

# ĐẶC ĐIỂM HỆ GEN BIẾN THỂ ALPHA VÀ DELTA CỦA SARS-COV-2 Ở BỆNH NHÂN COVID-19 ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Kim Thư<sup>1,2</sup> và Lê Văn Duyệt<sup>1,✉</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Sars-Cov-2 liên tục đột biến tạo ra các biến thể mới có tốc độ lây lan nhanh chóng, làm giảm hiệu lực vaccine và chẩn đoán. Đã ghi nhận nhiều biến thể với tần suất đột biến khác nhau, trong đó Alpha và Delta tạo ra các đợt bùng phát dịch COVID-19 trên toàn cầu từ 2020 và 2021. Dòng B.1.1.7 (Alpha) và AY.57, B.1.617.2 (Delta) mang nhiều đột biến gen S, làm tăng tải lượng vi rút và tốc độ lây lan. Mục đích của nghiên cứu là mô tả đặc điểm hệ gen của biến thể Alpha và Delta ở bệnh nhân COVID-19 điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương. Kết quả ghi nhận: hai biến thể đều mang đột biến ở tất cả các gen, tuy nhiên hầu hết chúng khác nhau ở vị trí nucleotide. Bên cạnh đó vẫn có những đột biến chung ở cả hai biến thể như G28881A/T(R203K/M) (gen N), C14408T (P314L) (gen ORF1b), A23403G (D614G), C23604A (P681H) (gen S). Hai biến thể có sự khác biệt ở nhiều vị trí đột biến, nhưng chúng vẫn mang bốn điểm đột biến chung ở gen N, ORF1b và S.

**Từ khóa:** Sars-Cov-2, Coronavirus, genome, RNA, đột biến.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

SARS-CoV-2 là vi rút thuộc nhóm coronavirus gây ra hội chứng hô hấp cấp tính nặng, phát hiện lần đầu tiên tại Vũ Hán, Trung Quốc vào tháng 12/2019 và được Ủy ban quốc tế về phân loại vi rút chính thức đặt tên vào tháng 2 năm 2020.<sup>1</sup> SARS-CoV-2 là căn nguyên gây bệnh dịch COVID-19, đại dịch hoành hành trên toàn cầu với khoảng hơn 259 triệu người nhiễm bệnh và có hơn 5 triệu ca tử vong tính đến ngày 24/11/2021. Tại Việt Nam, từ ca bệnh đầu tiên ghi nhận vào ngày 23/01/2020 đến nay, nước ta đã trải qua 4 đợt dịch, sự lây lan của SARS-CoV-2 với việc xuất hiện của các biến thể mới vẫn đang diễn biến hết sức phức tạp, gây tác động không nhỏ đến mọi mặt đời sống xã hội.<sup>2</sup>

Người bệnh nhiễm SARS-CoV-2 có biểu

hiện lâm sàng đa dạng từ nhiễm không triệu chứng, tới những biểu hiện bệnh lý nặng như viêm phổi nặng, suy hô hấp, sốc nhiễm trùng, suy chức năng đa cơ quan và tử vong, đặc biệt ở những người cao tuổi, người có bệnh mạn tính hay suy giảm miễn dịch.<sup>3-5</sup> Các biểu hiện bệnh lý COVID-19 có những điểm chung và khác nhau giữa các vùng miền, chủng tộc và các vùng địa lý, quốc gia trên thế giới.

SARS-CoV-2 là vi rút có bộ gen là sợi RNA đơn dương, kích thước khoảng 26 - 32 kilobase, đây là vi rút có bộ gen lớn nhất trong số các vi rút RNA.<sup>6</sup> Các vi rút RNA có tỷ lệ đột biến cao hơn các vi rút DNA, điều này sẽ tạo ra một quần thể vi rút có bộ gen đa dạng.<sup>7</sup> Với mỗi chu kỳ nhân lên của vi rút, sự khác biệt tích lũy giữa bộ gen vi rút ban đầu và bộ gen vi rút con cháu có thể đóng góp vào sự khác biệt trong các triệu chứng, diễn biến lâm sàng giữa các bệnh nhân mắc COVID-19 ở các thời điểm khác nhau. Đã có những báo cáo thống kê về các biến thể

Tác giả liên hệ: Lê Văn Duyệt

Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

Email: duyettibt@gmail.com

Ngày nhận: 12/12/2022

Ngày được chấp nhận: 27/12/2022

mới với giả thuyết tăng khả năng lây nhiễm, tăng mức độ nặng của bệnh, tăng tỷ lệ người bệnh cần nhập viện chăm sóc y tế, giảm khả năng đáp ứng của kháng thể cũng như vaccine phòng bệnh, gây khó khăn cho quá trình kiểm soát dịch cũng như sản xuất vaccine.<sup>8</sup> Tại Việt Nam, đã có những báo cáo ban đầu về giải trình tự hệ gen của SARS-CoV-2, tuy nhiên số liệu còn lẻ tẻ, đặc biệt là với các biến thể Alpha và Delta.<sup>9</sup> Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục đích mô tả chi tiết đặc điểm bộ gen của các chủng SARS-CoV-2 thuộc biến thể Alpha và Delta gây bệnh tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương cũng như đánh giá tỷ lệ mang đột biến ở các chủng này.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Là 179 bệnh nhân đã được chẩn đoán mắc COVID-19 tại các cơ sở y tế và được chuyển đến điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương từ tháng 04/2020 đến 04/2021. Các mẫu bệnh phẩm dịch tỵ hầu của bệnh nhân COVID-19 được thu thập và bảo quản trong môi trường VTM, sau khi khẳng định lại kết quả realtime RT-PCR, mẫu được bảo quản mẫu ở nhiệt độ - 80°C.

### 2. Phương pháp

#### *Tách chiết RNA*

Mẫu bệnh phẩm bảo quản ở -80°C sau khi rã đông được sử dụng để tách RNA tổng số bằng bộ kit của hãng Qiagen (QIAamp Viral RNA Mini Kit; Qiagen Sciences Germantown, MD, USA). Hút 140µl bệnh phẩm cùng với 560µl dung dịch AVL đã bổ sung RNA carrier, trộn đều mẫu bằng vortex trong 15 giây và ủ ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Bổ sung 560µl cồn 96 - 100% và thực hiện các bước theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Mẫu thu được có chứa RNA dạng tinh sạch được sử dụng để thực hiện giải trình tự hệ gen của Sars-Cov-2.

#### *Realtime RT-PCR xác định Sars-Cov-2*

Phản ứng Realtime RT-PCR được thực hiện với hai cặp mồi và probe đặc hiệu để nhân dòng đoạn gen E (theo quy trình của WHO):

E\_Sarbeco\_F1 (5'- ACAGGTACGTTA-ATAGTTAATAGCGT -3'), E\_Sarbeco\_R2 (5'- ATATTGCAGCAGTACGCACACA -3'), E\_Sarbeco\_P1 (FAM-ACACTAGCCATCCTTACT-GCGCTTCG-BBQ) sử dụng kit PCR thương mại SuperScript™ III One-Step RT-PCR System with Platinum™ Taq DNA polymerase (Invitrogen, Carlsbad, CA) cho phản ứng PCR. Thành phần phản ứng PCR gồm 12,5µL 2x reaction buffer; 0,4µL MgSO<sub>4</sub> (50nmol); 1µL SSIII/ Taq Enzyme Mix; 1µL E\_Sarbeco\_F1 (10µM); 1µL E\_Sarbeco\_R2 (10µM); 0,5µL E\_Sarbeco\_P1 (10µM); 5µL RNA template; và 3,6µL H<sub>2</sub>O. Chu trình nhiệt của phản ứng Realtime RT-PCR gồm một chu kỳ 10 phút ở 55°C cho tổng hợp cDNA; tiếp theo là một chu kỳ biến tính ở 95°C trong 3 phút; sau đó là 45 chu kỳ với biến tính ở 95°C 15 giây, bắt cặp mồi/probe vào khuôn DNA và thu nhận tín hiệu huỳnh quang ở 58°C trong 30 giây. Kết quả của mẫu xét nghiệm được kết luận là âm tính khi giá trị C<sub>t</sub> > 40, kết quả dương tính tín hiệu huỳnh quang có khi giá trị C<sub>t</sub> ≤ 37, tín hiệu huỳnh quang của mẫu có giá trị 37 < C<sub>t</sub> < 40 thì thực hiện lại xét nghiệm.

Giải trình tự hệ gen Sars-Cov-2 bằng NGS (Next Generation Sequencing – Giải trình tự gen thế hệ mới)

Sử dụng máy giải trình tự MiSeq và hóa chất của hãng illumine. RNA của Sars-Cov-2 được sử dụng làm khuôn để tạo ra cDNA, tiếp sau đó thực hiện nhân bản DNA từ khuôn cDNA với 14 cặp mồi đặc hiệu, sản phẩm DNA sau PCR được kiểm tra bằng điện di trên gel agarose 1,5% với đệm TAE 1X. Các sản phẩm PCR thu được sẽ tiến hành đo nồng độ và chuẩn hóa nồng độ, sau đó cắt các sản phẩm PCR thành đoạn DNA ngắn. Sản phẩm cắt DNA sau đó

được tiến hành gắn Index1 và Index2 theo quy trình của nhà sản xuất. Sau bước gắn Index, các sản phẩm dư thừa sẽ được tinh sạch thêm một lần nữa rồi tiến hành chuẩn hóa mẫu và định lượng thư viện. Sau khi hoàn thành bước chuẩn bị thư viện, mẫu sẽ được đưa vào máy Miseq để tiến hành đọc trình tự. Trình tự sau đó được tiến hành xử lý, các đoạn nối và chất lượng kém sẽ được loại bỏ khỏi dữ liệu thô nhằm thu được trình tự tốt nhất. Trình tự của bộ gen vi rút được lắp ráp từ các đoạn đọc bằng phần mềm CLC sử dụng reference sequence (trình tự tham chiếu) là chủng Sars-Cov-2 gây bệnh 2019 tại Vũ Hán (Trung Quốc) (accession number = NC\_045512.2). Coverage của từng vị trí nucleotide trên chuỗi gen được tính toán bằng SAM tools (software asset management tools – công cụ quản lý phần mềm).

#### **Xác định biến thể và đột biến nucleotide**

Trình tự nucleotide thu được của 179 mẫu Sars-Cov-2 được đưa vào ngân hàng dữ liệu gen về Sars-Cov-2 (<https://www.gisaid.org/collaborations/enabled-by-hcov-19-data-from-gisaid/>) để xác định biến thể. Phân tích sự biến đổi về trình tự nucleotide của 179 mẫu vi rút Sars-Cov-2 gây bệnh tại Việt Nam năm 2020 - 2021 và so sánh với một số chủng Sars-Cov-2 gây bệnh tại Việt Nam, Trung Quốc, , Nam Phi, Ghana, Anh, Mỹ, Úc dựa trên trình tự của mười hai vùng gen là *E*, *M*, *N*, *ORF1a*, *ORF1b*, *ORF3a*, *ORF6*, *ORF7a*, *ORF7b*, *ORF8*, *ORF9b* và *S*. Việc phân tích sự biến đổi di truyền của các chủng Sars-Cov-2 được thực hiện bằng phần mềm MEGA (phiên bản 6.06).

#### **3. Đạo đức nghiên cứu**

Nghiên cứu này đã được Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương phê chuẩn (số phê chuẩn 45/HĐĐĐ-NDTW) và

thực hiện theo tuyên bố Helsinki, số liệu này chỉ phục vụ cho nghiên cứu mà không sử dụng cho mục đích khác.

### **III. KẾT QUẢ**

#### **1. Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu**

**Bảng 1. Một số đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu**

Tuổi (trung bình ± SD)	43,60 ± 12,45
<b>Giới tính (n, %)</b>	
Nam	87 (48,6)
Nữ	92 (51,4)
Tổng	179 (100)

Trong tổng số 179 bệnh nhân mắc COVID-19 đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu, có 51,4% là nam giới và nữ giới là 48,6%. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 43,6 tuổi.

**Bảng 2. Kết quả realtime RT-PCR chẩn đoán Sars-Cov-2**

Kết quả qRT-PCR	C <sub>t</sub> gen E	Số mẫu (n, %)
Dương tính	10 - 15	3 (1,7)
	16 - 20	50 (27,9)
	20 - 25	85 (47,5)
	25-30	41 (22,9)
	> 30	0
Tổng		179 (100)

Kết quả qRT-PCR cho thấy chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm bệnh nhân có giá trị C<sub>t</sub> gen E từ 20 - 25, tiếp đến là nhóm bệnh nhân có C<sub>t</sub> gen E 16 - 20, 25 - 30 và 10 - 15. Không có bệnh nhân nào có C<sub>t</sub> gen E > 30.

**Bảng 3. Phân bố các biến thể Sars-Cov-2 từ 179 mẫu bệnh phẩm**

Biến thể	Nhánh	Dòng	Số mẫu (n, %)
Alpha	20I (Alpha, V1)	B.1.1.7	54 (30,2)
	21I (Delta)	AY.57	116 (64,8)
Delta	21A (Delta)	B.1.617.2	2 (1,1)
	21J (Delta)	B.1.617.2	3 (1,7)
Khác	20B	B.1.1	4 (2,2)
Tổng			179

Kết quả phân tích trình tự hệ gen cho thấy có 54 chủng là biến thể Alpha, nhánh 20I và dòng B1.1.7. Có 121 chủng là biến thể Delta, trong đó có 116 chủng thuộc nhánh 21I, dòng AY.57;

2 chủng thuộc nhánh 21A, dòng B.1.617.2 và 3 chủng thuộc nhánh 21J, dòng B.1.617.2. Có 4 chủng thuộc biến thể không xác định được biến thể, chúng thuộc nhánh 20B và dòng B1.1.

**Bảng 4. Tỷ lệ đột biến ở các chủng Sars-Cov-2 thuộc biến thể Alpha và mức độ tương đồng với các các chủng Sars-Cov-2 trên thế giới**

Gen	Số đột biến	Các chủng Alpha tham chiếu				
		Trung Quốc	Nam Phi	Anh	Mỹ	Úc
E	1	0	0	0	0	0
M	1	0	0	0	0	0
N	4	4	4	4	4	4
ORF1a	7	1	1	1	1	1
ORF1b	2	1	1	1	1	1
ORF3a	0	0	0	0	0	0
ORF6	0	0	0	0	0	0
ORF7a	1	0	0	0	0	0
ORF7b	0	0	0	0	0	0
ORF8	4	1	1	1	1	1
ORF9b	0	0	0	0	0	0
S	10	10	10	10	10	10

So sánh trình tự hệ gen của các biến thể Alpha với chủng Sars-Cov-2 nguyên thủy (gây

bệnh đầu tiên tại Vũ Hán) cho thấy gen S (mã hóa Spike protein) mang đột biến nhiều nhất

(10 đột biến điểm), tiếp đến là gen *ORF1a* (có 7 đột biến), gen *N* và *ORF8* (4 đột biến). Các gen *ORF1b*, *E*, *M*, *ORF7a* mỗi gen có mang từ 1 - 2 đột biến. Đáng chú ý các gen *ORF3a*,

*ORF6*, *ORF7b*, *ORF9b* không mang bất kỳ đột biến nào. Một số gen có mang đột biến đặc trưng cho các chủng Sars-Cov-2 gây bệnh tại Việt Nam như *E*, *M*, *ORF1b*, *ORF7a* và *ORF8*.

**Bảng 5. Tỷ lệ đột biến ở các chủng Sars-Cov-2 thuộc biến thể Delta và mức độ tương đồng với các các chủng Sars-Cov-2 trên thế giới**

Gen	Số đột biến	Các chủng Delta tham chiếu				
		Trung Quốc	Ghana	Anh	Mỹ	Úc
E	1	0	0	0	0	0
M	1	0	0	0	0	0
N	3	3	3	3	3	3
ORF1a	5	5	0	0	0	0
ORF1b	3	3	3	3	3	3
ORF3a	1	1	1	1	1	1
ORF6	0	0	0	0	0	0
ORF7a	1	1	1	1	1	1
ORF7b	0	0	0	0	0	0
ORF8	2	2	2	2	2	2
ORF9b	1	1	1	1	1	1
S	11	11	10	10	10	10

Phân tích các biến chủng Delta cho thấy chỉ có 2 gen không mang đột biến gồm *ORF6* và *ORF7b*, các gen còn lại đều mang từ 1 - 11 đột biến. Đặc biệt là ở một số gen có mang các đột

biến đặc trưng cho các chủng Delta gây bệnh tại Việt Nam như gen *S* (có 1 đột biến), gen *ORF1a* (có 5 đột biến), gen *E* và gen *M* mỗi gen mang 1 đột biến.

**Bảng 6. Đặc điểm và tỷ lệ đột biến giữa biến thể Alpha và biến thể Delta**

Gen	Vị trí đột biến	Khác	Alpha	Delta	
		B.1.1	B.1.1.7	B.1.617.2	AY.57
<i>E</i>	C26305T (L21F)		x		
	C26408T (S55F)				x
<i>M</i>	G26558T (E12D)		x		
	A26666G (I48M)			x	x

Gen	Vị trí đột biến	Khác	Alpha	Delta		
		B.1.1	B.1.1.7	B.1.617.2	AY.57	
<b>N</b>	G28280C (D3L)		x			
	G28881A/T(R203K/M)	x	x	x	x	
	G28882A (F204R)	x	x			
	C28977T (S235F)		x			
	A28461G (D63G)			x	x	
	G29402T (D377Y)			x	x	
	C3267T (T1001I)		x			
	C5388A (A1708D)		x			
	T6954C (T2230T)		x			
	G7042T (M2259I)		x			
	Del-S3675		x			
	Del-G3676		x			
	Del-F3677		x			
	C1403T (P380S)				x	
	C5184T (P1640L)			x	x	
	C9891T (A3209V)				x	
	T11418C (V3718A)				x	
	C11514T (T3750I)				x	
	<b>ORF1b</b>	C14120T (P218L)		x		
		C14408T (P314L)	x	x	x	x
G15451A (G662S)				x	x	
C16466T (P1000L)					x	
<b>ORF3a</b>	C25469T (S26L)			x	x	
ORF6						
<b>ORF7a</b>	C27509T (T39I)		x			
	T27638C (V82A)			x	x	
ORF7b						

Gen	Vị trí đột biến	Khác	Alpha	Delta	
		B.1.1	B.1.1.7	B.1.617.2	AY.57
<b>ORF8</b>	Del-D119			x	x
	Del-F120			x	x
	C27972T (Q27*)		x		
	G28048T (R52I)		x		
	A28095T (K68*)		x		
	A28111G (Y73C)		x		
<b>ORF9b</b>	A28461G (T60A)			x	x
<b>S</b>	Del-H69		x		
	Del-V70		x		
	Del-Y144		x		
	A23063T (N501Y)		x		
	C23271A (A570D)		x		
	A23403G(D614G)	x	x	x	x
	C23604A (P681H)	x	x	x	x
	C23709T (T716I)		x		
	T24506G (S982A)		x		
	G24914C (D1118H)		x		
	C21618G (T19R)			x	x
	C22227T (A222V)				x
	T22917G (L452R)			x	x
	C22995A (T478K)			x	x
	G24410A (D950N)			x	x
	G21987A (G142D)			x	x
	Del-E156			x	x
	Del-F157			x	x
	Del-R158			x	x

So sánh các điểm đột biến giữa nhóm Alpha và Delta thấy rằng 4 điểm đột biến có sự tương đồng giữa nhóm Alpha và Delta, gồm G28881A/T(R203K/M) (gen *N*), C14408T

(P314L) (gen *ORF1b*), A23403G(D614G) và C23604A (P681H) (gen *S*). Hầu hết, các đột biến trên các gen đều có sự khác biệt giữa hai nhóm biến thể này.

## IV. BÀN LUẬN

Đã thực hiện giải trình tự hệ gen thành công 179 mẫu Sars-Cov-2 với mức độ tin cậy cao, trong đó các đoạn gen được đọc lặp lại từ 7000 - 7,800 lần, trung bình là 4,000 lần, đây là mức độ lặp lại rất cao đối với giải trình tự một hệ gen vi rút ARN bằng hệ thống Miseq. Trong đó, vùng gen mã hóa cho protein Spike protein, một protein gai quan trọng trong quá trình gây bệnh của vi rút, có độ đọc lặp lại khoảng 2.500 lần. Tác giả Nguyễn Thị Tâm cũng thực hiện giải trình tự thành công cho 44 mẫu Sars-Cov-2 bằng hệ thống MiSeq với mức độ lặp lại của các mẫu trung bình từ 2162 lần đến 9823 lần.<sup>10</sup>

Trong nhóm Alpha, chỉ thấy xuất hiện dòng B.1.1.7 thuộc nhánh 20I mà không thấy các dòng khác (dòng Q), có lẽ do sự nổi trội và phổ biến của dòng B.1.1.7. Nghiên cứu của Li-The Liu tại Đài Loan, Al-Rashedi ở Iraq, Zhaoming tại Trung Quốc 2021, Sander tại Benin đều ghi nhận nhận đa số là dòng B.1.1.7.<sup>11-14</sup> Do sự vượt trội của dòng B.1.1.7 nên chúng đã trở thành biến thể Alpha phổ biến nhất và được coi là biến thể quan ngại (VOC) và biến thể cần được giám sát (VBM). Ngoài ra nghiên cứu này còn ghi nhận bốn chủng Sars-Cov-2 không thuộc hai biến thể trên, chúng thuộc dòng B.1.1, nhánh 20B, đây là nhóm Sars-Cov-2 có mang các đột biến nhỏ với tỷ lệ rất thấp.

Biến thể Delta ghi nhận xuất hiện vào khoảng 6/2021 với hai dòng chủ yếu là AY.57 (95,7%) và dòng B.1.617.2 (4,3%). Biến thể này tìm thấy đầu tiên ở Ấn Độ và trở thành biến thể đáng quan tâm và biến thể cần giám sát. Nghiên cứu của Yan Zhan, Elliott, Iman Safari đều ghi nhận biến thể Delta xuất hiện trong vụ dịch thuộc dòng B.1.617.2.<sup>15-17</sup> Chúng tôi ghi nhận có hai dòng là AY.57 và B.1.617.2 thuộc Delta tại Việt Nam, mặc dù các nghiên cứu trên thế giới có ghi nhận dòng phổ biến của nhóm này là B.1.617.2. Tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt

đới Trung ương với dữ liệu giải trình tự hàng ngàn mẫu, chúng tôi thấy rằng giai đoạn đầu lưu hành biến thể Delta đều ghi nhận dòng lưu hành chủ yếu là B.1.617.2, tuy nhiên đến giai đoạn sau này thì thấy rằng dòng AY.57 là dòng lưu hành phổ biến cho đến khi được thay thế bởi biến thể Omicron.

Nhóm biến thể Alpha mang 30 đột biến (6 đột biến mất điểm và 24 đột biến thay thế), nhóm Delta có 29 đột biến (5 đột biến mất điểm và 24 đột biến thay thế). So sánh đặc điểm đột biến của Sars-Cov-2 thuộc Alpha và Delta thì thấy rằng giữa chúng có sự khác biệt khá lớn về chủng loại đột biến trên toàn bộ hệ gen. Tuy nhiên, vẫn ghi nhận giữa chúng có mang một số đột biến chung trên một số gen như *N* (G2881A/T - (R203K/M), gen *ORF1b* (C14408T - P314L) và gen *S* (A23403G - D614G và C23604A - P681H).

So với dữ liệu công bố trên hệ thống Pango Lineage thấy rằng nghiên cứu này có một số khác biệt, đặc biệt là các đột biến trên gen *S* của cả hai nhóm biến thể. Nghiên cứu của Shenghui Weng tại Trung Quốc, Shuchen Feng tại Mỹ, Marios Nikolaidis Chakraborty đều cho thấy có sự khác biệt về tỷ lệ và chủng loại đột biến giữa các biến thể.<sup>18-21</sup> Ngoài ra chúng tôi còn ghi nhận rất nhiều đột biến chỉ thấy xuất hiện ở các chủng Sars-Cov-2 lưu hành tại Việt Nam, đây cũng là đặc điểm lây truyền với vòng đời nhanh của vi rút và đã được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu khác nhau.

## V. KẾT LUẬN

Hai biến thể Alpha và Delta gây bệnh ở bệnh nhân COVID-19 điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương có mang đột biến ở hầu hết các gen, đặc biệt cao ở gen *S*, *ORF1a*. Có sự khác nhau về tỷ lệ và chủng loại đột biến giữa hai biến thể và các biến thể gây bệnh khác



trên thế giới. Tuy nhiên giữa chúng vẫn còn mang bốn điểm đột biến chung là G28881A/T (R203K/M) (gen N), C14408T (P314L) (gen ORF1b), A23403G (D614G) và C23604A (P681H) (gen S).

### Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu xin gửi lời cảm ơn đến Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương đã giúp đỡ trong quá trình thực hiện nghiên cứu này

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 2021; 19(3): 141-154.
2. Bản tin cập nhật COVID-19 tính đến 18h00 ngày 24 tháng 11 năm 2021.
3. Quyết định 1125/QĐ-BYT ngày 08 tháng 02 năm 2021 về việc ban hành Hướng dẫn chăm sóc người bệnh viêm đường hô hấp cấp do vi rút SARS-CoV-2 trong cơ sở khám bệnh, chữa bệnh (2021).
4. Quyết định số 4689/QĐ-BYT ngày 06 tháng 10 năm 2021 về việc ban hành Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19 (2021).
5. Quyết định số 250/QĐ-BYT ngày 28 tháng 01 năm 2022 về việc ban hành Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19 (2022).
6. Ahmad Abu Turab Naqvi KF, Taj Mohammad, Urooj Fatima, Indrakant K. Singh, Archana Singh, Shaikh Muhammad Atif, Gururao Hariprasad, Gulam Mustafa Hasan, Md. Imtaiyaz Hassan. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *BBA - Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(10).
7. Fearn JNBaR. Genetic Instability of RNA Viruses. *Genome Stability*. 2016;2:21-35.
8. Tang J, Novak T, Hecker J, et al. Cross-reactive immunity against the SARS-CoV-2 Omicron variant is low in pediatric patients with prior COVID-19 or MIS-C. *Nat Commun*. May 27 2022; 13(1): 2979. doi: 10.1038/s41467-022-30649-1.
9. Thạch PN. COVID-19 - Sách chuyên khảo dành cho nhân viên y tế. 2021.
10. Nguyen TT, Pham TN, Van TD, et al. Genetic diversity of SARS-CoV-2 and clinical, epidemiological characteristics of COVID-19 patients in Hanoi, Vietnam. *PLoS One*. 2020; 15(11): e0242537. doi: 10.1371/journal.pone.0242537.
11. Liu LT, Tsai JJ, Chang K, et al. Identification and Analysis of SARS-CoV-2 Alpha Variants in the Largest Taiwan COVID-19 Outbreak in 2021. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 869818. doi: 10.3389/fmed.2022.869818.
12. Al-Rashedi NAM, Alburkat H, Hadi AO, et al. High prevalence of an alpha variant lineage with a premature stop codon in ORF7a in Iraq, winter 2020-2021. *PLoS One*. 2022; 17(5): e0267295. doi: 10.1371/journal.pone.0267295.
13. Feng Z, Cui S, Lyu B, et al. Genomic characteristics of SARS-CoV-2 in Beijing, China, 2021. *Biosaf Health*. Aug 2022; 4(4): 253-257. doi: 10.1016/j.bsheal.2022.04.006.
14. Sander AL, Yadouleton A, de Oliveira Filho EF, et al. Mutations Associated with SARS-CoV-2 Variants of Concern, Benin, Early 2021. *Emerg Infect Dis*. Nov 2021;27(11):2889-2903. doi: 10.3201/eid2711.211353.
15. Zhan Y, Yin H, Yin JY. B.1.617.2 (Delta) Variant of SARS-CoV-2: features, transmission and potential strategies. *Int J Biol Sci*. 2022; 18(5): 1844-1851. doi: 10.7150/ijbs.66881.
16. Elliott P, Haw D, Wang H, et al. Exponential growth, high prevalence of SARS-CoV-2, and vaccine effectiveness associated with the Delta variant. *Science*. Dec 17 2021;

374(6574): eabl9551. doi: 10.1126/science.abl9551.

17. Safari I, Elahi E. Evolution of the SARS-CoV-2 genome and emergence of variants of concern. *Arch Virol*. Feb 2022; 167(2): 293-305. doi: 10.1007/s00705-021-05295-5.

18. Weng S, Shang J, Cheng Y, et al. Genetic differentiation and diversity of SARS-CoV-2 Omicron variant in its early outbreak. *Biosaf Health*. Jun 2022; 4(3): 171-178. doi: 10.1016/j.bsheat.2022.04.004.

19. Feng S, Ali MS, Evdokimova M, et al. Sequencing during Times of Change: Evaluating SARS-CoV-2 Clinical Samples during the Transition from the Delta to Omicron Wave. *Viruses*. Jun 28 2022; 14(7). doi: 10.3390/

v14071408.

20. Nikolaidis M, Papakyriakou A, Chlichlia K, Markoulatos P, Oliver SG, Amoutzias GD. Comparative Analysis of SARS-CoV-2 Variants of Concern, Including Omicron, Highlights Their Common and Distinctive Amino Acid Substitution Patterns, Especially at the Spike ORF. *Viruses*. Mar 29 2022; 14(4). doi: 10.3390/v14040707.

21. Chakraborty C, Bhattacharya M, Sharma AR, Dhama K, Lee SS. Continent-wide evolutionary trends of emerging SARS-CoV-2 variants: dynamic profiles from Alpha to Omicron. *Geroscience*. Jul 13 2022. doi: 10.1007/s11357-022-00619-y.

## Summary

### GENOME SEQUENCES OF SARS-COV-2 ALPHA AND DELTA VARIANTS IN COVID-19 PATIENT TREATMENT IN THE NATIONAL HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES

Sars-Cov-2 mutates continuously, resulting in new variants that spread quickly, reducing vaccine effectiveness and diagnosis. There were numerous variants with varying mutation frequencies, with Alpha and Delta causing global COVID-19 outbreaks between 2020 and 2021. Many mutations in the S gene are found in lineage B.1.1.7 (Alpha) and AY.57, B.1.617.2 (Delta), increasing viral load and spreading rate. The aim of the study is to characterize the genome of COVID-19 patients treated at the National Hospital for Tropical Diseases. The findings shown that both variants have mutations in major genes, but the majority of them differ in nucleotide positions. Furthermore, common mutations in both variants exist, including G28881A/T (R203K/M) (N gene), C14408T (P314L) (ORF1b gene), A23403G (D614G), and C23604A (P681H) (S gene). Despite differences in multiple mutation sites, the two variants share four common mutations in the N, ORF1b, and S genes.

**Keywords:** Sars-Cov-2, Coronavirus, genome, RNA, mutation.