

# **ĐẶC ĐIỂM CẤU TRÚC PHÂN TỬ GEN POLYMERASE PB1 CHŨNG DkNA72 VÀ DkNA114 THUỘC PHÂN DÒNG PHÚC KIẾN CỦA VIRUT CÚM A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> PHÂN LẬP TẠI VIỆT NAM**

***Nguyễn Mạnh Kiên\**; *Nguyễn Thị Bích Nga\*\**; *Đoàn Thanh Hương\*\**  
*Đặng Thị Ngọc Dung\**; *Lê Thanh Hòa\*\****

## **TÓM TẮT**

Thu nhận toàn bộ gen PB1 của 2 chủng virut cúm A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> thuộc phân dòng Phúc Kiến phân lập từ vịt bệnh tại Nghệ An năm 2007 (A/Dk/VN/NA72/07(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) và A/Dk/VN/NA114/07(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>), ký hiệu lần lượt: DkNA72 và DkNA114). Kết quả phân tích cho thấy: gen PB1 của DkNA72 và DkNA114 có kích thước 2.274 bp, mã hóa protein PB1 chứa 757 aa. Trình tự PB1 của 2 chủng này và các chủng A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> phân dòng Phúc Kiến có 58 vị trí nucleotid sai khác, dẫn đến 5 sai khác về axit amin (R215K, S261C, M566T, I644V và R745K) trong protein PB1, so với các chủng A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> phân dòng Quảng Đông phân lập trên người và gia cầm tại Việt Nam từ 2005 - 2007. Gen PB1-F2 lồng vào khung đọc của gen PB1 từ vị trí 95 - 367, có kích thước 273 bp, mã hóa cho 90 aa, tồn tại ở cả DkNA72, DkNA114 và các chủng A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> phân dòng Phúc Kiến khác.

\* Từ khoá: Cúm A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>; PB1; PB1-F2; Nucleotid; Axit amin.

## **MOLECULAR PROPERTIES OF POLYMERASE PB1 GENE OF THE DkNA72 AND DkNA114 ISOLATES OF THE FUJIAN SUBLINEAGE A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> INFLUENZA VIRUS ISOLATED IN VIETNAM**

### **SUMMARY**

*The entire PB1 sequence for two avian A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> influenza isolates collected from duck in Nghean province, designated as DkNA72 (A/Dk/VN/NA72/07(A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>)) and DkNA114 (A/Dk/VN/NA114/07(A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>)) was obtained, completely sequenced. As results, the entire PB1 sequence of the DkNA72 and DkNA114 strains is 2,274 bp, encoding for the PB1 protein of 757 amino acids. The PB1 sequences of DkNA72, DkNA114 and other Fujian-sublineage strains, has nucleotide variations at 58 sites leading to change of 5 amino acids (R215K, S261C, M566T, I644V and R745K) in comparison to the corresponding Guangdong-sublineage sequences, isolated from human and poultry in Vietnam from 2005 - 2007. The PB1-F2, enclaved in the PB1 nucleotid open reading frame from site of 95 to 367, coding 90 amino acids, exists in all the A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> strains of Fujian sublineage including the isolates in this study (DkNA72 and DkNA114).*

\* *Key words: Avian influenza A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>; PB1; PB1-F2; Nucleotide; Amino acid.*

---

\* Trường Đại học Y Hà Nội

\*\* Viện Công nghệ Sinh học - Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Phân biện khoa học: TS. Trần Văn Khoa

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ 2005 đến nay, sự xuất hiện nhiều chủng A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> biến động kháng nguyên và độc lực cao làm cho vấn đề dịch tễ học cúm A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> ngày càng trở nên phức tạp và nguy hiểm. Khả năng lây truyền trên các loài vật chủ và độc lực của virus cúm A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> là do hiệu quả tương tác giữa các sản phẩm đa gen, trong đó có vai trò quan trọng của phức hợp polymerase (PB2, PB1 và PA) cùng với gen HA, NA và cả protein không cấu trúc NP (Coleman, 2007).

Ở Việt Nam, đã phát hiện sự tồn tại song hành gây dịch cúm gia cầm của 2 phân dòng Quảng Đông (Guangdong-like sublineage) và Phúc Kiến (Fujian-like sublineage) virus A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> có tính gây bệnh cao đối với người (Lê Thanh Hòa và CS, 2008). Gen PB1 của các chủng virus A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> thuộc phân dòng Quảng Đông gây bệnh ở Việt Nam từ năm 2004 - 2007, có sự bảo tồn cao ở các chủng A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> được phân lập kể từ khi phát sinh phân dòng này (Trần Quang Vui và CS, 2009).

Cần xem xét sự biến đổi đặc tính phân tử gen PB1 của các chủng A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> phân dòng Phúc Kiến so với các chủng A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> phân dòng Quảng Đông lưu hành gây bệnh tại Việt Nam. Trong bài báo này, chúng tôi so sánh đặc tính phân tử gen PB1 của 2 chủng DkNA72, DkNA114 thuộc phân dòng Phúc Kiến phân lập tại Nghệ An năm 2007, so sánh với một số chủng A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> phân dòng Phúc Kiến và Quảng Đông của Việt Nam phân lập từ 2005 - 2007.

## NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Nguyên liệu nghiên cứu.

Bệnh phẩm là chất thấm dịch (exudate) niêm mạc hầu họng - khí - phế quản chứa 2 chủng virus A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> thu nhận từ vịt mắc bệnh

tại Nghệ An năm 2007, đã xác định thuộc phân dòng Phúc Kiến trong nghiên cứu đặc tính gen HA và NA trước đây của Lê Thanh Hòa và CS (2008), ký hiệu chủng là DkNA72 và DkNA114, danh pháp quốc tế A/Dk/VN/NA72/2007(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) và A/Dk/VN/NA114/2007(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>).

### 2. Phương pháp nghiên cứu.

\* *Tách chiết ARN hệ gen, thực hiện PCR và thu nhận chuỗi gen PB1:*

Tách chiết ARN hệ gen của virus với bộ hóa chất QIAamp Viral Mini kit (QIAGEN) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Chuyển đổi ARN hệ gen của virus thành cADN bằng Maxima Reverse Transcriptase (Fermentas). Quá trình chuyển đổi thực hiện ở 50°C/60 phút, kết thúc phản ứng ở 85°C/5 phút. Bảo quản sản phẩm cADN ở -20°C làm nguyên liệu cho phản ứng PCR.

Phản ứng PCR sử dụng khuôn cADN với cặp mồi xuôi PB1F1 (5'-TTGAATGGATGTCAATCCGA-3') và mồi ngược PB1R3 (5'-AGTAGAAACAAGGCATTTTTT-3'), thiết kế để thu nhận toàn bộ gen PB1 có độ dài 2.274 bp. Phản ứng PCR thực hiện theo chu trình nhiệt: 1 chu kỳ ở 95°C/5 phút, sau 30 chu kỳ (94°C/phút; 42°C/phút; 72°C/2 phút) và 1 chu kỳ ở 72°C trong 10 phút. Điện di trên agarose 1% để kiểm tra sản phẩm PCR.

Các sản phẩm PCR được tinh sạch bằng bộ kit QIAquick Purification kit (QIAGEN) và dòng hóa vào vector pCR2.1TOPO (Invitrogen). Tách dòng và thu nhận ADN của plasmid tái tổ hợp bằng bộ sinh phẩm AccuPrep Plasmid Extraction kit của hãng BIONEER (Hàn Quốc) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Giải trình tự nucleotid của plasmid tái tổ hợp trên máy tự động ABI-3100 Avant Genetic Analyzer (Applied Biosystems).

\* Xử lý chuỗi gen PB1 và phân tích số liệu:

Trình tự gen PB1 có trong Ngân hàng gen của 12 chủng virut A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> phân lập tại Việt Nam từ 2005 - 2007 (bảng 1), thuộc dòng Quảng Đông (số thứ tự 8 - 12) và phân dòng Phúc Kiến (số thứ tự 3 - 7) được xác định bởi các nghiên cứu phân tích gen (HA và NA) công bố trước đây, thu thập để đối chiếu và so sánh.

Xử lý chuỗi nucleotid bằng các phần mềm: SeqEd 1.03, AssemblyLIGN 1.9 và hệ chương trình MacVector 8.2 (Accelrys Inc.) trên máy tính Macintosh. Thu nhận thành phần axit amin bằng bộ mã của vi sinh vật bậc thấp

(bacterial code) có trong Ngân hàng gen [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>]. Thu nhận trình tự gen PB1-F2 từ vị trí 95 - 367 trong trình tự nucleotid của gen PB1.

So sánh về sự đồng nhất nucleotid và tương đồng axit amin bằng chương trình GENEDOC 2.5. Phân tích đặc tính cấu trúc của gen PB1 và PB1-F2 thông qua thành phần nucleotid và axit amin. Đánh giá đột biến gen PB1 và PB1-F2 dựa vào thành phần nucleotid, axit amin, chức năng các vị trí axit amin chủ chốt, phân tích và xem xét với một số kết luận đã nghiên cứu và khảo sát thực nghiệm trước đây.

Bảng 1: Danh sách các chủng virut A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> lựa chọn so sánh trong nghiên cứu.

STT	TÊN CHỦNG VIRUT	LOÀI MẮC	NĂM PHÂN LẬP	PHÂN DÒNG	NƠI PHÂN LẬP	SỐ ĐĂNG KÝ NGÂN HÀNG GEN
1	A-Dk-VN-NA72-07(H <sub>5</sub> N <sub>1</sub> )	Vịt	2007	Phúc Kiến	Nghệ An	Nghiên cứu này
2	A-Dk-VN-NA114-07(H <sub>5</sub> N <sub>1</sub> )	Vịt	2007	Phúc Kiến	Nghệ An	Nghiên cứu này
3	A-Dk-VN-HN50-07(H <sub>5</sub> N <sub>1</sub> )	Vịt	2005	Phúc Kiến	Hà Nội	CY029709
4	A-Dk-VN-HT43-07(H <sub>5</sub> N <sub>1</sub> )	Gà	2007	Phúc Kiến	Hà Tây	CY029685
5	A-Dk-VN-PT92-07(H <sub>5</sub> N <sub>1</sub> )	Vịt	2007	Phúc Kiến	Phú Thọ	GU052539
6	A-Md-VN-HNA51-07(H <sub>5</sub> N <sub>1</sub> )	Ngan	2007	Phúc Kiến	Hà Nam	CY029717
7	A-VN-HN1-07(H <sub>5</sub> N <sub>1</sub> )	Người	2007	Phúc Kiến	Hà Nội	GQ232440
8	A-Ck-VN-HG29-06(H <sub>5</sub> N <sub>1</sub> )	Gà	2006	Quảng Đông	Hậu Giang	CY029629
9	A-Dk-VN-AG1233-05(H <sub>5</sub> N <sub>1</sub> )	Vịt	2005	Quảng Đông	An Giang	CY029525
10	A-Dk-VN-CT1771-05(H <sub>5</sub> N <sub>1</sub> )	Vịt	2005	Quảng Đông	Cần Thơ	CY029549
11	A-Dk-VN-KG18-07(H <sub>5</sub> N <sub>1</sub> )	Vịt	2007	Quảng Đông	Kiên Giang	CY029621
12	A-VN-CL2009-05(H <sub>5</sub> N <sub>1</sub> )	Người	2005	Quảng Đông	Cửu Long	DQ493428

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

### 1. Kết quả thu nhận trình tự gen PB1 và PB1-F2 của DkNA72 và DkNA114.

Ứng dụng phản ứng RT-PCR, tách dòng, giải trình tự và phân tích chuỗi gen, chúng

tôi đã thu nhận được toàn bộ gen PB1 và PB1-F2 của 2 chủng DkNA72 và DkNA114.

Kết quả sau giải trình tự cho thấy: toàn bộ gen PB1 thu nhận được từ 2 chủng DkNA72 và DkNA114 đều có độ dài 2.274 bp, mã hoá cho chuỗi polypeptide PB1 gồm



*\* Về trình tự nucleotid:*

Gen PB1 của DkNA72 và DkNA114 có 14 vị trí nucleotid sai khác tại các vị trí: 18, 177, 324, 414, 674, 767, 1.288, 1.534, 1.555, 1.568, 1.615, 1.809, 1.843 và 2.220 (dữ liệu liệt kê).

So sánh trình tự PB1 nhóm các chủng virus A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> phân dòng Phúc Kiến với nhóm các chủng phân dòng Quảng Đông: có tới 58 vị trí sai khác có tính chất đặc trưng về nucleotid, bên cạnh các nucleotid sai khác đơn lẻ (*bảng 2*). Tuy nhiên, lại có sự đồng nhất về nucleotid tại hầu hết các vị trí này, trong trình tự PB1 của chủng A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> thuộc cùng một phân dòng. Đặc biệt, trình tự nucleotid của 2 chủng virus A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> phân lập trên người (A/VN/HN1/07 A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> và A/VN/CL2009/05(A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>)) cho thấy: mặc dù thuộc về 2 phân dòng virus khác nhau, nhưng trình tự PB1 của 2 chủng này có sự đồng nhất với nhau ở 19/58 vị trí sai khác đặc trưng giữa 2 phân dòng virus nói trên (*bảng 2*). Trong đó, 6 vị trí (882, 912, 1.041, 1.056, 1.077 và 1.092) chứa nucleotid đồng nhất với nhóm các chủng phân dòng Quảng Đông, 13 vị trí còn lại có nucleotid đồng nhất với nhóm các chủng phân dòng Phúc Kiến (*bảng 2*). Kết quả này gợi ý, chủng A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> phân dòng Phúc Kiến của Việt Nam có khả năng thích ứng, hoặc độc tính gây bệnh cao hơn trên người so với chủng phân dòng Quảng Đông.

*\* Về thành phần trình tự axit amin của protein PB1:*

Chỉ có 9/14 vị trí sai khác nucleotid của gen PB1 giữa DkNA72 với DkNA114 làm thay đổi 9 axit amin trong chuỗi protein PB1 được mã hóa, cụ thể tại các vị trí: H15Q, S226N, G256E, L512F, T523M, F539L, G406E, R430W và L472P.

Tuy có tới 58 vị trí sai khác về nucleotid trong gen PB1, nhưng chỉ làm thay đổi 5 vị trí axit amin (R215K, S261C, M566T, I644V và R745K) trong protein PB1 của các chủng A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> giữa 2 phân dòng Phúc Kiến và Quảng Đông (kể cả 2 chủng phân lập trên người bệnh). Như vậy, có sự biến đổi khác biệt về gen PB1 của các chủng A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> giữa 2 phân dòng này của chủng A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> lưu hành gây bệnh tại Việt Nam. Các vị trí biến đổi trên có thể là những sai khác đặc trưng của gen PB1 giữa 2 phân dòng A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> nói trên và cần được nghiên cứu thêm. Điều này cũng chứng minh khả năng biến đổi mạnh mẽ trong phân đoạn gen của virus A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>, ngay cả ở PB1 - phân đoạn gen có tính bảo tồn cao trong hệ gen của virus A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> (Colleman, 2009). Mặt khác, kết quả tổng hợp ở *bảng 2* cũng cho thấy gen PB1 có tính bảo tồn cao giữa các chủng virus A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> ở cùng phân dòng, phù hợp với kết quả nghiên cứu của Trần Quang Vui và CS (2009).

**TẠP CHÍ Y - DƯỢC HỌC QUÂN SỰ SỐ 1-2011**

**Bảng 2:** Các vị trí nucleotid sai khác trong trình tự gen PB1 của các chủng A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> phân dòng Phúc Kiến so với phân dòng Quảng Đông.

58 vị trí nucleotid sai khác trong trình tự gen PB1 của các chủng A/H <sub>5</sub> N <sub>1</sub> phân dòng Phúc Kiến so với phân dòng Quảng Đông																				
	12	33	36	39	315	342	259	364	438	444	466	471	525	570	573	600	644	660	697	702
1	T	A	G	C	T	C	T	T	C	G	G	A	T	A	A	A	G	G	G	C
2	T	A	G	C	T	C	T	T	C	G	G	A	T	A	A	A	G	G	G	C
3	C	A	G	C	T	C	T	T	C	G	G	A	T	A	A	A	G	G	G	C
4	C	A	G	C	T	C	T	T	C	G	G	A	T	A	A	A	G	G	G	C
5	C	A	G	C	T	C	T	T	C	G	G	A	T	A	A	A	G	G	G	C
6	C	A	G	C	T	C	T	T	C	G	G	A	T	A	A	A	G	G	G	C
7	C	A	G	C	T	C	T	T	C	G	G	A	T	A	A	A	G	G	G	C
8	T	G	A	A	C	T	C	C	T	A	A	C	C	G	G	C	G	A	A	T
9	T	G	A	A	C	T	C	C	T	A	A	C	C	G	G	C	A	A	A	T
10	T	G	A	A	C	T	C	C	T	A	A	C	C	G	G	C	A	A	A	T
11	T	G	A	A	C	T	C	C	T	A	A	C	C	G	G	C	A	A	A	T
12	T	A	A	A	C	T	T	C	T	A	A	C	T	G	G	C	A	A	A	C

  

	720	726	781	792	796	813	847	882	912	1041	1051	1056	1077	1092	1097	1173	1179	1254	1263	1485
1	A	A	A	G	A	T	A	G	G	G	T	G	C	A	A	G	A	C	C	C
2	A	A	A	A	A	T	A	G	G	G	T	G	C	A	A	G	A	C	C	C
3	A	A	A	G	A	T	A	G	G	G	T	G	C	A	A	G	A	C	C	C
4	A	A	A	G	A	T	A	G	G	G	T	G	C	A	A	G	A	C	C	C
5	A	A	A	G	A	T	A	G	G	G	T	G	C	A	A	G	A	C	C	C
6	A	A	A	G	A	T	A	G	G	G	T	G	C	A	A	G	A	C	C	C
7	A	A	A	G	A	T	A	A	A	A	T	A	T	A	A	G	A	C	C	C
8	G	G	T	A	G	C	G	A	A	A	C	A	T	G	G	A	G	T	T	T
9	G	G	T	A	G	C	G	A	A	A	C	A	T	G	G	A	G	T	T	T
10	G	G	T	A	G	C	G	A	A	A	C	A	T	A	A	A	G	T	T	T
11	G	G	T	A	G	C	G	A	A	A	C	A	T	G	G	A	G	T	T	T
12	G	A	A	G	A	C	G	A	A	A	C	A	T	A	A	A	G	C	T	T

  

	1593	1626	1648	1697	1710	1737	1824	1833	1857	1860	1876	1930	1950	2013	2028	2070	2234	2256		
1	G	G	C	T	G	A	G	G	C	C	C	A	T	T	C	A	G	G		
2	G	G	C	T	G	A	G	G	C	C	C	A	T	T	C	A	G	G		
3	G	G	C	T	G	A	G	G	C	C	C	A	T	T	C	A	G	G		
4	G	G	C	T	G	A	G	G	C	C	C	A	T	T	C	A	G	G		
5	G	G	C	T	G	A	G	G	C	C	C	A	T	T	C	A	G	G		
6	G	G	C	T	G	A	G	G	C	C	C	A	T	T	C	A	G	G		
7	G	G	C	T	G	A	G	G	C	C	C	A	T	T	C	A	G	G		
8	A	A	T	C	A	G	A	A	T	T	T	G	C	C	T	G	A	A		
9	A	A	T	C	A	G	A	A	T	T	T	G	C	C	T	G	A	A		
10	A	A	T	C	A	G	A	A	T	T	T	G	C	C	T	G	A	A		
11	A	A	T	C	A	G	A	A	T	T	T	G	C	C	T	G	A	A		
12	A	A	A	T	C	A	G	A	A	C	T	G	C	C	T	G	A	A		

(Ghi chú: Hàng dọc là số thứ tự các chủng A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> (1 - 12) ký hiệu theo thứ tự ở bảng 1, các chủng thuộc phân dòng Phúc Kiến (1 - 7), các chủng thuộc phân dòng Quảng Đông (8 - 12). Hàng ngang là vị trí nucleotid sai khác trong chuỗi PB1. 2 chủng phân lập trên người có số thứ tự 7 và 12).



4 vị trí nucleotid sai khác trong trình tự gen PB1-F2 giữa DkNA72 và DkNA114, dẫn đến 3 sai khác về axit amin trong trình tự polypeptide PB1-F2 tương ứng được mã hóa (Q28R, R37L và L76S) (hình 2). Đặc biệt, cả 3 vị trí nucleotid sai khác trong trình tự PB1-F2 ở nhóm các chủng A/H5N1 phân dòng Phúc Kiến so với phân dòng Quảng Đông đều dẫn đến 3 vị trí sai khác (I74T, S83F và I89T) trong trình tự chuỗi polypeptide PB1-F2 tương ứng được mã hóa (vị trí đóng khung dọc trong hình 2). Đáng lưu ý, có sự bảo tồn asparagine (N) tại vị trí 66 trong chuỗi PB1-F2 giữa các chủng virut trong nghiên cứu.

### KẾT LUẬN

Từ kết quả phân tích và so sánh trên, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Gen PB1 của 2 chủng DkNA72 và DkNA114 thuộc chủng virut A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> phân dòng Phúc Kiến phân lập trên vịt bệnh tại Nghệ An năm 2007 có kích thước không thay đổi so với các chủng A/H5N1 khác (2.274 bp, mã hóa protein PB1 chứa 757 aa).

Trình tự gen PB1 của 2 chủng virut nghiên cứu và nhóm các chủng A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> phân dòng Phúc Kiến có 58 vị trí sai khác đặc trưng về nucleotid, dẫn đến 5 vị trí sai khác về axit amin (R215K, S261C, M566T, I644V và R745K) so với trình tự tương ứng của nhóm các chủng A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> phân dòng Quảng Đông phân lập tại Việt Nam từ 2005 - 2007.

Gen PB1-F2, lồng vào trong khung đọc của gen PB1 từ vị trí 95 - 367, kích thước 273 bp, mã hóa cho polypeptide PB1-F2 gồm 90 aa, tồn tại toàn vẹn ở 2 chủng

DkNA72 và DkNA114, cũng như ở các chủng virut A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> thuộc phân dòng Phúc Kiến phân lập tại Việt Nam (2005 - 2007) sử dụng trong nghiên cứu.

Các vị trí liên quan đến độc lực và khả năng thích ứng gây bệnh trên người của virut A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> ở các chủng A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> phân lập trên người và gia cầm tại Việt Nam (2005 - 2007) chưa có các biến đổi quan trọng trong protein PB1 và PB1-F2.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Thanh Hòa, Nguyễn Thị Bích Nga, Trần Quang Vui, Nguyễn Mạnh Kiên, Nguyễn Xuân Vũ, Lê Trần Bình. Phát hiện biến chủng virut cúm A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> dòng Phúc Kiến gây bệnh trên gia cầm/người tại Việt Nam. Tập san Hội nghị khoa học toàn quốc lần thứ tư: Hóa sinh và Sinh học phân tử phục vụ nông, sinh, y học và công nghiệp thực phẩm (16 - 17/10/2008). NXB Khoa học và Kỹ thuật. Hà Nội. 2008, tr.69-702.

2. Trần Quang Vui, Nguyễn Thị Bích Nga, Đoàn Thị Thanh Hương, Nguyễn Bá Hiên, Lê Thanh Hòa. Gen PB1 và PB1-F2 của virut cúm A/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> chủng A/Ck/VietNam/HG4/2005 và so sánh với một số chủng phân lập 2004 - 2007 tại vùng Đồng bằng sông Cửu Long. Tạp chí Công nghệ sinh học. 2009, số 7, tr.43-50.

3. Chen W, Calvo P.A, Malide D, Gibbs J, Yewdell J.W. A novel influenza A virus mitochondrial Protein that induces cell death. Nat Med. 2001, Vol 7, pp.1306-1312.

4. Coleman J.R. The PB1-F2 protein of influenza A virus: increasing pathogenicity by disrupting alveolar macrophages. J Virol. 2007, Vol 4, p.9.

5. Conenello G.M, Zamarin D, Perrone L.A, Tumpey T, Palese P. A single mutation in the



PB1-F2 of H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> (HK/97) and 1918 influenza A viruses contributes to increased virulence. *PLoS Pathog.* 2007, Vol 3, pp.1414-1421.

6. *Gabriel G, Dauber B, Wolff T, Planz O, Klenk H.D, Stech J.* The viral polymerase mediates adaptation of an avian influenza virus to a mammalian host. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2005, Vol 102, pp.18590-18595.

7. *Hulse-Post D.J, Franks J, Boyd K, Salomon R, Hoffmann E, Nguyen T.D, Webster R.G.* Molecular changes in the polymerase genes (PA and PB1) associated with high pathogenicity of H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> influenza virus in mallard ducks. *J Virol.* 2007, Vol 81, pp.8515-8524.

8. *Kawaoka Y, Krauss S, Webster R.G.* Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics. *J Virol.* 1989, Vol 63, pp.4603-4608.

9. *Nguyen T.D, Nguyen T.V, Vijaykrishna D, Webster R.G, Guan Y, Peiris M.J.S, Smith G.J.D.* Multiple Sublineages of Influenza A virus (H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>), Vietnam, 2005 - 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008, Vol 14 (4), pp.632-636.

10. *Rachelle Salomon, John Franks, Robert G. Webster, Erich Hoffmann.* The polymerase complex genes contribute to the high virulence of the human H5N1 influenza virus isolate A/Vietnam/1203/04. *JEM.* 2006, Vol 203 (3), pp.689-607.