

Рус. УДК616-055.5/.7(082)

Генетическая характеристика вируса SARS-CoV-2

Новикова Ирина Алексеевна

Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия;

i.polovinko2013@yandex.ru

DOI: 10.18522/2308-9709-2021-35-4

Аннотация:

Данный обзор посвящен рассмотрению генетической характеристики вируса SARS-CoV-2, его структуры и основных способов диагностики. Вирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечную молекулу РНК, длина генома вируса варьирует от 29,8 т.п.н. до 29,9 т.п.н. Сравнительный геномный анализ показал, что SARS-CoV-2 относится к группе бета-коронавирусов и очень близок к SARS-CoV. Первоначальный сравнительный геномный анализ показал, что SARS-CoV-2 почти на 79% идентичен SARS-CoV и на 50% идентичен вирусу MERS-CoV. На основе исследований гомологического моделирования было показано, что SARS-CoV-2 на 96,2% гомологичен BatCoV RaTG13, коронавирусу летучих мышей рода *Rhinolophus affinis*. Исследования по установлению происхождения SARS-CoV-2, показали, что случайные мутации и рекомбинация - два основных источника генетического разнообразия этого вируса. Недавно опубликованные работы показывают, что частота мутаций SARS-CoV-2 примерно такая же, как и в геноме SARS-CoV ($0,80-2,38 \times 10^{-3}$ нуклеотидных замен на сайт в год). Наиболее частыми типами мутаций в геноме SARS-CoV-2 являются синонимичные и миссенс-мутации. Также в геноме SARS-CoV-2 были обнаружены мутации других типов: нонсенс-мутации, вставки, делеции, мутации некодирующей ДНК.

Обнаружено по крайней мере семь генетически независимых клонов, которые приобрели мутацию в одном конкретном месте Q677H или Q677P гена шипового белка Spike вируса.

Ключевые слова: COVID-19 , коронавирусная инфекция 2019, MERS-CoV, SARS-CoV-2, диагностика, генетическая характеристика

Eng. *Genetic characteristics of the SARS-CoV-2*

Novikova Irina Alekseevna¹

¹ *Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia*

Annotation:

*This review describes the genetic characteristics of the virus, the main ways to diagnose COVID-19 infection. The SARS-CoV-2 virus is a single-stranded RNA molecule, the length of the virus genome varies from 29.8 kbp. up to 29.9 kb. Comparative genomic analysis showed that SARS-CoV-2 belongs to the group of beta-coronaviruses and is very close to SARS-CoV. Initial comparative genomic analysis showed that SARS-CoV-2 is almost 79% identical to SARS-CoV and 50% identical to the MERS-CoV virus. Based on homologous modeling studies, SARS-CoV-2 has been shown to be 96.2% homologous to BatCoV RaTG13, a bat coronavirus of the genus *Rhinolophus affinis*. Studies to establish the origin of SARS-CoV-2 have shown that random mutation and recombination are two main sources of the genetic diversity of this virus. Recently published works show that the frequency of SARS-CoV-2 mutations is approximately the same as in the SARS-CoV genome ($0.80-2.38 \times 10^{-3}$ nucleotide substitutions per site per year). The most common types of mutations in the SARS-CoV-2 genome are synonymous and missense mutations. Mutations of other types were also found in the SARS-CoV-2 genome: nonsense mutations, insertions, deletions, mutations of non-coding DNA. At least seven genetically independent clones have been found that have acquired a mutation at one specific site Q677H or Q677P of the Spike virus spike protein gene.*

Key words: COVID-19, coronavirus infection , MERS-CoV, SARS-CoV-2, diagnostics, genetic characteristics

Введение:

Возникающие и возобновляющиеся эпидемии – это проблема здравоохранения глобального масштаба. Первые случаи болезни, вызванной коронавирусной инфекцией COVID-2019 были обнаружены еще в 2019 году, но и по сей день это заболевание отнимает тысячи жизней. По данным Worldometer на 15 апреля: 2021 г. в мире выявлено 133 717 735 случаев заражения COVID-19 [14]. До сих пор инфицированными остаются 18415472 человек, 107555 из которых находятся в тяжелом состоянии. Россия входит в десятку стран лидирующими по заражению COVID-2019. По данным сайта стопкоронавирус.рф на 15 апреля 21 года за все время в России было инфицировано 4 675 153 человек, из них скончалось 105 928 человек [2]. Изучение структуры SARS-CoV-2 позволило приступить к созданию вакцин, которые уже активно применяются с целью профилактики COVID-2019.

Генетическая характеристика вируса SARS-CoV-2

Понимание генетики SARS-CoV-2 может открыть новые возможности для разработки более эффективных и безопасных методов лечения новых поколений вакцин.

SARS-CoV-2 относится к РНК-вирусам, для которых характерна высокая частота мутаций. Он представляет собой одноцепочечную молекулу РНК, длина генома SARS-CoV-2 варьирует от 29,8 т.п.н. до 29,9 т.п.н. По данным Супотницкого [1] это самый большой вирусный РНК-геном из известных на сегодняшний день. Геном вируса состоит из шести основных открытых рамок считывания (ORF), общих для коронавирусов, и ряда других дополнительных генов.

Сравнительный геномный анализ показал, что SARS-CoV-2 относится к группе бета-коронавирусов и очень близок к SARS-CoV, ответственному за эпидемию атипичной пневмонии, начавшейся в ноябре 2002 года в китайской провинции Гуандун и затем распространившейся на 29 стран в 2003 году.

Впервые последовательность генома SARS-CoV-2 была опубликована в GenBank 11 января 2020 г. (инвентарный номер MN908947.3) [8].

На основании выравнивания последовательностей и анализа эволюционного древа SARS-CoV-2 теперь считается новейшим представителем линии В рода Betacoronavirus (β -CoV) в семействе Coronaviridae порядка Nidovirales.

Первоначальный сравнительный геномный анализ показал, что SARS-CoV-2 почти на 79% идентичен SARS-CoV и на 50% идентичен вирусу MERS-CoV, ответственному за развитие ближневосточного респираторного синдрома [18].

Согласно филогенетическому анализу, SARS-CoV-2 больше похож на SARS-CoV, чем на MERS-CoV. Стоит отметить, что на основе исследований гомологического моделирования было показано, что SARS-CoV-2 на 96,2% гомологичен BatCoV RaTG13, коронавирусу летучих мышей рода *Rhinolophus affinis* [15].

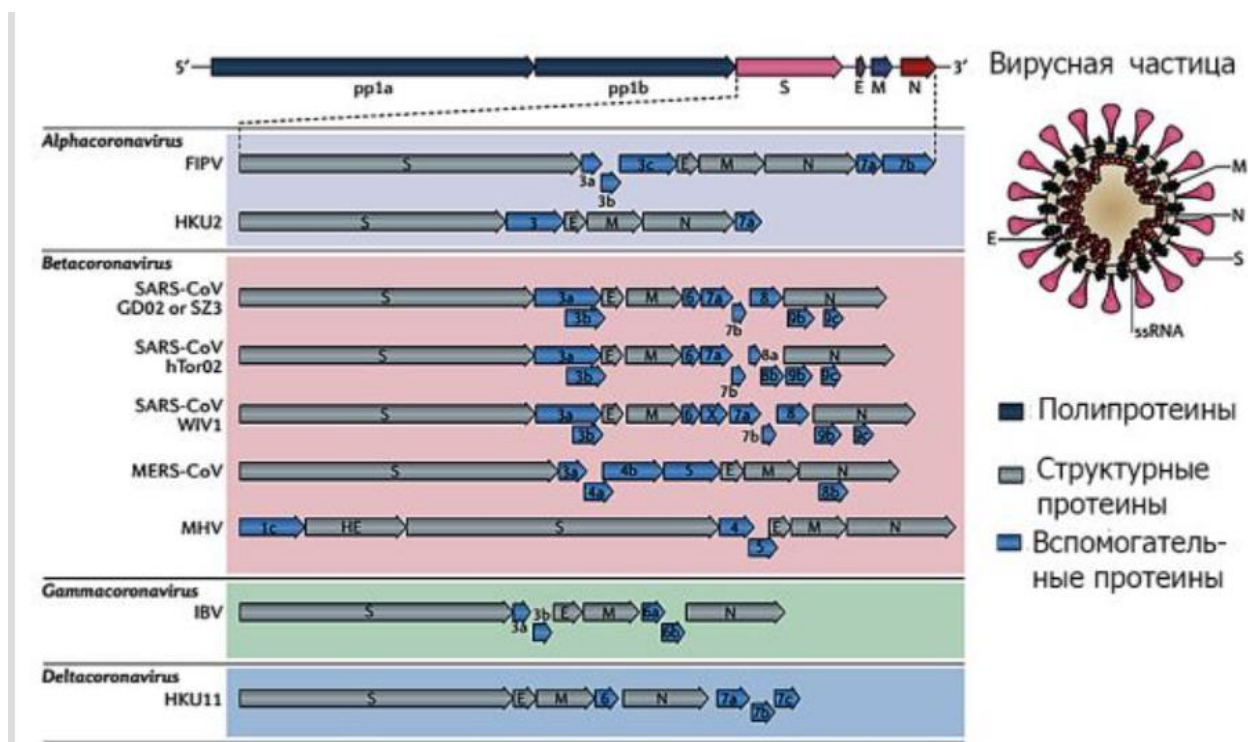


Рис.1 – Геномы коронавирусов типовых видов различных родов (по: М.В. Супотницкий, 2020 [1])

Геном SARS-CoV-2 состоит из положительно смысловой одноцепочечной молекулы РНК с 5'-кэп-структурой и 3'-концевой структурой и поли-А-хвоста, выполняющего роль мРНК для трансляции полипротеинов репликазы [19].

По данным полногеномного анализа, геном β -CoV кодирует несколько неструктурных и четыре структурных белка, включая шип (S), оболочку (E), мембрану (M) и нуклеокапсид (N) [10].

Геном SARS-CoV-2 включает 5'-нетранслируемую область - ORF1/ab-S-ORF3a-E-MORF6a-ORF7a-ORF7b-ORF8-N-ORF10-3 и не содержит ген гемагглютинин-эстеразы (HE), обнаруженный у некоторых вирусов рода β -CoV. Около двух третей РНК SARS-CoV-2 состоит из области ORF1a / b, которая рассматривается как самая большая открытая рамка считывания вместе с 16 неструктурными белками (nsp1-16). Оставшаяся треть генома около 3'-конца содержит открытую рамки считывания, кодирующие структурные и вспомогательные белки [7].

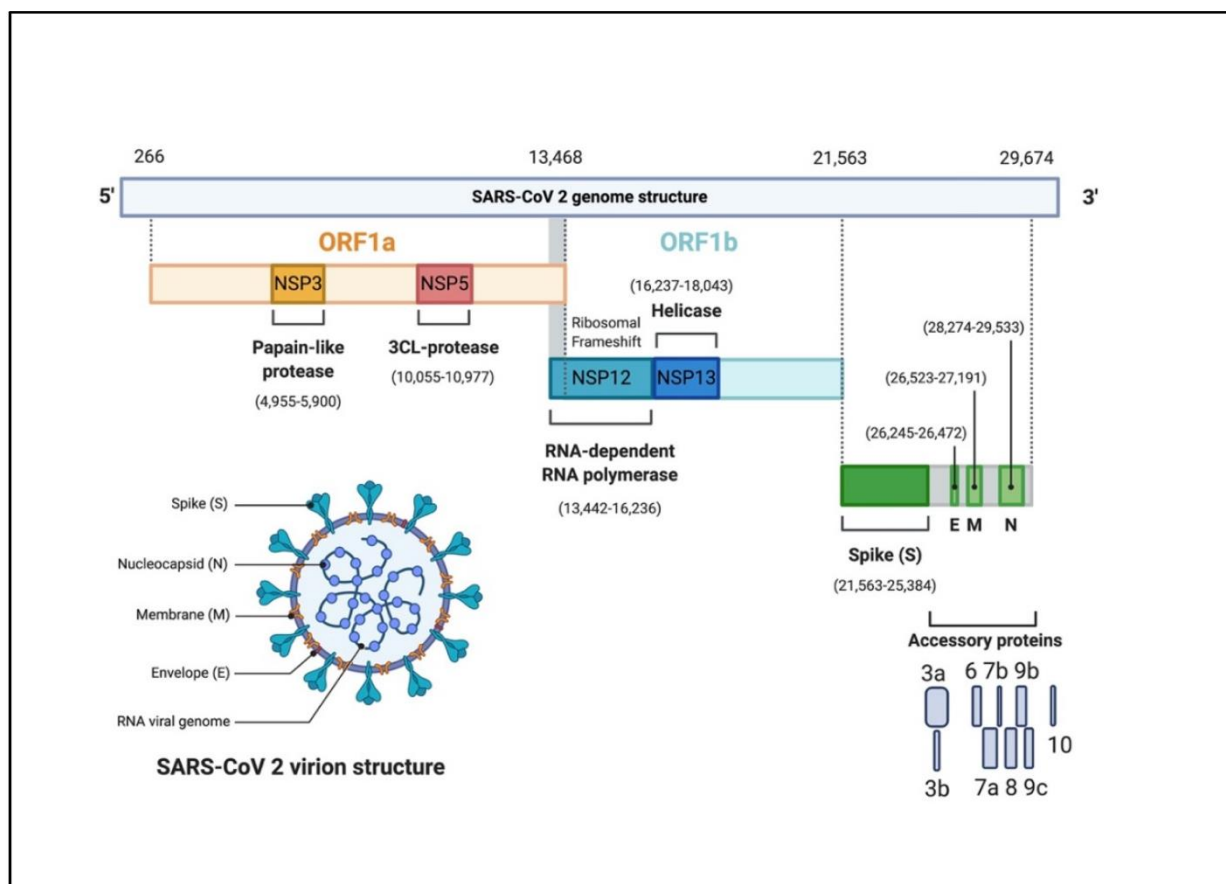
Подобно другим РНК-вирусам генетическое разнообразие SARS-CoV-2 критически важно для его приспособленности, выживания и, вероятно, его патогенеза. Исследования по установлению происхождения SARS-CoV-2, показали, что случайные мутации и рекомбинация - два основных источника генетического разнообразия этого вируса [6]. В связи с этим в геноме SARS-CoV-2 были идентифицированы девять предполагаемых рекомбинантных паттернов, включая шесть критических областей рекомбинации в гене S и по одному в *RdRp*, *nsp13* и *ORF3a* соответственно. Недавно опубликованные работы показывают, что частота мутаций SARS-CoV-2 примерно такая же, как и в геноме SARS-CoV ($0,80-2,38 \times 10^{-3}$ нуклеотидных замен на сайт в год) [11]. Согласно GISAID число и частота мутаций значительно выше в Европе и Северной Америке по сравнению с Азией, что предполагает наличие разных паттернов мутаций [13]. J. Kuipers и соавт. [9], статистически

проанализировав большое количество «сырых» данных секвенирования из разных лабораторий, показали, что гетерогенность вирусной популяции в образце положительно коррелирует с увеличением возраста пациентов. Образец d186d1477 был получен от 84-летней пациентки. Если принять скорость мутаций, равную максимально возможной ($2,38 \times 10^{-3}$ нуклеотидных замен на сайт в год), то при продолжительности развития заболевания 5 дней в геноме SARS-CoV-2 могло сформироваться до 10 мутаций.

В настоящее время проводится большое количество исследований по обнаружению различных геномных вариантов SARS-CoV-2. Как сообщают Chan и Laamarti [5], наиболее частыми типами мутаций в геноме SARS-CoV-2 являются синонимичные и миссенс-мутации. Также в геноме SARS-CoV-2 были обнаружены мутации и других типов, а именно: нонсенс-мутации, вставки, делеции, а также мутации некодирующей ДНК.

Геномный анализ SARS-CoV-2 в нескольких исследованиях выявил мутации в генах: *ORF1ab*, *ORF3a*, *ORF6*, *ORF7*, *ORF8*, *ORF10*, *S*, *M*, *E* и *N* [5]. Как сообщается, гены *nsp1*, *nsp2*, *nsp3*, *nsp12* и *nsp15*, *ORF1ab*, *S* и *ORF8* имеют значительно больше число мутаций, чем другие [15]. Кроме того, в гене *ORF1ab* были обнаружены две вставки с неизвестными эффектами [16].

По результатам нескольких исследований в различных частях генома SARS-CoV-2 были обнаружены делеции различного типа (в рамке считывания или сдвиг рамки считывания), однако о мутациях в гене *M* до сих пор ничего не сообщалось. Эти делеции предположительно могут играть определенную роль в вирулентности и патогенезе вируса посредством влияния на третичную структуру и функции вирусных белков, а также на врожденный иммунитет.



*Рис.2 – генетическая структура SARS-CoV-2
(no: Alanagreh, Foad Alzoughool, Manar Atoum, 2020[3])*

Из-за роли более мутабельных регионов в вирусной репликации, передаче и, соответственно, индуцированных иммунных ответах, необходимы дальнейшие исследования для определения эффектов этих мутаций в патогенезе SARS-CoV-2.

Благодаря исследованию ученых из Великобритании, включающему в себя анализ геномов SARS-CoV-2 от 7500 пациентов по всему миру, удалось установить, что вирус был распространен не «нулевым пациентом». В результате анализа обнаружено 198 мутаций, каждая из которых встречалась более одного раза. Это указывает на то, что SARS-CoV-2 подвергается селективному давлению при адаптации к организму хозяина [7].

В. Куппер в своем недавнем исследовании [9] сообщает, что обнаружено по крайней мере семь генетически независимых клонов, которые приобрели

мутацию в одном конкретном месте Q677H или Q677P гена *S* шипового белка вируса Spike. «Эти вирусные адаптации уже переписывают наши учебники биологии по конвергентной эволюции» —пишет Купер.

Заключение. Исходя из сообщений о патологии и патогенезе новой коронавирусной инфекции COVID-19, полученных из разных стран, развитие заболевания представляет собой сложную картину взаимодействия различных факторов. Необходимы дальнейшие исследования для определения эффектов мутабельных регионов в патогенезе SARS-CoV-2. Более полное понимание генетической структуры SARS-CoV-2 имеет решающее значение для выработки протоколов диагностики, прогнозирования тяжелого течения инфекции, создания профилактических вакцин, разработки протоколов терапии заболеваний, вызванных SARS-CoV-2, а также другими вновь появляющимися инфекциями.

Список литературы

1. Супотницкий М. В. Новый коронавирус SARS-CoV-2 в аспекте глобальной эпидемиологии коронавирусных инфекций //Вестник войск РХБ защиты. – 2020. – Т. 4. – №. 1. – С. 32-65.
2. Стопкоронавирус.рф [Электронный ресурс] — Режим доступа: <https://стопкоронавирус.рф>. — Загл. с экрана.
3. Alanagreh L. et al. The human coronavirus disease COVID-19: its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms //Pathogens. – 2020. – Т. 9. – №. 5. – С. 331.
4. Alouane T. et al. Genomic diversity and hotspot mutations in 30,983 SARS-CoV-2 genomes: moving toward a universal vaccine for the “confined virus”? //Pathogens. – 2020. – Т. 9. – №. 10. – С. 829.
5. Chan J. F. W. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan //Emerging microbes & infections. – 2020. – Т. 9. – №. 1. – С. 221-236.
6. Cui J., Li F., Shi Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses //Nature Reviews Microbiology. – 2019. – Т. 17. – №. 3. – С. 181-192.

7. Fehr A. R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis //Coronaviruses. – 2015. – С. 1-23.
8. GenBank [Электронный ресурс] — Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>
9. Kuipers M. T. et al. G6PD deficiency-associated hemolysis and methemoglobinemia in a COVID-19 patient treated with chloroquine //American journal of hematology. – 2020.
10. Lu R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding //The lancet. – 2020. – Т. 395. – №. 10224. – С. 565-574.
11. Masters P. S. The molecular biology of coronaviruses //Advances in virus research. – 2006. – Т. 66. – С. 193-292.
12. V. Cooper on March 24, 2021 The Coronavirus Variants Don't Seem to Be Highly Variable So Far [Электронный ресурс] // Scientific American: 2021. URL: https://www.scientificamerican.com/article/the-coronavirus-variants-dont-seem-to-be-highly-variable-so-far/?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=194ed157eb-briefing-dy-20210325&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-194ed157eb-46264426 (дата обращения: 29.03.2021).
13. Woo P. C. Y. et al. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis //Viruses. – 2010. – Т. 2. – №. 8. – С. 1804-1820.
14. Worldometer - real time world statistics [Электронный ресурс] — Режим доступа: <https://www.worldometers.info/> — Загл. с экрана.
15. Wu F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China //Nature. – 2020. – Т. 579. – №. 7798. – С. 265-269.
16. Yang D., Leibowitz J. L. The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends //Virus research. – 2015. – Т. 206. – С. 120-133.
17. Zheng R. et al. Spatial transmission of COVID-19 via public and private transportation in China //Travel medicine and infectious disease. – 2020.
18. Zhou P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin //nature. – 2020. – Т. 579. – №. 7798. – С. 270-273.
19. Zhu N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 //New England journal of medicine. – 2020.

Spisok literary

1. Supotnitskii M. V. Novyi koronavirus SARS-CoV-2 v aspekte global'noi epidemiologii koronavirusnykh infektsii //Vestnik voisk RKhB zashchity. – 2020. – Т. 4. – №. 1. – С. 32-65.

2. Stopkoronavirus.rf [Elektronnyi resurs] — Rezhim dostupa: <https://stopkoronavirus.rf>. — Zagl. s ekrana.
3. Alanagreh L. et al. The human coronavirus disease COVID-19: its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms //Pathogens. — 2020. — T. 9. — №. 5. — С. 331.
4. Alouane T. et al. Genomic diversity and hotspot mutations in 30,983 SARS-CoV-2 genomes: moving toward a universal vaccine for the “confined virus”? //Pathogens. — 2020. — T. 9. — №. 10. — S. 829.
5. Chan J. F. W. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan //Emerging microbes & infections. — 2020. — T. 9. — №. 1. — S. 221-236.
6. Cui J., Li F., Shi Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses //Nature Reviews Microbiology. — 2019. — T. 17. — №. 3. — S. 181-192.
7. Fehr A. R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis //Coronaviruses. — 2015. — S. 1-23.
8. GenBank [Elektronnyi resurs] — Rezhim dostupa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>
9. Kuipers M. T. et al. G6PD deficiency-associated hemolysis and methemoglobinemia in a COVID-19 patient treated with chloroquine //American journal of hematology. — 2020.
10. Lu R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding //The lancet. — 2020. — T. 395. — №. 10224. — S. 565-574.
11. Masters P. S. The molecular biology of coronaviruses //Advances in virus research. — 2006. — T. 66. — S. 193-292.
12. V. Cooper on March 24, 2021 The Coronavirus Variants Don't Seem to Be Highly Variable So Far [Elektronnyi resurs] // Scientific American: 2021. URL: https://www.scientificamerican.com/article/the-coronavirus-variants-dont-seem-to-be-highly-variable-so-far/?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=194ed157eb-briefing-dy-20210325&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-194ed157eb-46264426 (data obrashcheniya: 29.03.2021).
13. Woo P. C. Y. et al. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis //Viruses. — 2010. — T. 2. — №. 8. — S. 1804-1820.
14. Worldometer - real time world statistics [Elektronnyi resurs] — Rezhim dostupa: <https://www.worldometers.info/> — Zagl. s ekrana.
15. Wu F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China //Nature. — 2020. — T. 579. — №. 7798. — S. 265-269.
16. Yang D., Leibowitz J. L. The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends //Virus research. — 2015. — T. 206. — S. 120-133.

17. Zheng R. et al. Spatial transmission of COVID-19 via public and private transportation in China // *Travel medicine and infectious disease*. – 2020.
18. Zhou P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *nature*. – 2020. – Т. 579. – №. 7798. – S. 270-273.
19. Zhu N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 // *New England journal of medicine*. – 2020.