



REVISÃO E SÍNTESE

Arms Race: Coevolução vírus-hospedeiro com foco na família Coronaviridae

Thaynara da Silva Lopes Lima¹ & Maria Cátira Bortolini¹

Resumo: Em 1973, o biólogo evolutivo Leigh Van Valen propôs a hipótese da Rainha Vermelha para explicar a condição evolutiva dada particularmente aos conflitos bióticos entre espécies antagonistas. Esse termo é inspirado na frase "*It takes all the running you can do, to keep in the same place.*" Numa tradução livre para o português, seria "É preciso correr o máximo possível para permanecer no mesmo lugar" dita pela Rainha Vermelha, personagem obra literária de Lewis Carrol (*Alice Através do Espelho*). Essa frase aplicada ao que ocorre na natureza significa que o aumento do valor adaptativo de uma espécie, pode levar à diminuição do valor adaptativo de outra, que estaria sendo predada ou parasitada, tornando esse processo coevolutivo numa espécie de corrida evolucionária armamentista (*arms race* do inglês) travada ao longo do tempo e que encerraria somente se uma das espécies envolvidas se extinguisse. Um exemplo bastante representativo de *arms race* é a complexa interação coevolutiva entre hospedeiro e patógeno. Em um período pandêmico, como não lembrar do SARS-COV-2, agente causador da COVID-19. Assim, apresentamos nesse artigo tópicos de taxonomia, morfologia, estrutura viral, e uma revisão da origem e patogênese dos coronavírus e a suas relações com a *arms race* travada com seus hospedeiros, incluindo o *Homo sapiens*.

Palavras-chave: coevolução, COVID-19, corrida armamentista evolutiva, morfologia viral, Rainha Vermelha.

1 - Departamento de Genética e Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 91501-970 Porto Alegre, RS, Brazil (thaynaralima_tsll@hotmail.com; maria.bortolini@ufrgs.br).

Abstract: In 1973, evolutionary biologist Leigh Van Valen proposed the Red Queen hypothesis to explain the evolutionary condition, particularly to biotic conflicts between antagonistic species. This term is inspired by the phrase "It takes all the running you can do, to keep in the same place", said by the Red Queen character in Lewis Carroll's literary work (*Alice Through the Looking Glass*). This phrase applied to what happens in nature means that the increase in the adaptive value of one species can lead to the decrease in the adaptive value of another, which would be being preyed upon or parasitized, turning this coevolutionary process into a kind of evolutionary arms race waged over time and which would end if one of the species involved became extinct. A representative example of an arms race is the complex coevolutionary interaction between host and pathogen. How can we not remember, in this context, SARS-COV-2, the responsible agent for COVID-19. In this article, we present information on the taxonomy, morphology and viral structure of coronaviruses, together with a review of the origin and pathogenesis of coronaviruses and their relationships with the arms race fought with their hosts, including *Homo sapiens*.

Keywords: coevolution, COVID-19, evolutionary arms race, Red Queen, viral morphology.

A família viral *Coronaviridae*

Os organismos vivos, assim que são descritos e identificados, podem ser classificados de acordo com suas relações de parentesco evolutivo (ou relações filogenéticas). O naturalista sueco Carl von Linné (1707- 1778), conhecido no Brasil como Lineu, idealizou um sistema de nomenclatura que poderia classificar os organismos de uma forma mais simples do que métodos até então empregados. De tão revolucionário e eficiente que foi o chamado método de Lineu, este vem sendo usado até hoje, embora se saiba que as relações filogenéticas entre os organismos sejam mais complexas do que Lineu e seus contemporâneos pensavam. Basicamente, o sistema binomial de Lineu considera que há uma hierarquia, sendo que todos organismos conhecidos podem ser identificados com reinos, divididos em filos, que, por sua vez, são divididos em classes, depois em ordens, famílias, gêneros e espécies (por exemplo, a espécie *Homo sapiens* pertence ao gênero *Homo*, à família *Hominidae*, à ordem *Primates*, à classe *Mammalia*, ao filo *Chordata* e ao reino *Animalia*). A disciplina biológica que descreve, identifica e dá nome aos organismos vivos é chamada de Taxonomia.

Da mesma forma, os vírus podem ser classificados com base no sistema de Lineu. Por exemplo, na ordem *Nidovirales*, os vírus são agrupados pela morfologia dada pela disposição de suas proteínas de membrana. Os *Nidovirales* possuem grandes genomas de RNA (do inglês, *Ribonucleic acid*), dentre outras particularidades. A partir da informação decodificada destes genomas de RNA, proteínas virais chave são produzidas. Vale lembrar que uma proteína, em sua estrutura primária, pode ser definida como uma sequência linear de aminoácidos.

Dentre as famílias virais que compõem a ordem *Nidovirales*, encontra-se a família *Coronaviridae*. Os coronavírus (CoVs) pertencem à família *Coronaviridae*, sendo que a subfamília *Orthocoronavirinae* apresenta o maior número de representantes dentro da ordem e são subdivididos em quatro gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e

Deltacoronavírus (Figura 1)¹. O SARS-CoV-2 é o nome de uma espécie de coronavírus responsável pela pandemia da COVID-19, que pertence ao gênero *Betacoronavírus*.

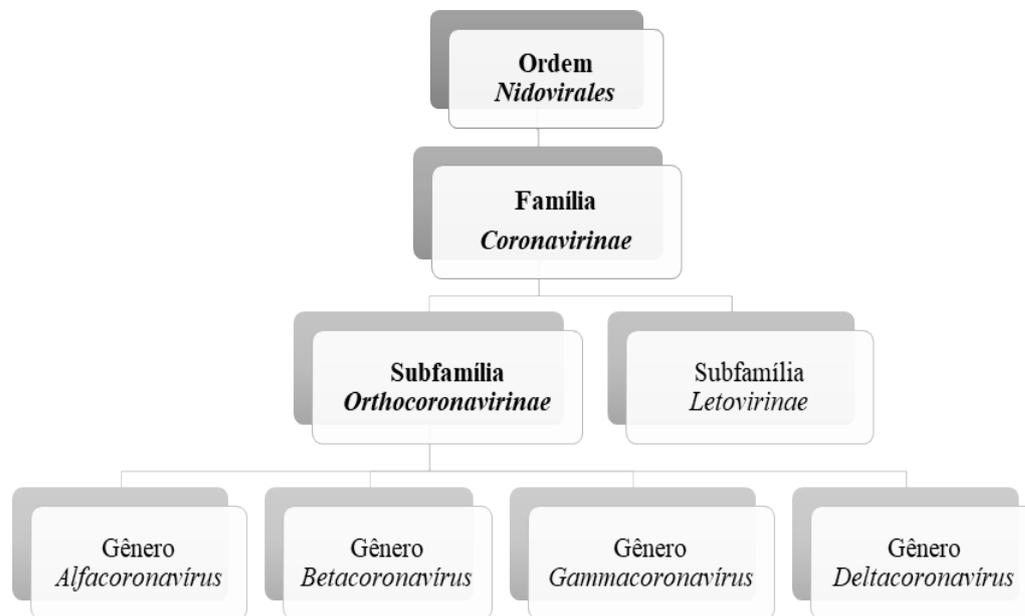


Figura 1. Organograma simplificado da taxonomia da ordem *Nidovirales* como foco em *Coronavirinae*. Fonte: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy>, mantido e atualizado pelo “International Committee on Taxonomy of Viruses”¹, onde pode ser vista a taxonomia completa.

Morfologia viral, proteínas estruturais e função

O nome “coronavírus” deriva do grego “κορώνα”, que significa coroa, característica notória em observação por microscópio, pois a membrana de forma esférica dos CoVs são repletas de uma glicoproteína conhecida como Spike (S). Vale destacar que está no genoma de RNA dos CoVs a informação codificada para a produção da proteína S, bem como de outras proteínas estruturais, tais como a que forma a Membrana (M), o Envelope (E) e o Nucleocapsídeo (N) (Figura 2)². A proteína estrutural mais abundante é a proteína M, responsável, dentre outras coisas, por promover a montagem do vírus³, enquanto a E desempenha um papel fundamental na formação e maturação do envelope do vírus⁴. A proteína N, por sua vez, possui atividades variadas, dentre elas, a função de empacotar o genoma viral⁵.

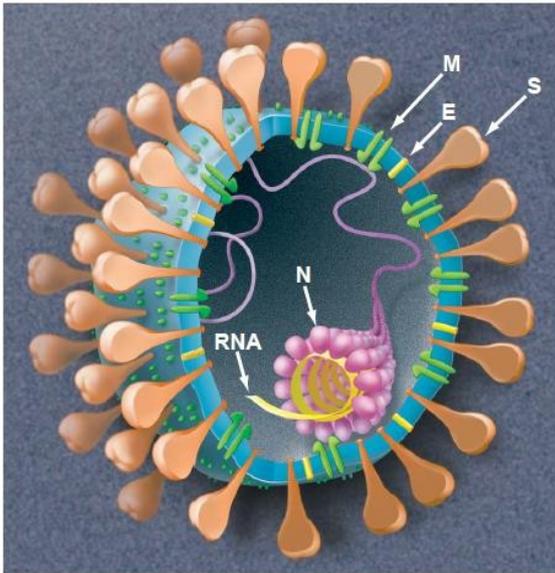
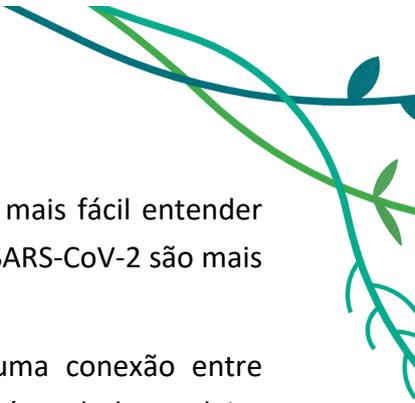


Figura 2. Modelo simplificado de coronavírus mostrando a organização das proteínas estruturais. Spike (S), membrana (M), glicoproteínas do envelope (E) e proteína N como capsídeos helicoidal formado por monômeros que dão proteção ao RNA viral. Fonte: Holmes & Enjuanes (2003)².

A proteína Spike é responsável pela fixação, fusão e entrada na molécula receptora presente nas células do hospedeiro. Além das proteínas estruturais citadas acima, o genoma dos CoVs também contém outras sequências de RNA com “fases de leitura abertas” (em inglês *open reading frame* ou *ORF*), que, ao serem decodificadas, produzem polipeptídeos (sequência com menor número de aminoácidos que uma proteína convencional), mas que ainda assim desempenham papéis importantes no ciclo de vida viral e contribuem para sua patogênese e virulência, pois atuam bloqueando a resposta imune do hospedeiro^{6,7}. Por exemplo, o SARS-CoV-2 tem pelo menos 13 dessas *ORFs*⁸.

É importante dizer também que o genoma viral é simplificado e não apresenta informação suficiente para gerar a quantidade de proteínas e polipeptídeos necessária para a geração de novos vírus. Ou seja, para sua entrada na célula hospedeira, replicação e formação de novos vírus, esses organismos precisam utilizar a “maquinária” das células do hospedeiro. Essa maquinaria inclui, dentre outras moléculas, uma série de proteínas do hospedeiro. Desse modo, assim como acontece com outros vírus, ao longo da evolução, os CoVs “cooptaram” proteínas dos seus hospedeiros para que estas atuassem em seu benefício. O ato de cooptar neste contexto significa que as proteínas do hospedeiro em algum momento evolutivo passaram a atuar em benefício do vírus. Por exemplo, os CoVs usam um tipo específico de proteína, denominada peptidase de superfície celular, para entrar nas células hospedeira. O SARS-CoV-2 utiliza a chamada peptidase ACE2⁹ presente na superfície das células humanas que integram os sistemas cardiovascular, respiratório, nervoso, dentre outros.

É sabido que ACE2 humana é responsável por clivar, ou seja, subdividir em unidades menores, as proteínas chamadas de Angiotensina I e II em Angiotensina 1-9 e Angiotensina 1-7, respectivamente, ambas relacionadas com a fisiologia cardiovascular, regulação do tônus vascular, pressão arterial, equilíbrio eletrolítico e ingestão de água¹⁰. Ou seja, a ACE2 tem função primordial



na modulação da pressão sanguínea das pessoas, por exemplo, o que torna mais fácil entender porque pacientes com problemas cardiovasculares anteriores à infecção pelo SARS-CoV-2 são mais propensas a ter desfechos não favoráveis diante da COVID-19.

SARS-CoV-2 liga-se, via sua proteína Spike, com ACE2, formando uma conexão entre moléculas que desencadeia uma cascata de eventos envolvendo outras proteínas do hospedeiro cooptadas evolutivamente, tais como a proteína transmembrana TMPRSS2. Para a infecção ocorrer com sucesso, ambas as proteínas são necessárias, pois após se ligar à ACE2 da célula-alvo, a proteína Spike é clivada pela TMPRSS2, o que promove a fusão entre a célula hospedeira e o vírus. O papel da TMPRSS2 no *Homo sapiens* está relacionado à resposta à sinalização por andrógenos^{11,12}. Similar à ACE2 e TMPRSS2, outras moléculas humanas também foram evolutivamente cooptadas pelo SARS-CoV-2.

Em resumo, mecanismos evolutivos (mutações aleatórias e a seleção natural, por exemplo) se fizeram presentes para que linhagens de SARS-CoV-2 que apresentassem uma Spike com maior tropismo (capacidade de ligação) com ACE2 e TMPRSS2 fossem selecionadas, garantindo sucesso adaptativo do vírus diante de seu novo hospedeiro, o primata *Homo sapiens*.

Origem e patogênese dos coronavírus conhecidos

Os CoVs apresentam alta capacidade de infectar diferentes espécies de vertebrados. São conhecidos CoVs que infectam porcos, vacas, galinhas, cães, gatos, humanos, morcegos, ratos e baleias, dentre outros animais silvestres e domésticos. Os gêneros *Alfacoronavírus* e *Betacoronavírus* infectam exclusivamente mamíferos, enquanto que *Gammacoronavírus* e *Deltacoronavírus* infectam tanto mamíferos quanto aves^{13,14}.

São conhecidos sete coronavírus que infectam humanos, HCoV - 229E, HCoV - OC43, HCoV - NL63 e HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2. É bastante conhecido que OC43, CoV-HKU1, CoV-229E e CoV-NL63 são endêmicos em populações humanas¹⁵. Esses CoVs têm distribuição mundial e geralmente causam sintomas brandos no trato respiratório superior. Por outro lado, as espécies SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, todos pertencentes ao gênero *Betacoronavírus*, são responsáveis pelos três surtos de infecção respiratórias graves em humanos nas últimas duas décadas. SARS-CoV foi o causador da denominada Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) na China, entre 2002 e 2003, sendo que vários estudos apoiam a idéia de que o vírus se originou de morcegos do gênero *Rhinolophus* e que o hospedeiro intermediário, antes do salto zoonótico para o *Homo sapiens*, teria sido o gato de algália (*Paguma larvata*), um carnívoro. Dez anos depois, houve um surto causado pelo MERS-CoV no Oriente Médio, com provável origem também em morcegos

da família *Rhinolophidae*, mas com dromedários (*Camelus dromedarius*) como hospedeiros intermediários¹² (Figura 3).

Mais recentemente, Temmam e outros pesquisadores¹⁶ sustentam que o SARS-CoV-2 seria resultado de uma recombinação de CoVs presentes em mais de uma espécie de morcegos *Rhinolophus*, que vivem nos extensos sistemas de cavernas de calcário do Sudeste Asiático e do sul da China, tais como *Rhinolophus malayanus* e *Rhinolophus pusillus*.

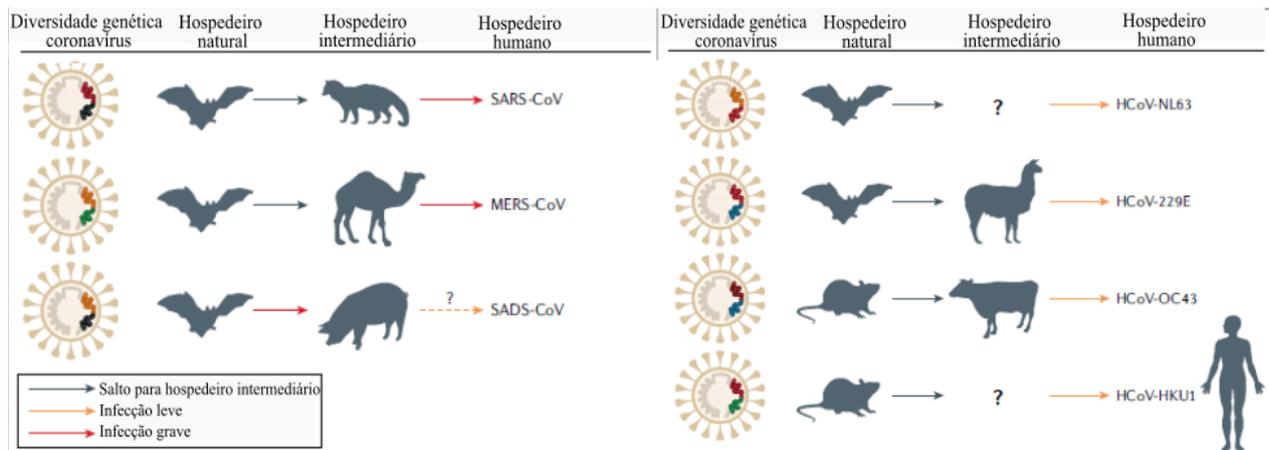
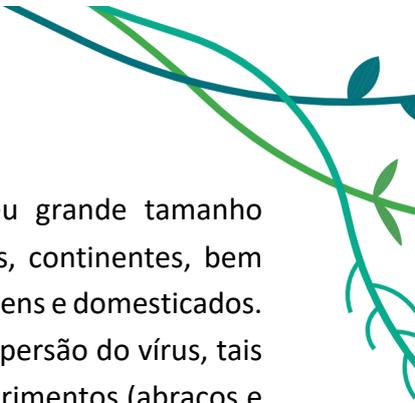


Figura 3. Prováveis saltos entre espécies de coronavírus. Fonte: Cui (2019)¹⁴, com adaptações das autoras.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) e diversos autores, a taxa de mortalidade média estimada, considerando casos detectáveis/notificados para COVID-19, é menor (~3%) do que pela doença causada por MERS-CoV (~34%) e SARS-CoV (~10%). Apesar dessa taxa de mortalidade relativamente menor, SARS-CoV-2 infectou milhões (talvez bilhões, se forem consideradas as subnotificações) e tem levado à morte de milhões de pessoas. Comparativamente, SARS-CoV e MERS-CoV infectaram 8.098 e 2.566 pessoas e mataram 774 e 866 delas, respectivamente (ver revisão em estudo de nosso grupo de pesquisa¹⁷).

Como acontece com qualquer ser vivo, os genomas de RNA de SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-Cov-2 estão sujeitos a altas taxas de mutações, o que favorece uma dispersão rápida, bem como salto entre espécies (ou salto zoonótico). Em outras palavras, o vírus origina-se em um organismo e pode infectar outra espécie bastante distinta devido a essa alta taxa de mutação. Neste caso, uma ou mais mutações pode(m) dotar o vírus de características que o tornam aptos a infectar outras espécies, sendo que essas podem atuar como hospedeiros intermediários ou definitivos.

Um salto zoonótico bem-sucedido também depende da vulnerabilidade da linha de defesa do novo hospedeiro e das condições ecológicas e climáticas. O *Homo sapiens*, como qualquer mamífero, é alvo de ataques de CoVs. Mais recentemente, esse primata bípede tornou-se muito



vulnerável a micróbios causadores de doenças (patógenos) devido ao seu grande tamanho populacional, urbanização, fácil mobilidade de pessoas entre cidades, países, continentes, bem como pelo contato cada vez mais frequente com animais selvagens, semisselvagens e domesticados. Além disso, as populações humanas têm hábitos culturais que favorecem a dispersão do vírus, tais como contatos físicos entre membros das comunidades em saudações e cumprimentos (abraços e beijos, por exemplo). Todas essas condições ocorreram em relação ao SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 para que as barreiras interespecíficas fossem superadas e o salto zoonótico bem-sucedido ocorresse. No entanto, como já comentado, há uma diferença notável nas trajetórias dos surtos associados a esses três *Betacoronavírus*. Alguns fatores que levaram a esses diferentes desfechos podem ser citados: SARS-CoV-2 tem muito alto tropismo com a célula hospedeira (através da conexão entre ACE2 e a Spike), alta transmissibilidade, alta taxa de transmissão de indivíduos assintomáticos, alta carga viral e letalidade relativamente baixa. Vale lembrar que o SARS-CoV-2 foi extremamente eficiente em cooptar evolutivamente moléculas do hospedeiro, tais como ACE2 e TMPRSS2, dentre outras. Todas essas condições são gatilhos poderosos para o surgimento de linhagens virais evolutivamente bem-sucedidas, que a seleção natural soube muito bem identificar. Seria uma "tempestade perfeita", como definido por nosso grupo de pesquisa ao investigar o sucesso evolutivo da linhagem do SARS-CoV-2 denominada Gamma, com provável origem em Manaus, que resultou em enormes perdas humanas nos primeiros meses do ano de 2021, especialmente no Brasil¹⁷.

A seleção natural, que atuou e segue atuando para fazer emergir e manter os bem-sucedidos CoVs e suas linhagens, também age para que os hospedeiros escapem dos ataques de tais patógenos. Como veremos no próximo item, esse embate entre patógenos e hospedeiros, ao longo de trajetórias evolutivas, desencadeou a chamada "corrida armamentista evolutiva", ou, no inglês, "*arms race*".

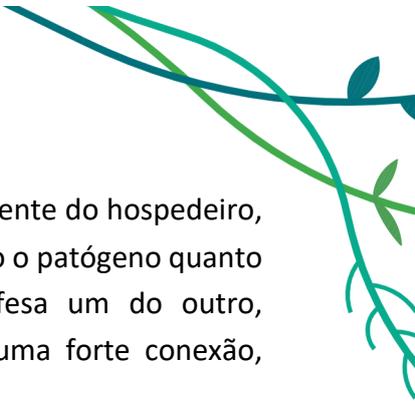
Vale lembrar que mais recentemente, o mundo viu a emergência da variante Omicron e suas linhagens derivadas. A evolução da Omicron continua a mostrar diversificação genética e resultou, até o momento, em mais de 540 linhagens descendentes. No entanto, apenas algumas dessas linhagens continuam a aumentar em prevalência. Essas bem sucedidas linhagens da Omicron se caracterizam por mutações que as levam a ter vantagem de replicação e propagação provavelmente por propriedades de escape imune (consulta ao reporte semanal da Organização Mundial de Saúde. 18 de Dezembro de 2022: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---14-december-2022>). Ou seja, a *arms race* entre o SARS-CoV-2 e os humanos segue em pleno vigor!

Arms race e outros fenômenos associados

Mesmo para quem não é um especialista, é facilmente observável que os organismos vivos nem sempre interagem de forma benéfica para ambos. Em 1973, o biólogo evolutivo norte-americano Leigh Van Valen¹⁸ propôs a hipótese da Rainha Vermelha ("*Red Queen hypothesis*") para explicar a condição evolutiva dada particularmente aos conflitos bióticos entre espécies antagonistas. Esse termo é inspirado na personagem Rainha Vermelha, que dita a frase "*It takes all the running you can do, to keep in the same place.*" Numa tradução livre para o português, seria algo como "É preciso correr o máximo possível para permanecer no mesmo lugar". A Rainha Vermelha é personagem importante na obra literária de Lewis Carroll (livro "Alice Através do Espelho"). Van Valen, observando e estudando as taxas de extinção dos grupos taxonômicos, percebeu que um ganho adaptativo promovido pela seleção natural em uma espécie poderia desencadear uma avalanche de efeitos negativos da mesma magnitude em outras espécies na mesma zona adaptativa. Ou seja, enquanto a seleção natural trabalha para aumentar o valor adaptativo de uma espécie, pode levar à diminuição do valor adaptativo de outra, que estaria sendo predada ou parasitada, por exemplo. Esse fato promove uma contra-ofensiva, ou seja, a mesma força evolutiva, a seleção natural, vai atuar para que a espécie sob ataque "resista", de modo a desencadear uma permanente corrida armamentista evolucionária travada entre as espécies antagonistas (presa vs predador, patógeno vs hospedeiro, etc.). Sendo assim, um processo coevolutivo se estabelece ao longo do tempo, no qual a evolução de um organismo é fator determinante na evolução de outro, e assim sucessivamente, a menos que haja a extinção de uma das espécies envolvidas.

Inicialmente, os modelos de *arms race* eram baseados em contextos macroevolutivos (considerando grupos taxonômicos maiores, como gêneros, famílias, etc.), o que deixava a proposta incompleta, já que considerava o fenômeno em escalas de tempo maiores. Posteriormente, os estudos passaram a considerar também a variação encontrada dentro de cada uma das espécies envolvidas (diversidade intraespecífica), dentre outros fatores, de modo que o modelo ficou mais adequado para o entendimento desse fenômeno natural tão complexo. Por exemplo, uma dinâmica coevolucionária entre espécies mostra, de fato, uma escalada de defesa e contradesa contínua (clássico modelo de *arms race*), mas isso gera um custo que pode afetar o valor adaptativo como um todo dos organismos envolvidos¹⁹. Numa revisão mais recente, Decaestecker & King²⁰ mostraram a importância de se considerar interações coevolutivas múltiplas envolvendo várias espécies ao mesmo tempo, bem como as diferentes demandas e pressões seletivas decorrentes do processo. Neste contexto, ganha peso também a diversidade intraespecífica encontrada dentro das espécies, bem como o conflito que isso normalmente gera^{20,21}.

Um exemplo bastante representativo dessa complexa interação coevolutiva conflituosa é a relação entre hospedeiro e patógeno. A cada ataque feito por um microorganismo patogênico, é



esperado que haja uma pressão seletiva para desencadear uma resposta eficiente do hospedeiro, de modo que uma *arms race* normalmente é estabelecida. A longo prazo, tanto o patógeno quanto o hospedeiro evoluem para responder às estratégias de infecção e defesa um do outro, respectivamente. Assim, ambos os organismos antagônicos compartilham uma forte conexão, exercendo pressão seletiva recíproca.

Análises genéticas comparativas podem revelar possíveis sinais deixados no genoma pela corrida evolucionária armamentista, principalmente em regiões ou genes onde ocorrem a interação²¹. As evidências de marcas nos genomas dos hospedeiros deixadas por ataques de patógenos, sejam vírus, bactérias ou seres pluricelulares, são recorrentes. Por exemplo, considerando estudos com proteínas humanas, foi visto que aproximadamente 30% dos aminoácidos sofreram alguma pressão evolutiva relacionada aos vírus²².

Estudos de nosso grupo de pesquisa, como o de Landau et al.²³, indicaram assinaturas de *arms race* em primatas e roedores causadas pela interação com flavivírus (família *Flaviviridae*). A proteína não estrutural NS5, que está presente nos vírus da Zika, da Dengue e da Febre Amarela, interage com a proteína STAT2 encontrada em mamíferos. Essa proteína possui um papel importante na sinalização de infecções virais, estabelecendo a defesa imunológica do organismo. A interação molecular de NS5 com STAT2 faz esta última ser degradada, inviabilizando a resposta imunológica do hospedeiro para combater a infecção. Esse exemplo ilustra que, ao longo da evolução dos vírus, não só moléculas que promovem a replicação viral (tais como ACE2 e TMPRSS2, no caso dos CoVs) foram cooptadas do hospedeiro, mas também aquelas que podem responder diretamente ao ataque. Em outras palavras, há um “combo” completo, que tornou os vírus organismos extremamente eficientes evolutivamente!

Ao comparar espécies de primatas e roedores (Ordens *Primates* e *Rodentia*, respectivamente), nossos estudos encontraram sinais de *arms race* em ambas as ordens, porém, para os roedores, neste momento da corrida armamentista, existiria uma breve vantagem, já que não apresentam desfechos graves considerando tais flavivírus, diferentemente dos primatas, que, ao serem acometidos pelo Zika, por exemplo, podem ter desfechos graves, como a microcefalia dos bebês expostos ao vírus durante a gestação²³.

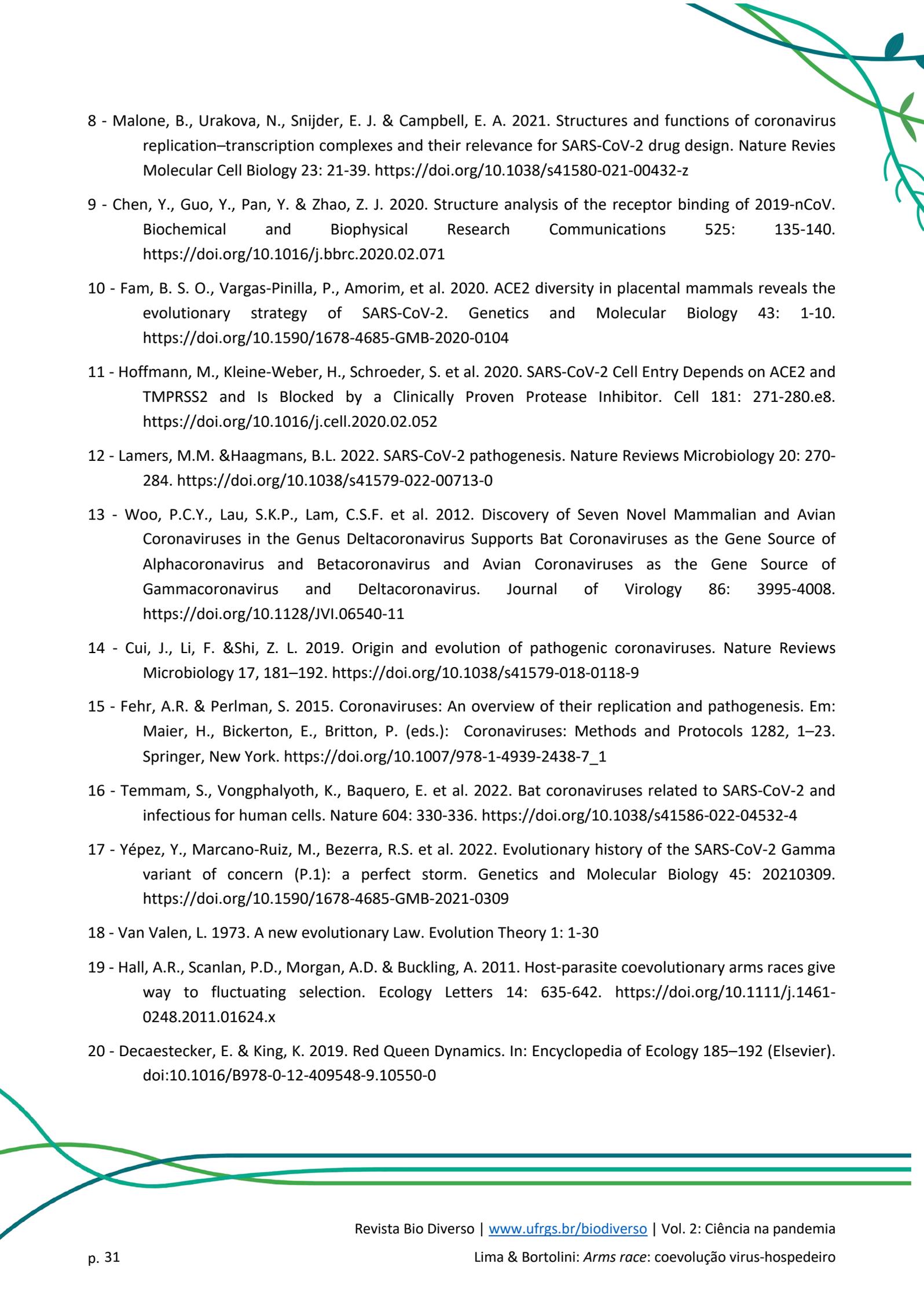
Voltando aos CoVs, a interação entre estes e os hospedeiros mamíferos também indica um padrão evolutivo ligado a uma potencial e longa *arms race*. Em outro trabalho de nosso grupo de pesquisa¹⁰, foram comparados ortólogos da proteína ACE2 de 70 mamíferos placentários. Os sítios específicos da interação entre ACE2 e a Spike do SARS-CoV-2 e do SARS-CoV mostraram ausência de diversidade dentro das populações humanas, mas importante diversidade entre espécies, um padrão que poderia estar refletindo uma longa *arms race*, moldada por milhões de anos,

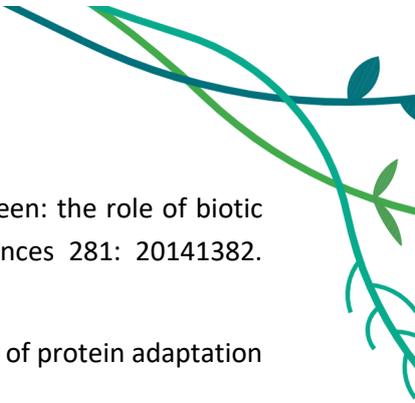
considerando ataques anteriores continuados de outros CoVs a espécies ancestrais do *Homo sapiens*¹⁰.

Em resumo, temos visto que as proteínas do hospedeiro cooptadas por vírus, e consequentemente os genes que as codificam, mostram padrões de diversidade específicos que refletem tanto à pressão seletiva para manter a função celular adequada junto ao hospedeiro, quanto à pressão seletiva para neutralizar ataques virais sistemáticos, indicando o que pode ser uma longa história de *arms race*^{10,23}. Ainda, o domínio e a preponderância ao longo da pandemia da COVID-19 de algumas linhagens de SARS-CoV-2 em relação a outras é uma evidência robusta de que essa corrida armamentista evolutiva entre o SARS-CoV-2 e seu atual hospedeiro está em pleno andamento. Nesse cenário, devemos também computar a “reação do *Homo sapiens*”, incluindo resposta imune natural provavelmente moldada por milhões de anos de possíveis ataques recorrentes de outros CoVs, incluindo aos ancestrais do *Homo sapiens*, bem como aquelas induzidas pelas vacinas atuais em larga escala, entre outras medidas de contenção.

Referências

- 1 - Coronaviridae Study Group, 2021. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. Accessed 08 Mai 2022.
- 2 - Holmes, K.V. & Enjuanes, L. 2003. The SARS Coronavirus: A Postgenomic Era. *Science* 300: 1377-1379. DOI: 10.1126/science.1086418
- 3 - Neuman, B.W., Kiss, G., Kunding, A.H. et al. 2011. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *Journal of Structural Biology* 174: 11-22. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2010.11.021>
- 4 - Nieto-Torres, J.L., DeDiego, M.L., et al. 2014. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Envelope Protein Ion Channel Activity Promotes Virus Fitness and Pathogenesis. *PLoSPathogenes* 10: e1004077. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004077>
- 5 - Chang, C.K., Sue, S.C., Yu, T. et al. 2006. Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *Journal of Biomedical Science* 13: 59-72. <https://doi.org/10.1007/s11373-005-9035-9>
- 6 - Kelly, J.A., Olson, A.N., Neupane, K. et al. 2020. Structural and functional conservation of the programmed -1 ribosomal frameshift signal of SARS coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Journal of Biological Chemistry* 295: 10741-10748. <https://doi.org/10.1074/jbc.AC120.013449>
- 7 - Hassan, S. S., Choudhury, P. P. & Roy, B. 2021. Rare mutations in the accessory proteins ORF6, ORF7b, and ORF10 of the SARS-CoV-2 genomes. *Meta Gene* 28: 100873. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2021.100873>

- 
- 8 - Malone, B., Urakova, N., Snijder, E. J. & Campbell, E. A. 2021. Structures and functions of coronavirus replication–transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 23: 21-39. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00432-z>
- 9 - Chen, Y., Guo, Y., Pan, Y. & Zhao, Z. J. 2020. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 525: 135-140. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>
- 10 - Fam, B. S. O., Vargas-Pinilla, P., Amorim, et al. 2020. ACE2 diversity in placental mammals reveals the evolutionary strategy of SARS-CoV-2. *Genetics and Molecular Biology* 43: 1-10. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2020-0104>
- 11 - Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S. et al. 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181: 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- 12 - Lamers, M.M. & Haagmans, B.L. 2022. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology* 20: 270-284. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0>
- 13 - Woo, P.C.Y., Lau, S.K.P., Lam, C.S.F. et al. 2012. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. *Journal of Virology* 86: 3995-4008. <https://doi.org/10.1128/JVI.06540-11>
- 14 - Cui, J., Li, F. & Shi, Z. L. 2019. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology* 17, 181–192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- 15 - Fehr, A.R. & Perlman, S. 2015. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. Em: Maier, H., Bickerton, E., Britton, P. (eds.): *Coronaviruses: Methods and Protocols* 1282, 1–23. Springer, New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
- 16 - Temmam, S., Vongphalyoth, K., Baquero, E. et al. 2022. Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells. *Nature* 604: 330-336. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04532-4>
- 17 - Yépez, Y., Marcano-Ruiz, M., Bezerra, R.S. et al. 2022. Evolutionary history of the SARS-CoV-2 Gamma variant of concern (P.1): a perfect storm. *Genetics and Molecular Biology* 45: 20210309. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2021-0309>
- 18 - Van Valen, L. 1973. A new evolutionary Law. *Evolution Theory* 1: 1-30
- 19 - Hall, A.R., Scanlan, P.D., Morgan, A.D. & Buckling, A. 2011. Host-parasite coevolutionary arms races give way to fluctuating selection. *Ecology Letters* 14: 635-642. <https://doi.org/10.1111/j.1461-0248.2011.01624.x>
- 20 - Decaestecker, E. & King, K. 2019. Red Queen Dynamics. In: *Encyclopedia of Ecology* 185–192 (Elsevier). doi:10.1016/B978-0-12-409548-9.10550-0

- 
- 21 - Brockhurst, M.A., Chapman, T., King, K.C. et al. 2014. Running with the Red Queen: the role of biotic conflicts in evolution. *Proceedings of the Royal Society B, Biological Sciences* 281: 20141382. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.1382>
- 22 - Enard, D., Cai, L., Gwennap, C. & Petrov, D. A. 2016. Viruses are a dominant driver of protein adaptation in mammals. *eLife* 5:e12469. <https://doi.org/10.7554/eLife.12469>
- 23 - Landau, L.J.B., Fam, B.S.O., Yépez, Y. et al. 2021. Evolutionary analysis of the anti-viral STAT2 gene of primates and rodents: Signature of different stages of an arms race. *Infection, Genetetics and Evolution* 95: 105030. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105030>