

АНТИГЕННОЕ КАРТИРОВАНИЕ SARS-CoV-2

Обзор

© 2024 Е.А. Астахова^{1,2*}, А.А. Морозов^{1,2}, Ю.Д. Вавилова³, А.В. Филатов^{1,2}

¹ ФБГУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,
115522 Москва, Россия; электронная почта: ast_kat@mail.ru

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
биологический факультет, кафедра иммунологии, 119234 Москва, Россия

³ Институт биорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117997 Москва, Россия

Поступила в редакцию 07.11.2023

После доработки 14.01.2024

Принята к публикации 17.01.2024

Антигенная картография – это подход, позволяющий визуализировать антигенные различия вариантов вируса на основании титров вирус-нейтрализации сывороток. Этот подход с успехом используется при выборе штамма вакцины вируса гриппа. С появлением вариантов SARS-CoV-2, ускользающих от вакцино-индуцированного антительного ответа, возникла необходимость изменения и вакцин против COVID-19. В данном обзоре представлена информация об антигенных различиях вариантов SARS-CoV-2, полученная методом антигенной картографии. Кроме того, описаны возможности методов, основанных на антигенном картировании, а именно: построение антительных ландшафтов и графиков увеличения широты нейтрализации для количественной оценки широты антительного ответа. Понимание антигенных различий вариантов SARS-CoV-2 и возможностей сформированного гуморального иммунитета способствует своевременному обновлению профилактических вакцин против COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антигенные карты, SARS-CoV-2, COVID-19, широта вирус-нейтрализации.

DOI: 10.31857/S0320972524050075 **EDN:** YOTNBV

ВВЕДЕНИЕ

С начала пандемии COVID-19 появилось более 40 вариантов SARS-CoV-2, из которых более 10 относятся к семейству Omicron (<https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>, <https://covariants.org/>, 09.01.2024). Варианты SARS-CoV-2 отличаются друг от друга по контагиозности, характеру вызываемой инфекции, а также по некоторым другим эпидемиологическим характеристикам [1–3]. Существуют различные способы классификации вирусных вариантов. Наиболее очевидный – это построение на основе данных секвенирования филогенетических деревьев вирусных вариантов и изолятов [4]. Такие деревья указывают на эволюцию вирусных вариантов и пути их распространения, однако в отношении

антигенности такая классификация даёт только косвенную информацию [5]. Очевидно, что не все мутации являются одинаково важными. Наибольший интерес представляют те из них, которые наблюдаются в поверхностном шиповидном белке (Spike, S) и расположены в тех доменах, которые принимают непосредственное участие во взаимодействии с рецепторами или в слиянии вируса с клеткой хозяина. Наиболее важными мутациями являются те, которые приводят к ускользанию вируса от нейтрализующих антител, сформированных после вакцинации или предыдущих инфекций. Именно эти мутации формируют антигенный портрет вирусного варианта.

Количественное определение антигенных отличий представляет определённые трудности. Очевидно, что мерой антигенных отличий не может быть арифметическая сумма мутаций. Одни из них являются более иммуногенными, а другие – менее. Одни мутации происходят в функционально важных участках антигенов, другие – вдали от них.

Принятые сокращения: АЕ – антигенная единица; WT – дикий тип.

* Адресат для корреспонденции.

Решение этой задачи возможно с помощью метода антигенного картирования вируса. Этот подход впервые был использован при изучении вируса гриппа [6], а теперь всё более широко применяется для контроля над появлением новых вариантов SARS-CoV-2 и для оценки их антигенности. Ниже мы приводим обзор литературных данных по антигенным свойствам SARS-CoV-2, полученным с помощью антигенных карт.

ЭТАПЫ ПОСТРОЕНИЯ АНТИГЕННЫХ КАРТ

Определение антигенных характеристик вируса с помощью антигенных карт начинается с постановки серологических тестов [7]. Если для вируса гриппа обычно используется тест ингибирования гемагглютинации (HI), то для SARS-CoV-2 золотым стандартом является тест вирус-нейтрализации с «живым» вирусом (cVNT, conventional virus-neutralization test). Часто, ввиду повышенных требований к безопасности для работы с «живым» вирусом, cVNT заменяют тестом с вирусоподобными частицами, псевдотипированными S-белком коронавируса (pVNT, pseudovirus-based virus-neutralization test). Неоднократно был показан высокий уровень корреляции между результатами cVNT и pVNT [7–10]. Эти тесты предоставляют обширный набор многомерных данных, которые вследствие своей массивности трудно интерпретировать.

Ранее биология уже сталкивалась с подобными многомерными задачами, например при интерпретации данных, полученных методами транскриптомики или многоцветной проточной цитометрии [11–13]. Для снижения размерности данных были разработаны алгоритмы t-SNE (t-Stochastic Neighbourhood Embedding) и UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection) [14, 15]. Эти алгоритмы позволяют представить многомерные данные на двумерной плоскости. Преимуществом этих алгоритмов является сохранение соседства между точками в ущерб учёту расстояний между ними в многомерном пространстве. Для построения антигенных карт используют метод, основанный на принципе многомерного масштабирования (Multidimensional Scaling, MDS) [16], который по своим алгоритмам близок к традиционному методу главных компонент (Principal Component Analysis, PCA). Преимущество MDS заключается в том, что расстояние между точками, визуализированными на плоскости, максимально соответствует расстоянию между ними в многомерном пространстве.

Построение антигенных карт начинается с создания таблиц, где в столбцах будут указаны сыворотки, в строках – варианты вируса, а на пересечении – титры нейтрализации. На следующем этапе происходит преобразование титров

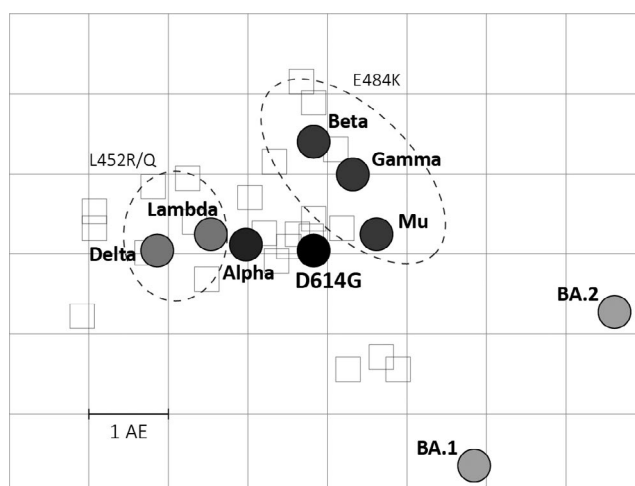


Рис. 1. Пример антигенной карты SARS-CoV-2, адаптировано из работы Mykytyn et al. [18]. Кругами показано расположение отдельных антигенов, квадратами – расположение индивидуальных сывороток, пунктирной линией выделены варианты, имеющие общие указанные замены; AE – антигенная единица

нейтрализации в антигенные дистанции (<https://acorg.github.io/Racmacs/articles/intro-to-antigenic-cartography.html>, 4.09.2023). Чем выше титр нейтрализации сыворотки по отношению к антигену, тем меньше будет антигенная дистанция между ними. Далее применяется метод MDS, и данные визуализируются на плоскости.

На антигенных картах отображаются как антигены (варианты вируса), так и сыворотки. Расстояние между сывороткой и антигеном напрямую зависит от антигенной дистанции. Близкие по антигенным свойствам варианты располагаются рядом друг с другом, образуя кластер. Например, дикий тип (WT) коронавируса сокластеризуется с вариантами Alpha, Beta, Gamma [17], но, как правило, далеко отстоит от вариантов Omicron (рис. 1).

Антигенная эволюция вируса отличается от генетической, так как различные мутации вносят неравноценный вклад в изменение антигенных характеристик вируса. Например, мутация E484K/Q является наиболее значимой для антигенных отличий вариантов Beta, Gamma, Каппа и Му относительно WT, а мутация L452R/Q является определяющей для вариантов Delta, Epsilon и Lambda, хотя в перечисленных вариантах присутствуют и другие мутации [18, 19].

Значимое изменение антигенных свойств нового варианта вируса приводит к тому, что антитела, нейтрализующие предыдущий вариант, оказываются неспособными к нейтрализации нового варианта. В таком случае, во-первых, на антигенной карте новый вариант будет отстоять на большее расстояние от предыдущих. Во-вторых, будут отсутствовать сыворотки, расположенные на карте между изучаемыми вариантами.

ПРЕДЫДУЩИЙ ОПЫТ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ВЛИЯЕТ НА ПОЛОЖЕНИЕ ВИРУСНОГО ВАРИАНТА НА АНТИГЕННОЙ КАРТЕ

На первый взгляд может показаться, что расположение вирусных вариантов на антигенной карте зависит исключительно от количества и качества аминокислотных замен. Однако это не совсем верно. Предыдущий опыт иммунной системы, приобретённый в процессе перенесённой инфекции SARS-CoV-2 или вакцинации, может существенно изменять степень нейтрализации вирусных вариантов и, следовательно, влиять на вид антигенных карт. Действительно, сыворотки от инфицированных лабораторных животных или переболевших людей, от вакцинированных добровольцев, а также лиц, обладающих гибридным иммунитетом, в итоге дают отличающиеся антигенные карты [20–22]. Таким образом, положение вирусного варианта на антигенной карте, а, следовательно, и расстояние между вариантами зависит не только от строения или состава их иммунодоминантных эпитопов, но также от источника сывороток, который был использован для построения карты.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА АНТИГЕННЫХ РАССТОЯНИЙ МЕЖДУ ВАРИАНТАМИ ВИРУСА

Антигенные карты широко используют для принятия решения о смене штамма вакцины против вируса гриппа. Derek Smith et al. [6], ретроспективно анализируя эволюцию вируса гриппа с 1968 по 2003 год, показали, что вакцинные штаммы меняли, когда новый вариант был удалён на 2 и более антигенные единицы (АЕ) от предыдущего вакцинного штамма. Так был определён критерий «достаточности» антигенных различий вируса для обновления вакцинного штамма. Для SARS-CoV-2 этот критерий пока чётко не определён. Однако после построения первых карт с Omicron BA.1 было замечено, что на антигенной карте SARS-CoV-2 он расположен «как одинокий остров посреди океана» (<https://spectrum.ieee.org/omicron-covid-variant#toggle-gdpr>, 4.09.2023), то есть он достаточно далёк от предомикронных вариантов. Это наблюдение стало хорошим объяснением распространения «прорывных» инфекций среди вакцинированных доноров и поставило вопрос о необходимости смены вакцинного штамма.

Сейчас уже нет сомнений в том, что между WT коронавируса и вариантами семейства Omicron существуют значительные антигенные различия, которые составляют от 3 до 9 АЕ в зависимости

от варианта [18, 20–25], где одна АЕ соответствует двукратному разведению сыворотки. Наиболее удалены от D614G варианты BQ.1.1, BM.1.1.1 и XBB.1, XBB.2, BN.1.3.1 [22, 25]. Расстояние между этими вариантами и D614G составляет более 6 АЕ. Варианты семейства Omicron антигенно далеки не только от предомикронных вариантов, но и друг от друга [22, 25, 26]. Например, на антигенной карте Omicron XBB.1 и BM.1.1.1 удалены друг от друга на расстояние около 6 АЕ [25].

К сожалению, точное определение антигенных расстояний – не совсем однозначная процедура. Антигенные расстояния между одними и теми же вариантами, но определённые в различных исследованиях, могут отличаться между собой (таблица). Вероятно, это связано с тем, как были получены соответствующие сыворотки. Более точная количественная оценка антигенных отличий может быть достигнута путём стандартизации условий сбора и тестирования сывороток.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГЕННЫХ КАРТ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВАКЦИННОГО ШТАММА

После того как обнаруживается, что новый вариант вируса антигенно далёк от предыдущего, встаёт вопрос о том, на основе какого именно варианта необходимо делать следующую вакцину [28]. Для этого строят «базовую» антигенную карту. Лабораторных животных, чаще всего сирийских хомяков или мышей, инфицируют потенциальным вакцинным штаммом и определяют, насколько образующиеся сыворотки перекрестно нейтрализуют интересующие варианты.

В работе Amanat et al. [17] было показано, что сыворотки мышей, инфицированных вариантом Gamma, нейтрализовали также WT и Beta (на антигенной карте эти сыворотки расположены между антигенами WT, Beta и Gamma). В то же время сыворотки мышей, инфицированных вариантом Beta, не нейтрализовали WT и Gamma.

Фокус текущих исследований направлен на определение подходящего вакцинного штамма SARS-CoV-2 из семейства Omicron. В работе Xia et al. [29] сыворотки мышей K18-hACE2, инфицированных BA.1, в наибольшей степени нейтрализовали BA.1, но при этом также показывали широкую кросс-реактивность против BA.2 и BA.2.12.1. Сыворотки мышей, инфицированных BA.5, нейтрализовали варианты BA.2, BA.2.12.1 и в меньшей степени BA.4.6 и BA.5 и располагались на антигенной карте преимущественно в окрестности BA.2.12.1, при этом отстояли от BA.5 на 1 и более АЕ. В другой работе было показано, что сыворотки хомяков, инфицированных BA.5, нейтрализовали BA.2 и BQ.1.1 и в меньшей степени – вариант BM.1.1.1.

Антигенные расстояния между штаммом D614G и вариантами SARS-CoV-2

№	Источник сывороток	Расстояние между D614G и вариантом						Ссылка
		Alpha	Beta	Delta	BA.1	BA.2	BA.4/5	
1	Сирийские хомяки, через 14 дней после двойного и/н ¹ введения вируса	0,8	1,1	0,7	4,4	3,7	4,8	[22]
2	Сирийские хомяки, через 26 дней после в/м ² введения вируса	0,8	1,3	1,7	4,7	4,0	н/т ⁴	[18]
3	Сирийские хомяки, через 26 дней после в/м введения вируса	1,4	0,6	1,5	6,2	5,6	5,0 (BA.5)	[25]
4	Доноры, переболевшие подтверждённым вариантом SARS-CoV-2 или предполагаемым штаммом D614G	0,9	2,0	1,2	4,7	4,0	н/т	[21]
5	Доноры, вакцинированные mRNA-1273, BNT162b или ChAdOx-S1	0,4	2,2	1,7	5,9	н/т	н/т	[21]
6	Переболевшие доноры, вакцинированные mRNA-1273 или BNT162b	0,6	3,7	1,4	7,0	6,3	5,8	[20]
7	Переболевшие или вакцинированные (mRNA-1273) доноры	0,5	3,8	2,2	5,6	5,3	6,7	[19]
8	Переболевшие или вакцинированные (mRNA-1273 ×2 ³ , BNT162b ×2, AZD1222 ×2 или AZD1222/BNT162b) доноры	0,8	2,1	1,5	5,5	3,3	4,2 (BA.5)	[27]

¹ Интраназальное.
² Внутримышечное.
³ Двукратная гомологичная вакцинация.
⁴ Не тестируемо.

Ни один из образцов сыворотки не нейтрализовал ХВВ.1 [25]. Несмотря на антигенное сходство BA.5 и BQ.1.1, авторы сомневаются в том, что включение BA.5 в состав бивалентной вакцины приведёт к достаточному уровню перекрестного ответа против BQ.1.1 ввиду того, что эти два варианта не кластеризуются друг с другом (расстояние между ними более 3 АЕ).

Работы Kurhade et al., Hoffmann et al. и Roessler et al. [30–32] подтверждают, что иммунизация людей с помощью бивалентной вакцины на основе BA.5 не индуцирует значимый уровень нейтрализации вариантов BA.2.75.2, BQ.1.1, ХВВ.1.

На данный момент вариантами SARS-CoV-2, представляющими интерес, являются ХВВ.1.5, ХВВ.1.16, BA.2.86 и некоторые другие (<https://www.who.int/ru/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>, 09.01.2024). В ряде работ было показано относительно близкое расположение вариантов BA.2.86 и ХВВ.1.5 (расстояние приблизительно 0,5–4 АЕ в зависимости от источника сывороток) [33–35]. Сывороточные антитела, выработанные против ХВВ.1.5, обладают перекрестной реактивностью против BA.2.86, что говорит в пользу включения ХВВ.1.5 в состав обновлённой вакцины.

**СРАВНЕНИЕ «БАЗОВЫХ»
АНТИГЕННЫХ КАРТ С КАРТАМИ
ОТ ВАКЦИНИРОВАННЫХ ДОНОРОВ**

Принимая «базовые» карты в качестве золотого стандарта для определения антигенности вируса, мы предполагаем, что антителый ответ людей и лабораторных животных формируется схожим образом, хотя это не совсем так. «Базовые» антигенные карты можно также построить с использованием сывороток доноров, впервые переболевших известным вариантом SARS-CoV-2. Однако такие сыворотки будет получать всё труднее ввиду всё большего распространения гибридного иммунитета в популяции. Именно поэтому важно строить антигенные карты на данных от вакцинированных доноров и доноров с гибридным иммунитетом и сравнивать их с «базовыми».

В одной из работ «предомикронного» периода при сравнении антигенных карт от доноров, переболевших D614G или одним из вариантов SARS-CoV-2, включающих мутацию L452R, с картами вакцинированных mRNA-1273 были найдены некоторые различия [36]. Так, на карте вакциниро-

ванных расстояние между D614G и AY.1 (семейство Delta) было больше, чем на карте переболевших. Варианты D614G и Beta, наоборот, находились ближе друг к другу. Кроме того, на карте вакцинированных варианты Beta и AY.1 находились на расстоянии около 1 АЕ, в то время как на карте переболевших они находились на расстоянии более 4 АЕ друг от друга. Общий тренд, который был обнаружен авторами, заключался в том, что изучаемые варианты – D614G, Alpha, Beta, Карпа, Lambda, Delta и другие – на карте переболевших доноров были расположены дальше друг от друга, чем на карте вакцинированных. Это же наблюдение было сделано в более поздней работе, в которую вошли переболевшие доноры, в том числе вариантами Omicron BA.1 и BA.2, а также получившие вакцины mRNA-1273, BNT162b2 или AZD1222 [21]. На карте вакцинированных варианты D614G, Alpha, Gamma располагались практически на одном месте и формировали кластер. На карте переболевших между этими вариантами было расстояние около 1 АЕ. Другое отличие было связано с расположением сывороток на картах. На карте вакцинированных сыворотки располагались только в районе кластера D614G-Alpha-Gamma. На карте переболевших сыворотки располагались ближе к тому варианту, которым переболел донор.

Исследование Van der Straten et al. [21] также позволило выявить отличия в позиционировании сывороток от доноров, вакцинированных разными вакцинами. Мы обратили внимание на то, что сыворотки, расположенные возле кластера D614G-Alpha-Gamma, но ближе к Omicron BA.1, были преимущественно от доноров, получивших вакцину mRNA-1273. Сыворотки от вакцинированных BNT162b2 или AZD1222 располагались возле кластера D614G-Alpha-Gamma и в стороне, противоположной от BA.1.

АНТИГЕННЫЕ КАРТЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФОРМИРОВАНИЯ ПЕРЕКРЕСТНЫХ АНТИТЕЛ ПОСЛЕ БУСТЕРНОЙ ВАКЦИНАЦИИ

Сравнение антигенных карт до и после вакцинации позволяет следить за процессом формирования перекрестных антител. Бустерная вакцинация приводит к изменению антигенных расстояний между вариантами [20, 24, 37]. Так как антиген, против которого тестируются сыворотки, остаётся тем же самым, увеличение или уменьшение антигенных расстояний между вариантами связано с изменением состава нейтрализующих антител в сыворотках. Уменьшение расстояния между двумя антигенами может означать, что в сыворотке стало больше антител, которые связываются с обоими антигенами [38].

В ряде работ было показано, что 3-я бустерная вакцинация BNT162b2 приводит к уменьшению антигенного расстояния между D614G и BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4/5 [20, 24]. В этих же работах было показано, что после третьей иммунизации мРНК-вакциной антигенные расстояния между D614G и Delta, напротив, увеличиваются. Мы, в свою очередь, показали, что гомологичная ревакцинация Спутником-V приводит к уменьшению антигенного расстояния между WT и BA.1. Кроме того, мы обнаружили разнонаправленное изменение расстояний между WT и Delta при гомо- и гетерологичной ревакцинации. Ревакцинация Спутником-V приводила к уменьшению антигенного расстояния между WT и Delta, а BNT162b2 – к его увеличению. Данные различия могут быть связаны с тем, что Спутник-V индуцирует иммунный ответ на полноразмерный S-белок коронавируса, а BNT162b2 – на стабилизированную до слияния (pre-fusion) конформацию S-белка [39–41].

Антигенные карты позволяют количественно определить изменения антигенных дистанций между вирусными вариантами до и после вакцинации. С этой целью мы предложили удобный способ визуализации этих изменений – с помощью «шляпных» графиков (hat graphs) [42]. Край «шляпы» на таком графике соответствует начальному значению показателя, в применении к антигенным картам – антигенному расстоянию между вариантами до воздействия. Высота «шляпы» соответствует изменению антигенного расстояния. Это изменение может быть как положительным, так и отрицательным (в таком случае «шляпа» будет перевёрнутой). С помощью «шляпного» графика мы визуализировали изменение антигенных расстояний между WT и Alpha, Beta, Delta, Omicron BA.1, BA.4/5 на выборке сывороток от добровольцев, прошедших ревакцинацию Спутником-V или BNT162b2 после первичной вакцинации Спутником-V [37]. Было показано, что наибольшее уменьшение антигенного расстояния произошло между WT и BA.1 для обоих типов ревакцинации.

АНТИТЕЛЬНЫЕ ЛАНДШАФТЫ

Попытка количественной оценки широты антительного ответа реализована в подходе, который называется моделированием антительных ландшафтов [43]. Антительные ландшафты представляют собой трёхмерную поверхность, где плоскостью XY является «базовая» антигенная карта, а высота ландшафта (ось Z) определяется титром нейтрализации конкретного антигена сыворотками изучаемой группы. Сглаженная поверхность строится с помощью множественной линейной регрессии. Таким образом формируется иммуно-

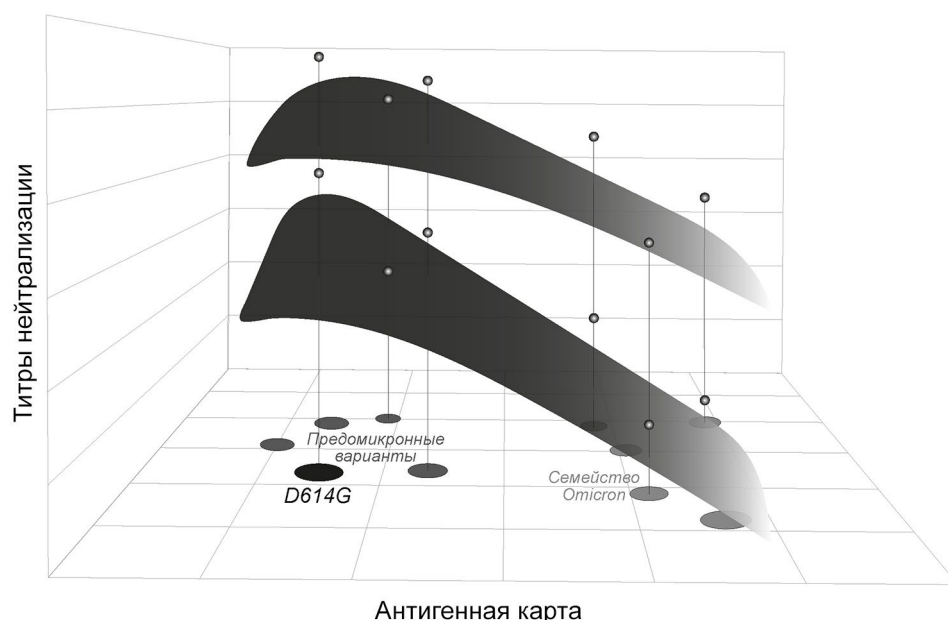


Рис. 2. Пример антительных ландшафтов, адаптировано из работы Roessler et al. [32]

логический профиль сывороток с возвышениями, соответствующими областям на антигенной карте с более высокими уровнями антител (рис. 2).

Перекрестно-реактивные сыворотки имеют более плоские ландшафты, с меньшим наклоном в сторону той или иной антигенной области (верхний ландшафт на рис. 2). Антительные ландшафты доноров, получивших двукратно вакцины mRNA-1273, BNT162b2, AZD1222, а также переболевших вариантами D614G, Alpha, Beta, имеют выраженный нисходящий наклон в сторону омикронового кластера за счёт более низких титров нейтрализации вариантов семейства Omicron относительно предомикронных вариантов [19, 27]. Интересно, что ландшафты становятся более пологими через 3 месяца после двух- и трёхкратной вакцинации mRNA-1273 относительно измерения через месяц [19]. Это означает, что снижение титров нейтрализации происходит с разной скоростью – титры против предомикронных вариантов снижаются быстрее. Возможно, это происходит благодаря тому, что В-клетки памяти, специфичные к предомикронным вариантам, быстро активируются при повторной иммунизации. Присутствие специфических антител от плазматических клеток и активированных В-клеток памяти тормозит развитие наивных В-клеток со схожей специфичностью, в том числе за счёт прямого маскирования доминантных эпитопов RBD (рецептор-связывающий домен) [44]. Однако наивные В-клетки, по-видимому, всё-таки активируются [45] и в процессе созревания в герминальном центре приобретают другую специфичность, которая оказывается полезной для нейтрализации омикронных вариантов. К этому моменту секреция антител от В-кле-

ток памяти уже снижается, поэтому мы видим более пологие антительные ландшафты только через 3 месяца после вакцинации.

Более пологие антительные ландшафты также присущи группам лиц, обладающих гибридным иммунитетом и получивших бивалентные вакцины с BA.1 или BA.4/5, по сравнению с ранее не инфицированными донорами [32].

ОЦЕНКА ШИРОТЫ НЕЙТРАЛИЗАЦИИ С ПОМОЩЬЮ АНТИГЕННОГО КАРТИРОВАНИЯ

При изучении эффективности гуморального иммунитета против нескольких вариантов SARS-CoV-2 вводят понятие широты нейтрализации вируса. Эта величина показывает, насколько эффективно нейтрализуются родственные и более отдалённые варианты вируса. Как правило, широта вирус-нейтрализации оценивается на качественном уровне. На наш взгляд, антигенное картирование позволяет определить широту вирус-нейтрализации на количественном уровне.

Проецирование 3D антительных ландшафтов на плоскость даёт график увеличения широты нейтрализации [20]. По оси X располагаются антигены в зависимости от антигенной удалённости. За точку отсчёта, как правило, берут WT. По оси Y представляются титры нейтрализации этих антигенов (рис. 3). Данный тип графика позволяет оценивать изменение формы и площади иммунного профиля. Это особенно удобно при изучении динамики антительного ответа в течение длительного времени или после нескольких вакцинаций.

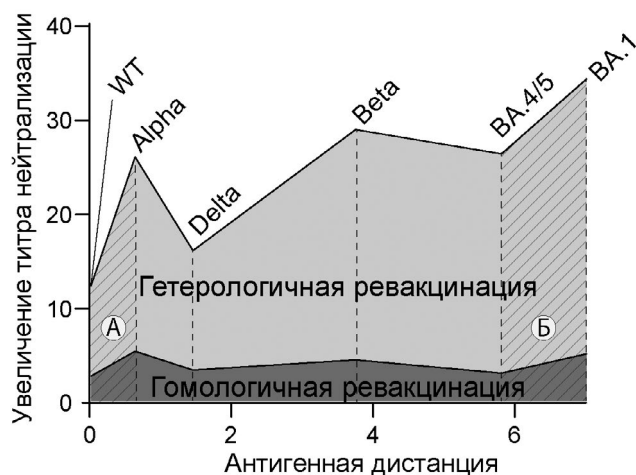


Рис. 3. Пример графика увеличения широты нейтрализации при гомо- и гетерологичной ревакцинации, адаптировано из работы Astakhova et al. [37]

Изменение формы иммунного профиля на графике широты нейтрализации можно оценить только качественно. В одной из работ было показано, что после трёхкратной вакцинации BNT162b2 или вакцинации, сопряжённой с инфекцией BA.1, в большей степени наблюдалось увеличение титров нейтрализации против вариантов, антигенно далёких от вакцинного штамма [20].

В отличие от формы, площадь иммунного профиля – это тот параметр, который можно посчитать количественно. Однако необходимо учитывать ряд особенностей. Первое: по описанным выше причинам точное позиционирование антигенов на оси X затруднительно. Второе: площадь будет зависеть от количества антигенов, против которых тестируются сыворотки. Для решения первых двух проблем важна стандартизация определения титров вирус-нейтрализации. Наконец, необходимо учитывать, что чем дальше участок от точки начала отсчёта по оси X, тем его вклад в показатель широты вирус-нейтрализации более «весомый». В связи с этим для площади каждого участка необходимо ввести некий повышающий коэффициент, который, например, для участка Б на рис. 3 будет больше, чем для участка А. Насколько нам известно, модель подсчёта широты вирус-нейтрализации на основе графика такого типа ещё не разработана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Построение антигенных карт уже традиционно используется при выборе штамма вакцины против вируса гриппа [28] ([https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2023-](https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2023-2024-northern-hemisphere-influenza-season)

[2024-northern-hemisphere-influenza-season](https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2023-2024-northern-hemisphere-influenza-season), 4.09.2023). Обычно антигенные карты подтверждают выводы, полученные с помощью серологических тестов (например, вирус-нейтрализации), и используются для облегчения визуализации получаемых результатов. С помощью антигенных карт для Omicron BA.1, а впоследствии и других вариантов этого семейства было наглядно показано, что они антигенно далеки от предковых вариантов SARS-CoV-2 [19–25]. Эти выводы были включены Всемирной организацией здравоохранения в обоснование необходимости адаптации вакцины против коронавируса под новые циркулирующие штаммы (<https://www.who.int/news/item/18-05-2023-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines>, 4.09.2023).

При выборе нового вакцинного штамма важно выбрать штамм, достаточно далёкий по антигенным характеристикам от предыдущего. Это позволяет минимизировать эффект «первородного греха», когда в ответ на новый антиген преимущественно активируются ранее сформированные В-клетки памяти, а не наивные В-клетки, которые могли бы сформировать более специфичные антитела к новому антигену [45].

С помощью антигенного картирования было показано, что варианты семейства Omicron значительно отличаются по антигенным характеристикам не только от предковых форм SARS-CoV-2, но и друг от друга. Анализ антигенных карт выявил, что инфекция вариантом BA.5 даёт недостаточный нейтрализующий ответ против BA.4.6, BA.5, XBB.1 и BQ.1.1 [25, 29]. На данный момент продемонстрирована недостаточная эффективность бивалентных вакцин на основе BA.5 против новых вариантов [30–32]. Антигенная близость XBB.1.5 с современным вариантом BA.2.86, показанная с помощью антигенных карт, поддерживает включение XBB.1.5 в состав обновлённой вакцины [33–35]. Опираясь, в том числе, на антигенную характеристику новых вариантов, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) рекомендовало разработать моновалентную вакцину на основе XBB.1.5 (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/updated-covid-19-vaccines-use-united-states-beginning-fall-2023>, 09.01.2024).

Подход, основанный на антигенном картировании, построение антительных ландшафтов, позволяет прогнозировать, какие вирусные варианты потенциально могут ускользать от сформированного иммунитета – то есть немного опередить эволюцию вируса и заранее подготовить необходимую вакцину. Наконец, антигенная картография даёт потенциальную возможность количественной оценки широты вирус-нейтрализации сывороток.

Вклад авторов. Е.А. Астахова – написание текста; А.А. Морозов, Ю.Д. Вавилова, А.В. Филатов – редактирование текста статьи.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-25-00472).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sun, C., Xie, C., Bu, G. L., Zhong, L. Y., and Zeng, M. S. (2022) Molecular characteristics, immune evasion, and impact of SARS-CoV-2 variants, *Signal Transduct. Target Ther.*, **7**, 1-25, <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01039-2>.
2. Tian, D., Sun, Y., Xu, H., and Ye, Q. (2022) The emergence and epidemic characteristics of the highly mutated SARS-CoV-2 Omicron variant, *J. Med. Virol.*, **94**, 2376-2383, <https://doi.org/10.1002/jmv.27643>.
3. Guo, Y., Han, J., Zhang, Y., He, J., Yu, W., Zhang, X., Wu, J., Zhang, S., Kong, Y., Guo, Y., Lin, Y., and Zhang, J. (2022) SARS-CoV-2 Omicron variant: epidemiological features, biological characteristics, and clinical significance, *Front. Immunol.*, **13**, 1-13, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.877101>.
4. Li, J., Lai, S., Gao, G. F., and Shi, W. (2021) The emergence, genomic diversity and global spread of SARS-CoV-2, *Nature*, **600**, 408-418, <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04188-6>.
5. Komissarov, A. B., Safina, K. R., Garushyants, S. K., Fadeev, A. V., Sergeeva, M. V., Ivanova, A. A., Danilenko, D. M., Lioznov, D., Shneider, O. V., Shvyrev, N., Spirin, V., Glyzin, D., Shchur, V., and Bazykin, G. A. (2021) Genomic epidemiology of the early stages of the SARS-CoV-2 outbreak in Russia, *Nat. Commun.*, **12**, 1-13, <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20880-z>.
6. Smith, D. J., Lapedes, A. S., De Jong, J. C., Bestebroer, T. M., Rimmelzwaan, G. F., Osterhaus, A. D. M. E., and Fouchier, R. A. M. (2004) Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus, *Science*, **305**, 371-376, <https://doi.org/10.1126/science.1097211>.
7. Tan, C. W., Chia, W. N., Qin, X., Liu, P., Chen, M. I.-C., Tiu, C., Hu, Z., Chen, V. C.W., Young, B. E., Sia, W. R., Tan, Y.-J., Foo, R., Yi, Y., Lye, D. C., Anderson, D. E., and Wang, L. F. (2020) A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction, *Nat. Biotechnol.*, **38**, 1073-1078, <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0631-z>.
8. Astakhova, E. A., Byazrova, M. G., Yusubalieva, G. M., Larichev, V. F., Baklaushev, V. P., and Filatov, A. V. (2022) High heterogeneity of virus-neutralizing and RBD-binding activities of COVID-19 convalescent sera, *Mol. Biol.*, **56**, 1095-1103, <https://doi.org/10.1134/S002689332206005X>.
9. Hyseni, I., Molesti, E., Benincasa, L., Piu, P., Casa, E., Temperton, N. J., Manenti, A., and Montomoli, E. (2020) Characterisation of SARS-CoV-2 lentiviral pseudotypes and correlation between pseudotype-based neutralisation assays and live virus-based micro neutralisation assays, *Viruses*, **12**, 1011, <https://doi.org/10.3390/v12091011>.
10. Schmidt, F., Weisblum, Y., Muecksch, F., Hoffmann, H. H., Michailidis, E., Lorenzi, J. C. C., Mendoza, P., Rutkowska, M., Bednarski, E., Gaebler, C., Agudelo, M., Cho, A., Wang, Z., Gazumyan, A., Cipolla, M., Caskey, M., Robbiani, D. F., Nussenzweig, M. C., Rice, C. M., Hatzioannou, T., and Bieniasz, P. D. (2020) Measuring SARS-CoV-2 neutralizing antibody activity using pseudotyped and chimeric viruses, *J. Exp. Med.*, **217**, e20201181, <https://doi.org/10.1084/jem.20201181>.
11. Saeys, Y., Van Gassen, S., and Lambrecht, B. N. (2016) Computational flow cytometry: Helping to make sense of high-dimensional immunology data, *Nat. Rev. Immunol.*, **16**, 449-462, <https://doi.org/10.1038/nri.2016.56>.
12. Dorrity, M. W., Saunders, L. M., Queitsch, C., Fields, S., and Trapnell, C. (2020) Dimensionality reduction by UMAP to visualize physical and genetic interactions, *Nat. Commun.*, **11**, 1-6, <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15351-4>.
13. Becht, E., McInnes, L., Healy, J., Dutertre, C. A., Kwok, I. W. H., Ng, L. G., Ginhoux, F., and Newell, E. W. (2019) Dimensionality reduction for visualizing single-cell data using UMAP, *Nat. Biotechnol.*, **37**, 38-47, <https://doi.org/10.1038/nbt.4314>.
14. Van der Maaten, L., and Hinton, G. (2008) Visualizing data using t-SNE, *J. Mach. Learn. Res.*, **9**, 2579-2605.
15. McInnes, L., Healy, J., and Melville, J. (2021) UMAP: Uniform Manifold Approximation and Projection for dimension reduction, *arXiv preprint arXiv*, 2109.02508, <https://doi.org/10.48550/arXiv.1802.03426>.
16. Cai, Z., Zhang, T., and Wan, X. (2012) Antigenic distance measurements for seasonal influenza vaccine selection, *Vaccine*, **30**, 448-453, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.10.051>.
17. Amanat, F., Strohmeier, S., Meade, P., Dambraskas, N., Mühlemann, B., Smith, D. J., Vigdorovich, V., Sather, D. N., Coughlan, L., and Krammer, F. (2021) Vaccination with SARS-CoV-2 variants of concern protects mice from challenge with wild-type virus, *PLoS Biol.*, **19**, 1-14, <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001384>.

18. Mykytyn, A. Z., Rissmann, M., Kok, A., Rosu, M. E., Schipper, D., Breugem, T. I., van den Doel, P. B., Chandler, F., Bestebroer, T., de Wit, M., van Royen, M. E., Molenkamp, R., Oude Munnink, B. B., de Vries, R. D., GeurtsvanKessel, C., Smith, D. J., Koopmans, M. P. G., Rockx, B., Lamers, M. M., Fouchier, R. A. M., and Haagmans, B. L. (2022) Antigenic cartography of SARS-CoV-2 reveals that Omicron BA.1 and BA.2 are antigenically distinct, *Sci. Immunol.*, **7**, eabq4450, <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abq4450>.
19. Wilks, S. H., Mühlemann, B., Shen, X., Türel, S., LeGresley, E. B., Netzl, A., Caniza, M. A., Chacaltana-Huarcaya, J. N., Corman, V. M., Daniell, X., Datto, M. B., Dawood, F. S., Denny, T. N., Drosten, C., Fouchier, R. A. M., Garcia, P. J., Halfmann, P. J., Jassem, A., Jeworowski, L. M., Jones, T. C., Kawaoka, Y., Krammer, F., McDanal, C., Pajon, R., Simon, V., Stockwell, M. S., Tang, H., van Bakel, H., Vega, V., Webby, R., Montefiori, D. C., and Smith, D. J. (2023) Mapping SARS-CoV-2 antigenic relationships and serological responses, *Science*, **382**, ead0070, <https://doi.org/10.1126/science.ad0070>.
20. Wang, W., Lusvarghi, S., Subramanian, R., Epsi, N. J., Wang, R., Goguet, E., Fries, A. C., Echegaray, F., Vassell, R., Coggins, S. A., Richard, S. A., Lindholm, D. A., Mende, K., Ewers, E. C., Larson, D. T., Colombo, R. E., Colombo, C. J., Joseph, J. O., Rozman, J. S., Smith, A., Lalani, T., Berjohn, C. M., Maves, R. C., Jones, M. U., Mody, R., Huprikar, N., Livezey, J., Saunders, D., Hollis-Perry, M., Wang, G., Ganesan, A., Simons, M. P., Broder, C. C., Tribble, D. R., Laing, E. D., Agan, B. K., Burgess, T. H., Mitre, E., Pollett, S. D., Katzelnick, L. C., and Weiss, C. D. (2022) Antigenic cartography of well-characterized human sera shows SARS-CoV-2 neutralization differences based on infection and vaccination history, *Cell Host Microbe*, **30**, 1745-1758.e7, <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.10.012>.
21. Van der Straten, K., Guerra, D., van Gils, M. J., Bontjer, I., Caniels, T. G., van Willigen, H. D. G., Wynberg, E., Poniman, M., Burger, J. A., Bouhuijs, J. H., van Rijswijk, J., Olijhoek, W., Liesdek, M. H., Lavell, A. H. A., Appelman, B., Sikkens, J. J., Bomers, M. K., Han, A. X., Nichols, B. E., Prins, M., Vennema, H., Reusken, C., de Jong, M. D., de Bree, G. J., Russell, C. A., Eggink, D., and Sanders, R. W. (2022) Antigenic cartography using sera from sequence-confirmed SARS-CoV-2 variants of concern infections reveals antigenic divergence of Omicron, *Immunity*, **55**, 1725-1731.e4, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.07.018>.
22. Mühlemann, B., Trimpert, J., Walper, F., and Schmidt, M. L. (2023) Antigenic cartography using variant-specific hamster sera reveals substantial antigenic variation among Omicron subvariants, *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2023.07.02.547076>.
23. Bekliz, M., Adea, K., Vetter, P., Eberhardt, C. S., Hosszu-Fellous, K., Vu, D. L., Puhach, O., Essaidi-Laziosi, M., Waldivogel-Abramowski, S., Stephan, C., L'Huillier, A. G., Siegrist, C.-A., Didierlaurent, A. M., Kaiser, L., Meyer, B., and Eckerle, I. (2022) Neutralization capacity of antibodies elicited through homologous or heterologous infection or vaccination against SARS-CoV-2 VOCs, *Nat. Commun.*, **13**, 1-10, <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31556-1>.
24. Lusvarghi, S., Pollett, S. D., Neerukonda, S. N., Wang, W., Wang, R., Vassell, R., Epsi, N. J., Fries, A. C., Agan, B. K., Lindholm, D. A., Colombo, C. J., Mody, R., Ewers, E. C., Lalani, T., Ganesan, A., Goguet, E., Hollis-Perry, M., Coggins, S. A., Simons, M. P., Katzelnick, L. C., Wang, G., Tribble, D. R., Bentley, L., Eakin, A. E., Broder, C. C., Erlandson, K. J., Laing, E. D., Burgess, T. H., Mitre, E., and Weiss, C. D. (2022) SARS-CoV-2 BA.1 variant is neutralized by vaccine booster-elicited serum but evades most convalescent serum and therapeutic antibodies, *Sci. Transl. Med.*, **14**, 8543, <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abn8543>.
25. Mykytyn, A. Z., Rosu, M. E., Kok, A., Rissmann, M., van Amerongen, G., Geurtsvankessel, C., de Vries, R. D., Munnink, B. B. O., Smith, D. J., Koopmans, M. P. G., Lamers, M. M., Fouchier, R. A. M., and Haagmans, B. L. (2023) Antigenic mapping of emerging SARS-CoV-2 omicron variants BM.1.1.1, BQ.1.1, and XBB.1, *Lancet Microbe*, **4**, e294-e295, [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00384-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00384-6).
26. Wang, X., Jiang, S., Jiang, S., Li, X., Ai, J., Lin, K., Lv, S., Zhang, S., Li, M., Li, J., Dai, L., Hu, Z., Zhang, W., Zhang, Y., and Wang, P. (2023) Neutralization of SARS-CoV-2 BQ.1.1, CH.1.1, and XBB.1.5 by breakthrough infection sera from previous and recent waves in China, *Cell Discov.*, **9**, 5-8, <https://doi.org/10.1038/s41421-023-00569-5>.
27. Rössler, A., Netzl, A., Knabl, L., Schäfer, H., Wilks, S. H., Bante, D., Falkensammer, B., Borena, W., von Laer, D., Smith, D. J., and Kimpel, J. (2022) BA.2 and BA.5 omicron differ immunologically from both BA.1 omicron and pre-omicron variants, *Nat. Commun.*, **13**, 7701, <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35312-3>.
28. Fouchier, R. A. M., and Smith, D. J. (2010) Use of antigenic cartography in vaccine seed strain selection, *Avian Dis.*, **54**, 220-223, <https://doi.org/10.1637/8740-032509-ResNote.1>.
29. Xia, H., Yeung, J., Kalveram, B., Bills, C. J., Chen, J. Y. C., Kurhade, C., Zou, J., Widen, S. G., Mann, B. R., and Kondor, R. (2023) Cross-neutralization and viral fitness of SARS-CoV-2 Omicron sublineages, *Emerg. Microbes Infect.*, **12**, e2161422, doi:10.1080/22221751.2022.2161422.
30. Kurhade, C., Zou, J., Xia, H., Liu, M., Chang, H. C., Ren, P., Xie, X., and Shi, P. Y. (2023) Low neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75.2, BQ.1.1 and XBB.1 by parental mRNA vaccine or a BA.5 bivalent booster, *Nat. Med.*, **29**, 344-347, <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02162-x>.
31. Hoffmann, M., Behrens, G. M. N., Arora, P., Kempf, A., Nehlmeier, I., Cossmann, A., Manthey, L., Dopfer-Jablonka, A., and Pöhlmann, S. (2022) Effect of hybrid immunity and bivalent booster vaccination on Omicron sublineage neutralization, *Lancet*, **23**, 25-28, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00792-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00792-7).

32. Roessler, A., Netzl, A., Knabl, L., Bante, D., Wilks, S. H., Borena, W., von Laer, D., Smith, D. J., and Kimpel, J. (2023) Characterizing SARS-CoV-2 neutralization profiles after bivalent boosting using antigenic cartography, *Nat. Commun.*, **14**, 5224, <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41049-4>.
33. Coombes, N., Bewley, K. R., Duff, Y. Le, Alami-Rahmouni, N., Ryan, K. A., Kempster, S., Ferguson, D., Davies, E. R., Weldon, T. M., Cross, E. S. (2023) Evaluation of the neutralising antibody response in human and hamster sera against SARS-CoV-2 variants up to and including BA.2.86 using an authentic virus neutralisation assay, *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2023.10.21.563398>.
34. Qu, P., Xu, K., Faraone, J. N., Goodarzi, N., Zheng, Y.-M., Carlin, C., Bednash, J. S., Horowitz, J. C., Mallampall, R. K., and Saif, L. J. (2023) Immune evasion, infectivity, and fusogenicity of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.86 and flip variants, *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2023.09.11.557206>.
35. Ba, S., Ho, J., Zhang, R. M., Iketani, S., Yu, J., Huang, Y., and Qu, Y. (2023) Antigenicity and receptor affinity of SARS-CoV-2 BA.2.86 spike, *Nature*, **624**, 639-644, <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06750-w>.
36. Neerukonda, S. N., Vassell, R., Lusvarghi, S., Wang, R., Echegaray, F., Bentley, L., Eakin, A. E., Erlandson, K. J., Katzelnick, L. C., Weiss, C. D., and Wang, W. (2021) SARS-CoV-2 Delta variant displays moderate resistance to neutralizing antibodies and Spike protein properties of higher soluble ACE2 sensitivity, enhanced cleavage and fusogenic activity, *Viruses*, **13**, 2485, <https://doi.org/10.3390/v13122485>.
37. Astakhova, E. A., Morozov, A. A., Byazrova, M. G., Sukhova, M. M., Mikhailov, A. A., Minnegalieva, A. R., Gorchakov, A. A., and Filatov, A. V. (2023) Antigenic cartography indicates that the Omicron BA.1 and BA.4/BA.5 variants remain antigenically distant to ancestral SARS-CoV-2 after Sputnik V vaccination followed by homologous (Sputnik V) or heterologous (Comirnaty) revaccination, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 10493, <https://doi.org/10.3390/ijms241310493>.
38. Anderson, C. S., Sangster, M. Y., Yang, H., Mariani, T. J., Chaudhury, S., and Topham, D. J. (2020) Implementing sequence-based antigenic distance calculation into immunological shape space model, *BMC Bioinformatics*, **21**, 1-13, <https://doi.org/10.1186/s12859-020-03594-3>.
39. Anderson, E. J., Roupheal, N. G., Widge, A. T., Jackson, L. A., Roberts, P. C., Makhene, M., Chappell, J. D., Denison, M. R., Stevens, L. J., Pruijssers, A. J., McDermott, A. B., Flach, B., Lin, B. C., Doria-Rose, N. A., O'Dell, S., Schmidt, S. D., Corbett, K. S., Swanson, P. A., Padilla, M., Neuzil, K. M., Bennett, H., Leav, B., Makowski, M., Albert, J., Cross, K., Edara, V. V., Floyd, K., Suthar, M. S., Martinez, D. R., Baric, R., Buchanan, W., Luke, C. J., Phadke, V. K., Rostad, C. A., Ledgerwood, J. E., Graham, B. S., and Beigel, J. H. (2020) Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults, *N. Engl. J. Med.*, **383**, 2427-2438, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028436>.
40. Walsh, E. E., Frenck, R. W., Falsey, A. R., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Neuzil, K., Mulligan, M. J., Bailey, R., Swanson, K. A., Li, P., Koury, K., Kalina, W., Cooper, D., Fontes-Garfias, C., Shi, P.-Y., Türeci, Ö., Tompkins, K. R., Lyke, K. E., Raabe, V., Dormitzer, P. R., Jansen, K. U., Şahin, U., and Gruber, W. C. (2020) Safety and immunogenicity of two RNA-based COVID-19 vaccine candidates, *N. Engl. J. Med.*, **383**, 2439-2450, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906>.
41. Logunov, D. Y., Dolzhikova, I. V., Zubkova, O. V., Tukhvatullin, A. I., Shcheblyakov, D. V., Dzharullaeva, A. S., Grousova, D. M., Erokhova, A. S., Kovyrshina, A. V., Botikov, A. G., Izhaeva, F. M., Popova, O., Ozharovskaya, T. A., Esmagambetov, I. B., Favorskaya, I. A., Zrelkin, D. I., Voronina, D. V., Shcherbinin, D. N., Semikhin, A. S., Simakova, Y. V., Tokarskaya, E. A., Lubenets, N. L., Egorova, D. A., Shmarov, M. M., Nikitenko, N. A., Morozova, L. F., Smolyarchuk, E. A., Kryukov, E. V., Babira, V. F., Borisevich, S. V., Naroditsky, B. S., and Gintsburg, A. L. (2020) Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia, *Lancet*, **396**, 887-897, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3).
42. Witt, J. K. (2019) Introducing hat graphs, *Cogn. Res. Princ. Implic.*, **4**, 1-17, <https://doi.org/10.1186/s41235-019-0182-3>.
43. Fonville, J. M., Wilks, S. H., James, S. L., Fox, A., Ventresca, M., Aban, M., Xue, L., Jones, T. C., Le, N. M. H., Pham, Q. T., Tran, N. D., Wong, Y., Mosterin, A., Katzelnick, L. C., Labonte, D., Le, T. T., van der Net, G., Skepner, E., Russell, C. A., Kaplan, T. D., Rimmelzwaan, G. F., Masurel, N., De Jong, J. C., Palache, A., Beyer, W. E. P., Le, Q. M., Nguyen, T. H., Wertheim, H. F. L., Hurt, A. C., Osterhaus, A. D. M. E., Barr, I. G., Fouchier, R. A. M., Horby, P. W., and Smith, D. J. (2014) Antibody landscapes after influenza virus infection or vaccination, *Science*, **346**, 996-1000, <https://doi.org/10.1126/science.1256427>.
44. Schaefer-Babajew, D., Wang, Z., Muecksch, F., Cho, A., Loewe, M., Cipolla, M., Raspe, R., Johnson, B., Canis, M., DaSilva, J., Ramos, V., Turroja, M., Millard, K. G., Schmidt, F., Witte, L., Dizon, J., Shimeliovich, I., Yao, K. H., Oliveira, T. Y., Gazumyan, A., Gaebler, C., Bieniasz, P. D., Hatzioannou, T., Caskey, M., and Nussenzweig, M. C. (2023) Antibody feedback regulates immune memory after SARS-CoV-2 mRNA vaccination, *Nature*, **613**, 735-742, <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05609-w>.
45. Schiepers, A., van 't Wout, M. F. L., Greaney, A. J., Zang, T., Muramatsu, H., Lin, P. J. C., Tam, Y. K., Mesin, L., Starr, T. N., Bieniasz, P. D., Pardi, N., Bloom, J. D., and Victora, G. D. (2023) Molecular fate-mapping of serum antibody responses to repeat immunization, *Nature*, **615**, 482-489, <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05715-3>.

ANTIGENIC CARTOGRAPHY OF SARS-CoV-2

Review

E. A. Astakhova^{1,2*}, A. A. Morozov^{1,2}, J. D. Vavilova³, and A. V. Filatov^{1,2}

¹ *National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical Biological Agency of Russia,
115522 Moscow, Russia; e-mail: ast_kat@mail.ru*

² *Department of Immunology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University,
119234 Moscow, Russia*

³ *Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences,
117997 Moscow, Russia*

Antigenic cartography is a tool for interpreting and visualizing antigenic differences between virus variants based on virus-neutralization data. This approach has been successfully used in influenza vaccine seed strain selection. With the emergence of SARS-CoV-2 variants escaping the vaccine-induced antibody response, adjusting the COVID-19 vaccines has become essential. This review provides information on antigenic differences between SARS-CoV-2 variants obtained by antigenic cartography. Moreover, it explores the potential of antigenic cartography-based methods, such as building antibody landscapes and neutralization breadth gain plots, for a quantitative assessment of the breadth of the antibody response. Understanding the antigenic differences of SARS-CoV-2 and the possibilities of the formed humoral immunity aids in the prompt modification of preventative vaccines against COVID-19.

Keywords: antigenic cartography, SARS-CoV-2, COVID-19, breadth of virus-neutralization