

## #41. Un virus è "semplicemente una cattiva notizia racchiusa nelle proteine"

(secondo Jean e Peter Medawar)

Una analisi delle 29 proteine di Sars-cov-2 possibili target per un vaccino

La replicazione del genoma virale all'interno delle cellule infette è un processo complesso che coinvolge non solo l'azione di diverse proteine virali ma anche quelle dell'ospite per eseguire la polimerizzazione dell'RNA, la correzione di bozze e il capping finale. Questo presuppone che il virus per replicarsi e diffondersi deve assumere il pieno controllo dell'ospite.

Il SARS-CoV-2 ha un genoma di RNA formato da 30.000 "lettere" (Il genoma umano supera i 3 miliardi (30 ~ 29,9 kilobase) che contiene fino a 29 frame di lettura aperte. Sebbene il numero esatto di proteine funzionali non è completamente definito, ci sono almeno 16 proteine non strutturali (nsp), quattro proteine strutturali e almeno sei o sette proteine accessorie.

Sono state complessivamente identificate e rubricate 29 proteine che svolgono una serie di funzioni, dalla creazione di copie del coronavirus alla soppressione delle risposte immunitarie dell'ospite

La prima sequenza di lettere RNA è la stringa :

```
a u u a a a g g u u u a u a c u u c c c a g u a a c a a c c a a c c a a c u u u c g a u c u c u u u g u a u c u g u u c  
u c u a a a c g a a c u u u a a a a u c u g u g u g g c u g u c a c u c g g c u g c a u g c u u a g u g c a c u c a c g  
c a g u a u a a u u a a u a a c u a a u u a c u c g u u g a c a g g a c a c g a g u a a c u c g u c u a u c u c u g c  
a g g c u g c u u a c g g u u u c g u c c g u g u u g c a g c c g a u c a u c a g c a c a u c u a g g u u u c g u c c g
```

che recluta un macchinario all'interno della cellula infetta per leggere le lettere dell'RNA per tradurle in proteine del coronavirus. Anche se conosciamo Possediamo una buona comprensione di ciò che fanno alcune delle trenta proteine SARS-CoV-2, tuttavia la funzione di molte proteine è sconosciuta e alcune potrebbero non fare assolutamente nulla.

***Romano M et al Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. Cells. 2020 May 20;9(5):1267.***

### ORF1ab

La prima proteina virale sintetizzata all'interno della cellula infetta è in realtà una poliproteina formata da una catena di 16 proteine unite insieme. Due di queste proteine agiscono come forbici, idrolizzando i legami tra le diverse proteine liberandole consentendo così la loro funzione. Osservazioni di genetica inversa che analizzano il genotipo per identificare il fenotipo confermano che le proteine di ORF1ab, che costituiscono all'incirca i 2/3 della dimensione totale del genoma, possono interferire nelle segnalazioni intracellulari dell'ospite e possono modificarne l'espressione genica cellulare, ed ovviamente, regolare la potenza della virulenza mediante meccanismi ancora da determinare.

### PROTEINE STRUTTURALI

Le proteine strutturali (S , E , M e N) formano il rivestimento esterno dei coronaravirus sostanzialmente proteggono l'RNA. Inoltre intervengono nel montaggio e nel rilascio del virus neoformato.

#### Spike Protein (~ 1273 aa)

Il precursore della proteina (Spike full-length) viene scisso in subunità glicosilate, S1 e S2 (S2').

S1 si lega al recettore dell'ospite, ACE2, mentre S2 media la fusione virale e della membrana dell'ospite. Le proteine S formano picchi prominenti sulla superficie del virus disponendosi in gruppi di tre. Sono queste punte a forma di corona a dare ai coronavirus il loro nome.

La sequenza che codifica per la proteina spike è formata da una sequenza di 12 lettere genetiche: ccucggcgggca .

Teoricamente una mutazione può aiutare le punte a legarsi strettamente alle cellule umane, o a quelle di altre specie. Attualmente la strategia nella produzione di vaccini è quella di produrre molecole capaci di impedire ai picchi di attaccarsi alle cellule umane.

*Tra 10 Anticorpi monoclonali (mAbs) da 10 pazienti COVID-19 convalescenti, 3 hanno mostrato attività neutralizzanti contro SARS-CoV-2. In particolare un mAb, denominato 4A8, ha mostrato un'elevata potenza di neutralizzazione L' epitopo di 4A8 è di fatto il dominio N-terminale (NTD) della spike protein. Siamo sulla buona strada ?*

**-Robson B. COVID-19 Coronavirus spike protein analysis for synthetic vaccines, a peptidomimetic antagonist, and therapeutic drugs, and analysis of a proposed achilles' heel conserved region to minimize probability of escape mutations and drug resistance. Comput Biol Med. 2020 Jun;121:103749.**

**-Chi Xet al. A neutralizing human antibody binds to the N-terminal domain of the Spike protein of SARS-CoV-2. Science. 2020 Aug 7;369(6504):650-655.**

### **Proteine E (~ 75 aa)**

**è una proteina di membrana ( tipo III) coinvolta nell'assemblaggio virale, (germogliamento) .** **hala struttura di un canale ionico omopentamerico. E' assimilabile ad una viroporina. Interagisce con**

**le proteine M, N, 3a e 7a. Si lega inoltre alle proteine che intervengono nella attivazione e disattivazione dei della cellula infettata**

**Abdelmageed MI et al Design of a Multiepitope-Based Peptide Vaccine against the E Protein of Human COVID-19: An Immunoinformatics Approach. Biomed Res Int. 2020 May 11;2020:2683286.**

### **Proteine M (~ 222 aa)**

La proteina di membrana più abbondante del virione. ha un ruolo fondamentale nel mediare la replicazione e la trascrizione virale, reclutando altre proteine strutturali nel "compartimento ER-Golgi-intermedio (ERGIC)". Interagisce con la proteina N nella formazione dell'RNA virionico, si ipotizza che interagendo con le proteine accessorie 3a e 7° possa mitigare la risposta immunitaria. Per queste funzioni è di fatto un attraente bersaglio farmacologico

*Attraverso una combinazione di screening virtuale e ad alto rendimento basato sulla sua struttura, sono stati testati più di 10.000 composti, inclusi farmaci approvati, farmaci candidati in studi clinici e altri composti farmacologicamente attivi, come inibitori di M . Sei di questi composti hanno inibito M , mostrando valori di concentrazione inibitoria metà massimale compresi tra 0,67 e 21,4 µM. Uno di questi composti (ebselen) ha anche mostrato una promettente attività antivirale nei saggi cellulari. Questi risultati dimostrano l'efficacia della strategia di screening, che può portare alla rapida scoperta di lead di farmaci con potenziale clinico in risposta a nuove malattie infettive per le quali non sono disponibili farmaci o vaccini specifici.*

**-Jin Z et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. Nature. 2020 Jun;582(7811):289-293.**

### **Proteina N(~ 419 aa)**

Sostanzialmente ha la funzione di proteggere il virus si lega al 'RNA genomico virale formando un ribonucleocapside elicoidale. Svolge inoltre un ruolo attivo, nella replicazione dell'RNA virale, nell'assemblaggio dei virioni e nell'evasione immunitaria (inclusa la soppressione dell'IFN-I). Interagisce con le proteine M e nsp3.

**-Woo J et al. An in vivo cell-based assay for investigating the specific interaction between the SARS-CoV N-protein and its viral RNA packaging sequence. Biochem Biophys Res Commun. 2019 Dec 10;520(3):499-506.**

### **PROTEINE NON STRUTTURALI**

da Silva SJR, Alves da Silva CT, Mendes RPG, Pena L. Role of nonstructural proteins in the pathogenesis of SARS-CoV-2. J Med Virol. 2020 Apr 9;10.1002/jmv.25858. doi: 10.1002/jmv.25858. Epub ahead of print. PMID: 32270884; PMCID: PMC7262198.

### **NSP 1 (~ 180 aa)**

probabilmente inibisce la traduzione delle proteine dell'ospite interagendo con la subunità ribosomiale 40S, determinando la degradazione dell'mRNA dell'ospite attraverso la scissione vicino ai loro 5'UTR. inducendo la scissione endonucleolitica e la degradazione degli mRNA dell'ospite. Il rallentamento della sintesi proteica nelle cellule infette crea una azione di disturbo finalizzata ad interferire con il normale funzionamento del ospite. Questo "sabotaggio" costringe la cellula a produrre più proteine virali e automaticamente impedisce di assemblare proteine antivirali che potrebbero fermare il virus. Inoltre nsp1 ostruisce il complesso dei pori nucleari interrompendo il trasporto citoplasmatico nucleare di biomolecole. In particolare altera la distribuzione citoplasmatica nucleare di una proteina legante l'RNA, la nucleolina suggerendo un ruolo attivo nella interferenza con il trasporto citoplasmatico nucleare. Interferirebbe con la segnalazione mediata dall'interferone

**-Gomez GN et al. SARS coronavirus protein nsp1 disrupts localization of Nup93 from the nuclear pore complex. Biochem Cell Biol. 2019 Dec;97(6):758-766.**

### **NSP2 (~ 638 aa )**

interagirebbe con i fattori coinvolti in molti processi cellulari inclusa la biogenesi mitocondriale e si ipotizza possa perturbare le segnalazioni intracellulare dell'ospite. Tuttavia, al momento, non è possibile attribuirgli nessuna funzione specifica.

**Angeletti S et al. COVID-2019: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. J Med Virol. 2020 Jun;92(6):584-588.**

### **NSP3 (~ 1945 aa)**

è una proteasi papaina-simile che partecipa alla formazione di nsp2 e nsp3. Presenta anche attività di deubiquitinazione cambiando così l'equilibrio complessivo delle proteine dell'ospite riducendo la capacità della cellula di combattere il virus. Interagisce con nsp4 e nsp6. La mutazione stabilizzante che cade nel dominio simile alla proteina associata all'endosoma della proteina nsp2 potrebbe spiegare l'alta capacità di contagio del covid-19 , mentre la mutazione destabilizzante nelle proteine nsp3 potrebbe suggerire un potenziale meccanismo che differenzia COVID-2019 dalla SARS.

**-Angeletti S et al. COVID-2019: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. J Med Virol. 2020 Jun;92(6):584-588.**

#### **NSP4 (~ 500 aa)**

è necessaria per la replicazione virale inducendo (con nsp3) l'assemblaggio e la localizzazione di vescicole citoplasmatiche a doppia membrana al cui interno si assemblano le componenti molecolari per nuove copie del virus.

**-Alazmi M et al In silico virtual screening, characterization, docking and molecular dynamics studies of crucial SARS-CoV-2 proteins. J Biomol Struct Dyn. 2020 Aug 7:1-11.**

#### **NSP5 (~ 306 aa)**

esegue la maggior parte dei tagli nel complesso poliproteico.

**-Contin R et al. Rotavirus NSP5 orchestrates recruitment of viroplasmic proteins. J Gen Virol. 2010 Jul;91(Pt 7):1782-93.**

#### **NSP6 (~ 290 aa )**

**induce la formazione a doppia membrana con nsp 3 e nsp4. Interferisce con l'attività degli autofagosomi preposti alla rimozione virale. Due mutazioni che interessano le regioni adiacenti della proteina non strutturale 6 (NSP6) potrebbero conferire una minore stabilità, che potrebbe influenzare la sopravvivenza intracellulare del virus.**

**- Benvenuto D et al . Evolutionary analysis of SARS-CoV-2: how mutation of Non-Structural Protein 6 (NSP6) could affect viral autophagy. J Infect. 2020 Jul;81(1):e24-e27.**

#### **NSP7 (~ 83 aa)**

forma un esadecamero con nsp8 come cofattore per la RNA polimerasi RNA-dipendente aiutando NSP12 a creare nuove copie del genoma dell'RNA virale.

**-Krichel B et al. Processing of the SARS-CoV pp1a/ab nsp7-10 region. Biochem J. 2020 Mar 13;477(5):1009-1019.**

#### **NSP8 (~ 198 aa )**

forma un esadecamero con nsp7 come cofattore per la RNA polimerasi RNA-dipendente aiutando NSP12 a creare nuove copie del genoma dell'RNA virale.

**-Mutlu O et al. Targeting SARS-CoV-2 Nsp12/Nsp8 interaction interface with approved and investigational drugs: an in silico structure-based approach. J Biomol Struct Dyn. 2020 Sep 16:1-13.**

#### **NSP9 (~ 113 aa)**

funziona nella replicazione virale come proteina legante ssRNA dimerica Può essere in grado di influenzare il traffico delle molecole dentro e fuori il nucleo, ma non si comprende la finalità.

Una di queste proteine è la proteina non strutturale 9 (Nsp9), che si ritiene possa mediare la replicazione virale, la virulenza complessiva e la riproduzione dell'RNA genomico virale.

**-Littler DR et al. Crystal Structure of the SARS-CoV-2 Non-structural Protein 9, Nsp9. iScience. 2020 Jul 4;23(7):101258.**

#### **NSP10 (~ 139 aa)**

Le cellule umane hanno proteine antivirali che trovano l'RNA virale e lo distruggono. Questa proteina funziona con NSP16 per camuffare i geni del virus in modo che non vengano attaccati. Questi risultati suggeriscono che l'interfaccia nsp16 / nsp10 può rappresentare un bersaglio farmacologico migliore rispetto al sito attivo virale MTase per lo sviluppo di farmaci anti-coronavirus altamente specifici. La struttura dell'interfaccia di interazione nsp16 / nsp10 mostra che nsp10 può stabilizzare la tasca di legame del SAM ed estendere il solco di legame dell'RNA del substrato di nsp16, coerentemente con i risultati dei test biochimici.

**-Chen Y et al. Biochemical and structural insights into the mechanisms of SARS coronavirus RNA ribose 2'-O-methylation by nsp16/nsp10 protein complex. PLoS Pathog. 2011 Oct;7(10):e1002294.**

### **NSP11 (~ 13-23 aa)**

è un "frameshift" che diventa il terminale N di nsp12 e si sovrappone a parte dello stesso tratto di RNA. La sua funzione, se esiste, è sconosciuta

**-Lin S et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 nsp10/nsp16 2'-O-methylase and its implication on antiviral drug design. Signal Transduct Target Ther. 2020 Jul 29;5(1):131**

### **NSP12 (~ 113)**

funziona nella replicazione virale come proteina legante ssRNA dimerica. L'antivirale remdesivir interferisce con NSP12, sono attualmente in corso studi per vedere se il farmaco può essere usato in corso di Covid-19.

*La polimerasi SARS-CoV-2 costituito dalla subunità catalitica nsp12 e cofattori nsp7-nsp8. Questa struttura assomiglia molto alla controparte di SARS-CoV con motivi conservati per tutte le RNA polimerasi virali RNA-dipendenti e suggerisce un meccanismo di attivazione da parte dei cofattori. Studi di equivalenza rivelano una ridotta attività del complesso core della polimerasi e una minore stabilità termica delle singole subunità di SARS-CoV-2 rispetto a SARS-CoV.*

**-Peng Q et al. Structural and Biochemical Characterization of the nsp12-nsp7-nsp8 Core**

**Polymerase Complex from SARS-CoV-2. Cell Rep. 2020 Jun 16;31(11):107774.** NSP13 (~ 601 aa)

è un'elicasi della superfamiglia 1 multifunzionale in grado di utilizzare sia dsDNA che dsRNA come substrati con polarità 5'-3'. Oltre a lavorare con nsp12 nella replicazione del genoma virale, è anche coinvolta nel capping dell'mRNA virale. *Lo screening virtuale di ~ 970.000 composti chimici contro il sito attivo per identificare potenziali inibitori tra i farmaci approvati ha selezionato una serie ristretta di potenziali inibitori attualmente in fase di verifica.*

**-White MA et al. Discovery of COVID-19 Inhibitors Targeting the SARS-CoV2 Nsp13 Helicase. bioRxiv [Preprint]. 2020 Aug 10:2020.08.09.243246.**

### **NSP14 (~ 527 aa )**

Presenta sia attività di esoribonucleasi 3'-5' (correzione di bozze durante la replicazione dell'RNA) e attività di N7-guanina metiltransferasi (capping virale di mRNA). Interagisce con nsp10.

L'attività esonucleasica di nsp14 fornisce una possibile capacità di correzione di bozze per la RNA polimerasi, rendendo i coronavirus diversi dagli altri virus a RNA, consentendo ai coronavirus di mantenere le loro dimensioni del genoma relativamente grandi.

**-Liu C et al. Potential Treatment of Chinese and Western Medicine Targeting Nsp14 of SARS-CoV-2. J Pharm Anal. 2020 Sep 7.**

### **NSP15 (~ 346)**

è un'endoribonucleasi che favorisce la scissione dell'RNA alle estremità 3' degli uridilati. La perdita di nsp15 influenza sia la replicazione virale che la patogenesi. È anche necessario per evitare i

sensori dsRNA delle cellule ospiti. Si sospetta che questa proteina tagli l'RNA del virus rimanente come una strategia per nascondersi dalle difese antivirali della cellula infetta.

**-Yuen CK et al. SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):1418-1428.**

**-Krishnan DA et al. Structure-based drug designing towards the identification of potential anti-viral for COVID-19 by targeting endoribonuclease NSP15. *Inform Med Unlocked.* 2020;20:100392.**

### **NSP16 (~298 aa)**

interagisce e viene attivata da nsp10. Può anche funzionare contro i sensori antivirali delle cellule ospiti. NSP16 funziona con NSP10 per aiutare i geni del virus a nascondersi dalle proteine che frammentano l'RNA virale. NSP16 è una metiltransferasi che metila la posizione 2'-O del ribosio del nucleotide virale. La sua attività 2'-O-metiltransferasi è essenziale per il capping dell'mRNA virale.

*Sfruttando la struttura recentemente risolta di NSP16 con il suo inibitore, S-adenosilmetionina, è stata virtualmente sottoposta a screening verso farmaci approvati dalla FDA, farmaci candidati e composti naturali. Due composti hanno dati risultati incoraggianti: DB02498 (Carba-nicotinamide-adenina-dinucleotide) è un farmaco approvato che è stato utilizzato dalla fine degli anni '60 in forma endovenosa per ridurre significativamente i sintomi di astinenza da una varietà di droghe e alcolisti e ha la migliore energia libera di legame MM-PBSA di  $-12,83 \pm 0,52$  kcal / mol. Il secondo miglior inibitore, la galuteolina è un composto naturale che inibisce l'enzima tirosinasi con un valore energetico libero legante MM-PBSA di  $-11,21 \pm 0,47$  kcal / mol.*

**-Vijayan Vet al. Identification of promising drug candidates against NSP16 of SARS-CoV-2 through computational drug repurposing study. *J Biomol Struct Dyn.* 2020 Aug 3:1-15.**

### **PROTEINE ACCESSORIE**

Il genoma di SARS-CoV-2 codifica anche per un gruppo di cosiddette "proteine accessorie", che modificano l'ambiente all'interno della cellula infetta per rendere più facile la replicazione del virus.

#### **ORF3a**

La proteina ORF3a perfora la membrana di una cellula infetta, rendendo più facile la dismissione dei virus neosintetizzati. Innesca anche l'infiammazione, uno dei sintomi più pericolosi del Covid-19. I suoi domini funzionali sono collegati a virulenza, infettività, formazione di canali ionici e rilascio di virus in SARS-CoV-2 3a.

**-Issa E et al. SARS-CoV-2 and ORF3a: Nonsynonymous Mutations, Functional Domains, and Viral Pathogenesis. *mSystems.* 2020 May 5;5(3):e00266-20.**

**-Ren Y et al. The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells. *Cell Mol Immunol.* 2020 Aug;17(8):881-883. doi: 10.1038/s41423-020-0485-9. Epub 2020 Jun 18.**

#### **ORF3b**

ORF3b si sovrappone allo stesso RNA, ma non ci sono evidenze sufficienti che SARS-CoV-2 utilizzi questo gene per produrre proteine.

**-Hachim A et al. ORF8 and ORF3b antibodies are accurate serological markers of early and late SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* 2020 Oct;21(10):1293-1301.**

#### **ORF6 (~ 61 aa )**

*È un antagonista degli interferoni di tipo I ed è coinvolto nella fuga dall'azione del sistema immunitario, bloccando i segnali che la cellula infetta invia al sistema immunitario. Inoltre blocca*

alcune delle proteine ad azione antivirale diretta prodotta dalla cellula stessa. Tra le 29 proteine virali, SARS-CoV-2 orf6 ha dimostrato la più forte soppressione sia della produzione di interferone primario che della segnalazione dell'interferone. Attualmente ORF6 è il bersaglio per lo sviluppo di un vaccino intranasale vivo ma attenuato contro COVID-19.

**-Yuen CK et al. SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):1418-1428.**

### **ORF7a (~ 121 aa)**

è una proteina di membrana di tipo I che interagisce con l'antigene stromale del midollo osseo 2 (BST-2). BST-2 lega i virioni alla membrana plasmatica dell'ospite. Il legame con ORF7a inibisce la glicosilazione di BST-2 e interferisce con questa attività di restrizione. Quando nuovi virus cercano di sfuggire a una cellula, la cellula può intrappolarli con proteine chiamate tetherin. Alcune ricerche suggeriscono che ORF7a riduce la fornitura di tetherin da parte di una cellula infetta, consentendo la fuga di più virus. ORF7a può indurre le cellule infette a suicidarsi, questo contribuisce in maniera considerevole al danno provocato a livello degli alveoli polmonari.

**-Addetia A et al. Identification of multiple large deletions in ORF7a resulting in in-frame gene fusions in clinical SARS-CoV-2 isolates. *J Clin Virol.* 2020 Aug;129:104523.**

### **ORF7b (~ 43 aa)**

è una proteina transmembrana integrale di tipo III dell'apparato di Golgi. Sembra essere un fattore di attenuazione virale, tuttavia è sicuramente responsabile della infettività di Sars-cov-2

**-Addetia A et al. Identification of multiple large deletions in ORF7a resulting in in-frame gene fusions in clinical SARS-CoV-2 isolates. *J Clin Virol.* 2020 Aug;129:104523.**

### **ORF8 (~ 121 aa)**

Si presume che possa essere associata alla membrana ER luminale. Il gene per questa proteina accessoria è notevolmente diverso in SARS-CoV-2 rispetto ad altri coronavirus. Si ritiene che ORF8 sia una proteina accessoria in rapida evoluzione e che possa interferire con le risposte immunitarie mediando potenzialmente attività di soppressione immunitaria.

**-Flower TG et al. Structure of SARS-CoV-2 ORF8, a rapidly evolving coronavirus protein implicated in immune evasion. *bioRxiv [Preprint].* 2020 Aug 27:2020.08.27.270637.**

### **ORF 9b (~ 97 aa)**

E' codificato in un ORF alternativo all'interno del gene N. Nella SARS-CoV, si localizza nei mitocondri e influenza la morfologia e la funzione mitocondriale, minando infine le risposte dell'interferone delle cellule ospiti. ORF9b blocca l'interferone.

**-Jang HW et al. SARS-CoV-2 Orf9b suppresses type I interferon responses by targeting TOM70. *Cell Mol Immunol.* 2020 Sep;17(9):998-1000.**

### **ORF9c (~ 70 aa)**

anch'esso situato nella regione codificante N, interagisce con varie proteine ospiti inclusi i recettori Sigma, implicando il coinvolgimento nel metabolismo lipidico e nella risposta delle stress protein. Si è ipotizzato che potrebbe indirizzare la segnalazione NF-kB. La proteina contiene un presunto dominio transmembrana, interagisce con le proteine di membrana in più compartimenti cellulari e altera i processi antivirali in una linea cellulare epiteliale polmonare. Le analisi proteomiche, interattome e trascrittomiche, combinate con analisi bioinformatiche, hanno rivelato che l'espressione di questa piccola proteina virale altamente instabile alterava la segnalazione dell'interferone, la presentazione dell'antigene e la segnalazione del complemento,

mentre induceva la segnalazione di IL-6. Inoltre ORF9c consente l'evasione immunitaria e coordina i cambiamenti cellulari essenziali per il ciclo di vita di SARS-CoV-2.

*-Dominguez Andres Aet al. SARS-CoV-2 ORF9c Is a Membrane-Associated Protein that Suppresses Antiviral Responses in Cells. bioRxiv [Preprint]. 2020 Aug 19:2020.08.18.256776.*

*-Lu F. SARS-CoV-2 ORF9c: a mysterious membrane-anchored protein that regulates immune evasion? Nat Rev Immunol. 2020 Sep 7. doi: 10.1038/s41577-020-00449-z. Epub ahead of print.*

### **ORF10 (~ 38 aa)**

interagisce con i fattori del complesso ligasi (CUL2 RING E3) e quindi può modulare l'ubiquitazione. I "parenti stretti" del virus SARS-CoV-2 non hanno il gene per questa minuscola proteina ccessoria, quindi è difficile ancora sapere a cosa serve, o se il virus ne ricava proteine utili alla sua esistenza.

*Michel CJ et al. Characterization of accessory genes in coronavirus genomes. Virol J. 2020 Aug 27;17(1):131.*

### **Fine della linea**

Il genoma del coronavirus termina con un frammento di RNA che arresta il meccanismo di produzione delle proteine della cellula. Quindi svanisce come una sequenza ripetuta di "a"

a g ccc u aa u g u g u aaaa u u aa uuu a g u a g u g c u a u cccc a u g u g a u uuu aa u a g c u u c u u a  
g g a g aa u g a c aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa