

Ибадуллаева Наргиз Сапиевна,
НИИ Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ,
г.Ташкент, Узбекистан

Казакова Евгения Ивановна,
НИИ Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ,
г.Ташкент, Узбекистан

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ SARS-COV-2 В 2024 ГОДУ: АНАЛИЗ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ВАРИАНТОВ И ХАРАКТЕРНЫХ МУТАЦИЙ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ СЕКВЕНИРОВАНИЯ ИЗ УЗБЕКИСТАНА

Аннотация: В ходе исследования циркулирующих вариантов SARS-CoV-2 были выявлены различные штаммы, среди которых доминировал вариант KS.1, встречавшийся в 59,6% случаев. Основные мутации сосредоточены в белке S, который играет ключевую роль в связывании вируса с рецептором ACE2. Для варианта KS.1 были характерны мутации F486P, S371L, S373P, S375F, R346T и делеция H69del. В варианте JN.1 была выявлена мутация L455S, встречавшаяся в 90,4% случаев. Полученные данные подчеркивают важность продолжения мониторинга циркулирующих вариантов и мутаций SARS-CoV-2 для своевременного принятия противоэпидемических мер и эффективного контроля распространения вируса.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, JN.1, KS.1, мутация.

Введение. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) отслеживает несколько вариантов SARS-CoV-2, включая два варианта, вызывающих интерес: BA.2.86 и JN.1. Вариант JN.1 остается наиболее распространенным, он зарегистрирован в 144 странах и составляет 12,2% последовательностей на 41-й неделе [1]. Вариант JN.1 является потомком BA.2.86, который приобрел способность эффективно передаваться благодаря дополнительным мутациям и стал доминирующим вариантом во всем мире с конца 2023 года. Как потомок BA.2.86, JN.1 имеет новую мутацию L455S в рецептор-связывающем мотиве. Данная мутация связана с повышенной трансмиссивностью и уклонением от иммунного ответа. Исследования показали, что способность варианта JN.1 уклоняться от иммунного ответа обусловлена новыми мутациями, в то время как его способность связываться с ACE2 больше связана с адаптивностью вируса к эффективной передаче в популяции [2]. Мутации вируса SARS-CoV-2 продолжают играть ключевую роль в его эволюции и способности адаптироваться к изменениям в условиях окружающей среды. Несмотря на снижение глобальной угрозы COVID-19, глобальный мониторинг изменений генетической структуры SARS-CoV-2 продолжает оставаться важным элементом контроля за вирусом. Это включает отслеживание его географического распространения и своевременное выявление мутаций, которые могут повлиять на эффективность противоэпидемических мер. В условиях высокой генетической изменчивости вируса наблюдение за циркулирующими штаммами остается актуальной задачей.

Цель исследования: изучение циркулирующих вариантов и мутаций SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Материалом для исследования явились 52 назофарингеальных образца, полученные от больных с COVID-19 из города Ташкент в период с февраля по август 2024 года. Для экстракции РНК из клинического материала использовался коммерческий набор реагентов «РИБО-преп» (Россия). Все назофарингеальные образцы до проведения секвенирования были протестированы на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР с применением набора «ROSSAmed COVID-19 RT-PCR» (ООО ROSSA, Узбекистан) согласно инструкции производителя. Для проведения секвенирования были отобраны образцы с



пороговым циклом ПЦР $Ct \leq 29$. Полногеномное секвенирование проводилось с использованием набора C19 Mini (Oxford Nanopore) в секвенаторе MinION Mk1C Oxford Nanopore Technologies. Полученные результаты обрабатывались с применением программного обеспечения Epi2me. Биоинформатическая обработка результатов проводилась в онлайн инструменте Nextclade.

Результаты и обсуждение. В течение указанного периода наблюдения циркулировали различные варианты SARS-CoV-2. Следует отметить, что в 31 образце был выявлен вариант KS.1, относящийся к группе FLIRT. Вариант JN.1.13.1 встречался в 9 случаях, JN.1.1 – в 4 случаях, JN.1.16.1 – в 2 случаях, а варианты JN.1.5, JN.1.16, JN.1.18, KP2.3, KP.3.1.1 и XBB.1.5.24 – в единичных случаях. Эти данные свидетельствуют о продолжении увеличения генетического разнообразия вируса.

Для анализа было использовано 52 нуклеотидные последовательности. Количество мутаций на один образец составило от 45 до 115. Количество мутаций на образец варьировалось от 45 до 115. Всего было выявлено 4356 мутаций, из которых 72,3% составили SNP-мутации, а 21% – молчащие мутации. Наиболее часто встречающаяся замена нуклеотидов была выявлена при изменении цитозина на тимин (31,6%), затем аденина на гуанин (11,9%), и, наконец, гуанина на аденин (11,4%). Во всех образцах были обнаружены миссенс-мутации: N:RG203KR, N:S413R, NSP12b:P314L, NSP5:P132H, NSP6:S106, S:K417N, S:R408S, S:S373P, а также синонимичные мутации: NSP5:R131R, NSP15:E145E, S:D1146D. Обнаруженные мутации относились как к структурным, так и к неструктурным белкам. Среди неструктурных белков мутаций в NSP11 не было выявлено.

В гене, кодирующем белок S, мы идентифицировали наибольшее количество мутаций. Для варианта KS.1 важными и характерными мутациями являются те, которые происходят в белке S, играющем ключевую роль в связывании вируса с рецептором ACE2 на поверхности клеток. Одной из наиболее значимых мутаций этого варианта является F486P, которая встречалась в 90,4% исследуемых образцов. Мутация F486P локализуется в рецептор-связывающем мотиве белка S, непосредственно взаимодействующем с рецептором ACE2 на клетках человека. Эта мутация может усиливать способность вируса связываться с ACE2, что потенциально повышает его заразность. Более того, она может изменять взаимодействие вируса с антителами, обеспечивая частичное уклонение от иммунного ответа и повышая устойчивость вируса к нейтрализации антителами [3-4]. Дополнительно, в наших образцах были выявлены другие мутации в белке S, которые могут еще больше усиливать способность вируса избегать нейтрализующих антител. Мутации S371L, S373P и S375F встречались в 96,2%, 100% и 98,1% случаев соответственно. Эти мутации могут дополнительно усиливать способность вируса избегать нейтрализующих антител. Мутация R346T, влияющая на способность вируса избегать антител, выработанных после вакцинации, была обнаружена в 82,7% случаев. Также была зафиксирована делеция H69del в 55,8% образцов, что может ослаблять связывание вируса с нейтрализующими антителами, способствуя таким образом его уклонению от иммунного ответа [5].

Важно отметить, что эволюция вируса продолжается, это подтверждается появлением новых вариантов, таких как JN.1, впервые выявленном в конце 2023 года. Этот вариант показал значительное расхождение с родительским штаммом BA.2.86, что обусловлено уникальной мутацией в рецептор-связывающем мотиве. Вариант JN.1 быстро спровоцировал глобальный всплеск заболеваемости, продемонстрировав высокую способность к передаче и уклонению от иммунного ответа [6-8]. В исследуемых образцах мутация L455S встречалась в 90,4% случаев. Поскольку L455S играет ключевую роль в связывании вируса с человеческим ACE2, предполагается, что она усиливает способность JN.1 избегать иммунного ответа, снижая сродство связывания с рецептором ACE2.



Выводы. Анализ циркулирующих вариантов и обнаруженных мутаций SARS-CoV-2 подтверждает, что вирус продолжает эволюционировать. Это проявляется в преобладании определенных вариантов и мутаций вируса. Исследования, направленные на изучение генетического разнообразия вируса, предоставляют важные данные о его распространении и динамике, что, в свою очередь, позволяет своевременно адаптировать эпидемиологические меры и разрабатывать более эффективные стратегии.

Список литературы:

1. COVID-19 epidemiological update – 6 November 2024
<https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-173>.
2. Planas D., Staropoli I., Michel V., et al. Distinct evolution of SARS-CoV-2 Omicron XBB and BA.2.86/JN.1 lineages combining increased fitness and antibody evasion. *Nat Commun.* 15, 2254 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46490-7>.
3. Sugano A., Kataguchi H., Ohta M., et al. SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 may be a cautionary variant by in silico study. *bioRxiv*. Posted January 25, 2023. doi: 10.1101/2023.01.18.524660 *bioRxiv*.
4. Yue C., Song W., Wang L., et al. Enhanced transmissibility of XBB.1.5 is contributed by both strong ACE2 binding and antibody evasion. *bioRxiv*. Posted January 05, 2023. doi: 10.1101/2023.01.03.522427. *bioRxiv*.
5. Meng B., Kemp S.A., Papa G., et al. Recurrent emergence of SARS-CoV-2 spike deletion H69/V70 and its role in the Alpha variant B.1.1.7. *Cell Rep.* 2021 Jun 8;35 (13):109292. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109292.
6. Wang X., Lu L., Jiang S. SARS-CoV-2 evolution from the BA.2.86 to JN.1 variants: unexpected consequences. *Trends Immunol.* 2024; 45 (2): 81-84.
7. Wang Q., Guo Y., Zhang R.M., et al. Antibody neutralisation of emerging SARS-CoV-2 subvariants: EG.5.1 and XBC.1.6. *Lancet Infect Dis.* 2023; 23 (10): e397-e398.
8. Carabelli A.M., Peacock T.P., Thorne L.G., et al. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nat Rev Microbiol.* 2023; 21 (3): 162-177.

