



[Microorganismos](#). 2022 febrero; 10(2): 280.

Publicado en línea el 25 de enero de

2022. doi: [10.3390/microorganisms10020280](https://doi.org/10.3390/microorganisms10020280)

PMCID: PMC8878784

PMID: [35208734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35208734/)

Los dominios similares a priones en la proteína Spike del SARS-CoV-2 difieren entre sus variantes y permiten cambios en la afinidad con ACE2

[George Tetz](#) ^{1,2,*} y [Víctor Tetz](#) ¹

Francesco Inchingolo, editor académico , Gianfranco Favia, editor académico , Antonio Scarano, editor académico , Gianluca M. Tartaglia, editor académico , Gianna Dipalma, editora académica , Felice Lorusso, editor académico , e Ioana-Roxana Bordea, editora académica

[Información del autor](#) [Notas del artículo](#) [Información sobre derechos de autor y licencia](#) [Descargo de responsabilidad](#)

Datos asociados

[Materiales complementarios](#)

[Declaración de disponibilidad de datos](#)

[Ir:](#)

Resumen

Actualmente, el mundo está luchando contra la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Los priones son proteínas que poseen una conversión conformacional única, con la capacidad de cambiar rápidamente

entre múltiples conformaciones debido a la hidrofobicidad de los residuos y la carga neta de la secuencia, y las proteínas similares a los priones virales se conocen como reguladores potenciales de las infecciones virales. Sin embargo, no se han analizado los dominios similares a priones (PrD) en el proteoma del SARS-CoV-2. En este estudio *in silico*, utilizando el algoritmo PLAAC, identificamos la presencia de dominios similares a priones en la proteína espiga del SARS-CoV-2. En comparación con otros virus, se observó una diferencia llamativa en la distribución de dominios similares a priones en la proteína espiga, ya que el SARS-CoV-2 es el único coronavirus con un dominio similar a priones que se encuentra en el dominio de unión al receptor de la región S1 de la proteína espiga. La presencia y la distribución única de dominios similares a priones en los dominios de unión al receptor SARS-CoV-2 de la proteína espiga son particularmente interesantes ya que, aunque las proteínas SARS-CoV-2 y SARS-CoV S comparten el mismo receptor de la célula huésped, la angiotensina -enzima convertidora 2 (ACE2), el SARS-CoV-2 demuestra una afinidad de 10 a 20 veces mayor por ACE2. Identificamos dominios similares a priones en la hélice $\alpha 1$ del receptor ACE2 que interactúan con el dominio de unión al receptor viral del SARS-CoV-2. Finalmente, encontramos diferencias sustanciales en el dominio similar a priones de la región S1 de la proteína de punta en variantes emergentes, incluido Omicron (B.1.1.529). En conjunto, los presentes hallazgos indican que las PrD identificadas en el dominio de unión al receptor (RBD) del SARS-CoV-2 y la región ACE2 que interactúan con RBD desempeñan funciones funcionales importantes en la adhesión y entrada viral.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, variantes, dominios priónicos, PrD, ACE2, variante Delta, variante Omicron

[lr:](#)

1. Introducción

El mundo está luchando contra la pandemia causada por un nuevo coronavirus (ahora llamado síndrome respiratorio agudo severo-2 o SARS-CoV-2, que causa la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)) que se ha expandido desde Wuhan a toda China y el resto del mundo [[1](#)]. Para el 12 de diciembre de 2021, había más de 259 millones de casos confirmados del virus en todo el mundo y había contribuido a más de 5,2 millones de muertes (<https://www.worldometers.info/coronavirus/> , consultado el 10 de enero de 2022).

El SARS-CoV-2 es un nuevo miembro del género Betacoronavirus (β -CoV) de grandes virus de ARN monocatenario con envoltura [[2](#)]. Este género no solo incluye virus que causan infecciones humanas mortales, como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), sino que también abarca virus que causan resfriados comunes que no ponen en peligro la vida, incluido el coronavirus humano OC43 (HCoV-OC43) y el coronavirus humano HKU1 (HCoV-HKU1) [[3](#)]. Aunque estos virus infectan predominantemente las células epiteliales pulmonares, la gravedad clínica y la patogénesis de las infecciones que causan varían entre los diferentes coronavirus [[4](#)]. Si bien la neumonía grave y la fibrosis pulmonar son fundamentales para la patogenia de la COVID-19, el SARS y el MERS, estos síntomas no son típicos de las infecciones causadas por HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 [[5](#) , [6](#)].

Al igual que otros β -CoV, el genoma del nuevo virus SARS-CoV-2 codifica proteínas estructurales necesarias para la formación eficiente de viriones infecciosos; estos incluyen la espiga (S), la envoltura (E), la membrana (M) y las proteínas de la nucleocápside (N) [[7](#)].

El determinante clave de la especificidad del huésped de los β -CoV es la proteína S ubicada en la superficie, que desempeña un papel fundamental en la infección al mediar la unión viral a los receptores de la superficie de la célula huésped y facilitar la entrada viral [[8](#)]. La proteína S consta de dos grandes regiones: la N-terminal S1 y la C-terminal S2 [[9](#)]. S1 es responsable de reconocer los receptores de la célula huésped, incluido el dominio de unión al receptor (RBD), y tiene una mayor variabilidad de secuencia que S2 (S1 comparte alrededor del 70 % de identidad con la de otros β -CoV humanos). La región S2 incrustada en la membrana responsable de la fusión está más conservada que la de S1 [[8](#), [9](#)]. En el SARS-CoV-2, el RBD en S1 permite que el virus se una directamente al dominio de peptidasa del complejo de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) del huésped, mediando la entrada del virus en las células sensibles [[10](#)]. En particular, en comparación con el SARS-CoV, el SARS-CoV-2 tiene una mayor afinidad de unión con la ACE2 (que es el receptor común tanto para el SARS-CoV-2 como para el SARS-CoV), con una interacción más amplia con la ACE2 (sugerida debido a la dinámica basados en movimientos correlacionados y las perturbaciones de energía electrostática) expresadas no solo en los pulmones sino también en los riñones, los testículos y el corazón [[10](#), [11](#), [12](#), [13](#), [14](#)].

Las mutaciones en la secuencia del genoma del SARS-CoV-2 son responsables de la aparición de nuevas variantes del SARS-CoV-2, muchas de las cuales se caracterizan por tasas de transmisión más altas [[15](#), [16](#), [17](#)].

Recientemente, realizamos un análisis e identificamos por primera vez dominios similares a priones virales (PrD), que sugerimos que son nuevos reguladores del ensamblaje de viriones con un papel que desempeñar en las interacciones virus-célula huésped [[18](#), [19](#)]. Estos estudios estaban alineados con estudios previos, mostrando que además del papel patológico que juegan

los priones en los humanos (estando implicados en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, diabetes y muchas otras patologías humanas), el plegamiento incorrecto de proteínas también juega un papel fisiológico importante en eucariotas y procariotas. [20](#) , [21](#) , [22](#) , [23](#)].

Aunque los mecanismos moleculares detallados que subyacen a la formación de priones siguen siendo esquivos, se sabe que las regiones ricas en asparagina (Q) y glutamina (N) caracterizadas por hidrofobicidad alterada y carga de secuencia neta impulsan la formación de priones. Esta es la base de una serie de algoritmos para identificar candidatos prionogenic dominios [[24](#) , [25](#)]. Uno de estos algoritmos es el análisis de composición de aminoácidos similares a priones (PLAAC), que permite la evaluación de dominios similares a priones en función del modelo oculto de Markov (HMM) que también incorpora otros algoritmos predictivos de dominios similares a priones PAPA, DIANA y FoldIndex [[26](#) , [27](#) , [28](#)].

Aunque las estructuras de las variantes del SARS-CoV-2 se investigaron ampliamente mediante CryoEM, modelado, dinámica molecular y otros métodos para estudiar el impacto en la afinidad de unión de cada aminoácido en contacto con ACE2, las propiedades prionógenas del SARS-CoV-2 aún no han sido estudiados [[29](#) , [30](#) , [31](#) , [32](#)].

En este estudio, realizamos la primera evaluación detallada de PrD en la proteína de pico del SARS-CoV-2 y los comparamos con PrD de otros β -CoV patógenos para humanos. También analizamos las PrD en la proteína espiga de las variantes de interés (VOC) B.1.617.2 (Delta) y B.1.1.529 (Omicron), variantes de interés (VOI) y variantes en seguimiento (VBM), como B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B.1.427 (Epsilon), B.1.617.1 (Kappa) y P.2 (Zeta), algunos de los cuales son conocido por su

capacidad para escapar de la neutralización de anticuerpos [[33](#) , [34](#) , [35](#) , [36](#)].

Los análisis adicionales de estas proteínas que contienen PrD en el SARS-CoV-2 pueden mejorar nuestra comprensión de la infección por COVID-19 y proporcionar nuevos conocimientos sobre su fisiopatología y nuevos objetivos para desarrollar terapias, incluidos compuestos antipriónicos con propiedades de unión a las proteínas priónicas.

[lr:](#)

2. Materiales y métodos

2.1. Secuencias de proteínas

Para identificar las PrD presentes en los proteomas virales, las secuencias de proteínas se obtuvieron de la base de datos UniProt Knowledge Base y del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) [[37](#) , [38](#)].

2.2. Identificación de PrD en proteomas virales

La presencia de PrD en los proteomas de β -CoV, que se encontraron mediante el algoritmo PLAAC, y las probabilidades de salida de las PrD se construyeron en función de las frecuencias de aminoácidos y las similitudes con las PrD en *Saccharomyces cerevisiae* . Usando el valor del parámetro Alpha (que se usa para permitir una interpolación continua entre las frecuencias de fondo específicas del organismo probadas y las frecuencias de fondo de *S. cerevisiae*) de 1.0, empleamos un escaneo independiente de la especie para identificar las PrD en β -CoV.

Utilizamos un valor de corte de relación de log-verosimilitud (LLR) de 3,0, que refleja la suma máxima de relaciones de log-verosimilitud por residuo para cualquier subsecuencia de núcleo de

longitud L que se encuentre parcial o totalmente dentro del estado de dominio similar al prión en el análisis HMM Viterbi dentro de una secuencia proporcionada [24]. Las posiciones de aminoácidos del dominio similar a priones se determinaron en base al análisis del programa del algoritmo PLAAC.

2.3. Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico para Windows (versión 5.0) (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, EE. UU.). Los datos se compararon entre virus utilizando una prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Para detectar diferencias en las comparaciones múltiples, se ajustó un análisis de varianza (ANOVA) de una vía con el intervalo de confianza estándar del 95 %. *Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.*

[lr:](#)

3. Resultados

Usando el algoritmo PLAAC de predicción de priones, analizamos proteínas estructurales derivadas de las bases de datos UniProtKB y NCBI e identificamos PrD en las proteínas S de todos los β -CoV analizados en este estudio ([Figura complementaria S1](#)). Las puntuaciones LLR de PrD de las proteínas S fueron prácticamente idénticas dentro de los β -CoV estudiados, con un rango de 2.828 a 4.856 ([Figura complementaria S2](#)). En particular, con un mapeo más preciso de PrD dentro de estas proteínas, encontramos una diferencia sorprendente en su localización, siendo el SARS-CoV-2 el único virus con PrD identificado dentro del RBD de la proteína S ([tabla 1](#)).

tabla 1

Comparación de la distribución de PrD dentro de la proteína S entre diferentes patógenos humanos β -CoV.

Proteína S			
	Dominio	Posición AA del dominio similar a un prión	Puntuación LLR
SARS-CoV-2	RBD	473–510	4.856
SARS-CoV	HR1	900–910	4.426
MERS-CoV	N / A	No detectable	4.49
HCoV-OC43	N / A	No detectable	2.828

[Abrir en una ventana separada](#)

LLR: relación log-verosimilitud.

Teniendo en cuenta que, aunque el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV (que son los patógenos β -CoV humanos relacionados más cercanos) comparten el mismo receptor ACE2 de la célula huésped, el SARS-CoV-2 se une más estrechamente a él; por lo tanto, planteamos la hipótesis de que la presencia de PrD en el RBD del SARS-CoV-2 podría explicar este fenómeno [10]. De acuerdo con esta hipótesis, encontramos que el SARS-CoV-2, junto con otras sustituciones de residuos, tiene cinco aminoácidos sustituidos en el RBD en comparación con el SARS-CoV. Las siguientes son las sustituciones en el RBD: S460→Q474, T488→N481, N480→Q493, Y485→Q498 y T488→N501, que forman una región hidrofóbica rica en Q/N que permite la prionogenidad del SARS-CoV-2 RBD ([Figura 1](#)).

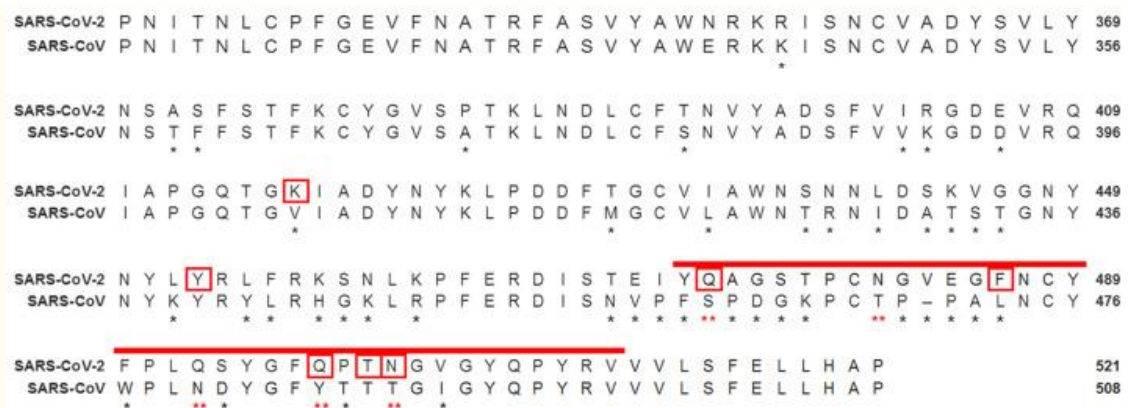


Figura 1

Análisis y comparación de mutaciones en el RBD de SARS-CoV-2 y SARS-CoV. El RBD de la proteína de pico SARS-CoV-2 (secuencia de referencia NCBI: [YP_009724390.1](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/YP_009724390.1)) se alineó con el β CoV humano relacionado más cercano, SARS-CoV (secuencia de referencia NCBI: [AYV99817.1](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/AYV99817.1)). Los PrD del SARS-CoV-2 son rojos. Los diferentes residuos se indican con * debajo de la posición de consenso. Los aminoácidos asparagina (Q) y glutamina (N) en los PrD del SARS-CoV-2 RBD que difieren de los aminoácidos en el SARS-CoV RBD se indican con un rojo ** debajo de la posición de consenso. Los aminoácidos del SARS-CoV-2 RBD que se unen a ACE2 están marcados con cuadros rojos. RBD: dominio de unión al receptor.

A continuación, analizamos la presencia de dominios similares a priones en la proteína ACE2 y encontramos PrD dentro de la hélice α 1 de ACE2 (aa 40–65 y 93–106) ([Figura complementaria S3](#)). Usando los datos del análisis anterior que moduló la interfaz entre el SARS-CoV-2 RBD y ACE2, identificamos un patrón en el que cinco de los siete aminoácidos que interactúan entre el SARS-CoV-2 RBD y la célula huésped ACE2 están localizados dentro los PrD de SARS-CoV-2 RBD, ACE2 o ambos ([Figura 2](#)) [39]. Así, Q498 y T500 del PrD del SARS-CoV2 RBD interactúan con Q42 e Y41 dentro del PrD de ACE2. Mientras tanto, Q474, F486 y N501 del PrD del SARS-CoV2 RBD se unen a Q24, M82, K343 y R357, respectivamente, de un no PrD de ACE2. En particular, K417 e Y453 fueron los únicos residuos del SARS-CoV-2 RBD que estaban fuera del PrD viral y se unieron a un no PrD de ACE2 ([Figura 2](#)).

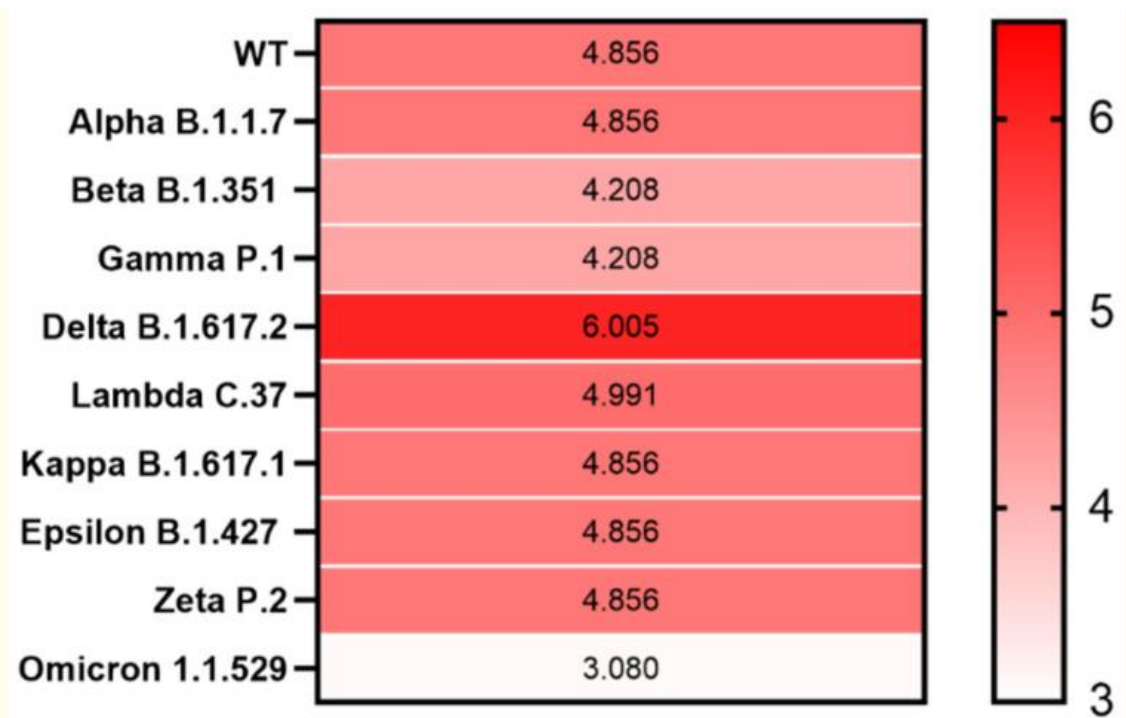
PrD of SARS-CoV-2 RBD					Non-PrD of SARS-CoV-2 RBD	
Q498	T500	Q474	F486	N501	K417	Y453
Q42	Y41	Q24	M82	K353/R357	D30	H34
PrD of Human ACE2		Non-PrD of Human ACE2				

[Figura 2](#)

Interacciones entre aminoácidos de PrD y regiones no similares a priones de SARS-CoV-2 RBD y ACE2. Los aminoácidos Q498 y T500 del PrD del SARS-CoV2 RBD interactúan con Y41 y Q42 dentro del PrD de ACE2, mientras que Q474, F486 y N501 del PrD del SARS-CoV-2 RBD se unen a Q24, M82 y K343 de los no PrD de ACE2. K417 e Y453 fueron los únicos aminoácidos del SARS-CoV-2 RBD que estaban fuera del PrD viral y se unieron a ACE2.

Analizamos las particularidades de los PrD en las variantes del SARS-CoV-2, algunas de las cuales se sabe que tienen una afinidad de unión sustancialmente mayor debido a mutaciones en la proteína S, lo que sugiere que pueden tener un mayor potencial de formación de priones. Para ello analizamos la correlación entre la puntuación LLR de la PrD dentro de la RBD de las proteínas S de la VOC, VOI y VBM.

En comparación con el SARS-CoV-2 WT, observamos una puntuación LLR elevada para la proteína S solo de la variante Delta (B.1.617.2), con un LLR de 6.025, mientras que del emergente Omicron (B.1.1. 529), el LLR fue de solo 3.080 ([figura 3](#) y [figura complementaria S4](#)).



[figura 3](#)

Mapa de calor que muestra PrD dentro de la proteína S en variantes de SARS-CoV-2. Se presenta la correlación entre las puntuaciones LLR de los PrD identificados en la proteína S en diferentes variantes de SARS-CoV-2. Las puntuaciones LLC medias de la proteína S se indican mediante una escala de colores, que van desde el blanco (mínimo) hasta el rojo saturado (máximo). Las puntuaciones más altas de LLC indican una mayor posibilidad de que la proteína analizada sea un prión.

[lr:](#)

4. Discusión

Este estudio es la evaluación más completa de PrD en la proteína S de las variantes del SARS-CoV-2. Los resultados destacan algunas características únicas y previamente desconocidas del SARS-CoV-2 que pueden desempeñar un papel en la patogénesis de COVID-19.

En este estudio, utilizamos un umbral alto de la puntuación PLAAC para la identificación de proteínas: solo se incluyeron en el análisis proteínas con una alta probabilidad de propiedades prionógenas. Encontramos que aunque diferentes miembros de β -

CoV contienen PrD en las proteínas S, el SARS-CoV-2 es el único miembro que tiene un PrD en el RBD de la proteína S que se une al receptor ACE2 empleado para la entrada de la célula huésped. Además, descubrimos aminoácidos específicos (Q474, N481, Q493, Q498 y N501) que permiten la prionogenidad del SARS-CoV-2 RBD que interactúa directamente con ACE2.

La inspección de la interacción atómica de SARS-CoV-2 y ACE2 mostró que ocurren muchas interacciones por pares dentro del trastorno intrínseco, que se detectaron como segmentos similares a priones [[13](#) , [14](#) , [24](#) , [33](#)].

En particular, dado que cinco de las siete interacciones de aminoácidos que ocurren entre el RBD de SARS-CoV-2 y ACE2 están dentro de sus PrD, también es interesante considerar si la interacción prión-prión entre el virus y el receptor humano tiene lugar en COVID-19, y si añade un valor especial por la mayor afinidad a su unión. Dado que se demostró que otros β -CoV carecen de PrD en el RBD, esto significa que la presencia de PrD es beneficiosa, pero no necesaria, para la unión del virión mediada por receptor a la célula huésped. Uno de los objetivos críticos de nuestros estudios previos fue mostrar que las PrD identificadas en virus pueden desempeñar funciones funcionales importantes en la virulencia y están particularmente asociadas con la adhesión y entrada viral [[18](#) , [19](#)]. Este estudio proporciona prueba de este concepto, demostrando que la presencia de PrD en el RBD del SARS-CoV-2 mejora la unión viral a su receptor huésped en comparación con el SARS-CoV, que carece de PrD en su estructura RBD.

Además, en todas las variantes emergentes de SARS-CoV-2, observamos las puntuaciones LLR más altas en la proteína S de la variante SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2). Esto es notable ya que la variante Delta (B.1.617.2) es conocida por su mayor transmisibilidad. La carga viral más alta es más de 1000 veces

mayor en las personas infectadas con la variante Delta que en las infectadas con la cepa original del coronavirus, y la variante Delta está asociada con una mayor mortalidad y un mayor riesgo de hospitalización [40]. Sin embargo, la variante emergente de Omicron (B.1.1.529), aunque conocida por su alta transmisibilidad, por ahora parece ser más leve que las cepas anteriores y tiene el LLR más bajo entre todas las variantes de SARS-CoV-2. Los análisis adicionales de estas proteínas que contienen PrD en el SARS-CoV-2 pueden mejorar nuestra comprensión de la infección por COVID-19 y proporcionar nuevos conocimientos sobre su fisiopatología y nuevos objetivos para el desarrollo de terapias.

[lr:](#)

Expresiones de gratitud

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de ninguna agencia de financiación en los sectores público, comercial o sin fines de lucro. Nos gustaría agradecer a Gregory Andronica por su valioso aporte.

[lr:](#)

Materiales complementarios

La siguiente información de apoyo se puede descargar en: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/microorganisms10020280/s1> : Figura S1, Representación gráfica de las puntuaciones de LLR en las PrD de proteínas S de diferentes β -CoV; Figura S2, puntuaciones de LLR que muestran las supuestas PrD predichas en proteínas S de β -CoV; Figura S3, Representación gráfica de las puntuaciones LLR de PrD en la proteína ACE2; Figura S4, Representación gráfica de las puntuaciones LLR de PrD de las proteínas S de diferentes variantes de SARS-CoV-2.

[Haga clic aquí para obtener un archivo de datos adicional.](#) (4,0M, código postal)

postal)

[lr:](#)

Contribuciones de autor

GT y VT diseñaron los experimentos; GT realizó los experimentos y análisis de datos supervisados; VT y GT analizaron los datos y escribieron el manuscrito; GT preparó las imágenes. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

[lr:](#)

Fondos

Esta investigación no recibió financiación externa.

[lr:](#)

Declaración de la Junta de Revisión Institucional

No aplica.

[lr:](#)

Declaración de consentimiento informado

No aplica.

[lr:](#)

Declaración de disponibilidad de datos

No aplica.

[lr:](#)

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

[lr:](#)

notas al pie

Nota del editor: MDPI se mantiene neutral con respecto a reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

[lr:](#)

Referencias

1. Lipsitch M., Swerdlow DL, Finelli L. Definición de la epidemiología de COVID-19: se necesitan estudios. *N. ingl. J.Med.* 2020; 382 :1194–1196. doi: 10.1056/NEJMp2002125. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
2. Xu J., Zhao S., Teng T., Abdalla AE, Zhu W., Xie L., Wang Y., Guo X. Comparación sistemática de dos coronavirus humanos transmitidos de animal a humano: SARS-CoV-2 y SARS-CoV. *virus* 2020; 12 :244. doi: 10.3390/v12020244. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z., Chu H., To KKW, Yuan S., Yuen KY Caracterización genómica del nuevo coronavirus patógeno humano de 2019 aislado de un paciente con neumonía atípica después de visitar Wuhan. *emergente Los microbios infectan.* 2020; 9 :221–236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Fehr AR, Perlman S. *Coronavirus.* Humana Press; Nueva York, NY, EE. UU.: 2015. Coronavirus: una descripción general de su replicación y patogénesis; págs. 1–23. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

5. Memish ZA, Perlman S., Van Kerkhove MD, Zumla A. Síndrome respiratorio de Oriente Medio. *Lanceta*. 2020; 395 :1063–1077. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33221-0. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Rothan HA, Byrareddy SN La epidemiología y la patogenia del brote de la enfermedad por coronavirus (COVID-19). *J. Autoinmune*. 2020; 109 :102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Tai W., He L., Zhang X., Pu J., Voronin D., Jiang S., Zhou Y., Du L. Caracterización del dominio de unión al receptor (RBD) del nuevo coronavirus de 2019: implicaciones para desarrollo de la proteína RBD como inhibidor de la unión viral y vacuna. *Célula. mol. inmunol.* 2020; 17 :613–620. doi: 10.1038/s41423-020-0400-4. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Lu G., Wang Q., Gao GF Bat-to-human: características de Spike que determinan el "salto del anfitrión" de los coronavirus SARS-CoV, MERS-CoV y más. *Tendencias Microbiol.* 2015; 23 :468–478. doi: 10.1016/j.tim.2015.06.003. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Shang W., Yang Y., Rao Y., Rao X. El brote de neumonía por SARS-CoV-2 requiere vacunas virales. *Vacunas NPJ*. 2020; 5:18 . doi: 10.1038/s41541-020-0170-0. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Wrapp D., Wang N., Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O., Graham BS, McLellan JS Estructura crio-EM del pico 2019-nCoV en la conformación de prefusión. *Ciencias*. 2020; 367 :1260–1263. doi: 10.1126/ciencia.abb2507. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Shen Q., Xiao X., Aierken A., Liao M., Hua J. La expresión de ACE2 en las células de Sertoli y las células germinales puede causar un trastorno reproductivo masculino después de la infección por SARS-CoV-2. *J.*

- celular. mol. Medicina.* 2020; 24 :9472–9477. doi: 10.1111/jcmm.15541. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Inchingolo AD, Inchingolo AM, Bordea IR, Malcangi G., Xhajanka E., Scarano A., Lorusso F., Farronato M., Tartaglia GM, Isacco CG, et al. Avances en terapias adyuvantes y suplementos para la enfermedad del SARS-CoV-2 para la prevención de infecciones. *Microorganismos.* 2021; 9 :525. doi: 10.3390/microorganismos9030525. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Bhattacharjee S., Bhattacharyya R., Sengupta J. La dinámica y la electrostática definen un sitio farmacológico alostérico dentro del dominio de unión al receptor de la proteína espiga del SARS-CoV-2. *FEBS Lett.* 2021; 595 :442–451. doi: 10.1002/1873-3468.14038. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Celik I., Yadav R., Duzgun Z., Albogami S., El-Shehawi AM, Idroes R., Tallei TE, Emran TB Interacciones del dominio de unión al receptor de las variantes del SARS-CoV-2 con hACE2: conocimientos de análisis de acoplamiento molecular y simulación dinámica molecular. *Biología.* 2021; 10 :880. doi: 10.3390/biología10090880. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Tao K., Tzou P., Nouhin J., Gupta R., de Oliveira T., Kosakovsky Pond S., Fera D., Shafer R. La importancia biológica y clínica de las variantes emergentes del SARS-CoV-2. *Nat. Rev. Genet.* 2021; 22 :757–773. doi: 10.1038/s41576-021-00408-x. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Davies N., Abbott S., Barnard R., Jarvis C., Kucharski A., Munday J., Pearson C., Russell T., Tully D., Washburne A., et al. Transmisibilidad estimada e impacto del linaje B del SARS-CoV-2. 1.1. 7 en Inglaterra. *Ciencias.* 2021; 372 :6538. doi: 10.1126/ciencia.abg3055. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

17. Chen J., Wang R., Gilby NB, Wei GW Omicron (B. 1.1. 529): Infectividad, avance de vacunas y resistencia de anticuerpos. *arXiv*. 2021 2112.01318 [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Tetz G., Tetz V. Prion-Like Domains in Phagobiota. *Frente. Microbiol.* 2017; 8 :2239. doi: 10.3389/fmicb.2017.02239. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Tetz G., Tetz V. Dominios similares a priones en virus eucariotas. *ciencia Rep.* 2018; 8 :8931. doi: 10.1038/s41598-018-27256-w. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Soto C. Desplegando el papel del mal plegamiento de proteínas en enfermedades neurodegenerativas. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003; 4 :49–60. doi: 10.1038/nrn1007. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
21. Tetz G., Brown SM, Hao Y., Tetz V. Diabetes tipo 1: una asociación entre la autoinmunidad, la dinámica de la *E. coli* productora de amiloide intestinal y sus fagos. *ciencia Rep.* 2019; 9 :9685. doi: 10.1038/s41598-019-46087-x. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Tetz G., Pinho M., Pritzkow S., Mendez N., Soto C., Tetz V. El ADN bacteriano promueve la agregación de Tau. *ciencia Rep.* 2020; 10 :2369. doi: 10.1038/s41598-020-59364-x. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Fowler D., Koulov A., Balch W., Kelly J. Amiloide funcional: de las bacterias a los humanos. *Tendencias Bioquímica. ciencia* 2007; 32 :217–224. doi: 10.1016/j.tibs.2007.03.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
24. Michelitsch M., Weissman J. Un censo de regiones ricas en glutamina/asparagina: Implicaciones para su función conservada y la predicción de nuevos priones. *proc. nacional Academia ciencia EE.UU.* 2000; 9 :11910–11915. doi: 10.1073/pnas.97.22.11910. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

25. Ross E., MacLea K., Anderson C., Ben-Hur A. Un método bioinformático para identificar dominios similares a priones ricos en Q/N en proteínas. *Métodos Mol. Biol.* 2013; 1017 :219–228. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
26. Lancaster A., Nutter-Upham A., Lindquist S., King O. PLAAC: una aplicación web y de línea de comandos para identificar proteínas con una composición de aminoácidos similar a los priones. *Bioinformática.* 2014; 30 :2501–2502. doi: 10.1093/bioinformática/btu310. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Yan R., Zhang Y., Guo Y., Xia L., Zhou Q. Base estructural para el reconocimiento del 2019-nCoV por ACE2 humano. *bioRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.02.19.956946. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Gil-Garcia M., Iglesias V., Pallarès I., Ventura S. Prion-like proteins: From computational approach to proteome-wide analysis. *FEBS Biografía Abierta.* 2021; 11 :2400. doi: 10.1002/2211-5463.13213. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Brielle ES, Schneidman-Duhovny D., Linial M. El SARS-CoV-2 ejerce una estrategia distintiva para interactuar con el receptor humano ACE2. *virus* 2020; 12 :497. doi: 10.3390/v12050497. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., et al. Estructura del dominio de unión al receptor de punta del SARS-CoV-2 unido al receptor ACE2. *Naturaleza.* 2020; 581 :215–220. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
31. Damas J., Hughes GM, Keough KC, Painter CA, Persky NS, Corbo M., Hiller M., Koepfli KP, Pfenning AR, Zhao H., et al. Amplio rango de huéspedes de SARS-CoV-2 predicho por análisis comparativo y estructural de ACE2 en vertebrados. *proc. nacional Academia ciencia EE.UU.* 2020;117 :22311–22322. doi: 10.1073/pnas.2010146117. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

32. Lim H., Baek A., Kim J., Kim MS, Liu J., Nam KY, Yoon J., No KT Perfiles de puntos calientes del SARS-CoV-2 y la interacción de la proteína con la proteína del receptor ACE2 humano obtenidos por densidad funcional Método de orbitales moleculares de fragmentos de unión estrecha. *ciencia Rep.* 2020; 10 :16862. doi: 10.1038/s41598-020-73820-8. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Campbell F., Archer B., Laurenson-Schafer H., Jinnai Y., Konings F., Batra N., Pavlin B., Vandemaele K., Van Kerkhove M., Jombart T., et al. Mayor transmisibilidad y propagación global de las variantes preocupantes del SARS-CoV-2 a junio de 2021. *Eurosurveillance.* 2021; 26 :2100509. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.24.2100509. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Khan A., Zia T., Suleman M., Khan T., Ali SS, Abbasi AA, Mohammad A., Wei DQ La mayor infectividad de las nuevas variantes del SARS-CoV-2 está asociada con K417N/T, E484K, y mutantes N501Y: una visión de los datos estructurales. *J. celular. Fisiol.* 2021; 236 :7045–7057. doi: 10.1002/jcp.30367. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Khan A., Wei DQ, Kousar K., Abubaker J., Ahmad S., Ali J., Al-Mulla F., Ali SS, Nizam-Uddin N., Sayaf AM, et al. Los datos estructurales preliminares revelaron que el RBD de la variante SARS-CoV-2 B. 1.617 se une al receptor ACE2 más fuerte que el tipo salvaje para mejorar la infectividad. *ChemBioChem.* 2021; 22 :2641. doi: 10.1002/cbic.202100191. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Khan A., Gui J., Ahmad W., Haq I., Shahid M., Khan AA, Shah A., Khan A., Ali L., Anwar Z., et al. La variante SARS-CoV-2 B. 1.618 altera ligeramente la afinidad de unión del pico RBD-ACE2 y es una variante de escape de anticuerpos: una perspectiva estructural computacional. *RSC Avanzado.* 2021; 11 :30132–30147. doi: 10.1039/D1RA04694B. [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

37. Consorcio UniProt Reorganización del espacio proteico en Universal Protein Resource (UniProt) *Nucleic Acids Res.* 2011; 40 :D71–D75. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Base de datos de proteínas del NCBI [Internet] Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.), Centro Nacional de Información Biotecnológica: Bethesda, MD, EE. UU. [(consultado el 12 de diciembre de 2021)]; Disponible en línea: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
39. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Bases estructurales para el reconocimiento del SARS-CoV-2 por ACE2 humano completo. *Ciencias.* 2020; 367 :1444–1448. doi: 10.1126/ciencia.abb2762. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Li B., Deng A., Li K., Hu Y., Li Z., Xiong Q., Liu Z., Guo Q., Zou L., Zhang H., et al. Infección viral y transmisión en un gran brote bien rastreado causado por la variante Delta SARS-CoV-2. *MedRxiv.* 2021 doi: 10.1038/s41467-022-28089-y. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]