

FEJEZETEK A 2019-NCOV/SARS-COV-2/COVID-19 VÍRUS SZERKEZETI BIOLÓGIÁJÁBÓL¹

Gáspári Zoltán
Pázmány Péter Katolikus Egyetem
Információs Technológiai és Bionikai Kar

Összefoglalás

Fehérjekutatóként nagy érdeklődéssel követem az új koronavírussal kapcsolatos szerkezeti biológiai fejleményeket, melyek egészen elképesztő iramban történnek a vírus kutatásának minden aspektusában. Az írás már csak emiatt sem törekedhet a teljességre, hanem a talán leginkább reflektorfényben álló három fehérje rövid bemutatására szorítkozik.

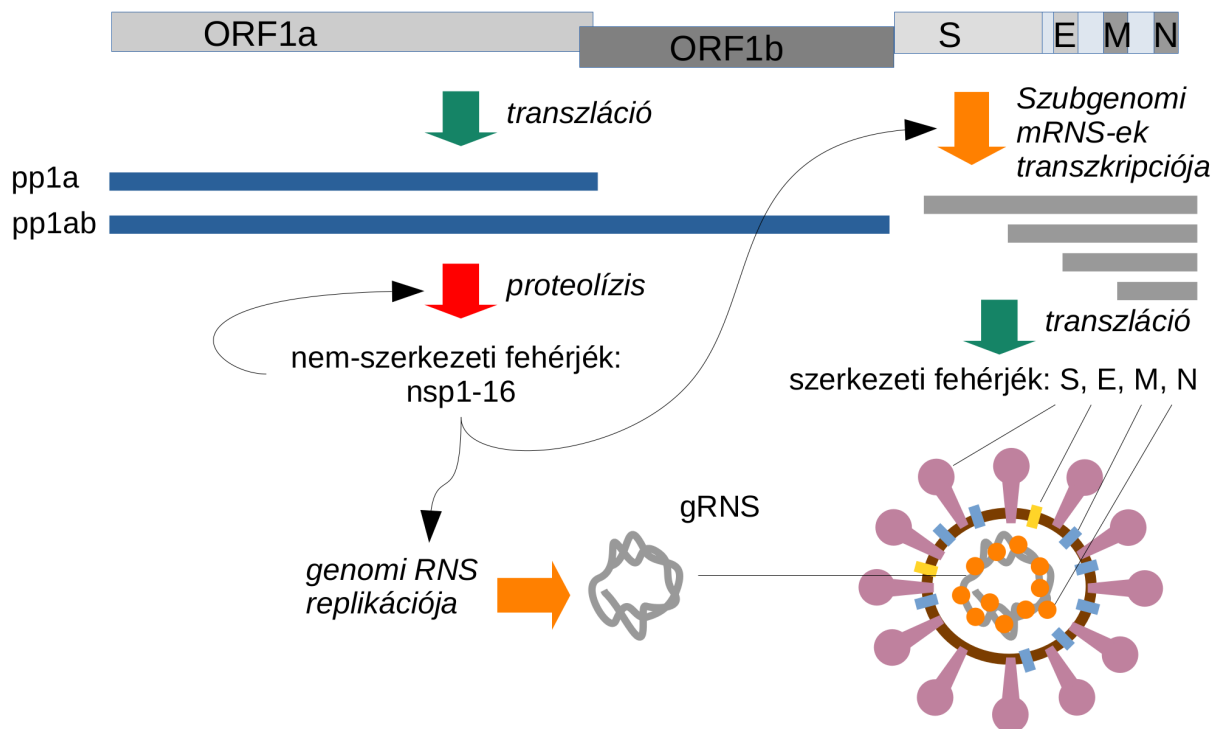
Egy néhány hónapos kutatási terület

2020 elején, a Covid-19 járvány kitörésekor számos kutató váltott hirtelen kutatási témát az új koronavírus egyes jellegzetességeire fókuszálva. Nem történt ez másként a szerkezeti biológusok körében sem. Különösen a korábban a vírus közeli ismert rokonaival, mint a SARS-CoV vagy a MERS-CoV kórokozók foglalkozó szerkezetkutatók fordultak az új vírus vizsgálata felé. A Nature folyóirat május 21-én megjelent számában megjelent kommentár [1] érzékletes módon írja le a területen dolgozó néhány tudós személyes történetét az elmúlt hónapokból, hogyan fordították erőforrásaikat gyakorlatilag egyik napról a másikra az új vírus fehérjeszerkezeteinek kutatására.

A SARS-CoV-2 szerkezeteinek vizsgálatakor kulcsfontosságúnak bizonyultak a korábbi hasonló vírusok fehérjéiről megismert információk. Mind a konstrukciók előállítása, mint a szerkezetmeghatározáshoz használt körülmények kapcsán felhalmozott korábbi tudás elengedhetetlen volt ahhoz, hogy szinte hihetetlen sebességgel sikerült számos térszerkezet megoldása. A PDB adatbázis (rcsb.org) külön aloldalt szentel a koronavírusnak, és e sorok írásakor, 2020. május 27-én már 214(!) szerkezetet tartalmaz egy olyan organizmusból, melynek létezéséről alig több mint fél éve hallottunk először. A 214 szerkezet természetesen nem ennyi különböző fehérjét jelent, hanem egyes fehérjék több kutatócsoport által és/vagy eltérő körülmények között, sokszor számos különböző ligandummal komplexben lévő szerkezetének felel meg. A szerkezetek közül 196-ot röntgendiffrakcióval, 17-et krio-elektronmikroszkópiával és

¹Jelen áttekintés a 2020. május 21-én megtartott online Szint+ konferencián elhangzott előadás rövid összefoglalása.

egyét NMR-spektroszkópiával határoztak meg. A krio-elektronmikroszkópiát jellemzően a nagyobb méretű komplexek, mint a tüskefehérje (S) és az RNS-dependens RNS-polimeráz meghatározására használják.

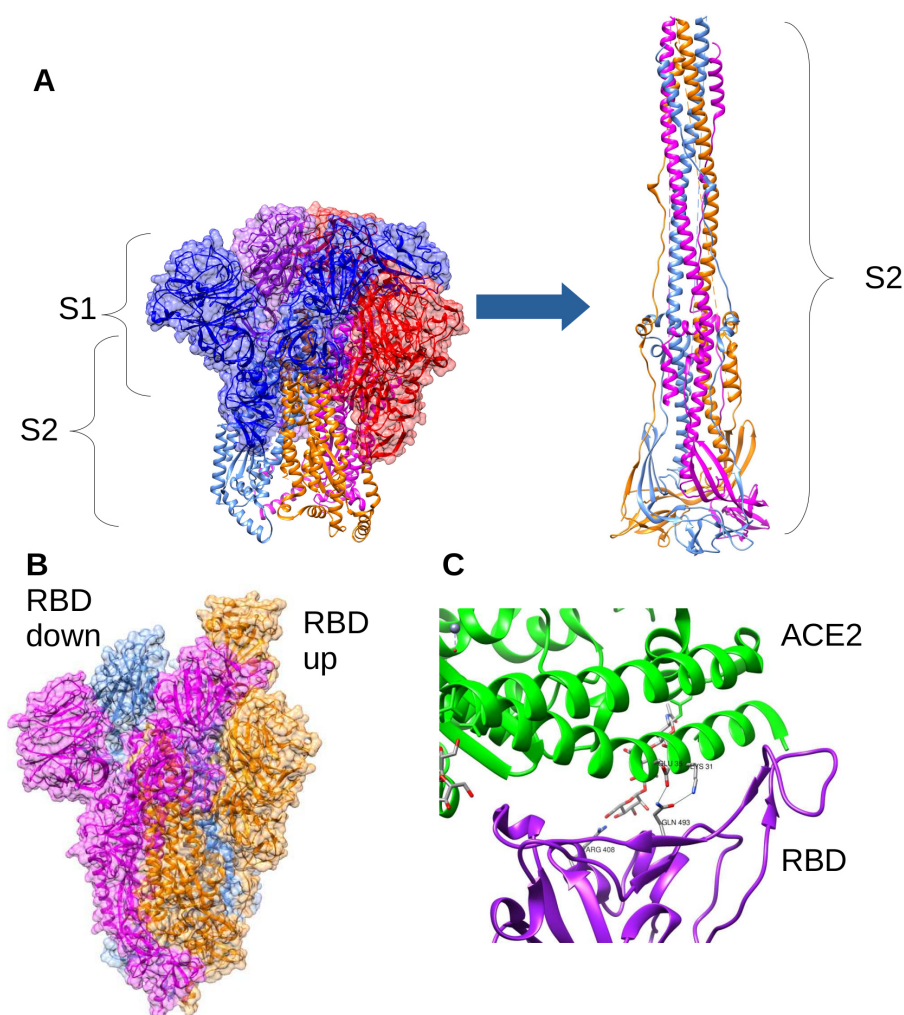


1. ábra. A koronavírusok genomjának és szaporodásának egyszerűsített vázlata. A genomi RNS első szakasza azonnal lefordítódik, a frameshift megtörténtétől függően a pp1a és pp1ab poliproteinekre. Ezek feldarabolódnak az ún. nem-szerkezeti fehérjékre. Az ide tartozó proteáz részt vesz önmaga és a többi fehérje kivágásában, az RNS-polimeráz komplex pedig a teljes genomi RNS és a szubgenomikus mRNS-ek képződéséért felelős. Utóbbiakról fordítódnak le a szerkezeti fehérjék, melyek a genomi RNS-sel együtt részt vesznek az új vírusrészecskék kialakításában.

A koronavírusok főbb jellemzői

A koronavírusok ún. pozitív-szálú RNS-vírusok, meglepően nagy, mintegy 30.000 nukleotid hosszúságú genommal rendelkeznek, a legnagyobb az ismert RNS-vírusok között: genomjuk a HIV vírusénak több mint háromszorosa, az influenzavírusénak több mint kétszerese [2]. A vírus sejtbe jutásakor a pozitív szálú RNS első szakasza lefordítódik, és a pp1a, illetve a hosszabb pp1ab poliprotein keletkezik, melyek aztán proteolitikus hasítások által darabolódnak fel az ún. nem-szerkezeti fehérjékre (non-structural proteins). A pp1a polipeptidet kódoló ORF1a végén, a STOP kodon előtti „csúszós” (slippery) UUUAAAC heptamer szekvenciánál bizonyos (*in vitro* ~30%-os) valószínűséggel frameshift történik a transzláció során, ez vezet az ORF1b folytatódó lefordításához és a hosszabb pp1ab poliprotein keletkezéséhez. A pp1a az ún. „immediate early”, a pp1ab pedig ezen felül az „early” fehérjét tartalmazza

[3]. A genom nagyjából utolsó harmadának megfelelő szakaszáról számos rövidebb, ún. szubgenomikus mRNS másolódik le egy e helyütt nem részletezett komplex mechanizmus révén [4], és ezekről fordítódnak le a szerkezeti fehérjék (structural proteins), melyek a genomi RNS-sel és az endoplazmás reticulum-Golgi köztes kompartmentumból (ERGIC) származó lipid membránnal együtt a vírusrészecskék felépítésében vesznek részt (1. ábra). A továbbiakban az új vírus három talán legintenzívebben kutatott fehérjét mutatom be röviden, a Spike („tüske”) szerkezeti fehérje mellett a fő proteáz és az RNS-dependens RNS-polimeráz egyes szerkezeti vonásait tárgyalom.



2. ábra. A tüskefehérje (Spike protein, S) szerkezete és működése. A) A prefúziós és a posztfúziós állapot. A receptorkötés során a homotrimer fehérje S1 alegysége távozik, az S2 alegység pedig egy nagyléptékű szerkezeti átalakuláson megy keresztül, ami után képes a membránok fúzióját elősegíteni. PDB kódok: 3JCL (prefúziós állapot) és 6B30 (posztfúziós állapot). B) A SARS-CoV-2 spike szerkezete, melyben az egyik protomer S1 receptorkötő doménje (RBD) „up” konformációban van. PDB kód: 6VSB. C) A SARS-CoV-2 spike RBD:ACE2 interfész szerkezete. A kiemelés olyan hidrogénhidrkötéseket mutat, melyeket a SARS-CoV megfelelő komplexében nem észleltek. A „háttérben” az RBD Arg402 aminosava és az ACE2 Asn90 aminosaván lévő glikán kölcsönhatása látszik. PDB kód: 6VW1. A térszerkezeti ábrák az UCSF Chimera programmal készültek.

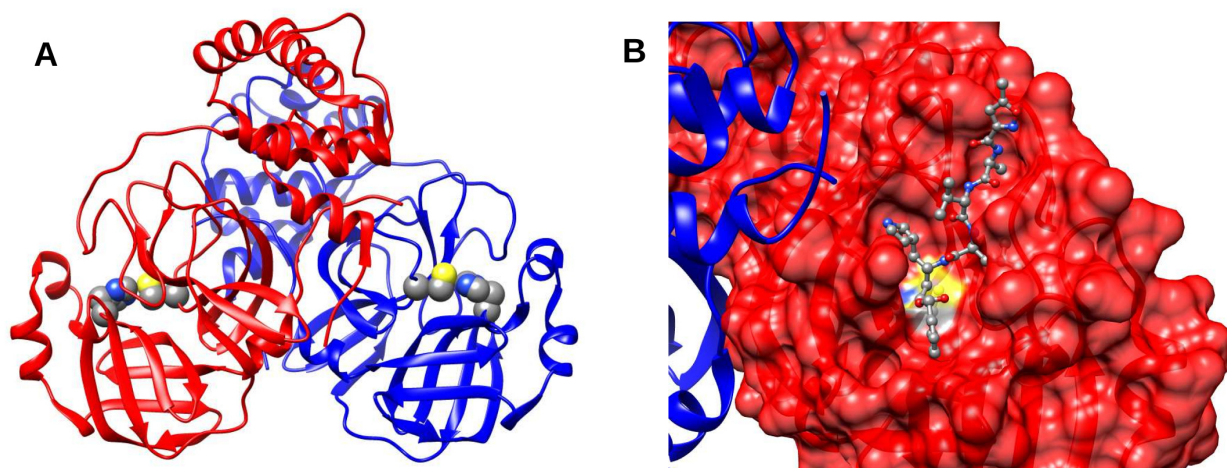
A Spike fehérje szerkezete és működése

A Spike vagy „tüske” fehérje a vírus lipid membránrétegében található, sajátos alakú fehérje, a koronavírusok ezen fehérjék vírusrészecskén való jellegzetes megjelenésükről kapták a nevüket. Szerepük a megtámadott sejteken való receptorfehérje felismerése, majd azután a vírus és a sejt membránja összeolvadásának elősegítése. A homotrimer tüskefehérje mintegy 1300 aminosav hosszú alegységekből áll, melyek legnagyobb része a vírus membránjából „kifelé” mutat, csupán egy pici C-terminális szakasz néz a virion belseje felé. A fehérje két ismert proteolitikus hasítóhelyet tartalmaz, melyek közül az ún. S1/S2 határon lévő az, amely mentén a fehérje érése során annak S1 és S2 alegységekre hasad ketté. Az S1 alegység köt a sejtfelszíni receptorhoz, mely a SARS-CoV-2 esetében az ACE2 (angiotenzin konvertáló enzim 2) fehérje, csakúgy, mint a SARS-CoV vírusnál. A receptorkötés feltétele, hogy az S1 alegység receptorkötő doménje (RBD) ún. „up” helyzetben legyen. Érdekesség, hogy a nagy virulenciát mutató SARS és MERS kórokozók, valamint az új vírus esetén a homotrimer szerkezet egyik alegységében ez a domén apo állapotban is nagy valószínűséggel „up” helyzetben van, míg a csak enyhe náthát okozó rokon vírusok esetében ez nem jellemző, csak a receptorral komplexben észlelhető ez a téralkat [5-7]. A receptorkötés után az S1 és az S2 alegységek disszociálnak, melynek természetesen feltétele az S1/S2 helyen történő proteolitikus hasítás. Az új vírus egyik fontos jellemzője, hogy közeli rokonaitól eltérően ezen a helyen egy 4 aminosavas betoldást tartalmaz, mely által egy argininban gazdag ún. polibázikus hely jön létre, mely a furin nevű emberi enzim felismerőhelye [8]. A furin sejteken belül és kívül is jelen van, és a tüskefehérje érése és transzportja során számos alkalommal képes lehet azzal érintkezésbe kerülni. Így a feltételezések szerint az új vírus esetében a hasítás és ezáltal a vírusrészecskék fúziót eredményező receptorkötésének valószínűsége igen nagy. Érdekes, hogy számos egyéb, nem feltétlenül közeli rokon, de analóg mechanizmust használó, nagy virulenciájú vírus – EBV, egyes influenza törzsek stb. – esetében is kimutatható a furin hasítóhely megjelenése [9]. Mindazonáltal igaz az is, hogy a SARS-CoV-2 esetében kísérleti adatok utalnak a TMPRSS membránkötött szerin-proteáz enzim szerepére a tüskefehérje hasításában [10].

Az S1 alegység „távozása” után az S2 egy igen jelentős – az ezt leíró közlemény szavaival élve: tektonikus – konformációváltozáson megy át. A szerkezetváltást talán egy – pontosabban három – bicska kinyílásával lehet legjobban szemléltetni. Az eddig a központi hélix mellé „hajtogatott” HR1 régió mintegy

„kiegyenesedik”, és a központi hélixszel folytonos, hosszú hélixet alkotnak, melyek mellé a C-terminális régióból származó plusz rövid hélix is kerül. Ez az elrendeződés az, amely a jelenlegi modellek szerint elősegíti a virális és a sejtmembrán fúzióját [11].

Ezen mechanizmus részleteit a SARS-CoV tüskefehérjéjének vizsgálatával tárták fel. A SARS-CoV-2 egyedi jellegzetességei nem itt, hanem a receptorkötésben és a glikozilációs mintázatban érhetők tetten. Mint azt egészen korán kimutatták, a SARS-CoV-2 a SARS-CoV-hoz hasonlóan az ACE2 receptorral kapcsolódva jut be a sejtbe. A szekvenciák összevetéséből nyilvánvaló, hogy a SARS-CoV-2 ACE2-kötő régiója több aminosavcserét tartalmaz a SARS-CoV megfelelő régiójához képest, és fehérje-fehérje interakciós vizsgálatok alapján az új vírus a SARS-CoV-nál mintegy tízszer erősebben képes kötni az ACE2-t [6]. Ennek szerkezeti okait a receptorkötő domén és az ACE2 által alkotott komplexek vizsgálatával lehet feltárni, melyhez nagy segítséget jelentett a két vírusfehérje közeli rokonsága. Az első szerkezeteket kiméra fehérje használatával határozták meg, ahol a SARS-CoV konstrukció ACE2-kötő, a komplexben eltemetett részeit kicserélték az új vírus megfelelő szakaszára, és így a kapott komplex a SARS-CoV fehérje komplexével megegyező körülmények között volt kristályosítható. A komplex szerkezete alapján egyértelműen azonosíthatók azok a hidrogénhid-kötések, melyek a SARS-CoV-2 esetében jönnek csak létre a két fehérje között. A glikánok receptorfelismerésben játszott szerepére példa az ACE2 Asn90 aminosavára kerülő glikozid, mely a tüskefehérjék konzervált Arg408 aminosavával hoz létre hidrogénkötést mindkét említett vírus esetében [12].



3. ábra. A koronavírus fő proteázának szerkezete. A) A SARS-CoV-2 M^{pro} dimer szerkezete az alegységek Cys-His katalitikus diádjának kiemelésével. PDB kód: 6Y2E. B) A SARS-CoV-2 proteáz és a vonatkozó közleményben [14] N3 néven említett inhibitor kovalens komplexe. PDB kód: 6LU7. A térszerkezeti ábrák az UCSF Chimera programmal készültek.

Az új vírus tüskefehérjének glikozilációs mintázatát is vizsgálták, a 22 N-glikozilációs helyből 16 azonosítható a krio-EM szerkezetekben, és összesen 20 közös a SARS-CoV tüskefehérjéjével [7] (2. ábra).

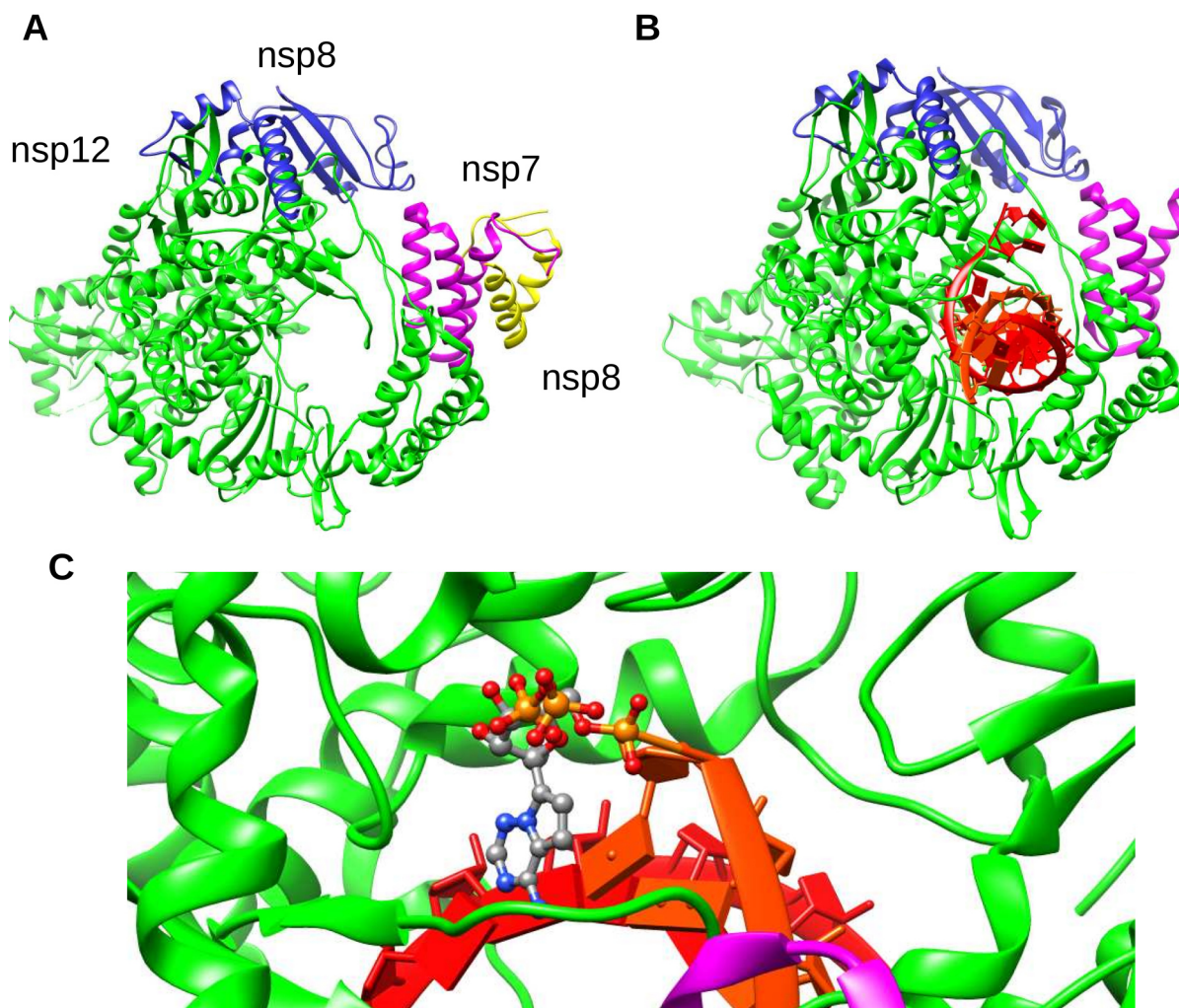
A vírus fő proteáza

A fő proteáz (main protease, M^{pro} , más néven 3C-like protease, $3CL^{\text{pro}}$) 11 helyen képes a pp1ab poliproteint hasítani, sőt, képes saját magát is kivágni a polipeptidláncból [13], a vírus replikációjának beindításában így kulcsszerepe van. A $3CL^{\text{pro}}$ egy homodimer cisztein-proteáz, melynek katalitikus doménje a tripszinszerű szerinproteázok családjába tartozik, aktív helyén Cys-His katalitikus diáddal. A dimerizáció a katalitikus aktivitás feltétele, az S1 szubsztrátkötőhely csak a dimerben nyeri el a szükséges szerkezetét. Az enzim(család) nem rendelkezik ismert emberi homológgal, így antivirális szerek specifikus célpontja lehet. Az M^{pro} a szubsztrát P1 helyén Gln aminosavra specifikus, jellemző hasítóhelyei LQ[SAG] szekvenciák. Az ellene fejlesztett inhibitorok jelentős része ún. „öngyilkos”, a katalitikus ciszteinnel kovalens kötést létesítő peptidanalóg, melynek P1 pozíciójában a szubsztrát Gln oldallánc amidcsoportját egy azzal analóg laktám gyűrű helyettesíti [14, 15] (3. ábra). A SARS-CoV-2 fehérjéinek PDB-ben május 27-én elérhető 214 szerkezetéből mintegy 140-et tesznek ki a fő proteáz és annak különböző inhibitorokkal meghatározott komplexei. Természetesen az inhibitorok tervezéséhez jó kiindulási alapot adnak a SARS-CoV fő proteáza ellen már vizsgált vegyületek. Érdekesség, hogy a SARS-CoV enzim esetében a dimerizációs interfészben lévő Thr285 aminosav alaninra történő mutációja a monomerek egymáshoz közelebb kerülését és a katalitikus aktivitás (k_{cat}/k_M) több mint háromszoros növekedését eredményezi, ugyanakkor az ebben a pozícióban alanint tartalmazó SARS-CoV-2 enzim csak minimálisan, a mérési hibahatáron belül aktívabb a SARS-CoV proteáznál nagyobb aktivitást, és a két proteáz dimer disszociációs állandója is megegyezik [15].

Az RNS-dependens RNS-polimeráz és a replikáció

A koronavírusok RNS-genomja közvetlenül működik mRNS-ként, további mRNS-ek templátjaként és másolódik le teljes hosszában az új vírusrészecskébe való csomagolódáshoz. Míg a transzlációhoz a vírus a sejt riboszómáit használja, a másik két folyamatot a saját maga által kódolt RNS-dependens RNS-polimeráz, pontosabban az ezt tartalmazó replikáz-transzkriptáz komplex végzi. Maga a polimeráz az nsp12 (non-structural protein 12) fehérje, de a minimálisan aktív enzim az ennek nsp7 és nsp8 fehérjékkel alkotott komplexe. Maga az nsp12 egy

ún. „jobbkezes” RdRp (RNA-dependent RNA-polymerase) domént es egy N-terminális, a nidovírusok csoportjára jellemző, nukleotidiltranszferáz aktivitással rendelkező – de nem teljesen tisztázott szerepű – NiRAN domént tartalmaz, melyeket egy 115 aminosav hosszú „interfész domén” köt össze.



4. ábra. Az RNS-dependens RNS-polimeráz komplex szerkezete. A) A SARS-CoV-2 vírus aktív komplexének szerkezete. A komplex egy nsp12, egy nsp7 és két nsp8 molekulát tartalmaz, melyek közül az nsp7 és az egyik nsp8 egymással is kapcsolatban van. PDB kód: 6M71. B) A polimeráz komplex kétszálú (templát + szintetizálódó szál) RNS-t és a remdesivir nevű inhibitor is tartalmazó komplexe. PDB kód: 7BV2. C) a remdesivir a polimeráz aktív helyén, az épülő RNS-lánchoz utolsó nukleotidjaként kovalensen kötve. A térszerkezeti ábrák az UCSF Chimera programmal készültek.

Érdekes módon a SARS-CoV-2 polimeráz komplex jobb feloldású szerkezetet eredményezett, mint a SARS-CoV megfelelő komplexe, előbbiben a NiRAN domén korábban nem látott szerkezeti részletei is megfigyelhetők, ezen belül egy olyan hajtússzerkezettel, mely az RdRp „Palm” doménjével a már ismerteknél további stabilizáló kölcsönhatást biztosít [16]. A SARS-CoV polimerázban két, korábban nem megjósolt, de konzervált aminosavak által alkotott cinkion-kötő helyet sikerült azonosítani [17]. A szerkezet legfontosabb aspektusa a polimeráz

szubsztrátkötő helye, mely nukleotid analóg antivirális szerek tervezése szempontjából lényeges. A remdesivir nevű nukleotid analóg vírusellenes szerrel való komplex szerkezete, mely a templát szálat és az RNS primert is tartalmazza, szintén rendelkezésre áll [18].

A koronavírusok nagy genomja pontos replikációs mechanizmust igényel, ami első hallásra meglepő lehet egy olyan organizmus esetében, amelynél a gyors evolúciós adaptáció kifejezett előnyt jelenthet. A válasz abban rejlik, hogy a koronavírusok hatékonyan rekombinálódnak, egy sejten belül két különböző vírus is képes lehet erre, ilyen folyamatok szerepet játszhattak a SARS-CoV-2 létrejöttében is [19]. Érdekes módon az RNS-polimeráz proofreading mechanizmusáért felelős nsp14 exonukleáz egyidejűleg a rekombinációért is felelős lehet. Ugyanakkor maga az RNS-polimeráz is egy viszonylag nagy másolási pontosságot mutató enzim. A beépítendő szubsztrát nukleotid 2' és 3' hidroxilcsoportjai az enzim konzervált aminosavaival létesítenek hidrogénkötéseket. Az egyes antivirális szerek hatásának kiküszöbölésére létrejött, rokon vírusokban ismert mutációk pontos helyének és szerkezetre gyakorolt hatásának megismerése fontos eleme az új vírus ellen hatékony szerek kifejlesztésének.

Hogyan tovább?

A SARS-CoV-2 vírus fehérjéi közül természetesen még továbbiak szerkezete is ismert, mint a már említett exonukleáz, vagy az nsp15 uridilát-specifikus endoribonukleáz, illetve a nukleokapszid fehérje stb. Nem ismert azonban az összes szerkezet és az összes fontos molekuláris mechanizmus sem, ide tartozik pl. egyebek mellett a koronavírusok ún. capping folyamata. A vírus által szintetizált mRNS-ek renevelkednek a celluláris mRNS-ekre jellemző 5' guanozin „sapka” struktúrával, ami a hatékony transzlációhoz és az antivirális mechanizmusok kikerüléséhez is szükséges. Mivel a vírus RNS-ek a citoplazmában keletkeznek, a sejtmagi capping enzimekkel nem találkoznak, így a vírus nagyrészt saját fehérjéivel végzi el ezt a folyamatot. Ennek egyik lépéséről jelenleg még nem ismert, hogy melyik virális vagy esetleg gazdasejtbeli fehérje lehet felelős érte [20]. Természetesen a hasonló folyamatok jobb megismerése újabb terápiás támadáspontok azonosításához vezethet.

Végezetül a szerkezetekhez visszakanyarodva megemlíthető, hogy a koronavírus genom ismeretében a szerkezetpredikcióval foglalkozó kutatócsoportok is

aktívan foglalkoznak a vírusfehérjékkal. Az I-TASSER eljárást fejlesztő Yang Zhang csoportjának honlapján (<https://zhanglab.ccmb.med.umich.edu/COVID-19/>) pl. teljes „galéria” található a legújabb, mélytanulós eljárásokat is integráló módszerükkel becsült vírusfehérje szerkezetekről.

Az új koronavírus kutatására összpontosított hatalmas erőfeszítések révén várhatóan már a közeljövőben számos további kérdésre választ kapunk, nem kis részben a fehérjeszerkezetkutatóknak köszönhetően.

Irodalomjegyzék

- [1] Scudellari, M. (2020) Coronavirus piece by piece. *Nature*, **581**: 252-255.
- [2] Cyranoski, D. (2020) Profile of a killer virus. *Nature*, **581**: 22-25.
- [3] Dos Ramos, F., Carrasco, M., Doyle, T., Brierley, I. (2004) Programmed -1 ribosomal frameshifting in the SARS coronavirus. *Biochem Soc Trans*, **32**: 1081-1083.
- [4] Sola, I., Almazán, F., Zúñiga, S., Enjuanes, L. (2015) Continuous and discontinuous RNA synthesis in coronaviruses. *Annu Rev Virol*, **2**: 265-288.
- [5] Song, W., Gui, M., Wang, X., Xiang, Y. (2018) Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PloS Pathog*, **14**: e1007236.
- [6] Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K.S., Goldsmith, J.A., Hsieh, C-L., Abiona, O., Graham, B.S., McLellan, J.S. (2020) Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, **367**: 1260-1263.
- [7] Walls, A.C., Park, Y-J., Tortorici, M.A., Wall, A., McGuire, A.T., Velesler, D. (2020) Structure, function and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, **181**: 281-292.
- [8] Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I., Holmes, E.C., Garry, R.F. (2020) The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*, **26**: 450-452.
- [9] Braun, E., Sauter, D. (2019) Furin-mediated protein processing in infectious diseases and cancer. *Clin Transl Immunol*, **8**: e1073.
- [10] Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T.S., Herrler, G., Wu, N-H., Nitsche, A., Müller, M.A., Drosten, C., Pöhlmann, S. (2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, **181**: 271-280.
- [11] Walls, A.C., Tortorici, M.A., Snijder, J. Xiong, X., Bosch, B-J., Rey, F.A, Velesler, D. (2020) Tectonic conformational changes of a coronavirus spike

- glycoprotein promote membrane fusion. *Proc Natl Acad Sci USA*, **114**: 11157-11162.
- [12] Shang, J., Ye, G., Shi, K., Wan, Y., Luo, C., Aihara, H., Geng, Q., Aurebach, A., Li, F. (2020) Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*, **581**: 221-224.
- [13] Shu, M-F., Kuo, C-J., Chang, K-T., Chang, H-C., Chou, C-C., Ko, T-P., Shr, H-L., Chang, G-G., Wang, H-J., Liang, P-H. (2005) Mechanism of the maturation process of SARS-CoV 3CL protease. *J Biol Chem*, **280**: 31257-31266.
- [14] Jin, Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., Zhang, B., Li, X., Zhang, L., Peng, C., Duan, Y., Yu, J., Wang, L., Yang, K., Liu, F., Jiang, R., Yang, X., You, T., Liu, X., Yang, X., Bai, F., Liu, H., Liu, X., Guddat, L.W., Xu, W., Xiao, G., Qin, C., Shi, Z., Jiang, H., Rao, Z., Yang, H. (2020) Structure of M^{pro} from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, doi:10.1038/s41586-020-2223-y.
- [15] Zhang, L., Lin, D., Sun, X., Curth, U., Drosten, C., Sauerhering, L., Becker, S., Rox, K., Hilgenfeld, R. (2020) Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*, **368**: 409-412.
- [16] Gao, Y., Yan, L., Huang, Y., Liu, F., Zhao, Y., Cao, L., Wang, T., Sun, Q., Ming, Z., Zhang, L., Ge, J., Zheng, L., Zhang, Y., Wang, H., Zhu, Y., Zhu, C., Hu, T., Hua, T., Zhang, B., Yang, X., Li, J., Yang, H., Liu, Z., Xu, W., Guddat, L.W., Wang, Q., Lou, Z., Rao, Z. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from OVID-19 virus. *Science*, **368**: 779-782.
- [17] Kirchdoerfer, R.N., Ward, A.B. (2019) Structure of the SARS-CoV nsp12 polymerase bound to nsp7 and nsp8 co-factors. *Nat Commun* **10**: 2342.
- [18] Yin, W., Mao, C., Luan, X., Shen, D-D., Shen, Q., Su, H., Wang, X., Zhou, F., Zhao, W., Gao, M., Chang, S., Xie, Y-C., Tian, G., Jiang, H-W., Tao, S-C., Shen, J., Jiang, Y., Jiang, H., Xu, Y., Zhang, S., Zhang, Y., Xu, H.E. (2020) Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir. *Science*, doi: 10.1126/science.abc1560.
- [19] Cagliani, R., Forni, D., Clerici, M., Sironi, M. (2020) Computational inference of selection underlying the evolution of the novel coronavirus, SARS-CoV-2. *J Virol*, **94**: e00411-20.
- [20] Sevajol, M., Subissi, L., Decroly, E., Canard, B., Imbert, I. (2014) Insights into RNA synthesis, capping, and proofreading mechanisms of SARS-coronavirus. *Virus Res*, **194**: 90-99.



Gáspári Zoltán 1999-ben szerzett biológus diplomát az ELTE-n, majd ugyanott 2004-ben PhD fokozatot a Szerkezeti Biokémia program keretében Perczel András témavezetésével. 2011 óta a PPKE ITK munkatársa. Szakterülete a szerkezeti bioinformatika, különös tekintettel a fehérjék belső dinamikájának sokaság-alapú reprezentációjára. Az általa vezetett csoport jelenleg elsősorban a szinaptikus jelátvitelben résztvevő egyes fehérjék működésének kísérletes jellemzésével és modellezésével foglalkozik.