

ОБЗОРЫ



© ЛЬВОВ Д.К., АЛЬХОВСКИЙ С.В., 2020

Истоки пандемии COVID-19: экология и генетика коронавируса (*Betacoronavirus: Coronaviridae*) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (подрод *Sarbecovirus*), MERS-CoV (подрод *Merbecovirus*)

Львов Д.К., Альховский С.В.

Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия

С начала 2000-х годов зарегистрировано три независимых случая появления новых зооантропонозных коронавирусов (*Betacoronavirus*) человека, обладающих эпидемическим и пандемическим потенциалом. Первая вспышка инфекции (ТОРС, SARS), вызванная вирусом SARS-CoV, возникла осенью 2002 г. в КНР (провинция Гуандун). Вторая вспышка (ББРС, MERS), связанная с новым вирусом MERS-CoV, появилась осенью 2012 г. в Саудовской Аравии. Третья эпидемия, переросшая в пандемию COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, возникла осенью 2019 г. в КНР (провинция Хубэй). В настоящем обзоре рассмотрены экологические и генетические аспекты, обусловившие появление новых зооантропонозных коронавирусов человека. Основным механизмом адаптации зоонозных бетакоронавирусов к человеку является изменение структуры рецептор-связывающего домена поверхностного белка S, в результате чего он приобретает способность связывать клеточные рецепторы эпителиальных клеток респираторного и пищеварительного трактов человека. Этот процесс определяется высокой генетической изменчивостью коронавирусов и их способностью к рекомбинации в процессе межпопуляционных взаимоотношений вирусов и их природных резервуаров – летучих мышей (*Microchiroptera*, *Chiroptera*). Появление вирусов SARS-CoV, SARS-CoV-2 (подрод *Sarbecovirus*) и MERS-CoV (подрод *Merbecovirus*) связано с эволюцией этих и других вирусов, протекающей в популяциях летучих мышей, с их дальнейшей передачей человеку напрямую или через промежуточных позвоночных хозяев, экологически связанных с летучими мышами.

Статья подготовлена по материалам доклада на заседании Научного совета РАН «Науки о жизни» «Коронавирус – глобальный вызов науке»: Львов Д.К., Альховский С.В., Бурцева Е.И. Истоки пандемии COVID-19: происхождение, биология и генетика коронавируса SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV (16 апреля 2020 г., зал заседаний Президиума РАН, Москва Ленинский проспект, д. 14).

Ключевые слова: коронавирус; SARS-CoV; MERS-CoV; SARS-CoV-2; летучие мыши; экология; секвенирование; филогенетика; рецептор-связывающий домен.

Для цитирования: Львов Д.К., Альховский С.В. Истоки пандемии COVID-19: экология и генетика коронавируса (*Betacoronavirus: Coronaviridae*) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (подрод *Sarbecovirus*), MERS-CoV (подрод *Merbecovirus*). *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(2): 62-70.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-2-62-70>

Для корреспонденции: Львов Дмитрий Константинович, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, руководитель отдела экологии вирусов с научно-практическим центром по экологии и эпидемиологии гриппа, Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва. E-mail: dk_lvov@mail.ru

Финансирование. Работа не имела целевого финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила 20.04.2020

Принята в печать 29.04.2020

Source of the COVID-19 pandemic: ecology and genetics of coronaviruses (*Betacoronavirus: Coronaviridae*) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (subgenus *Sarbecovirus*), and MERS-CoV (subgenus *Merbecovirus*)

Dmitry K. Lvov, Sergey V. Alkhovsky

D.I. Ivanovsky Institute of Virology of National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russia

Since the early 2000s, three novel zoonanthropous coronaviruses (*Betacoronavirus*) have emerged. The first outbreak of infection (SARS) caused by SARS-CoV virus occurred in the fall of 2002 in China (Guangdong Province). A second

outbreak (MERS) associated with the new MERS-CoV virus appeared in Saudi Arabia in autumn 2012. The third epidemic, which turned into a COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 virus, emerged in China (Hubei Province) in the autumn 2019. This review focuses on ecological and genetic aspects that lead to the emergence of new human zoonotic coronaviruses. The main mechanism of adaptation of zoonotic betacoronaviruses to humans is to changes in the receptor-binding domain of surface protein (S), as a result of which it gains the ability to bind human cellular receptors of epithelial cells in respiratory and gastrointestinal tract. This process is caused by the high genetic diversity and variability combined with frequent recombination, during virus circulation in their natural reservoir – bats (*Microchiroptera*, *Chiroptera*). Appearance of SARS-CoV, SARS-CoV-2 (subgenus *Sarbecovirus*), and MERS (subgenus *Merbecovirus*) viruses is a result of evolutionary events occurring in bat populations with further transfer of viruses to the human directly or through the intermediate vertebrate hosts, ecologically connected with bats.

This review is based on the report at the meeting «Coronavirus – a global challenge to science» of the Scientific Council «Life Science» of the Russian Academy of Science: Lvov D.K., Alkhovsky S.V., Burtseva E.I. COVID-19 pandemic sources: origin, biology and genetics of coronaviruses of SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV (Conference hall of Presidium of RAS, 14 Leninsky Prospect, Moscow, Russia. April 16, 2020)

Keywords: *Coronaviridae*; *Betacoronavirus*; SARS-CoV; MERS-CoV; SARS-CoV-2; bats; ecology; sequencing; phylogenetic; receptor-binding domain.

For citation: Lvov D.K., Alkhovsky S.V. Source of the COVID-19 pandemic: ecology and genetics of coronaviruses (*Betacoronavirus*: *Coronaviridae*) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (subgenus *Sarbecovirus*), and MERS-CoV (subgenus *Merbecovirus*). *Voprosy Virusologii (Problems of Virology)*. 2020; 65(2): 62-70. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-2-62-70>

For correspondence: Dmitry K. Lvov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Ecology of Viruses, Head of Ecology and Epidemiology of Influenza Center, D.I. Ivanovsky Institute of Virology of National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russia. E-mail: dk_lvov@mail.ru

Information about the authors:

Lvov D.K., <https://orcid.org/0000-0001-8176-6582>

Alkhovsky S.V., <https://orcid.org/0000-0001-6913-5841>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 20 April 2020

Accepted 29 April 2020

Введение

Коронавирусы (CoV, семейство *Coronaviridae*) представляют собой обширное семейство зоонозных РНК-содержащих вирусов, инфицирующих широкий круг позвоночных, включая млекопитающих, птиц и земноводных. Семейство *Coronaviridae* принадлежит к отряду *Nidovirales* и по современной таксономии включает два подсемейства и 8 родов. Коронавирусы человека и животных принадлежат подсемейству *Orthocoronavirinae*, в которое входят 5 родов и 33 подрода (рис. 1) [1]. Многие коронавирусы вызывают тяжёлые заболевания домашних и сельскохозяйственных животных, тогда как у своих основных хозяев в дикой природе вызывают в основном бессимптомную, персистирующую инфекцию. Коронавирусы двух родов (*Alphacoronavirus* и *Betacoronavirus*) способны инфицировать человека и вызывать у людей тяжёлые заболевания [1, 2].

Альфакоронавирусы (HCoV-229E) активно циркулируют среди людей и участвуют в сезонном подъёме заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), наряду с другими респираторными вирусами [3, 4]. По разным оценкам, доля коронавирусов в структуре ОРВИ может достигать 10–15%, особенно среди детей. В России в эпидемический сезон с октября 2018 г. по апрель 2019 г. доля коронавирусов среди лабораторно диагностированных случаев ОРВИ составляла 4,6–9,4% [2].

До 2002 г. коронавирусы человека рассматривались как вирусы сезонного ОРВИ, не вызывающие серьёзных осложнений. В ноябре 2002 г. в сельской местности провинции Гуандун (КНР) возникла вспышка заболевания, получившего название «тяжёлый острый респираторный синдром» (ТОРС, SARS), с 11% летальностью, вызванная новым, неизвестным ранее коронавирусом. Вирус – возбудитель ТОРС получил название SARS-CoV и позднее был отнесён к новому виду *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* в составе рода *Betacoronavirus* (подрод *Sarbecovirus*) [5]. В сентябре 2012 г. на Ближнем Востоке (Саудовская Аравия, Оман), с последующим заносом в ряд других стран, начали регистрировать случаи тяжёлого респираторного заболевания, названного «ближневосточный респираторный синдром» (БВРС, MERS), вызванного другим ранее неизвестным коронавирусом (MERS-CoV), классифицированным как новый вид (*Middle East respiratory syndrome related coronavirus*) в составе рода *Betacoronavirus* (подрод *Merbecovirus*) [6]. Случаи инфекции MERS регистрируются и в настоящее время. На декабрь 2019 г. были подтверждены 2484 случая, из них 857 (34%) закончились летально [2]. В конце ноября 2019 г. в г. Ухань (провинция Хубэй, КНР) зарегистрирована вспышка респираторного заболевания, позднее получившего название COVID-19 (от англ. *Coronavirus infectious*

disease), вызванная третьим, ранее неизвестным коронавирусом [7, 8]. Генетические исследования показали, что этиологический агент COVID-19 является близкородственным вирусу SARS-CoV (2002–2003 гг.) и относится к тому же виду *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* рода *Betacoronavirus*. В этой связи вирус получил название SARS-CoV-2 [9]. В настоящее время ВОЗ объявлена пандемия COVID-19. На 25 апреля 2020 г. общее число инфицированных в мире превысило 2,7 млн человек, число летальных случаев превысило 196 тыс.

Экология зооантропонозных коронавирусов SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV

Источником первичного инфицирования людей во всех трёх случаях новых коронавирусных инфекций были животные. Исследования, проведённые в КНР и в других странах, показали, что схожие с SARS-CoV вирусы активно циркулируют в популяциях летучих мышей (*Microchiroptera*, *Chiroptera*) и именно летучие мыши являются их природным резервуаром [10, 11]. Основным природным резервуаром SARS-CoV-подобных вирусов являются подковоносые летучие мыши – ринолофиды (*Rhinolophus*: *Rhinolophidae*). В КНР в циркуляцию вовлечены многие виды, но главное значение имеют китайский (*R. sinicus*), большой (*R. ferrumequinum*), средний (*R. affinis*) и королевский (*R. rex*) подковоносы [12]. В Европейских странах циркуляция родственных SARS-CoV вирусов обнаружена у большого, малого (*R. hipposideros*), южного (*R. euryale*), очкового (*Rh. mehelyi*) и средиземноморского (*R. blasii*) подковоносов [13–16]. Общую заражённость популяций подковоносов в пределах их ареала оценивают в 10%, но в некоторых колониях-пещерах это значение может достигать 60% [12, 15, 17–20]. Ареал видов – носителей SARS-CoV-подобных вирусов охватывает южные регионы России, включая Северный

Кавказ, Черноморское побережье и Крым, южные регионы азиатской части РФ.

Первичным источником инфицирования людей MERS являются одногорбые верблюды-дромадеры [21]. От верблюдов были выделены штаммы MERS-CoV, практически идентичные эпидемическим штаммам, изолированным от людей [22–24]. На основе серологических исследований показано, что вирус MERS-CoV активно циркулирует в популяциях верблюдов в Африке, Азии и на Ближнем Востоке как минимум с 1983 г. [25]. В отличие от SARS-CoV-подобных вирусов у летучих мышей пока не обнаружены вирусы, обладающие уровнем схожести, достаточным для отнесения их к одному виду с MERS-CoV. Однако описано несколько близкородственных видов вирусов, входящих вместе с MERS-CoV в подрод *Merbecovirus*. Резервуаром этих видов в Европе, Китае и на Ближнем Востоке являются в основном гладконосые летучие мыши (*Vespertilionidae*), такие как нетопыри (*Pipistrellus*) и кожаны (*Eptesicus*), всего до 14 видов. Родственные MERS-CoV виды вирусов найдены также в Африке у шелеморды (*Nycteris*, *Nycteridae*) [20].

За последние годы у различных видов рукокрылых (*Chiroptera*) было обнаружено множество штаммов, эволюционно близких практически ко всем известным группам коронавирусов. В циркуляцию альфа- и бетакоронавирусов вовлечены не менее 30 различных видов из 11 семейств этого отряда [20]. Это позволяет рассматривать представителей отряда *Chiroptera* как очень древний природный резервуар всех альфа- и бетакоронавирусов млекопитающих. Кроме коронавирусов, летучие мыши являются резервуаром и источником множества других зоонозных вирусов, включая вирусы геморрагических лихорадок Эбола, Марбург, Нипах, Хендра, а также рабдовирусов, буньявирусов и др. [26], что объясняется экологическими и биологическими особенностями этих животных. К ним относятся высокая численность и плотность по-

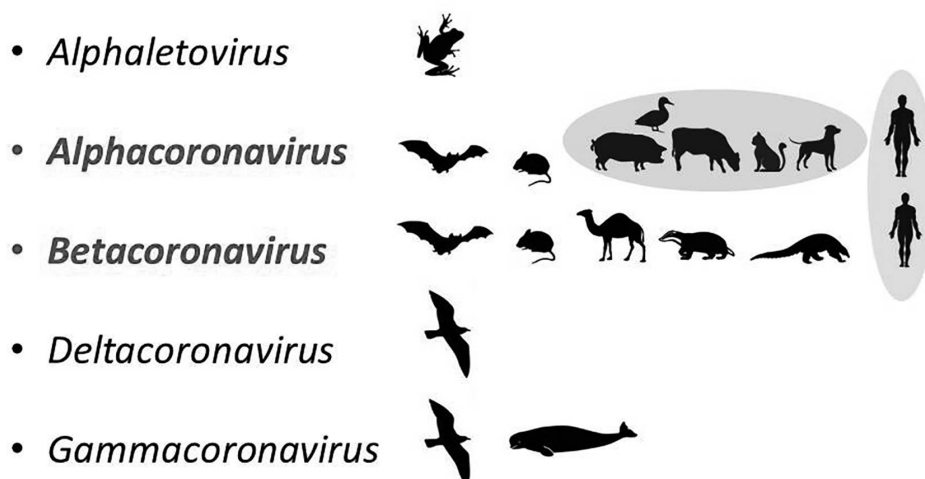


Рис. 1. Структура родов подсемейства *Orthocoronavirinae* семейства *Coronaviridae* с указанием видов животных, которых они инфицируют.

Fig. 1. List of genera of the subfamily *Orthocoronavirinae* of the family *Coronaviridae*, indicating vertebrate animals they infect.

пуляций во время днёвок и зимовок, перемешивание популяций во время ежегодных сезонных миграций, особенности биологии и иммунитета [27, 28]. В одной, часто смешанной, колонии летучих мышей могут одновременно циркулировать несколько зоонозных вирусов, которые выделяются в большом титре с фекалиями и мочой и заражают ближайших особей. Поскольку многие виды селятся непосредственно вблизи жилищ человека (и на чердаках), выделяемые ими вирусы могут или напрямую инфицировать людей и домашних животных, или же инфицировать животных, которые их ловят и поедают.

Филогения рода *Betacoronavirus*

К настоящему времени описаны несколько десятков бетакоронавирусов летучих мышей, филогенетически близких к зооантропонозным эпидемическим вирусам. На филогенетических деревьях эти вирусы формируют две ветви, которые представляют два подрода (*Sarbecovirus* и *Merbecovirus*) в составе рода *Betacoronavirus*. Геном коронавируса представлен одной нитью РНК позитивной полярности, которая кодирует от 11 до 14 генов, включая белки полимеразного комплекса, структурные белки вириона и несколько неструктурных белков. В целом геномы вирусов летучих мышей на 75–95% схожи с геномами вирусов SARS, SARS-2 и MERS. Все они имеют схожую структуру генома, с некоторыми вариациями в составе неструктурных, вспомогательных протеинов. Генетический анализ показывает, что между известными штаммами SARS-подобных вирусов летучих мышей происходили многочисленные рекомбинации, в результате чего осуществляется постоянный обмен фрагментами различных генов.

Механизм адаптации бетакоронавирусов летучих мышей к человеку

Тропизм коронавируса к клеткам тканей животных, которых они могут инфицировать, определяет-

ся S-протеином, который формирует на поверхности вириона характерные выросты – пепломеры. S-белок несёт специальный рецептор-связывающий домен, который расположен в N-терминальной части белка и состоит из 190 аминокислот [1]. Главные различия между SARS-CoV и близкородственными вирусами летучих мышей связаны со структурой данного домена. Это очень вариабельный регион, в котором встречаются многочисленные замены, делеции и инсерции. SARS-подобные вирусы в качестве рецептора используют ангиотензин-конвертирующий фермент-2 (ACE2) (рис. 2) [29]. Большинство вирусов летучих мышей не способны связывать человеческий ACE2-рецептор [30]. Таким образом, несмотря на высокую схожесть геномов подавляющее большинство вирусов летучих мышей не могут инфицировать клетки человека.

Изменение рецепторной специфичности у вирусов SARS-CoV и SARS-CoV-2 связано с определёнными мутациями в рецептор-связывающем домене белка S [31]. Вероятно, рецепторная адаптация возможна в промежуточном хозяине, в качестве которого могли выступать циветы (в случае с SARS-CoV), панголины (в случае с SARS-2) и верблюды (в случае MERS-CoV). Адаптация SARS и SARS-2 происходила независимо друг от друга, и эти вирусы имеют разные аминокислоты в ключевых для связывания рецептора позициях. Уровень гомологии рецептор-связывающего домена между вирусами SARS-CoV и SARS-CoV-2 составляет только 75% а.к. ACE2-рецептор человека имеет практически одинаковый уровень отличий (82% схожести) от рецепторов летучих мышей, цивет и панголинов.

Способность связывать ACE2-рецептор человека, а также некоторые особенности в структуре генов *ORF3* и *ORF8*, которые, как предполагается, играют роль в патогенезе вируса, долго считались уникальными свойствами SARS-CoV. В результате масштабных исследований китайских популяций летучих мы-

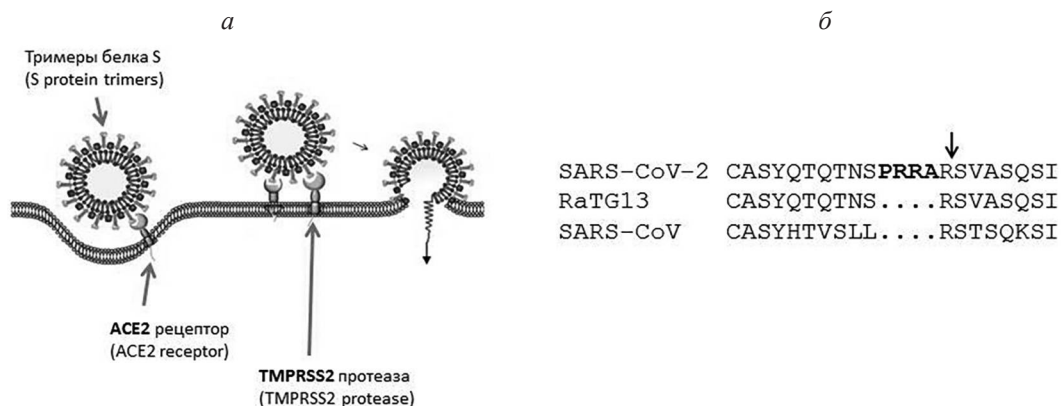


Рис. 2. Особенности вируса SARS-CoV-2: *a* – основные этапы проникновения вируса в клетку (адаптировано по G. Simmons et al. [40]); *б* – сравнение сайта нарезания S1/S2 белка S вирусов SARS-CoV, RaTG13 и SARS-CoV. Стрелкой указано место расщепления белка S клеточными протеазами. Дополнительный сайт для фуриновых протеаз PRRA вируса SARS-CoV-2 выделен жирным шрифтом.

Fig. 2. A. Features of the SARS-CoV-2 virus: *a* - schematic representation of the virus penetration into the cell (adapted from G. Simmons et al. [40]). *b* - comparison of S1/S2 cleavage site (arrow) in S protein of SARS-CoV, RaTG13 and SARS-CoV viruses. Additional site (PRRA) for cellular furin proteases is bolded.

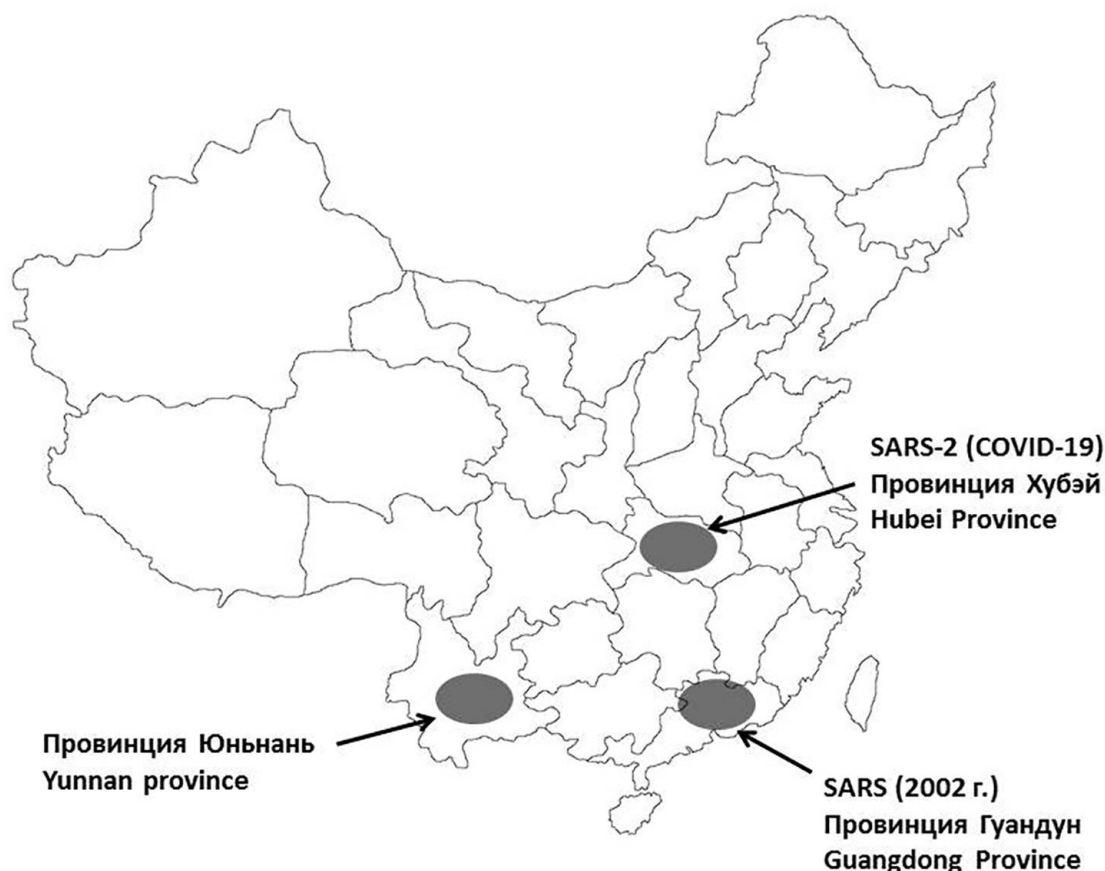


Рис. 3. Карта Китая с указанием мест возникновения новых коронавирусных инфекций SARS (2002 г.), COVID-19 (2019 г.). Указана провинция Юньнань, где в колониях китайского подковоноса (*R. sinicus*) выделены штаммы – предшественники вируса SARS-CoV.

Fig. 3. Map of China showing the sites of origin coronavirus infections SARS (2002) and COVID-19 (2019). Yunnan province, where viruses - precursors of SARS-CoV were isolated from horseshoe bats (*R. sinicus*), are shown.

шей были изолированы несколько вирусов, схожих с SARS-CoV по структуре рецептор-связывающего домена. Было показано, что эти штаммы способны использовать рецептор и человека, и летучих мышей, и цивет для проникновения в клетку [32]. Ряд других штаммов имели схожее строение генов *ORF3* и *ORF8* [33, 34]. Таким образом, среди циркулирующих в колониях летучих мышей вирусов встречаются варианты, уже обладающие необходимым тропизмом и способностью инфицировать людей без необходимости дополнительной адаптации в промежуточном хозяине. Вирусы, способные использовать человеческий рецептор, и вирусы со схожим с SARS-CoV строением генов *ORF3* и *ORF8* были найдены пока только у китайского подковоноса (*Rh. sinicus*) в китайской провинции Юньнань (рис. 3). Тогда как в других провинциях и у других видов подковоносов обнаруживались только вирусы, не способные инфицировать связывать ACE2-рецептор человека. При этом многолетнее наблюдение за одной из пещер в данной провинции выявило в ней весь спектр вариантов вирусов, обнаруженных в других регионах КНР, что говорит о постоянном перемешивании вирусных популяций [33, 35]. Несмотря на то что вспышка SARS нача-

лась в 2002 г. в сельской местности в окрестностях г. Фошань (провинция Гуандун, КНР) и была связана с фермами и рынками животных, наиболее вероятным местом появления вируса рассматриваются колонии китайского подковоноса, в частности в провинции Юньнань, где вирус возник в результате серии рекомбинаций. Более того, серологические исследования показали, что в этой провинции в сельской местности вблизи пещер с колониями летучих мышей антитела к SARS встречаются у 2,7% жителей [36].

Вирус SARS-CoV-2 имеет только 75% схожести с вирусом SARS-CoV и, соответственно, его происхождение является независимым. Наиболее близкий к вирусу SARS-CoV-2 штамм был обнаружен в 2013 г. у среднего подковоноса (*Rh. affinis*) в провинции Юньнань (КНР) [8]. Этот штамм, названный RaTG13, имеет в среднем 96% идентичности с SARS-CoV-2 при сравнении полных геномов. При этом некоторые структурные белки RaTG13 (N, M, E, ORF8) имеют 100% совпадение с SARS-CoV-2 по аминокислотному составу. Другие близкие к SARS-CoV-2 штаммы были изолированы от малайских панголинов (*Pholidota*) [37]. Эти вирусы также имеют высокую степень гомологии с SARS-CoV-2 (94%). Отсюда воз-

никло предположение, что именно панголины являются источником вируса SARS-CoV-2 [38]. Однако если рассматривать отдельные белки, то их схожесть оказывается несколько ниже, чем у штамма RaTG13. Вместе с тем структура рецептор-связывающего домена у вирусов панголина более близка к SARS-CoV-2, чем у вирусов летучих мышей. Таким образом, так же как и в случае с SARS-CoV, можно заключить, что предшественник SARS-CoV-2 или его отдельные гены циркулировали в популяциях подковоносов уже в 2013 г., а сам вирус появился вследствие рекомбинации между различными вирусами летучих мышей и, возможно, вирусами других животных.

Характерной особенностью вируса SARS-CoV-2, которая отличает его от других коронавирусов, является вставка дополнительного сайта нарезания для фуриновых протеаз в месте протеолитического расщепления S-протеина (см. рис. 2) [39]. Нарезание S-протеина на две субъединицы (S1 и S2) необходимо для проникновения вируса в клетку. Эту функцию выполняют клеточные сериновые (TMPRSS2) и цистеиновые (CatB/L) протеазы [40]. Привлечение дополнительных протеаз для нарезания S-протеина, вероятно, расширяет спектр чувствительных клеток и является одним из факторов патогенности вируса. Здесь вирус использует механизм, схожий с появлением высокопатогенных штаммов вируса птичьего гриппа A/H5N1, связанных с изменением сайта протеолитического нарезания гемагглютинина [41].

В отличие от SARS-подобных вирусов, чьи непосредственные предшественники найдены в летучих мышах, вирус MERS-CoV имеет более сложную историю происхождения. Его резервуаром являются верблюды, от которых изолированы штаммы, практически идентичные эпидемическим. Вирусная популяция у верблюдов неоднородна и состоит из двух генотипов (L1 и L2), из которых только L1 (от верблюдов Ближнего Востока: Объединённые Арабские Эмираты, Саудовская Аравия, Оман, Иордания) инфицируют людей. Тогда как вирусы генотипа L2 (Северная Африка) инфекции у человека не вызывают. Филогенетические исследования показывают, что MERS-CoV эволюционно происходит от вирусов летучих мышей, с которыми он обладает до 85% схожести при сравнении полных геномов [42, 43]. Вирус MERS использует для связывания с клеткой рецептор DPP4 (CD26) [44]. Схожесть рецептор-связывающего домена у MERS-CoV с вирусами летучих мышей составляет только 60–70% а.к. Различия в рецептор-связывающем домене S-белка определяют торопизм вируса к клеткам определённых видов [45].

Таким образом, основным механизмом адаптации зоонозных бетакоронавирусов к человеку являются мутации в рецептор-связывающем домене поверхностного белка S, определяемые высокой генетической изменчивостью коронавирусов, их способностью к рекомбинации, а также экологическими особенностями их природного резервуара – летучих мышей. Появление зооантропонозных вирусов SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS связано с эволюционными процессами, протекающими непосредственно в популяциях лету-

чих мышей, и с их дальнейшей передачей человеку или напрямую или через промежуточных хозяев.

Генетическая изменчивость вируса SARS-CoV-2 (COVID-19) во время пандемии

Попав в человеческую популяцию, вирус SARS-CoV-2 начал стремительно распространяться по странам и континентам. Сравнительный анализ генетических данных, полученных из разных стран, показывает, что вирусная популяция остаётся относительно гомогенной. К настоящему времени в мире секвенировано более 10 000 штаммов (<https://www.gisaid.org/>). При этом максимальная разница между ними составляет до 20 нуклеотидных замен по всей длине генома. Рассчитанная скорость накопления мутаций вируса сопоставима с таковой у других РНК-содержащих вирусов, но несколько ниже, чем у вирусов гриппа. Анализ накопления мутаций и рассчитанная скорость изменчивости позволили сделать важный вывод: все циркулирующие в настоящее время штаммы происходят из одного источника, т.е. проникновение вируса в человеческую популяцию было единичным событием. А первый штамм, от которого происходят все остальные варианты, появился в КНР в период с середины октября до середины ноября 2019 г., т.е. в период осенней миграции летучих мышей. Таким образом, эволюция вируса в настоящее время интенсивно продолжается, начинают формироваться его географические варианты, которые, возможно, лягут в основу его будущей гетерогенности.

Заключение

Пандемия COVID-19 – частный случай проблемы новых и возвращающихся инфекций (emerging and reemerging infections). Все возбудители вирусных инфекций проникли в популяцию людей от животных. Процесс происходил на протяжении по крайней мере 10 тыс. лет и будет продолжаться в обозримом будущем [27, 28, 46]. Возникающие новые инфекции зоонозного происхождения, подобные COVID-19, пандемии гриппа A(H1N1)pdm09 и др., служат причиной непредсказуемых эпидемических катаклизмов с тяжёлыми последствиями. Именно поэтому в Советском Союзе существовала мощная система мониторинга вирусных популяций в различных экосистемах, направленная на минимизацию последствий чрезвычайных ситуаций, возникающих, в частности, в связи с пандемиями гриппа [47]. Возобновление подобной системы с использованием современных методов анализа вирусных геномов для мониторинга генофондов вирусных популяций необходимо на национальном и международном уровнях [48].

ЛИТЕРАТУРА

1. de Groot R.J., Baker S.C., Baric R., Enjuanes L., Gorbalenya A.E., Holmes K.V., et al. Family Coronaviridae. In: King A.M., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J., eds. *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. London: Elsevier; 2012: 806-28.

2. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (*Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*): уроки эпидемии SARS-CoV. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(1): 6-16. DOI: <http://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15>
3. Hamre D., Procknow J.J. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1966; 121(1): 190-3. DOI: <http://doi.org/10.3181/00379727-121-30734>
4. McIntosh K., Dees J.H., Becker W.B., Kapikian A.Z., Chanock R.M. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1967; 57(4): 933-40. DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.57.4.933>
5. Drosten C., Gunther S., Preiser W., van der Werf S., Brodt H.R., Becker S., et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(20): 1967-76. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa030747>
6. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A., et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(19): 1814-20. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>
7. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(8): 727-33. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
8. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798): 270-3. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
9. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395(10224): 565-74. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
10. Lau S.K., Woo P.C., Li K.S., Huang Y., Tsoi H.W., Wong B.H., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102(39): 14040-5. DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.0506735102>
11. Li W., Shi Z., Yu M., Ren W., Smith C., Epstein J.H., et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science.* 2005; 310(5748): 676-9. DOI: <http://doi.org/10.1126/science.1118391>
12. Fan Y., Zhao K., Shi Z.L., Zhou P. Bat coronaviruses in China. *Viruses.* 2019; 11(3): pii E210. DOI: <http://doi.org/10.3390/v11030210>
13. Rihtaric D., Hostnik P., Steyer A., Grom J., Toplak I. Identification of SARS-like coronaviruses in horseshoe bats (*Rhinolophus hipposideros*) in Slovenia. *Arch. Virol.* 2010; 155(4): 507-14. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00705-010-0612-5>
14. Ar Gouilh M., Puechmaille S.J., Diancourt L., Vandenbogaert M., Serra-Cobo J., Lopez Roïg M., et al. SARS-CoV related Betacoronavirus and diverse Alphacoronavirus members found in western old-world. *Virology.* 2018; 517: 88-97. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.virol.2018.01.014>
15. Balboni A., Palladini A., Bogliani G., Battilani M. Detection of a virus related to betacoronaviruses in Italian greater horseshoe bats. *Epidemiol. Infect.* 2011; 139(2): 216-9. DOI: <http://doi.org/10.1017/S0950268810001147>
16. Drexler J.F., Gloza-Rausch F., Glende J., Corman V.M., Muth D., Goettsche M., et al. Genomic characterization of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus in European bats and classification of coronaviruses based on partial RNA-dependent RNA polymerase gene sequences. *J. Virol.* 2010; 84(21): 11336-49. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.00650-10>
17. Donaldson E.F., Haskew A.N., Gates J.E., Huynh J., Moore C.J., Frieman M.B. Metagenomic analysis of the viromes of three North American bat species: viral diversity among different bat species that share a common habitat. *J. Virol.* 2010; 84(24): 13004-18. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.01255-10>
18. Wang L.F., Shi Z., Zhang S., Field H., Daszak P., Eaton B.T. Review of bats and SARS. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(12): 1834-40. DOI: <http://doi.org/10.3201/eid1212.060401>
19. Tong S., Conrardy C., Ruone S., Kuzmin I.V., Guo X., Tao Y., et al. Detection of novel SARS-like and other coronaviruses in bats from Kenya. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15(3): 482-5. DOI: <http://doi.org/10.3201/eid1503.081013>
20. Drexler J.F., Corman V.M., Drosten C. Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS. *Antiviral Res.* 2014; 101: 45-56. DOI: <http://doi.org/10.1016/J.ANTIVIRAL.2013.10.013>
21. Haagmans B.L., Al Dhahiry S.H.S., Reusken C.B.E.M., Raj V.S., Galiano M., Myers R., et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: An outbreak investigation. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14(2): 140-5. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70690-X](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70690-X)
22. Sabir J.S., Lam T.T., Ahmed M.M., Li L., Shen Y., Abo-Aba S.E., et al. Co-circulation of three camel coronavirus species and recombination of MERS-CoVs in Saudi Arabia. *Science.* 2016; 351(6268): 81-4. DOI: <http://doi.org/10.1126/science.aac8608>
23. Raj V.S., Farag E.A., Reusken C.B., Lamers M.M., Pas S.D., Voermans J., et al. Isolation of MERS coronavirus from dromedary camel, Qatar, 2014. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20(8): 1339-42. DOI: <http://doi.org/10.3201/eid2008.140663>
24. Paden C.R., Yusof M.F.B.M., Al Hammadi Z.M., Queen K., Tao Y., Eltahir Y.M., et al. Zoonotic origin and transmission of Middle East respiratory syndrome coronavirus in the UAE. *Zoonoses Public Health.* 2018; 65(3): 322-33. DOI: <http://doi.org/10.1111/zph.12435>
25. Müller M.A., Corman V.M., Jores J., Meyer B., Younan M., Liljander A., et al. MERS coronavirus neutralizing antibodies in camels, eastern Africa, 1983-1997. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20(12): 2093-5. DOI: <http://doi.org/10.3201/eid2012.141026>
26. Calisher C.H., Childs J.E., Field H.E., Holmes K.V., Schountz T. Bats: important reservoir hosts of emerging viruses. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19(3): 531-45. DOI: <http://doi.org/10.1128/CMR.00017-06>
27. Lvov D.K., Shchelkanov M.Y., Alkhovsky S.V., Deryabin P.G. *Zoonotic Viruses of Northern Eurasia. Taxonomy and Ecology.* London: Academic Press, Elsevier; 2015.
28. Львов Д.К. Экология вирусов. В кн.: Львов Д.К., ред. *Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных.* М.: МИА; 2013: 66-86.
29. Li W., Moore M.J., Vaslijeva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426(6965): 450-4. DOI: <http://doi.org/10.1038/nature02145>
30. Ren W., Qu X., Li W., Han Z., Yu M., Zhou P., et al. Difference in receptor usage between severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and SARS-like coronavirus of bat origin. *J. Virol.* 2008; 82(4): 1899-907. DOI: <http://doi.org/10.1128/jvi.01085-07>
31. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J. Virol.* 2020; 94(7): pii e00127-20. DOI: <http://doi.org/10.1128/jvi.00127-20>
32. Ge X.Y., Li J.L., Yang X.L., Chmura A.A., Zhu G., Epstein J.H., et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature.* 2013; 503(7477): 535-8. DOI: <http://doi.org/10.1038/nature12711>
33. Lau S.K., Feng Y., Chen H., Luk H.K., Yang W.H., Li K.S., et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus ORF8 protein is acquired from SARS-related coronavirus from greater horseshoe bats through recombination. *J. Virol.* 2015; 89(20): 10532-47. DOI: <http://doi.org/10.1128/jvi.01048-15>
34. Hu B., Zeng L.P., Yang X.L., Ge X.Y., Zhang W., Li B., et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog.* 2017; 13(11): e1006698. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006698>
35. Ge X.Y., Wang N., Zhang W., Hu B., Li B., Zhang Y.Z., et al. Co-existence of multiple coronaviruses in several bat colonies in an abandoned mineshaft. *Virol. Sin.* 2016; 31(1): 31-40. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12250-016-3713-9>
36. Wang N., Li S.Y., Yang X.L., Huang H.M., Zhang Y.J., Guo H., et al. Serological evidence of bat SARS-related coronavirus infection in humans, China. *Virol. Sin.* 2018; 33(1): 104-7. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12250-018-0012-7>
37. Lam T.T., Shum M.H., Zhu H.C., Tong Y.G., Ni X.B., Liao Y.S., et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature.* 2020.

- DOI: <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>
38. Zhang T., Wu Q., Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr. Biol.* 2020; 30(7): 1346-51.e2. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>
 39. Coutard B., Valle C., de Lamballerie X., Canard B., Seidah N.G., Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* 2020; 176: 104742. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
 40. Simmons G., Zmora P., Gierer S., Heurich A., Pöhlmann S. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: Cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral Res.* 2013; 100(3): 605-14. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.09.028>
 41. Claas E.C.J., Osterhaus A.D., van Beek R., De Jong J.C., Rimmelzwaan G.F., Senne D.A., et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet.* 1998; 351(9101): 472-7. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)11212-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11212-0)
 42. Corman V.M., Ithete N.L., Richards L.R., Schoeman M.C., Preiser W., Drosten C., et al. Rooting the phylogenetic tree of Middle East respiratory syndrome coronavirus by characterization of a conspecific virus from an African bat. *J. Virol.* 2014; 88(19): 11297-303. DOI: <http://doi.org/10.1128/jvi.01498-14>
 43. Yang L., Wu Z., Ren X., Yang F., Zhang J., He G., et al. MERS-related betacoronavirus in *Vespertilio superans* bats, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20(7): 1260-2. DOI: <http://doi.org/10.3201/eid2007.140318>
 44. Raj V.S., Mou H., Smits S.L., Dekkers D.H., Müller M.A., Dijkman R., et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2003; 495(7440): 251-4. DOI: <http://doi.org/10.1038/nature12005>
 45. van Doremalen N., Miazgowicz K.L., Milne-Price S., Bushmaker T., Robertson S., Scott D., et al. Host species restriction of middle East respiratory syndrome coronavirus through its receptor, dipeptidyl peptidase 4. *J. Virol.* 2014; 88(16): 9220-32. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.00676-14>
 46. Львов Д.К. Рождение и развитие вирусологии – история изучения новых и возвращающихся инфекций. *Вопросы вирусологии.* 2012; (S1): 5-20.
 47. Львов Д.К., ред. Методические рекомендации. Организация эколого-эпидемиологического мониторинга территорий Российской Федерации с целью противоэпидемической защиты населения и войск. М.; 1993.
 48. Львов Д.К., Борисевич С.В., Альховский С.В., Бурцева Е.И. Актуальные подходы к анализу вирусных геномов в интересах биобезопасности. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2019; 8(2): 96-101. DOI: <http://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-12012>
- REFERENCES**
1. de Groot R.J., Baker S.C., Baric R., Enjuanes L., Gorbalenya A.E., Holmes K.V., et al. Family Coronaviridae. In: King A.M., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J., eds. *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* London: Elsevier; 2012: 806-28.
 2. L'vov D.K., Al'khovskiy S.V., Kolobukhina L.V., Burtseva E.I. Etiology of epidemic outbreaks covid-19 in Wuhan (Hubei province, People's Republic of China) associated with 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, subgenus Sarbecovirus): lessons of SARS-CoV outbreak. *Voprosy virusologii.* 2020; 65(1): 6-16. DOI: <http://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15> (in Russian)
 3. Hamre D., Procknow J.J. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1966; 121(1): 190-3. DOI: <http://doi.org/10.3181/00379727-121-30734>
 4. McIntosh K., Dees J.H., Becker W.B., Kapikian A.Z., Chanock R.M. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1967; 57(4): 933-40. DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.57.4.933>
 5. Drosten C., Gunther S., Preiser W., van der Werf S., Brodt H.R., Becker S., et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(20): 1967-76. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa030747>
 6. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A., et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(19): 1814-20. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>
 7. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(8): 727-33. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
 8. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798): 270-3. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
 9. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395(10224): 565-74. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
 10. Lau S.K., Woo P.C., Li K.S., Huang Y., Tsoi H.W., Wong B.H., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102(39): 14040-5. DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.0506735102>
 11. Li W., Shi Z., Yu M., Ren W., Smith C., Epstein J.H., et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science.* 2005; 310(5748): 676-9. DOI: <http://doi.org/10.1126/science.1118391>
 12. Fan Y., Zhao K., Shi Z.L., Zhou P. Bat coronaviruses in China. *Viruses.* 2019; 11(3): pii E210. DOI: <http://doi.org/10.3390/v11030210>
 13. Rihtaric D., Hostnik P., Steyer A., Grom J., Toplak I. Identification of SARS-like coronaviruses in horseshoe bats (*Rhinolophus hipposideros*) in Slovenia. *Arch. Virol.* 2010; 155(4): 507-14. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00705-010-0612-5>
 14. Ar Gouilh M., Puechmaille S.J., Diancourt L., Vandenbogaert M., Serra-Cobo J., Lopez Roïg M., et al. SARS-CoV related Betacoronavirus and diverse Alphacoronavirus members found in western old-world. *Virology.* 2018; 517: 88-97. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.virol.2018.01.014>
 15. Balboni A., Palladini A., Bogliani G., Battilani M. Detection of a virus related to betacoronaviruses in Italian greater horseshoe bats. *Epidemiol. Infect.* 2011; 139(2): 216-9. DOI: <http://doi.org/10.1017/S0950268810001147>
 16. Drexler J.F., Gloza-Rausch F., Glende J., Corman V.M., Muth D., Goettsche M., et al. Genomic characterization of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus in European bats and classification of coronaviruses based on partial RNA-dependent RNA polymerase gene sequences. *J. Virol.* 2010; 84(21): 11336-49. DOI: <http://doi.org/10.1128/jvi.00650-10>
 17. Donaldson E.F., Haskew A.N., Gates J.E., Huynh J., Moore C.J., Frieman M.B. Metagenomic analysis of the viromes of three North American bat species: viral diversity among different bat species that share a common habitat. *J. Virol.* 2010; 84(24): 13004-18. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.01255-10>
 18. Wang L.F., Shi Z., Zhang S., Field H., Daszak P., Eaton B.T. Review of bats and SARS. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(12): 1834-40. DOI: <http://doi.org/10.3201/eid1212.060401>
 19. Tong S., Conrardy C., Ruone S., Kuzmin I.V., Guo X., Tao Y., et al. Detection of novel SARS-like and other coronaviruses in bats from Kenya. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15(3): 482-5. DOI: <http://doi.org/10.3201/eid1503.081013>
 20. Drexler J.F., Corman V.M., Drosten C. Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS. *Antiviral Res.* 2014; 101: 45-56. DOI: <http://doi.org/10.1016/J.ANTIVIRAL.2013.10.013>
 21. Haagmans B.L., Al Dhahiry S.H.S., Reusken C.B.E.M., Raj V.S., Galiano M., Myers R., et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: An outbreak investigation. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14(2): 140-5. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70690-X](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70690-X)
 22. Sabir J.S., Lam T.T., Ahmed M.M., Li L., Shen Y., Abo-Aba S.E., et al. Co-circulation of three camel coronavirus species and recombination of MERS-CoVs in Saudi Arabia. *Science.* 2016; 351(6268): 81-4. DOI: <http://doi.org/10.1126/science.aac8608>

23. Raj V.S., Farag E.A., Reusken C.B., Lamers M.M., Pas S.D., Voermans J., et al. Isolation of MERS coronavirus from dromedary camel, Qatar, 2014. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20(8): 1339-42.
DOI: <http://doi.org/10.3201/eid2008.140663>
24. Paden C.R., Yusof M.F.B.M., Al Hammadi Z.M., Queen K., Tao Y., Eltahir Y.M., et al. Zoonotic origin and transmission of Middle East respiratory syndrome coronavirus in the UAE. *Zoonoses Public Health.* 2018; 65(3): 322-33.
DOI: <http://doi.org/10.1111/zph.12435>
25. Müller M.A., Corman V.M., Jores J., Meyer B., Younan M., Liljander A., et al. MERS coronavirus neutralizing antibodies in camels, eastern Africa, 1983-1997. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20(12): 2093-5.
DOI: <http://doi.org/10.3201/eid2012.141026>
26. Calisher C.H., Childs J.E., Field H.E., Holmes K.V., Schountz T. Bats: important reservoir hosts of emerging viruses. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19(3): 531-45.
DOI: <http://doi.org/10.1128/CMR.00017-06>
27. Lvov D.K., Shchelkanov M.Y., Alkhovskiy S.V., Deryabin P.G. *Zoonotic Viruses of Northern Eurasia. Taxonomy and Ecology.* London: Academic Press, Elsevier; 2015.
28. L'vov D.K. Ecology of viruses. In: L'vov D.K., ed. *Virology Guide. Viruses and Viral Infections of Humans and Animals [Rukovodstvo po virusologii. Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh]*. Moscow: MIA; 2013: 66-86. (in Russian)
29. Li W., Moore M.J., Vaslieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426(6965): 450-4.
DOI: <http://doi.org/10.1038/nature02145>
30. Ren W., Qu X., Li W., Han Z., Yu M., Zhou P., et al. Difference in receptor usage between severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and SARS-like coronavirus of bat origin. *J. Virol.* 2008; 82(4): 1899-907.
DOI: <http://doi.org/10.1128/jvi.01085-07>
31. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J. Virol.* 2020; 94(7): pii e00127-20.
DOI: <http://doi.org/10.1128/jvi.00127-20>
32. Ge X.Y., Li J.L., Yang X.L., Chmura A.A., Zhu G., Epstein J.H., et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature.* 2013; 503(7477): 535-8.
DOI: <http://doi.org/10.1038/nature12711>
33. Lau S.K., Feng Y., Chen H., Luk H.K., Yang W.H., Li K.S., et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus ORF8 protein is acquired from SARS-related coronavirus from greater horseshoe bats through recombination. *J. Virol.* 2015; 89(20): 10532-47.
DOI: <http://doi.org/10.1128/jvi.01048-15>
34. Hu B., Zeng L.P., Yang X.L., Ge X.Y., Zhang W., Li B., et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog.* 2017; 13(11): e1006698.
DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006698>
35. Ge X.Y., Wang N., Zhang W., Hu B., Li B., Zhang Y.Z., et al. Co-existence of multiple coronaviruses in several bat colonies in an abandoned mineshaft. *Virol. Sin.* 2016; 31(1): 31-40.
DOI: <http://doi.org/10.1007/s12250-016-3713-9>
36. Wang N., Li S.Y., Yang X.L., Huang H.M., Zhang Y.J., Guo H., et al. Serological evidence of bat SARS-related coronavirus infection in humans, China. *Virol. Sin.* 2018; 33(1): 104-7.
DOI: <http://doi.org/10.1007/s12250-018-0012-7>
37. Lam T.T., Shum M.H., Zhu H.C., Tong Y.G., Ni X.B., Liao Y.S., et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature.* 2020.
DOI: <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>
38. Zhang T., Wu Q., Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr. Biol.* 2020; 30(7): 1346-51.e2.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>
39. Coutard B., Valle C., de Lamballerie X., Canard B., Seidah N.G., Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* 2020; 176: 104742.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
40. Simmons G., Zmora P., Gierer S., Heurich A., Pöhlmann S. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: Cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral Res.* 2013; 100(3): 605-14.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.09.028>
41. Claas E.C.J., Osterhaus A.D., van Beek R., De Jong J.C., Rimmelzwaan G.F., Senne D.A., et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet.* 1998; 351(9101): 472-7.
DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)11212-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11212-0)
42. Corman V.M., Ithete N.L., Richards L.R., Schoeman M.C., Preiser W., Drosten C., et al. Rooting the phylogenetic tree of Middle East respiratory syndrome coronavirus by characterization of a conspecific virus from an African bat. *J. Virol.* 2014; 88(19): 11297-303.
DOI: <http://doi.org/10.1128/jvi.01498-14>
43. Yang L., Wu Z., Ren X., Yang F., Zhang J., He G., et al. MERS-related betacoronavirus in *Vespertilio superans* bats, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20(7): 1260-2.
DOI: <http://doi.org/10.3201/eid2007.140318>
44. Raj V.S., Mou H., Smits S.L., Dekkers D.H., Müller M.A., Dijkman R., et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2003; 495(7440): 251-4.
DOI: <http://doi.org/10.1038/nature12005>
45. van Doremalen N., Miazgowiec K.L., Milne-Price S., Bushmaker T., Robertson S., Scott D., et al. Host species restriction of middle East respiratory syndrome coronavirus through its receptor, dipeptidyl peptidase 4. *J. Virol.* 2014; 88(16): 9220-32.
DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.00676-14>
46. L'vov D.K. Birth and development of Virology – the history of emerging-reemerging viral infection investigation. *Voprosy virusologii.* 2012; (S1): 5-20. (in Russian)
47. L'vov D.K., ed. Guidelines. Organization of environmental and epidemiological monitoring of the territories of the Russian Federation with the aim of anti-epidemic protection of the population and troops. Moscow; 1993. (in Russian)
48. L'vov D.K., Borisevich S.V., Al'khovskiy S.V., Burtseva E.I. Relevant approaches to analysis of viral genomes for biosafety. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2019; 8(2): 96-101.
DOI: <http://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-12012> (in Russian)