



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Comparative genomics of nidoviruses: towards understanding the biology and evolution of the largest RNA viruses

Gulyaeva, A.

Citation

Gulyaeva, A. (2020, June 2). *Comparative genomics of nidoviruses: towards understanding the biology and evolution of the largest RNA viruses*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/92365>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/92365>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/92365> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Gulyaeva, A.

Title: Comparative genomics of nidoviruses: towards understanding the biology and evolution of the largest RNA viruses

Issue Date: 2020-06-02

SAMENVATTING

De orde *Nidovirales* is een monofyletische groep van positief-sense enkelstrengige RNA-virussen die gewervelde en ongewervelde gastheren infecteren en die virussen met de grootste RNA-genomen omvatten. Een aantal kenmerken onderscheidt nidovirussen van andere RNA-virussen: genomorganisatie, mechanismen van genomexpressie en syntenie van geconserveerde replicatie domeinen. Slechts enkele nidovirussen zijn onderwerp van uitgebreid experimenteel onderzoek. Tegelijkertijd heeft de opkomst van "next generation sequencing" de snelheid waarmee nieuwe nidovirussen worden ontdekt aanzienlijk verhoogd. Als gevolg hiervan is de genomsequentie de enige beschikbare eigenschap voor de karakterisatie van een steeds groter aantal nidovirussen. Deze ontwikkelingen bepalen de sleutelrol die vergelijkende genomics speelt bij verdere karakterisering van nidovirussen. Vergelijkende genomics identificeert homologe regio's van genomen en eiwitten, waardoor evolutionaire studies en functionele- en structurele karakterisering van nieuw ontdekte en reeds bekende virussen worden vereenvoudigd. In het bijzonder bevordert het de overdracht van functionele annotatie van experimenteel gekarakteriseerde virussen en gastheren naar nieuw ontdekte virus genomen en definieert het beperkingen van natuurlijke variatie voor alle virussen, inclusief experimenteel gekarakteriseerde. In dit proefschrift hebben we vergelijkende genomics gebruikt om verschillende aspecten van de biologie en evolutie van nidovirussen te karakteriseren. Deze studie is uitgevoerd in samenwerking met andere onderzoekers, die nieuwe virussen hebben ontdekt en daarvan genomsequenties hebben bepaald (hoofdstukken 2 en 4), of viruseiwitten experimenteel hebben gekarakteriseerd op basis van sequentie analyse en bio-informatica voorspellingen (hoofdstuk 3). **Hoofdstuk 1** geeft achtergrondinformatie over nidovirussen en technieken van vergelijkende genomics die eind 2014 beschikbaar waren, toen dit project van start ging. **Hoofdstuk 2** beschrijft de karakterisatie van de N-terminus van arterivirus polyproteïne 1ab, die codeert voor meerdere papaiïne-achtige proteasen. Deze analyse is gebaseerd op eerder onderzoek naar deze regio en omvat de 5'-terminus van het enigszins verwante wobbly possum disease virus genoom, waarvan de sequentie werd bepaald als onderdeel van de studie. De studie biedt inzicht in de rol en bijdrage van gen duplicatie aan nidovirus-aanpassing. **Hoofdstuk 3** presenteert de ontdekking van het vijfde replicatieve domein dat geconserveerd is in alle nidovirussen, het nidovirus RdRp-geassocieerde nucleotidyltransferase of NiRAN. De conservering van NiRAN in nidovirussen, de evolutionaire oorsprong ervan, de biochemische activiteit en potentiële functie werden geanalyseerd. **Hoofdstuk 4** richt zich op de ontdekking en karakterisering van een zeer afwijkend nidovirus met het grootste bekende RNA-genoom, het planarian secretory cell nidovirus of PSCNV. Zowel unieke als geconserveerde kenmerken van het genoom, proteoom en expressie zijn in deze studie aangetoond. Bovendien heeft de ontdekking van

PSCNV ons begrip van de grenzen van RNA-genoomuitbreiding verbeterd. **Hoofdstuk 5** gaat in op een belangrijke technische uitdaging van vergelijkende genomics van nidovirussen. Het proteoom van RNA-virussen, waaronder nidovirussen, worden gedomineerd door grote multidomein polyproteïnen, terwijl standaardtools voor homologie detectie worden getraind op eiwitten met een enkel domein. Derhalve kunnen homologe verhoudingen tussen domeinen in polyproteïnen onopgemerkt blijven vanwege een onderschatting van de statistische significantie van hits. Om dit probleem te verminderen, hebben we een tool geïntroduceerd, LARge Multidomain Protein Annotator, of LAMPA genaamd, die polyproteïnesequenties geleidelijk opsplitst in kleinere zoekopdrachten op een biologisch relevante manier, waardoor de schatting van de statistische significantie van hits en de annotatiedekking worden verbeterd. **Hoofdstuk 6** bespreekt hoe ontdekkingen van de afgelopen jaren, inclusief degene die in dit proefschrift zijn beschreven, ons begrip van twee fundamentele aspecten van de nidovirusbiologie hebben verbeterd. Eerst bekijken we de nidovirus-kenmerken opnieuw, aangespoord door de ontdekking van nieuwe en uiteenlopende nidovirussen en hun bioinformatische-analyse. Ten tweede bespreken we nieuwe inzichten in de mechanismen die ten grondslag liggen aan grote sequentie veranderingen in nidovirussen, waarvan, vergeleken met andere RNA virus ordes, de lengte van het RNA genoom het meest kan variëren.