

Tratando de explicar el posible origen del SARS-CoV-2 a través de su comparación con otros coronavirus utilizando herramientas bioinformáticas

Attempting to explain the possible origin of SARS-CoV-2 by means of its comparative with other coronaviruses using bioinformatics tools

 José Marcos Falcón González*, Dafne Adriana Andrade Cordero**, Andrea Castaneira Lozano**, Arely Gizell Castellanos Zamora**, Kasandra Vianney García Mena**, Lórien Knight Durán**, Carlos José María Ortiz Saldaña**

Artículo recibido: 20-05-2022

Aprobado: 17-08-2022

Palabras clave:

origen, SARS-CoV-2, bioinformática, genómica comparativa, coronavirus, espiga.

Keywords:

origin, SARS-CoV-2, bioinformatics, comparative genomics, coronaviruses, spike.

Cómo citar este artículo

Falcón González, J. M., Andrade Cordero, D. A., Castaneira Lozano, A., Castellanos Zamora, A. G., García Mena, K. V., Knight Durán, L., & Ortiz Saldaña, C. J. M. (2022). Tratando de explicar el posible origen del SARS-CoV-2 a través de su comparación con otros coronavirus utilizando herramientas bioinformáticas. *Entretextos*, 14(38), 1-12. <https://doi.org/10.59057/iberoleon.20075316.202238501>

Resumen

A finales del año 2019 la población mundial se vio afectada por el brote de un nuevo virus, bautizado como SARS-CoV-2, el cual causó la enfermedad conocida como COVID-19, declarada pandemia en marzo del 2020. Debido a su impacto económico y social, la comunidad científica ha trabajado incesantemente para comprender el origen de este virus y sus características con el objetivo de disminuir los riesgos que causa a la salud y evitar brotes de nuevas variantes. Respecto a su origen, han sido inevitables las teorías que aseguran que el coronavirus fue creado en el laboratorio con diversos propósitos, como el de regular la población mundial. Con el objetivo de cuestionar las hipótesis conspirativas sin validez científica que parecen convenientes o convincentes, en este artículo se trata de explicar, de manera sencilla y con carácter divulgativo, el posible origen del SARS-CoV-2 desde un punto de vista científico, basados en la genómica y haciendo uso de herramientas computacionales. Apoyados de la bioinformática, se compara la secuencia genómica del SARS-CoV-2 con las de otros coronavirus que previamente han infectado a humanos o

* Profesor-Investigador de la Unidad Profesional Interdisciplinaria de Ingeniería, Campus Guanajuato, del Instituto Politécnico Nacional; profesor de Bioinformática en la Universidad Iberoamericana León. Autor para correspondencia. Correo electrónico: jfalcong@ipn.mx

** Ingeniería en Bionanotecnología de la Universidad Iberoamericana León.

a animales, poniendo principal interés en la espiga del virus. Las diferencias o similitudes de las secuencias permitirán dilucidar el posible origen del virus.

Abstract

At the end of 2019, the world population was affected by the outbreak of a new virus, called SARS-CoV-2, which caused the disease known as COVID-19, declared pandemic in March, 2020. Due to its economic and social impact, the scientific community has worked tirelessly to understand the origin of this virus and its characteristics in order to reduce the risks to health and prevent future outbreaks of new variants. Regarding its origin, theories that ensure coronavirus was created in the laboratory for various purposes, such as regulating the world population, have been inevitable. With the aim of challenging the conspiracy hypotheses without scientific validity that seem convenient or convincing, this article tries to explain, in a simple and informative way, the possible origin of SARS-CoV-2 from a scientific point of view, based on the genomics and using computational tools. Supported by bioinformatics, the genomic sequence of SARS-CoV-2 is compared with those of other coronaviruses that have previously infected humans or animals, placing main interest in their spikes. The differences or similarities of the sequences allow elucidating the possible origin of the virus.

Introducción

El pasado diciembre del 2019, se reportaron los primeros casos de COVID-19 (acrónimo del inglés *coronavirus disease*), enfermedad respiratoria causada por el virus SARS-CoV-2 (de las siglas en inglés de coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo). Debido a su fácil propagación, la Organización Mundial de la Salud declaró oficialmente la pandemia global en marzo del 2020. Desde entonces se han generado diversas hipótesis sobre su origen y ciertamente hay quien ha afirmado que este virus fue creado en un laboratorio, con propósitos particulares como la regulación de la población, el crecimiento económico de ciertas regiones, entre muchos otros. Sin embargo, existe evidencia científica que demuestra que su origen fue natural.

Gracias a las herramientas informáticas y los avances tecnológicos de hoy en día, se puede explorar el posible origen de los virus como el SARS-CoV-2. Se ha utilizado tecnologías bioinformáticas de secuenciación de próxima generación (NGS, por sus siglas en inglés) para realizar análisis filogenéticos que sirven para comparar diversas secuencias genómicas y analizar su relación. La *genómica* es la parte de la biología que estudia el ADN y sus interacciones; identifica y caracteriza a todos los genes y los elementos del genoma que componen a un organismo (National Human Genome Research Institute, 2022). Por tanto, podemos decir que en una secuencia genómica se encuentra codificada toda la información de un organismo particular.

Por su parte, la *bioinformática* es una de las disciplinas científicas que más protagonismo y proyección ha tenido en los últimos años, lo cual ha sido más notable en los últimos dos, gracias a su papel fundamental en el manejo e interpretación de datos sobre el SARS-CoV-2. Su labor consiste en investigar, desarrollar y aplicar herramientas informáticas y computacionales que permitan y mejoren el manejo de datos biológicos, gracias al uso de instrumentos que reúnen, almacenan, organizan, analizan e interpretan la información (National Human Genome Research Institute, 2022). Con el desarrollo de la genómica y bioinformática se ha beneficiado el estudio de enfermedades raras de origen genético, la identificación de las mutaciones asociadas a tumores, la identificación del patógeno causante de un brote infeccioso o el descubrimiento de nuevos virus —como el SARS-CoV-2—, entre muchos otros.

Con ayuda de la bioinformática se han realizado diversos estudios sobre el origen de la COVID-19; estas primeras investigaciones determinaron que muy probablemente es causada por un nuevo virus, el cual puede tener un origen zoonótico. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (2015), la zoonosis es una enfermedad infecciosa causada comúnmente por virus, bacterias y hongos; esta afección se puede transmitir de animales a humanos de manera natural debido a que la interacción entre animales y humanos ha aumentado drásticamente por la comercialización animal, cuyos productos derivados han ocasionado una mayor propagación de la zoonosis.

Acerca de la conformación del SARS-CoV-2, estudios demuestran que este virus posee una estructura adecuada para unirse con la célula humana (hospedador). El SARS-CoV-2 ingresa a la célula del hospedador por la unión de su espiga con una proteína situada en la superficie de la célula llamada *enzima convertidora de angiotensina 2* (ACE2), la cual se encuentra expresada en los tejidos de los pulmones, riñón, estómago, esófago, intestino y corazón del ser humano, lo que podría proporcionar algunas pistas para comprender los daños producidos por la COVID-19 (Nieto *et al.*, 2011).

Tipos de Coronavirus

Como todos los virus competen a una familia, el coronavirus es perteneciente de la subfamilia *Orthoviridae*, la cual es parte de la familia *Coronaviridae* del Orden Nidovirales. Su nombre se debe a la estructura que tiene, pues se asemeja a la corona solar (Figura 1).

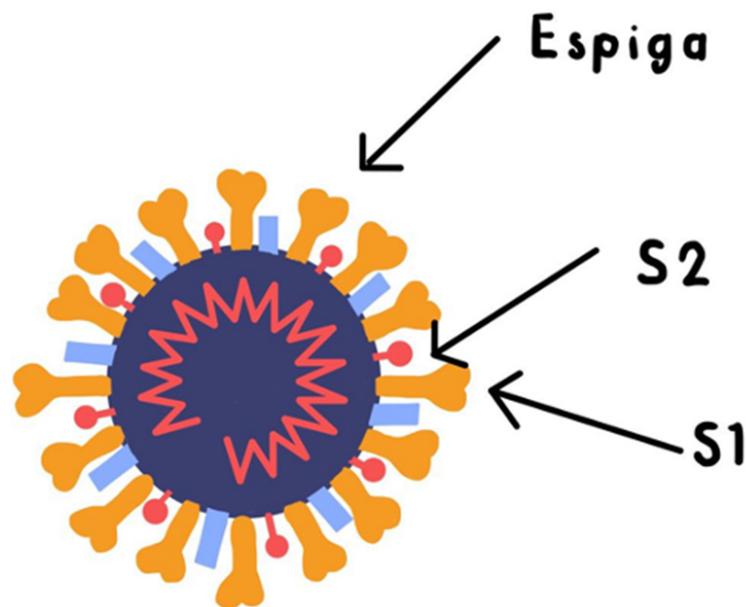


Figura 1. Representación gráfica del coronavirus en la que se señala la estructura de espiga o spike, con sus respectivas subunidades (S1/S2).

Nota: La espiga es la que le confiere la forma de corona y es una proteína estructural.

Fuente: Elaboración propia.

Alrededor de los años 60 nace la primera cepa de coronavirus en los seres humanos. Su aparición se revela a través de muestras obtenidas de las vías respiratorias de personas de edad adulta que presentaban síntomas de un resfriado común (Mingarro, 2021). Este es el caso de la cepa HCoV-OC43, descubierta en 1967. Cabe destacar que en la actualidad se conocen siete tipos de coronavirus que infectan a humanos, entre los cuatro más comunes se encuentran las variantes HCoV-229E, la HCoV-NL63 —brota en 2004—, la HCoV-HKU1 —detectada a principios del 2005— y la ya mencionada HCoV-OC43. Todas estas variantes fueron diagnosticadas en la especie humana y son conocidas como el resfriado común (Alluwaimi *et al.*, 2020).

Así mismo, en los últimos años se han detectado otros tres tipos de coronavirus que han afectado en un mayor nivel la salud de los seres humanos; sin embargo, el primer coronavirus que ha sido letal para el ser humano es el SARS-CoV (síndrome respiratorio agudo severo), que arrojó sus primeros casos en noviembre del 2002 (Llorente, 2020). En el año 2012, brota una nueva cepa del virus nombrada MERS-CoV (síndrome respiratorio del Oriente Medio), que tiene una similitud del 80 % con el genoma del SARS-CoV. El MERS también tiene origen zoonótico, ya que fue transmitido del camello al humano, y fue biológicamente más agresivo que el SARS, teniendo una tasa de mortalidad del 34.5 %, mientras que el SARS del 9.6 %. El SARS-CoV-2 es el coronavirus más reciente, detectado a finales del 2019; presenta una gran eficacia en su transmisión humano-humano, la cual es posible durante su largo periodo de incubación —aproximadamente de 14 días—. Sin embargo, este coronavirus ha presentado

una tasa de mortalidad mucho menor a los dos mencionados con anterioridad: de 2 % a 4 % (Mingarro, 2021).

Estos antecedentes permiten, por un lado, conocer la existencia de otros coronavirus y las variantes que han infectado no sólo a humanos, sino también a otros mamíferos —como gatos o hurones—; por otro, a desestimar la teoría de que el SARS-CoV-2 fue creado en un laboratorio. En este artículo, a partir de la secuencia genómica de varios coronavirus, se hace un estudio comparativo con el objetivo de analizar similitudes y diferencias que permitan esclarecer el origen del nuevo tipo de coronavirus. Utilizando herramientas bioinformáticas se observa la similitud que presenta el SARS-CoV-2 con el coronavirus presente en el murciélago, lo que valida la posibilidad de su origen zoonótico y su adaptación al humano por medio de selección natural.

Metodología

En este trabajo se utilizó información del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI, por sus siglas en inglés) para obtener las secuencias genómicas de interés para el estudio, que son SARS COV-2, SARS-CoV —primer coronavirus encontrado que infecta humanos—, Bat-CoV-RaTG13 —coronavirus del murciélago y al que nos referiremos en lo subsecuente como *Coronavirus del murciélago*— y Bat-SARS like-CoV-Rs4231 —al que nos referiremos como *Coronavirus del murciélago* aislado (aislar un virus consiste en separarlo de componentes biológicos en la muestra mediante filtros, para poder analizarlo con mayor facilidad)—. Es importante precisar que el NCBI es una base de datos que proporciona un amplio conjunto de recursos en línea para información y datos biológicos.

Después de extraer las secuencias de interés de las bases de datos, se realizó su alineamiento y, posteriormente, la construcción del árbol filogenético con estas secuencias alineadas. Tanto para el alineamiento como para la construcción del árbol filogenético, se usó el programa computacional MEGA, el cual tiene incluida la herramienta ClustalW para realizar el alineamiento global de secuencias. De manera un poco más detallada, el procedimiento de alineamiento y filogenia consistió en: extraer secuencias del NCBI; generar un archivo con todas las secuencias de nucleótidos de las especies a estudiar; leer y alinear las secuencias de nucleótidos seleccionando la herramienta ClustalW; traducir la secuencia alineada de nucleótidos a aminoácidos; alinear los aminoácidos con la herramienta ClustalW, con el objetivo de incrementar el poder del alineamiento; y, con la secuencia alineada de aminoácidos, construir el árbol filogenético utilizando el método *neighbour-joining*, el cual es un método matricial basado en la distancia entre secuencias, también incluido en MEGA.

Antes de continuar, debemos precisar que un *alineamiento de secuencias* es un método utilizado en la Bioinformática para comparar letra por letra de dos o más secuencias

con la finalidad de observar la presencia de regiones similares entre ellas; esto ayuda a identificar si hay una relación evolutiva entre los genes que se están analizando. El árbol filogenético, por su parte, ilustra las relaciones entre secuencias que no son aparentes con el alineamiento; la función del árbol filogenético es mostrar de una manera gráfica la relación que tienen las especies mediante uno o más ancestros en común. En otras palabras, a mayor número de ancestros se tendrá una mayor cercanía entre especies.

Resultados y discusión

Con el programa MEGA se analizaron las especies de coronavirus SARS-CoV-2, SARS-CoV, Coronavirus del murciélago y Coronavirus del murciélago aislado. Estos coronavirus tienen alrededor de 29 000 nucleótidos en su secuencia, los cuales se pueden traducir en aproximadamente 9 000 aminoácidos. Estudios recientes revelan que la secuencia genómica del SARS-CoV-2 presenta similitudes del 96.2 % con la del Coronavirus del murciélago y del 79.5 % con la del SARS-CoV (Maldonado *et al.*, 2021). Debido a que es imposible mostrar el alineamiento de todos los aminoácidos presentes en los genomas estudiados, en este trabajo se reportan solamente pequeños segmentos de secuencia que pueden resultar interesantes para nuestro análisis.

Para mostrar las características de un alineamiento con gran identidad en secuencia, se revisan los primeros 35 aminoácidos de los coronavirus. En la Figura 2 se puede apreciar, en cada fila, una secuencia de letras que corresponde a la de aminoácidos en el genoma y colores que identifican sus propiedades fisicoquímicas; si aparece la misma letra en la misma columna, para cada especie analizada, se dice que el aminoácido se conserva. También se pueden observar similitudes del 100 % entre el SARS-CoV-2 y el Coronavirus del murciélago; del 97.2 % entre el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV. Este análisis puede tomarse como una de las varias evidencias de que este coronavirus cuenta con un origen natural y no modificado.

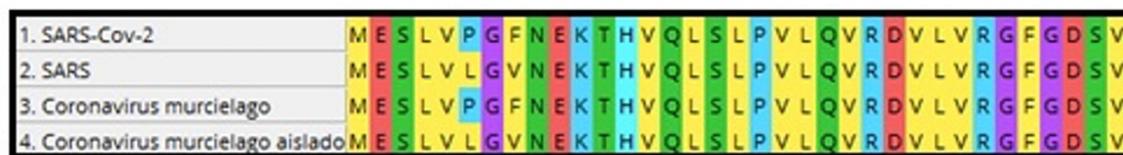


Figura 2. Alineamiento de secuencias por método ClustalW.

Nota: Para ilustrar y explicar en qué consiste un alineamiento con gran identidad en secuencia, se consideran solo los primeros 35 aminoácidos de los genomas estudiados.

Fuente: Elaboración propia con el programa MEGA.

Con el objetivo de analizar regiones de interés, nos centramos en la proteína no estructural nsp2, la cual está involucrada en el proceso de replicación del coronavirus dentro

en murciélagos (RaTG13); dichas mutaciones en sus dominios de unión al receptor posibilitaron la infección del SARS-CoV-2 en humanos. Es bien conocido que los dominios conservados son aquellas secuencias de aminoácidos que se encargan de preservar la función de una proteína; por lo tanto, si estas secuencias se conservan entre especies, se espera que presenten la misma función biológica.

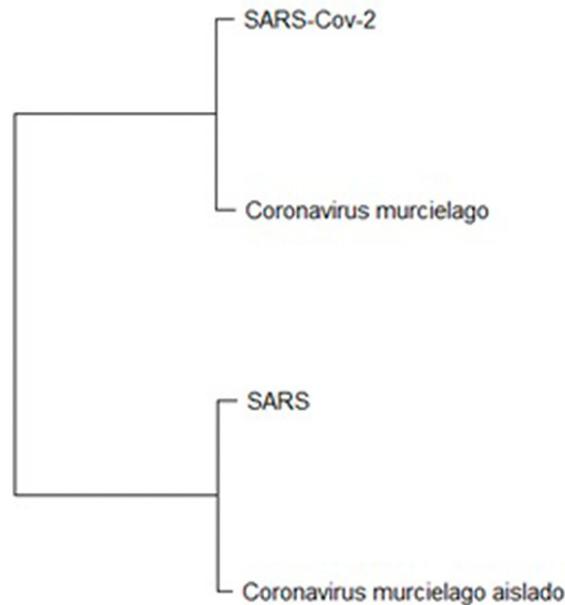


Figura 5. Árbol filogenético de las secuencias comparadas.

Fuente: Elaboración propia con el programa MEGA.

La Figura 6 muestra los dominios conservados en el SARS-CoV-2 y en el Coronavirus del murciélago (RaTG13); ambas especies comparten gran similitud en sus dominios conservados. Estos dominios corresponden a la subunidad 1 y a la subunidad 2 de la proteína espiga, ilustrada en la Figura 1 y detallada en la nota de la Figura 6.



Figura 6. Dominios conservados en las espigas del SARS COV-2 (arriba) y Coronavirus del murciélago (RaTG13) (abajo).

Nota: Los cuatro dominios conservados son Dominio N-terminal de la subunidad 1 (CoV_Spike_S1_NTD_Superfamily), Dominio de unión al receptor (CoV_Spike_S1_RBD superfamily), Región de escisión S1/S2 y subunidad 2 (CoV_Spike_S1-S2_S2_superfamily), Región C-terminal (CoV).

Fuente: Elaboración propia con base en los datos proporcionados por NCBI.

En la Figura 7 se encuentra la secuencia alineada del dominio conservado de inmunoglobulina (Ig) dentro del SARS-CoV-2 —también conocido como ORF8-Ig—; este dominio es parte de la familia de dominios de proteínas conservadas en el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Según datos obtenidos de Lu *et al.* (2020), se conoce que dicha proteína es de rápida evolución en todos los tipos de coronavirus (CoV) relacionados con SARS, lo que la convierte en un posible factor de patogenicidad, ya que al evolucionar con tal rapidez logra contrarrestar la respuesta inmunitaria, facilitando la transmisión de un huésped a otro.

```

Feature 1
YP_009724395 1 MKIILFLALITLATCELVHYQECVGRGTTVLLKEPCSSGTYEGNSPFHPLADNKFALTCFSTQFAFACPDGVKHYQLRAR 80 Severe acute re...
QHR63305 1 MKIILFLVLTATCELVHYQECVGRGTTVLLKEPCSSGTYEGNSPFHPLADNKFALTCFSTQFAFACPDGVKHYQLRAR 80 Bat coronavirus...
QIZ97067 1 MKIILFLALITLATCELVHYQECVGRGTTVLLKEPCSSGTYEGNSPFHPLADNKFALTCFSTQFAFACPDGVKHYQLRAR 80 Severe acute re...
AVP78047 1 MKIIFFLVLTITLVGELVHYQECVGRGTTVLLKEPCSSGTYEGNSPFHPLADNKFALTCFSTQFAFACPDGVRHTFQLRAR 80 Bat SARS-like c...
AVP78036 1 MKIIFFLVLTITLVGELVHYQECVGRGTTVLLKEPCSSGTYEGNSPFHPLADNKFALACFSTQFAFACPDGVRHTFQLRAR 80 Bat SARS-like c...

Feature 1
YP_009724395 81 SVSPKLFIRQEEVQELYSPVFLIVAAIVFITLCTFLKRKTE 121 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
QHR63305 81 SVSPKLFIRQEEVQELYSPVFLIVAAIVFITLCTFLKRKTE 121 Bat coronavirus RaTG13
QIZ97067 81 SVSPKLFIRQEEVQELYSPVFLIVAAIVFITLCTFLKRKTE 121 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
AVP78047 81 SVSPKLFTRQEEVQELYSPVFLIVAAIVFIIICLCTFKRKIE 121 Bat SARS-like coronavirus
AVP78036 81 SVSPKLFTRQEEVQELYSPVFLIVAAIVFIIICLCTFKRKIE 121 Bat SARS-like coronavirus
    
```

Figura 7. Secuencia alineada del dominio conservado ORF8-Ig.
Nota: Del lado izquierdo, con el encabezado Feature se muestran los números de acceso a las bases de datos para las secuencias analizadas.
Fuente: NCBI.

Asimismo, en la Figura 8 se muestra una región alineada del dominio conservado CoV_Spike_S1-S2_S2. Este dominio conservado en los coronavirus altamente patógenos —MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-CoV-2— es de mucha importancia, ya que contiene la región de escisión S1/S2 y la subunidad S2 de la famosa glicoproteína espiga (S o Spike), la cual confiere el aspecto de corona a los coronavirus (CoV) (ver Figura 1). Esta glicoproteína S de cubierta tiene un rol muy importante en la unión, fusión y entrada del virus en las células huésped, y es la misma que ha servido como objetivo principal en vacunas, así como en la creación y desarrollo de anticuerpos neutralizantes o inhibidores de entrada viral (Lu *et al.*, 2020). Se encuentra sintetizada como una proteína de tipo precursor que escinde en la subunidad S1 N-terminal de 700 aminoácidos aprox. y en la subunidad S2 C-terminal (600 aa aprox.), mismas subunidades que median la unión al receptor (RBD) y la maquinaria de fusión del coronavirus respectivamente.

```

6VSB_A 543 FNGLTGTGVLTESNKKFpFQQFGRDIaDTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPV 622 Severe acute res...
Q3X68370 543 FNGLTGTGVLTESNKKFpFQQFGRDIaDTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPV 622 Severe acute res...
QIQ54048 543 FNGLTGTGVLTTSSKRFpFQQFGRDIaDTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPV 622 Pangolin coronav...
AVP78042 519 FNGLKGTGVLTDSSKRFqsFQQFGKDaDFDTSVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSSEVAVLYQDVNCTDVPT 598 Bat SARS-like co...
Q3LZX1 516 FNGLKGTGVLTTSSKRFqsFQQFGRDTsDFDTSVRDPQTLEILDISPCSFGGVSVITPGTNTSSEVAVLYQDVNCTDVPT 595 Bat SARS coronav...
Q31535 515 FNGLKGTGVLTTSSKRFqsFQQFGRDTsDFDTSVRDPQTLEILDISPCSFGGVSVITPGTNTSSEVAVLYQDVNCTDVPA 594 Bat SARS CoV Rp3...
Q0Q475 515 FNGLRGTGVLTTSSKRFqsFQQFGRDTsDFDTSVRDPQTLEILDISPCSFGGVSVITPGTNTSSEVAVLYQDVNCTDVPT 594 Bat CoV 279/2005
AK219087 515 FNGLKGTGVLTDSSKTFqsFQQFGRDaDFDTSVRDPKTLQLLDISPCSFGGVSVITPGTNTSSEVAVLYQDVNCTDVPK 594 Bat SARS-like co...
AIA62339 515 FNGLKGTGVLTDSSKTFqsFQQFGRDaDFDTSVRDPQTLEILDISPCSFGGVSVITPGTNTSSEVAVLYQDVNCTDVPT 594 BtRf-BetaCoV/HeN...
ALJ94036 533 FNGLTGTGVLTTSSKRFqpFQQFGRDVsdDFDTSVRDPKTLLELDIAPCSFGVSVITPGTNTSSEVAVLYQDVNCTDVPT 612 SARS-like corona...
    
```

Figura 8. Secuencia alineada del dominio conservado CoV_Spike_S1-S2_S2.
Nota: Se muestra la identidad en secuencia para esta región en SARS-CoV-2, coronavirus de pangolín y diversos coronavirus en murciélago.
Fuente: NCBI.

Conclusiones

En este trabajo se presenta, a un nivel divulgativo, un análisis de la secuencia genómica del SARS-CoV-2 que permite comprender desde el punto de vista científico su posible origen. Nuestro estudio se centra en algunas proteínas no estructurales y, principalmente, en la proteína espiga que le confiere el aspecto de corona, puesto que es el primer componente que interactúa con la célula hospedadora, causando que ingrese a ella y la infecte. Utilizando las secuencias genómicas disponibles en las bases de datos y las herramientas computacionales que permiten realizar estudios de genómica comparativa, a través del alineamiento y construcción de árboles filogenéticos, se contrastó la secuencia del SARS-CoV-2 con la del SARS-CoV —que surgió en 2002— y con la de un coronavirus detectado en murciélagos (RaTG13).

Del análisis reportado en este trabajo se puede concluir que estas secuencias, las cuales revelan el código genético de cada uno de estos virus, presentan una gran similitud entre ellas y preservan los mismos dominios, por lo que realizan la misma función en mamíferos. Debido a que el SARS-CoV original infectó severamente al organismo y se replicó con éxito en las células de humano, una manipulación genética de este organismo para hacerlo más mortal o contagioso podría pensarse; sin embargo, esta manipulación genética resulta descabellada o no parece viable puesto que el SARS-CoV-2 no es tan letal como lo fue el SARS-CoV y, además, presenta mayor similitud con el coronavirus del murciélago. Ahora bien, las pequeñas variaciones entre las secuencias de los coronavirus son aprovechadas para explicar sus diferencias en los niveles de contagio y patogenicidad. Los grupos de investigación más importantes a nivel mundial sugieren que el SARS-CoV-2 es producto de la selección natural y que existe gran posibilidad de que fuera contagiado por transferencia zoonótica al humano.

Referencias

- Alluwaimi, A. M., Alshubaith, I. H., Al-Ali, A. M. y Abohelaika, S. (2020). The Coronaviruses of Animals and Birds: Their Zoonosis, Vaccines, and Models for SARS-CoV and SARS-CoV2. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.582287>
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C. y Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26(4), 450-452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- Llorente, A. (2020, 18 de marzo). Qué son los coronavirus, cuántos hay y qué efectos tienen sobre los humanos. *BBC Mundo*. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-51921093>
- Lu, S., Wang, J., Chitsaz, F., Derbyshire, M. K., Geer, R. C., Gonzales, N. R., Gwadz, M., Hurwitz, D. I., Marchler, G. H., Song, J. S., Thanki, N., Yamashita, R. A., Yang, M., Zhang, D., Zheng, C., Lanczycki, C. J. y Marchler-Bauer, A. (2019). CDD/SPARCLE: the conserved domain database in 2020. *Nucleic Acids Research*, 48(D1), D265-D268. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz991>

- Maldonado, L. L., Bertelli, A. M. y Kamenetzky, L. (2021). Molecular features similarities between SARS-CoV-2, SARS, MERS and key human genes could favour the viral infections and trigger collateral effects. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83595-1>
- Mingarro, I. (2021, 18 de enero). Los 7 tipos de coronavirus que infectan humanos. *National Geographic España*. https://www.nationalgeographic.com/es/ciencia/siete-tipos-coronavirus-que-infectan-humanos_15353
- National Human Genome Research Institute. (2022). Bioinformática. *Glosario parlante de términos genómicos y genéticos*. <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Bioinformatica>
- National Human Genome Research Institute. (2022). Genómica. *Glosario parlante de términos genómicos y genéticos*. <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Genomica>
- Nieto, J., Robles, N. R. y Liebana, A. (2011). El sistema renina-angiotensina: ¿hasta dónde se expande?, ¿es posible bloquearlo? *Nefrología*, 2(5), 48-56. [10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11073](https://doi.org/10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11073)
- Organización Panamericana de la Salud. (2015). *Zoonosis*. <https://www.paho.org/es/temas/zoonosis>
- Xia, S., Lan, Q., Su, S., Wang, X., Xu, W., Liu, Z., Zhu, Y., Wang, Q., Lu, L. y Jiang, S. (2020). The role of furin cleavage site in SARS-CoV-2 spike protein-mediated membrane fusion in the presence or absence of trypsin. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 92. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0184-0>