



Enquête génomique sur les origines de SARS-CoV-2

Analyses menées par

Erwan Sallard, José Haloy, Didier Casane, Etienne Decroly et Jacques van Helden

Revue en français: Sallard, E., Halloy, J., Casane, D., van Helden, J. & Decroly, É. 2020. Med Sci (Paris) 36: 783–796. DOI: <https://doi.org/10.1051/medsci/2020123>

English review: Sallard, E., Halloy, J., Casane, D. et al. Tracing the origins of SARS-COV-2 in coronavirus phylogenies: a review. Environ Chem Lett (2021). <https://doi.org/10.1007/s10311-020-01151-1>

Une lettre ouverte pour une enquête indépendante sur les origines de SARS-CoV-2

1. USA: [Wall Street Journal article](#) + [open letter](#)
2. France [Le Monde article](#) + [open letter](#)
3. Mexico: [Proceso](#) article + open letter
4. USA [New York Times article](#) + [open Letter](#)
5. Depuis lors: 91 articles parus dans la presse

04/03/2021 WHO Investigators to Scrap Interim Report on Probe of Covid-19 Origins, Amid U.S.-China Tensions - WSJ
This copy is for your personal, non-commercial use only. To order presentation-ready copies for distribution to your colleagues, clients or customers visit <https://www.wsj.com/articles/who-investigators-to-scrap-interim-report-on-probe-of-covid-19-origins-1161486567>

♦ WSJ NEWS EXCLUSIVE

WHO Investigators to Scrap Interim Report on Probe of Covid-19 Origins, Amid U.S.-China Tensions

Group of scientists presses for fresh inquiry, including into lab escape theory

By [Betsy McKay](#), [Drew Hinshaw](#) and [Jeremy Page](#)
March 4, 2021 8:37 am ET

 Listen to this article
9 minutes

BEIJING—A World Health Organization team investigating the origins of Covid-19 is planning to scrap an interim report on its recent mission to China amid mounting tensions between Beijing and Washington over the investigation and an appeal from one international group of scientists for a new probe.

The group of two dozen scientists is calling [in an open letter](#) on Thursday for a new international inquiry. They say the WHO team that last month completed a [mission to Wuhan](#)—the Chinese city where the first known cases were found—had insufficient access to adequately investigate possible sources of the new coronavirus, including whether it slipped from a laboratory.

Their appeal comes as the U.S.—which recently reversed a decision to leave the WHO—[lobbies for greater transparency](#) in the investigation, saying it is waiting to scrutinize the report on the Wuhan mission, and urging China to release all relevant data, including on the first confirmed infections in December 2019, and [potential earlier ones](#).

PLANÈTE • CORONAVIRUS ET PANDMÉIE DE COVID-19

Relevant les failles de la mission de l'OMS à Wuhan, des scientifiques appellent à une enquête indépendante sur les origines du Covid-19

Le groupe enjoint la communauté internationale de créer une nouvelle structure et un processus capables de pallier les failles qu'ils identifient dans la mission actuelle.

Par Stéphane Foucart

Publié aujourd'hui à 16h04, mis à jour à 16h05 • Lecture 5 min.

Article réservé aux abonnés



Peter Ben Embarek, de l'Organisation mondiale de la santé présente un tableau montrant les voies de transmission du virus lors d'une conférence de presse conjointe tenue à la fin de la mission de l'OMS, à Wuhan, le 9 février 2021. NG HAN GUAN / AP

« Elucider les origines du SARS-CoV-2 est crucial pour mieux faire face à l'épidémie actuelle et réduire les risques de futures pandémies. Malheureusement, plus d'un an après l'apparition des premiers cas, les origines de la pandémie sont toujours inconnues. » Moins d'un mois après la fin des travaux de la mission conjointe de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et des autorités chinoises, chargée d'enquêter sur le transfert à l'homme du nouveau coronavirus, un collectif d'une trentaine de personnalités appelle à la conduite d'une investigation complète et indépendante aux sources de la pandémie de Covid-19.

Pourquoi l'origine de SARS-CoV-2 suscite-t-elle des débats ?

Pourquoi la question des origines se pose-t-elle ?

- Dès le début de la pandémie, la question des origines du virus a suscité de fortes controverses : origine naturelle (transfert d'animal à humain) ou artificielle (produit/accident de laboratoire) ?
- Les éléments de la controverse
 - ❑ Le virus a émergé dans la ville de Wuhan, où est situé le laboratoire de référence pour les recherches sur les coronavirus
 - ❑ Ce laboratoire réalise des expériences sur les coronavirus, notamment de gain de fonction
 - ❑ L'hypothèse d'une contamination dans le marché de Wuhan et des pangolins est fortement remise en cause
 - ❑ Certains chercheurs affirment que le génome de SARS-CoV-2 résulte de manipulations génétiques
 - ❑ Un an après le virus proximal et l'hôte intermédiaire ne sont pas identifiés
 - ❑ Le débat scientifique est fortement perturbé par le contexte politique et géopolitique

Un virus synthétique avec des bouts de HIV ?

Le 17 avril 2020, le Professeur Luc Montagnier, Prix Nobel de médecine pour sa contribution à la découverte du HIV (le virus responsable du SIDA), défraie la chronique en annonçant sur plusieurs médias (Pourquoi Docteur, CNEWS) que le génome du coronavirus SARS-CoV-2, agent de la pandémie COVID-19, comporte quatre fragments de séquences provenant du HIV. De plus, il affirme que la présence de ces séquences ne résulte pas d'une recombinaison naturelle (fréquente chez les virus) ou d'un accident, mais d'un vrai travail d'ingénieur, effectué intentionnellement, vraisemblablement dans le cadre de recherches visant à développer des vaccins contre le HIV.

Pour appuyer sa théorie, Luc Montagnier cite deux études :

- le travail d'un collègue mathématicien, Jean-Claude Perez, qui "a fouillé les moindres détails de la séquence",
- une analyse des séquences génomiques et protéiques des coronavirus préalablement publiée par une équipe indienne, qui a, selon lui, "été forcée de rétracter" sa publication.

Professeur Luc Montagnier : Le virus covid19 est une manipulation humaine

(<https://www.youtube.com/watch?v=qSWCLHIOiMo>).

"Je suis arrivé à la conclusion qu'il y avait eu une manipulation de ce virus. [...] Il y a un modèle qui est évidemment le virus classique, et là c'était un modèle venant de la chauve-souris, et là, à ce modèle on a par-dessus ajouté les séquences du VIH, du SIDA. ... Non, ce n'est pas naturel, c'était un travail de professionnel, de biologiste moléculaire, très minutieux, on peut dire d'horloger, au niveau des séquences. Dans quel but ce n'est pas clair. Mon travail c'est d'exposer les faits, c'est tout. Je n'accuse personne, je ne sais pas qui a fait ça et pourquoi. La possibilité c'est qu'on a voulu faire un vaccin contre le SIDA. Donc on a pris des petites séquences du virus [HIV] et on les a installées dans la séquence plus grande du coronavirus. [...] Il y a quand même une volonté d'étouffement, nous ne sommes pas les premiers. Un groupe de chercheurs indiens très renommés avaient publié la même chose, on les a forcés à rétracter. Si vous regardez leur publication vous voyez une grande bande "annulé"."

Expériences de gain de fonction

- Les coronavirus responsables des dernières émergences épidémiques chez l'humain trouvaient leur origine dans un "réservoir naturel" constitué par les chauves-souris.
- La transmission à l'homme passe généralement par un hôte animal intermédiaire: la civette pour le SRAS (2002) et le dromadaire pour le MERS (2012).
- Pour la pandémie COVID-19 on a invoqué le pangolin comme hôte intermédiaire, en suggérant que le passage à l'homme provenait d'animaux vendus sur le marché de Wuhan.
- Certains laboratoires de virologie pratiquent des expériences dites "de gain de fonction" qui consistent à modifier un virus pour le rendre plus virulent ou plus contagieux, afin d'étudier les mécanismes moléculaires de l'infection virale.
- Ceci suscite de fortes réticences au sein même de leur communauté.
- 2011: Ron Fouchier annonce qu'il a produit un virus H5N1 modifié (9 mutations ponctuelles) pour augmenter sa contagiosité chez le furet.
- Moratoire:
 - En 2014 le NIH annonce qu'il ne financera plus les expériences de gain de fonction
 - En 2017 il lève cette mesure, en invoquant l'intérêt de ces expériences pour comprendre les mécanismes de l'infection virale.
- Plusieurs incidents ont déjà été rapportés concernant des fuites accidentelles de virus de laboratoires.

- Andersen et collègues publient dès janvier 2020 un article affirmant que SARS-CoV-2 est sans aucun doute d'origine naturelle.
- Cette position a été rapidement adoptée dans l'ensemble des journaux scientifiques, en citant de façon récurrente cet article.
- Arguments principaux:
 - La séquence du domaine de liaison au récepteur (RBD) est optimale pour se lier au récepteur ACE2, mais d'une façon différente de celles qu'on connaissait jusqu'alors. D'après les auteurs, si on avait conçu un virus dans le but de le rendre infectieux pour l'homme, on n'aurait pas pu concevoir cette séquence.
 - On ne trouve pas dans ce génome de traces d'ingénierie moléculaire (par exemple des sites de restriction).

correspondence



The proximal origin of SARS-CoV-2

NATURE MEDICINE | VOL 26 | APRIL 2020 | 450-455 | www.nature.com/naturemedicine

While the analyses above suggest that SARS-CoV-2 may bind human ACE2 with high affinity, computational analyses predict that the interaction is not ideal and that the RBD sequence is different from those shown in SARS-CoV to be optimal for receptor binding. Thus, the high-affinity binding of the SARS-CoV-2 spike protein to human ACE2 is most likely the result of natural selection on a human or human-like ACE2 that permits another optimal binding solution to arise. This is strong evidence that SARS-CoV-2 is not the product of purposeful manipulation.

Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I., Holmes, E.C., and Garry, R.F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine* 26, 450–452.

- La séquence du domaine de liaison au récepteur (RBD) est optimale pour se lier au récepteur ACE2, mais d'une façon différente de celles qu'on connaissait jusqu'alors. D'après les auteurs, si on avait conçu un virus dans le but de le rendre infectieux pour l'homme, on n'aurait pas pu concevoir cette séquence.
 - **Oui mais** les auteurs n'envisagent pas une autre voie possible : en cultivant des virus sur des cellules (en labo) on peut réaliser une sélection artificielle, qui peut déboucher sur des souches adaptées sans nécessiter de connaissance a priori des séquences.
- On ne trouve pas dans ce génome de traces d'ingénierie moléculaire (par exemple des sites de restriction)
 - **Vraiment ?** Si on cherche des sites de restriction on en trouve (ce qui ne prouve pas qu'on les y a mis)
 - De plus, les techniques de biologie synthétique permettent depuis 15 ans de générer une molécule d'ADN de novo, sans recourir à des enzymes de restriction (et donc sans trace).

correspondence



The proximal origin of SARS-CoV-2

NATURE MEDICINE | VOL 26 | APRIL 2020 | 450-455 | www.nature.com/naturemedicine

While the analyses above suggest that SARS-CoV-2 may bind human ACE2 with high affinity, computational analyses predict that the interaction is not ideal and that the RBD sequence is different from those shown in SARS-CoV to be optimal for receptor binding. Thus, the high-affinity binding of the SARS-CoV-2 spike protein to human ACE2 is most likely the result of natural selection on a human or human-like ACE2 that permits another optimal binding solution to arise. This is strong evidence that SARS-CoV-2 is not the product of purposeful manipulation.

Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I., Holmes, E.C., and Garry, R.F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. Nature Medicine 26, 450–452.

27 scientifiques soutiennent l'hypothèse de l'origine naturelle

Le 19 février 2020, 27 scientifiques publient dans la prestigieuse revue The Lancet un appel à

- soutenir les collègues chinois qui contribuent avec nous à lutter contre l'épidémie Covid-19 ;
- partager les données de recherche pour permettre à tous d'en disposer et progresser rapidement ;
- *“condamner fermement les théories complotistes qui suggèrent que le virus pourrait avoir une origine non-naturelle”* ;
- promouvoir la preuve scientifique et l'unité par rapport à la désinformation et aux conjectures.

Calisher, C., Carroll, D., Colwell, R., Corley, R.B., Daszak, P., Drosten, C., et al. 2020. Statement in support of the scientists, public health professionals, and medical professionals of China combatting COVID-19. The Lancet 395: e42–e43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30418-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30418-9)

Statement in support of the scientists, public health professionals, and medical professionals of China combatting COVID-19

We are public health scientists who have closely followed the emergence of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) and are deeply concerned about its impact on global health and wellbeing. We have watched as the scientists, public health professionals, and medical professionals of China, in particular, have worked diligently and effectively to rapidly identify the pathogen behind this outbreak, put in place significant measures to reduce its impact, and share their results transparently with the global health community. This effort has been remarkable.

We sign this statement in solidarity with all scientists and health professionals in China who continue to save lives and protect global health during the challenge of the COVID-19 outbreak. We are all in this together, with our Chinese counterparts in the forefront, against this new viral threat.

The rapid, open, and transparent sharing of data on this outbreak is now being threatened by rumours and misinformation around its origins. We stand together to strongly condemn conspiracy theories suggesting that COVID-19 does not have a natural origin. Scientists from multiple countries have published and analysed genomes of the causative agent,

nothing but create fear, rumours, and prejudice that jeopardise our global collaboration in the fight against this virus. We support the call from the Director-General of WHO to promote scientific evidence and unity over misinformation and conjecture.¹⁴ We want you, the science and health professionals of China, to know that we stand with you in your fight against this virus.

We invite others to join us in supporting the scientists, public health professionals, and medical professionals of Wuhan and across China. Stand with our colleagues on the frontline!

We speak in one voice. To add your support for this statement, sign our letter online. LM is editor of ProMED-mail. We declare no competing interests.

Charles Calisher, Dennis Carroll, Rita Colwell, Ronald B Corley, Peter Daszak, Christian Drosten, Luis Enjuanes, Jeremy Farrar, Hume Field, Josie Golding, Alexander Gorbalyena, Bart Haagmans, James M Hughes, William B Karesh, Gerald T Keusch, Sai Kit Lam, Juan Lubroth, John S Mackenzie, Larry Madoff, Jonna Mazet, Peter Palese, Stanley Perlman, Leo Poon, Bernard Roizman, Linda Saif, Kanta Subbarao, Mike Turner
COVID19statement@gmail.com

Colorado State University, Fort Collins, CO, USA (CC); Scowcroft Institute of International Affairs, Texas A&M, College Station, TX, USA (DC); University of Maryland, College Park, MD, USA (RC); NEIDL Institute (RBC), Boston University (GTK), Boston, MA, USA; EcoHealth Alliance, New York, NY, USA (PD); Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany (CD); National Center of Biotechnology, Madrid, Spain (LE); The Wellcome Trust, London, UK (JF, JG, MT); School of Veterinary Science, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia (HF); Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands (AG); Erasmus Medical

Hong Kong, Hong Kong (LP); University of Chicago, Chicago, IL, USA (BR); The Ohio State University, Columbus, OH, USA (LS); and The University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia (KS)

- 1 Gorbalyena AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020; published online Feb 11. DOI:10.2020.02.07.937862 (preprint).
- 2 Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; published online Feb 3. DOI:10.1038/s41586-020-2012-7.
- 3 Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; published online Jan 30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- 4 Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *NEJM* 2020; published online Jan 24. DOI:10.1056/NEJMoa2001017.
- 5 Ren L, Wang Y-M, Wu Z-Q, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in humans: a descriptive study. *Chin Med J* 2020; published online Feb 11. DOI:10.1097/CM9.0000000000000722.
- 6 Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Tsioufas S. Full-genome evolutionary analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol* 2020; published online Jan 29. DOI:10.1016/j.meegid.2020.104212.
- 7 Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M. The 2019-nCoV coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. *J Med Virol* 2020; published online Jan 29. DOI:10.1002/jmv.25688.
- 8 Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol* 2020; published online Jan 29. DOI:10.1128/JVI.00127-20.
- 9 US Center for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation summary. Feb 16, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/situation-summary.html> (accessed Feb 8, 2020).
- 10 Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Feb 16, 2020*; <http://virological.org/t/the-proximal-origin-of-sars-cov-2/398> (accessed Feb 17, 2020).
- 11 Bengis R, Leighton F, Fischer J, Artois M, et al. SARS-CoV-2 genome analysis. <https://www.gisaid.org/ncfu/applications/new/>



Published Online
February 18, 2020
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30418-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30418-9)

For the Chinese translation see Online for appendix

To register your support see <http://chnjg.5150pt195kf>

For the SARS-CoV-2 genome analysis see <https://www.gisaid.org/ncfu/applications/new/>

- Sirotkin & Sirotkin discutent des faiblesses des arguments d'Andersen
- Ils soulignent également l'absence générale d'évaluation sérieuse des hypothèses alternatives concernant les possibilité d'échappement de laboratoire.
- Ils développent l'historique des accidents de laboratoire, et évaluent les scénarios qui permettraient également de comprendre la nature des données en notre possession.
- Des passages successifs d'une souche virale d'une espèce à l'autre (en culture cellulaire ou sur animaux) donneraient le même effet : une divergence accélérée par rapport aux taux de mutations en milieu naturel.

PROBLEMS & PARADIGMS

Prospects & Overviews

BioEssays

www.bioessays-journal.com

Might SARS-CoV-2 Have Arisen via Serial Passage through an Animal Host or Cell Culture?

A potential explanation for much of the novel coronavirus' distinctive genome

Karl Sirotkin* and Dan Sirotkin

Despite claims from prominent scientists that SARS-CoV-2 indubitably emerged naturally, the etiology of this novel coronavirus remains a pressing and open question: Without knowing the true nature of a disease, it is impossible for clinicians to appropriately shape their care, for policy-makers to correctly gauge the nature and extent of the threat, and for the public to appropriately modify their behavior. Unless the intermediate host necessary for completing a natural zoonotic jump is identified, the dual-use gain-of-function research practice of viral serial passage should be considered a viable route by which the novel coronavirus arose. The practice of serial passage mimics a natural zoonotic jump, and offers explanations for SARS-CoV-2's distinctive spike-protein region and its unexpectedly high affinity for angiotensin converting enzyme (ACE2), as well as the notable polybasic furin cleavage site within it. Additional molecular clues raise further questions, all of which warrant full investigation into the novel coronavirus's origins and a re-examination of the risks and rewards of dual-use gain-of-function research.

same genetic signatures behind as a natural jump but occurring in a much shorter period of time.

The genetic signatures in question includes two distinctive features possessed by SARS-CoV-2's spike-protein: the unique sequence in the receptor binding domain (RBD), a region known to be critical for SARS-CoV-2's utilization of human angiotensin converting enzyme (ACE2), which is the cell surface receptor used by both SARS-CoV and SARS-CoV-2 for fusion with target cells and subsequent cell entry. The second feature is the presence of a polybasic furin cleavage site, which is also known as a multibasic cleavage site (MBS)—a four amino acid insertion with limited sequence flexibility—within the coronavirus's novel spike-protein, that is not found in SARS-CoV or other lineage B coronaviruses. This furin cleavage site,

- Le 17 November 2020, la revue Bioessays publie un article de Segreto & Deigin qui examine l'hypothèse d'un virus conçu en laboratoire.
- Ils discutent de l'importance d'une séquence de 12 nucléotides unique au génome de SARS-CoV-2 (on ne la trouve chez aucun autre coronavirus), et discutent de la possibilité que cette séquence ait été insérée par des méthodes de biologie moléculaire (mutagenèse dirigée).

Received: 2 September 2020 | Revised: 16 October 2020

DOI: 10.1002/bies.202000240

PROBLEMS & PARADIGMS

Prospects & Overviews

BioEssays WILEY

The genetic structure of SARS-CoV-2 does not rule out a laboratory origin

SARS-COV-2 chimeric structure and furin cleavage site might be the result of genetic manipulation

Rossana Segreto¹ | Yuri Deigin²

¹ Department of Microbiology, University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

² Youthereum Genetics Inc., Toronto, Ontario, Canada

Correspondence

Rossana Segreto, Department of Microbiology, University of Innsbruck, Technikerstraße 25, 6020 Innsbruck, Austria.
Email: Rossana.Segreto@uibk.ac.at

No external funding was received for this work.

Rossana Segreto and Yuri Deigin contributed equally to this study.

Abstract

Severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV)-2's origin is still controversial. Genomic analyses show SARS-CoV-2 likely to be chimeric, most of its sequence closest to bat CoV RaTG13, whereas its receptor binding domain (RBD) is almost identical to that of a pangolin CoV. Chimeric viruses can arise via natural recombination or human intervention. The furin cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 confers to the virus the ability to cross species and tissue barriers, but was previously unseen in other SARS-like CoVs. Might genetic manipulations have been performed in order to evaluate pangolins as possible intermediate hosts for bat-derived CoVs that were originally unable to bind to human receptors? Both cleavage site and specific RBD could result from site-directed mutagenesis, a procedure that does not leave a trace. Considering the devastating impact of SARS-CoV-2 and importance of preventing future pandemics, researchers have a responsibility to carry out a thorough analysis of all possible SARS-CoV-2 origins.

KEYWORDS

BTCov/4991, furin cleavage site, Gain-of-function studies, pangolin CoV, RaTG13, receptor binding domain, SARS-CoV-2

Segreto, R. & Deigin, Y. n.d. The genetic structure of SARS-CoV-2 does not rule out a laboratory origin. BioEssays n/a: 2000240.

(<https://doi.org/10.1002/bies.202000240>)

Une arme biologique ?

- Li-Meng Yan
 - chercheuse chinoise réfugiée aux Etats-Unis
 - travaillait dans le laboratoire de référence de l'OMS pour la Chine
- En septembre et octobre 2020, elle publie sur zenodo (dépôt d'oeuvres électroniques, sans révision par des experts) deux articles, où elle affirme que
 - le virus résulte de manipulations génétiques reposant sur les méthodes classiques de biologie moléculaire (recombinaison d'ADN au moyen d'enzymes de restriction) ;
 - ce virus est une arme biologique.
- Ses articles n'ont pas encore été publiés, mais ils sont téléchargés et fortement médiatisés.
- Les arguments sous-jacents font cependant l'objet de critiques par les spécialistes.

Yan, Li-Meng, Kang, Shu, Guan, Jie & Hu, Shanchang. 2020a. SARS-CoV-2 Is an Unrestricted Bioweapon: A Truth Revealed through Uncovering a Large-Scale, Organized Scientific Fraud. , doi: [10.5281/ZENODO.4073131](https://doi.org/10.5281/ZENODO.4073131). Zenodo.

Yan, Li-Meng, Kang, Shu, Guan, Jie & Hu, Shanchang. 2020b. Unusual Features of the SARS-CoV-2 Genome Suggesting Sophisticated Laboratory Modification Rather Than Natural Evolution and Delineation of Its Probable Synthetic Route. , doi: [10.5281/ZENODO.4028830](https://doi.org/10.5281/ZENODO.4028830). Zenodo.

zenodo Search Upload Communities Log in Sign up

September 14, 2020 Working paper Open Access

Unusual Features of the SARS-CoV-2 Genome Suggesting Sophisticated Laboratory Modification Rather Than Natural Evolution and Delineation of Its Probable Synthetic Route

Yan, Li-Meng; Kang, Shu; Guan, Jie; Hu, Shanchang

The COVID-19 pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 has led to over 910,000 deaths worldwide and unprecedented decimation of the global economy. Despite its tremendous impact, the origin of SARS-CoV-2 has remained mysterious and controversial. The natural origin theory, although widely accepted, lacks substantial support. The alternative theory that the virus may have come from a research laboratory is, however, strictly censored on peer-reviewed scientific journals. Nonetheless, SARS-CoV-2 shows biological characteristics that are inconsistent with a naturally occurring, zoonotic virus. In this report, we describe the genomic, structural, medical, and literature evidence, which, when considered together, strongly contradicts the natural origin theory. The evidence shows that SARS-CoV-2 should be a laboratory product created by using bat coronaviruses ZC45 and/or ZXC21 as a template and/or backbone. Building upon the evidence, we further postulate a synthetic route for SARS-CoV-2, demonstrating that the laboratory-creation of this coronavirus is convenient and can be accomplished in approximately six months. Our work emphasizes the need for an independent investigation into the relevant research laboratories. It also argues for a critical look into certain recently published data, which, albeit problematic, was used to support and claim a natural origin of SARS-CoV-2. From a public health perspective, these actions are necessary as knowledge of the origin of SARS-CoV-2 and of how the virus entered the human population are of pivotal importance in the fundamental control of the COVID-19 pandemic as well as in preventing similar, future pandemics.

776,634 views 597,172 downloads See more details...

Indexed in OpenAIRE

Publication date: September 14, 2020
DOI: [10.5281/zenodo.4028830](https://doi.org/10.5281/zenodo.4028830)
Communities: Coronavirus Disease Research Community - COVID-19
License (for files):

zenodo Search Upload Communities Jacques.van-Helden@univ-amu.fr

October 8, 2020 Working paper Open Access

SARS-CoV-2 Is an Unrestricted Bioweapon: A Truth Revealed through Uncovering a Large-Scale, Organized Scientific Fraud

Yan, Li-Meng; Kang, Shu; Guan, Jie; Hu, Shanchang

Two possibilities should be considered for the origin of SARS-CoV-2: natural evolution or laboratory creation. In our earlier report titled "Unusual Features of the SARS-CoV-2 Genome Suggesting Sophisticated Laboratory Modification Rather Than Natural Evolution and Delineation of Its Probable Synthetic Route", we disproved the possibility of SARS-CoV-2 arising naturally through evolution and instead proved that SARS-CoV-2 must have been a product of laboratory modification. Despite this and similar efforts, the laboratory creation theory continues to be downplayed or even diminished. This is fundamentally because the natural origin theory remains supported by several novel coronaviruses published after the start of the outbreak. These viruses (the RaTG13 bat coronavirus, a series of pangolin coronaviruses, and the RmYN02 bat coronavirus) reportedly share high sequence homology with SARS-CoV-2 and have altogether constructed a seemingly plausible pathway for the natural evolution of SARS-CoV-2. Here, however, we use in-depth analyses of the available data and literature to prove that these novel animal coronaviruses do not exist in nature and their sequences have been fabricated. In addition, we also offer our insights on the hypothesis that SARS-CoV-2 may have originated naturally from a coronavirus that infected the Mojiang miners.

Revelation of these virus fabrications renders the natural origin theory unfounded. It also strengthens our earlier assertion that SARS-CoV-2 is a product of laboratory modification, which can be created in approximately six months using a template virus owned by a laboratory of the People's Liberation Army (PLA). The fact that data fabrications were used to cover up the true origin of SARS-CoV-2 further implicates that the laboratory modification here is beyond simple gain-of-

161,914 views 90,966 downloads See more details...

Indexed in OpenAIRE

Publication date: October 8, 2020
DOI: [10.5281/zenodo.4073131](https://doi.org/10.5281/zenodo.4073131)
License (for files): [Creative Commons Attribution 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

- Processus de publication dans un journal scientifique
 - Les auteurs soumettent un article
 - → l'éditeur évalue sa pertinence
 - → il l'envoie à des experts (généralement anonymes)
 - → les rapporteurs évalue la qualité scientifique et émettent des commentaires
 - → les auteurs révisent l'article et le re-soumettent
 - → les rapporteurs ré-évaluent
 - → si l'article répond à leurs critiques initiales, l'éditeur l'accepte pour publication

- Deux modes de financement des publications scientifiques
 - Par les lecteurs
 - Par les auteurs
- Un biais du deuxième système : en payant pour publier on devient annonceur, la publication scientifique se rapproche sensu stricto d'une publicité
- Une dérive des publications payées par les auteurs: les revues prédatrices
 - Ces revues inondent les scientifiques de messages les invitant à publier leurs travaux
 - L'expertise des rapporteurs est réduite à presque rien, voire rien du tout
 - Ces "revues" vivent des frais de publication versés par les auteurs
 - Preuve par l'absurde: hydroxychloroquine et trottinettes
- Le nuance
 - La rigueur du processus scientifique
 - La reconnaissance de la revue par les spécialistes du domaine (citations)
 - Adéquation de la revue avec la thématique
 - Une évaluation au cas par cas de la qualité scientifique de chaque articles



17 AOÛT 2020 PAR HUET

Ce que révèle le canular
« Hydroxychloroquine »



Rire, bien sûr, mais aussi agir. C'est la leçon qu'il faut tirer du formidable canular dénonciateur opéré par une bande de jeunes scientifiques à l'humour féroce, au détriment de la revue *Asian Journal of Medicine and Health*. Une revue ciblée pour avoir publié une simili étude promouvant l'hydroxychloroquine pour traiter le Covid-19.



Cette étude (Violaine Guérin et al.) avait été rejetée par toutes les revues sérieuses à laquelle elle avait été envoyée. Et donc finalement publiée dans *Asian Journal of Medicine and Health*, revue prédatrice comptant parmi ces revues totalement bidon, sans réelle relecture par les pairs et où, moyennant paiement, il est possible de publier... vraiment n'importe quoi. Or, dès après cette publication, de nombreux articles de presse écrite et radio

sont venus désinformer leurs lecteurs en s'appuyant sur cette publication pour affirmer qu'il s'agissait de science normale.

Didier Lembrouille et Nemo Macron

Le blog de **Sylvestre Huet**, journaliste, spécialisé en sciences depuis 1986

ARTICLES RÉCENTS

Menaces de coupures sur le jus d'hiver

2020 en surchauffe climatique

Loi recherche : la colère du biologiste

CO2 : la Covid-19 surpasse la 2ème guerre mondiale

Le CNRS désavoué par la justice dans l'affaire Menuet

COMMENTAIRES RÉCENTS

timiota dans Un séisme majeur menace Istanbul

Desman dans Un séisme majeur menace Istanbul

Kamel E. dans Un séisme majeur menace Istanbul

huet dans Le climat du XXe siècle sans précédent depuis Jésus Christ

timiota dans Le climat du XXe siècle sans précédent depuis Jésus Christ

Recherche...

Une enquête génomique

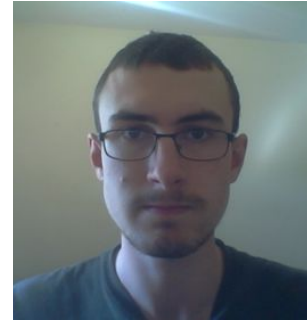
Comment distinguer les hypothèses de théories complotistes ?

- Des théories alternatives concernant les origines de SARS-CoV-2 ont rapidement circulé dans les réseaux sociaux et sur la toile (blogs, vidéos).
- Une partie de ces théories reposent sur une analyse fondée sur des hypothèses concernant les intérêts de différents acteurs de la société : compagnies pharmaceutiques, instituts de recherche, gouvernements, fondations.
- Certaines théories sont carrément délirantes, en spéculant sur un plan soigneusement orchestré : selon les auteurs, le virus aurait été créé de toutes pièces par un institut de recherche, et intentionnellement lâché dans la population afin d'administrer de force un vaccin. Ce vaccin lui-même contiendrait des nanoparticules qui, une fois injectées dans notre corps, permettraient de suivre tous nos déplacements en passant par la 5G, même si nous ne portons pas de téléphone ou de GPS.
- Une conséquence de cette polarisation est que depuis février 2020 il était très difficile de simplement poser la question de l'origine du virus sans être immédiatement soupçonné d'alimenter ces théories délirantes.

- Examiner toutes les hypothèses sous un angle rationnel.
- Collecter des indices factuels de nature diverses.
- Évaluer le degré de fiabilité de chaque élément d'information.
- Évaluer en quoi chaque information peut contribuer à renforcer ou déforcer l'une des hypothèses en présence.
- Éviter délibérément de considérer comme preuve un raisonnement basé sur l'intérêt des uns ou des autres ("à qui profite le crime").
- Tenir compte cependant du contexte sociétal (pratiques des laboratoires de virologie, financements de la recherche, interactions entre chercheurs, ...) pour évaluer la vraisemblance de certaines hypothèses.

A l'origine de cette conférence

- Cette conférence repose en grande partie sur un travail d'équipe mené durant le confinement d'avril-mai 2020.
- Nous remercions les nombreux collègues qui nous ont suggéré des améliorations sur les premières versions du manuscrit.
- Afin d'assurer la traçabilité et la reproductibilité de nos analyses, les données utilisées et les logiciels développés sont en libre accès
 - https://ivanheld.github.io/SARS-CoV-2_origins/



Erwan Sallard
Étudiant à l'Institut de Biologie
Ecole Normale Supérieure, Paris



Didier Casane
Biologie évolutive
Professeur, Université de Paris



José Halloy
Modélisation des systèmes biologiques
Professeur, Université de Paris



Etienne Decroly
Virologie
Dir. de Recherches, CNRS

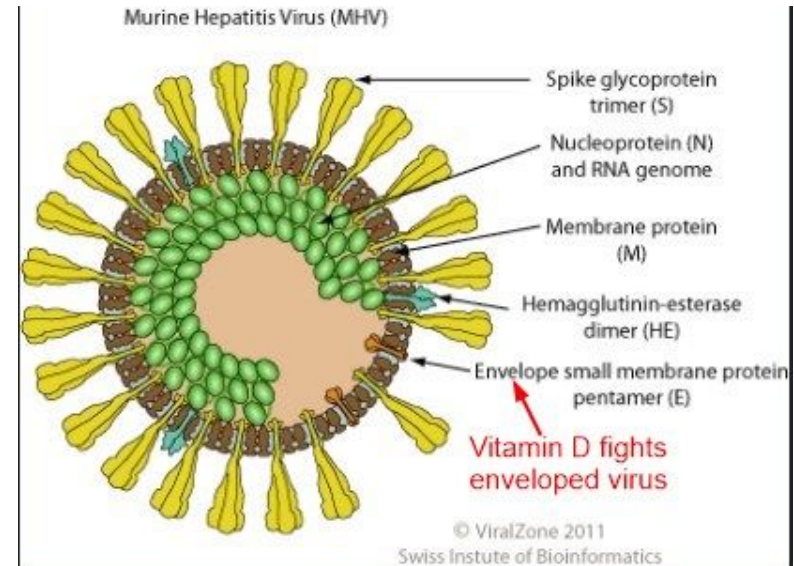
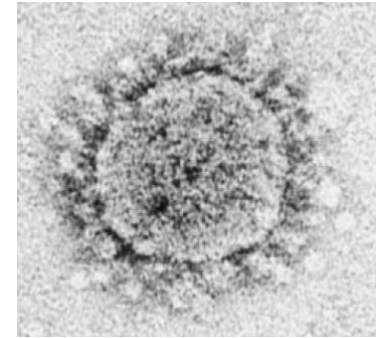
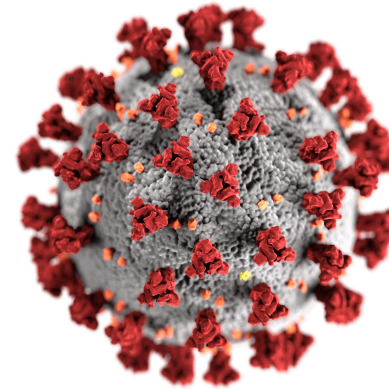
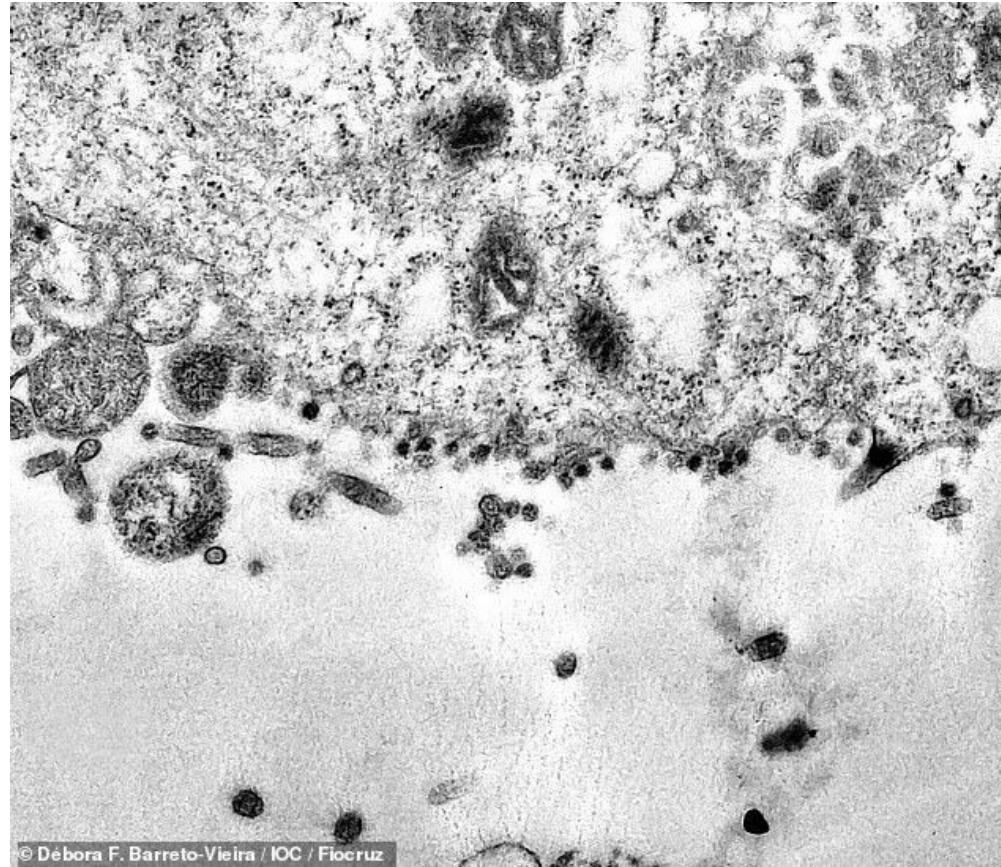


Jacques van Helden
Bioinformatique
Professeur, Aix-Marseille Université

- Sallard, E., Halloy, J., Casane, D., van Helden, J. & Decroly, É. 2020. **Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus.** *Med Sci (Paris)* 36: 783–796.
- English version : Erwan Sallard, José Halloy, Didier Casane, Etienne Decroly, Jacques van Helden. **Tracing the origins of SARS-CoV-2 in coronavirus phylogenies.** [hal-02891455](https://doi.org/10.1007/s12250-020-00289-1)

Biologie de SARS-CoV-2

Coronavirus



Le génome des coronavirus est constitué d'ARN

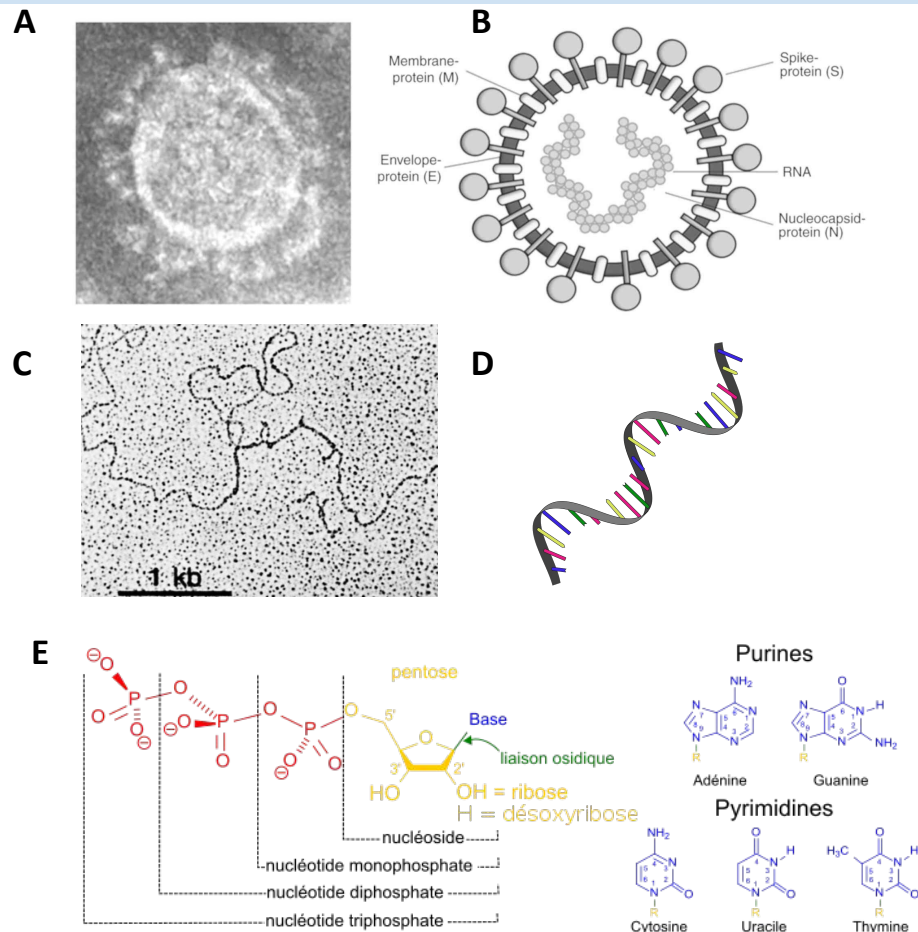
- Le génome est l'ensemble du matériel génétique d'un organisme
- Le génome des coronavirus est constitué d'acide ribonucléique (ARN).

Légende de la figure

- A. Micrographie électronique d'un virion de coronavirus.
- B. Schéma de la structure du virion. Le chapelet à l'intérieur symbolise l'ARN.
- C. Micrographie électronique de l'ARN viral extrait de son enveloppe
- D. Schéma de la structure de l'ARN. Les bâtonnets de couleur représentent les nucléotides

Adénine
Cytosine
Guanine
Uracile

- E. Structure chimique des nucléotides



Génome de SARS-CoV-2 de référence

- Début de la séquence génomique de SARS-CoV-2
- La taille totale fait 29 899 nucléotides
- Un des plus grands génomes parmi les virus à ARN
 - ❑ A Adénine
 - ❑ C Cytosine
 - ❑ G Guanine
 - ❑ T Uracile (on remplace le U par un T)

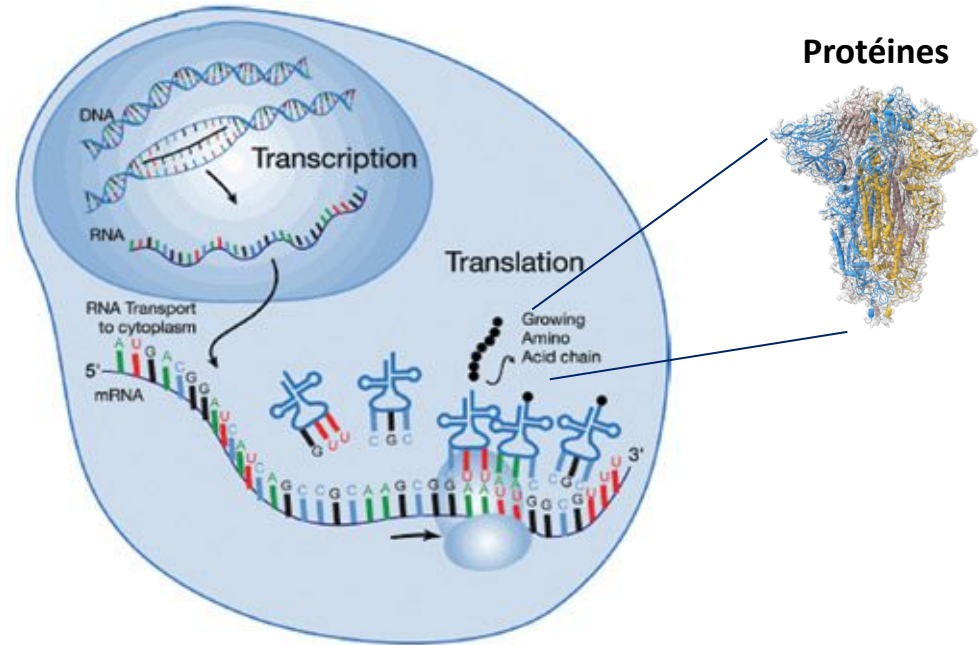
```
>MT019529.1 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate
BetaCoV/Wuhan/IPBCAMS-WH-01/2019, complete genome
ATTTAAAGGTTTATACCTTCCCAGGTAACAAACCAACCACTTTCGATCTCTTGTAGATCTGTTCTCTAAA
CGAACTTTAAAATCTGTGTGGCTGTCACCTCGGCTGCATGCTTAGTGCACCTCACGCAGTATAATTAATAAC
TAATTAAGTGTGCTGAGCAGGACACGAGTAACTCGTCTATCTTCTGCAGGCTGCTTACGGTTTCGTCCTG
TTGCAGCCGATCATCAGCACATCTAGGTTTCGTCCGGGTGTGACCGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGTCT
CCTGGTTTCAACGAGAAAAACACAGTCCAACTCAGTTTGCCTGTTTTACAGGTTTCGCGACGTGCTCGTAC
GTGGCTTTGGAGACTCCGTGGAGGAGGTCTTATCAGAGGCACGTCAACATCTTAAAGATGGCACTTGTGG
CTTAGTAGAAGTTGAAAAGGCGTTTTCCTCAACTTGAACAGCCCTATGTGTTTCAACAGTTTCGGAT
GCTCGAAGTGCACCTCATGGTTCATGTTATGGTTGAGCTGGTAGCAGAACTCGAAGGCATTTCAGTACGGTC
GTAGTGGTGGAGACTTGGTGTCTTGTCCCTCATGTGGGCGAAATACAGTGGCTTACCGCAAGGTTCT
TCTTCGTAAGAACGGTAATAAAGGAGCTGGTGGCCATAGTTACGGCGCCGATCTAAAGTCAATTTGACTTA
GGCGACGAGCTTGGCACTGATCCTTATGAAGATTTTCAAGAAAAGTGAACACTAAACATAGCAGTGGTG
TTACCCGTGAAGTTCATGCGTGGAGCTTAAACGGAGGGGCATACACTCGCTATGTCGATAACAACCTTCTGTGG
CCCTGATGGCTACCCTCTTGGAGTGCATTAAGACCTTCTAGCACGTGCTGGTAAAGCTTTCATGCACTTTG
TCCGAACAAGTGGACTTTATTGACACTAAGAGGGGTGTATACTGCTGCCGTGAACATGAGCATGAAATTTG
CTTGGTACACGGAACGTTCTGAAAAGAGCTATGAATTGCAGACACCTTTTGAATTAATTTGGCAAAGAA
ATTTGACACCTTCAATGGGGAATGTCCAAATTTTGTATTTCCCTTAAATTCATAATCAAGACTATTCAA
CCAAGGTTGAAAAGAAAAGCTTGGATGGCTTTATGGGTAGAATTCGATCTGTCTATCCAGTTGCGTCAC
CAAATGAATGCAACCAAATGTGCCTTTCAACTCTCATGAAGTGTGATCATTGTGGTGAACCTTTCATGGCA
GACGGGCGATTTTGTAAAGCCACTTGGCAATTTTGTGGCACTGAGAATTTGACTAAAGAAGGTGCCACT
ACTTGTGGTTACTTACCCCAAATGCTGTGTTAAAATTTATTGTCAGCATGTCAACAATTCAGAAGTAG
GACCTGAGCATAGTCTTGGCGAATACATAATGAATCTGGCTTGAACCACTTCTTCGTAAGGTTGGTCCG
CACTATTGCCTTTGGAGGCTGTGTGTTCTCTTATGTTGGTTGCCATAACAAGTGTGCCATTATGGGTTCCA
CGTGCTAGCGCTAACATAGGTTGTAACCATACAGGTGTTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGGTTTAAATGACA
ACCTTCTTGAAATACTCCAAAAGAGAAAGTCAACATCAATATGTTGGTGACTTTAACTTAAATGAAGA
GATCGCCATTATTTTGGCATCTTTTCTGCTTCCACAAGTGTCTTTGTGGAAACTGTGAAAGGTTTGGAT
TATAAAGCATTCAAAACAAATGTTGAATCCTGTGGTAATTTTAAAGTTACAAAAGGAAAAGCTAAAAAG
GTGCTTGAATATTTGGTGAACAGAAATCAATACTGAGTCTCTTATGCAATTTGCATCAGAGGCTGCTCG
```

- Le séquençage d'un génome viral représente un coût modique et se fait très rapidement.
- On dispose de
 - plusieurs dizaines de génomes de coronavirus non-humains
 - plusieurs dizaines de milliers de génomes de SARS-CoV-2 (humain)
- Ces données permettent de poser des questions concernant
 - l'origine animale de SARS-CoV-2
 - sa propagation dans la population humaine

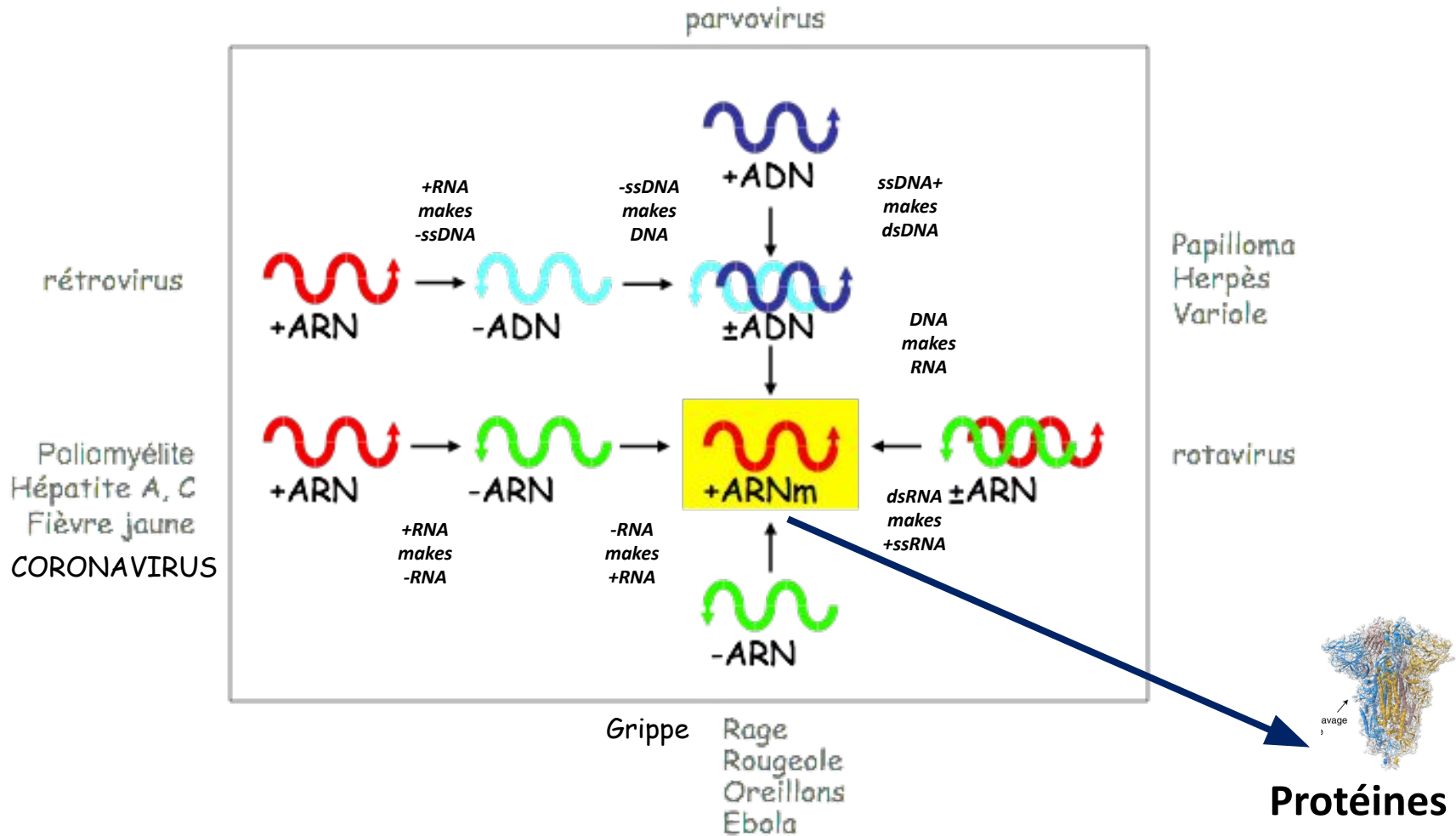
DNA makes RNA makes protein*

* Formulation compacte des flux de l'information moléculaire, par Francis Crick

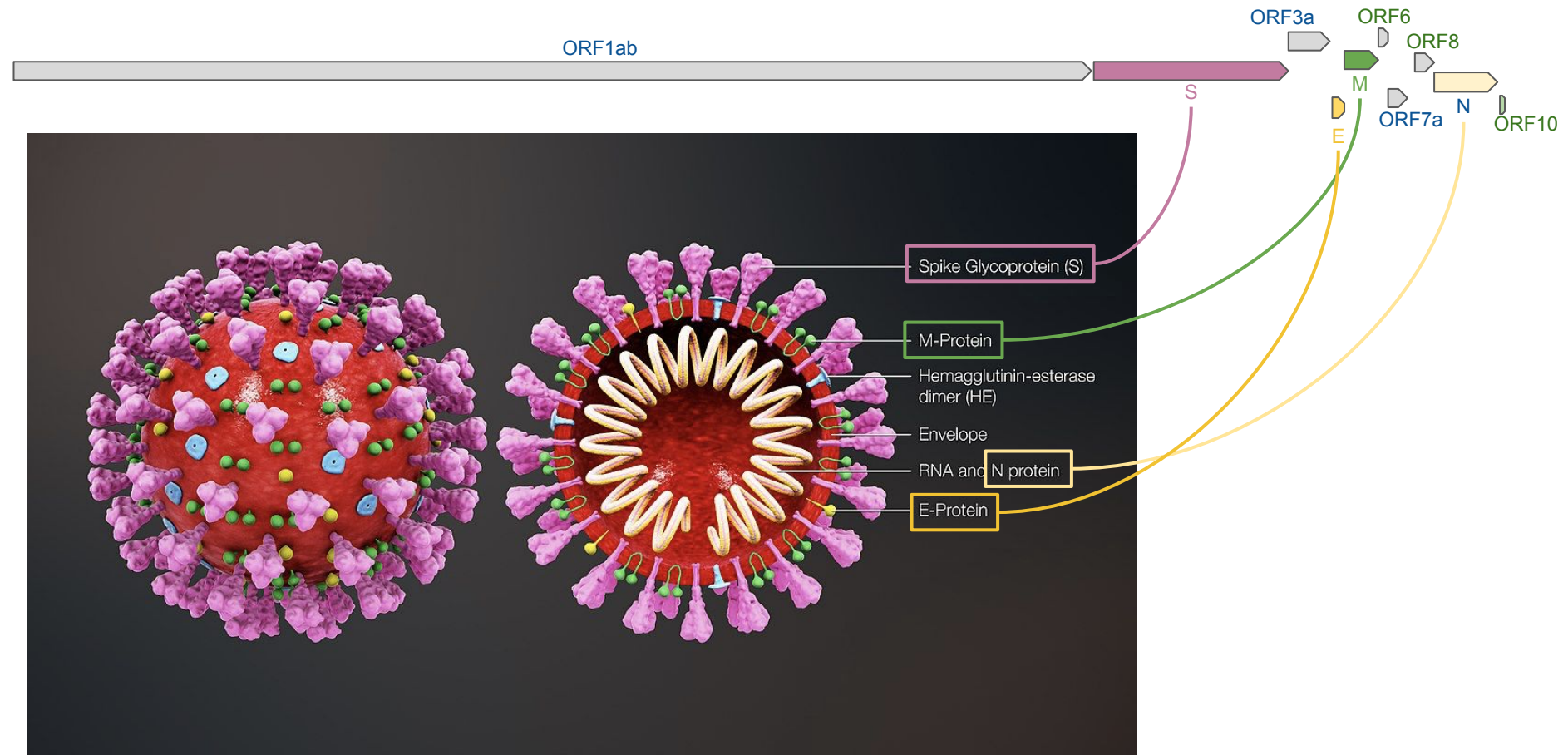
- Dans tous les organismes cellulaires
 - L'ADN sert de modèle à la synthèse d'ARN (**transcription**)
 - L'ARN sert de modèle à la synthèse des protéines (**traduction**)
- Les protéines sont les principaux acteurs moléculaires des organismes vivants
 - Enzymes
 - Transporteurs
 - Régulateurs
 - Cycle cellulaire
 - Différenciation cellulaire
 - ... un tas d'autres fonctions



Le matériel génétique des virus

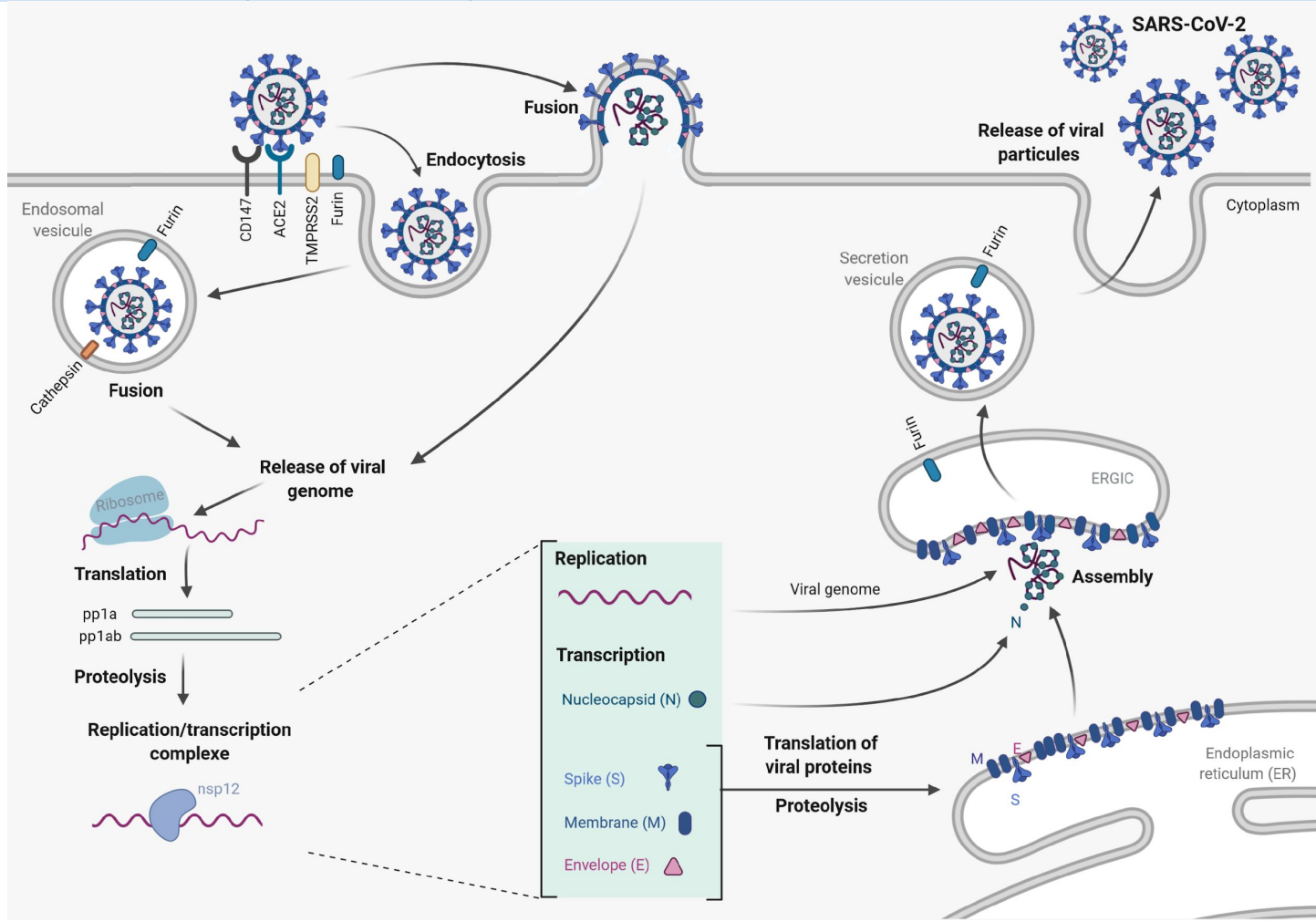


Fonction des gènes de SARS-CoV-2 – Gènes structuraux

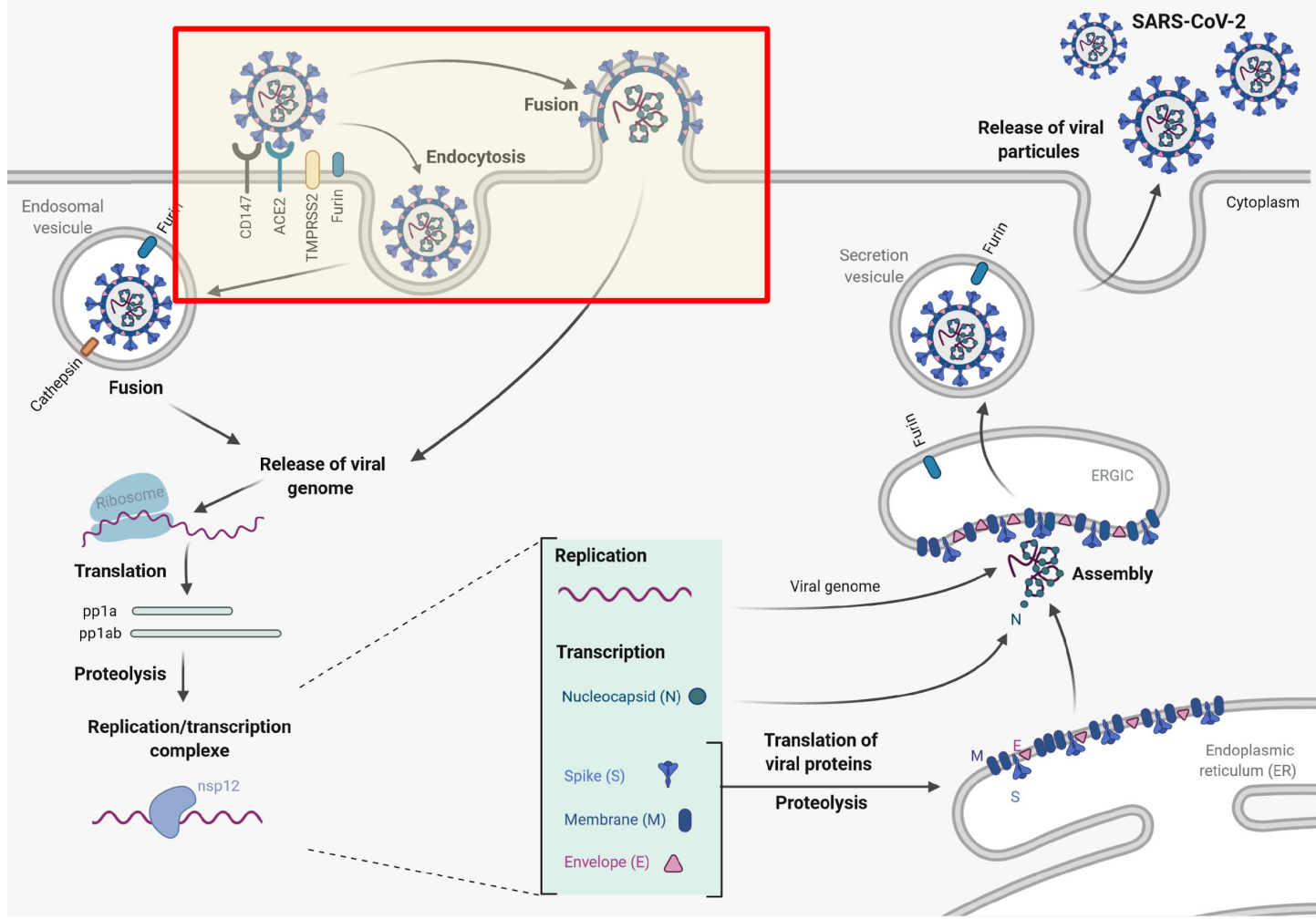


Mécanismes d'infection

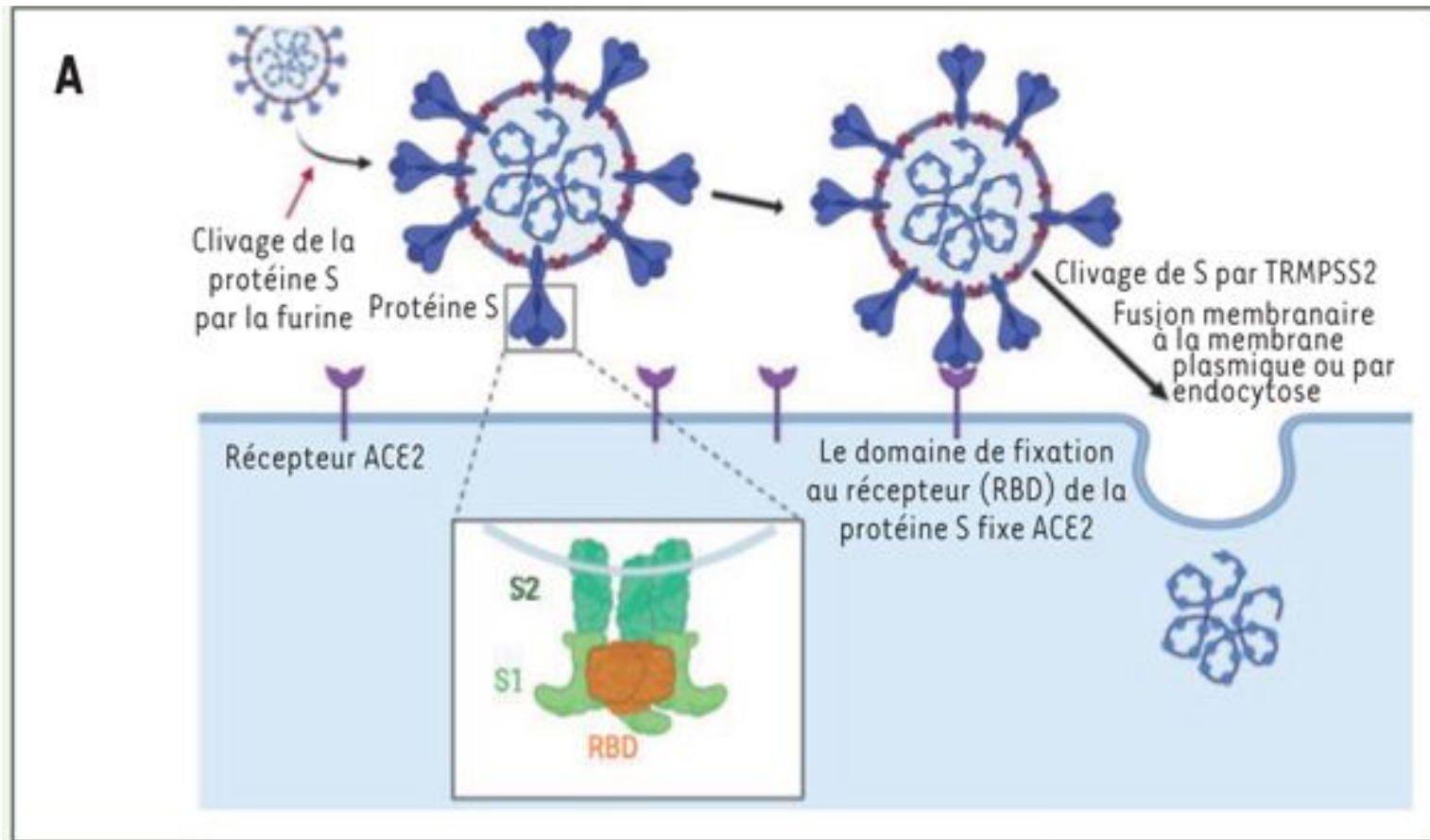
Cycle de répliation des coronavirus



Cycle de réplication des coronavirus - Entrée dans la cellule hôte

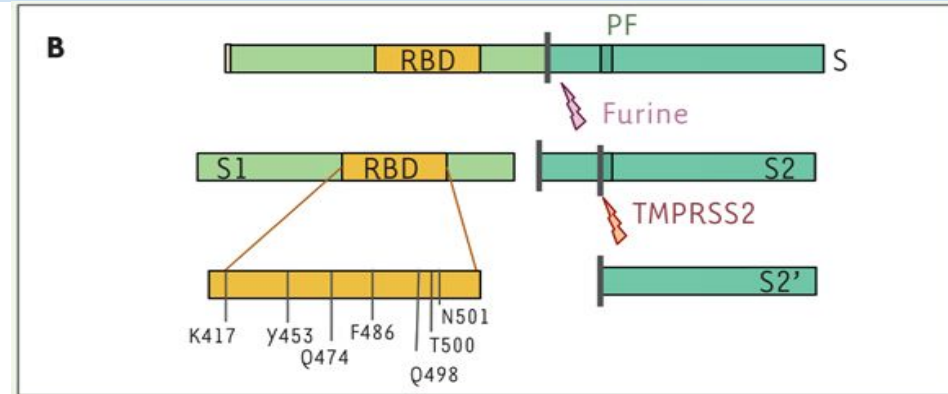


La protéine S reconnaît un récepteur cellulaire (SARS likes ACE2)

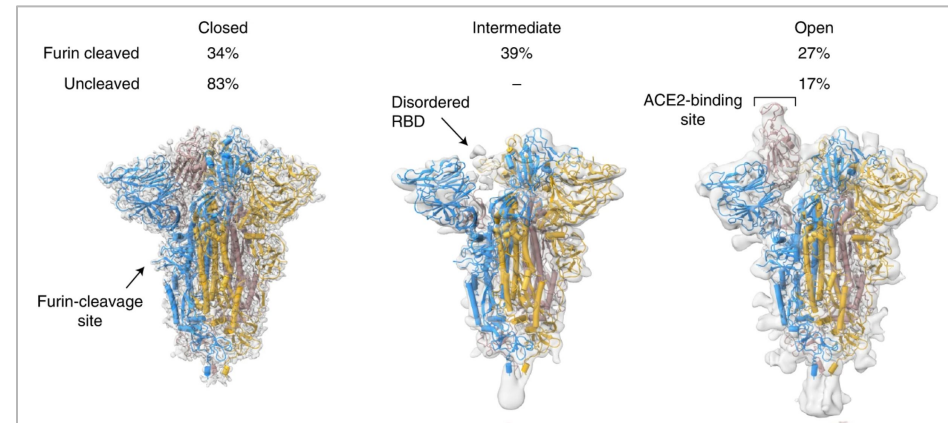


La protéine S doit être activée par un clivage protéolytique (priming)

- Juste après la traduction, le produit du gène S est une protéine inactive.
- L'activation requiert le clivage (coupure) de la protéine en deux parties (S1, S2).
- Chez SARS-CoV-2, ce clivage est réalisé par une enzyme appelée furine.
- Ceci a une grave conséquence, car cette enzyme est ubiquitaire dans les cellules humaines, ce qui explique en partie que les symptômes de la Covid-19 ne se limitent pas aux voies respiratoires.



Sallard, E., Halloy, J., Casane, D., van Helden, J. & Decroly, É. 2020. Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus. [Med Sci \(Paris\) 36: 783–796](#)

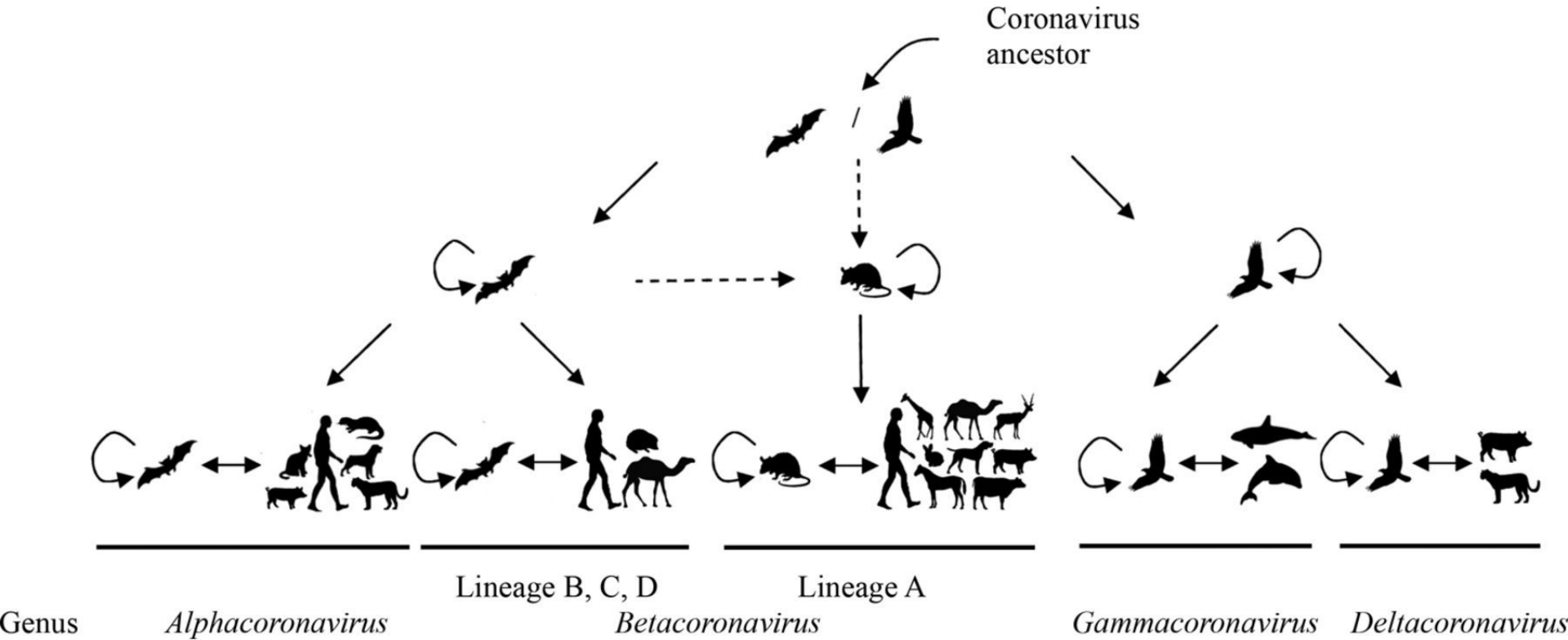


Wrobel, A.G., Benton, D.J., Xu, P., Roustan, C., Martin, S.R., Rosenthal, P.B., et al. 2020. SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects. *Nat Struct Mol Biol* 27: 763–767.

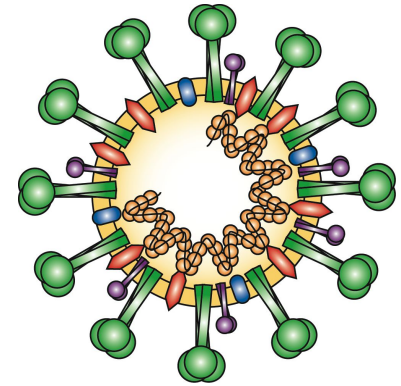
Coutard, B., Valle, C., de Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, N.G. & Decroly, E. 2020. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* 176: 104742.

Des chauves-souris et des hommes

Cycle zoonotique des coronavirus



Emergences de coronavirus humains



Common cold
OC43 can infect
lower respiratory
track
229E
OC43

HKU1; Pneumonia
NL63; Bronchiolitis

SARS-CoV

HKU1

NL63

MERS-CoV

2019-nCoV

1967/1970

1980

2002/2004/2005

2012

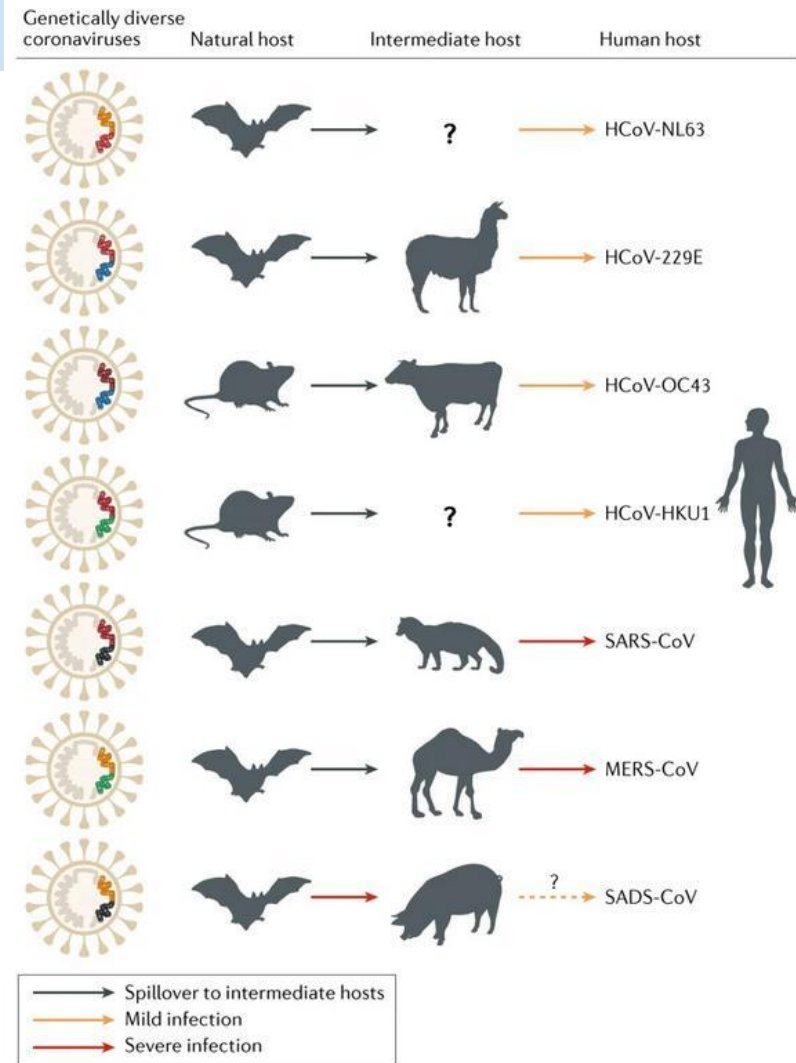
2019

OC43 genome similar to
Bovine coronavirus

SARS-CoV, MERS-CoV, 2019-nCoV
Severe respiratory disease

A la recherche de l'hôte manquant

- Les coronavirus responsables des dernières émergences épidémiques chez l'humain trouvaient leur origine dans un "réservoir naturel" constitué par les chauves-souris.
- La transmission à l'homme passe généralement par un hôte animal intermédiaire: la civette pour le SRAS (2002) et le dromadaire pour le MERS (2012).
- Pour la pandémie COVID-19 on a invoqué le pangolin comme hôte intermédiaire, en suggérant que le passage à l'homme provenait d'animaux vendus sur le marché de Wuhan.
- Cette hypothèse est cependant remise en cause pour différentes raisons.
 - Les premiers patients ne fréquentaient pas le marché
 - Les génomes des coronavirus de pangolin dont on dispose sont beaucoup plus éloignés de SARS-CoV-2 que ceux des chauves-souris



De Yunnan à Wuhan

- 2013
 - ❑ Pneumonie atypique chez 6 mineurs dans la province de Yunnan, 3 décès
 - ❑ Plusieurs pistes sont évoquées (levures, virus) dont un coronavirus
 - ❑ Collecte d'échantillons de chauves-souris dans la mine
- 2016 : publication d'un fragment de séquence (360 nucléotides, 1% du génome) de virus de *Rhinolophus affinis*
- 2018 : dépôt des fragments de séquençage (reads) dans une base de données, pour ~90% du génome
- 2020 :
 - ❑ publication de la séquence complète du génome viral, sous l'identifiant "**BatCoV RaTG13**".
 - ❑ Ce génome est le plus proche connu de celui de SARS-CoV-2 (96,2% nucléotides identiques).
- Note: l'implication de coronavirus dans le décès des mineurs fait encore l'objet de débats



Des chauves-souris et des hommes ... et des pangolins ?

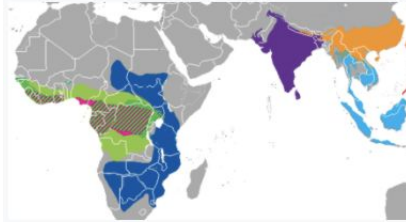
Pangolins

- Mode de vie
- Aire géographique
- Migration
- Contacts avec les chauves-souris
- Contacts avec l'humain

Répartition géographique de différentes espèces de pangolin

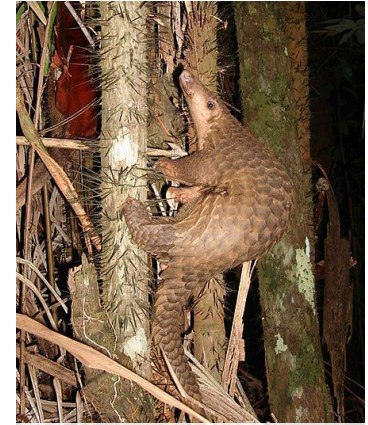
Genera

- *Manis*
- *Phataginus*
- *Smutsia*



Species ranges

-  *Manis crassicaudata*
-  *Manis pentadactyla*
-  *Manis javanica*
-  *Manis culionensis*
-  *Phataginus tricuspis*
-  *Phataginus tetradactyla*
-  *Smutsia gigantea*
-  *Smutsia temminckii*



Manis javanica
(Pangolin malais)

Aire de répartition de *Manis javanica*



Des génomes à la phylogénie des coronavirus

Une origine probable: la chauve-souris

- 3 février 2020: publication du génome complet de SARS-CoV-2
- Recherche de virus similaires dans les bases de données de séquence
 - Les virus les plus proches sont des virus de chauves-souris (Bat CoV ZC45)
- Dans le même article, les auteurs décrivent un nouveau génome de chauve-souris: **RaTG13**
 - A ce jour la souche virale la plus proche de SARS-CoV-2 connue
- Figures du bas: profil de positions identiques (PPI), expliqué ci-après.

Article

A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

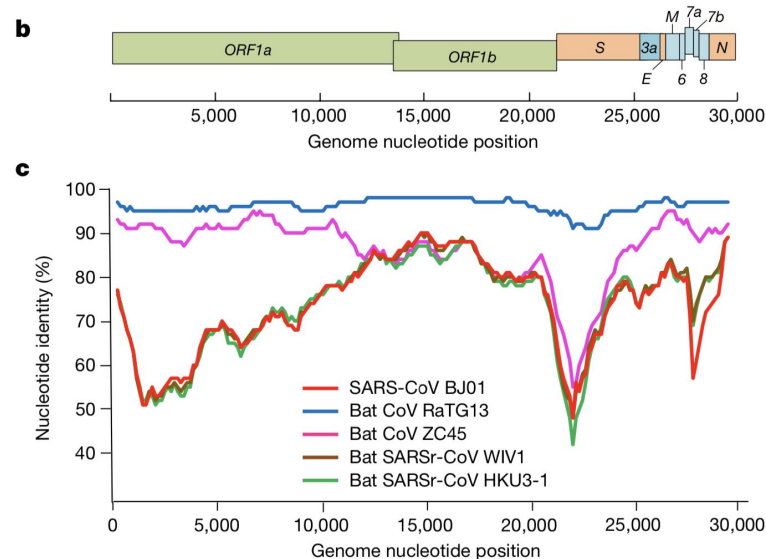
Received: 20 January 2020

Accepted: 29 January 2020

Published online: 3 February 2020

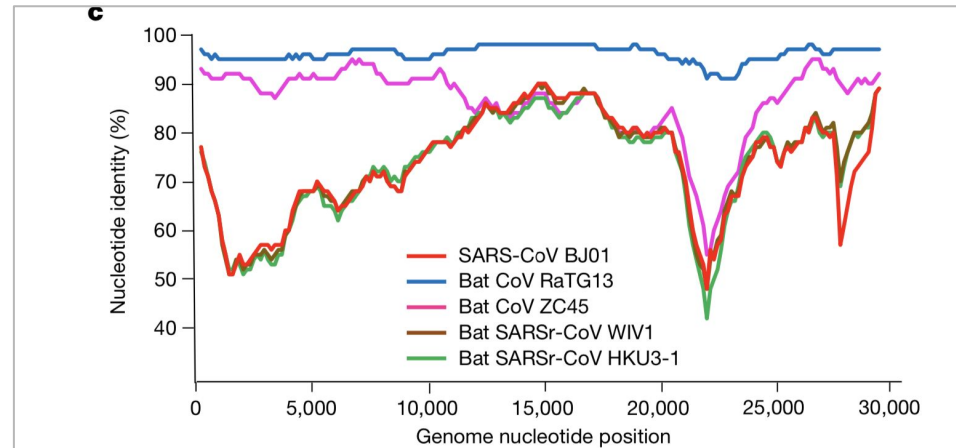
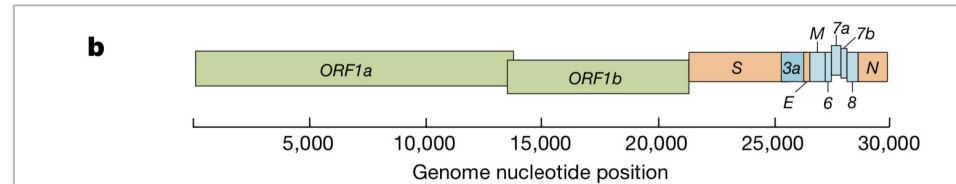
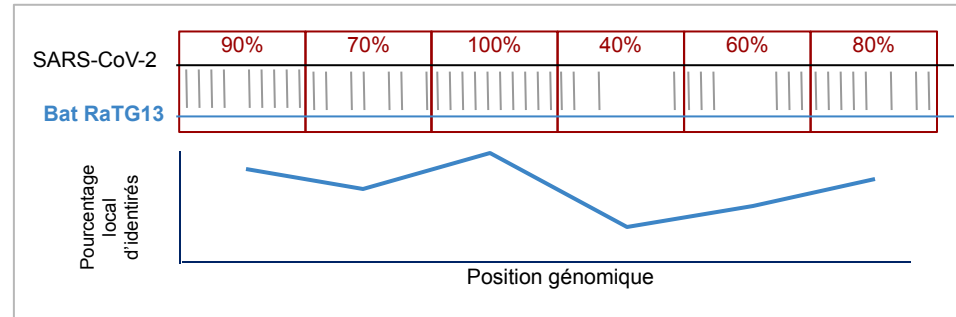
Open access

Peng Zhou^{1,5}, Xing-Lou Yang^{1,5}, Xian-Guang Wang^{2,5}, Ben Hu¹, Lei Zhang¹, Wei Zhang¹, Hao-Rui Si^{1,3}, Yan Zhu¹, Bei Li¹, Chao-Lin Huang², Hui-Dong Chen², Jing Chen^{1,3}, Yun Luo^{1,3}, Hua Guo^{1,3}, Ren-Di Jiang^{1,3}, Mei-Qin Liu^{1,3}, Ying Chen^{1,3}, Xu-Rui Shen^{1,3}, Xi Wang^{1,3}, Xiao-Shuang Zheng^{1,3}, Kai Zhao^{1,3}, Qian-Jiao Chen¹, Fei Deng¹, Lin-Lin Liu⁴, Bing Yan¹, Fa-Xian Zhan⁴, Yan-Yi Wang¹, Geng-Fu Xiao¹ & Zheng-Li Shi^{1,5*}



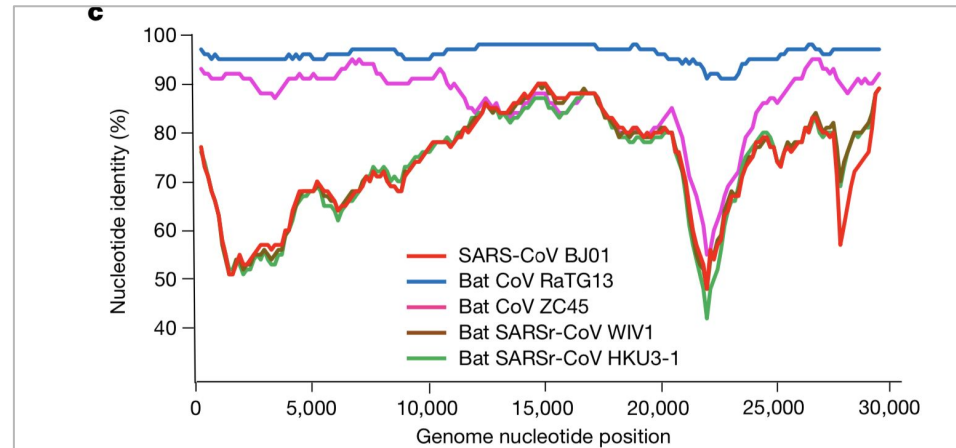
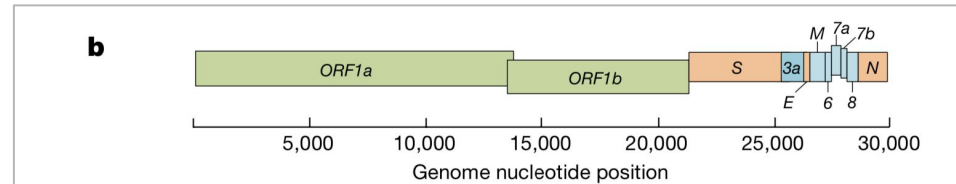
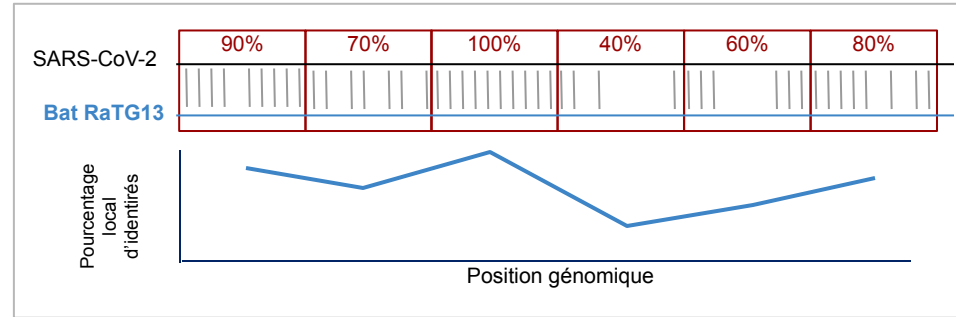
Profils de positions identiques (PPI)

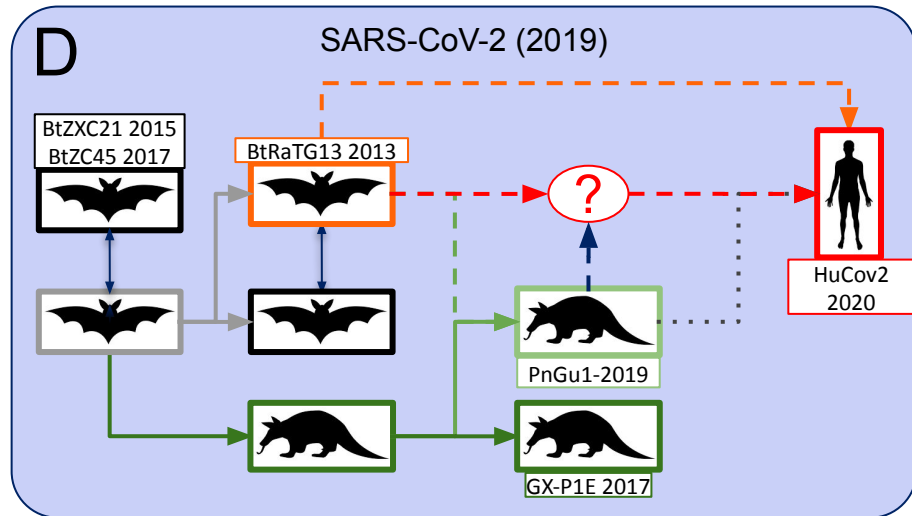
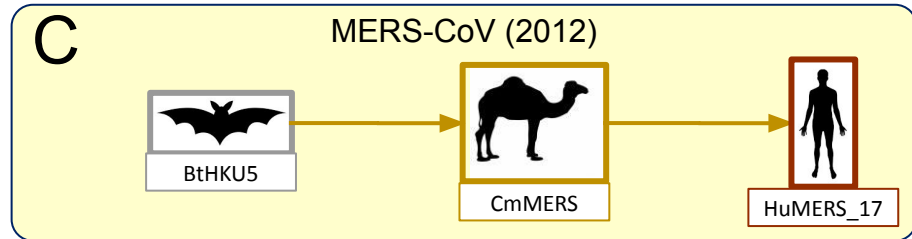
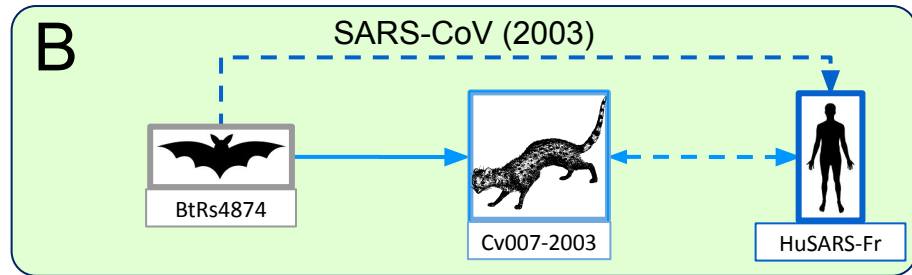
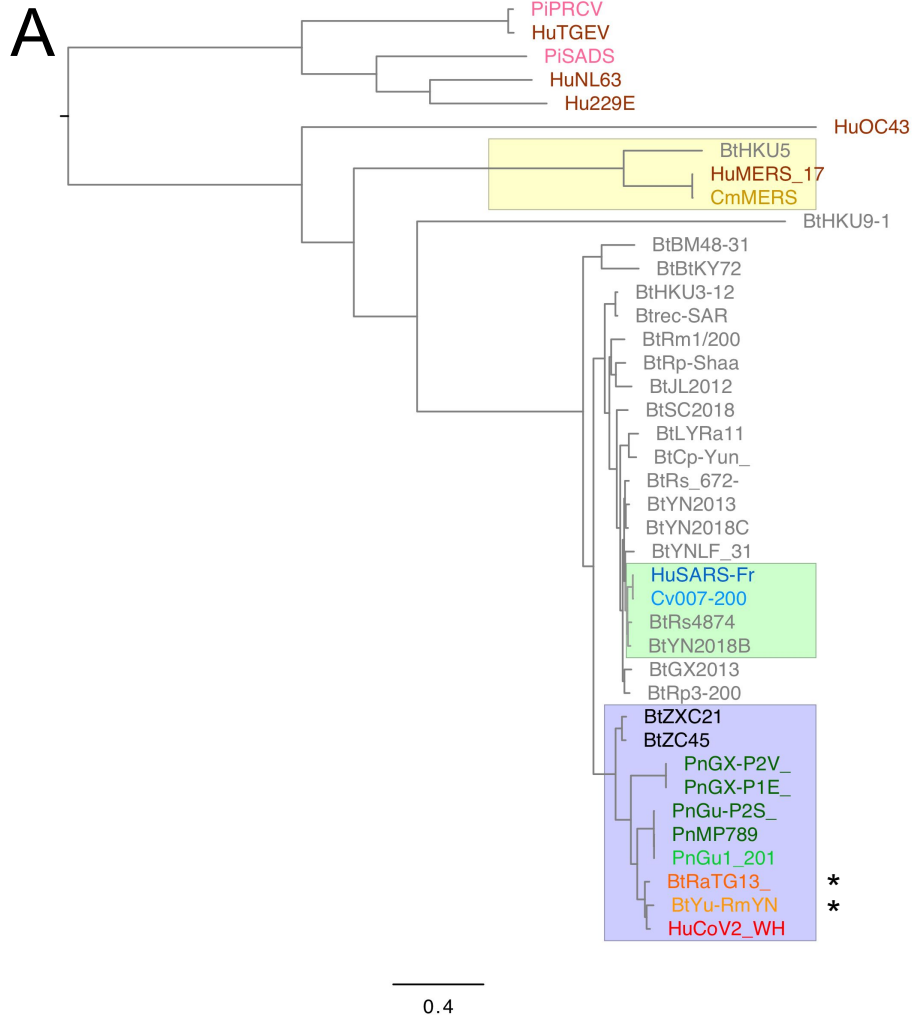
- Haut: principe de calcul du PPI
 - alignement d'une paire de séquences
 - découpage de la séquence en "fenêtres"
 - calcul du pourcentage local d'identité de chaque fenêtre
 - dessin du profil de positions identiques (PPI)
- Milieu : positions des gènes de SARS-CoV-2 sur le génome
- Bas: PPI de quelques génomes de coronavirus sur celui de SARS-CoV-2
- Commentaires dans la diapo suivante



Profils de positions identiques (PPI) de génomes de coronavirus

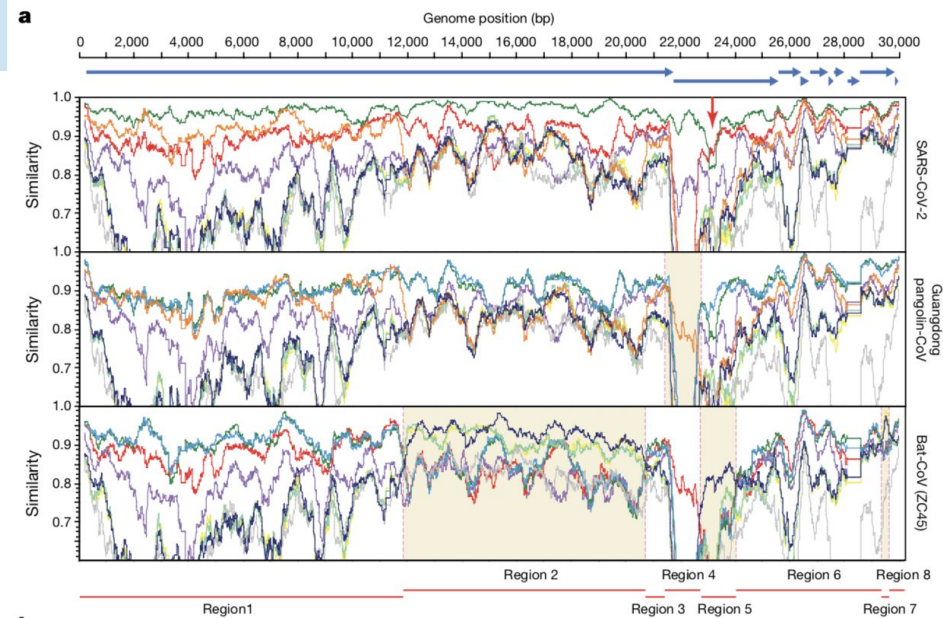
- RaTG13 (virus de chauve-souris) est le génome le plus proche de SARS-CoV-2
- On a identifié d'autres virus de chauve-souris relativement proches de SARS-CoV-2 (Cov ZC45)
- Les virus SARS-CoV humains (pandémie 2002-2003) sont moins proches
- Pour chaque espèce, on observe des fluctuations le long du profil de PPI
- Entre 22.000 et 25.000 : chute brutale des PPI





... et des pangolins ?

- Lam et collègues comparent le génome de SARS-CoV-2 à des génomes de virus isolés à partir de pangolins.
- Ces virus sont globalement plus éloignés de SARS-CoV-2 que ceux de chauve-souris.
- Cependant, on observe une identité plus élevée dans la région particulière où les PPI des autres coronavirus s'affaissent.
- Ceci suggère la possibilité d'une recombinaison entre des virus de chauve-souris et de pangolin.



b

- Guangdong pangolin-CoV
- Guangxi pangolin-CoV
- SARS-CoV-2
- Bat-CoV (RaTG13)
- Bat-CoV (ZXC21, ZC45)
- Bat-SL-CoV (273, Rs3367)
- Bat-SL-CoV (HKU3, Rf1, 273)
- SARS-CoV
- Bat-CoV from Kenya and Bulgaria

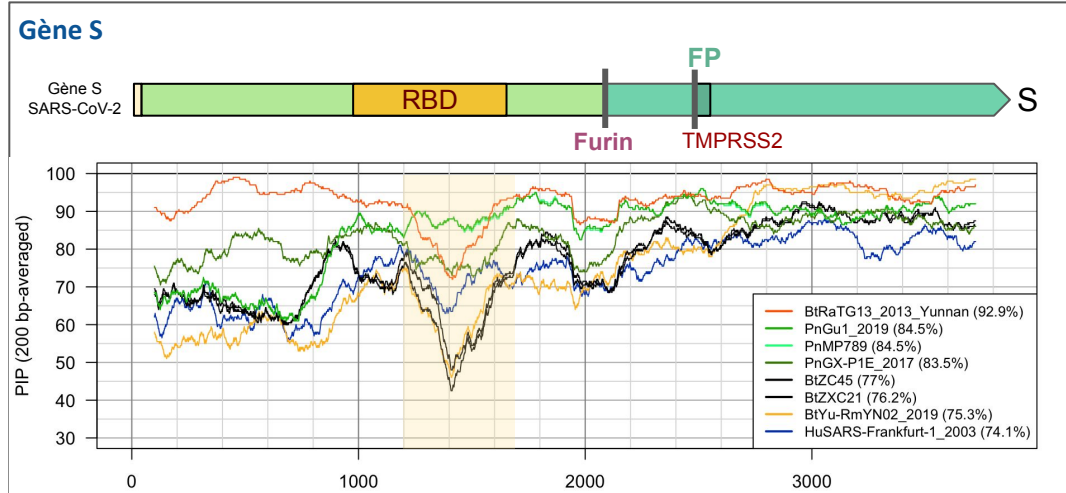
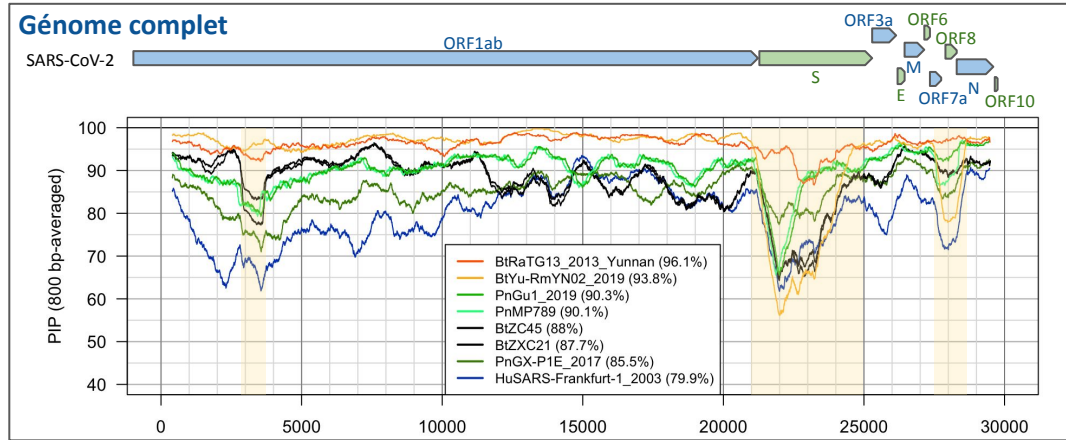
Recombinaisons génomiques dans les génomes de coronavirus

Le profil génomique

- régions ayant vraisemblablement fait l'objet de recombinaisons (fond jaune).

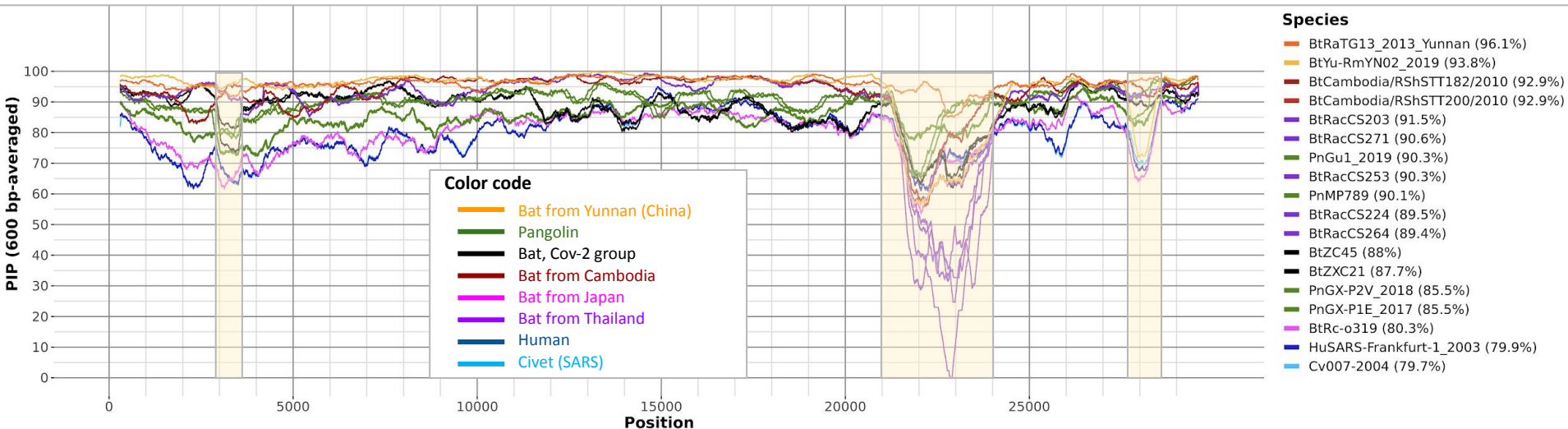
Profil PPI du gène spicule (S)

- **S**: spicule
- **RBD**: receptor binding domain
- Dans la région du RBD forte baisse des PPI
- Le RBD est en évolution rapide, pourquoi ?
 - Immunogène → forte pression sélective en faveur de variations qui permettent d'échapper à l'immunité
 - Spécificité d'espèce → modifications permettent de changer d'hôte



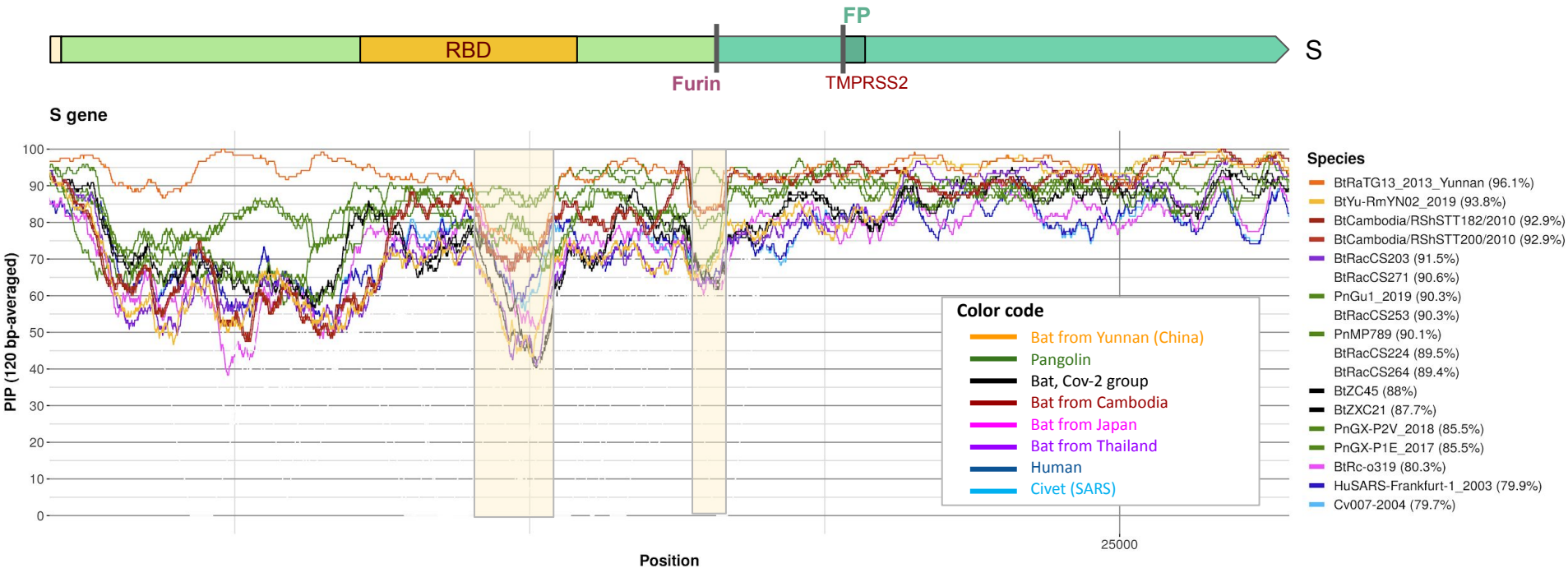
Profils de PPI – Full genome

- Profiles of Percent Identical Positions (PIP) highlight the local similarities between a reference genome (here, SARS-CoV-2) and one or more query genomes.
- Crossing between curves denote recombination events (by template switching).



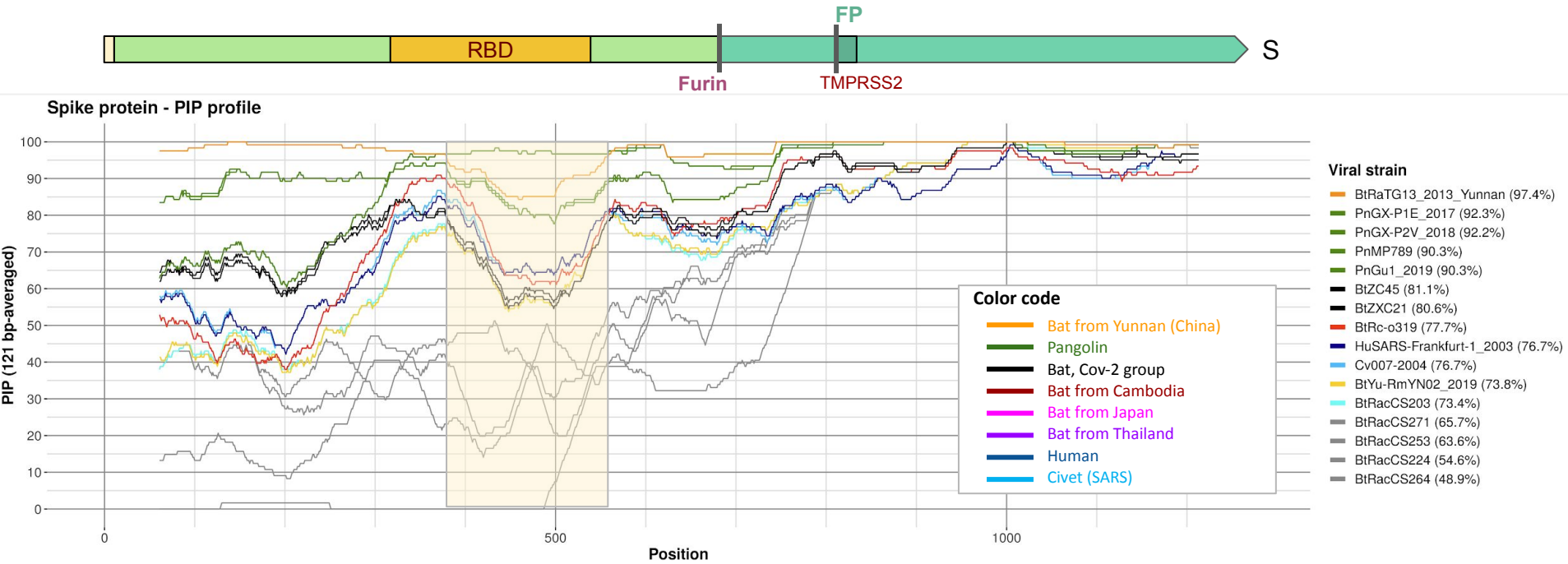
Profils de PPI – S gene

- Les PPI sont beaucoup plus élevés pour la protéine que pour la séquence d'ADN correspondante
- Le virus de chauve-souris RaTG13 a la séquence la plus proche sur toute la longueur, sauf dans une région du RBD et autour du site furine (zones marquées en jaune)



Profils de PPI – Protéine spike

- Les PPI sont beaucoup plus élevés pour la protéine que pour la séquence d'ADN correspondante
- Le virus de chauve-souris RaTG13 a la séquence la plus proche sur toute la longueur, sauf dans une région du RBD
- Note: les niveaux très bas des courbes grises sont dues à des fragments manquants dans les séquences.



Et si les pangolins n'y étaient pour rien ?

L'hypothèse du pangolin est fortement remise en cause pour plusieurs raisons.

- Les génomes des virus de pangolin les plus proches dont on dispose sont plus éloignés de SARS-CoV-2 que ceux des génomes de chauves-souris.
- La région où la similarité est la plus forte correspondent au gène S, qui code pour la protéine spicule. Même dans cette région la similarité reste réduite.
- On ne dispose pas d'un scénario réaliste concernant la localisation des événements. Les virus de chauves-souris proches de SARS-CoV-2 proviennent de Yunnan. Ceux de pangolin ont été interceptés à la douane chinoise sur des trafics en provenance de Malaisie.

franceinfo:

vidéos

radio

jt

magazines

DIRECTV

DIRECT RADIO



le billet sciences

Anne-Laure Barral

◆ / replay.radio / Le billet sciences

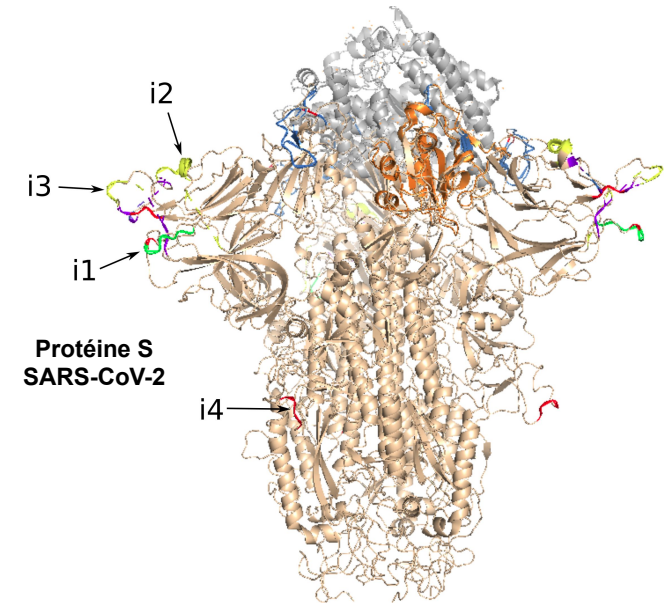
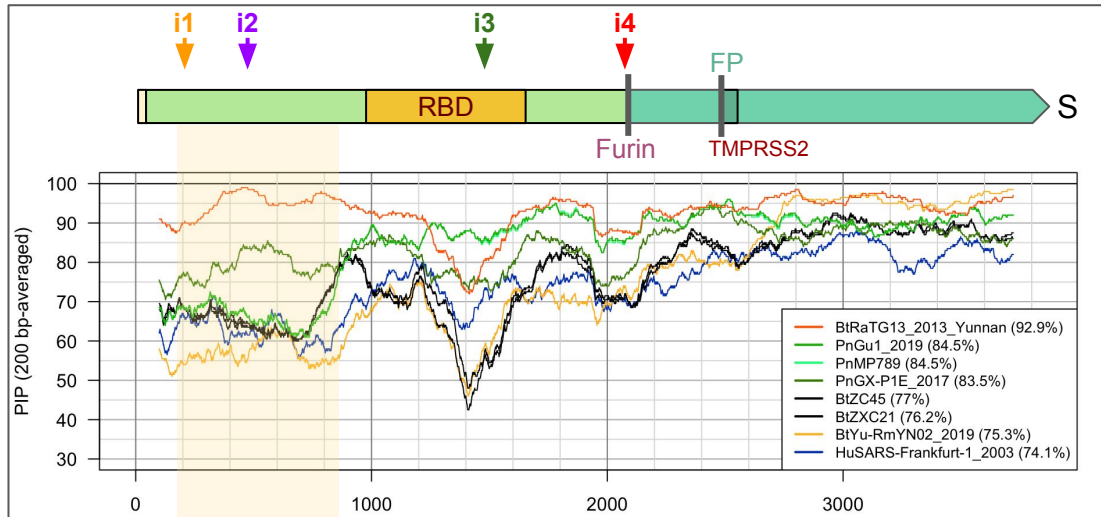
Covid-19 : et si le pangolin n'y était pour rien ?

Les chercheurs ont peut-être accusé un peu trop vite le pangolin d'être à l'origine de la pandémie qui a débuté à Wuhan en Chine fin décembre 2019. Ce petit mammifère à écailles est de plus en plus disculpé par des études scientifiques.



Quatre insertions dans le gène S de SARS-CoV-2

- Les flèches indiquent la position des 4 insertions sur le gène S (gauche) et sur la protéine spicule (droite).
- Les 3 premières sont situées à l'extérieur de la protéine, dans des régions "exposées".



- Le site de clivage par la furine qu'on observe dans la protéine spicule de SARS-CoV-2 ne se trouve dans aucun autre coronavirus.
- Il résulte de l'insertion de 12 nucléotide à un endroit particulier du le gène S.

≡ EL PAÍS

CORONAVIRUS

ccu cgg cgg gca

The 12 letters that changed the world

The genome of the new coronavirus harbors a short sequence suspected of being the main culprit of its uniquely infectious and aggressive nature



MANUEL ANSEDE  | ARTUR GALOCHA | MARIANO ZAFRA 

19 MAY 2020 - 18:25 CEST

Des insertions bizarres?

- Figure from Pradhan et al (2020), initially published on bioRxiv and retracted.
- The “multiple alignment” is actually a pairwise alignment + a consensus.
- The gaps obtained from a multiple alignment overlap with these ones, but they start and end at different positions.
- It is precisely because they did not do a multiple alignment that they did not realize that 3 of these insertions were not unique to SARS-CoV-2.

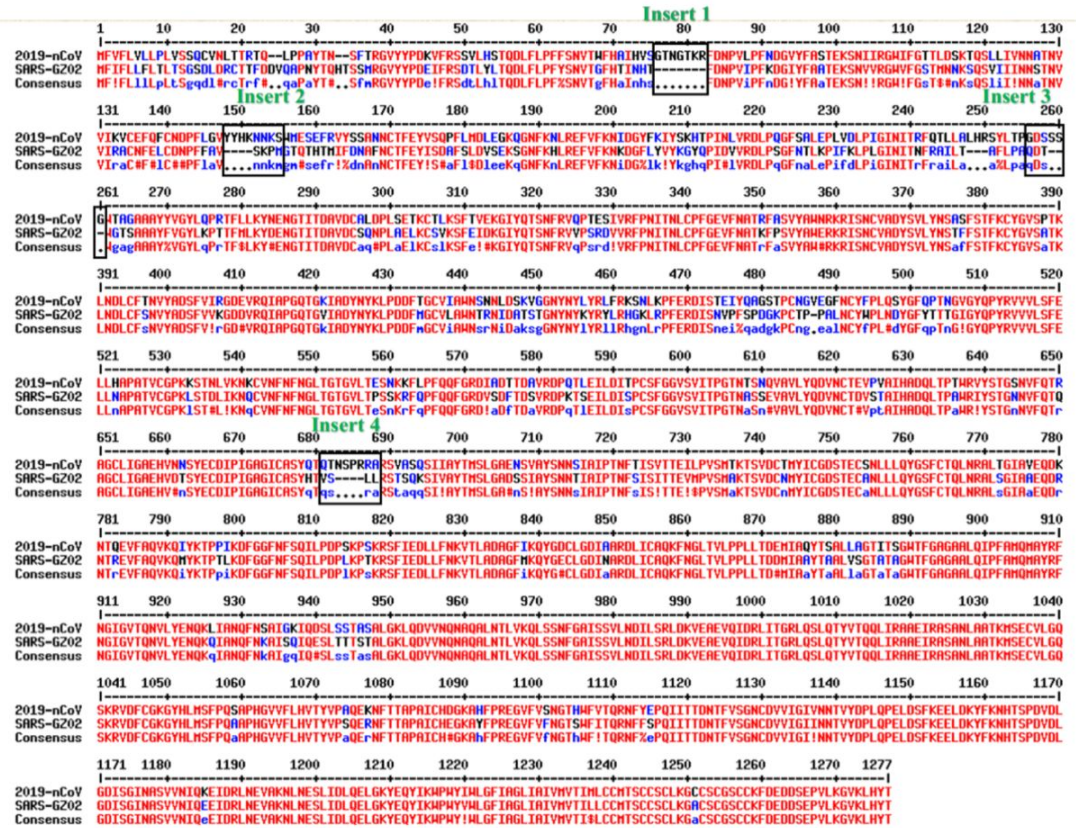


Figure 2: Multiple sequence alignment between spike proteins of 2019-nCoV and SARS. The sequences of spike proteins of 2019-nCoV (Wuhan-HU-1, Accession NC_045512) and of SARS CoV (GZ02, Accession AY390556) were aligned using MultiAlin software. The sites of difference are highlighted in boxes.

Insert 1 from Pradhan

- Insertion shared between SARS-CoV-2.
- Other insertions in the same region, in CoV-2 and CoV groups (dashed rectangles)
- No insertion in new Bat viruses from Japan or Thailand

HuCoV2 WH01 2019 21563-25384	ATGGGTTCCATGCTACATGCTCTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGATAACCCGTCCATCCCAATTAAG
BtRaTG13 2013 Yunnan 21545-25354	CTGGTCCATGGCTATAAATGTTCCAGGGCCAAATGGTACTAAGAGGTTTGATAACCCGTCCATCCCAATTAAG
PnGu1 2019 21541-25338	CTGGTACTATCCGATCCCAAAAACCT---AAAGGGCTGAAAAGAGCGTGTGATAACCCGTGGTGGTTTCAAGA
PnMP789 21421-25218	CTGGTACTATCCGATCCCAAAAACCT---AAAGGGCTGAAAAGAGCGTGTGATAACCCGTGGTGGTTTCAAGA
PnGX-P1E 2017 21540-25337	ATGGGTTTAAACCACTATTAATAAAGTAAAGGGGGGTTAAGAGGTTTGATAACCCGTGGTGGTTTCAAGA
PnGX-P2V 2018 21522-25331	ATGGGTTTAAACCACTATTAATAAAGTAAAGGGGGGTTAAGAGGTTTGATAACCCGTGGTGGTTTCAAGA
BtCambodia/RShST182/2010 21535-25290	TCAGCTATTTTCCCATCTG---ATAGATAGGCATCTATTTGATATAACCCATCCCAATTTGGGGA
BtCambodia/RShST200/2010 21541-25290	TCAGCTATTTTCCCATCTG---ATAGATAGGCATCTATTTGATATAACCCATCCCAATTTGGGGA
BtZC45 21549-25289	CTGGTATTTAGCTATTAACAAACAA---AAATCGGCCAAAGAGGCGACAAACCCATTAAGATTTCAAGA
BtZXC21 21483-25220	CTGGTATTTAGCTATTAACAAACAA---AAATCGGCCAAAGAGGCGACAAACCCATTAAGATTTCAAGA
BtYu-RmYN02 2019 21544-25227	CTGGTATAATTTTGGAACCA---GCCATAGCGTGGGTTAGGATTTGGGA
BtLYRa11 21535-25278	TGGGCTCATAGCCCTCACTAT---AGTTTGTATAACCCATTTCCCTTCAAGA
BtRs4874 21499-25260	AGGGTTTAACTATTAATCACT---AGGTTTGTATAACCCCTGATTTTCAAGA
BtYN20188 21503-25261	ATGGTATTAAAGCTTTGGCCCT---ATTTTGTATAACCCATTAAGAGGTTTCAAGA
HuSARS-Frankfurt-1 2003 21511-25259	AGGGTTTAACTATTAATCACT---AGGTTTGTATAACCCCTGATTTTCAAGA
Cv007-2004 21485-25233	AGGGTTTAACTATTAATCACT---AGGTTTGTATAACCCCTGATTTTCAAGA
BtRacCS203 21562-25245	ATGGTATAATTTTGGAACCA---GCCATAGCTTCCAGTATTTGGGA
BtHKU3-12 21483-25199	ATGGCTTTTGGTTTAAAGGGGA---TCAGATAGGATAACCTATTTGACAAACCCATTAAGATTTGGGA
Btrec-SARSg 2008 21506-25222	TCAGCTATTTTGGTTTAAAGGGGA---TCAGATAGGATAACCTATTTGACAAACCCATTAAGATTTGGGA
BtRc-0319 21508-25215	ATGGTATAGCTTTTGGAACCTG---AAAGTATAGGATAACCTATTTGACAAACCCATTAAGATTTGGGA
BtYN2013 21266-24958	TCAGCTATTTTGGTTTAAAGGGGA---TCAGATAGGATAACCTATTTGACAAACCCATTAAGATTTGGGA
BtRm1/2004 21518-25231	ATAGTATTTTGGTTTAAAGGGGA---TCAGATAGGATAACCTATTTGACAAACCCATTAAGATTTGGGA
BtRp3-2004 21498-25211	TCAGCTATTTTGGTTTAAAGGGGA---TCAGATAGGATAACCTATTTGACAAACCCATTAAGATTTGGGA
BtGX2013 21262-24974	ATAGTATTTTGGTTTAAAGGGGA---TCAGATAGGATAACCTATTTGACAAACCCATTAAGATTTGGGA
BtRp-Shaanxi2011 21397-25116	TAGGCTATTTGCTCTAAAGGGGCA---AAAATAGTATAGTCTATTTGACAAACCCATTAAGATTTGGGA
BtSC2018 21468-25180	TAGGCTATTTGCTCTAAAGGGGCA---AAAATAGTATAGTCTATTTGACAAACCCATTAAGATTTGGGA
BtCp-Yun 2011 21403-25116	CTAGCTATTTTGGTTTAAAGGGGA---TCAGATAGGATAACCTATTTGACAAACCCATTAAGATTTGGGA
BtRs 672-2006 20898-24619	CTAGCTATTTTGGTTTAAAGGGGA---TCAGATAGGATAACCTATTTGACAAACCCATTAAGATTTGGGA
BtYN2018C 21502-25215	ATAGTATTTTGGTTTAAAGGGGA---TCAGATAGGATAACCTATTTGACAAACCCATTAAGATTTGGGA
BtYNLF 31C 21503-25216	ATAGTATTTTGGTTTAAAGGGGA---TCAGATAGGATAACCTATTTGACAAACCCATTAAGATTTGGGA
BtJL2012 21243-24953	ATAGTATTTTGGTTTAAAGGGGA---TCAGATAGGATAACCTATTTGACAAACCCATTAAGATTTGGGA
BtLkK72 21430-25191	TCAGCTATTTTGGTTTAAAGGGGA---TCAGATAGGATAACCTATTTGACAAACCCATTAAGATTTGGGA
BtRM48-31 21396-25170	TCAGCTATTTTGGTTTAAAGGGGA---TCAGATAGGATAACCTATTTGACAAACCCATTAAGATTTGGGA
BtRacCS271 21555-25238	ATGGTATAATTTTGGAACCA---GCCATAGCTTCCAGTATTTGGGA
BtRacCS253 21555-25238	ATGGTATAATTTTGGAACCA---GCCATAGCTTCCAGTATTTGGGA
BtRacCS264 21555-25238	ATGGTATAATTTTGGAACCA---GCCATAGCTTCCAGTATTTGGGA
BtRacCS224 21962-25238	ATGGTATAATTTTGGAACCA---GCCATAGCTTCCAGTATTTGGGA

China	HuCoV2_WH01_2019_215	STQDLFLPFFSNVITWHAHIVHSG-TNGTKRFDNPVLPFDGVIYFASTE
China	BtRaTG13_2013_Yunnan_215	LTQDLFLPFFSNVITWHAHIVHSG-TNGIKRFDNPVLPFDGVIYFASTE
China	PnGu1_2019_215	LSQGYFLPFYSNVSWYYALTKT--NSAEKRVNDNPVLPFDKGIYFAATE
China	PnMP789_214	LSQGYFLPFYSNVSWYYALTKT--NSAEKRVNDNPVLPFDKGIYFAATE
China	PnGX-P1E_2017_215	LTQDLFLPFFSNVITWNTLII--NY-QGGFKKFDNPVLPFDGVIYFAATE
China	PnGX-P2V_2018_215	LTQDLFLPFFSNVITWNTLIIHLNY-QGGFKKFDNPVLPXNDGVIYFAATE
Cambodia	BtCambodia/RShST182/2010_215	LTQDYFLPFDNSLTQYFSLVND---IDTSSYFDNPILNFDGVIYFAATE
Cambodia	BtCambodia/RShST200/2010_215	LTQDYFLPFDNSLTQYFSLVND---IDTSSYFDNPILNFDGVIYFAATE
China	BtZC45_215	LSQGYFLPFYSNVSWYYSLTTN--NAATKRFDNPILFDKGIYFAATE
China	BtZXC21_214	LSQGYFLPFYSNVSWYYSLTTN--NAATKRFDNPILFDKGIYFAATE
China	BtYu-RmYN02_2019_215	LFTVFFLRNSLTLTWYFNWQ-----AYTSRVMEFGDGIYFSTVD
China	BtLYRa11_215	LVDLFLPFNSNVGLMSPNY-----RFDNPTLPFDKGIYFAATE
China	BtRs4874_214	LTQDLFLPFFSNVITGFHTINH-----RFDNPVLPFDKGIYFAATE
China	BtYN2018B_215	LVDHFLPFDNSVTRFTTFL-----NFDNPTLPFDKGIYFAATE
Japan	HuSARS-Frankfurt-1_2003_215	TQDLFLPFYSNVITGFHTINH-----TGNVPVLPFDKGIYFAATEK
Japan	Cv007-2004_214	TQDLFLPFYSNVITGFHTINH-----TGNVPVLPFDKGIYFAATEK
Thailand	BtRacCS203_215	LFTVFFLRNSLTLTWYFNWQ-----AYTSRVMAFGDGIYFSTVD
Thailand	BtHKU3-12_214	LTQDYFLPFDNSLTQYFSLVND---SDRYTYFDNPILFDGVIYFAATE
Thailand	Btrec-SARSg_2008_215	LTQDYFLPFDNSLTQYFSLVND---SDRYTYFDNPILFDGVIYFAATE
Japan	BtRc-0319_215	LHEGFFLPFDNSVITWYFNWQ-----KYSVATSPFDGVIYFSTID
Japan	BtYN2013_212	LVNDYFLPFGSNVITQFTI-----CGTNTFDNPILFDKGIYFAATE
Japan	BtRm1/2004_215	LTQDYFLPFDNSLTQYFSLNID---SNKYTYFDNPILFDGVIYFAATE
Japan	BtRp3-2004_214	LTQDYFLPFDNSLTQYFSLVND---SDRFTYFDNPILFDGVIYFAATE
Japan	BtGX2013_212	TQDYFLPFDNSLTQYFSLVND---SDRYTYFDNPILFDGVIYFAATEK
Japan	BtRp-Shaanxi2011_213	LTQDYFLPFDNSVITWYFNWQ-----QNTIVYFDNHVLPFDGIYFAATE
Japan	BtSC2018_214	TQDYFLPFDNSVITWYFNWQ-----QNRVLYFDNPVLPFDGIYFAATE
Japan	BtCp-Yun 2011_214	LTQDYFLPFDNSLTQYFSLVND---SDRQVYFDNPILNFDGVIYFAATE
Japan	BtRs 672-2006_208	TQDYFLPFDNSLTQYFSLVND---SDRYTYFDNPILFDGVIYFAATE
Japan	BtYN2018C_215	LTQDYFLPFDNSLTQYFSLVND---SDRYTYFDNPILFDGVIYFAATE
Japan	BtYNLF 31C_215	LTQDYFLPFDNSLTQYFSLVND---SDRYTYFDNPILFDGVIYFAATE
Thailand	BtJL2012_212	LVTGRFLRNSLTLTWYFNWQ-----AYSSVLPFDGVIYFSTID
Thailand	BtBTKY72_214	LTQDYFLPFDNSVITWYFNWQ-----TGRVLIQFDNPVLPFDKGIYFAATE
Thailand	BtBM48-31_213	TTGHFLPFDNSLTWYFNWQ-----GKQRIYFDNPVLPFDGVIYFGLTEK
Thailand	BtRacCS271_215	LFTVFFLRNSLTLTWYFNWQ-----AYTSRVMAFGDGIYFSTVD
Thailand	BtRacCS253_215	LFTVFFLRNSLTLTWYFNWQ-----AYTSRVMAFGDGIYFSTVD
Thailand	BtRacCS264_215	LFTVFFLRNSLTLTWYFNWQ-----AYTSRVMAFGDGIYFSTVD
Thailand	BtRacCS224_219	LFTVFFLRNSLTLTWYFNWQ-----AYTSRVMAFGDGIYFSTVD

Insert 2 from Pradhan

- Region 144-157 of SARS-CoV-2
- Highly variable region between coronaviruses
- Shared between
 - SARS-CoV-2
 - RaTG13
 - Pangolin viruses
 - BtZXC21 et BtZC45
- Different insertions in the other genomes of Cov2 group (highlighted in blue)
 - RmYN02 (metagenome from 11 Bat fecal samples from Yunnan, China).
 - Bat virus from Japan
 - Bat viruses from Thailand

China	HuCoV2_WH01_2019_215	YIKVC-EFQFCNDPFLGVYYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYISQPFLL
	BtRaTG13_2013_Yunnan_215	YIKVC-EFQFCNDPFLGVYYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYISQPFLL
	PnGu1_2019_215	YIKVC-NFQFCYDPYISGYHNNK-TWSTREFAVYSSYANCTFEYISKSEFM
	PnMP789_214	YIKVC-NFQFCYDPYISGYHNNK-TWSTREFAVYSSYANCTFEYISKSEFM
	PnGX-P1E_2017_215	YIKVC-EFQFCTDPFLGVYYHNNK-TWVNEFRVYSSANNCTFEYISQPFLL
Cambodia	PnGX-P2V_2018_215	YIKVC-EFQFCTDPFLGVYYHNNK-TWVNEFRVYSSANNCTFEYISQPFLL
	BtCambodia/RShSTT182/2010_215	YIKVC-NFNLCKEPMYTVSGGV-----QKDSWVYQSAFNCTYDRVEKSFQ
China	BtCambodia/RShSTT200/2010_215	YIKVC-NFNLCKEPMYTVSGGV-----QKDSWVYQSAFNCTYDRVEKSFQ
	BtZC45_215	YIKVC-NFDFCYDPYISGYHNNK-TWSIREFVYSSYANCTFEYISKSEFM
Thailand	BtZXC21_214	YIKVC-NFDFCYDPYISGYHNNK-TWSIREFVYSSYANCTFEYISKSEFM
	BtYu-RmYN02_2019_215	YIQVC-YFQFCANPAFLVAGGQ-----QTSAAVYISSHNCTYSEVLSHSIS
	BtLYRa11_215	YIRAC-NFQLCDNPFPAVIRPT----SQIETILLFENAFNCTFEYISDSFSI
	BtRs4874_214	YIRAC-NFELCDNPFPAVSKPT----GTQHTMIFDNAFNCTFEYISDSFSI
	BtYN2018B_215	YIRAC-NFELCDNPFVLRSN---NTQIISYIENNAFNCTFEYISKDFNI
	HuSARS-Frankfurt-1_2003_215	YIRAC-NFELCDNPFPAVSKPM---GTQHTMIFDNAFNCTFEYISDAFSLI
	Cv007-2004_214	YIRAC-NFELCDNPFVSKPM---GTQHTMIFDNAFNCTFEYISDAFSLI
	BtRacCS203_215	YIQVC-YFQFCANPAFLVAQNQ-----QTSAAVYISSYNTYIEVLSHLIAI
	BtHKU3-12_214	YIRVC-NFNLCKEPMYTVSRGT-----QONAVVYQSAFNCTYDRVEKSFQ
	Btrec-SARSg_2008_215	YIRVC-NFNLCKEPMYTVSRGT-----QONAVVYQSAFNCTYDRVEKSFQ
Japan	BtRc-o319_215	YIEVC-TFHFCETPVFSASP-----HLYSSAFNCTLYNLLASVR
	BtYN2013_212	YIRVC-NFELCKVPLFVVFKS-----NNSQLSHLFSDSFNCTYEVLSRAFS
Thailand	BtRm1/2004_215	YIRVC-NFNLCKEPMYTVSKGT-----QOSSWVYQSAFNCTYDRVEKSFQ
	BtRp3-2004_214	YIRVC-NFNLCKEPMYTVSRGA-----QOSSWVYQSAFNCTYDRVEKSFQ
	BtGX2013_212	YIRVC-NFNLCKEPMYTVSRGT-----QONSWVYQSAFNCTYDRVEKSFQLI
	BtRp-Shaanxi2011_213	YIKVC-NFVLGTEPMFTVSRNQ-----HYKSWVYQHARNCTYDVVYPSFQ
	BtSC2018_214	YIKVC-NFTIICKEPMFTVSONR-----HFKSWYQDARNCTYDVAVPSPQLI
	BtCp-Yun_2011_214	YIRVC-NFNLCKEPMFTVSRGV-----HFSSWVYQSAFNCTYDRVEKSFQ
	BtRs_672-2006_208	YIRVC-YFNLCKEPMYASNEQ-----HYKSWVYQNAFNCTYDRVEQSFQLI
	BtYN2018C_215	YIRVC-NFNLCKEPMYTVSRGT-----QOSSWVYQSAFNCTYDRVEKSFQ
	BtYNLF_31C_215	YIRVC-YFNLCKEPMYTVSAGT-----QISSWVYQSAFNCTYDRVEKSFQ
	BtJL2012_212	YIEVC-YFQFCNDNPAFIIRDGA-----QINTAIYINLRNCTYVDLRLDLP
	BtBtKY72_214	YINVC-NFYFCQDPMIAVANGS-----HFKSWVFLNANFNCTYVNRV-HGEEL
	BtBM48-31_213	YDVC-NFNFCADPMFAVNSGQ-----PYKTIWLYSSANCTYVHRA-HAFNIS
Thailand	BtRacCS271_215	YIQVC-YFQFCANPIAATVFTX-----XXXXXXXXXSSYNCTYIEVLSHLIXX
	BtRacCS253_215	YIQVC-YFQFCANPAFLVAQNQ-----QTSAAVYITSSYNCTYIEVLSHLIAI
	BtRacCS264_215	YIQVX-XXXXXXXXXXXXXXXXNX-----XXXXXXXXXSSYNCTYIEVLSHLIAI
	BtRacCS224_219	-----CP-----RRITAPITSSYNCTYIEVLSHLIAI

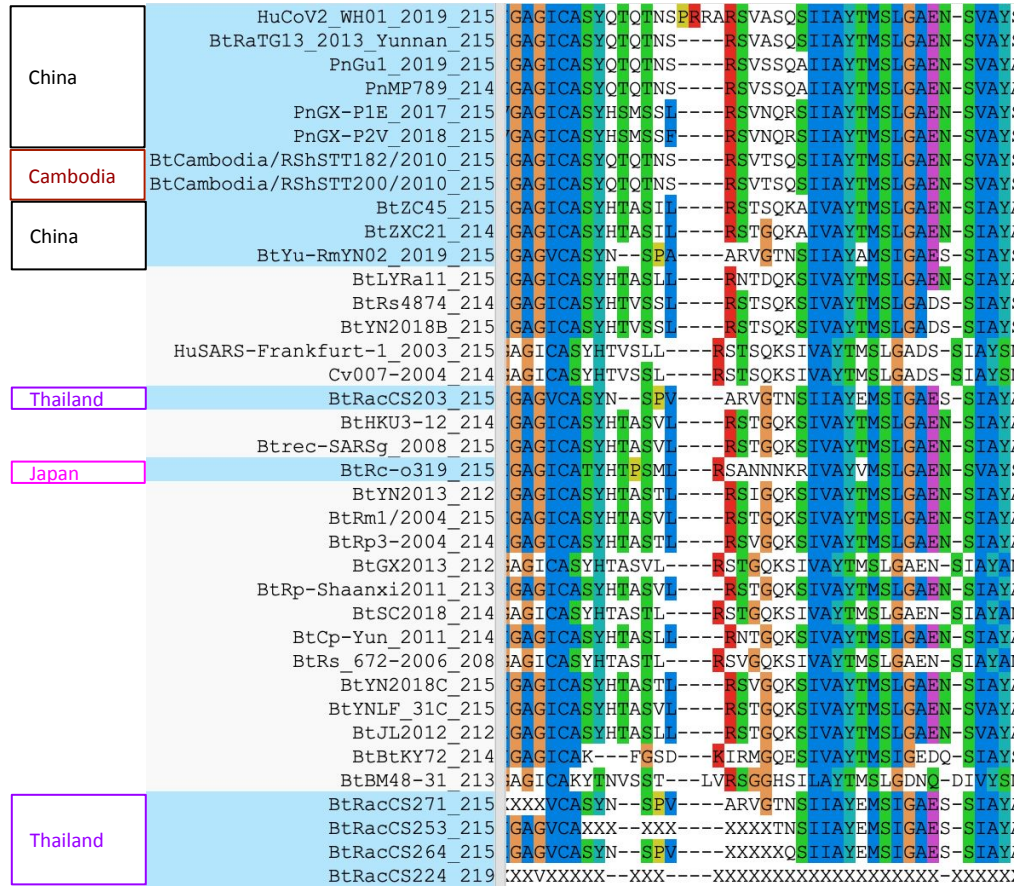
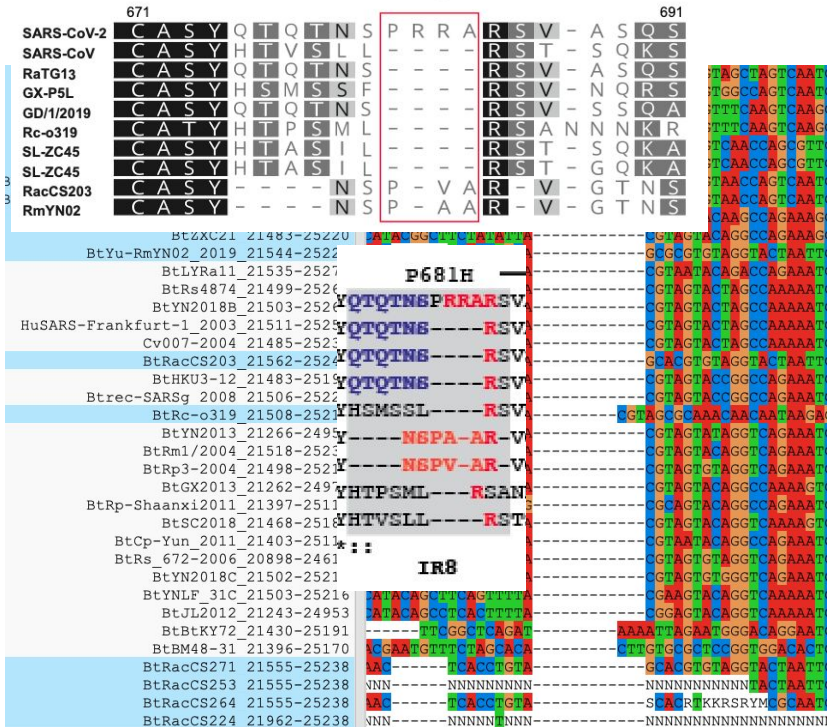
Insertion 3 from Pradhan

- Highly variable region
- Insertion shared between
 - SARS-CoV-2
 - RaTG13
 - GX Pangolins
- Another insertion shared between
 - GU Pangolins
 - BtZXC21 et BtZC45
- Note: insertion shared between
 - Cambodia (CoV2 group)
 - 2 bats from CoV1 group
- Yet different sequences in other Bat viruses of CoV2 group
 - Japanese (Rc-o319)
 - Thai viruses (RacCS*)

China	HuCoV2_WH01_2019_215	IGINITRFOTLIAALHRSYLTIPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTEFLLI
	BtRaTG13_2013_Yunnan_215	IGINITRFOTLIAALHRSYLTIPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTEFLLI
	PnGu1_2019_215	AGINITKFRLLITIHRCDEMP---NNGWTVFSAAAYVGYLAPRTFMLJ
	PnMP789_214	AGINITKFRLLITIHRCDEMP---NNGWTVESAAAYVGYLAPRTFMLJ
	PnGX-PIE_2017_215	IGINITRFOTLIAALHRSYLTIPGKLESAGWTGTGAAYYVGYLQQRTEFLLI
Cambodia	PnGX-P2V_2018_215	IGINITRFOTLIAALHRSYLTIPGKLESAGWTGTGAAYYVGYLQQRTEFLLI
	BtCambodia/RShSTT182/2010_215	LGLNITSYRVVMAMFSKTS-----SNFLPESAAAYVTGNLKYSTFMLJ
China	BtCambodia/RShSTT200/2010_215	LGLNITSYRVVMAMFSKTS-----SNFLPESAAAYVTGNLKYSTFMLJ
	BtZC45_215	VSINITKFRLLITIHRCDEMP---NNGWTAFSAAYFVGYLKPRTFMLJ
	BtZXC21_214	VSINITKFRLLITIHRCDEMP---NNGWTAFSAAYFVGYLKPRTFMLJ
	BtYu-RmYN02_2019_215	LGLNITNFKVVIIFRSNSQ-----PLOANFAVGSGLKLTIMLJ
	BtLYRa11_215	LGLNITNFRVLLITAFIPNI-----GTWGTSPVAYFVGYLKPRTFMLJ
	BtRs4874_214	LGLNITNFRVLLITAFIPNI-----GTWGTSPVAYFVGYLKPRTFMLJ
	BtYn2018B_215	LGLNITNFRVLLITAFIPNI-----GTWGTSPVAYFVGYLKPRTFMLJ
	BtYn2018B_215	LGLNITNFRVLLITAFIPNI-----GTWGTSPVAYFVGYLKPRTFMLJ
	BtYn2018B_215	LGLNITNFRVLLITAFIPNI-----GTWGTSPVAYFVGYLKPRTFMLJ
	BtYn2018B_215	LGLNITNFRVLLITAFIPNI-----GTWGTSPVAYFVGYLKPRTFMLJ
Thailand	HuSARS-Frankfurt-1_2003_215	GININFRALLTAFSPAQ-----DIWGTSAAYFVGYLKPRTFMIK'
	Cv007-2004_214	GIKINFRALLTAFSPAQ-----DIWGTSAAYFVGYLKPRTFMIK'
Japan	BtRacCS203_215	LGLNITNFRVVIIFRSNSQ-----PLOANFAVGSGLKLTIMLJ
	BtHKU3-12_214	FGNITSYRVVMAMFSQTT-----SNFLPESAAAYVGNLKYSTFMLJ
	Btrec-SARsg_2008_215	FGNITSYRVVMAMFSQTT-----SNFLPESAAAYVGNLKYSTFMLJ
	BtRc-o319_215	IGLNITNFKTLVYLRSDNT-----PLOAAAYVGHKRRITMFLJ
	BtYN2013_212	FGLNITVSKFTFLAVYRVAA-----GSTVASSAYYVGYLKPRTFMLJ
	BtRm1/2004_215	FGNITSYRVVMAMFSQFN-----SNFLPESAAAYVGNLKYSTFMLJ
	BtRp3-2004_214	FGNITSYRVVMAMFSQTT-----SNFLPESAAAYVGNLKYSTFMLJ
	BtGX2013_212	FGNITSYRVVMAMFSQST-----SNFLPESAAAYVGNLKYSTFMLJ
	BtRp-Shaanxi2011_213	GINITGMRVVMAMFSQNTQ-----ANFLTENAAAYYVGYLKPRTFMLJ
	BtSC2018_214	GINITGVRVVMAMFSSTQ-----QNFLTENAAYYVGYLKPRTFMLJ
Thailand	BtCp-Yun_2011_214	IGNITSFKVVMAMFSQTT-----SNFLSESAAAYVGNLKYSTFMLJ
	BtRs_672-2006_208	SINITSFKVVMAMFSRRT-----SNFLPEVAAYYVGNLKYSTFMLJ
	BtYN2018C_215	FGNITSYRVVMAMFSQTT-----SNFLPESAAAYVGNLKYSTFMLJ
	BtYNLF_31C_215	FGNITSFRVVMAMFSKTT-----SNYVPEESAAAYVGNLKYSTFMLJ
	BtJL2012_212	LGLNITNYKVVITLKEPTNQ-----AFQAAAYVGNLKYSTFMLJ
	BtBtKY72_214	EGLNITQFKVIMTLESETT-----SENADASVYFVGHKPLTMLAJ
	BtBM48-31_213	GLNITVYKAIMTLEFSSTQ-----SNFDADASVYFVGHKPLTMLVDJ
	BtRacCS271_215	XSLNITNFKVVIITFXNSQ-----PXXXXFAVGSGLKLTIMLJ
	BtRacCS253_215	XXXXXXXXXXVITFRNSQ-----PLOAXXXXXXKLTIMLJ
	BtRacCS264_215	LGLNITNFKVVIIFRSNSQ-----PLOANFAVGSGLKLTIMLJ
BtRacCS224_219	GXXXXXXXVVIIFRSNSQ-----PLOANFAVGSGLKLTIMLJ	

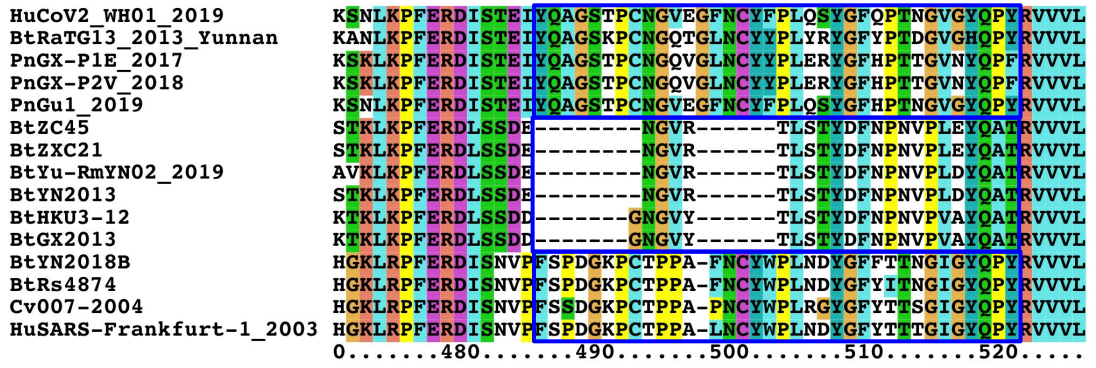
Unique to SARS-CoV-2 : a furin cleavage site

Furin cleavage site



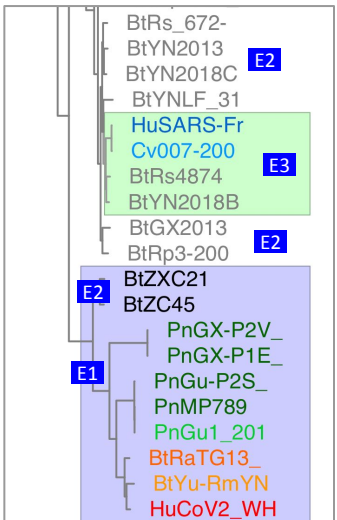
Un site recombinant?

- L'interprétation de ce site est plus complexe.
- Il existe clairement trois groupes de séquences.
- Ceux-ci s'étendent au-delà des deux indels.
- L'arbre construit à partir de cette région est peu robuste, et incohérent avec celui des génomes.
- La répartition des sous-blocs de séquences est plus cohérente avec l'arbre des espèces.
- Cette région a échappé à Pradhan et al. parce qu'ils ont réalisé un alignement par paire SARS-CoV-2 vs SARS plutôt qu'un alignement multiple.

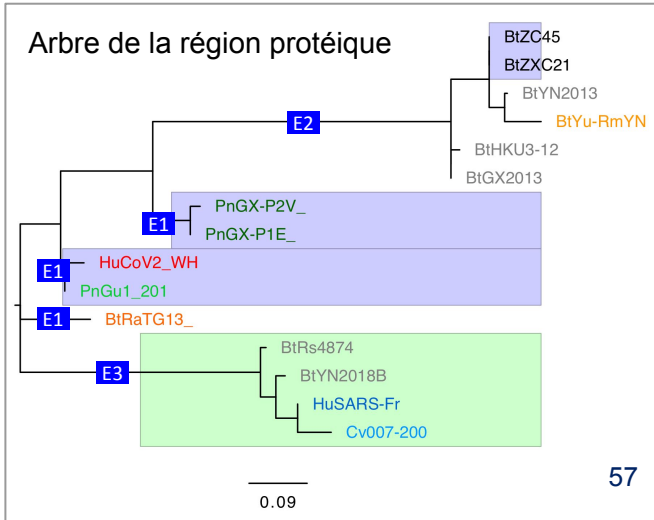


E1
E2
E3

Arbre des génomes



Arbre de la région protéique



Comment interpréter la similarité entre séquences de HIV et de SARS-CoV-2 ?

Alignement de séquences de SARS-CoV-2 sur le génome du HIV

Haut: fragment le plus significatif de l'alignement de la séquence du gène S sur le génome du VIH. Noter le score Expect = 7.5. Ce score n'est significatif que s'il est nettement inférieur à 1.

Bas: fragment le plus significatif de l'alignement d'une séquence aléatoire sur le génome du VIH. Noter le score Expect = 2.1, supérieur à 1 et donc non-significatif (comme on s'y attend, puisque la séquence est aléatoire).

Conclusion: l'alignement sur lequel s'appuient Perez et Luc Montagnier correspond à ce qu'on s'attend à trouver par hasard en alignant des séquences de cette taille.

HIV-1 isolate 19828.PPH11 from Netherlands envelope glycoprotein (env) gene, partial cds				
Sequence ID: HQ644953.1		Length: 1143	Number of Matches: 1	Range 1: 967 to 994
Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
38.3 bits(41)	7.5	25/28(89%)	0/28(0%)	Plus/Plus
Query	86	AATGGTACTAAGAGGTTTGATAACCCTG	113	
Sbjct	967	AATGGTACTAAAAGGTTAGATAACACTG	994	

HIV-1 isolate patient B clone 16.3 from Netherlands envelope glycoprotein (env) gene, complete cds				
Sequence ID: HQ386166.1		Length: 2580	Number of Matches: 1	Range 1: 2493 to 2523
Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
39.2 bits(42)	2.1	27/31(87%)	0/31(0%)	Plus/Minus
Query	351	CCTAAAAGTTCTTTGTAATAACTGTATTATT	381	
Sbjct	2523	CCTAAAAGTTCTTTGTAATATTTCTATAATT	2493	

Un virus construit par ingénierie moléculaire ?

Un virus construit par ingénierie moléculaire ?

- Sept 2020: un preprint fait du bruit
- Li-Meng Yan
 - ❑ chercheuse chinoise
 - ❑ travaillait dans le laboratoire de référence de l'OMS pour la Chine
 - ❑ réfugiée aux Etats-Unis
- 600.000 téléchargements en 10 jours
- Arguments
 - ❑ Présence de sites de restriction dans le génome de SARS-Cov-2

The screenshot shows the Zenodo preprint page for the paper. The title is "Unusual Features of the SARS-CoV-2 Genome Suggesting Sophisticated Laboratory Modification Rather Than Natural Evolution and Delineation of Its Probable Synthetic Route". The authors are Yan, Li-Meng; Kang, Shu; Guan, Jie; Hu, Shanchang. The paper is dated September 14, 2020. It has 776,634 views and 597,172 downloads. The paper is indexed in OpenAIRE. The publication date is September 14, 2020. The DOI is 10.5281/zenodo.4028830. The paper is associated with the Coronavirus Disease Research Community - COVID-19. The license is (for files): EcoRI 1.00 and BestEIT 1.00. A genomic map of the SARS-CoV-2 genome is shown at the bottom, with restriction sites for EcoRI (blue) and BestEIT (red) marked along the 30,000 bp genome.

zenodo Search Upload Communities Log in Sign up

September 14, 2020 Working paper Open Access

Unusual Features of the SARS-CoV-2 Genome Suggesting Sophisticated Laboratory Modification Rather Than Natural Evolution and Delineation of Its Probable Synthetic Route

Yan, Li-Meng; Kang, Shu; Guan, Jie; Hu, Shanchang

The COVID-19 pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 has led to over 910,000 deaths worldwide and unprecedented decimation of the global economy. Despite its tremendous impact, the origin of SARS-CoV-2 has remained mysterious and controversial. The natural origin theory, although widely accepted, lacks substantial support. The alternative theory that the virus may have come from a research laboratory is, however, strictly censored on peer-reviewed scientific journals. Nonetheless, SARS-CoV-2 shows biological characteristics that are inconsistent with a naturally occurring, zoonotic virus. In this report, we describe the genomic, structural, medical, and literature evidence, which, when considered together, strongly contradicts the natural origin theory. The evidence shows that SARS-CoV-2 should be a laboratory product created by using bat coronaviruses ZC45 and/or ZXC21 as a template and/or backbone. Building upon the evidence, we further postulate a synthetic route for SARS-CoV-2, demonstrating that the laboratory-creation of this coronavirus is convenient and can be accomplished in approximately six months. Our work emphasizes the need for an independent investigation into the relevant research laboratories. It also argues for a critical look into certain recently published data, which, albeit problematic, was used to support and claim a natural origin of SARS-CoV-2. From a public health perspective, these actions are necessary as knowledge of the origin of SARS-CoV-2 and of how the virus entered the human population are of pivotal importance in the fundamental control of the COVID-19 pandemic as well as in preventing similar, future pandemics.

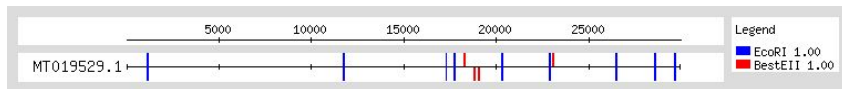
Indexed in OpenAIRE

Publication date: September 14, 2020
DOI: 10.5281/zenodo.4028830
Communities: Coronavirus Disease Research Community - COVID-19
License (for files):

Legend
EcoRI 1.00
BestEIT 1.00

Des sites de restriction créés dans le génome de SARS-CoV-2 ?

- Li-Meng Yan détecte dans la séquence de SARS-CoV-2 des séquences correspondant aux sites de restriction de EcoRI et BstEII, souvent utilisés en biologie moléculaire pour créer de l'ADN recombinant au moyen d'enzymes de restriction ("ciseaux" moléculaires).
- Elle souligne que ces sites auraient pu être facilement créés à partir de sites très similaires présents dans le virus de chauve-souris Bat ZC45.
- Des questions se posent sur la signification de ce résultat
 - Probabilité de trouver ces sites aléatoirement ?
 - Les sites sont-ils uniques à SARS-CoV-2 dans le lignage des SARS-CoV ?
- Une première observation:
 - Le génome de SARS-CoV-2 contient 9 sites EcoRI et 4 sites BstEII
 - étant donné la courte taille des sites de restriction, et la taille du génome, on peut s'attendre à trouver de tels sites dans n'importe quelle séquence de 30 kilobases



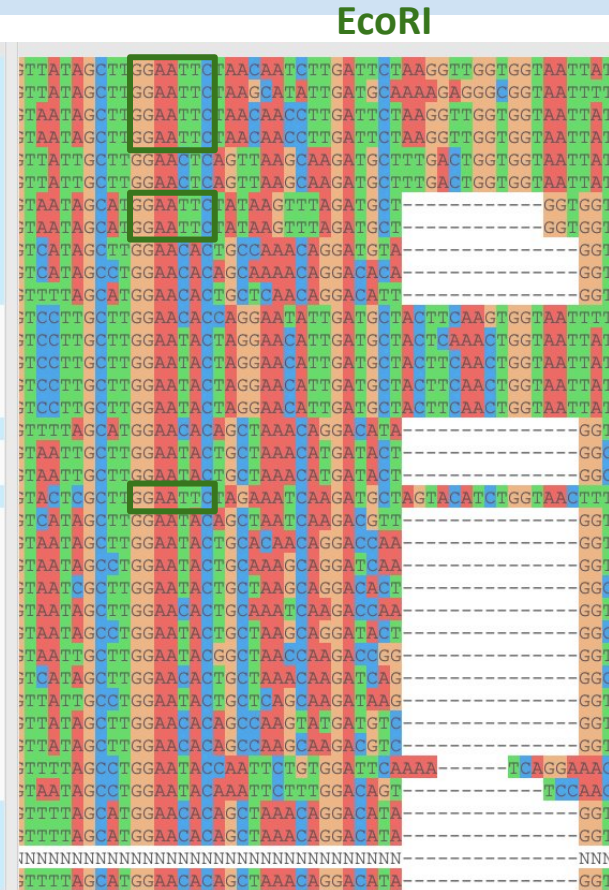
A SARS-CoV-2		EcoRI							
		W	N	S					
tataattata	aattaccaga	tgattttaca	ggctgcgta	tagcttg	gaa	ttg	taacaat	1320	
cttgattcta	aggttggtgg	taattataat	tacctgtata	gattgtttag	gaagtcta	aat		1380	
ctcaaacctt	ttagagagaga	tatttcaact	gaaatctatc	aggccggtag	cacaccttgt			1440	
aatggtgttg	aaggttttaa	ttgttacttt	cctttacaat	catatggttt	ccaaccact			1500	
aatggtgttg	gttacc	aacc	atacagagta	gtagtacttt	cttttgaact	tctacatgca		1560	
	G	Y	Q						
B ZC45		EcoRI							
		W	N	T					
ttacctgatg	attttacagg	ttgtgtcata	gcttg	gaaca	ct	tgccaaaca	ggatgtaggt	1320	
aattatttct	acaggtctca	tcgttctacc	aaattgaac	catttgaag	agatccttcc			1380	
tcagacgaga	atggtgtccg	tacacttagt	acttatgact	tcaaccctaa	tgtaccactt			1440	
gaa	tacc	aaag	ctacaagggt	tgttgttttg	tcatttgagc	ttcta	aatg	accagctaca	1500
	E	Y	Q						

- A. An EcoRI site is found at the 5'-end of the RBM and a BstEII site at the 3'-end.
- B. Although these two restriction sites do not exist in the original spike gene of ZC45, they can be conveniently introduced given that the sequence discrepancy is small (2 nucleotides) in either case.

Un virus construit par ingénierie moléculaire ?

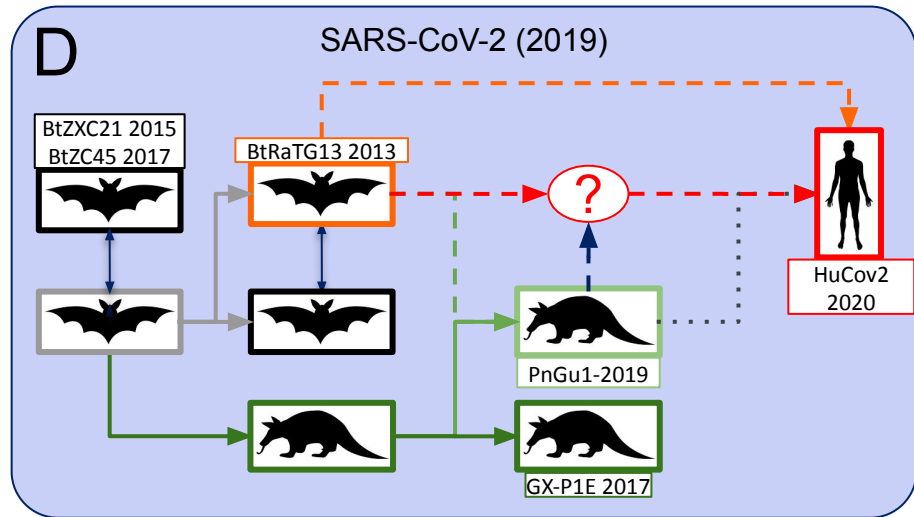
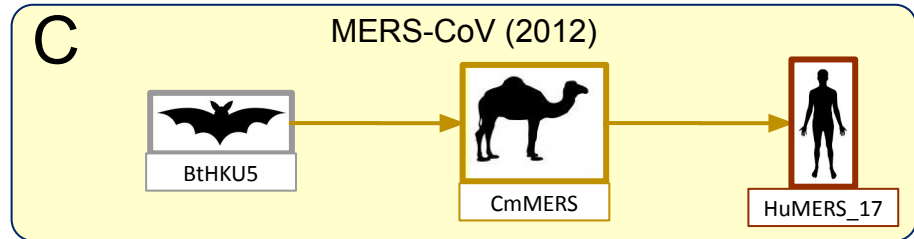
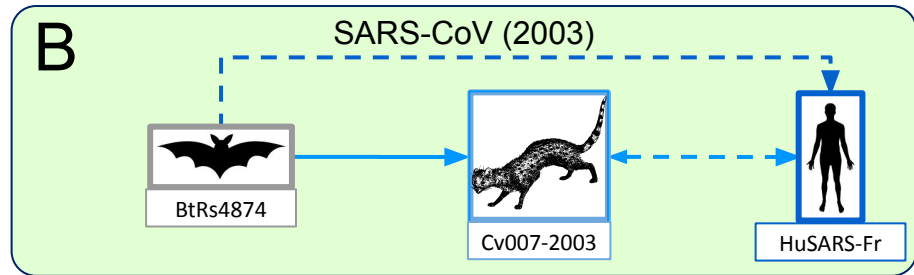
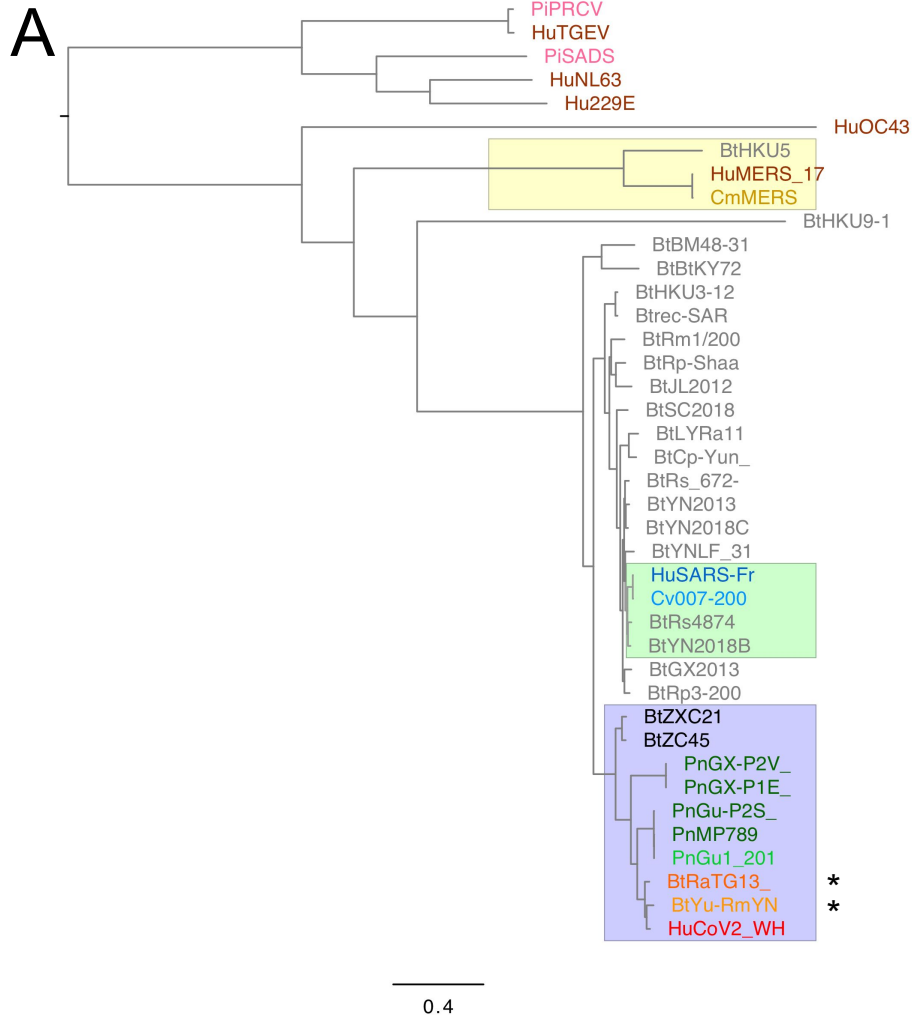
- Le site de restriction **EcoRI** (séquence **GAATTC**) se trouve dans le virus humain, mais également dans les virus les plus proches de chauve-souris ([RatG13](#), nouvelles souches cambodgiennes, souche japonaise) et de pangolin ([MP789](#)).
- Ce site est également présent, avec 1 ou 2 substitutions dans l'ensemble de la lignée SARS.
- Les séquences des autres SARS sont encore plus proche du site SARS-CoV-2 que celui de BtZ45 mis en avant par Li-Meng Yan.
- Il est donc plus vraisemblable que le site de SARS-CoV-2 soit apparu par une substitution d'un seul nucléotide à partir de n'importe quel SARS que par modification de 2 nucléotides du virus de chauve-souris BtZC45.

HuCoV2 WH01 2019	21563-25384
BtRaTG13 2013 Yunnan	21545-25354
PnGu1 2019	21541-25338
PnMP789	21421-25218
PnGX-P1E 2017	21540-25337
PnGX-P2V 2018	21522-25331
BtCambodia/RShSTT182/2010	21535-25290
BtCambodia/RShSTT200/2010	21541-25296
BtZC45	21549-25289
BtZXC21	21483-25220
BtYu-RmYN02_2019	21544-25227
BtLYRa11	21535-25278
BtRs4874	21499-25260
BtYN2018B	21503-25261
HuSARS-Frankfurt-1_2003	21511-25259
Cv007-2004	21485-25233
BtRacCS203	21562-25245
BtHKU3-12	21483-25199
Btrec-SARSg 2008	21506-25222
BtRc-0319	21508-25215
BtYN2013	21266-24958
BtRm1/2004	21518-25231
BtRp3-2004	21498-25211
BtGX2013	21262-24974
BtRp-Shaanxi2011	21397-25116
BtSC2018	21468-25180
BtCp-Yun_2011	21403-25116
BtRs_672-2006	20898-24619
BtYN2018C	21502-25215
BtYNLF_31C	21503-25216
BtJL2012	21243-24953
BtBtKY72	21430-25191
BtBM48-31	21396-25170
BtRacCS271	21555-25238
BtRacCS253	21555-25238
BtRacCS264	21555-25238
BtRacCS224	21962-25238



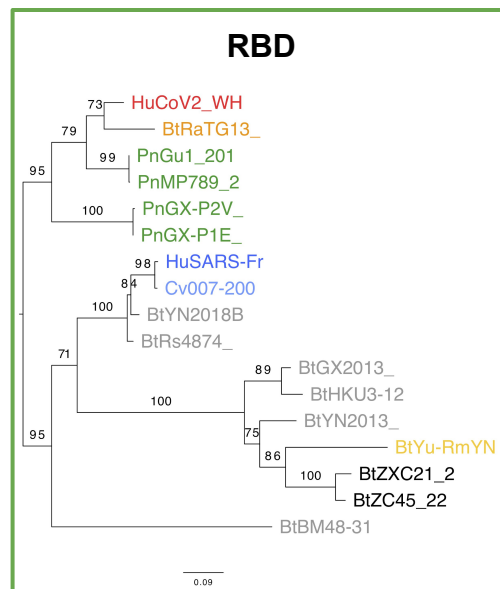
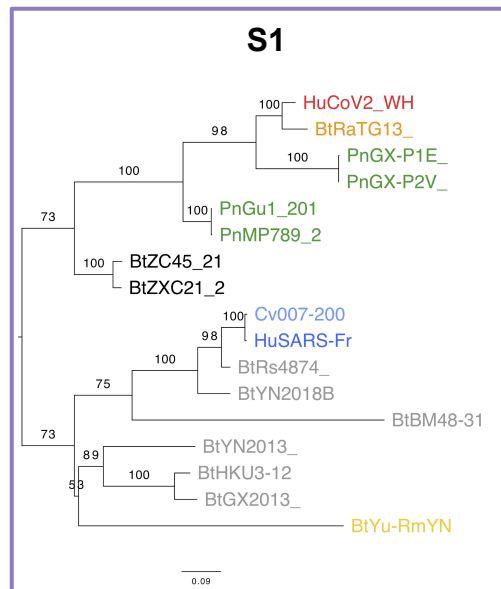
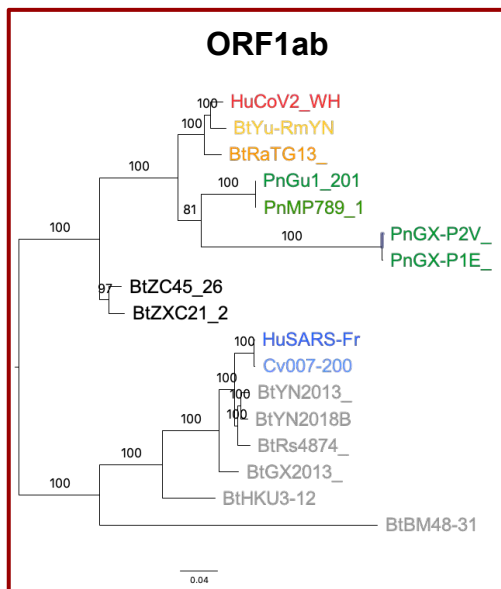
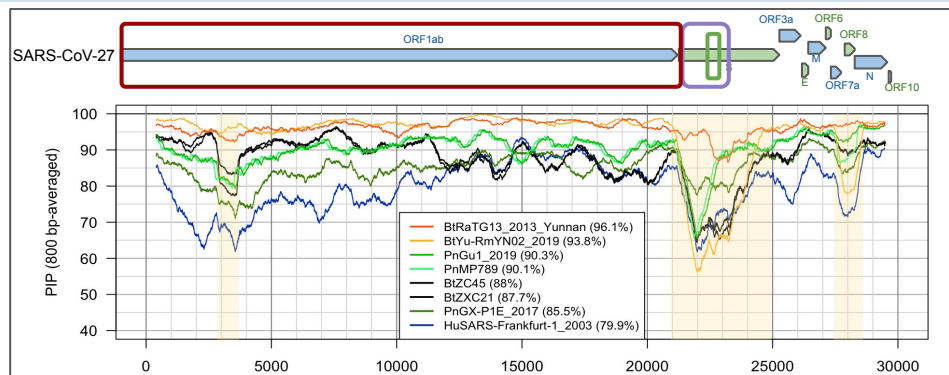
Quasi-identique
à EcoRI

Phylogénie des coronavirus

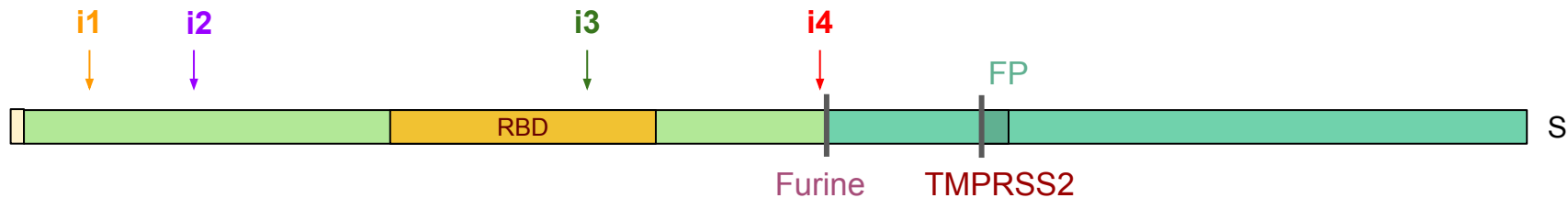


Comparaison entre coronavirus - gène S

Profils de pourcentages de positions identiques (PPI) entre différents génomes de coronavirus (d'humain, de chauve-souris et de pangolin) et SARS-CoV-2 (la référence qui correspond à 100% sur toute la largeur).

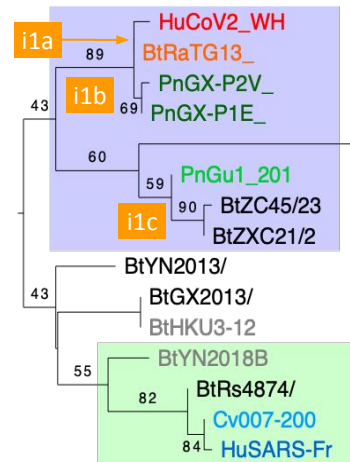


Insertion 1



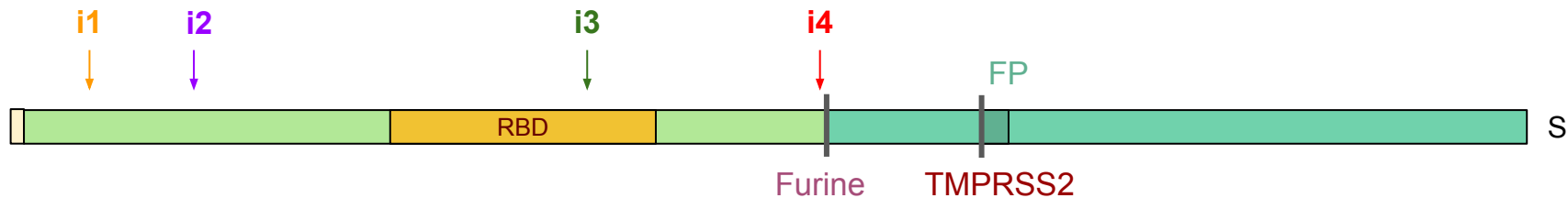
Strain	Sequence
HuCoV2_WH01_2019	WFHAIHVSGTNGTKRFDNP
BtRaTG13_2013_Yunnan	WFHAIHVSGTNGIKRFDNP
PnGX-P1E_2017	WFNTI--NYQGGFKKFDNP
PnGX-P2V_2018	WFNTIHLNYQGGFKKFDNP
PnGu1_2019	WYYAL-TKTNSAEKRVDNP
BtZC45	WYYSL-TTNNAATKRFDNP
BtZXC21	WYYSL-TTNNAATKRFDNP
BtYu-RmYN02_2019	WYNFW-----NQAYTSR
BtYN2013	QFFTQ-----GTNIDNP
BtHKU3-12	QYFSL-NVSDRYTYFDNP
BtGX2013	QYFSL-NVSDRYTYFDNP
BtYN2018B	RFITF-----GLNFDNP
BtRs4874	GFHTI-----NHRFDNP
Cv007-2004	GFHTI-----NHTFDNP
HuSARS-Frankfurt-1_2003	GFHTI-----NHTFGNP

.....80.....90

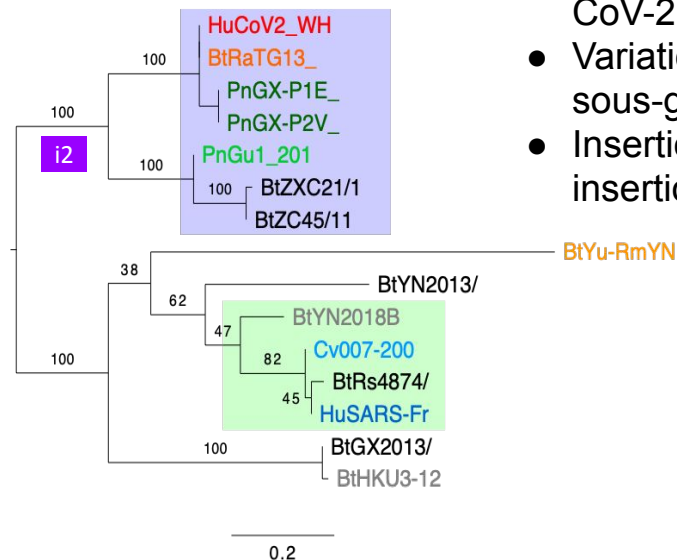


- Insertion retrouvée dans tous les génomes de la branche CoV-2.
- Variations selon les sous-groupes.
- Insertions indépendantes ou insertion suivie de mutations ?

Insertion 2

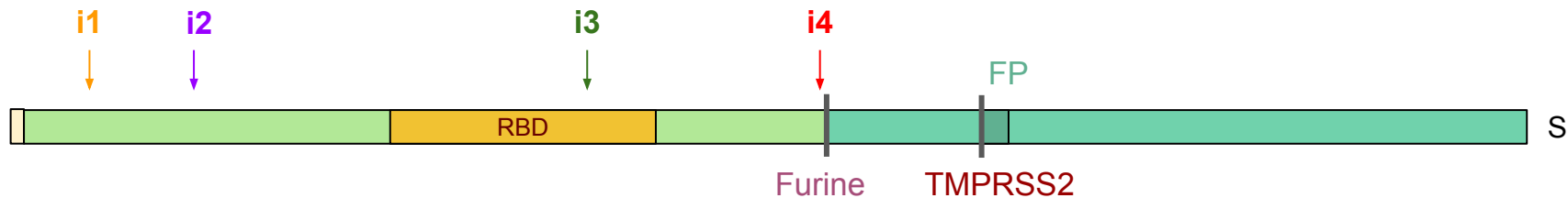


HuCoV2_WH01_2019	YYHKNNKSWMESEFRVYSS	.	::
BtRaTG13_2013_Yunnan	YYHKNNKSWMESEFRVYSS		
PnGX-P1E_2017	YYHNNNKTWVENEFRVYSS		
PnGX-P2V_2018	YYHNNNKTWVENEFRVYSS		
PnGu1_2019	YYH-NNKTWSTREFAVYSS	i2	
BtZC45	YYH-NNKTWSIREFAVYSS		
BtZXC21	YYH-NNKTWSIREFAVYSF		
BtYu-RmYN02_2019	AGGQOTSAA-----VYIS		
BtYN2013	FKSNNSQLSH-----LFS		
BtHKU3-12	SRGTQONAW-----VYQS		
BtGX2013	SRGTQONS-----VYQS		
BtYN2018B	LRSNNTQIPSY----IFNN		
BtRs4874	SKPTGTQTHM----IFDN		
Cv007-2004	SKPMGTQTHM----IFDN		
HuSARS-Frankfurt-1_2003	SKPMGTQTHM----IFDN		
160.....170		

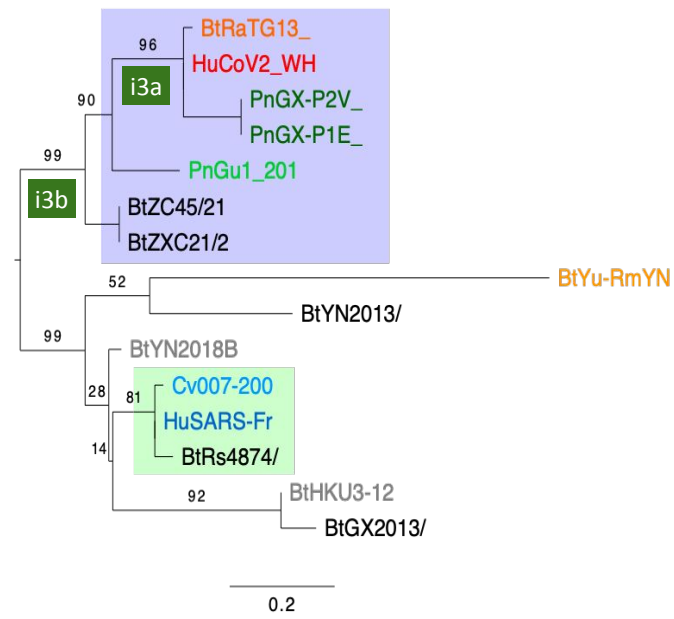


- Insertion retrouvée dans tous les génomes de la branche CoV-2.
- Variations selon les sous-groupes.
- Insertions indépendantes ou insertion suivie de mutations ?

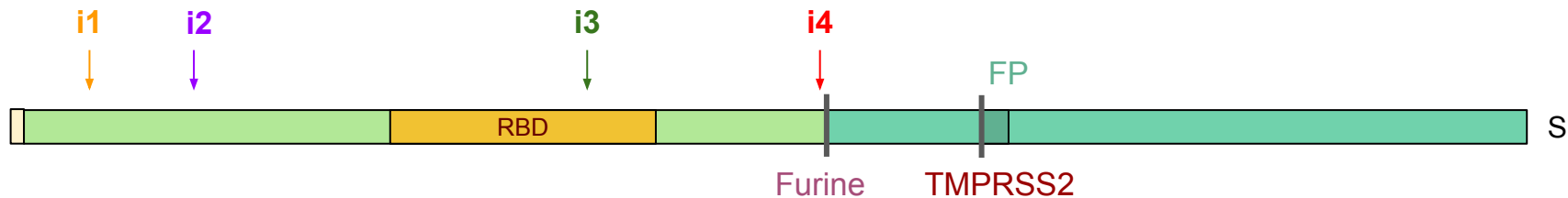
Insertion 3



HuCoV2_WH01_2019	LLALHRSYLTPGDS	SSGWTA
BtRaTG13_2013_Yunnan	LLALHRSYLTPGDS	SSGWTA
PnGX-P1E_2017	LLALHRSYLTPGKLES	GWTT
PnGX-P2V_2018	LLALHRSYLTPGKLES	GWTT
PnGu1_2019	LLTIHRGDPMP---	NNGWTV
BtZC45	LLTIHRGDPMP---	NNGWTA
BtZXC21	LLTIHRGDPMS---	NNGWTA
BtYu-RmYN02_2019	VLTF-----	RSNSQP
BtYN2013	FLAVYRVA-----	AGSISV
BtHKU3-12	VMAMFSQT-----	TSNFLP
BtGX2013	VMAMFSQS-----	TSNFLP
BtYN2018B	LLTAFPPN-----	PGYWGT
BtRs4874	ILTAFSPA-----	QDTWGT
Cv007-2004	ILTAFSPA-----	QGTWGT
HuSARS-Frankfurt-1_2003	ILTAFSPA-----	QDIWGT
260.....	270..

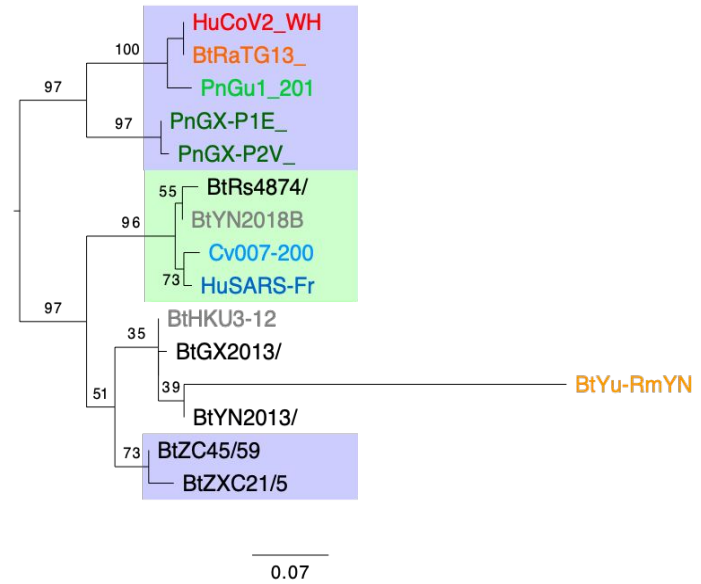


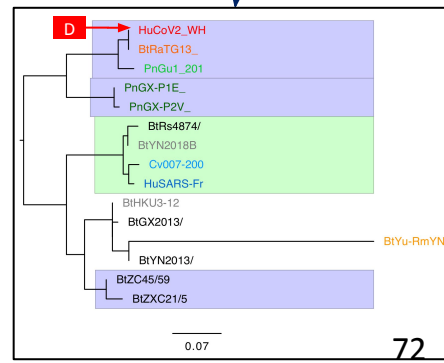
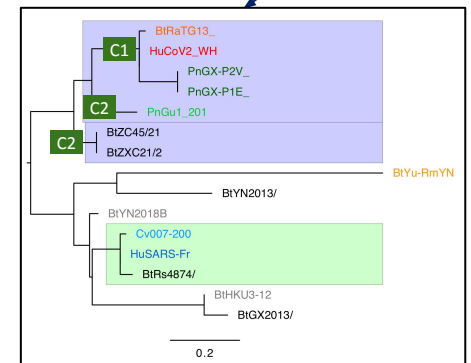
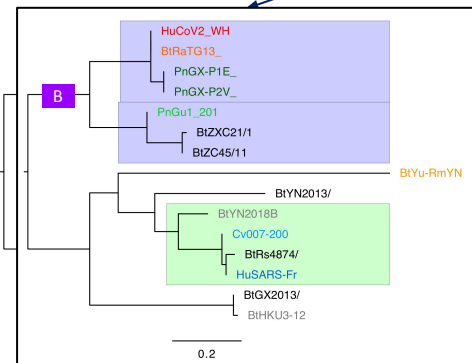
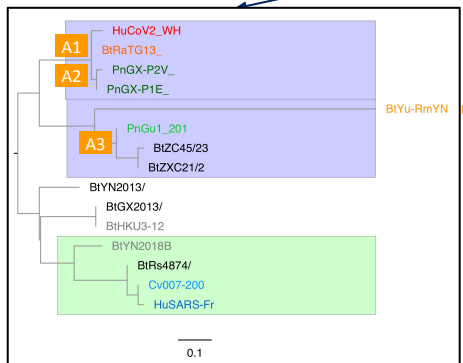
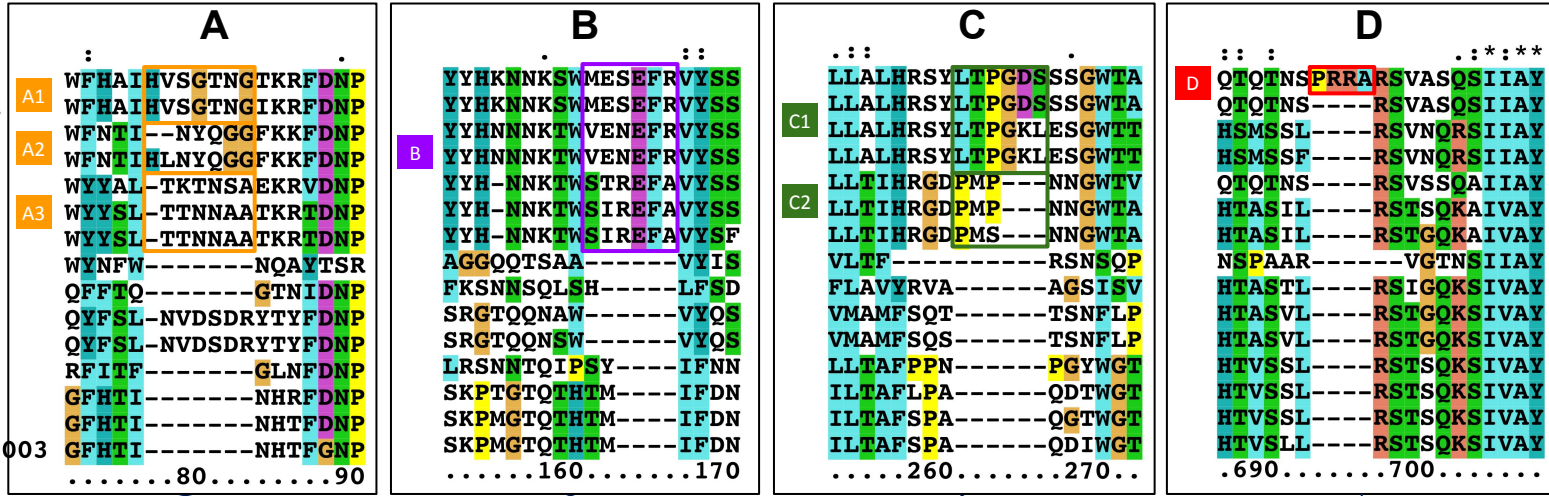
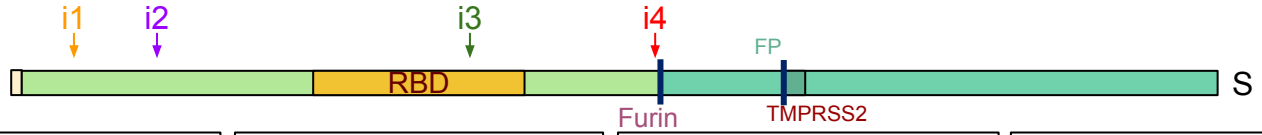
Insertion 4



Sequence	Conservation	Insertion Site
HuCoV2_WH01_2019	QTQTNSPRRRARSVASQSIIAY	i4
BtRaTG13_2013_Yunnan	QTQTNS----RSVASQSIIAY	
PnGX-P1E_2017	HSMSSL----RSVNORSIIAY	
PnGX-P2V_2018	HSMSSF----RSVNORSIIAY	
PnGu1_2019	QTQTNS----RSVSSQAI IAY	
BtZC45	HTASIL----RSTSOKAIVAY	
BtZXC21	HTASIL----RSTGOKAIVAY	
BtYu-RmYN02_2019	NSPAAR-----VGTNSIIAY	
BtYN2013	HTASTL----RSIGOKSIVAY	
BtHKU3-12	HTASVL----RSTGOKSIVAY	
BtGX2013	HTASVL----RSTGOKSIVAY	
BtYN2018B	HTVSLL----RSTSOKSIVAY	
BtRs4874	HTVSLL----RSTSOKSIVAY	
Cv007-2004	HTVSLL----RSTSOKSIVAY	
HuSARS-Frankfurt-1_2003	HTVSLL----RSTSOKSIVAY	

Conservation symbols: :: : above the first two columns; . : * : * above the last five columns. Alignment range: .690.....700.....





A

ACE2 receptor



SARS-CoV-2 (Whu1 strain) K417 G446 Y449 Y453 L455 Q474 A475 E484 F486 N487 Y489 Q493 G496 Q498 T500 N501 G502 Y505

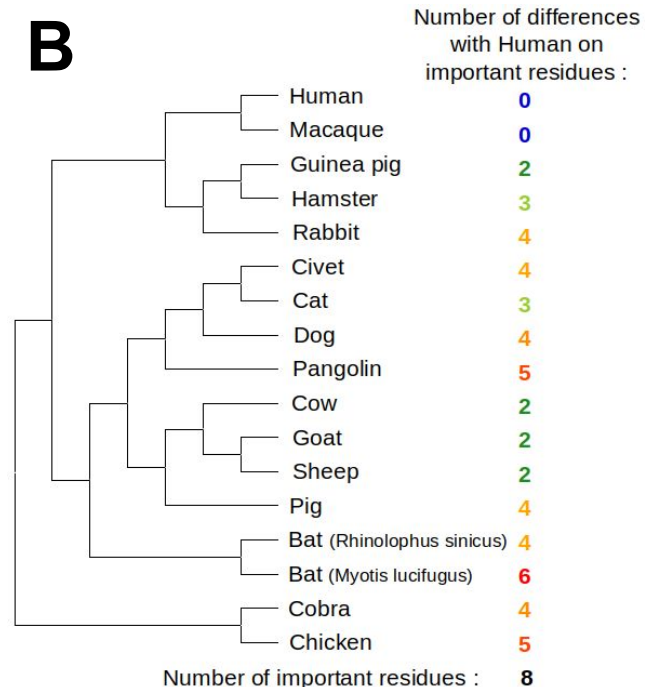
pangolin CoV (supposed MP789) R413 G442 Y445 Y449 L451 Q470 A471 E480 F482 N483 Y485 Q489 G492 H494 T496 N497 G498 Y501

pangolin CoV (GX-P1E strain) V415 G444 absent Y449 L451 Q470 A471 V480 L482 N483 Y485 E489 G492 H494 T496 T497 G498 Y501

bat CoV (RaTG13 strain) K417 G446 F449 Y453 L455 Q474 A475 T484 L486 N487 Y489 Y493 G496 Y498 T500 D501 G502 H505

SARS-CoV (TW11 strain) V404 T433 Y436 Y440 Y442 S461 P462 P470 L472 N473 Y475 N479 G482 Y484 T486 T487 G488 Y491

S protein

B

Que peut-on conclure à ce stade ?

Que peut-on conclure à ce stade ?

- Les éléments disponibles ne permettent pas de démontrer si le génome est d'origine naturelle ou artificielle
- Comment progresser sur cette question, selon les différentes hypothèses ?
 - Zoonose récente d'origine naturelle : intensifier la collecte d'échantillons animaux (sites naturels, élevages, marché).
 - Zoonose ancienne, et circulation à bas bruit dans les populations humaines: caractériser les virus dans les échantillons prélevés depuis 2013 chez des patients atteints de pneumonies atypiques (en particulier les mineurs de 2013).
 - Virus développé en laboratoire :
 - Approfondir l'analyse des séquences génomiques
 - Mandater une commission indépendante pour contrôler le laboratoire