Signatures moléculaires de l'adaptation des virus de la grippe aviaire aux mammifères

Hahn Li[¥], Kyle Amaral[¥], Yona Tugg, Charlotte Fletcher, Vithushan Surendran, Emma Palladino, Imran Ahmed, Karena Wong, Joshua Russell, Sam Afkhami, Matthew S Miller[†]

[¥] Contribution égale
[†] Auteur principal

"Veuillez noter que ce rapport a été rédigé en anglais et traduit en français. Veuillez consulter le rapport original pour toute divergence ou clarification." ("Note that this report was produced in English and has been translated to French. Please refer to the original report for any discrepancies/clarifications")

RÉSUMÉ

Préambule

Ce rapport résume les mutations signalées comme étant associées à l'adaptation des virus de la grippe aviaire chez les mammifères. Ce rapport s'appuie sur une excellente revue publiée par Suttie et coll. (Inventory of molecular markers affecting biological characteristics of avian influenza A viruses. *Virus Genes* **55**: 739-768. 2019). Les données pour la période allant jusqu'en 2019 ont été extraites directement de la publication de Suttie et coll., et de nouvelles données ont été capturées en utilisant une stratégie de recherche analogue effectuée le 31 juillet 2024. Les nouvelles données extraites pour les publications saisies dans notre recherche sont affichées en **police bleue** dans les tableaux ci-dessous. Bien que tous les sous-types du virus de la grippe aviaire aient été inclus dans la stratégie de recherche, il existe un biais dans les données concernant les virus de l'influenza aviaire hautement pathogène et ceux qui causent plus fréquemment des infections chez l'humain.

Considérations relatives à l'interprétation des données

Contrairement aux données cliniques, dont la qualité peut être évaluée à l'aide d'approches normalisées comme l'approche GRADE, il n'existe aucun cadre analogue pour évaluer la qualité des données expérimentales et écologiques utilisées pour déterminer les marqueurs moléculaires de l'adaptation virale. Cependant, plusieurs principes scientifiques généraux peuvent être pris en compte au cours de l'évaluation de la pertinence et de la fiabilité de ces données. Par exemple, plus les critères suivants sont respectés pour une signature moléculaire particulière, plus la fiabilité des données est grande : répétabilité (c.-à-d. plusieurs rapports indépendants), observation de mutation dans des isolats naturels et validation expérimentale du phénotype *in vitro* et *in vivo*.

L'interprétation des signatures moléculaires de l'adaptation des virus de la grippe aviaire chez les mammifères doit donc être faite avec prudence. Par exemple, une mutation qui entraîne une adaptation d'une souche ou d'un sous-type particulier peut ne pas nécessairement conférer une adaptation dans le contexte d'une souche ou d'un sous-type différent. De même, les mutations

qui entraînent une adaptation chez une espèce de mammifère particulière (par exemple, les souris) ne confèrent pas nécessairement une adaptation à d'autres espèces de mammifères, y compris les humains.

La longueur de la protéine d'hémagglutinine (HA) des virus de la grippe peut varier en fonction du sous-type (et parfois, en fonction de l'isolat au sein d'un sous-type donné). Malheureusement, aucune convention universelle pour la numérotation des HA n'a été établie – bien que plusieurs études aient proposé des cadres. Pour les sous-types couramment étudiés, des souches de référence particulières sont le plus souvent utilisées pour faciliter l'harmonisation des séquences [H1 = A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1), H3 = A/Aichi/2/1968 (H3N2), H5 = A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)]. Cependant, les souches de référence peuvent différer au niveau des sous-types moins étudiés et la documentation primaire doit être examinée pour déterminer la souche de référence.

Dans le rapport qui suit, nous résumons les signatures moléculaires qui ont été associées à l'adaptation des virus de la grippe aviaire aux mammifères. Chacun des huit segments génomiques du virus de la grippe est résumé dans une section distincte du rapport. Nous avons également ajouté des tableaux supplémentaires à la conclusion du rapport (Tableaux 9-11) qui résument les mutations et les phénotypes associés aux isolats viraux provenant d'hôtes humains et mammifères pour la période allant de 2019 à aujourd'hui.

RAPPORT PRINCIPAL

Hémagglutinine (HA) (segment 4)

L'HA est la glycoprotéine virale principale responsable de la liaison aux récepteurs de l'acide sialique des cellules hôtes et de la médiation de l'entrée. Plusieurs des mutations dans l'hémagglutinine associées à l'adaptation aux mammifères modifient la préférence de liaison aux récepteurs de l'acide sialique α2,3 (aviaire) à ceux de l'acide sialique α2,6 (mammifère), modifient le pH nécessaire pour la fusion ou changent la thermostabilité de l'HA. Par exemple, T160A et Q226L (numérotation H3) ont été bien caractérisés pour déplacer la préférence de liaison aux récepteurs vers la liaison à l'acide sialique α2,6 au moyen d'une variété de sous-types du virus de la grippe. Les motifs R-X-R/K-R retrouvés aux positions de 326 à 329 (numérotation du H3) ou entre les positions 323 et 330 (numérotation du H5) constituent le site de clivage polybasique des virus de l'influenza aviaire hautement pathogène H5 et H7 et confèrent à l'HA la capacité d'être clivée par des protéases davantage de promiscuité qui peuvent également faciliter la réplication dans les tissus en dehors du tractus respiratoire des humains. Dans le contexte de la grippe A(H5N1), la mutation K387I diminue le pH nécessaire pour la fusion, stabilise l'HA et a été démontrée comme augmentant la virulence chez les souris.

Tableau 1. Marqueurs et motifs moléculaires dans le gène de l'hémagglutinine (HA; segment 4) du virus de la grippe impliqués dans la pathogénicité du virus de la grippe aviaire (VGA), la liaison aux récepteurs, l'infectiosité et la transmission chez les mammifères (non humains)†.

Mutation/motif [b]		Phénotype	Sous-types analysés	Références
Numérotation de H3	**Numérotation de H5**			
N2S (numérotation de H4)		Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Liaison réduite avec le α2,3	H4N2	[1]
Y17H		Diminution du pH de la fusion de l'HA Virulence réduite chez les furets	H9N2	[2]
H18Q	H8Q	Infectivité réduite dans les cellules de mammifères Thermostabilité accrue de l'HA	H5N1 (élément central de PR8)	[3]
N18D (numérotation de H4)		Thermostabilité et pH de fusion réduits de l'HA Liaison réduite avec le α2,3	H4N2	[1]
	N27	Liaison réduite à DC-SIGN Infectivité réduite dans les cellules de mammifères	H5N1	[4]
	N39	Liaison réduite à DC-SIGN Infectivité réduite dans les cellules de mammifères	H5N1	[4]
A44S		Infectivité accrue dans les cellules de mammifères	H4N5	[5]
K64E		Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Augmentation du pH de fusion de l'HA	H7N9	[6]
L67V		Virulence accrue chez les souris (en combinaison avec PB2 E627K)	H1N3	[7]
	E91G	Liaison accrue avec le α2,6*	H5N1	[8]
D101N	D94N	Liaison accrue avec le α2,6	H5N1	[9]
	D94S	Liaison accrue du virus avec le α2,6*	H5N1	[10]
H110Y	H103Y	Infectivité réduite dans les cellules de mammifères Thermostabilité accrue de l'HA	H5N1 (élément central de PR8)	[3]
A110V		Infectivité accrue dans les cellules de mammifères	H6N2	[11]

		Aucun changement dans la liaison avec le α2,3 Diminution du pH de la fusion de l'HA Virulence accrue chez les souris et les cobayes		
N110S		Marqueur d'adaptation des mammifères*	H5N1	[12]
S110N		Particularité de la liaison aux récepteurs humains*	H5N1	[13]
I111L (numérotation de H4)		Infectivité accrue dans les cellules de mammifères	H4N5	[5]
A125T (numérotation de H7)		Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Liaison réduite avec le α2,6 Échappement immunitaire provenant du sérum de furets	H7N9	[14,15]
S126N	S121N	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[16]
	S123P	Liaison accrue avec le α2,6*	H5N1	[10]
D127N (numérotation du H9)		Ajout du site de glycosylation Virulence réduite chez les souris	H9N2	[17]
N127D (numérotation du H9)		Liaison accrue avec le α2,6 Virulence accrue chez les souris	H9N2	[17]
S127P		Liaison accrue avec le α2,6*	H5N6	[18]
	S128P	Liaison accrue avec le α2,6*	H5N6	[19]
S128P		Association à la dérive antigénique et à l'échappement immunitaire*	H5N1	[12]
G133E (numérotation de H7)		Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Échappement immunitaire provenant du sérum de furets	H7N9	[14]
A135V		Sensibilité réduite à la neutralisation*	H7N9	[20]
A135E		Liaison accrue avec le NeuGc α2,3 Aucun changement dans la liaison avec le NeuAc	H15N8	[21]
		Liaison accrue avec le NeuGc α2,3 Aucun changement dans la liaison avec le NeuAc	H7N3	[21]
A135T		Particularité de la liaison accrue aux récepteurs*	H7N7	[22]

V135T		Ajout du site de glycosylation Échappement immunitaire provenant du sérum des poulets	H7N9	23
T136S		Particularité de la liaison accrue aux récepteurs*	H7N7	22
S137K		Stabilisation dans la poche de liaison de SA de l'HA	H9N2	24
S137A	S133A	Liaison accrue du pseudovirus avec le α2,6 Liaison accrue avec le α2,6*	H5N1	25 10,26,27
		Liaison accrue avec le α2,6*	H5N6	18,28
A138V	A134V	Infectivité accrue dans les cellules SIAT Marqueur d'adaptation des mammifères*	H5N1	29,30 31
N138H		Poche de liaison de l'HA stabilisée	H9N2	24
	Q/H/I138N	Réplication accrue chez les mammifères*	H5N3	32
P139L		Particularité de la liaison aux récepteurs humains*	H5N1	13
G140R		Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H7N1	33
R140K		Sensibilité réduite à la neutralisation*	H7N9	20
N141K		Thermostabilité accrue de l'HA Infectivité réduite dans les cellules de mammifères Liaison réduite avec le α2,6*	H9N2	34
T141A		Association à la dérive antigénique et à l'échappement immunitaire*	H5N1	12
G143R	G139R	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	35
	E142G	Ajout du site de glycosylation*	H5N1	8
N144S		Ajout du site de glycosylation Liaison réduite avec le α2,3 Thermostabilité réduite de l'HA	H5N1	36
N149D (numérotation de H7)		Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Liaison accrue avec le α2,6	H7N9	14

T150A (numérotation de H9)		Thermostabilité accrue de l'HA Virulence accrue chez les souris	H9N2	37
A151T (numérotation de H7)		Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Liaison réduite avec le α2,6*	H7N9	15
155T		Liaison accrue avec le α2,6*	H3N8	38
		Liaison accrue avec le α2,6*	H9N2	39
S158N	S154N	Liaison accrue du virus avec le α2–6	H5N1	16 27
N158D	N154D	Virulence réduite chez les souris	H9N2	40
		Virulence réduite chez les souris Thermostabilité accrue de l'HA	H5N6	41
	D154N	Virulence accrue chez les souris et activité de la polymérase*	H5N3	42
S159N	S155N/D	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	16
		Virulence accrue chez les souris*	H5N3	42
		Liaison accrue du virus avec le α2,6*	H5N1	10
	S158N	Liaison accrue avec le α2,6*	H5N6	28
T160[a]	T156[a]	Ajout du site de glycosylation Échappement immunitaire provenant du sérum des poulets	H7N9	23
T160A	T156A	Liaison accrue aux récepteurs de type humain*	H3N8	43
		Liaison accrue du virus avec le α2,6, transmission accrue chez les cobayes Infectivité réduite dans les cellules de mammifères	H5N1	16,44 26,27,45,46
		De concert avec PB2 E627K, adaptation accrue chez les souris*	H5N2	42
		Virulence accrue chez les souris et activité de la polymérase*	H5N8	42
		Suppression du site de glycosylation au segment 158 Liaison accrue avec le α2,6*	H5N6	28,47
		Liaison accrue avec le α2,6*	H6N2	11

		Liaison accrue avec le α2,6*	H7N7	22
		Liaison accrue aux récepteurs de type humain*	H6Nx	48
A160T	A156T	Ajout d'un site de glycosylation au niveau du segment 158 Virulence accrue chez les souris	H5N6	47
R164Q (numérotation de H9)		Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Thermostabilité accrue de l'HA Évasion immunitaire provenant du sérum des poulets	H9N2	37
N166D (numérotation de H9)		Évasion immunitaire provenant du sérum des poulets Virulence réduite chez les souris	H9N2	37
A169T (numérotation de H7)		Ajout du site de glycosylation Échappement immunitaire provenant du sérum de souris	H7N9	49
	K172T	Liaison accrue avec le α2,6*	H5N1	8
	Y173H	Reconnaissance de l'acide sialique* Liaison accrue avec le α2,6*	H5N1	8
A180V (numérotation de H9)		Échappement immunitaire provenant du sérum	H9N2	50
G186V	G182V	Liaison accrue avec le α2,6	H7N9	51 52,53
N186K/D	N182K/D	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	16,30,35,44
V186N	V182N	Liaison accrue avec le α2,6 Liaison réduite avec le α2,3*	H5N1	27
		Liaison accrue avec le α2,6 Liaison réduite avec le α2,3	H13N6	54
N186[a]	N183[a]	Liaison accrue avec le α2,6*	H9N2	55
P186L	P182L	Liaison réduite avec le α2,3	H6N1	56
N186K	N182K	Liaison accrue au récepteur humain*	H5N1	45
D187G	D183G	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	57
	D183N	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	10

E190G	E186G	Liaison accrue du virus avec le α2,6, maintien de la liaison avec le α2,3, virulence réduite chez les souris	H5N1	57,58
E190A/K	E186A/K	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères	H5N1	45
E190V	E186V	Liaison réduite avec le α2,3 et le α2,6	H6N2	59
T190V	T186V	Affinité de liaison accrue aux cellules de mammifères et réplication accrue dans les cellules de mammifères	H9N2	60
T192I	T188I	Liaison accrue du pseudovirus avec le α2,6	H5N1	25
K193R/T	K189R/T	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	16,61
K193N	K189N	Infectivité réduite dans les cellules de mammifères	H5N1 (élément central de PR8)	3
N193[a]	N189[a]	Liaison accrue au récepteur*	H3N8	62
N193D	N189D	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Infectivité accrue dans les cellules humaines primaires Liaison accrue avec le α2,6 Virulence accrue, dissémination virale en dehors du tractus respiratoire, dissémination tissulaire vers le cerveau, chez les souris Virulence accrue, transmission accrue par contact, chez les furets	H5N1	63
	V190[a]	Réplication accrue chez les souris*	H9N2	55
A/V190E		Stabilisation de la poche de liaison de l'HA	H9N2	24
V190A		Stabilisation de la poche de liaison de l'HA	H9N2	24
H191[a]		Liaison accrue avec le α2,6* Infectivité accrue dans les cellules de mammifères*	H9N2	64
T192I		Liaison accrue avec le α2,6*	H5N6	65
Q196R/H	Q192R/H	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	35,57,66

	K193T	Liaison accrue aux récepteurs de type humain*	H13N6	67
N197K	N193K	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	35
	N198S	Liaison accrue avec le α2,6*	H5N1	8
V214I/A	V210I/A	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	66 10,12
V214I	V210I	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris	H5N8	42
	K212E/R/G	Réplication accrue chez les mammifères*	H5N3	32
M214V	M225V	Virulence réduite chez les souris	H5N6	68
	K218Q	Liaison accrue du virus avec le α2,3 et le α2,6	H5N1	10
I220T (numérotation de H9)		Infectivité accrue dans les cellules de mammifères et d'oiseaux Thermostabilité réduite de l'HA Échappement immunitaire provenant du sérum des poulets et des souris Virulence accrue chez les souris	H9N2	37
R220G/I		Liaison réduite avec le α2,3 et le α2,6 Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Activité réduite de la NA	H7N9	69
K222Q	K218Q	Infectivité réduite dans les cellules de mammifères	H5N1 (élément central de PR8)	3
I223V		Thermostabilité accrue de l'HA	H5N1	36
N224K		Affinité accrue avec les récepteurs de type humain*	H5N1	70
G225W	G236W	Infectivité réduite dans les cellules de mammifères Augmentation du pH de fusion de l'HA Thermostabilité réduite de l'HA Virulence réduite chez les souris	H5N6	68
G225D	G221D	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H6N1	71
G225[a]		Virulence accrue chez les mammifères*	H5N6	72
Q226L	Q222L	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H4N6	73
		Liaison accrue du virus avec le α2,6	H6N2	59

		Liaison accrue du virus avec le α2,6, liaison réduite avec le α2,3	H5N1	74 45,70
		Liaison accrue du virus avec le α2,6, liaison réduite avec le α2,3	H7N9	75,76
		Liaison accrue du virus avec le α2,6 Réplication accrue dans les cellules de mammifères et les furets Transmission accrue par contact chez les furets	H9N2	77,78 39,79
		Perte de liaison avec le α2,3	H10N8	80-82
		Liaison accrue au récepteur de type humain*	H5N6	65
		Liaison accrue avec le α2,6 Infectivité accrue dans les cellules de mammifères	H4N5	5
		Affinité accrue pour les récepteurs α2,6*	H7N9	52,83
		Liaison accrue avec le α2,6 Liaison réduite avec le α2,3 Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Stabilité accrue du pH de l'HA Virulence accrue et dissémination en dehors du tractus respiratoire, réponse inflammatoire accrue, chez les souris	H9N2	84-86
		Liaison accrue avec le α2,6	H10N3	87
Q226K	Q222K	Liaison réduite avec le α2,3 Liaison réduite avec le α2,6 Infectivité réduite dans les cellules de mammifères Thermostabilité réduite de l'HA	H5N1	45
Q226M	Q222M	Liaison accrue avec le a,2,6 Infectivité réduite dans les cellules de mammifères et d'oiseaux Thermostabilité réduite de l'HA	H9N2	84

Q226R	Q222M	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères	H4N4	5
		Infectivité réduite dans les cellules de mammifères Thermostabilité réduite de l'HA	H5N1	45
226Q	222Q	Liaison accrue avec le α2,6* Liaison accrue avec le α2,3*	H9N2	55
L226Q	L222Q	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris Stabilité accrue de la poche de liaison de l'HA	H9N2	24,88
	L217Q (numérotation du H7)	Liaison réduite avec le récepteur α2,6 Thermostabilité accrue de l'HA Diminution du pH de la fusion de l'HA Échappement immunitaire*	H7N9	14,15,89
T226A	T222A	Liaison accrue avec le α2,6*	H5N1	8
L226I	L222I	Liaison réduite avec le α2,3	H7N9	75
W226	W222	Particularité de la liaison accrue aux récepteurs*	H3N8	62
S227N	S223N	Liaison accrue du virus avec le α2,6 et infectivité accrue dans les cellules de mammifères	H5N1	30,57,74,90,91 45,92
S227R	S223R	Liaison accrue avec le α2,6*	H5N6	65
		Liaison accrue du virus avec le α2,3 et le α2,6	H5N1	10
S227G	S223G	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Liaison réduite avec le α2,6	H5N1	45
S227[a]	S223[a]	Poche de liaison du récepteur*	H3N8	62
H227Q	H223Q	Stabilité accrue de la poche de liaison de l'HA	H9N2	24
G228A/S	G224A/S	Liaison accrue avec le α2,6, double particularité du récepteur	H4N6	73
G228S	G224S	Réplication virale accrue dans les cellules de mammifères et virulence accrue chez les souris	H1N2	93
		Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	16,56,74,94

		Liaison réduite du virus avec le α2,6	H6N2	[59]
		Liaison réduite aux récepteurs α2,3 et α2,6	H7N9	[95]
		Liaison réduite avec le α2,3, aucune liaison avec le α2,6	H10N8	[80,82]
		Adaptation de l'hôte humain*	H3N8	[62]
		Liaison accrue avec le α2,6*	H10N3	[96]
G228	G224	Liaison accrue avec le α2,6 Liaison accrue avec le α2,3* Marqueur d'adaptation des mammifères*	H9N2	[55]
G228S/D	G224S/D	Liaison accrue avec le α2,6	H5N1	[45]
			H13N6	[67]
	L226Q	Liaison accrue avec les globules rouges*	H7N9	[97]
R229I		Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Activité accrue de la NA Liaison accrue avec le α2,3 Liaison accrue avec le α2,6 Virulence accrue chez les souris Échappement immunitaire provenant du sérum de furets	H7N9	[98]
L234		Marqueur d'adaptation des mammifères*	H9N2	[64]
P239S	P235S	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[66]
	Q238L	Liaison accrue avec le α2,6* Liaison réduite avec le α2,3* Marqueur d'adaptation des mammifères*	H5N1	[8]
	Q238R	Liaison accrue avec le α2,6* Liaison réduite avec le α2,3*	H5N1	[8]

		Marqueur d'adaptation des mammifères*		
R246K		Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Stabilité accrue du pH de l'HA Virulence accrue, dissémination virale en dehors du tractus respiratoire et vers le cerveau, réponse inflammatoire accrue, chez les souris	H9N2	85
E255K	E251K	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	57
E267K		Particularité de la liaison aux récepteurs humains*	H5N1	13
T318I	T315I	Diminution du pH de la fusion de l'HA Thermostabilité accrue de l'HA	H5N1	3,70
K319A (numérotation de H9)		Augmentation du pH de fusion de l'HA	H9N4	99
K319G (numérotation de H9)		Augmentation du pH de fusion de l'HA	H9N2	99
K319N (numérotation de H9)		Augmentation du pH de fusion de l'HA	H9N5	99
K319S (numérotation de H9)		Augmentation du pH de fusion de l'HA	H9N3	99
326 à 329	323 à 330 (R-X-R, K-R)	Séquence du motif de clivage polybasique requise pour les virus de l'influenza aviaire hautement pathogène	H5Nx	100-107
			H7Nx	108-110
K387I	K388I	Diminution du pH de fusion, stabilité accrue de l'HA, efficacité de réplication accrue et virulence accrue chez les souris	H5N1	111-113
K393E	K394E	Augmentation du pH de fusion, stabilité réduite de l'HA, virulence réduite chez les souris	H7N9	6
M404V		Particularité de la liaison aux récepteurs humains*	H5N1	13

L513S		Particularité de la liaison aux récepteurs humains*	H5N1	[13]
A452T (numérotation de H7)		Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H7N9	[114]
V537A		Virulence réduite chez les souris	H5N6	[68]
T197, G520 (numérotation de H9)		Transmission accrue par voie aérienne chez les furets*	H9N2	[79]
I223V, N144S		Thermostabilité accrue de l'HA Infectivité accrue dans les cellules	H5N1	[36]
S128T, A135E		Adhérence accrue à l'acide N-glycolylneuraminique (NeuGc) Liaison réduite à l'acide N-acétylneuraminique (NeuAc)	H7N3	[21]
I30V, A135E		Liaison accrue à NeuAc Liaison réduite à NeuGc	H7N3	[21]
T189A, A135E, K193R		Liaison accrue à NeuGc Liaison réduite à NeuAc	H7N3	[21]
K193R, A135E		Liaison à NeuAc et à NeuGc	H7N3	[21]
A135E, D189A, K193R		Liaison accrue à NeuGc Liaison réduite à NeuAc	H15N8	[21]
Q226L, A138, V186, P221		Liaison accrue avec le α2,6	H7N9	[53]
T40I, T71I, T157I, V223I		Liaison accrue avec le α2,6	H7N9	[115]
T71I, V223I		Liaison accrue avec le α2,6	H7N9	[115]
E83K, S128P	E75K, S123P	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[35]
E83K, S128P, R496K	E75K, S123P, R497K	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[35]
E83K, S128P, N197K, R496K	E75K, S123P, N193K, R497K	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[35]
E83K, N197K	E75K, N193K	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[35]
E83K, N197K, R496K	E75K, N193K, R497K	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[35]

E83K, R496K	E75K, R497K	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[35]
H110Y, T160A, Q226L, G228S (avec PB2 : E627K; PB1 : H99Y)	H103Y, T156A, Q222L, G224S (avec PB2 : E627K; PB1 : H99Y)	Transmission par voie aérienne chez les furets	H5N1	[116,117]
S114R, T115I	S107R, T108I	Virulence accrue chez les poulets et les souris, augmentation du pH de fusion	H5N1	[118] [27]
S119R, I155T, D145G/N, Q156R, H183N, Q226L, Q227M A190T		Préférence pour la liaison aux récepteurs humains*	H9N2	[119]
S128P, N197K	S123P, N193K	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[35]
S128P, N197K, R496K	S123P, N193K, R497K	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[35]
S128P, R496K	S123P, R497K	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[35]
Δ^{c}, A138V	L129V, A134V	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[120]
Δ, I155T	L129del, I151T	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[66,120]
S137A, T192I	S133A, T188I	Liaison accrue du pseudovirus avec le α2,6	H5N1	[25]
G143R, N186K	G139R, N182K	Liaison réduite avec le α2,3, liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[35,74]
N158D, N224K, Q226L, T318I	N154D, N220K, Q222L, T315I	Transmissible chez les furets	H5N1	[121]
N158S, Q226L	N154S, Q222L	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[122]
N158S, Q226L, N248D	N154S, Q222L, N244D	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[56,122]
S159N, T160A	S155N, T156A	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[16,56]

S159N, T160A, S227N	S155N, T156A, S223N	Liaison accrue du virus avec le α2,6, mortalité et propagation systémique réduites chez les souris	H5N1	123
T160A, K193T, N224K, Q226L	T156A, K189T, N220K, Q222L	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	61
T160A, Q226L	T156A, Q222L	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	16,56
T160A, Q226L, G228S	T156A, Q222L, G224S	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	16,56,124
T160A, S227N	T156A, S223N	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	16,56
T160A, G186V, G186A, Q226L		Liaison accrue avec le α2,6*	H7N9	125
V186N, N228K	V182N, N224K	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H7N9	95
V186K/G, K193T, G228S	V182 K/G, K189T, G224S	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H7N9	95
V186N, N224K, G228S	V182N, N220K, G224S	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H7N9	95
N186K, Q196R, Q226L, S227N, G228S	N182K, Q192R, Q222L, S223N, G224S	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	74
N186K, Q226L, S227N, G228S	N182K, Q222L, S223N, G224S	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	74
N186K, Q226L, G228S	N182K, Q222L, G224S	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	74
E187G, E190D, K193S, Q226L, G228S	E183G, E186D, K189S, Q222L, G224S	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	126

E187G, Q226L, G228S	E183G, Q222L, G224S	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[57]
D187G, S227N	D183G, S223N	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[57]
T189A, G192R	T185A, G188R	Réplication accrue chez les furets, transmission par voie aérienne chez les furets	H9N2 (avec élément central du H3N2 humain)	[127]
E190G, Q226E, G228S	E186G, Q222E, G224S	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[57]
T187P, M227L, PB2-E627K		Liaison accrue avec le α2,6 Liaison réduite avec le α2,3 Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris Transmission accrue par contact chez les cobayes	H9N2	[128]
K193T, G228S	K189T, G224S	Double liaison avec le α2,3 et le α2,6	H7N9	[95]
K193R, Q226L, G228S	K189R, Q222L, G224S	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[124,126]
Q196R, Q226L, S227N, G228S	Q192R, Q222L, S223N, G224S	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[74]
Q196R, Q226L, G228S	Q192R, Q222L, G224S	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[57,74]
Q196R, S227N	Q192R, S223N	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[57,74]
T192I, K193R		Liaison accrue avec le α2,6*	H5N1	[129]
N197K, R496K	N193K, R497K	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[35]
K222Q, S227R	K218Q, S223R	Liaison accrue du virus avec le α2,3 et le α2,6	H5N1	[130] [27]
N224K, G228S	N220K, G224S	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H7N9	[95]

Q226L, S227N, G228S	Q222L, S223N, G224S	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H5N1	[74]
Q226L, G228S	Q222L, G224S	Liaison accrue du virus avec le α2,6	H4N6	[73]
		Liaison accrue du virus avec le α2,6; réponse antivirale réduite chez l'hôte; tropisme tissulaire réduit chez les cobayes	H5N1	[16,44,56,57,74,76,94, 122,124,126,131,132]
		Liaison accrue du virus avec le α2,6	H7N7 (isolat humain)	[133]
		Perte de liaison avec le α2,3, pas de gain de liaison avec le α2,6	H10N8 (isolat humain)	[80,81,134]
		Liaison accrue avec le α2,6	H6N6	[135]
K222Q, S227R		Liaison accrue avec le α2,3*	H5N1	[136]
L331I/G453R		Virulence accrue chez les souris	H4N6	[137]

[a] Ces résidus ont été attribués à un phénotype particulier lorsqu'ils sont présents à la position indiquée sans référence au résidu sauvage (WT) à cette position.

[b] Pour faciliter la synthèse rapide, les mutations trouvées dans les rapports à partir de 2019 sont signalées au moyen de la numérotation de l'HA comme signalée dans la citation accompagnante. Pour les sous-types couramment étudiés, des souches de référence particulières sont le plus souvent utilisées pour faciliter l'harmonisation des séquences [H1 = A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1), H3 = A/Aichi/2/1968 (H3N2), H5 = A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)]. Cependant, les souches de référence peuvent différer au niveau des sous-types moins étudiés et la documentation primaire doit être examinée pour déterminer la souche de référence.

* Indique que le phénotype de la mutation a été décrit précédemment, mais n'a pas été vérifié expérimentalement par la source.

† Les mutations en **police noire** sont directement extraites de Suttie et coll. Les mutations en **police bleue** sont nouvellement extraites au moyen d'une stratégie de recherche analogue.

Neuraminidase (NA) (segment 6)

La neuraminidase (NA) est l'autre glycoprotéine virale importante. Elle est habituellement moins abondante sur la surface virale que l'hémagglutinine, mais elle joue un rôle essentiel dans la sortie en clivant les résidus d'acide sialique sur la surface de la cellule hôte afin de prévenir l'agrégation des particules virales nouvellement formées. La NA joue également un rôle dans l'entrée en clivant les résidus d'acide sialique sur les mucines, facilitant l'accès du virus aux cellules épithéliales du système respiratoire. Les suppressions dans la NA sont souvent observées au cours de l'adaptation des virus de la grippe aviaire lorsqu'ils passent à des hôtes aviaires ou mammifères. La NA est également la cible de la plus grande classe de traitements antiviraux utilisés pour traiter la grippe (inhibiteurs de la NA) et de nombreuses mutations ont été décrites comme contribuant à la résistance contre cette classe de médicaments (par exemple, H274Y, R292K).

Tableau 2. Marqueurs et motifs moléculaires dans le gène de la neuraminidase (NA; segment 6) des virus de la grippe aviaire A associés à une virulence accrue et à une résistance aux antiviraux†.

Mutation/ motif (numérotation du N2)	Phénotype	Sous-types analysés	Références
Délétion de 49 à 68	Virulence accrue chez les souris	H5N1 (avec élément central du H1N1)	138,139
	Virulence accrue chez les souris	H7N9	140
Délétion de 54 à 72	Virulence accrue chez les souris, mais pas chez les poulets	H5N1	141
	Virulence accrue chez les souris	H7N9	140
	Virulence accrue chez les souris et les poulets	H1N1	142
Délétion de 54 à 73	Virulence accrue chez les souris	H7N9	140
Délétion de 54 à 75	Virulence accrue chez les poulets, mais pas chez les canards	H7N1	143
Délétion de 54 à 81	Réplication accrue dans les lignées cellulaires du poulet, mais pas dans celles du canard Réplication accrue dans le tractus respiratoire des poulets	H2N2	144
Délétion de 57 à 65	Virulence accrue chez les souris	H7N9	145

Délétion de 57 à 65	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères* Virulence accrue chez les souris*	H6N6	135
Délétion de 69 à 73	Virulence accrue chez les mammifères*	H7N9	125
A48D	Liaison accrue avec le α2,6 Charges virales réduites dans le cerveau des souris	H5N1	146
V116A	Résistance réduite à l'oseltamivir et au zanamivir	H5N1	147,148
I117T	Résistance réduite à l'oseltamivir et au zanamivir	H5N1	149
		H13N6	67
E119A	Sensibilité réduite au zanamivir	H4N2	150
	Résistance réduite à l'oseltamivir et au zanamivir	H5N1	151,152
	Sensibilité réduite à l'oseltamivir, au zanamivir, au peramivir et au laninamivir	H7N9	153
E119D	Sensibilité réduite au zanamivir	H4N2	150
	Sensibilité réduite à l'oseltamivir, au zanamivir et au peramivir	H5N1	151
	Sensibilité réduite à l'oseltamivir, au zanamivir, au peramivir et au laninamivir	H7N9	153
	Sensibilité réduite au zanamivir	H9N2	154
E119G	Sensibilité réduite au zanamivir	H4N2	150
	Résistance réduite au zanamivir et au peramivir	H5N1	151
	Résistance réduite au zanamivir, au peramivir et au laninamivir	H7N9	153
Q136L	Résistance réduite à l'oseltamivir et au zanamivir	H5N1	155
	Résistance réduite au zanamivir, au peramivir et au laninamivir	H7N9	153
R143K	Réplication accrue chez les mammifères*	H5N3	32
R152K	Sensibilité réduite au laninamivir	H7N9	153
H155Y	Résistance réduite aux inhibiteurs de la neuraminidase	H5N1	12
D198G	Résistance réduite à l'oseltamivir et au zanamivir	H5N1	156
V202I	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères	H5N6	41
L204M	Activité réduite de la NA Infectivité réduite dans les cellules humaines primaires	H5N1	146

	Virulence accrue et dissémination virale au cerveau, chez les souris		
I222M	Résistance réduite à l'oseltamivir	H5N1	156
I222K	Sensibilité réduite à l'oseltamivir, au zanamivir, au peramivir et au laninamivir	H7N9	153
I222R	Sensibilité réduite à l'oseltamivir et au laninamivir	H7N9	153
I222T	Sensibilité réduite à l'oseltamivir et au peramivir	H7N9	157
T223I	Réplication accrue chez les mammifères*	H5N3	32
S246N	Résistance réduite à l'oseltamivir	H5N1	148 12
T247P	Résistance réduite à l'oseltamivir et au zanamivir	H7N9	153
H274Y	Sensibilité réduite à l'oseltamivir et au peramivir	H5N1	151-153,156,158,159
	Résistance réduite à l'oseltamivir	H7N9	153
	Sensibilité réduite à l'oseltamivir et au peramivir Activité réduite de la NA		157
275H	Sensibilité réduite aux inhibiteurs de la NA*	H5N1	160
E276D	Sensibilité réduite à l'oseltamivir, au zanamivir, au peramivir et au laninamivir	H7N9	153
E277Q	Résistance réduite à l'oseltamivir	H5N1	161
R289K	Sensibilité réduite aux inhibiteurs de la NA*	H7N9	89
R292K	Sensibilité réduite au zanamivir	H4N2	150
	Résistance réduite à l'oseltamivir	H6N2	162
	Sensibilité réduite à l'oseltamivir, au zanamivir, au peramivir et au laninamivir	H7N9	163,164 165,166
	Résistance réduite à l'oseltamivir	H9N2	154
N294S	Sensibilité réduite à l'oseltamivir, au zanamivir et au peramivir	H5N1	151,152,158,167
	Sensibilité réduite au zanamivir	H7N9	153
S319F	Virulence accrue, dissémination virale au cerveau, chez les souris Liaison accrue avec le α2,6 Aucun changement dans la liaison avec le α2,3	H5N1	146
S327A	Marqueur d'adaptation des mammifères*	H9N2	64

N366S	Association à la dérive antigénique et à l'échappement immunitaire*	H5N1	12
369I	Perturbation du deuxième site de liaison à l'acide sialique*	H5N1	27
R371K	Sensibilité réduite à l'oseltamivir, au zanamivir, au peramivir et au laninamivir	H7N9	153
A395E	Association à la dérive antigénique et à l'échappement immunitaire*	H5N1	12
A401T	Liaison accrue du virus avec le α2–3.	H7N9	168
R403W	Marqueur d'adaptation des mammifères*	H9N2	64
S430G	Virulence accrue, dissémination virale au cerveau, chez les souris Liaison accrue avec le α2,6 Aucun changement dans la liaison avec le α2,3	H5N1	146
K432T	Sensibilité réduite au zanamivir	H5N1	169
V202I, T160A (dans l'HA)	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H5N6	41
V202I, A160T (dans l'HA)	Virulence réduite chez les souris	H5N6	41
A46D, L204M, S319F, S430G	Infectivité accrue dans les cellules humaines primaires Virulence accrue, dissémination virale au cerveau, chez les souris Liaison accrue avec le α2,6 Aucun changement dans la liaison avec le α2,3 Activité réduite de la NA	H5N1	146
I117V, I314V	Résistance réduite à l'oseltamivir	H5N1	147
E119V, E222V	Résistance réduite à l'oseltamivir	H7N9	170
E119A/D/G, H274Y	Sensibilité réduite à l'oseltamivir, au zanamivir et au peramivir	H5N1	151
I222L, S246N	Résistance réduite à l'oseltamivir	H5N1	169
I222M/V, H274Y	Sensibilité réduite à l'oseltamivir et au peramivir	H5N1	156
K150N, I222L, S246N	Résistance réduite à l'oseltamivir	H5N1	148
72T, 370L, 392I, 427I	Confère la capacité de se répliquer dans les cellules murines*	N9N2	86

* Indique que le phénotype de la mutation a été décrit précédemment, mais n'a pas été vérifié expérimentalement par la source.

† Les mutations en **police noire** sont directement extraites de Suttie et coll. Les mutations en **police bleue** sont nouvellement extraites au moyen d'une stratégie de recherche analogue.

Mutation /motif	Phénotype	Sous-types analysés	Références
D9N	Virulence accrue chez les souris	H5N1	171,172 79
V25A	Virulence accrue chez les souris	Élément central de H5N1 avec la NS de H1N1	173
K61R	Expression réduite de la PB2 dans les cellules de mammifères	H9N2	174
I63T	Pathogénicité réduite chez les souris	H5N1	141
T63I	Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
L89V	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H5N2 (et H5N3, H5N8)	42
	Virulence accrue chez les souris*	H5N8	176
	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H11N9	177
	Virulence accrue chez les souris*	H9N2	39
	Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères* Virulence accrue chez les souris*	H13N6	67
S155N	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H9N2	178
E158G	Activité accrue de la polymérase dans une lignée cellulaire de mammifères, virulence accrue chez les souris	H5N2	179
		H5N9	179
E158K	Activité accrue de la polymérase et de la réplication dans une lignée cellulaire de mammifères, virulence accrue chez les souris	H4N6	137
I76T	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, dans les cellules de mammifères	H13N8	180

S181A	Stabilité réduite de la PB2 Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères Virulence réduite, réponse immunitaire inflammatoire accrue, chez les souris	H5N1	181
S181E	Stabilité réduite de la PB2 Activité réduite de la polymérase, infectivité réduite, dans les cellules de mammifères Virulence réduite, réponse immunitaire inflammatoire accrue, chez les souris	H5N1	181
K187Q	Activité réduite de la polymérase dans les cellules de mammifères Virulence accrue, réponse immunitaire inflammatoire accrue, chez les souris	H5N1	181
K187R	Activité réduite de la polymérase dans les cellules de mammifères	H5N1	181
E192K	Activité accrue de la polymérase dans une lignée cellulaire aviaire et de mammifères, virulence accrue chez les souris	H5N1	182
A199S	Virulence accrue chez les souris	H5N1	172
Q236H	Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères*	H5N1	27
M238I	Activité réduite de la polymérase, infectivité réduite, dans les cellules de mammifères Virulence réduite chez les souris	H5N1	183
M283L	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H5N1	183
K251R	Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
D253N	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H9N2	184
D256G	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	Élément central de H5N1 avec pH1N1 PB2	185
T271A	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires aviaires et des mammifères*	H3N2 (aviaire)	186
		H5N1	187 26,27,188
		H7N9	189
I292V	Activité accrue de la polymérase dans une lignée cellulaire de mammifères, virulence accrue chez les souris	H9N2	190

	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, réponse immunitaire antivirale réduite, dans les cellules de mammifères Virulence accrue, mortalité accrue, chez les souris	H9N2	190
	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H10N8	191
	Pathogénicité et réplication accrues chez l'hôte mammifère*	H13N6	67
V292I	Activité réduite de la polymérase dans les cellules de mammifères Transmission réduite par voie aérienne chez les cobayes	H7N9	192
	Marqueur d'adaptation des mammifères*	H5N1	12
G309D	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H5N2	42
	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
	Virulence accrue chez les souris*	H9N2	39
	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H11N9	177
	Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères* Virulence accrue chez les souris*	H13N6	67
T339K	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H5N2 (et H5N3, H5N8)	42
	Pathogénicité accrue chez les mammifères*	H5N6	19
	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H11N9	177
E358V	Virulence réduite chez les souris	H7N3	193
K389R	Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N9	194
	Activité accrue de la polymérase*	H5N1	26,27

L339T	Activité de la polymérase et de la virulence réduites chez les souris	H5N1	195
Q368R	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
M473T	Activité réduite de la polymérase, infectivité réduite, dans les cellules de mammifères Virulence et mortalité réduites chez les souris	H7N9	196
H447Q	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
I471T	Changement dans le potentiel électrostatique*	H7N3	175
R477G	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H5N2 (et H3N2, H5N8)	42
	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
	Virulence accrue chez les souris*	H9N2	39
K482R	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N9	197,198
I495V	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H5N8 (et H5N2, H5N3)	42
	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
	Virulence accrue chez les souris	H9N2	39
I504V	Activité accrue de la polymérase chez les souris *	H13N6	67
K526R	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H5N1	199 27,200
	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N9	199
	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères*	H7N9	89
M535I	Rétablissement de l'activité de la polymérase virale dans les cellules de mammifères en l'absence de PB2-E627K*	H5N1	201
M535L	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N9	202

	Restauration de l'activité de la polymérase	H7N9	89
I559T	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, dans les cellules de mammifères	H13N8	180
K562R	Activité accrue de la polymérase Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H9N2	174
A588T	Cela peut augmenter l'activité de la polymérase dans les cellules humaines	H5N1	27
A588V	Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans des lignées cellulaires de mammifères et d'oiseaux, virulence accrue chez les souris	H7N9	191
		H9N2	191 39,174
		H10N8	191 203
	Virulence accrue chez les souris*	H7N9	125
Q591K	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires mammifères et aviaires, réplication accrue dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence accrue chez les souris	H5N1	182,204
	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères* Virulence accrue chez les souris*	H5N1	10
	Virulence accrue, mortalité accrue, chez les souris	H5N8	205
	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires aviaires et de mammifères	H7N9	189,202 196
	Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans une lignée cellulaire de mammifères, virulence accrue chez les souris	H9N2	206
V598T/I	Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence accrue chez les souris	H7N9	194
		H5N1	27

E627K	Activité accrue de la polymérase et de la réplication dans une lignée cellulaire de mammifères, virulence accrue chez les souris	H4N6	137
	Activité polymérase accrue, virulence accrue chez les souris, contribue à la pathogénicité aérienne des VIA chez les furets et à la transmission par contact chez les cochons d'Inde. Activité de la polymérase et réplication réduites dans les lignées cellulaires aviaires. Virulence réduite chez les poulets.	H5N1	116,158,172,185,207-216 13,26,27,200,217
	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence accrue chez les souris	H7N7	218,219
	Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence accrue chez les souris	H7N9	218,220 221
	Réplication virale accrue*	H7N9	125
	Activité accrue de la polymérase dans une lignée cellulaire de mammifères, virulence accrue chez les souris	H9N2	218,222 174
E627V	Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence accrue chez les souris	H5N1	182 26
	Activité accrue de la polymérase et infectivité accrue, dans les lignées cellulaires de mammifères Virulence accrue chez les souris	H9N2	174
K627E	Activité réduite de la polymérase, infectivité réduite, dans les cellules de mammifères Transmission réduite par voie aérienne chez les cobayes	H7N9	192
	Infectivité réduite dans les cellules de mammifères Virulence et mortalité réduites chez les souris	H7N9	196
K627E	Virulence accrue chez les poulets	H5N1	223
A676T	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H5N8 (et H5N2, H5N3)	42

		H7N3	175
	Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères* Virulence accrue chez les souris*	H13N6	67
D701N	Réplication virale accrue dans les cellules de mammifères et virulence accrue chez les souris	H1N2	93
	Activité accrue de la polymérase*	H3N8	43
	Activité accrue de la polymérase, efficacité accrue de la réplication, virulence et transmission par contact accrues chez les cobayes, virulence accrue chez les souris	H5N1	44,182,224-226 26
	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H5N6	65
	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue, dissémination virale en dehors du tractus respiratoire, chez les souris	H5N8	205,227
	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N9	189,202 196
	Adaptabilité accrue chez les mammifères*	H7N9	125
	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H9N2	218
	Activité de réplication accrue de la polymérase de l'ARN de la grippe aviaire chez les humains*	H10N3	87
D701V	Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence accrue chez les souris	H5N1	182
K702R	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H5N1	228
	Expression réduite de la PB2 dans les cellules de mammifères	H9N2	174
S714R	Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N7	218,229,230
	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H9N2	218
S715N	Virulence réduite chez les souris	H5N1	231

A717T	Expression réduite de la PB2 dans les cellules de mammifères	H9N2	[174]
Q73E, K526R, L183S, P112L, N100S	Activité accrue de la polymérase	H5N1	[232]
G74R, F323V, Q507R	Activité accrue de la polymérase	H5N1	[232]
L89V, G309D	Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères* Virulence accrue chez les souris*	H5N1	[27]
L89V, A676T, K627E, I495V, R477G, T339K, G309D	Activité accrue de la polymérase*	H11N9	[233]
E158K, E627K	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H4N6	[137]
M28I, A274T, K526R, I553V, L607V	Activité réduite de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H5N1	[234]
I283M, K526R	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Réponse immunitaire inflammatoire accrue chez les souris	H5N8	[235]
I292V, R389K, A588V, T598M, L648V, T676M	Activité accrue de la polymérase Virulence accrue chez les souris	H10N8	[203]
L89V, G309D	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères et virulence accrue chez les souris	H5N1	[236]

L89V, G309D, T339K, R477G, I495V, K627E, A676T	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères et virulence accrue chez les souris	H5N1	236 79
M147L, E627K	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères et virulence accrue chez les souris	H9N2	237
I147T, K339T, A588T	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères et virulence accrue chez les souris	H5N1	238
I283M, K526R	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue, mortalité accrue, chez les souris	H5N8	239
V292I, E627K	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, dans les cellules de mammifères	H7N9	240
S489P, NP-V408I	Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les furets	H5N1	217
K526R, E627K	Activité accrue de la polymérase et réplication virale accrue dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence accrue chez les souris	H5N1	199
		H7N9	199
K526R, R288Q, R288Q/K526R	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H5N1	241
E627K, D701N	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N9	242
E627K, S714R	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N7	218
		H7N9	218
		H9N2	218
E627K, D701N, S714R	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence accrue chez les souris	H9N2	218

E627K, PB1-V719M	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, dans les cellules de mammifères Virulence, réponse immunitaire inflammatoire et mortalité accrues chez les souris	H7N9	[243]
E627K, PA-N444D	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, dans les cellules de mammifères Virulence, réponse immunitaire inflammatoire et mortalité accrues chez les souris	H7N9	[243]
E627K, PB1-V719M, PA-N444D	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, dans les cellules de mammifères Virulence, réponse immunitaire inflammatoire et mortalité accrues chez les souris	H7N9	[243]
E627K, PB1-E739G	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H6N1	[244]
E627K, HA-A110V	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H5N6	[11]
D701N, S714R	Activité accrue de la polymérase dans une lignée cellulaire de mammifères, virulence accrue chez les souris	H5N1	[245]
	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N7	[218]
	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N9	[218]
	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H9N2	[218]
E627K (avec l'HA : H110Y, T160A, Q226L, G228S; PB1 : H99Y)	Permettre la transmission par voie aérienne entre les furets et la transmission par contact entre les cochons d'Inde	H5N1	[116,117]

Protéine de base de la polymérase 2 (PB2) (segment 1)

La protéine de base de la polymérase 2 (PB2) est l'une des trois protéines codées par le virus qui forment le complexe de la polymérase virale. La PB2 reconnaît la coiffe 5' des ARNm de l'hôte, qui sont ensuite clivés par le complexe de la polymérase virale et ajoutés aux ARNm viraux pour en augmenter la stabilité. La PB2 interagit avec plusieurs protéines de l'hôte et il y a donc souvent des

mutations adaptatives dans la PB2 lorsque le virus de la grippe saute dans de nouveaux hôtes. Les marqueurs Q591K, E627K et D701N sont des exemples de marqueurs importants d'adaptation aux mammifères dans la protéine PB2 qui ont été détectés dans plusieurs sous-types du virus de la grippe. Ces mutations ont tendance à augmenter l'activité de la polymérase virale, ce qui entraîne une réplication plus efficace chez les mammifères et augmente souvent la virulence.

Tableau 3. Marqueurs et motifs moléculaires dans la protéine de base de la polymérase 2 (PB2; segment 1) du virus de la grippe aviaire A associés à l'activité de la polymérase, à la virulence et à la transmissibilité†.

Mutation /motif	Phénotype	Sous-types analysés	Références
D9N	Virulence accrue chez les souris	H5N1	171,172 79
V25A	Virulence accrue chez les souris	Élément central de H5N1 avec la NS de H1N1	173
K61R	Expression réduite de la PB2 dans les cellules de mammifères	H9N2	174
I63T	Pathogénicité réduite chez les souris	H5N1	141
T63I	Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
L89V	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H5N2 (et H5N3, H5N8)	42
	Virulence accrue chez les souris*	H5N8	176
	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H11N9	177
	Virulence accrue chez les souris*	H9N2	39
	Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères* Virulence accrue chez les souris*	H13N6	67
S155N	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H9N2	178
E158G	Activité accrue de la polymérase dans une lignée cellulaire de mammifères, virulence accrue chez les souris	H5N2	179

		H5N9	[179]
E158K	Activité accrue de la polymérase et de la réplication dans une lignée cellulaire de mammifères, virulence accrue chez les souris	H4N6	[137]
I76T	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, dans les cellules de mammifères	H13N8	[180]
S181A	Stabilité réduite de la PB2 Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères Virulence réduite, réponse immunitaire inflammatoire accrue, chez les souris	H5N1	[181]
S181E	Stabilité réduite de la PB2 Activité réduite de la polymérase, infectivité réduite, dans les cellules de mammifères Virulence réduite, réponse immunitaire inflammatoire accrue, chez les souris	H5N1	[181]
K187Q	Activité réduite de la polymérase dans les cellules de mammifères Virulence accrue, réponse immunitaire inflammatoire accrue, chez les souris	H5N1	[181]
K187R	Activité réduite de la polymérase dans les cellules de mammifères	H5N1	[181]
E192K	Activité accrue de la polymérase dans une lignée cellulaire aviaire et de mammifères, virulence accrue chez les souris	H5N1	[182]
A199S	Virulence accrue chez les souris	H5N1	[172]
Q236H	Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères*	H5N1	[27]
M238I	Activité réduite de la polymérase, infectivité réduite, dans les cellules de mammifères Virulence réduite chez les souris	H5N1	[183]
M283L	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H5N1	[183]
K251R	Virulence accrue chez les souris*	H7N3	[175]
D253N	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H9N2	[184]
D256G	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	Élément central de H5N1 avec pH1N1 PB2	[185]
T271A		H3N2 (aviaire)	[186]

	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires aviaires et des mammifères*	H5N1	[187] [26,27,188]
		H7N9	[189]
I292V	Activité accrue de la polymérase dans une lignée cellulaire de mammifères, virulence accrue chez les souris	H9N2	[190]
	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, réponse immunitaire antivirale réduite, dans les cellules de mammifères Virulence accrue, mortalité accrue, chez les souris	H9N2	[190]
	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H10N8	[191]
	Pathogénicité et réplication accrues chez l'hôte mammifère*	H13N6	[67]
V292I	Activité réduite de la polymérase dans les cellules de mammifères Transmission réduite par voie aérienne chez les cobayes	H7N9	[192]
	Marqueur d'adaptation des mammifères*	H5N1	[12]
G309D	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H5N2	[42]
	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H7N3	[175]
	Virulence accrue chez les souris*	H9N2	[39]
	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H11N9	[177]
	Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères* Virulence accrue chez les souris*	H13N6	[67]
T339K	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H5N2 (et H5N3, H5N8)	[42]
	Pathogénicité accrue chez les mammifères*	H5N6	[19]
	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H11N9	[177]
E358V	Virulence réduite chez les souris	H7N3	[193]
K389R	Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N9	[194]
	Activité accrue de la polymérase*	H5N1	[26,27]
L339T	Activité de la polymérase et de la virulence réduites chez les souris	H5N1	[195]

Q368R	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
M473T	Activité réduite de la polymérase, infectivité réduite, dans les cellules de mammifères Virulence et mortalité réduites chez les souris	H7N9	196
H447Q	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
I471T	Changement dans le potentiel électrostatique*	H7N3	175
R477G	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H5N2 (et H3N2, H5N8)	42
	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
	Virulence accrue chez les souris*	H9N2	39
K482R	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N9	197,198
I495V	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H5N8 (et H5N2, H5N3)	42
	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
	Virulence accrue chez les souris	H9N2	39
I504V	Activité accrue de la polymérase chez les souris *	H13N6	67
K526R	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H5N1	199 27,200
	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N9	199
	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères*	H7N9	89
M535I	Rétablissement de l'activité de la polymérase virale dans les cellules de mammifères en l'absence de PB2-E627K*	H5N1	201
M535L	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N9	202
	Restauration de l'activité de la polymérase	H7N9	89
I559T	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, dans les cellules de mammifères	H13N8	180

K562R	Activité accrue de la polymérase Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H9N2	174
A588T	Cela peut augmenter l'activité de la polymérase dans les cellules humaines	H5N1	27
A588V	Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans des lignées cellulaires de mammifères et d'oiseaux, virulence accrue chez les souris	H7N9	191
		H9N2	191 39,174
		H10N8	191 203
	Virulence accrue chez les souris*	H7N9	125
Q591K	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires mammifères et aviaires, réplication accrue dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence accrue chez les souris	H5N1	182,204
	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères* Virulence accrue chez les souris*	H5N1	10
	Virulence accrue, mortalité accrue, chez les souris	H5N8	205
	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires aviaires et de mammifères	H7N9	189,202 196
	Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans une lignée cellulaire de mammifères, virulence accrue chez les souris	H9N2	206
V598T/I	Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence accrue chez les souris	H7N9	194
		H5N1	27
E627K	Activité accrue de la polymérase et de la réplication dans une lignée cellulaire de mammifères, virulence accrue chez les souris	H4N6	137
	Activité polymérase accrue, virulence accrue chez les souris, contribue à la pathogénicité aérienne des VIA chez les furets et à la transmission par contact chez les cochons d'Inde. Activité de la polymérase et réplication réduites dans les lignées cellulaires aviaires. Virulence réduite chez les poulets.	H5N1	116,158,172,185,207-216 13,26,27,200,217

	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence accrue chez les souris	H7N7	218,219
	Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence accrue chez les souris	H7N9	218,220 221
	Réplication virale accrue*	H7N9	125
	Activité accrue de la polymérase dans une lignée cellulaire de mammifères, virulence accrue chez les souris	H9N2	218,222 174
E627V	Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence accrue chez les souris	H5N1	182 26
	Activité accrue de la polymérase et infectivité accrue, dans les lignées cellulaires de mammifères Virulence accrue chez les souris	H9N2	174
K627E	Activité réduite de la polymérase, infectivité réduite, dans les cellules de mammifères Transmission réduite par voie aérienne chez les cobayes	H7N9	192
	Infectivité réduite dans les cellules de mammifères Virulence et mortalité réduites chez les souris	H7N9	196
K627E	Virulence accrue chez les poulets	H5N1	223
A676T	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H5N8 (et H5N2, H5N3)	42
		H7N3	175
	Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères* Virulence accrue chez les souris*	H13N6	67
D701N	Réplication virale accrue dans les cellules de mammifères et virulence accrue chez les souris	H1N2	93
	Activité accrue de la polymérase*	H3N8	43
	Activité accrue de la polymérase, efficacité accrue de la réplication, virulence et transmission par contact accrues chez les cobayes, virulence accrue chez les souris	H5N1	44,182,224-226 26

	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H5N6	65
	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue, dissémination virale en dehors du tractus respiratoire, chez les souris	H5N8	205,227
	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N9	189,202 196
	Adaptabilité accrue chez les mammifères*	H7N9	125
	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H9N2	218
	Activité de réplication accrue de la polymérase de l'ARN de la grippe aviaire chez les humains*	H10N3	87
D701V	Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence accrue chez les souris	H5N1	182
K702R	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H5N1	228
	Expression réduite de la PB2 dans les cellules de mammifères	H9N2	174
S714R	Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N7	218,229,230
	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H9N2	218
S715N	Virulence réduite chez les souris	H5N1	231
A717T	Expression réduite de la PB2 dans les cellules de mammifères	H9N2	174
Q73E, K526R, L183S, P112L, N100S	Activité accrue de la polymérase	H5N1	232
G74R, F323V, Q507R	Activité accrue de la polymérase	H5N1	232
L89V, G309D	Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères* Virulence accrue chez les souris*	H5N1	27
L89V, A676T, K627E, I495V,	Activité accrue de la polymérase*	H11N9	233

R477G, T339K, G309D			
E158K, E627K	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H4N6	137
M28I, A274T, K526R, I553V, L607V	Activité réduite de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H5N1	234
I283M, K526R	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Réponse immunitaire inflammatoire accrue chez les souris	H5N8	235
I292V, R389K, A588V, T598M, L648V, T676M	Activité accrue de la polymérase Virulence accrue chez les souris	H10N8	203
L89V, G309D	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères et virulence accrue chez les souris	H5N1	236
L89V, G309D, T339K, R477G, I495V, K627E, A676T	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères et virulence accrue chez les souris	H5N1	236 79
M147L, E627K	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères et virulence accrue chez les souris	H9N2	237
I147T, K339T, A588T	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères et virulence accrue chez les souris	H5N1	238
I283M, K526R	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue, mortalité accrue, chez les souris	H5N8	239
V292I, E627K	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, dans les cellules de mammifères	H7N9	240

S489P, NP-V408I	Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les furets	H5N1	217
K526R, E627K	Activité accrue de la polymérase et réplication virale accrue dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence accrue chez les souris	H5N1	199
		H7N9	199
K526R, R288Q, R288Q/K526R	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H5N1	241
E627K, D701N	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N9	242
E627K, S714R	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N7	218
		H7N9	218
		H9N2	218
E627K, D701N, S714R	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence accrue chez les souris	H9N2	218
E627K, PB1-V719M	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, dans les cellules de mammifères Virulence, réponse immunitaire inflammatoire et mortalité accrues chez les souris	H7N9	243
E627K, PA-N444D	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, dans les cellules de mammifères Virulence, réponse immunitaire inflammatoire et mortalité accrues chez les souris	H7N9	243
E627K, PB1-V719M, PA-N444D	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, dans les cellules de mammifères Virulence, réponse immunitaire inflammatoire et mortalité accrues chez les souris	H7N9	243
E627K, PB1-E739G	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H6N1	244
E627K, HA-A110V	Activité accrue de la polymérase, infectivité accrue, dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H5N6	11
D701N, S714R	Activité accrue de la polymérase dans une lignée cellulaire de mammifères, virulence accrue chez les souris	H5N1	245

	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N7	[218]
	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N9	[218]
	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H9N2	[218]
E627K (avec l'HA : H110Y, T160A, Q226L, G228S; PB1 : H99Y)	Permettre la transmission par voie aérienne entre les furets et la transmission par contact entre les cochons d'Inde	H5N1	[116,117]

* Indique que le phénotype de la mutation a été décrit précédemment, mais n'a pas été vérifié expérimentalement par la source.
† Les mutations en **police noire** sont directement extraites de Suttie et coll. Les mutations en **police bleue** sont nouvellement extraites au moyen d'une stratégie de recherche analogue.

Protéine de base de la polymérase 1 (PB1) (segment 2)

La protéine de base de la polymérase 1 (PB1) est un autre composant du complexe de la polymérase virale qui code l'activité de la polymérase nécessaire à la synthèse de l'ARNm viral et à la réplication du génome. Dans certaines souches du virus de la grippe, le segment de la PB1 code également une protéine accessoire, PB1-F2, qui a des activités pléiotropiques, y compris la régulation de l'apoptose et la modulation de la réponse antivirale. La plupart des mutations bien caractérisées dans la PB1 augmentent l'activité de la polymérase virale dans les cellules de mammifères, ce qui a tendance à augmenter la réplication virale et la virulence (par exemple, D3V, D622G). Il n'y a que peu de rapports limités sur les signatures associées à l'adaptation des mammifères dans PB1-F2 à ce jour.

Tableau 4. Marqueurs et motifs moléculaires dans la protéine de base de la polymérase 1 (PB1; segment 2) du virus de la grippe A associés à l'activité de la polymérase, à la réplication, à la virulence et à la transmissibilité†.

Protéine	Mutation /motif	Phénotype	Sous-types analysés	Références
PB1	D3V	Activité accrue de la polymérase et réplication virale accrue dans les lignées cellulaires aviaires et de mammifères	H5N1	246 26
		Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H5N2	42
		Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
		Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans des lignées cellulaires aviaires et de mammifères	H9N2	79
		Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans des lignées cellulaires aviaires et de mammifères*	H13N6	67
	L13P	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
		Réplication accrue chez les mammifères*	H9N2	119
	N66S	Virulence accrue chez les mammifères*	H6Nx	48
	N105S	Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans une lignée cellulaire de mammifères, virulence accrue chez les souris	H5N1	182

	K207R	Activité réduite de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H5N1	247
	R207K	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
	269S	Activité accrue de la polymérase virale et virulence accrue chez les mammifères*	H3N2	248
	K328N	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
	I368V	Transmission accrue chez les furets*	H7N9	52
	S375N	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
		Virulence accrue*	H5N1	12
	N375S	Virulence accrue*	H5N1	12
	H436Y	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris* Virulence accrue chez les furets*	H7N3	175
		Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris* Virulence accrue chez les furets*	H11N9	177
		Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères* Virulence accrue chez les canards, les furets et les souris*	H13N6	67
	Y436H	Activité réduite de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence réduite chez les canards, les furets et les souris	H5N1	247
	A469T	Transmission accrue par voie aérienne chez les cobayes*	H7N3	175
	L473V	Activité accrue de la polymérase	H7N3	175
	V473L	Activité réduite de la polymérase et efficacité réduite de la réplication dans les cellules de mammifères	H1N1 avec PB2, PB1, PA NP provenant de H5N1	249

	S524G	Virulence accrue chez les souris Transmission accrue par voie aérienne chez les furets	H3N8	38
	K577E	Activité réduite de la polymérase et virulence réduite chez les souris	H9N2	250
	V598P	Activité réduite de la polymérase et efficacité réduite de la réplication dans les cellules de mammifères	H1N1 avec PB2, PB1, PA NP provenant de H5N1	249
	D622G	Activité réduite de la polymérase et virulence réduite chez les souris	H5N1	251 12,26,27
		Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les souris*	H5N2	42
		Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères*	H9N2	79
		Activité accrue de la polymérase et virulence accrue chez les souris*	H13N6	67
	V652A	Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
	M677T	Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
		Activité accrue de la polymérase virale et virulence accrue chez les mammifères*	H3N2	248
	T677M	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères, efficacité réduite de la réplication, virulence réduite chez les souris	H5N1	141
	S678N	Réplication virale accrue dans les lignées cellulaires aviaires et de mammifères	H7N7	230
	P708S	Virulence accrue chez les souris	H5N8	205
	V3A, N328K, N375S	Efficacité réduite de la réplication et de la virulence chez les furets	H5N1	252
	I368V, S409N	Transmission accrue chez les mammifères*	H9N2	119
	V473L, P598L	Activité réduite de la polymérase et réplication réduite dans les lignées cellulaires de mammifères	H1N1 avec PB2, PB1, PA NP provenant de H5N1	249

	P596S, L598P	Activité accrue de la polymérase	H5N1	232
	I674T, I724V, S720P, F696L, I674S, I674L	Activité accrue de la polymérase	H5N1	232
	H99Y (avec l'HA : H110Y, T160A, G226L, G228S; PB2 : E627K)	Transmission par voie aérienne chez les furets	H5N1	116,117
	N66S	Réplication, virulence et réponse antivirale accrues chez les souris	H5N1	253,254
PB1-F2	N66S	Virulence accrue, réponse immunitaire antivirale accrue, chez les souris*	H5N1	27
		Virulence accrue chez les souris*	H5N2* et H5N8	42
		Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
	T51M, V56A, E87G	Activité réduite de la polymérase, réplication et virulence réduites chez les souris	H5N1	255

* Indique que le phénotype de la mutation a été décrit précédemment, mais n'a pas été vérifié expérimentalement par la source.

† Les mutations en **police noire** sont directement extraites de Suttie et coll. Les mutations en **police bleue** sont nouvellement extraites au moyen d'une stratégie de recherche analogue.

Polymérase (PA) (segment 3)

La protéine de la polymérase (PA) est le troisième et dernier membre du complexe de la polymérase virale. Elle est responsable de cliver les coiffes 5' des ARNm hôtes. Les mutations adaptatives dans la PA accroissent le plus souvent l'activité du complexe de la polymérase, ce qui entraîne une réplication virale plus efficace chez les hôtes mammifères (par exemple, T97I, N383D). La PA est également la cible du plus récent antiviral ciblant le virus de la grippe (baloxavir marboxil) et les mutations dans la PA peuvent contribuer à la résistance aux antiviraux (par exemple, A36V). Certaines souches de la grippe codent également PA-X, une protéine accessoire qui contribue à l'arrêt de l'hôte en dégradant les ARNm de l'hôte et en atténuant la virulence. Par conséquent, les mutations qui entraînent une perte d'expression ou de fonction de PA-X sont souvent associées à une virulence accrue.

Tableau 5. Marqueurs et motifs moléculaires dans la polymérase (PA; segment 3) du virus de la grippe aviaire A associés à l'activité de la polymérase, à la réplication, à la virulence et à la transmissibilité†.

Protéine	Mutation /motif	Phénotype	Sous-types analysés	Références
PA	E26K	Infectivité réduite dans les cellules de mammifères et d'oiseaux Activité accrue de la polymérase Diminution de l'arrêt de la transmission dans les cellules hôtes	H3N8	256
	K26E	Associée à l'adaptation des mammifères*	H3N8	62
		Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Inhibition accrue de l'hôte		256
	P28L	Marqueur d'adaptation des mammifères*	H5N1	12
	32T	Infectivité et activité de la polymérase accrues dans les cellules de mammifères Réponse antivirale réduite dans les cellules de mammifères	H5N8	257
	T32M	Infectivité réduite dans les cellules de mammifères Réponse immunitaire antivirale accrue dans les cellules de mammifères	H5N8	257

	A36V	Résistance aux médicaments*	H5N1	12
	S37A	Virulence accrue chez les mammifères*	H5N3	32
		Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères*	H5N1	26,27
		Infectivité et activité de la polymérase accrues dans les cellules de mammifères*	H7N3	175
		Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N9	197
		Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères*	H13N6	67
	A37S	Activité réduite de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N7	258
	38D	Activité accrue de la polymérase dans les cellules aviaires et de mammifères*	H9N2	64
	S49Y	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence et réponse inflammatoire accrues chez les souris	H9N2	178
	V63I	Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence accrue chez les souris	H7N7	258,259
	A70V	Activité accrue de la polymérase*	H9N2	119
	T85A	Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères*	H5N1	8
	T97I	Virulence accrue chez les souris*	H3N8	43
		Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans une lignée cellulaire de mammifères, virulence accrue chez les souris	H5N1	182
		Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères et réplication accrue chez les souris	H5N2	260
		Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères	H6N1	261
		Infectivité et activité de la polymérase accrues dans les cellules de mammifères	H9N2	88

		Virulence accrue chez les souris Activité accrue de la polymérase virale dans les cellules de mammifères		
	I118T	Diminution de l'arrêt de la transmission dans les cellules hôtes	H9N2	256
	K142N/E	Virulence accrue chez les souris	H5N1	172 27
	K158R	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H5N1	246
	V160D	Associée à l'adaptation des mammifères*	H3N8	62
	K185R	Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères*	H5N1	27
		Pathogénicité et transmission accrues*	H6N2	11
	P190S	Virulence réduite chez les souris	H7N3	193
	E199D	Sensibilité réduite aux inhibiteurs de la PA	H9N2	79
	H266R	Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les oiseaux et les mammifères*	H7N3	175
	F227S	Marqueur d'adaptation à l'hôte mammifère*	H7N3	175
	C278Q	Marqueur d'adaptation à l'hôte mammifère*	H7N3	175
	L336M	Infectivité et activité de la polymérase accrues dans les cellules de mammifères*	H5N1	232
	D347G	Infectivité et activité de la polymérase accrues dans les cellules de mammifères* Virulence et réponse inflammatoire accrues chez les souris	H9N2	178
	G347D	Activité accrue de la polymérase virale et virulence accrue chez les mammifères*	H3N2	248
	K356R	Marqueur d'adaptation à l'hôte mammifère* Virulence et activité de la polymérase accrues chez les mammifères*	H3N8	62,262
		Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence accrue chez les souris	H9N2	263 119

		Réplication accrue chez les mammifères*		
	R367K	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères et les cellules humaines primaires Virulence accrue chez les souris	H5N1	264
	N383D	Activité accrue de la polymérase virale et virulence accrue chez les mammifères*	H3N2	248
		Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires aviaires et de mammifères Virulence accrue chez les mammifères*	H5N1	265,266 26,129
		Virulence et transmission accrues chez les mammifères*	H6N2	11
		Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
		Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires aviaires et de mammifères*	H13N6	67
	Q400P	Virulence réduite chez les souris	H7N3	193
	N409S	Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N9	197
	N409S S409N	Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères*	H5N1	26,27
		Activité accrue de la polymérase et de la réplication dans les lignées cellulaires de mammifères*	H13N6	67
		Virulence accrue*	H10N3	87
		Virulence et activité de la polymérase accrues chez les mammifères*	H3N8	262
	S409N S421I	Potentiel d'infectivité accrue chez les humains Potentiel d'augmentation de la pathogénicité*	H10N3	87
		Virulence accrue chez les souris	H5N1	172
	R443K	Virulence accrue chez les souris	H5N1	173
	K497R	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N9 (isolat humain)	198

	T515A	Activité réduite de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence réduite chez les canards	H5N1	247
	A515T	Activité de la polymérase et virulence accrues chez les mammifères*	H11N9	177
	S/A515T	Infectivité accrue chez les mammifères*	H5N3	32
	S/A515T I545V	Activité de la polymérase et virulence accrues chez les mammifères et les oiseaux*	H7N3	175
		Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H9N2	88
	I550L	Infectivité et activité de la polymérase accrues dans les cellules de mammifères* Réponse antivirale réduite dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H5N8	67,257
	L550I	Infectivité et activité de la polymérase réduites dans les cellules de mammifères Réponse antivirale accrue dans les cellules de mammifères Virulence réduite chez les souris	H5N8	257
	Q556R	Virulence accrue chez les souris*	H5N8	205
	K615N	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H9N2	88
	K615N	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères et virulence accrue chez les souris	H7N7	229,230
	K615R	Marqueur d'adaptation des mammifères*	H5N1	8
	S631G	Virulence accrue chez les souris*	H5N1	8
	L653P	Marqueur d'adaptation des mammifères*	H7N3	175
	V100A, S409N	Marqueur d'hôte humain*	H7N9	89

	32T, 550L	Infectivité et activité de la polymérase accrues dans les cellules de mammifères* Réponse antivirale réduite dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H5N8	257
	T32M, L550I	Infectivité et réponses antivirales réduites dans les cellules de mammifères Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères	H5N8	257
	S37A, N383D	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires aviaires et de mammifères*	H9N2	79
	A343S, D347E	Activité accrue de la polymérase dans une lignée cellulaire de mammifères, virulence accrue chez les souris	H5N1	268
	P103H, S659L	Activité de la polymérase et réplication réduites dans une lignée cellulaire de mammifères, virulence réduite chez les souris	H7N7	269
	S224P, N383D	Activité accrue de la polymérase et réplication virale accrue dans des lignées cellulaires de canards et de souris, virulence accrue chez les souris et les canards	H5N1	265,266
	S409N, F672L	Transmission accrue chez les mammifères*	H9N2	119
	K142R, I147V, I171V, M182L	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N9	270
	V44I, V127A, C241Y, A343T, I573V	Réplication accrue dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence chez les souris	H5N1	271
	S149P, H266R, I357K, S515T	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H5N1	234

	K356R (avec PB2 E627K)	Activité accrue de la polymérase, capacité de réplication accrue dans les lignées cellulaires de mammifères, virulence accrue chez les souris	H9N2	263
	Troncatures entraînant une perte d'expression de PA-X	Réplication virale accrue dans des lignées cellulaires de mammifères et d'oiseaux, réponse inflammatoire accrue chez les souris, virulence accrue chez les souris, les poulets et les canards	H5N1	265,272-275
PA-X	Troncatures entraînant une perte d'expression de PA-X	Virulence réduite chez les souris, réponse inflammatoire inhibée de l'hôte	H9N2	275
	T118I	Inhibition accrue de l'hôte	H5N1	276
	V127I	Inhibition accrue de l'hôte	H5N1	276
	R195K	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères et les cellules humaines primaires Réponses inflammatoires accrues dans les cellules de mammifères Diminution de l'arrêt de l'hôte dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris Virulence accrue et transmission par voie aérienne et par contact chez le furet	H7N9	277
	K206R	Virulence accrue chez les souris et les furets	H9N2	277
	P210L	Virulence accrue chez les souris et les furets	H9N2	277

* Indique que le phénotype de la mutation a été décrit précédemment, mais n'a pas été vérifié expérimentalement par la source.
† Les mutations en **police noire** sont directement extraites de Suttie et coll. Les mutations en **police bleue** sont nouvellement extraites au moyen d'une stratégie de recherche analogue.

Nucléoprotéine (NP) (segment 5)

La nucléoprotéine (NP) du virus de la grippe interagit avec l'ARN viral dans le cadre du complexe ribonucléoprotéique viral. La NP joue des rôles de régulateur dans la synthèse de l'ARN viral, facilite l'importation nucléaire de l'ARN viral et est essentielle pour l'assemblage du virus. De nombreuses mutations dans la NP ont des phénotypes qui accroissent l'activité de la polymérase virale et la virulence (par exemple, N319K, K470R).

Tableau 6. Marqueurs et motifs moléculaires dans la nucléoprotéine (NP; segment 5) du virus de la grippe A associés à l'activité de la polymérase, à la virulence et à la transmissibilité†.

Mutation /motif	Phénotype	Sous-types analysés	Références
I41V[a]	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N9	242
V41I	Transmissibilité virale accrue*	H7N3	175
K91R	Activité réduite de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H5N1	278
M105V	Virulence accrue chez les poulets	H5N1	279,280
I109T	Activité de la polymérase et réplication virale accrues chez les poulets (mais pas chez les canards), virulence accrue chez les poulets	H5N1	279,280
A184K	Réplication accrue dans les cellules aviaires et virulence accrue chez les poulets, réponse accrue des interférons (IFN)	H5N1	281
K198R	Activité réduite de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H5N1	278
E210D	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N9	242
	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères*	H9N2	79
D210E	Transmissibilité virale accrue*	H7N3	175
K227R	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H5N1	278
F253I	Virulence réduite chez les souris*	H7N9	175

N319K	Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans les lignées cellulaires de mammifères	H7N7	229,282
	Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères*	H5N1	26
I353V	Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
M374V	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères	H5N8	283
E434K	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H9N2	80
T437M	Activité réduite de la polymérase* Infectivité réduite dans les cellules de mammifères	H7N9	284
K470R	Activité accrue de la polymérase et réplication accrue dans une lignée cellulaire de mammifères, virulence accrue chez les souris	H5N1	278
T437M, A286V	Virulence réduite chez les souris	H7N9	284
Q357L (avec PB2 : E627K)	Virulence accrue chez les souris	H5N1	172
E434K (avec l'HA : Q227P, D375E)	Transmission accrue par contact chez les cobayes	H9N2	80
E434K (avec l'HA : Q227P, PB2 : D195N)	Transmission accrue par contact chez les cobayes	H9N2	80
R99K, S345N (avec l'HA : H110Y, T160A, Q226L, G228S; PB2 : E627K; PB1 : H99Y, I368V)	Transmission par voie aérienne chez les furets	H5N1	116

* Indique que le phénotype de la mutation a été décrit précédemment, mais n'a pas été vérifié expérimentalement par la source.
† Les mutations en **police noire** sont directement extraites de Suttie et coll. Les mutations en **police bleue** sont nouvellement extraites au moyen d'une stratégie de recherche analogue.

Protéine non structurale (NS) (segment 8)

Le segment de la protéine non structurale (NS) code la protéine NS1, la principale protéine antagoniste antivirale codée par le virus de la grippe, et la protéine NS2/NEP, qui soutient l'exportation nucléaire des protéines ribonucléiques virales, régule l'équilibre de la synthèse et de l'exportation de l'ARN viral, et interagit avec la M1 pour soutenir l'assemblage viral. Les mutations dans la protéine NS1 augmentent souvent la capacité de NS1 à jouer le rôle d'antagonisme pour les protéines antivirales chez de nouveaux hôtes, ce qui entraîne une réduction des réponses antivirales et une réplication ainsi qu'une virulence accrue (par exemple, P42S).

Tableau 7. Marqueurs et motifs moléculaires dans le gène de la protéine non structurale (NS; segment 8) du virus de la grippe A associés à la réplication, à la virulence, à la pathogénicité et à la réponse aux antiviraux†.

Protéine	Mutation /motif	Phénotype	Sous-types analysés	Références
NS1	P42S	Virulence accrue chez les souris*	H3N8	43
		Virulence accrue et réponse antivirale réduite chez les souris	H5N1	285 12,27
		Virulence accrue et réponse antivirale réduite chez les souris*	H9N2	39,64,79
		Virulence accrue chez les souris*	H6Nx	48
		Virulence accrue chez les souris*	H13N6	67
	D74N	Réplication accrue dans les cellules de mammifères et pathogénicité accrue chez les souris	Élément central de H7N1 avec la protéine NS de H5N1	286
	Délétion de 80 à 84	Virulence accrue chez les poulets	H1N1 (aviaire)	287
		Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H5N1	288

	Délétion de 80 à 84 Y84F	Virulence accrue chez les poulets et les souris	Élément central de H1N1 avec l'HA, la NA et la NS de H5N1	289
		Virulence accrue chez les porcs	Élément central de H1N1 avec la NS de H5N1	289
		Réplication réduite dans les cellules de mammifères et réponse des interférons renforcée	H1N1 avec la NS de H5N1	290
	D92E	Virulence accrue chez les porcs et les souris	Élément central de H1N1 avec la NS de H5N1	291,292
	D92E I106M	Virulence accrue chez les poulets et les souris	Élément central de H1N1 avec l'HA, la NA et la NS de H5N1	289
		Réplication virale accrue dans les cellules de mammifères et virulence accrue chez les souris	H1N1 avec tous les gènes internes de H7N9	293
	I101M	Virulence accrue chez les souris*	H6Nx	48
	L103F	Réplication accrue chez les mammifères*	H5N6	18
	Y103F	Virulence accrue chez les souris*	H5N1	10
	I106M	Virulence accrue*	H5N1	12,27
		Virulence accrue chez les souris*	H5N2 (et H5N3, H5N8)	42
		Réplication accrue chez les mammifères*	H5N6	18
		Réplication virale accrue dans les cellules de	H9N2	79

		mammifères et virulence accrue chez les souris*		
	C138F	Réplication accrue dans les cellules de mammifères et réponse des interférons réduite	H5N1	294 27
		Virulence accrue chez les souris*	H5N2	42
	V149A	Virulence accrue et réponse à l'interféron réduite chez les poulets	H5N1	295 27
		Virulence et réplication virale accrues dans les cellules de mammifères*	H9N2	39,64
	I205N	Réponse immunitaire antivirale réduite chez les furets*	H5N1	10
	V226I	Virulence accrue*	H5N1	12
	T375G	Infectivité réduite dans les cellules de mammifères Virulence réduite chez les souris	H5N2	296
	P42S, E227/S228/E229/V230, N101D	Virulence accrue chez les souris*	H11N9	233
	P42S, L103F, M106I, V149A, E227K	Virulence accrue chez les mammifères*	H9N2	119
	L103F, I106M	Virulence accrue chez les souris	H5N1	297,298 27
		Virulence accrue chez les souris*	H11N9	233
	N205S (avec NS2 : T47A)	Réponse antivirale réduite chez les furets	H5N1	299
	G210R (avec : NS2 de M51I)	Réponse antivirale réduite chez les furets	H5N1	299
	P3S, R41K, D74N	Réplication accrue dans les cellules de mammifères et	Élément central de H7N1 avec la	286

		pathogénicité accrue chez les souris	protéine NS de H5N1	
	R38A, K41A	Réplication réduite dans les lignées cellulaires de mammifères et d'oiseaux	H7N1	[300]
	42S, 103L, 184G	Virulence accrue chez les souris, réponse aux interférons réduite chez les souris	H9N2	[86]
	K55E, K66E, C138F	Réplication accrue dans les cellules de mammifères et réponse des interférons réduite	H5N1	[294] [27]
	Délétion de 222 à 230	Réplication accrue dans les lignées cellulaires de mammifères et d'oiseaux	H5N1	[301]
	Délétion de 225 à 230	Réplication virale accrue dans les lignées cellulaires aviaires	H7N1	[111,302]
	Délétion de 225 à 230 ^{227}ESEV^{230} (Domaine du PDZ)	Aucune incidence sur la réplication virale dans les lignées cellulaires aviaires	H7N1	[303]
		Virulence accrue chez les souris	Virus H1N1 pdm09 avec un motif PDZ « aviaire »	[304]
	^{227}ESEV^{230} (Domaine du PDZ) ^{227}RSKV^{230}(domaine du PDZ)	Réplication virale réduite dans les lignées cellulaires de mammifères et d'oiseaux	H5N1	[301]
		Réplication virale et virulence accrues chez les souris, réplication virale réduite dans les lignées cellulaires humaines et de canard	H7N1	[305]
		Réplication virale réduite dans les lignées cellulaires humaines et de canard, mais aucun effet dans les cellules murines	H7N1	[305]

	Élongation de 230 à 237	Réplication et production de cytokines inflammatoires accrues chez les poulets	H9N2	306
	M16I	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H5N1	307
NS2/NEP	M16I, Y41C, E75G	Activité accrue de la polymérase dans les lignées cellulaires de mammifères	H5N1	307
	T47A (avec NS1 : N205S)	Réponse antivirale réduite chez les furets	H5N1	299
	M51I (avec NS1 : G2010R)	Réponse antivirale réduite chez les furets	H5N1	299

* Indique que le phénotype de la mutation a été décrit précédemment, mais n'a pas été vérifié expérimentalement par la source.
† Les mutations en **police noire** sont directement extraites de Suttie et coll. Les mutations en **police bleue** sont nouvellement extraites au moyen d'une stratégie de recherche analogue.

Matrice (M) (segment 7)

Le segment de la matrice code les protéines M1 et M2. M1 est une protéine structurale essentielle qui crée une « coquille » protéique sous la membrane virale. Il joue des rôles essentiels dans l'assemblage des virions et régule la stabilité de la particule virale. Les mutations dans M1 (par exemple, N30D) sont souvent associées à des changements dans la stabilité du virion, l'assemblage et l'évasion immunitaire. M2 est intégrée dans la membrane virale et forme un canal à protons qui aide à réguler la décapsidation virale dans l'endosome. La plupart des mutations dans M2 sont associées à la résistance à l'amantadine ou à la rimantadine, des antiviraux qui inhibent l'activité du canal ionique de M2, mais ils ne sont plus largement utilisés pour traiter le virus de la grippe saisonnière en raison d'une résistance généralisée.

Tableau 8. Marqueurs et motifs moléculaires dans le gène de la matrice (M; segment 7) du virus de la grippe A associés à la virulence et à la résistance aux antiviraux

Protéine	Mutation/motif	Phénotype	Sous-types analysés	Références
M1	V15I/T	Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
	D30N	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Affecte la morphologie des virus	H5N1	308
	N30D	Activité accrue de la polymérase virale et virulence accrue chez les mammifères*	H3N2	248
		Virulence accrue chez les souris*	H3N8	43
		Virulence accrue chez les souris	H5N1	309 12
		Virulence accrue chez les souris*	H5N2 (et H5N3, H5N8)	42
		Virulence accrue chez les souris*	H5N6	18
		Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
		Virulence accrue chez les souris*	H9N2	39
		Virulence accrue chez les souris*	H11N9	177
		Virulence accrue chez les souris*	H13N6	67
		Virulence accrue chez les souris*	H6Nx	48
	S31N/G	Résistance accrue à l'amantadine et à la rimantadine*	H5N1	27,87
	T37A	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H5N6	310
			H9N2	
	I43M	Virulence accrue chez les souris, les poulets et les canards	H5N1	311

		Virulence accrue chez les souris*	H5N2	42
	S82N	Marqueur d'adaptation des mammifères*	H5N1	12
	R95K	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue, mortalité accrue chez les souris	H9N2	312
	K102R	Infectivité réduite dans les cellules de mammifères Virulence réduite chez les souris	H5N6	313
	D156E	Infectivité réduite dans les cellules de mammifères Transmission réduite par voie aérienne chez les cobayes Production de virus sphéroïdal	H7N9	192
	A166V	Virulence accrue chez les souris*	H7N3	175
	A215T	Infectivité réduite dans les cellules de mammifères	H5N1	308
	T215A	Virulence accrue chez les souris	H5N1	309
		Activité accrue de la polymérase virale et virulence accrue chez les mammifères*	H3N2	248
		Virulence accrue chez les souris*	H5N1	12
			H3N8	43
			H5N2	42
			H5N6	18
			H7N3	175
			H9N2	39
			H11N9	177
			H13N6	67
			H6Nx	48
	K242N	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H9N2	312
	N30D, T215A	Virulence accrue chez les souris*	H11N9	233
	N30D, I43M, T215A	Virulence accrue chez les souris*	H9N2	79
	R95K, K242N	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	H9N2	312
	C148/C151/ H159/H162	Virulence accrue chez les souris*	H11N9	233
M2	L26F	Résistance accrue à l'amantadine et à la rimantadine	H5N1	314-316
	I/V27A/T/S		H5N1	314-318

		Résistance accrue à l'amantadine et à la rimantadine	H5N2	
	A30V/T/S	Résistance accrue à l'amantadine et à la rimantadine	H5N1	316-318
			H5N2	
			H7N2	
			H9N2	86
	S31N/G	Résistance accrue à l'amantadine et à la rimantadine	H5N1	315-321 39,52,79,160
			H5N2	
			H6N2	
			H7N9	
			H9N2	
			H10N3	87
	G34E	Résistance accrue à l'amantadine et à la rimantadine	H5N1	314
	S50C	Virulence accrue chez les souris*	H11N9	233

* Indique que le phénotype de la mutation a été décrit précédemment, mais n'a pas été vérifié expérimentalement par la source.
† Les mutations en **police noire** sont directement extraites de Suttie et coll. Les mutations en **police bleue** sont nouvellement extraites au moyen d'une stratégie de recherche analogue.

Phénotypes adaptatifs chez les mammifères validés expérimentalement associés à des constellations de mutations détectées dans des isolats de virus de la grippe aviaire

Dans certains cas, des isolats de grippe de différents sous-types ont été analysés expérimentalement pour leur adaptation aux mammifères. Cependant, la contribution de mutations propres aux phénotypes observés n'est pas décrite. Au lieu de cela, les souches elles-mêmes sont caractérisées et les mutations (par rapport aux isolats aviaires parentaux) sont signalées de manière globale. Elles sont saisies dans le tableau ci-dessous. Il est à noter que ce type de données n'a pas été saisi dans l'examen effectué par Suttie et coll., et donc les données ci-dessous proviennent de publications couvrant la recherche effectuée de 2019 à aujourd'hui.

Tableau 9. Souches du virus de la grippe A vérifiées expérimentalement et isolées chez des espèces aviaires contenant des marqueurs ou des motifs moléculaires associés à l'adaptation aux mammifères publiées de 2019 à juillet 2024‡¶.

Sous-type	Segment	Mutation/motif	Phénotype	Références
H5N6	HA	**S137A**, **S158N**, **T160A**, I192M, **226Q**, **228G**	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue, dissémination virale au cerveau, chez les souris	28
	NA	Délétion de 58 à 68, I26T, P48L, N59E, M50T, **T63I**, I64K, M65V, E70G, D100G, Q216H, K251I, R275G, T294I, R299M, K311T, D375N		

	PB1-F2	**N66S**	Transmission par contact réduite chez les canards	
H9N2	NA	I19T, M51V, N325S, G425R	Virulence accrue chez les souris	[322]
	PB1	I322M		
	PA	N614S		
	M2	L47F		
H9N2	HA	T220I	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris Liaison accrue avec le α2,3 Liaison réduite avec le α2,6 Perte du site de glycosylation Thermostabilité réduite de l'HA	[323]
	NA	R344I		
H9N2	HA	D166N, T198V, N201D, L234Q	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris Liaison accrue avec le α2,3, diminution de la liaison avec le α2,6 Échappement immunitaire provenant du sérum des poulets	
	NA	D125G, K296N		
H9N2	HA	D166N, A168T, T198V, L234Q	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris Liaison accrue avec le α2,3, diminution de la liaison avec le α2,6 Échappement immunitaire	
	NA	R253K		

			provenant du sérum des poulets	
H7N9	HA	R57K, E129G, A189E, **Q226L**, R312K	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue, dissémination virale au cerveau, chez les souris Liaison accrue avec le α2,6, diminution de la liaison avec le α2,3	83
	NA	V102L, V233I, V236I, P264S, N322T, P386T		
	PB1	N213T		
	PB2	G74S, K191E, M402I, V511I, **M535L**, N559T, M570I, **E627K**, I647V, **D701N**		
	PA	R57Q, I118V, F268L		
	NS1	M27K, A86S		
H5N3	HA	T86V, **I138N**, 150A, 202E, 206L, **K212E**, 237G, 238Q, N376G	Infectivité dans les cellules de mammifères Virulence modeste chez les souris	32
	PB1	A3V, **L13P**, **K328N**		
	PB1-F2	**N66S**		
	PB2	**Q368R, H447Q**		
	PA	**S37A**, I357T, **A515T**		
	NS1	M31P, D87P, L98I, I101E, A127R, S228Q		
H7N3	NA	I26V	Infectivité et activité de la polymérase dans les cellules de mammifères Virulence modeste chez les souris	177
	PB1	**D3V**, **L13P**, **R207K**, **K328N**, **S375N**, **H436Y**, **A469T**, **L473V**, **V652A**, **M677T**		
	PB1-F2	**N66S**, T68I		
	PB2	**T63I**, **L89V**, **K251R**, **G309D**, **Q368R**, **H447Q, I471T, R477G**, I459V, **A676T**		
	PA	**S37A**, H226R, **F227S**, C278Q, **N383D**, **A515T**, **L653P**		
	NEP	P42S, A127N, V149A		
	NP	**V41I**, I109V, **D210E**, **F253I**, **I353V**		
	M1	**N30D**, A116V		
H3N8	HA	**T160A**	Virulence accrue chez les souris Dissémination virale en dehors du tractus respiratoire, dissémination virale	43
	PB1	T413I, V609I		
	PB2	T235I, D408E, N448S, **D701N**		
	PA	**T97I**, P534S		
	NP	A27V		

	NS1	**P42S**	dans le cerveau, chez les souris Virulence et transmission par contact chez les cobayes	
	M1	**N30D**, T125A		
H3N8	PB2	R17C, T35A	Virulence chez les souris, dissémination virale en dehors du tractus respiratoire, chez les souris	
	PA	**T97I**		
	M1	**N30D, T215A**		
H6N2	HA	**A110V, T160A**	Diminution du pH de la fusion de l'HA Réplication accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	11
	PB2	G158E, **G309D**, T431M, **V598T**, **E627K**	Réplication accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris	
	PA	**K185R**, N338D		
	M1	**N30D**, **A166V**, T125A		
H11N9	PB2	**L89V**, **G309D**, **T339K**	Infectivité dans les cellules de mammifères Virulence modeste chez les souris	177
	PB1	**H436Y**		
	PA	**A515T**		
	M1	**N30D**, **T215A**		
H5N2	HA	**S155N**, **T156A**	Infectivité dans les cellules de mammifères Virulence chez les souris	42
	PB2	**L89V**, **G309D**, **T339K**, **R477G**, **I495V**, **A676T**		
	PB1	**D3V**, **D622G**		
	PB1-F2	**N66S**		
	M1	**N30D, I43M, T215A**		
	NS1	**P42S, I106M, C138F**		
H5N3	HA	**D154N, S155N, T156A**	Infectivité dans les cellules de mammifères Virulence chez les souris	42
	PB2	**L89V, G309D, T339K, R477G, I495V, A676T**		
	PB1	**D3V, D622G**		
	M1	**N30D, I43M, T215A**		
H5N3	HA	**D154N, S155N, T156A**	Infectivité dans les cellules de mammifères	42
	PB2	**L89V, G309D, T339K, R477G, I495V, A676T**		
	PB1	**D3V, D622G**		

	M1	**N30D, I43M, T215A**	Virulence chez les souris	
	NS1	**I106M, C138F**		
H5N8	HA	**D94N, S155N, T156A, V210I**	Infectivité dans les cellules de mammifères Aucune virulence chez les souris	[42]
	PB2	**L89V, G309D, T339K, R477G, I495V, A676T**		
	PB1	**D3V, D622G**		
	PB1-F2	**N66S**		
	M1	**N30D, I43M, T215A**		
	NS1	**P42S, I106M, C138F**		
H5N6	HA	**S127P, S137A**	Virulent chez les souris Dissémination virale en dehors du tractus respiratoire chez les souris	[18]
	PB2	**L89V**		
	NA	**R289K**		
	M1	**N30D, T215A**		
	NS1	**P42S, L103F, I106M**		
H5N6	HA	R44G, D59N, S77R, Q120L, R125S, **S128P**, A146P, K174R, S188N, **V202I**, R288S, I274M, S325N, R372K, V400I, E484G, V532A, V537M	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Liaison accrue avec le α2,6 Virulence accrue chez les souris Dissémination virale en dehors du tractus respiratoire et dissémination virale dans le cerveau de souris Virulence et transmission par contact accrues chez les cobayes	[23]
	NA	N80S, K83R, H228Q, A267T, R287G, V304I, I306T		
	PB2	R62K, P112T, S137N, R144K, **T339K**, V384L, I457V, M473I, V495A, T524M, N559S, A613V, M636L, R699K, R755G		
	M	T34A, T183A, Y235C, S333N		
	PA	K216T, G359E, V546A		
	PB1	V22A, E62K		
H7N9	HA	A19S, E81K, I88V, T126K, V125T, S144P, **A160T,** K310R	Liaison avec le α2,6 et le α2,3 Virulent chez les souris Dissémination virale en dehors du tractus respiratoire et dissémination virale dans le cerveau de souris	[23]

H7N7	HA	V186G, **T160A**, **A135T, T136S**	Virulent chez les souris	22
	NA	E119P, R152T		
	M1	**N30D**, **T215A**		
	NS	**P42S**, D97E, L89Y		
	PB1	13P, 198K		
	PB2	**R389K**, N83D		
	PA	**V100A**		
H9N2	HA	183N, 190V, 225G, 228G	Virulent chez les souris Dissémination virale en dehors du tractus respiratoire et dissémination virale dans le cerveau de souris	55
	PB2	**E627K**, **N701D**		
	M2	**S31N**		
H1N3	PB2	**E627K**	Virulence et mortalité accrues chez les souris	7
	HA	**L67V**		
H7N9	PB1	H115Q	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères Virulence accrue chez les souris Transmission par voie aérienne accrue chez les cobayes	324
	PB2	**E627K**		
H11N9	PB2	**K627E, N701D, L89V, G309D, T339K, R477G, I495V, K627E, A676T**	Aucun changement de virulence chez les souris Dissémination virale en dehors du tractus respiratoire et dissémination virale dans le cerveau de souris	233
	PB1	**Y436H**		
	PA	Q57R, V62I, L65S, A100V		
	NP	**A184K**		
	M1	**N30D**, **T215A**, C148, C151, H159, H162		
	M2	S50C		
	NS1	Délétion de 80 à 84, **P42S**, **N101D, L103F, I106M**, E227, S228, E229, V230		
H10N3	PB2	**E627V**	Liaison avec le α2,6 et le α2,3 Virulence accrue chez les souris	96
	HA	**G228S**		
	M1	**N30D, T215A**		
	M2	**S31N**		

			Transmission accrue par contact et par voie aérienne chez les cobayes	
H6Nx	HA	**T160A**	Infectivité dans les cellules de mammifères Virulent chez les souris	[48]
	PB1	**N66S**		
	M1	**N30D** **T215A**		
	NS1	**I101M** **P42S**		

‡ Les mutations en gras sont présentes dans les tableaux 1-8.

¶Lorsque la direction du changement n'a pas été indiquée, les auteurs indiquent des phénotypes descriptifs d'un isolat sans comparaison avec le virus sauvage.

Phénotypes associés aux isolats humains du virus de la grippe aviaire

Plusieurs études ont signalé des mutations détectées dans le virus de la grippe aviaire isolé chez des humains infectés. Dans ces études, les auteurs n'ont souvent pas validé de manière indépendante les phénotypes associés à des mutations particulières, mais ont plutôt pris note des mutations présentes dans les isolats pour lesquels les phénotypes ont déjà été décrits. Les mutations sont saisies dans le tableau ci-dessous. Il est à noter que ce type de données n'a pas été saisi dans l'examen effectué par Suttie et coll., et donc les données ci-dessous proviennent de publications couvrant la recherche effectuée de 2019 à aujourd'hui.

Tableau 10. Marqueurs et motifs moléculaires détectés dans les souches de virus de la grippe aviaire A isolées chez les humains publiés de juillet 2019 à juillet 2024‡.

Sous-type	Segment	Mutation/motif	Phénotype (si connu)	Pays Année d'isolement/aire de distribution géographique	Références
H7N4	HA	H242Q, N283D, K321E, I479M	NA	Chine 2018	[325]
	NA	A137V, K296R			
	PB2	I385L, **E627K**, K683T			
	PB1-F2	N47S			
	PA	F105L, L441M			
	M1	M248I			
	M2	C19Y			
H7N9	HA	**L217Q**	Échappement immunitaire du sérum*	Chine 2017	[89]
	NA	**R289K**	Sensibilité réduite aux inhibiteurs de la NA*		
	PB2	**K526R** **M535L** **D701N**	Infectivité accrue dans les cellules de mammifères* Activité accrue de la polymérase* Virulence accrue chez les mammifères*		
	PA	**V100A** **S409N**	Acides aminés de la signature de l'hôte (oiseau à humain)*		

	NP	V33I	Acides aminés de la signature de l'hôte (oiseau à humain)*		
H5N1	PA	**T85A**	Activité accrue de la polymérase dans les cellules de mammifères*	Cambodge 2010-2014	
H5N1	PB2	**N348Y**	Site de liaison de la coiffe du M7GTP*		
	PA	**K615R**	Marqueur d'adaptation de la polymérase humaine*		
	HA	**E91G, K172T, T226A**	Liaison accrue avec le α2,6*		
	NS1	P159L	Masquage du signal d'exportation nucléaire*		
H5N1	PB2	N392H	Site de liaison de la coiffe du M7GTP*		
	HA	A150V, **Y173H, N198S, Q238L**	Liaison accrue avec le α2,6* Marqueur de transmission chez les mammifères (Q238L)*		
H5N1	PB2	**E627K,** N701D	Réplication accrue chez les mammifères*		
H5N1	PB2	V667I, S714G	Marqueur d'association humaine (V667I)* Pathogénicité accrue (S714G)*		
	PB1	K353R, T566S	Pathogénicité accrue*		
	HA	A150V, Q238R	Liaison accrue avec le α2,6* Marqueur de transmission chez les mammifères (Q238R)*		
H5N1	HA	**E142G, Q238L**	Site de glycosylation (E142G)*		

			Marqueur de transmission chez les mammifères (Q238L)*		
H5N1	PA	**S631G**	Virulence accrue chez les souris*		
	NEP	E47G	Virulence accrue chez les furets*		
H5N1	PB1	R211G	Interférence avec la réplication de l'appareil de biosynthèse de l'hôte*		
	M2	C50Y	Virulence accrue*		
H3N8	HA	N193, W222, S227, **G228S**	Liaison accrue avec le α2,6 Associée à l'adaptation des mammifères*	Chine 2022	62
	PB2	**I292V**, K318R, **E627K**	Associée à l'adaptation des mammifères*		
	PB1	**L13P, L473V**			
	PA	**K26E, V160D,** K365R			
	NP	K398Q			
	NS1	**P42S**, E227K			
	M1	**V15I, N30D, T215A**			
H3N8	PA	K365R, S409	Virulence et activité de la polymérase accrues chez les mammifères*	Chine 2023	262
	M2	**S31N**	Sensibilité réduite à l'amantadine*		
H7N9	HA	G138V, **Q226L**	Liaison accrue avec le α2,6*	Chine 2017	52
	PB1	**I368V**	Transmission accrue chez les furets*		
	PA	K365R, **S409N**	Signatures propres aux espèces*		
	NS1	**N205S**	Réponse antivirale réduite de l'hôte*		
	M	**S31N**	Sensibilité réduite à l'amantadine*		

H5N6	HA	**T192I, Q226L, S2227N/R, G228S**	Particularité du récepteur modifiée*	Chine 2014	[65]
	NA	**E119V/A/D**	Sensibilité réduite aux inhibiteurs de la neuraminidase*		
	M2	**V27A, A30V/T/S, S31N/G**	Sensibilité réduite à l'amantadine*		
	PA	I38M/T/S/L	Sensibilité réduite aux inhibiteurs de l'endonucléase*		
	PB2	**Q591K, E627K, D701N**	Virulence accrue dans les modèles de mammifères*		
	NS1	**D92E, L103F, I106M**	Virulence modifiée chez les souris*		
	M1	**N30D**, P41A, T139A, **T215A**	Virulence modifiée chez les souris*		
H10N3	HA	**Q226L**	Liaison accrue avec le α2,6*	Chine 2024	[87]
	PB2	**D701N**	Marqueur d'adaptation des mammifères*		
	PB1	**I368V**	Transmission accrue chez les furets*		
	PA	**S409N**	Marqueur de la signature de l'hôte*		
	M2	**S31N**	Sensibilité réduite aux inhibiteurs de M2		

* Indique que le phénotype de la mutation a été décrit précédemment, mais n'a pas été vérifié expérimentalement par la source.
‡ Les mutations en gras sont présentes dans les tableaux 1-8.

Phénotypes associés aux isolats de mammifères (non humains) du virus de la grippe aviaire

Quant au Tableau 11, plusieurs études ont signalé des mutations détectées dans des isolats du virus de la grippe aviaire qui ont infecté d'autres mammifères non humains. Les auteurs n'ont souvent pas validé de manière indépendante les phénotypes associés à des mutations particulières, mais ont plutôt pris note des mutations présentes dans les isolats pour lesquels les phénotypes ont déjà été décrits. Les mutations sont saisies dans le tableau ci-dessous. Il est à noter que ce type de données n'a pas été saisi dans l'examen effectué par Suttie et coll., et donc les données ci-dessous proviennent de publications couvrant la recherche effectuée de 2019 à aujourd'hui.

Tableau 11. Marqueurs et motifs moléculaires détectés dans les souches de virus de la grippe aviaire A isolées chez les mammifères (à l'exception des humains) publiés de juillet 2019 à juillet 2024‡.

Sous-type	Segment	Mutation/motif	Mammifère	Phénotype (si connu)	Références
H5N1	PB2	**Q591K, D701N**	Lion de mer	Virulence accrue chez les souris* (Q591K) Adaptation chez les mammifères* (D701N)	10
	PB1	L378M, S515A		Adaptation chez les mammifères*	
	PA	R57Q, T85V, M86I			
	NP	Y289F			
	HA	**S123P, S133A**, S155D, D138N, V210A, **K218Q, S223R**			
	NA	S339P			
	M1	N87T			
	NS1	D26E, E60A, **Y103F**			
H5N1	PB2	**D701N**	Lion de mer	Adaptation chez les mammifères*	
	PB1	L378M			
	PA	R57Q, T85V			
	HA	H355R, **S123P**, **S133A**, S155D, D138N, V210A, **K218Q, S223R**			
	NA	A81T, S339P			
	M1	N87T			

	NS1	D26E, E60A, **Y103F, I205N**			
H5N1	PB1	S515A	Lion de mer	Adaptation chez les mammifères*	
	PA	R57Q, T85V			
	HA	H335R, **S123P, S133A**, S155D, D138N, V210A, **K218Q, S223R**			
	NP	Y289F			
	NA	A81T, S339P			
	M1	N87T			
	NS1	D26K, E60F, **Y103F**			
H5N1	PB2	T215M, N175T	Lion de mer	Adaptation chez les mammifères*	
	PB1	L378M			
	PA	**T85A**, M86I			
	HA	A496S, **S123P**, **S133A**, S155D, D138N, V210A, **K218Q, S223R**			
	NP	M222L, A428T, R452K			
	NA	V62I, A81T, S339P			
	M1	N87T			
	NS1	D26E, E60A, **Y103F**			
H5N1	PB1	L378M	Dauphin	Adaptation chez les mammifères*	
	PA	**T85A**			
	HA	**S123P**, **S133A**, S155D, D138N, V120A, **K218Q, S223R**			
	NA	A81T, S339P			
	M1	N87T			
	NS1	D26E, E60A, **Y103F**			
H5N1	PB2	**T271A**	Renard	Méningo-encéphalite dans le cerveau Un grand nombre de cellules infectées dans le cerveau	[201]
H5N1	PB2	**M535I**	Renard		
H5N1	PB1-F2	T7I			
H5N1	PB2	**T271A**	Vison	NA	[326]
	PB1	M317V, K388R			

	PA	M86T			
	HA	I390M			
	NA	F74S, V163L			
	NS2	D43G			
	PB1-F2	P30L			
H5N1	PB2	K526R, **E627K**	Chat domestique	Infectivité dans les cellules de mammifères	[327]
H5N1	PB2	**E627K**	Renard roux	Poumons œdémateux rouge foncé Pneumonie nécrosante multifocale aiguë grave	
	PA	**V387I**			
H5N1	PB2	**D701N**	Renard roux		
	PA	K664R			
H5N1	PB2	I63V, G79S, F154L, K157E, V338T, I398V, T524I, **E627K**, **D701N**	Lynx	Hémorragies aiguës multifocales dans le cœur et les poumons Pneumonie nécrosante grave	[267]
	PA	L532I			
	HA	I335K			
	NA	**R220G**			
	M1	S272Y			
	M2	L43Y			
	NS1	N4K			
	NS2	N4K			
H5N1	HA	**K222Q**, 226L, **S227R**, 228S	Renard roux d'Ezo	Méningo-encéphalite Infiltration de cellules immunitaires dans le cerveau Virus détecté dans le cerveau, les poumons et la trachée	[136]
	PB2	627E, 701D			
H5N1	HA	**K222Q**, 226L, **S227R**, 228S	Tanuki	Conjonctivite et infection bactérienne secondaire	
	PB2	**627E**, 701D			
H5N1	HA	**S137A, T160A**, A185E, D195T, V198T, E268G, V210A	Renard roux, moufette	Combinations de convulsions, d'ataxie, de léthargie, de tremblements, de	[26]

	PB2	**L89V, G309D, T339K K389R**, R77G, I494V, **A676T**		roulades au sol et d'autres signes neurologiques	
	PB1	**D3V, D622G**			
	PA	**S37A, N383D, N409S**			
	NP	**N319K**			
H5N1	HA	**S137A, T160A**, A185E, D195T, V198T, E268G, V210A	Renard roux	Convulsions	
	PB2	**L89V, T217A, G309D, T339K K389R**, R77G, I494V, **A676T**			
	PB1	**D3V, D622G**			
	PA	**S37A, N383D, N409S**			
	NP	**N319K**			
H5N1	HA	**S137A, T160A,** A185E, D195T, V198T, E268G, V210A	Renard roux	Convulsions, léthargie, tremblements et ataxie	
	PB2	**L89V, G309D, T339K K389R, E627K**, R77G, I494V, **A676T**			
	PB1	**D3V, D622G**			
	PA	**S37A, N383D, N409S**			
	NP	**N319K**			
H5N1	HA	**S137A, T160A**, A185E, D195T, V198T, E268G, V210A	Renard roux	Signes neurologiques, convulsions	
	PB2	**L89V, G309D, T339K K389R,** E627V, R77G, I494V, **A676T**			
	PB1	**D3V, D622G**			
	NP	**N319K**			

H5N1	HA	**S110N**, **P139L, L513S**	Renard roux	Réplication dans la cavité nasale du porc, pathologie tissulaire dans les poumons du porc, transmission par contact direct chez le porc	[13]
	PB2	**E627K**			
H5N1	HA	**S110N**, M40V	Raton laveur	Reproduction dans la cavité nasale des porcs Pathologie tissulaire dans les poumons des porcs Transmission par contact direct chez les porcs	
	PB2	**E627K**			
H5N1	HA	**N110S**, T128P, T141S, V21A	Renard roux	Symptômes neurologiques, convulsions, dépression, pleurs bruyants, diarrhée, léthargie, salivation et étouffement Virus présent dans le cerveau, les poumons, les reins et le cœur	[12]
	NA	**H155Y**, S248N, **N366S**, A39E			
	PB2	**V292I**			
	PB1	**N375S, D622G**			
	PA	**P28L, A36V**			
	NS	**P42S, I106M, V226I**			
	M	**N30D, S82N, T215A**			

* Indique que le phénotype de la mutation a été décrit précédemment, mais n'a pas été vérifié expérimentalement par la source.
‡ Les mutations en gras sont présentes dans les tableaux 1-8.

Remerciements

Le financement de ce rapport a été fourni par l'Agence de la santé publique du Canada. La saisie dans la synthèse de données probantes, la curation et la portée du rapport ont été fournies par l'Agence de la santé publique du Canada, Santé Canada et l'Agence canadienne d'inspection des aliments.

Références

1. Gischke, M. *et al.* The role of glycosylation in the N-terminus of the hemagglutinin of a unique H4N2 with a natural polybasic cleavage site in virus fitness in vitro and in vivo. *Virulence* **12**, 666–678 (2021).
2. Sun, X. *et al.* A naturally occurring HA-stabilizing amino acid (HA1-Y17) in an A(H9N2) low-pathogenic influenza virus contributes to airborne transmission. *mBio* **15**, e02957-23 (2023).
3. Hensen, L., Matrosovich, T., Roth, K., Klenk, H.-D. & Matrosovich, M. HA-Dependent Tropism of H5N1 and H7N9 Influenza Viruses to Human Endothelial Cells Is Determined by Reduced Stability of the HA, Which Allows the Virus To Cope with Inefficient Endosomal Acidification and Constitutively Expressed IFITM3. *J Virol* **94**, (2019).
4. Yang, Z. S. *et al.* Identification of Important N-Linked Glycosylation Sites in the Hemagglutinin Protein and Their Functional Impact on DC-SIGN Mediated Avian Influenza H5N1 Infection. *Int J Mol Sci* **22**, 1-22 (2021).
5. Kamiki, H. *et al.* Influenza A Virus Agnostic Receptor Tropism Revealed Using a Novel Biological System with Terminal Sialic Acid Knockout Cells. *J Virol* **96**, (2022).
6. Sun, X. *et al.* Identification of key hemagglutinin residues responsible for cleavage, acid stability, and virulence of fifth-wave highly pathogenic avian influenza A(H7N9) viruses. *Virology* **535**, 232-240 (2019).
7. Yang, F. *et al.* Increased virulence of a novel reassortant H1N3 avian influenza virus in mice as a result of adaptive amino acid substitutions. *Virus Genes* **58**, 473-477 (2022).
8. Moncla, L. H. *et al.* Quantifying within-host diversity of H5N1 influenza viruses in humans and poultry in Cambodia. *PLoS Pathog* **16**, e1008191 (2020).
9. Su, Y., Yang, H. Y., Zhang, B. J., Jia, H. L. & Tien, P. Analysis of a point mutation in H5N1 avian influenza virus hemagglutinin in relation to virus entry into live mammalian cells. *Arch Virol* **153**, 2253-2261 (2008).
10. Leguia, M. *et al.* Highly pathogenic avian influenza A (H5N1) in marine mammals and seabirds in Peru. *Nat Commun* **14**, (2023).
11. Tang, S. *et al.* Wild Bird-Origin H6N2 Influenza Virus Acquires Enhanced Pathogenicity after Single Passage in Mice. *Viruses* **16**, (2024).
12. Cronk, B. D. *et al.* Infection and tissue distribution of highly pathogenic avian influenza A type H5N1 (clade 2.3.4.4b) in red fox kits (Vulpes vulpes). *Emerg Microbes Infect* **12**, (2023).
13. Arruda, B. *et al.* Divergent Pathogenesis and Transmission of Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) in Swine. *Emerg Infect Dis* **30**, 738-751 (2024).
14. Chang, P. *et al.* Antigenic Characterization of Human Monoclonal Antibodies for Therapeutic Use against H7N9 Avian Influenza Virus. *J Virol* **97**, e01431-22 (2022).
15. Chang, P. *et al.* Immune Escape Adaptive Mutations in the H7N9 Avian Influenza Hemagglutinin Protein Increase Virus Replication Fitness and Decrease Pandemic Potential. *J Virol* **94**, (2020).
16. Wang, W. *et al.* Glycosylation at 158N of the Hemagglutinin Protein and Receptor Binding Specificity Synergistically Affect the Antigenicity and Immunogenicity of a Live Attenuated H5N1 A/Vietnam/1203/2004 Vaccine Virus in Ferrets. *J Virol* **84**, 6570-6577 (2010).

17. Fan, M. *et al.* Mutations of 127, 183 and 212 residues on the HA globular head affect the antigenicity, replication and pathogenicity of H9N2 avian influenza virus. *Transbound Emerg Dis* **69**, e659-e670 (2022).
18. Sun, J. *et al.* Novel H5N6 avian influenza virus reassortants with European H5N8 isolated in migratory birds, China. *Transbound Emerg Dis* **67**, 648-660 (2020).
19. Zhang, C. *et al.* Pathogenicity and Transmissibility of Goose-Origin H5N6 Avian Influenza Virus Clade 2.3.4.4h in Mammals. *Viruses* **14**, (2022).
20. Sun, Y. *et al.* Molecular epidemiologic characteristics of hemagglutinin from five waves of avian influenza A (H7N9) virus infection, from 2013 to 2017, in Zhejiang Province, China. *Arch Virol* **166**, 3323-3332 (2021).
21. Spruit, C. M. *et al.* N-Glycolylneuraminic Acid Binding of Avian and Equine H7 Influenza A Viruses. *J Virol* **96**, (2022).
22. Tang, W., Li, X., Tang, L., Wang, T. & He, G. Characterization of the low-pathogenic H7N7 avian influenza virus in Shanghai, China. *Poult Sci* **100**, 565-574 (2021).
23. Yin, X. *et al.* Genetic and biological properties of H7N9 avian influenza viruses detected after application of the H7N9 poultry vaccine in China. *PLoS Pathog* **17**, (2021).
24. Xu, H., Qian, J., Song, Y. & Ming, D. The adaptability of H9N2 avian influenza A virus to humans: A comparative docking simulation study. *Biochem Biophys Res Commun* **529**, 963-969 (2020).
25. Yang, Z. Y. *et al.* Immunization by avian H5 influenza hemagglutinin mutants with altered receptor binding specificity. *Science (1979)* **317**, 825-828 (2007).
26. Alkie, T. N. *et al.* Characterization of neurotropic HPAI H5N1 viruses with novel genome constellations and mammalian adaptive mutations in free-living mesocarnivores in Canada. *Emerg Microbes Infect* **12**, (2023).
27. Kareinen, L. *et al.* Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infections on fur farms connected to mass mortalities of black-headed gulls, Finland, July to October 2023. *Euro Surveill* **29**, (2024).
28. Zhao, W. *et al.* Virulence and transmission characteristics of clade 2.3.4.4b H5N6 subtype avian influenza viruses possessing different internal gene constellations. *Virulence* **14**, (2023).
29. Naughtin, M. *et al.* Neuraminidase inhibitor sensitivity and receptor-binding specificity of Cambodian clade 1 highly pathogenic H5N1 influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother* **55**, 2004-2010 (2011).
30. Kongchanagul, A. *et al.* Positive selection at the receptor-binding site of haemagglutinin H5 in viral sequences derived from human tissues. *Journal of General Virology* **89**, 1805-1810 (2008).
31. Timofeeva, T. A. *et al.* [The Effect of I155T, K156Q, K156E and N186K Mutations in Hemagglutinin on the Virulence and Reproduction of Influenza A/H5N1 Viruses]. *Molekuliarnaia biologiia* **54**, 980-989 (2020).
32. Yeo, S. J. *et al.* Emergence of a Novel Reassortant H5N3 Avian Influenza Virus in Korean Mallard Ducks in 2018. *Intervirology* **65**, 1-16 (2022).
33. Treshchalina, A. *et al.* Substitution Arg140Gly in Hemagglutinin Reduced the Virulence of Highly Pathogenic Avian Influenza Virus H7N1. *Viruses* **13**, (2021).
34. Wen, F. *et al.* Recent H9N2 avian influenza virus lost hemagglutination activity due to a K141N substitution in hemagglutinin. *J Virol* **98**, (2024).

35. Yamada, S. *et al.* Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. *Nature 2006 444:7117* **444**, 378-382 (2006).
36. An, S. H. *et al.* Novel Mutations Evading Avian Immunity around the Receptor Binding Site of the Clade 2.3.2.1c Hemagglutinin Gene Reduce Viral Thermostability and Mammalian Pathogenicity. *Viruses* **11**, (2019).
37. Zhang, J. *et al.* Mutational antigenic landscape of prevailing H9N2 influenza virus hemagglutinin spectrum. *Cell Rep* **42**, (2023).
38. Zhang, X. *et al.* PB1 S524G mutation of wild bird-origin H3N8 influenza A virus enhances virulence and fitness for transmission in mammals. *Emerg Microbes Infect* **10**, 1038-1051 (2021).
39. Hu, Z. *et al.* Genetic and Molecular Characterization of H9N2 Avian Influenza Viruses Isolated from Live Poultry Markets in Hubei Province, Central China, 2013-2017. *Virol Sin* **36**, 291-299 (2021).
40. Jin, F. *et al.* A Single Mutation N166D in Hemagglutinin Affects Antigenicity and Pathogenesis of H9N2 Avian Influenza Virus. *Viruses 2019, Vol. 11, Page 709* **11**, 709 (2019).
41. Gu, M. *et al.* Effects of HA2 154 deglycosylation and NA V202I mutation on biological property of H5N6 subtype avian influenza virus. *Vet Microbiol* **266**, (2022).
42. Tian, J. *et al.* H5 low pathogenic avian influenza viruses maintained in wild birds in China. *Vet Microbiol* **263**, (2021).
43. Liang, J. *et al.* Adaptation of Two Wild Bird-Origin H3N8 Avian Influenza Viruses to Mammalian Hosts. *Viruses* **14**, (2022).
44. Gao, Y. *et al.* Identification of Amino Acids in HA and PB2 Critical for the Transmission of H5N1 Avian Influenza Viruses in a Mammalian Host. *PLoS Pathog* **5**, e1000709 (2009).
45. Eggink, D. *et al.* Phenotypic Effects of Substitutions within the Receptor Binding Site of Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1 Virus Observed during Human Infection. *J Virol* **94**, (2020).
46. Xie, R. *et al.* The episodic resurgence of highly pathogenic avian influenza H5 virus. *Nature* **622**, 810-817 (2023).
47. Gao, R. *et al.* N-linked glycosylation at site 158 of the HA protein of H5N6 highly pathogenic avian influenza virus is important for viral biological properties and host immune responses. *Vet Res* **52**, (2021).
48. Li, Y., Li, M., Tian, J., Bai, X. & Li, Y. Genetic characteristics and pathogenicity of novel reassortant H6 viruses isolated from wild birds in China. *Vet Microbiol* **254**, (2021).
49. Jang, H. & Ross, T. M. Hemagglutination Inhibition (HAI) antibody landscapes after vaccination with H7Nx virus like particles. *PLoS One* **16**, (2021).
50. Zhu, R. *et al.* HA gene amino acid mutations contribute to antigenic variation and immune escape of H9N2 influenza virus. *Vet Res* **53**, 43 (2022).
51. Dortmans, J. C. F. M. *et al.* Adaptation of novel H7N9 influenza A virus to human receptors. *Scientific Reports 2013 3:1* **3**, 1-7 (2013).
52. Jiang, L. *et al.* Emergence of human avian influenza A(H7N9) virus infections in Wenshan City in Southwest China, 2017. *BMC Infect Dis* **20**, (2020).
53. Xu, Y. *et al.* Avian-to-Human Receptor-Binding Adaptation of Avian H7N9 Influenza Virus Hemagglutinin. *Cell Rep* **29**, 2217-2228.e5 (2019).
54. Lu, X. *et al.* Structure and Receptor Binding Specificity of Hemagglutinin H13 from Avian Influenza A Virus H13N6. *J Virol* **87**, 9077-9085 (2013).

55. Zhang, R. hua *et al.* Molecular characterization and pathogenesis of H9N2 avian influenza virus isolated from a racing pigeon. *Vet Microbiol* **246**, (2020).
56. Wang, F. *et al.* Adaptation of avian influenza A (H6N1) virus from avian to human receptor-binding preference. *EMBO J* **34**, 1661-1673 (2015).
57. Chen, L. M. *et al.* In vitro evolution of H5N1 avian influenza virus toward human-type receptor specificity. *Virology* **422**, 105-113 (2012).
58. Han, P. *et al.* Mouse lung-adapted mutation of E190G in hemagglutinin from H5N1 influenza virus contributes to attenuation in mice. *J Med Virol* **87**, 1816-1822 (2015).
59. Qu, Z. *et al.* Identification of a key amino acid in hemagglutinin that increases human-type receptor binding and transmission of an H6N2 avian influenza virus. *Microbes Infect* **19**, 655-660 (2017).
60. Teng, Q. *et al.* A Single Mutation at Position 190 in Hemagglutinin Enhances Binding Affinity for Human Type Sialic Acid Receptor and Replication of H9N2 Avian Influenza Virus in Mice. *J Virol* **90**, 9806-9825 (2016).
61. Peng, W. *et al.* Enhanced Human-Type Receptor Binding by Ferret-Transmissible H5N1 with a K193T Mutation. *J Virol* **92**, (2018).
62. Yang, R. *et al.* Human infection of avian influenza A H3N8 virus and the viral origins: a descriptive study. *Lancet Microbe* **3**, e824-e834 (2022).
63. Jang, S. G. *et al.* HA N193D substitution in the HPAI H5N1 virus alters receptor binding affinity and enhances virulence in mammalian hosts. *Emerg Microbes Infect* **13**, (2024).
64. Bedair, N. M. *et al.* Molecular characterization of the whole genome of H9N2 avian influenza virus isolated from Egyptian poultry farms. *Arch Virol* **169**, (2024).
65. Zhu, W. *et al.* Epidemiologic, Clinical, and Genetic Characteristics of Human Infections with Influenza A(H5N6) Viruses, China. *Emerg Infect Dis* **28**, 1332-1344 (2022).
66. Watanabe, Y. *et al.* Acquisition of Human-Type Receptor Binding Specificity by New H5N1 Influenza Virus Sublineages during Their Emergence in Birds in Egypt. *PLoS Pathog* **7**, e1002068 (2011).
67. Flores, R. A. *et al.* Genetic Characterization and Phylogeographic Analysis of the First H13N6 Avian Influenza Virus Isolated from Vega Gull in South Korea. *Viruses* **16**, (2024).
68. Kong, X. *et al.* A single-amino-acid mutation at position 225 in hemagglutinin attenuates H5N6 influenza virus in mice. *Emerg Microbes Infect* **10**, 2052-2061 (2021).
69. Liu, L. *et al.* The effect of single amino acid substitution at position 220 in the hemagglutinin glycoprotein on avian influenza H7N9 candidate vaccine virus. *Virus Genes* **57**, 164-171 (2021).
70. Spieler, E. E., Moritz, E., Stertz, S. & Hale, B. G. Application of a Biologically Contained Reporter System To Study Gain-of-Function H5N1 Influenza A Viruses with Pandemic Potential. *mSphere* **5**, (2020).
71. de Vries, R. P. *et al.* A single mutation in Taiwanese H6N1 influenza hemagglutinin switches binding to human-type receptors. *EMBO Mol Med* **9**, 1314-1325 (2017).
72. Gu, W. *et al.* Novel H5N6 reassortants bearing the clade 2.3.4.4b HA gene of H5N8 virus have been detected in poultry and caused multiple human infections in China. *Emerg Microbes Infect* **11**, 1174-1185 (2022).
73. Song, H. *et al.* Avian-to-Human Receptor-Binding Adaptation by Influenza A Virus Hemagglutinin H4. *Cell Rep* **20**, 1201-1214 (2017).

74. Chutinimitkul, S. *et al.* In Vitro Assessment of Attachment Pattern and Replication Efficiency of H5N1 Influenza A Viruses with Altered Receptor Specificity. *J Virol* **84**, 6825-6833 (2010).
75. Xu, R. *et al.* Preferential recognition of avian-like receptors in human influenza A H7N9 viruses. *Science (1979)* **342**, 1230-1235 (2013).
76. Ramos, I. *et al.* H7N9 influenza viruses interact preferentially with α2,3-linked sialic acids and bind weakly to α2,6-linked sialic acids. *Journal of General Virology* **94**, 2417-2423 (2013).
77. Wan, H. & Perez, D. R. Amino Acid 226 in the Hemagglutinin of H9N2 Influenza Viruses Determines Cell Tropism and Replication in Human Airway Epithelial Cells. *J Virol* **81**, 5181-5191 (2007).
78. Wan, H. *et al.* Replication and Transmission of H9N2 Influenza Viruses in Ferrets: Evaluation of Pandemic Potential. *PLoS One* **3**, e2923 (2008).
79. Atim, G. *et al.* Genetic Evolution of Avian Influenza A (H9N2) Viruses Isolated from Domestic Poultry in Uganda Reveals Evidence of Mammalian Host Adaptation, Increased Virulence and Reduced Sensitivity to Baloxavir. *Viruses* **14**, (2022).
80. Sang, X. *et al.* Adaptation of H9N2 AIV in guinea pigs enables efficient transmission by direct contact and inefficient transmission by respiratory droplets. *Scientific Reports 2015 5:1* **5**, 1-13 (2015).
81. Tzarum, N. *et al.* The 150-Loop Restricts the Host Specificity of Human H10N8 Influenza Virus. *Cell Rep* **19**, 235-245 (2017).
82. Zhang, H. *et al.* A human-infecting H10N8 influenza virus retains a strong preference for avian-type receptors. *Cell Host Microbe* **17**, 377-384 (2015).
83. Wang, G. *et al.* Mutations during the adaptation of H7N9 avian influenza virus to mice lungs enhance human-like sialic acid binding activity and virulence in mice. *Vet Microbiol* **254**, (2021).
84. Sun, Y., Cong, Y., Yu, H., Ding, Z. & Cong, Y. Assessing the effects of a two-amino acid flexibility in the Hemagglutinin 220-loop receptor-binding domain on the fitness of Influenza A(H9N2) viruses. *Emerg Microbes Infect* **10**, 822-832 (2021).
85. Liu, Y. *et al.* Natural variant R246K in hemagglutinin increased zoonotic characteristics and renal inflammation in mice infected with H9N2 influenza virus. *Vet Microbiol* **279**, (2023).
86. Arbi, M. *et al.* Historical origins and zoonotic potential of avian influenza virus H9N2 in Tunisia revealed by Bayesian analysis and molecular characterization. *Arch Virol* **165**, 1527-1540 (2020).
87. Dai, J. *et al.* Phylogenetic and mutational analysis of H10N3 avian influenza A virus in China: potential threats to human health. *Front Cell Infect Microbiol* **14**, (2024).
88. Ma, L. *et al.* Mutual antagonism of mouse-adaptation mutations in HA and PA proteins on H9N2 virus replication. *Virol Sin* **39**, 56-70 (2024).
89. Wu, X. X. *et al.* Novel pathogenic characteristics of highly pathogenic avian influenza virus H7N9: viraemia and extrapulmonary infection. *Emerg Microbes Infect* **9**, 962-975 (2020).
90. Gambaryan, A., Tuzikov, A., Pazynina, G., Virology, N. B.- & 2006, undefined. Evolution of the receptor binding phenotype of influenza A (H5) viruses. *ElsevierA Gambaryan, A Tuzikov, G Pazynina, N Bovin, A Balish, A KlimovVirology, 2006•Elsevier*.

91. Shinya, K. *et al.* A mutation in H5 haemagglutinin that conferred human receptor recognition is not maintained stably during duck passage. *Journal of General Virology* **91**, 1461-1463 (2010).
92. Du, W. *et al.* Mutation of the second sialic acid-binding site of influenza A virus neuraminidase drives compensatory mutations in hemagglutinin. *PLoS Pathog* **16**, (2020).
93. Yu, Z. *et al.* PB2 and hemagglutinin mutations confer a virulent phenotype on an H1N2 avian influenza virus in mice. *Arch Virol* **164**, 2023-2029 (2019).
94. Stevens, J. *et al.* Structure and receptor specificity of the hemagglutinin from an H5N1 influenza virus. *Science (1979)* **312**, 404-410 (2006).
95. de Vries, R. P. *et al.* Three mutations switch H7N9 influenza to human-type receptor specificity. *PLoS Pathog* **13**, e1006390 (2017).
96. Liu, K. *et al.* Emergence of a novel reassortant avian influenza virus (H10N3) in Eastern China with high pathogenicity and respiratory droplet transmissibility to mammals. *Sci China Life Sci* **65**, 1024-1035 (2022).
97. Wang, Y. *et al.* L226Q Mutation on Influenza H7N9 Virus Hemagglutinin Increases Receptor-Binding Avidity and Leads to Biased Antigenicity Evaluation. *J Virol* **94**, (2020).
98. Tang, J. *et al.* R229I substitution from oseltamivir induction in HA1 region significantly increased the fitness of a H7N9 virus bearing NA 292K. *Emerg Microbes Infect* **13**, (2024).
99. Blaurock, C. *et al.* Non-basic amino acids in the hemagglutinin proteolytic cleavage site of a European H9N2 avian influenza virus modulate virulence in turkeys. *Sci Rep* **10**, (2020).
100. Bosch, F. X., Garten, W., Klenk, H. D. & Rott, R. Proteolytic cleavage of influenza virus hemagglutinins: primary structure of the connecting peptide between HA1 and HA2 determines proteolytic cleavability and pathogenicity of avian influenza viruses. *Virology* **113**, 725-735 (1981).
101. Perdue, M. L., García, M., Senne, D. & Fraire, M. Virulence-associated sequence duplication at the hemagglutinin cleavage site of avian influenza viruses. *Virus Res* **49**, 173-186 (1997).
102. Webster, R. & Rott, R. Influenza virus A pathogenicity: the pivotal role of hemagglutinin. (1987).
103. Subbarao, K. *et al.* Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science (1979)* **279**, 393-396 (1998).
104. Horimoto' And, T. & Kawaoka12, Y. Reverse genetics provides direct evidence for a correlation of hemagglutinin cleavability and virulence of an avian influenza A virus. *J Virol* **68**, 3120-3128 (1994).
105. Schrauwen, E. J. A. *et al.* The Multibasic Cleavage Site in H5N1 Virus Is Critical for Systemic Spread along the Olfactory and Hematogenous Routes in Ferrets. *J Virol* **86**, 3975-3984 (2012).
106. Suguitan, A. L. *et al.* The Multibasic Cleavage Site of the Hemagglutinin of Highly Pathogenic A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) Avian Influenza Virus Acts as a Virulence Factor in a Host-Specific Manner in Mammals. *J Virol* **86**, 2706-2714 (2012).
107. Zhang, Y. *et al.* A Single Amino Acid at the Hemagglutinin Cleavage Site Contributes to the Pathogenicity and Neurovirulence of H5N1 Influenza Virus in Mice. *J Virol* **86**, 6924-6931 (2012).
108. Zhu, W. *et al.* Biological characterisation of the emerged highly pathogenic avian influenza (HPAI) A(H7N9) viruses in humans, in mainland China, 2016 to 2017. *Eurosurveillance* **22**, 30533 (2017).

109. Sun, X. *et al.* Pathogenesis and Transmission Assessments of Two H7N8 Influenza A Viruses Recently Isolated from Turkey Farms in Indiana Using Mouse and Ferret Models. *J Virol* **90**, 10936-10944 (2016).
110. Abdelwhab, E. M. *et al.* Composition of the Hemagglutinin Polybasic Proteolytic Cleavage Motif Mediates Variable Virulence of H7N7 Avian Influenza Viruses. *Scientific Reports 2016 6:1* **6**, 1-14 (2016).
111. Abdelwhab, E. S. M. *et al.* Prevalence of the C-terminal truncations of NS1 in avian influenza A viruses and effect on virulence and replication of a highly pathogenic H7N1 virus in chickens. *Virulence* **7**, 546-557 (2016).
112. Reed, M. L. *et al.* Amino Acid Residues in the Fusion Peptide Pocket Regulate the pH of Activation of the H5N1 Influenza Virus Hemagglutinin Protein. *J Virol* **83**, 3568-3580 (2009).
113. Krenn, B. M. *et al.* Single HA2 Mutation Increases the Infectivity and Immunogenicity of a Live Attenuated H5N1 Intranasal Influenza Vaccine Candidate Lacking NS1. *PLoS One* **6**, e18577 (2011).
114. Chan, M. *et al.* H7N9 Influenza Virus Containing a Polybasic HA Cleavage Site Requires Minimal Host Adaptation to Obtain a Highly Pathogenic Disease Phenotype in Mice. *Viruses* **12**, (2020).
115. Zhang, T. *et al.* Identifying novel amino acid substitutions of hemagglutinin involved in virulence enhancement in H7N9 virus strains. *Virol J* **18**, (2021).
116. Herfst, S. *et al.* Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *Science (1979)* **336**, 1534-1541 (2012).
117. Linster, M. *et al.* Identification, characterization, and natural selection of mutations driving airborne transmission of A/H5N1 virus. *Cell* **157**, 329-339 (2014).
118. Wessels, U. *et al.* A Dual Motif in the Hemagglutinin of H5N1 Goose/Guangdong-Like Highly Pathogenic Avian Influenza Virus Strains Is Conserved from Their Early Evolution and Increases both Membrane Fusion pH and Virulence. *J Virol* **92**, 778-796 (2018).
119. Yang, F. *et al.* Molecular characterization and antigenic analysis of reassortant H9N2 subtype avian influenza viruses in Eastern China in 2016. *Virus Res* **306**, (2021).
120. Auewarakul, P. *et al.* An Avian Influenza H5N1 Virus That Binds to a Human-Type Receptor. *J Virol* **81**, 9950-9955 (2007).
121. Imai, M. *et al.* Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. *Nature 2012 486:7403* **486**, 420-428 (2012).
122. Ilyushina, N. A., Govorkova, E. A., Gray, T. E., Bovin, N. V. & Webster, R. G. Human-Like Receptor Specificity Does Not Affect the Neuraminidase-Inhibitor Susceptibility of H5N1 Influenza Viruses. *PLoS Pathog* **4**, e1000043 (2008).
123. Yen, H. L. *et al.* Changes in H5N1 influenza virus hemagglutinin receptor binding domain affect systemic spread. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**, 286-291 (2009).
124. Stevens, J. *et al.* Recent Avian H5N1 Viruses Exhibit Increased Propensity for Acquiring Human Receptor Specificity. *J Mol Biol* **381**, 1382-1394 (2008).
125. Wu, Y. *et al.* Accelerated Evolution of H7N9 Subtype Influenza Virus under Vaccination Pressure. *Virol Sin* **36**, 1124-1132 (2021).
126. Maines, T. R. *et al.* Effect of receptor binding domain mutations on receptor binding and transmissibility of avian influenza H5N1 viruses. *Virology* **413**, 139-147 (2011).

127. Sorrell, E. M., Wan, H., Araya, Y., Song, H. & Perez, D. R. Minimal molecular constraints for respiratory droplet transmission of an avian-human H9N2 influenza A virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**, 7565-7570 (2009).
128. Liu, K. *et al.* Enhanced pathogenicity and transmissibility of H9N2 avian influenza virus in mammals by hemagglutinin mutations combined with PB2-627K. *Virol Sin* **38**, 47-55 (2023).
129. Xing, X. *et al.* Evolution and biological characterization of H5N1 influenza viruses bearing the clade 2.3.2.1 hemagglutinin gene. *Emerg Microbes Infect* **13**, (2024).
130. Guo, H. *et al.* Highly Pathogenic Influenza A(H5Nx) Viruses with Altered H5 Receptor-Binding Specificity. *Emerg Infect Dis* **23**, 220 (2017).
131. Harvey, R., Martin, A. C. R., Zambon, M. & Barclay, W. S. Restrictions to the Adaptation of Influenza A Virus H5 Hemagglutinin to the Human Host. *J Virol* **78**, 502-507 (2004).
132. Ayora-Talavera, G. *et al.* Mutations in H5N1 Influenza Virus Hemagglutinin that Confer Binding to Human Tracheal Airway Epithelium. *PLoS One* **4**, e7836 (2009).
133. Srinivasan, K., Raman, R., Jayaraman, A., Viswanathan, K. & Sasisekharan, R. Quantitative Description of Glycan-Receptor Binding of Influenza A Virus H7 Hemagglutinin. *PLoS One* **8**, e49597 (2013).
134. Zhang, H. *et al.* A human-infecting H10N8 influenza virus retains a strong preference for avian-type receptors. *cell.com H Zhang, RP de Vries, N Tzarum, X Zhu, W Yu, R McBride, JC Paulson, IA Wilson Cell host & microbe, 2015•cell.com*.
135. Xu, X. *et al.* Epidemiology, evolution, and biological characteristics of H6 avian influenza viruses in China. *Emerg Microbes Infect* **12**, (2023).
136. Hiono, T. *et al.* Virological, pathological, and glycovirological investigations of an Ezo red fox and a tanuki naturally infected with H5N1 high pathogenicity avian influenza viruses in Hokkaido, Japan. *Virology* **578**, 35-44 (2023).
137. Xu, G. *et al.* Mutations in PB2 and HA enhanced pathogenicity of H4N6 avian influenza virus in mice. *Journal of General Virology* **101**, 910-920 (2020).
138. Matsuoka, Y. *et al.* Neuraminidase Stalk Length and Additional Glycosylation of the Hemagglutinin Influence the Virulence of Influenza H5N1 Viruses for Mice. *J Virol* **83**, 4704-4708 (2009).
139. Zhou, H. *et al.* The Special Neuraminidase Stalk-Motif Responsible for Increased Virulence and Pathogenesis of H5N1 Influenza A Virus. *PLoS One* **4**, e6277 (2009).
140. Bi, Y. *et al.* Changes in the Length of the Neuraminidase Stalk Region Impact H7N9 Virulence in Mice. *J Virol* **90**, 2142-2149 (2016).
141. Li, J., Dohna, H. Z., Cardona, C. J., Miller, J. & Carpenter, T. E. Emergence and Genetic Variation of Neuraminidase Stalk Deletions in Avian Influenza Viruses. *PLoS One* **6**, e14722 (2011).
142. Munier, S. *et al.* A Genetically Engineered Waterfowl Influenza Virus with a Deletion in the Stalk of the Neuraminidase Has Increased Virulence for Chickens. *J Virol* **84**, 940-952 (2010).
143. Hoffmann, T. W. *et al.* Length Variations in the NA Stalk of an H7N1 Influenza Virus Have Opposite Effects on Viral Excretion in Chickens and Ducks. *J Virol* **86**, 584-588 (2012).
144. Sorrell, E. M., Song, H., Pena, L. & Perez, D. R. A 27-Amino-Acid Deletion in the Neuraminidase Stalk Supports Replication of an Avian H2N2 Influenza A Virus in the Respiratory Tract of Chickens. *J Virol* **84**, 11831-11840 (2010).

145. Park, S. *et al.* Adaptive mutations of neuraminidase stalk truncation and deglycosylation confer enhanced pathogenicity of influenza A viruses. *Scientific Reports 2017 7:1* **7**, 1-14 (2017).
146. Scheibner, D. *et al.* Phenotypic effects of mutations observed in the neuraminidase of human origin H5N1 influenza A viruses. *PLoS Pathog* **19**, (2023).
147. Hurt, A. C. *et al.* Susceptibility of highly pathogenic A(H5N1) avian influenza viruses to the neuraminidase inhibitors and adamantanes. *Antiviral Res* **73**, 228-231 (2007).
148. Boltz, D. A. *et al.* Emergence of H5N1 avian influenza viruses with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors and novel reassortants in Lao People's Democratic Republic. *Journal of General Virology* **91**, 949-959 (2010).
149. Kode, S. S. *et al.* A novel I117T substitution in neuraminidase of highly pathogenic avian influenza H5N1 virus conferring reduced susceptibility to oseltamivir and zanamivir. *Vet Microbiol* **235**, 21-24 (2019).
150. Gubareva, L. V, Robinson, M. J., Bethell, R. C. & Webster, R. G. Catalytic and framework mutations in the neuraminidase active site of influenza viruses that are resistant to 4-guanidino-Neu5Ac2en. *J Virol* **71**, 3385-3390 (1997).
151. Baek, Y. H. *et al.* Profiling and Characterization of Influenza Virus N1 Strains Potentially Resistant to Multiple Neuraminidase Inhibitors. *J Virol* **89**, 287-299 (2015).
152. Ilyushina, N. A., Seiler, J. P., Rehg, J. E., Webster, R. G. & Govorkova, E. A. Effect of Neuraminidase Inhibitor-Resistant Mutations on Pathogenicity of Clade 2.2 A/Turkey/15/06 (H5N1) Influenza Virus in Ferrets. *PLoS Pathog* **6**, e1000933 (2010).
153. Gubareva, L. V. *et al.* Drug Susceptibility Evaluation of an Influenza A(H7N9) Virus by Analyzing Recombinant Neuraminidase Proteins. *J Infect Dis* **216**, S566-S574 (2017).
154. Kode, S. S. *et al.* Selection of avian influenza A (H9N2) virus with reduced susceptibility to neuraminidase inhibitors oseltamivir and zanamivir. *Virus Res* **265**, 122-126 (2019).
155. Hurt, A. C., Lowther, S., Middleton, D. & Barr, I. G. Assessing the development of oseltamivir and zanamivir resistance in A(H5N1) influenza viruses using a ferret model. *Antiviral Res* **87**, 361-366 (2010).
156. Hurt, A. C., Holien, J. K. & Barr, I. G. In vitro generation of neuraminidase inhibitor resistance in A(H5N1) influenza viruses. *Antimicrob Agents Chemother* **53**, 4433-4440 (2009).
157. Ge, Y. *et al.* The evolution and characterization of influenza A(H7N9) virus under the selective pressure of peramivir. *Virology* **536**, 58-67 (2019).
158. Le, Q. M. *et al.* Isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature 2005 437:7062* **437**, 1108-1108 (2005).
159. Nguyen, H. T. *et al.* Antiviral Susceptibility of Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Viruses Isolated from Poultry, Vietnam, 2009-2011. *Emerg Infect Dis* **19**, 1963 (2013).
160. Marandino, A. *et al.* Spreading of the High-Pathogenicity Avian Influenza (H5N1) Virus of Clade 2.3.4.4b into Uruguay. *Viruses* **15**, (2023).
161. Govorkova, E. A. *et al.* Efficacy of oseltamivir therapy in ferrets inoculated with different clades of H5N1 influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother* **51**, 1414-1424 (2007).
162. Gillman, A. *et al.* Oseltamivir Resistance in Influenza A(H6N2) Caused by an R292K Substitution in Neuraminidase Is Not Maintained in Mallards without Drug Pressure. *PLoS One* **10**, e0139415 (2015).
163. Hai, R. *et al.* Influenza A(H7N9) virus gains neuraminidase inhibitor resistance without loss of in vivo virulence or transmissibility. *Nature Communications 2013 4:1* **4**, 1-9 (2013).

164. Sleeman, K. *et al.* R292K Substitution and Drug Susceptibility of Influenza A(H7N9) Viruses. *Emerg Infect Dis* **19**, 1521 (2013).
165. Chen, R. *et al.* Characterization of viral genomic mutations in novel influenza A (H7N9)-infected patients: the association between oseltamivir-resistant variants and viral shedding duration. *Virus Genes* **55**, 592-599 (2019).
166. Lou, X. *et al.* Detecting the Neuraminidase R294K Mutation in Avian Influenza A (H7N9) Virus Using Reverse Transcription Droplet Digital PCR Method. *Viruses* **15**, (2023).
167. Earhart, K. C. *et al.* Oseltamivir resistance mutation N294S in human influenza A(H5N1) virus in Egypt. *J Infect Public Health* **2**, 74-80 (2009).
168. Dai, M. *et al.* Mutation of the Second Sialic Acid-Binding Site, Resulting in Reduced Neuraminidase Activity, Preceded the Emergence of H7N9 Influenza A Virus. *J Virol* **91**, (2017).
169. Creanga, A. *et al.* Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Viruses at the Animal-Human Interface in Vietnam, 2003-2010. *J Infect Dis* **216**, S529-S538 (2017).
170. Marjuki, H. *et al.* Characterization of Drug-Resistant Influenza A(H7N9) Variants Isolated From an Oseltamivir-Treated Patient in Taiwan. *J Infect Dis* **211**, 249-257 (2015).
171. Graef, K. M. *et al.* The PB2 Subunit of the Influenza Virus RNA Polymerase Affects Virulence by Interacting with the Mitochondrial Antiviral Signaling Protein and Inhibiting Expression of Beta Interferon. *J Virol* **84**, 8433-8445 (2010).
172. Kim, J. H. *et al.* Role of host-specific amino acids in the pathogenicity of avian H5N1 influenza viruses in mice. *Journal of General Virology* **91**, 1284-1289 (2010).
173. Zhao, D. *et al.* Molecular Determinants of Virulence and Stability of a Reporter-Expressing H5N1 Influenza A Virus. *J Virol* **89**, 11337-11346 (2015).
174. Elgendy, E. M. *et al.* Double mutations in the H9N2 avian influenza virus PB2 gene act cooperatively to increase viral host adaptation and replication for human infections. *J Gen Virol* **102**, (2021).
175. Trinh, T. T. T. *et al.* Genetic Characterization and Pathogenesis of Avian Influenza Virus H7N3 Isolated from Spot-Billed Ducks in South Korea, Early 2019. *Viruses* **13**, (2021).
176. Valley-Omar, Z. *et al.* Human surveillance and phylogeny of highly pathogenic avian influenza A(H5N8) during an outbreak in poultry in South Africa, 2017. *Influenza Other Respir Viruses* **14**, 266-273 (2020).
177. Tuong, H. T., Nguyen, N. M., Sung, H. W., Park, H. & Yeo, S. J. Genetic Characterization of Avian Influenza A (H11N9) Virus Isolated from Mandarin Ducks in South Korea in 2018. *Viruses* **12**, (2020).
178. Guo, Y. *et al.* Exploring the alternative virulence determinants PB2 S155N and PA S49Y/D347G that promote mammalian adaptation of the H9N2 avian influenza virus in mice. *Vet Res* **54**, 97 (2023).
179. Zhou, B. *et al.* PB2 Residue 158 Is a Pathogenic Determinant of Pandemic H1N1 and H5 Influenza A Viruses in Mice. *J Virol* **85**, 357-365 (2011).
180. Meng, B. *et al.* Evolutionary Events Promoted Polymerase Activity of H13N8 Avian Influenza Virus. *Viruses* **16**, (2024).
181. Hu, J. *et al.* Phosphorylation of PB2 at serine 181 restricts viral replication and virulence of the highly pathogenic H5N1 avian influenza virus in mice. *Virol Sin* **39**, 97-112 (2024).
182. Taft, A. S. *et al.* Identification of mammalian-adapting mutations in the polymerase complex of an avian H5N1 influenza virus. *Nature Communications 2015 6:1* **6**, 1-12 (2015).

183. Chen, S. *et al.* Substitutions in the PB2 methionine 283 residue affect H5 subtype avian influenza virus virulence. *Transbound Emerg Dis* **67**, 2554-2563 (2020).
184. Zhang, J. *et al.* The D253N Mutation in the Polymerase Basic 2 Gene in Avian Influenza (H9N2) Virus Contributes to the Pathogenesis of the Virus in Mammalian Hosts. *Virol Sin* **33**, 531-537 (2018).
185. Manzoor, R. *et al.* PB2 Protein of a Highly Pathogenic Avian Influenza Virus Strain A/chicken/Yamaguchi/7/2004 (H5N1) Determines Its Replication Potential in Pigs. *J Virol* **83**, 1572-1578 (2009).
186. Bussey, K. A., Bousse, T. L., Desmet, E. A., Kim, B. & Takimoto, T. PB2 Residue 271 Plays a Key Role in Enhanced Polymerase Activity of Influenza A Viruses in Mammalian Host Cells. *J Virol* **84**, 4395-4406 (2010).
187. Foeglein, Á. *et al.* Influence of PB2 host-range determinants on the intranuclear mobility of the influenza a virus polymerase. *Journal of General Virology* **92**, 1650-1661 (2011).
188. Moreno, A. *et al.* Asymptomatic infection with clade 2.3.4.4b highly pathogenic avian influenza A(H5N1) in carnivore pets, Italy, April 2023. *Euro Surveill* **28**, (2023).
189. Mok, C. K. P. *et al.* Amino Acid Substitutions in Polymerase Basic Protein 2 Gene Contribute to the Pathogenicity of the Novel A/H7N9 Influenza Virus in Mammalian Hosts. *J Virol* **88**, 3568-3576 (2014).
190. Gao, W. *et al.* Prevailing I292V PB2 mutation in avian influenza H9N2 virus increases viral polymerase function and attenuates IFN-β induction in human cells. *Journal of General Virology* **100**, 1273-1281 (2019).
191. Xiao, C. *et al.* PB2-588 V promotes the mammalian adaptation of H10N8, H7N9 and H9N2 avian influenza viruses. *Scientific Reports 2016 6:1* **6**, 1-13 (2016).
192. Kong, H. *et al.* Identification of Key Amino Acids in the PB2 and M1 Proteins of H7N9 Influenza Virus That Affect Its Transmission in Guinea Pigs. *J Virol* **94**, (2019).
193. DesRochers, B. L. *et al.* Residues in the PB2 and PA genes contribute to the pathogenicity of avian H7N3 influenza A virus in DBA/2 mice. *Virology* **494**, 89-99 (2016).
194. Hu, M. *et al.* PB2 substitutions V598T/I increase the virulence of H7N9 influenza A virus in mammals. *Virology* **501**, 92-101 (2017).
195. Liu, Y. *et al.* Structural and functional characterization of K339T substitution identified in the PB2 subunit cap-binding pocket of influenza A virus. *Journal of Biological Chemistry* **288**, 11013-11023 (2013).
196. Zhang, M. *et al.* PB2 residue 473 contributes to the mammalian virulence of H7N9 avian influenza virus by modulating viral polymerase activity via ANP32A. *J Virol* **98**, (2024).
197. Yamayoshi, S. *et al.* Virulence-Affecting Amino Acid Changes in the PA Protein of H7N9 Influenza A Viruses. *J Virol* **88**, 3127-3134 (2014).
198. Yamayoshi, S. *et al.* Enhanced Replication of Highly Pathogenic Influenza A(H7N9) Virus in Humans. *Emerg Infect Dis* **24**, 746 (2018).
199. Song, W. *et al.* The K526R substitution in viral protein PB2 enhances the effects of E627K on influenza virus replication. *Nature Communications 2014 5:1* **5**, 1-12 (2014).
200. Domańska-Blicharz, K. *et al.* Outbreak of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) clade 2.3.4.4b virus in cats, Poland, June to July 2023. *Euro Surveill* **28**, (2023).
201. Lagan, P. *et al.* Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection in foxes with PB2-M535I identified as a novel mammalian adaptation, Northern Ireland, July 2023. *Euro Surveill* **28**, (2023).

202. Chen, G. W. *et al.* Genomic Signatures for Avian H7N9 Viruses Adapting to Humans. *PLoS One* **11**, e0148432 (2016).
203. Li, B. *et al.* The PB2 co-adaptation of H10N8 avian influenza virus increases the pathogenicity to chickens and mice. *Transbound Emerg Dis* **69**, 1794-1803 (2022).
204. Shinya, Y. *et al.* Biological and Structural Characterization of a Host-Adapting Amino Acid in Influenza Virus. *PLoS Pathog* **6**, e1001034 (2010).
205. Chokkakula, S. *et al.* Mammalian adaptation risk in HPAI H5N8: a comprehensive model bridging experimental data with mathematical insights. *Emerg Microbes Infect* **13**, (2024).
206. Wang, C., Lee, H. H. Y., Yang, Z. F., Mok, C. K. P. & Zhang, Z. PB2-Q591K Mutation Determines the Pathogenicity of Avian H9N2 Influenza Viruses for Mammalian Species. *PLoS One* **11**, e0162163 (2016).
207. Hatta, M. *et al.* Growth of H5N1 Influenza A Viruses in the Upper Respiratory Tracts of Mice. *PLoS Pathog* **3**, e133 (2007).
208. Hatta, H., Gao, P., Halfmann, P. & Kawaoka, Y. Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza a viruses. *Science (1979)* **293**, 1840-1842 (2001).
209. Bogs, J. *et al.* Reversion of PB2-627E to -627K during Replication of an H5N1 Clade 2.2 Virus in Mammalian Hosts Depends on the Origin of the Nucleoprotein. *J Virol* **85**, 10691-10698 (2011).
210. Long, J. S. *et al.* The Effect of the PB2 Mutation 627K on Highly Pathogenic H5N1 Avian Influenza Virus Is Dependent on the Virus Lineage. *J Virol* **87**, 9983-9996 (2013).
211. Richard, M. *et al.* Mutations Driving Airborne Transmission of A/H5N1 Virus in Mammals Cause Substantial Attenuation in Chickens only when combined. *Scientific Reports 2017 7:1* **7**, 1-13 (2017).
212. Chen, H. *et al.* Polygenic virulence factors involved in pathogenesis of 1997 Hong Kong H5N1 influenza viruses in mice. *Virus Res* **128**, 159-163 (2007).
213. Shinya, K. *et al.* PB2 amino acid at position 627 affects replicative efficiency, but not cell tropism, of Hong Kong H5N1 influenza A viruses in mice. *Virology* **320**, 258-266 (2004).
214. Fornek, J. L. *et al.* A Single-Amino-Acid Substitution in a Polymerase Protein of an H5N1 Influenza Virus Is Associated with Systemic Infection and Impaired T-Cell Activation in Mice. *J Virol* **83**, 11102-11115 (2009).
215. Mase, M. *et al.* Recent H5N1 avian Influenza A virus increases rapidly in virulence to mice after a single passage in mice. *Journal of General Virology* **87**, 3655-3659 (2006).
216. Bortz, E. *et al.* Host- and strain-specific regulation of influenza virus polymerase activity by interacting cellular proteins. *mBio* **2**, (2011).
217. Butler, J. *et al.* Insights into the Acquisition of Virulence of Avian Influenza Viruses during a Single Passage in Ferrets. *Viruses* **11**, (2019).
218. Sediri, H., Thiele, S., Schwalm, F., Gabriel, G. & Klenk, H. D. PB2 subunit of avian influenza virus subtype H9N2: A pandemic risk factor. *Journal of General Virology* **97**, 39-48 (2016).
219. De Jong, R. M. *et al.* Rapid emergence of a virulent PB2 E627K variant during adaptation of highly pathogenic avian influenza H7N7 virus to mice. *Virol J* **10**, 1-11 (2013).
220. Zhang, H. *et al.* The PB2 E627K mutation contributes to the high polymerase activity and enhanced replication of H7N9 influenza virus. *Journal of General Virology* **95**, 779-786 (2014).
221. Petric, P. P. *et al.* Increased Polymerase Activity of Zoonotic H7N9 Allows Partial Escape from MxA. *Viruses* **14**, (2022).

222. Sang, X. *et al.* Rapid emergence of a PB2-E627K substitution confers a virulent phenotype to an H9N2 avian influenza virus during adaption in mice. *Arch Virol* **160**, 1267-1277 (2015).
223. Schat, K. A. *et al.* Role of Position 627 of PB2 and the Multibasic Cleavage Site of the Hemagglutinin in the Virulence of H5N1 Avian Influenza Virus in Chickens and Ducks. *PLoS One* **7**, e30960 (2012).
224. Steel, J., Lowen, A. C., Mubareka, S. & Palese, P. Transmission of Influenza Virus in a Mammalian Host Is Increased by PB2 Amino Acids 627K or 627E/701N. *PLoS Pathog* **5**, e1000252 (2009).
225. Le, Q. M., Sakai-Tagawa, Y., Ozawa, M., Ito, M. & Kawaoka, Y. Selection of H5N1 Influenza Virus PB2 during Replication in Humans. *J Virol* **83**, 5278-5281 (2009).
226. Li, Z. *et al.* Molecular Basis of Replication of Duck H5N1 Influenza Viruses in a Mammalian Mouse Model. *J Virol* **79**, 12058-12064 (2005).
227. Floyd, T. *et al.* Encephalitis and Death in Wild Mammals at a Rehabilitation Center after Infection with Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N8) Virus, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* **27**, 2856-2863 (2021).
228. El-Shesheny, R. *et al.* Continued Evolution of H5Nx Avian Influenza Viruses in Bangladeshi Live Poultry Markets: Pathogenic Potential in Poultry and Mammalian Models. *J Virol* **94**, (2020).
229. Gabriel, G. *et al.* The viral polymerase mediates adaptation of an avian influenza virus to a mammalian host. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**, 18590-18595 (2005).
230. Gabriel, G. *et al.* Differential Polymerase Activity in Avian and Mammalian Cells Determines Host Range of Influenza Virus. *J Virol* **81**, 9601-9604 (2007).
231. Sun, H. *et al.* PB2 segment promotes high-pathogenicity of H5N1 avian influenza viruses in mice. *Front Microbiol* **6**, 125579 (2015).
232. Welkers, M. R. A. *et al.* Genetic diversity and host adaptation of avian H5N1 influenza viruses during human infection. *Emerg Microbes Infect* **8**, 262-271 (2019).
233. Wang, B. *et al.* Characterization of a reassortant H11N9 subtype avian influenza virus isolated from spot-billed duck in China. *Virus Genes* **59**, 604-612 (2023).
234. Leung, B. W., Chen, H. & Brownlee, G. G. Correlation between polymerase activity and pathogenicity in two duck H5N1 influenza viruses suggests that the polymerase contributes to pathogenicity. *Virology* **401**, 96-106 (2010).
235. Chen, S. *et al.* Deep sequencing of the transcriptome from murine lung infected with H5N8 subtype avian influenza virus with combined substitutions I283M and K526R in PB2 gene. *Infect Genet Evol* **87**, (2021).
236. Li, J. *et al.* Single mutation at the amino acid position 627 of PB2 that leads to increased virulence of an H5N1 avian influenza virus during adaptation in mice can be compensated by multiple mutations at other sites of PB2. *Virus Res* **144**, 123-129 (2009).
237. Wang, J. *et al.* Mouse-Adapted H9N2 Influenza A Virus PB2 Protein M147L and E627K Mutations Are Critical for High Virulence. *PLoS One* **7**, e40752 (2012).
238. Fan, S. *et al.* Novel residues in avian influenza virus PB2 protein affect virulence in mammalian hosts. *Nature Communications 2014 5:1* **5**, 1-12 (2014).
239. Yang, H. *et al.* The influenza virus PB2 protein evades antiviral innate immunity by inhibiting JAK1/STAT signalling. *Nat Commun* **13**, (2022).
240. Zhou, Y. *et al.* V292I mutation in PB2 polymerase induces increased effects of E627K on influenza H7N9 virus replication in cells. *Virus Res* **291**, (2021).

241. Wang, P. *et al.* The PB2 Polymerase Host Adaptation Substitutions Prime Avian Indonesia Sub Clade 2.1 H5N1 Viruses for Infecting Humans. *Viruses* **11**, (2019).
242. Zhu, W., Zou, X., Zhou, J., Tang, J. & Shu, Y. Residues 41V and/or 210D in the NP protein enhance polymerase activities and potential replication of novel influenza (H7N9) viruses at low temperature Influenza viruses. *Virol J* **12**, 1-5 (2015).
243. Wang, X. *et al.* Amino acid mutations PB1-V719M and PA-N444D combined with PB2-627K contribute to the pathogenicity of H7N9 in mice. *Vet Res* **55**, 86 (2024).
244. Tsai, S. K. *et al.* Replication of a Dog-Origin H6N1 Influenza Virus in Cell Culture and Mice. *Viruses* **12**, (2020).
245. Czudai-Matwich, V., Otte, A., Matrosovich, M., Gabriel, G. & Klenk, H.-D. PB2 Mutations D701N and S714R Promote Adaptation of an Influenza H5N1 Virus to a Mammalian Host. *J Virol* **88**, 8735-8742 (2014).
246. Elgendy, E. M. *et al.* Identification of polymerase gene mutations that affect viral replication in H5N1 influenza viruses isolated from pigeons. *Journal of General Virology* **98**, 6-17 (2017).
247. Hulse-Post, D. J. *et al.* Molecular Changes in the Polymerase Genes (PA and PB1) Associated with High Pathogenicity of H5N1 Influenza Virus in Mallard Ducks. *J Virol* **81**, 8515-8524 (2007).
248. Liu, T. *et al.* A Characterization and an Evolutionary and a Pathogenicity Analysis of Reassortment H3N2 Avian Influenza Virus in South China in 2019-2020. *Viruses* **14**, (2022).
249. Xu, C. *et al.* Amino acids 473v and 598p of PB1 from an avian-origin influenza A virus contribute to polymerase activity, especially in mammalian cells. *Journal of General Virology* **93**, 531-540 (2012).
250. Kamiki, H. *et al.* A PB1-K577E Mutation in H9N2 Influenza Virus Increases Polymerase Activity and Pathogenicity in Mice. *Viruses 2018, Vol. 10, Page 653* **10**, 653 (2018).
251. Feng, X. *et al.* Glycine at Position 622 in PB1 Contributes to the Virulence of H5N1 Avian Influenza Virus in Mice. *J Virol* **90**, 1872-1879 (2016).
252. Salomon, R. *et al.* The polymerase complex genes contribute to the high virulence of the human H5N1 influenza virus isolate A/Vietnam/1203/04. *J Exp Med* **203**, 689 (2006).
253. Conenello, G. M., Zamarin, D., Perrone, L. A., Tumpey, T. & Palese, P. A Single Mutation in the PB1-F2 of H5N1 (HK/97) and 1918 Influenza A Viruses Contributes to Increased Virulence. *PLoS Pathog* **3**, e141 (2007).
254. Schmolke, M. *et al.* Differential Contribution of PB1-F2 to the Virulence of Highly Pathogenic H5N1 Influenza A Virus in Mammalian and Avian Species. *PLoS Pathog* **7**, e1002186 (2011).
255. Marjuki, H. *et al.* Three amino acid changes in PB1-F2 of highly pathogenic H5N1 avian influenza virus affect pathogenicity in mallard ducks. *Arch Virol* **155**, 925-934 (2010).
256. Clements, A. L. *et al.* Contribution of Segment 3 to the Acquisition of Virulence in Contemporary H9N2 Avian Influenza Viruses. *J Virol* **94**, (2020).
257. Yang, H. *et al.* The synergistic effect of residues 32T and 550L in the PA protein of H5 subtype avian influenza virus contributes to viral pathogenicity in mice. *PLoS Pathog* **19**, (2023).
258. Hu, M. *et al.* PAnsubstitutions A37s, A37S/I61T and A37S/V63I attenuate the replication of H7N7 influenza a virus by impairing the polymerase and endonuclease activities. *Journal of General Virology* **98**, 364-373 (2017).

259. Hu, M. *et al.* Amino acid substitutions V63I or A37S/I61T/V63I/V100A in the PA N-terminal domain increase the virulence of H7N7 influenza A virus. *Scientific Reports 2016 6:1* **6**, 1-11 (2016).
260. Song, M.-S. *et al.* The Polymerase Acidic Protein Gene of Influenza A Virus Contributes to Pathogenicity in a Mouse Model. *J Virol* **83**, 12325-12335 (2009).
261. Cheng, K. *et al.* PB2-E627K and PA-T97I substitutions enhance polymerase activity and confer a virulent phenotype to an H6N1 avian influenza virus in mice. *Virology* **468-470**, 207-213 (2014).
262. Zhuang, Y. *et al.* First Known Human Death After Infection With the Avian Influenza A/H3N8 Virus: Guangdong Province, China, March 2023. *Clin Infect Dis* **78**, 646-650 (2024).
263. Xu, G. *et al.* Prevailing PA Mutation K356R in Avian Influenza H9N2 Virus Increases Mammalian Replication and Pathogenicity. *J Virol* **90**, 8105-8114 (2016).
264. Mostafa, A. *et al.* PA from a Recent H9N2 (G1-Like) Avian Influenza a Virus (AIV) Strain Carrying Lysine 367 Confers Altered Replication Efficiency and Pathogenicity to Contemporaneous H5N1 in Mammalian Systems. *Viruses* **12**, (2020).
265. Song, J., Xu, J., Shi, J., Li, Y. & Chen, H. Synergistic Effect of S224P and N383D Substitutions in the PA of H5N1 Avian Influenza Virus Contributes to Mammalian Adaptation. *Scientific Reports 2015 5:1* **5**, 1-7 (2015).
266. Song, J. *et al.* The PA Protein Directly Contributes to the Virulence of H5N1 Avian Influenza Viruses in Domestic Ducks. *J Virol* **85**, 2180-2188 (2011).
267. Tammiranta, N. *et al.* Highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infections in wild carnivores connected to mass mortalities of pheasants in Finland. *Infect Genet Evol* **111**, (2023).
268. Zhong, G. *et al.* Mutations in the PA Protein of Avian H5N1 Influenza Viruses Affect Polymerase Activity and Mouse Virulence. *J Virol* **92**, (2018).
269. Zhao, H. *et al.* Novel residues in the PA protein of avian influenza H7N7 virus affect virulence in mammalian hosts. *Virology* **498**, 1-8 (2016).
270. Liang, L. *et al.* Low polymerase activity attributed to PA drives the acquisition of the PB2 E627K mutation of H7N9 avian influenza virus in mammals. *mBio* **10**, (2019).
271. Yamaji, R. *et al.* Mammalian Adaptive Mutations of the PA Protein of Highly Pathogenic Avian H5N1 Influenza Virus. *J Virol* **89**, 4117-4125 (2015).
272. Hu, J. *et al.* PA-X Decreases the Pathogenicity of Highly Pathogenic H5N1 Influenza A Virus in Avian Species by Inhibiting Virus Replication and Host Response. *J Virol* **89**, 4126-4142 (2015).
273. Gao, H. *et al.* The contribution of PA-X to the virulence of pandemic 2009 H1N1 and highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses. *Scientific Reports 2015 5:1* **5**, 1-11 (2015).
274. Gao, H. *et al.* Twenty amino acids at the C-terminus of PA-X are associated with increased influenza A virus replication and pathogenicity. *Journal of General Virology* **96**, 2036-2049 (2015).
275. Gao, H. *et al.* PA-X is a virulence factor in avian H9N2 influenza virus. *Journal of General Virology* **96**, 2587-2594 (2015).
276. Nogales, A. *et al.* Natural Selection of H5N1 Avian Influenza A Viruses with Increased PA-X and NS1 Shutoff Activity. *Viruses* **13**, (2021).
277. Sun, Y. *et al.* An R195K Mutation in the PA-X Protein Increases the Virulence and Transmission of Influenza A Virus in Mammalian Hosts. *J Virol* **94**, (2020).

278. Chen, L. *et al.* Amino acid substitution K470R in the nucleoprotein increases the virulence of H5N1 influenza A virus in mammals. *Front Microbiol* **8**, 272226 (2017).
279. Tada, T. *et al.* NP Body Domain and PB2 Contribute to Increased Virulence of H5N1 Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses in Chickens. *J Virol* **85**, 1834-1846 (2011).
280. Tada, T. *et al.* Emergence of Avian Influenza Viruses with Enhanced Transcription Activity by a Single Amino Acid Substitution in the Nucleoprotein during Replication in Chicken Brains. *J Virol* **85**, 10354-10363 (2011).
281. Wasilenko, J. L., Sarmento, L. & Pantin-Jackwood, M. J. A single substitution in amino acid 184 of the NP protein alters the replication and pathogenicity of H5N1 avian influenza viruses in chickens. *Arch Virol* **154**, 969-979 (2009).
282. Gabriel, G., Herwig, A. & Klenk, H. D. Interaction of Polymerase Subunit PB2 and NP with Importin α1 Is a Determinant of Host Range of Influenza A Virus. *PLoS Pathog* **4**, e11 (2008).
283. Soda, K., Sakita, M., Usui, T., Ito, H. & Ito, T. H5N8 avian influenza virus acquires enhanced pathogenicity after a single passage in chicken. *Vet Microbiol* **237**, (2019).
284. Ma, S. *et al.* Amino Acid Mutations A286V and T437M in the Nucleoprotein Attenuate H7N9 Viruses in Mice. *J Virol* **94**, (2020).
285. Jiao, P. *et al.* A Single-Amino-Acid Substitution in the NS1 Protein Changes the Pathogenicity of H5N1 Avian Influenza Viruses in Mice. *J Virol* **82**, 1146-1154 (2008).
286. Kanrai, P. *et al.* Identification of specific residues in avian influenza a virus NS1 that enhance viral replication and pathogenicity in mammalian systems. *Journal of General Virology* **97**, 2135-2148 (2016).
287. Trapp, S. *et al.* Shortening the unstructured, interdomain region of the non-structural protein NS1 of an avian H1N1 influenza virus increases its replication and pathogenicity in chickens. *Journal of General Virology* **95**, 1233-1243 (2014).
288. Chen, S. *et al.* H5N1 avian influenza virus without 80-84 amino acid deletion at the NS1 protein hijacks the innate immune system of dendritic cells for an enhanced mammalian pathogenicity. *Transbound Emerg Dis* **68**, 2401-2413 (2021).
289. Long, J. X., Peng, D. X., Liu, Y. L., Wu, Y. T. & Liu, X. F. Virulence of H5N1 avian influenza virus enhanced by a 15-nucleotide deletion in the viral nonstructural gene. *Virus Genes* **36**, 471-478 (2008).
290. Wang, B. X., Wei, L., Kotra, L. P., Brown, E. G. & Fish, E. N. A Conserved Residue, Tyrosine (Y) 84, in H5N1 Influenza A Virus NS1 Regulates IFN Signaling Responses to Enhance Viral Infection. *Viruses 2017, Vol. 9, Page 107* **9**, 107 (2017).
291. Heui Seo, S. *et al.* Addendum: Editorial note: Lethal H5N1 influenza viruses escape host antiviral cytokine responses. *Nature Medicine 2012 18:10* **18**, 1592-1592 (2012).
292. Lipatov, A. S. *et al.* Pathogenesis of Hong Kong H5N1 influenza virus NS gene reassortants in mice: The role of cytokines and B- and T-cell responses. *Journal of General Virology* **86**, 1121-1130 (2005).
293. Ayllon, J. *et al.* A Single Amino Acid Substitution in the Novel H7N9 Influenza A Virus NS1 Protein Increases CPSF30 Binding and Virulence. *J Virol* **88**, 12146-12151 (2014).
294. Li, J. *et al.* Three amino acid substitutions in the NS1 protein change the virus replication of H5N1 influenza virus in human cells. *Virology* **519**, 64-73 (2018).
295. Li, Z. *et al.* The NS1 Gene Contributes to the Virulence of H5N1 Avian Influenza Viruses. *J Virol* **80**, 11115-11123 (2006).

296. Chung, Y. T. *et al.* A variant NS1 protein from H5N2 avian influenza virus suppresses PKR activation and promotes replication and virulence in mammals. *Emerg Microbes Infect* **11**, 2291-2303 (2022).
297. Kuo, R.-L. & Krug, R. M. Influenza A Virus Polymerase Is an Integral Component of the CPSF30-NS1A Protein Complex in Infected Cells. *J Virol* **83**, 1611-1616 (2009).
298. Spesock, A. *et al.* The Virulence of 1997 H5N1 Influenza Viruses in the Mouse Model Is Increased by Correcting a Defect in Their NS1 Proteins. *J Virol* **85**, 7048-7058 (2011).
299. Imai, H. *et al.* The HA and NS Genes of Human H5N1 Influenza A Virus Contribute to High Virulence in Ferrets. *PLoS Pathog* **6**, e1001106 (2010).
300. Trapp, S. *et al.* Major contribution of the RNA-binding domain of NS1 in the pathogenicity and replication potential of an avian H7N1 influenza virus in chickens. *Virol J* **15**, 1-12 (2018).
301. Zielecki, F. *et al.* Virulence Determinants of Avian H5N1 Influenza A Virus in Mammalian and Avian Hosts: Role of the C-Terminal ESEV Motif in the Viral NS1 Protein. *J Virol* **84**, 10708-10718 (2010).
302. Keiner, B. *et al.* Intracellular Distribution of NS1 Correlates with the Infectivity and Interferon Antagonism of an Avian Influenza Virus (H7N1). *J Virol* **84**, 11858-11865 (2010).
303. Soubies, S. M. *et al.* Deletion of the C-terminal ESEV domain of NS1 does not affect the replication of a low-pathogenic avian influenza virus H7N1 in ducks and chickens. *Journal of General Virology* **94**, 50-58 (2013).
304. Jackson, D., Hossain, M. J., Hickman, D., Perez, D. R. & Lamb, R. A. A new influenza virus virulence determinant: The NS1 protein four C-terminal residues modulate pathogenicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**, 4381-4386 (2008).
305. Soubies, S. M. *et al.* Species-Specific Contribution of the Four C-Terminal Amino Acids of Influenza A Virus NS1 Protein to Virulence. *J Virol* **84**, 6733-6747 (2010).
306. Kong, W. *et al.* C-terminal elongation of NS1 of H9N2 influenza virus induces a high level of inflammatory cytokines and increases transmission. *Journal of General Virology* **96**, 259-268 (2015).
307. Reuther, P. *et al.* Adaptive Mutations in the Nuclear Export Protein of Human-Derived H5N1 Strains Facilitate a Polymerase Activity-Enhancing Conformation. *J Virol* **88**, 263-271 (2014).
308. Guo, J. *et al.* SUMOylation of Matrix Protein M1 and Filamentous Morphology Collectively Contribute to the Replication and Virulence of Highly Pathogenic H5N1 Avian Influenza Viruses in Mammals. *J Virol* **96**, (2022).
309. Fan, S. *et al.* Two amino acid residues in the matrix protein M1 contribute to the virulence difference of H5N1 avian influenza viruses in mice. *Virology* **384**, 28-32 (2009).
310. Wang, C. *et al.* Enhanced stability of M1 protein mediated by a phospho-resistant mutation promotes the replication of prevailing avian influenza virus in mammals. *PLoS Pathog* **18**, (2022).
311. Nao, N. *et al.* A Single Amino Acid in the M1 Protein Responsible for the Different Pathogenic Potentials of H5N1 Highly Pathogenic Avian Influenza Virus Strains. *PLoS One* **10**, e0137989 (2015).
312. Lin, L. *et al.* TRIM21 restricts influenza A virus replication by ubiquitination-dependent degradation of M1. *PLoS Pathog* **19**, (2023).
313. Hui, X. *et al.* PSMD12-Mediated M1 Ubiquitination of Influenza A Virus at K102 Regulates Viral Replication. *J Virol* **96**, (2022).

314. Abed, Y., Goyette, N. & Boivin, G. Generation and characterization of recombinant influenza A (H1N1) viruses harboring amantadine resistance mutations. *Antimicrob Agents Chemother* **49**, 556-559 (2005).
315. Lan, Y. *et al.* A Comprehensive Surveillance of Adamantane Resistance among Human Influenza a Virus Isolated from Mainland China between 1956 and 2009. *https://doi.org/10.3851/IMP1656* **15**, 853-859 (2010).
316. Threlkeld, S. C. & Webster, R. G. Biologic Potential of Amantadine-Resistant Influenza A Virus in an Avian Model. *J Infect Dis* **159**, 1050-1056 (1989).
317. Cheung, C. L. *et al.* Distribution of amantadine-resistant H5N1 avian influenza variants in Asia. *Journal of Infectious Diseases* **193**, 1626-1629 (2006).
318. Ilyushina, N. A., Govorkova, E. A. & Webster, R. G. Detection of amantadine-resistant variants among avian influenza viruses isolated in North America and Asia. *Virology* **341**, 102-106 (2005).
319. He, G. *et al.* Amantadine-resistance among H5N1 avian influenza viruses isolated in Northern China. *Antiviral Res* **77**, 72-76 (2008).
320. Puthavathana, P. *et al.* Molecular characterization of the complete genome of human influenza H5N1 virus isolates from Thailand. *Journal of General Virology* **86**, 423-433 (2005).
321. Buranathai, C. *et al.* Surveillance Activities and Molecular Analysis of H5N1 Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses from Thailand, 2004-2005. *Avian Dis* **51**, 194-200 (2007).
322. Ren, W. *et al.* Two genetically similar H9N2 influenza viruses isolated from different species show similar virulence in minks but different virulence in mice. *Acta Virol* **64**, 67-77 (2020).
323. Wang, F. *et al.* Identification of Hemagglutinin Mutations Caused by Neuraminidase Antibody Pressure. *Microbiol Spectr* **9**, (2021).
324. Zhang, C. *et al.* Risk of Environmental Exposure to H7N9 Influenza Virus via Airborne and Surface Routes in a Live Poultry Market in Hebei, China. *Front Cell Infect Microbiol* **11**, (2021).
325. Qu, B., Li, X., Cardona, C. J. & Xing, Z. Reassortment and adaptive mutations of an emerging avian influenza virus H7N4 subtype in China. *PLoS One* **15**, (2020).
326. Agüero, M. *et al.* Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection in farmed minks, Spain, October 2022. *Euro Surveill* **28**, (2023).
327. Rabalski, L. *et al.* Emergence and potential transmission route of avian influenza A (H5N1) virus in domestic cats in Poland, June 2023. *Euro Surveill* **28**, (2023).