ میلیون نفر به این بیماری مبتلا شده‌اند که از این تعداد بیش از ۶ میلیون نفر در سراسر جهان فوت شده‌اند. همچنین از زمان شروع واکسیناسون علیه این بیماری هم حدود بیش از ۱۳ میلیارد دُز واکسن تزریق شده است [۳].

از آنجا که ویروس‌های خانواده کرونا ویروس بین انسان و حیواناتی مانند خفاش به عنوان مخزن طبیعی بالقوه، پانگولین مالایی (نوعی مورچه‌خوار) به عنوان میزبان میانی احتمالی، خوک و شتر در گردش هستند، این امکان وجود دارد که گاهی بیماری‌های خفیف یا بسیار خطرناکی ایجاد کنند [۴]. تکامل ویروس‌هایی مانند سندروم حاد تنفسی کرونا ویروس ۲ با تغییرات ناشی از جهش‌های ژنتیکی یا نوترکیبی ویروسی در کدهای ژنتیکی، در طول تکثیر ژنوم انجام می‌شود؛ بنابراین ارزیابی ارتباط این ویروس‌ها، گردش و انتقال آن‌ها و همچنین تغییراتی مانند حذف، اضافه و درج در آن‌ها بین گونه‌های مختلف اهمیت دارد [۵].

از نظر سیاست‌های بهداشت عمومی، استفاده از ژنوم‌های ویروسی در تحقیقات به منظور ردیابی گسترده‌گی بین‌المللی و اطلاع‌رسانی شیوع در سطح محلی و منطقه‌ای قابل ملاحظه است. از طرفی علاوه بر درک اپیدمیولوژی، گونه‌های در حال ظهور و جهش‌هایی که به طور بالقوه در تغییر ویژگی‌های ویروس دخیل هستند نیز به کمک تعیین توالی شناسایی می‌شوند [۶].

علیرغم تلاش‌های زیادی که در جهان برای مقابله با کووید-۱۹ انجام شده، هنوز این بیماری به طور کامل قابل کنترل نیست و هر لحظه ظهور یک واریانت بالقوه با جهش‌های جدید می‌تواند واکسن‌ها و ایمنی گله از طریق واکسیناسیون برای مهار ویروس را تضعیف کند [۱]. علاوه بر این، گسترش سریع انواع سندروم حاد تنفسی کرونا ویروس ۲ ممکن است سبب فرار از پاسخ‌های ایمنی بیماران بهبودیافته و تضعیف واکسن‌های در حال تأیید یا در حال

1. COVID-19

نتیجه هم‌ردیفی توالی کل ژنوم، نواحی رمز‌کننده پروتئین‌های غیرساختاری و ساختاری به ترتیب ۵۴، ۵۸ و ۴۳ درصد تطابق در بین سویه‌های مختلف را نشان داده است؛ بنابراین پروتئین‌های غیرساختاری ناحیه حفاظت‌شده ژنوم را با درصد تطابق بالا تشکیل می‌دهند و پروتئین‌های ساختاری که نیاز به سازگاری با میزبان جدید دارند، متنوع هستند [۱۶]. مطالعات فیلوژنتیکی آنزیم ریبونوکلیک اسید ریبونوکلیک اسید پلی‌مرز وابسته به ریبونوکلیک اسید با هدف بررسی واگرایی نشان داده است که اجداد مشترک کرونا ویروس‌های آلوده‌کننده پستانداران بعد از کرونا ویروس‌های پرندگان به وجود آمده‌اند [۱۷].

بر اساس مطالعات آنالیز ژنومی مقایسه‌ای سندروم حاد تنفسی کروناویروس ۲ با سایر سویه‌ها، این ویروس از خفاش‌ها نشأت گرفته است. توالی‌های ژنومی کرونا ویروس جدید با کرونا ویروس سارس خفاشی (RaTG13) و ویروس شبه سارس ZC45(bat-SL-CoVZC45, MG772933.1) به ترتیب ۹۶ و ۸۵ درصد همولوژی ژنتیکی دارد [۱۸]. معمولاً کرونا ویروس‌ها درجات مشخصی از شباهت ساختاری و ژنومی دارند، به طوری که میان ژنوم سندروم حاد تنفسی کروناویروس ۲ با کروناویروس سندروم تنفسی خاورمیانه^{۱۱} و سندروم حاد تنفسی کروناویروس^{۱۲} به ترتیب ۷۷ و ۵۰ درصد همسانی توالی^{۱۲} و تقریباً ۸۵ درصد شباهت^{۱۴} بین توالی سویه β-CoV و سندروم حاد تنفسی bat-SL-CoVZC45 و bat-SL CoVZXC21 (مشقت‌شده از خفاش) وجود دارد [۱۹].

همچنین همولوژی بسیار بالایی بین سندروم حاد تنفسی کروناویروس ۲ و سندروم حاد تنفسی کروناویروس در سطح نوکلئوتیدی مشاهده شده است، اگرچه ژنوم این ۲ سویه در ۶ ناحیه با یکدیگر متفاوت هستند. ۳ تفاوت در توالی‌های کدکننده ORF1a/b (به ترتیب ۴۴۸، ۵۵ و ۲۷۸ نوکلئوتید)، ۲ تفاوت در ژن S (به ترتیب ۳۱۵ و ۸۰ نوکلئوتید) و مورد آخر در توالی کدکننده ژن‌های orf7b و orf8 (۲۱۴ نوکلئوتید) است [۲۰]. ژن اسپایک سندروم حاد تنفسی کروناویروس ۲ همولوژی بیشتری را با کرونا ویروس خفاشی (bat-CoV) نشان می‌دهد، در حالی که ۲ ژن جانبی a3 و b8 همولوژی بیشتری با سندروم حاد تنفسی کروناویروس دارند (تصویر شماره ۱).

با وجود شباهت ژنتیکی ویروس سندروم حاد تنفسی کروناویروس ۲ با سایر سویه‌های کرونا ویروس، مشخص شده که ژنوم سندروم حاد تنفسی کروناویروس ۲ ویژگی‌های متمایزی دارد [۱۸]. مورد اول RBD و جهش‌های رخ داده در این ناحیه است که تنها یکسری از باقی‌مانده‌های آن برای اتصال به گیرنده

(MN996532.2) Bat-CoV RaTG13، (NC019843.3) MERS-CoV، (NC045512.2) SARS-CoV-2 Wuhan-MW633953.1) B.1.1.7) و ۵ واریانت نگران‌کننده (P.1 (MW642250.1) B.1.351، (MW598413.1) B.1.1.529) و (MZ009823.1) B.1.617.2 شماره‌های دسترسی (Accession Number) برگرفته از Gen-Bank یا GISAID از داده پایگاه‌هایی مانند NCBI و BV-BRC با فرمت FASTA ذخیره شدند.

هم‌ردیفی توالی‌ها با نرم‌افزار (Bio-Workbench CLC Main (informatics, CA, USA انجام شد و سپس درخت فیلوژنتیک با روش اتصال همسایگی^{۱۰} با ۱۰۰۰ تکرار (Bootstrap) توسط نرم‌افزار MEGA X ترسیم شد. به منظور نمایش واضح‌تر درخت از FigTree v1.4.4 (<http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree/>) کمک گرفته شد (تصویر شماره ۱). توالی ژنومی Wuhan-Hu-1 نیز به عنوان واریانت مرجع در بررسی واگرایی و تنوع ژنتیکی در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

منشأ پیدایش و تکامل

نوترکیبی در افزایش تنوع ویروس‌های با ژنوم ریبونوکلیک اسید نقش دارد و ژن S و orf8 در ژنوم ویروسی به عنوان نقاط اصلی برای نوترکیبی ریبونوکلیک اسید مطرح هستند [۱۰]. ممکن است بعد از نوترکیبی ژن S که پیش از این پروتئین اسپایک حاوی دمین اتصال گیرنده (RBD) را رمزگذاری می‌کرد، یک پروتئین جانبی را کد کند [۱۱]. از طرفی، ژن اسپایک سندروم حاد تنفسی کروناویروس ۲ در نواحی کدکننده دمین اتصال گیرنده (RBD) و دامنه N ترمینال (NTD) متحمل بیشترین جهش است و این دمین‌ها به عنوان اهداف اصلی پاسخ آنتی‌بادی ایجادشده توسط واکنش‌ها محسوب می‌شوند [۱۲].

از جمله مهم‌ترین تغییر، جهش اسید آمینه‌های D480 A/G در RBD اسپایک است که موجب فرار از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده می‌شود که با ادامه شیوع، سبب تبدیل شدن به نوع غالب خواهد شد [۱۳]. بررسی‌های مولکولی نشان داده‌اند که نواحی حفاظت‌شده کمتری روی ژنوم کرونا ویروس‌ها وجود دارد و بیشتر قسمت‌های ژنوم در طول تکامل دچار تغییر شده‌اند [۱۴]. چارچوب خوانش ORF1b در کنار ژن‌های نوکلئوکسپید (N) و ناحیه غیرقابل ترجمه انتهای 3' (UTR 3') از نواحی حفاظت‌شده هستند که برای شناسایی مولکولی استفاده می‌شوند، در حالی که نواحی RBD و NTD در پروتئین اسپایک مستعدترین مناطق برای جهش و نوترکیبی هستند [۱۵].

11. MERS-CoV
12. SARS-CoV
13. Identity
14. Similarity

10. Neighbour-Joining

S:D614G و S:N501Y، S:V70، S:H69- جهش‌هایی هستند که در بیش از یک VOC وجود دارند و نشان‌دهنده انتخاب مثبت احتمالی، نسب مشترک یا تکامل هم‌گراست. S:N501Y در RBD که از جمله جهش‌های نگران‌کننده می‌باشد، با افزایش میل پروتئین اسپایک به گیرنده سلولی، یعنی آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE-2) همراه است [۲۶]. S:HV69-70 و S:SY144- در NTD نیز احتمالاً در اتصال به گیرنده ACE-2 یا فرار از آنتی‌بادی خنثی‌کننده نقش دارند [۲۸].

Beta (β)

B.1.351، 20H، 501Y.V2 یا Beta دودمان دیگری است که برای اولین بار ۱۸ دسامبر سال ۲۰۲۰ در آفریقای جنوبی پس از موج اول اپیدمی در خلیج نلسون ماندلا شناسایی شد [۲۹]. این واریانت با تغییراتی نسبت به Wuhan-1 D614G که پیش از آن در آفریقای جنوبی غالب بوده، همراه است [۲۹]. بر اساس یک مدل‌سازی ریاضی، واریانت بتا ۵۰ درصد قابلیت انتقال و شدت بیماری‌زایی بیشتری نسبت به انواع قبلی در آفریقای جنوبی داشته است [۳۰]. این واریانت شامل جهش‌های S:L18F، S:D80A، S:D215G، S:K417N، S:E484K، S:N501Y، S:L242-، S:L241-، S:D614G و S:L243- در اسپایک است (جدول شماره ۱) که از میان آن‌ها، S:E484K، S:K417N و S:N501Y در ناحیه RBD هستند. حذف در موقعیت‌های ۲۴۱-۲۴۳ یا ۲۴۲-۲۴۴ NTD گزارش شده که البته مکان آن دقیقاً مشخص نیست، چراکه توالی اسید آمینه‌های به‌دست‌آمده کاملاً یکسان بوده است [۲۹].

همچنین جهش T۲۰۵A در نوکلئوکسپید و حذف در (Nsp6) (ORF1a) در موقعیت‌های ۳۶۷۵-۳۶۷۷ و A701V در نزدیکی محل برش فورین رخ داده است. S:N501Y که در نوع آلفا و گاما نیز شناسایی شده، میل اتصال به گیرنده ACE-2 در انسان را افزایش می‌دهد [۳۱]. S:E484K که برای اولین بار در واریانت بتا شناسایی شده، نگران‌کننده است. از طرفی ممکن است S:N501Y کمک‌کننده بازبایی کاهش اتصال ACE-2 مشاهده شده با جهش S:E484K باشد. هرچند ممکن است از طریق جهش‌های دیگر نیز بر این کاهش اتصال به گیرنده سلولی غلبه کند [۳۲].

Gamma (γ)

این مورد در ژانویه سال ۲۰۲۱ در کشور برزیل و در مسافرانی که از ایالت آمازوناس برزیل به ژاپن بازگشته بودند، شناسایی شد که بعدها B.1.1.28، P.1 یا گاما نامیده شد [۳۳]. در این دودمان ۲۱ جهش تعیین‌کننده با اهمیت بیولوژیکی شناخته شده که از این تعداد ۱۲ جهش سیناپومورفیک^{۱۷} در پروتئین اسپایک (S:L18F، S:T20N، S:P26S، S:D138Y، S:R190S، S:K417T)

آنزیم مبدل آنژیوتانسین دو^{۱۵} انسانی ضروری هستند. این اسیدهای آمینه در سندروم حاد تنفسی کروناویروس، Y442، T487، D480، N479، L472، و Y4911 هستند، اما در سندروم حاد تنفسی کروناویروس ۲ شامل S494، Q493، F486، L455، N501، و Y505 می‌شوند [۲۱].

از این ۶ باقی‌مانده در سندروم حاد تنفسی کروناویروس ۲، ۵ مورد از آن‌ها با سندروم حاد تنفسی کروناویروس متفاوت هستند که احتمالاً این تغییرات ناشی از جهش‌ها در ناحیه S1-S2 ویروس هستند [۲۲]. مورد متمایز دیگر در سندروم حاد تنفسی کروناویروس ۲ (Polybasic cleavage site (RRAR است که در محل اتصال S1 و S2 قرار دارد. همچنین در این محل یک پرولین پیشرو وارد می‌شود که باعث تشکیل یک ساختار پیچ/ساقه‌حلقه خواهد شد که درج گلیکان‌های متصل به O در باقی‌مانده‌های S673، S686 و T678 محل برش را در پی دارد. این گلیکان‌ها در این ویروس بسیار اختصاصی بوده و با سایر انواع کرونا ویروس‌ها متفاوت است [۲۳].

واریانت‌های نگران‌کننده سندروم حاد تنفسی کروناویروس ۲

Alpha (α)

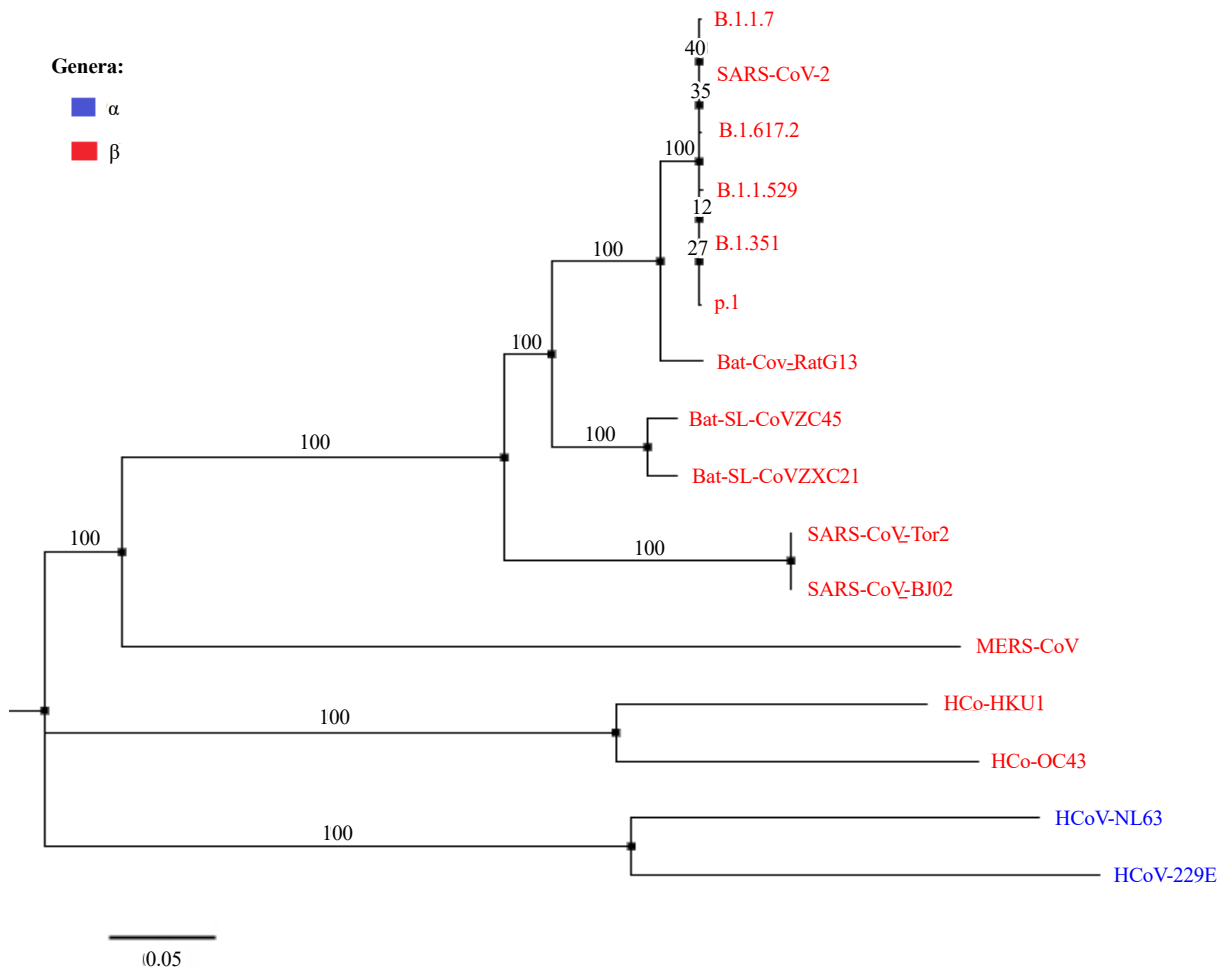
در ۱۴ دسامبر ۲۰۲۰، برای اولین بار یکی از واریانت‌های غیرمعمول نسبت به سایر گونه‌های سندروم حاد تنفسی کروناویروس ۲ که در آن زمان ظهور کرده بودند، توسط بریتانیا گزارش شد که 20I/V2، (PANGOLin lineage) B.1.1.7 (Nextstrain clade)) یا Alpha نامیده شد [۲۴]. در این مورد سطح بالاتری از جهش‌های نقطه‌ای نسبت به سویه‌های قبلی در گردش گزارش شد. به طوری که ۱۷ تغییر شامل ۱۴ جهش نقطه‌ای غیرمتراصف و ۳ حذف در ژنوم آن وجود دارد. ۱۰ تغییر در فرآورده ژن اسپایک از جمله جهش S:A570D، S:N501Y، S:D1118H، S:S982A، S:T716I، S:P681H، و حذف ۲ اسید آمینه در موقعیت‌های ۶۹ و ۷۰ است (جدول شماره ۱).

همچنین حذف در اسید آمینه تیروزین شماره ۱۴۴ (S:SY144) و جایگزینی اسید آمینه پرولین شماره ۶۸۱ به هیستیدین (S:P681H) در مجاورت محل برش فورین که یک عامل تعیین‌کننده کلیدی برای انتقال است، مشاهده شده است [۲۵]. در ناحیه غیراسپایک^{۱۶} این واریانت نیز جایگزینی‌هایی در nsp3 (S:G107-F108-، S:A890D، S:I142T، S:T183I)، helicase (P323L)، RNA-dependent RNA polymerase (S:R460R) و (Q27stop) (ORF8) رخ داده است [۲۶]. حذف ORF8 قبلاً با کاهش شدت بیماری‌زایی همراه بوده است [۲۷].

15. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2)

16. Non-Spike

17. Synapomorphic



تصویر ۱. درخت فیلوژنتیک ترسیم شده بر اساس توالی کامل ژنوم SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 و ۵ واریانت VOC در مقایسه با ژنوم سایر کرونا ویروس‌ها. همان طور که مشاهده می‌شود واریانت Bat-Cov RaTG13 از نظر فیلوژنتیکی نزدیک‌ترین مورد به واریانت‌های سندروم حاد تنفسی کرونا ویروس ۲ است و این مسئله، بیانگر ارتباط تکاملی نزدیک 2019-nCoV با گونه‌های مشتق شده از میزبان خفاشی است.

شناسایی شد [۳۶]. به دلیل توانایی بالا در حمله به سیستم ایمنی میزبان در مقایسه با سویه اصلی، توسط سازمان بهداشت جهانی به عنوان VOC در نظر گرفته شد و تقریباً تا اواخر سال ۲۰۲۱ در همه کشورها دودمان غالب شد [۳۶]. دودمان B.1.617.3 شامل ۳ زیردودمان B.1.617.1 (کاپا)، B.1.617.2 (دلتا) و B.1.617.3 است [۳۷]. پس از آن B.1.617.2 بر B.1.617.1 و سایر دودمان‌ها، از جمله B.1.1.7 غلبه کرد [۳۸].

قابل توجه‌ترین جهش‌های رایج اسپایک واریانت دلتا S:P681R و S:L452R هستند که بر اتصال آنتی‌بادی تأثیر می‌گذارند [۳۹]. علاوه بر این، S:T478K، S:P681R، S:D614G و S:D950N نیز جهش‌های اضافی محسوب می‌شوند. همچنین در موقعیت‌های S:E156 و S:F157 حذف اسید آمینه انجام شده است [۳۸] (جدول شماره ۱). برخی از ویروس‌های B.1.617.2 جهش اضافی K417N را نیز

S:E484K، S:N501Y، S:H655Y، S:T1027I، S:D614G (S:V1176F) انجام شده است [۳۴] (جدول شماره ۱). P.1 با جهش‌های S:N501Y و S:E484K، S:K417T در RBD مرتبط است که در انواع آلفا و بتا نیز یافت می‌شوند و با افزایش میل پیوند به ACE-2 انسانی و همچنین افزایش قابلیت انتقال مرتبط هستند [۳۵]. در این دودمان، جهش S:HV69-70 وجود ندارد، در حالی که یک جهش جایگزینی P80R در نوکلئوکپسید و یک حذف در (Nsp6) ORF1a در موقعیت‌های ۳۶۷۵-۳۶۷۷ رخ داده است که در 20I (آلفا)، 20H (بتا) و همچنین برخی از انواع دیگر واریانت‌های مورد علاقه هم مشاهده می‌شود [۳۳].

Delta (δ)

نوع B.1.617.2 که به عنوان 21A یا Delta نیز شناخته می‌شود، اولین بار در اواخر سال ۲۰۲۰ در ایالت ماهاراشترای هند

جدول ۱. جهش‌های مشترک (ضعیم‌شده) و اختصاصی موجود در توالی پروتئین اسپایک ۵ واریانت نگران‌کننده آلفا (B.1.1.7)، بتا (B.1.351)، گاما (P.1)، دلتا (B.1.617.2) و امیکرون (B.1.1.529)

Mutations	VOC
S:D614G, S:N501Y, S:P681H, S:Y144-, S:H69-, S:V70-, S:A570D, S:T716I, S:S982A, S:D1118H	B.1.1.7
S:D614G, S:N501Y, S:E484K, S:K417N, S:A701V, S:L18F, S:D80A, S:D215G, S:L241-, S:L242-, S:A243-	B.1.351
S:D614G, S:N501Y, S:E484K, S:K417T, S:H655Y, S:L18F, S:P26S, S:T20N, S:D138Y, S:R190S, S:T1027I, S:V1176F	P.1
S:D614G, S:P681R, S:T478K, S:L452R, S:D950N, S:T19R, S:E156-, S:F157-, S:R158G	B.1.617.2
S:D614G, S:N501Y, S:E484A, S:P681H, S:K417N, S:H655Y, S:H69-, S:V70-, S:Y144-, S:T478K, S:T95I, S:N764K, S:Q493R, S:D796Y, S:N679K, S:Y505H, S:Q498R, S:Q954H, S:S477N, S:N440K, S:S375F, S:S373P, S:S371L, S:G339D, S:Y145D, S:G142-, S:A67V, S:N969K, S:V143-, S:N211-, S:L212I, S:G446S, S:G496S, S:T547K, S:N856K, S:L981F	B.1.1.529



میل اتصال ACE-2 در BA.4 و BA.5، در مقایسه با BA.1، احتمالاً به دلیل جهش S:F486V و بازگشت در S:R493Q به طور قابل توجهی کاهش یافته است [۴۷]. جهش‌های اسپایک BA.2 و BA.2.12.1 (22C) یکسان هستند، اما BA.2.12.1 جهش‌های اضافی S:L452Q و S:S704L دارد و این واریانت هیچ‌گونه جهش اسید آمینه اضافی در خارج از اسپایک خود ندارد. میل اتصال به ACE-2 در BA.2.12.1 در مقایسه با BA.1 و انواع دیگر افزایش داشته است [۴۸]. BA.2.75 (22D) از نظر جهش‌های S:G446S (بازگشت به والد BA.2، یعنی S:R493Q، S:R1529، B.1.1.529) (بازگشت به نوع وحشی) و جهش‌های اضافی S:G257S، S:I210V، S:F157L، S:W152R، S:K147E، S:G339H و S:N460K با والد خود BA.2 تفاوت دارد. 22D نیز فاقد S:H69- و S:V70- است [۴۹].

BQ.1 (22E) همه جهش‌های شناسایی شده در BA.5 را به اشتراک می‌گذارد، اما جهش‌های اضافی S:K444T و S:N460K نیز در این واریانت گزارش شده است. تعدادی از دودمان‌های BQ.1، به ویژه BQ.1.1، جهش S:R346T را نیز به دست آورده‌اند که به ویروس کمک می‌کند تا از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده فرار کند [۵۰]. دودمان‌های BQ.1 و BQ.1.1، مقاومت در برابر خنثی‌سازی را در مقایسه با BA.5 اجدادی که توسط S:N460K هدایت می‌شود را نشان داده‌اند [۵۱].

XBB (22F) یک واریانت نوترکیب است که ژنوم آن از ترکیب دو واریانت والدینی متفاوت (BA.2.10.1.1) BJ.1 (بخشی از BA.2) و (BA.2.75.3.1.1.1) BM.1.1.1 (بخشی از BA.2.75) همراه با یک نقطه شکست در ناحیه S1 زیرواحد اسپایک تشکیل شده است [۵۲]. این واریانت جهش‌های S:Y144-، S:V83A، S:R346T، S:G339H، S:V213E، S:Q183E، S:H146Q، S:V455P، S:L386I، S:G446S و S:G446S از BJ.1 و S:N460K و S:F486S و S:F490S از BM.1.1.1 دارد [۵۳]. برخی از دودمان‌های فرعی XBB، به ویژه XBB.1، جهش‌های اسید آمینه

در اسپایک خود دارند. یک حذف تک نوکلئوتیدی بین ژن‌های S و N وجود دارد (-A28271) که بر کدگذاری اسید آمینه اثرگذار نخواهد بود. علاوه بر این، حذف در موقعیت‌های D119- و F120- توالی ORF8 تعیین شده است [۳۹].

Omicron (o)

واریانت Omicron با نام B.1.1.529 (21M) نوع دیگری از SARS-CoV-2 است که برای اولین بار در نمونه‌های جمع‌آوری شده از افراد در تاریخ ۱۱ نوامبر سال ۲۰۲۱ در کشور بوتسوانا و در چهاردهم همان ماه در آفریقای جنوبی مشاهده شد [۴۰]. این سویه با ۶۰ تغییر اعم از جایگزینی، حذف و درج بیشترین تعداد تغییر را در میان سایر انواع سندروم حاد تنفسی کروناویروس ۲ دارد [۴۱]. بیش از نیمی از کل جهش‌های شناسایی شده درباره امیکرون در اسپایک این ویروس انباشته شده‌اند که شامل ۳۰ جایگزینی، ۳ حذف و درج ۳ اسید آمینه EPE در موقعیت ۲۱۴ (نقطه داغ درج) می‌شوند [۴۲] (جدول شماره ۱). ۲ واریانت BA.1 (21K) و BA.2 (21L) ۳۸ جهش مشترک هستند، اما هر کدام به ترتیب ۲۷ و ۲۰ جهش اضافی دارند که به طور کلی تعداد جهش‌های BA.2 به مراتب بیشتر است [۴۳]. واریانت BA.2 فاقد S:H69- و S:V70- است که در این حالت بحث افت یا شکست هدف ژن S (S-gene target failure, S-dropout:) در تست‌های TaqPath PCR مطرح می‌شود [۴۴].

بسیاری از جهش‌های اسپایک در BA.4 (۲۲A) و BA.5 (22B) با واریانت BA.1 مشترک هستند و حتی این اشتراک جهش‌ها با واریانت BA.2 بیشتر هم می‌شود [۴۵]. تقریباً جهش‌های اسپایک در BA.2، BA.4، و BA.5 یکسان هستند، اما به صورت دقیق‌تر در S:Q493R در BA.4 و BA.5 وجود ندارد، در حالی که S:L452R و S:F486V همراه با S:H69- و S:V70- در این ۲ سویه وجود دارند که در این جهش‌ها با BA.1 مشترک هستند [۴۶].

اضافی (S:G252V) و G22317T (S:G252V) و ORF8:G8 (*G27915T) را نیز در ژنوم خود دارند (۵۲). از جهش‌ها و نتایج آزمایشگاهی اولیه، این نگرانی وجود دارد که ممکن است BQ.1 و XBB پتانسیل بالایی برای فرار از ایمنی داشته باشند [۴۷].

ارزیابی کارایی واکسن‌ها و پاسخ آنتی‌بادی‌ها به واریانت‌های VOC

ارزیابی کارایی واکسن‌ها و پاسخ آنتی‌بادی‌ها به واریانت‌های VOC

واریانت آلفا نسبت به خنثی‌سازی بیشتر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مربوط به دمین N ترمینال پروتئین اسپایک و نیز چند مورد از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال RBD مقاومت نشان داده است [۵۴]. این در حالی است که واریانت بتا نسبت به آلفا مقاومت بیشتری در برابر خنثی‌سازی توسط آنتی‌بادی مونوکلونال (mAbs) منفرد و ترکیبی (حدود ۹ برابر) و سرم‌های دوران نقاهت (حدود ۱۲ برابر) دارد [۵۴]. در مطالعه‌ای گزارش شده که این واریانت در برابر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و پلاسما نقاهت‌کننده مقاوم است، به طوری که ۹۳ درصد از ۴۴ نمونه پلاسما بررسی شده کاهش در تیتراژ را نشان دادند و ۴۸ درصد هم‌فعالیت خنثی‌سازی قابل تشخیصی نداشتند [۵۵].

واریانت گاما نه تنها در برابر خنثی‌سازی توسط پلاسما نقاهت ۳ برابر مقاوم‌تر است، بلکه در برابر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال خنثی‌کننده متعدد هم مقاومت نشان داده است [۵۶]. واریانت دلتا به خنثی‌سازی توسط برخی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد N ترمینال و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد RBD، از جمله bam- lanivimab مقاوم است و این آنتی‌بادی‌ها اتصال ضعیفی به پروتئین اسپایک این واریانت داشته‌اند [۵۷]. ایمنی خنثی‌کننده در برابر BA.4 و BA.5 حدود ۷ برابر در مقایسه با 21K در افراد واکسینه‌نشده که با 21K آلوده شده بودند، کاهش یافته و در افراد واکسینه‌شده با ۲ واکسن فایز ریون تک یا جانسون اند جانسون که با 21K آلوده شده بودند، تیتراژ به ترتیب ۳/۲ و ۲/۶ برابر کاهش یافته است [۵۸].

همچنین تیتراژهای خنثی‌کننده در برابر ۲۲C در مقایسه با ۲۱L در افراد واکسینه شده (CoronaVac) کاهش یافته است [۴۷]. مطالعه‌ای که به بررسی پاسخ‌های خنثی‌کننده آنتی‌بادی و سلول‌های B حافظه در طول زمان و پس از عفونت موفقیت‌آمیز می‌پردازد، نشان داد که S:N460K از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده فرار کرده و با گونه BQ.1 مطابقت دارد [۵۹]. همچنین XBB می‌تواند از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال Evusheld و Bect- elovimab فرار کند و سبب بی‌اثر شدن مونوکلونال آنتی‌بادی‌های بالینی در دسترس شود [۴۷].

در یک ارزیابی سیستماتیک و مبتنی بر متاآنالیز، اثربخشی واکسن (VE) در برابر واریانت‌های نگران‌کننده بررسی شد. واکسن‌های مدرنا (mRNA-1۲۷۳)، فایزر بیون‌تک (BNT۱۶۲b۲)، آسترانکا (ChAdOx۱)، جانسن (Ad۲۶).

در مطالعه دیگری، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در افراد دریافت‌کننده واکسن در زمان‌های مختلف پس از واکسیناسیون با استفاده از شبه‌ویروس‌های مبتنی بر اسپایک مشتق‌شده از نوع وحشی (سندروم حاد تنفسی کروناویروس ۲) نوع وحشی^{۱۸} و ۵ واریانت نگران‌کننده، اندازه‌گیری شده است. واکسن‌های فایزر بیون‌تک و مدرنا (به ترتیب BNT162b2 و mRNA-1273) با ۲ دُز آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده قوی علیه WT، آلفا، بتا، گاما و دلتا ایجاد کردند، اما پس از ۶ ماه برای BNT162b2 کاهش سریع‌تری مشاهده شد. این ۲ واکسن آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ضعیفی را علیه آمیکرون ایجاد کردند. همچنین یک دُز واکسن Ad26.COV2.S نسبت به ۲ مورد قبلی، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ضعیف‌تری علیه واریانت‌های نگران‌کننده آلفا، بتا، گاما و نوع وحشی ایجاد کرد، اما آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده متوسطی را علیه دلتا و آمیکرون ایجاد کرد که به مدت ۶ ماه ادامه داشتند [۶۱].

بحث

در حال حاضر، کووید-۱۹ مهم‌ترین چالش بهداشت عمومی در سراسر جهان است. مطالعات گسترده‌ای بر مبنای مقایسه‌های ساختاری، ژنومی و عملکردی بین سندروم حاد تنفسی کروناویروس با سایر کرونا ویروس‌های مشابه و واریانت‌های خود این ویروس جدید، برای رونمایی از منشأ ظهور، رفتار و الگوی انتشار ویروس به منظور دستیابی به اطلاعات مهم انجام شده است [۶۲]. از طرفی آنالیز دقیق شباهت‌ها و تفاوت‌های ویروس‌های گزارش‌شده در مناطق مختلف جهان به واسطه توالی‌یابی، تعیین شبکه‌های برهم‌کنش اسیدهای آمینه^{۱۹} و همچنین بررسی چرخه بیولوژیک و عملکرد پاتولوژیکی آن‌ها می‌تواند کمک شایانی در اتخاذ راهبردهای دقیق‌تر با بازدهی بالاتر در شناخت، کنترل و درمان بیماری‌های نوظهور این چنینی داشته باشد [۶۳].

کثرت در گزارش‌ها به دلیل وجود تکنیک‌های درمانی و

18. Wild Type (WT)

19. Amino Acid Interaction (AAI)

تشخیصی جدید و تناقض در ارزیابی‌ها، به‌روزرسانی‌های لحظه‌ای و مقطعی در بازه‌های زمانی کوتاه‌مدت در پیشرفت تحقیقات بالینی را ضروری می‌کند و به دلیل تنوع در داده‌ها و عدم گزارش دقیق، یافته‌های به‌دست‌آمده باید با احتیاط تفسیر شوند [۶۴].

ساختار ژنومی ویروس‌ها در معرض ۲ پدیده جهش و نوترکیبی قرار دارند و ویروس‌ها به واسطه تجمع جهش‌های نقطه‌ای و نوترکیبی همولوگ و غیرهمولوگ تکامل می‌یابند. کروناویروس‌ها فرکانس بالایی از نوترکیبی دارند که همراه با نرخ جهش بالا به ظهور ویروس‌های جدید کمک می‌کند و ممکن است آن‌ها را قادر به انتقال بین گونه‌ای کند و اجازه دهد تا با میزبان‌های جدید و جایگاه‌های اکولوژیکی سازگاری پیدا کنند [۱۱].

نوترکیبی و جهش‌ها اغلب در ناحیه‌ای از ژنوم ویروس که پروتئین اتصال به گیرنده میزبان را کد می‌کند، رخ می‌دهند. با وجود سطح بالای شباهت ژنتیکی ویروس سندروم حاد تنفسی کروناویروس با سایر سویه‌های کروناویروس، مشخص شده که ژنوم آن چندین ویژگی منحصر به فرد دارد (تصویر شماره ۱). در واقع، نوترکیبی‌های پی‌درپی و تنوع ژنتیکی بسیار زیاد و همچنین شیوع سندروم حاد تنفسی کروناویروس می‌تواند از دلایل ظهور سندروم حاد تنفسی کروناویروس ۲ و متعاقب آن شیوع کووید-۱۹ باشد. همچنین شرایط محیطی کشورها و ژنوم افراد درگیر نیز بر این ۲ پدیده تأثیرگذار هستند [۱۸].

واریانت‌های به‌روزتر تعداد زیادی جهش در ژن اسپایک دارند که بسیاری از آن‌ها در RBD و NTD هستند که نقش کلیدی در اتصال به ACE-2 و شناسایی آنتی‌بادی دارند. S:D614G با بارهای ویروسی در دستگاه تنفسی فوقانی و سن بیماران در ارتباط است. S:N501Y در اتصال مؤثر بین اسپایک و گیرنده ACE-2 نقش دارد. S:H69- و S:V70- باعث اعلام نتیجه منفی سنجش S در تست‌های TaqPath خواهد شد که می‌تواند یک پروکسی مفید برای شیوع بیماری تحت عنوان پدیده شکست هدف ژن S یا SGTF باشد. S:N679K و S:P681H در نزدیکی محل برش فورین سبب تسهیل برش اسپایک به ۲ دمین S1 و S2 می‌شوند و در نتیجه هم‌جوشی و عفونت ویروسی را افزایش می‌دهند [۲۵].

همچنین S:E484A و S:K417N با فرار ایمنی مرتبط هستند. با استفاده از شبکه‌های برهم‌کنش اسیده‌های آمینه، می‌توان به بررسی تأثیر جهش‌ها پرداخت و قابلیت و وسعت فرار واریانت‌های مختلف در برابر آنتی‌بادی‌ها را نشان داد که این تغییرات همراه با نگرانی‌هایی بوده که به صورت شدت بیماری‌زایی، انتقال و مرگ‌ومیر در واریانت‌های دلتا و امیکرون منعکس شده‌اند [۶۳].

اهمیت واکنش‌های ایمنی در کاهش شیوع و مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های عفونی به اثبات رسیده و در بحث همه‌گیری کووید-۱۹ حوزه بهداشت عمومی شاهد توسعه سریع و

بی‌سابقه واکسن‌ها علیه سندروم حاد تنفسی کروناویروس ۲ بوده است [۶۴]. واکسن‌های مدرنا (mRNA-۱۲۷۳)، فایزر بیون‌تک (BNT۱۶۲b۲)، آسترانکا (ChAdOx۱)، جانسن (S.COV۲.Ad۲۶)، نوواکس (NVX-CoV۲۳۷۳)، بهارات بیوتک (BBV۱۵۲)، کروناوک (CoronaVac)، سینوفارم (BBIBP-CorV)، کیوروک (CVnCoV) و کوویلو (HB02) در این آنالیز گنجانده شدند که در کنار جانسن (CoV2.S.Ad۲۶) جزء واکسن‌های مهم در کنترل همه‌گیری این بیماری محسوب می‌شوند [۶۵]. با وجود این، باید اعتراف کرد که جهش‌های غیرمنتظره و ظهور انواع جدید، برنامه‌ریزی‌ها و قطعیت درباره تصمیمات را کاری تقریباً غیرممکن کرده است.

نتیجه‌گیری

بر اساس شواهد و نتایج به‌دست‌آمده از مطالعات، بین جهش‌های رخ داده در ژنوم سندروم حاد تنفسی کروناویروس ۲ تغییر در بیماری‌زایی ویروس ارتباط مستقیمی وجود دارد. همچنین الگوی جهش‌ها و فراوانی آن‌ها در میزبان‌ها، کشورها و زمان‌های مختلف می‌تواند بسیار متفاوت باشد؛ بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که بررسی منظم و دقیق تنوع ژنتیکی ویروس در هر کشور یا منطقه جغرافیایی در طول زمان شیوع این بیماری پاندمیک می‌تواند اطلاعات ارزشمندی از تغییرات ژنتیکی وابسته به زمان شیوع در اختیار قرار دهد که به نوعی این تغییرات با قدرت بیماری‌زایی و سرعت شیوع ویروس مطابقت خواهند داشت.

از طرف دیگر، این داده‌ها برای ساخت واکسن و دارو و حتی برای تجویز داروی مناسب نیز بسیار ضروری و سودمند هستند؛ بنابراین همه کشورها همراه با سازمان بهداشت جهانی باید برای جلوگیری از گسترش چنین واریانت‌هایی همکاری کنند. به طوری که بر تغییرات ژنتیکی و آنتی‌ژنی در جمعیت جهانی ویروس نظارت داشته باشند و در کنار آن آزمایش‌هایی برای روشن کردن اثرات فنوتیپی جهش‌ها انجام دهند. از طرفی باید واکسن‌های کارآمد که سویه‌های جدید مهم مانند BQ.1 و XBB را هدف قرار می‌دهند، حداقل از نظر فنی ارائه شوند و پلتفرم‌ها برای به‌روزرسانی واکسن‌ها آماده شوند.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

در نگارش این مقاله، اصول اخلاقی طبق دستورالعمل کمیته ملی اخلاق و آیین‌نامه COPE رعایت شده است.

حامی مالی

این پژوهش هیچ‌گونه کمک مالی از سازمان‌های دولتی، خصوصی و غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

مشارکت‌نویسندگان

نویسنده معیارهای کمیته بین‌المللی سردبیران نشریات پزشکی (ICMJE) را رعایت کرده است.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسنده، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسنده مقاله تشکر و قدردانی خود را از معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه تبریز ابراز می‌دارد.

References

- [1] Guo S, Liu K, Zheng J. The genetic variant of SARS-CoV-2: Would it matter for controlling the devastating pandemic? *Int J Biol Sci.* 2021; 17(6):1476-85. [DOI:10.7150/ijbs.59137] [PMID] [PMCID]
- [2] Zheng J. SARS-CoV-2: An emerging coronavirus that causes a global threat. *Int J Biol Sci.* 2020; 16(10):1678-85. [DOI:10.7150/ijbs.45053] [PMID] [PMCID]
- [3] Bi K, Herrera-Diestra JL, Bai Y, Du Z, Wang L, Gibson G, et al. The risk of SARS-CoV-2 Omicron variant emergence in low and middle-income countries (LMICs). *Epidemics.* 2023; 42:100660. [DOI:10.1016/j.epidem.2022.100660] [PMID] [PMCID]
- [4] Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19(7):409-24. [DOI:10.1038/s41579-021-00573-0] [PMID] [PMCID]
- [5] Dudas G, Carvalho LM, Rambaut A, Bedford T. MERS-CoV spillover at the camel-human interface. *Elife.* 2018; 7:e31257. [DOI:10.7554/eLife.31257] [PMID] [PMCID]
- [6] Araf Y, Akter F, Tang Yd, Fatemi R, Parvez MSA, Zheng C, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol.* 2022; 94(5):1825-32. [DOI:10.1002/jmv.27588] [PMID] [PMCID]
- [7] Chen J, Lu H. New challenges to fighting COVID-19: Virus variants, potential vaccines, and development of antivirals. *Biosci Trends.* 2021; 15(2):126-8. [DOI:10.5582/bst.2021.01092] [PMID]
- [8] Fauver JR, Petrone ME, Hodcroft EB, Shioda K, Ehrlich HY, Watts AG, et al. Coast-to-coast spread of SARS-CoV-2 during the early epidemic in the United States. *Cell.* 2020; 181(5):990-6.e5. [DOI:10.1016/j.cell.2020.04.021] [PMID] [PMCID]
- [9] Meredith LW, Hamilton WL, Warne B, Houldcroft CJ, Hosmillo M, Jahun AS, et al. Rapid implementation of SARS-CoV-2 sequencing to investigate cases of health-care associated COVID-19: A prospective genomic surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(11):1263-71. [DOI:10.1016/S1473-3099(20)30562-4] [PMID]
- [10] Lau SKP, Wong EYM, Tsang CC, Ahmed SS, Au-Yeung RKH, Yuen KY, et al. Discovery and sequence analysis of four deltacoronaviruses from birds in the Middle East reveal interspecies jumping with recombination as a potential mechanism for avian-to-avian and avian-to-mammalian transmission. *J Virol.* 2018; 92(15):e00265-18. [DOI:10.1128/JVI.00265-18] [PMID] [PMCID]
- [11] Hu B, Zeng LP, Yang XL, Ge XY, Zhang W, Li B, 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(11):e1006698. [DOI:10.1371/journal.ppat.1006698] [PMID] [PMCID]
- [12] Cele S, Gazy I, Jackson L, Hwa SH, Tegally H, Lustig G, et al. Escape of SARS-CoV-2 501Y. V2 from neutralization by convalescent plasma. *Nature.* 2021; 593(7857):142-6. [DOI:10.1038/s41586-021-03471-w] [PMID] [PMCID]
- [13] Sui J, Aird DR, Tamin A, Murakami A, Yan M, Yammanuru A, et al. Broadening of neutralization activity to directly block a dominant antibody-driven SARS-coronavirus evolution pathway. *PLoS Pathog.* 2008; 4(11):e1000197. [DOI:10.1371/journal.ppat.1000197] [PMID] [PMCID]
- [14] Woo PC, Lau SK, Lam CS, Tsang AK, Hui SW, Fan RY, et al. Discovery of a novel bottlenose dolphin coronavirus reveals a distinct species of marine mammal coronavirus in Gammacoronavirus. *J Virol.* 2014; 88(2):1318-31. [DOI:10.1128/JVI.02351-13] [PMID] [PMCID]
- [15] Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020; 579(7798):265-9. [DOI:10.1038/s41586-020-2008-3] [PMID] [PMCID]
- [16] Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92(4):418-23. [DOI:10.1002/jmv.25681] [PMID] [PMCID]
- [17] Chan JF, To KK, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: Lessons from bats and birds. *Trends Microbiol.* 2013; 21(10):544-55. [DOI:10.1016/j.tim.2013.05.005] [PMID] [PMCID]
- [18] Kaur N, Singh R, Dar Z, Bijarnia RK, Dhingra N, Kaur T. Genetic comparison among various coronavirus strains for the identification of potential vaccine targets of SARS-CoV2. *Infect Genet Evol.* 2021; 89:104490. [DOI:10.1016/j.meegid.2020.104490] [PMID] [PMCID]
- [19] Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395(10224):565-74. [DOI:10.1016/S0140-6736(20)30251-8] [PMID]
- [20] Xu J, Zhao S, Teng T, Abdalla AE, Zhu W, Xie L, et al. Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses.* 2020; 12(2):244. [DOI:10.3390/v12020244] [PMID] [PMCID]
- [21] Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020; 181(2):281-92. e6. [DOI:10.1016/j.cell.2020.02.058] [PMID] [PMCID]
- [22] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020; 367(6483):1260-3. [DOI:10.1126/science.abb2507] [PMID] [PMCID]
- [23] Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: Glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1):601-4. [DOI:10.1080/22221751.2020.1739565] [PMID] [PMCID]
- [24] Public Health England. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant: Variant of concern 202012/01. London: Public Health England Briefing; 2020. [Link]
- [25] Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B. 1.1. 7 in England. *Science.* 2021; 372(6538):eabg3055. [DOI:10.1126/science.abg3055] [PMID] [PMCID]
- [26] Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Ellis D, Crawford KHD, Dingens AS, et al. Deep mutational scanning of SARS-CoV-2 receptor binding domain reveals constraints on folding and ACE2 binding. *Cell.* 2020; 182(5):1295-310. e20. [DOI:10.1016/j.cell.2020.08.012] [PMID] [PMCID]
- [27] Young BE, Fong S-W, Chan YH, Mak TM, Ang LW, Anderson DE, et al. Effects of a major deletion in the SARS-CoV-2 genome on the severity of infection and the inflammatory response: An observational cohort study. *Lancet.* 2020; 396(10251):603-11. [DOI:10.1016/S0140-6736(20)31757-8] [PMID]

- [28] Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, et al. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe*. 2021; 29(3):463-76. e6. [DOI:10.1016/j.chom.2021.02.003] [PMID] [PMCID]
- [29] Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*. 2021; 592(7854):438-43. [DOI:10.1038/s41586-021-03402-9] [PMID]
- [30] Choi JY, Smith DM. SARS-CoV-2 variants of concern. *Yonsei Med J*. 2021; 62(11):961-8. [DOI:10.3349/ymj.2021.62.11.961] [PMID] [PMCID]
- [31] Ramanathan M, Ferguson ID, Miao W, Khavari PA. SARS-CoV-2 B. 1.1. 7 and B. 1.351 spike variants bind human ACE2 with increased affinity. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(8):1070. [DOI:10.1016/S1473-3099(21)00262-0] [PMID]
- [32] Amanat F, Thapa M, Lei T, Ahmed SMS, Adelsberg DC, Carreno JM, et al. The plasmablast response to SARS-CoV-2 mRNA vaccination is dominated by non-neutralizing antibodies and targets both the NTD and the RBD. *medRxiv*. 2021. [preprint]. [DOI:10.1101/2021.03.07.21253098]
- [33] Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DDS, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021; 372(6544):815-21. [PMID]
- [34] Naveca FG, Nascimento V, de Souza VC, Corado AL, Nascimento F, Silva G, et al. COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P. 1 emergence. *Nat Med*. 2021; 27(7):1230-8. [DOI:10.1038/s41591-021-01378-7] [PMID]
- [35] Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA Jr, Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet*. 2021; 397(10273):452-5. [DOI:10.1016/S0140-6736(21)00183-5] [PMID]
- [36] Yadav PD, Sapkal GN, Abraham P, Ella R, Deshpande G, Patil DY, et al. Neutralization of variant under investigation B. 1.617. 1 with sera of BBV152 vaccinees. *Clin Infect Dis*. 2022; 74(2):366-8. [DOI:10.1093/cid/ciab411] [PMID]
- [37] Sarkale P, Patil S, Yadav PD, Nyayanit DA, Sapkal G, Baradkar S, et al. First isolation of SARS-CoV-2 from clinical samples in India. *Indian J Med Res*. 2020; 151(2-3):244-50. [DOI:10.4103/ijmr.IJMR_1029_20] [PMID] [PMCID]
- [38] Cherian S, Potdar V, Jadhav S, Yadav P, Gupta N, Das M, et al. SARS-CoV-2 spike mutations, L452R, T478K, E484Q and P681R, in the second wave of COVID-19 in Maharashtra, India. *Microorganisms*. 2021; 9(7):1542. [DOI:10.3390/microorganisms9071542] [PMID] [PMCID]
- [39] Shiehzhadegan S, Alaghemand N, Fox M, Venketaraman V. Analysis of the delta variant B. 1.617. 2 COVID-19. *Clin Pract*. 2021; 11(4):778-84. [DOI:10.3390/clinpract11040093] [PMID] [PMCID]
- [40] Onishchenko GG, Sizikova TE, Lebedev VN, Borisevich SV. The omicron variant of the sars-cov-2 virus as the Dominant Agent of a New Risk of Disease amid the COVID-19 Pandemic. *Her Russ Acad Sci*. 2022; 92(4):381-91. [DOI:10.1134/S1019331622040074] [PMID] [PMCID]
- [41] Khare S, Gurry C, Freitas L, Schultz MB, Bach G, Diallo A, et al. GISAID's role in pandemic response. *China CDC Wkly*. 2021; 3(49):1049-51. [DOI:10.46234/ccdcw2021.255] [PMID] [PMCID]
- [42] Gerdol M, Dishnica K, Giorgetti A. Emergence of a recurrent insertion in the N-terminal domain of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Virus Res*. 2022; 310:198674. [DOI:10.1016/j.virusres.2022.198674] [PMID] [PMCID]
- [43] Kumar S, Karuppanan K, Subramaniam G. Omicron (BA. 1) and Sub-Variants (BA. 1.1, BA. 2 and BA. 3) of SARS-CoV-2 Spike Infectivity and Pathogenicity: A Comparative Sequence and Structural-based Computational Assessment. 2022. [preprint]. [DOI:10.1101/2022.02.11.480029]
- [44] Clark C, Schrecker J, Hardison M, Taitel MS. Validation of reduced S-gene target performance and failure for rapid surveillance of sars-cov-2 variants. *medRxiv*. 2022. [DOI:10.1101/2022.04.18.22273989]
- [45] Wang Q, Guo Y, Iketani S, Nair MS, Li Z, Mohri H, et al. Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA. 2.12. 1, BA. 4 and BA. 5. *Nature*. 2022; 608(7923):603-8. [DOI:10.1038/s41586-022-05053-w] [PMID] [PMCID]
- [46] Tegally H, Moir M, Everatt J, Giovanetti M, Scheepers C, Wilkinson E, et al. Emergence of SARS-CoV-2 omicron lineages BA. 4 and BA. 5 in South Africa. *Nat Med*. 2022; 28(9):1785-90. [DOI:10.1038/s41591-022-01911-2] [PMID] [PMCID]
- [47] Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L, et al. BA. 2.12. 1, BA. 4 and BA. 5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature*. 2022; 608(7923):593-602. [DOI:10.1038/s41586-022-04980-y] [PMID] [PMCID]
- [48] Ong CP, Ye ZW, Tang K, Liang R, Xie Y, Zhang H, et al. Comparative analysis of SARS-CoV-2 Omicron BA. 2.12. 1 and BA. 5.2 variants. *J Med Virol*. 2022; 95(1):e28326. [DOI:10.1002/jmv.28326]
- [49] Shaheen N, Mohamed A, Attalla A, Diab RA, Swed S, Nashwan AJ, et al. Could the New BA. 2.75 Sub-variant cause the emergence of a global epidemic of covid-19? A scoping review. *Infect Drug Resist*. 2022; 15:6317-30. [DOI:10.2147/IDR.S387551] [PMID] [PMCID]
- [50] Scarpa F, Sanna D, Benvenuto D, Borsetti A, Azzena I, Casu M, et al. Genetic and structural data on the SARS-CoV-2 Omicron BQ. 1 variant reveal its low potential for epidemiological expansion. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(23):15264. [DOI:10.3390/ijms232315264] [PMID] [PMCID]
- [51] Qu P, Evans JP, Faraone J, Zheng YM, Carlin C, Anghelina M, et al. Distinct neutralizing antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron subvariants BQ. 1, BQ. 1.1, BA. 4.6, BF. 7 and BA. 2.75. 2. *Biorxiv*. 2022. [Preprint]. [DOI:10.1101/2022.10.19.512891]
- [52] Wang Q, Iketani S, Li Z, Liu L, Guo Y, Huang Y, et al. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. *Cell*. 2022. [Preprint]. [DOI:10.1101/2022.11.23.517532]
- [53] Callaway E. Coronavirus variant XBB. 1.5 rises in the United States—is it a global threat? *Nature*. 2023; 613(7943):222-3. [DOI:10.1038/d41586-023-00014-3] [PMID]
- [54] Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B. 1.351 and B. 1.1. 7. *Nature*. 2021; 593(7857):130-5. [DOI:10.1038/s41586-021-03398-2] [PMID]
- [55] Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Oosthuysen B, et al. SARS-CoV-2 501Y. V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat Med*. 2021; 27(4):622-5. [DOI:10.1038/s41591-021-01285-x] [PMID]
- [56] Wang P, Casner RG, Nair MS, Wang M, Yu J, Cerutti G, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P. 1 to antibody neutralization. *Cell Host Microbe*. 2021; 29(5):747-51. e4. [DOI:10.1016/j.chom.2021.04.007] [PMID] [PMCID]

- [57] Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021; 596(7871):276-80. [DOI:10.1038/s41586-021-03777-9] [PMID]
- [58] Khan K, Karim F, Ganga Y, Bernstein M, Jule Z, Reedoy K, et al. Omicron BA. 4/BA. 5 escape neutralizing immunity elicited by BA. 1 infection. *Nat Commun*. 2022; 13(1):4686. [DOI:10.1038/s41467-022-32396-9] [PMID] [PMCID]
- [59] Kaku CI, Starr TN, Zhou P, Dugan HL, Khalifé P, Song G, et al. Evolution of antibody immunity following Omicron BA. 1 breakthrough infection. *bioRxiv*. 2022. [preprint]. [DOI:10.1101/2022.09.21.508922]
- [60] Zeng B, Gao L, Zhou Q, Yu K, Sun F. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants of concern: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2022; 20(1):200. [DOI:10.1186/s12916-022-02397-y] [PMID] [PMCID]
- [61] Zhang GF, Meng W, Chen L, Ding L, Feng J, Perez J, et al. Neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 variants of concern including Delta and Omicron in subjects receiving mRNA-1273, BNT162b2, and Ad26.COV2. S vaccines. *J Med Virol*. 2022; 94(12):5678-90. [DOI:10.1002/jmv.28032] [PMID] [PMCID]
- [62] Rostami A, Sepidarkish M, Leeftang MMG, Riahi SM, Nourollahpour Shiadeh M, Esfandyari S, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(3):331-40. [DOI:10.1016/j.cmi.2020.10.020] [PMID] [PMCID]
- [63] Miller NL, Clark T, Raman R, Sasisekharan R. Insights on the mutational landscape of the SARS-CoV-2 Omicron variant receptor-binding domain. *Cell Rep Med*. 2022; 3(2):100527. [DOI:10.1016/j.xcrm.2022.100527] [PMID] [PMCID]
- [64] Almulla AF, Supasitthumrong T, Tunvirachaisakul C, Algon AAA, Al-Hakeim HK, Maes M. The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in COVID-19 and critical COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2022. [preprint]. [DOI:10.21203/rs.3.rs-1408493/v1]
- [65] Walsh EE, Frenck Jr RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med*. 2020; 383(25):2439-50. [DOI:10.1056/NEJMoa2027906] [PMID] [PMCID]

This Page Intentionally Left Blank