

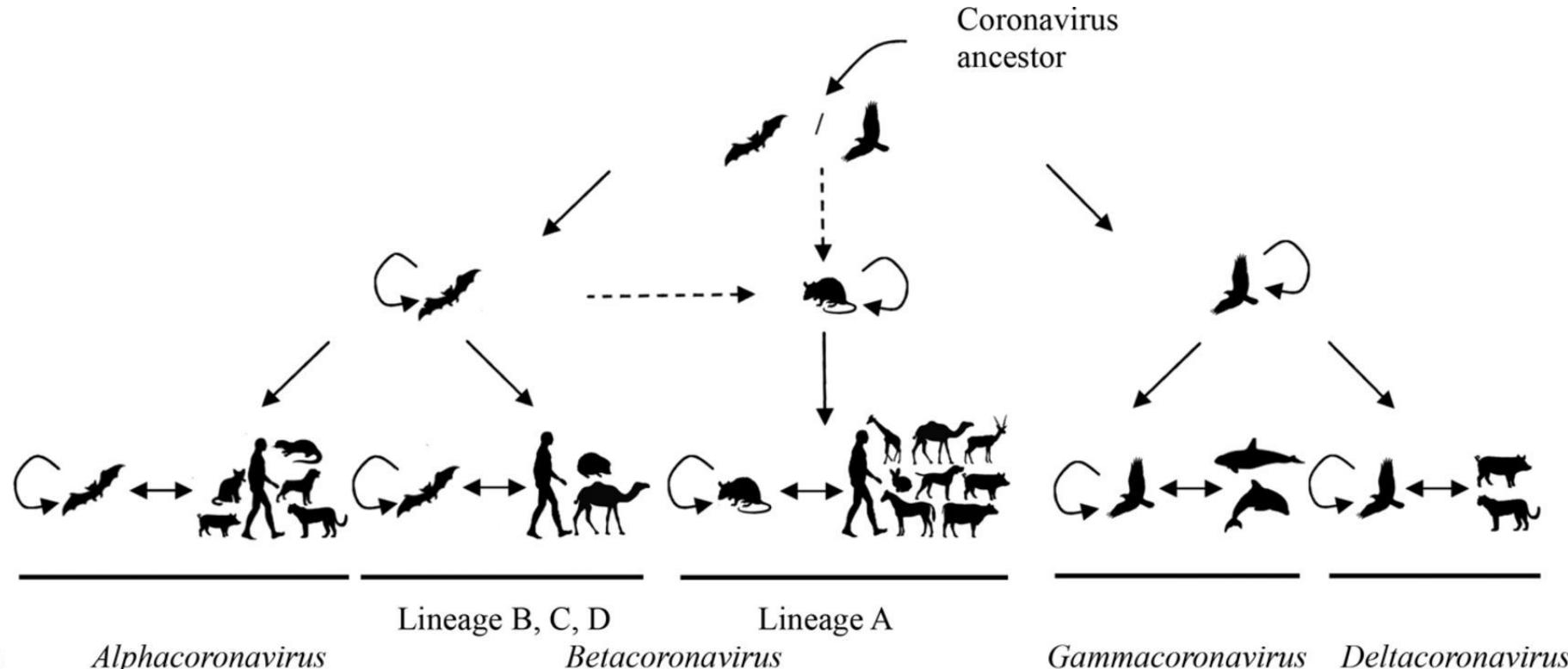
# Biologie d'un coronavirus

Matériel de cours : <http://tinyurl.com/nc3-jvh-21>

Quizz: <http://tinyurl.com/nc3-jvh-21-quizz>

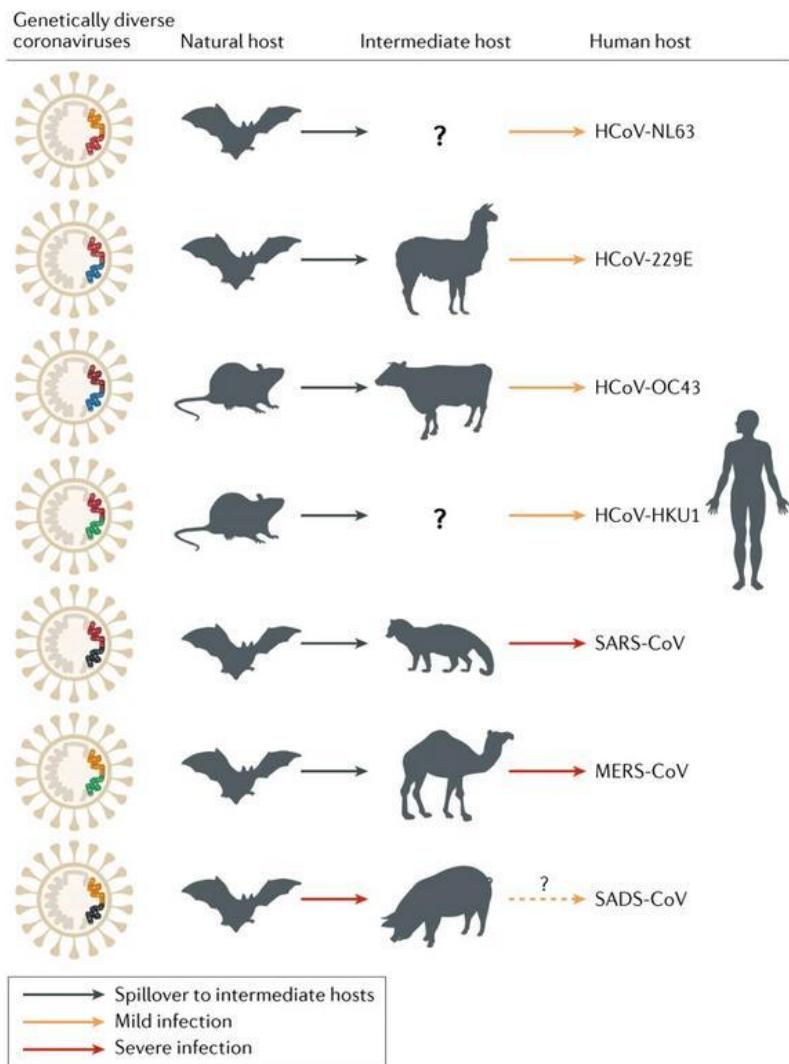
*Des chauves-souris et des hommes*

# Cycle zoonotique des coronavirus



- Modèle du “débordement”
- Modèle de la circulation de « quasi espèces »

# Mécanismes d'émergence des CoV humains



Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Jie Cui, Fang Li & Zheng-Li Shi.

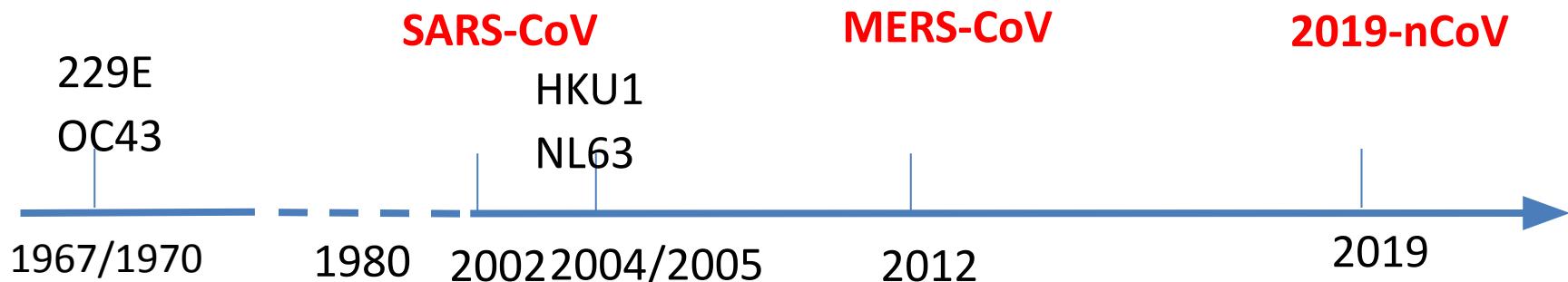
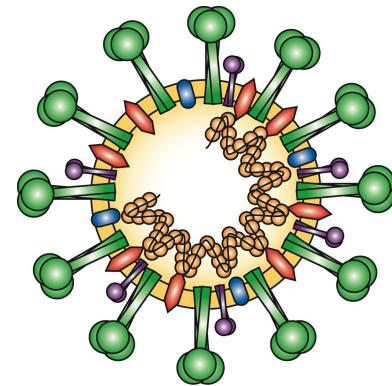
Nature Reviews Microbiology volume 17, pages 181–192(2019)

# Emergences de coronavirus humains

## OC43

- Rhume commun
- infecte les voies respiratoires inférieures
- Similaire à des coronavirus bovins

HKU1; Pneumonie  
NL63; Bronchiolite



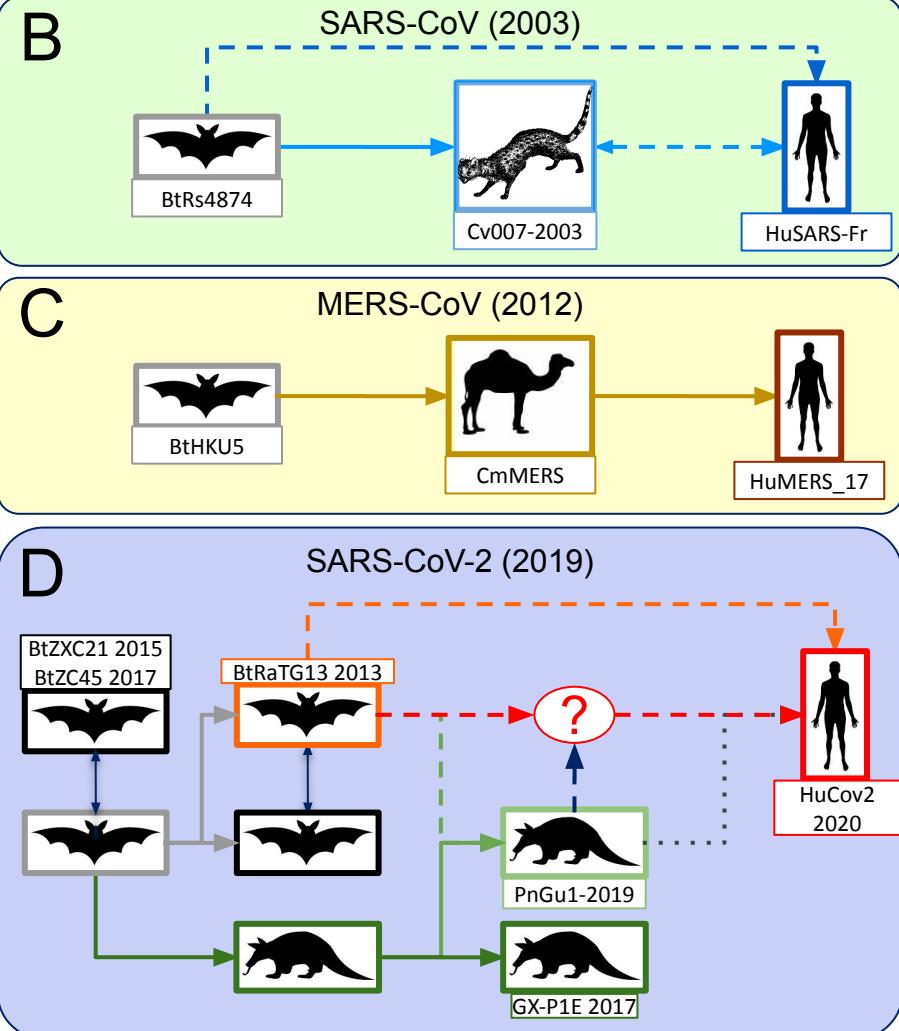
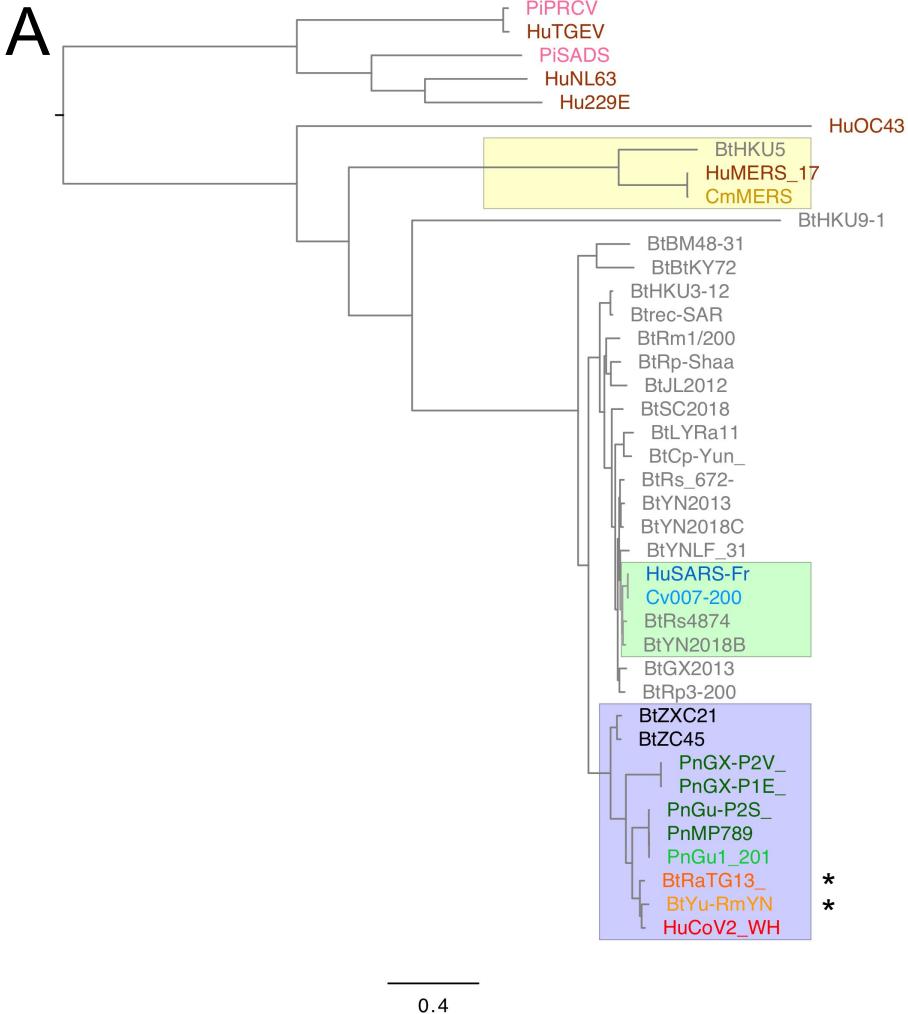
SARS-CoV. MERS-CoV, 2019-nCoV  
Severe respiratory disease

# 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



Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., et al. 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 579: 270–273.



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

# Une inquiétude croissante ?

- Article du jour (1er novembre 2021) dans The Economist
  - journal international libéral "centriste radical" fondé en Angleterre
  - réputé sérieux pour ses investigations et son contrôle des faits

*La recherche sur le "gain de fonction" (GOF), une forme de manipulation génétique sur les micro-organismes, suscite une inquiétude croissante. Une partie de l'inquiétude provient de l'idée que de tels travaux ont été responsables de la création du SRAS-CoV-2, le virus à l'origine du covid-19. Cela reste non prouvé. Mais, de manière plus générale, on craint que les National Institutes of Health (NIH) américains, qui financent la recherche, n'aient soutenu les travaux du GOF en Chine. Récemment, une nouvelle controverse a éclaté lorsque le NIH a déclaré qu'un bénéficiaire de l'une de ses subventions, EcoHealth Alliance, a omis de signaler ses travaux en 2018 visant à rendre un coronavirus de souris plus virulent. (EcoHealth Alliance affirme que cette information a été signalée.) Beaucoup ont été alarmés de découvrir qu'avant 2019, des chercheurs chinois et américains ont souvent bricolé génétiquement des virus semblables à celui du SRAS. Qu'est-ce que la recherche par gain de fonction exactement, et y a-t-il lieu de s'alarmer ?*

The Economist

≡ Menu | Weekly edition | Q Search ▾

---

The Economist explains

Explaining the world, daily

**The Economist  
explains**



The Economist explains

## What is "gain-of-function" research?

The genetic engineering of coronaviruses has caused jitters



Reuters

Nov 1st 2021

---

[Facebook](#) [Twitter](#) [LinkedIn](#) [Email](#)

DISQUIET IS growing about "gain-of-function" (GOF) research, a form of genetic manipulation on micro-organisms. Some anxiety stems from the idea that such work was responsible for creating SARS-CoV-2, the virus that causes covid-19. This remains unproven. But, more broadly, there is unease that America's National Institutes of Health (NIH), which funds research, may have supported GOF work in China. Recently there was further controversy when the NIH said that a recipient of one of its grants, EcoHealth Alliance, failed to report its work in 2018 on making a mouse coronavirus more virulent. (EcoHealth Alliance says this information was reported.) Many have been alarmed to discover that, before 2019, Chinese and American researchers often genetically tinkered with SARS-like viruses. What exactly is gain-of-function research, and is it cause for alarm?

# *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 dans un laboratoire) ?
- Les éléments de la controverse
  - Le virus a émergé dans la ville de Wuhan, où existent plusieurs laboratoires de référence pour les recherches sur les coronavirus
  - Ces laboratoires réalisent des expériences sur les coronavirus, notamment de gain de fonction
  - L'hypothèse d'une contamination dans le marché de Wuhan est fortement remise en cause
  - Certaines personnes affirment que SARS-CoV-2 pourrait résulter de manipulations génétiques
  - Certains pensent que le virus pourrait s'être échappé accidentellement d'un laboratoire.
  - D'autres affirment carrément qu'il a été conçu pour servir d'arme biologique.
  - Certaines personnes ont diffusé des théories abracadabantes sur les réseaux sociaux
  - Le débat scientifique est fortement perturbé par le contexte politique et géopolitique (relations Chine - USA, rôle de l'OMS, débat républicains *versus* démocrates aux Etats-Unis...)
  - Les revues scientifiques internationales ont dès le début 2020 pris le parti de considérer que l'origine était naturelle.
- Comment distinguer le vrai du faux ?
  - **Approche: ignorer délibérément les débats médiatiques et analyser les séquences des virus**

# Some milestones of the debate on SARS-CoV-2 origin

- 2019-10
- 
- 
- 
- 2020-01
  - SARS-CoV-2 + RaTG13 genomes  
Calisher, *The Lancet*
- 
- 
- 2020-03
  - Andersen, *Nat. Medicine*
- 
- 2020-06
  - Sallard et al. médecine/sciences (FR)  
Sirotnik & Sirotnik, *Bioessays*
- 
- 2020-09
  - Relman, *PNAS*  
Segreto & Deijin, *Bioessays*
- 
- 2021-01
  - Segreto et al., Env. Chem. Letters  
**WHO-China joint mission report**  
**4 open letters to the WHO**  
Bloom, *Science*
- 
- 2021-06
  - Calisher, *The Lancet*
- 
- 2021-09
  - van Helden, *The Lancet*  
Science webinar  
BMJ webinar
- 
- 2022-01

CORRESPONDENCE | VOLUME 395, ISSUE 10226, E42-E43, MARCH 07, 2020

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

Charles Calisher ✉ + Dennis Carroll + Rita Colwell + Ronald B Corley + Peter Daszak + Christian Drosten + Luis Enjuanes + Jeremy Farrar + Hume Field + Josie Golding + Alexander Gorbatenko + Bart Haagmans + James M Hughes + William B Karem + Gerald T Korch + Sai Kit Lam + Itzan Luhroth + John S Mackenzie + Larry Madoff + Ionna Mazet + Peter Palese

Correspondence | Published: 17 March 2020

**The proximal origin of SARS-CoV-2**

Kristian G. Andersen ✉, Andrew Rambaut, W. Ian Lipkin, Edward C. Holmes & Robert F. Garry

To stop the next pandemic, we need to unravel the origins of COVID-19

David A. Relman<sup>a,b,c,d,1</sup> ✉

HOME > SCIENCE > VOL. 372, NO. 6543 > INVESTIGATE THE ORIGINS OF COVID-19

LETTER

**Investigate the origins of COVID-19**

JESSE D. BLOOM, YUJIA ALINA CHAN, RALPH S. BARIC, PAMELA J. BJORKMAN, SARAH COBEY, BENJAMIN E. DEVERMAN, DAVID N. FISMAN, RAVINDRA GUPTA, AKIKO IWASAKI, MARC LIPSITCH, RUSLAN MEDZHITOV, RICHARD A. NEHER, RASMUS NIELSEN, NICK PATTERSON, TIM STEARNS, ERIK VAN NIMWEGEN, MICHAEL WOROBECY, AND DAVID A. RELMAN fewer Authors Info & Affiliations

CORRESPONDENCE | VOLUME 398, ISSUE 10296, P209-211, JULY 17, 2021

Science, not speculation, is essential to determine how SARS-CoV-2 reached humans

Charles H Calisher + Dennis Carroll + Rita Colwell + Ronald B Corley + Peter Daszak + Christian Drosten + et al. Show all authors

CORRESPONDENCE | ONLINE FIRST

An appeal for an objective, open, and transparent scientific debate about the origin of SARS-CoV-2

Jacques van Helden ✉ + Colin D Butler + Guillaume Achaz + Bruno Canard + Didier Casane + Jean-Michel Claverie + Fabien Colombo + Virginie Courtey + Richard H Ebright + François Graner + Milton Leitenberg + Serge Morand + Nikolai Petrovsky + Rossana Segreto + Etienne Decroly + José Halloy + Show less

Published: September 17, 2021 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02019-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02019-5)

*"We stand together to strongly condemn conspiracy theories suggesting that COVID-19 does not have a natural origin [...] We support the call from the Director-General of WHO to promote scientific evidence and unity over misinformation and conjecture"* (Calisher et al., Feb 2020)

*"Our analyses clearly show that SARS-CoV-2 is not a laboratory construct or a purposefully manipulated virus."* (Andersen et al., March 2020)

*"A deliberative process for investigating the origins of this pandemic must be representative of all relevant disciplines, expertise, and stakeholders; must achieve political neutrality, scientific balance, and access to all relevant information and samples; and must operate with transparency and independent oversight. Without these features, it will not be credible, trustworthy, or effective."* (Relman, Nov 2020)

*"We must take hypotheses about both natural and laboratory spillovers seriously until we have sufficient data. A proper investigation should be transparent, objective, data-driven, inclusive of broad expertise, subject to independent oversight, and responsibly managed to minimize the impact of conflicts of interest."* (Bloom et al., June 2021)

*"We believe the strongest clue from new, credible, and peer reviewed evidence in the scientific literature is that the virus evolved in nature, while suggestions of a laboratory leak source of the pandemic remain without scientifically validated evidence that directly supports it in peer reviewed scientific journals."* (Calisher et al., July 2021)

*"Science embraces alternative hypotheses, contradictory arguments, verification, refutability, and controversy. Departing from this principle risks establishing dogmas, abandoning the essence of science, and, even worse, paving the way for conspiracy theories. Instead, the scientific community should bring this debate to a place where it belongs: the columns of scientific journals."* (van Helden et al., Sept 2021)

# *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

# *Expériences de gain de fonction*

- 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) et qu'il suffit de 4 mutations pour le rendre contagieux par voie aérienne entre mammifères (expérience sur des furets).
- 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 accidentnelles de virus de laboratoires.

# Arguments en faveur d'une zoonose naturelle

- Andersen et collègues publient dès janvier 2020 un article affirmant que SARS-CoV-2 est sans aucun doute d'origine naturelle.
- Argument principal : 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.
- Autre argument: 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](http://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.

# Arguments en faveur d'une zoonose naturelle

- Andersen et collègues publient dès janvier 2020 un article affirmant que SARS-CoV-2 est sans aucun doute d'origine naturelle.
- Argument principal : 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.*
- Autre argument: on ne trouve pas dans ce génome de traces d'ingénierie moléculaire (par exemple des sites de restriction)
  - *Oui mais 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](http://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.

- 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

## 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,

# *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"."*

# 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.

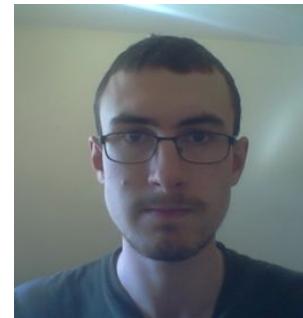
Yan, Li-Meng, Kang, Shu, Guan, Jie & Hu, Shanchang. 2020b. Unusual Features of the SARS-CoV-2 Genome Suggesting Sophisticated Laboratory Modification Rather Than Natural Evolution and Delineation of Its Probable Synthetic Route. , doi: [10.5281/zenodo.4028830](https://doi.org/10.5281/zenodo.4028830).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

The screenshot shows a Zenodo page for a working paper titled "Unusual Features of the SARS-CoV-2 Genome Suggesting Sophisticated Laboratory Modification Rather Than Natural Evolution and Delineation of Its Probable Synthetic Route". The page includes the author's name (Yan, Li-Meng; Kang, Shu; Guan, Jie; Hu, Shanchang), the date (September 14, 2020), and metrics (776,634 views, 597,172 downloads). It also shows the OpenAIRE logo and a link to the publication date (September 14, 2020), DOI (DOI 10.5281/zenodo.4028830), communities (Coronavirus Disease Research Community - COVID-19), and license (Creative Commons Attribution 4.0 International).

The screenshot shows a Zenodo page for a working paper titled "SARS-CoV-2 Is an Unrestricted Bioweapon: A Truth Revealed through Uncovering a Large-Scale, Organized Scientific Fraud". The page includes the author's name (Yan, Li-Meng; Kang, Shu; Guan, Jie; Hu, Shanchang), the date (October 8, 2020), and metrics (161,914 views, 90,966 downloads). It also shows the OpenAIRE logo and a link to the publication date (October 8, 2020), DOI (DOI 10.5281/zenodo.4073131), communities (Coronavirus Disease Research Community - COVID-19), and license (Creative Commons Attribution 4.0 International).

# A l'origine de ce cours

- Ce cours 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://jvanheld.github.io/SARS-CoV-2\\_origins/](https://jvanheld.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



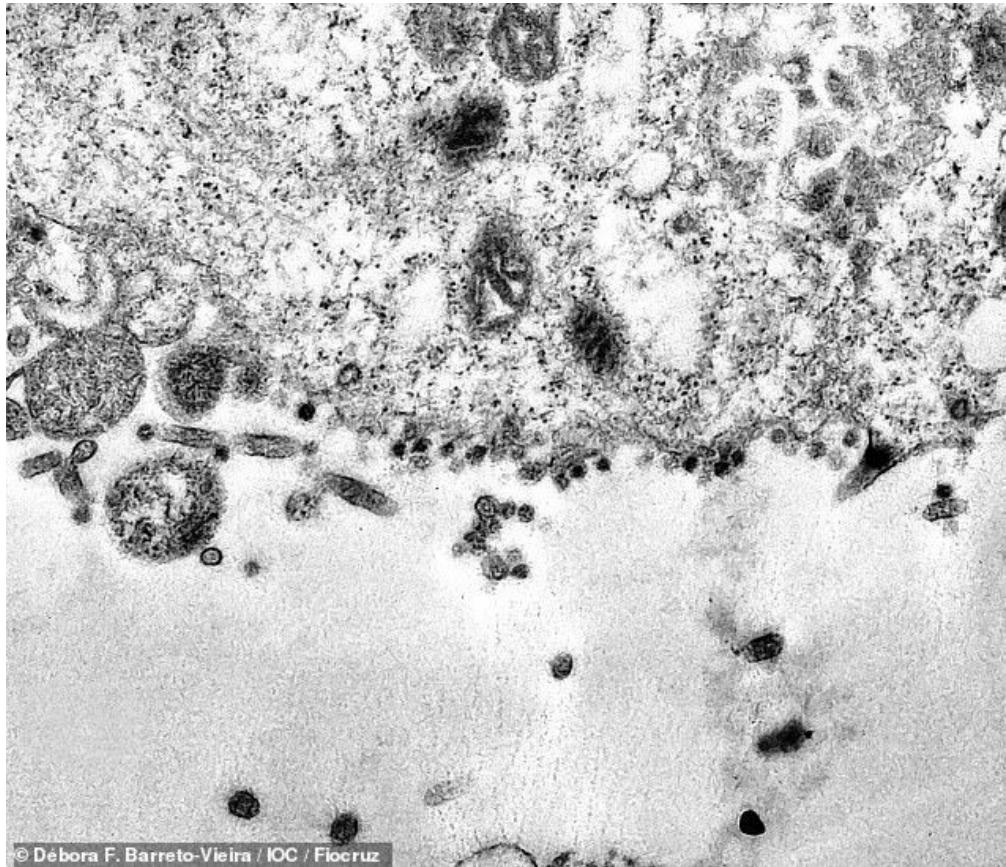
**Jacques van Helden**

Bioinformatique  
Professeur, Aix-Marseille Université

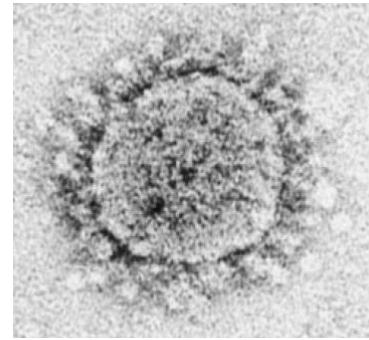
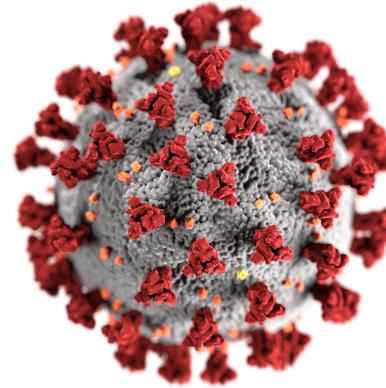
- Sallard, E., Halloy, J., Casane, D., van Helden, J. & Decroly, É. 2020. Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus. *Med Sci (Paris)* 36: 783–796.
- English version : Erwan Sallard, José Halloy, Didier Casane, Etienne Decroly, Jacques van Helden. Tracing the origins of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

## *Biologie de SARS-CoV-2*

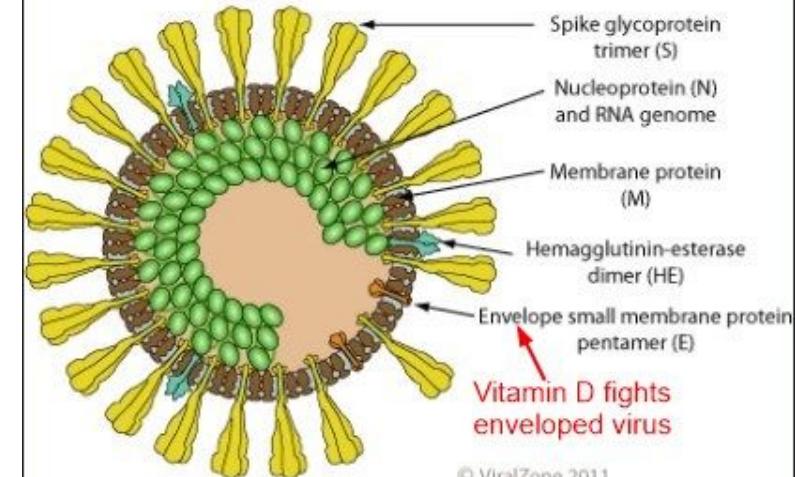
# Coronavirus



© Débora F. Barreto-Vieira / IOC / Fiocruz



Murine Hepatitis Virus (MHV)



# Le génome des coronavirus est constitué d'ARN

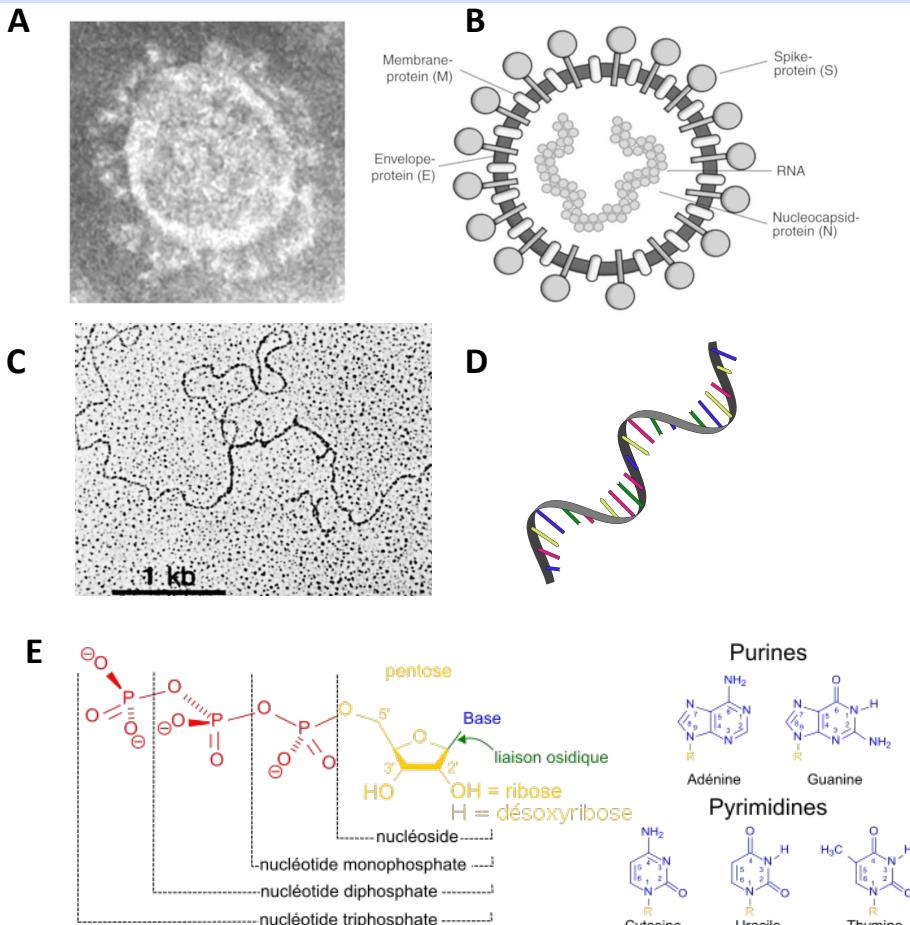
- Le génome est l'ensemble du matériel génétique d'un organisme
- Le génome des coronavirus est constitué d'acide ribonucléique (ARN).

## 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

## A. 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  
ATTAAGGTTTACCTCCAGTAACAAACCAACCAACTTCGATCTTGATAGATCTGTTCTCTAAA  
CGAACCTTAAACATCTGTGGCTGTCACTCGGCTGCATGCTTAGTGCACTCACGCACTATAATTAAAC  
TAATTACTGTCGGACAGGACACGAGTAACCTGTCTATCTCTGCAGGCTGCTACGGTTCGTCCGTG  
TTGCAGCCGATCATCAGCACATCTAGGTTCGTCCGGGTGACCAGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGTG  
CCTGGTTCAACGAGAAACACACGTCACACTCAGTTGCCTGTTACAGGTCGCGACGTGCTCGTAC  
GTGGCTTGGAGACTCCGTGGAGGAGGTCTATCAGAGGCACGTCAACATCTAAAGATGGCACTGTGG  
CTTAGTAGAAGTGAAGAAAGGCTTGCCTCAACTTGAACAGGCCATGTGTCATCAAACGTCGCGAT  
GCTCGAACTGCACCTCATGGTCATGTTATGGTGGCTGAGCTGGTAGCAGAACCTCGAAGGCATTCACTGACCGTC  
GTAGTGGTGGAGACACTTGGTGCCTTGTCCCTCATGTGGCGAAATACAGTGGCTTACCGCAAGGTTCT  
TCTTCGTAAGAACGGTAATAAAGGAGCTGGGCCATAGTTACGGGCCGATCTAAAGTCATTGACTTA  
GGCGACGAGCTTGCACTGATCCTTATGAAGATTTCAAGAAAATGGAACACTAAACATAGCAGTGGTG  
TTACCCGTGAACACTCATGCGTGAGCTAACGGAGGGCATACACTCGCTATGTCGATAACAACTCTGTGG  
CCCTGATGGCTACCCCTCTTGAGTGCATTAAGACCTTCTAGCACGTGCGTAAAGCTTCACTGCACTTTG  
TCCGAACAACGGACTTTATTGACACTAACAGGGGTGTACTGCTGCCGTAAACATGAGCATGAAATTG  
CTTGGTACCGAACGTTCTGAAAGAGCTATGAATTGCAAGACACCTTTGAAATTAAATTGGCAAAGAA  
ATTGACACCTCAATGGGAATGTCATGGCTTATGGTGGCTGAGCTATGCAAGACTATTCAA  
CCAAGGGTTGAAAGAAAAAGCTTGTGGCTTATGGTGGCTGAGCTATGCAAGACTATTCAA  
CAAATGAATGCAACCAAATGTCCTTCAACTCTCATGAAGTGTGATCTGGTGGTAAACCTCATGGCA  
GACGGCGATTITGTTAAAGCCACTTGCATGGCTTATGGTGGACTGAGAATTGACTAAAGAAGGTGCCACT  
ACTTGTGGTTACTTACCCCAAATGCTGGTTAAATTATTGTGTCAGCTGTCACAACTCAGAAGTAG  
GACCTGAGCATAGTCTTGCCTTGGAGGCTGTGTTCTTATGGTGGTGGCTAACAGTGTGCGTATTGGGTTCCA  
CGTGCTAGCGCTAACATAGGTTGAACCATACAGGTGTTGGAGAAGGTTCCGAAGGTCTTAAATGACA  
ACCTTCTGAAATACTCCAAAAGAGAAAGCTAACATCAATATTGTGGTGAACCTTAAACTTAATGAGA  
GATGCCATTATTGGCATCTTCTGCTTCAAGTGTGTTGGAAACTGTGAAAGGTTGGAT  
TATAAAAGCATTCAACAAATTGTTGAATCTGTGGTAAATTAAAGTTACAAAAGGAAAAGCTAAAAAAAG  
GTGCCTGGAATTGGTGAACAGAAATCAACTGAGTCCTTATGCATTGCACTCAGAGGCTGCTCG

# *Appports de la génomique*

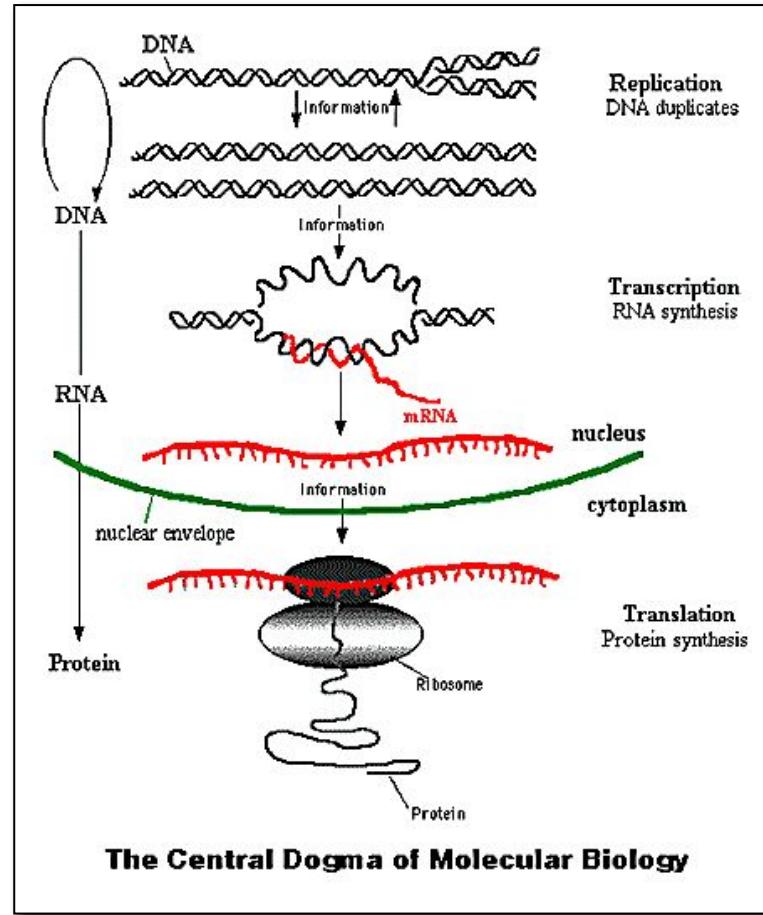
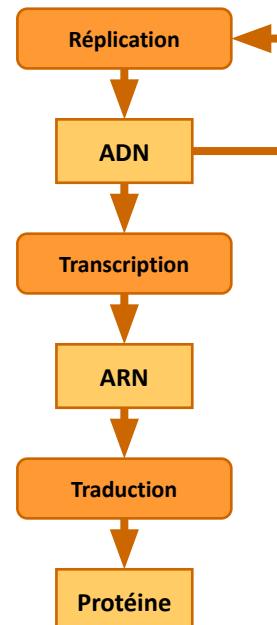
- Le séquençage d'un génome viral représente un coût modique et se fait très rapidement.
- On dispose de
  - plusieurs dizaines de génomes de coronavirus non-humains
  - plusieurs millions de génomes de SARS-CoV-2 (humain)
- Ces données permettent de poser des questions concernant
  - l'origine animale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

# Le "dogme central" de la biologie

- Formulé en 1958 par Francis Crick
  - Crick, F. H. (1958). On protein synthesis. Symp Soc Exp Biol 12, 138-63.
  - Je recommande également de lire cette discussion ultérieure : Crick, F. (1970). Central dogma of molecular biology. Nature 227, 561-3.
- On le résume souvent de la façon suivante
  - **DNA makes RNA makes protein**  
(l'ADN fait l'ARN qui fait les protéines)
- Cependant le dogme ne dit pas exactement cela. Il énonce les transferts d'information qui sont possibles ou impossibles entre les séquences d'acides nucléiques et celles des protéines.

**Le dogme central stipule que, une fois que l' « information » est passée dans la protéine elle ne peut pas en ressortir. Plus précisément, le transfert d'information serait possible d'acide nucléique à acide nucléique, ou d'acide nucléique à protéine, mais le transfert de protéine à protéine, ou de protéine à acide nucléique est impossible. Information signifie ici la détermination précise de la séquence, soit des bases dans l'acide nucléique, soit des résidus aminoacides dans la protéine.**

Crick, F. H. (1958). On protein synthesis. Symp Soc Exp Biol 12, 138-63.

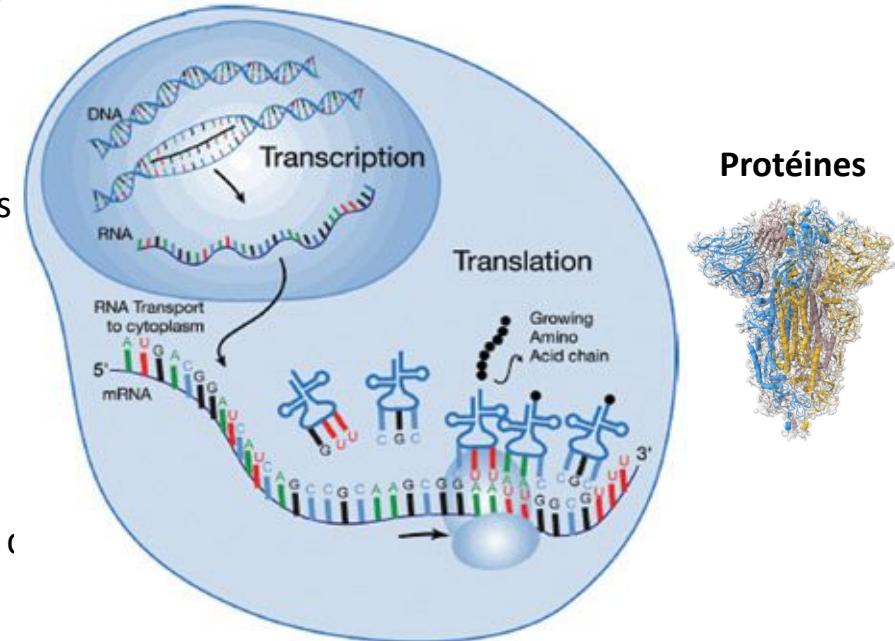


**The Central Dogma of Molecular Biology**

# 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**)
- Notes:
  - les virus ne sont pas des organismes cellulaires
  - Certains virus utilisent l'ARN à la fois comme support de l'hérédité (replication) et comme modèle à la synthèse de protéines
- Les protéines sont les principaux acteurs moléculaires des organismes vivants
  - Enzymes
  - Transporteurs
  - Régulateurs
  - Cycle cellulaire
  - Différenciation cellulaire
  - ... un tas d'autres fonctions

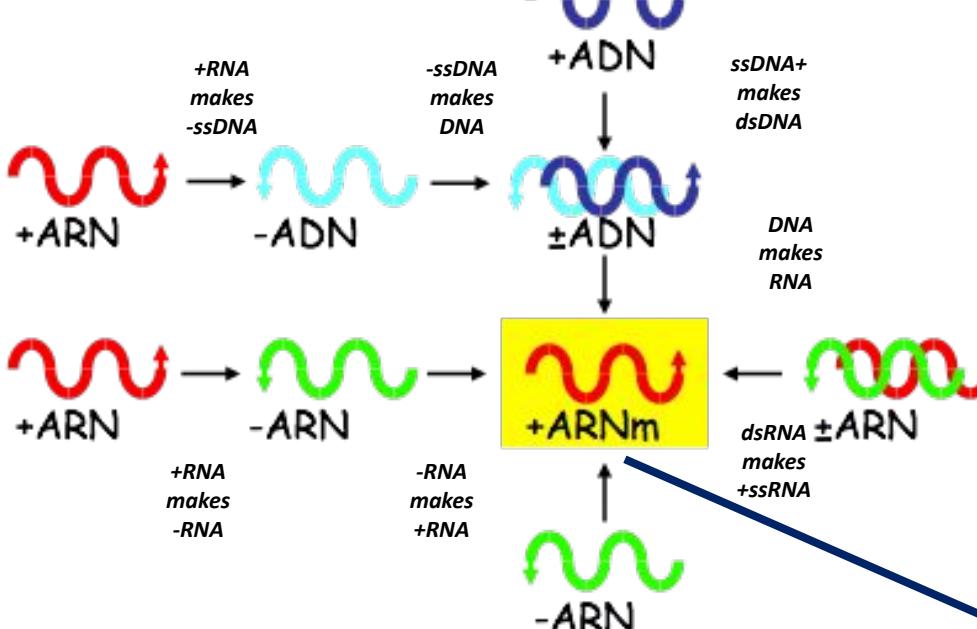


# Le matériel génétique des virus

rétrovirus

Poliomyélite  
Hépatite A, C  
Fièvre jaune  
CORONAVIRUS

parvovirus

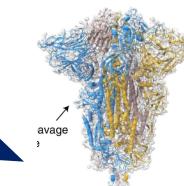


Grippe

Rage  
Rougeole  
Oreillons  
Ebola

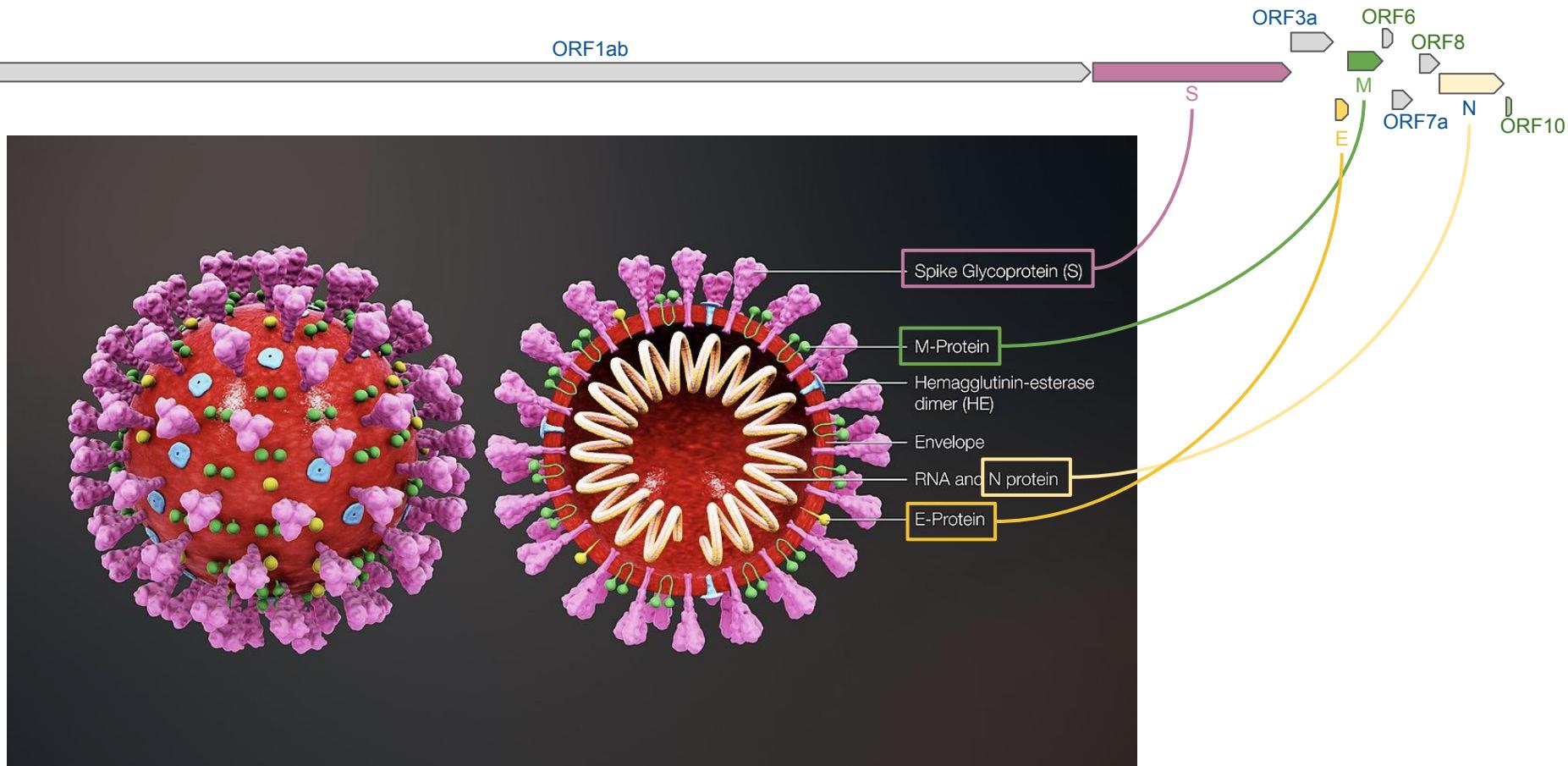
Papilloma  
Herpès  
Variole

rotavirus



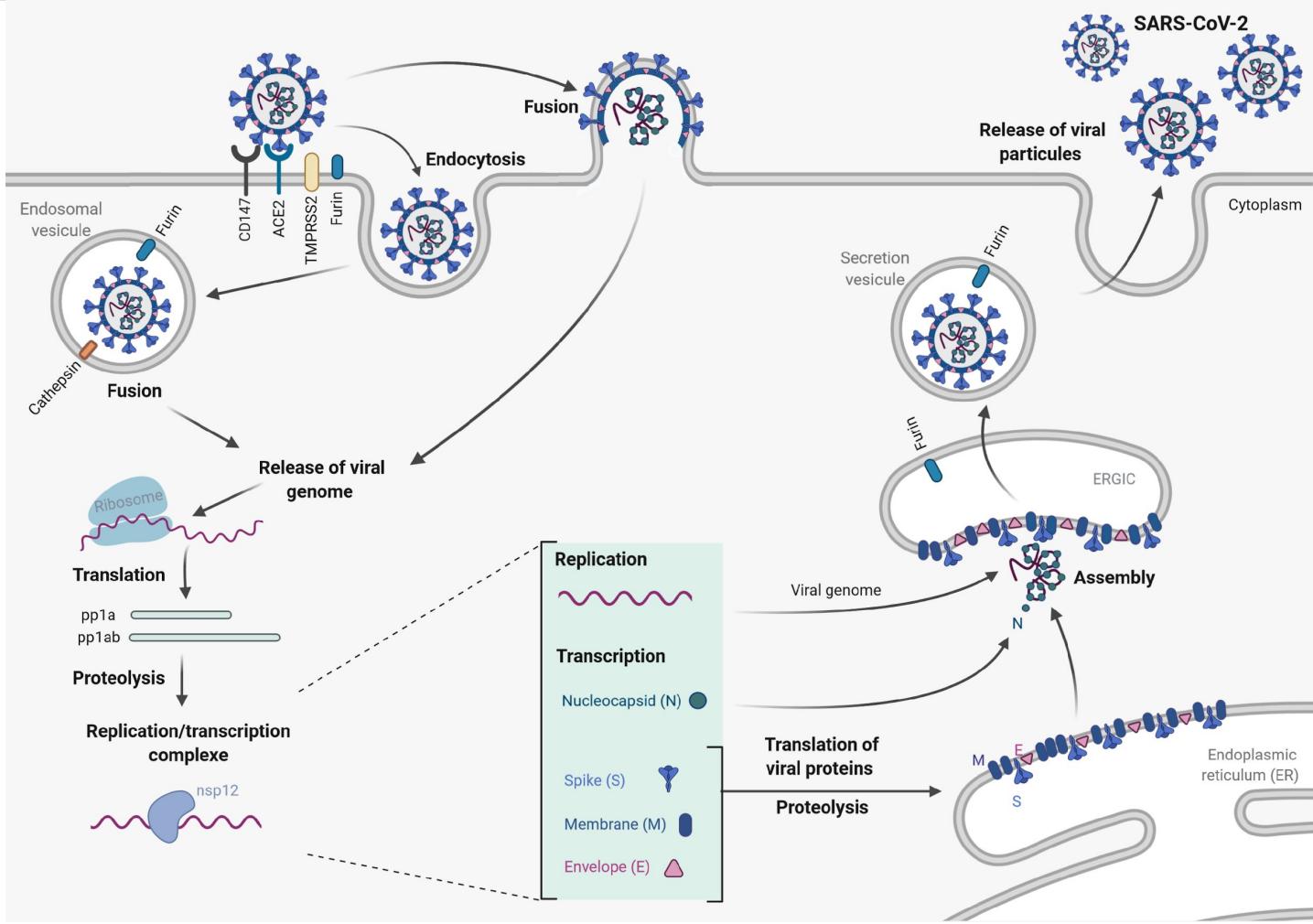
Protéines

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

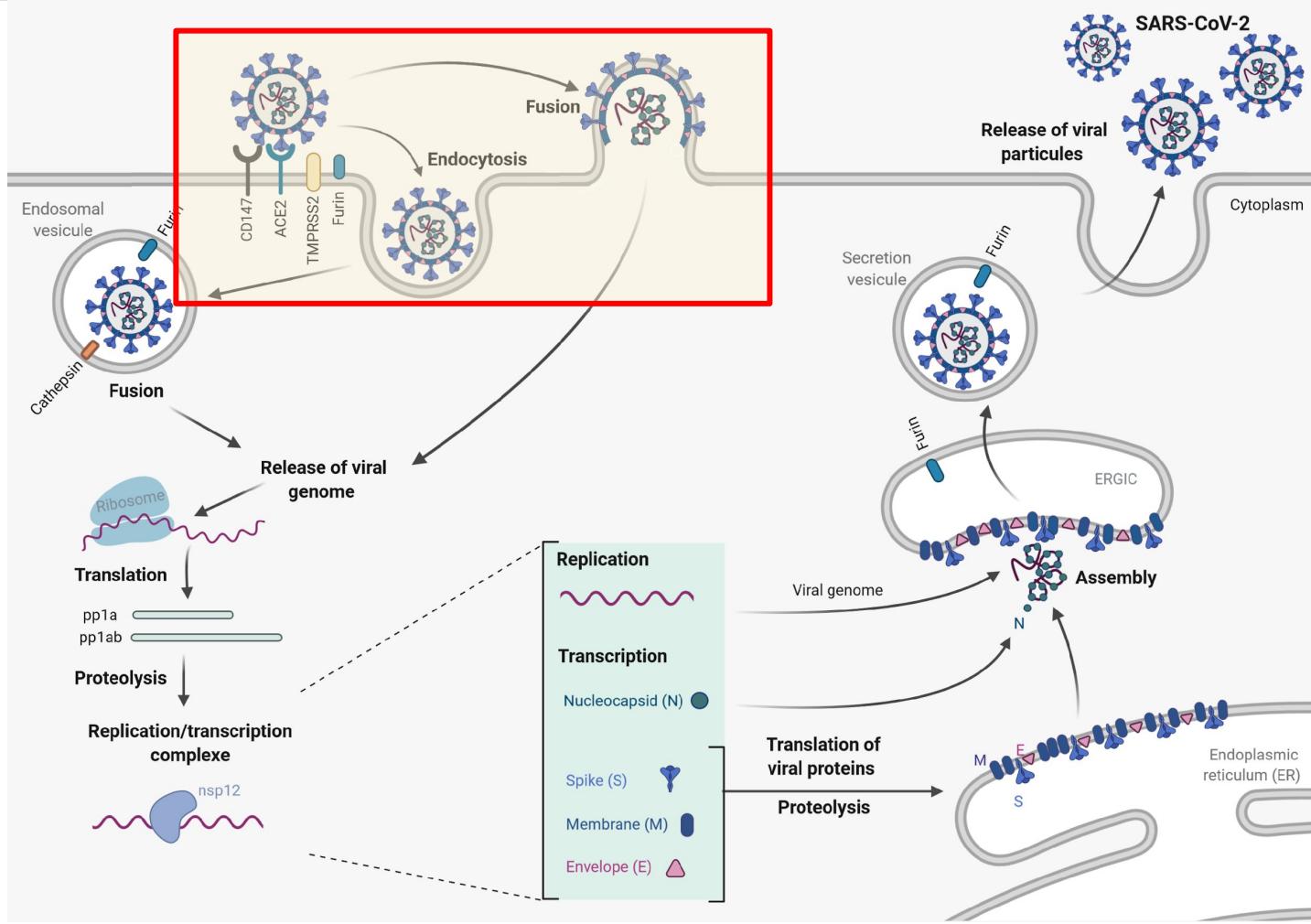


## *Mécanismes d'infection*

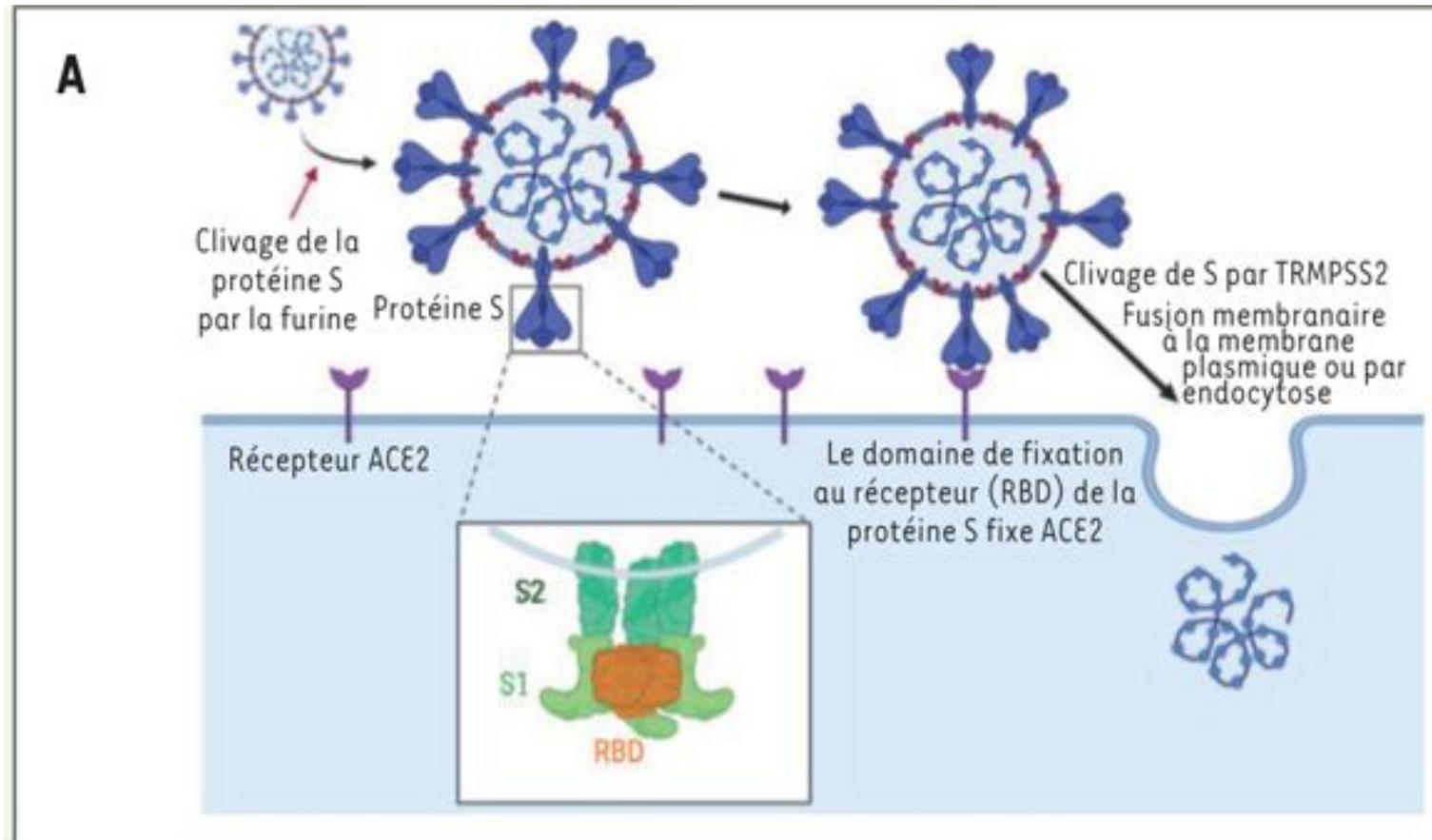
# Cycle de réPLICATION des coronavirus



# Cycle de réplication des coronavirus - Entrée dans la cellule hôte

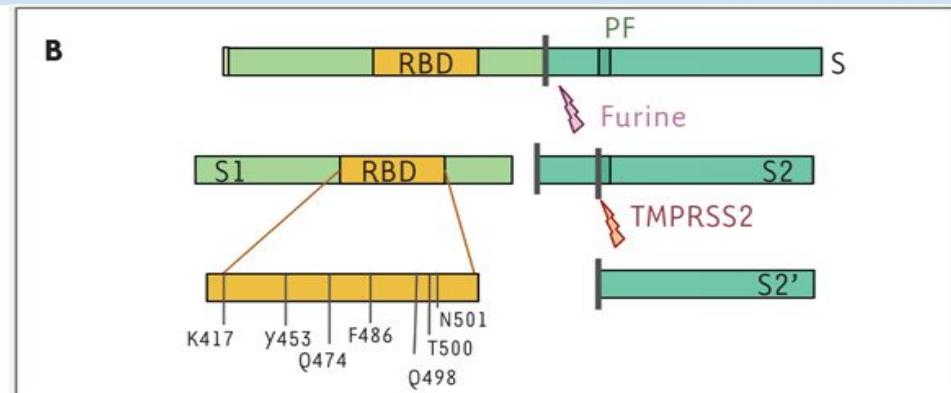


# *La protéine S reconnaît un récepteur cellulaire (SARS likes ACE2)*

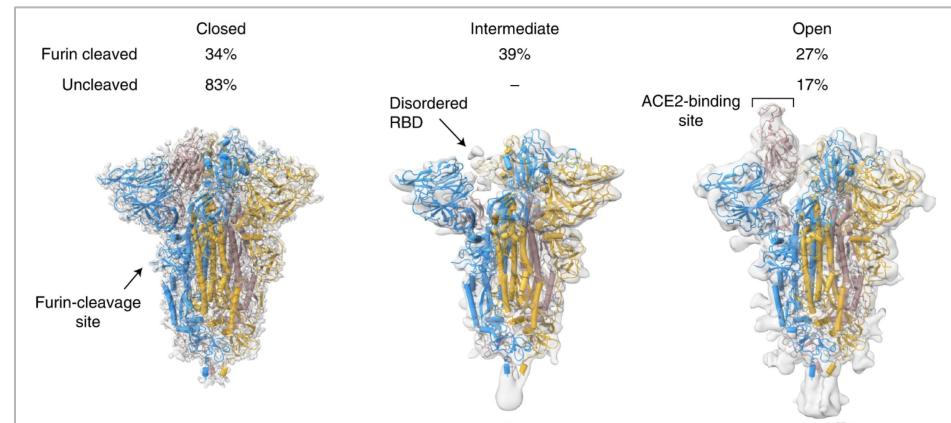


# La protéine S doit être activée par un clivage protéolytique (priming)

- Juste après la traduction, le produit du gène S est une protéine inactive.
- L'activation requiert le clivage (coupe) 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.

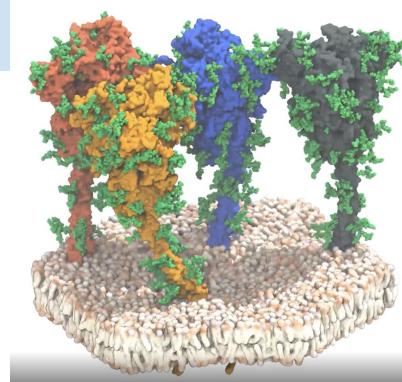
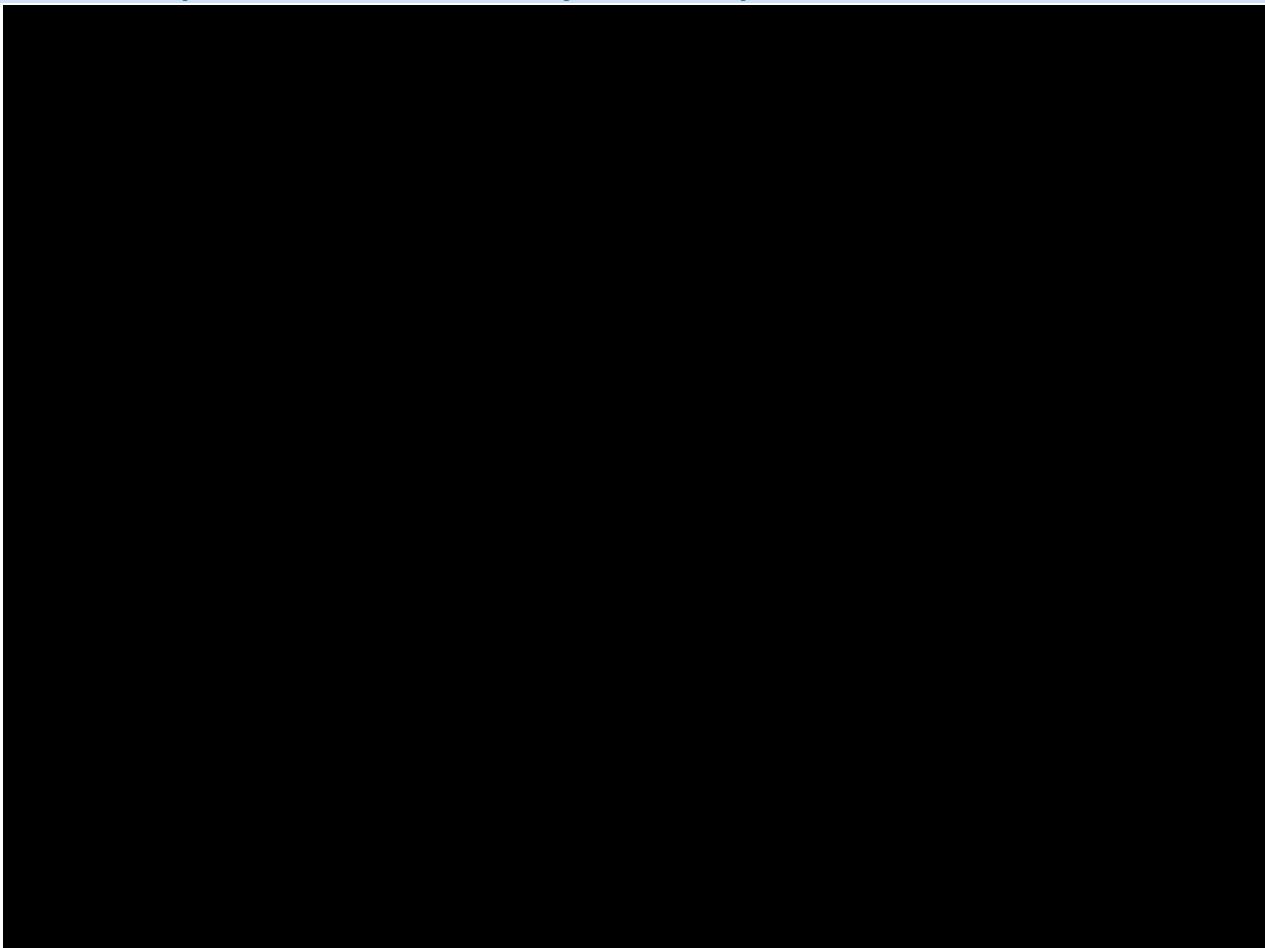


Sallard, E., Halloy, J., Casane, D., van Helden, J. & Decroly, E. 2020. Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus. [Med Sci \(Paris\) 36: 783–796](#)



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.

# *Structure de la protéine S & dynamique moléculaire*



# Simulation moléculaire de l'interaction spicule - récepteur

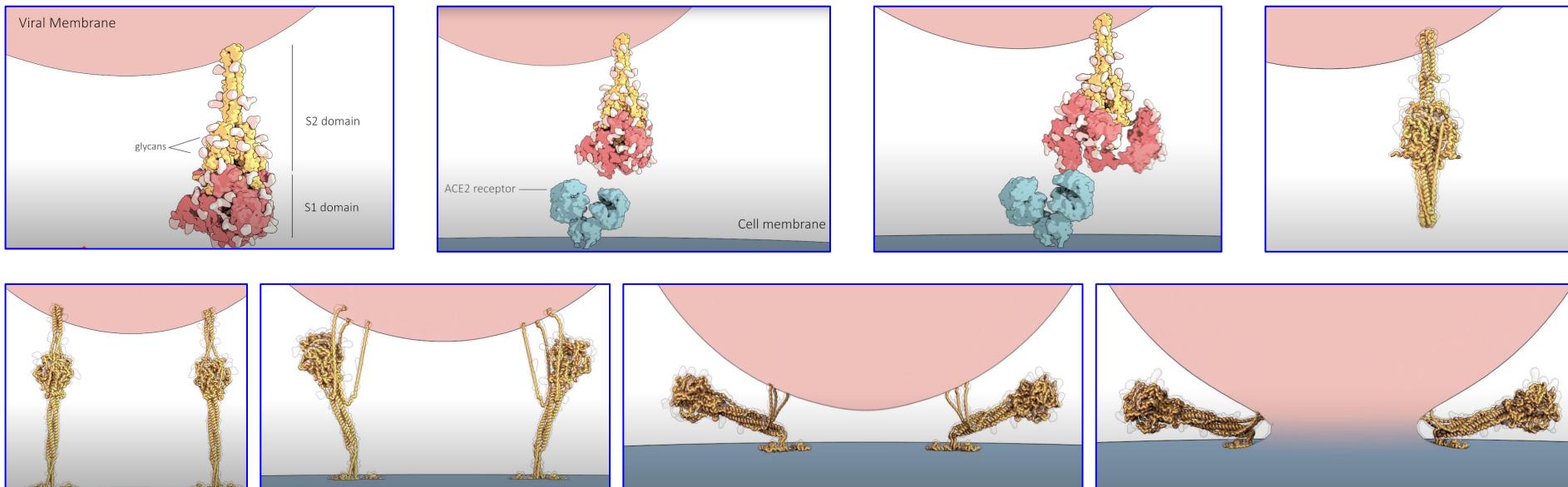
<https://youtu.be/e2Qi-hAXdJo?t=12>

Un modèle visuel de simulation dynamique illustrant la façon dont la protéine de spicule (spike protein) assure la fusion des membranes virale et cellulaire.

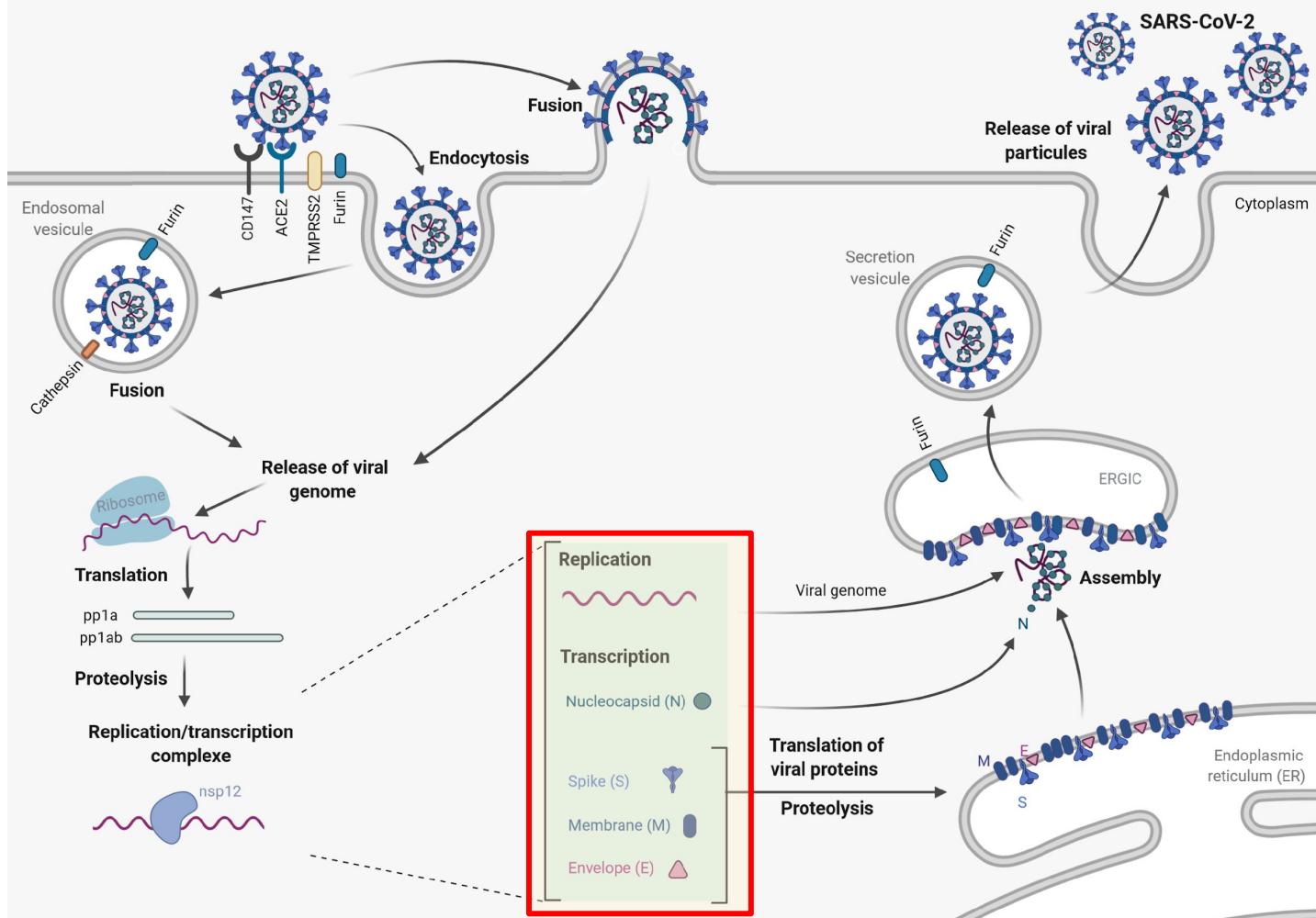
Created by Jonathan Khao, Ph.D. & Gaël McGill, Ph.D.  
Digizyme Inc.  
[www.digizyme.com](http://www.digizyme.com)

Modeled & Simulated with Molecular Maya (Modeling & Rigging kits)  
[www.clarafi.com/tools/mmaya](http://www.clarafi.com/tools/mmaya)

We wish to thank Bing Chen, Ph.D. and Stephen Harrison, Ph.D. for their guidance and sharing data prior to publication.



# Cycle de réplication des coronavirus - Réplication et transcription

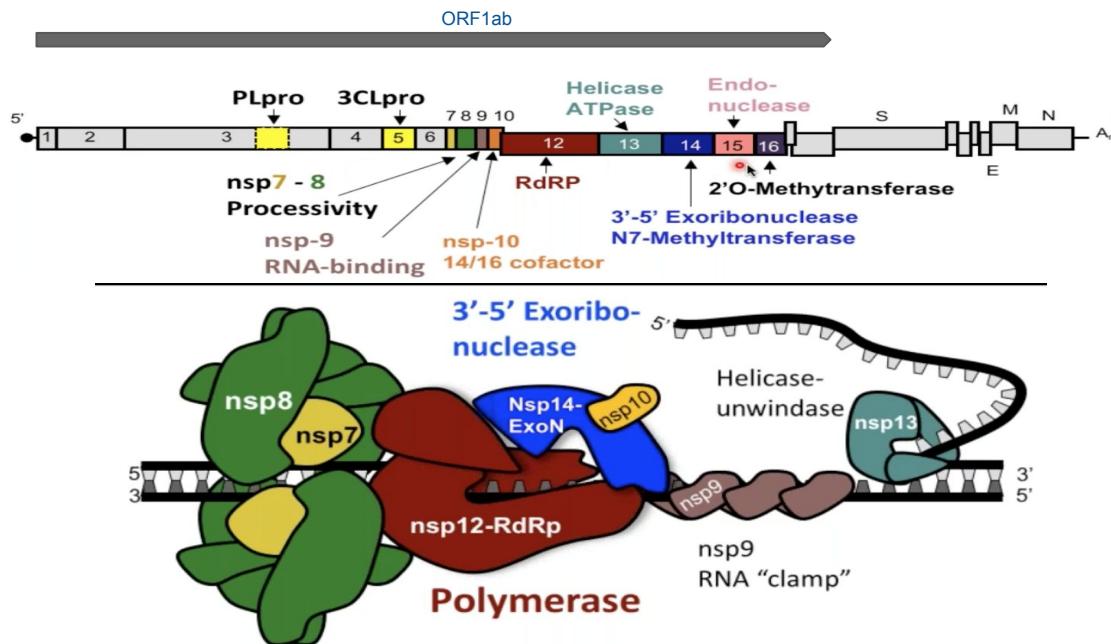


# Le complexe réplication/transcription

## SARS-CoV-2

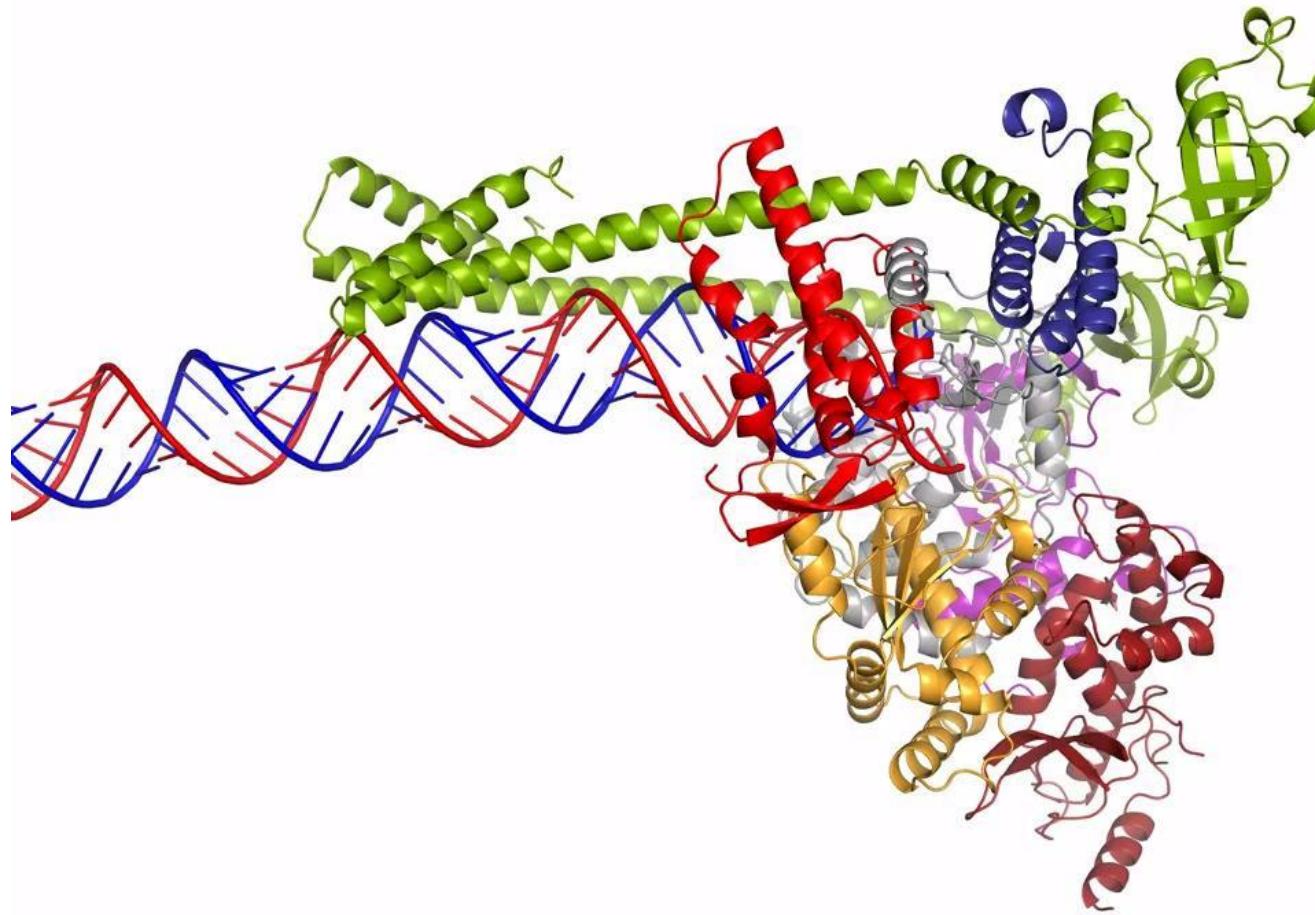


## SARS-CoV

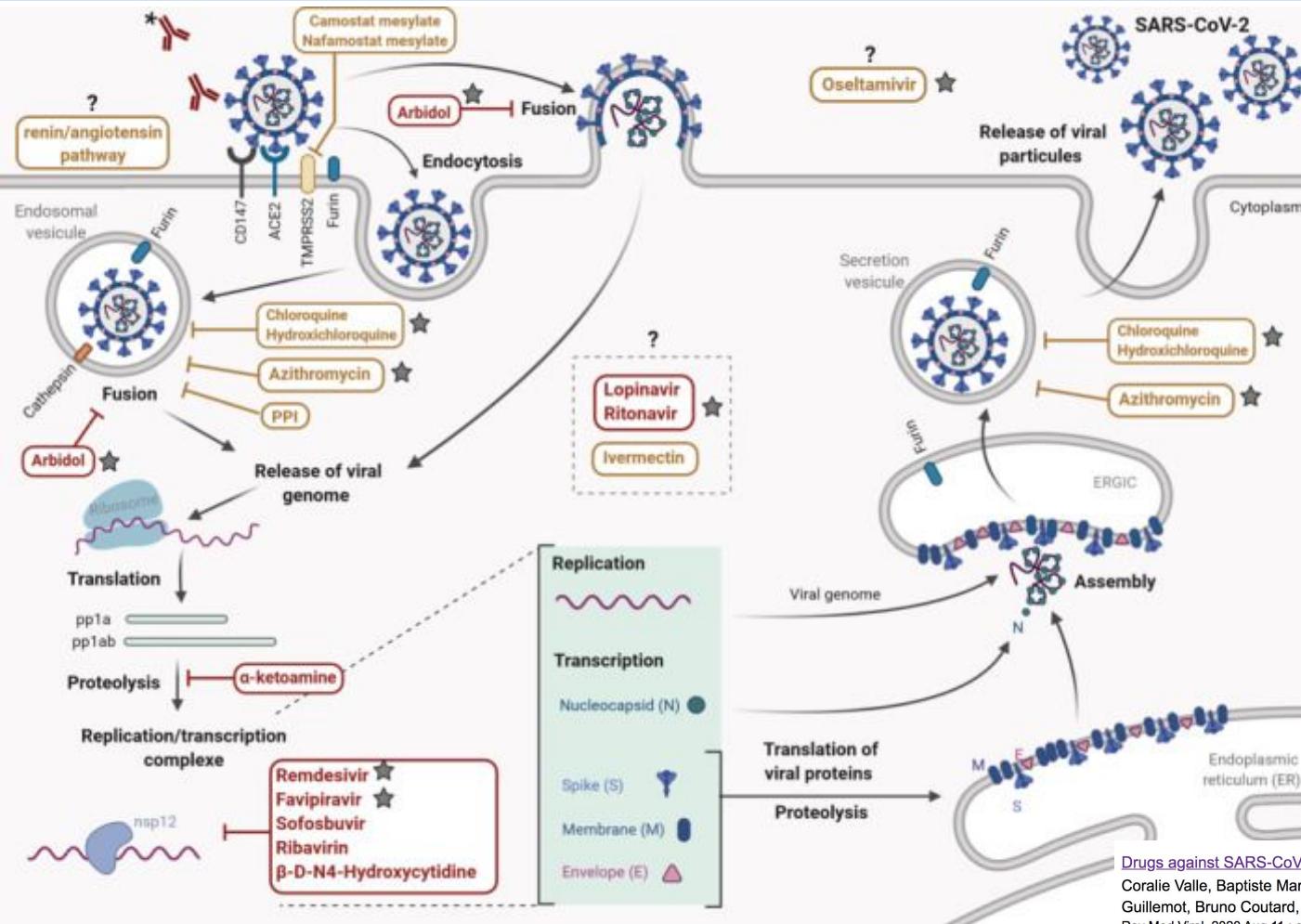


- Le gène ORF1ab code pour une “polyprotéine”, qui contient 16 protéines distinctes
- Une dizaine de ces protéines forment un complexe (figure du bas) qui assure la réplication et la transcription de l’ARN.

# SARS-CoV : le complexe réplication/transcription



# Mécanismes d'action des médicaments contre le SARS-CoV-2



- Des études sont menées dans un grand nombre de laboratoires pour identifier des molécules qui pourraient bloquer l'infection par SARS-CoV-2.
- Ces études partent de médicaments antiviraux connus, qui interagissent à différents niveau du cycle infectieux des virus.

Drugs against SARS-CoV-2: What do we know about their mode of action?

Coralie Valle, Baptiste Martin, Franck Touret, Ashleigh Shannon, Bruno Canard, Jean-Claude Guillermot, Bruno Coutard, Etienne Decroly

Rev Med Virol. 2020 Aug 11 : e2143. doi: 10.1002/rmv.e2143 [Epub ahead of print]