



ĐỘT BIẾN GENE Ở SAR-COV-2 và các biến thể của chúng

■ TS. Nguyễn Thị Thảo
Trường Đại học Vinh

1. Thông tin chung

CoV (coronavirus) là một nhóm tác nhân có khả năng nhiễm vào cơ thể vật chủ và gây nên nhiều triệu chứng của các bệnh hô hấp, đường ruột, gan và thần kinh... CoV là loại virus thứ 7 của nhóm virus coronar được biết có khả năng nhiễm vào người. CoV được chia thành 4 chi: alpha-CoV, beta-CoV, gamma-CoV và delta-CoV. Trong đó, SAR-CoV-2 là virus đã gây bùng phát đại dịch COVID-19 (coronavirus disease 2019) thuộc chi beta-CoV, nhóm beta-CoV 2b, có hệ gene là RNA sợi đơn thẳng dương (+ssRNA) kích thước khoảng 30kb.

Cho đến nay, hàng nghìn đột biến gene ở coronavirus-2 đã xảy ra kể từ khi virus này xuất hiện. Các

đột biến đó hình thành trong quá trình sao chép vật chất di truyền của virus một cách ngẫu nhiên [5]. Một tình trạng đáng lưu ý là một khi những đột biến mới lạ xuất hiện thì các thể đột biến mang chúng ngày một nhiều hơn. Trên thực tế, hầu hết, các đột biến xảy ra ở hệ gene của SARS-CoV-2 không gây ảnh hưởng đáng kể đến sự lây lan và độc lực của virus, cũng như tiến trình bệnh [2]. Tuy nhiên, có nhiều đột biến mới xuất hiện có thể giúp tăng tốc độ nhiễm của virus hoặc làm giảm/mất tác dụng của vaccine đang được sử dụng, virus có thể trốn thoát khỏi hệ thống miễn

dịch của cơ thể người được hình thành nhờ tiêm phòng trước đó.

Bài báo này đề cập đến sự xuất hiện và gia tăng của các đột biến ở SARS-CoV-2 và các biến thể của chúng giúp người đọc có thêm thông tin tổng thể và cập nhật về SARS-CoV-2.

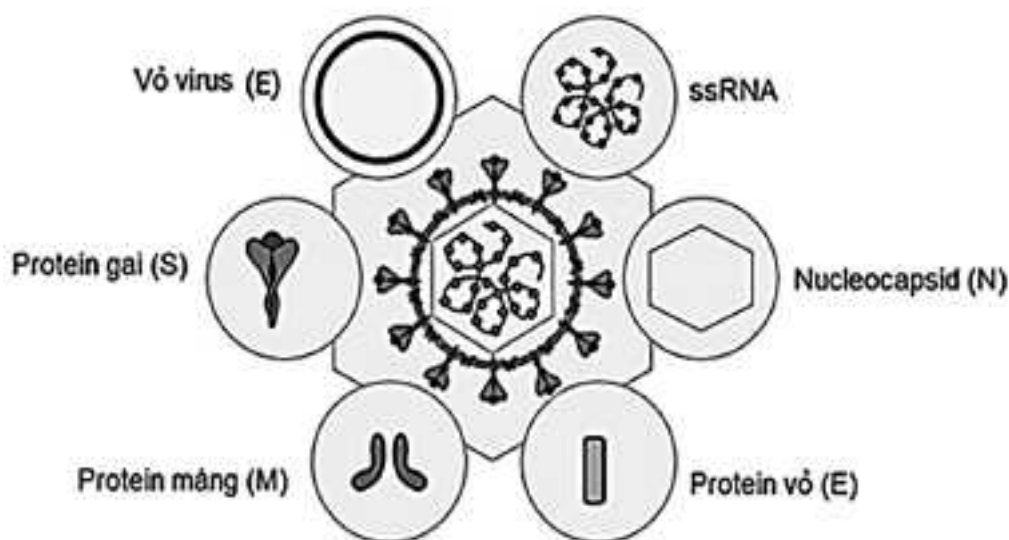
2. Đặc điểm của SARS-CoV-2

2.1. Đặc điểm cấu trúc và chu kỳ sao chép của SARS-CoV-2

Như đã đề cập ở trên, SARS-CoV-2 có hệ gene là RNA sợi đơn thẳng dương. Hệ gene này chứa ít nhất 30 khung đọc mở (ORF) biểu hiện tạo nên các protein không cấu trúc và protein cấu trúc. Trong đó, có các khung đọc mở mã hoá ít nhất 4 protein cấu trúc cơ bản, gồm S (gai), M (màng), E (vỏ) và N (nucleocapsid) (Hình 1). Trong số các protein này,

các đột biến đáng chú ý nhất xảy ra ở khung đọc mở/gene mã hoá protein S (gene *S*) là loại protein giúp virus xâm nhiễm vào tế bào vật chủ [3].

Để thực hiện chu kỳ sinh sản tạo ra các virus mới, SARS-CoV-2 phải sao chép hệ gene trong tế bào chất của tế bào vật chủ và sử dụng các cơ chế tổng hợp protein của tế bào vật chủ sau khi chúng xâm nhiễm vào và nhân lên ở đó [3]. Trong đó, gene mã hoá enzyme replicase/transcriptase có vai trò quan trọng trong chu kỳ sao chép của virus. Gene này chiếm gần 2/3 hệ gene của CoV (hệ gene RNA lớn nhất được biết cho đến nay). Gene replicase gồm có khung đọc 1a và 1b. Trong đó, khung đọc 1b được biểu hiện bằng sự dịch khung gần đầu 3' của khung đọc 1a. Vì vậy, sản phẩm của sự dịch mã hệ gene SARS-CoV là 2 polypeptide (pp1a và pp1ab) mà tự động phân cắt thành 16Nsp nhờ protease được tìm thấy trong Nsp3 và Nsp5 [6].

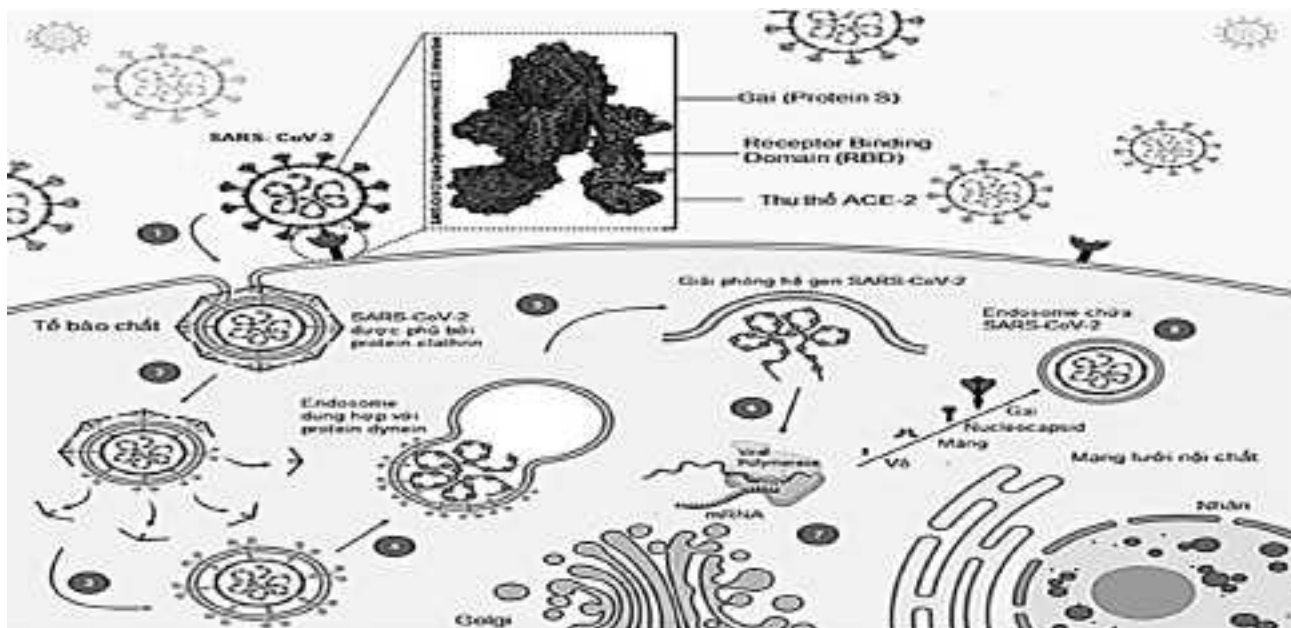


Hình 1. Các protein cấu trúc bề mặt của SAR-CoV-2 được phát hiện cho đến nay [3]

2.2. Sự xâm nhiễm của SAR-CoV-2 vào tế bào vật chủ

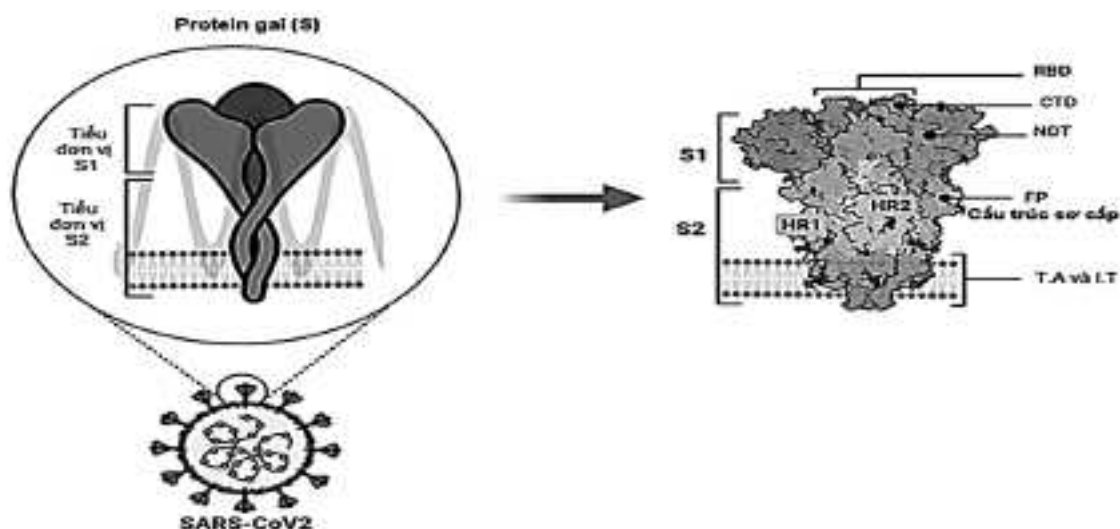
Để xâm nhiễm vào tế bào vật chủ, SARS-CoV-2 phải kết hợp với thụ thể ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) trên bề mặt tế bào vật chủ thông qua protein S của virus. Khi SARS-CoV-2 liên kết với ACE2 thì một

loạt thay đổi cơ chế diễn ra giúp kết nối hiệu quả màng tế bào vật chủ và virus, qua đó cho phép RNA của virus đi vào tế bào. Để đi vào tế bào vật chủ, trước hết, CoV liên kết với thụ thể bề mặt tế bào để gắn lên bề mặt tế bào, sau đó, thâm nhập vào endosome và nhân lên thể hiện cụ thể ở hình 2.



Hình 2. Sự xâm nhiễm, sao chép và tổng hợp các thành phần cấu tạo của SAR-CoV- 2. 1) Protein S của SAR-CoV-2 liên kết với thụ thể ACE-2 tế bào người; 2) SAR-CoV- 2 được phủ bởi protein clathrin đi vào tế bào người qua vị trí lỗ; 3) Cấu trúc của clathrin được phân tách ra khỏi phức hệ; 4) Endosome dung hợp với protein dynein để giải phóng hệ gene RNA của virus; 5) Các đơn vị dynein tách ra khỏi cấu trúc và endosome bắt đầu mở; 6) Endosome mở ra và giải phóng hệ gene RNA của virus; RNA virus sẽ được tổng hợp nhờ sử dụng ribosome của vật chủ, polymerase của virus; 7) Tổng hợp RNA hệ gene và protein virus xảy ra. Sau đó, RNA virus được chuyển đến và thực hiện phiên mã và dịch mã tạo thành protein virus; 8) Các thành phần cấu tạo của virus lắp ráp lại với nhau tạo thành cấu trúc endosome, sau đó hoàn thiện SAR-CoV- 2 [3].

3. Đột biến gene mã hoá protein S - gene S



Hình 3. Cấu trúc của protein S của Sar-CoV-2 [3]

Như đã đề cập ở trên, sự xâm nhập của SARS-CoV-2 vào tế bào xảy ra thông qua protein S, là protein có một vai trò quan trọng giúp virus nhiễm vào tế bào chủ. Protein S bao gồm 2 đơn vị là S1 và S2. S1 bao gồm

một domain đầu N (NTD- N terminal domain) và một domain đầu C (CTD- C terminal domain) (Hình 3). Hai domain này liên kết với thụ thể (RBD- Receptor Binding Domain) và có thể liên kết với các dạng đường và protein khác nhau. S1 nhận ra và liên kết

với thụ thể hACE2 (ACE2 ở người), còn S2 tạo điều kiện thuận lợi để dung hợp giữa virus và tế bào chủ thông qua sự thay đổi thích hợp. Trong khi đơn vị S1 rất khác nhau thậm chí trong cùng một loài CoV, thì S2 lại là vùng bảo thủ nhất của protein S [3].

Các virus RNA như SARS-CoV-2 có tốc độ đột biến cao, cao hơn 10^9 lần so với vật chủ của chúng. Khả năng đột biến của virus phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm chất lượng của các enzyme có chức năng sao chép nucleic acid như RdRp. Tốc độ đột biến thúc đẩy sự tiến hoá và sự biến đổi hệ gene virus, vì vậy cho phép virus trốn tránh được hệ miễn dịch của vật chủ và nhờ đó phát triển khả năng kháng thuốc. Hiện nay, khoảng 4.000 đột biến xảy ra ở gene mã hoá protein S. Đặc biệt, có nhiều đột biến ở vùng liên kết với thụ thể (RBM- receptor-binding motif) của gene S, vùng này chịu trách nhiệm giúp virus xâm nhiễm vào tế bào vật chủ. Ước tính, tốc độ đột biến của CoV trung bình hoặc cao hơn so với các virus có hệ gene RNA sợi đơn dương khác [3]. Trong số đó, có những đột biến được biết đến rất rõ vì tính nguy hiểm của nó.

Các đột biến quan trọng ở RBD và các domain khác của protein S [1] [3]:

D614G (Asp614-to-Gly): Được phát hiện đầu tiên ở Đức và Trung Quốc vào cuối tháng 1/2020; Đột biến dẫn đến ở vị trí 614 của protein S, amino acid Asp chuyển thành Gly; Làm tăng khả năng xâm nhiễm của virus ở các loại tế bào khác nhau của người, bao gồm phổi, gan, ruột kết. Nó cũng có khả năng chống lại sự phân cắt protein nhiều hơn, do đó dễ lây hơn 4-9 lần, tuy nhiên đây không phải là đột biến trốn thoát.

V483a: Được phát hiện đầu tiên ở miền Bắc nước Mỹ; Xảy ra ở domain RBM S1

của gene S; Đột biến này do thay thế thymine (uracil) thành cytosine ở vị trí 23010 của hệ gene dẫn đến amino acid alanin kỵ nước thay thế amino acid valin kỵ nước, một amino acid quan trọng trong vùng RBM của glycoprotein S ở vị trí 483; Vì vị trí đột biến V483a không tương tác trực tiếp với thụ thể ACE2 do đó không có sự thay đổi đáng kể liên quan đến việc liên kết với thụ thể ACE2. Tuy nhiên, quan sát cho thấy chủng đột biến này có khả năng kháng thuốc mạnh.

E484K: Được tìm thấy ở các biến thể xuất hiện đầu tiên ở Nam Phi (B.1.351) và ở Brazil (B.1.1.28). Do đột biến xảy ra ở gene S đã gợi ý rằng virus đang phát triển hơn nữa và có thể trở nên kháng vaccine.

L452R: Được phát hiện đầu tiên ở biến thể xuất hiện ở Đan Mạch vào tháng 3/2020. Đột biến này được tìm thấy ở 45% mẫu hiện có ở California chứng tỏ đột biến đã giúp virus tăng khả năng lây nhiễm.

COH.20G/501Y: Xảy ra bên trong RBD, được quan tâm đặc biệt vì hai lý do: i) nó làm tăng ái lực với ACE2 và ii) nó có thể ảnh hưởng đến sự kết hợp của thụ thể trung hoà kháng thể.

Q677: Được chú ý đầu tiên ở New Mexico và Louisiana; Ở một số chủng, đột biến điểm gây nên amino acid thứ 677 glutamine (Q) thành amino acid proline (P) do đó được gọi là đột biến Q677P. Ở các chủng khác thì amino acid thứ 677 glutamine (Q) bị đột biến điểm dẫn đến thay thế bằng amino acid histidine (H). Đột biến này gọi là Q677H. Đột biến này cho phép SARS-CoV-2 xâm nhập tế bào người dễ dàng hơn nhờ vị trí Q.

S943P: Có ở biến thể xuất hiện đầu tiên ở Bỉ. Có 23 đột biến S943P được tìm thấy ở 284 trình tự gene S, nhưng không nằm trong phần còn lại của 6.063 trình tự gene S được lấy mẫu trên toàn thế giới ngoài Bỉ. Kết quả là, đột biến thay thế AGT (S) bằng CCT (P); Là kết quả của sự tái tổ hợp của các virus khác nhau cùng nhiễm vào một vật chủ và đã tiến hoá đáng kể.

K417: Đột biến K417 có ở nhiều chủng, chủ yếu các biến thể P.1 và B.1.351. Đột biến này biểu hiện

như K417 N ở B.1.351 và như K417 T ở chủng P.1.

S477G/N: Các gốc S477 có số lượng đột biến cao nhất ở RBD. Đột biến làm thay đổi amino acid ở vị trí 477. S477G và S477N tăng ái lực liên kết với hACE2.

P681H: Tính đến 31/12/2020, đột biến này được quan sát thấy trên toàn thế giới; Đột biến này đã làm mất amino acid prolin và thêm một histidin chứa imidazole. Nó cũng có các đột biến liên quan đến các gốc cysteine. Điều này gây đứt gãy cầu disulfide ở trong và xung quanh RBD; Đột biến này được cho không liên quan đến khả năng xâm nhập cũng như lây lan của virus.

E484Q: Làm thay đổi giữa glutamic acid (E) và glutamine (Q) ở vị trí 484 làm tăng ái lực với ACE2 ở chủng đột biến kép B.1.617 ở Ấn Độ.

4. Một số biến thể SARS-CoV-2 liên quan đến tăng khả năng lây lan của virus

Một số biến thể của SARS-CoV-2 đã xuất hiện trên toàn thế giới kể từ khi đại dịch COVID-19 bùng phát. Trong số đó, các biến thể lây lan nhanh nhất được phát hiện trong thời gian gần đây ở Anh, Ấn Độ, Nam Phi và Brazil là tâm điểm của sự chú ý. Các nhà khoa học nghi ngờ rằng các biến thể có khả năng ảnh hưởng nhất định đến các dạng đột biến như khả năng lây nhiễm, độc lực và/hoặc khả năng trốn tránh các phần của hệ miễn dịch. Đồng thời, nó cũng có thể làm cho người đã được tiêm vaccine hoặc người miễn nhiễm virus tự nhiên dễ bị tái nhiễm hoặc nhiễm biến thể mới của SARS-CoV-2 [3].

Trong số các biến thể SARS-CoV-2 xuất hiện từ trước đến nay, 05 biến thể được quan tâm nhất là Alpha (B.1.1.7); Beta (B.1.351); Gamma (P.1); Delta (B.1.617.2);

và Omicron (B.1.1.529) mang các đột biến ở RBD và NTD. Trong đó, N501Y là đột biến ở RBD phổ biến ở tất cả các biến thể ngoại trừ biến thể Delta. Đột biến này làm tăng ái lực của protein S với thụ thể ACE2 qua đó tăng sự gắn kết của virus và xâm nhiễm vào tế bào vật chủ [1].

Ngoài ra, Tổ chức Y tế thế giới cũng đưa ra quyết định giám sát với nhiều biến thể khác do chúng có khả năng tăng sự lây nhiễm hoặc độc lực, giảm khả năng trung hoà với các kháng thể thu được thông qua quá trình nhiễm tự nhiên hoặc tiêm chủng, tránh bị phát hiện hoặc giảm hiệu quả của liệu pháp điều trị hoặc tiêm chủng. Những chủng nổi bật gồm Epsilon (B.1.427/B.1.429); Zeta (P.2); Eta (B.1.525); Theta (P.3); Iota (B.1.526); Kappa (B.1.617.1); Lambda (C.37) và Mu (B.1.621) và gần đây nhất là biến thể phụ Omicron (BA.4 và BA.5) [4].

Một số biến thể SARS-CoV-2 liên quan đến khả năng lây lan nhanh nhất:

Alpha (B.1.1.7), 20I/501Y.V1, VOC202012/01: Biến thể B1.1.17 hay còn gọi là biến thể Alpha hoặc GR/501Y.V1 (GRY) được quan sát thấy đầu tiên ở Anh vào tháng 12/2020 và lây lan nhanh chóng. Sau một thời gian ngắn, biến thể này xuất hiện ở Ấn Độ, Hà Lan, Thụy Sĩ, Pháp, Brazil, Phần Lan, Bỉ, Mexico, Bangladesh, Thổ Nhĩ Kỳ, Trung Quốc (Bắc Kinh và Vũ Hán), Nam Hàn, 62 quốc gia châu Âu, Asia và Anh; Mang 17 đột biến trong hệ gene của virus. Trong số đó, 8 đột biến ($\Delta 69-70$ deletion, $\Delta 144$ deletion, N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A, D1118H) ở gene mã hoá protein S. Trong đó, đột biến N501Y giúp virus tăng ái lực với thụ thể ACE2 của tế bào vật chủ. Hơn nữa, biến thể B.1.1.7 dường như làm tử vong cao hơn 30% so với các biến thể khác của SARS-CoV-2.

Beta (B.1.351), còn gọi là GH501Y.V2: Biến thể B1.351 còn được gọi là biến thể Beta hay GH501Y.V2 được ghi nhận đầu tiên ở Nam Phi vào tháng 12/2020; Mang 9 đột biến ở gene S ngoài các đột biến của D614G, bao gồm một nhóm đột biến (như 242-244del & R246I) ở NTD, 3 đột biến (K417N, E484K, &

N501Y) ở RBD làm tăng ái lực của virus với thụ thể ACE2, và một đột biến (A701V) gần vị trí cắt furin. Ngày càng có nhiều lo ngại rằng các biến thể mới này có thể giảm hiệu quả của các vaccine hiện tại. Điều này chủ yếu là do nhiều đột biến nằm trong các super-site của kháng nguyên ở NTD16,17 hoặc ở vị trí liên kết ACE2.

Gamma (P.1): Biến thể P.1 (B.1.1.28) cũng được biết đến với tên gọi khác là biến thể Gamma hay GR/501Y.V3 được công bố tìm thấy đầu tiên ở Brazil vào đầu tháng 1/2021 và đến tháng 3/2021 đã lan rộng ra 45 nước; Mang 10 đột biến ở gene mã hoá protein S, bao gồm L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, H655Y, T1027I, V1176, K417T, E484K, and N501Y. Trong đó, 03 đột biến E484K, K417T và N501Y ở RBD, tương tự biến thể B.1.135. Biến thể này có thể làm giảm khả năng trung hoà bởi các liệu pháp kháng thể đơn dòng, huyết thanh dưỡng bệnh và huyết thanh sau tiêm chủng.

Delta (B.1.617): Biến thể B.1.617 còn gọi là biến thể Delta được quan sát đầu tiên ở Ấn Độ vào tháng 10/2020 và là nguyên nhân gây ra đợt nhiễm COVID-19 lần thứ hai gây chết người vào tháng 4/2021. Tại Mỹ, biến thể này được phát hiện đầu tiên vào tháng 3/2021 và hiện là chủng SARS-CoV-2 chiếm ưu thế nhất ở đất nước này. Đây là chủng đầu tiên được phát hiện mang cả đột biến quan trọng ở RBD (E484Q và L425R). Ảnh hưởng của từng đột biến này lên SARS-CoV-2 đã được biết rõ. Tuy nhiên, ảnh hưởng của sự kết hợp 2 đột biến này vẫn chưa được biết.

Omicron (B.1.1.529): Được xác định đầu tiên ở Nam Phi vào tháng 11/2021 sau khi số ca nhiễm COVID-19 tăng lên. Các đột biến được công bố gồm T91 ở gene tạo vỏ; P13L, E31del, R32del, S33del, R203K, G204R ở

gene tạo nucleocapsid protein; D3G, Q19E, A63T ở chất nền; N211del/L212I, Y145del, Y144del, Y143del, G142D, T95I, V70del, H69del, A67V ở vùng đầu N của gene protein S; Y505H, N501Y, Q498R, G496S, Q493R, E484A, T478K, S477N, G446S, N440K, K417N, S375F, S373P, S371L, G339D ở vùng liên kết với thụ thể của protein S. Mô hình ban đầu cho thấy rằng Omicron tăng 13 lần khả năng nhiễm và nhiễm cao hơn 2,8 lần so với biến thể Delta. Đột biến K417N (cũng được thấy trong biến thể Beta) cùng với E484A được dự đoán là có tác động gây rối loạn mạnh mẽ, làm cho Omicron có nhiều khả năng giảm hiệu quả của vaccine [1].

Epsilon (B.1.427 và B.1.429): Biến thể Epsilon còn được gọi là CAL.20C/L452R xuất hiện đầu tiên ở California vào tháng 6/2020 và đã tăng từ 0% đến hơn 50% trường hợp được đọc trình tự từ tháng 1/2020 - tháng 1/2021. Nó lây lan nhanh chóng ở 25 quốc gia. Các biến thể này có các đột biến đặc biệt là B.1.427: L452R, D614G; B.1.429: S13I, W152C, L452R, D614G, vì vậy chúng có khả năng tăng truyền nhiễm.

Zeta (P.2): Biến thể này được ghi nhận đầu tiên ở Anh vào tháng 11/2020. Chứa các đột biến quan trọng ở gene mã hóa protein S ((B.1.525: A67V, Δ69/70, Δ144, E484K, D614G, Q677H, F888L; B.1.526: (L5F*), T95I, D253G, (S477N*), (E484K*), D614G, (A701V*), có khả năng lây lan nhanh và có khả năng giảm trung hòa bằng các biện pháp điều trị kháng thể và vaccine huyết thanh.

Eta (B.1.525) và Iota (B.1.526): Được xác định đầu tiên vào tháng 9/2020 ở New York và được ghi nhận ở nhiều quốc gia, đặc biệt ở Đan Mạch. Mang các đột biến ở gene mã hoá protein S (B.1.525: A67V, Δ69/70, Δ144, E484K, D614G, Q677H, F888L; B.1.526: (L5F*), T95I, D253G, (S477N*), (E484K*), D614G, (A701V*). Biến thể này có tiềm năng là giảm trung hoà bởi các biện pháp trị liệu bằng kháng thể và vaccine huyết thanh.

Theta (P.3): Biến thể Theta (P.3) còn được gọi là GR/1092K.V1 được phát hiện đầu tiên ở Philippin,

xuất hiện ở Nam Phi, Brazil và Anh; mang các đột biến gene mã hoá protein S (E484K, N501Y và P681H) là những đột biến được tìm thấy ở các biến thể có khả năng lây lan nhanh như B.1.351, P.1 và B.1.1.7. Mặc dù nó được cho rằng có ảnh hưởng quan trọng đến ái lực với thụ thể ACE2 và trung hoà kháng thể, tuy nhiên vẫn đang được nghiên cứu.

4.11. Lambda (C.37): Được quan sát thấy đầu tiên ở Peru vào tháng 8/2020 bởi tổ chức Y tế thế giới vào tháng 6/2021. Sau đó, nó được quan sát thấy ở 26 nước, đặc biệt Mỹ, châu Âu, và châu Đại Dương. Biến thể này và các biến thể B.1.1.7, B.1.351, và P.1 là kết quả của đột biến mất nucleotide của gene *ORF1A*. Nó cũng mang các đột biến Δ246-252, G75V, T76I, L452Q, F490S, D614G và T859N ở protein S. Nó lây lan nhanh chóng nên rất phổ biến. Biến thể này cho thấy tăng khả năng lây nhiễm và trốn tránh kháng thể.

B.1.1.298: Được xác định lần đầu tiên vào tháng 6/2020 ở một trang trại nuôi chồn hương ở Đan Mạch; tương tự các biến thể mang các đột biến B.1.1.7, B.1.1.298 cũng mang các đột biến Y453F, I692V và M1229I. Mặc dù, được công bố là một đột biến trốn tránh, B.1.1.298 dường như chỉ được quan sát thấy xuất hiện ở một số ít người hơn so với các biến thể hiện tại, tuy nhiên nó là một biến thể có tiềm năng đột biến cao. Biến thể này cũng được công bố làm tăng ái lực với hACE2 gấp 4 lần.

Omicron BA.4 và BA.5: Biến thể phụ BA.4 và BA.5 được phát hiện đầu tiên vào tháng 1/2022 ở Nam Phi và trở nên phổ biến ở đất nước này. Cả 2 dòng đều mang các amino-acid thay thế do các đột biến L452R,

F486V và R493Q ở RBD của gene S mà dòng BA.2 không có. Các nghiên cứu ban đầu cho thấy có một sự thay đổi đáng kể trong đặc điểm kháng nguyên của BA.4 và BA.5 so với BA.1 và BA.2, đặc biệt là BA.1. Ngoài ra, có một xu hướng tăng tỷ lệ biến thể BA.5 ở Bồ Đào Nha trong thời gian gần đây [4]. Trên thế giới, nhiều quốc gia đã phát hiện biến thể phụ BA.4 như: Nam Phi, Anh, Úc, Áo, Đan Mạch, Đức, Bồ Đào Nha, Pháp, Canada, Philippines, Singapore, Ấn Độ, Trung Quốc... Ở Việt Nam, tháng 7/2022 đã ghi nhận 04 trường hợp nhiễm 2 biến thể phụ này (03 trường hợp nhiễm biến thể phụ BA.4 và 01 trường hợp nhiễm biến thể phụ BA.5) [7]./.

Tài liệu tham khảo:

1. Aleem A., Akbar Samad A.B. and Slenker A.K. (2022), Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. StatPearls Publishing.
2. Chen J., Wang R., Wang M. and Wei G.-W. (2020), "Mutations Strengthened SARS-CoV-2 Infectivity", *Journal of Molecular Biology*, 432(19)5212-5226.
3. Cosar B., Karagulleoglu Z.Y., Unal S., Ince A.T., Uncuoglu D.B., Tuncer G., Kilinc B.R., Ozkan Y.E., Ozkoc H.C., Demir I.N., Eker A., Karagoz F., Simsek S.Y., Yasar B., Pala M., Demir A., Atak I.N., Mendi A.H., Bengi V.U., Cengiz Seval G., Gunes Altuntas E., Kilic P. and Demir-Dora D. (2022), "SARS-CoV-2 Mutations and their Viral Variants", *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 6310-22.
4. Epidemiological update: SARS-CoV-2 Omicron sub-lineages BA.4 and BA.5: (2022), <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-sars-cov-2-omicron-sub-lineages-ba4-and-ba5>. Accessed: 2022-08-31.
5. Li X., Wang W., Zhao X., Zai J., Zhao Q., Li Y. and Chailon A. (2020), "Transmission dynamics and evolutionary history of 2019-nCoV", *Journal of Medical Virology*, 92(5)501-511.
6. Thiel V., Ivanov K.A., Putics Á., Hertzog T., Schelle B., Bayer S., Weißbrich B., Snijder E.J., Rabenau H., Doerr H.W., Gorbalenya A.E. and Ziebuhr J. 2003 "Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression", *Journal of General Virology*, 84(9)2305-2315.
7. Tình hình biến thể phụ BA.4, BA.5 tại Việt Nam và trên thế giới: <https://vncdc.gov.vn/tinh-hinh-bien-the-phu-ba4-ba5-tai-viet-nam-va-tren-the-gioi-nd17009.html>. Accessed: 2022-08-31.