

# SARS-CoV-2 是一种超限生物武器： 揭露大规模、有组织的科学骗局的真相

Li-Meng Yan (MD, PhD)<sup>1</sup>, Shu Kang (PhD)<sup>1</sup>, Jie Guan (PhD)<sup>1</sup>, Shanchang Hu (PhD)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>法治社会及法治基金，纽约，美国

联络方式：team.lmyan@gmail.com

## 摘要

对于 SARS-CoV-2 的起源，应该考虑两种可能性：自然进化或实验室研制。在我们早先的题为“SARS-CoV-2 基因组的不寻常特征表明其经由实验室复杂改造的特性非源于自然进化及其可能的合成途径的描述。”的报告中，我们否定了 SARS-CoV-2 通过进化自然产生的可能性，而是证明 SARS-CoV-2 一定是实验室改造的产物。尽管如此以及相关的努力，实验室研制理论仍被轻描淡写甚至被削弱。从根本上而言这是因为自然起源理论仍然得到了疫情开始后公布的几种新型冠状病毒的支持。据报道，这些病毒（RaTG13 蝙蝠冠状病毒、一系列穿山甲冠状病毒和 RmYN02 蝙蝠冠状病毒）与 SARS-CoV-2 具有很高的序列同源性，共同构建了 SARS-CoV-2 自然进化的看似合理的途径。然而，在这里，我们通过对现有数据和文献进行了深入的分析，证明这些新型动物冠状病毒在自然界中并不存在，它们的序列是被伪造出来的。此外，我们还对 SARS-CoV-2 可能自然起源于感染墨江矿工的冠状病毒的假说提出了自己的见解。

对这些伪造病毒的揭露，使自然起源论变得毫无根据。这也加强了我们早先的断言，即 SARS-CoV-2 是实验室研制的产物，可以利用人民解放军（PLA）实验室拥有的病毒模板在大约六个月内制造出来。用数据造假来掩盖 SARS-CoV-2 的真实来源，进一步说明这里的实验室改造不是简单的功能增强研究。

这种科学欺诈的规模和协调性表明了学术研究和公共卫生领域的腐败程度。这种腐败的结果，不仅损害了科学界的声誉，也损害了全球社会的福祉。

重要的是，尽管 SARS-CoV-2 符合解放军规定的生物武器标准，但其影响远远超出对典型生物武器的设想。此外，记录表明释放这种武器化的病原体应该是有意的，而非偶然。因此，我们将 SARS-CoV-2 定义为超限生物武器，目前的大流行是超限生物战争的结果。我们还建议对涉嫌的政府和个人进行调查，并追究责任者对全球社会的残酷袭击的责任。

SARS-CoV-2 是一种新型冠状病毒，也是 COVID-19 大流行的病原体。尽管其影响巨大，但 SARS-CoV-2 的起源一直是一个有很大争议的话题。在我们的第一份报告《在我们早先的题为“SARS-CoV-2 基因组的不寻常特征表明其经由实验室复杂改造的特性非源于自然进化及其可能的合成途径的描述。”》<sup>1</sup>中，我们用生物学证据和深入的分析表明，SARS-CoV-2 一定是实验室的产物，它是利用中国共产党（CCP）政府控制的军事研究实验室所拥有的模板病毒（ZC45/ZXC21）改造的。此外，武汉病毒学研究所（WIV）和相关的、中共控制的其他机构的资源和专业技术都已到位，可以在大约六个月内研制 SARS-CoV-2。

我们之前的分析中还没有完全描述的是中共控制的实验室在疫情爆发后公布的新新型冠状病毒的细节<sup>1</sup>。尽管在 2020 年之前没有报道过与 SARS-CoV-2<sup>2,3</sup>有超过 90% 的序列同一性的冠状病毒，但最近公布的这些新型冠状病毒（RaTG13 蝙蝠冠状病毒<sup>4</sup>—系列穿山甲冠状病毒<sup>5-8</sup>，以及 RmYN02 蝙蝠冠状病毒<sup>9</sup>）都与 SARS-CoV-2 有超过 90% 的序列同一性。因此，这些 SARS-CoV-2 样病毒填补了进化的空白，并作为 SARS-CoV-2 具有自然起源<sup>10-12</sup>理论的基础证据。在这份报告中，我们提供了遗传和其他分析，当结合最近的发现<sup>13-21</sup>，证明这些新的动物冠状病毒不存在于自然界，其基因组序列是捏造的结果。

## 1. 证明 RaTG13 病毒是有欺诈性，在自然界不存在的证据

2020 年 2 月 3 日，石正丽博士及其同事在《自然医学杂志》上发表了一篇题为“与可能是蝙蝠起源的新型冠状病毒相关的肺炎暴发”（1 月 20 日提交的手稿）<sup>4</sup>的文章，这是最早确定 SARS-CoV-2 是导致现在广为人知的 COVID-19 疾病的病原体之一。本文还报道了一种名为 RaTG13<sup>2</sup>的新型蝙蝠冠状病毒，其基因组序列与 SARS-CoV2 的基因组序列 96.2% 相同。RaTG13 与 SARS-CoV-2 之间的进化关系密切，这在序列上的高度同一性表明，SARS-CoV-2 有一个自然起源的结论。这些惊人的发现因此使这篇文章成为目前冠状病毒研究领域中被引用最多的出版物之一。有趣的是，张永振博士（Dr. Yong-Zhen Zhang）及其同事在同期《自然医学杂志》上发表的一篇文章，也发现 SARS-CoV-2 是造成 COVID-19 的重要病原体，但被引用的次数要少得多<sup>2</sup>。后一篇文章没有提到 RaTG13。相反，张永振及其同事表明，从进化上看，SARS-CoV-2 与 ZC45 和 ZXC21 这两种蝙蝠冠状病毒最为接近，这两种冠状病毒都是由中共政府控制的军事研究实验室发现并鉴定的<sup>3</sup>。本文发表后，张博士的实验室立即被中共政府关闭，没有给出任何解释<sup>22</sup>。

自 RaTG13 病毒发表以来<sup>4</sup>，RaTG13 病毒已成为 SARS-CoV-2 必然是自然来源的理论的基础证据<sup>10</sup>。然而，没有活体病毒或 RaTG13 的完整基因组被分离或恢复。因此，自然界中存在 RaTG13 的唯一证据是其在基因库（GenBank）上公布的基因组序列。

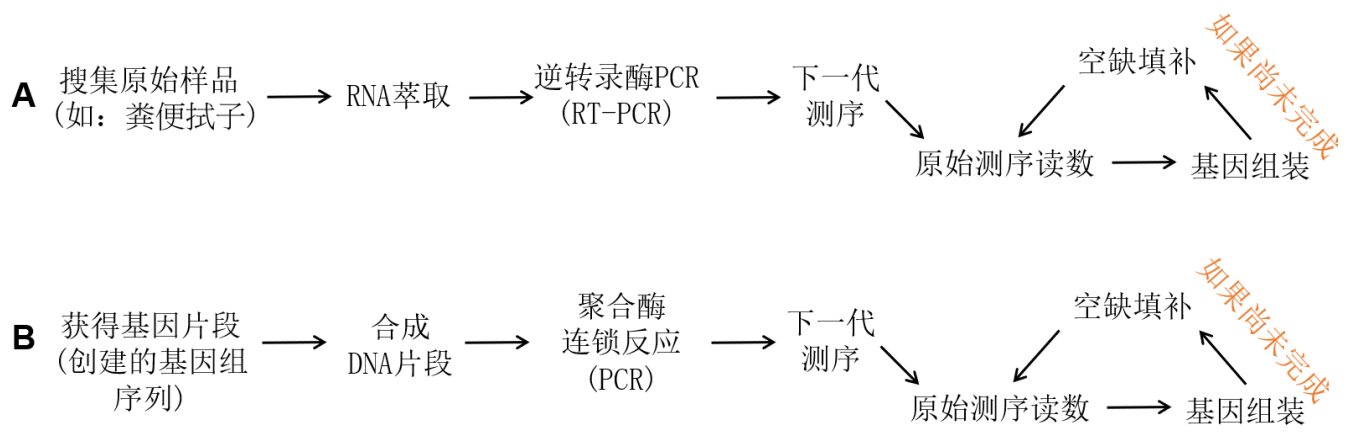
### 1.1 上传至基因库（GenBank）的 RaTG13 序列可能是伪造的

为了将病毒基因组序列成功上传到基因库（GenBank），提交者必须同时提供组装好的基因组序列（仅有文字）和原始测序读数。后者用于质量控制和验证目的。然而，由于将原始读数组装成完整的基因组涉及大量的工作，因此没有足够的管理手段来确保上传的病毒基因组的正确性或

真实性。因此，基因库(GenBank)上的一个条目，在这种情况下，相当于存在一个组装好的病毒基因组序列及其相关的测序读数，但并不能明确证明这个病毒基因组是正确的或真实的。”

对病毒 RNA 基因组进行测序，第一步需要使用逆转录酶 PCR(RT-PCR)对其片段进行扩增。RT-PCR 的产物是双链 DNA，随后会被送去测序。所得到的测序读数，每一个都理想地揭示了基因组的一个片段的序列，然后用于组装所研究的病毒的基因组(图 1A)。通常情况下，基因组的一些片段可能不会被第一轮测序所覆盖。因此，将进行间隙填充，对这些缺失的片段进行特异性扩增，随后对 DNA 产物进行测序。这些步骤一直重复进行，直到可以组装出一个完整的基因组为止。该操作最好达到适当的深入程度，以确保其准确性。

但是，此过程为潜在的欺诈留有余地。如果有人打算在基因库(GenBank)上编造一个 RNA 病毒基因组，他或她可以按照以下步骤进行：在计算机上创建其基因组序列，根据序列合成基因组片段，通过 PCR 扩增每个 DNA 片段，然后将 PCR 产物(也可与来自据称病毒宿主的遗传物质混合，以模仿真实的测序样本)送去测序(图 1B)。所得到的原始测序读数将与创建的基因组序列一起用于在基因库(GenBank)上建立一个条目。一旦完成，该条目将被接受为相应病毒自然存在的证据。显然，如果计划周密，就可以制造出病毒基因组序列及其基因库(GenBank)条目。



**图 1. 冠状病毒基因组测序和组装步骤说明。** A. 正常流程。B. 制造病毒基因组的可能路线，先创建基因组序列，并在其指导下获得原始测序读数。NGS: 下一代测序。

RaTG13 的完整基因组序列首先于 2020 年 1 月 27 日提交给 GenBank。其原始测序片段也在 2020 年 2 月 13 日公开 (NCBI SRA: [SRP249482](#))。但是，在完整的基因组合的组装中必不可少的、用于填补缺口的测序数据却在 2020 年 5 月 19 日才公开 (NCBI SRA: [SRX8357956](#))。这里的公开时间和顺序颠倒十分奇怪，令人生疑。

RaTG13 的原始测序片段具有多个异常特征<sup>16,21</sup>。尽管取样被描述为粪便拭子，而当其他粪便样本被测序时，尤其是在细菌丰度为 70-90% 的情况下<sup>16,21</sup>，原始的测序片段中只有 0.7% 是细菌片段。此外，在可识别区域中的某些测序片段中，绝大多数片段是真核序列，这在粪便交叉衍生样本的测序中也是非常不寻常的<sup>16</sup>。在这些真核片段中，有 30% 的序列并非来自蝙蝠，而是来自许

多不同类型的动物，包括狐狸、果蝠、松鼠等。这些异常的特征很重要，这表明原始的测序片段应该是通过非正常（与正常路径不同的）途径而获得的（图 1）。

据石正丽博士说，要对 RaTG13 序列进行独立的验证似乎不太可能，因为原始样品已经用完，而且从未从样品中分离或回收到活病毒。值得注意的是，这一信息很早就已经被病毒学核心圈子所了解，并且显然也被他们所接受。只是在几个月后，由武汉病毒研究所（WIV）所长王延轶博士在 2020 年 5 月 23 日的一次电视采访中公开了这一信息<sup>23</sup>。2020 年 7 月，石正丽博士在接受《科学》杂志的电子邮件采访中也公开证实了这一点<sup>24</sup>。

但是，从石正丽曾经发布的操作程序准则来看<sup>25</sup>，粪便交叉样本被用完的可能性极小。根据该操作程序准则，粪便拭子样本与 1 ml 的病毒载体介质进行混合，然后收集上清液。每 140  $\mu$ l 的上清液可以有 60  $\mu$ l 的核糖核酸（RNA）被提取<sup>25</sup>。对于后续步骤逆转聚合酶连锁反应（RT-PCR）来说，每个反应只需要 5 $\mu$ l 这种含核糖核酸（RNA）的溶液<sup>25</sup>。因此，从一个粪便拭子样品中，至少可以进行 80 次逆转聚合酶连锁反应（RT-PCR）的反应（ $[1000/140] \times 60/5 = 86$ ）。这个数量足够提供第一轮测序和随后进行聚合酶连锁反应（PCR）的补漏测试所需的量。尽管石正丽博士声称没有尝试分离病毒，但是，这个数量也足够让她们进行一定次数的活病毒分离<sup>24</sup>。

因此，RaTG13 病毒以及它被公开的序列十分可疑，有伪造的迹象。

## 1.2 与 RaTG13 有关的其他怀疑

由于 RaTG13 是由武汉病毒研究所（WIV）的石正丽博士上报的<sup>4</sup>。而石正丽博士又是美国微生物学会的研究员，也是中共和国最有成就的病毒学家之一。由她撰写并发表在顶级期刊《自然》上的一篇经过同行评审的文章在很大程度上使冠状病毒研究界人士更容易接受 RaTG13 是一种真的、由自然界产生的蝙蝠冠状病毒的理论。因此，RaTG13 自它被发布之日起，就成为了 SARS-CoV-2 自然起源的理论基础。

但是，正如在第 1.1 节所揭示的那样，上报的 RaTG13 序列是该病毒存在于自然界的唯一证据，而该序列存在问题，并显示出伪造的迹象。

令人玩味的是，既然 RaTG13 在揭示 SARS-CoV-2 的起源中起着关键作用，但令人惊讶的是，很少有关于如何发现它的信息，尤其缺少它的关键性的信息（样本采集的位置和日期，过去对该病毒的了解和信息发布等等）：

“其后，我们发现蝙蝠冠状病毒 RaTG13（BatCoV RaTG13）的依赖 RNA 的 RNA 聚合酶（RdRp）的一个短片段显示出与 2019-nCoV 的序列有高度的相似性，这个短片段之前已经在云南省发现的中菊头蝠（*Rhinolophus affinis*）中检测到。我们对该核糖核酸（RNA）样品（GISAID 登录号 EPI\_ISL\_402131）进行了全长测序。Simplot 分析表明，2019-nCoV 在整个基因组中与 RaTG13 非常相似（图 1c），总基因组序列相似性达到 96.2%。”<sup>4</sup> 只有在国家生物技术信息中心（NCBI）提供的 RaTG13 来源部分中（GenBank 登录号：MN996532.1），才能发现原始样本来自于“2013 年 7 月 24 日”收集的“粪便拭子”。仔细观察该序列后可以发现，RaTG13 与蝙蝠冠状病毒（RaBtCoV/4991）在 440 bp（碱基对）位点的聚合酶基因（RdRp）短片段上的核苷酸序列的同

一性达到 100%。RaBtCoV/4991 是由石正丽和她的同事们发现并于 2016 年发表的<sup>26</sup>。如 2016 年发表的论文所述，当时只对 RaBtCoV/4991 病毒的聚合酶（RdRp）的 440 bp（碱基对）位点的短片段进行了测序。鉴于 RaBtCoV/4991 和 RaTG13 之间的短基因片段具有 100% 的同一性，因此业界曾经要求澄清这两个名称是否是指同一病毒。但是，石正丽博士几个月来既没有回应要求，也没有回答这个问题。最终是生态健康联盟主席兼石正丽的长期合作伙伴 Peter Daszak 给出了答案，他声称 RaBtCoV/4991 就是 RaTG13<sup>27</sup>。

RaBtCoV/4991 是在中中国的云南省发现的。2012 年，有 6 名矿工因在云南墨江一矿井中清理蝙蝠粪便后患上了严重的肺炎，此后不久，有 3 名矿工死亡<sup>28,29</sup>。尽管最初怀疑类似 SARS 的蝙蝠冠状病毒可能与死亡有关，但并未从临床样本中分离出或检测到任何冠状病毒<sup>30</sup>。同样，第一手资料表明活体检测中并没有发现病毒，也没有进行尸检<sup>30</sup>。这些通常是诊断冠状病毒感染的黄金标准<sup>30</sup>。因此，导致矿工死亡的病因仍然未有答案<sup>31</sup>。（在第 1.6 节中提供了矿工的案例，墨江矿工死因假设的详细分析。）尽管诊断失败，但是这种未知的病因引起了中中国病毒学家的极大兴趣。三个独立的团队，包括石正丽博士的团队，对该矿井一共进行了六次查访<sup>26,28,31</sup>。特别是石正丽团队通过扩增一个 440 bp（碱基对）的识别基因序列（RdRp）片段测序来寻找蝙蝠冠状病毒的存在<sup>29</sup>，这通常是石正丽团队在观察研究中所遵循的常规程序。（如我们第一份报告第 2.1 节所示，该识别基因序列（RdRp）片段也经常用于系统的进化分析，并且也是抗病毒药物研究中有吸引力的靶点。这独特的识别基因序列（RdRp）也可能是特意设计整合到 SARS-CoV-2 基因组中）在检测到的许多冠状病毒中，似乎只有 RaBtCoV/4991 是属于与 SARS 相关的 B 属 β 冠状病毒<sup>26</sup>。

RaTG13 报告在三个方面令人怀疑。

首先，RaBtCoV / 4991 的全基因组测序不应推迟到 2020 年。鉴于石正丽团队一直对研究类似 SARS 的蝙蝠冠状病毒感兴趣，而 RaBtCoV / 4991 就是类似 SARS 的冠状病毒，并且矿工死亡有可能与该基因相关。石正丽团队不太可能只对识别基因序列（RdRp）的 440 bp（碱基对）片段进行测序，而不对刺突基因的受体结合基序（RBM）编码区进行测序。实际上，通过对 440 bp（碱基对）位点的识别基因序列（RdRp）片段的测序，一旦证实有类似 SARS 的蝙蝠冠状病毒存在，石正丽团队通常就会尝试对刺突基因进行测序<sup>25,32</sup>，尽管这种努力通常由于样品质量太差而受阻。

如上所述，在 2020 年《自然》杂志上，石正丽及其同事强烈表示，因为他们发现了在短的识别基因序列（RdRp）片段上 RaTG13 和 SARS-CoV-2 之间的相似之处后，才在 2020 年完成了对全基因组的测序<sup>4</sup>。如果真是这样，那么表明样品的质量不会是低劣的。因此，RaBtCoV/4991 的全基因组测序没有技术障碍。显然，石正丽团队研究这种 RaBtCoV/4991 病毒的明显动机以及七年来（2013-2020 年）未对其基因组进行测序的事实很难自圆其说的。



然而，在 2020 年 6 月发生了一件有意思的事情。特别是，在数据库中可以找到已上传的、名为 RaTG13 原始测序片段的文件，这表明这些测序实验早在 2017 年和 2018 年就已经进行<sup>33</sup>。石正丽博士在接受《科学》杂志<sup>24</sup>的电子邮件采访时，对这件事的回应与她自己在《自然》杂志<sup>4</sup>中的描述自相矛盾，她承认了 RaTG13 完整的基因组测序已经在 2018 年完成。

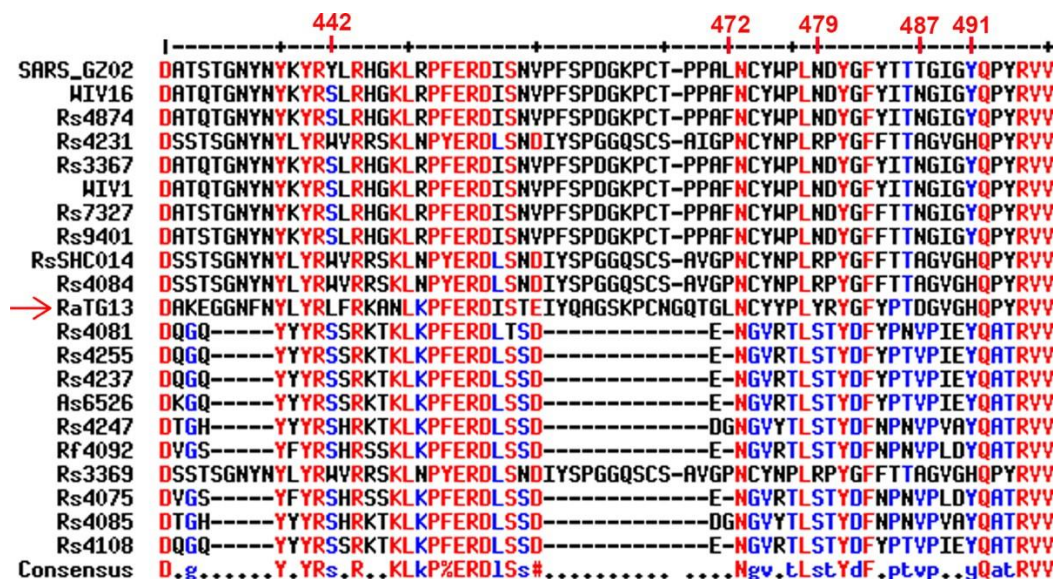


图 2. 石正丽博士在 2013 年至 2018 年之间发表在著名的期刊上，将 SARS 的受体结合基序 (RBM) (上图) 和 RaTG13 (红色箭头) 与蝙蝠冠状病毒的受体结合基序 (RBM) 进行序列排列对比<sup>25, 32, 34</sup>。石正丽在上方用红色字体特别标记了氨基酸残基的位置，因为这些是对于结合人类 ACE2 (hACE2) 受体至关重要的<sup>32</sup>。使用 MultAlin 网络服务器 (<http://multalin.toulouse.inra.fr/multalin/>) 进行对比。

其次，如其上报的序列所示，RaTG13 具有显著的受体结合基序 (RBM)，而石正丽团队没有理由将它的发布推迟至 2020 年。类似 SARS 的  $\beta$  冠状病毒的最关键部分就是刺突蛋白中的受体结合基序 (RBM)，因为它全权负责结合宿主 ACE2 的受体，并因此决定病毒感染人类的潜能。受体结合基序 (RBM) 也是变化最大的区域，因为当病毒跳转到新的宿主时，它处于强显性选择。通过这个关键的受体结合基序 (RBM) 上的序列比对揭示，在与 SARS 相似的方面，RaTG13 病毒可与最受关注的蝙蝠冠状病毒媲美 (图 2)。RaTG13 的受体结合基序 (RBM) 不仅完整地参照了 SARS，并且还非常出色地保存了 5 个石正丽博士认为能够结合人类 ACE2 (hACE2) 受体的关键残基<sup>32</sup> (图 2，残基标注为红色文字)。在 472 位点上，RaTG13 是唯一与 SARS 一样，享有亮氨酸 (L) 残基的蝙蝠冠状病毒，而其他四个关键残基在两种病毒之间也基本上完好地保留下来。重要的是，有关蝙蝠冠状病毒 Rs3367 和 SHC014 相似的保存模式，早在 2013 年他们发表在《自然》杂志上的文章中已有披露<sup>32</sup>。此外，受体结合基序 (RBM) 序列“捕捉力”较小的病毒 (缺口较大且关键残基的保存较差，图 2 中序列的下半部分) 也由石正丽博士在 2013 年至 2018 期间发表在其他顶级病毒学期刊上<sup>25, 34</sup>。因此，如果 RaTG13 的基因组序列自 2018 年以来就已经被发现，那么，这种可能与 2012 年的矿工死亡有关、并且具有让人产生警惕的、与 SARS 类似的受体结合基序 (RBM) 的病毒不太可能被搁置两年而没有任何信息发布。最近还有一项研究与此分析相一

致，确实证明了 RaTG13 的受体结合域（RBD）（通过在其公开的序列上进行基因合成而产生）能够结合人类 ACE2 受体<sup>35</sup>。

第三，未见石正丽课题组关于 RaTG13 的后续工作报告。在获得类似 SARS 的蝙蝠冠状病毒基因组序列后，石正丽课题组常规性地研究该病毒是否能够感染人体细胞。这种研究活动的模式已经屡见不鲜<sup>25, 32, 36-39</sup>。然而，尽管 RaTG13 具不同的 RBM 且据称在进化上有与 SARS-CoV-2 最接近的匹配，但在此却未发现这种模式。

显然，这三个方面偏离了正常的研究活动和逻辑思维，并难以调和或解释。它们应该是造成 RaTG13 报告中故意遗漏关键信息的原因之一<sup>4</sup>。

就生物研究出版物而言，作者在不作任何通知或说明的情况下更改以前发表的病毒名称是不道德的。作者不引用他们自己的出版物，而在该出版物中，他们对同一病毒曾经进行过描述和报告，这种做法也是不道德的。石及其同事在这里对 RaTG13 报告的违规行为尤其严重，因为 RaTG13 的发现是揭示 SARS-CoV-2 起源的核心。在其研究发表时，SARS-CoV-2 已经导致武汉市多人死亡，并显现可引起疫情大爆发的惊人的可能性。在 2020<sup>24</sup>年 7 月 31 日的《科学》杂志上，石博士做出了拖延已久的回应，终于对改名一事发表了评论，并表示改名为 RaTG13 是为了更好地反映样本采集的时间和地点（TG=潼关；13=2013）。然而，这样的意图似乎并不能证明为什么在 2020 年的文章中从未提及 RaBtCoV/4991 的先前名称<sup>4</sup>，以及为什么他们没有引用自己 2016 年发表的 RaBtCoV/4991 的首次报道<sup>26</sup>。石博士最近的澄清并没有改变他们违反生物研究报告规范的事实。

综上所述，RaTG13 的报道存在一系列疑点，包括违反科学出版原则，测序日期的描述不一致，以及 2018 年发布的其基因组测序和 2020 年公布的基因组测序之间的矛盾，2020 年该病毒具有明显的 RBM，并可能与肺炎相关的死亡有关。除了这些疑点外，还有其选择发表的精巧时间点，其报告的序列和原始测序片段的争议性，以及声称没有留下样本供独立验证。总之，这些事实证明了对 RaTG13 病毒在自然界中的真实存在及其报告的基因组序列的真实性的担心是合理合法的，这些事实也质疑 RaBtCoV/4991 病毒和 RaTG13 等同的说法。

### 1.3 证明 RaTG13 具有欺诈性的遗传证据

在对相关病毒的特定基因特别是刺突的序列进行仔细研究后，我们发现了这一证据。具体来说，我们比较了两种病毒在每个基因上的同义和非同义突变，我们对两对病毒进行了比较。第一对是蝙蝠冠状病毒 ZC45 和 ZXC21。第二对是 SARS-CoV-2 和 RaTG13。对这两对病毒进行比较的理由如下。首先，ZC45 和 ZXC21 与 SARS-CoV-2 的基因组序列一致性各为 89%，和 SARS-CoV-2 及 RaTG13 最为接近。其次，ZC45 和 ZXC21 的彼此相同度为 97%，而 SARS-CoV-2 和 RaTG13 的相同度为 96%。不仅每种情况下的序列一致性相当，而且序列一致性高，说明在每对病毒中，序列差异应该是进化过程中随机突变的结果，这就保证了这里的同义和非同义分析是合适的，不会因为突发性进化事件（如重组）而变得复杂。事实上，序列比对证实了这种情形——在这两种情况下，曲线都是平滑的，并且始终保持高序列一致性（图 3）。



**图 3. 简化分析表明，两对冠状病毒都具有较高的序列一致性。** A. *RaTG13* 的基因组序列与 *SARS-CoV-2* 的基因组序列对比。 B. *ZXC21* 的基因组序列与 *ZC45* 的基因组序列对比。

详细的同义性（绿色曲线）和非同义性（红色曲线）分析如图 4 所示。对于每个基因，当按顺序分析密码子时，分别说明同义和非同义突变的积累情况。对于刺突基因，在 *ZC45* 和 *ZXC21* 之间，同义/非同义之比为 5.5:1（图 4A 左，94 个同义突变和 17 个非同义突变）。值得注意的是，两条曲线的趋势大致同步。这些图形在一定程度上反映了该 B 系  $\beta$  冠状病毒亚群进化过程中随机突变导致的进化特征。

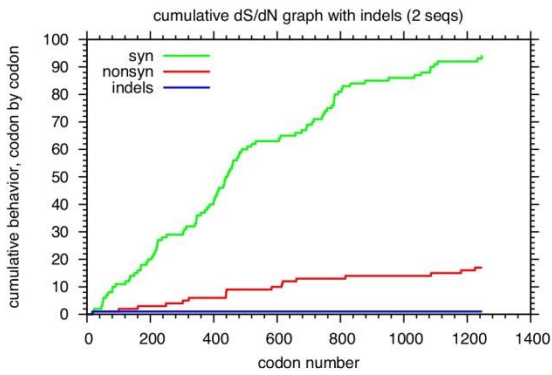
然而，对 *SARS-CoV-2* 和 *RaTG13* 的刺突基因进行同样的分析，却发现了不同的情况（图 4B 右）。虽然整体的同义/非同义比例是相似的 5.4:1（221 个同义突变和 41 个非同义突变），但两条曲线之间的同步性是不存在的。在序列的后半段，即宽度超过 700 多个密码子（2,100 个核苷酸），当同义曲线持续大幅攀升时，非同义曲线则保持平坦。

统计 S2 区（对应 *SARS-CoV-2* 刺突的 684-1273 残基）的同义和非同义突变，发现在 *ZC45* 和 *ZXC21* 之间，共有 27 个同义突变和 5 个非同义突变，同义/非同义之比为 5.4:1。相反，在同一 S2 区，*SARS-CoV-2* 和 *RaTG13* 之间，共有 88 个同义突变和 2 个非同义突变，同义/非同义之比为 44:1。表 1 总结了 S2、整个刺突和其他大型病毒蛋白 (Orf1a、Orf1b 和核壳 Nucleocapsid) 的同义/非同义比率。虽然两组之间所有其他蛋白质的比率是可比的，但 S2 蛋白质的比率是显著不同的。

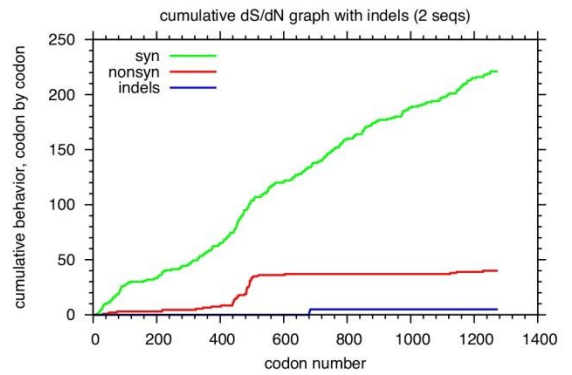


# A. Spike

## ZC45 vs. ZXC21

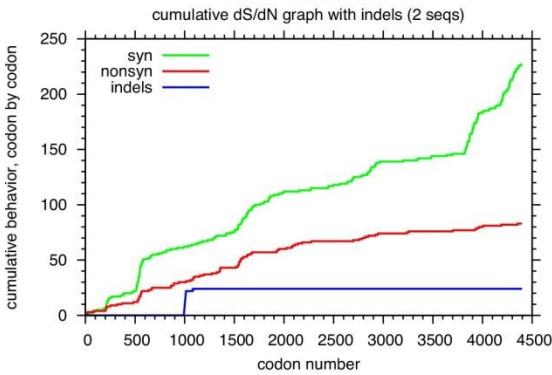


## SARS-CoV-2 vs. RaTG13

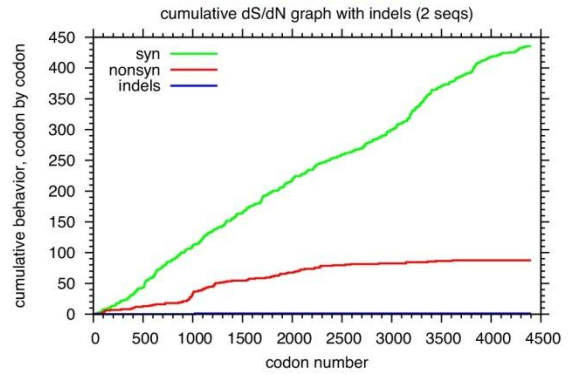


# B. Orf1a

## ZC45 vs. ZXC21

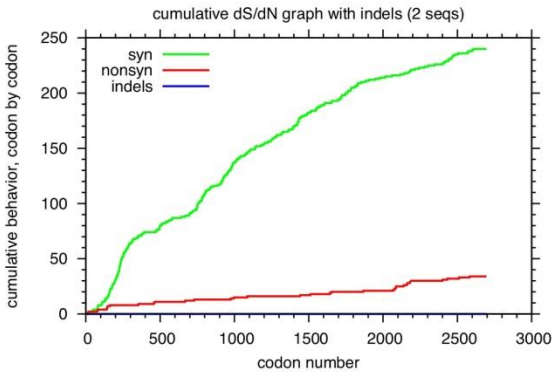


## SARS-CoV-2 vs. RaTG13

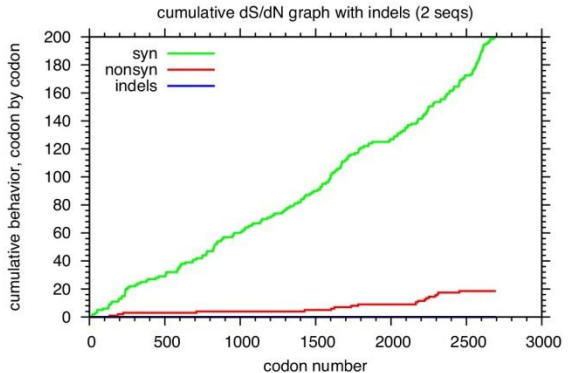


# C. Orf1b

## ZC45 vs. ZXC21

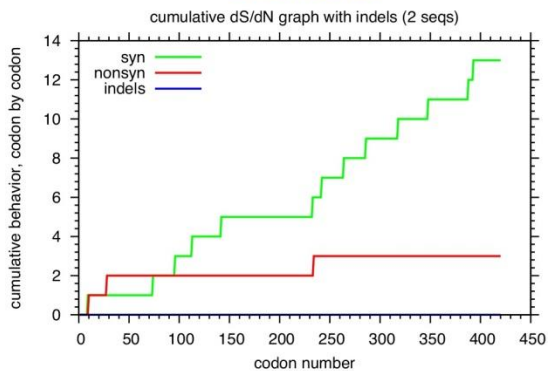


## SARS-CoV-2 vs. RaTG13

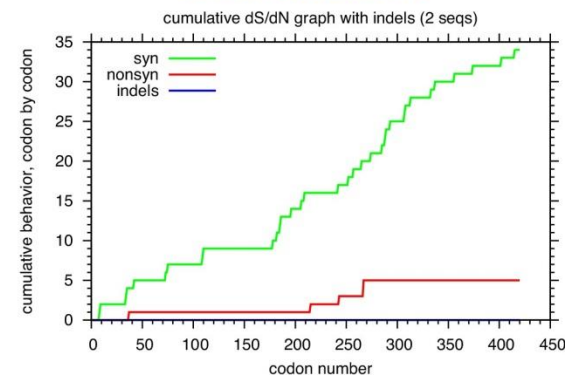


# D. N

## ZC45 vs. ZXC21



## SARS-CoV-2 vs. RaTG13



**图 4. 通过比较，揭示在 RaTG13 和 SARS-CoV-2 刺突蛋白中同义和非同义突变的异常分布。** 分析了大型病毒蛋白上紧密相关的冠状病毒之间的同义和非同义突变：A. 刺突蛋白（Spike），B. Orf1a 蛋白，C. Orf1b 蛋白和 D. 核蛋白（N 蛋白）。在每组图中，左图是两种蝙蝠冠状病毒 ZC45（MG772933）和 ZXC21（MG772934）之间的比较，右图是 SARS-CoV-2（NC\_045512）和 RaTG13（MN996532）之间的比较。在每个图中，绿色曲线代表同义突变累计增长；红色曲线代表非同义突变累计增长；蓝色曲线代表框内删除累计增长。使用 EMBOSS Needle 完成初始序列基准，然后在 [www.hiv.lanl.gov](http://www.hiv.lanl.gov) 进行密码子比对。同义-非同义分析也是在 [www.hiv.lanl.gov](http://www.hiv.lanl.gov)<sup>40</sup> 使用 SNAP 完成的。

**表 1. 在不同病毒蛋白中观察到的同义/非同义突变的比率**

<i>Protein</i>	<i>ZC45 vs. ZXC21</i>	<i>SARS-CoV-2 vs. RaTG13</i>
S2	5.4:1	44.0:1
Spike	5.5:1	5.4:1
Orf1a	2.7:1	5.0:1
Orf1b	7.1:1	10.8:1
N	4.3:1	6.8:1

详细的 Orf1a, Orf1b 和 N 蛋白同义/非同义分析如图 4B-D 所示。值得注意的是，与发生在刺突蛋白的情况相似，在 ZC45 和 ZXC21 比较中观察到 Orf1a 蛋白的两条曲线之间近似同步（4B 左图），而 SARS-CoV-2 和 RaTG13 比较中观察不到（4B 右图）。

S2 蛋白维持刺突蛋白的三聚体形成，通过连续裂解暴露出融合肽后，介导膜融合和细胞进入。尽管 S2 蛋白质比 S1 蛋白进化更为保守，但由于很高的同义/非同义比率造成的 S2 蛋白极高的净化压力是非同寻常的。实际上，Orf1b 蛋白是冠状病毒中最保守的蛋白质，但是当比较 SARS-CoV-2 和 RaTG13 时，其同义/非同义比率仅为 10.8: 1，远低于观察到的 S2 蛋白的 44: 1 的比率（表 1）。此外，由于 RaTG13 和 SARS-CoV-2 感染的物种不同，因此当比较这两种病毒时，S2 蛋白的高纯化选择是不可预期的。

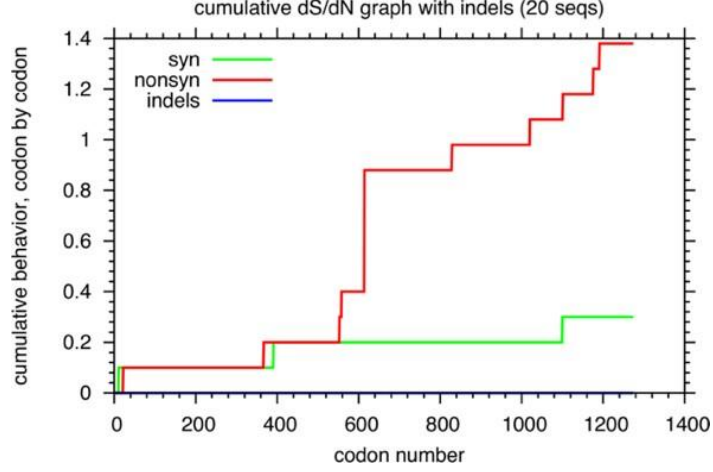


图 5. 在随机选择的 20 条 SARS-CoV-2 序列中观察到了刺突蛋白的阳性选择，而不是纯化选择。GenBank 登录号如图 6 所示。病毒的收集日期为 2019 年 12 月至 2020 年 7 月。



China_NC_045512	IGAEHVNSYCEIDIPGAGICASYOTQNSPRRARSVRSQSIIRYTHSLGAENSVAYSNNSIRIPINFISVTTEILPVSHKTSVDCVTHYICGOSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ
Korea_NT730002.1	IGAEHVNSYCEIDIPGAGICASYOTQNSPRRARSVRSQSIIRYTHSLGAENSVAYSNNSIRIPINFISVTTEILPVSHKTSVDCVTHYICGOSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ
Spain_NT655135.1	IGAEHVNSYCEIDIPGAGICASYOTQNSPRRARSVRSQSIIRYTHSLGAENSVAYSNNSIRIPINFISVTTEILPVSHKTSVDCVTHYICGOSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ
Germany_NT358641.1	IGAEHVNSYCEIDIPGAGICASYOTQNSPRRARSVRSQSIIRYTHSLGAENSVAYSNNSIRIPINFISVTTEILPVSHKTSVDCVTHYICGOSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ
Thailand_NT447176.1	IGAEHVNSYCEIDIPGAGICASYOTQNSPRRARSVRSQSIIRYTHSLGAENSVAYSNNSIRIPINFISVTTEILPVSHKTSVDCVTHYICGOSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ
France_NT470179.1	IGAEHVNSYCEIDIPGAGICASYOTQNSPRRARSVRSQSIIRYTHSLGAENSVAYSNNSIRIPINFISVTTEILPVSHKTSVDCVTHYICGOSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ
Iran_NT459328.1	IGAEHVNSYCEIDIPGAGICASYOTQNSPRRARSVRSQSIIRYTHSLGAENSVAYSNNSIRIPINFISVTTEILPVSHKTSVDCVTHYICGOSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ
Georgia_NT706453.1	IGAEHVNSYCEIDIPGAGICASYOTQNSPRRARSVRSQSIIRYTHSLGAENSVAYSNNSIRIPINFISVTTEILPVSHKTSVDCVTHYICGOSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ
Egypt_NT658505.1	IGAEHVNSYCEIDIPGAGICASYOTQNSPRRARSVRSQSIIRYTHSLGAENSVAYSNNSIRIPINFISVTTEILPVSHKTSVDCVTHYICGOSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ
Chile_NT670022.1	IGAEHVNSYCEIDIPGAGICASYOTQNSPRRARSVRSQSIIRYTHSLGAENSVAYSNNSIRIPINFISVTTEILPVSHKTSVDCVTHYICGOSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ
Turkey_NT675958.1	IGAEHVNSYCEIDIPGAGICASYOTQNSPRRARSVRSQSIIRYTHSLGAENSVAYSNNSIRIPINFISVTTEILPVSHKTSVDCVTHYICGOSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ
India_NT676397.1	IGAEHVNSYCEIDIPGAGICASYOTQNSPRRARSVRSQSIIRYTHSLGAENSVAYSNNSIRIPINFISVTTEILPVSHKTSVDCVTHYICGOSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ
Bahrain_NT731346.1	IGAEHVNSYCEIDIPGAGICASYOTQNSPRRARSVRSQSIIRYTHSLGAENSVAYSNNSIRIPINFISVTTEILPVSHKTSVDCVTHYICGOSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ
Morocco_NT733120.1	IGAEHVNSYCEIDIPGAGICASYOTQNSPRRARSVRSQSIIRYTHSLGAENSVAYSNNSIRIPINFISVTTEILPVSHKTSVDCVTHYICGOSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ
Bangladesh_NT740432.1	IGAEHVNSYCEIDIPGAGICASYOTQNSPRRARSVRSQSIIRYTHSLGAENSVAYSNNSIRIPINFISVTTEILPVSHKTSVDCVTHYICGOSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ
Serbia_NT459379.1	IGAEHVNSYCEIDIPGAGICASYOTQNSPRRARSVRSQSIIRYTHSLGAENSVAYSNNSIRIPINFISVTTEILPVSHKTSVDCVTHYICGOSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ
USA_NT706428.1	IGAEHVNSYCEIDIPGAGICASYOTQNSPRRARSVRSQSIIRYTHSLGAENSVAYSNNSIRIPINFISVTTEILPVSHKTSVDCVTHYICGOSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ
Brazil_NT738173.1	IGAEHVNSYCEIDIPGAGICASYOTQNSPRRARSVRSQSIIRYTHSLGAENSVAYSNNSIRIPINFISVTTEILPVSHKTSVDCVTHYICGOSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ
Netherlands_NT457401	IGAEHVNSYCEIDIPGAGICASYOTQNSPRRARSVRSQSIIRYTHSLGAENSVAYSNNSIRIPINFISVTTEILPVSHKTSVDCVTHYICGOSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ
Greece_NT459846.1	IGAEHVNSYCEIDIPGAGICASYOTQNSPRRARSVRSQSIIRYTHSLGAENSVAYSNNSIRIPINFISVTTEILPVSHKTSVDCVTHYICGOSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ
Consensus	IGAEHVNSYCEIDIPGAGICASYOTQNSPRRARSVRSQSIIRYTHSLGAENSVAYSNNSIRIPINFISVTTEILPVSHKTSVDCVTHYICGOSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ
	781 790 800 810 820 830 840 850 860 870 880 890 900
China_NC_045512	VFQAVKIYKTPPIKDFGGFNSQLPDPSPKSRSFIEDLLFNKYTLADAGIKQYGDCGLGOIARROLICAKFNGLTVLPPLTDEIARQYSALLAGTISGATFGAARALQTPFPAHQHYRFNGIG
Korea_NT730002.1	VFQAVKIYKTPPIKDFGGFNSQLPDPSPKSRSFIEDLLFNKYTLADAGIKQYGDCGLGOIARROLICAKFNGLTVLPPLTDEIARQYSALLAGTISGATFGAARALQTPFPAHQHYRFNGIG
Spain_NT655135.1	VFQAVKIYKTPPIKDFGGFNSQLPDPSPKSRSFIEDLLFNKYTLADAGIKQYGDCGLGOIARROLICAKFNGLTVLPPLTDEIARQYSALLAGTISGATFGAARALQTPFPAHQHYRFNGIG
Germany_NT358641.1	VFQAVKIYKTPPIKDFGGFNSQLPDPSPKSRSFIEDLLFNKYTLADAGIKQYGDCGLGOIARROLICAKFNGLTVLPPLTDEIARQYSALLAGTISGATFGAARALQTPFPAHQHYRFNGIG
Thailand_NT447176.1	VFQAVKIYKTPPIKDFGGFNSQLPDPSPKSRSFIEDLLFNKYTLADAGIKQYGDCGLGOIARROLICAKFNGLTVLPPLTDEIARQYSALLAGTISGATFGAARALQTPFPAHQHYRFNGIG
France_NT470179.1	VFQAVKIYKTPPIKDFGGFNSQLPDPSPKSRSFIEDLLFNKYTLADAGIKQYGDCGLGOIARROLICAKFNGLTVLPPLTDEIARQYSALLAGTISGATFGAARALQTPFPAHQHYRFNGIG
Iran_NT459328.1	VFQAVKIYKTPPIKDFGGFNSQLPDPSPKSRSFIEDLLFNKYTLADAGIKQYGDCGLGOIARROLICAKFNGLTVLPPLTDEIARQYSALLAGTISGATFGAARALQTPFPAHQHYRFNGIG
Georgia_NT706453.1	VFQAVKIYKTPPIKDFGGFNSQLPDPSPKSRSFIEDLLFNKYTLADAGIKQYGDCGLGOIARROLICAKFNGLTVLPPLTDEIARQYSALLAGTISGATFGAARALQTPFPAHQHYRFNGIG
Egypt_NT658505.1	VFQAVKIYKTPPIKDFGGFNSQLPDPSPKSRSFIEDLLFNKYTLADAGIKQYGDCGLGOIARROLICAKFNGLTVLPPLTDEIARQYSALLAGTISGATFGAARALQTPFPAHQHYRFNGIG
Chile_NT670022.1	VFQAVKIYKTPPIKDFGGFNSQLPDPSPKSRSFIEDLLFNKYTLADAGIKQYGDCGLGOIARROLICAKFNGLTVLPPLTDEIARQYSALLAGTISGATFGAARALQTPFPAHQHYRFNGIG
Turkey_NT675958.1	VFQAVKIYKTPPIKDFGGFNSQLPDPSPKSRSFIEDLLFNKYTLADAGIKQYGDCGLGOIARROLICAKFNGLTVLPPLTDEIARQYSALLAGTISGATFGAARALQTPFPAHQHYRFNGIG
India_NT676397.1	VFQAVKIYKTPPIKDFGGFNSQLPDPSPKSRSFIEDLLFNKYTLADAGIKQYGDCGLGOIARROLICAKFNGLTVLPPLTDEIARQYSALLAGTISGATFGAARALQTPFPAHQHYRFNGIG
Bahrain_NT731346.1	VFQAVKIYKTPPIKDFGGFNSQLPDPSPKSRSFIEDLLFNKYTLADAGIKQYGDCGLGOIARROLICAKFNGLTVLPPLTDEIARQYSALLAGTISGATFGAARALQTPFPAHQHYRFNGIG
Morocco_NT733120.1	VFQAVKIYKTPPIKDFGGFNSQLPDPSPKSRSFIEDLLFNKYTLADAGIKQYGDCGLGOIARROLICAKFNGLTVLPPLTDEIARQYSALLAGTISGATFGAARALQTPFPAHQHYRFNGIG
Bangladesh_NT740432.1	VFQAVKIYKTPPIKDFGGFNSQLPDPSPKSRSFIEDLLFNKYTLADAGIKQYGDCGLGOIARROLICAKFNGLTVLPPLTDEIARQYSALLAGTISGATFGAARALQTPFPAHQHYRFNGIG
Serbia_NT459379.1	VFQAVKIYKTPPIKDFGGFNSQLPDPSPKSRSFIEDLLFNKYTLADAGIKQYGDCGLGOIARROLICAKFNGLTVLPPLTDEIARQYSALLAGTISGATFGAARALQTPFPAHQHYRFNGIG
USA_NT706428.1	VFQAVKIYKTPPIKDFGGFNSQLPDPSPKSRSFIEDLLFNKYTLADAGIKQYGDCGLGOIARROLICAKFNGLTVLPPLTDEIARQYSALLAGTISGATFGAARALQTPFPAHQHYRFNGIG
Brazil_NT738173.1	VFQAVKIYKTPPIKDFGGFNSQLPDPSPKSRSFIEDLLFNKYTLADAGIKQYGDCGLGOIARROLICAKFNGLTVLPPLTDEIARQYSALLAGTISGATFGAARALQTPFPAHQHYRFNGIG
Netherlands_NT457401	VFQAVKIYKTPPIKDFGGFNSQLPDPSPKSRSFIEDLLFNKYTLADAGIKQYGDCGLGOIARROLICAKFNGLTVLPPLTDEIARQYSALLAGTISGATFGAARALQTPFPAHQHYRFNGIG
Greece_NT459846.1	VFQAVKIYKTPPIKDFGGFNSQLPDPSPKSRSFIEDLLFNKYTLADAGIKQYGDCGLGOIARROLICAKFNGLTVLPPLTDEIARQYSALLAGTISGATFGAARALQTPFPAHQHYRFNGIG
Consensus	VFQAVKIYKTPPIKDFGGFNSQLPDPSPKSRSFIEDLLFNKYTLADAGIKQYGDCGLGOIARROLICAKFNGLTVLPPLTDEIARQYSALLAGTISGATFGAARALQTPFPAHQHYRFNGIG
	911 920 930 940 950 960 970 980 990 1000 1010 1020 1030 1040
China_NC_045512	VTQNVLYENQKLTAQFNSAIGIKQDSLSTASRALGKLQDVVNQNRALNTLVKQLSSNFGATISSVNDLILSRDKVEYEVQIDRLITGLRQSLQTYVYQQLIRAREIRASNLARTKSCSEVLGQSKVR
Korea_NT730002.1	VTQNVLYENQKLTAQFNSAIGIKQDSLSTASRALGKLQDVVNQNRALNTLVKQLSSNFGATISSVNDLILSRDKVEYEVQIDRLITGLRQSLQTYVYQQLIRAREIRASNLARTKSCSEVLGQSKVR
Spain_NT655135.1	VTQNVLYENQKLTAQFNSAIGIKQDSLSTASRALGKLQDVVNQNRALNTLVKQLSSNFGATISSVNDLILSRDKVEYEVQIDRLITGLRQSLQTYVYQQLIRAREIRASNLARTKSCSEVLGQSKVR
Germany_NT358641.1	VTQNVLYENQKLTAQFNSAIGIKQDSLSTASRALGKLQDVVNQNRALNTLVKQLSSNFGATISSVNDLILSRDKVEYEVQIDRLITGLRQSLQTYVYQQLIRAREIRASNLARTKSCSEVLGQSKVR
Thailand_NT447176.1	VTQNVLYENQKLTAQFNSAIGIKQDSLSTASRALGKLQDVVNQNRALNTLVKQLSSNFGATISSVNDLILSRDKVEYEVQIDRLITGLRQSLQTYVYQQLIRAREIRASNLARTKSCSEVLGQSKVR
France_NT470179.1	VTQNVLYENQKLTAQFNSAIGIKQDSLSTASRALGKLQDVVNQNRALNTLVKQLSSNFGATISSVNDLILSRDKVEYEVQIDRLITGLRQSLQTYVYQQLIRAREIRASNLARTKSCSEVLGQSKVR
Iran_NT459328.1	VTQNVLYENQKLTAQFNSAIGIKQDSLSTASRALGKLQDVVNQNRALNTLVKQLSSNFGATISSVNDLILSRDKVEYEVQIDRLITGLRQSLQTYVYQQLIRAREIRASNLARTKSCSEVLGQSKVR
Georgia_NT706453.1	VTQNVLYENQKLTAQFNSAIGIKQDSLSTASRALGKLQDVVNQNRALNTLVKQLSSNFGATISSVNDLILSRDKVEYEVQIDRLITGLRQSLQTYVYQQLIRAREIRASNLARTKSCSEVLGQSKVR
Egypt_NT658505.1	VTQNVLYENQKLTAQFNSAIGIKQDSLSTASRALGKLQDVVNQNRALNTLVKQLSSNFGATISSVNDLILSRDKVEYEVQIDRLITGLRQSLQTYVYQQLIRAREIRASNLARTKSCSEVLGQSKVR
Chile_NT670022.1	VTQNVLYENQKLTAQFNSAIGIKQDSLSTASRALGKLQDVVNQNRALNTLVKQLSSNFGATISSVNDLILSRDKVEYEVQIDRLITGLRQSLQTYVYQQLIRAREIRASNLARTKSCSEVLGQSKVR
Turkey_NT675958.1	VTQNVLYENQKLTAQFNSAIGIKQDSLSTASRALGKLQDVVNQNRALNTLVKQLSSNFGATISSVNDLILSRDKVEYEVQIDRLITGLRQSLQTYVYQQLIRAREIRASNLARTKSCSEVLGQSKVR
India_NT676397.1	VTQNVLYENQKLTAQFNSAIGIKQDSLSTASRALGKLQDVVNQNRALNTLVKQLSSNFGATISSVNDLILSRDKVEYEVQIDRLITGLRQSLQTYVYQQLIRAREIRASNLARTKSCSEVLGQSKVR
Bahrain_NT731346.1	VTQNVLYENQKLTAQFNSAIGIKQDSLSTASRALGKLQDVVNQNRALNTLVKQLSSNFGATISSVNDLILSRDKVEYEVQIDRLITGLRQSLQTYVYQQLIRAREIRASNLARTKSCSEVLGQSKVR
Morocco_NT733120.1	VTQNVLYENQKLTAQFNSAIGIKQDSLSTASRALGKLQDVVNQNRALNTLVKQLSSNFGATISSVNDLILSRDKVEYEVQIDRLITGLRQSLQTYVYQQLIRAREIRASNLARTKSCSEVLGQSKVR
Bangladesh_NT740432.1	VTQNVLYENQKLTAQFNSAIGIKQDSLSTASRALGKLQDVVNQNRALNTLVKQLSSNFGATISSVNDLILSRDKVEYEVQIDRLITGLRQSLQTYVYQQLIRAREIRASNLARTKSCSEVLGQSKVR
Serbia_NT459379.1	VTQNVLYENQKLTAQFNSAIGIKQDSLSTASRALGKLQDVVNQNRALNTLVKQLSSNFGATISSVNDLILSRDKVEYEVQIDRLITGLRQSLQTYVYQQLIRAREIRASNLARTKSCSEVLGQSKVR
USA_NT706428.1	VTQNVLYENQKLTAQFNSAIGIKQDSLSTASRALGKLQDVVNQNRALNTLVKQLSSNFGATISSVNDLILSRDKVEYEVQIDRLITGLRQSLQTYVYQQLIRAREIRASNLARTKSCSEVLGQSKVR
Brazil_NT738173.1	VTQNVLYENQKLTAQFNSAIGIKQDSLSTASRALGKLQDVVNQNRALNTLVKQLSSNFGATISSVNDLILSRDKVEYEVQIDRLITGLRQSLQTYVYQQLIRAREIRASNLARTKSCSEVLGQSKVR
Netherlands_NT457401	VTQNVLYENQKLTAQFNSAIGIKQDSLSTASRALGKLQDVVNQNRALNTLVKQLSSNFGATISSVNDLILSRDKVEYEVQIDRLITGLRQSLQTYVYQQLIRAREIRASNLARTKSCSEVLGQSKVR
Greece_NT459846.1	VTQNVLYENQKLTAQFNSAIGIKQDSLSTASRALGKLQDVVNQNRALNTLVKQLSSNFGATISSVNDLILSRDKVEYEVQIDRLITGLRQSLQTYVYQQLIRAREIRASNLARTKSCSEVLGQSKVR
Consensus	VTQNVLYENQKLTAQFNSAIGIKQDSLSTASRALGKLQDVVNQNRALNTLVKQLSSNFGATISSVNDLILSRDKVEYEVQIDRLITGLRQSLQTYVYQQLIRAREIRASNLARTKSCSEVLGQSKVR
	1041 1050 1060 1070 1080 1090 1100 1110 1120 1130 1140 1150 1160
China_NC_045512	DFCGKGHYLHSPFQAPHGVLHVHTYVPAQEKNTTAPRACHGKAHFPREGVFSNGTHFVTRQNEYPEOITITMTFVSGNCDDVIGVNNTVYDLOPELDFKEELDKFYKNHTSPVOVLD
Korea_NT730002.1	DFCGKGHYLHSPFQAPHGVLHVHTYVPAQEKNTTAPRACHGKAHFPREGVFSNGTHFVTRQNEYPEOITITMTFVSGNCDDVIGVNNTVYDLOPELDFKEELDKFYKNHTSPVOVLD
Spain_NT655135.1	DFCGKGHYLHSPFQAPHGVLHVHTYVPAQEKNTTAPRACHGKAHFPREGVFSNGTHFVTRQNEYPEOITITMTFVSGNCDDVIGVNNTVYDLOPELDFKEELDKFYKNHTSPVOVLD
Germany_NT358641.1	DFCGKGHYLHSPFQAPHGVLHVHTYVPAQEKNTTAPRACHGKAHFPREGVFSNGTHFVTRQNEYPEOITITMTFVSGNCDDVIGVNNTVYDLOPELDFKEELDKFYKNHTSPVOVLD
Thailand_NT447176.1	DFCGKGHYLHSPFQAPHGVLHVHTYVPAQEKNTTAPRACHGKAHFPREGVFSNGTHFVTRQNEYPEOITITMTFVSGNCDDVIGVNNTVYDLOPELDFKEELDKFYKNHTSPVOVLD
France_NT470179.1	DFCGKGHYLHSPFQAPHGVLHVHTYVPAQEKNTTAPRACHGKAHFPREGVFSNGTHFVTRQNEYPEOITITMTFVSGNCDDVIGVNNTVYDLOPELDFKEELDKFYKNHTSPVOVLD
Iran_NT459328.1	DFCGKGHYLHSPFQAPHGVLHVHTYVPAQEKNTTAPRACHGKAHFPREGVFSNGTHFVTRQNEYPEOITITMTFVSGNCDDVIGVNNTVYDLOPELDFKEELDKFYKNHTSPVOVLD
Georgia_NT706453.1	DFCGKGHYLHSPFQAPHGVLHVHTYVPAQEKNTTAPRACHGKAHFPREGVFSNGTHFVTRQNEYPEOITITMTFVSGNCDDVIGVNNTVYDLOPELDFKEELDKFYKNHTSPVOVLD
Egypt_NT658505.1	DFCGKGHYLHSPFQAPHGVLHVHTYVPAQEKNTTAPRACHGKAHFPREGVFSNGTHFVTRQNEYPEOITITMTFVSGNCDDVIGVNNTVYDLOPELDFKEELDKFYKNHTSPVOVLD
Chile_NT670022.1	DFCGKGHYLHSPFQAPHGVLHVHTYVPAQEKNTTAPRACHGKAHFPREGVFSNGTHFVTRQNEYPEOITITMTFVSGNCDDVIGVNNTVYDLOPELDFKEELDKFYKNHTSPVOVLD
Turkey_NT675958.1	DFCGKGHYLHSPFQAPHGVLHVHTYVPAQEKNTTAPRACHGKAHFPREGVFSNGTHFVTRQNEYPEOITITMTFVSGNCDDVIGVNNTVYDLOPELDFKEELDKFYKNHTSPVOVLD
India_NT676397.1	DFCGKGHYLHSPFQAPHGVLHVHTYVPAQEKNTTAPRACHGKAHFPREGVFSNGTHFVTRQNEYPEOITITMTFVSGNCDDVIGVNNTVYDLOPELDFKEELDKFYKNHTSPVOVLD
Bahrain_NT731346.1	DFCGKGHYLHSPFQAPHGVLHVHTYVPAQEKNTTAPRACHGKAHFPREGVFSNGTHFVTRQNEYPEOITITMTFVSGNCDDVIGVNNTVYDLOPELDFKEELDKFYKNHTSPVOVLD
Morocco_NT733120.1	DFCGKGHYLHSPFQAPHGVLHVHTYVPAQEKNTTAPRACHGKAHFPREGVFSNGTHFVTRQNEYPEOITITMTFVSGNCDDVIGVNNTVYDLOPELDFKEELDKFYKNHTSPVOVLD
Bangladesh_NT740432.1	DFCGKGHYLHSPFQAPHGVLHVHTYVPAQEKNTTAPRACHGKAHFPREGVFSNGTHFVTRQNEYPEOITITMTFVSGNCDDVIGVNNTVYDLOPELDFKEELDKFYKNHTSPVOVLD
Serbia_NT459379.1	DFCGKGHYLHSPFQAPHGVLHVHTYVPAQEKNTTAPRACHGKAHFPREGVFSNGTHFVTRQNEYPEOITITMTFVSGNCDDVIGVNNTVYDLOPELDFKEELDKFYKNHTSPVOVLD
USA_NT706428.1	DFCGKGHYLHSPFQAPHGVLHVHTYVPAQEKNTTAPRACHGKAHFPREGVFSNGTHFVTRQNEYPEOITITMTFVSGNCDDVIGVNNTVYDLOPELDFKEELDKFYKNHTSPVOVLD
Brazil_NT738173.1	DFCGKGHYLHSPFQAPHGVLHVHTYVPAQEKNTTAPRACHGKAHFPREGVFSNGTHFVTRQNEYPEOITITMTFVSGNCDDVIGVNNTVYDLOPELDFKEELDKFYKNHTSPVOVLD
Netherlands_NT457401	DFCGKGHYLHSPFQAPHGVLHVHTYVPAQEKNTTAPRACHGKAHFPREGVFSNGTHFVTRQNEYPEOITITMTFVSGNCDDVIGVNNTVYDLOPELDFKEELDKFYKNHTSPVOVLD
Greece_NT459846.1	DFCGKGHYLHSPFQAPHGVLHVHTYVPAQEKNTTAPRACHGKAHFPREGVFSNGTHFVTRQNEYPEOITITMTFVSGNCDDVIGVNNTVYDLOPELDFKEELDKFYKNHTSPVOVLD
Consensus	DFCGKGHYLHSPFQAPHGVLHVHTYVPAQEKNTTAPRACHGKAHFPREGVFSNGTHFVTRQNEYPEOITITMTFVSGNCDDVIGVNNTVYDLOPELDFKEELDKFYKNHTSPVOVLD
	1171 1180 1190 1200 1210 1220 1230 1240 1250 1260 1272873
China_NC_045512	GNRNSVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDQLGKYEYQIKMYPHTLGFAGLIRAIYVYHTILCCHTSCCCLKGGCCSGCSCCKFDEOSEPLVGKVKLHNT
Korea_NT730002.1	GNRNSVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDQLGKYEYQIKMYPHTLGFAGLIRAIYVYHTILCCHTSCCCLKGGCCSGCSCCKFDEOSEPLVGKVKLHNT
Spain_NT655135.1	GNRNSVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDQLGKYEYQIKMYPHTLGFAGLIRAIYVYHTILCCHTSCCCLKGGCCSGCSCCKFDEOSEPLVGKVKLHNT
Germany_NT358641.1	GNRNSVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDQLGKYEYQIKMYPHTLGFAGLIRAIYVYHTILCCHTSCCCLKGGCCSGCSCCKFDEOSEPLVGKVKLHNT
Thailand_NT447176.1	GNRNSVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDQLGKYEYQIKMYPHTLGFAGLIRAIYVYHTILCCHTSCCCLKGGCCSGCSCCKFDEOSEPLVGKVKLHNT
France_NT470179.1	GNRNSVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDQLGKYEYQIKMYPHTLGFAGLIRAIYVYHTILCCHTSCCCLKGGCCSGCSCCKFDEOSEPLVGKVKLHNT
Iran_NT459328.1	GNRNSVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDQLGKYEYQIKMYPHTLGFAGLIRAIYVYHTILCCHTSCCCLKGGCCSGCSCCKFDEOSEPLVGKVKLHNT
Georgia_NT706453.1	GNRNSVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDQLGKYEYQIKMYPHTLGFAGLIRAIYVYHTILCCHTSCCCLKGGCCSGCSCCKFDEOSEPLVGKVKLHNT
Egypt_NT658505.1	GNRNSVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDQLGKYEYQIKMYPHTLGFAGLIRAIYVYHTILCCHTSCCCLKGGCCSGCSCCKFDEOSEPLVGKVKLHNT
Chile_NT670022.1	GNRNSVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDQLGKYEYQIKMYPHTLGFAGLIRAIYVYHTILCCHTSCCCLKGGCCSGCSCCKFDEOSEPLVGKVKLHNT
Turkey_NT675958.1	GNRNSVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDQLGKYEYQIKMYPHTLGFAGLIRAIYVYHTILCCHTSCCCLKGGCCSGCSCCKFDEOSEPLVGKVKLHNT
India_NT676397.1	GNRNSVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDQLGKYEYQIKMYPHTLGFAGLIRAIYVYHTILCCHTSCCCLKGGCCSGCSCCKFDEOSEPLVGKVKLHNT
Bahrain_NT731346.1	GNRNSVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDQLGKYEYQIKMYPHTLGFAGLIRAIYVYHTILCCHTSCCCLKGGCCSGCSCCKFDEOSEPLVGKVKLHNT
Morocco_NT733120.1	GNRNSVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDQLGKYEYQIKMYPHTLGFAGLIRAIYVYHTILCCHTSCCCLKGGCCSGCSCCKFDEOSEPLVGKVKLHNT
Bangladesh_NT740432.1	GNRNSVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDQLGKYEYQIKMYPHTLGFAGLIRAIYVYHTILCCHTSCCCLKGGCCSGCSCCKFDEOSEPLVGKVKLHNT
Serbia_NT459379.1	GNRNSVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDQLGKYEYQIKMYPHTLGFAGLIRAIYVYHTILCCHTSCCCLKGGCCSGCSCCKFDEOSEPLVGKVKLHNT
USA_NT706428.1	GNRNSVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDQLGKYEYQIKMYPHTLGFAGLIRAIYVYHTILCCHTSCCCLKGGCCSGCSCCKFDEOSEPLVGKVKLHNT
Brazil_NT738173.1	GNRNSVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDQLGKYEYQIKMYPHTLGFAGLIRAIYVYHTILCCHTSCCCLKGGCCSGCSCCKFDEOSEPLVGKVKLHNT
Netherlands_NT457401	GNRNSVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDQLGKYEYQIKMYPHTLGFAGLIRAIYVYHTILCCHTSCCCLKGGCCSGCSCCKFDEOSEPLVGKVKLHNT
Greece_NT459846.1	GNRNSVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDQLGKYEYQIKMYPHTLGFAGLIRAIYVYHTILCCHTSCCCLKGGCCSGCSCCKFDEOSEPLVGKVKLHNT
Consensus	GNRNSVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDQLGKYEYQIKMYPHTLGFAGLIRAIYVYHTILCCHTSCCCLKGGCCSGCSCCKFDEOSEPLVGKVKLHNT



**图 6. 在随机选择的 20 条 SARS-CoV-2 序列的 S2 蛋白(684-1273) 中观察到 5 个氨基酸突变。** 它们的位置分别为 829、1020、1101、1176 和 1191。每个分离株的 GenBank 登录号是国家名称后加序列名称。

与上述观点一致，对 20 个随机选择的 SARS-CoV-2 序列的刺突蛋白进行的同义/非同义分析表明，在过去 8 个月的人传人病例中，S2 蛋白处于阳性选择而不是纯化选择（图 5）。对于这 20 个 SARS-CoV-2 分离株，在 S2 蛋白的 5 个不同位置观察到了氨基酸突变（图 6）。此外，最近的一项研究分析了 2954 个 SARS-CoV-2 基因组，发现在 S2 蛋白的 25 个不同位置观察到了突变<sup>41</sup>，进一步证明 S2 蛋白可以耐受氨基酸突变，并且对 S2 蛋白应观察不到高纯化压力。显然，SARS-CoV-2 与 RaTG13 在 S2 蛋白区域上发现的同义/非同义比达 44: 1 是异常的（表 1），违反了自然进化的原理。

对这一观察结果的逻辑解释是，SARS-CoV-2 和 RaTG13 不能通过自然进化相互结合，两者至少一个必须是人工合成的。如果一个自然进化的产物，那么另一个肯定不是。也有可能它们都不是自然存在。

如果 RaTG13 是真正存在于自然界中的病毒，则 SARS-CoV-2 必须是人工的。

但是，事实是 SARS-CoV-2 实际上存在，并且首次出现是在报告 RaTG13 之前<sup>4</sup>。这样得出的结论应该认为 RaTG13 是人工的，这种情况与绝大多数人所持该病毒在自然界中不存在，其序列系人为伪造的怀疑论点相一致。

当然，剩下的可能性是 SARS-CoV-2 和 RaTG13 都是人造的：一个是物理创建的，另一个仅以制造序列的形式存在。

RaTG13 基因组的序列很可能是通过轻微修改 SARS-CoV-2 序列以实现总体 96.2% 的序列同一性而制成的。在此过程中，必须对 S1/刺突蛋白的 RBM 区域进行大量编辑，因为编码之后的 RBM 决定了与 ACE2 的交互，因此将受到其他人的严格审查。与 SARS-CoV-2 过于相像的 RBM 会很麻烦，因为：1) RaTG13 可以被认为是功能增强研究的产物；2) 它不会为中间宿主留出空间，但是因为刺突蛋白/RBM 需要首先适应 ACE2 受体与 hACE2 同源的环境，因而公信这种宿主必须存在。此外，修改 RBM 的序列也是有益的，否则 RaTG13 有机会可以像 SARS-CoV-2 一样有效地感染人类，从而加剧了实验室泄漏的担忧。为了消除这种担忧，会在 RBM 区域引入许多非同义突变。

重要的是，通常在 ORF/蛋白质层面上经常使用同义/非同义分析来表征病毒的进化史<sup>42-44</sup>。在编辑 RBM 时，执行此操作的专家必须意识到需要为整个刺突蛋白维持合理的同义/非同义比。然而，专家必然是严格限制了刺突蛋白中 S2 部分中的非同义突变的数量，最终导致曲线变平（4A 右图）。

## 1.4 RaTG13 的受体结合域无法与菊头蝠的 ACE2 受体结合

与上述 RaTG13 在自然界中不存在并且其序列是伪造的这一结论相一致，最近的一项研究表明 RaTG13 的受体结合域不能结合两种不同的菊头蝠，即大耳菊头蝠（*Rhinolophus macrotis*）和

小菊头蝠 (*Rhinolophus pusillus*)<sup>45</sup> 的 ACE2 受体。尽管中菊头蝠 (*Rhinolophus affinis*, 据称是 RaTG13 的宿主) 的 ACE2 受体尚未经过测试, 但中菊头蝠的 ACE2 与其近亲蝙蝠的 ACE2 差异不大, 能够结合 RaTG13 受体结合域的可能性也不大。

因此, 该结果暗示 RaTG13 将无法感染菊头蝠, 这与石正丽及其同事声称从菊头蝠中检测到并发现了该病毒的说法相矛盾。这也与以上结论相符, 即 RaTG13 的基因组序列是伪造的, 并可能是由计算机编辑的, 这意味着由相应基因序列所暗示的受体结合基序或受体结合域, 可能无法跟所谓宿主的 ACE2 受体相结合。

## 1.5 结论与伪造过程的假设

总之, 本文和最近文献所提供的证据证明, RaTG13 在自然界中不存在, 其序列是伪造的。

如果 RaBtCov/4991 病毒等同于 RaTG13, 那么 RaBtCoV/4991 也一定是假的。

显然, 在伪造序列的实际过程中, RaTG13 完全继承了已发表的、RaBtCoV/4991 的短 RdRp 片段的序列。这样一来, 他们可以声称 RaTG13 是 RaBtCoV/991, 根据记录, 后者是在 2013 年<sup>26</sup> 被发现的。如果 RaTG13 被描述为是在新冠病毒爆发时被发现, 那么这将引发更大的怀疑, 因为追踪人畜共患病毒的进化起源是困难的, 这通常需要数年或数十年。正如我们之前的报告<sup>1</sup> 的第 2.1 节所述, 伪造 RaTG13 与实验室制造 SARS-CoV-2 应该是协调计划和执行的。

而这种方法也是安全的, 因为除了长度为 440 bp (碱基对) 的 RdRp 片段外, RaBtCoV/4991 剩下的基因组的信息都尚未公布。

值得注意的是, 由于第 1.2 节中详述的原因, 他们仍然倾向于掩盖 RaTG13 的历史。然而, 他们肯定预料到了, 违反论文发表的规范会引发疑问或被要求做出澄清, 但是, 发生这种情况的次数相对有限且易于管理。RaBtCoV/4991 则将在面对此类疑问或请求时, 为他们提供额外的安全保障。

在继承自 RaBtCoV/4991 的长达 440 bp (碱基对) 的 RdRp 序列的基础上, RaTG13 其余的基因组可能是通过对 SARS-CoV-2 的序列稍加编辑而伪造的。一旦完成了基因组序列, 就可以根据所伪造和编辑的序列分别单独合成 DNA 片段, 然后将其用作聚合酶连锁反应 (PCR) 的模板。然后将扩增后的 DNA 与某些原材料混合, 以使样本看上去是自然的 (模仿实际逆转录聚合酶连锁反应 RT-PCR 中存在的现象, 该过程是通过使用从粪便拭子中提取的 RNA 作为模板而进行的)。随后, 该样品将被送去测序。然后将所得的原始测序读数与伪造的基因组序列一同上传至 GenBank, 以创立 RaTG13 基因组的条目。

## 1.6 墨江矿工传染途径 (MMP) 假说存在致命性缺陷

最近出现了一种理论, 该理论提出 SARS-CoV-2 源自 2012 年被感染的墨江矿工的肺部病毒传染<sup>46</sup>。具体地说, 作者认为 RaBtCoV/4991 病毒确实是 RaTG13, 并且是引起 2012 年矿工患上肺



炎的原因。在矿工的肺部中，RaTG13 模拟了病毒的传代过程、发生了大规模的进化，并最终演变为 SARS-CoV-2。在此过程中，病毒的受体结合域经历了强烈的正向选择，从而变得能很好地结合人类 ACE2 受体。此外，在刺突细胞的 S1 和 S2 连接区的 Furin 酶切位点，是经过病毒刺突蛋白基因与编码人 ENaC 蛋白的基因之间的重组而获得，后者的基因具有与 SARS-CoV-2 非常相似的 Furin 酶切位点的序列。此次传代的最终产物是 SARS-CoV-2，研究人员从矿工的样本中分离出该病毒，并将其带回了武汉病毒研究所。作者已将此假设命名为墨江矿工传染途径假说（MMP）<sup>46</sup>。

然而，墨江矿工传染途径假说存在致命的缺陷。

首先，无法界定或确认导致矿工患病的病毒病原体。根据在主治医师撰写的硕士学位论文中的充分记录，两名患者（咽拭子和血液）的样本于 2012 年 5 月 15 日至 5 月 20 日之间在成都军区疾病预防控制中心进行了检测，但并未发现包括 SARS 在内的所有可疑病毒<sup>30</sup>。此外，对冠状病毒引起的肺炎的临床诊断来说，其黄金标准是活检和/或尸检，然后通过逆转录聚合酶连锁反应或病毒分离进行确认。然而，所尝试的三次活检均以失败告终<sup>30</sup>。进行尸检的请求却遭死者家属拒绝<sup>30</sup>。由于这种失败，这篇硕士论文和后来也研究了同样问题的博士学位论文（尽管以间接方式），都将肺炎的原因描述为尚未解决的案例<sup>30,31</sup>。

其次，矿工的抗体检测结果不支持 SARS 或 SARS 类冠状病毒感染。根据硕士论文显示，对两名矿工的样本进行了 SARS 抗体检测<sup>30</sup>。一名矿工（病例 3，去世）的症状发作日期是 2012 年 4 月 13 日左右。另一名矿工（病例 4，有严重症状但康复了）的症状发作日期是 2012 年 4 月 16 日左右。根据钟南山博士后来的建议，于 2012 年 6 月 19 日在武汉病毒研究所进行了抗体检测。但是，检测的两个样本仅对 IgM 抗体呈阳性<sup>30</sup>，没有报告阳性 IgG 或总抗体<sup>30</sup>，也没有报告抗体滴度。重要的是，如果严重的肺炎是由冠状病毒感染引起的，那么在 2012 年 6 月 19 日进行抗体测试时，应同时检测出 IgM 和 IgG 或总抗体。事实上，IgG 或总抗体应该更丰富并且更容易被检测到<sup>47</sup>。另一方面，IgM 的检测经常导致假阳性结果<sup>48</sup>。因此，仅检测到 IgM 抗体而非 IgG 或总抗体呈阳性的这一事实表明，（硕士和博士论文中）所描述的结果很可能是假阳性的，并且该感染不应是 SARS 或 SARS 类冠状病毒所引起的。

值得注意的是，后来的博士论文<sup>31</sup>与硕士论文对于同一临床检测的描述也显现出重大差异：

1. 博士论文描述了将四名矿工（咽拭子和血液）的样本送至成都军区疾病预防控制中心进行核酸检测。然而，硕士论文指出，样本仅来自两名矿工<sup>30</sup>。
2. 博士论文描述了来自四名矿工的样本在武汉病毒研究所进行的抗 SARS 的抗体检测，结果均为 IgG 呈阳性。然而，硕士论文指出，只有两个矿工的样本在武汉病毒研究所进行了检测，而且均为 IgM 呈阳性<sup>30</sup>。

重要的是，硕士论文是由六名住院矿工的主治医生于 2013 年在云南撰写的<sup>30</sup>。然而，博士论文是于 2016 年在北京仅根据临床记录而撰写的。博士论文的作者没有直接参与矿工的治疗或所描述的任何检测<sup>31</sup>。因此，博士论文的作者极有可能没有验证他提供的临床数据，造成该博士学位论文为关于墨江矿工事件提供了不可靠的信息。

第三，即便 SARS-CoV-2 在 2012 年已经存在于矿工体内，那么这肯定会引发疫情甚至大流行。鉴于 SARS-CoV-2 具有极高的传播能力，如果没有适当的个人防护装备进行保护，医生、护士、矿工的家属等不可能避免感染该病毒。如果在 2012 年确实发生了疫情，考虑到病毒的高传播性和致死性（即使为他们提供了精心的医疗服务，在六名肺炎患者中有三人死亡），这种疫情也不可能被忽视。

第四，如 1.1 到 1.5 节所示，RaTG13 的序列很明显是伪造的，该病毒在自然界中不存在。在 2013 年被检测到的 RaBtCoV/4991 病毒并不是由其报告的基因组序列所定义的 RaTG13 病毒。由于样本质量差，尚未有任何关于 RaBtCoV/4991 完整基因组序列的报道，这种情况经常发生，因为 RNA 的基因组很容易降解。RaBtCoV/4991 病毒与 SARS-CoV-2 之间极有可能没有很高的同源性。该判断基于以下事实：尽管在过去的二十年中对冠状病毒进行了广泛的监视性研究，但在 2020 年之前报告的病毒都没有与 SARS-CoV-2 有超过 90% 的序列同一性。因此，即使 RaBtCoV/4991 是导致矿工患上肺炎的病原体，该病毒在一个人的肺部演变成 SARS-CoV-2 的理论也远远超出了合理的范围。

第五，病毒的刺突蛋白不可能通过与编码宿主细胞 ENaC 蛋白的基因重组，从而无法在 S1 和 S2 的连接区获得独特的 Furin 酶切位点（ENaC 携带的 Furin 酶切位点与 SARS-CoV-2 的类似）。这是因为重组需要两个参与基因之间的序列相似性达到显著水平，而在冠状病毒刺突蛋白和人类 ENaC 之间却不存在这种相似性。重组的分子基础不存在。（尽管不可能在 ENaC 和冠状病毒的刺突蛋白之间进行重组，但可疑的是病毒蛋白和宿主蛋白的 Furin 酶切位点具有相同的序列。不过，在 ENaC 蛋白中的 Furin 酶切位点的序列<sup>49</sup>自 1997 年以来就已为人所知<sup>50</sup>，它可用于设计 SARS-CoV-2 刺突蛋白的 Furin 酶切位点。由于 ENaC 和 ACE2 在多种不同类型的细胞里有共表达<sup>49</sup>，因此这被认为是一种精密而复杂的设计。）

第六，如果 SARS-CoV-2 实际上是从矿工肺部中的 RaBtCoV/4991 进化而来的，那么在各个方面，它看起来都会像是自然形成的病毒。在那种情况下，没有必要为 RaTG13 和其他新型冠状病毒（第 2 部分和第 3 部分）伪造序列，以捏造 SARS-CoV-2 的自然起源。

最后，正如我们先前的报告<sup>1</sup>所揭示的，SARS-CoV-2 基因组中存在的证据表明，基因操纵是 SARS-CoV-2 历史的一部分。

## 2. 有证据证明，最近发表的穿山甲冠状病毒是假的，且并不存在于自然界中

尽管有报道称 RaTG13 与 SARS-CoV-2 具有高度的序列同一性，从而暗示了 SARS-CoV-2 的自然起源，但仍有重大的问题尚未得到解答：

- 虽然据信有一个中间宿主存在，并在病毒传播到人类之前作为病毒的储存宿主，但尚未发现中间宿主。
- 尽管这两种病毒的基因组总体上很相似，但 RaTG13 的受体结合域（特别是其中的受体结合基序）与 SARS-CoV-2 的受体结合域（RBD）有很大不同。SARS-CoV-2 的受体结合域在结合人类 ACE2 受体（hACE2）方面是最理想的，其进化起源仍不清楚。
- 在 SARS-CoV-2 刺突蛋白中的 S1/S2 交界处存在一个关键的 Furin 酶切位点，它负责增强病毒感染力和致病性<sup>51-57</sup>。该 Furin 酶切位点在 RaTG13 中不存在（以及所有已知的 B 系  $\beta$  属冠状病毒<sup>58</sup>）。这个 Furin 酶切位点的进化起源也仍然不明。

在这些问题出现后不久，几个实验室公布了从马来西亚走私并被中国海关没收的马来穿山甲中发现了新型冠状病毒<sup>58</sup>。虽然这些新型冠状病毒与 SARS-CoV-2 的整体序列相同度（约 90%）比 RaTG13（与 SARS-CoV-2 的 96.2% 相同度）低，但这些穿山甲冠状病毒的受体结合域（RBD）与 SARS-CoV-2 的受体结合域非常相似（有 97.4% 相同）。在最关键的受体结合域，除一个氨基酸外，穿山甲冠状病毒和 SARS-CoV-2<sup>5-8</sup> 的所有氨基酸都是相同的。这些观察结果使作者得出结论：1）穿山甲是 SARS-CoV-2 的人畜共患病转移的可能中间宿主<sup>5, 7</sup>；2）与 RaTG13 类似的冠状病毒祖先可能通过重组从穿山甲冠状病毒获得了受体结合域（RBD），最终成为 SARS-CoV-2<sup>5-8</sup>。

在报告的第二部分，我们描述了文献证据，并提供了基因分析，以证明这些新型穿山甲冠状病毒是捏造的结果。

### 2.1 所有研究均采用了同一批次的穿山甲样本，被存储的序列数据显示出严重的样本污染和造假迹象

2019 年 10 月，由两家机构（广东省生物资源应用研究所和广州动物园）的 3 名研究人员组成的团队首次报道了在据称于 2019<sup>59</sup> 年 3 月从马来西亚走私，并在广东省没收的穿山甲中检测到了冠状病毒感染。21 个穿山甲样本进行了测序，其中 5 个样本的冠状病毒感染呈阳性（图 2：第 2、7、8、9 和 11 号肺），也检测出了有仙台病毒感染。但在最后 3 个月的时间里，冠状病毒的序列和原始的测序数据都没有对外公布。在 COVID-19 爆发开始后，原始数据（NCBI BioProject PRJNA57329）终于在 2020 年 1 月 22 日公布，而文章投稿日期为 2019 年 9 月 30 日，发表日期为 2019 年 10 月 24 日<sup>59</sup>。

在 2020 年 3 月至 5 月期间，四项看似独立的研究被发表了，所有这些研究都报道了新型穿山甲冠状病毒及其的组成基因组序列<sup>5-8</sup>。然而，经过仔细研究，我们发现这四项研究中的病毒序列都是从 2019 年 10 月发表的出版物中同一组穿山甲样本中获取的<sup>59</sup>，这已被最近的一篇文章所证实<sup>13</sup>。

在—项研究中<sup>6</sup>，Liu等人（2019年10月出版物的同—组作者<sup>59</sup>）通过汇集2019年原始研究中的两个样本和2019年7月从另—只马来穿山甲中获得的样本，重新组装了穿山甲冠状病毒的基因组。然而，尽管作者表示，较新的原始测序数据已经存入NCBI数据库<sup>6</sup>，但我们无法使用他们提供的编录号（2312773）找到这些数据。其他人也报告了同样的问题<sup>13</sup>。因此，2019年7月的数据集是否真正存在，并是否为报告的基因组组装做出了贡献无法被验证。

在另外两项研究中，Lam等人<sup>5</sup>和Zhang等人<sup>8</sup>分别只使用2019年10月研究<sup>59</sup>中公布的数据集重新组装了—种穿山甲冠状病毒的基因组。Lam等人还报道了从广西省没收的走私马来穿山甲中检测到了冠状病毒<sup>5</sup>，尽管这些病毒在全基因组水平（约86%相同）和关键受体结合域（RBD）都显示出与SARS-CoV-2较低的序列相同性。值得注意的是，这项研究是由香港大学管轶博士小组和中国北京军事医学科学院曹务春博士小组合作完成的<sup>5</sup>。不知何故，尽管所有隶属于军事医学科学院的作者在出版物的最终版本中都有署名<sup>5</sup>，但文章首次提交时，他们都被排除在作者名单之外<sup>60</sup>。

在第四项研究中，Xiao等人宣称检查了从感染的穿山甲身上保存的细胞组织样本，并获得了后续组装的原始测序数据<sup>7</sup>。然而，他们并没有说明样本是如何获得的。在他们的扩展数据表3中，他们列出了研究中使用的宏基因组测序数据<sup>7</sup>，令人惊讶的是，这与他们在数据库中上传的实际数据并不—致（图2）。在他们存入的数据中可以找到样本M1、M5、M6、M10和Z1，但却找不到M2、M3、M4和M8。此外，Xiao等人对这些原始测序片段的报告显然是不—致的。对于样本M1、M6、穿山甲3和穿山甲5，他们计算了双端测序数，这反映了库中测序DNA片段的实际数量。对于其余的样本，作者则用测序片段数代替（在Illumina测序中，每个DNA片段有两个测序片段）。对于后—组<sup>7</sup>中的样本M2、M3、M4和M8，当测序片段数转换为双端测序数（除以2）时，它们分别与2019年10月研究中的肺07、肺02、肺08和肺11完全匹配（图2）<sup>59</sup>。显然，Xiao等人使用了之前的研究中发表的数据，但并没有在他们的出版物中披露这—必要信息<sup>7</sup>。实际上，他们还故意用不同的形式呈现“测序片段数”，使读者忽略他们使用了相同测序数据集的事实。

值得注意的是，Xiao等人的研究也是与军事医学科学院（AMMS）合作完成的。在手稿发表之前，这项研究是在—次新闻发布会上首次公开的<sup>61,62</sup>。在这次发布会中透露，有四位主要研究者对这项研究做出了贡献，其中—位就是来自军事医学科学院的杨瑞馥博士。然而，就像曹博士和他的军事医学科学院同事在Lam等人研究中的遭遇—样<sup>5</sup>，杨博士的名字也被从Xiao等人的研究手稿中排除<sup>63</sup>。然而，与其他研究不同的是，军事医学科学院研究人员的名字并没有再次出现在最终的出版物中<sup>7</sup>。另外值得注意的是，这两位军事医学科学院的主要研究者杨博士和曹博士—直是长期合作者，他们的合作工作大多涉及SARS-CoV的基因分析<sup>64-67</sup>。

在这四项研究中，只有两项研究通过使用聚合酶连锁反应（PCR）<sup>6,7</sup>进行缺口填充，组装了完整的基因组。然而，这两个小组都没有提供他们的缺口填充序列<sup>13</sup>，使独立的验证不可能进行。值得注意的是，在RaTG13的报告中也发生了在公布基因组序列后很久才公布原始测序片段的延迟情况。

除上述问题外，近期报道显示，原始测序数据的质量也很差<sup>13, 14, 20</sup>。我们还分析了基因存放库测序片段的组成。通过对 NCBI SRA 数据库（存储二代测序的原始数据）进行分类分析，我们还发现，在 Liu 等人的研究中，冠状病毒呈阳性的样本在进行人类基因组的测序时也都呈阳性。与此形成巨大反差的是，其余病毒测序为阴性的样本也没有检测到人类测序。在 Xiao 等人<sup>7</sup>提出的数据中也发现了同样的相关性。虽然样本 M5（穿山甲 6）和 M6（穿山甲 2）的人类测序结果为阴性，但这两个样本的病毒测序片段很少，很难对病毒基因组的组装做出贡献。显然，人为污染不是由于样品处理造成的，因为冠状病毒呈阴性的样品也经过类似的处理，但它们都没有这种污染。此外，病毒测序和人类测序的一致共存也非常可疑。

表2. Liu与Xiao等人保存的原始测序数据分<sup>6,7</sup>

Coronavirus positive?	Name	Accession #	Note	Total PE: paired-end reads R: individual reads	Reads	Coronavirus Reads	Pangolin Reads Percentage	Human Reads Percentage	Human sample weight: human/(human+pangolin)
<i>Liu et al. 2019</i>	Lung01	SRRI10168393	M3 in Xiao et al. 2020	22,900,426(PE)	14		49%	0%	0%
	Lung02	SRRI10168392		39,738,679(PE)			44%	4%	8%
	Lung03	SRRI10168381		12,967,281(PE)			49%	0%	0%
	Lung04	SRRI10168385	M2 in Xiao et al. 2020	19,038,817(PE)	302	1100	62%	0%	0%
	Lung07	SRRI10168378		19,045,923(PE)			54%	3%	5%
	Lung08	SRRI10168377		16,414,925(PE)			45%	2%	4%
	Lung09	SRRI10168376	M8 in Xiao et al. 2020	18,067,615(PE)	36	12	10%	23%	70%
	Lung11	SRRI10168375		22,220,187(PE)			71%	1%	1%
	Lung12	SRRI10168374		9,275,501(PE)			68%	0%	0%
	Lung13	SRRI10168373		16,491,648(PE)			81%	0%	0%
	Lung19	SRRI10168391		19,986,780(PE)			36%	0%	0%
	Lymph01	SRRI10168390		18,903,834(PE)			49%	0%	0%
<i>Xiao et al. 2020</i>	LymphA01	SRRI10168389	M8 in Xiao et al. 2020	20,045,443(PE)			60%	0%	0%
	Spleen01	SRRI10168388		11,527,782(PE)			86%	0%	0%
	Spleen02	SRRI10168387		15,350,468(PE)			61%	0%	0%
	Spleen03	SRRI10168386		19,055,973(PE)			43%	0%	0%
	Spleen04	SRRI10168385		19,038,817(PE)			54%	0%	0%
	Spleen08	SRRI10168384		15,975,904(PE)			78%	0%	0%
	Spleen11	SRRI10168383		15,273,939(PE)			61%	0%	0%
	Spleen12	SRRI10168382		12,590,769(PE)			84%	0%	0%
	Spleen19	SRRI10168380		16,068,654(PE)			91%	0%	0%
	M1 (Pangolin 9)	SRRI11119759		107,267,359(PE)			48%	17%	26%
	M2			38,091,846(R)					
	M3			79,477,358(R)					
<i>Xiao et al. 2020</i>	M4		Lung08 in Liu et al. 2019	32,829,850(R)	56	10		0%	0%
	M5 (Pangolin 6)	SRRI11119762		547,302,862(R)			83%	0%	0%
	M6 (Pangolin 2)	SRRI11119766		232,433,120(PE)			97%	0%	0%
	M8			44,440,374(R)				0%	0%
	M10(Pangolin1)	SRRI11119767		227,801,882(R)			75%	0%	0%
	Z1 (Pangolin 4)	SRRI11119764		444,573,526(R)			52%	0%	0%
	pangolin 3	SRRI11119765	Uploaded but not analyzed	212,161,250(PE)			97%	0%	0%
	pangolin 5	SRRI11119763	Uploaded but not analyzed	196,761,202(PE)			89%	0%	0%



这些观察不仅在组装序列的可信度上而且在新型穿山甲冠状病毒的真实性上都发出了红色警报。还值得注意的是，所有四项研究的论文投稿日期都在 2 月 7 日至 2 月 18 日之间<sup>5-8</sup>，这表明它们的发表可能是被故意安排的。

## 2.2 在马来亚穿山甲的广泛监测研究中未发现冠状病毒

尽管据描述在走私的马来亚穿山甲<sup>59</sup>中发现了这些类似 SARS-CoV-2 的穿山甲冠状病毒，但最近的一项研究强烈反驳了这种穿山甲冠状病毒在自然界的存在。由 Daszak 博士领导的团队检查了 334 份从 2009 年 8 月至 2019 年 3 月在马来西亚和沙巴收集的穿山甲样品<sup>68</sup>。令人惊讶的是，在这些样品中均未检测到冠状病毒科，或任何其他病毒家族（丝病毒科，黄病毒科，正粘病毒科和副粘病毒科）。这与 2019 年 10 月发表的论文形成鲜明对比，论文中报道说在走私的马来亚穿山甲<sup>59</sup>中检出了冠状病毒感染和仙台病毒感染，最终导致发现并发表了新型穿山甲冠状病毒<sup>5-8</sup>。Lee<sup>68</sup>等人的发现大大增加了现有的疑点，并证实了这些穿山甲冠状病毒在自然界中不存在并且其序列有被伪造出来的可能性。

## 2.3 已报道的穿山甲冠状病毒的 RBD 与穿山甲 ACE2 的结合较弱

如果穿山甲冠状病毒确实存在并且最近已经扩散到感染人类，那么它们的刺突蛋白，尤其是刺突中的 RBD，应该更有效地结合到穿山甲的 ACE2 (pACE2) 上，而非 hACE2。但是，最近的发现与这一理论相矛盾。在计算机演算中，Piplani 等人，根据同源结构模型计算得出，SARS-CoV-2 刺突与来自人类或各种动物的 ACE2 之间的缔合所涉及的结合能量<sup>69</sup>。有趣的是，显示 SARS-CoV-2 刺突产生的最有利的相互作用是与 hACE2，而不是与穿山甲或任何其他可疑中间宿主的 ACE2 相互作用。此外，另一项研究表明，使用强大的体外结合测定法，SARS-CoV-2 的 RBD 与 hACE2 的结合比与 pACE2<sup>45</sup>的结合更紧密（大于 9 倍）。尽管穿山甲冠状病毒的 RBD 与 SARS-CoV-2 的 RBD 并非 100% 相同，但是这两种病毒的 RBM 是负责与 ACE2 相互作用的最基本的部分，仅相差一个氨基酸<sup>5-8</sup>。因此，在 SARS-CoV-2 的 RBD 和 pACE2 之间观察到的较弱的结合效率表明，报告中所说的穿山甲冠状病毒的 RBD 一定相当低效地结合到 pACE2。确实，最近的一项研究证实了这种情况：穿山甲冠状病毒的 RBD 与 pACE2 的结合比与 hACE2<sup>70</sup>的结合弱十倍。这些发现再次驳斥了穿山甲是 SARS-CoV-2 可能的中间宿主的说法。更重要的是，后两项研究强烈表明这些病毒可能无法在穿山甲中确立感染，这大大增加了人们怀疑，即穿山甲冠状病毒的公开序列可能是伪造的，并且这些病毒在自然界中不存在。

## 2.4 遗传证据证明穿山甲冠状病毒具有欺诈性

从进化角度而言，在冠状病毒基因组内，刺突的 RBD 受最强的阳性选择作用，因为只要病毒穿过物种壁垒并进入新宿主，它就需要适应结合新受体。在 B 属  $\beta$  冠状病毒中，受体识别最重要的部分是 RBM，它完全决定了与 ACE2 的结合。令人惊讶的是，当将穿山甲病毒 MP7896 的 RBM 序列与 SARS-CoV-2 的 RBM 序列进行比较时，未观察到阳性选择（图 7A）。反而，分析揭示具非常强的纯化选择中有 24 个同义突变和仅一个非同义突变。相反，当以相似的方式比较两种相关

的蝙蝠冠状病毒 BM48-31<sup>71</sup> 和 BtKY72<sup>72</sup> 时，可以看到预期的强阳性选择（图 7B）。在这里，虽然有 25 个同义突变，与 MP789 和 SARS-CoV-2 之间的突变相当，但非同义突变的数量为 30（图 7B）。显然，穿山甲和人类之间的物种差异大于 BM48-31 和 BtKY72 的宿主之间的物种差异，它们是两种不同种类蝙蝠。因此，与 BM4831 和 BtKY72 之间相比，MP789 和 SARS-CoV-2 之间应该有更大的阳性选择。所以，在 MP789 和 SARS-CoV-2 之间观察到的强纯化选择与自然进化的原理相矛盾。

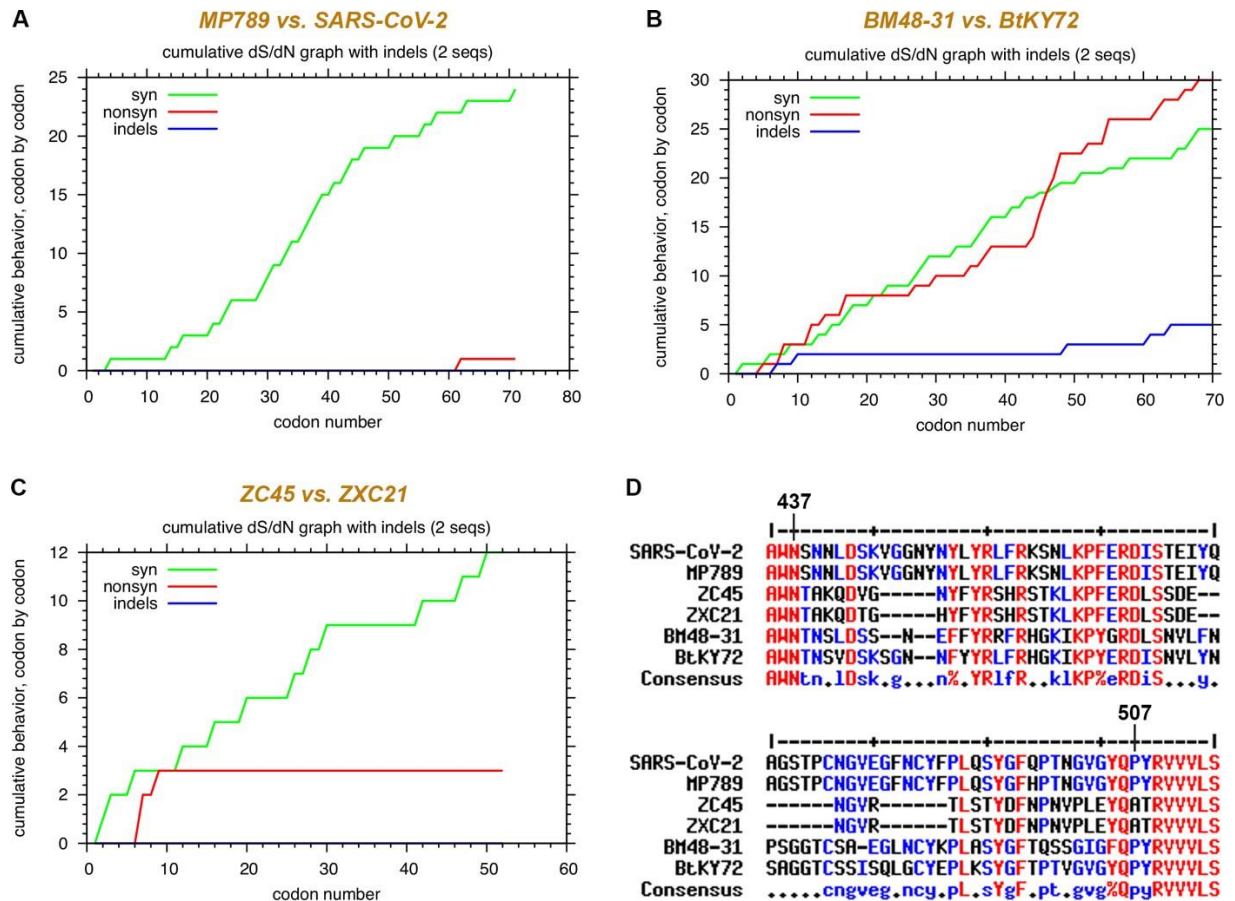


图 7. 在穿山甲冠状病毒 MP789 和 SARS-CoV-2 的比较中观察到的 RBM 极高的净化压力与自然进化的原理相矛盾。在相关冠状病毒之间分析了 RBM 区的同义和非同义突变：A. 穿山甲冠状病毒 MP789 (MT121216.1) 和 SARS-CoV-2 (NC\_045512.2)，B. 蝙蝠冠状病毒 BM48-31 (NC\_014470.1) 和 BtKY72 (KY352407.1)，以及 C. 蝙蝠冠状病毒 ZC45 和 ZXC21。D. 来自所有六种病毒的 RBM 序列的比对。按照 SARS-CoV-2 刺突的顺序标记 RBM 的开始和结束。

表 3. 三组成对比较中 RBM 中同义 / 非同义突变的摘要

被比较的病毒	基因组学序列同一性	RBM 中的同义突变数	RBM 中非同义突变的数量	同义/非同义的比例
MP789 vs. SARS-CoV-2	90.1%	24	1	24:1
BM48-31 vs. BtKY72	82.4%	25	30	0.8:1
ZC45 vs. ZXC21	97.5%	12	3	4:1

我们还进一步观察了冠状病毒感染同一物种后其受体结合基序(RBM)的同义和非同义突变。在这里,我们将同一种蝙蝠所感染的两种密切相关的冠状病毒 ZC45 和 ZXC21 的 RBM 段进行了比较(图 7C)。在这里,我们观察到了 12 个同义突变和 3 个非同义突变,也就是 4:1 的同义/非同义比值。这个比值可能就是冠状病毒的 RBM 可能发生的净化选择的近似上限(表格 3)。而且,在随机选取的 20 个 SARS-CoV-2 序列的 RBM 中,没有观察到净化选择(图 5, 密码子范围 437-507)。

因此,在 MP789 和 SARS-CoV-2 的 RBM 中观察到了极高的同义/非同义比值(24:1)表明,这两种病毒中,至少有一种是人工合成的。

我们认为,为了将 SARS-CoV-2 中独有的 RBD/RBM 伪造成自然存在的,那么穿山甲冠状病毒的 RBD/RBM 中的氨基酸序列也须被伪造得与 SARS-CoV-2 中的氨基酸序列很相似。同时,进行这个造假操作的专家(专家们)又希望让穿山甲病毒和 SARS-CoV-2 在它们的核苷酸水平上有适当的不同,因此他们在 RBM 中引入了大量的同义突变。我们在图 7A 和表 3 中所看到的异常情况很有可能就是这些造假操作而造成的结果。

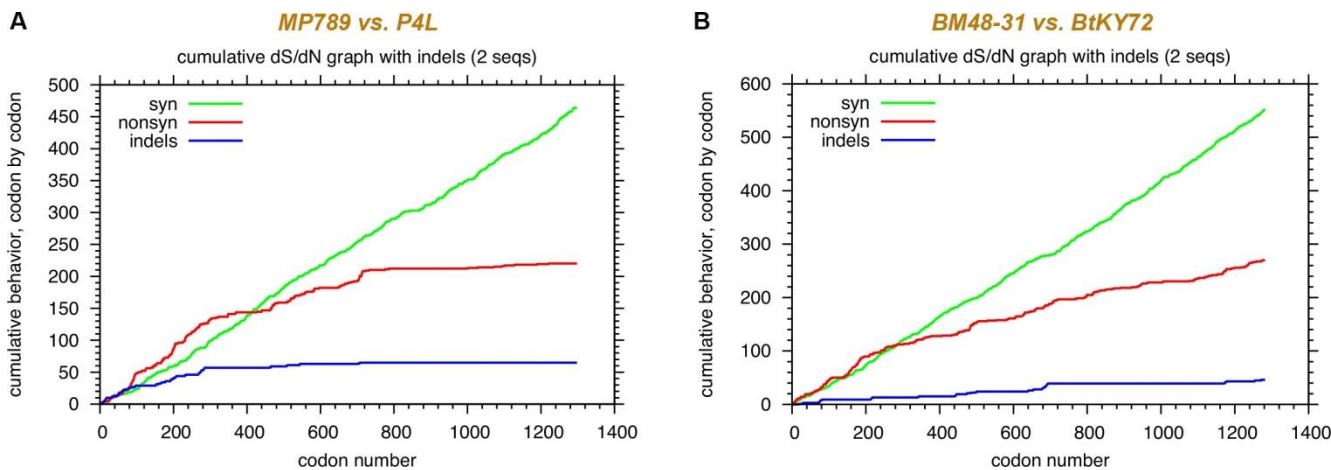


图 8. 穿山甲病毒刺突蛋白中的同义和非同义突变的异常分布。A. MP789 和 P4L (MT040333. 1) 之间的比较。B. BM48-31 和 BtKY72 之间的比较

表 3. 对穿山甲和蝙蝠冠状病毒进行配对比较后，观察到的不同病毒蛋白中同义/非同义突变比例

蛋白	MP789 vs. P4L	BM48-31 vs. BtKY72
S2	23.0:1	4.7:1
Spike	2.1:1	2.0:1
Orf1a	2.4:1	1.8:1
Orf1b	7.6:1	5.8:1
N	2.1:1	2.1:1

类似的，对刺突蛋白整体进行的同义/非同义分析进一步揭示了这些新型穿山甲冠状病毒是伪造的。在这里，我们比较了穿山甲冠状病毒的两个代表：MP789<sup>6</sup>(一种在广东分离的穿山甲冠状病毒)和 P4L<sup>5</sup>(一种在广西分离的穿山甲病毒)，因为它们各自的基因序列具有非常高的序列相同性<sup>13</sup>。如图 8A 所示，与之前在 RaTG13 和 SARS-CoV-2 比较中观察到了异常分布相似(图 4A，右)，在 MP789 和 P4L 的比较中，同义突变和非同义突变也出现了截然不同的轨迹，而且非同义突变曲线在序列的 S2 版段突然变平。

为了做比较，我们还对两种类 SARS 的蝙蝠冠状病毒，BM31he BtKY72, 它们的刺突蛋白基因进行了分析。上面的两种穿山甲冠状病毒 MP789 和 P4L，在整体基因组的相似度为 85.2%, 而这两种蝙蝠冠状病毒 BM48-31 和 BtKY72, 它们的整体基因组的相似度为 82.4%。因此，将这两种蝙蝠冠状病毒进行比较是恰当的。这两种蝙蝠病毒的分析结果显示，同义突变和非同义突变两条曲线的延展方向比较一致，没有观察到有红色曲线突然变平的情况(图 8B)。

在计数每对比较中同义和非同义突变的具体数量后，穿山甲冠状病毒的非自然特征被进一步的显现出来(表 4)。虽然我们已经预计穿山甲冠状病毒 S2 蛋白中的同义突变和非同义突变比值不会比 Orf1b 中的比值更保守，但我们在 MP789 和 P4L 配对比较中观察到的 S2 的同义突变/非同义突变比值却异常的高(有 207 个同义突变和 9 个非同义突变；同义突变/非同义突变比值=12:1)，这个比值远远高于在 Orf1b 中观察到的(7.6:1)。

由于这里的两种蝙蝠冠状病毒都是由中国以外的独立的研究小组在自然界中分别发现的<sup>71,72</sup>，图 8B 中显示的特性很可能就代表了两种存在这种总体水平的，不同的蝙蝠冠状病毒，它们大概的进化特征。根据之前所描述的逻辑，我们在图 8A 和 8B 中所看到的巨大反差，以及同义突变/非同义突变比重中出现的异常比值 23:1(表 4)进一步证明在 MP789 和 P4L 两者之间，至少有一个是假病毒，尽管我们认为这两组分别代码为 MP789 和 P4L 的穿山甲冠状病毒其实都是非自然、人为杜撰的假病毒。

## 2.5 总结与结论

所有的关于新型穿山甲冠状病毒的研究(包括有一些假装的独立研究<sup>7)</sup>都使用了同一个样本来源。研究中的测序读数的格式被刻意做了处理,其目的显然是为了掩盖在不同的研究中使用了同一个数据集的事实。原始测序数据不仅存在某些关键片段缺失、劣质的问题,而且从其中存在的污染数量和类型来看,也很可疑。研究中所报告的穿山甲冠状病毒的基因序列,其中的 RBD 并不能有效地与 pACE2 结合。而且,通过对同义变异/非同义变异的分析,我们发现这些穿山甲病毒的 RBM 和 S2 中的序列也表现出与自然进化不一致的特征。最后,在对马来西亚穿山甲进行的一项长达十年的大型监测研究中,并没有发现冠状病毒。这些结果和证据都能证明这些近期报告的穿山甲冠状病毒在自然界中并不存在,而且它们的基因序列都是人为伪造的。

值得注意的是在比较 MB789 和 P4L 的 S2 蛋白时观察到的异常同义/非同义比值特征(图 8A)与在比较 RaTG13 和 SARS-CoV-2 中观察到了异常同义/非同义比值(图 4A)非常得相似。根据这种重复出现的模式来判断,我们认为这两例基因序列伪造(RaTG13 和穿山甲冠状病毒)很有可能是同一组人员或同一个人所为,他们对尖峰基因进化的错误认识在多次实践中持续存在着,其结果是同义/非同义比值呈现出这种非自然的外观(图 4, 表 1, 图 8 和表 4)。

### 3. 揭示新型蝙蝠冠状病毒 RmYN02 为伪造病毒的证据

虽然对这个伪造的穿山甲病毒的发表似乎满足了科学界对 SARS-CoV-2 这个所谓的人畜共患病毒的中间宿主及其 RBD 进化起源的探索,但是 SARS-CoV-2 是如何通过自然进化,在 S1/2 交界处获得 furin 酶切位点(-PRRAR/VS-)仍然让人怀疑和无法解释。很明显,虽然在某些其他系列的冠状病毒的 S1/2 交界处曾发现过 furin 酶切位点,但 B 属  $\beta$  冠状病毒显然缺乏在这个位置自然形成这种基团的能力<sup>58</sup>。

在 6 月初,又有一种新的蝙蝠冠状病毒 RmYN02 被发现了<sup>9</sup>,它与 SARS-CoV-2 有 93.3% 的序列同义性,它似乎是第二种最接近 SARS-CoV-2 的蝙蝠冠状病毒(最接近 SARS-CoV-2 的蝙蝠冠状病毒据称是 RaTG13)。这一发现为快速增长中的类 SARS-CoV-2 冠状病毒亚系又增加了一个成员(图 9),而在本次大流行之前,这个亚系一直是完全空缺的,根本不存在的。此外,很重要的是,RmYN02 在 S1/S2 连接处有一个独特的序列-PAA-,这与 SARS-CoV-2 刺突蛋白中的同一位置中插入的-PRRA-序列有些许类似。尽管 RmYN02 中的-PAA-与 SARS-CoV-2 插入的-PRRA-只是部分相似,而且如果正确地对齐,看上去并不像是一个实际的插入<sup>18</sup>,但报告 RmYN02 的作者还是声称,由于 RmYN02 中的-PAA-序列是自然发生的,这证明了-PAA-序列很可能也是通过自然进化产生并被“插入”到 SARS-CoV-2 中的同一位置里的<sup>9</sup>。

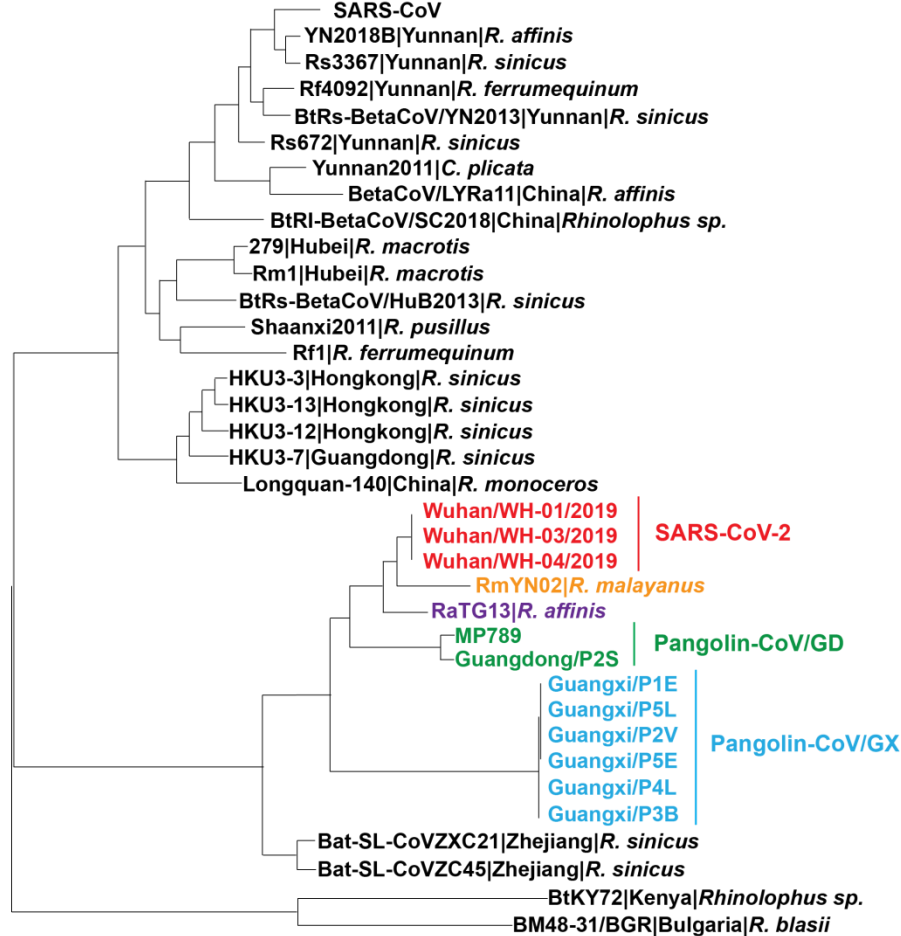


图 9. SARS-CoV-2 和 sarbecoronavirus 亚属代表性病毒的系统发育分析。

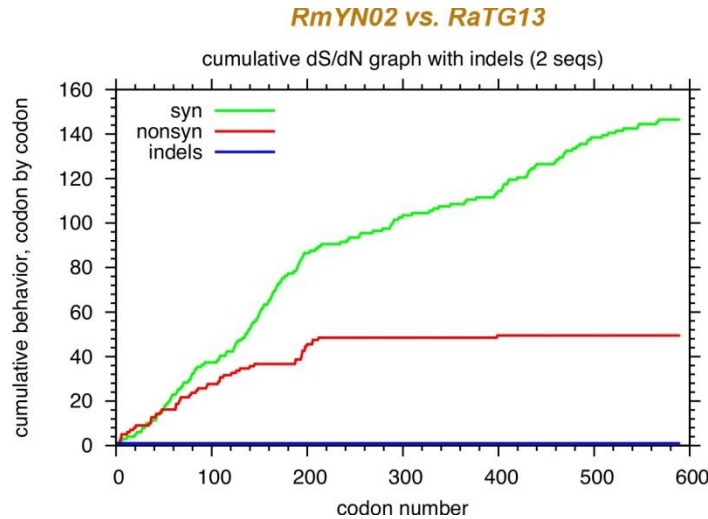
图重绘自 Zhou et al<sup>9</sup>。彩色病毒都是在 COVID-19 爆发后发现的。

很显然这个迷局里的最后一环是 Furin 酶切位点是来自自然界的说法，然而使用一种粗劣的（基因序列）比对去强行辩解上述根本不成逻辑的说法，着实令人生疑。另外，既然用以支持该论文核心结论的 RmYN02 刺突蛋白序列有如此重大的意义，且作者在论文中声明刺突蛋白的原始测序片段是存在的，但在该论文中却无法找到有关刺突蛋白的原始测序片段<sup>9</sup>。这其实只是 RaTG13 病毒及穿山甲冠状病毒论文模式的重演，即：先发表基因序列、而直到数月之后都不能提供原始基因序列片段。

鉴于中共控制的实验室一直在周而复始地捏造冠状病毒信息，以试图去填补这一迷局里缺失的部分，故上述质疑也打开了 RmYN02 病毒可能是被制造出来的可能性。仅从以下事实判断，即：SARS-CoV-2 病毒的序列一致性（93.3%）低于 RaTG13 与 SARS-CoV-2 之间的序列一致性（96.2%），我们就曾怀疑，是通过改造 RaTG13 序列而对 RmYN02 加以了改造。上述方法可以非常容易地确保 RmYN02 与 SARS-CoV-2 之间的进化距离要大大超过 RaTG13 与 SARS-CoV-2 之间的进化距离。这亦能确保 RmYN02 与 RaTG13 在进化方面看起来是很接近的，从而契合他们指证 RmYN02 与 RaTG13 病毒对来自不同类群的蝙蝠造成感染的说法。



因此，我们就 RmYN02 及 RaTG13 的刺突蛋白基因进行了数量及分布上的同义及非同义突变对比。然后，这两种病毒序列之间的 S1 部分存在的重大差异，使其 S1 序列密码子根本无法比对。因此，只能对 S2 部分进行分析（图 10）。对于 S2 部分的前 200 个密码子，这两种病毒的同义及非同义突变均显示稳定且可逐步累积。但，同样的事情再次发生，对于最后的 378 个密码子，非同义突变曲线变平、而两条协同生长的曲线竟然消失了。这一部分（最后的 378 个密码子部分）的同义/非同义（突变）对比的比例是 57: 1，这在如此大的距离之内（378 个密码子，1,344 个核苷酸）与可自然观察到的现象严重不一致（图 4A 左及图 8B）<sup>41</sup>。



**图 10. RmYN02 及 RaTG13 之 S2 部分的同义及非同义突变对比之分析。**观察到非同义突变（红色）曲线轨迹的突然变化及其随后趋于水平。

根据逻辑分析，RaTG13 和 RmYN02 之间至少有一个肯定是人造的。而在这里，我们可以肯定两种都是人工制造的。因此，就以下事实，即：RmYN02 的 S2 部分的最后 378 个密码子与 RaTG13 的 S2 部分的最后 378 个密码子，除其中一个以外，完全吻合，就可以证明 RmYN02 序列也是人工编造的。以上也证明了我们之前的怀疑，即：RaTG13 序列应该是用来制造 RmYN02 序列的模板。RaTG13 是今年 1 月末被发表的<sup>4</sup>，而 RmYN02 是今年 6 月初发表的（论文文稿是在 4 月提交的）<sup>9</sup>。这其中间隔的时间足以伪造基因序列。

当他们引入核苷酸的变化以制造两种病毒之间的显著差异的同时，专家（们）可能已在这一刺突蛋白部分过度限制了其氨基酸的变化。所以（又一次），非同义曲线轨迹的突然变化及其在以后的序列中过度水平化可能反映了他们过高估计了 S2 部分的净化选择压力。我们在三个分析（图 4A 右、图 8A 及图 10）中均观察到这种异常模式的事实，是对本报告第 2.5 条项下观点的重申，即：所有序列的人工编造均有可能是出于同一个人或同一个工作组。

4.1 所有人工编造的冠状病毒均与 ZC45 及 ZXC21 的 E 蛋白具有 100%的氨基酸序列一致性

本报告里的证据清楚地显示，由中共控制的实验室最近所发表的新型冠状病毒全部是伪造的，这些病毒在自然界根本不存在。可证明这一结论的最后一个事实就是，该等病毒的氨基酸序列、与 ZC45 及 ZXC21 蝙蝠病毒的 E 蛋白氨基酸序列具有百分之百的一致性，正如我们的上一份报告所揭示的<sup>1</sup>，ZC45 和 ZXC21 应该是用于制作 SARS-CoV-2 病毒的模板/主干（图 11）。尽管 E 蛋白在其病毒复制周期内的功能趋于保守，但 E 蛋白的氨基酸部分却是被容许或允许发生突变的<sup>1</sup>。因此，当他们声称病毒已在多个不同物种之间传染的时候（在不同类群的蝙蝠之间、从蝙蝠到穿山甲、再从穿山甲到人类），E 蛋白的氨基酸部分就不可能不发生变化。而这里观察到的百分之百一致性，进一步证明了最近发表的新型冠状病毒的基因序列是人造的。

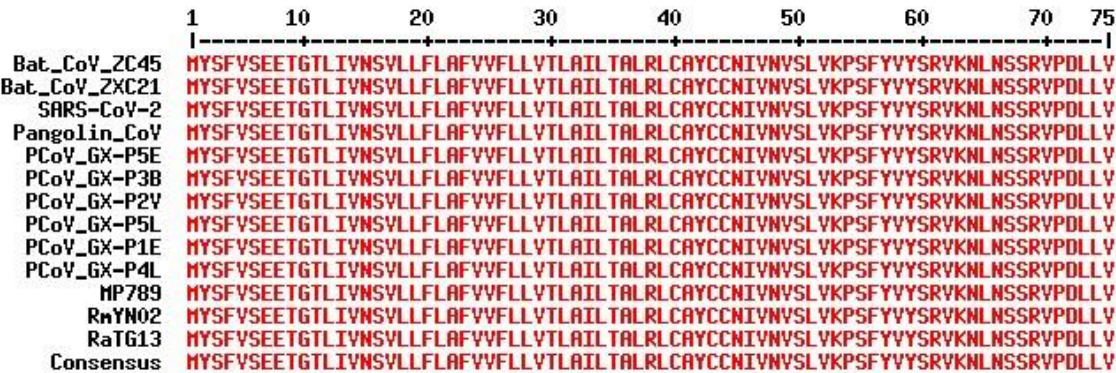


图 11. 由中共控制的实验室最近发布的所有新型冠状病毒在 E 蛋白上与 ZC45 和 ZXC21 具有 100%的氨基酸序列一致性。其他病毒的检索号：SARS-CoV-2 (NC\_045512.2), Pangolin-CoV (EPI\_ISL\_410721), P5E (MT040336.1), P3B (MT072865.1), P2V (MT072864.1), P5L (MT040335.1) 和 (MT040334.1)

发布这些虚假病毒的主要目的是模糊 SARS-CoV-2 与 ZC45 / ZXC21 之间的关联。这样，从他们的角度来看，这些虚假的病毒应比 ZC45 和 ZXC21 更像 SARS-CoV-2。因为 ZC45 和 ZXC21 已经与 SARS-CoV-2 在 E 蛋白上有 100%的相似性了，因此这些虚假的病毒也具备 E 蛋白的一致性。

4.2 大规模、有组织的科学欺诈的重要影响

如果 SARS-CoV-2 真的是源于自然界，那么就根本无需进行伪造（病毒序列）以证明其自然源头说。本报告因此也证实了我们前一份报告的论点，并进一步证明 SARS-CoV-2 是实验室制造的产品<sup>1</sup>。如（之前报告）所揭示的<sup>1</sup>，制造 SARS-CoV-2（并不难），只需要遵循已有的概念和技术，其中有一些内容（比如：限制酶消化）是公认的经典技术，至今仍被这一领域的专家们广为采纳<sup>35,73</sup>。制造这一病毒的关键组成部分，ZC45/ZXC21 病毒的主干的所有者是（中共）军方研究实验室<sup>3</sup>。

重要的是，如本报告所揭示，多个研究机构和实验室都参与了（病毒）制造及掩盖真相<sup>4-9,59</sup>。显而易见，这是中共政府精心策划的一场操作。

另外，作为（病毒）伪造的不可或缺的部分，RaTG13 的原始序列片段是在 2017 年和 2018 年获取的<sup>24,33</sup>。此外，伪造感染马来亚穿山甲冠状病毒的文稿是在 2019 年 9 月提交发表的<sup>59</sup>。很显然，这场对真相的掩盖是在 COVID-19 大爆发之前精心策划并实施的。因此，对外释放病毒一定是一个精心策划的实施方案、而非偶然泄露的事件。

### 4.3 SARS-CoV-2 是超限生物武器

虽然公众不太容易接受 SARS-CoV-2 就是生物武器这一观点，其原因在于其致死率相对较低，但这一病毒完全符合杨瑞馥博士所描述的生物武器要素。杨博士除了在中国军事科学院军事医学研究所任职外，他还是中共的“国家及军事生物恐怖袭击应对专家组”的关键成员，也曾作为联合国特别委员会（*UNSCOM*）的一员于 1998 年参加了对伊拉克生物武器项目的调查。2005 年，杨博士曾对一个病原体是否构成生物武器做了定义，包括以下要素<sup>74</sup>：

1. 具有极强毒性，可造成大规模人员伤亡。
2. 高传染性，易于传播，通常以气溶胶形式通过呼吸道传播。最危险的情况下，可人传人。
3. 适应环境变化，可稳定存活，适宜运输，能够有针对性地释放。

SARS-CoV-2 满足了所有以上要素：这个病毒已夺去上百万人的生命，无数人住进了医院，还有很多人留下了后遗症及不同的并发症；这个病毒易于经接触、飞沫和气溶胶并通过呼吸道感染，而且人传人<sup>75-77</sup>；人传人这一事实最早被中共政府和世卫组织所掩盖，但是由闫丽梦博士在路透社节目于 2020 年 1 月 19 日予以揭露<sup>78</sup>；这一病毒对温度并不敏感（这点和季节性流感不同），并且能在多种物体表面、在摄氏 4 度的情况下（如：冰/水混合物的温度）依然可以存活很长时间<sup>79,80</sup>。

除了以上特质，这个病毒还有极高的无症状感染率，这使得控制 SARS-CoV-2 病毒更具挑战。另外，SARS-CoV-2 病毒的传染性、发病率及死亡率也在全球范围内造成了恐慌、扰乱了社会秩序、引发了世界经济衰退。SARS-CoV-2 病毒所影响的范围及破坏力都是史无前例的。

显然，SARS-CoV-2 不仅满足而且超越了传统生物武器的标准。因此，应将其定义为超限生物武器。

### 4.4 当前的瘟疫大流行是对人类的攻击

科学证据和记录表明，当前的瘟疫大流行不是功能增强产品意外泄露的结果，而是使用超限生物武器进行的有计划的攻击。因此，应将当前的瘟疫大流行视为超限生物战。

在这种情况下，被感染的（无症状）人群不知不觉地成为传染源，促进了瘟疫的传播。病毒袭击的首批受害者是中国人民，特别是武汉市民。在初始阶段，病毒在武汉的隐性传播还可以用于对生物武器功能的最终验证，其中一个重要方面就是人传人的传播效率。在这最后一步验证成功后，病原体的定向释放就成为了可能。

鉴于 SARS-CoV-2 在全球范围内的存在及其长期持续存在的可能性，准确地说，这次袭击是对整个人类的袭击，并使人类的命运受到威胁。

#### 4.5 需要采取行动与当前的瘟疫大流行作斗争并拯救人类的未来

考虑到中共在其中扮演的角色，至关重要的一点是让中共为其行为负责。此外，全球还需要找出中共控制的实验室还有哪些 SARS-CoV-2 的其他变体，是否 SARS-CoV-2 及其变体仍在被有意释放，由于免疫力低下或者抗体依赖性增强 (ADE)<sup>81-83</sup> 是否使得 SARS-CoV-2 的再次感染导致较差预后，以及由于中共积极收集新型动物病原体并研究其在人畜共患疾病方面的潜力<sup>3, 25, 26, 28, 32, 36, 37, 84-114</sup>，中共是否还拥有其他生物武器。

同样重要的是，尽快公布关于 SARS-CoV-2 的不为人们所熟悉的知识。如我们之前的报告所示，尽管使用了病毒模板，但创造 SARS-CoV-2 必然要借助 DNA 合成来更改模板序列（在我们第一份报告的第二部分的步骤 1 和步骤 4）<sup>1</sup>。可以通过现有的 SARS 和 SARS 样冠状病毒序列的多序列对齐来安全的指导这个做法。这个做法的步骤已经被展示<sup>115</sup>，并且可以引入不同位置/区域的同义突变和氨基酸（非同义）突变。从负责任的科学家的角度来看，这些更改是必要的，否则该病毒的工程性质及其与模板的联系将显而易见。然而，重要的是，这些引入的更改可能改变了各种病毒组件的功能，这可能是设计使然，也可能是意料之外。尽管如此，这些引入的变化是否或如何能导致许多 COVID-19 患者经历的各种持久并发症，以及这些变化可能对开发有效疫苗和抗病毒药物造成何种障碍，都有待回答。有理由相信，在中共控制下的有关实验室已经从事了很长时间的的研究，因此拥有大量的 SARS-CoV-2 隐藏知识。这些知识可能会为全球应对 COVID-19 的战斗中迫切需要解决的问题提供答案。这些隐藏的知识应当立即向全世界予以公示。

还需要为瘟疫流行负责的是公共卫生和学术研究领域的某些组织和机构中的个人和团体，他们有意识地共同协助了中共的虚假信息运动并误导了全世界。2020 年 1 月 18 日和 19 日，闫丽梦博士以匿名的方式首先揭露了 SARS-CoV-2 来自实验室<sup>78, 116</sup>。紧随其后，1 月 20 日，石正丽博士向《自然》杂志投稿，报告她的第一个伪造的病毒 RaTG13<sup>4</sup>。此后，发生了更多的病毒伪造事件，并且所有这些都作为同行评审文章发表在顶级科学期刊上<sup>4-9</sup>。然后，基于这些报告，著名科学家和国际组织在这些平台和其他备受瞩目的平台上发表了具有影响力的推动自然起源理论的相关文章<sup>10, 117-120</sup>。

与其大力倡导自然起源理论截然不同的是，对于其他讨论 SARS-CoV-2 可能源自实验室的文章<sup>18, 121</sup>，这些期刊和其他杂志进行了严格的审查。我们更早的报告<sup>1</sup>也是这类文章，作为预印本发表，也面临着毫无根据的批评，这些批评被由 Drs. Robert Gallo 和 Nancy Connell 领导的两组科学家以貌似没有偏见的同行评议的形式所呈现。<sup>122, 123</sup>（就此，我们准备给予点对点的逐条答复，并将很快发表文章）。这些合作的结果导致公众已从很大程度上偏离了关于 COVID-19 和 SARS-CoV-2 的真相，进而导致了错误判断、行动迟缓以及国际社会的更大苦难。因此，必须调查负责创造 SARS-CoV-2 和造假/掩盖真相的科学家、实验室、有关机构及其合作者。此外，还必须调查世界卫生组织、有关科学期刊、有关资助机构以及其他有关机构中的相关人员，这些人明知新冠

病毒的性质，却促进了 SARS-CoV-2 的产生，并从科学角度掩盖了其真实来源。最后，还需要调查那些推广自然起源理论的科学家，哪些是纯粹被科学欺诈所误导，而哪些是与中共政府勾结。

是时候让全世界面对 COVID-19 的真相并采取行动拯救人类的未来了！

## 致谢

我们感谢张道宇（音译）与我们分享关于 RaTG13 刺突和 SARS-CoV-2 之间非同义突变的异常分布的发现。我们感谢 Francisco de Asis 揭示了 RaTG13 原始测序片段的文件名。我们还感谢其他个人，包括匿名科学家，揭露了与 SARS-CoV-2 起源有关的各种事实。

1. Yan, L.-M., Kang, S., Guan, J. & Hu, S. Unusual Features of the SARS-CoV-2 Genome Suggesting Sophisticated Laboratory Modification Rather Than Natural Evolution and Delineation of Its Probable Synthetic Route. *Zenodo.org* (preprint), <http://doi.org/10.5281/zenodo.4028830> (2020).
2. Wu, F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* **579**, 265-269 (2020).
3. Hu, D. et al. Genomic characterization and infectivity of a novel SARS-like coronavirus in Chinese bats. *Emerg Microbes Infect* **7**, 154 (2018).
4. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **579**, 270–273 (2020).
5. Lam, T.T. et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* (2020).
6. Liu, P. et al. Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)? *PLoS Pathog* **16**, e1008421 (2020).
7. Xiao, K. et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature* (2020).
8. Zhang, T., Wu, Q. & Zhang, Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID19 Outbreak. *Curr Biol* **30**, 1578 (2020).
9. Zhou, H. et al. A Novel Bat Coronavirus Closely Related to SARS-CoV-2 Contains Natural Insertions at the S1/S2 Cleavage Site of the Spike Protein. *Curr Biol* **30**, 2196-2203 e3 (2020).
10. Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I., Holmes, E.C. & Garry, R.F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* **26**, 450-452 (2020).
11. Boni, M.F. et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nat Microbiol* (2020).
12. Hu, B., Guo, H., Zhou, P. & Shi, Z. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7> (2020).
13. Chan, Y.A. & Zhan, S.H. Single source of pangolin CoVs with a near identical Spike RBD to SARS-CoV-2. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.184374> (2020).
14. Hassanin, A. The SARS-CoV-2-like virus found in captive pangolins from Guangdong should be better sequenced. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.077016> (2020).
15. Lin, X. & Chen, S. Major Concerns on the Identification of Bat Coronavirus Strain RaTG13 and Quality of Related Nature Paper. *Preprints*, 2020060044 (2020).
16. Rahalkar, M. & Bahulikar, R. The Abnormal Nature of the Fecal Swab Sample used for NGS Analysis of RaTG13 Genome Sequence Imposes a Question on the Correctness of the RaTG13 Sequence. *Preprints.org*, 2020080205 (2020).
17. Rahalkar, M.C. & Bahulikar, R.A. Understanding the Origin of ‘BatCoV RaTG13’, a Virus Closest to SARS-CoV-2. *Preprints*, 2020050322 (2020).
18. Segreto, R. & Deigin, Y. Is considering a genetic-manipulation origin for SARS-CoV-2 a conspiracy theory that must be censored? *Preprint (Researchgate)* DOI: 10.13140/RG.2.2.31358.13129/1 (2020).
19. Seyran, M. et al. Questions concerning the proximal origin of SARS-CoV-2. *J Med Virol* (2020).



20. Zhang, D. The Pan-SL-CoV/GD sequences may be from contamination. *Preprint (zenodo.org)*, DOI: 10.5281/zenodo.3885333 (2020).
21. Zhang, D. Anomalies in BatCoV/RaTG13 sequencing and provenance. *Preprint (zenodo.org)*, <https://zenodo.org/record/3987503#.Xz9GzC-z3GI> (2020).
22. Lab That First Shared Novel Coronavirus Genome Still Shut Down by Chinese Government. *Global Biodefense*, <https://globalbiodefense.com/headlines/chinese-lab-that-first-shared-novel-coronavirusgenome-shut-down/>(2020).
23. CGTN Exclusive: Director of Wuhan Institute of Virology says 'let science speak'. *CGTN*, <https://news.cgtn.com/news/2020-05-23/Exclusive-with-head-of-Wuhan-Institute-of-Virology-Letscience-speak-QJeOjOZt4Y/index.html> (2020).
24. Cohen, J. Wuhan coronavirus hunter Shi Zhengli speaks out. *Science*, <https://science.sciencemag.org/content/369/6503/487> (2020).
25. Hu, B. et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog* **13**, e1006698 (2017).
26. Ge, X.Y. et al. Coexistence of multiple coronaviruses in several bat colonies in an abandoned mineshaft. *Virol Sin* **31**, 31-40 (2016).
27. Courtney-Guy, S. Chinese scientists 'found closest relative of coronavirus seven years ago'. <https://metro.co.uk/2020/07/05/chinese-scientists-found-closest-relative-coronavirus-seven-years-ago12948668/> (2020).
28. Wu, Z. et al. Novel Henipa-like virus, Mojiang Paramyxovirus, in rats, China, 2012. *Emerg Infect Dis* **20**, 1064-6 (2014).
29. Qiu, J. How China's 'Bat Woman' Hunted Down Viruses from SARS to the New Coronavirus. *Scientific American*, <https://www.scientificamerican.com/article/how-chinas-bat-woman-hunted-down-virusesfrom-sars-to-the-new-coronavirus1/> (2020).
30. Li, X. The Analysis of Six Patients With Severe Pneumonia Caused By Unknown Viruses. *Master's Thesis*, <https://www.documentcloud.org/documents/6981198-Analysis-of-Six-Patients-With-UnknownViruses.html> (2013).
31. Huang, C. Novel Virus Discovery in Bat and the Exploration of Receptor of Bat Coronavirus HKU9. *PhD Dissertation (in Chinese)*, National Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention (2016).
32. Ge, X.Y. et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* **503**, 535-8 (2013).
33. Names of the RaTG13 Amplicon Sequences. <https://graph.org/RaTG13-Amplicon-Names-07-03> (2020).
34. Zeng, L.P. et al. Bat Severe Acute Respiratory Syndrome-Like Coronavirus WIV1 Encodes an Extra Accessory Protein, ORFX, Involved in Modulation of the Host Immune Response. *J Virol* **90**, 6573-6582 (2016).
35. Shang, J. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* **581**, 221-224 (2020).
36. Ren, W. et al. Difference in receptor usage between severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and SARS-like coronavirus of bat origin. *J Virol* **82**, 1899-907 (2008).

37. Yang, X.L. et al. Isolation and Characterization of a Novel Bat Coronavirus Closely Related to the Direct Progenitor of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol* **90**, 3253-6 (2015).
38. Luo, C.M. et al. Discovery of Novel Bat Coronaviruses in South China That Use the Same Receptor as Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol* **92**, DOI: 10.1128/JVI.00116-18 (2018).
39. Wang, N. et al. Characterization of a New Member of Alphacoronavirus with Unique Genomic Features in Rhinolophus Bats. *Viruses* **11**, <https://doi.org/10.3390/v11040379> (2019).
40. Korber, B. HIV Signature and Sequence Variation Analysis. *Computational Analysis of HIV Molecular Sequences* **Chapter 4**, 55-72 (2000).
41. Shijulal Nelson-Sathi, P.U., E Sreekumar, R Radhakrishnan Nair, Iype Joseph, Sai Ravi Chandra Nori, Jamiema Sara Philip, Roshny Prasad, KV Navyasree, Shikha Ramesh, Heera Pillai, Sanu Ghosh, TR Santosh Kumar, M. Radhakrishna Pillai. Structural and Functional Implications of Non-synonymous Mutations in the Spike protein of 2,954 SARS-CoV-2 Genomes. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.071811> (2020).
42. Li, X. et al. Emergence of SARS-CoV-2 through Recombination and Strong Purifying Selection. *Science Advances* **6**, eabb9153 (2020).
43. Wang, H., Pipes, L. & Nielsen, R. Synonymous mutations and the molecular evolution of SARS-Cov-2 origins. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2020.04.20.052019> (2020).
44. Tang, X. et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review* **7**, 1012–1023 (2020).
45. Mou, H. et al. Mutations from bat ACE2 orthologs markedly enhance ACE2-Fc neutralization of SARS-CoV-2. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2020.06.29.178459> (2020).
46. Latham, J. & Wilson, A. A Proposed Origin for SARS-CoV-2 and the COVID-19 Pandemic. *Independent Science News*, <https://www.independentsciencenews.org/commentaries/a-proposed-origin-for-sars-cov-2and-the-covid-19-pandemic/> (2020).
47. Liu, Z.L. et al. Antibody Profiles in Mild and Severe Cases of COVID-19. *Clin Chem* **66**, 1102-1104 (2020).
48. Hicks, J. et al. Serologic cross-reactivity of SARS-CoV-2 with endemic and seasonal Betacoronaviruses. *medXriv*, <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137695> (2020).
49. Anand, P., Puranik, A., Aravamudan, M., Venkatakrishnan, A.J. & Soundararajan, V. SARS-CoV-2 strategically mimics proteolytic activation of human ENaC. *Elife* **9**, e58603 (2020).
50. Vallet, V., Chraïbi, A., Gaeggeler, H.P., Horisberger, J.D. & Rossier, B.C. An epithelial serine protease activates the amiloride-sensitive sodium channel. *Nature* **389**, 607-10 (1997).
51. Claas, E.C. et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* **351**, 472-7 (1998).
52. Ito, T. et al. Generation of a highly pathogenic avian influenza A virus from an avirulent field isolate by passaging in chickens. *J Virol* **75**, 4439-43 (2001).
53. Watanabe, R. et al. Entry from the cell surface of severe acute respiratory syndrome coronavirus with cleaved S protein as revealed by pseudotype virus bearing cleaved S protein. *J Virol* **82**, 11985-91 (2008).

54. Belouzard, S., Chu, V.C. & Whittaker, G.R. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**, 5871-6 (2009).
55. Sun, X., Tse, L.V., Ferguson, A.D. & Whittaker, G.R. Modifications to the hemagglutinin cleavage site control the virulence of a neurotropic H1N1 influenza virus. *J Virol* **84**, 8683-90 (2010).
56. Kido, H. et al. Role of host cellular proteases in the pathogenesis of influenza and influenza-induced multiple organ failure. *BiochimBiophys Acta* **1824**, 186-94 (2012).
57. Cheng, J. et al. The S2 Subunit of QX-type Infectious Bronchitis Coronavirus Spike Protein Is an Essential Determinant of Neurotropism. *Viruses* **11**, doi: 10.3390/v11100972 (2019).
58. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H. & Pohlmann, S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol Cell* **78**, 779-784 e5 (2020).
59. Liu, P., Chen, W. & Chen, J.P. Viral Metagenomics Revealed Sendai Virus and Coronavirus Infection of Malayan Pangolins (*Manis javanica*). *Viruses* **11**, doi: 10.3390/v11110979 (2019).
60. Tommy Tsan-Yuk Lam, M.H.-H.S., Hua-Chen Zhu, Yi-Gang Tong, Xue-Bing Ni, Yun-Shi Liao, Wei Wei, William Yiu-Man Cheung, Wen-Juan Li, Lian-Feng Li, Gabriel M Leung, Edward C. Holmes, YanLing Hu, Yi Guan. Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in southern China. *bioRxiv*, doi.org/10.1101/2020.02.13.945485 (2020).
61. University, S.C.A. 华南农大发现穿山甲为新型冠状病毒潜在中间宿主 (South China Agricultural University Found that Pangolins Are The Possible Intermediate Host of SARS-CoV-2). [www.edu.cn, http://www.edu.cn/ke\\_yan\\_yu\\_fa\\_zhan/gao\\_xiao\\_cheng\\_guo/gao\\_xiao\\_zi\\_xun/202002/t20200207\\_1710427.shtml](http://www.edu.cn/ke_yan_yu_fa_zhan/gao_xiao_cheng_guo/gao_xiao_zi_xun/202002/t20200207_1710427.shtml) (2020).
62. 华南农业大学: 穿山甲为新型冠状病毒潜在中间宿主 (South China Agricultural University: Pangolins Are The Possible Intermediate Host of SARS-CoV-2). *IFENG NEWS*, <https://news.ifeng.com/c/7tr8u2sAQFc> (2020).
63. Kangpeng Xiao, J.Z., Yaoyu Feng, Niu Zhou, Xu Zhang, Jie-Jian Zou, Na Li, Yaqiong Guo, Xiaobing Li, Xuejuan Shen, Zhipeng Zhang, Fanfan Shu, Wanyi Huang, Yu Li, Ziding Zhang, Rui-Ai Chen, Ya-Jiang Wu, Shi-Ming Peng, Mian Huang, Wei-Jun Xie, Qin-Hui Cai, Fang-Hui Hou, Yahong Liu, Wu Chen, Lihua Xiao, Yongyi Shen. Isolation and Characterization of 2019-nCoV-like Coronavirus from Malayan Pangolins. *bioRxiv*, doi.org/10.1101/2020.02.17.951335 (2020).
64. Bi, S. et al. Complete genome sequences of the SARS-CoV: the BJ Group (Isolates BJ01-BJ04). *Genomics Proteomics Bioinformatics* **1**, 180-92 (2003).
65. Qin, E. et al. A genome sequence of novel SARS-CoV isolates: the genotype, GD-Ins29, leads to a hypothesis of viral transmission in South China. *Genomics Proteomics Bioinformatics* **1**, 101-7 (2003).
66. Qin, E. et al. A complete sequence and comparative analysis of a SARS-associated virus (Isolate BJ01). *Chin Sci Bull* **48**, 941-948 (2003).
67. Zhu, X. et al. Genetic variation of the human alpha-2-Heremans-Schmid glycoprotein (AHSG) gene associated with the risk of SARS-CoV infection. *PLoS One* **6**, e23730 (2011).

68. Lee, J. et al. No evidence of coronaviruses or other potentially zoonotic viruses in Sunda pangolins (*Manis javanica*) entering the wildlife trade via Malaysia. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.158717> (2020).
69. Piplani, S., Singh, P.K., Winkler, D.A. & Petrovsky, N. In silico comparison of spike protein-ACE2 binding affinities across species; significance for the possible origin of the SARS-CoV-2 virus. *arXiv*, arXiv:2005.06199 (2020).
70. Wrobel, A.G. et al. Structure and binding properties of Pangolin-CoV Spike glycoprotein inform the evolution of SARS-CoV-2. *Research Square*, DOI: 10.21203/rs.3.rs-83072/v1 (2020).
71. Drexler, J.F. et al. Genomic characterization of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus in European bats and classification of coronaviruses based on partial RNA-dependent RNA polymerase gene sequences. *J Virol* **84**, 11336-49 (2010).
72. Tao, Y. & Tong, S. Complete Genome Sequence of a Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus from Kenyan Bats. *MicrobiolResourAnnounc* **8**(2019).
73. Hou, Y.J. et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell* **182**, 429-446 e14 (2020).
74. 生物恐怖袭击——并非杞人忧天 (Bioterrorism Attack — Not An Unfounded Concern). 保健时报 (*Health Times*), <http://www.bjsbnet.com/Article/InArticle/BJSB200505120031> (2005).
75. COVID-19 Overview and Infection Prevention and Control Priorities in non-US Healthcare Settings. *cdc.org*, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/non-ussettings/overview/index.html#:~:text=COVID%2D19%20is%20primarily,inhaled%20into%20the%20lungs> (2020).
76. Sia, S.F. et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature* (2020).
77. Scientific Brief: SARS-CoV-2 and Potential Airborne Transmission. *cdc.org*, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/scientific-brief-sars-cov-2.html> (2020).
78. The Morning Show (with An Hong and Ai Li) on Jan 19th, 2020. *Lude Press (YouTube)*, <https://www.youtube.com/watch?v=CLTjg03CPEs> (2020).
79. Chin, A.W.H. et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe* **1**, e10 (2020).
80. van Doremalen, N. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* **382**, 1564-1567 (2020).
81. Eroshenko, N. et al. Implications of antibody-dependent enhancement of infection for SARS-CoV-2 countermeasures. *Nat Biotechnol* **38**, 789-791 (2020).
82. Bowen, T. Nevada State Public Health Lab-led team studying COVID-19 reinfection. *News & Events (University of Nevada, Reno, School of Medicine)*, <https://med.unr.edu/news/archive/2020/covid-19reinfection> (2020).
83. Kam, Y.W. et al. Antibodies against trimeric S glycoprotein protect hamsters against SARS-CoV challenge despite their capacity to mediate FcγRII-dependent entry into B cells in vitro. *Vaccine* **25**, 729-40 (2007).
84. Ren, W. et al. Full-length genome sequences of two SARS-like coronaviruses in horseshoe bats and genetic variation analysis. *J Gen Virol* **87**, 3355-9 (2006).
85. Yuan, J. et al. Intraspecies diversity of SARS-like coronaviruses in *Rhinolophus sinicus* and its implications for the origin of SARS coronaviruses in humans. *J Gen Virol* **91**, 1058-62 (2010).

86. Ge, X.Y. et al. Detection of alpha- and betacoronaviruses in rodents from Yunnan, China. *Virol J* **14**, 98 (2017).
87. Luo, Y. et al. Longitudinal Surveillance of Betacoronaviruses in Fruit Bats in Yunnan Province, China During 2009-2016. *Virol Sin* **33**, 87-95 (2018).
88. Wang, Y. Preliminary investigation of viruses carried by bats on the southeast coastal area (东南沿海地区蝙蝠携带病毒的初步调查研究). *Master's Thesis* (2017).
89. Wu, Z. et al. Detection of Hantaviruses and Arenaviruses in three-toed jerboas from the Inner Mongolia Autonomous Region, China. *Emerg Microbes Infect* **7**, 35 (2018).
90. Menachery, V.D. et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med* **21**, 1508-13 (2015).
91. Yang, X.L. et al. Characterization of a filovirus (Mengla virus) from Rousettus bats in China. *Nat Microbiol* **4**, 390-395 (2019).
92. Waruhiu, C. et al. Molecular detection of viruses in Kenyan bats and discovery of novel astroviruses, caliciviruses and rotaviruses. *Virol Sin* **32**, 101-114 (2017).
93. Ge, X.Y. et al. Fugong virus, a novel hantavirus harbored by the small oriental vole (*Eothenomys selessis*) in China. *Virol J* **13**, 27 (2016).
94. Yang, X.L. et al. Isolation and identification of bat viruses closely related to human, porcine and mink orthoreoviruses. *J Gen Virol* **96**, 3525-3531 (2015).
95. Hu, B. et al. Detection of diverse novel astroviruses from small mammals in China. *J Gen Virol* **95**, 2442-2449 (2014).
96. Yang, X., Zhang, Y., Ge, X., Yuan, J. & Shi, Z. A novel totivirus-like virus isolated from bat guano. *Arch Virol* **157**, 1093-9 (2012).
97. Zhao, L. et al. Characterization of a Novel Tanay Virus Isolated From Anopheles sinensis Mosquitoes in Yunnan, China. *Front Microbiol* **10**, 1963 (2019).
98. Xia, H. et al. First Isolation and Characterization of a Group C Banna Virus (BAV) from Anopheles sinensis Mosquitoes in Hubei, China. *Viruses* **10**, doi: 10.3390/v10100555 (2018).
99. Wang, Y., Xia, H., Zhang, B., Liu, X. & Yuan, Z. Isolation and characterization of a novel mesonivirus from Culex mosquitoes in China. *Virus Res* **240**, 130-139 (2017).
100. Li, L.L. et al. Detection and characterization of a novel hepacivirus in long-tailed ground squirrels (*Spermophilus undulatus*) in China. *Arch Virol* **164**, 2401-2410 (2019).
101. Zhou, Z. et al. Complete genome sequences of two Crimean-Congo hemorrhagic fever viruses isolated in China. *Genome Announc* **1**, doi: 10.1128/genomeA.00571-13 (2013).
102. Lau, S.K. et al. Complete genome analysis of three novel picornaviruses from diverse bat species. *J Virol* **85**, 8819-28 (2011).
103. Woo, P.C. et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol* **86**, 3995-4008 (2012).
104. Zuo, S.Q. et al. A new hantavirus from the stripe-backed shrew (*Sorex cylindricauda*) in the People's Republic of China. *Virus Res* **184**, 82-6 (2014).
105. Zuo, S. et al. Detection of Quang Binh virus from mosquitoes in China. *Virus Res* **180**, 31-8 (2014).



- 106.He, B. et al. Group A Rotaviruses in Chinese Bats: Genetic Composition, Serology, and Evidence for Bat-to-Human Transmission and Reassortment. *J Virol* **91**, doi: 10.1128/JVI.02493-16 (2017).
- 107.Feng, Y. et al. Isolation and full-length genome analysis of mosquito-borne Manzanilla virus from Yunnan Province, China. *BMC Res Notes* **8**, 255 (2015).
- 108.Xu, L. et al. Novel hantavirus identified in black-bearded tomb bats, China. *Infect Genet Evol***31**, 158-60 (2015).
- 109.He, B. et al. Hepatitis virus in long-fingered bats, Myanmar. *Emerg Infect Dis***19**, 638-40 (2013).
- 110.Sun, H. et al. Prevalence and genetic characterization of *Toxoplasma gondii* in bats in Myanmar. *Appl Environ Microbiol* **79**, 3526-8 (2013).
- 111.Yang, R. Progress in research concerning *Yersinia pestis* and its significance in military medicine. in *semanticscholar.org* <https://www.semanticscholar.org/paper/Progress-in-research-concerning-Yersiniapestis-and-Rui-fu/69c3be6d683dce8e992086d8c92c8119c039260c> (2012).
- 112.He, B. et al. Characterization of a novel G3P[3] rotavirus isolated from a lesser horseshoe bat: a distant relative of feline/canine rotaviruses. *J Virol* **87**, 12357-66 (2013).
- 113.He, B. et al. Identification of a novel Orthohepadnavirus in pomona roundleaf bats in China. *Arch Virol* **160**, 335-7 (2015).
- 114.Hu, T. et al. Characterization of a novel orthoreovirus isolated from fruit bat, China. *BMC Microbiol* **14**, 293 (2014).
- 115.Becker, M.M. et al. Synthetic recombinant bat SARS-like coronavirus is infectious in cultured cells and in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**, 19944-9 (2008).
- 116.LuDe. Twitter, [https://twitter.com/ding\\_gang/status/1218547052084441088](https://twitter.com/ding_gang/status/1218547052084441088) (2020).
- 117.Calisher, C. et al. Statement in support of the scientists, public health professionals, and medical professionals of China combatting COVID-19. *Lancet* **395**, e42-e43 (2020).
- 118.Liu, S.L., Saif, L.J., Weiss, S.R. & Su, L. No credible evidence supporting claims of the laboratory engineering of SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect* **9**, 505-507 (2020).
- 119.Collins, F. Genomic Study Points to Natural Origin of COVID-19. *NIH Director's Blog*, <https://directorsblog.nih.gov/2020/03/26/genomic-research-points-to-natural-origin-of-covid-19/> (2020).
- 120.WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-finalreport.pdf> (2020).
- 121.Robinson, C. Journals censor lab origin theory for SARS-CoV-2. (<https://www.gmwatch.org/en/news/latest-news/19475-journals-censor-lab-origin-theory-for-sars-cov-2>, 2020).
- 122.Warmbrod, K.L., West, R.M., Connell, N.D. & Gronvall, G.K. In Response: Yan et al Preprint Examinations of the Origin of SARS-CoV-2. *John Hopkins Center for Health Security*, [https://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/pubs\\_archive/pubs-pdfs/2020/200921-in-responseyan.pdf](https://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/pubs_archive/pubs-pdfs/2020/200921-in-responseyan.pdf) (2020).
- 123.Koyama, T., Lauring, A., Gallo, R. & Reitz, M. Reviews of "Unusual Features of the SARS-CoV-2 Genome Suggesting Sophisticated Laboratory Modification Rather Than Natural Evolution and Delineation of Its Probable Synthetic Route". *Rapid Reviews COVID-19*, <https://rapidreviewscovid19.mitpress.mit.edu/pub/78we86rp/release/2> (2020).