

## REVIEW ARTICLE

# ***Review of the Major SARS-CoV-2 Mutations in Different Variants and Their Function***

Monireh Golpour<sup>1</sup>,  
Reza Valadan<sup>2,3</sup>,  
Mehryar Zargari<sup>4</sup>,  
Tahoora Mousavi<sup>5</sup>

<sup>1</sup> PhD Student, Molecular and Cell Biology Research Center, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Science, Sari, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor, Molecular and Cell Biology Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Department of Immunology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>4</sup> Associate Professor, Department of Biochemistry and Genetics, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>5</sup> Molecular and Cell Biology Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 1, 2021 ; Accepted August 2, 2021)

### **Abstract**

Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has been a major concern since it first emerged. Prevention of Coronavirus 2019 disease (COVID-19) and slowing the epidemic and prevalence of the disease are the main goals of health institutions all over the world. It is very difficult to control the disease and predict its prevalence due to the continuous changes in the form of single nucleotide polymorphism (SNP) and mutations in this virus. In fact, some changes and mutations in Corona 2019 virus directly affect the pathogenicity and its transmission. The most important mutations that occur in the spike or RBD part of the SARS-CoV-2 virus, change the function of the virus, its severity of pathogenesis, and creates new variants. Mutations in these variants change the ability of the virus in binding to human cells, the rate of transmission, and make it easier to escape the immune system which plays a role in the effectiveness or ineffectiveness of vaccines. This study reviews eight major mutations in the spike or RBD region, their presence in different variants of Corona 2019 virus, and their relationship with response rate in infected people. Search keywords included COVID-19, mutation, variant, coronavirus, and respiratory infection in Google Scholar, PubMed, Springer, ScienceDirect, and Scopus databases. The main variations made from SARS-CoV-2 are Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), and Delta (B.1.617.2) that cause the infection to spread faster and the adequacy of vaccination on these variations have not been conclusively analyzed at this point.

**Keywords:** mutation, variant, COVID-19

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (200): 187-198 (Persian).

\* Corresponding Author: Tahoora Mousavi - Molecular and Cell Biology Research Center, Hemoglobinopathy Research Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran [stm.jmums@gmail.com](mailto:stm.jmums@gmail.com)

**مرونگی بر مهم‌ترین موتاسیون‌های SARS-COV-2 موجود در  
واریانت‌های مختلف و ارزیابی عملکرد آن‌ها**

منیرہ گلیور<sup>۱</sup>

٣٦٢

مهر بار زرگری

٥٩٤ | جلد سوم، سویا

حکیمہ

ستدرم حاد تنفسی سارس کرونا ویروس ۲ (SARS-CoV-2) نگرانی عمدۀ در طی یک سال اخیر بوده است و به دلیل تغییرات مادامی که به صورت پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) و جهش در این ویروس رخ می‌دهد کترل و پیش‌بینی شیوع آن بسیار دشوار است، به طوری که برخی از جهش‌های ایجاد شده به طور مستقیم بر میزان بیماریزایی و سرعت انتقال آن نقش دارند. مهم‌ترین این جهش‌ها که در قسمت اسپایک و یا Receptor-Binding Domain(RBD) SARS CoV 2 رخ می‌دهد باعث تغییر عملکرد ویروس و شدت بیماریزایی آن و همچنین ایجاد واریانت‌های جدید می‌شود. اهمیت این واریانت‌ها از این نظر است که بسته به جهش‌های موجود در آن‌ها، قادرت اتصال ویروس به سلول‌های انسانی، میزان سرایت این ویروس و همچنین توانایی فرار از سیستم ایمنی دچار تغییر می‌شود که این امر در کارامدی و یا عدم کارامدی واکسن‌ها نقش بسزایی دارد. در این مقاله مروی ما به بررسی هشت جهش مهم و تأثیرگذار در ناحیه اسپایک و یا RBD و حضور آن‌ها در واریانت‌های مختلف ویروس کرونا ۲۰۱۹ و ارتباط آن با میزان پاسخ ایمنی در افراد مبتلا پرداخته‌ایم. جستجوی مقالات با استفاده از کلید واژه‌های "SARS-CoV-2" ، "Mutation" ، "Variant" و "COVID-19" در پایگاه‌های اطلاعاتی Web of science ، Scopus ، Science Direct ، PubMed و Google Scholar و نجام شد. با بررسی مطالعات انجام شده می‌توان گفت مهم‌ترین واریانت‌های ایجاد شده از SARS-CoV-2 واریانت آلفا (B.1.1.7)، بتا (B.1.351) و دلتا (B.1.617.2) می‌باشد که باعث انتشار بیشتر ویروس شده است و اثربخشی واکسن‌ها بر این واریانت‌ها در حال بررسی می‌باشد.

**واژه های کلیدی:** مو تاسیون، واریانت، کوید-۱۹

مقدمة

شهر ووهان چین شناسایی شد. از آن زمان، این بیماری به سرعت گسترش یافته و میلیون‌ها نفر از جمعیت جهان با تحت تأثیر قرار داده است.<sup>(۱)</sup>

بیماری همه گیر کویید-۱۹ (COVID 19) ناشی از سندروم حاد تنفسی انسانی کرونا ویروس ۲ (SARS CoV 2) (اولین بار در اهاسط دسامبر ۲۰۱۹)

E-mail: stm\_jmums@gmail.com

**مؤلف مسئول:** طهورا موسوی - ساری؛ کلمه کم ۱۷ جاده فر آباد، متحفظ دانشگاه، سام اعظم، دانشکده هنر شکر،

- دانشجوی دکترا، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی مولکولی، دانشکده پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  - استادیار، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  - گروه آموزنده بیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  - دانشیار، گروه بیوشیمی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  - پژوهشکده همو گلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۲/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۰/۲/۲۸ تاریخ تصویب: ۱۴۰۰/۵/۱۱

در ویریون ایجاد شود. برخی جهش‌ها هیچ تأثیری بر روی پروتئین‌های ویروس کرونا که در سرعت انتقال، بیمازیابی، پاسخ به دارو و فرار از سیستم ایمنی نقش دارند، ایجاد نمی‌کند اما در این میان جهش‌هایی نیز ایجاد می‌شود که با تغییر با حذف یکی از اسیدهای آمینه پروتئین، باعث تغییر ساختاری در پروتئین‌های کلیدی در SARSCoV2 شود. در فرآیند انتخاب طبیعی، جهش‌های خنثی یا مفید ممکن است از نسلی به نسل دیگر منتقل شوند و باعث افزایش سرعت همه‌گیری و میزان مرگ و میر ناشی از SARSCoV2 شود، در حالی که جهش‌های مضر به احتمال زیاد حذف می‌شوند، به همین دلیل مطالعات بر روی جهش‌های ایجاد شده در پروتئین‌های کلیدی ویروس SARS-CoV-2 و همچنین تغییرات آن‌ها بسیار حائز اهمیت می‌باشد.<sup>(۸)</sup>

مطالعه‌ای بر روی عفونت با SARSCoV-2 و واکنش آنتی‌بادی‌ها علیه این عفونت، متاسیون و همچنین تغییرات منطقه گلیکوزیلاسیون در پروتئین‌های اسپایک 2 SARS CoV 2 انسان گزارش شده است<sup>(۹)</sup> که در این خصوص جهش‌های کمی در گلیکوپروتئین اسپایک ویروس مشاهده شده است<sup>(۱۰)</sup> و در این بین جهش D614G به عنوان جهشی نسبتاً شایع تر گزارش شده است که باعث افزایش ایجاد عفونت می‌شود<sup>(۱۱)</sup>. جهش‌های گوناگون باعث ایجاد واریانت‌های مختلف باشدت سرایت و یماری‌زایی گوناگون در جهان می‌شود. به همین دلیل سازمان بهداشت جهانی (WHO) جهت سهولت در نام‌گذاری واریانت‌ها و همچنین حذف اسم کشور و یا منطقه ایجاد یا شناسایی واریانت از نام آن‌ها سیستم دسته‌بندی و نامگذاری بر اساس حروف الفبای یونانی را ایجاد کردند که تلفظ آن آسان بوده و نام کشورها در آن حذف شده است. در این دسته‌بندی ابتدا واریانت‌ها به دو دسته واریانت‌های (VOC) و Variants of Concern (VOC) تقسیم شدند<sup>(۱۲)</sup>. دسته VOC شامل واریانت‌هایی می‌باشد که دارای قابلیت انتقال سریع تر یا تغییر مضر در اپیدمیولوژی 2 SARSCoV

ویروس SARSCoV2 متعلق به خانواده Coronaviridae و از جنس βCoV می‌باشد که انتقال آن از طریق قطرات تنفسی و سطوح آلوده می‌باشد<sup>(۳)</sup> و یک ویریون با ژنوم RNA رشته‌ای مثبت به اندازه ۳۰ کیلوپایت است که دارای پروتئین‌های ساختاری و غیر ساختاری می‌باشد. گلیکوپروتئین اسپایک ویروس کرونا یک هموترایمر موجود در سطح این ویروس است که نقشی اساسی در شناسایی آنزیم تبدیل کننده آژنیوتانسین ۲ ریپتور سطح سلول میزبان انسانی (ACE 2) دارد که جهت ادغام با گیرنده ویروس جهت انتقال نوکلئوکپسید ویروسی مورد نیاز است<sup>(۴)</sup>. پروتئین اسپایک شامل یک زیر واحد N (ترمینال) و یک زیر واحد S (S1 ترمینال) است. S1 واحد S1 شامل دومین های S1<sup>A</sup>, S1<sup>B</sup>, S1<sup>C</sup> و S1<sup>D</sup> می‌باشد. دومین S1<sup>A</sup>, به عنوان دومین انتهای شناخته می‌شود که اسید سیالیک مورد نیاز برای اتصال ویروس به سطح سلول میزبان را مورد شناسایی قرار می‌دهد. دومین S1<sup>B</sup>, به عنوان دومین اتصال گیرنده (RBD) پروتئین اسپایک CoV 2 SARSCoV با گیرنده ACE 2 انسان ارتباط برقرار می‌کند<sup>(۵)</sup>. از طرفی عناصر ساختاری زیر واحد S2 شامل مارپیچ آلفا هلیکس، بتا شیت و یک بخش غنی از سیستئین درون سلولی می‌باشد و در مقایسه با دیگر انواع SARSCoV، یک محل برش فورین در مربز بین زیر واحدهای S1/S2 پروتئین S در SARSCoV-2 وجود دارد<sup>(۶)</sup>. مطالعات اپیدمیولوژیک و بیوشیمیایی نشان می‌دهد که عفونت گونه‌های مختلف SARSCoV در سلول‌های میزبان متناسب با انرژی آزاد اتصال دهنده (BFE) بین RBD و ACE2 بیان شده توسط سلول میزبان می‌باشد. بنابراین ارزیابی تغییرات BFE برای درک تکامل عفونت SARSCoV-2 ضروری می‌باشد<sup>(۷)</sup>.

همزمان با تکثیر و همه‌گیری ویروس SARSCoV2 احتمال ایجاد خطاهای کوچک و جهش‌ها در ویریون با ژنوم RNA ویروس افزایش می‌باید. به طوری که به طور متوسط انتظار می‌رود هر ماه یک یا دو جهش تصادفی

موجود به بررسی این موتابسیون ها و حضور آنها در واریانت های مختلف پردازیم (جدول شماره ۱) و همچنین عملکرد آنها را از لحاظ شدت بیماری زایی و پاسخ به آنتی بادی ها در سرم بیماران و افراد سالم مورد ارزیابی قرار دهیم.

## مواد و روش ها

در این پژوهش از مطالعات انتشار یافته در سال های ۲۰۱۹ الی ۲۰۲۱ در مجلات خارجی و از پایگاه های اطلاعاتی نظری Google Scholar، PubMed و Web of science و Scopus Science Direct استفاده شد. استراتژی جست و جوی مقالات با استفاده از کلید واژه های انگلیسی و همچنین ترکیب کلمات مهم و اصلی و حساس انجام شد. جست و جو با استفاده از کلید واژه های "Mutation" ، "Variant" ، "SARS-CoV-2" و "COVID-19" و با افزودن and or در عنوان و چکیده انجام گرفت. از طرفی جهت افزایش حساسیت جستجو رفنس مقالات مرتبط هم مورد بررسی قرار گرفت.

### موتابسیون D614G

D614G چهشی است که ابتدا در ووهان چین شناسایی شد و در اسپایک SARS-CoV-2 رخ می دهد که منجر به جایگزینی اسید آمینه G (گلیسین) به D (اسید آسپارتیک) در موقعیت ۶۱۴ شده است و اکنون به صورت یک موتابسیون غالب در جهان شناخته شده است (۱۴، ۱۵). فراوانی این چهش در اروپا افزایش یافته است و در

را دارند. همچنین می تواند باعث ایجاد بیماری با حدت و علائم بالینی شدیدتر می شود و یا اثربخشی اقدامات بهداشت عمومی و اجتماعی یا تشخیص های موجود، واکسن ها و داروها در بیماران مبتلا به این واریانت ها کم می باشد. به همین دلیل توجه و نگرانی سازمان جهانی بهداشت و سایر ارگان های بهداشتی و درمانی در سراسر دنیا به این دسته معطوف شده است. این گروه شامل واریانت های آلفا (B.1.1.7)، بتا (B.1.351)، گاما (P.1) و دلتا (B.1.617.2) می باشد (۱۳). دسته VOI شامل واریانت هایی می باشد که این واریانت ها با تغییرات ژنتیکی که بر ویژگی های ویروس مانند انتقال، شدت بیماری، فار ایمنی، فرار تشخیصی یا درمانی تأثیر می گذارد، شناخته می شوند و در یک یا چند کشور با افزایش شیوع نسبی و افزایش تعداد موارد در طول زمان همراه بوده و تأثیرات اپیدمیولوژیک آشکار آنها برای نشان دادن یک خطر در حال ظهور برای بهداشت عمومی جهانی به حساب می آید، ولی هنوز به عنوان یک واریانت همه گیر جهانی محسوب نمی شوند. این گروه شامل واریانت های اتا (B.1.525)، لوتا (B.1.617.1)، کاپا (B.1.526) و لامدا (C.37) می باشد (۱۳). با توجه به این که موتابسیون های متعددی در قسمت اسپایک و یا RBD ویروس SARS CoV 2 رخ می دهد، این امر می تواند تاثیرات به سزا بی در ویژگی های ویروس مانند انتقال، شدت بیماری، فار ایمنی، فرار تشخیصی یا درمانی و همچنین ایجاد واریانت های جدید در SARS CoV 2 شود، در این مقاله مروری بر آن شدیم با استفاده از مطالعات

جدول شماره ۱: مهم ترین موتابسیون ها و واریانت های موجود SARS-COV-2

ردیف اس	جهش های یافته شده در واریانت	نام واریانت	زمان مشاهده شده	مکان مشاهده شده
(۱۶)	N501Y, 69-70del, P681H, E484K	Alfa (B.1.1.7) (20L/501Y.V1)	۲۰۲۰ زانویه	انگلستان
(۲۷)	P681H	B.1.1.207	۲۰۲۰ مارس	نیجریه
(۲۸)	I420S, D1183Y, S13I, W152C, L452R	Epsilon (B.1427) (20C/S:452R)	۲۰۲۰ زانویه	امریکا
(۲۹)	Y453F, 69-70deltaHV	Cluster 5	۲۰۲۰ سپتامبر	دانمارک
(۳۰)	N501Y, K417N, E484K	Beta (B.1.351) (20H/501Y.V2)	۲۰۲۰ اکتبر	آفریقای جنوبی
(۳۱)	N501Y, E484K, K417T	Gamma (P.1) (20J/501Y.V3)	۲۰۲۰ دسامبر	زانی و برزیل
(۳۲)	E484K, F888L, N501Y	Eta (B.1.525) (VU1-202102/03)	۲۰۲۰ دسامبر	انگلستان و نیجریه
(۳۳)	E484K, N501Y	Tetta (P.3)	۲۰۲۱ فوریه	فلاین
(۳۴)	K417N/T, E484K , N501Y	B.1.1.248	۲۰۲۱ مارس	برزیل
(۳۵)	D614G, T478K, L452R, P681R	Delta ( B.1.617.2 ) ( G/478K.V1 )	۲۰۲۰ اکتبر	هند

B.1.1.248، P.1، P3، B.1.351 مساهده B.1.1.7، SARS-CoV-2 بازدید کردند که بر روی آنتی‌بادی‌های نوترالیزه کننده و همچنین سرم افرادی که دوران نفاحت را طی می‌کنند تاثیری داشته باشد، بنابراین به نظر می‌رسد اینمی‌حافظتی علیه این موتاسیون می‌تواند کمتر موثر واقع شود(۲۰). در بررسی انجام شده سرم افرادی که دو دوز از واکسن فایزر (V1-V5) BNT162b2 را دریافت نمودند مورد ارزیابی قرار گرفت. سرم افراد واکسینه شده مشابه با افرادی که در دوران نفاحت (اهداکنندگان) بودند حاوی تیتر بالایی از آنتی‌بادی خشی کننده بوده است. بررسی نشان دهنده آن است که کارایی سرم خشی کننده علیه موتاسیون E484K خیلی پایین است و به طور معنی‌داری در این دو گروه تفاوت داشته است که پیشنهاد RBD کننده این است که موتاسیون E484K در قسمت (اتصال توسط آنتی‌بادی‌های خشی کننده پلی کلونال) سرم اهدایکنندگان و واکسینه شده تأثیر می‌گذارد. در مورد سرم‌های اهدایکنندگان با IgG کم یا متوسط در برابر پروتئین SARS-CoV-2 S، کاهش اثر خشی‌سازی می‌تواند مشابه نمونه شاهد منفی شود، که منجر به عدم خشی‌سازی ویروس نوترکیب با موتاسیون E484K توسط سرم‌ها گردد(۲۱).

#### موتاسیون N501Y

موتاسیون N501Y که در انگلستان و آفریقای جنوبی شناسایی شد، تغییر اسید آمینه آسپاراژین (N) به تیروزین (Y) در موقعیت اسید آمینه ۵۰۱ را در ناحیه رسپتور (RBD) نشان می‌دهد. این موتاسیون حائز اهمیت است، زیرا در ناحیه RBD قرار دارد. بررسی‌ها نشان می‌دهد که این موتاسیون منجر به افزایش اتصال ناحیه RBD ویروس به گیرنده ACE2 سلول میزبان می‌شود. این موتاسیون در واریانت‌های مختلف از جمله آلفا (B.1.351)، بتا (B.1.1.7)، گاما (P.1) و دلتا (P.3) مشاهده می‌گردد(۱۶).

چین و بقیه شرق آسیا با سرعت کمتری انجام می‌شود. در ژانویه ۲۰۲۰ گزارش شد که جهش D614G فرم آلوده‌تر SARS-CoV-2 بوده که منجر به پاندمیک شده است(۱۶). شیوع D614G با از دست دادن بویایی (آنوسومی) که به عنوان علامت COVID-19 است و همچنین با اتصال بیشتر RBD به گیرنده CE2 و همچنین پایداری بیشتر پروتئین همراه می‌باشد(۱۷). بررسی‌ها در محیط آزمایشگاهی نشان می‌دهد با توجه به این که این جهش همراه با افزایش عفونت‌زاوی می‌باشد علی‌رغم این که این جهش در خارج از RBD ناحیه S1 رخ می‌دهد منجر به انتقال بیشتر این ویروس و از طرفی افزایش لود ویروسی در ترشحات ناجیه تنفسی می‌گردد، اما در خصوص شدت یماری‌زاوی شواهدی وجود ندارد(۱۸). یک سوال مهم این است که آیا این جهش منجر به فرار ویروس از خشی‌سازی توسط آنتی‌بادی‌های نوترالیزه کننده می‌شود که می‌تواند از اثر بخشی واکسن‌ها و بهویژه واکسن‌های مبتตی بر علیه موتاسیون D614G بکاهد؟ بررسی آزمایشگاهی انجام شده نشان می‌دهد که موتاسیون G614 در پروتئین اسپاکیک 2 SARS-CoV-2 قادر به خشی‌سازی توسط آنتی‌بادی سرم موش‌های واکسینه می‌باشد. این مطالب بیانگر این است که موتاسیون G614 به خشی‌سازی توسط آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی علیه RBD حساس می‌باشد و واکسن‌ها با کارایی بالا می‌توانند علیه این موتاسیون حفاظت ایجاد نمایند(۱۹).

#### موتاسیون E484K

موتاسیون E484K برای نخستین بار در واریانت‌های افریقایی و برزیلی مشاهده شد که به موجب آن اسید آمینه اسید گلوتامیک (E) با لیزین (K) در موقعیت ۴۸۴ جایگزین می‌شود. E484K جهشی فرار بوده که این قابلیت را برای ویروس فراهم می‌آورد تا بتواند با تغییر در آنتی‌ژئوپسیتی از سیستم ایمنی بدن و آنتی‌بادی منوکلونال فرار کند. این جهش در واریانت‌های

مکانی D614 در پروتئین اسپایک SARS-CoV-2 بسیار متغیر است، در حالی که S477 بیشترین تعداد جهش را در RBD دارد. جالب توجه است، S477N اغلب در کنار نوع D614G رخ می‌دهد که گزارش شده است با لود ویروسی بسیار زیادی همراه است، از لحاظ ساختاری این دو ناحیه به طور مشخص در پروتئین اسپایک قرار دارند(۱۸).

#### موتاپیون P681H

موتاپیون P681H در قسمت اسپایک ویروس SARS-CoV-2 و در اثر تغییر اسید آمینه پروولین (P) به هیستیدین (H) رخ می‌دهد. در ژانویه ۲۰۲۱، دانشمندان گزارش دادند که جهش "P681H"، یک ویژگی مشخصه از انواع جدید قابل توجه SARS-CoV-2 است که در انگلستان (آلفا) و نیجریه (B.1.1.207) کشف شده است و در حال حاضر مشابه "D614G" در سراسر جهان در حال افزایش است(۲۷). موتاپیون P681H با استفاده از آنزیم‌های برشی پروتئاز فورین در قسمت 680SPRRAR<sub>↓</sub>SV687 رخ می‌دهد که برای ورود موثر ویروس به سلول‌های میزبان مهم است. گزارش شده است که در شرایط آزمایشگاهی ([ST]P-x-[RK]) S680 از ناحیه ۴۷۵ شروع شده و تا ۴۸۵ ادامه دارد. اخیراً نشان داده‌اند که از نظر ساختاری، موقعیت S477 بیشترین انعطاف‌پذیری را در بین آن‌ها نشان می‌دهد و با شدت بیماری ارتباطی ندارد(۲۴). در آگوست ۲۰۲۰ ناحیه ۴۷۷ به عنوان بیشترین موتاپیون در ناحیه LATS1 در شناصایی شد و دو موتاپیون (S477G و S477N) به پروتئین NS5A نقش مهمی در همانندسازی RNA در تکثیر ویروس هپاتیت C بازی می‌کنند، از این رو احتمالاً فسفوریل‌اسیون پروتئین S توسط LATS1 همانند سازی ویروس با واریانت B.1.1.7 را افزایش می‌دهد(۲۸).

#### موتاپیون K417N/T

موتاپیون K417N/T که در اثر تغییر اسید آمینه لیزین (K) به آسپارژین (N) و لیزین (K) به ترئونین (T)

در مطالعه‌ای کلینیکال ترایال که بر روی ۴۴۰۰ شرکت کننده با رنج سنی ۱۶ سال به بالا انجام شد، پس از دریافت دو دوز از واکسن BNT162b2، ۹۵ درصد حفاظت علیه کوید-۱۹ در دریافت کنندگان حاصل شد(۲۲). در بررسی انجام شده، سرم ۲۰ شرکت کننده در آزمایش پس از ۲ یا ۴ هفته ایمن‌سازی با دو دوز به میزان ۳۰ میکروگرم واکسن BNT162b2 و با فاصله سه هفته برای بررسی آنتی‌بادی‌های نوترالیزه کننده علیه موتاسیون‌های N501 و Y501 و ویروس به روش خنثی‌سازی ۵۰ درصد کاهش پلاک مورد آزمایش قرار گرفت. نسبت ۵۰ درصد خنثی‌سازی GMT(Genome Mean Time) ۱/۴۶ سرم در برابر موتاسیون‌های N501 و Y501 برابر به دست آمد، که نشان‌دهنده این بود کاهشی در فعالیت خنثی‌سازی در برابر اسپایک Y501 وجود نداشته است(۲۳).

#### موتاپیون S477G/N

موتاپیون S477G/N که در قسمت RBD ویروس SARS-CoV-2 و در اثر تغییر اسید آمینه سرین (S) به گلایسین (G) و یا سرین (S) به آسپاراژین (N) رخ می‌دهد از ناحیه ۴۷۵ شروع شده و تا ۴۸۵ ادامه دارد. اخیراً نشان داده‌اند که از نظر ساختاری، موقعیت S477 بیشترین انعطاف‌پذیری را در بین آن‌ها نشان می‌دهد و با شدت بیماری ارتباطی ندارد(۲۴). در آگوست ۲۰۲۰ ناحیه ۴۷۷ به عنوان بیشترین موتاپیون در ناحیه LATS1 در شناصایی شد و دو موتاپیون (S477G و S477N) به عنوان عوامل اصلی در اتصال قوی RBD به hACE2 می‌باشند(۲۵). همچنین براساس تجزیه و تحلیل محاسباتی S477N و N501Y، D614G و S686 وجود دارد. نشان داده شده است که کینازهای LATS میزبان از طریق فسفوریل‌اسیون در پروتئین NS5A نقش مهمی در همانندسازی RNA در تکثیر ویروس هپاتیت C بازی می‌کنند، از این رو احتمالاً فسفوریل‌اسیون پروتئین S توسط LATS1 همانند سازی منجر به کاهش پایداری ساختار می‌گردد. جهش D به G در موقعیت ۴۷۷ و S به N در موقعیت ۶۱۴ هیچ تغییری در ساختار ثانویه را نشان نمی‌دهد، در حالی که جهش N به Y در موقعیت ۵۰۱ منجر به خطا شدن ساختار پیچیده می‌گردد(۲۶). بررسی نشان می‌دهد که موقعیت

است(۳۱). ویژگی‌های ویروس شناسی این جهش (Y453F) با استفاده از پروتئین سه بعدی مورد آنالیز قرار گرفت که نشان می‌دهد جهش Y453F بر ساختار SARS-CoV-2 تأثیر نگذاشته است. از مطالعه حاضر، مشخص شد که خاصیت اتصال اسپایک گلیکوپروتئین Y453F به ACE2 افزایش یافته است. انسانی کمی ضعیف‌تر از گلیکوپروتئین SARS-CoV-2 معمولی می‌باشد که به دلیل جایگزینی تیروزین در جایگاه ۴۵۳ با فنیل الانین بوده که قادر به تشکیل باند هیدروژنی با هیستیدین در جایگاه ۳۴ در ACE2 انسانی نمی‌باشد. گسترش واریانت‌های SARS-CoV-2 به واسطه میلیون‌ها راسوی آلوده کنترل شده است و این نگرانی وجود دارد که عفونت جهش‌های SARS-CoV-2 که باعث بروز علائم جدی در انسان می‌شود، در سطح جهانی گسترش یابد(۳۲).

در مطالعه‌ای بررسی افینیتی IgG در سرم ۲۱ بیمار مبتلا به COVID-19 و ۱۰ فرد سالم علیه RBD یا RBD Y453F به روش الیزا مورد ارزیابی قرار گرفت. نتیجه نشان دهنده این بود که افینیتی RBD در IgG ۱۴ بیمار مبتلا به کوید-۱۹ مشاهده شد و در خصوص RBDY453F در ۱۹ بیمار مشاهده شد. همچنین افینیتی RBD و RBD Y453F در سرم دو بیمار مشاهده شد و به طور کلی هیچ افینیتی اعم از RBD و یا RBD Y453F در افراد سالم مشاهده نگردید(۳۳).

#### موتاپسیون 69-70deltaHV

یکی از جهش‌های موجود در واریانت B.1.1.7 که در انگلستان و دانمارک مشاهده شد، حذف درون فریمی ۶ جفت باز در موقعیت‌های اسید آمینه اسپایک ۶۹ و ۷۰ (del70-69) است. این حذف خاص علاوه بر این که در واریانت B.1.1.7 مشاهده شده است، در واریانت ۷ cluster که از راسو در دانمارک نشات گرفته و همچنین به میزان کم‌تر در سایر نقاط جهان یافت شده است. این حذف اغلب با دیگر تغییرات آمینو اسیدی

رخ می‌دهد، به همراه دو موتاپسیون E484K، N501Y که در ناحیه RBD رخ می‌دهند در واریانت‌های گاما (P.1) مشاهده شده است. بررسی انجام شده نشان می‌دهد که موتاپسیون‌های K417T، K417N و E484K شدت تمایل مشابهی جهت اتصال به ACE2 دارند(۲۹). هر دو موتاپسیون دارای تغییر در موقعیت ۴۱۷ هستند. در حالی که نوع آفریقای جنوبی جهش K417N را در خود جای داده است، واریانت جدید K417T را به همراه دارد. مطالعات اولیه نشان می‌دهد که موقعیت K417 هدف مهمی برای خنثی‌سازی آنتی‌بادی‌ها است، که نشان می‌دهد هر دو جهش ممکن است به ویروس کمک کند تا از اینمی ناشی از واکسن گریز نماید(۳۰). بررسی انجام شده در ماناووس نشان می‌دهد که واریانت P.1 در ۴۲ درصد (۳۱) از نمونه مثبت RT-PCR که بین ۱۵ تا ۲۶ دسامبر جمع‌آوری شده بود یافت شد، اما در ۲۰۲۰ نمونه جمع‌آوری شده بین مارس تا نوامبر سال ۲۰۲۰ وجود نداشت. این یافته‌ها بیانگر انتقال محلی و احتمالاً افزایش اخیر شیوع سویه جدید در منطقه آمازون است. تاریخ نمونه برداری اولیه P.1 در ماناووس سفر به ژاپن را تأیید می‌کند، که نشان می‌دهد مسیر سفر از ماناووس به ژاپن بوده است. ظهر اخیر انواع مختلف واریانت‌ها با جهش‌های مشترک متعدد در اسپایک، نگرانی در مورد تکامل فوتیپ جدید را افزایش می‌دهد که به طور بالقوه با افزایش انتقال یا تمایل به عفونت مجدد افراد همراه است. داده‌های فعلی نشان می‌دهد که محققان، پژوهشکان و سیاست‌گذاران باید تلاش برای ردیابی ویروس را دو برابر کرده و عواقب بیولوژیکی این جهش را بیش‌تر بررسی کنند(۲۹).

#### موتاپسیون Y453F

نوع جهش یافته SARS-CoV-2 (Y453F) که در اثر جایگزینی اسید آمینه فنیل آلانین (F) به تیروزین (Y) رخ می‌دهد، نشات گرفته از راسوها در دانمارک بوده و به طور گستردگی در میان انسان‌ها گسترش یافته

نظر است که جهش ایجاد شده در آن، اتصال ویروس به سلول های انسانی را تسهیل می کند و باعث افزایش میزان سرایت ویروس می شود(۴۰). به طور مثال در دسامبر سال ۲۰۲۰ دو واریانت B.1.1.7 در انگلیس و B.1.351 در آفریقای جنوبی که در بی افزایش غیرمنتظره موارد جدید ابتلا به COVID-19 و افزایش سرعت انتقال این ویروس شناسایی شدند(۴۱،۴۲)، هر دو دارای جهش N501Y در ناحیه RBD بودند که باعث افزایش ۴۰ تا ۷۰ درصد سرعت انتقال کرونا ویروس-۱۹ می شود(۴۳). همچنین در واریانت B.1.351 دو جهش دیگر E484K و K417N پرتوئین اسپایک باعث فرار ویروس از آنتی بادی در فرد بیمار می شود(۴۴). همچنین در واریانت K417T E484K، N501Y و V3501Y حضور سه جهش در ناحیه S2 D1118H H69/V70 دارای جهش می باشد(۴۵،۴۶).

باعث شیوع سریع و افزایش آمار مبتلایان در برزیل شد(۴۵). در حال حاضر مسئله اساسی این است که آیا واکسن های COVID-19 توانایی محافظت در برابر SARS-CoV-2 عفونت ناشی از انواع واریانت های جدید mRNA COVID-19 می تواند ویروس دارای شبه جهش N501Y را خنثی می کنند، اما خنثی سازی ویروس شبه جهش یافته دارای هر سه جهش E484K، N501Y و K417T هنوز مورد تایید قرار نگرفته و نیاز به بررسی های بیشتر دارد(۴۰). آزمایش بالینی مقدماتی P681R در اسپایک ویروس رخ می دهد(۴۶). در مورد نقش L452R در فرار از سیستم ایمنی وجود دارد B.1.617 مشاهده می شود جهش E484Q بوده که در این حالت در موقعیت ۴۸۴ گلو تامین (Q) جایگزین گلو تامیک اسید (E) می گردد. این موتاسیون به همراه دو موتاسیون دیگر P681R و L452R در اسپایک ویروس رخ می باشد(۴۶).

به طور کلی واریانت هندی دارای جهش های مختلفی در موقعیت های ۴۸۴، ۴۵۲ و ۶۸۱ می باشد که مورد توجه بوده و منجر به تغییر اسیدهای آمینه می شود. شواهدی که در مورد نقش E484Q در فرار از سیستم ایمنی وجود دارد نشان داده که این موتاسیون باعث کاهش خنثی سازی در برخی از نمونه های پلاسمای بهبودی از افرادی شده است که قبل از SARS-CoV-2 مبتلا شده اند. در واقع این جهش با خنثی سازی ضعیف تر ویروس توسط پلاسمای بهبودی افراد مبتلا به SARS-CoV-2 و یا برخی از آنتی بادی های مونو کلونال همراه است(۴۷).

در اسپایک مشاهده می شود. برخی شواهد نشان می دهد که این حذف به تنها بی ممکن است ویروس را بیشتر سرایت پذیرتر کند، اما شواهد in vivo برای افزایش انتقال برای این حذف خاص هنوز وجود ندارد(۴۸). برخی بررسی ها نشان می دهد که این جهش قابلیت افزایش تکیه و عفونت زایی در ویروس را دارد و از طرفی منجر به افزایش گریز از سیستم ایمنی و واکسن می گردد. در بررسی انجام شده در واریانت آلفا (B1.1.7) انگلیسی اندکی که علاوه بر چندین جهش از جمله N501Y و S2 D1118H در ناحیه H69/V70 می باشد(۴۵،۴۶).

#### E484Q

یکی از جهش هایی که در واریانت هندی B.1.617 مشاهده می شود جهش E484Q بوده که در این حالت در موقعیت ۴۸۴ گلو تامین (Q) جایگزین گلو تامیک اسید (E) می گردد. این موتاسیون به همراه دو موتاسیون دیگر P681R و L452R در اسپایک ویروس رخ می دهد(۴۶). به طور کلی واریانت هندی دارای جهش های مختلفی در موقعیت های ۴۸۴، ۴۵۲ و ۶۸۱ می باشد که مورد توجه بوده و منجر به تغییر اسیدهای آمینه می شود. شواهدی که در مورد نقش E484Q در فرار از سیستم ایمنی وجود دارد نشان داده که این موتاسیون باعث کاهش خنثی سازی در برخی از نمونه های پلاسمای بهبودی از افرادی شده است که قبل از SARS-CoV-2 مبتلا شده اند. در واقع این جهش با خنثی سازی ضعیف تر ویروس توسط پلاسمای بهبودی افراد مبتلا به SARS-CoV-2 و یا برخی از آنتی بادی های مونو کلونال همراه است(۴۷).

#### بحث

از زمان ایجاد پاندمی کوید-۱۹ تاکنون، جهش های مختلفی در ژنوم ویروس کرونا ۲۰۱۹ شناسایی شده که منجر به ایجاد واریانت های مختلف از عامل این بیماری در سراسر جهان شده است. اهمیت این واریانت از این

بهسزایی در حدت بیماری دارند. به طور کلی نیاز مبرم و اساسی جهت درمان و همچنین پیشگیری به واسطه واکسن‌هایی است که میزان مرگ و میر و بیماری COVID-19 را کاهش می‌دهد. هر چند تا کنون علل اختلاف مرگ و میر مربوط به COVID-19 در کشورهای مختلف به روشنی در ک نشده است، اما اثرات واریانتهای SARS-CoV-2 و فاکتورهای ژنتیکی میزبان از جمله عواملی است که باید به آن توجه نمود(۴۶).

### سپاسگزاری

این مطالعه حاصل از طرح مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران به شماره IR.MAZUMS.REC.1400.8960 و کد اخلاق ۸۹۶۰ می‌باشد. از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران به دلیل حمایت‌های ایشان تشکر و قدردانی می‌شود.

کنار یکدیگر در واریانتهای مختلف کرونا ویروس ۲۰۱۹ بسیار حائز اهمیت است و می‌تواند در کارامد بودن و یا عدم کارامدی واکسن‌ها نقش داشته باشد. همچنین اهمیت شناسایی واریانتهای نوع جهش در افراد مبتلا به COVID-19 می‌تواند در تسريح روند درمان و یا جلوگیری از انتقال بیماری به سایر افراد جامعه نقش بهسزایی داشته باشد. از طرف دیگر با واکسیناسیون گسترده از سرعت تکثیر و انتقال ویروس کاسته شده و احتمال بروز و شیوع واریانتهای جدید با خصوصیات بیماری‌زایی قوی‌تر را کاهش می‌دهد. در این مطالعه سعی شد تا به بررسی مهم‌ترین واریانتهای و موتاسیون‌های دخیل در آن اشاره کرد. به طور کلی موتاسیون‌های مختلفی در ایجاد واریانت SARS-CoV-2 نقش دارند و عملکرد توازن این موتاسیون‌ها می‌تواند در شدت و مورتالیتی نقش داشته باشند، بنابراین به نظر می‌رسد بررسی شدت و مورتالیتی ناشی از واریانتهای مختلف نشات گرفته از موتاسیون‌های متعددی می‌باشد که نقش

### References

1. Mahmood moosazadeh TM. Combination therapy of Tocilizumab and steroid for COVID-19 patients: A meta-analysis. <https://www.researchsquare.com/article/rs-553068/v1>. 2021.
2. Alizadeh-Navaei R, Golpur M, Valadan R, Rezaei M, Haghshenas M, Mousavi T. Co-infection of SARS-CoV-2 with influenza among COVID-19 cases: A-meta analysis; 2021.
3. Guruprasad L. Human SARS CoV-2 spike protein mutations. Proteins 2021; 89(5): 569-576.
4. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Medicine 2020; 46(4): 586-590.
5. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. Cell 2020; 181(4): 894-904.
6. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature 2020; 579(7798): 265-269.
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell 2020; 181(2): 271-280.
8. Guo S, Liu K, Zheng J. The Genetic Variant of SARS-CoV-2: would It Matter for Controlling the Devastating Pandemic? Int J Biol Sci 2021; 17(6): 1476-1485.

9. Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, et al. The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity. *Cell* 2020; 182(5): 1284-1294.
10. Kaushal N, Gupta Y, Goyal M, Khaiboullina SF, Baranwal M, Verma SC. Mutational frequencies of SARS-CoV-2 genome during the beginning months of the outbreak in USA. *Pathogens* 2020; 9(7): 565.
11. Guruprasad K. Amino acid mutations in the protein sequences of human SARS CoV-2 Indian isolates compared to Wuhan-Hu-1 reference isolate from China. Preprint <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.2020.12300860:v1>.
12. Konings F, Perkins MD, Kuhn JH, Pallen MJ, Alm EJ, Archer BN, et al. SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concernnaming scheme conducive for global discourse. *Nat Microbiol* 2021; 6(7): 821-823.
13. Parums DV. Revised World Health Organization (WHO) Terminology for Variants of Concern and Variants of Interest of SARS-CoV-2. *Med Sci Monit* 2021; 27: e933622.
14. ValadanR, Alizadeh-Navaei R, Golpour M, Gholami M, Zargari M, Haghshenas M, et al. Emerging SARS-CoV-2 Genetic Variations and Mutations in the COVID-19 genomic sequence: A Systematic and Meta-analysis review. *Res Sq* Preprint 2021.
15. Zhukova A, Bassel L, Lemoine F, Morel M, Voznica J, Gascuel O. Origin, evolution and global spread of SARS-CoV-2. *Comptes Rendus. Biologies* 2020; 344(1): 57-75.
16. Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, Ehre C, Kuroda M, Dinnon KH, et al. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo. *Science* 2020; 370(6523): 1464-1468.
17. Butowt R, Bilinska K, Von Bartheld CS. Chemosensory dysfunction in COVID-19: Integration of genetic and epidemiological data points to D614G spike protein variant as a contributing factor. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11(20): 3180-3184.
18. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 Spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell* 2020; 182(4): 812-827.
19. Weissman D, Alameh M-G, de Silva T, Collini P, Hornsby H, Brown R, et al. D614G spike mutation increases SARS CoV-2 susceptibility to neutralization. *Cell Host Microbe* 2021; 29(1): 23-31.
20. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JC, et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife* 2020; 9: e61312.
21. Jangra S, Ye C, Rathnasinghe R, Stadlbauer D, Krammer F, Simon V, et al. The E484K mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces but does not abolishneutralizing activity of human convalescent and post-vaccination sera. *Med Rxiv* 2021.
22. Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B. 1.1. 7 in England: Insights from linking epidemiologicaland genetic data. *MedRxiv* 2020; 12(30): 20249034.
23. Xie X, Zou J, Fontes-Garfias C, Xia H, Swanson K, Cutler M, et al. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Biorxiv* 2021.
24. Gruber CC, Steinkellner G. Wuhan coronavirus 2019-nCoV—what we can find out on a structural bioinformatics level. *Innophore*, GmbH, Austria. 2020; 23.
25. Singh A, Steinkellner G, Köchl K, Gruber K, Gruber CC. Serine 477 plays a crucial role in the interaction of the SARS-CoV-2 spike

- protein with the human receptor ACE2. *Sci Rep* 2021; 11(1): 4320.

  26. Schroers B, Gudimella R, Bukur T, Roesler T, Loewer M, Sahin U. Large-scale analysis of SARS-CoV-2 spike-glycoprotein mutants demonstrates the need for continuous screening of virus isolates. *BioRxiv* 2021; 2(4): 429765.
  27. Zuckerman N, Fleishon S, Bucris E, Bar-Ilan D, Linial M, Bar-Or I, et al. A Unique SARS-CoV-2 Spike Protein P681H Variant Detected in Israel. *Vaccines* 2021; 9: 616.
  28. Yu F-X, Zhang Y, Park HW, Jewell JL, Chen Q, Deng Y, et al. Protein kinase A activates the Hippo pathway to modulate cell proliferation and differentiation. *Genes Dev* 2013; 27(11): 1223-1232.
  29. Faria NR, Claro IM, Candido D, Moyses Franco L, Andrade PS, Coletti TM, et al. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. *Virological* 2021.
  30. Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Antibody evasion by the P. 1 strain of SARS-CoV-2. *Cell* 2021; 184(11): 2939-2954.
  31. Mallapaty S. COVID mink analysis shows mutations are not dangerous-yet. *Nature* 2020; 587(7834): 340-341.
  32. Hayashi T, Yaegashi N, Konishi I. Effect of RBD mutation (Y453F) in spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on neutralizing antibody affinity. *BioRxiv* 2020.
  33. Hayashi T, Yaegashi N, Konishi I. Effect of RBD (Y453F) mutation in spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on neutralizing IgG affinity. *medRxiv*. 2021.
  34. Kemp S, Harvey W, Datir R, Collier D, Ferreira I, Carabelii A, et al. Recurrent emergence and transmission of a SARS-CoV-2 Spike deletion ΔH69/V70. *BioRxiv* 2020.
  35. Kemp SA, Collier DA, Datir R, Ferreira IA, Gayed S, Jahun A, et al. Neutralising antibodies in Spike mediated SARS-CoV-2 adaptation. *MedRxiv* 2020.
  36. Cherian S, Potdar V, Jadhav S, Yadav P, Gupta N, Das M, et al. Convergent evolution of SARS-CoV-2 spike mutations ,L452R, E484Q and P681R, in the second wave of COVID-19 in Maharashtra, India. *BioRxiv* 2021.
  37. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KH, Starr TN, Malone KD, Chu HY, et al. Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. *BioRxiv* 2020; 12(31): 425021.
  38. Zhang W, Davis B, Chen SS, Martinez JS, Plummer JT, Vail E. Emergence of a novel SARS-CoV-2 strain in Southern California, USA. *MedRxiv* 2021.
  39. Hoffmann M, AroraP, Groß R, Seidel A, Hörmich B, Hahn A, et al. SARS-CoV-2 variants B. 1.351 and B. 1.1. 248: Escape from therapeutic antibodies and antibodies induced by infection and vaccination. *BioRxiv* 2021.
  40. Fontanet A, Autran B, Lina B, Kieny MP, Karim SSA, Sridhar D. SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. *The Lancet* 2021; 397(10278): 952-954.
  41. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DdS, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *MedRxiv* 2021.
  42. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Emergence and rapid spread of a new severe

- acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *MedRxiv* 2020.
43. Gu H, Chen Q, Yang G, He L, Fan H, Deng Y-Q, et al. Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy. *Science* 2020; 369(6511): 1603-1607.
44. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Oosthuysen B, et al. SARS-CoV-2 501Y. V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nature Medicine* 2021; 27: 622-625.
45. Faria NR, Claro IM, Candido D, Moyses Franco L, Andrade PS, Coletti TM, et al. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. *Virological* 2021.
46. Toyoshima Y, Nemoto K, Matsumoto S, Nakamura Y, Kiyotani K. SARS-CoV-2 genomic variations associated with mortality rate of COVID-19. *Journal of Human Genetics* 2020; 65(12): 1075-1082.