

# Comment évolue le SARS-CoV-2? A-t-il pu être fabriqué?

Publié le 29 avril 2020.

Collectif « Diffusons la science, pas le virus » : <http://diffusonslascience.fr/>

Equipe « *Biologie de l'infection, mécanismes de virulence* » :

Mireille Ansaldi, Julián Bulssico, Nicolas Ginet, Raphaël Rachedi, Benjamin Rémy ; Relecture : Étienne Decroly

Directeurs de publication :

Tâm Mignot & Yann Vacher

**A retenir** : Pour les virus comme pour les organismes cellulaires, l'étape de copie du génome est sujette à l'apparition de mutations qui peuvent avoir des conséquences sur le succès de l'organisme dans son environnement. Le SARS-CoV-2 ne fait pas exception à cette règle. Les technologies et connaissances en virologie actuelles permettent de modifier des virus existants afin d'accroître nos connaissances sur ces virus et de proposer des solutions thérapeutiques et vaccinales.

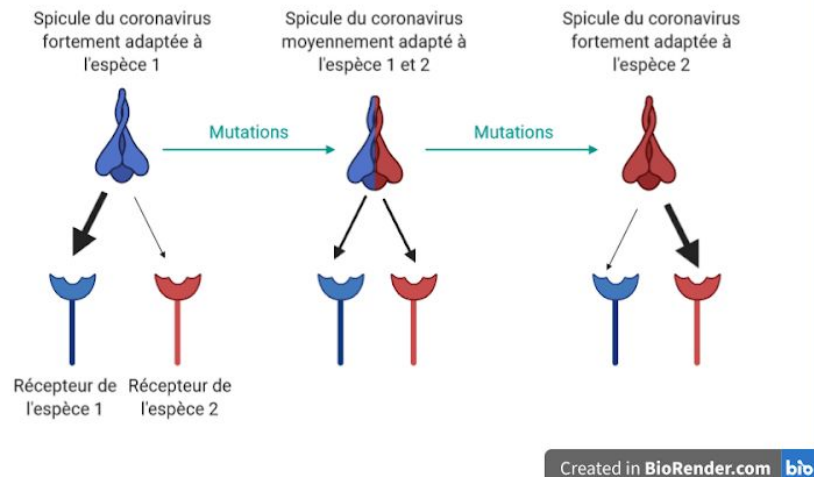
## Comment les virus, dont le SARS-CoV-2, évoluent ?

L'évolution des êtres vivants est en grande partie associée à l'apparition de mutations dans leur génome. Ces dernières sont des modifications de l'enchaînement de l'alphabet génétique de notre génome qui consistent en des changements ponctuels, ou plus rarement des insertions ou des délétions de fragments de génome. La présence de nouvelles mutations dans un génome peut être bénéfique, délétère ou neutre. Si ces mutations apportent un avantage à l'organisme elles pourront être conservées ou « fixées » car l'organisme aura acquis un avantage, il pourra proliférer et éventuellement prendre le pas sur la concurrence ou lui permettre de s'adapter à un environnement changeant. L'évolution peut donc être décrite comme un processus aléatoire d'acquisition continue de mutations dont certaines sont bénéfiques et participent à l'adaptation à un environnement. Les virus n'y échappent pas et en évoluant ils accumulent des modifications, qui peuvent être ou non propagées et fixées dans la descendance.

Pour beaucoup d'organismes, dont les virus, une partie de ces mutations a lieu lors de la réplication du matériel génétique. Chez les virus à ARN, dont font partie les coronavirus, ces mutations sont introduites par erreur par l'ARN polymérase lorsqu'elle recopie le génome viral<sup>1</sup>. Une particularité des coronavirus est l'utilisation d'un système de correction des erreurs qui limite l'introduction de mutations<sup>2,3</sup>. En plus des erreurs survenues lors de la réplication du génome, lorsque plusieurs génomes viraux se retrouvent dans une même cellule, des fragments d'ARN peuvent être échangés entre coronavirus. Ce processus s'appelle la recombinaison et conduit à la formation de virus hybrides<sup>4-6</sup>.

Ces erreurs de copie et recombinaisons permettent un brassage génétique chez les coronavirus, c'est le moteur de leur évolution. Notamment, l'évolution du gène codant pour la spicule (S), qui sert de clé pour l'entrée dans les cellules, joue un rôle important dans l'adaptation des coronavirus vis-à-vis de leurs hôtes. Des modifications de cette séquence peuvent changer la spécificité de la spicule pour son récepteur ce qui peut se traduire par une reconnaissance d'hôtes d'espèces différentes (Figure 1).

Une hypothèse suppose que c'est cela qui aurait permis à ce type virus de traverser la barrière entre espèces et passer ainsi de la chauve-souris à l'humain <sup>1</sup>.



**Figure 1 : principe évolutif de la spicule des coronavirus**

### Comparaison du génome du SARS-CoV-2 à celui des autres coronavirus.

La comparaison des génomes de coronavirus issus de chauve-souris avec celui génome du SARS-CoV-2, indique que la région qui présente la plus grande variabilité est celle qui code pour la spicule du virus <sup>7</sup>. Cette protéine permet de reconnaître le récepteur ACE2 présent à la surface de certaines cellules humaines et de chauve-souris. La spécificité de reconnaissance est déterminée par une séquence de la spicule appelée domaine de liaison au récepteur comparable à la découpe d'une clé. C'est cette dernière qui est en contact avec le récepteur ACE2 et qui donc détermine la force de l'interaction entre la spicule et ce dernier. Il semblerait que chez le coronavirus de chauve-souris le plus proche du SARS-CoV-2, ce domaine soit différent. Au contraire, des chercheurs ont découvert que le domaine de liaison au récepteur était très similaire à celui des coronavirus présents chez le pangolin <sup>8</sup>. C'est pourquoi le pangolin a été soupçonné d'être un acteur de la chaîne de transmission. Et s'il n'a pas servi d'hôte intermédiaire, les coronavirus de pangolins et de chauve-souris auraient pu infecter un hôte intermédiaire inconnu générant ainsi l'actuel SARS-CoV-2 par recombinaison.

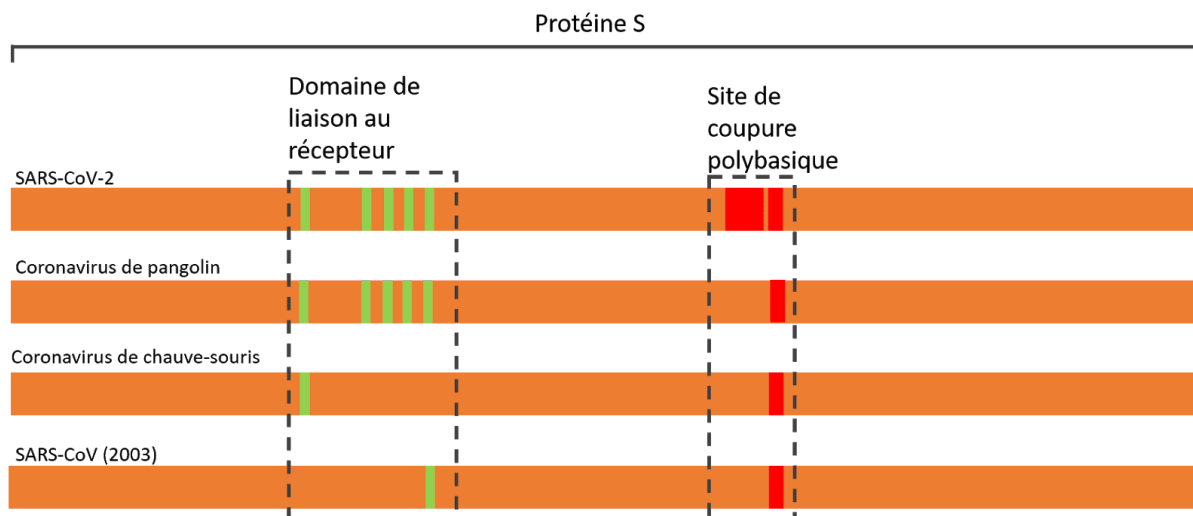
Si on compare les domaines de liaison au récepteur du SARS-CoV-2 et du SARS-CoV de 2003, on constate certaines mutations dans la spicule qui augmentent de 10 à 20 fois la force de l'interaction entre SARS-CoV-2 et ACE2. Une telle augmentation pourrait donc expliquer la plus grande facilité de transmission de ce nouveau virus par rapport au SARS-CoV <sup>9</sup>.

Un autre trait remarquable du SARS-CoV-2 se situe au niveau du site de coupure de la spicule que nous avons décrite dans l'épisode précédent. Il est intéressant de noter que ce site, appelé site de coupure polybasique, est différents des autres coronavirus, sauf pour ceux qui infectent également l'humain. Il semble donc que ce site soit une adaptation de plus favorisant l'infection des humains <sup>10</sup>. Par conséquent, tout porte à croire que l'émergence du SARS-CoV-2 est le produit d'un événement de recombinaison avec des virus possédants ces domaines polybasiques, un processus d'évolution qui aurait favorisé l'apparition de telles modifications <sup>11</sup>.

Bien que toutes les étapes de l'évolution du SARS-CoV-2 ne soient pas connues à l'heure actuelle, il est néanmoins très probable qu'il ait comme ancêtre un coronavirus de chauve-souris (96%

d'identité avec le coronavirus Bat Cov RaTG13) qui aurait petit à petit évolué pour donner le virus actuel. Le virus continue d'ailleurs d'évoluer car les génomes de SARS-CoV-2 isolés de par le monde présentent des modifications ponctuelles notamment au niveau du gène codant la spicule, mais également réparties tout au long de leur génome.

Vous pouvez suivre ces évolutions ici : <https://nextstrain.org/ncov/global>



**Figure 2 : Alignement des séquences de spicules de différents coronavirus**

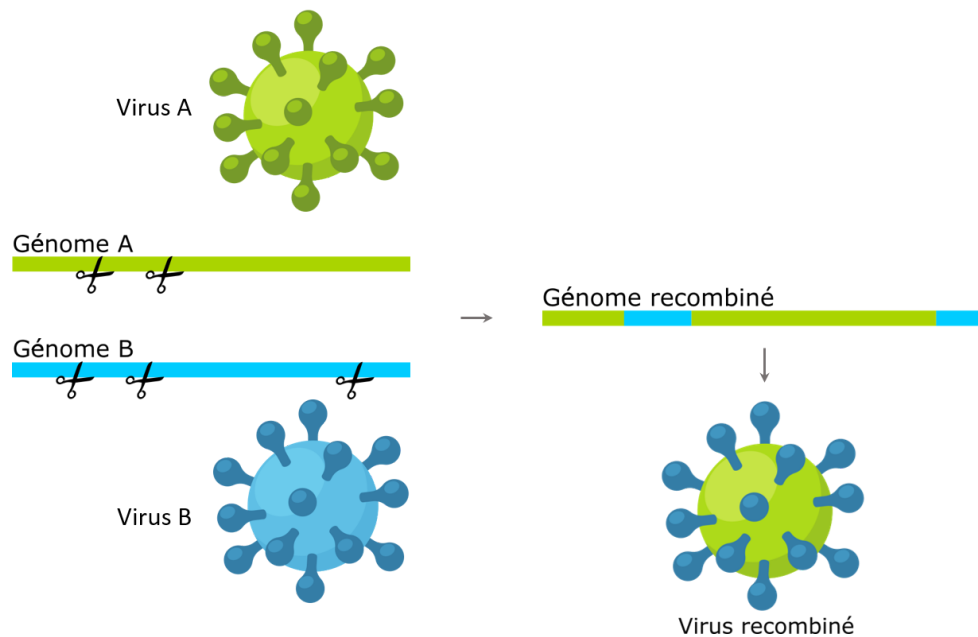
### **Peut-on fabriquer des virus en laboratoire ? Comment ? Et dans quel objectif ?**

Oui ... et non ! On ne sait pas fabriquer un génome de virus à partir de rien. Il est toujours nécessaire de se baser sur un ou des virus que l'on connaît déjà, servant alors de "châssis" pour la construction. Il existe plusieurs méthodes laissant plus ou moins de traces détectables dans le génome du virus résultant mais toutes sont très laborieuses et nécessitent des équipements et du matériel technologique de pointe.

La première méthode, est de prendre des fragments soigneusement sélectionnés de génomes de virus différents pour les assembler entre eux à la manière d'un patchwork (Figure 3). C'est un peu le même principe que l'évolution naturelle par recombinaison expliqué plus haut à la différence qu'ici c'est le chercheur qui réorganise les fragments de génomes et que cet assemblage n'est pas limité à une seule famille ou un seul groupe de virus. Le virus obtenu au final (pour peu qu'il puisse se reproduire dans une cellule, soit avec une très faible probabilité car beaucoup de mutations peuvent affecter le fonctionnement du cycle viral !) contiendra alors dans son génome des morceaux de virus dont il sera très facile d'identifier la source par une simple analyse informatique de la séquence.

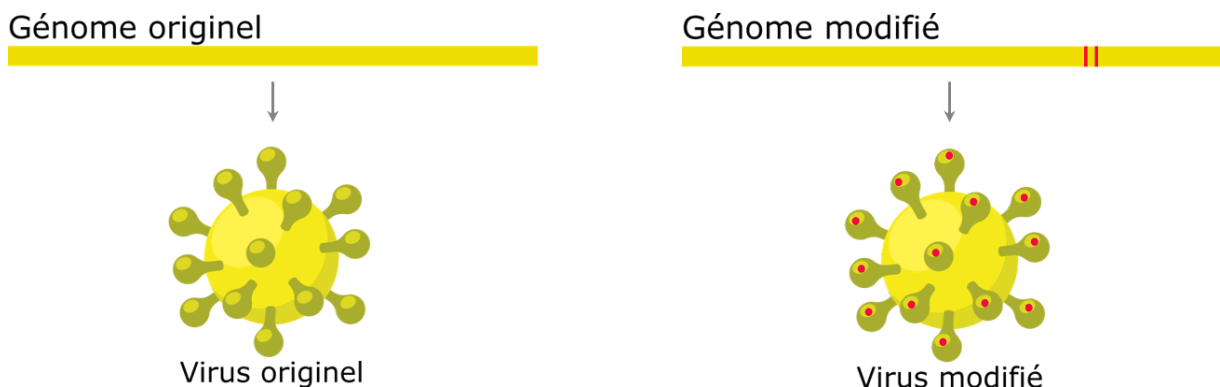
Une des controverses récentes est partie du fait que des morceaux de la séquence du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) seraient présents dans le génome du SARS-CoV-2. C'est l'analyse des séquences des différents virus qui permet de réfuter cette hypothèse : si l'on compare les génomes à des livres et les lettres du génome à des mots, il est toujours possible de retrouver des mots identiques dans deux livres différents sans pour autant qu'il y ait plagiat ! Par contre si on retrouve une phrase complète, un plagiat ou un processus d'évolution convergente est possible.

Dans le cas du VIH, seuls quelques mots en commun ont été retrouvés, mais cela est également le cas avec d'autres virus car les briques de bases qui font le succès des virus sont relativement conservées.



**Figure 3 : Méthode de reconstruction de virus par recombinaison**

Une deuxième méthode consiste à modifier de façon ciblée une à une les briques élémentaires constituant les protéines de structure du virus, c'est à dire induire des changements au niveau du génome de façon à conférer au virus de nouvelles propriétés ou à l'en priver (Figure 4). Pour avoir quelques chances de réussir, cette méthode nécessite une connaissance très avancée du virus à modifier. Il faut savoir précisément ce que l'on désire modifier et comment car une majorité des changements que l'on pourrait réaliser conduit en général à une perte partielle ou totale de viabilité du virus <sup>12</sup>.



**Figure 4 : Méthode de modification de virus par mutation dirigée**

Enfin, une troisième méthode consiste à diriger et/ou accélérer artificiellement le processus naturel d'évolution des virus. En raison de l'activité de correction de l'ARN polymérase, celui-ci est faible ( $10^{-4}$

mutations par nucléotide et par an), mais le taux de reproduction très important du virus ( $\approx 1000$  virus produits par cellule) permet néanmoins l'acquisition de mutations. Pour cela on peut par exemple exploiter la capacité des virus à évoluer en les cultivant dans des conditions qui vont forcer la sélection des mutants qui y sont plus adaptés, par exemple une température différente de sa température favorite, ou dans des cellules portant des récepteurs modifiés. On peut également accélérer le processus en induisant artificiellement, lors de la copie du génome viral, l'introduction d'erreurs au hasard dans le génome. Une majorité de ces erreurs sont délétères, par exemple celles qui empêchent la reconnaissance clé-serrure, et n'aboutissent pas à la formation d'un virus infectieux mais dans certains cas, des mutations favorables pourraient être sélectionnées. En répétant de nombreuses fois ces expériences et en augmentant à chaque étape la pression de sélection, on peut éventuellement obtenir un virus dont les propriétés diffèrent de l'original <sup>12</sup>.



**Figure 5 : Représentation des génomes de virus modifiés par évolution accélérée** (chaque barre de couleur représente une mutation)

Toute méthode confondue, la fabrication/modification de virus en laboratoire est utilisée pour de nombreuses applications comme par exemple la production de vaccins, la thérapie génique, la production de virus ciblant des cellules cancéreuses ou encore capables de libérer un médicament de façon localisée <sup>12,13</sup>. De plus, les virus modifiés en laboratoire peuvent également servir à faciliter l'étude de leurs propriétés. Ainsi, pour le SARS-CoV-2 des hybrides de virus ont déjà été réalisés afin de démontrer le mécanisme clé-serrure entre la spicule et le récepteur ACE2 <sup>14</sup>.

## En conclusion

Les virus évoluent naturellement ce qui engendre des changements de leurs propriétés, comme la capacité à s'adapter à un hôte différent. La fabrication de nouveaux virus est possible mais nécessite des laboratoires de pointe, des technologies complexes et une connaissance approfondie des virus. Il est donc possible techniquement de fabriquer de nouveaux virus et cela est réalisé dans différents laboratoires afin d'étendre nos connaissances sur ces virus et dans le but de proposer des solutions thérapeutiques ou vaccinales. Nous ne pouvons pas réfuter formellement ici l'hypothèse que le nouveau virus SARS-CoV-2 ait été remodelé en laboratoire, cependant l'absence de séquences virales suffisamment proches dans les bases de données et les traces d'évolution tout au long du génome actuel rendent cette hypothèse fortement improbable. Enfin, l'évolution naturelle et l'histoire de la virologie nous montrent que les virus sont capables de réaliser ces innovations d'eux-mêmes.

## Références

<https://www.cnrs.fr/cnrs-images/sciencesdelavieaulyce/evolution/genome.htm>  
<https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/coronavirus-attention-aux-faussees-informations-covid-19-circulant-reseaux-sociaux>

1. Graham, R. L. & Baric, R. S. Recombination, Reservoirs, and the Modular Spike: Mechanisms of Coronavirus Cross-Species Transmission. *Journal of Virology* **84**, 3134–3146 (2010).
2. Ferron, F. *et al.* Structural and molecular basis of mismatch correction and ribavirin excision from coronavirus RNA. *PNAS* **115**, E162–E171 (2018).
3. Denison, M. R., Graham, R. L., Donaldson, E. F., Eckerle, L. D. & Baric, R. S. Coronaviruses: An RNA proofreading machine regulates replication fidelity and diversity. *RNA Biology* **8**, 270–279 (2011).
4. So, R. T. Y. *et al.* Diversity of Dromedary Camel Coronavirus HKU23 in African Camels Revealed Multiple Recombination Events among Closely Related Betacoronaviruses of the Subgenus Embecovirus. *Journal of Virology* **93**, (2019).
5. Stavriniades, J. & Guttman, D. S. Mosaic Evolution of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Journal of Virology* **78**, 76–82 (2004).
6. Tang, X. *et al.* On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev* doi:10.1093/nsr/nwaa036.
7. Wu, A. *et al.* Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host & Microbe* **27**, 325–328 (2020).
8. Zhang, T., Wu, Q. & Zhang, Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology* (2020) doi:10.1016/j.cub.2020.03.022.
9. Wrapp, D. *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* **367**, 1260–1263 (2020).
10. Coutard, B. *et al.* The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* **176**, 104742 (2020).
11. Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C. & Garry, R. F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 1–3 (2020) doi:10.1038/s41591-020-0820-9.
12. Mateu, M. G. Assembly, Engineering and Applications of Virus-Based Protein Nanoparticles. *Adv. Exp. Med. Biol.* **940**, 83–120 (2016).
13. Luring, A. S., Jones, J. O. & Andino, R. Rationalizing the development of live attenuated virus vaccines. *Nat. Biotechnol.* **28**, 573–579 (2010).
14. Walls, A. C. *et al.* Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* **181**, 281–292.e6 (2020).