

## SARS CoV-2 nsp1 Mutasyonlarının Protein Yapıda Ortaya Çıkardığı Değişimler

Ekrem Akbulut<sup>1\*</sup>, Bülent Kar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Malatya Turgut Özal University, Department of Bioengineering, 44200 Malatya, Turkey

<sup>2</sup>Munzur University, Department of Herbal and Animal Production, 62000 Tunceli, Turkey

\*ekrem.akbulut@ozal.edu.tr<sup>ID</sup>, bkar@munzur.edu.tr<sup>ID</sup>

Makale gönderme tarihi: 10.09.2020, Makale kabul tarihi: 26.12.2020

### Öz

Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARS CoV-2) pozitif polariteli ve tek iplikli bir RNA virüsüdür. Virüsün sebep olduğu COVID19 hastalığı on ay gibi kısa bir sürede 900 binden fazla insanın ölümüne neden oldu. Virüs ile mücadelede etkin ve spesifik bir ilaç ve aşı henüz bulunmamaktadır. İlaç ve aşı geliştirme çalışmaları virüsün yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını gerekli kılmaktadır. Hızlı yayılım gösteren virüsün yüksek mutasyon hızı geliştirilecek aşı ve ilaçların etkinliklerini sürdürebilmelerinin önündeki en büyük engellerden biridir. Hücresel boyutta viral enfeksiyonun başlangıcında yer alan SARS CoV-2 yapısal olmayan protein 1 (nsp1) önleyici tedavi için potansiyel hedef proteindir. Konak hücre transkripsiyonunu engelleyen nsp1'in yapısının bilinmesi önemlidir. Bu çalışmada 222 Avrupa izolatında görülen nsp1 mutasyonlarının protein yapıda ortaya çıkarabileceği değişimler yapay zekâ tabanlı bir modelleme yazılımı olan trRosetta kullanılarak modellenmiştir. NCBI Virüs veritabanından elde edilen dizi bilgileri MAFFT çoklu dizi hizalama programı ile hizalanmıştır. Mutasyon analizleri RDP4 yazılımı ile yapılmıştır. Mutant protein primer yapı MegaX yazılımı ile oluşturulmuştur. Protein kalite skorları QMEAN algoritması kullanılarak analiz edilmiştir. Proteinleri fizikokimyasal özellikleri ProtParam Expasy programı ile yapılmıştır. Elde edilen protein yapıların konformasyonel analizleri PyMOL ile yapılmıştır. SARS CoV-2 Avrupa izolatlarında görülen nsp1 mutasyonlarının protein sekonder ve tersiyer yapısında konformasyonel ve topolojik değişimlere neden olabileceği tespit edilmiştir. SARS CoV-2 katalitik bölgeyi içine alan P153 ve N178 rezidüleri arasında kalan bölgede görülen değişimin proteinin fonksiyonel özelliklerini etkileyebileceği düşünülmektedir. Elde edilen verilerin önleyici ve tedavi edici yaklaşımlara önemli veriler sunabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID19, homoloji model, nsp1, SARS CoV-2

## Changes in Protein Structure Caused by SARS CoV-2 nsp1 Mutations

### Abstract

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS CoV-2) is a positive-polarity single-stranded RNA virus. COVID19 disease caused by the virus has killed more than 900 thousand people in a short period of ten months. There is no effective and specific drug and vaccine yet to combat the virus. Drug and vaccine development studies require a comprehensive understanding of the structural and functional properties of the virus. The high mutation rate of the rapidly spreading virus is one of the biggest obstacles to the continuity of the efficiency of vaccines and drugs to be developed. SARS CoV-2 non-structural protein 1 (nsp1), which is involved in the onset of cellular viral infection, is a potential candidate protein for prophylaxis. It is important to know the structure of nsp1, which prevents translation of host cell. In this study, the changes that can be caused by nsp1 mutations in 222 European isolates in protein structure were modeled using trRosetta, an artificial intelligence-based modeling software. Sequence information obtained from the NCBI Virus database was aligned with the MAFFT multiple sequence alignment program. Mutation analyzes were performed with RDP4 software. The mutant protein primary construct was created with the MegaX software. Protein quality scores were analyzed using the QMEAN algorithm. The physical chemistry properties of the proteins were made with the ProtParam Expasy program. Conformational analyzes of the obtained protein structures were made with PyMOL. It has been determined that nsp1 mutations seen in SARS CoV-2 European isolates may cause conformational and topological changes in the protein secondary and tertiary structure. It is thought that the change seen in the region between the P153 and N178 residues, which includes the SARS CoV-2 catalytic region, may affect the functional properties of the protein. It is thought that the obtained data can provide important data for preventive and therapeutic approaches.

**Keywords:** COVID19, homology model, nsp1, SARS CoV-2

## GİRİŞ

Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARS CoV-2) Çin'in Wuhan kenti Hubei şehrinde ilk rapor edildiği 2019 yılı Aralık ayından günümüze 28 milyon vaka ve yaklaşık 900 bin ölüm ile 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından biri olmuştur (Andersen ve ark., 2020; Worldometer, 2020). SARS CoV-2 pozitif polariteli, tek iplikli ve zarflı bir RNA virüsüdür (Sallenave ve Guillot, 2020). Etmeni olduğu COVID19 hastalığı Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan edilmiştir.

Diğer RNA virüslerinde olduğu gibi yüksek mutasyon oranları SARS CoV-2'de de görülmektedir (van Dorp ve ark., 2020; Pachetti ve ark., 2020; Phan, 2020). Hastalık ile mücadelede kullanılacak önleyici aşı ve tedavi edici ilaç çalışmaları için SARS CoV-2'nin genomunun tüm yönleri ile aydınlatılması büyük önem taşımaktadır. SARS CoV-2 genomu 29,903 nükleotid büyüklüğünde ve her biri farklı işlevsel rollere sahip 12 protein kodlayan bölgeden oluşmaktadır (Wu ve ark., 2020). SARS CoV-2'nin solunum yolu hastalıklarına neden olan diğer koronavirüslerle karşılaştırıldığında yüksek virülansını anlama arayışı nsp1 proteinine olan ilgiyi arttırdı (Connor ve Roper, 2007). SARS CoV-2 genomu 5' ucunda, açık okuma çerçevesi 1 (ORF1) içerisinde yer alan nsp1 proteini viral enfeksiyon için önemli roller üstlenmiştir. SARS CoV-2 nsp1 konak hücre 40S ribozom alt ünitesi ile etkileşime girerek konak hücre translasyonunu engeller. SARS CoV-2 nsp1-40S ribozom kompleksi, konakçı mRNA'ların 5' kodlanmayan bölgesine (UTR) yakın bir endonükleolitik bölünmeyi teşvik ederek konakçı mRNA'ların bozunmalarını sağlar. Viral mRNA'lar, 5'-uçlu bir lider sekansın varlığı sayesinde nsp1 aracılı endonükleolitik RNA ayırımına duyarlı değildir ve bu nedenle bozulmadan korunur. SARS CoV-2 nsp1 konak gen ekspresyonunu baskılayarak enfekte olmuş hücrelerde etkili viral gen ekspresyonunu ve konakçı bağışıklık tepkisinden kaçmayı kolaylaştırır (Kamitani ve ark., 2009; Lokugamage ve ark., 2012; Thoms ve ark., 2020). Diğer taraftan nsp1, çekirdek ile sitoplazma arasındaki makro moleküllerin akışını düzenleyen bir ağ geçidi oluşturan, nükleer zarf boyunca uzanan büyük bir yapı olan nükleer gözenek kompleksinin ana bileşenlerinden olan nükleoporin93 (NUP93)'ü bağlayıp lokalizasyonunu değiştirerek çekirdekteki

makromoleküllerin sitoplazmaya geçişine engel olmakta ve birçok genin ekspresyonunu engellemektedir (Gomez ve ark., 2019; Nag ve ark., 2020).

SARS CoV-2'nin etmen olduğu COVID19 hastalığının kesin tedavisi bulunmamaktadır. Bununla birlikte farklı hastalıkların tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçlar (Camostat mesilate, chloroquine phosphate ve hydroxychloroquine türevleri, remdesivir, favipiravir vb.) COVID19 tedavisinde de spesifik olmamakla birlikte kullanılmaktadır (McKee ve ark., 2020). İlaç ve aşı geliştirme çalışmaları için önemli çalışma alanlarından biri de hedef olacak viral yapının tespiti ve yapısal olarak aydınlatılmasıdır. Bu çalışmada SARS CoV-2 tedavisinde ilaç hedefi olma potansiyeli olan ve konak hücre istilasında önemli bir role sahip nsp1 proteininin 3 boyutlu yapısı homoloji modelleme yöntemi ile modellenmiş ve Avrupa izolatlarında görülen mutasyonların protein yapıda ortaya koyabileceği değişimler analiz edilmiştir. Elde edilen veriler mutasyon sonrası virüsün konak hücre genetik materyali ve proteinleri ile etkileşimi konusunda tedaviye yönelik önemli veriler sağlayabilir. .

## MATERYAL VE METOD

SARS CoV-2'nin nsp1 proteini (erişim kodu: YP\_009725297.1) için referans proteom bilgisi NCBI veri tabanından temin edilmiştir (NCBI, 2020). Avrupa izolatlarına ait 222 örneğin genom ve proteom bilgisi NCBI Virüs veritabanından temin edilmiştir (NCBI Virüs, 2020). Elde edilen dizi verileri çoklu dizi hizalama programı MAFFT (v7.467) FFT-NS-i algoritması ile hizalanmıştır (Katoh, 2002; Carroll ve ark., 2007; Katoh ve ark., 2018). Amino asit dizilerinin çoklu dizi hizalamasında skorlama matrisi olarak BLOSUM80 kullanılmıştır (Mount, 2008). Mutasyon analizi RDP4 yazılımı kullanılarak yapılmıştır (Martin ve ark., 2015). Referans ve mutant nsp1 dizi verileri MEGAX yazılımı kullanılarak oluşturulmuştur (Kumar ve ark., 2018). Referans ve mutant nsp1 proteinlerinin fizikokimyasal özellikleri ExPASy ProtParam modülü ile analiz edilmiştir (Wilkins ve ark., 1999). nsp1 wild ve mutant protein homoloji modelleri derin öğrenme tabanlı modelleme programı trRosetta ile gerçekleştirilmiştir (Yang ve ark., 2020). Global ve aminoasit bazlı model kalitesi QMEAN 4.1.0 (Kalitatif Model Enerji Analizi)



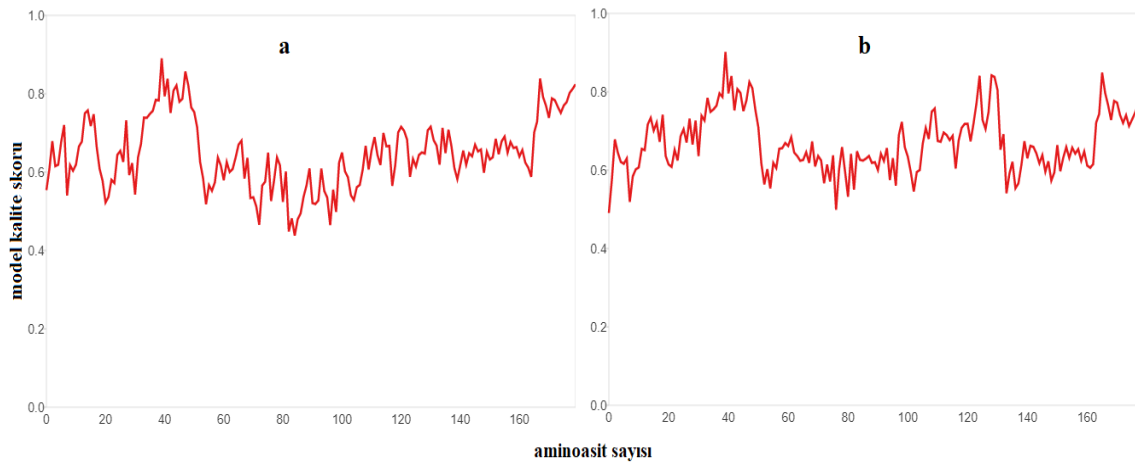
Araştırma makalesi/Research article  
DOI: 10.29132/ijpas.793377

wildNSP1	MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFGDSVEEVLSEARQHLKDGTCGLVEVEKGV
mutantNSP1	MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFGDSVEEVLSEARQHLKDGTCGLVEVEKGV
*****	
wildNSP1	LPQLEQPYVFIKRSDARTAPHGIVMVELVAELEGIQYGRSGETLGVLVPHVGEIPVAYRK
mutantNSP1	LPQLEQPYVFIKRSDARTAPHGII--VELVAELEGIQYGRSGETLGVLVPHVGEIPVACRK
*****	
wildNSP1	VLLRKNNGKAGGHSYGADLKSFDLGDDELGTDPYEDFQENWNNTKHSSGVTRELMRELNGG
mutantNSP1	VLLRKNNGKAGGHSYGADLKSFDLGDDELGTDPYEDFQENWNNTKHSSGVTRELMRELNGG
*****	

Şekil 2. SARS CoV-2 nsp1 mutasyonlarının lokasyon bazlı gösterimi

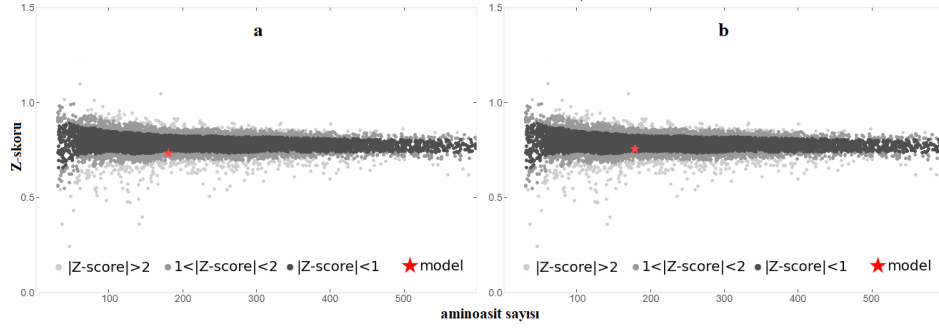
Çizelge 1. SARS CoV-2 nsp1 proteininin referans ve mutant formlarının fizikokimyasal özellikleri

Parametre	Referans nsp1	Mutant nsp1
Toplam aminoasit sayısı	180	178
Moleküler ağırlık (da)	19775.31	19484.94
İzoelektrik nokta	5.36	5.36
Negatif yüklü aminoasit Sayısı	27	27
Pozitif yüklü aminoasit sayısı	19	19
Kararsızlık indeksi	28.83	32.46
Alifatik indeks	89.72	89.10
Hidropati indeksi genel ortalama	-0.378	-0.396



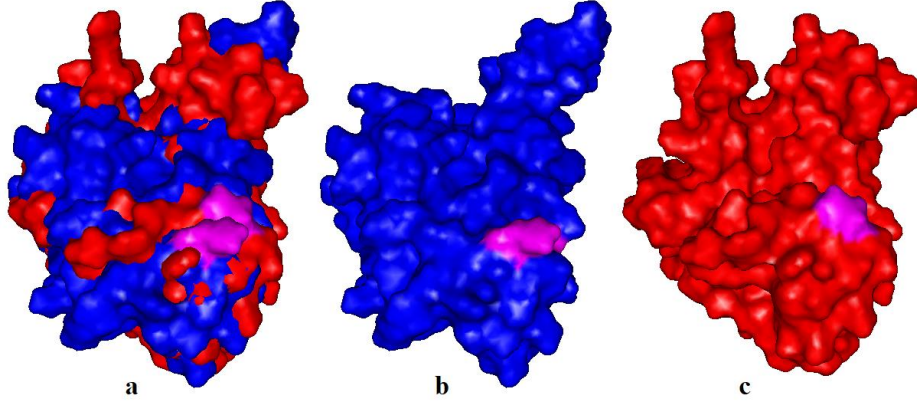
Şekil 3. SARS CoV-2 nsp1 homoloji modelleri kalite (QMEAN) skorları

a) Referans nsp1 b) Mutant nsp1



Şekil 4. SARS CoV-2 nsp1 homoloji modelleri için Z skor grafikleri

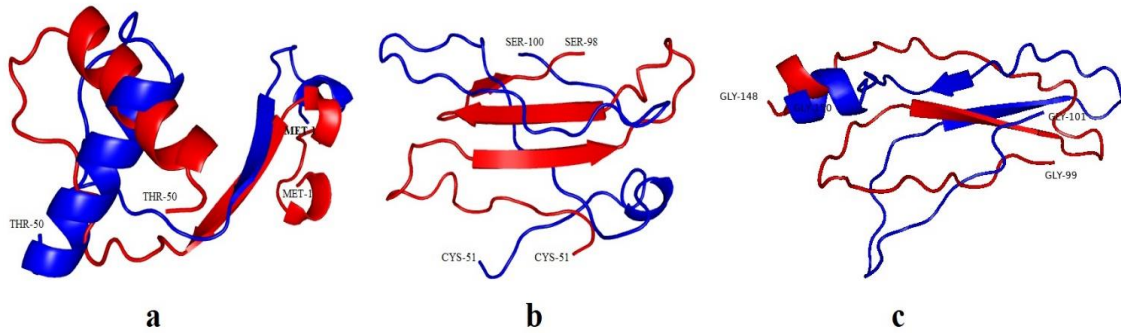
a) Referans nsp1 b) Mutant nsp1



Şekil 5. SARS CoV-2 nsp1 proteini homoloji modeli yüzey gösterimi

Mavi renk: referans nsp1, kırmızı renk: mutant nsp1, magenta: katalitik bölge, a) Referans ve mutant nsp1 hizalanmış gösterim

b) Referans nsp1 c) Mutant nsp1



Şekil 6. SARS CoV-2 nsp1 referans ve mutant homoloji modellerin sekonder yapı hizalanmış gösterimi

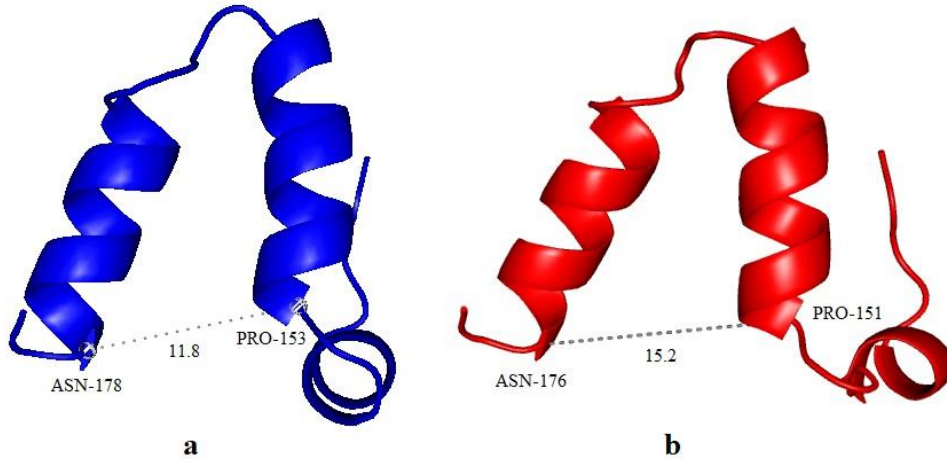
Mavi renk: referans nsp1, kırmızı renk: mutant nsp1, a) 1 ile 50. aminoasitler arası bölge b) 51 ile 100. aminoasitler arası bölge

c) 101 ile 150. aminoasitler arası bölge

Araştırma makalesi/Research article  
 DOI: 10.29132/ijpas.793377

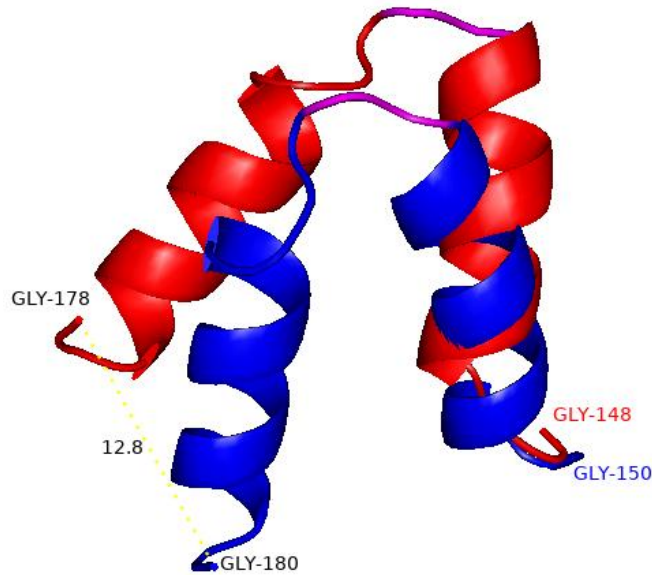
SARS CoV nsp1'in fonksiyonel özelliklerinin anlaşılmasına yönelik yapılan mutajenez çalışmaları K164 ve H165 rezidülerinin nsp1'in fonksiyonel özelliklerini belirlediğini göstermektedir (Narayanan ve ark., 2008; Jauregui ve ark., 2013). Bu çalışma ile oluşturulan SARS CoV-2 nsp1 referans ve mutant modellerde mutasyon sonrası nsp1'in fonksiyonel bölgesini içeren P153 (mutant nsp1'de 151. rezidü)

ile N178 (mutant nsp1'de 176. rezidü) arasında kalan 2 alfa sarmal yapıyı içeren saç tokası motifli bölgenin mutant proteinde 3.4 Ångström dışa doğru açıldığı görülmektedir (Şekil 7). Referans ve mutant proteinler hizalandığında son rezidüler (referans için G180 ve mutant için G178) arasındaki mesafenin 12.8 Ångström dışa doğru açıldığı tespit edilmiştir (Şekil 8).



Şekil 7. SARS CoV-2 nsp1'in fonksiyonel rezidülerini içeren bölgenin formasyonel değişiminin gösterimi

a) Referans nsp1 b) Mutant nsp1



Şekil 8. SARS CoV-2 nsp1'in son rezidüleri arasındaki formasyonel değişimin gösterimi

Mavi renk: referans nsp1, kırmızı renk: mutant nsp1, magenta renk: fonksiyonel rezidüler K164 ve H165

SARS CoV-2 Avrupa izolatlarında görülen üç nsp1 mutasyonunun protein üç boyutlu yapısında fonksiyonel özellikleri etkileyebilecek değişimlere neden olabileceği görülmektedir.

Protein yapıda görülen mutasyonların proteinin fonksiyonel özelliklerini etkileyebileceği bilinmektedir ( Wathelet ve ark., 2007; Narayanan ve ark., 2008; Tanaka ve ark., 2012; Jauregui ve ark., 2013). Spesifik olarak fonksiyonel bölgede gerçekleşme de mutasyonların konformasyonel yapıda ortaya çıkarabileceği değişimler protein-protein bağlanma dinamiklerini etkileyebilir. Viral enfeksiyonun gelişim sürecinde SARS CoV-2 nsp1 ile konak hücre 40S ribozomal alt ünitesi arasındaki etkileşimin mutant proteinde nasıl değişim göstereceği öngörülemezdir. Bu noktada, birden fazla mekanizma ile konak hücre protein sentezini engelleyen ve immün yanıtın gelişimini baskılayan nsp1'in bağlanma dinamiklerinin analiz edilmesi proteinin fonksiyonel özelliklerinin ne yönde değiştiği konusunda önemli veriler sağlayabilir.

Benedetti ve ark. (2020) SARS CoV-2 nsp1'de tespit ettikleri 3 delesyonun protein yapısını etkileyebileceği, ortaya çıkan protein yapısal değişimlerinin konak hücre ekspresyonunu ve viral replikasyon açısından önemli değişikliklere neden olabileceğini ifade etmiştir (Benedetti ve ark., 2020). Vankadari (2020) nsp1 bölgesini de içine alan ve SARS CoV-2 viral etkinliği için önemli 47 nokta mutasyonu tespit etmiştir. Virüsün kişiden kişiye geçişi ile artan mutasyonların viral protein yapısında değişime neden olabileceği, virülans şiddeti etkileyebileceği ifade edilmiş ve bu veriler artan hastalık oranları ile ilişkilendirilmiştir (Vankadari, 2020). Wathelet ve ark. (2007) nsp1'in konak hücre immün yanıtı baskılamada üstlendiği iki kademeli role yönelik tespitleri dikkate alındığında; nsp1 mutasyonlarının virülans etkide artışa neden olabileceği ve bu durumun hastalığın seyri ve hasta sayısında artış ile sonuçlanabileceği düşünülmektedir.

Protein modelleme, ilaç keşfi ve tasarımında oldukça önemli bir rol oynar. Protein modelleme ve yapısal tahmin, ilaç tasarım ve sentezleme süreçlerini hızlandırır (Kondabala ve Kumar, 2019). Yapılan çalışmalar hesaplamalı araçlar ile elde edilen protein modellerinin NMR ile elde edilen eşdeğerleri ile eşleştirildiğinde yüksek doğruluğa sahip olduğunu göstermektedir (Braitbard ve ark.,

2019). SARS CoV-2 nsp1 proteininin tümünü kapsayan, nükleer manyetik rezonans (NMR) veya kristalografik yöntemler ile elde edilmiş yüksek çözünürlüklü bir üç boyutlu model bulunmamaktadır. RCSB Protein veritabanında yer alan model proteinin C terminal bölgesini temsil eden 1 ile 116. rezidüler arasında kalan bölgeyi kapsayan ve NMR yöntemi ile elde edilen kısmi bir modeldir (PDB giriş kodu 2HSX). Bu çalışma ile tüm diziyi kapsayan referans ve mutant modeller oluşturulmuştur. Bu modellerin SARS CoV2 için potansiyel ilaç adaylarının belirlenmesine yönelik çalışmalara katkı sunacağı düşünülmektedir.

## SONUÇ

Sonuç olarak; bu çalışma ile SARS CoV-2 Avrupa izolatlarında görülen üç nsp1 mutasyonunun protein üç boyutlu yapısında fonksiyonel özellikleri etkileyebilecek değişimlere neden olabileceği gösterilmektedir. Elde edilen veriler virülans etki için stratejik bir protein olan SARS CoV-2 nsp1'in ilaç ve aşı hedefi olacağı çalışmalara katkı sunacaktır.

## TEŞEKKÜR

SARS CoV-2 genom ve proteomuna ait dizi verileri National Center of Biotechnology (NCBI) virüs veritabanından sağlanmıştır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu çalışmada herhangi bir şekilde çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

## ARAŞTIRMA VE YAYIN ETİĞİ BEYANI

Yazarlar yapılan çalışmada, araştırma ve yayın etiğine uyulduğunu beyan eder.

## KAYNAKLAR

- Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W., Holmes, E., Garry, R.,** 2020. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26:450–452.
- Benedetti, F., Marta, G., Silvia, A., Davide, Z.,** 2020. Emerging of a SARS-CoV-2 viral strain with a deletion in nsp1. *Journal of Translational Medicine*, 18:1–6.
- Benkert, P., Marco, B., Torsten, S.,** 2011. Toward the estimation of the absolute quality of individual protein structure models. *Bioinformatics*, 27:343–350.

- Braitbard, M., Dina, S., Nir, K.,** 2019. Integrative structure modeling: overview and assessment. *Annual Review of Biochemistry*, 88:113–135.
- Carroll, H., Beckstead, W., O'Connor, T., Ebbert, M., Clement, M., Snell, Q., McClellan, D.,** 2007. DNA reference alignment benchmarks based on tertiary structure of encoded proteins. *Bioinformatics*, 23:2648–2649.
- Connor, R.F., Rachel, L.R.,** 2007. Unique SARS-CoV protein nsp1: bioinformatics, biochemistry and potential effects on virulence. *Trends in Microbiology*, 15:51–53.
- van Dorp, L., Acman, M., Richard, D., Shaw, L., Ford, C., Ormond, L., Owen, C., Pang, J., Tan, C., Boshier, F., Ortiz, A., Balloux, F.,** 2020. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infection, Genetics and Evolution*, 83:104351.
- Gomez, G., Abrar, F., Dodhia, M., Gonzalez, F., Nag, A.,** 2019. SARS coronavirus protein nsp1 disrupts localization of NUP93 from the nuclear pore complex. *Biochemistry and Cell Biology*, 97:758–766.
- Jauregui, A., Savalia, D., Lowry, V., Farrell, C., Wathélet, M.,** 2013. Identification of residues of SARS-CoV nsp1 that differentially affect inhibition of gene expression and antiviral signaling. *PLoS One*, 8:e62416.
- Kamitani, W., Huang, C., Narayanan, K., Lokugamage, K., Makino, S.,** 2009. A two-pronged strategy to suppress host protein synthesis by SARS coronavirus nsp1 protein. *Nature Structural and Molecular Biology*, 16:1134–1140.
- Katoh, K.,** 2002. MAFFT: A novel method for rapid multiple sequence alignment based on fast fourier transform. *Nucleic Acids Research*, 30:3059–3066.
- Katoh, K., Rozewicki, J., Yamada, K.D.,** 2018. MAFFT online service: multiple sequence alignment, interactive sequence choice and visualization. *Briefings in Bioinformatics*, 20:1160–1166.
- Kondabala, R., Vijay, K.,** 2019. Computational intelligence tools for protein modeling. In *Advances in Intelligent Systems and Computing*, 741:949–956.
- Kumar, S., Stecher, G., Li, M., Knyaz, C., Tamura, K.,** 2018. MEGA X: Molecular evolutionary genetics analysis across computing platforms. *Molecular Biology and Evolution*, 35:1547–1549.
- Lokugamage, K., Narayanan, K., Huang, C., Makino, S.,** 2012. Severe acute respiratory syndrome coronavirus protein nsp1 is a novel eukaryotic translation inhibitor that represses multiple steps of translation initiation. *Journal of Virology*, 86:13598–13608.
- Martin, D., Murrell, B., Golden, M., Khoosal, A., Muhire, B.,** 2015. RDP4: Detection and analysis of recombination patterns in virus genomes. *Virus Evolution*, 1:1-5.
- McKee, D., Sternberg, A., Stange, U., Laufer, S., Naujokat, C.,** 2020. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacological Research*, 157:1-9.
- Mount, D.W.,** 2008. Using BLOSUM in sequence alignments. *Cold Spring Harbor Protocols*, 3:39.
- Mullan, L.J.,** 2003. Hydrophobicity: a window on the evasion of water. *Briefings in Bioinformatics*, 4:279–282.
- Nag, A., Homayoun, V., Niharika, P.,** 2020. A study of nonstructural protein 1 of SARS coronavirus. *The FASEB Journal*, 34:1–1.
- Narayanan, K., Huang, C., Lokugamage, K., Kamitani, W., Ikegami, T., Tseng, C., Makino, S.,** 2008. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nsp1 suppresses host gene expression, including that of type 1 interferon, in infected cells. *Journal of Virology*, 82:4471–4479.
- NCBI,** 2020. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/YP\\_009725297.1](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/YP_009725297.1) SARS CoV-2 nsp1. 11 May 2020.
- NCBI Virus,** 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/virus/vssi/#/> Genome information of SARS CoV-2 European isolates. 11 May 2020.
- Pachetti, M., Marini, B., Benedetti, F., Giudici, F., Mauro, E., Storicci, P., Masciovecchio, C., Angeletti, S., Ciccozzi, M., Gallo, R., Zella, D., Ippodrino, R.,** 2020. Emerging SARS CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. *Journal of Translational Medicine*, 18:1–9.
- Phan, T.,** 2020. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infection, Genetics and Evolution*, 81:1-3.
- Sallenave, J.M., Loïc, G.,** 2020. Innate immune signaling and proteolytic pathways in the resolution or exacerbation of SARS-CoV-2 in Covid-19: Key therapeutic targets. *Frontiers in Immunology*, 11:1-20.
- Tanaka, T., Kamitani, W., Dediego, M.L., Enjuanes, L., Matsuura, Y.,** 2012. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nsp1 facilitates efficient propagation in cells through a specific translational shutoff of host mRNA. *Journal of Virology*, 86:11128–11137.
- Thoms, M., Buschauer, R., Ameisemeier, M., Koepke, L., Denk, T., Hirschenberger, M., Kratzat, H., Hayn, M., Mackens-Kiani, T., Cheng, J., Straub, J.H., Stürzel, C.M., Fröhlich, T., Berninghausen, O., Becker, T., Kirchhoff, F., Sparrer, K.M.J., Beckman, R.,** 2020. Structural basis for translational shutdown and immune



Araştırma makalesi/Research article  
DOI: 10.29132/ijpas.793377

- evasion by the nsp1 protein of SARS-CoV-2. *Science*, 8665:1-11.
- Vankadari, N.**, 2020. Overwhelming mutations or SNPs of SARS-CoV-2: A point of caution. *Gene*, 752:1-4.
- Wathelet, M.G., Melissa, O., Matthew, B.F., Ralph, S.B.**, 2007. Severe acute respiratory syndrome coronavirus evades antiviral signaling: role of nsp1 and rational design of an attenuated strain. *Journal of Virology*, 81:11620–11633.
- Worldometer**,2020.<https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-cases/#daily-cases> Coronavirus cases. 11 May 2020.
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.M., Wang, W., Song, Z.G., Hu, Y., F.H. Tao, Z.W., Tian, J.H., Pei, Y.Y., Yuan, M.L., Zhang, Y.L., Dai, and Y.Z. Liu, Y., Wang, Q.M., Zheng, J.J., Xu, L., Holmes, E.C., Zhang, Y.**, 2020. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate wuhan-Hu-1 co-nucleotide - NCBI. *Nature*, 579:265–269.
- Yang, J., Anishchenko, I., Park, H., Peng, Z., Ovchinnikov, S., Baker, D.**, 2020. Improved protein structure prediction using predicted interresidue orientations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117:1496–1503.