

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ИНФИЦИРОВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА SARS-CoV-2

© 2021 г. А. Н. Кучер¹*, Н. П. Бабушкина¹, А. А. Слепцов¹, М. С. Назаренко¹

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, 634050 Россия

*e-mail: aksana.kucher@meagenetics.ru

Поступила в редакцию 23.06.2020 г.

После доработки 26.07.2020 г.

Принята к публикации 25.08.2020 г.

В 2019 г. впервые обнаружен бета-коронавирус SARS-CoV-2, ставший причиной пандемии тяжелой острой респираторной вирусной инфекции COVID-19 (от COronaVirus Disease 2019). Восприимчивость к SARS-CoV-2 и характер течения клинической картины COVID-19 определяются многими факторами, в том числе и генетическими особенностями как возбудителя, так и человека. Геном SARS-CoV-2 имеет сходство с геномами других патогенных для человека коронавирусов, вызывающих тяжелое течение инфекции: 79% – с геномом SARS-CoV и 50% – с геномом MERS-CoV. Наиболее значимые различия между SARS-CoV-2 и другими коронавирусами регистрируются в структуре гена S-белка – ключевого белка, отвечающего за связывание вируса с рецептором клеток организма-хозяина. В частности, в S-белке SARS-CoV-2 выявлены замены, приводящие к формированию сайта расщепления фурином, отсутствующего у других SARS-подобных коронавирусов, что может объяснять высокую патогенность SARS-CoV-2. У человека к числу генов, значимых для начальных этапов инфицирования, можно отнести *ACE2*, *ANPEP*, *DPP4* (кодируют рецепторы связывания коронавируса); *TMPRSS2*, *FURIN*, *TMPRSS11D*, *CTSL*, *CTSB* (кодируют протеазы, участвующие в процессах проникновения коронавируса в клетку); *DDX1* (ген АТФ-зависимой РНК-хеликазы DDX1, способствующей репликации коронавирусов); *IFITM1*, *IFITM2* и *IFITM3* (кодируют интерферон-индуцируемые трансмембранные белки, обладающие противовирусным эффектом). Данные гены экспрессируются во многих тканях (в том числе восприимчивых к воздействию SARS-CoV-2), в них описаны редкие и частые варианты, влияющие на структуру кодируемого белка, его свойства и уровень экспрессии. Для ряда частых генетических вариантов с доказанной функциональной значимостью характерна вариабельность частоты аллелей в популяциях мира, что может определять межпопуляционные различия в распространенности COVID-19 и в клинических особенностях течения данной патологии. На уровень экспрессии генов, значимых для формирования восприимчивости к SARS-CoV-2, влияют эпигенетические модификации, наличие сопутствующих заболеваний на момент инфицирования, прием лекарственных препаратов, вредные привычки.

Ключевые слова: геном SARS-CoV-2, COVID-19, гены-кандидаты восприимчивости к SARS-CoV-2, SNV, eQTL, экспрессия, метилирование ДНК.

DOI: 10.31857/S0016675821050052

Коронавирус SARS-CoV-2, впервые выявленный в 2019 г., привел к пандемии тяжелой острой респираторной вирусной инфекции, известной как COVID-19 (от COronaVirus Disease 2019). По данным официальной статистики на 21 июня 2020 г. пандемия охватила 215 стран (территорий), COVID-19 заразились более 8.8 млн человек, более 465 тыс. скончались [1].

SARS-CoV-2 относится к РНК-содержащим бета-коронавирусам (CoV). Для человека известны семь коронавирусов: альфа-коронавирусы

HCoV-229E, HCoV-NL63 и бета-коронавирусы HCoV-OC43, HCoV-NKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-COV-2 [2]. Коронавирусы различаются по патогенности: 229E, OC43, NL63 и NKU1 вызывают легкие формы инфекционного заболевания, а SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 являются высокопатогенными (SARS-CoV явился причиной атипичной пневмонии в 2002–2003 гг., MERS-CoV – ближневосточного респираторного синдрома в 2015 г.) [2, 3]. Клиническая картина заболеваний, вызванных высокопатогенными

коронавирусами, имеет как общие, так и специфические черты [4–6]. В частности, по сравнению с инфекционным заболеванием, вызываемым MERS-CoV, для COVID-19 характерны большая контагиозность, но меньшая летальность, существенная гетерогенность клинических симптомов, в том числе в разных возрастных группах и в различных странах мира [5, 7–9]. Наиболее частыми симптомами COVID-19 являются кашель, лихорадка, одышка, регистрируются также миалгия, диарея, тошнота и рвота [6, 8]. Однако индивидуальные клинические симптомы широко варьируют: от бессимптомного течения и легкой простуды до таких осложнений как бронхит, пневмония, тяжелый острый респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность [6].

Подверженность человека коронавирусной инфекции и клиническая картина заболевания зависят от многих причин, среди которых определенная роль принадлежит генетическим особенностям как вирусов, так и человека [10–13]. Начальным этапом инфицирования организма является контакт коронавируса с восприимчивыми к нему клетками. У человека известно около 100 генов, продукты которых вовлечены в процесс проникновения вирусов в клетку, отнесенных к пяти категориям “Gene Ontology”: проникновение вируса в клетку организма-хозяина (GO: 0046718); вирус-рецепторная активность (GO: 0001618); слияние вирусной оболочки с плазматической мембраной клеток организма-хозяина (GO: 0019064); клатрин-зависимый эндоцитоз вируса клеткой-хозяином (GO: 0075512); рецептор-опосредованный эндоцитоз вируса клеткой-хозяином (GO: 0019065) [14, 15]. По мере изучения взаимодействий между вирусами и клетками организма-хозяина число известных генов, от которых зависит восприимчивость к коронавирусной инфекции, будет увеличиваться. В то же время коронавирусы также различаются по структуре генома и ключевых молекул, отвечающих за их проникновение в клетки [11, 16, 17]. Поэтому не все гены человека, продукты которых вовлечены в регуляцию проникновения вирусов в клетки, оказываются значимыми в отношении формирования риска развития инфекции, вызванной разными коронавирусами.

В настоящем обзоре анализируются особенности генома SARS-CoV-2 и структурно-функциональных свойств генов и белков человека, отвечающих за восприимчивость к данному возбудителю.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕНОМА SARS-COV-2

Геном SARS-CoV-2 близок по структуре к геномам двух коронавирусов летучих мышей bat-SL-CoVZC45 и bat-SL-CoVZXC21 (идентичность составляет 88–96%) и значительно меньшим сходством обладает с геномами SARS-CoV (79–80%) и MERS-CoV (около 50%) [17, 18]. Геномы отдельных образцов SARS-CoV-2, полученных от китайских пациентов, характеризовались высоким сходством, превышающим 99% [18], но оценки генетического разнообразия уточняются по мере роста количества исследований структуры геномов SARS-CoV-2019 из различных регионов мира [19, 20].

По сравнению с SARS-CoV и MERS-CoV для генома SARS-CoV-2 свойственны более низкие значения эффективного числа кодонов, что предполагает более высокую эффективность экспрессии генов, в том числе генов, кодирующих структурные белки – шипа (S), оболочки (E), мембраны (M), нуклеокапсида (N) [2, 21]. S-белок (белок “шипа”, или spike-белок), отвечающий за прикрепление SARS-CoV-2 к мембранному рецептору, рассматривается в качестве критического для проникновения в клетку организма-хозяина [22]. Коронавирус SARS-CoV-2 (как и HCoV-NL63, SARS-CoV, MERS-CoV) использует в качестве рецептора мембранно-связанный ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) [17, 23–25]. Соответственно SARS-CoV-2 может проникать во все клетки, экспрессирующие ACE2. Однако коронавирусы для проникновения в клетки организма-хозяина могут использовать в качестве рецепторов и ряд других молекул [25–27].

По сравнению с другими коронавирусами структура S-белка SARS-CoV-2 имеет некоторые важные для проникновения в клетку организма-хозяина особенности [16, 17, 28]. Идентичность между S-белками SARS-CoV и SARS-CoV-2 составляет 72–75% [16, 17]. P. Zhou с соавт. [17] к числу основных отличий в структуре последовательности гена, кодирующего S-белок SARS-CoV-2, отнесли три короткие вставки в N-концевом домене, а также изменения в четырех из пяти ключевых остатков в рецептор-связывающем мотиве. По сравнению с SARS-CoV для SARS-CoV-2 характерны: более высокая аффинность к связыванию с рецептором ACE2 вследствие замен в C-терминальном домене S-белка (наблюдается больше взаимодействий с ACE2, H-связей и др.) [16, 28, 29], лучшая способность к слиянию с плазматической мембраной клетки организма-хозяина в связи с аминокислотными заменами в

HR1 домене S2 субъединицы S-белка [30] и в целом более высокая активность [23].

В результате сравнительного анализа геномов изолятов SARS-CoV-2 из различных регионов мира установлены множественные мутации, в том числе и в генах, кодирующих структурные белки (включая S-белок) [20]. Например, в клинических изолятах Индии обнаружена мутация в рецептор-связывающем домене S-белка в положении 407, приводящая к изменению вторичной структуры белка, так как положительно заряженная аминокислота аргинин заменяется на гидрофобную С-бета-разветвленную аминокислоту изолейцин [19]. Обнаружены аминокислотные замены в S-белке и у SARS-CoV-2 из других географических регионов [31]. Мутации, приводящие к изменению структуры ключевых белков, ответственных за связывание коронавируса со своим рецептором, могут влиять на патогенность коронавируса.

После связывания S-белка с рецептором ACE2 происходит расщепление белка на S1 и S2 субъединицы, что инициирует слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной и проникновение HCoV в клетку [22]. Для этих целей коронавирусы (как и другие вирусы) используют различные протеазы клеток организма-хозяина, “выбор” которых определяется особенностями структуры и доступностью сайта для протеолитического расщепления S-белка [32]. Например, было показано, что по сравнению с лабораторными штаммами 1966 г. современные клинические изоляты альфа-коронавируса HCoV-229E используют для проникновения не катепсин L, а TMPRSS2, что связано с двумя аминокислотными заменами (R642M и N714K) в S-белке [33]. SARS-CoV-2 для активации и расщепления S-белка также использует TMPRSS2 [34–36]. Кроме того, у SARS-CoV-2 в гене S-белка выявлены замены, приводящие к формированию фурин-подобного сайта расщепления, отсутствующего у других SARS-подобных коронавирусов [25, 37]. Наличие сайта расщепления фурином в SARS-CoV-2 обуславливает способность слияния “вирус–клетка” и “клетка–клетка”, что обеспечивает высокую патогенность SARS-CoV-2 по сравнению с другими бета-коронавирусами [38, 39].

Так как проникновение коронавирусов в клетку происходит при участии белковых продуктов клеток организма-хозяина, можно ожидать, что особенности в структуре генов, кодирующих данные белки, будут определять индивидуальные различия в восприимчивости к коронавирусам, в том числе и SARS-CoV-2.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВОСПРИИМЧИВОСТИ К SARS-COV2 У ЧЕЛОВЕКА

На основании классического близнецового исследования были рассчитаны коэффициенты наследуемости для некоторых симптомов COVID-19: для лихорадки данный показатель составил 41 (95%-ный доверительный интервал 12–70)%, для аносмии – 47 (27–67)%, для делирия – 49 (24–75)%, что позволило оценить предсказанный коэффициент наследуемости COVID-19 в 50 (29–70)% [40]. Эти оценки свидетельствуют о значимом генетическом компоненте в формировании симптомов данного заболевания. Исследования, посвященные выявлению генетических маркеров восприимчивости к SARS-CoV-2, немногочисленны [12, 41, 42].

Известен ряд генов, продукты которых могут принимать участие в процессе инфицирования человека коронавирусами, включая SARS-CoV-2 (табл. 1). Помимо генов рецепторов (*ACE2*, *ANPEP*, *DPP4*) и генов протеаз (*TMPRSS2*, *FURIN*, *TMPRSS11D*, *CTSL*, *CTSB*), способствующих проникновению коронавируса в клетку, к их числу можно отнести ген АТФ-зависимой РНК-хеликазы *DDX1* (*DDX1*), которая способствует репликации коронавирусов (как это было показано для SARS-CoV) [56], а также гены *IFITM1*, *IFITM2* и *IFITM3*, кодирующие интерферон-индуцируемые трансмембранные белки [12, 57, 58].

Роль ACE2 в качестве рецептора SARS-CoV-2 считается доказанной [16, 23, 25, 28, 39, 60]. Данные о возможности использования SARS-CoV-2 других рецепторов, известных для коронавирусов, неоднозначны. Ряд исследователей [27, 48], на основании моделирования структурных взаимодействий между S-белком и рецепторами других коронавирусов, к потенциальным рецепторам SARS-CoV-2 отнесли дипептидилпептидазу 4 (*DPP4*, известна также как CD26), выступающую в качестве рецептора для MERS-CoV [49]. При этом для SARS-CoV-2 и MERS-CoV характерно наличие идентичных критически значимых для связывания с S-белком участков *DPP4* [47]. В то же время P. Zhou с соавт. [17] в исследовании *in vitro* установили, что SARS-CoV-2 не использует в качестве рецептора *DPP4*. Эти же авторы не подтвердили значение аминопептидазы N (*ANPEP*, известна также как APN и CD13) в качестве рецептора SARS-CoV-2. Интересно, что *ANPEP* является рецептором для HCoV-229E, но не обладает такими свойствами для HCoV-OC43 [26]. Однако для *ANPEP* и *DPP4* характерны близкие паттерны экспрессии с ACE2 в 13 тканях, что поз-

Таблица 1. Характеристика генов-кандидатов восприимчивости к SARS-CoV-2 человека

№	Ген (альтернативные названия), хромосомная локализация	Белок	Число LoF/ миссенс-вариантов с частотой MAF ≤ 1% (по [43])	Миссенс-варианты с частотой MAF > 1%: rs (альтер- нативная частота) (по [14, 43, 44])	Число известных eQTL-вариантов (по [45, 46])	Участие в процессах инфицирования коронавирусом	Коронавирусы, использующие продукты данных генов для проникновения в клетки организма- хозяина
1	<i>ACE2</i> (<i>ACEH</i>), Хр22.2	Ангиотензин- превращающий фермент 2	5/239	Нет	288	Рецептор коронавируса [25]	SARS-CoV-2; SARS- CoV; HCoV-NL63 [10, 16, 23, 24, 28, 35, 39]
2	<i>DRP4</i> (<i>CD26</i>), 2q24.2	Дипептидилпептидаза 4	60/391	rs1129599 (A: 0–4%)	130	Рецептор коронавируса [47]	SARS-CoV-2; hCoV- EMC (MERS-CoV) [47–49]
3	<i>ANPEP</i> (<i>APN</i>), <i>CD13</i> , 15q26.1	Аминопептидаза N	47/547	rs8192297 (C: 16–37%) rs25651 (T: 23–51%) rs25653 (C: 10–61%) rs17240268 (A: 0–14%)* rs41276922 (A: 0–9%)* rs17240212 (A: 0–3%)	594	Рецептор коронави вируса [26]	HCoV-229E [26, 50]
4	<i>FURIN</i> (<i>FUR</i>), 15q26.1	Фузин	5/339	rs16944971 (T: 0–9%)	295	Расщепление S-белка; способствует проник- новению вируса в клетку [25, 29, 37]	SARS-CoV-2 [29, 37, 51]
5	<i>TMPRSS11D</i> (<i>HAT</i>), 4q13.2	Трансмембранная протеаза серина 11D	17/210	0	191	Расщепление S-белка и ACE2; способствует слиянию вирусной и клеточной мембран [35]	SARS-CoV; HCoV- 229E [35, 52]
6	<i>TMPRSS2</i> , 21q22.3	Трансмембранная протеаза серина 2	39/332	rs12329760 (T: 15–36%)* rs75603675 (A: 2–40%)	203	Расщепление S-белка; способствует проник- новению вируса в клетку [14, 34, 54]	SARS-CoV-2; SARS- CoV; MERS-CoV [34, 35, 39, 51, 53, 54]
7	<i>CTSL</i> , 9q21.33	Катапсин L	14/192	rs11541204 (A: 0–5%)	258	Активация S-белка; способствует проник- новению вируса в клетку хозяина [33, 52]	SARS-CoV-2; HCoV-229E; MERS-CoV; SARS-CoV [29, 55]

Таблица 1. Окончание

№	Ген (альтернативные названия) [#] , локализация	Белок	Число LoF/ миссенс-вариантов с частотой MAF ≤ 1% (по [43])	Миссенс-варианты с частотой MAF > 1%: rs (аллель; mп—мах частота) (по [14, 43, 44])	Число известных eQTL-вариантов (по [45, 46])	Участие в процессах инфицирования коронавирусом	Коронавирусы, используемые продукты данных генов для проникновения в клетки организма-хозяина
8	<i>CTSB</i> , 8p23.1	Катепсин В	41/369	rs12338 (G: 49–67%)* rs1803250 (C: 0–15%)* rs17573 (T: 0–17%)*	2553	Активирует слияние мембран вируса и клетки хозяина [14, 55]	SARS-CoV-2; SARS-CoV; MERS-CoV [14, 29, 55]
9	<i>DDX1</i> , 2p24.3	АТФ-зависимая РНК-хеликаза DDX1	14/305	0	463	Способствует репликации коронавируса (<i>in vitro</i>) [56]	SARS-CoV [56]
10	<i>IFITM1</i> , 11p15.5	Интерферон-индуцируемый трансмембранный белок 1	4/72	0	201	Ограничение репликации и проникновения вирусов в клетку хозяина [14, 57]	SARS-CoV [14, 57]
11	<i>IFITM2</i> , 11p15.5	Интерферон-индуцируемый трансмембранный белок 2	11/123	rs1059091 (A: 31–67%)* rs1058900 (T: 0–42%) rs14408 (T: 4–62%)	220	Ограничение репликации и проникновения вирусов в клетку хозяина [14, 57]	SARS-CoV и другие вирусы [57, 58]
12	<i>IFITM3</i> , 11p15.5	Интерферон-индуцируемый трансмембранный белок 3	6/92	rs1136853 (T: 0–8%)*	439	Ограничение репликации и проникновения вирусов в клетку хозяина; инактивация новых вирусов, выходящих из зараженной клетки [59]	SARS-CoV-2; SARS-CoV и другие вирусы [12, 57, 58]

Примечание. [#] — указаны альтернативные названия генов и белков, встречающиеся в использованных литературных источниках; * — “потенциально патогенный” эффект, по результатам использования программ предикции функционального эффекта генетических вариантов, встроенных в браузер Ensemble. LoF — вариант с потерей функции; MAF — частота редкого аллеля.

волило F. Qi с соавт. [61] рассматривать их в качестве потенциальных рецепторов для SARS-CoV-2. Для разрешения противоречия относительно рецепторных свойств DPP4 и уточнения возможной рецепторной роли ANPEP для SARS-CoV-2 необходимо проведение дополнительных исследований.

После прикрепления SARS-CoV-2 к рецептору ACE2 для обеспечения проникновения коронавируса в клетку необходимы протеазы, в том числе – TMPRSS2 и FURIN [29, 37, 39]. D. Bestle с соавт. [51] установили, что для проникновения SARS-CoV-2 в клетки его S-белок должен быть расщеплен в двух разных местах протеазами клеток организма-хозяина: TMPRSS2 в сайте S2 и FURIN в сайте S1/S2.

Трансмембранная протеаза TMPRSS2 и родственные протеазы (такие как TMPRSS11D) способствуют проникновению коронавируса в клетку двумя механизмами: путем расщепления рецептора ACE2 (что может стимулировать поглощение коронавируса) и путем расщепления S-белка коронавируса (что приводит к активации белка и слиянию вирусной оболочки с мембраной клетки организма-хозяина) [35, 39]. В исследовании S. Bertram с соавт. [52] показано, что TMPRSS2 активирует катепсин-независимое проникновение HCoV-229E в клетку хозяина, причем активация TMPRSS2 защищает 229E-S-зависимый вход в клетку от ингибирования интерферон-индуцируемыми трансмембранными белками. На модельных животных установлено, что дефицит данной протеазы в клетках дыхательных путей снижает тяжесть течения SARS-CoV и MERS-CoV, что свидетельствует о важности TMPRSS2 в процессах инфицирования [62].

Проникновение в клетку SARS-CoV-2 активируют также лизосомные катепсины [29]. В отличие от TMPRSS2 катепсины способствуют проникновению коронавирусов в клетку через эндоцитоз (лизосомный путь); при этом “выбор” протеазы для проникновения определяется структурными особенностями S-белка вирусов [33]. Протеаза TMPRSS2 и лизосомные катепсины оказывают кумулятивное с фурином влияние на активацию проникновения SARS-CoV-2 в клетки организма-хозяина [29].

Интерферон-индуцируемые трансмембранные белки (IFITM1, IFITM2, IFITM3) способны ограничивать репликацию коронавирусов, их проникновение в клетки и инактивировать новые коронавирусы при выходе из зараженных клеток (показано для SARS-CoV и других вирусов, таких как вирус гриппа А, вирус Денге и вирус Западного Нила) [57–59, 63]. Поскольку белки IFITM ин-

дуцируются интерферонами типа I и II, считают, что они имеют решающее значение для противовирусного действия интерферона [63]. В исследовании Y. Zhang с соавт. [12] установлено, что структурные особенности гена *IFITM3* ассоциированы с тяжестью течения COVID-19.

Таким образом, большинство из включенных в табл. 1 генов относятся к категории с доказанной или потенциальной значимостью в отношении участия их белковых продуктов в процессе заражения клеток SARS-CoV-2. Пять генов (*TMPRSS11D*, *ANPEP*, *DDX1*, *IFITM1*, *IFITM2*) можно рассматривать как вероятно значимые, так как кодируемые ими продукты вовлечены в процессы проникновения других коронавирусов (SARS-CoV, HCoV-229E) и ряда других вирусов в клетки организма-хозяина [35, 52, 56–58] (см. табл. 1). Далее в статье все эти гены будут обозначены как гены-кандидаты восприимчивости к SARS-CoV-2.

Из числа привлеченных к рассмотрению генов только *ACE2* локализован на X-хромосоме, что может выступать в качестве возможной причины гендерных различий подверженности к SARS-CoV-2 [64–66], другие гены локализованы на восьми разных хромосомах (табл. 1).

Гены-кандидаты восприимчивости к SARS-CoV-2 экспрессируются во многих органах/тканях, в том числе и чувствительных к данному коронавирусу (по данным клинических наблюдений [7–9]). Однако отмечаются различия по уровню их экспрессии в разных органах (рис. 1). На основании уровня экспрессии генов-кандидатов восприимчивости к SARS-CoV-2 ткани группируются в несколько кластеров (рис. 1). В один кластер объединены ткани легких, аорты, коронарной артерии, щитовидной железы, висцеральной и подкожной жировой тканей; второй кластер объединяет ткани других привлеченных к сравнению органов, наибольшие отличия наблюдались по уровню экспрессии в клетках крови.

Различий по уровню экспрессии генов *ACE2*, *TMPRSS2*, *CTSB* и *CTSL* между мужчинами и женщинами не выявлено [67]. Коэкспрессия белков является важным условием проникновения в клетки и распространения вирусов в организме человека [68], а органы и ткани, где экспрессируются эти гены, могут быть потенциально восприимчивы к коронавирусной инфекции [69].

На индивидуальные различия по восприимчивости к SARS-CoV-2 могут оказывать влияние варианты в генах-кандидатах, изменяющие структуру белка или его экспрессию. Кроме того, экспрессия

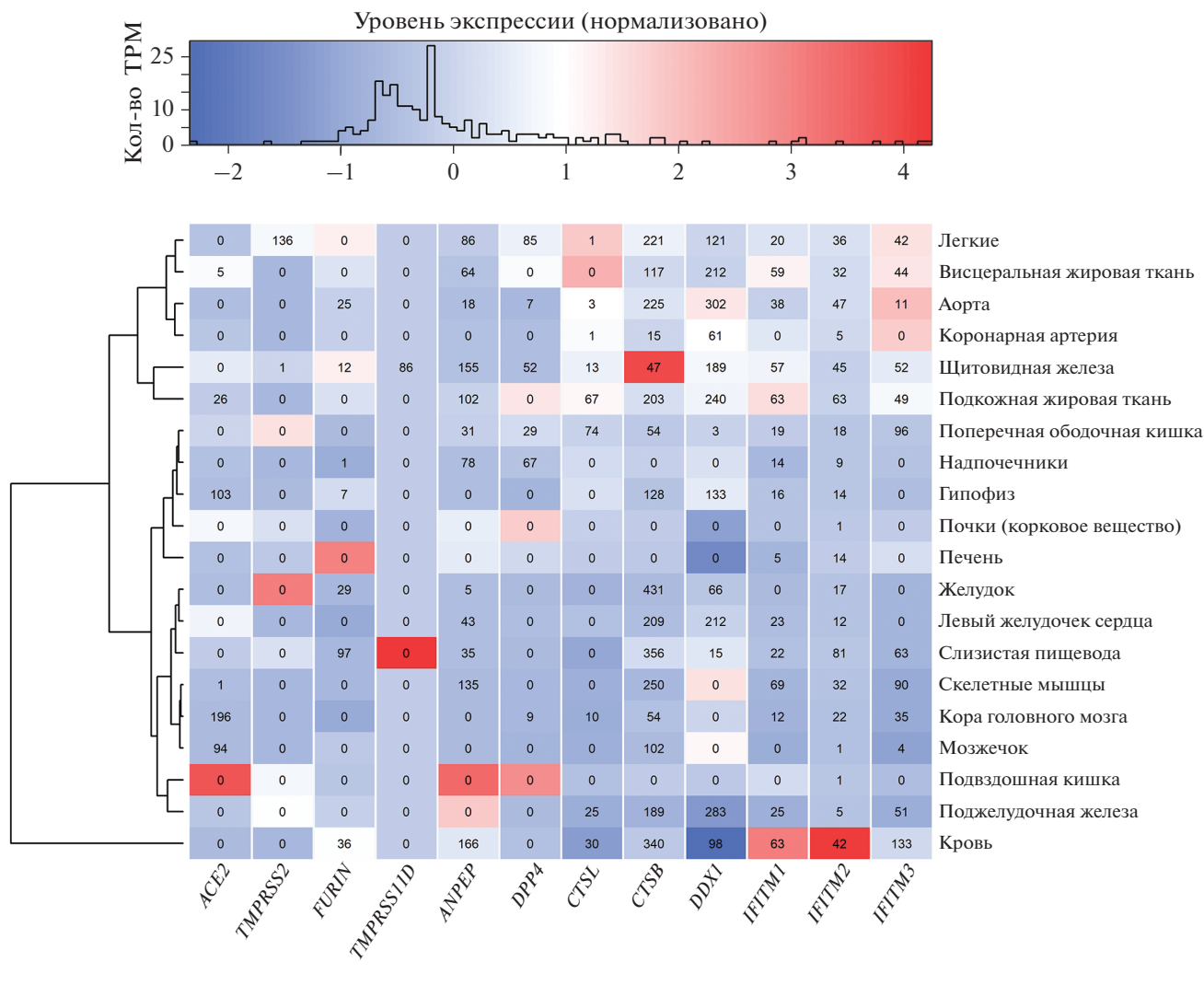


Рис. 1. Теплокарта, отражающая уровень экспрессии генов-кандидатов восприимчивости к SARS-CoV-2 в различных органах/тканях человека (построено по медианным значениям числа транскриптов на миллион (TPM) по [45]). Уровень экспрессии нормализован по генам, где ноль соответствует среднему уровню экспрессии генов. Значения в ячейках отражают число статистически значимых eQTL, влияющих на уровень экспрессии генов в соответствующих тканях.

генов может зависеть от уровня метилирования их промоторных регионов.

Генетические варианты, влияющие на структуру белков

Несинонимичные замены регистрируются во всех генах-кандидатах восприимчивости к SARS-CoV-2, но в большинстве случаев они являются крайне редкими, низкополиморфными или регистрируются не во всех этно-территориальных группах (табл. 1; [44]). Это может быть связано с функциональной значимостью кодируемых данными генами белков и ферментов, а также их локализацией в клетке: все рассматриваемые белки,

за исключением DDX1, локализуются в клеточной мембране [14]. В то же время в гене ACE2 зарегистрировано большое число редких вариантов, которые важны для проникновения SARS-CoV-2 в клетки организма-хозяина и развития инфекции, в том числе: **S19P**, **I21T/V**, **E23K**, **A25T**, **K26R**, **T27A**, **E35D/K**, **E37K**, **Y50F**, **N51D/S**, **M62V**, **N64K**, **K68E**, **F72V**, **E75G**, **M82I**, **T92I**, **Q102P**, **G220S**, **H239Q**, **G326E**, **E329G**, **G352V**, **D355N**, **H378R**, **Q388L**, **P389H**, **E467K**, **H505R**, **R514G/*** и **Y515C**; для некоторых из них (выделены полужирным шрифтом) регистрировались межрасовые различия по частоте встречаемости вариантов [67]. Так как ген ACE2 локализован на X-хромосоме, наличие таких вариантов у мужчин в

гемизиготном состоянии может выступать в качестве неблагоприятного фактора инфицирования SARS-CoV-2. В генах-кандидатах восприимчивости к SARS-CoV-2 установлено большое число вариантов, приводящих к аминокислотным заменам или к потере функции белков, с частотой регистрации менее 1% (см. табл. 1). Не исключено, что именно такие редкие варианты как в гене *ACE2* [67], так и в других рассматриваемых генах могут выступать в качестве генетических факторов, определяющих индивидуальную восприимчивость к SARS-CoV-2.

К числу высокополиморфных миссенс-вариантов в генах-кандидатах восприимчивости к SARS-CoV-2 во всех территориальных группах, охарактеризованных в рамках проекта 1000 геномов (1000 Genomes Project, Phase 3), относятся: rs12329760 (p.Val160Met) гена *TMPRSS2*; rs25653 (p.Arg86Gln), rs8192297 (p.Ile603Met) и rs25651 (p.Ser752Asn) гена *ANPEP*; rs12338 (p.Leu26Met, p.Leu26Val) гена *CTSB* и rs1059091 (p.Ile121Leu) гена *IFITM2* (табл. 1). Причем rs12329760 гена *TMPRSS2*, rs12338 гена *CTSB* и rs1059091 гена *IFITM2* отнесены к категории “потенциально патогенных”, согласно программам SIFT, PolyPhen, Mutation Assessor и MetaLR, встроенным в Ensemble [44].

Для большинства миссенс-вариантов частота регистрации аллелей различается в 2 и более раза между изученными этно-территориальными группами (табл. 1). Интерес для рассмотрения представляют также SNP, которые существенно различаются по уровню полиморфизма между регионами мира (в некоторых случаях частота редких аллелей варьирует от 0 до 42%). Так, по данным проекта “1000 Геномов” [44] аллель *A* по rs75603675 (p.Gly8Asp) гена *TMPRSS2* регистрируется с частотой 2% в популяциях Восточной Азии, 22% в популяциях Южной Азии, 0% в Африке, 27% в Америке и 40% в европейских популяциях; частота аллеля *T* по rs1058900 (p.Val33Ala) гена *IFITM2* составляет 0, 7, 4, 20 и 42% соответственно, частота аллеля *T* по rs14408 (p.Met41Arg) гена *IFITM2* – 4, 27, 24, 33 и 60% соответственно.

Важную роль с точки зрения формирования восприимчивости к коронавирусам могут играть миссенс-замены в функционально-значимом участке белковой молекулы (как, например, в случае rs12329760 гена *TMPRSS2* замена p.Val160Met происходит в функциональном SRCR домене белка (опосредует межбелковые взаимодействия и связывание лигандов) [14]). В гене *ANPEP* в регионе, критичном для связывания с HCoV-229E (аминокислоты 260–353), выявлены варианты, в том

числе приводящие к несинонимичным заменам [14, 50]. Такие замены могут сказаться на свойствах белков и соответственно на различиях в степени подверженности коронавирусной инфекции обладателей разных генотипов по данным вариантам.

Среди полиморфных вариантов, локализованных в экзонах привлеченных к рассмотрению генов-кандидатов восприимчивости к SARS-CoV-2, только для одного SNP ранее была установлена патогенетическая значимость в отношении риска развития инфекционных заболеваний – для rs12252 гена *IFITM3* (OMIM: 605579, предрасположенность к тяжелому течению гриппа) [70, 71]. Ассоциация с более высоким риском тяжелого течения гриппа H1N1/09 была зарегистрирована для индивидов с аллелем *C* rs12252 [71]. Авторы процитированного исследования в условиях *in vitro* показали, что клеточные линии с генотипом *CC* характеризовались более низким уровнем экспрессии *IFITM3* и более высокой восприимчивостью к инфекции, чем линии с генотипом *TT* по данному SNP. Несмотря на то что полиморфный вариант rs12252 приводит к синонимичной замене (p.Ser14Ser), для некоторых транскриптов эта замена локализована в регионе сплайсинга или 5'UTR [44]. Клетки, экспрессирующие укороченный на 22 аминокислоты белок, не способны ограничивать репликацию вируса по сравнению с белком IFITM3 дикого типа [71]. Частота “неблагоприятного” аллеля *C* варьирует от 4% в европейских популяциях до 53% в популяциях Южной Азии [44].

Показано, что носители генотипа *CC* rs12252 гена *IFITM3* также имеют риск более тяжелого течения COVID-19 (доля носителей такого генотипа среди пациентов со средней степенью тяжести заболевания составляет 28.57%, с тяжелым течением – 50% и среди умерших – 66.7%) [12]. Несмотря на то что это исследование выполнено на небольшой выборке, с учетом ранее полученных данных об ассоциации rs12252 с тяжелым течением гриппа H1N1/09 [70, 71], о молниеносном развитии вирусной пневмонии с тяжелой клинической картиной у мышей с нокаутом гена *Ifitm3* при заражении вирусом гриппа с низкой патогенностью [71], о неспособности гомозигот *CC* в случае синтеза укороченного белка IFITM3 ограничивать репликацию вируса гриппа H1N1/09 [71] и о критической роли 21 N-концевой аминокислоты IFITM3 (как и C-концевой трансмембранной области белка) для противовирусной активности в отношении вируса везикулярного стоматита *in vitro* [72], можно предположить, что данный вариант обладает высокой прогностической значи-

мостью в отношении оценки риска развития COVID-19 и для определения характера течения инфекции, вызванной SARS-CoV-19.

*Генетические варианты
с регуляторным потенциалом*

В генах-кандидатах восприимчивости к SARS-CoV-2 регистрируются многочисленные SNP, в том числе и варианты, которые могут оказать влияние на уровень экспрессии генов. Известны eQTL для генов-кандидатов восприимчивости к коронавирусной инфекции, число и спектр которых различны для разных органов и тканей (см. табл. 1, рис. 1; см. также [45]). Например, по сравнению с другими генотипами в легких более высокий уровень экспрессии гена *TMPRSS2* характерен для обладателей генотипа *AA* по rs35074065, генотипа *TT* по rs34783969, генотипа *AA* по rs463727 и т.д. У индивидов с генотипом *AA* по rs1622599 более высокий уровень экспрессии гена *CTSB* наблюдался в тканях легких, клетках крови, поджелудочной железе, большеберцовой артерии, но более низкий – в слизистой оболочке пищевода и щитовидной железы [45].

К категории eQTL для гена *TMPRSS2* относятся rs2070788 и rs383510, для *GG* и *TT* генотипов которых соответственно характерен более высокий уровень экспрессии данного гена (в том числе и в ткани легких) [45]. Эти же генотипы ассоциированы с восприимчивостью к вирусу гриппа А (H7N9) и с риском тяжелого течения гриппа А (H1N1) [73]. Между территориальными группами населения регистрируются различия по частоте “неблагоприятных” аллелей и соответственно генотипов ряда eQTL [44]. Например, “неблагоприятный” аллель *G* по rs2070788 гена *TMPRSS2* встречался с частотой 27% в африканских популяциях, 36% в восточно-азиатских и более 46% в европейских, южно-азиатских и американских популяциях.

Интересно, что ген *TMPRSS2* локализован в непосредственной близости с генами *MX1* и *MX2*, которые кодируют две интерферон-индуцируемые динамин-подобные ГТФазы. *MX1* обладает противовирусной активностью в отношении широкого спектра РНК-вирусов и некоторых ДНК-вирусов; для *MX2* характерен сильный противовирусный эффект в отношении вируса иммунодефицита человека типа 1. Маркеры rs2070788 и rs383510 являются также eQTL для гена *MX1* [14, 45, 74].

Ассоциированный с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (гипертонией, ишемической болезнью сердца, атеросклерозом коронарных артерий) аллель *A* rs17514846, расположенного в интроне гена *FURIN* [75–77], приводит к более высокой, чем

альтернативный аллель, транскрипционной активности данного гена в эндотелиальных клетках сосудов [45, 78]. Эти данные хорошо согласуются с клиническими наблюдениями, согласно которым большая подверженность заражению SARS-CoV-2 и более тяжелое течение COVID-19 наблюдаются у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [79]. Частота регистрации “неблагоприятного” аллеля *A* rs17514846 варьирует от 16% в популяциях Восточной Азии до 88% в африканских популяциях; в европейских популяциях этот аллель встречается с частотой 46% [44].

Влияние на уровень экспрессии гена *CTSL* оказывают генотипы по rs3118869 и rs2378757 [45, 80]. Для первого указанного eQTL зависимость уровня экспрессии от генотипов различалась в органах/тканях (более высокий уровень экспрессии *CTSL* регистрировался у носителей аллеля *C* – в коже, большеберцовом нерве и ободочной кишке, у обладателей гомозиготных генотипов *AA* и *CC* – в подкожной жировой ткани и большеберцовой артерии, у носителей гетерозиготного генотипа – в крови). N. Mbewe-Campbell с соавт. [80] показано, что генотип *CC* rs3118869, который расположен в промоторе гена *CTSL*, ассоциирован с артериальной гипертензией. Не исключено, что пациенты с артериальной гипертензией и генотипом *CC* rs3118869 гена *CTSL* более подвержены к SARS-CoV-2 и поражению тех органов, где носительство генотипа *CC* приводит к более высокому уровню экспрессии данного гена. Для rs2378757 в 11 органах/тканях (в том числе в легких, аорте, подкожной жировой ткани) уровень экспрессии гена *CTSL* снижался в зависимости от числа аллелей *A*: *AA* > *AC* > *CC*.

Специфичность экспрессионных профилей генов-кандидатов восприимчивости к SARS-CoV-2 (в том числе и вследствие генетических особенностей индивидов) может определять межпопуляционные различия в распространении COVID-19. В частности, с особенностями уровня экспрессии гена *FURIN* (одного из ключевых генов, продукт которого участвует в процессе проникновения коронавируса в клетку организма-хозяина) некоторые исследователи связывают разные клинические сценарии течения COVID-19 в регионах мира (в частности, в Китае и в Италии) [81]. Для гена *FURIN* известно около 300 eQTL (табл. 1), но их число (рис. 1) и спектр отличаются в разных органах и тканях [45].

Приведенные примеры функционально-значимых полиморфных вариантов не отражают всего их разнообразия. А. Paniri с соавт. [82], используя *in silico* анализ предсказания функциональной

значимости вариабельности гена *TMPRSS2*, выявили 21 SNP, которые влияют на функцию и структуру кодируемого им белка — на фолдинг, посттрансляционную модификацию, сплайсинг, а также на регуляторный потенциал микроРНК. В частности, rs12329760 изменяет форму белка таким образом, что *de novo* формируется “карман” белка; rs875393 создает новый донорный сайт, сайты в сайленсерах и разрушает три сайта в энхансерном мотиве. Ряд SNP (rs12627374, rs456142, rs462574, rs456298) приводят к разрушению/созданию сайтов связывания, ослаблению или усилению эффектов различных микроРНК (*hsa-miR-548c-3p*, *hsa-miR-127-3p*, *hsa-miR1324*, *hsa-miR-5089*, *hsa-miR-204-5p*, *hsa-miR-211-5p*, *hsa-miR-4685-3p*, *hsa-miR-4716-5p*). Все эти структурно-функциональные особенности гена *TMPRSS2*, как и других генов-кандидатов восприимчивости к SARS-CoV-2, могут лежать в основе индивидуальных различий в подверженности данному инфекционному заболеванию и определять характер его течения.

Факторы, влияющие на экспрессию генов-кандидатов восприимчивости к SARS-CoV-2

Клинические наблюдения показывают, что наличие патологических состояний (заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек, эндокринные нарушения) и пожилой возраст выступают в качестве факторов риска развития, а также тяжелого течения COVID-19 [8, 64, 83, 84]. При некоторых заболеваниях и с увеличением возраста могут регистрироваться изменения в уровне экспрессии генов-кандидатов восприимчивости к SARS-CoV-2, в том числе и вследствие эпигенетических модификаций.

С возрастом увеличивается экспрессия генов *ACE2* и *TMPRSS2* в суспендуемых (вспомогательных) клетках обонятельного эпителия (показано на модельных объектах) [85]. У людей старшего возраста регистрируются более высокие активность *DPP4* [86] и уровень *CTSB* (уровень *CTSL* не менялся) в различных тканях и органах [87]. Эти наблюдения могут объяснять более высокую подверженность COVID-19 лиц пожилого возраста [88].

При многих заболеваниях регистрируется изменение уровня экспрессии генов-кандидатов восприимчивости к SARS-CoV-2. У пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией и ишемической кардиомиопатией увеличивается экспрессия гена *ACE2* в миокарде желудочков [66]. При этом показан более высокий риск развития COVID-19 и осложнений со стороны сер-

дечно-сосудистой системы у лиц, страдающих заболеваниями данной системы [83, 84, 88].

Следует отметить, что уровень экспрессии *ACE2* в соскобах эпителиальных клеток носа и бронхов у пациентов с бронхиальной астмой и респираторными аллергиями был снижен и показал обратно-пропорциональную зависимость от тяжести клинической картины (экспрессия *ACE2* была самой низкой у пациентов с высоким уровнем аллергической сенсibilизации и с аллергической астмой), но неатопическая астма не была связана с пониженной экспрессией данного гена [89]. Авторы отмечают, что эти данные могут объяснить такое неожиданное клиническое наблюдение, как более мягкое течение COVID-19 у пациентов с респираторной аллергией, и в то же время подчеркивают, что экспрессия *ACE2* — это один из факторов, который может влиять на ответ данных лиц на инфицирование SARS-CoV-2. Действительно, в бронхах при аллергической астме наблюдали увеличение экспрессии генов *DPP4* и *ANPEP* [90], что также может влиять на восприимчивость к SARS-CoV-2. Кроме того, в легких регистрируется экспрессия всех привлеченных к рассмотрению генов-кандидатов восприимчивости к SARS-CoV-2, и для многих генов установлены eQTL, влияющие на уровень экспрессии в легких (рис. 1). Возможно, именно с генетическими особенностями территориальных групп населения связана противоречивость результатов в отношении влияния астмы на риск развития и характер течения COVID-19. Так, Z. Zhu с соавт. [91] отмечают, что взрослые с астмой имеют более высокий риск тяжелого COVID-19, причем повышенный риск наблюдался именно среди пациентов с “неаллергической” астмой.

Повышение уровня экспрессии гена *DPP4* зарегистрировано в альвеолярном эпителии и альвеолярных макрофагах у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), с муковисцидозом [92], при инсулинорезистентности (показано на модельных животных и в культуре клеток) [93] и в условиях гипоксии [47]. Повышенный уровень белка *DPP4* рассматривается в качестве предиктора возникновения метаболического синдрома [86]. У лиц с сахарным диабетом типа 2 (СД2) по сравнению со здоровыми индивидами в плазме наблюдали более высокий уровень и активность *DPP4*; повышенный уровень данного белка (но не активность) регистрировался также у пациентов с СД2 и ожирением по сравнению с СД2 без ожирения [94].

Модифицирующие эффекты на регуляцию работы генов-кандидатов восприимчивости к

SARS-CoV-2 и синтез кодируемых ими белков может оказывать прием лекарственных препаратов. Так, уровень экспрессии гена *TMPRSS11D* в биоптатах легких пациентов с ХОБЛ зависел от приема лекарственных препаратов (флутиказона и сальметерола – комбинация ингаляционных стероидов и бета-агонистов длительного действия) [95]. Между пациентами с воспалительными заболеваниями кишечника и здоровыми индивидами не выявлено различий по уровню экспрессии генов *ACE2* и *TMPRSS2* в подвздошной кишке и толстой кишке, но медикаментозная терапия у пациентов (в частности, прием блокаторов фактора некроза опухолей) приводила к снижению уровня экспрессии *ACE2* [96].

Уровень экспрессии генов-кандидатов восприимчивости к SARS-CoV-2 может модифицироваться наличием в организме других вирусов, причем направленность изменения экспрессии зависит от инфекционного агента. Несколько неожиданным является то, что некоторые вирусы (в частности, вирус птичьего гриппа H5N1) увеличивают экспрессию генов *IFITM1*, *IFITM2* и *IFITM3* [97], обладающих противовирусным эффектом [57–59, 63]. В то же время вирусы папилломы человека высокого онкогенного риска (hrHPV) подавляют экспрессию гена *IFITM1* в кератиноцитах уже через 48 ч после инфицирования [98]. Возможно, изменение уровня экспрессии при воздействии вирусов зависит не только от инфекционного агента, но и от длительности инфекционного процесса, а также от генетических особенностей организма и его функционального состояния на момент инфицирования.

В качестве модифицирующих функционирование генов-кандидатов восприимчивости к SARS-CoV-2 могут выступать и другие экзогенные факторы. В легких у курильщиков выявлено повышение экспрессии генов *ACE2* и *FURIN*, но на уровень экспрессии гена *TMRPSS2* курение влияния не оказывало [99]. Курение ассоциировано с увеличением экспрессии гена *ACE2* в жировой ткани [100]. Некоторые исследователи предполагают, что жировая ткань у индивидов с ожирением может выступать в качестве источника для более широкого распространения вирусов, повышенного их выделения, иммунной активации и амплификации цитокинов [64].

В ряде работ показано влияние курения на уровень метилирования сайта cg23161492, расположенного в 1-м интроне гена *ANPEP* (курение снижает уровень метилирования ДНК) в лейкоцитах крови [101–104]. Изменение уровня метилирования данного CpG-сайта сказывается на

экспрессии гена *ANPEP* в ткани легкого [105]. Интересно, что для cg23161492 установлено шесть генетических вариантов (rs28565347, rs12442778, rs12440213, rs8030857, rs8031576 и rs748508), которые могут влиять на паттерн метилирования CpG-сайтов (mQTLs) в лейкоцитах крови [106]. Уровень метилирования другого cg05312779, локализованного в 3'UTR гена *ANPEP*, статистически значимо ассоциирован с функцией легких, в частности увеличение метилирования ДНК было связано со снижением индекса Тиффно у девушек-подростков [107]. Эти данные согласуются с клиническими наблюдениями, согласно которым курильщики имеют более высокий риск развития симптомов COVID-19 при инфицировании SARS-CoV-2 [100]. Однако оценки влияния курения на риск развития COVID-19 неоднозначны (см., например, [65]), что еще раз подчеркивает сложность регуляции ответа организма-хозяина на инфицирование SARS-CoV-2.

В качестве фактора, модулирующего ответ на инфицирование SARS-CoV-2, рассматривают также нарушение уровня метилирования ДНК и в других генах [108]. Предполагают, что гипометилирование регуляторных участков гена *ACE2* в CD4+ Т-клетках у пациентов с системной красной волчанкой, вследствие вызванного вирусной инфекцией окислительного стресса, может приводить к увеличению экспрессии гена *ACE2* [108]. Гипометилирование CpG-сайтов и высокий уровень экспрессии гена *ACE2* характерны для многих онкозаболеваний [109], и это может объяснять высокий риск осложнений у пациентов с COVID-19 и такими сопутствующими патологиями [83].

Таким образом, несмотря на непродолжительный период исследований, к настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие о том, что восприимчивость и характер течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2 могут определяться генетическими особенностями коронавируса и организма человека. Структурно-функциональные особенности S-белка SARS-CoV-2 и генов человека, кодирующих рецепторы, протеазы и другие белки и ферменты, значимые для проникновения и репликации коронавируса, а также модифицирующие функционирование данных генов факторы (в том числе – наличие сопутствующих заболеваний, вредных привычек, инфицирование другими вирусами, прием лекарственных препаратов и др.) могут определять на индивидуальном уровне восприимчивость и клиническую картину COVID-19, а на популяционном – особенности эпидемиологической ситуации.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Electronic resource]. URL: <https://covid19.who.int/>. Accessed 23.06.2020.
- Malik Y.A. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2 // *Malays J. Pathol.* 2020. V. 42(1). P. 3–11.
- de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses // *Nat. Rev. Microbiol.* 2016. V. 14. P. 523–534. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
- Liu J., Zheng X., Tong Q. et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV // *J. Med. Virol.* 2020. V. 92(5). P. 491–494. <https://doi.org/10.1002/jmv.25709>
- Tu Y.F., Chien C.S., Yarmishyn A.A. et al. Review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21(7). pii: E2657. <https://doi.org/10.3390/ijms21072657>
- Zimmermann P., Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020. V. 39(5). P. 355–368. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002660>
- Park S.E. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome – coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19) // *Clin. Exp. Pediatr.* 2020. V. 63(4). P. 119–124. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00493>
- Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C. et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382(24). P. 2372–2374. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
- Liu K., Chen Y., Lin R., Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients // *J. Infect.* 2020. V. 80(6). e14–e18. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.005>
- Li W., Zhang C., Sui J. et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2 // *EMBO J.* 2005. V. 24(8). P. 1634–1643. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600640>
- Li X., Geng M., Peng Y. et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 // *J. Pharm. Anal.* 2020. V. 10(2). P. 102–108. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
- Zhang Y., Qin L., Zhao Y. et al. Interferon-induced transmembrane protein-3 genetic variant rs12252-C is associated with disease severity in COVID-19 // *J. Infect. Dis.* 2020. pii: jiaa224. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa224>
- Clohisey S., Baillie J.K. Host susceptibility to severe influenza A virus infection // *Critical Care (London, England)*. 2019. V. 23(1): 303. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2566-7>
- The UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase // *Nucl. Acids Res.* 2017. V. 45. D158–D169 [Electronic resource]. URL: <http://www.uniprot.org/>. Accessed 10.2019.
- QuickGO. [Electronic resource]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/QuickGO/>. Accessed 06.2020.
- Chen Y., Guo Y., Pan Y., Zhao Z.J. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020. V. 525(1). P. 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>
- Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G. et al. Pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature.* 2020. V. 579(7798). P. 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins Wenzhou and receptor binding // *Lancet.* 2020. V. 395(10224). P. 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Saha P., Banerjee A.K., Tripathi P.P. et al. A virus that has gone viral: Amino-acid mutation in S protein of Indian-isolate of Coronavirus COVID-19 might impact receptor-binding, thus infectivity // *Biosci. Rep.* 2020. V. 40(5). pii: BSR20201312. <https://doi.org/10.1042/BSR20201312>
- Yin C. Genotyping coronavirus SARS-CoV-2: methods and implications // *Genomics.* 2020. pii: S0888-7543(20)30318-9. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.04.016>
- Kandeel M., Ibrahim A., Fayez M., Al-Nazawi M. From SARS and MERS CoVs to SARS-CoV-2: Moving toward more biased codon usage in viral structural and nonstructural genes // *J. Med. Virol.* 2020. V. 92(6). P. 660–666. <https://doi.org/10.1002/jmv.25754>
- Pillay T.S. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein // *J. Clin. Pathol.* 2020. V. 73(7). P. 366–369. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206658>
- Zhu Y., Yu D., Yan H. et al. Design of potent membrane fusion inhibitors against SARS-CoV-2, an

- emerging coronavirus with high fusogenic activity // *J. Virol.* 2020. V. 94(14):e00635-20.
<https://doi.org/10.1128/JVI.00635-20>
24. Hofmann H., Pyrc K., van der Hoek L. et al. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry // *PNAS USA.* 2005. V. 102(22). P. 7988–7993.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0409465102>
25. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein // *Cell.* 2020. V. 181(2). P. 281–292.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
26. Yeager C.L., Ashmun R.A., Williams R.K. et al. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E // *Nature.* 1992. V. 357(6377). P. 420–422.
<https://doi.org/10.1038/357420a0>
27. Li Y., Zhang Z., Yang L. et al. The MERS-CoV receptor DPP4 as a candidate binding target of the SARS-CoV-2 spike // *iScience.* 2020. V. 23(6): 101160.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101160>
28. Wang Q., Zhang Y., Wu L. et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2 // *Cell.* 2020. V. 181(4). P. 894–904.e9.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>
29. Shang J., Wan Y., Luo C. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 // *PNAS USA.* 2020. V. 117(21). P. 11727–11734.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>
30. Xia S., Liu M., Wang C. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion // *Cell Res.* 2020. V. 30(4). P. 343–355.
<https://doi.org/10.1038/s41422-020-0305-x>
31. Chang T.J., Yang D.M., Wang M.L. et al. Genomic analysis and comparative multiple sequence of SARS-CoV2 // *J. Chin. Med. Assoc.* 2020. V. 83(6). P. 537–543.
<https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000335>
32. Garten W., Braden C., Arendt A. et al. Influenza virus activating host proteases: Identification, localization and inhibitors as potential therapeutics // *Eur. J. Cell. Biol.* 2015. V. 94(7–9). P. 375–383.
<https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2015.05.013>
33. Shirato K., Kanou K., Kawase M., Matsuyama S. Clinical isolates of human coronavirus 229E bypass the endosome for cell entry // *J. Virol.* 2016. V. 91(1). pii: e01387-16.
<https://doi.org/10.1128/JVI.01387-16>
34. Shulla A., Heald-Sargent T., Subramanya G. et al. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry // *J. Virol.* 2011. V. 85(2). P. 873–882.
<https://doi.org/10.1128/JVI.02062-10>
35. Heurich A., Hofmann-Winkler H., Gierer S. et al. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein // *J. Virol.* 2014. V. 88(2). P. 1293–1307.
<https://doi.org/10.1128/JVI.02202-13>
36. Reinke L.M., Spiegel M., Plegge T. et al. Different residues in the SARS-CoV spike protein determine cleavage and activation by the host cell protease TMPRSS2 // *PLoS One.* 2017. V. 12(6): e0179177.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179177>
37. Coutard B., Valle C., de Lamballerie X. et al. 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. V. 176: 104742.
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
38. Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Haque S. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview // *Infez. Med.* 2020. V. 28(2). P. 174–184.
39. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell.* 2020. V. 181(2). P. 271–280.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
40. Williams F.M.K., Freydin M., Mangino M. et al. Self-reported symptoms of covid-19 including symptoms most predictive of SARS-CoV-2 infection, are heritable // *medRxiv. The Preprint server for Health Sciences.* 2020. <https://www.medrxiv.org/>.
<https://doi.org/10.1101/2020.04.22.20072124>
41. Zietz M., Tatonetti N.P. Testing the association between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death // *medRxiv. The Preprint server for Health Sciences* 2020. V. 2020.
<https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058073>
42. Zaidi F.Z., Zaidi A.R.Z., Abdullah S.M., Zaidi S.Z.A. COVID-19 and the ABO blood group connection // *Transfus. Apher. Sci.* 2020. V. 59(5): 102838.
<https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102838>
43. Genome Aggregation Database (gnomAD). [Electronic resource]. <https://gnomad.broadinstitute.org/>. Accessed 06.2020.
44. Ensembl Genome Browser 88. [Electronic resource]. <https://www.ensembl.org/>. Accessed 05.2020.
45. Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. [Electronic resource]. <https://www.gtexportal.org/home/>. Accessed 05.2020.
46. GTEx Consortium. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project // *Nat. Genet.* 2013. V. 45(6). P. 580–585.
<https://doi.org/10.1038/ng.2653>
47. Li Y., Yang L., Dong L. et al. Crosstalk between the Akt/mTORC1 and NF-κB signaling pathways pro-

- motes hypoxia-induced pulmonary hypertension by increasing DPP4 expression in PSMCs // *Acta Pharmacol. Sin.* 2019. V. 40(10). P. 1322–1333. <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0272-2>
48. *Vankadari N., Wilce J.A.* Emerging COVID-19 coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26 // *Emerg. Microbes Infect.* 2020. V. 9(1). P. 601–604. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1739565>
 49. *Raj V.S., Mou H., Smits S.L. et al.* Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC // *Nature.* 2013. V. 495(7440). P. 251–254. <https://doi.org/10.1038/nature12005>
 50. *Kolb A.F., Maile J., Heister A., Siddell S.G.* Characterization of functional domains in the human coronavirus HCoV 229E receptor // *J. Gen. Virol.* 1996. V. 77. Pt. 10. P. 2515–2521. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-77-10-2515>
 51. *Bestle D., Heindl M.R., Limburg H. et al.* TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation and spread of SARS-CoV-2 in human airway epithelial cells and provide promising drug targets (Preliminary Report) // *BioRxiv. The Preprint server for Biology.* 2020. <https://www.biorxiv.org/>. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.042085>
 52. *Bertram S., Dijkman R., Habjan M. et al.* TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium // *J. Virol.* 2013. V. 87(11). P. 6150–6160. <https://doi.org/10.1128/JVI.03372-12>
 53. *Matsuyama S., Nao N., Shirato K. et al.* Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells // *PNAS USA.* 2020. V. 117(13). P. 7001–7003. <https://doi.org/10.1073/pnas.2002589117>
 54. *Shirato K., Kawase M., Matsuyama S.* Middle East respiratory syndrome coronavirus infection mediated by the transmembrane serine protease TMPRSS2 // *J. Virol.* 2013. V. 87(23). P. 12552–12561. <https://doi.org/10.1128/JVI.01890-13>
 55. *Simmons G., Gosalia D.N., Rennekamp A.J. et al.* Inhibitors of cathepsin L prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus entry // *PNAS USA.* 2005. V. 102(33). P. 11876–11881. <https://doi.org/10.1073/pnas.0505577102>
 56. *Xu L., Khadijah S., Fang S. et al.* The cellular RNA helicase DDX1 interacts with coronavirus nonstructural protein 14 and enhances viral replication // *J. Virol.* 2010. V. 84(17). P. 8571–8583. <https://doi.org/10.1128/JVI.00392-10>
 57. *Huang I.C., Bailey C.C., Weyer J.L. et al.* Distinct patterns of IFITM-mediated restriction of filoviruses, SARS coronavirus, and influenza A virus // *PLoS Pathog.* 2011. V. 7(1): e1001258. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001258>
 58. *Jiang D., Weidner J.M., Qing M. et al.* Identification of five interferon-induced cellular proteins that inhibit west nile virus and dengue virus infections // *J. Virol.* 2010. V. 84(16). P. 8332–8341. <https://doi.org/10.1128/JVI.02199-09>
 59. *Amini-Bavil-Olyae S., Choi Y.J., Lee J.H. et al.* The antiviral effector IFITM3 disrupts intracellular cholesterol homeostasis to block viral entry // *Cell Host Microbe.* 2013. V. 13(4). P. 452–464. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.03.006>
 60. *Wrapp D., Wang N., Corbett K.S. et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation // *Science.* 2020. V. 367(6483). P. 1260–1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
 61. *Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z.* Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020. V. 526(1). P. 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.044>
 62. *Iwata-Yoshikawa N., Okamura T., Shimizu Y. et al.* TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection // *J. Virol.* 2019. V. 93(6). e01815–18. <https://doi.org/10.1128/JVI.01815-18>
 63. *Brass A.L., Huang I.C., Benita Y. et al.* The IFITM proteins mediate cellular resistance to influenza A H1N1 virus, West Nile virus, and dengue virus // *Cell.* 2009. V. 139(7). P. 1243–1254. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.12.017>
 64. *Ryan P.M., Caplice N.M.* Is adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation and cytokine amplification in COVID-19 // *Obesity (Silver Spring).* 2020. V. 28(7). P. 1191–1194. <https://doi.org/10.1002/oby.22843>
 65. *Gaibazzi N., Tuttolomondo D., Guidorossi A. et al.* Smoking prevalence is low in symptomatic patients admitted for COVID-19. // *medRxiv. The Preprint server for Health Sciences.* 2020. <https://www.medrxiv.org/>. <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20092015>
 66. *Goulter A.B., Goddard M.J., Allen J.C., Clark K.L.* ACE2 gene expression is up-regulated in the human failing heart // *BMC Med.* 2004. V. 2: 19. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-2-19>
 67. *Darbani B.* The expression and polymorphism of entry machinery for COVID-19 in human: juxtaposing population groups, gender, and different tissues // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. V. 17(10): 3433. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103433>
 68. *Bertram S., Heurich A., Lavender H. et al.* Influenza and SARS-coronavirus activating proteases TMPRSS2 and HAT are expressed at multiple sites in

- human respiratory and gastrointestinal tracts // *PLoS One*. 2012. V. 7(4). e35876.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035876>
69. *Fu J., Zhou B., Zhang L. et al.* Expressions and significances of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19 // *Mol. Biol. Rep.* 2020. May 14. P. 1–10.
<https://doi.org/10.1007/s11033-020-05478-4>
70. Online Mendelian Inheritance in Man [Electronic resource]. URL: <http://www.omim.org/>. Accessed 06.2020.
71. *Everitt A.R., Clare S., Pertel T. et al.* IFITM3 restricts the morbidity and mortality associated with influenza // *Nature*. 2012. V. 484. P. 519–523.
<https://doi.org/10.1038/nature10921>
72. *Weidner J.M., Jiang D., Pan X.-B. et al.* Interferon-induced cell membrane proteins, IFITM3 and tetherin, inhibit vesicular stomatitis virus infection via distinct mechanisms // *J. Virol.* 2010. V. 84(24). P. 12646–12657.
<https://doi.org/10.1128/JVI.01328-10>
73. *Cheng Z., Zhou J., To K.K. et al.* Identification of TMPRSS2 as a susceptibility gene for severe 2009 pandemic A(H1N1) influenza and A(H7N9) influenza // *J. Infect. Dis.* 2015. V. 212(8). P. 1214–1221.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiv246>
74. EBI Search. [Electronic resource]. <https://www.ebi.ac.uk/ebisearch/overview.ebi/about>. Accessed 06.2020.
75. *van der Harst P., Verweij N.* Identification of 64 novel genetic loci provides an expanded view on the genetic architecture of Coronary Artery Disease // *Circulation Research*. 2017. V. 122(3). P. 433–443.
<https://doi.org/10.1161/circresaha.117.312086>
76. *Nikpay M., Goel A., Won H.H. et al.* A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease // *Nat. Genet.* 2015. V. 47(10). P. 1121–1130.
<https://doi.org/10.1038/ng.3396>
77. *Takeuchi F., Akiyama M., Matoba N. et al.* Interethnic analyses of blood pressure loci in populations of East Asian and European descent // *Nat. Communications*. 2018. V. 9(1): 5052.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-07345-0>
78. *Yang X., Yang W., McVey D.G. et al.* FURIN expression in vascular endothelial cells is modulated by a coronary artery disease-associated genetic variant and influences monocyte transendothelial migration // *J. Am. Heart Assoc.* 2020. V. 9(4). e014333.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014333>
79. *Li B., Yang J., Zhao F. et al.* Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // *Clin. Res. Cardiol.* 2020. V. 109(5). P. 531–538.
<https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
80. *Mbewe-Campbell N., Wei Z., Zhang K. et al.* Genes and environment: novel, functional polymorphism in the human cathepsin L (*CTSL1*) promoter disrupts a xenobiotic response element (XRE) to alter transcription and blood pressure // *J. Hypertens.* 2012. V. 30(10). P. 1961–1969.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328356b86a>
81. *Afsar C.U.* 2019-nCoV-SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: Cruciality of Furin and relevance with cancer // *Med. Hypotheses*. 2020. V. 140: 109770.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109770>
82. *Paniri A., Hosseini M.M., Akhavan-Niaki H.* First comprehensive computational analysis of functional consequences of TMPRSS2 SNPs in susceptibility to SARS-CoV-2 among different populations // *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2020. P. 1–18.
<https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1767690>
83. *Mason K.E., McHale P., Pennington A.* Age-adjusted associations between comorbidity and outcomes of COVID-19: a review of the evidence. // medRxiv. The Preprint server for Health Sciences. 2020.
<https://www.medrxiv.org/>.
<https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20093351>
84. *Lippi G., Wong J., Henry B.M.* Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis // *Pol. Arch. Intern. Med.* 2020. V. 130(4). P. 304–309.
<https://doi.org/10.20452/pamw.15272>
85. *Bilinska K., Jakubowska P., Von Bartheld C.S., Butowt R.* Expression of the SARS-CoV-2 entry proteins, *ACE2* and *TMPRSS2*, in cells of the olfactory epithelium: identification of cell types and trends with age // *ACS Chem. Neurosci.* 2020. V. 11(11). P. 1555–1562.
<https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00210>
86. *Bassendine M.F., Bridge S.H., McCaughan G.W., Gorrell M.D.* Covid-19 and co-morbidities: a role for Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4) in disease severity? // *J. Diabetes*. 2020. V. 12(9). P. 649–658.
<https://doi.org/10.1111/1753-0407.13052>
87. *Kakimoto Y., Sasaki A., Niioka M. et al.* Myocardial cathepsin D is downregulated in sudden cardiac death // *PLoS One*. 2020. V. 15(3). e0230375.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230375>
88. *Siordia J.A., Jr.* Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature // *J. Clin. Virol.* 2020. V. 127. 104357.
<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104357>
89. *Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B. et al.* Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. V. 146(1). P. 203–206.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.009>
90. *van der Velden V.H., Wierenga-Wolf A.F., Adriaansen-Soeting P.W. et al.* Expression of aminopeptidase N and dipeptidyl peptidase IV in the healthy and asth-

- matic bronchus // *Clin. Exp. Allergy*. 1998. V. 28(1). P. 110–120.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.00198.x>
91. *Zhu Z., Hasegawa K., Ma B. et al.* Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19 // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. V. 146(2). P. 327–329.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.001>
 92. *Meyerholz D.K., Lambertz A.M., McCray P.B., Jr.* Di-peptidyl peptidase 4 distribution in the human respiratory tract: Implications for the Middle East Respiratory Syndrome // *Am. J. Pathol.* 2016. V. 186(1). P. 78–86.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.09.014>
 93. *Cheng F., Yuan G., He J. et al.* Dysregulation of *DPP4* is associated with the AMPK/JAK2/STAT3 pathway in adipocytes under insulin resistance status and liraglutide intervention // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019. V. 12. P. 2635–2644.
<https://doi.org/10.2147/DMSO.S229838>
 94. *Sarkar J., Nargis T., Tantia O. et al.* Increased plasma dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) activity is an obesity-independent parameter for glycemic deregulation in Type 2 Diabetes patients // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019. V. 10: 505.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00505>
 95. *van den Berge M., Steiling K., Timens W. et al.* Airway gene expression in COPD is dynamic with inhaled corticosteroid treatment and reflects biological pathways associated with disease activity // *Thorax*. 2014. V. 69(1). P. 14–23.
<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202878>
 96. *Burgueno J.F., Reich A., Hazime H. et al.* Expression of SARS-CoV-2 entry molecules ACE2 and TMPRSS2 in the gut of patients with IBD // *Inflamm Bowel. Dis.* 2020. V. 26(6). P. 797–808.
<https://doi.org/10.1093/ibd/izaa085>
 97. *Wang H., Chen L., Luo J., He H.* NP and NS1 proteins of H5N1 virus significantly upregulated IFITM1, IFITM2, and IFITM3 in A549 cells // *Afr. Health Sci.* 2019. V. 19(1). P. 1402–1410.
<https://doi.org/10.4314/ahs.v19i1.13>
 98. *Ma W., Tummers B., van Esch E.M. et al.* Human papillomavirus downregulates the expression of *IFITM1* and *RIPK3* to escape from IFN γ - and TNF α -mediated antiproliferative effects and necroptosis // *Front Immunol.* 2016. V. 7: 496.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00496>
 99. *Cai G., Bossé Y., Xiao F. et al.* Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. V. 201(12). P. 1557–1559.
<https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0693LE>
 100. *Hopkinson N.S., Rossi N., El-Sayed Moustafa J. et al.* Current tobacco smoking and risk from COVID-19: results from a population symptom app in over 2.4 million people // medRxiv. The Preprint server for Health Sciences. 2020. <https://www.medrxiv.org/>.
<https://doi.org/10.1101/2020.05.18.20105288>
 101. *Zhang X., Hu Y., Aouizerat B.E. et al.* Machine learning selected smoking-associated DNA methylation signatures that predict HIV prognosis and mortality // *Clin. Epigenetics*. 2018. V. 10: 155.
<https://doi.org/10.1186/s13148-018-0591-z>
 102. *Li S., Wong E.M., Bui M. et al.* Causal effect of smoking on DNA methylation in peripheral blood: a twin and family study // *Clin. Epigenetics*. 2018. V. 10: 18.
<https://doi.org/10.1186/s13148-018-0452-9>
 103. *Zeilinger S., Kühnel B., Klopp N. et al.* Tobacco smoking leads to extensive genome-wide changes in DNA methylation // *PLoS One*. 2013. V. 8(5): e63812.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063812>
 104. *Sayols-Baixeras S., Lluís-Ganella C., Subirana I. et al.* Identification of a new locus and validation of previously reported loci showing differential methylation associated with smoking. The REGICOR study // *Epigenetics*. 2015. V. 10(12). P. 1156–1165.
<https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1115175>
 105. *Lee M.K., Hong Y., Kim S.-Y. et al.* DNA methylation and smoking in Korean adults: epigenome-wide association study // *Clin. Epigenetics*. 2016. V. 8: 103.
<https://doi.org/10.1186/s13148-016-0266-6>
 106. *Gao X., Thomsen H., Zhang Y. et al.* The impact of methylation quantitative trait loci (mQTLs) on active smoking-related DNA methylation changes // *Clin. Epigenetics*. 2017. V. 9: 87.
<https://doi.org/10.1186/s13148-017-0387-6>
 107. *Sunny S.K., Zhang H., Rezwani F.I. et al.* Changes of DNA methylation are associated with changes in lung function during adolescence // *Respir. Res.* 2020. V. 21(1): 80.
<https://doi.org/10.1186/s12931-020-01342-y>
 108. *Sawalha A.H., Zhao M., Coit P., Lu Q.* Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients // *Clin. Immunol.* 2020. V. 215: 108410.
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108410>
 109. *Chai P., Yu J., Ge S. et al.* Genetic alteration, RNA expression, and DNA methylation profiling of coronavirus disease 2019 (COVID-19) receptor ACE2 in malignancies: a pan-cancer analysis // *J. Hematol. Oncol.* 2020. V. 13(1): 43.
<https://doi.org/10.1186/s13045-020-00883-5>

Genetic Control of Human Infection SARS-CoV-2

A. N. Kucher^{a, *}, N. P. Babushkina^a, A. A. Sleptcov^a, and M. S. Nazarenko^a

^a*Research Institute of Medical Genetics, National Research Medical Center
of the Russian Academy of Science, Tomsk, 634050 Russia*

**e-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru*

SARS-CoV-2 belong to the genus *Coronavirus* and was first identified in 2019. This strain of coronavirus causes the pandemic of severe acute respiratory syndrome or COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019). The susceptibility to SARS-CoV-2 and clinical features of COVID-19 are determined by many factors, including genetic characteristics of both pathogen and host-organism. The SARS-CoV-2 genome has similarities with the genomes of other human-pathogenic coronaviruses that cause a severe disease: 79% – with the genome SARS-CoV and 50% – with the genome MERS-CoV. The most significant differences between SARS-CoV-2 and other coronaviruses in the structure of the S-protein gene are registered. This protein is responsible for binding the virus to the host cellular receptors. Specific amino acid substitutions are found in the S-protein of SARS-CoV-2, which leads to the acquisition of the furin cleavage site and may explain the high pathogenicity of virus. There are important host genes for the initial stages of infection such as *ACE2*, *ANPEP*, and *DPP4* (encode coronavirus binding receptors), *TMPRSS2*, *FURIN*, *TMPRSS11D*, *CTSL*, and *CTSB* (encode proteases involved in coronavirus cell entry), *DDX1* (DEAD-Box Helicase 1, which promotes coronavirus replication), *IFITM1*, *IFITM2*, and *IFITM3* (encode interferon-induced transmembrane proteins with antiviral effects). These genes expressed in many tissues, including those susceptible to the SARS-CoV-2. Common and rare variants have been established for these genes. These variants affect the structure and properties of the encoded proteins, as well as the protein expression levels. Several common genetic variants with medical and functional relevance are characterized by variability in the allele frequencies in different populations. These genetic variants may determine interpopulation differences in the prevalence of COVID-19 and the clinical features of the course of this pathology. The expression level of host genes involved in susceptibility to SARS-CoV-2 is influenced by epigenetic modifications, comorbidities, taking medication, and bad habits.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, candidate genes of susceptibility to SARS-CoV-2, SNV, eQTL, expression, DNA methylation.