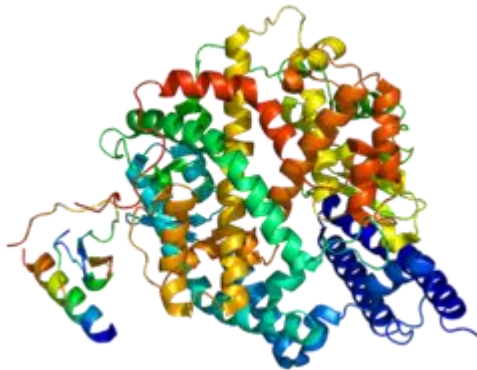


Angiotensin-konvertierendes Enzym 2

Angiotensin-konvertierendes Enzym 2



Bändermodell des menschlichen Angiotensin-konvertierenden Enzyms 2, nach [PDB 1R42](#)

- Andere Namen
- ACE-related carboxypeptidase
 - Angiotensin-converting enzyme homolog (ACEH)
 - Metalloprotease MPROT15

Vorhandene Strukturdaten: [3SCL](#), [1R42](#), [1R4L](#), [2AJF](#), [3D0G](#), [3D0H](#), [3D0I](#), [3KBH](#), [3SCL](#), [3SCL](#), [3SCK](#)

Eigenschaften des menschlichen Proteins

<u>Masse/Länge</u>	805 <u>Aminosäuren</u>
<u>Primärstruktur</u>	
<u>Sekundär- bis Quartärstruktur</u>	<u>Heterodimer</u>
<u>Kofaktor</u>	<u>Zn²⁺</u> , <u>Cl⁻</u>
<u>Isoformen</u>	2

Bezeichner

<u>Gen-Namen</u>	<u>ACE2</u> ; ACEH
Externe IDs	• <u>GeneCards: ACE2</u>
	• <u>OMIM: 300335</u>
	• <u>UniProt: Q9BYF1</u>
	• <u>MGI: 1917258</u>

Enzymklassifikation

<u>EC, Kategorie</u>	<u>3.4.17.23, Hydrolase</u>
<u>MEROPS</u>	<u>M02.006</u>
Reaktionsart	<u>Hydrolyse</u>
Substrat	<u>Angiotensin II</u> , <u>Angiotensin I</u>
Produkte	Angiotensin-(1-7), Angiotensin-(1-9)

Vorkommen

Homologie-	<u>HOG000292210</u>
------------	---------------------

Familie		
Übergeordnetes Taxon	Eukaryoten, Bakterien	
	<u>Orthologe</u>	
	Mensch	Hausmaus
Entrez	59272	70008
Ensembl	ENSG00000130234	ENSMUSG00000015405
UniProt	Q9BYF1	Q8R0I0
Refseq (mRNA)	NM_021804	NM_001130513
Refseq (Protein)	NP_068576	NP_001123985
Genlocus	Chr X: 15.56 – 15.6 Mb	Chr X: 164.14 – 164.19 Mb
PubMed-Suche	59272	70008

Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 ([englisch](#) *Angiotensin-converting enzyme 2*, kurz **ACE2**) ist eine [Metalloprotease](#) und ein Typ-1-[Transmembranprotein](#) mit [Homologie](#) zum [Angiotensin-konvertierenden Enzym](#) (ACE), das hauptsächlich in [Eukaryoten](#), aber auch in [Bakterien](#) vorkommt. ACE2 spielt eine wichtige Rolle im [Renin-Angiotensin-Aldosteron-System](#) (RAAS), das den [Volumenhaushalt](#) des menschlichen Körpers steuert und den [Blutdruck](#) reguliert.

[PCR](#)-Analysen ergeben, dass ACE2 im [Herzen](#), sowie in der [Lunge](#), [Niere](#), im [Endothel](#) und im [Magen-Darm-Trakt](#) [exprimiert](#) ist.^{[1][2]} Außerdem ist ACE2 ein [Rezeptor](#) für verschiedene [Coronaviren](#), einschließlich [SARS-CoV](#) und [SARS-CoV-2](#), um in [Zellen](#) zu gelangen.^{[3][4][5]}

□

Inhaltsverzeichnis

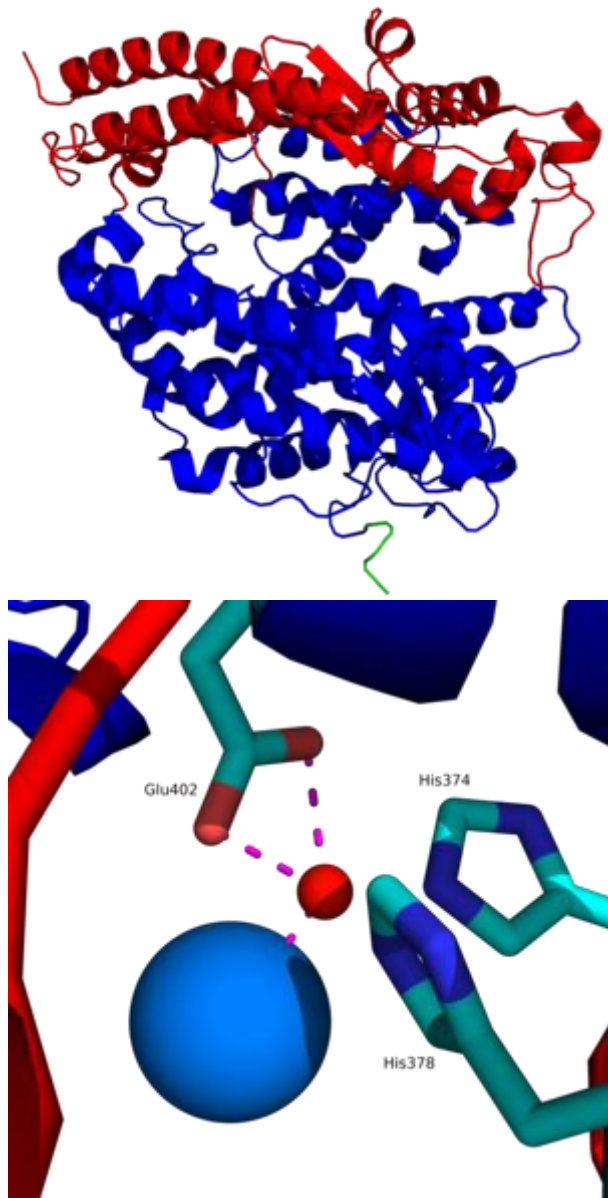
- 1 [Struktur](#)
- 2 [Physiologische Funktion](#)
 - 2.1 [Schutzwirkung bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen](#)
 - 2.2 [Mechanismus](#)
- 3 [Rezeptor für Coronaviren](#)
 - 3.1 [SARS-CoV](#)
 - 3.2 [SARS-CoV-2](#)
- 4 [Siehe auch](#)
- 5 [Einzelnachweise](#)

Struktur

ACE2 enthält 20 [α-helikale](#) Segmente und neun [3₁₀-Helices](#), die zusammen ca. 62 % der Struktur ausmachen. Außerdem besitzt ACE2 sechs kurze [β-Faltblatt](#)-Segmente, die ca. 3,5 % der Struktur ausmachen. Die [extrazelluläre Region](#) des menschlichen ACE2 besteht aus zwei [Domänen](#), zum einen die Zink-Metalloprotease-Domäne und zum anderen die [C-terminale](#) Collectrin-Homologie-Domäne, die ungeordnet vorliegt. Die Metalloprotease-Domäne kann weiterhin in zwei Subdomänen (I und II) unterteilt werden, zwischen denen sich das [aktive](#)

[Zentrum](#) befindet. Die Subdomäne I enthält den [N-Terminus](#) sowie das [Zinkion](#) und die Subdomäne II den C-Terminus. Beide Subdomänen sind mit einer α -Helix verbunden.

Das Zinkion wird im aktiven Zentrum durch die Aminosäurereste His374, His378, Glu402 und ein [Wassermolekül](#) (im [nativen Zustand](#)) [koordiniert](#). Diese Aminosäurereste bilden zusammen das „HEXXH + E“-[Motiv](#) (H = [Histidin](#), E = [Glutaminsäure](#), X = unbekannte Aminosäure; siehe [Einbuchstabencode](#)), das bei Metalloproteasen im [Clan MA](#) konserviert ist. Das [Chloridion](#) wird durch die Reste Arg169, Trp477 und Lys481 in der Subdomäne II koordiniert.^[6]



Domänen des menschlichen ACE2: Die Zink-Metallopeptidase-Domäne setzt sich aus der Subdomäne I ([rot](#)) und Subdomäne II ([blau](#)) zusammen. Die C-terminale Collectrin-Homologie-Domäne ist [grün](#) dargestellt, wird aber aufgrund der schwachen [Elektronendichtekarte](#) nur zur Hälfte angezeigt. Nach [PDB 1R42](#).

Aktives Zentrum mit „HEXXH + E⁻-Motiv: Das Zinkion (**rote Kugel**) wird durch die Aminosäurereste His374, His378, Glu402 und ein Wassermolekül (**blaue Kugel**) koordiniert. Koordinative Bindungen sind **magenta** dargestellt.

Physiologische Funktion

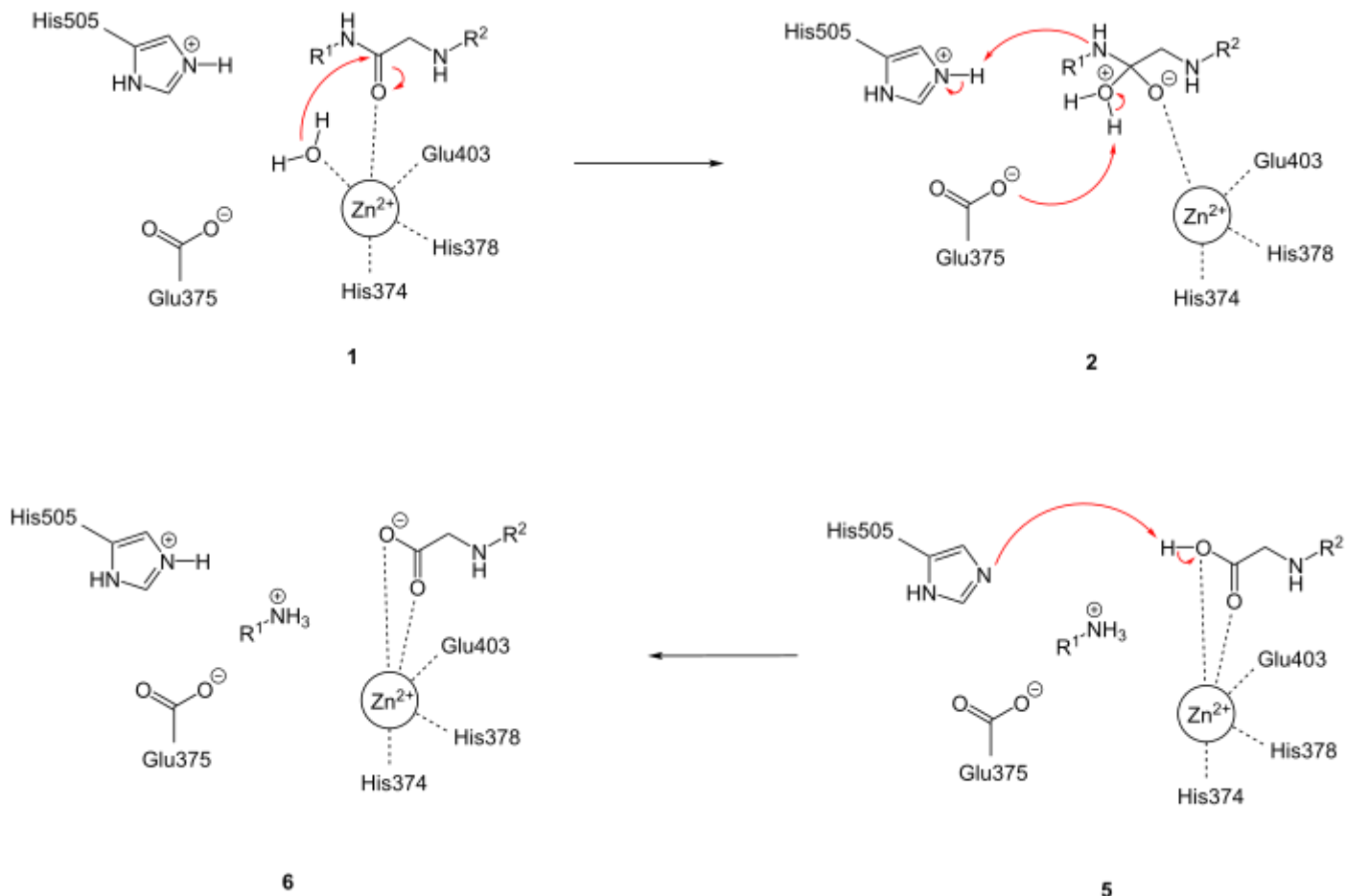
Schutzwirkung bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Angiotensin II, der Hauptakteur des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, bindet sich hauptsächlich am Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1 (AT₁-Rezeptor) und verursacht somit Zellwachstum, -proliferation und -migration. Diese Prozesse beeinflussen bei Fehlregulation das Remodeling des Herzens und des Blutgefäßsystems, was zu unterschiedlichen Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen kann. Die sogenannte *konterregulatorische Achse* des RAAS (englisch counter-regulatory axis), die vom Enzym ACE2 und seinen Produkten Angiotensin-(1-9) und Angiotensin-(1-7) ausgeht, wobei Angiotensin-(1-7) durch Bindung an den Mas-Rezeptor die Wirkung von Angiotensin II hemmt, nimmt eine schützende Rolle bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen ein. Durch die Bindung von Angiotensin-(1-9) am Angiotensin-II-Rezeptor Typ 2 (AT₂-Rezeptor) im Herzen, kommt es zur Reduzierung der Kollagensynthese und somit zur Reduzierung der Fibrose des Herzens, sowie durch Abnahme der Rho-Kinase-Aktivität zur Abschwächung der Hypertrophie des Herzens. Die Bindung von Angiotensin-(1-9) am AT₂-Rezeptor in Blutgefäßen befördert die Vasodilatation durch erhöhte NO-Konzentration oder durch Crosstalk mit dem BK₂-Rezeptor.^[7] Der AT₂-Rezeptor führt aber zur vermehrten Vasokonstriktion unter Angiotensin-(1-9). Die erhöhte NO-Konzentration ist als verspätete Ausgleichsreaktion zu betrachten. Der Haupteffekt ist aber die deutliche Vasokonstriktion unter Angiotensin II. Die Schutzwirkung beruht hauptsächlich in der Kapillarendstrombahn. Die anderen Angiotensin-II-Abbauprodukte spielen hier eine entsprechend relativistisch untergeordnete Rolle in der Medizin.

Mechanismus

ACE2 katalysiert die Hydrolyse von Peptidbindungen am C-terminalen Ende mithilfe eines Zinkions im aktiven Zentrum. Beim Octapeptid Angiotensin II als Substrat entstehen das Heptapeptid Angiotensin-(1-7) und die Aminosäure L-Phenylalanin.^[8] Beim Decapeptid Angiotensin I als Substrat entstehen das Nonapeptid Angiotensin-(1-9) und die Aminosäure L-Leucin.^{[9][10]} Zur vereinfachten Darstellung des Reaktionsmechanismus wird ein allgemeines Peptid als Substrat eingesetzt.

Bei der Reaktion wird zuerst der Enzym-Substrat-Komplex (in **1**) zum tetraedrischen Zwischenprodukt (in **2**) umgewandelt. Dafür führt das Zink-gebundene Wassermolekül einen nukleophilen Angriff auf die Carbonylgruppe des Peptids aus (**1**), was zu einer Protonenübertragung vom Wassermolekül zum Aminosäurerest Glu375 führt. Gleichzeitig wird ein Proton von His505 zum Stickstoffatom der abzuspaltenden Aminosäure übertragen (**2**). Danach folgt der Zerfall des tetraedrischen Zwischenproduktes und die Spaltung der Peptidbindung (**3**), was zur Protonenübertragung von Glu375 zur freien Aminogruppe der abgespaltenen Aminosäure führt (**4**). Anschließend wird ein Proton von der Carboxygruppe des Oligopeptids zu His505 direkt (**5**) oder indirekt durch Protonenaustausch mit dem Lösungsmittel zurückübertragen.^[6]



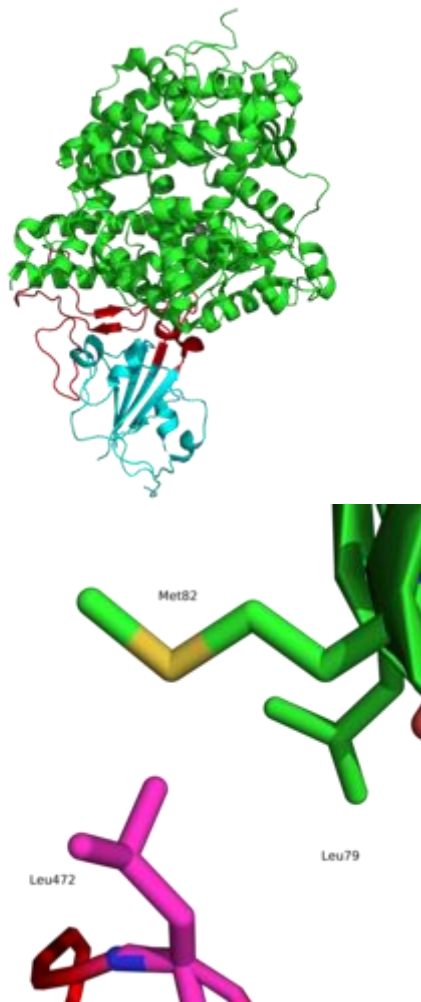
Rezeptor für Coronaviren

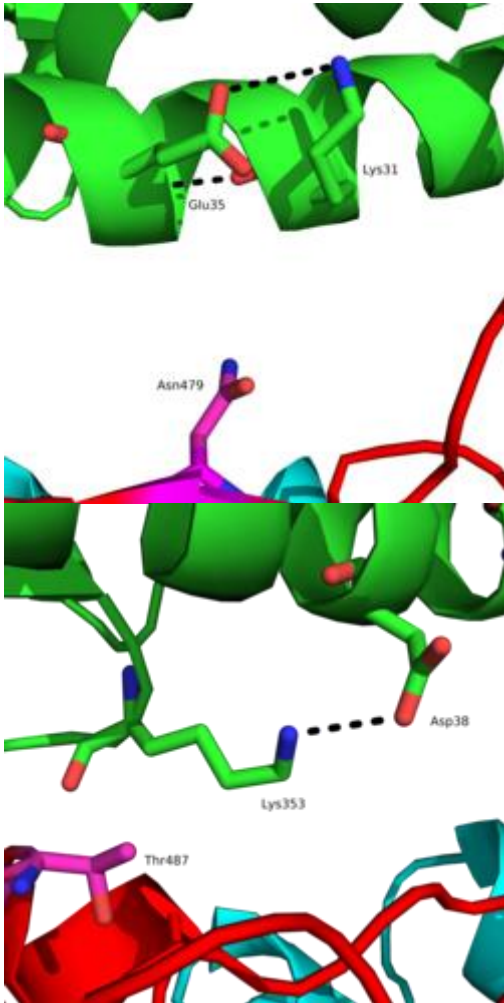
SARS-CoV

Das SARS-Coronavirus (SARS-CoV) ist in der Lage, mithilfe des [Spike \(S\)-Proteins](#) der [Virushülle](#) an das menschliche Enzym ACE2 zu binden.^[11] Durch den Transport des ACE2-Virus-Komplexes zu den [Endosomen](#) wird das S-Protein durch die [Endopeptidase Cathepsin L](#) gespalten,^[12] sodass das Virus durch [pH-abhängige](#) und rezeptorvermittelte [Endocytose](#) (die [Clathrin-](#) und [Caveolae](#)-unabhängig erfolgt) in die Zelle gelangt.^[13] Eine weitere Möglichkeit zum Zelleintritt ist die Aktivierung des S-Proteins durch [TMPRSS2](#) und die daraus resultierende Membranfusion an der [Zelloberfläche](#).^[14]

Das S-Protein von SARS-CoV setzt sich aus zwei Untereinheiten zusammen. Die S1-Untereinheit enthält die rezeptorbindende Domäne ([englisch receptor-binding domain](#), RBD), das an ACE2 binden kann. Bei Bindung der RBD an ACE2 verursacht dies [Konformationsänderungen](#) in der S2-Untereinheit, die eine Fusion der [Virushülle](#) mit der [Zellmembran](#) erleichtern.^[15] Die Aminosäurereste 424–494 der RBD bilden das rezeptorbindende Motiv ([englisch receptor-binding motif](#), RBM). Innerhalb der 14 Reste des RBM, die in direktem Kontakt mit 18 Resten des ACE2 stehen, sind sechs von denen [Tyrosinreste](#), die zur spezifischen Erkennung von ACE2 beitragen. Außerdem tragen mehrere [Cysteinreste](#) durch die Ausbildung von [Disulfidbrücken](#) ebenfalls zur Erkennung bei. Die Aminosäurereste [Asn479](#) und [Thr487](#) des RBM haben Einfluss auf den Krankheitsverlauf von [SARS](#) sowie den SARS-CoV-[Tropismus](#). Asn479 ist in den meisten SARS-CoV-S-

[Proteinsequenzen](#) des Menschen vorhanden. Jegliche Änderungen in den Positionen 479 und 487 der Aminosäuresequenz der RBD können Einfluss auf [zoonotische](#) Übertragungen oder Mensch-zu-Mensch-Übertragungen haben. ^{[16][17]} Für eine zoonotische Übertragung (im Falle von SARS eine Übertragung von SARS-CoV des [Larvenrollers](#) auf den Menschen) besitzt die RBD des Larvenrollers an Position 479 einen [Lysinrest](#), der zu [sterischen Hinderungen](#) und elektrostatischen Interferenzen mit Resten der *N*-terminalen Helix vom ACE2 wie His34 führt. Bei einer Lys479→Asn479-[Mutation](#) werden die hinderlichen Interaktionen mit der *N*-terminalen Helix vermieden und die [Affinität](#) zwischen RBD und ACE2 erhöht, sodass sie eine Rolle bei der zoonotischen Übertragung spielen könnte. Außerdem dienen die in einer hydrophoben Umgebung gebildeten [Salzbrücken](#) zwischen Lys31 und Glu35 des menschlichen ACE2 zur Freisetzung von [Bindungsenergie](#) und damit zur Erhöhung der Virus-Rezeptor-Interaktionen. Thr487 erhöht ebenfalls die Affinität zwischen RBD und ACE2. Die γ -[Methylgruppe](#) von Thr487 sorgt dafür, dass die [Seitenkette](#) von Lys353 am ACE2 so positioniert wird, dass eine Salzbrücke mit Asp38 am ACE2 ausgebildet wird und könnte somit eine Rolle bei der Mensch-zu-Mensch-Übertragung spielen. ^{[18][4][19]}





Bändermodell der rezeptorbindenden Domäne (RBD, cyan) des S-Proteins von SARS-CoV, der am rezeptorbindenden Motiv (RBM, rot) am menschlichen Rezeptor ACE2 (grün) gebunden ist. Nach [PDB 2AJF](#).

Der Aminosäurerest Leu472 am RBM geht [hydrophobe Wechselwirkungen](#) mit Met82 und Leu79 des ACE2 ein und führt dadurch zur Erhöhung der Affinität zwischen der RBD und dem ACE2. ^[20] Eine Leu472→Pro472-Mutation am RBM könnte zur Abschwächung der Interaktionen führen, die zum Abklang der [SARS-Pandemie 2002/2003](#) beigetragen haben könnten. ^[19]

Eine vorhergehende Lys479→Asn479-Mutation am RBM und die Ausbildung von Salzbrücken zwischen Glu35 und Lys31 (gestrichelte Linien) führten zur Erhöhung der Virus-Rezeptor-Interaktionen, die einen Einfluss auf zoonotische Übertragungen haben könnten. Thr487 sorgt mit seiner Methylgruppe zur Ausbildung einer Salzbrücke zwischen Lys353 und Asp38 (gestrichelte Linie) zur Erhöhung der Affinität zwischen RBD und ACE2, die möglicherweise eine Rolle bei Mensch-zu-Mensch-Übertragungen gespielt hat. Die danach erfolgte Thr487→Ser487-Mutation am RBM könnte zur Abschwächung der Interaktionen führen, die zum Abklang der SARS-Pandemie 2002/2003 beigetragen haben könnten. ^[19]

SARS-CoV-2

Bei einer SARS-CoV-2-Infektion hat das Virion Kontakt mit menschlichen Zellen und wird in den Zellinnenraum aufgenommen. Bei den meisten Zellen wird dieser Vorgang durch die Bindung des Spike-Proteins der Virushülle an ein ACE2-Protein der Zellmembran ausgelöst. Für das Eindringen ist zumeist die Mitwirkung der zellulären Serinprotease TMPRSS2

notwendig.^[21] Dringt SARS-CoV-2 in Alveolarepithelzellen ([Pneumozyten](#)) ein, kann dies zu respiratorischen Symptomen führen.

Diese Symptome sind bei Patienten mit vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen schwerwiegender, vermutlich aufgrund einer im Vergleich zu gesunden Personen erhöhten ACE2-Dichte auf der Zellmembran. Durch die Erhöhung des ACE2-Niveaus wird das Gleichgewicht in Richtung der konterregulatorischen Achse verschoben.^[22] Die SARS-CoV-2-Infektion über ACE2 führt zur entzündungsfördernden [Zytokinfreisetzung](#) über die Angiotensin-II-AT₁R-Achse; dies stellt ein mögliches therapeutisches [Target](#) über die [IL-6-STAT3](#)-Achse dar.^[23]

Die Behandlung mit [Inhibitoren](#) des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ([RAAS-Inhibitoren](#)) hat Einfluss auf das Ausmaß der Infektion.^[24] Verschiedene RAAS-Inhibitoren haben jeweils unterschiedliche Einflüsse auf das ACE2-Niveau. Bei Lewis-Ratten (in den 1950er Jahren entwickelte [Laborratten](#)) ist bei Verabreichung von entweder ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorblockern das Ace2-mRNA-Niveau im Vergleich zu Ratten, die [Placebos](#) erhielten, erhöht. Insbesondere im Herzen der Ratte ist das Ace2-mRNA-Niveau bei Behandlung mit [Lisinopril](#) um das 4,7-Fache und bei Behandlung mit [Losartan](#) um das 2,8-Fache erhöht. Im Vergleich zum Placebo ist die ACE2-Aktivität bei einer Lisinopril-Behandlung, jedoch nicht bei einer Losartan-Behandlung, erhöht.^[25] Bei einer Behandlung mit [Captopril](#) kann die ACE2-Expression in Ratten mit [akutem Lungenversagen](#) deutlich erhöht werden.^[26] Bei Rattenmodellen zum akuten Lungenversagen ist die ACE-Aktivität und Angiotensin-II-Expression erhöht, wohingegen die ACE2-Aktivität und Angiotensin-(1-7)-Expression reduziert ist.^{[27][22]}

Während gezeigt wurde, dass Angiotensin-Rezeptorblocker und [Mineralocorticoid-Rezeptorblocker](#) die ACE2-Expression und -Aktivität in verschiedenen experimentellen und klinischen Modellen erhöhen,^{[28][29]} wird bei Verabreichung von ACE-Inhibitoren das Ace2-mRNA-Niveau des Herzens erhöht, hatte jedoch in experimentellen Modellen keinen Einfluss auf die ACE2-Aktivität.^[30] Darüber hinaus war in einem Tiermodell zur [diabetischen Nephropathie](#) die Verabreichung von [Aliskiren](#) (einem direkten [Renininhibitor](#)) mit einer Reduzierung der ACE2-Expression verbunden.^[31] Zur Behandlung von [COVID-19](#) wurde im YouAn-Krankenhaus in [Peking](#) ([chinesisch](#) 北京佑安医院) die intravenöse Transplantation von ACE2-negativen [mesenchymalen Stammzellen](#) (MSC) eingesetzt, insbesondere für Patienten im kritischen Zustand.^[32]

Klinische Bedenken gibt es hinsichtlich der ACE2-Regulierung mit RAAS-Inhibitoren und [Statinen](#) zur Behandlung von COVID-19.^{[33][34][35]}

Das deutsche [Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte](#) hat eine klinische Prüfung eines rekombinanten ACE2 an schwer erkrankten COVID-19-Patienten genehmigt.^[36]

Siehe auch

- [Renin-Angiotensin-Aldosteron-System](#)
- [Angiotensin-konvertierendes Enzym](#)

Einzelnachweise

- • C. Tikellis, M. C. Thomas: *Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease*. In: *International journal of peptides*. Band 2012, 2012, S. 256294, [doi:10.1155/2012/256294](https://doi.org/10.1155/2012/256294), [PMID 22536270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22536270/), [PMC 3321295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3321295/) (freier Volltext).
- • [ACE-2: The SARS Receptor Identified](#). In: *R&D Systems*. Abgerufen am 16. Februar 2020.
- • W. Li, M. J. Moore, N. Vasilieva, J. Sui, S. K. Wong, M. A. Berne, M. Somasundaran, J. L. Sullivan, K. Luzuriaga, T. C. Greenough, H. Choe, M. Farzan: *Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus*. In: *Nature*. Band 426, Nummer 6965, November 2003, S. 450–454, [doi:10.1038/nature02145](https://doi.org/10.1038/nature02145), [PMID 14647384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14647384/).
- • Yushun Wan, Jian Shang, Rachel Graham, Ralph S. Baric, Fang Li: *Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS*. In: *Journal of Virology*., [doi:10.1128/JVI.00127-20](https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20).
- • H. Hofmann, K. Pyrc, L. van der Hoek, M. Geier, B. Berkhout, S. Pöhlmann: *Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry*. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Band 102, Nummer 22, Mai 2005, S. 7988–7993, [doi:10.1073/pnas.0409465102](https://doi.org/10.1073/pnas.0409465102), [PMID 15897467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15897467/), [PMC 1142358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1142358/) (freier Volltext).
- • P. Towler, B. Staker, S. G. Prasad, S. Menon, J. Tang, T. Parsons, D. Ryan, M. Fisher, D. Williams, N. A. Dales, M. A. Patane, M. W. Pantoliano: *ACE2 X-ray structures reveal a large hinge-bending motion important for inhibitor binding and catalysis*. In: *Journal of Biological Chemistry*. Band 279, Nummer 17, April 2004, S. 17996–18007, [doi:10.1074/jbc.M311191200](https://doi.org/10.1074/jbc.M311191200), [PMID 14754895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14754895/).
- • C. A. McKinney, C. Fattah, C. M. Loughrey, G. Milligan, S. A. Nicklin: *Angiotensin-(1-7) and angiotensin-(1-9): function in cardiac and vascular remodelling*. In: *Clinical science*. Band 126, Nummer 12, Juni 2014, S. 815–827, [doi:10.1042/CS20130436](https://doi.org/10.1042/CS20130436), [PMID 24593683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24593683/) (Review).
- • M. Donoghue, F. Hsieh, E. Baronas, K. Godbout, M. Gosselin, N. Stagliano, M. Donovan, B. Woolf, K. Robison, R. Jeyaseelan, R. E. Breitbart, S. Acton: *A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9*. In: *Circulation research*. Band 87, Nummer 5, September 2000, S. E1–E9, [doi:10.1161/01.res.87.5.e1](https://doi.org/10.1161/01.res.87.5.e1), [PMID 10969042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10969042/).
- • S. Keidar, M. Kaplan, A. Gamliel-Lazarovich: *ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7)*. In: *Cardiovascular research*. Band 73, Nummer 3, Februar 2007, S. 463–469, [doi:10.1016/j.cardiores.2006.09.006](https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.09.006), [PMID 17049503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17049503/) (Review).
- • W. Wang, S. M. McKinnie, M. Farhan, M. Paul, T. McDonald, B. McLean, C. Llorens-Cortes, S. Hazra, A. G. Murray, J. C. Vederas, G. Y. Oudit: *Angiotensin-Converting Enzyme 2 Metabolizes and Partially Inactivates Pyr-Apelin-13 and Apelin-17: Physiological Effects in the Cardiovascular System*. In: *Hypertension*. Band 68, Nummer 2, 08 2016, S. 365–377, [doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06892](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06892), [PMID 27217402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27217402/).
- • Y. Inoue, N. Tanaka, Y. Tanaka, S. Inoue, K. Morita, M. Zhuang, T. Hattori, K. Sugamura: *Clathrin-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into target cells expressing ACE2 with the cytoplasmic tail deleted*. In: *Journal of Virology*. Band 81, Nummer 16, August 2007, S. 8722–8729, [doi:10.1128/JVI.00253-07](https://doi.org/10.1128/JVI.00253-07), [PMID 17522231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17522231/), [PMC 1951348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1951348/) (freier Volltext).
- • G. Simmons, D. N. Gosalia, A. J. Rennekamp, J. D. Reeves, S. L. Diamond, P. Bates: *Inhibitors of cathepsin L prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus entry*. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Band 102, Nummer 33, August 2005, S. 11876–11881, [doi:10.1073/pnas.0505577102](https://doi.org/10.1073/pnas.0505577102), [PMID 16081529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16081529/), [PMC 1188015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1188015/) (freier Volltext).

- • H. Wang, P. Yang, K. Liu, F. Guo, Y. Zhang, G. Zhang, C. Jiang: *SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway*. In: *Cell research*. Band 18, Nummer 2, Februar 2008, S. 290–301, [doi:10.1038/cr.2008.15](https://doi.org/10.1038/cr.2008.15), [PMID 18227861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18227861/).
- • S. Matsuyama, N. Nagata, K. Shirato, M. Kawase, M. Takeda, F. Taguchi: *Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2*. In: *Journal of Virology*. Band 84, Nummer 24, Dezember 2010, S. 12658–12664, [doi:10.1128/JVI.01542-10](https://doi.org/10.1128/JVI.01542-10), [PMID 20926566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20926566/), [PMC 3004351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3004351/) (freier Volltext).
- • S. K. Wong, W. Li, M. J. Moore, H. Choe, M. Farzan: *A 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin-converting enzyme 2*. In: *Journal of Biological Chemistry*. Band 279, Nummer 5, Januar 2004, S. 3197–3201, [doi:10.1074/jbc.C300520200](https://doi.org/10.1074/jbc.C300520200), [PMID 14670965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14670965/).
- • L. Du, Y. He, Y. Zhou, S. Liu, B. J. Zheng, S. Jiang: *The spike protein of SARS-CoV-a target for vaccine and therapeutic development*. In: *Nature reviews. Microbiology*. Band 7, Nummer 3, März 2009, S. 226–236, [doi:10.1038/nrmicro2090](https://doi.org/10.1038/nrmicro2090), [PMID 19198616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19198616/), [PMC 2750777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2750777/) (freier Volltext) (Review).
- • F. Li, W. Li, M. Farzan, S. C. Harrison: *Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor*. In: *Science*. Band 309, Nummer 5742, September 2005, S. 1864–1868, [doi:10.1126/science.1116480](https://doi.org/10.1126/science.1116480), [PMID 16166518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16166518/).
- • F. Li: *Structural analysis of major species barriers between humans and palm civets for severe acute respiratory syndrome coronavirus infections*. In: *Journal of Virology*. Band 82, Nummer 14, Juli 2008, S. 6984–6991, [doi:10.1128/JVI.00442-08](https://doi.org/10.1128/JVI.00442-08), [PMID 18448527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18448527/), [PMC 2446986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2446986/) (freier Volltext).
- • F. Li, W. Li, M. Farzan, S. C. Harrison: *Interactions between SARS coronavirus and its receptor*. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Band 581, 2006, S. 229–234, [doi:10.1007/978-0-387-33012-9_38](https://doi.org/10.1007/978-0-387-33012-9_38), [PMID 17037534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17037534/).
- • K. Wu, G. Peng, M. Wilken, R. J. Geraghty, F. Li: *Mechanisms of host receptor adaptation by severe acute respiratory syndrome coronavirus*. In: *Journal of Biological Chemistry*. Band 287, Nummer 12, März 2012, S. 8904–8911, [doi:10.1074/jbc.M111.325803](https://doi.org/10.1074/jbc.M111.325803), [PMID 22291007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22291007/), [PMC 3308800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3308800/) (freier Volltext).
- • M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder, N. Krüger, T. Herrler, S. Erichsen, T. S. Schiergens, G. Herrler, N. H. Wu, A. Nitsche, M. A. Müller, C. Drosten, S. Pöhlmann: *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor*. In: *Cell*. [elektronische Veröffentlichung vor dem Druck] März 2020, [doi:10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052), [PMID 32142651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/), [PMC 7102627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7102627/) (freier Volltext).
- • Ying-Ying Zheng, Yi-Tong Ma, Jin-Ying Zhang, Xiang Xie: *Reply to: 'Interaction between RAAS inhibitors and ACE2 in the context of COVID-19'*. In: *Nature Reviews Cardiology*. 30. März 2020, [doi:10.1038/s41569-020-0369-9](https://doi.org/10.1038/s41569-020-0369-9).
- • T. Hirano, M. Murakami: *COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome*. In: *Immunity*. [elektronische Veröffentlichung vor dem Druck] April 2020, [doi:10.1016/j.immuni.2020.04.003](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.003), [PMID 32325025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325025/), [PMC 7175868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7175868/) (freier Volltext).
- • Y. Y. Zheng, Y. T. Ma, J. Y. Zhang, X. Xie: *COVID-19 and the cardiovascular system*. In: *Nature reviews. Cardiology*. [elektronische Veröffentlichung vor dem Druck] 5. März 2020, [doi:10.1038/s41569-020-0360-5](https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5), [PMID 32139904](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139904/).
- • C. M. Ferrario, J. Jessup, M. C. Chappell, D. B. Averill, K. B. Brosnihan, E. A. Tallant, D. I. Diz, P. E. Gallagher: *Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2*. In: *Circulation*. Band 111,

Nummer 20, Mai 2005, S. 2605–2610, [doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461), [PMID 15897343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15897343/).

- • Y. Li, Z. Zeng, Y. Li, W. Huang, M. Zhou, X. Zhang, W. Jiang: *Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates lipopolysaccharide-induced lung injury by regulating the balance between angiotensin-converting enzyme and angiotensin-converting enzyme 2 and inhibiting mitogen-activated protein kinase activation*. In: *Shock*. Band 43, Nummer 4, April 2015, S. 395–404, [doi:10.1097/SHK.0000000000000302](https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000302), [PMID 25768373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25768373/).
- • R. M. Wösten-van Asperen, R. Lutter, P. A. Specht, G. N. Moll, J. B. van Woensel, C. M. van der Loos, H. van Goor, J. Kamilic, S. Florquin, A. P. Bos: *Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist*. In: *The Journal of pathology*. Band 225, Nummer 4, Dezember 2011, S. 618–627, [doi:10.1002/path.2987](https://doi.org/10.1002/path.2987), [PMID 22009550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22009550/).
- • S. Keidar, A. Gamliel-Lazarovich, M. Kaplan, E. Pavlotzky, S. Hamoud, T. Hayek, R. Karry, Z. Abassi: *Mineralocorticoid receptor blocker increases angiotensin-converting enzyme 2 activity in congestive heart failure patients*. In: *Circulation research*. Band 97, Nummer 9, Oktober 2005, S. 946–953, [doi:10.1161/01.RES.0000187500.24964.7A](https://doi.org/10.1161/01.RES.0000187500.24964.7A), [PMID 16179584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16179584/).
- • J. C. Zhong, J. Y. Ye, H. Y. Jin, X. Yu, H. M. Yu, D. L. Zhu, P. J. Gao, D. Y. Huang, M. Shuster, H. Loibner, J. M. Guo, X. Y. Yu, B. X. Xiao, Z. H. Gong, J. M. Penninger, G. Y. Oudit: *Telmisartan attenuates aortic hypertrophy in hypertensive rats by the modulation of ACE2 and profilin-1 expression*. In: *Regulatory peptides*. Band 166, Nummer 1–3, Januar 2011, S. 90–97, [doi:10.1016/j.regpep.2010.09.005](https://doi.org/10.1016/j.regpep.2010.09.005), [PMID 20854846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20854846/).
- • S. R. Tipnis, N. M. Hooper, R. Hyde, E. Karran, G. Christie, A. J. Turner: *A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase*. In: *Journal of Biological Chemistry*. Band 275, Nummer 43, Oktober 2000, S. 33238–33243, [doi:10.1074/jbc.M002615200](https://doi.org/10.1074/jbc.M002615200), [PMID 10924499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10924499/).
- • W. Ding, X. Li, W. Wu, H. He, Y. Li, L. Gao, L. Gan, M. Wang, S. Ou, J. Liu: *[Aliskiren inhibits angiotensin II/angiotensin 1-7(Ang II/Ang1-7) signal pathway in rats with diabetic nephropathy]*. In: *Xi bao yu fen zi mian yi xue za zhi = Chinese journal of cellular and molecular immunology*. Band 34, Nummer 10, Oktober 2018, S. 891–895, [PMID 30554582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30554582/) (chinesisch).
- • Zikuan Leng, Rongjia Zhu, Wei Hou, Yingmei Feng, Yanlei Yang, Qin Han, Guangliang Shan, Fanyan Meng, Dongshu Du, Shihua Wang, Junfen Fan, Wenjing Wang, Luchan Deng, Hongbo Shi, Hongjun Li, Zhongjie Hu, Fengchun Zhang, Jinming Gao, Hongjian Liu, Xiaoxia Li, Yangyang Zhao, Kan Yin, Xijing He, Zhengchao Gao, Yibin Wang, B. o. Yang, Ronghua Jin, Ilia Stambler, Lee Wei Lim, Huanxing Su, Alexey Moskalev, Antonio Cano, Sasanka Chakrabarti, Kyung-Jin Min, Georgina Ellison-Hughes, Calogero Caruso, Kunlin Jin, Robert Chunhua Zhao: *Transplantation of ACE2- Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia*. In: *Aging and disease*. Band 11, 9. März 2020, S. 216, [doi:10.14336/AD.2020.0228](https://doi.org/10.14336/AD.2020.0228).
- • A. M. South, D. Diz, M. C. Chappell: *COVID-19, ACE2 and the Cardiovascular Consequences*. In: *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. [elektronische Veröffentlichung vor dem Druck] 31. März 2020, [doi:10.1152/ajpheart.00217.2020](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020), [PMID 32228252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228252/).
- • [ESH UPDATE ON COVID-19](https://www.eshonline.org/). In: *eshonline.org*. European Society of Hypertension, 19. März 2020, abgerufen am 8. April 2020.
- • B. Williams, G. Mancina, W. Spiering, E. Agabiti Rosei, M. Azizi, M. Burnier, D. L. Clement, A. Coca, G. de Simone, A. Dominiczak, T. Kahan, F. Mahfoud, J. Redon, L. Ruilope, A. Zanchetti, M. Kerins, S. E. Kjeldsen, R. Kreutz, S. Laurent, G. Y. Lip, R. McManus, K. Narkiewicz, F. Ruschitzka, R. E. Schmieder, E. Shlyakhto, C. Tsioufis, V. Aboyans, I. Desormais: *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial*

hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. In: *Journal of hypertension.* Band 36, Nummer 10, 10 2018, S. 1953–2041, [doi:10.1097/HJH.0000000000001940](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940), [PMID 30234752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30234752/).

- [Coronavirus SARS-CoV-2](#). In: *bfarm.de*. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2020, abgerufen am 10. April 2020 (die Seite wird regelmäßig aktualisiert, siehe auch Versionen vom [25. März](#) und [10. April](#) im Web Archive).