

Análisis filogenético del receptor humano del coronavirus SARS-CoV-2 e implicaciones en la biología de la infección

Phylogenetic analysis of the human receptor of SARS-CoV-2 coronavirus and its implications for the biology of infection

Orlando Rafael Serrano-Barrera^{1,2} 

¹Hospital General Docente “Dr. Ernesto Guevara de la Serna”, Las Tunas. ²Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta”. Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Orlando Rafael Serrano-Barrera, correo electrónico: orlandosb@infomed.sld.cu

Recibido: 3 de abril de 2020

Aprobado: 8 de abril de 2020

RESUMEN

Fundamento: la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2) es el receptor que emplea el SARS-CoV-2 para infectar a las células humanas y producir enfermedad en el humano.

Objetivo: comparar la secuencia del receptor con las de otras especies animales, para extraer información útil que contribuya a una mejor comprensión y enfrentamiento a la actual pandemia.

Métodos: a partir de una secuencia de ACE2 humana, obtenida de UniProtKB, se realizaron alineaciones múltiples con proteínas homólogas de murciélagos, primates no humanos y otros vertebrados, con el empleo de la herramienta CLUSTAL O. Se obtuvieron árboles filogenéticos con UniProt y Ensembl.

Resultados: se encontró conservación filogenética de los residuos de ACE2 que participan en el reconocimiento a sus sustratos o ligandos naturales, en todas las especies animales analizadas. Solo entre los primates no humanos hubo similitud total en los residuos de ACE2 que interactúan con la glicoproteína S de SARS-CoV-2: Q24, D30, H34, Y41, Q42, M82, N90, K353 y R357.

Conclusiones: varios primates podrían servir de hospederos al nuevo coronavirus. Se aportan elementos para la comprensión de la emergencia del nuevo coronavirus como patógeno del humano.

Palabras clave: TECNOLOGÍAS ÓMICAS; FILOGENÉTICA; SARS; SARS-COV-2; COVID-19; ACE2.

Descriptor: FILOGENIA; VIRUS DEL SRAS; PANDEMIAS; BIOLOGÍA COMPUTACIONAL; RESERVORIOS DE ENFERMEDADES.

ABSTRACT

Background: angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) is the receptor used by SARS-CoV-2 to infect human cells and produce infection in humans.

Objective: to compare the sequence of the receptor with those of other animal species, in order to extract useful information to better understand and fight the current pandemic.

Methods: from a sequence of human ACE2, obtained from UniProtKB, multiple alignments were done with homolog proteins from bats, non-human primates and other vertebrates. CLUSTAL O tool was used, and phylogenetic trees were obtained from UniProt and Ensembl.

Results: full phylogenetic conservation of ACE2 residues was found in relation to the recognition of its natural ligands and substrates, in all the species studied. Only among non-human primates there was absolute similarity in the ACE2 residues that interact with S glycoprotein from SARS-CoV-2: Q24, D30, H34, Y41, Q42, M82, N90, K353 and R357.

Conclusions: several primates could serve as hosts for the new coronavirus. New elements are given for the comprehension of the emergence of the new coronavirus as a human pathogen.

Keywords: OMIC TECHNOLOGIES; PHYLOGENY; SARS; SARS-COV-2; COVID-19; ACE2.

Descriptors: PHYLOGENY; SARS VIRUS; PANDEMICS; COMPUTATIONAL BIOLOGY; DISEASE RESERVOIRS.

INTRODUCCIÓN

La pandemia del nuevo coronavirus, SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés, causante del síndrome respiratorio agudo severo denominado COVID-19 (de

coronavirus disease 2019), no solo ha significado el mayor desafío sanitario internacional en los últimos cien años, sino también ha impuesto retos a la comunidad científica, algunos de los cuales aún no



Citar como: Serrano-Barrera OR. Análisis filogenético del receptor humano del coronavirus SARS-CoV-2 e implicaciones en la biología de la infección. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2020; 45(3). Disponible en: <http://revzoiломarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2249>.

han sido saldados. La rápida divulgación del genoma del SARS-CoV-2 ha revelado las posibilidades de las tecnologías ómicas, ⁽¹⁾ con el consiguiente impacto en la disponibilidad de ensayos diagnósticos y en el desarrollo de candidatos vacunales potenciales contra este agente. Ambos son pilares de las estrategias de control global de la pandemia.

No está claro aún el origen del virus, y se ha propuesto un posible salto interespecies desde los murciélagos ⁽²⁾ o desde el pangolín, ⁽³⁾ como hospederos naturales de la cepa original. Igualmente se ha identificado a la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2, del inglés *Angiotensin Converting Enzyme*), como el receptor que emplea el SARS-CoV-2 para infectar a las células humanas, lo que ya se había reportado para el SARS CoV del año 2002 y del coronavirus NL63. ⁽⁴⁾ La ACE2 puede ser un factor importante en la patogenia de la infección, al tiempo que la mejor comprensión de su interacción con las proteínas de la envoltura viral podría aportar al desarrollo de terapias o vacunas específicas para esta enfermedad.

La ACE2 tiene dos isoformas: una de 805 aminoácidos (aa) y 92 kDa, y otra de 555 residuos y 64 kDa; la mayor parte de la proteína es extracelular (aminoácidos 18 a 740), además de un segmento transmembranario y una cola citoplasmática (762-805 aa). Es una carboxipeptidasa que convierte la angiotensina I en angiotensina 1-9, un péptido de función desconocida, y la angiotensina II a angiotensina 1-7, de efecto vasodilatador y acciones potenciales sobre la función cardíaca y como protector del daño pulmonar agudo. ⁽⁵⁾ Tiene una extensa distribución tisular y probable participación en funciones diversas del organismo, lo cual debe ser un elemento a tener en cuenta en relación con la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2.

Recientemente se han dilucidado los aminoácidos de ACE2 que interactúan con el dominio de unión al receptor de la glicoproteína S (del inglés *Spike*) de SARS-CoV-2; tales residuos son Gln24, Asp30, His34, Tyr41, Gln42, Met82, Asn90, Lys353 y Arg357. ⁽⁶⁾ Tiene un sitio de N-glicosilación en Asn90, y esa modificación podría limitar la infectividad del coronavirus del SARS de 2002. ⁽⁵⁾

En el presente trabajo se emplean herramientas bioinformáticas para realizar inferencias sobre los hospederos potenciales de SARS-CoV-2, a partir de la comparación de las secuencias de ACE2 entre el humano y otros vertebrados.

MATERIALES Y MÉTODOS

A partir de una secuencia consenso de ACE2 humana (Q9BYF1), obtenida de la base de datos UniProtKB (URL: <http://www.uniprot.org>), se realizaron alineaciones múltiples con proteínas homólogas de tres grupos de especies de vertebrados: murciélagos, primates no humanos y otros vertebrados superiores. Se empleó para ello la herramienta CLUSTAL O, versión 1.2.4, con sus parámetros pre-establecidos por defecto. ⁽⁷⁾ Se

obtuvieron árboles filogenéticos creados por este algoritmo. Las especies seleccionadas, para evaluar su potencial como reservorio de SARS-CoV-2, fueron:

- Murciélagos que habitan en Asia, África o América: *Myotis lucifugus*, *Rhinolophus sinicus*, *Rhinolophus ferrumequinum*, *Rhinolophus pusillus*, *Rhinolophus macrotis* y *Rousettus leschenaultii*.

- Primates no humanos, igualmente distribuidos en los tres continentes mencionados: un orangután (*Pongo abelii*), un gibón (*Nomascus leucogenys*), tres especies de macacos (*Macaca fascicularis*, *Macaca nemestrina* y *Macaca mulatta*), dos de chimpancés (*Pan paniscus* y *Pan troglodytes*), y otras especies (*Saimiri boliviensis boliviensis*, *Propithecus coquereli*, *Rhinopithecus roxellana*, *Papio anubis*, *Chlorocebus sabaeus* y *Mandrillus leucophaeus*).

- Otros vertebrados: ratón (*Mus musculus*), rata (*Rattus norvegicus*), civeta (*Paguma larvata*), gato (*Felis catus*), vaca (*Bos taurus*), caballo (*Equus caballus*), perro (*Canis lupus familiaris*), gallina (*Gallus gallus*), carnero (*Ovis aries*) y, como primate de referencia, el macaco Rhesus (*Macaca mulatta*).

Adicionalmente, se obtuvo otro árbol para ACE2, con el empleo de *Gene Tree* de Ensembl, versión 99 de enero 2020 (URL: <http://www.ensembl.org>). Se consultó la base de datos KEGG (URL: <http://www.kegg.jp/kegg/>) para indagar sobre los procesos celulares en que está implicada ACE2.

En las secuencias empleadas se identificaron y destacaron los aminoácidos implicados en el sitio de unión al ligando natural de ACE2 y, en otro color, los residuos donde ancla la glicoproteína S de SARS-CoV-2. Los aminoácidos fueron representados con el código de una sola letra y las secuencias fueron editadas para mostrar solo los segmentos de interés. Se realizan algunas consideraciones, a partir de los resultados obtenidos, sobre el potencial de las especies evaluadas como reservorio del virus.

RESULTADOS

Los coronavirus que infectan a los murciélagos han sido invocados entre las especies que dieron origen al actual SARS-CoV-2 pandémico. ⁽²⁾ Los dos resultados más llamativos de la alineación de las secuencias de ACE2 humana y de las especies seleccionadas de murciélagos, como se puede observar en la **imagen 1**, son: conservación total de los residuos implicados en el sitio de unión al ligando natural de ACE2, en las siete especies de murciélagos analizadas, en comparación con el humano; y existencia de variabilidad en los puntos de interacción entre ACE2 y la glicoproteína S de SARS-CoV-2. Solo hubo un 100 % de similitud en las posiciones Lys353 y Arg357.

De manera general, entre las secuencias de murciélagos fueron 566 las posiciones conservadas, para una identidad global del 70,05 %. Debe quedar explícito que en UniProt no está disponible la secuencia de ACE2 del pangolín, otro mamífero que ha sido señalado como posible origen del SARS-CoV-2, ⁽³⁾ lo que impidió incluir a este hospedero en el análisis realizado.

IMAGEN 1. Alineación de secuencias de ACE2 del humano y especies de murciélagos

Table with 2 columns: Species/Accession and Sequence. Rows include ACE2_HUMAN, G1PXH7_MYOLU, U5WHY8_9CHIR, E2DHI2_RHIFE, E2DHI1_9CHIR, E2DHI3_RHIMR, A4PI68_ROULE, ACE2_HUMAN, G1PXH7_MYOLU, U5WHY8_9CHIR, E2DHI2_RHIFE, E2DHI1_9CHIR, E2DHI3_RHIMR, A4PI68_ROULE, ACE2_HUMAN, G1PXH7_MYOLU, U5WHY8_9CHIR, E2DHI2_RHIFE, E2DHI1_9CHIR, E2DHI3_RHIMR, A4PI68_ROULE, ACE2_HUMAN, G1PXH7_MYOLU, U5WHY8_9CHIR, E2DHI2_RHIFE, E2DHI1_9CHIR, E2DHI3_RHIMR, A4PI68_ROULE.

Leyenda: MYOLU: Myotis lucifugus, 8_9CHIR: Rhinolophus sinicus, RHIFE; Rhinolophus ferrumequinum, 9_9CHIR: Rhinolophus pusillus, RHIMR: Rhinolophus macrotis; ROULE: Rousettus leschenaultii.

Nota: aparecen sombreados en amarillo los residuos que interactúan con el dominio de unión al receptor de la glicoproteína S de SARS-CoV-2. (6) Sombreados en verde, los aminoácidos del sitio de unión de ACE2 a su ligando habitual en el humano, según UniProt. (5)

De manera similar a los resultados recién descritos, al comparar la secuencia de ACE2 en el humano con las de otros vertebrados (imagen 2), aparecieron conservados todos los residuos implicados en la función básica de la enzima. Solo el primate no humano

(Macaca mulata), escogido para esta alineación múltiple, tiene los mismos aminoácidos para la interacción entre ACE2 y el SARS-CoV-2. Las posiciones idénticas totalizaron 440, y la identidad fue de 54,054 %.

IMAGEN 2. Alineación de secuencias de ACE2 del humano y otros vertebrados

Table with 2 columns: Species/Accession and Sequence. Rows include ACE2_HUMAN, ACE2_MOUSE, ACE2_RAT, ACE2_PAGLA, ACE2_FELCA, ACE2_BOVIN, F6V9L3_HORSE, J9P7Y2_CANLF, F1NHR4_CHICK, W5P5B6_SHEEP, F7AH40_MACMU, ACE2_HUMAN, ACE2_MOUSE, ACE2_RAT, ACE2_PAGLA, ACE2_FELCA, ACE2_BOVIN, F6V9L3_HORSE, J9P7Y2_CANLF, F1NHR4_CHICK, W5P5B6_SHEEP, F7AH40_MACMU, ACE2_HUMAN, ACE2_MOUSE, ACE2_RAT, ACE2_PAGLA, ACE2_FELCA, ACE2_BOVIN, F6V9L3_HORSE, J9P7Y2_CANLF, F1NHR4_CHICK, W5P5B6_SHEEP, F7AH40_MACMU, ACE2_HUMAN, ACE2_MOUSE, ACE2_RAT, ACE2_PAGLA, ACE2_FELCA, ACE2_BOVIN, F6V9L3_HORSE, J9P7Y2_CANLF, F1NHR4_CHICK, W5P5B6_SHEEP, F7AH40_MACMU.

Leyenda: MOUSE ratón, RAT rata, PAGLA civeta, FELCA gato, BOVIN vaca, HORSE caballo, CANLF perro, CHICK gallina, SHEEP carnero, MACMU macaco Rhesus.

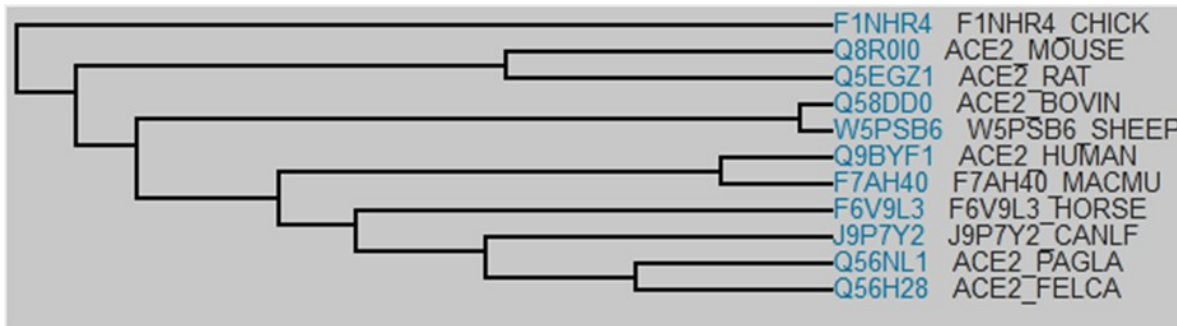
Nota: aparecen sombreados en amarillo los residuos que interactúan con el dominio de unión al receptor de la glicoproteína S de SARS-CoV-2. (6) Sombreados en verde, los aminoácidos del sitio de unión de ACE2 a su ligando habitual en el humano, según UniProt. (5)



Tales resultados son compatibles con el árbol filogenético generado por UniProt, a partir de las secuencias de ACE2 de los vertebrados seleccionados, como se observa en la imagen 3. El

macaco es la especie que se ubicó en relación más estrecha con el humano, pues comparten 766 posiciones idénticas, para 95,155 % de identidad.

IMAGEN 3. Árbol de las secuencias de ACE2 del humano y otros vertebrados



Leyenda: CHICK gallina, MOUSE ratón, RAT rata, BOVIN vaca, SHEEP carnero, MACMU macaco Rhesus, HORSE caballo, CANLF perro, PAGLA civeta, FELCA gato.

IMAGEN 4. Alineación de secuencias de ACE2 del humano y primates no humanos

Table with multiple columns showing sequence alignments for ACE2 from various species like ACE2_PONAB, ACE2_HUMAN, and others, with corresponding amino acid sequences and line numbers.

Leyenda: PONAB orangután de Sumatra, NOMLE gibón, MACFA macaco cangrejero, PANPA/Bonobo chimpancé pigmeo, SAIBB mono ardilla boliviano, PROCO sifaka, PANTR chimpancé, MACMU macaco Rhesus, RHIRO langur chato dorado, PAPAN babuino, MACNE macaco cola de cerdo, CHLSB mono verde, MANLE dril.

Nota: aparecen sombreados en amarillo los residuos que interactúan con el dominio de unión al receptor de la glicoproteína S de SARS-CoV-2. (6) Sombreados en verde, los aminoácidos del sitio de unión de ACE2 a su ligando habitual en el humano, según UniProt. (5)

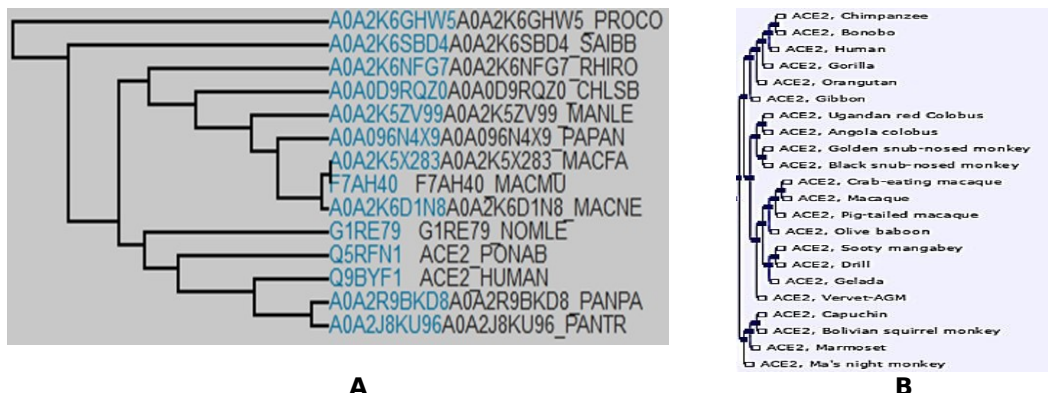


Sin embargo, no es el macaco el único primate no humano con una alta homología de secuencia para la ACE2, como se aprecia en la **imagen 4**. De hecho, con la excepción del mono ardilla boliviano y el sifaka, en el resto de las especies de primates evaluadas se conservan todos los residuos identificados en el humano como sitios de interacción con la glicoproteína S del SARS-CoV-2. El sitio de unión de ACE2 para su sustrato específico y actividad catalítica descrita en el *H. sapiens*, aparece conservado en todas las especies de primates no humanos evaluadas. En general, fueron 627 las

posiciones conservadas, para el 77,88 % de identidad.

Los árboles filogenéticos generados por UniProt y Ensembl para ACE2 también muestran que el macaco no es la especie de primate más relacionada con la secuencia del humano (**imagen 5**). El gibón, el orangután, el chimpancé pigmeo y el chimpancé resultaron más cercanos al *H. sapiens*. El árbol generado por Ensembl para ACE2 puede consultarse íntegramente en <http://www.ensembl.org/Multi/GeneTree/Image?gt=ENSGT00940000158077>.

IMAGEN 5. Árboles filogenéticos para la secuencia de ACE2 en primates, generadas por UniProt (A) y Ensembl (B)



Leyenda: PROCO sifaka, PONAB orangután de Sumatra, NOMLE gibón, MACFA macaco cangrejero, PANPA/Bonobo chimpancé pigmeo, SAIBB mono ardilla boliviano, PANTR chimpancé, MACMU macaco Rhesus, RHIRO langur chato dorado, PAPAN babuino, MACNE macaco cola de cerdo, CHLSB mono verde, MANLE drill.

DISCUSIÓN

La molécula ACE2 tiene una extensa expresión tisular, lo cual puede guardar relación con funciones que van más allá de su conocida influencia en la regulación de la tensión arterial; una representación de las vías y los efectos relacionados con ACE2 pueden verse en la base de datos KEGG (https://www.kegg.jp/kegg-bin/show_pathway?ko04614+K09708). Su presencia en el intestino, los riñones, el músculo cardiaco, la glándula tiroidea, el hígado, los pulmones y el páncreas, entre otros sitios, ⁽⁸⁾ no solo diversifica las potencialidades fisiológicas de esta enzima, sino que abre interrogantes acerca de su participación en la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2. Entre los ejemplos que se pueden mencionar están la aparición de miocardiopatías y las alteraciones en los niveles de citocinas, como factores presentes en la evolución tórpida de los pacientes infectados. ⁽⁹⁾

Adicionalmente, ACE2 es el elemento clave en la primera etapa del ciclo infeccioso de varios coronavirus, por ser el receptor reconocido para el evento de la adhesión a la superficie de las células diana. Tal particularidad conduce a indagar en aspectos de profundas implicaciones, no solo de la biología de la infección por esos coronavirus, sino en el más amplio sentido epidemiológico y de sanidad pública:

- ¿Qué cambios moleculares promovieron el paso del virus desde su hospedero natural, cualquiera que fuera, a la transmisión entre humanos?
- ¿Otras especies animales pueden servir de reservorio al SARS-CoV-2, con el riesgo de abrir otras vías zoonóticas de infección en el humano?
- ¿Es posible obtener análogos modificados de ACE2 que, sin afectar las funciones de la enzima en el organismo, permitan explorar alternativas terapéuticas para bloquear la infección viral?

Cabe destacar un primer elemento que realza el estudio aquí presentado: la total conservación filogenética de los residuos de ACE2 que participan en el reconocimiento a sus sustratos o ligandos naturales, pues no hubo variantes en ninguna de las especies incluidas, de murciélagos, primates ni otros vertebrados, al ser comparados con la secuencia de la molécula humana. Ello se corresponde con la función básica de la molécula y que, en todos los casos, se trata de organismos superiores y, por esa razón, de menores distancias evolutivas.

A falta de disponibilidad de la secuencia de ACE2 del pangolín en UniProt, la comparación solo fue posible con especies de murciélagos, invocados ambos como posibles hospederos naturales de SARS-CoV-2. ^(2,3) Una década después del brote de SARS en 2002, un grupo de investigadores reportaron el hallazgo en China de coronavirus en murciélagos herradura

(*Rhinolophus sinicus*), uno de los incluidos en el presente estudio, que utilizaban como receptor a ACE2; se mencionan en aquel trabajo otros murciélagos en los que se habían aislado diferentes cepas de coronavirus: *R. ferrumequinum*, *R. macrotis* y *Rousettus leschenaultii*, los dos primeros en la provincia china de Hubei, justo donde emergió el actual SARS-CoV-2. ⁽¹⁰⁾

Hay dos grupos de residuos que destacan de la alineación realizada: dos aminoácidos están totalmente conservados (K353 y R357), mientras otros tres son exclusivos de la molécula humana (Q24, H34 y M82). Puede pensarse, en relación con estos últimos, que las variaciones que dieron lugar a su emergencia en la estructura de ACE2, se combinaran con cambios en la glicoproteína S de SARS-CoV-2, y que tales modificaciones resultaran en al menos uno de los eventos críticos para que el virus se convirtiera en patógeno para el humano o, en el mismo sentido, aprovechara una brecha de susceptibilidad en el humano. El análisis de la glicoproteína S viral será objeto de un reporte independiente.

A partir de los resultados aquí presentados, por tanto, no parece ser una secuencia compartida de ACE2 entre humanos y murciélagos, el mecanismo que explique el cambio de hospedero de SARS-CoV-2, que lo llevó a infectar a los humanos. O bien se produjeron variaciones genéticas que dieron al virus la capacidad del infectar al hombre con el reconocimiento *de novo* de aminoácidos en la ACE2 humana como homólogo de su receptor específico en el hospedero natural, o este nuevo agente utilizaba otro receptor en su hospedero natural; ambas hipótesis, como puede entenderse, tampoco son mutuamente excluyentes. Se han identificado receptores empleados por otros coronavirus: CoV-229E, un ejemplo de alfacoronavirus que produce enfermedad en el humano, se une a la aminopeptidasa N humana para infectar, y esa molécula no tiene homología de secuencia con ACE2. ⁽¹¹⁾ Otros receptores son la dipeptidil-peptidasa 4 para MERS-CoV, y el ácido siálico 9-O-acetilado para HCoV-OC43 y HCoV-HKU1. ⁽¹²⁾

Cualquiera que haya sido el mecanismo, la emergencia de este patógeno y los cambios que hemos analizado hasta aquí revelan, de manera indirecta, los complejos y continuos procesos de evolución y selección de especies, cuya base molecular es diversa, incluye eventos de recombinación, mutaciones u otros, y se traducen en la aparición de quasiespecies y especies con nuevas propiedades y ventajas adaptativas. En este caso, y para tragedia de la humanidad, la nueva cualidad ha sido la posibilidad de disponer de la capacidad de infectar a un nuevo hospedero, el *Homo sapiens*. No debemos olvidar que las presiones evolutivas y los cambios en respuesta a ellas, ocurren permanentemente en la naturaleza y afectan a todas las especies, aunque transcurran de manera silente, solo en apariencia; esta pandemia de COVID-19 es

una evidencia, la punta del iceberg de la vida como *perpetuum mobile* en el planeta que habitamos.

Se aprecia una variabilidad mayor para las secuencias de ACE2, cuando se comparan diversas especies de vertebrados, con la excepción del primate. Una interpretación posible es que SARS-CoV-2 tiene un espectro más estrecho en términos de hospederos susceptibles; al menos en el caso del gato (*Felis catus*), este resultado coincide con una pesquisa realizada en China hace varios años, cuando tampoco resultó positivo para el coronavirus SARS de 2002. ⁽¹⁰⁾

Otros virus tienen la capacidad de infectar a diversas especies animales, como es el caso de la rabia ⁽¹³⁾ o la influenza, ⁽¹⁴⁾ por adicionar un ejemplo de agente que también causa enfermedades respiratorias. Sin embargo, en el caso del virus SARS de 2002, se reportó en China su presencia en la civeta (*Paguma larvata*) y se responsabilizó a esta última como hospedero natural, porque allí su carne se consume como un manjar exótico. ^(10,15) Por ello fue incluida en este estudio, si bien los resultados obtenidos no respaldan el vínculo entre la civeta y SARS-CoV-2.

Otra implicación a considerar de ese resultado es la posible limitación para disponer de modelos animales que permitan recrear el ciclo viral, ganar en conocimiento de su biología, así como ensayar candidatos terapéuticos o vacunales. Al menos en el ratón y la rata, no parece ser ACE2 el receptor que promovería la infección en esos socorridos animales de experimentación.

La elevada similitud de ACE2 entre la mayoría de los primates evaluados es un hallazgo que abre la posibilidad de que algún primate no humano pueda convertirse en hospedero de este patógeno emergente que es SARS-CoV-2, tanto los de vida salvaje como los que se mantienen en cautiverio con diversos fines, entre ellos, la experimentación animal. Debe recordarse que, para algunas especies virales, como el dengue y la fiebre amarilla, se han descrito ciclos selváticos que permiten la supervivencia de los patógenos y la infección humana eventual. ⁽¹⁶⁾ En algunas ocasiones, incluso los animales de experimentación han sido fuente de infección de algunos patógenos. ⁽¹⁷⁾ También es posible pensar en la selección de alguno de estos u otros primates, como modelo animal de la infección por SARS-CoV-2; en este sentido, ya hay estudios experimentales en algunas especies, particularmente el macaco Rhesus. ⁽¹⁸⁾

Finalmente, vale la pena comentar acerca de la posibilidad de que el análisis de la secuencia de ACE2 humana pueda ser útil en el diseño de moléculas que interfieran en la infección por los coronavirus, que emplean a aquella como su receptor. Existen evidencias de que los cambios en algunos residuos pueden afectar la unión entre ACE2 y la glicoproteína S: experimentos de mutagénesis en los aminoácidos de las posiciones 24-26, 41, 82-84, 353 y 357, inhiben en grado variable tal interacción. ⁽⁵⁾ Tales antecedentes, junto a los

resultados aquí mostrados, pueden conducir al diseño y la evaluación de péptidos, que contengan los residuos críticos para la interacción con la glicoproteína S, en una disposición espacial similar a la que muestran en ACE2, y cuyo efecto sea el bloqueo de la unión entre ambas moléculas, sin olvidar la influencia que puedan obrar los residuos de glúcidos que se añaden a la cadena polipeptídica en su maduración final.

En el mismo sentido, pueden ser una estructura canónica a considerar para los paratopos de anticuerpos neutralizantes u otras alternativas. Estos fármacos podrían ser útiles tanto con fines

profilácticos como en el tratamiento del paciente infectado. Algunas evidencias apuntan ya a la utilidad de los anticuerpos provenientes de individuos convalecientes, en la atención a los enfermos de COVID-19. ⁽¹⁹⁾

Los resultados aquí presentados, y las ideas que se derivan de ellos, pretenden, en última instancia, estimular el uso público, colectivo y multidisciplinario de los datos obtenidos de SARS-CoV-2, así como el intercambio de ideas para aportar al enfrentamiento de la COVID-19, la mayor amenaza sanitaria global del tercer milenio.


REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de abril 2020]; 395(10224): 565-574. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620302518?via%3Dihub>.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de abril 2020]; 579: 270-273. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7?rel=outbound>.
3. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Current Biology* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de abril 2020]; 30(7): 1346-1351. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>.
4. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *TRENDS in Pharmacological* [revista en internet]. 2004 [citado 6 de abril 2020]; 25(6): 291-294. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165614704000975>.
5. UniProtKB - Q9BYF1 (ACE2_HUMAN). Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprot/Q9BYF1>.
6. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de abril 2020]; 367(6485): 1444-1448. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/367/6485/1444.full>.
7. Söding J. Protein homology detection by HMM-HMM comparison. *Bioinformatics* [revista en internet]. 2005 [citado 6 de abril 2020]; 21(7): 951-960. Disponible en: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article/21/7/951/268976>.
8. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de abril 2020]; 525(1): 135-140. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X20303399>.
9. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de abril 2020]; 395(10229): 1054-1062. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext).
10. Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* [revista en internet]. 2013 [citado 6 de abril 2020]; 503: 535-538. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature12711>.
11. Yeager CL, Ashmun RA, Williams RK, Cardellicchio CB, Shapiro LH, et al. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature* [revista en internet]. 1992 [citado 6 de abril 2020]; 357: 420-422. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/357420a0>.
12. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu. Rev. Microbiol.* [revista en internet]. 2019 [citado 6 de abril 2020]; 73: 529-57. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-micro-020518-115759>.
13. Pieracci EG, Brown JA, Bergman DL, Gilbert A, Wallace RM, Blanton JD, et al. Evaluation of species identification and rabies virus characterization among bat rabies cases in the United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de abril 2020]; 256(1): 77-84. Disponible en: <https://avmajournals.avma.org/doi/full/10.2460/javma.256.1.77>.

14. Mortimer PP. Influenza: the centennial of a zoonosis. *Reviews in Medical Virology* [revista en internet]. 2019 [citado 6 de abril 2020]; 29(1): e2030. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/rmv.2030>.
15. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, et al. Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China. *Science* [revista en internet]. 2003 [citado 6 de abril 2020]; 302(5643): 276-278. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/302/5643/276>.
16. Valentine MJ, Murdock CC, Kelly PJ. Sylvatic cycles of arboviruses in non-human primates. *Parasites & Vectors* [revista en internet]. 2019 [citado 6 de abril 2020]; 12: 463. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13071-019-3732-0>.
17. Silva M. Infección accidental en el hombre. *Salud Pública de México* [revista en internet]. 2014 [citado 6 de abril 2020]; 16(3): 429-436. Disponible en: <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/1570>.
18. Bao L, Deng W, Gao H, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *BioRxiv* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de abril 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990226>.
19. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de abril 2020]. Disponible en: <https://doi:10.1001/jama.2020.4783>.

Declaración de autoría

Orlando Rafael Serrano-Barrera

 <https://orcid.org/0000-0002-2605-6999>

Realizó la concepción y diseño del artículo. Seleccionó las bases de datos y herramientas bioinformáticas a utilizar. Realizó las modelaciones, el análisis y discusión de los resultados. Confeccionó el manuscrito.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores.