

Общие особенности коронавирусной пандемии и пандемий гриппа и поверхностных белков их возбудителей. Параллели

Они сошлись. Волна и камень...

А. С. Пушкин

Е. П. Харченко

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН

Резюме

Актуальность. Коронавирусы и вирусы гриппа вызывают пандемии, уносящие множество человеческих жизней и сеющие социально-экономический хаос. Возможность прогнозирования особенностей пандемий по характеристикам поверхностных белков вызывающих их вирусов не исследована. **Цель** – охарактеризовать общие особенности спайк-белка и гемагглютинаина соответственно у пандемических штаммов коронавирусов и вирусов гриппа в связи с особенностями вызываемых ими пандемий. **Материалы и методы.** Для компьютерного анализа использовали данные по первичным структурам пандемических штаммов коронавирусов и вирусов гриппа, а также штаммы вирусов гриппа эпидсезона 2017–2018 гг. и штаммы вируса гриппа типа В. В белках определяли аминокислотный состав и суммарное количество заряженных аминокислот и аминокислот, образующих в белках внутренне дезорганизованные области. **Результаты.** Выявлено, что увеличение в S1 субъединице S-белка коронавирусов и в HA1 субъединице гемагглютинаина вируса гриппа количества аминокислот, образующих в белках внутренне дезорганизованные области, характерно для пандемий с высокой трансмиссивностью, а повышенное количество аргинина и лизина по отношению к глутаминовой и аспарагиновой кислотам было свойственно возбудителям пандемий с более низким уровнем смертности. **Заключение.** Особенности (заболеваемость и летальность) коронавирусной пандемии и пандемий гриппа связаны с количественными составами аминокислот (со сходными биохимическими характеристиками) поверхностных белков у вызывающих их вирусов.

Ключевые слова: пандемия, трансмиссивность, смертность, коронавирусы, вирусы гриппа, поверхностные белки
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Харченко Е. П. Общие особенности коронавирусной пандемии и пандемий гриппа и поверхностных белков их возбудителей. Параллели. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(4): 4–18. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-4-18>

Common Features of Coronavirus and Influenza Pandemics and Surface Proteins of their Pathogens. Parallels

EP Kharchenko

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, St. Petersburg, Russian Federation,

Abstract

Relevance. Coronaviruses and influenza viruses induce pandemics taking away many human lives and seeding social-economic chaos. Possibility to prognose pandemic features on characteristics of surface proteins of their pathogens is not investigated. **Aim** is to characterize the common features of the pandemic coronavirus S-protein and the pandemic virus influenza hemagglutinin in connection with the features of a coronavirus pandemic and influenza pandemics. **Materials and method.** For the bioinformatic analysis the protein sequences of pandemic coronavirus strains and pandemic influenza virus strains, influenza virus strains of 2017–2018 season and also influenza virus type B strains were used. In proteins an amino acid content, the sums of the charged amino acids and the. **Results.** It was found out that the increase of amount of the amino acids forming intrinsically disordered regions in the coronavirus S-protein S1 subunit and influenza virus H1 hemagglutinin HA1 subunit is characteristic of the pandemics with high morbidity and the increase of arginine and lysine with comparison with aspartic and glutamic acids in those proteins is peculiar to viruses inducing the pandemics with lower lethality. **Conclusion.** The features (morbidity and lethality) of the coronavirus pandemic and influenza virus pandemic are associated with the quantitative amino acids content of pandemic virus surface proteins.

Keywords: pandemic, coronaviruses, influenza viruses, surface proteins, lethality, transmission

* Для переписки: Харченко Евгений Петрович, д. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореца, 44. +7 (812) 552-70-31, neuro.children@mail.ru. ©Харченко Е. П.

** For correspondence: Kharchenko Eugene P., Dr. Sci. (Biol.), leader researcher Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, 44 Toreza pr., St. Petersburg, Russian Federation, 194223, +7 (812) 552-70-31, neuro.children@mail.ru. ©Kharchenko EP.

No conflict of interest to declare.

For citation: Kharchenko EP. Common Features of Coronavirus and Influenza Pandemics and Surface Proteins of their Pathogens. *Parallels. Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(4): 4–18 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-4-18>.

Введение

С наступлением пандемии Covid-19 и расшифровкой молекулярных характеристик ее возбудителя коронавируса SARS-Cov-2 возникла уникальная возможность сравнить изменения интегральных характеристик поверхностных белков пандемических штаммов H1N1 вируса гриппа и коронавирусов, вызвавших пандемии/вспышки в разные годы. Аргументацией для такого сравнения служит то, что у вирусов гриппа и коронавирусов поверхностные белки (соответственно гемагглютинин (HA) и S-белок) являются наиболее изменчивыми, обеспечивая адаптацию к широкому кругу хозяев и избегание их иммунной системы (ИС). К антигенам HA и S-белку вырабатывается большая часть нейтрализующих антител, блокирующих инфекционный процесс. При принадлежности HA и S-белка совершенно разным вирусам, как и при различиях их первичных структур (по длине молекула S-белка более чем в 2 раза превосходит HA), сопоставление их особенностей кажется некорректным. К тому же молекулярные механизмы их эволюции от пандемии к пандемии или от вспышки к пандемии разные. Однако возможно предпринять их сравнение на низшем уровне характеристик белков (на уровне количественных изменений в аминокислотном составе), соотнося с общими тенденциями в разных по своему происхождению пандемиях и вспышках по таким показателям, как заболеваемость и летальность, обусловленным сложной совокупностью молекулярных характеристик вируса. В глобулярных белках ядро образуют гидрофобные аминокислоты, формируя их третичную структуру, в то время как заряженные аминокислоты, как и аминокислоты, образующие внутренне дезорганизованные области (*intrinsically disordered regions*, ВДО), располагаются снаружи, и ими реализуются их функциональные взаимодействия с другими белками [1]. Обе группы аминокислот представляются перспективными для параллельного анализа изменений между характеристиками поверхностного

белка вируса, как наиболее вариабельного среди других его белков, и вызываемой им пандемии.

Такие параллели возможны между изменениями HA от пандемии гриппа 1918 г. к пандемии 2009 г. и между изменениями S-белка от региональной вспышки, вызванной SARS-Cov-1 в 2002 г., к пандемии Covid-19 в 2020 г. Каждая из них, имея свои особенности (по уровням летальности и заболеваемости, табл. 1), проявляет сходство с другими хотя бы по одной из характеристик.

В белках функционально наиболее разнообразными являются ВДО [1]. По длине они варьируют от 3 до 10 аминокислот и лишены гидрофобных аминокислот. Возможно, что их вклад является определяющим в придании изменчивости HA и S-белку и обладании пандемией соответствующей характеристикой летальности и заболеваемости. Ранее нами было замечено, что изменение уровня заболеваемости Covid-19 [2] и пандемий гриппа, вызванных вирусами гриппа подтипа H1N1[3], сопряжено с изменениями у S-белка и HA доли положительно заряженных аминокислот. Поэтому цель данного исследования: выявление в HA и S-белке (здесь и далее по тексту имеются в виду эти белки вирусов, вызвавших перечисленные в таблице 1 пандемии/вспышки) тенденций в изменении количественного состава аминокислот, образующих ВДО, и положительно заряженных аминокислот с изменениями показателей летальности и заболеваемости во время пандемий, а также оценка потенциала вакцин, основанных на S-белке, вызывать длительный иммунитет и обсуждение результатов в аспекте возможностей прогнозирования характеристик будущих пандемий.

Материалы и методы

В анализ были включены штаммы пандемий гриппа 1918–2009 гг. A/S.Carolina/1/1918(H1N1), A/Japan/305/1957 (H2N2) и A/Hong Kong/01/1968 (H3N2), A/California/08/2009 (H1N1), а также штаммы эпидсезона 2017–2018 гг. A/California/

Таблица 1. Характеристика пандемий и вспышек по летальности и заболеваемости
Table 1. The characteristics of pandemics and outbreaks according to lethality and morbidity

Пандемия/вспышка	Уровень летальности	Уровень заболеваемости
Пандемия гриппа, 1918 г.	высокий	высокий
Пандемия гриппа, 2009 г.	невысокий	невысокий
Пандемия Covid-19, 2020 г.	невысокий	высокий
Вспышка SARS, 2002 г.	высокий	ограниченный
Вспышка MERS, 2012 г.	очень высокий	ограниченный

NHRC_QV10858/2017 (H1N1), A/California/NHRC_NEPMU5-ILI-0001/2017 (H3N2) и гриппа В: В/ Yamagata/16/1988, В/Victoria/02/1987. Коронавирусы представлены штаммами SARS-Cov-2 Wuhan-Hu-1 (NCBI Reference Sequence: NC_004718.3), возбудителями вспышек острого респираторного синдрома (SARS) в 2002 г. и ближневосточного респираторного синдрома (MERS) в 2012 г. (соответственно SARS-CoV-1 и MERS-CoV), а также вновь возникшими в разных регионах штаммами SARS-Cov-2 (альфа, бета, гамма и т. д.). Анализу были подвергнуты также поверхностные белки вирусов полиомиелита, паротита, краснухи и кори, вакцины из которых, как известно, вызывают пожизненный иммунитет у привитых.

Источником первичных структур генов и белков вирусов служили общедоступные в Интернете базы данных (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov> и <http://www.platform.gisaid.org>). По ним рассчитывали аминокислотный состав белков и суммарное содержание положительно (лизин и аргинин) и отрицательно (глутаминовая и аспарагиновая кислоты) заряженных аминокислот и аминокислот, формирующих ВДО (глицин, аспарагин, глутамин, треонин и серин), дипептидный и трипептидный состав белков. В первичных структурах НА и S-белка штаммов, перечисленных в таблице 2, определяли содержание в них коротких (от 3 до 10 аминокислот) фрагментов, полностью состоящих из аминокислот, формирующих ВДО. С помощью специальной компьютерной программы по данным нуклеотидных последовательностей вирусных генов НА и S-белка определяли генетический код транслируемых с них белков НА и S-белка и нуклеотидный состав самих генов.

В статье используется международный код аминокислот: А – аланин, С – цистеин, D – аспарагиновая кислота, Е – глутаминовая кислота, F – фенилаланин, G – глицин, H – гистидин, I – изолейцин, K – лизин, L – лейцин, M – метионин, N – аспарагин, P – пролин, Q – глутамин, R – аргинин, S – серин, T – треонин, V – валин, W – триптофан, Y – тирозин. Для обозначения нуклеиновых оснований используется следующая аббревиатура: A – аденин, G – гуанин, C – цитозин, T – тимин, (L) – длина белка.

Результаты и обсуждение

Для лучшего восприятия полученного материала необходимо дать дополнительную информацию о ВДО и о составляющих их аминокислотах. Как известно, в белках различают структурированные (α -спирали, β -структуры) и неструктурированные области. Последние классифицированы как ВДО. Короткие ВДО, длиной в 3–10 аминокислот, выполняют различные функции, и ранее всего стало известно их свойство быть сайтами посттрансляционного модифицирования белков (например, гликозилирования сайта NxS/T, где x – любая аминокислота кроме P). В числе других свойств ВДО – придание белкам конформационной

гибкости, функционирование в качестве шейперонов (помогают в укладке РНК или белков), эффекторов (модулируют активность партнерских молекул), сквенжеров (хранят и/или нейтрализуют маленькие лиганды), ассамблеров (собирают комплексы) [1]. Содержание ВДО в белках может быть различным, они могут быть консервативными по структуре либо варьировать. Аминокислоты в белках разделяются на образующие ВДО, структурообразующие (как правило, гидрофобные аминокислоты) и индифферентные к порядку или беспорядку в структуре. Нет единого мнения относительно состава аминокислот, способных образовывать ВДО [1], и в качестве компромисса нами условно ими приняты полярные аминокислоты (аспарагин, глутамин, треонин и серин), а также глицин и пролин. Изменения их сумм в белках НА1 и S1 сопоставляли с изменением уровня заболеваемости во время эпидемий.

В НА и S-белке функционально различают по две субъединицы, и из них НА1 и S1 являются переменными. Поэтому на них сфокусирован анализ в данной статье. В таблице 2 представлены полные аминокислотные составы субъединиц, а в таблице 3 – суммарные количества групп аминокислот, образующих ВДО (основных и кислых), а также нуклеотидный состав генов НА и S-белка.

Изменения свойств белка вируса от пандемии к пандемии или от вспышки к пандемии определяются практически всегда количественными сдвигами по всем аминокислотам, а не по какой-то одной из них. Такое положение обосновывает предпринятое оценивание связи характеристик вспышек, эпидемий или пандемий с количественными изменениями в составе групп функционально сходных аминокислот поверхностных белков вызвавших их вирусов.

Так, в НА штаммов пандемий гриппа 1918 г. и 2009 г. 18 из 20 аминокислот отличаются по их количественному содержанию, затрагивая изменения по 79 позициям первичной структуры, и очевидно, что отличия свойств НА обусловлены вкладом всех изменений в их первичных структурах.

Обратимся сначала к анализу количественных распределений в НА1 и S1 аминокислот, образующих ВДО, соотнося информацию таблиц 1 и 3, которые позволяют сделать два главных вывода. Из таблиц очевидно, что пандемия гриппа 1918 г. и пандемия Covid-19 характеризуются высоким уровнем заболеваемости, и соответственно НА1 и S1 вызвавшим их вирусов свойственно более высокое содержание формирующих ВДО аминокислот по сравнению с НА1 и S1 вирусов, вызвавших соответственно пандемию гриппа 2009 г. и вспышку SARS 2002 г. с более низким уровнем заболеваемости. Из-за существенных различий в длине НА1 и S1 выявленная тенденция сильнее выражена у коронавирусов. (Так как содержание пролина у НА1 и S1 не изменялось либо было минимальным, то в суммарных значениях содержания

Таблица 2. Аминокислотный состав HA1 и S1 субъединиц

Table 2. The amino acid content and length of HA1 and S1 subunits

	K	R	H	D	E	P	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T	(L)
HA1 A/S.Carolina/1/1918 (H1N1)	19	13	9	13	17	18	10	32	17	19	25	15	7	10	24	3	23	9	33	28	(345 а.к.)
HA1 A/California/08/2009 (H1N1)	26	12	10	15	16	19	9	27	22	22	22	15	6	11	22	3	22	8	32	25	(344 а.к.)
S1 SARS-Cov-1	31	23	9	44	17	37	20	45	38	53	38	35	6	53	43	8	46	21	54	58	(679 а.к.)
S1 SARS-Cov-2	30	29	9	31	23	37	20	54	34	57	37	36	7	49	45	4	54	28	55	58	(697 а.к.)

Таблица 3. Суммарные показатели по группам аминокислот в HA1 и S1 субъединицах и содержания GC в их генах

Table 3. The summary indicators of amino acid groups in HA1 and S1 subunits and % GC in their genes

Пандемия/вспышка Pandemics/outbreak	Субъединица/вирус Subunit/virus	R+K	D+E	АК _{ВДО} AA _{IDR}	%GC
Пандемия гриппа, 1918 г.	H1, A/S.Carolina/1/1918(H1N1)	32	30	117	42
Пандемия гриппа, 2009 г.	H1, A/California/08/2009(H1N1)	38	31	109	41
Вспышка SARS, 2002 г.	S1, SARS-Cov-1	54	61	222	39
Пандемия Covid-19, 2019 г.	S1, SARS-Cov-2	59	54	240	37

Примечания: R, K, D и E – соответственно аргинин, лизин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, АК_{ВДО} – аминокислоты, образующие ВДО.
 Note : R, K, D, and E are arginine, lysine, aspartic and glutamic acids accordingly. AA_{IDR} – amino acids forming intrinsically disordered regions.

аминокислот, формирующих ВДО, его содержание не отражено).

Сопоставление HA1 и S1 штаммов вирусов, представленных в таблице 3, по содержанию в них ВДО показало, что самые длинные ВДО, состоящие только из аминокислот P, G, N, Q, S и T, встречаются в S1 SARS-Cov-2: 599TPGTNTSNQ607, 675QTQTNTP681 и 71SGTNGT76. У остальных штаммов выявлялись ВДО длиной только в 5, 4 или 3 аминокислоты, и наиболее частыми среди них были трипептиды. Их структура может варьировать, некоторые проявляют консервативность, являясь, по-видимому, важными для структурной организации белка. Очень распространены в HA1 и S1 смешанные ВДО, т.е. фрагменты, содержащие, помимо аминокислот P, G, N, Q, S и T, 1-2 другие аминокислоты. В S1 SARS-Cov-2 содержалось наибольшее количество ВДО разной длины. Поскольку способность белка взаимодействовать с другими функционально связанными белками реализуется через ВДО, то наибольшее их число у SARS-Cov-2 объясняет характерную мозаичность клинических проявлений Covid-19: от бессимптомного носительства до поражения разных органов и систем, заканчивающегося смертельным исходом.

Что касается другой характеристики пандемий и вспышек – уровня летальности, то следует отметить следующую особенность HA и S-белка возбудителей. Так, пандемии гриппа 2009 г. и пандемии Covid-19 свойственны более низкие уровни летальности, чем соответственно пандемии гриппа 1918 г. и вспышке SARS 2002 г. HA1 и S1 вирусов, вызвавших пандемию гриппа 2009 г. и пандемию Covid-19, содержат больше положительно

заряженных аминокислот (аргинина и лизина) и меньше отрицательно заряженных (аспарагиновой и глутаминовой) аминокислот по сравнению с HA1 и S1 вирусов, вызвавших соответственно пандемию гриппа 1918 г. и вспышку SARS 2002 г. Совпадение соотношений положительно и отрицательно заряженных аминокислот между S1 коронавируса, вызвавших соответственно вспышку сильного острого респираторного синдрома 2002 г. и вспышку средневосточного респираторного синдрома 2012 г., сходных по заболеваемости и летальности, свидетельствует о наличии связи между соотношениями количеств заряженных аминокислот в поверхностных белках вирусов не только по уровню летальности вызываемых ими пандемий/вспышек, но и по заболеваемости.

Изменения содержания положительно заряженных аминокислот в S1 и HA1 субъединицах соответственно у SARS-Cov-2 и вирусов гриппа подтипа A(H1N1) влекут двойной эффект. В частности, преобладание их обеспечивает, с одной стороны, большую вероятность связывания вирионов с клеточными рецепторами (из-за отрицательной заряженности рецепторов вируса гриппа и коронавируса SARS-Cov-2 в клетках), что увеличивает трансмиссивность вирусов (судя по уровням заболеваемости Covid-19 и гриппа), а с другой стороны, увеличивает в них число сайтов-мишеней для сериновых (химотрипсина и фуриновых) протеаз, повышая чувствительность S-белка и HA к протеолиту в зараженных клетках организма, и в результате – уменьшение уровня летальности.

Другим интегральным молекулярным показателем пандемического штамма, коррелирующим

с уровнем летальности при вызываемой им пандемии, служит % GC в генах HA и S-белка. Для возбудителей пандемий с низким уровнем смертности этот показатель оказывается ниже, чем у возбудителей пандемий с высоким уровнем смертности (табл. 2). Характерно, что среди коронавирусов у возбудителя вспышки средневосточного острого респираторного синдрома, характеризующегося очень высоким уровнем летальности, ген S-белка имеет наиболее высокий показатель %GC – 41%. Отметим, что хотя различия между пандемическими штаммами разных лет по величинам %GC составляют от 1 до 4%, за каждой такой единицей различий нуклеотидного состава стоят мутации в десятках триплетов в генах, причем многие из них могут представлять синонимические замены, которые не изменяют первичную структуру самих поверхностных белков, но регулируют локальную скорость элонгации трансляции белка

и его контрансляционное сворачивание, так как комплементарное взаимодействие между G и C сильнее, чем между A и T. При этом не исключается ситуация, когда вирусные штаммы обладают белками, идентичными по первичной структуре, но не по трансляционному коду, и поэтому резко отличны по биологической активности (из-за различий в контрансляционном сворачивании, влияющем на конформации структур белка более высокого порядка). В этом аспекте примечательно сильное различие по эффективности (соответственно 76% и 42%) двух мРНК вакцин (Moderna (mRNA-1273) и Pfizer/BioNTech (BNT162b2)) против инфекции δ вариантом SARS-Cov-2 [23]. Как отмечалось ранее, риск с мРНК вакцинами связан с неопределенностью эффектов ее модификации и оптимизации кодонов на контрансляционное формирование третичной структуры белка и экспозицию в нем иммунных и эпитопов [21].

Рисунок 1. Трансляционный код гемагглютинаина H1N1 вируса гриппа и S1 субъединицы SARS-Cov-2
Figure 1. The genetic code of the H1N1 influenza virus hemagglutinin and the SARS-Cov-2 spike protein

HA1 H1N1 A/South Carolina/1/1918															
TCT	S	7	TGT	C	10	TTT	F	9	TAT	Y	17				
TCC	S	6	TGC	C	6	TTC	F	10	TAC	Y	9				
TCA	S	16	TGA	Z	1	TTA	L	11	TAA	Z	0				
TCG	S	3	TGG	W	11	TTG	L	9	TAG	Z	0				
ACT	T	7	AGT	S	6	ATT	I	10	AAT	N	26				
ACC	T	8	AGC	S	11	ATC	I	8	AAC	N	16				
ACA	T	20	AGA	R	12	ATA	I	14	AAA	K	21				
ACG	T	2	AGG	R	8	ATG	M	8	AAG	K	12				
CCT	P	2	CGT	R	0	CTT	L	2	CAT	H	10				
CCC	P	5	CGC	R	0	CTC	L	6	CAC	H	3				
CCA	P	9	CGA	R	0	CTA	L	9	CAA	Q	10				
CCG	P	3	CGG	R	0	CTG	L	14	CAG	Q	7				
GCT	A	6	GGT	G	10	GTT	V	5	GAT	D	15				
GCC	A	7	GGC	G	2	GTC	V	9	GAC	D	10				
GCA	A	18	GGA	G	22	GTA	V	9	GAA	E	26				
GCG	A	6	GGG	G	10	GTG	V	9	GAG	E	9				

S1 SARS-Cov-2 Wuhan-Hu-1															
TCT	S	25	TGT	C	14	TTT	F	37	TAT	Y	28				
TCC	S	8	TGC	C	6	TTC	F	12	TAC	Y	8				
TCA	S	9	TGA	Z	0	TTA	L	15	TAA	Z	0				
TCG	S	2	TGG	W	7	TTG	L	10	TAG	Z	0				
ACT	T	33	AGT	S	9	ATT	I	18	AAT	N	35				
ACC	T	5	AGC	S	2	ATC	I	6	AAC	N	19				
ACA	T	18	AGA	R	15	ATA	I	10	AAA	K	17				
ACG	T	2	AGG	R	6	ATG	M	4	AAG	K	13				
CCT	P	21	CGT	R	6	CTT	L	17	CAT	H	7				
CCC	P	3	CGC	R	0	CTC	L	4	CAC	H	2				
CCA	P	13	CGA	R	0	CTA	L	6	CAA	Q	16				
CCG	P	0	CGG	R	2	CTG	L	2	CAG	Q	12				
GCT	A	21	GGT	G	30	GTT	V	31	GAT	D	22				
GCC	A	3	GGC	G	5	GTC	V	14	GAC	D	9				
GCA	A	12	GGA	G	7	GTA	V	8	GAA	E	17				
GCG	A	1	GGG	G	3	GTG	V	4	GAG	E	6				

При всей несопоставимости первичных структур HA1 и S1 их аминокислотные составы обнаруживают также сходство по более низкому содержанию глутамин по сравнению с другими аминокислотами, формирующими ВДО, и преобладанию лизина над аргинином, что обусловлено, возможно, сходными ограничениями в используемом в их генах трансляционном коде. Поэтому для выяснения причин этих ограничений обратимся к рисунку 1, в котором представлены трансляционные коды HA и S1.

В случае H1 проявляется запрет на использование всего квартета триплетов с корнем CG (CGA, CGG, CGC и CGT), кодирующих аргинин. Следствием такого запрета в трансляционном коде для H1 будут соответственно ограничения на замены по 8 аминокислотам: глицину, триптофану, цистеину, серину (в случае кодирования его кодонами с корнем AG), пролину, лейцину (в случае кодирования его кодонами с корнем CT), гистидину и глутамину. Ограничения на цистеин, триптофан, глицин и лейцин связаны с присутствием их в инвариантных позициях первичной структуры H1, и запрет на использование в коде гена H1 всего квартета триплетов аргинина с корнем CG ограничивает возможности мутирования кодонов этих аминокислот. Запрет на использование в трансляционном коде для S1 триплетов с корнем CG не такой жесткой, как для H1, но исключать его роль в ограничении частоты встречаемости глутамин не следует. Ведущим фактором в ограничении частоты глутамин в H1 и S1, как и в других белках, по-видимому, является высокая вероятность мутирования его кодонов ЦАА и ЦАГ в стоп-кодона ТАА и ТАГ, поскольку в эволюции мутирование чаще (почти в 10 раз) происходит за счет транзиций, а не трансверсий. Что же касается преобладания лизина над аргинином в H1 и S1, то интерпретация его в рамках ограничений в генетическом коде затруднительна. Первичная структура белков селектируется на разных уровнях, в том числе и на структурно-функциональном. Возможно, меньшее содержание аргинина, как имеющего по сравнению с лизином большие размеры и более сильный заряд, затрудняет оптимизацию взаимодействия поверхностных вирусных белков с клеточными рецепторами. Характерно, что природа на уровне состава аминокислот в случае заряженных аминокислот позаботилась о вариации их размеров (лизин меньше аргинина, а аспарагиновая кислота меньше глутаминовой), кодируя каждую

одноименно заряженную пару триплетами, корни которых составлены из пуринов, причем аспарагиновую и глутаминовую кислоты — триплетами одного и того же корня.

Рассматривая ИС в организме как распознающую систему и учитывая меньший уровень летальности при пандемии гриппа 2009 г. и пандемии Covid-19, вызванных вирусами, у которых в переменных субъединицах поверхностных белков положительно заряженные аминокислоты преобладают над отрицательно заряженными, можно также предположить, что белки с преобладанием положительно заряженных кислот лучше распознаются и обезвреживаются через участие адаптивного иммунного ответа. Косвенно такое предположение подтверждают особенности аминокислотного состава антигенов HA1 (табл. 4). Во-первых, в них доминируют аминокислоты, формирующие ВДО, подтверждая, что ими формируются комплементарные поверхности белков и, в частности, с их участием осуществляется комплементарное взаимодействие HA1 со специфическими антителами. Во-вторых, в антигенных сайтах HA1 частыми являются лизин и аргинин, превосходя по численности в 2 раза аспарагиновую и глутаминовую кислоты.

Обе отмеченные тенденции в изменении аминокислотного состава HA1 и S1 выявлены у вирусов, резко отличающихся по своей природе, и поэтому могут иметь, в отличие от построения эволюционных деревьев, прежде всего прогностическое значение при оценке пандемического потенциала штаммов. В частности, хотелось бы подчеркнуть, что в случае связи уровня заболеваемости при эпидемиях и количественного содержания аминокислот, формирующих ВДО в белке, важной представляется, вероятно, и их локализация в первичной структуре белков. Что же касается связи соотношения положительно и отрицательно заряженных аминокислот в поверхностных белках вирусов с уровнем летальности при пандемии, то ее полезность могла бы проявиться в выборе и определении состава пептидных вакцин. Кроме того, обе связи могли бы быть основой для объяснения гетероспецифического эффекта вакцин. Он мог бы проявляться не только наличием в белках разных вакцин гомологичных последовательностей, но и их стохастической общностью распределения аминокислот, формирующих ВДО, и заряженных аминокислот, допускающих несходство первичных структур белков.

Таблица 4. Антигенные сайты гемагглютинаина вирусов гриппа H1N1
Table 4. Antigenic sites of the H1N1 influenza virus hemagglutinin

	141	170	176	201	154	183	220	238	252	87
A/South Carolina/1/18t	-PN-KKGSSY-PKLSKS-TGTDQQS	LYQNA-SYAGAS-VNNKG-SSK-RD-EPG-LLTASS-								
A/California/04/2009	-PN-KKGNSY-PKLSKS-TSADQQS	LYQNA-PHAGAK-INDKG-SSR-RD-EPG-LSTASS-								
			Sa		Sb			Ca		Cb

Применительно к вирусу гриппа обе тенденции в изменении аминокислотного состава HA1 могут служить дополнением к ранее выявленным молекулярным признакам пандемичности штаммов вирусов гриппа. В поисках подходов к распознаванию пандемических штаммов вирусов гриппа А по молекулярным характеристикам было показано, что их внутренние белки (белки полимеразного комплекса (PB1, PB2 и PA), нуклеопротеин NP, матриксные белки (M1 и M2) и неструктурный белок 2 (NS2)) характеризуются постоянством числа позиций определенных аминокислот и наличием блоков протяженных инвариантных последовательностей. Последние были обозначены как паттерны инвариантности внутренних белков и использованы для безошибочного идентифицирования пандемических штаммов. Разделенные по срокам их возникновения десятками лет и отличающиеся составом подтипов HA и нейраминидаз, пандемические штаммы имеют сильное сходство по внутренним белкам, образуя особое подмножество, от которого в разной степени «отдалены» непандемические штаммы [3,4].

История изучения пандемий и эпидемий гриппа охватывает весьма длительный период, и имеется внушительная база данных по молекулярным характеристикам виновников четырех последних пандемий (особенно по пандемии 2009 г. и последовавшим за ней сезонным эпидемиям), что позволяет сопоставить их возбудителей в аспекте развиваемого нами сравнительного анализа тенденций количественных изменений в группах функционально сходных аминокислот в поверхностных белках и тем самым проверить, насколько универсальны описанные выше тенденции их изменения. В таблице 5 представлены характеристики аминокислотного состава HA1 и суммарные значения содержания аминокислот, формирующих ВДО, пандемических штаммов последних трех пандемий гриппа, штаммов подтипов H1N1 и H3N2

эпидсезона 2017–2018 гг. и штаммов обеих линий вирусов гриппа типа В. Хотя для пандемий 1957 г. (H2N2) и 1968 г. (H3N2) невозможно провести параллелей, как в случае пандемий 1918 г. (H1N1) и 2009 г. (H1N1), представляется, однако возможным сопоставление HA1 возбудителей пандемий 2009 г. (подтип H1N1) и 1957 г. (подтип H2N2) как вызванных подтипами штаммов, принадлежащих одной подгруппе, и сопоставление HA1 возбудителей других пандемий и эпидемий. В частности, видно, что HA1 пандемического штамма 1957 г. (отличавшегося более высокой трансмиссивностью, чем пандемический штамм 2009 г.) имеет более высокое суммарное значение содержания аминокислот, формирующих ВДО, чем таковой у HA1 пандемического штамма 2009 г., что подтверждает описанную выше тенденцию: более контагиозный возбудитель имеет более высокое суммарное значение содержания аминокислот, формирующих ВДО.

Примечательно сравнение HA1 штаммов пандемии 2009 г. (H1N1) и пандемии 1968 г. (H3N2) соответственно со штаммами вируса гриппа подтипов H1N1 и H3N2, циркулировавших в США в эпидемию 2017–2018 гг., оказавшуюся наиболее свирепой за последние 40 лет, т.е. сильнее, чем пандемия гриппа 2009 г. В согласии с этой характеристикой эпидемии 2017–2018 гг. HA1 штамма California/NHRC_QV10858/2017 H1N1 имел более высокое суммарное значение содержания аминокислот, формирующих ВДО, чем таковой у HA1 пандемического штамма 2009 г. Что же касается штамма California/NHRC_NEPMU5-ILI-0001/2017 H1N1 / H3N2, то его HA1 имел более низкое суммарное значение содержания аминокислот, формирующих ВДО, чем у HA1 штамма пандемии 1968 г., характеризовавшегося большей трансмиссивностью, чем вирус эпидемии 2017–2018 гг. Таким образом, оба сравнения подтверждают тенденцию увеличения суммарного значения содержания аминокислот,

Таблица 5. Аминокислотный состав HA1 гемагглютининов разных вирусов гриппа

Table 5. Amino acid content of HA1 in various influenza viruses

Вирусы*, год	K	R	H	D	E	P	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T	(L)	(N)
H1N1, 1918	26	12	10	15	16	19	9	27	22	22	22	15	6	11	22	3	22	8	32	25	(344)	117
H1N1, 2009	26	12	10	15	16	19	9	27	22	22	22	15	6	11	22	3	22	8	32	25	(344)	109
H1N1, 2017	24	13	10	14	17	18	9	27	19	24	21	15	6	11	22	3	25	9	27	30	(344)	113
H2N2, 1957	23	14	10	12	24	18	9	32	21	19	12	11	7	9	29	7	22	8	23	30	(340)	112
H3N2, 1968	16	16	6	18	9	20	10	26	25	22	15	11	6	11	27	5	26	13	31	32	(345)	129
H3N2, 2017	19	20	6	17	10	20	10	26	30	17	17	13	5	11	22	4	25	14	34	25	(345)	120
B/Yamagata, 1988	27	17	9	13	11	26	11	27	20	27	20	11	4	7	33	8	21	11	22	35	(360)	122
B/Victoria, 1987	32	11	10	11	13	25	11	26	21	27	22	11	4	7	35	6	21	11	22	36	(362)	125

Примечание: полная сигнатура вирусов приведена в разделе «Материалы и методы»; (L) – длина HA1 субъединицы гемагглютинина; (N) – суммарное количество аминокислот, формирующих ВДО.

Note: virus nomenclatures are placed in section «Material and methods»; (L) – HA1 length; (N) – the total amount of amino acids forming intrinsically disordered regions.

формирующих ВДО, в HA1 штаммов вируса гриппа, вызывающих пандемии или эпидемии с высоким уровнем заболеваемости.

В эпидемиях гриппа последнего десятилетия вирусы гриппа типа В заметно превалируют по распространенности над вирусами гриппа типа А. Возможно, что такое преобладание вирусов гриппа типа В связано с более высокими, чем у сезонных штаммов H1N1 и H3N2, суммарными значениями содержания аминокислот, формирующих ВДО, в их HA1 (см. табл. 5).

Уже длительное время бесменным триггером беспокойства для вирусологов являются птичьи вирусы гриппа. Хотя для гриппозной инфекции видовые барьеры низки, различия человеческих и птичьих вирусов гриппа по доминированию у них разных подтипов гемагглютинаина и нейраминидазы, как и особенности первичных структур их внутренних белков, служат высоким барьером для трансмиссии птичьих вирусов от человека человеку и последующей продуктивной инфекции [5].

Штаммы вирусов, вызывающих пандемии, вспышки заболеваний и разнесенных по своему происхождению множеством лет, наиболее значительно отличаются по первичным структурам их поверхностных белков. Изменения же поверхностных белков штаммов от одного эпидсезона гриппа к последующему обычно не столь резкие, поэтому разработанный подход может быть менее чувствительным, хотя в случае эпидемии гриппа в США в 2017–2018 гг. показатель суммы аминокислот, образующих ВДО, в циркулировавших штаммах гриппа помог бы спрогнозировать необычный характер эпидсезона гриппа. Возможности же прогнозирования пандемических штаммов гриппа расширились, и, помимо ранее разработанных нами критериев выявления кандидатов в пандемические штаммы по инвариантам внутренних белков, первичным структурам которых свойственна большая консервативность [4], теперь дополнительно можно использовать и количественные особенности аминокислотного состава сильно изменяющихся поверхностных белков вирусов. В сочетании оба подхода обеспечат большую вероятность прогнозирования вирусов с пандемическим потенциалом.

Однако резкое снижение заболеваемости гриппом в прошедшем эпидсезоне на фоне пандемии Covid-19 привносит неопределенность в стратегию борьбы с гриппом (как и с другими ОРВИ) и в прогнозирование, поскольку стала очевидной интерференция между вирусами гриппа и SARS-Cov-2. Возможны два уровня блокирования вируса гриппа при пандемии Covid-19. Первый связан непосредственно с репродукцией вируса гриппа. Разные поляриность, размеры и организация геномов вирусов гриппа и коронавирусов, репродукция их в разных компартментах клетки и особенно наличие комплементарных фрагментов в их геномах [20] служат, по-видимому, барьером для репродукции

вируса гриппа в клетках, зараженных коронавирусом, поскольку репликация генома вирусов гриппа протекает в ядре и проникновение в него их фрагментарного генома «профильтровывается» реплицирующимся в цитоплазме коронавирусом. Второй уровень блокирования может быть связан с гетерологичным иммунитетом согласно концепции иммуноэпитопного континуума родства белков [2]. Крупные размеры генома SARS-Cov-2 и самого S-белка (самый крупный из поверхностных белков вирусов) обуславливает существование множественного родства его белков с другими вирусами (эндогенными ретровирусами, вирусами герпеса, гепатитов В и С, гриппа, краснухи, полиовирусом, особенно с респираторно-синцитиальным вирусом и др. [2,21]) и объясняют способность самой инфекции SARS-Cov-2 либо изготовленных из его S-белка вакцин блокировать вирусы, вызывающие ОРВИ, т.е. формировать, аналогично вакцинам против оспы и кори, гетерогенный иммунитет [2,20]. При беспрецедентном снижении в разных странах заболеваемости по воздушно-капельным инфекциям на протяжении пандемии Covid-19 возникает вопрос: необходима ли очередная кампания вакцинации против гриппа и каков должен быть ее масштаб в предстоящем эпидсезоне на фоне продолжающейся пандемии Covid-19? Не исключено, что пандемия Covid-19 и вакцинация против нее глобально изменят эпидемиологическую картину распространения ОРВИ.

С началом пандемии Covid-19 (первая треть 2020 г.) геномы коронавирусов, выделенных в разных регионах, были очень близки геному первого секвенированного коронавируса из г. Ухань, и это породило представление о малой изменчивости S-белка и соответственно надежды, что штаммоспецифическая вакцина к S-белку потенциально способна пресечь распространение пандемии. Вторая и третья волны Covid-19 возродились множеством новых штаммов (табл. 6) с преобладанием в отдельных регионах своего штамма, нередкими случаями повторного заражения и инфицирования иммунизированных вакцинами против штамма первой волны Covid-19. Проникновение в Россию вновь возникших штаммов, усиление с наступлением теплого времени года миграции населения между разными ее регионами и в другие страны послужили причиной приостановки спада заражаемости населения России SARS-Cov-2, наметившегося в конце 2020 г. и особенно в первые месяцы 2021 г., и возникновения новой волны заражений с доминированием индийского штамма. Географическая пестрота России способствует также возникновению разных штаммов SARS-Cov-2 в ней самой, что является сдерживающим фактором в формировании коллективного иммунитета. Поэтому идентификация пандемического потенциала и чувствительности к вакцинам циркулирующих штаммов SARS-Cov-2 будет определяющим фактором в контроле развития пандемии Covid-19 в России.

При свершившемся глобальном распространении SARS-Cov-2 возникновение его новых штаммов следует, как и в случае вирусов гриппа, рассматривать как проявление естественного стохастического мутационного изменения, прервать которое практически невозможно без изменения ИС его жертвы – всего человечества. К каждому эпидсезону гриппа и во время его протекания вызревает множество новых штаммов вирусов (отличающихся комбинациями мутаций, исчисляемых несколькими десятками), рассеиваемых по миру миграцией населения и переносом воздушных масс от одного региона к другому, что наблюдается и в случае Covid-19. В отличие от эпидемий гриппа, как показало время, волнам заболеваемости Covid-19 не свойственны сезонные ограничения. Блокировка же миграции населения посредством карантинных мер не избавляет страну, осуществляющую их, от возникновения в ней самой нового штамма SARS-Cov-2, примером чего служит практически одновременное возникновение их в разных географических регионах.

Новые штаммы SARS-Cov-2 поражают своей многочисленностью, быстротой возникновения и разнообразием породивших их мозаик мутаций, чем обуславливается для всех используемых ныне вакцин против Covid-19 (являющихся по своей природе специфичными к уханьскому штамму) выраженное снижение нейтрализующей активности индуцируемых ими антител. Общая особенность новых штаммов – сохранность в S1 возникшей в первую волну пандемии мутации D614G. За исключением α - и λ -штаммов, в рецептор-связывающем мотиве S1 субъединицы других штаммов содержатся мутации с приобретением положительно заряженной аминокислоты. Возникающие делеции и вставки в S1 не затрагивают рецептор-узнающий домен (табл. 6). Если проанализировать характер мутаций штаммов SARS-Cov-2, то выявляется преобладание трансверсий над транзициями (табл. 6). У видов с высокой редактирующей способностью РНК-зависимой РНК-полимеразы

среди мутаций транзиции резко преобладают над трансверсиями. Поэтому следует признать у SARS-Cov-2 слабую редактирующую способность РНК-зависимой РНК-полимеразы, что является причиной быстрого возникновения новых его вариантов с порождением новых волн Covid-19 и трудностей создания вакцинациями коллективного иммунитета.

В отличие от других новых штаммов SARS-Cov-2, возникшему в Индии штамму B.1.167.2 (δ) свойственны наибольшие сдвиги в соотношении заряженных аминокислот в S-белке (см. табл. 6): увеличение доли положительно заряженных аминокислот при снижении доли отрицательно заряженных. Эти особенности состава мутаций позволяют на основе вышеизложенных данных о связи уровней летальности и заболеваемости во время эпидемий с особенностями поверхностных белков вируса сделать ретроспективный прогноз о нем как обладающем высокой трансмиссивностью и вызывающем невысокую летальность. Исходя из этого можно ожидать, что вакцинация против ранее циркулировавших его предшественников окажет слабое противодействие его распространению либо будет практически бессильной. В реальности же штамм B.1.167.2 (δ) вызвал беспрецедентный всплеск заражений в самой Индии, распространяясь в другие регионы планеты и даже в те страны, где иммунизация охватывала более 60% населения, т.е. уровня, обеспечивающего (по прежним представлениям) коллективный иммунитет и обрывающего распространение пандемии. На момент написания статьи в Великобритании, например, после тотальной вакцинации (первую прививку получили 87,2%, обе – 66,2% населения) в разгар лета начался новый вал заражений индийским штаммом при низком уровне летальности (та же ситуация в США и Израиле), опрокидывая веру в стратегию противостояния Covid-19 моноштаммспецифичными вакцинами и в возможность формирования коллективного иммунитета и представления о сезонности коронавирусной инфекции.

Таблица 6. Мозаики мутаций S-белков у вновь возникших штаммов SARS-Cov-2
Table 6. Mutation mosaics of S-protein in new SARS-Cov-2 strains

α B.1.1.7	β B.1.351	γ P1	δ B.1.167.2	λ C37	ϵ B.1.429	η B.1.525	- AT1	κ B.1.617	ι B.1.526
Δ 69-70 Δ 144 N501Y A570D D614G P681H T716I S982A D1118H	F18L D80A D215G Δ 242-244 E484K N501Y D614G Q677H R682W A701V	F18L T20N P26S D138Y R190S K417T E484K N501Y D614G H655Y T1027I V1176F	T19R G142D Δ 156-157 R158G L452R T478K D614G P681R D950N	G75V T76I Δ 246-252 D253N L452Q F490S D614G Q675H T859N	S13I W152C P330S L452R D614G A1070V	A67V D69-70 Δ Y144 E484K D614G Q677H F888L	P9L Δ 136-144 D215G H245P E484K D614G +679(GIAL) N679K E780K	D614G E154K L452R E484Q H1101D P681R	A701V D253G E484K D614G L5F T95I

Примечание: Δ – делеция; + – вставка.
Note: Δ – a deletion; + – an insertion.

В новой волне Covid-19, вызванной индийским штаммом (B.1.167.2, δ) либо другими штаммами коронавируса, следует предвидеть проявления негативных сценариев при повторном заражении и развертывании вакцинации, обусловленные концептом «первородного греха» (иммунного импринтинга), связанного с реципрокными эффектами повторного инфицирования вирусом либо иммунной памятью о предшествующих вакцинациях. Близость первичных структур S-белков между штаммами коронавируса разных волн пандемии и сформировавшаяся иммунная память к вирусу первичного заражения субъекта (при симптомной и бессимптомной формах инфекции) приводят к тому, что при вторичном заражении включается иммунная память на синтез антител (либо Т-клеточный ответ) к белкам вируса первичного заражения, которые могут не проявлять нейтрализующей активности в отношении вируса вторичного заражения и вызывать аутоиммунное усиление инфекции вируса вторичного заражения. Аналогичная реакция ИС формируется у вакцинированного к вирусу, вызвавшему первую волну пандемии, при заражении в последующих волнах пандемии.

Особую озабоченность вызывает ϵ -штамм SARS-Cov-2 (B.1.429). Мутация W152C породила с возникновением нового остатка цистеина возможность формирования новых комбинаций дисульфидных связей в S-белке и его конформационных преобразований, снижая нейтрализующую активность антител, индуцированных вакцинами к штамму первой волны пандемии Covid-19 при полной потере узнавания антигенных сайтов в N-концевой части S-белка [6]. В этой связи вызывает тревогу и циркулирующий в России штамм AT.1, замечательный делецией нонапептида в позиции 136-144 и вставкой тетрапептида GIAL в позиции 679 в его S-белке. С делецией нонапептида CNDPFLGVY в S1 субъединице S-белка утрачивается цистеин, следствием чего могут быть, как и в случае ϵ -штаммом (B.1.429), изменения комбинаций дисульфидных связей в S-белке и его конформационные преобразования, усиливаемые вставкой тетрапептида GIAL. Появление последнего в S-белке штамма AT.1 ставит вопрос о его источнике. В протеоме коронавируса SARS-Cov-2 тетрапептид GIAL отсутствует, но выявляется в S-белке коронавируса 229E, в белках вирусов Марбурга, Сендай, кори, гепатита E, герпеса 6а и 6В и во многих белках человека.

Ранее в экспериментальной модели эволюции SARS-Cov-2 в условиях иммунной селекции выявлено, что длительное соинкубирование *in vitro* SARS-Cov-2 с сильно нейтрализующей его конвалесцентной плазмой привело к возникновению трех мутаций в S1 субъединице, обеспечивших ускользание коронавируса от нейтрализующего действия конвалесцентной плазмы. Одной из мутаций была вставка между Y248 и L249 ундекапептида KTRNKSTSRRE с преобладанием в нем

положительно заряженных аминокислот и содержанием сайта (NKS) гликозилирования [7]. Наиболее вероятным механизмом включения вставок в S1 субъединицу является рекомбинация SARS-Cov-2 с генами из других источников, т. е. в ресурсах изменчивости коронавируса не уступают вирусам гриппа, и поэтому первостепенное значение обретает прогнозирование свойств возникающих штаммов. Генетическая рекомбинация как источника изменчивости коронавируса определяется прежде всего частой ее реализацией в природе и в условиях иммунного давления (вакцинации) или терапии, способными перечеркнуть (как и в случае вирусов гриппа) возможность создания вакцин с широким профилем эффективности (либо универсальных) против коронавируса. К тому же распространенность и двунаправленность генетической рекомбинации между вирусами и человеком не исключает вероятности изменения генома человека под влиянием коронавирусной инфекции. Такая возможность показана для разных вирусов, инфицирующих человека [8–10].

Частая встречаемость механизма рекомбинации в эволюции генома коронавируса и слабая редактирующая способность их РНК-зависимой РНК-полимеразы побуждают вновь обратиться к параллели между вирусами гриппа и коронавирусами в аспекте будущих их пандемий и вспышек [2,21]. Несомненно, что с возникновением Covid-19 риски возможных новых пандемий разного происхождения увеличились. Что предвещает более частую, чем в случае гриппа, череду коронавирусных вспышек и пандемий в будущем? Ответ на этот вопрос связан прежде всего с различиями в механизмах изменчивости генома коронавируса и вирусов гриппа. По сравнению с вирусами гриппа геном коронавируса представлен одной односпиральной (+)РНК и, судя по преобладанию в природе вирусов с таким типом генома, обеспечивает им преимущества перед вирусами гриппа, имеющими фрагментированный геном из (-)РНК. Инфекционность самой (+)РНК и упрощенный, по сравнению с вирусами гриппа, механизм сборки вириона, исключающий формирование неупакованных геномом вирионов, облегчает, по-видимому, возникновение большего числа нового жизнеспособного потомства и сохранение у него тех приобретений, которые позволяют адаптироваться в новых хозяевах и чаще формировать (применительно к человеку) пандемический потенциал. Если в течение 1918–2020 гг. мир подвергался 4 раза пандемиям гриппа с периодом 10–40 лет, то на протяжении 2002–2020 гг. отмечены 2 коронавирусные вспышки (SARS и MERS со смертностью соответственно > 10% и > 35%) и пандемия Covid-19 с интервалом в 7–10 лет.

Человек не является для коронавируса новым хозяином. Ежегодно среди возбудителей ОРВИ находятся коронавирусы. Новым хозяином

человек стал для SARS-Cov-2. Многочисленность рода Coronaviridae служит неиссякаемым резервуаром для возникновения новых штаммов, которые потенциально могли бы поражать и человека, и вовсе не исключено грядущее «явление народу» новых штаммов коронавирусов, вызвавших SARS либо MERS, с высоким потенциалом летальности, как и новых вариантов SARS-Cov-2, резистентных к вакцинам против его предшественников. Если ныне используемые вакцины против уханьского штамма SARS-Cov-2 слабо защищают от новых штаммов, то еще меньше оснований ожидать, что используемые ныне и новые вакцины против разных штаммов SARS-Cov-2 смогут хотя бы ослабить, например, инфекцию коронавирусов, вызывающих MERS, так как их S-белки, существенно отличающиеся по размерам, сильно дивергированы по своей структуре и адаптированы к разным клеточным рецепторам. Чем длиннее поверхностный белок у вируса, тем больше вероятность формирования большего числа его вариантов со множеством мозаик мутаций. НА вируса гриппа меньше более чем в 2 раза S-белка SARS-Cov-2, последний длиннее S-белка SARS-Cov и включает в себя как точечные мутации, так и делеции и вставки различной протяженности [2]. У коронавируса, вызвавшего MERS, S-белок значительно длиннее такового у SARS-Cov-2, и поэтому велики шансы возвращения его в циркуляцию, что может повлечь глобальную биокатастрофу, намного превосходящую по своим масштабам пандемию Covid-19.

Что же касается продолжающейся пандемии Covid-19, то один из худших сценариев ее развития – длительная череда волн заражения возникающими новыми штаммами SARS-Cov-2 с меняющимся пандемическим потенциалом (по уровням заболеваемости и летальности). Наряду с существенными различиями ныне используемых вакцин по иммуногенности и нейтрализующей активности в отношении разных вариантов SARS-Cov-2 и уровней вакцинирования стран новые варианты SARS-Cov-2 будут предопределять формирование в мире калейдоскопической картины распространения Covid-19. Даже при 100% вакцинации населения носительство SARS-Cov-2 не будет устранено, что может быть источником возникновения новых штаммов. С этим видением проблемы будущих коронавирусных вспышек и пандемий переключаются тезисы доклада правительственной группы советников по чрезвычайным ситуациям властей Великобритании (SAGE) о возможных сценариях развития мутаций коронавирусов [22], которые можно оценить как своевременные и предостерегающие. Бесспорно, что раннее распознавание пандемического потенциала вновь возникающих штаммов коронавирусов по их молекулярным характеристикам способствовало бы предотвращению их глобального распространения.

Для защиты против Covid-19 ныне доступны несколько вакцин. Впервые в истории человечества за короткие сроки исследователи смогли обеспечить мир вакцинами уже в период самой пандемии, успешно блокировав ее распространение в ряде стран. Однако быстро возникающие новые штаммы коронавируса блокируют усилия по предотвращению распространения пандемии. Повторное заражение переболевших, как и заражение вакцинированных, – не редкость, что может быть вызвано формированием лишь штаммоспецифического иммунитета. Антитела к SARS-Cov-2 после перенесенной инфекции могут быстро элиминироваться, что, возможно, обусловлено наличием у них аутореактивности из-за присутствия в белках SARS-Cov-2 множества последовательностей, гомологичных разным белкам человека.

Обсуждая проблемы создания вакцин против Covid-19, нельзя не коснуться другой параллели между вирусами гриппа и коронавирусом, связанной с авидностью вырабатываемых к ним антител. По сравнению с другими вирусами, например, полиовирусом или вирусами гриппа, коронавирус SARS-CoV-2, как и ВИЧ, обрекает антитела к S-белку на сниженную авидность. Как известно, в структуре антител различают два «плеча» связывания с антигеном, составленные из переменных областей тяжелой и легкой иммуноглобулиновых цепей. Наибольшей прочности связывание антитела с антигеном (авидности) достигается, когда оба «плеча» антитела вовлечены в связь с антигенами, т.е. когда реализуется перекрестное связывание молекулы антитела с двумя пространственно разделенными антигенами. Плотность спайков из S-белков на поверхности вирионов коронавируса еще ниже, чем число шипов у ВИЧ, при том, что размеры поверхности первого выше второго. Для сравнения: у ВИЧ количество шипов на поверхности вириона составляет 72 [11], а у коронавируса 24 ± 9 спайков [12]. Следовательно, авидность антител к S-белку так же низка, как и в случае антител к ВИЧ. Поэтому определение уровня антител у переболевших или вакцинированных против Covid-19 слабо отражает степень защищенности индивидуума от заражения вирусом (среди антител могут превалировать не обладающие нейтрализующей активностью), и не удивительна распространенность повторного заражения им переболевших, как и инфицирование им ранее вакцинированных из-за ускользания вируса от антител. Кроме того, как невысокая авидность антител, так и моноштаммспецифичность вакцин способствуют возникновению новых мутантов, ускользанию их от ИС и отягощению инфекционного процесса.

Не оставляя надежды относительно возможности разработки подхода к прогнозированию долговременности иммунитета, вызываемого вакцинами против Covid-19, в данном исследовании предпринят также сравнительный анализ S-белка SARS-Cov-2, являющегося основой векторных

вакцин и мРНК вакцин, и поверхностных белков вирусов, вызывающих пожизненный иммунитет у переболевших или вакцинированных против них. Для этого были сопоставлены не сами первичные структуры белков на наличие у них гомологичных последовательностей, а их аминокислотные, дипептидные и трипептидные составы. Аргументацией для сравнения белков на более низком структурном уровне служит то, что реакция ИС запускается узнаванием презентируемого главными комплексами гистосовместимости (МНС) классов I и II антигена (иммунного эпитопа). Известно, что для МНС класса I антигеном является пептид длиной в 8–11 аминокислот, а для МНС класса II – пептид длиной 13–21 аминокислот. При ограниченности числа аллелей МНС у индивидуума и огромном множестве иммунных эпитопов распознавание их на уровне МНС априорно является сильно вырожденным [21]. Первичные структуры иммунных эпитопов, связывающиеся с одним аллелем МНС, составляют мотив. В пределах мотива первичные структуры иммунных эпитопов существенно варьируют, и их родство к конкретному аллелю МНС обусловлено наличием в определенных позициях их первичной структуры якорных аминокислот, которыми они связываются с полостью МНС.

В таблице 7 сопоставлены аминокислотные составы S-белка SARS-Cov-2 и суммарного белка, обозначенного как Σ -белок и охватывающего 9 поверхностных белков вирусов полиомиелита, паротита, краснухи и кори, вакцины против которых вызывают практически пожизненный иммунитет у привитых. Из-за большой разницы сравниваемых длин белков данные по отдельным аминокислотам нормированы на 1000 остатков. Очевидны резкие различия сравниваемых белков по соотношению многих аминокислот, особенно по фенилаланину, пролину, аспарагину и др.

На рисунках 2 и 3 приведены составы дипептидов соответственно для S-белка SARS-Cov-2 и Σ -белка. Различия последних особенно очевидны по составу отсутствующих (выделены серым фоном) и наиболее часто встречающихся дипептидов. Из 8 трипептидов SPN, LTL, DTV, LRT, LTI, SLS, LAG и TLL, являющихся общими для поверхностных белков вирусов, вызывающих пожизненный иммунитет, лишь 3 последних в списке обнаружены в S-белке SARS-Cov-2. Наконец, тетрапептид ALGV также не обнаруживался в S-белке SARS-Cov-2. Недостатком предпринятого подхода является то, что сравниваются отдельные белки вирусов,

а вакцинные штаммы вирусов, вызывающих пожизненный иммунитет, изготовлены из цельных вирусов. Ценность его для прогнозирования долговременности иммунитета, вызываемого вакцинами против коронавирусов, будет установлена лишь по прошествии пандемии Covid-19 и дальнейшему формированию чувствительности вакцинированной части населения к коронавирусам.

В итоге же можно заключить, что выполненное сравнение свидетельствует не в пользу предположения о формировании долговременного (пожизненного) иммунитета вакцинами на основе S-белка SARS-Cov-2.

Очевидность невозможности обуздания пандемии Covid-19 вакциной к одному штамму ведет к поиску других стратегий, нацеленных на создание вакцин, индуцирующих антитела с широко нейтрализующей активностью. К примеру, возможно конструирование мозаичных или химерных вакцин, содержащих в себе эпитопы разных штаммов коронавирусов. Обнаружение у небольшого числа переболевших не тяжелой формой Covid-19 антител с широким спектром нейтрализующей активности порождает оптимизм в отношении возможности производства таких моноклональных антител для пассивной иммунотерапии или использования ретровакцинологии для создания иммуногенов слепков с этих антител или конструирования структур эпитопов, индуцирующих синтез антител с широким профилем активности [13]. Одна из новых перспектив связана с разработкой суперантител из выделенных из крови переболевших антител к коронавирусу с широким спектром нейтрализующей активности. Это направление реализуется в настоящее время многими фармацевтическими компаниями. Посредством биотехнологий выделенные моноклональные антитела оптимизируются по нескольким параметрам: удлиняется время их полужизни при циркуляции в организме, увеличивается нейтрализующая активность, модулируются эффекторные функции, опосредуемые константной (Fc) областью антител с целью активировать через них разные клетки ИС, обладающие Fc-рецепторами. Модифицированные антитела обладают не только нейтрализующей активностью против многих циркулирующих в мире штаммов SARS-Cov-2, но и способны обеспечивать защиту организма от них не менее года лишь одной введенной дозой. Предполагается широкое использование суперантител в случае угрозы перехода коронавирусной инфекции в тяжелую форму [14].

Таблица 7. Аминокислотный состав S-белка SARS-Cov-2 и суммарного белка поверхностных белков вирусов, вызывающих пожизненный иммунитет

Table 7. Amino acid content of S-protein and the summary protein of surface proteins of viruses inducing lifelong immunity

	K	R	H	D	E	F	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T	(L)
S SARS	48	33	13	49	38	46	31	85	60	76	62	42	9	60	64	11	69	49	78	76	1273
Σ -белок	33	45	26	41	36	66	29	92	55	71	79	38	16	36	67	21	54	40	79	78	3351

Рисунок 2. Частота встречаемости дипептидов в S-белке SARS-Cov-2 (Wuhan-Hu-1)

Figure 2. Occurrence of dipeptides in SARS-Cov-2 (Wuhan-Hu-1) S-protein

	K	R	H	D	E	P	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T
K	2	4	1	1	2	2	3	5	3	5	1	3	1	3	4	1	8	4	5	3
R	2	1	0	5	2	0	0	5	1	5	5	0	0	5	3	0	1	1	4	2
H	1	1	0	1	0	0	0	1	0	3	3	1	1	1	1	0	0	0	1	2
D	4	2	0	2	3	5	3	9	7	4	3	2	0	3	3	0	2	1	8	1
E	3	1	1	2	1	3	3	4	5	6	1	1	0	3	3	1	3	2	4	1
P	1	3	1	4	1	3	2	6	4	4	4	1	1	8	3	0	1	4	2	5
C	1	0	1	2	1	1	4	3	0	5	3	2	0	1	4	1	2	0	4	5
L	5	1	5	7	3	11	3	10	8	6	4	4	0	3	8	2	6	9	5	8
I	4	4	2	4	1	3	4	4	3	4	12	4	1	1	6	1	3	2	5	8
V	4	4	0	5	4	2	2	12	5	7	6	8	0	8	3	1	8	2	8	8
A	1	2	1	6	4	4	0	8	7	4	6	5	2	0	8	1	3	5	8	4
Y	2	3	2	1	4	1	0	3	3	4	2	3	0	4	4	0	4	5	5	4
W	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	2	0	1	2	0	0	2
F	6	4	1	2	3	4	3	7	3	6	4	1	0	1	7	0	10	5	4	6
G	7	2	0	6	1	1	3	3	7	12	7	4	3	6	3	0	3	2	4	8
M	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	3	2
N	4	2	1	4	3	1	5	10	5	5	4	3	0	9	8	0	7	4	8	5
Q	3	1	0	5	3	6	1	5	6	2	2	4	0	3	2	1	2	2	6	8
S	6	1	0	0	4	3	4	5	3	10	8	4	1	10	5	1	13	4	8	9
T	5	5	1	4	7	7	0	6	4	4	3	2	2	5	7	2	10	9	7	6

Рисунок 3. Частота встречаемости дипептидов в Σ -белкеFigure 3. Occurrence of dipeptides in Σ -protein

	K	R	H	D	E	P	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T
K	5	2	3	10	7	3	4	15	12	7	1	1	2	13	7	0	6	5	6	11
R	5	10	7	7	8	10	2	21	12	17	16	1	4	11	9	2	6	4	9	11
H	4	5	6	3	1	11	0	3	8	4	10	3	5	2	9	2	4	7	6	11
D	7	9	5	9	2	14	3	17	4	10	7	6	3	9	12	4	10	5	9	11
E	2	5	6	7	3	5	1	15	11	11	12	4	6	6	10	6	6	3	14	9
P	3	15	7	13	13	27	6	21	13	20	24	12	8	5	29	6	9	5	12	23
C	4	6	8	0	10	4	4	7	3	7	15	5	3	6	12	1	6	5	8	8
L	10	19	3	12	12	24	7	27	10	32	33	10	2	10	32	4	14	12	43	28
I	9	10	4	12	7	15	6	16	7	14	17	4	3	4	10	6	23	6	16	9
V	13	16	1	10	13	25	7	21	16	14	14	10	7	12	13	5	16	14	27	25
A	4	14	7	11	11	30	19	36	12	25	35	9	3	8	18	4	8	9	24	34
Y	6	4	3	4	2	5	3	16	8	11	6	11	1	8	15	2	7	10	10	11
W	3	0	3	5	1	3	5	3	5	6	13	0	5	0	7	0	3	5	1	2
F	7	5	4	3	6	5	7	8	5	8	13	9	3	3	6	2	3	6	12	19
G	8	5	11	7	14	15	11	31	10	24	28	9	3	8	21	4	14	10	19	18
M	3	4	2	3	7	3	2	4	6	5	2	5	0	2	5	2	6	1	7	4
N	4	9	3	8	2	18	13	11	12	9	18	6	2	5	9	6	11	18	13	15
Q	3	9	5	6	2	8	3	22	8	12	13	10	1	2	8	2	4	6	13	12
S	14	13	4	15	7	24	12	24	17	17	13	18	4	11	20	5	21	8	26	17
T	6	15	12	11	12	22	7	26	19	26	31	11	5	9	15	8	16	12	14	25

То, что антитела с широким спектром нейтрализующей активности против штаммов SARS-Cov-2 выявлены в результате естественного течения инфекции, можно рассматривать как

аргумент в пользу предпочтительности использования для иммунизации вакцин из убитых или слабовирулентных живых возбудителей из-за полноты представленности в них иммунных эпитопов

и, соответственно, выработки к ним поликлональных антител, обеспечивающих вовлечение разных защитных механизмов ИС, чего трудно достичь посредством вакцин, полученных методами генной или белковой инженерии и лишь частично отображающих антигенный образ вириона. Кроме того, в отличие от методов белковой и генной инженерии, культивирование вируса для наращивания его массы в процессе изготовления убитой или ослабленной вакцин порождает множество вирионов с более разнообразным антигенным спектром в результате стохастического возникновения мутаций.

Стратегии получения новых типов вакцин были порождены безвыходной ситуацией в поисках вакцины против ВИЧ. При всей привлекательности идеологии этих подходов они сопряжены пока со множеством проблем и барьеров, которые предстоит долго преодолевать. Какие это проблемы? Так, синтез антител с широким профилем активности является редким событием, пул В-клеток-предшественников, запрограммированных на синтез таких антител, немногочисленный, а сами эти антитела обладают аномальной структурой – более длинными вариabельными структурами Н-цепей, порождаемыми множеством соматических мутаций их генов в герминальных центрах [15–18]. Возникают такие моноклональные широко нейтрализующие антитела через месяцы и годы

течения ВИЧ-инфекции, т. е. появляются, что важно подчеркнуть, в контексте хронической инфекции ВИЧ1, а для практической вакцинологии это означает необходимость многократной иммунизации. К антителам с перекрестной активностью еще на экспериментальном доклиническом этапе испытаний небезуспешно возникают резистентные к ним мутанты вируса. Кроме того, им свойственна выраженная аутореактивность [19]. Неясности связаны и с поиском адекватной экспериментальной модели и долговременности эффекта таких вакцин. На пути создания их не исключается возможность возникновения непреодолимых трудностей, поэтому необходимо совершенствование и развитие новых методов терапии Covid-19, направленных также на неспецифическую модуляцию ИС, обеспечивающую человеческий организм резистентностью к широкому кругу инфекционных агентов. Актуальность их особенно обострилась в аспекте новых данных о том, что наиболее активными носителями и распространителями дельта-варианта SARS-CoV-2 являются вакцинированные и им показано обязательное ношение защитных масок [24]. К тому же попытка усилить противостояние новым штаммам SARS-CoV-2 вакцинированием третьей дозой, как это уже инициировано в Израиле, Китае, США и России, вызывает сомнения и связана с неопределенностью относительно ее эффективности остановить распространение Covid-19 [25].

Литература

1. van der Lee R., Buljan M., Lang B., Weatheritt R. J., et al. Classification of Intrinsically Disordered Regions and Proteins. | *Chem. Rev.* 2014, 114, 6589–6631. doi:10.1021/cr400525m.
2. Харченко Е. П. Коронавирус SARS-CoV-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2020;19(2):13–30. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30.
3. Харченко Е. П. Вирус испанского гриппа: штрихи к портрету спустя 100 лет. // *Инфекция и иммунитет.* 2018. Т. 8, № 3. С. 325–334. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-325-334.
4. Харченко Е. П. Инвариантные паттерны внутренних белков пандемических вирусов гриппа // *Инфекция и иммунитет.* 2015. Т. 5, № 4. С. 323–330. doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-323-330.
5. Morens D.M., Taubenberger J.K. Pandemic influenza: certain uncertainties. *Rev. Med. Virol.*, 2011, vol. 21, pp. 262–284. doi: 10.1002/rmv.689.
6. McCallum M., Bassi J., De Marco A., Chen A., et al. SARS-CoV-2 immune evasion by the B.1.427/B.1.429 variant of concern. *Science* 2021 doi: 10.1126/science.abi7994.
7. Andreano E., Piccini G., Licastro D., Casalino L., et al. SARS-CoV-2 escape in vitro from a highly neutralizing COVID-19 convalescent plasma. *bioRxiv/preprint*, doi: 10.1101/2020.12.28.424451.
8. Johnson W.E. Endogenous Retroviruses in the Genomics Era. // *Annu. Rev. Virol.* 2015. Vol. 2, P. 135–159. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-054945.
9. Jachiet P.A., Colson P., Lopez P., Baptiste E. Extensive gene remodeling in the viral world: new evidence for nongradual evolution in the mobilome network. *Genome Biol. Evol.* // 2014. Vol. 6, N. 9. P. 2195–2205. doi:10.1093/gbe/evu168.
10. Stedman K. M. Deep Recombination: RNA and ssDNA Virus Genes in DNA Virus and Host Genomes. // *Annu. Rev. Virol.* 2015. Vol. 2, P. 203–217. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-055127.
11. Wang W.K., Chen M.Y., Chuang C.Y., Jeang K.T., Huang L.M. Molecular biology of human immunodeficiency virus type 1. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2000;33(3):131–40.
12. Ke Z., Oton J., Qu K., Cortese M., et al. Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. *Nature*. 2020. doi:10.1038/s41586-020-2665-2.
13. Wang L., Zhou T., Zhang Y., Yang E.S. Ultrapotent antibodies against diverse and highly transmissible SARS-CoV-2 variants. *Science*. 2021. doi: 10.1126/science.abh1766.
14. Dolgin E. *Nature Biotechnology* 2021; Vol 39, P: 783–785. doi:10.1038/s41587-021-00980-x
15. Kwong P.D., Mascola J.R. HIV-1 Vaccines based on antibody identification, b cell ontogeny, and epitope structure. // *Immunity*. 2018. Vol. 48, N 5. P. 855–871. doi: 10.1016/j.immuni.2018.04.029.
16. Burton D.R. Advancing an HIV vaccine advancing vaccinology. // *Nat Rev Immunol.* 2019. Vol. 19, N 2. P. 77–78. doi: 10.1038/s41577-018-0103-6.
17. Sok D., Burton D.R. Recent progress in broadly neutralizing antibodies to HIV. // *Nat Immunol.* 2018. Vol. 19, N 11. P. 1179–1188. doi: 10.1038/s41590-018-0235-7.
18. Andrabi R., Bhiman J.N., Burton D.R. Strategies for a multi-stage neutralizing antibody-based HIV vaccine. // *Curr Opin Immunol.* 2018. Vol. 53. P. 143–151. doi: 10.1016/j.coi.2018.04.025.
19. Bajic G., van der Poel C.E., Kuraoka M., et al. Autoreactivity profiles of influenza hemagglutinin broadly neutralizing antibodies. // *Sci Rep.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 3492. doi:10.1038/s41598-019-40175-8.
20. Харченко Е. П. Вакцины против Covid-19: сравнения, ограничения, спад пандемии и перспектива ОРВИ. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2020;20(1): 4–19. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-20-1-4-19>.
21. Харченко Е. П. Коронавирус SARS-CoV-2: сложности патогенеза, поиски вакцин и будущее пандемии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2020;19(3):4–20. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-4-20>.
22. <https://assets.publishing.service.gov.uk>. Can we predict the limits of SARS-CoV-2 variants and their phenotypic consequences?
23. Puranik A., Lenehan P. J., Silvert E., Niesen M.J.M., et al. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence. *Doi:10.1101/2021.08.06.21261707*;
24. Riemersma K. K., Grogan B.E., Kita-Yarbro A., Halfmann P., et al. Shedding of Infectious SARS-CoV-2 Despite Vaccination when the Delta Variant is Prevalent - Wisconsin, July 2021. *Doi: 10.1101/2021.07.31.21261387*.
25. Maxmen A. COVID boosters for wealthy nations spark outrage. *Nature*. 2021. doi.org/10.1038/d41586-021-02109-1

References

1. van der Lee R., Buljan M., Lang B., Weatheritt R. J. et al. Classification of Intrinsically Disordered Regions and Proteins. | Chem. Rev. 2014, 114, 6589–6631. doi:10.1021/cr400525m.
2. Kharchenko E.P. The Coronavirus SARS-Cov-2: the characteristics of structural proteins, contagiousness, and possible immune collisions. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(2):13–30. https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30.
3. Kharchenko E. P. The Spanish influenza virus: treats to the portrait after 100 years // *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 325–334. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-325-334
4. Kharchenko E. P. The invariant patterns of the internal proteins of pandemic influenza viruses // *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*, 2015, vol. 5, no. 4, pp. 323–330. doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-323-330.
5. Morens D.M., Taubenberger J.K. Pandemic influenza: certain uncertainties. *Rev. Med. Virol.*, 2011, vol. 21, pp. 262–284. doi: 10.1002/rmv.689
6. McCallum M., Bassi J., De Marco A., Chen A. et al. SARS-CoV-2 immune evasion by the B.1.427/B.1.429 variant of concern. *Science* 2021 doi: 10.1126/science.abi7994.
7. Andreano E., Piccini G., Licastro D., Casalino L., et al. SARS-CoV-2 escape in vitro from a highly neutralizing COVID-19 convalescent plasma. *bioRxiv/preprint*, doi: 10.1101/2020.12.28.424451.
8. Johnson W.E. Endogenous Retroviruses in the Genomics Era. // *Annu. Rev. Virol.* 2015. Vol. 2, P. 135–159. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-054945.
9. Jachiet P.A., Colson P., Lopez P., Baptiste E. Extensive gene remodeling in the viral world: new evidence for nongradual evolution in the mobilome network. *Genome Biol. Evol.* //2014. Vol. 6, N. 9. P. 2195–2205. doi:10.1093/gbe/evu168.
10. Stedman K. M. Deep Recombination: RNA and ssDNA Virus Genes in DNA Virus and Host Genomes. // *Annu. Rev. Virol.* 2015. Vol. 2, P. 203–217. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-055127.
11. Wang WK, Chen M.Y., Chuang C.Y., Jeang K.T., Huang L.M. Molecular biology of human immunodeficiency virus type 1. *J Microbiol Immunol Infect.* 2000 ;33(3):131–40.
12. Ke Z., Oton J., Qu K., Cortese M. et al. Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. *Nature*. 2020. doi:10.1038/s41586-020-2665-2
13. Wang L, Zhou T, Zhang Y, Yang ES, Ultrapotent antibodies against diverse and highly transmissible SARS-CoV-2 variants. *Science*. 2021. doi: 10.1126/science.abh1766.
14. Dolgin E. *Nature Biotechnology* 2021; Vol 39, P. 783–785. doi:10.1038/s41587-021-00980-x.
15. Kwong P.D., Mascola J.R. HIV-1 Vaccines based on antibody identification, b cell ontogeny, and epitope structure. // *Immunity*. 2018. Vol. 48, N 5. P. 855–871. doi: 10.1016/j.immuni.2018.04.029.
16. Burton DR. Advancing an HIV vaccine advancing vaccinology. // *Nat Rev Immunol.* 2019. Vol. 19, N 2. P. 77–78. doi: 10.1038/s41577-018-0103-6.
17. Sok D, Burton DR. Recent progress in broadly neutralizing antibodies to HIV. // *Nat Immunol.* 2018. Vol. 19, N 11. P. 1179–1188. doi: 10.1038/s41590-018-0235-7.
18. Andrabi R, Bhiman J.N., Burton D.R. Strategies for a multi-stage neutralizing antibody-based HIV vaccine. // *Curr Opin Immunol.* 2018. Vol. 53. P. 143–151. doi: 10.1016/j.coi.2018.04.025.
19. Bajic G., van der Poel C.E., Kuraoka M. et al. Autoreactivity profiles of influenza hemagglutinin broadly neutralizing antibodies. // *Sci Rep.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 3492. doi:10.1038/s41598-019-40175-8.
20. Kharchenko E.P. Vaccines against Covid-19: comparison, limitations, the decrease of pandemic and the perspective of viral respiratory diseases. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;20(1): 4–19 (In Russ.). https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-20-1-4-19.
21. Kharchenko E.P. The Coronavirus SARS-Cov-2: the Complexity of Infection Pathogenesis, the Search of Vaccines and Possible Future Pandemics. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(3):4–20. (In Russ.). https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-3-4-20.
22. https://assets.publishing.service.gov.uk. Can we predict the limits of SARS-CoV-2 variants and their phenotypic consequences?
23. Puranik A., Lenehan P. J., Silvert E., Niesen M.J.M. et al. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence. doi:10.1101/2021.08.06.21261707;
24. Riemersma K. K., Grogan B.E., Kita-Yarbro A., Halfmann P., et al. Shedding of Infectious SARS-CoV-2 Despite Vaccination when the Delta Variant is Prevalent - Wisconsin, July 2021. doi: 10.1101/2021.07.31.21261387.
25. Maxmen A. COVID boosters for wealthy nations spark outrage. *Nature*. 2021. doi.org/10.1038/d41586-021-02109-1.

Об авторе

- Евгений Петрович Харченко – д. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, РАН. 194223, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореца, 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru.

Поступила: 08.06.2021. Принята к печати: 03.08.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- Eugene P. Kharchenko – Dr. Sci. (Biol.), leader researcher of I. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy Sciences. 194223, Russian Federation, St. Petersburg, Toreza pr., 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru.

Received: 08.06.2021. Accepted: 03.08.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

Новая коронавирусная инфекция в Российской Федерации в 2020 году

Всего в Российской Федерации в 2020 г. выявлено более 3 159 млн случаев коронавирусной инфекции в регионах, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 2152,63.

Динамика числа заболевших COVID-19 в 2020 г. характеризовалась двумя подъемами заболеваемости и снижением в летний период.

Динамика числа заболевших и госпитализированных с COVID-19 в 2020 г. характеризовалась в период первого подъема заболеваемости большей долей госпитализированных пациентов из общего числа заболевших, в то время как в период повторного подъема заболеваемости в осенне-зимний период 2020 г. доля госпитализированных от общего числа зарегистрированных больных уменьшилась, что связано с оптимизацией терапевтических подходов. В возрастной структуре заболевших COVID-19 отмечено, что преимущественно поражаемым контингентом были лица в возрасте от 30 до 64 лет. Доля детей на протяжении всего периода наблюдения в общей возрастной структуре не менялась. Начиная с 13 недели года доля лиц старше 65 лет также значимо не менялась в общей возрастной структуре заболевших. Тяжелые формы инфекции отмечались преимущественно в возрастной группе старше 55 лет (77,6%).

В структуре заболевших COVID-19 по социальному статусу преобладали работающие лица (40,9%), среди которых на долю медицинских работников приходилось

9,8%. Среди учащихся на долю школьников приходилось 5,1%, студентов – 1,8%, а дети дошкольного возраста в общей структуре больных COVID-19 составили 3,3%.

В связи с неблагоприятной ситуацией по COVID-19 в мире Роспотребнадзор был организован и проводился комплекс противоэпидемических и профилактических мероприятий по недопущению ввоза и распространения на территории Российской Федерации новой коронавирусной инфекции.

Результатом проведенных мероприятий по повышению доступности тестирования на COVID-19 в Российской Федерации стало увеличение мощности лабораторной базы и количества исследований на новую коронавирусную инфекцию

По состоянию на 31.03.2020 исследования проводились в 221 лаборатории с максимальной суммарной мощностью более 86 тыс. исследований в сутки, из них 60% (52,4 тыс. исследований) – мощности лабораторий Роспотребнадзора: на 31.12.2020 исследования проводились более чем в 970 лабораториях, в том числе 111 лабораториях системы Роспотребнадзора, максимальная суммарная мощность всех лабораторий, задействованных в тестировании на COVID-19, составила 732,9 тыс. исследований, из них мощность лабораторий Роспотребнадзора – 88,1 тыс. исследований.

Источник: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06-_s-podpisyu_.pdf