

Unnatürliche Evolutionsprozesse von SARS-CoV-2-Varianten und Möglichkeit absichtlicher natürlicher Auswahl

1 **Atsushi Tanaka**^{1,2,*†}, **Takayuki Miyazawa**^{2,3,*†}

2 ¹Abteilung für Forschungstierlabor und translationale Medizin, Forschungs- und Entwicklungszentrum Osaka
3 Medical and Pharmaceutical University, Takatsuki, Osaka 569-8686, Japan

4 ²Labor für Virus-Wirt-Koevolution, Institut für Lebens- und Medizinwissenschaften, Universität Kyoto, Sakyo-ku,
5 Kyoto 606-8507, Japan

6 ³Abteilung für Resilienzforschung, Universität Kyoto, Katsura, Nishikyo-ku, Kyoto 615-8540, Japan

7
8 *** Korrespondenz:**

9 Atsushi Tanaka*
10 atsushi.tanaka@ompu.ac.jp

11
12 Takayuki Miyazawa*
13 takavet@infront.kyoto-u.ac.jp

14
15 Schlüsselwörter: SARS-CoV-2, Evolution, Omicron BA.1, Omicron BA.2, SARS-CoV-2 Omicron, Puerto Rico.

16 **Abstrakt**

17 In den letzten drei Jahren hat das schwere akute respiratorische Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) wiederholt Pandemien
18 verursacht und verschiedene mutierte Varianten von Alpha bis Omicron hervorgebracht. In dieser Studie wollten wir die
19 evolutionären Prozesse klären, die zur Bildung von SARS-CoV-2-Omicron-Varianten führen, wobei wir uns auf Omicron-Varianten
20 mit vielen Aminosäuremutationen im Spike-Protein unter SARS-CoV-2-Isolaten konzentrierten. Um die Reihenfolge der
21 Mutationen zu bestimmen, die zur Bildung der SARS-CoV-2-Omicron-Varianten führen, verglichen wir die Sequenzen von 129 mit
22 Omicron BA.1 verwandten, 141 mit BA.1.1 und 122 mit BA.2 verwandten Isolaten versuchte, die Evolutionsprozesse von SARS-
23 CoV-2-Omicron-Varianten zu klären, einschließlich der Reihenfolge der Mutationen, die zu ihrer Bildung und dem Auftreten
24 homologer Rekombination führen. Als Ergebnis kamen wir zu dem Schluss, dass die Bildung eines Teils der Omicron-Isolate BA.1,
25 BA.1.1 und BA.2 nicht das Produkt der Genomentwicklung war, wie es in der Natur häufig beobachtet wird, beispielsweise durch
26 die Anhäufung von Mutationen und Homologen Rekombinationen. Darüber hinaus bestätigte die Untersuchung von 35
27 rekombinanten Isolaten der Omicron-Varianten BA.1 und BA.2, dass Omicron-Varianten bereits im Jahr 2020 vorhanden waren.
28 Die Analyse zeigte, dass Omicron-Varianten durch einen völlig neuen Mechanismus gebildet wurden, der nicht durch die bisherige
29 Biologie erklärt werden kann, und Zu wissen, wie die SARS-CoV-2-Varianten entstanden sind, veranlasst uns, die SARS-CoV-2-
30 Pandemie neu zu überdenken.

31 **1 Einführung**

32
33 COVID-19, die Coronavirus-Krankheit 2019, die durch das schwere akute respiratorische Syndrom Coronavirus 2 (SARS-
34 CoV-2) verursacht wird, wurde erstmals im Dezember 2019 in Wuhan, China, gemeldet (1). Diese neu auftretende
35 Infektionskrankheit verbreitete sich beispiellos schnell weltweit und veranlasste die Weltgesundheitsorganisation (WHO),
36 am 11. März 2020 eine globale Pandemie von COVID-19 auszurufen (<https://www.who.int/>). SARS-CoV-2 gehört zur
37 Betacoronavirus-Untergruppe B und verfügt über ein einzelsträngiges Positiv-Sense-RNA-Genom, das für zehn Gene
38 kodiert und letztendlich 26 Proteine produziert, gemäß einer Anmerkung der NCBI-Referenzsequenz: NC_045512.2. Seine
39 Genomgröße variiert zwischen 29,8 und 29,9 kb. Es besteht aus vier Strukturproteinen: Spike- (S), Hüllprotein (E),
40 Membranprotein (M) und Nukleokapsidprotein (N) (2, 3). Unter den Strukturproteinen ist das S-Protein als
41 Oberflächenglykoprotein mit etwa 180 kDa das größte Protein und besteht aus zwei Untereinheiten, S1 und S2. Es
42 vermittelt die Membranfusion und erleichtert letztendlich den Viruseintritt. Die Rezeptorbindungsdomäne (RBD) (Amino

43 Säurereste 319–541) der S1-Untereinheit interagiert mit dem Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2) und bindet an
44 dessen Peptidasedomäne (4, 5).

45
46 In den drei Jahren von 2019 bis 2022 wurde SARS-CoV-2 durch neue Varianten, die über mehrere Monate hinweg in verschiedenen
47 geografischen Regionen auftauchten und sich in der ganzen Welt verbreiteten, erneut beschleunigt, um die Pandemie immer wieder
48 auszulösen.

49
50 Im Frühstadium der ersten Pandemie war die nicht-synonyme Mutation D614G im S-Protein die einflussreichste Mutation von
51 SARS-CoV-2. Diese Mutation, die in der Ahnenlinie, die den Wuhan-Ausbruch verursachte, nicht vorhanden war, wurde schnell
52 weltweit dominant (6). Bald darauf entstand die besorgniserregende Variante B.1.1.7: 20I (Alpha, V1), die Linie B.1.1.7 (Klade
53 501.YV1) oder Alpha, die durch 17 einzigartige Mutationen mit zehn Aminosäureunterschieden gekennzeichnet ist Das S-Protein
54 wurde erstmals Ende September 2020 im Südosten Englands entdeckt (7) und breitete sich rasch im gesamten Vereinigten
55 Königreich aus, um Anfang 2021 vorherrschend zu werden und sich mit ähnlichem Erfolg in den meisten europäischen Ländern
56 auszubreiten. Bis November 2021 wurde die lokale Übertragung dieser Abstammungslinie in 175 Ländern gemeldet (8). Kurz
57 darauf wurde im Oktober 2020 das Auftreten von Variantenstämmen von SARS-CoV-2 Alpha, Varianten B.1.351: 20H (Beta, V2),
58 identifiziert, die erstmals in der Provinz Ostkap in Südafrika anhand von gesammelten Proben nachgewiesen wurden Anfang
59 August. Diese Beta-Variante breitete sich in Südafrika aus und galt als Verdränger der anderen dort zirkulierenden SARS-CoV-2-
60 Linien (9). Dann wurde im Dezember 2020 in Brasilien die Variante P.1: 20J (Gamma, V3) identifiziert, die sich vermutlich in Brasilien
61 entwickelt hat. Gesundheitsbehörden in Japan berichteten erstmals am 10. Januar 2021 öffentlich darüber, nachdem sie die
62 Gamma-Variante bei vier brasilianischen Reisenden am Flughafen Haneda in Tokio, Japan, identifiziert hatten (10).

63
64 Etwa zur gleichen Zeit wurden die Delta-Variante (Pango-Linienbezeichnung B.1.617.2), die erstmals im Februar 2021 in Indien
65 entdeckt wurde, und die Mu-Variante, auch bekannt als Linie B.1.621, erstmals im Januar 2021 in Kolumbien entdeckt, entdeckt.
66 wurden gemeldet (11, 12). Während die Lambda-Variante (Pango-Linienbezeichnung C.37) im August 2020 in Peru entdeckt wurde,
67 wurde sie am 15. Juni 2021 von der WHO benannt (13, 14).

68
69 Fast ein Jahr später war Omicron (phylogenetische Zuordnung der benannten globalen Ausbruchslinienbezeichnung
70 (Pango) B.1.1.529; BA.1, Nextstrain-Klade 21K) angesichts dieses Auftretens besorgniserregender Varianten zunächst eine
71 Variante von SARS-CoV-2 am 24. November 2021 vom Network for Genomics Surveillance in Südafrika an die WHO
72 gemeldet (15, 16) mit mehr als 50 Aminosäureveränderungen im Vergleich zum ersten gemeldeten Stamm Wuhan-Hu-H1
73 (NCBI-Referenzsequenz: NC_045512.2.), und 39 dieser Aminosäureunterschiede wurden im S-Protein beobachtet. Diese
74 Variante wurde erstmals in Botswana entdeckt und entwickelte sich zur weltweit vorherrschenden zirkulierenden Variante
75 (17).

76 In den Vereinigten Staaten bestätigte das Gesundheitsministerium von San Francisco, dass ein Fall von COVID-19 bei Personen in
77 Kalifornien durch die Omicron-Variante BA.1 verursacht wurde, die von einem Reisenden übertragen wurde, der am 22. November
78 2021 aus Südafrika zurückkehrte (<https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s1201-Omicron-variant.html>). Dann breitete sich die
79 erste Omicron-Unterlinie BA.1 schnell aus und ersetzte die Delta-Variante (18).

80 Weniger als zwei Wochen später wurde am 5. Dezember in Dänemark erstmals die Omicron-Variante BA.1
81 identifiziert, die neue Omicron-Variante der BA.2-Linie, die im Vergleich zum Wuhan-Hu-H1 31
82 Aminosäureänderungen im S-Protein aufweist , 2021 (19). Am 22. Februar 2022 erwähnte die WHO die Omicron-
83 Unterlinie BA.2 (<https://www.who.int/news/item/22-02-2022-statement-on-Omicron-sublineage-ba.2>), wobei die
84 besorgniserregende Omicron-Variante derzeit die weltweit vorherrschende Variante war und die Delta-Variante
85 (Pango-Abstammungsbezeichnung B.1.617.2) ersetzte ([https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/
86 2022-01-07-globaltechnical-brief-and-priority-action-on-Omicron---corr2.pdf?sfvrsn=918b09d_20](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/2022-01-07-globaltechnical-brief-and-priority-action-on-Omicron---corr2.pdf?sfvrsn=918b09d_20)), was fast alle an
87 GISAID gemeldeten Sequenzen ausmacht. Dann, am 16. März 2023, gab die WHO an, dass die Omicron-Varianten
88 nach Februar 2022 über 98 % der öffentlich verfügbaren Virussequenzen ausmachten ([https://www.who.int/news/
89 item/16-03-2023-\(Erklärung-zur-Aktualisierung-der-Definitionen-und-des-Nachverfolgungssystems-für-SARS-CoV-2-
90 besorgniserregende-Varianten-und-interessierende-Varianten\)](https://www.who.int/news/item/16-03-2023-(Erklärung-zur-Aktualisierung-der-Definitionen-und-des-Nachverfolgungssystems-für-SARS-CoV-2-besorgniserregende-Varianten-und-interessierende-Varianten))).

91 Es wurde vermutet, dass die Omicron-Varianten BA.1 und BA.2 zwischen Oktober und Dezember 2021 expandiert bzw.
92 divergiert haben. Schätzungen zufolge sind diese Mutanten zwischen Februar und März 2021 von einem gemeinsamen
93 Vorfahren abgewichen (20). Da die Omicron-Varianten BA.1 und BA.2 eine gemeinsame 14-Aminosäuren-Mutation im S

94 Protein, der gemeinsame Vorfahre der Omicron-Varianten BA.1 und BA.2, könnte die 14-Aminosäuren-Mutation in der S-Protein-
95 Region bereits etwa von Februar bis März 2021 erworben haben; Allerdings wurde in den internationalen Datenbanken kein
96 gemeinsamer Stammstamm gefunden, und die Stämme könnten ihre Mutationen auf unterschiedlichen Wegen erworben haben.
97

98 In dieser Studie haben wir versucht, die Evolutionsprozesse der Omicron-Variante zu klären, die doppelt so viele
99 Aminosäuremutationen im S-Protein aufweist wie andere Varianten, indem wir die Rangfolge der eingeführten
100 Aminosäuremutationen im S-Protein untersuchten.

101 **2** Ergebnisse

102 Man geht davon aus, dass jede Variante durch einen unabhängigen Evolutionsweg aus Isolaten mit der D614G-
103 Mutation im S-Protein entstanden ist. Was die genetische Variation im S-Protein dieser Varianten betrifft, waren die
104 meisten Mutationen nicht synonym (Abb. 1). Es gab keine synonymen Mutationen in den Varianten Alpha, Beta,
105 Gamma, Delta oder Mu, sondern jeweils nur eine in den Varianten Lambda und Omicron. Unter diesen Varianten ist
106 die Omicron-Variante (BA.1-Linie), die die größte Anhäufung von Mutationen im S-Protein aufweist, im S-Protein
107 hauptsächlich nicht-synonym und weist nur eine synonyme Mutation bei c25000u auf. Das Synonym/Nicht-
108 Synonym-Verhältnis ist abnormal, wenn man bedenkt, wie menschliche Coronaviren mutiert sind (siehe ergänzende
109 Abbildung 1).

110 Zuerst dachten wir über die Existenz des Isolats von SARS-CoV-2 nach, dessen Aminosäuresequenz im S-Protein die
111 Mutationsuntergruppen vom Omicron-BA.1-Typ enthält, aber eine Mutationsposition war nicht mutiert und umfasste die
112 ursprüngliche Wuhan- Typ Aminosäuresequenz. Wir haben diese Isolate als BA.1-01 bezeichnet. Jede Aminosäuresequenz
113 der S-Proteinregion wurde BA.1-0.1_S genannt: Aminosäuren vom Omicron-BA.1-Typ (Oaa) und Wuhan-Typ (Waa) und ihre
114 Positionsnummer (XXX) (Bsp., BA. 1-0.1_S:OaaXXXWaa), wie unter Methoden beschrieben. Anschließend wurden die
115 mutmaßlichen Isolate mit BA.1-0.1_S:OaaXXXWaa mithilfe des BLAST-Programms anhand ihrer Aminosäuresequenzen
116 gesucht. Bei dieser Suche haben wir die Isolate erhalten, deren Identitäten zu 100 % mit der gesuchten
117 Aminosäuresequenz übereinstimmten, mit Ausnahme von SARS-CoV-2_human_USA_NY-PV55373_2022 (GenBank:
118 ON246090.1), dessen Identität 99,92 % betrug.

119 Überraschenderweise stellten wir fest, dass Omicron BA.1-0.1-Isolate an allen Mutationsstellen außer N501Y nachgewiesen
120 wurden (Abb. 2A). In der BA.1-Linie der Omicron-Variante gibt es Omicron-Isolate (BA.1.1) mit der R346K-Mutation, die in
121 der Mu(m)-Variante (genannt B.1.621) zu sehen ist. *dh*, BA.1_S kann als BA.1.1_S:K346R definiert werden. Wir haben auch
122 eine BLAST-Suche nach Isolaten mit den Aminosäuresequenzen BA.1-0.1.1_S:OaaXXXWaa durchgeführt, wie in Methoden
123 beschrieben. Als Ergebnis wurden Omicron BA.1.1-subset-0.1-Isolate an allen Mutationsstellen außer S373P nachgewiesen
124 (Abb. 2B). Ähnlich wie in der BA.1-Linie der Omicron-Variante wurden in der BA.2-Linie der Omicron-Variante Isolate von
125 BA.2-0.1 an allen mutierten Stellen mit Ausnahme von T478K und P681H im S-Protein gefunden (ergänzende Abbildung 2).
126 Das Vorhandensein dieser Isolate widerlegt die Etablierung von Omicron-Stämmen durch einen kontinuierlichen
127 Evolutionsprozess durch Anhäufung von Mutationen. Daher konnten wir nicht bestimmen, welche Mutation zuerst oder
128 zuletzt auftrat und die Omicron-Varianten bildete. Wie in Abb. 2B gezeigt, wurde bei über der Hälfte der BA.1.1-0.1-Isolate
129 die synonyme Mutation c21595u im S-Protein nachgewiesen. Dies trägt jedoch nicht dazu bei, die Reihenfolge zu erklären,
130 in der die c21595u-Mutation entstand. Kurioserweise wurde diese c21595u-Mutation in BA.1-Stamm-Isolaten nur in SARS-
131 CoV-2_human_USA_ID-CDC-LC0481844_2022 (GenBank: OM409228.1) und SARS-CoV-2_human_USA_MI-CDC-
132 ASC210597972_2022 (GenBank: OM396816.1) nachgewiesen. Diesen Isolaten fehlt häufig die G339D-Mutation. Diese
133 synonyme Mutation befindet sich an einem mutationsanfälligen Hotspot-Standort. Wenn jedoch dieselbe Mutation
134 unabhängig voneinander in verschiedenen Isolaten auftrat, ist es höchst unnatürlich, dass der Anteil der c21595u-
135 Vorkommen in den Omicron-Varianten BA.1.1-0.1 erheblich verzerrt ist.

136 Es wurde berichtet, dass bei der Etablierung verschiedener SARS-CoV-2-Varianten zwei verschiedene Varianten in einer einzelnen
137 Zelle infiziert wurden, was zu einer homologen Rekombination im Prozess der viralen RNA-Synthese führte, was zu mehreren
138 Varianten führte. Wenn man bedenkt, dass die homologe Rekombination die in Abb. 2 gezeigten Isolate verursacht hat, sind
139 einige der Bruchpunkte, an denen Strangveränderungen durch homologe Rekombination auftreten, zu kurz (1nt, 2nt, 3nt usw.)
140 (Abb. 3 und ergänzende Abbildung 3). Daher ist es unvernünftig, die homologe Rekombination als Grundlage für die Etablierung
141 dieser Isolate zu verwenden. Außerdem wurden die meisten dieser Isolate zwischen 2021 und 2022 in den USA gefunden;

142 Wenn man jedoch bedenkt, dass die Delta-Variante im August 2021 die am weitesten verbreitete Variante in den USA war, ist es höchst
143 unwahrscheinlich, dass sie nicht zu Mutationen wie T478K und D614G geführt hat, die bereits vorherrschten. Es ist unvorstellbar, dass die
144 ältesten Varianten (wie T478K und D614G), die nicht mehr vorherrschen, ausreichend vorhanden waren, um eine Superinfektion
145 auszulösen und an der homologen Rekombination beteiligt zu sein. Außerdem wurden die meisten dieser Isolate zwischen 2021 und 2022
146 in den USA isoliert. Da es sich bei den im August 2021 in den USA überwiegend vorherrschenden Isolaten jedoch um Delta-Varianten
147 handelte, ist es unwahrscheinlich, dass es sich um einen älteren Variantentyp ohne T478K- oder D614G-Mutation handelte vorhanden, um
148 eine Superinfektion auszulösen und an der homologen Rekombination beteiligt zu sein. Diese Überlegung wird durch die Tatsache
149 gestützt, dass alle diese BA.1-0.1- und BA.1.1-0.1-Isolate die Sequenz der BA.1-Linie in allen Regionen mit Ausnahme des S-Proteins
150 beibehielten (Abb. 4). Darüber hinaus macht es die Tatsache, dass alle dieser BA.1-0.1- und BA.1.1-0.1-Stämme die Sequenz des Omicron-
151 Stamms BA.1 mit Ausnahme des S-Proteins beibehielten, auch unangemessen, davon auszugehen, dass diese Isolate durch homologe
152 Rekombination mit an entstanden sind älterer Mutantentyp ohne die T478K- oder D614G-Mutationen (Abb. 4).
153

154 Darüber hinaus weisen einige der BA.1- und BA.1-0.1-Isolate Mutationsuntergruppen (Synonym: u10135c, ORF3: L106F, N:
155 D343G) oberhalb und unterhalb des S-Gens auf, und die Mutationen u10135c und L106F (ORF3) entsprechen perfekt.
156 Daher wird davon ausgegangen, dass es während der Entstehungsprozesse der Mutanten nicht zu einer homologen
157 Rekombination zwischen der BA.1-Variante und Varianten ohne diese Mutationen kam (Abb. 4). Die synonyme Mutation
158 c2470u trat in BA.1.1 im Vergleich zu BA.1 auf, und diese c2470u-Mutation wurde von den meisten beibehalten, mit
159 Ausnahme einiger der BA.1.1-0.1-Isolate (SARS-CoV-2_human_USA_IL-CDC-ASC210695497_2022)::
160 GenBank: OM770362.1; SARS-CoV-2_human_USA_NY-CDC-LC0450936_2021: GenBank: OM228453.1) . Auch
161 die synonyme Mutation c2470u wurde nur in einer minimalen Anzahl von BA.1-0.1-Isolaten beobachtet
162 (SARS-CoV-2_human_USA_OR-CDC-LC0470830_2022: 2_human_USA_ID-CDC-GenBank: OM367679.1; OM405285.1; SARS-CoV-
163 CoV-2_human_USA_MI-CDC-ASC210597972_2022: GenBank:OM396816.1; SARS-CoV-2_human_USA_WI-CDC-LC0494047_2022:
164 GenBank: OM500517.1) .Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Etablierung der Isolate BA.1-0.1 und BA.1.1-0.1 unabhängig
165 voneinander erfolgte. Wenn andererseits Umkehrmutationen dazu führten, dass jedes dieser Isolate eine vom Wuhan-Typ
166 verschiedene Aminosäure enthielt, könnten diese Isolate durch die Untersuchung einer astronomischen Anzahl von Isolaten
167 nachgewiesen werden. Diese Virusstämme wurden jedoch in der Anzahl der sequenzierten gesamten Genome (eine begrenzte
168 Anzahl) und nicht in astronomischen Mengen nachgewiesen. Die Tatsache, dass die meisten dieser Mutationen ohne synonyme
169 Mutationen auftraten (Abb. 2), legt nahe, dass keine von ihnen als Ergebnis zufälliger Versuch-und-Irrtum-Mutationen in der Natur
170 entstanden ist. In einigen BA.1-0.1-, BA.1.1-0.1- und BA.2-0.1-Isolaten werden nur wenige synonyme Mutationen nachgewiesen
171 (Abb. 2 und ergänzende Abbildung 2), wie dies auch bei anderen Viren der Fall ist (ergänzende Abbildung 1). Die c25000u ist die
172 einzige synonyme Mutation, die erst auftrat, als die Isolate BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.1-0.1, BA.1.1-0.1 und BA.2-0.1 gebildet wurden,
173 und die zuvor nicht beobachtet wurde Varianten wie Alpha, Beta, Gamma, Delta usw. Es ist jedoch merkwürdig, das Auftreten von
174 Mutanten mit synonymen Mutationen wie C22120U, C24034U, C23635U, C24448U, C21811U, A23884G, C2298U, C2313131313u,
175 C22987u, C23131313u, C22987u, C23131313u, C2298U, C23609A, C23131313u, C2231313u, C2231313u, C231313u, C22980u,
176 C231231313u, C2291U, C2309A, C231313U, C22313U, C22313U, C22313u, C2313U, C2234G, festzustellen. 2879U , u24097a,
177 c23893u, c24442u, u24847c, c24382u, c22264u, c22879u, c22480u, u21976c, c22480u, g24577a und u23101c in BA.1.1, BA.1-0.1
178 und BA.1.1-0.1 Isolate (Abb. 2 Synonym andere) und a22948g, c23635u, c21859u, c22945u, c23701u, c22987u, a24433g, c23347u,
179 u24640c, a24619g, c24865u, a23989g, u23047c, u24346c, c21811u, c 21952u, a22753u, c23635u, c24023u, c24382u und c22572u in
180 BA.2-0.1 Isolate (Supplemental Figure 2 Synonymous Others) nach der Bildung von Mutanten mit diesen Untergruppen.
181

182 Obwohl die einzige Verzerrung in unserer Isolatsammlung nur darin bestand, Isolate auszuwählen, deren Identitäten 100 %
183 Übereinstimmungen mit der gesuchten Aminosäuresequenz in der BLAST-Suche aufwiesen, waren diese merkwürdigen
184 Tendenzen sehr interessant.

185 Wenn zwei verschiedene Virusvarianten gleichzeitig eine einzelne Zelle infizieren, während sich verschiedene SARS-CoV-2-
186 Varianten etablieren, und wenn während der viralen RNA-Synthese eine homologe Rekombination zwischen der Omicron-Variante
187 BA.1-Linie und der BA.2-Linie auftritt, ist zu erwarten, dass dies der Fall ist Es gibt Varianten, die durch homologe Rekombination
188 zwischen den BA.1- und BA.2-Linien verursacht werden.

189 Daher führten wir auch BLAST-Suchen nach Isolaten mit mutierten Aminosäureuntergruppen der Omicron-
190 Varianten BA.1 und BA.2 durch. Wir haben rekombinante Isolate der Omicron BA.1- und BA.2-Linien entdeckt.

191 Überraschenderweise waren die rekombinanten Omicron BA.1- und BA.2-Linien, SARS-CoV-2/human/PRI/PR-PR-
192 UPRRP-582/2020 (GenBank: ON928946.1), bereits im Jahr 2020 in Puerto Rico vorhanden. Omicron (B.1.1.529) ist eine
193 Variante von SARS-CoV-2, die erstmals am 24. November 2021 vom Network for Genomics Surveillance in Südafrika an die
194 WHO gemeldet wurde (15, 16). Es wurde erstmals in Botswana entdeckt und verbreitete sich zur weltweit vorherrschenden
195 Variante (17). Nach dem Erscheinen der ursprünglichen Variante B.1.1.529 entstanden mehrere Untervarianten von
196 Omicron, darunter BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 und BA.5 (21). Nach Oktober 2022 entstanden zwei Untervarianten von BA.5
197 namens BQ.1 und BQ.1.1.

198 Dann stellte sich die Frage, warum ein rekombinanter Stamm, SARS-CoV-2/human/PRI/PR-UPRRP-582/2020
199 (GenBank: ON928946.1), bereits im Jahr 2020 existierte. Wir suchten nach verbreiteten SARS-CoV-2-Isolaten in
200 Puerto Rico unter Verwendung der Schlüsselwörter „PRI“, „PR-UPRRP“ und „2020“ in der NCBI-Suche; Nukleotid
201 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Folglich fanden wir in den 127 erhaltenen Treffern 29 Omicron-assoziierte
202 Sequenzen (Abb. 5B). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die SARS-CoV-2-Varianten, die die Aminosäuresequenzen
203 des S-Proteins tragen, mit den Omicron BA.1- und Omicron BA.2-Varianten identisch sind, die bereits 2020 in Puerto
204 Rico vorherrschten, wobei 15 Isolate das vollständige zeigten Omicron BA.1+ R346K_mut-subset (BA1.1) und 14
205 Isolate, die eine synonyme Substitution von c21595u zeigen. Vier Isolate hatten eine Aminosäuresequenz des S-
206 Proteins, die perfekt mit der von Omicron BA2 (BA.2_S) übereinstimmte, vier Isolate waren Omicron BA.2-0.1 (BA.2-
207 S:K440N) und vier Isolate waren Omicron BA.2 -0,1 (BA.2-S:K440N)+F79S, BA.2-0,1 (BA.2-S:K440N)+Q613H, BA.2-0,1
208 (BA.2-S:K440N)+212S+D215E und BA.2-0.1 (BA.2-S:K440N)+212S (Abb. 5B).

209

210 **3 Diskussion**

211 Es wurden mehrere Hypothesen aufgestellt, wonach das ursprüngliche SARS-CoV-2-Virus aus einem versehentlichen Verschütten
212 im Labor entstand. Mit den jüngsten Entwicklungen in der Biotechnologie wurden viele Viren, darunter auch Coronaviren,
213 künstlich synthetisiert und in verschiedenen Experimenten verwendet (22-24). Die künstliche Erzeugung mutierter Viren in
214 Laboratorien und die Untersuchung viraler Phänotypen durch Einführung von Mutationen wird als „Reverse Genetik“ bezeichnet
215 und ist eine gängige Technik in der Virologie. Es wurde behauptet, dass SARS-CoV-2 aufgrund des unnatürlichen Vorhandenseins
216 eines Codons (CGG), das für ein angrenzendes Arginin an der Furin-Spaltungsstelle von SARS-CoV-2 kodiert, künstlich erzeugt
217 worden sein muss. Diese Behauptung wurde aufgrund der folgenden Fakten widerlegt: 1) Es gibt keinen logischen Grund dafür,
218 dass ein gentechnisch verändertes Virus eine solche suboptimale Furin-Spaltungsstelle nutzt; 2) Die einzige frühere Studie zur
219 künstlichen Insertion von Furin-Spaltungsstellen an der S1/S2-Grenze des S-Proteins von SARS-CoV-1 unter Verwendung des
220 Pseudotyp-Virus-Versuchssystems verwendete die optimale „RRSRR“-Sequenz, die sich von der Furin-Spaltung unterscheidet in
221 SARS-CoV-2 vorhandene Standortsequenz; 3) Es gibt keine Hinweise auf frühere Studien am Wuhan Institute of Virology, die
222 künstlich eine vollständige Furin-Spaltungsstelle in Coronaviren eingefügt haben; 4) Unnatürliche CGG-Codons neben Arginin an
223 der Furin-Spaltungsstelle sind bei Coronaviren selten, werden jedoch besonders häufig bei SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 und anderen
224 menschlichen Coronaviren beobachtet. Dies sind jedoch nur Erklärungen und nicht logisch. Niemand hat eine Erklärung dafür
225 geliefert, warum ein natürlich vorkommendes Virus eine suboptimale Furin-Spaltungsstelle nutzen würde. Die technische
226 Möglichkeit, diese Furin-Spaltungsstelle oder ein CGG-Codon künstlich einzufügen, wurde nicht erwähnt. Der Einbau einer
227 polybasischen Furin-Spaltungsstelle in das S-Protein macht es unmöglich, den Schluss zu ziehen, ob SARS-CoV-2 ein natürlich
228 vorkommendes oder ein künstliches Virus ist.

229 Trotz der Häufung vieler Mutationen im S-Protein von Omicron-Mutanten sind die meisten Mutationen nicht-synonym, mit
230 nur einer synonymen Mutation von c25000u, die höchst unnatürlich ist, was zu der Hypothese führt, dass die Omicron-
231 Mutanten künstlich synthetisiert wurden. Die folgenden in dieser Studie präsentierten Ergebnisse könnten die Hypothese
232 stützen, dass die Omicron-Varianten künstlich synthetisiert wurden und nicht natürlich vorkommen: 1) das Vorhandensein
233 von Omicron-Varianten-assoziierten Isolaten, wobei eine Mutationsstelle vom Wuhan-Typ ist; 2) das fast vollständige
234 Fehlen synonyme Mutationen im S-Protein in diesen Isolaten; 3) Die Omicron-Variante, die der WHO erstmals am 24.
235 November 2021 aus Südafrika hätte gemeldet werden sollen, war bereits im Jahr 2020 in Puerto Rico endemisch und es
236 gab Isolate, die rekombinant zwischen den Omicron-Stämmen BA1 und BA2 waren. Darüber hinaus wurden die mit
237 Omicron-Mutanten verwandten Isolate (BA.1-0.1-, BA.1.1-0.1- und BA.2-0.1-Isolate) mit einer Wuhan-Typ-Mutation an einer
238 der Mutationsstellen etabliert. Einige hatten auch Mutationen danach

239 Etablierung der mit Omicron-Mutanten verwandten Isolate (Abb. 2 und ergänzende Abbildung 2, auch andere). Es ist
240 vernünftig anzunehmen, dass Viren mit den durch nicht-synonyme Mutationen im S-Protein verursachten
241 Umkehraminosäuremutationen künstlich synthetisiert wurden und dann in der natürlichen Umgebung weitere synonyme
242 Mutationen erlangten.

243 Unter der Annahme, dass künstlich synthetisierte Mutanten mit ausschließlich nicht-synonymen Mutationen weltweit verbreitet
244 sind, würde dies erklären, wie Mutanten mit nicht-synonymen Mutationen ohne vorherige synonyme Mutationen unter
245 natürlichen Umständen synonyme Mutationen entwickeln. Angesichts der aktuellen epidemischen Situation von SARS-CoV-2 ist es
246 unwahrscheinlich, dass diese Viren spontan entstanden sind. Basierend auf unseren Bemühungen, die Entstehung der SARS-
247 CoV-2-Isolate zu erklären, wurden sie durch einen völlig neuen Mechanismus gebildet, der mit der bisherigen Biologie nicht erklärt
248 werden kann.

249 Eine Idee, die Hypothese, dass diese Viren künstlich erzeugt wurden, ist vernünftiger als die Annahme eines neuartigen
250 Mutationserwerbsmechanismus. Gibt es jedoch einen Grund, diese Mutanten, die angesichts der aktuellen SARS-CoV-2-Epidemie
251 wahrscheinlich nicht auf natürlichem Wege entstanden sind, künstlich zu erzeugen?

252 Es ist bekannt, dass die Pathogenität, Wirtsspezifität, Zelltropismus und Immunogenität zahlreicher Viren durch Mutation
253 einer einzelnen (oder mehrerer) Aminosäure(n) eines Virusproteins auf der Virushülle (Hüllprotein, HA-Protein, Spike-
254 Protein usw.). Eine einzelne Aminosäuresubstitution im HA-Protein der 2009 pandemischen Influenzaviren A (H1N1)
255 veränderte deren Replikation und Pathogenität (25). Beim Chikungunya-Virus beeinflussten einzelne
256 Aminosäureänderungen im E2-Glykoprotein die Verwendung von Glykosaminoglykanen für die Zielzellbindung (26), und
257 eine einzelne Aminosäureänderung im E1-Glykoprotein beeinflusste die Spezifität des Mückenvektors und das
258 epidemische Potenzial (27). Bei früheren Coronaviren wie MERS-CoV und SARS-CoV-1 wurde gezeigt, dass
259 Punktmutationen eine Resistenz gegen neutralisierende Antikörper verleihen (28-30).

260 Bedenken Sie, dass die SARS-CoV-2-Omicron-Variante und ihre Ein-Aminosäure-Reversionsmutanten künstlich und systematisch erzeugt
261 wurden. In diesem Fall sollten wir vermuten, dass es sich bei den anderen Varianten (Alpha bis Delta) ebenfalls um künstlich erzeugte Viren
262 handelte. Tatsächlich stützt das Fehlen bisheriger Erkenntnisse darüber, dass viele der verschiedenen beobachteten Mutationen,
263 insbesondere in den frühen Varianten, tatsächlich mit einer erhöhten Virusinfektion verbunden sind (31), die Hypothese, dass jede Variante
264 künstlich synthetisiert wurde, um die Aminosäuren des S-Proteins zu identifizieren verantwortlich für Infektiosität und Pathogenität. Die
265 Möglichkeit, dass der Mutantensatz künstlich erzeugt wurde, um Aminosäuren des S-Proteins zu identifizieren, die an der Infektiosität und
266 Virulenz beteiligt sind, wird unterstützt.

267 Reverse-Genetik-Experimente sind ein wesentlicher Bestandteil der Virusforschung, und es ist der Virusforschung zuwider, wenn
268 man davon ausgeht, dass künstlich synthetisierte Viren absichtlich über die ganze Welt verbreitet wurden. Da die umgekehrte
269 Genetik nun jedoch in der Virusforschung weit verbreitet ist, glauben wir, dass es nicht wissenschaftlich ist, den Mutationsprozess
270 von SARS-CoV-2 zu diskutieren, ohne die Möglichkeit künstlich synthetisierter Viren auszuschließen.

271 Abschließend möchten wir hinzufügen, dass sich künstlich synthetisierte Viren zwar verbreitet haben, wir die Technologie der
272 umgekehrten Genetik jedoch nicht kritisieren, da diese Technologie zu deutlichen Fortschritten in der Virologie geführt hat. Darüber hinaus
273 wurden für unsere Analyse Datenbanken mit einer begrenzten Anzahl viraler Sequenzen verwendet, und wir können die Möglichkeit nicht
274 ausschließen, dass aufgrund technischer Probleme bei der Sequenzierung oder anderer Probleme unzuverlässige Daten registriert
275 wurden. Darüber hinaus kommen wir nicht zu dem Schluss, dass diese Viren mit böswilliger Absicht künstlich synthetisiert und verbreitet
276 wurden. Diese Studie soll darauf hinweisen, dass SARS-CoV-2 undenkbar Mutationen auf der Grundlage herkömmlicher
277 Mutationsmechanismen des Coronavirus durchlaufen haben, und wir hoffen, dass die Möglichkeit einer künstlichen Schöpfung in
278 ernsthafte Diskussionen über die Bildung von SARS-CoV-2-Varianten einbezogen wird.

279 Dennoch kommt die hier gezeigte Analyse zu dem Schluss, dass die Omicron-Varianten durch einen völlig neuen Mechanismus entstanden
280 sind, der mit der bisherigen Biologie nicht erklärt werden kann. Der Entstehungsprozess von SARS-CoV-2-Mutationen sollte zu einer
281 Neubewertung der SARS-CoV-2-Pandemie führen. Wenn es sich bei dem SARS-CoV-2-Epidemiestamm um ein künstlich mutiertes Virus
282 handelt und wenn die Corona-Katastrophe (Corona Hoopla) ein gut geplantes globales Experiment zur menschlichen Impfung und ein
283 soziales Experiment war, dann ist das Design dieses Experiments und die Natur des Virus Die verwendeten Informationen lassen
284 vermuten, dass es sich bei diesem Experiment (Corona-Treffen) um ein Vorexperiment handelt.

285 4 Methoden

286 4. 1 Datenerfassung

287 Das SARS-CoV-2-RNA-Genom, die Gene und die Proteine gemäß einer Annotation von SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-H1
288 (COVID-19/Wuhan-Hu-1CHN/2019/First Isolate) NCBI-Referenzsequenz: NC_045512. 2 dienten als Referenz für die
289 Definition von Mutationen und bildeten eine Grundlage für die Nummerierung der Nukleotide und Aminosäuren jedes
290 Proteins. Die Genomdaten der in diesem Artikel beschriebenen SARS-CoV-2-Isolate wurden vom 25.11.2022 bis zum
291 17.03.2023 aus der NCBI-Nukleotiddatenbank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) bezogen.

292 4. 2 Abfrage des repräsentativen Genoms der SARS-CoV-2-Variante

293 Aminosäuresequenzen des Spike-Proteins von SARS-CoV-2-Varianten (Alpha:B.1.1.7, Beta:B.1.351, Gamma:P1,
294 Delta:B.1.617.2.63, Lambda:C.37, Mu:B.1.621, Omicron:BA.1, BA.1.1 und BA.2) wurden von einem erhalten
295 Internetseite, Stanford Coronavirus Antiviral & Resistance Database (<https://covdb.stanford.edu/>) oder Covariant (
296 <https://covariants.org/>) und als Abfragesequenz für eine NCBI-Protein-BLAST-Suche verwendet (blastp:
297 proteinprotein EXPLOSION,
298 https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PROGRAM=blastp&PAGE_TYPE=BlastSearch&LINK_LOC=blasthome).
299 Anschließend wurde die gesamte Genomsequenz jedes Isolats, das die Abfrage-Spike-Sequenz trug, aus dem
300 BLAST-Suchergebnis abgeleitet und mit Abfrage-Aminosäuresequenzen von 100 % identifiziert. Die
301 Nukleotidsequenzen des nachgewiesenen SARS-CoV-2-Genoms waren wie folgt: GenBank-Zugangsnummer:
302 GenBank: MW423686.2; MW430966.1; MW430967.1; MW422256.1; MW598419.1; MW667552.1; MW667553.1;
303 MW721502.1; MW721504.1; MW520923.1; MW642248.1; MW642249.1; MW642250.1; MZ182066.1;
304 MZ155303.1; MZ155230.1; MZ170364.1; MZ179869.1; MW666666.1; MW696612.1; MW699217.1; MW644498.1;
305 MZ727706.1; MZ620161.1; MZ637380.1; MZ637401.1; MZ780550.1; OL672836.1; OL677199.1; OP769083.1;
306 OL764360.1; OL815447.1; ON762438.1; OL849989.1; OL897126.1; OL896945.1; OL896936.1; OL896931.1;
307 OM233931.1; OM072551.1; OM072822.1; OM296922.1.
308

309 4. 3 Abfrage des Genoms der SARS-CoV-2-Omicron-Variante, das eine S-Protein-Aminosäuresequenz trägt, in der 310 eine der Mutationsuntergruppen des Omicron-Typs nicht mutiert wurde und die ursprüngliche SARS-CoV-2- 311 Anordnung vom Wuhan-Hu-H1-Typ beibehält.

312 Für jede der Omicron-Varianten, BA.1, BA.1.1 und BA.2, trägt die Isolatserie eine S-Protein-
313 Aminosäuresequenz, in der eine der Omicron-Typ-Nukleotid-Untergruppen nicht mutiert ist und die
314 ursprüngliche SARS-CoV-2-Anordnungen vom Wuhan-Hu-H1-Typ wurden jeweils als BA.1-0.1, BA.1.1-0.1
315 und BA.2-0.1 bezeichnet. Darüber hinaus haben wir in diesem Artikel die Aminosäuresequenzen des
316 Spike-Proteins von BA.1, BA.1.1 und BA.2 als BA.1_S, BA.1.1_S bzw. BA.2_S benannt und dann die Reihe
317 Die Aminosäuresequenzen des Spike-Proteins von BA.1-0.1, BA.1.1-0.1 und BA.2-0.1 wurden wie folgt
318 benannt: Omicron BA.1-0.1 Spike-Serie (BA.1-0.1_Ss) wurden als BA.1_S:V67A benannt; BA.1_S:69H_70V;
319 BA.1_S:I95T; BA.1_S:D142G_143V_144Y_145Y; BA.1_S:I211N_212L; BA.1_S:DEPE; BA.1_S:D339G;
320 BA.1_S:L371S; BA.1_S:P373S; BA.1_S:F375S; BA.1_S:N417K; BA.1_S:K440N; BA.1_S:S446G; BA.1_S:N477S;
321 BA.1_S:K478T; BA.1_S:A484E; BA.1_S:R493Q; BA.1_S:S496G; BA.1_S:R498Q; BA.1_S:Y501N; BA.1_S:H505Y;
322 BA.1_S:K547T; BA.1_S:G614D; BA.1_S:Y655H; BA.1_S:K679N; BA.1_S:H681P; BA.1_S:K764N; BA.1_S:Y796D;
323 BA.1_S:K856N; BA.1_S:H954Q; BA.1_S:K969N und BA.1_S:F981L / Omicron BA.1.1-0.1 Spike-Serie
324 (BA.1.1-0.1_Ss) wurden als BA.1.1_S:V67A benannt; BA.1.1_S:69H_70V; BA.1.1_S:I95T;
325 BA.1.1_S:D142G_143V_144Y_145Y; BA.1.1_S:I211N_212L; BA.1.1_S:DEPE; BA.1.1_S:D339G; BA.1.1_S:L371S;
326 BA.1.1_S:P373S; BA.1.1_S:F375S; BA.1.1_S:N417K; BA.1.1_S:K440N; BA.1.1_S:S446G; BA.1.1_S:N477S;
327 BA.1.1_S:K478T; BA.1.1_S:A484E; BA.1.1_S:R493Q; BA.1.1_S:S496G; BA.1.1_S:R498Q; BA.1.1_S:Y501N;
328 BA.1.1_S:H505Y; BA.1.1_S:K547T; BA.1.1_S:G614D; BA.1.1_S:Y655H; BA.1.1_S:K679N; BA.1.1_S:H681P;
329
330 BA.1.1_S:K764N; BA.1.1_S:Y796D; BA.1.1_S:K856N; BA.1.1_S:H954Q; BA.1.1_S:K969N;
331 BA.1.1_S:F981L / Omicron BA.2-0.1 Spike-Serie (BA.2-0.1_Ss) wurden als BA.2_S:I19T benannt;

332 BA.2_S:24L_25P_26P_S27A; BA.2_S:D142G; BA.2_S:V213G; BA.2_S:D339G; BA.2_S:F371S;
333 BA.2_S:P373S; BA.2_S:F375S; BA.2_S:A376T; BA.2_S:N405D; BA.2_S:S408R; BA.2_S:N417K; BA.2_S:K440N;
334 BA.2_S:N477S; BA.2_S:K478T; BA.2_S:A484E; BA.2_S:R493Q; BA.2_S:R498Q; BA.2_S:Y501N; BA.2_S:H505Y;
335 BA.2_S:G614D; BA.2_S:Y655H; BA.2_S:K679N; BA.2_S:H681P; BA.2_S:K764N; BA.2_S:Y796D; BA.2_S:H954Q;
336 BA.2_S:K969N, und diese Konstrukte sind in den Abbildungen dargestellt. 2, 4 und ergänzende Abbildung 1.
337 Diese Aminosäuresequenzen des Spike-Proteins der Omicron-Varianten von SARS-CoV-2, BA.1-0.1, BA.1.1-0.1
338 und BA.2-0.1, wurden als Abfragesequenzen für eine verwendet NCBI-Protein-BLAST-Suche. Anschließend
339 wurden die gesamten Genomsequenzen der Isolate BA.1-0.1, BA.1.1-0.1 und BA.2-0.1, die die Abfrage-Spike-
340 Sequenz trugen, aus den BLAST-Suchergebnissen abgeleitet und mit einer Abfrage-Aminosäuresequenz von
341 100 % identifiziert. Die Nukleotidsequenzen des nachgewiesenen SARS-CoV-2-Genoms waren wie folgt:
342 GenBank-Zugangsnummer: OM117411.1; OP797378.1; OM789835.1; OP928789.1; OP928803.1; OP929381.1;
343 OP929396.1; OP929417.1; OM173977.1; OM518459.1; OM566981.1; ON019560.1; OM097227.1; OM096937.1;
344 OM099902.1; OM117114.1; OM096685.1; OM354436.1; OM646886.1; OM472901.1; OM364511.1; OM131858.1;
345 OL815451.1; OL896986.1; OL897116.1; OL897118.1; OL896964.1; OM367679.1; OM343778.1; OM409228.1;
346 OM396816.1; OM134162.1; OM075886.1; OM123427.1; OM122677.1; OM121681.1; OM224850.1; ON246090.1;
347 OM931599.1; OM864873.1; OM906519.1; OM906587.1; OM464776.1; OM015999.1; OM015958.1; OM015597.1;
348 OM016329.1; OL898806.1; OL898861.1; OM016937.1; OM016186.1; OM036549.1; OM051171.1; OM126493.1;
349 OM079115.1; OM099199.1; OM134489.1; OM098796.1; ON618279.1; ON618009.1; OM627701.1; OM356511.1;
350 OM295457.1; ON700063.1; OM033824.1; ON368355.1; OM084700.1; ON208126.1; OM566593.1; OM945690.2;
351 ON030252.1; ON019844.1; OM890075.1; ON020044.1; OM833954.1; ON376082.1; OM084604.1; OP795273.1;
352 ON066609.1; OM352882.1; OM290510.1; OM369978.1; OM199342.1; OM011974.1; OM090274.1; OM043984.1;
353 OM121683.1; OM121624.1; OM175506.1; OM360429.1; OM360221.1; OM358058.1; OM500517.1; OM135027.1;
354 OM742858.1; OM521685.1; OM896558.1; ON694155.1; OM686755.1; OM484260.1; OM332056.1; OM156397.1;
355 OM079447.1; OM134645.1; OM173298.1; OM123082.1; OM116023.1; OM652943.1; OL994299.1; OL994920.1;
356 OM122027.1; OM121015.1; OL898817.1; OM527504.1; OM225320.1; OM931491.1; OM931575.1; OM931587.1;
357 OM034409.1; OM036283.1; OL996129.1; OM035680.1; OM096996.1; ON065532.1; OM968098.1; OM816604.1;
358 ON235452.1; ON334146.1; OP024162.1; OP209732.1; OM354578.1; OM099080.1; OM297301.1; OM297438.1;
359 OM365368.1; OM449159.1; OM078863.1; OM096959.1; OM117155.1; OM133880.1; OM077358.1; OM372005.1;
360 OM770362.1; OM897488.1; OM918459.1; OM918478.1; OL897115.1; OL897114.1; OL986779.1; OL986696.1;
361 OL987046.1; ON831866.1; OM864099.1; OM863888.1; OP745925.1; ON831672.1; OM043643.1; OM176192.1;
362 OM226685.1; OM343689.1; OM295527.1; OM894975.1; OM846676.1; OM822024.1; OM846844.1; OM906550.1;
363 OM015933.1; OM016323.1; OM016331.1; OM035685.1; OM022498.1; OM156115.1; OM036875.1; OM099560.1;
364 OM199246.1; OM067048.1; OM079299.1; OM099911.1; OM116588.1; OM097010.1; OM173300.1;
365 OM805961.1; OM983266.1; OM983325.1; ON618010.1; OM084691.1; ON021265.1; ON039239.1; ON056981.1;
366 ON144127.1; OM770527.1; OM156164.1; OM155119.1; OM199353.1; OM084630.1; OM084605.1; OM084621.1;
367 OM359369.1; OM411574.1; OM584789.1; OM720486.1; OM429777.1; ON047062.1; ON065416.1; OP415118.1;
368 OM954373.1; ON042406.1; OM335528.1; OM332335.1; OM353626.1; OM332813.1; OM197398.1; OM226919.1;
369 OM228399.1; OM225859.1; OM271353.1; OM159454.1; OM224473.1; OM358278.1; OM361030.1; OM412141.1;
370 OM496298.1; OM044048.1; OM121864.1; OM224477.1; OM227379.1; OM228453.1; OM622156.1; OM906370.1;
371 OM970683.1; ON117965.1; OM198667.1; OM357800.1; OM357161.1; OM335230.1; OM261124.1; OM077578.1;
372 OM497172.1; OM625194.1; OM907131.1; ON047464.1; OM911851.1; OM042846.1; OM155337.1; OM097339.1;
373 OM116805.1; OM134409.1; OM686782.1; OM695863.1; OM724725.1; OM174366.1; OM822132.1; OM822106.1;
374 OM822105.1; OM822485.1; OM135143.1; OM125829.1; OM098855.1; OM156118.1; OM155114.1; OM863926.1;
375 OP359104.1; ON209298.1; ON232806.1; ON421981.1; ON811217.1; OM698275.1; ON052769.1; ON060006.1;
376 ON060007.1; ON060009.1; OM843171.1; OM843276.1; OM843550.1; OM843316.1; OM843340.1; ON049267.1;
377 ON450720.1; ON250163.1; ON256603.1; ON480422.1; OM888844.1; OM890089.1; ON009425.2; ON082904.1;
378 OM901275.1; OM877094.2; OM877095.2; OM877096.2; OM877097.2; ON378542.1; ON389858.1; ON389889.1;
379 ON390359.1; OM936703.1; ON352711.1; ON378000.1; ON177702.1; ON205494.1; ON378633.1; ON617689.1;
380
381
382
383
384

385 ON619375.1; OM567618.1; OM659585.1; OM770913.1; OM781641.1; OM533441.1; OM533458.1;
386 OM570235.1; OM570252.1; OM570249.1; OM283361.1; OM283362.1; OM283320.1; OM283343.1;
387 ON618014.1; ON618018.1; ON618019.1; ON618363.1; ON311615.1; ON383919.1; OP579158.1;
388 OP054411.1; ON633107.1; ON414693.1; ON422887.1; OP364296.1; OP629673.1; ON363097.1;
389 OP633561.1; ON458445.1; ON592247.1; ON549687.1; ON067040.1; ON321116.1; ON199452.1;
390 ON200331.1; OM861064.1; OM969592.1; ON019120.1; ON221861.1; OM861619.1; ON091288.1;
391 ON151370.1; ON233850.1; ON236456.1; ON296711.1; ON535443.1; ON624524.1; ON377450.1;
392 ON397268.1; ON239032.1; ON373649.1; ON481637.1; ON701163.1; ON312677.1; ON349263.1;
393 ON377487.1; ON377609.1; OM638574.1; OM911616.1; OM988767.1; ON019770.1; OM988769.1;
394 ON468158.1; ON608924.1; ON604965.1; ON535763.1; ON378227.1; ON378238.1; ON728470.1.

395 **4. 4Abfrage der rekombinanten SARS-CoV-2-Omicron-Variante zwischen BA.1- und BA.2-Genom**

396 Das abgeleitete rekombinante Spike-Protein zwischen den Omicron-Varianten BA.1 und BA.2, dargestellt als
397 BA.1_S:T19I_L24_P25_P26_A27S_V213G_S371F_T376A_D405N_R408S, wurde als Abfragesequenz für eine NCBI-
398 Protein-BLAST-Suche verwendet. Die gesamte Genomsequenz der rekombinanten Omicron-Isolate BA.1 und BA.2
399 zeigte einige der spezifischen Aminosäuremutationen, die in den Varianten BA.1 und BA.2 im S-Protein beobachtet
400 wurden. Die Nukleotidsequenzen des nachgewiesenen SARS-CoV-2-Genoms waren wie folgt: GenBank-
401 Zugangsnummer: OM360636.1; OM410816.1; OM429902.1; OM497964.1; OM565587.1; OM628132.1; ON549899.1;
402 ON449685.1; ON176765.1; OM628094.1; ON099844.1; OM942313.1; ON395480.1; ON171854.1; ON172005.1;
403 ON076710.1; ON928946.1; OM932113.1; OM942438.1; OM989528.1; OM499181.1; ON414822.1; OM878325.1;
404 ON103067.1; ON103153.1; ON419036.1; ON928719.1; ON337887.1; ON420444.1; ON146520.1; OM469541.1;
405 OM904085.1; ON254531.1; OM881098.1; ON373310.1.

406 **4. 5Abfrage des Genoms der Omicron-Variante von SARS-CoV-2, das 2020 in Puerto Rico entdeckt wurde**

407 Nukleotidsequenzen wurden mit den Schlüsselwörtern PRI PR-UPRRP 2020 (Suchdetails: PRI[Alle Felder] UND
408 (PR[Alle Felder] UND UPRRP[Alle Felder]) UND 2020[Alle Felder]) durchsucht. Bei den Suchergebnissen handelte es
409 sich ausschließlich um SARS-CoV-2-Isolat-Genomsequenzen. Unter diesen Sequenzen wurden Sequenzen im
410 Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Omicron-Variante wie folgt ausgewählt: GenBank-Zugangsnummer:
411 ON928761.1; ON928660.1; ON928794.1; ON928762.1; ON928848.1; ON928741.1; ON928918.1; ON928680.1;
412 ON928975.1; ON928949.1; ON928673.1; ON928865.1; ON928716.1; ON928663.1; ON928779.1; ON928896.1;
413 ON928946.1; ON928912.1; ON928704.1; ON928873.1; ON928813.1; ON928898.1; ON928765.1; ON928912.1;
414 ON928883.1; ON928957.1; ON928880.1; ON928699.1; ON928724.1; ON928941.1.

415 Die Genome wurden mithilfe der SnapGene-Software oder der GENETYX-Software ausgerichtet. Die Nummerierung der Nukleotide
416 und Aminosäuren jedes Proteins wurde unter Verwendung von Wuhan-Hu-1 (NC_045512.2; COVID-19/Wuhan-Hu-1CHN/2019/First
417 Isolate) als Referenzstamm für die Definition von Mutationen bestimmt.

418 5. Verweise

- 419 1. F. Wu, S. Zhao, B. Yu, YM Chen, W. Wang, ZG Song, Y. Hu, ZW Tao, JH Tian, YY Pei, M.
420 L. Yuan, YL Zhang, FH Dai, Y. Liu, QM Wang, JJ Zheng, L. Xu, EC Holmes und YZ Zhang: Ein neues Coronavirus, das mit
421 menschlichen Atemwegserkrankungen in China in Verbindung gebracht wird. *Natur*, 579(7798), 265-269 (2020)
422 doi:10.1038/s41586-020-2008-3
- 423 2. RA Khailany, M. Safdar und M. Ozaslan: Genomische Charakterisierung eines neuartigen SARS-CoV-2. *Gene Rep*,
424 19, 100682 (2020) doi:10.1016/j.genrep.2020.100682
- 425 3. YM Bar-On, A. Flamholz, R. Phillips und R. Milo: SARS-CoV-2 (COVID-19) in Zahlen. *Elife*, 9 (2020)
426 doi:10.7554/eLife.57309
- 427 4. J. Lan, J. Ge, J. Yu, S. Shan, H. Zhou, S. Fan, Q. Zhang, X. Shi, Q. Wang, L. Zhang und X. Wang: Struktur des
428 SARS-CoV-2-Spike-Rezeptor-Bindungsdomäne, die an den ACE2-Rezeptor gebunden ist. *Natur*, 581(7807),
429 215-220 (2020) doi:10.1038/s41586-020-2180-5
- 430 5. D. Wrapp, N. Wang, KS Corbett, JA Goldsmith, CL Hsieh, O. Abiona, BS Graham und JS McLellan: Kryo-EM-
431 Struktur des 2019-nCoV-Spikes in der Präfusionskonformation. *Wissenschaft*, 367(6483), 1260- 1263 (2020)
432 doi:10.1126/science.abb2507
- 433 6. B. Korber, WM Fischer, S. Gnanakaran, H. Yoon, J. Theiler, W. Abfalterer, N. Hengartner, EE Giorgi, T.
434 Bhattacharya, B. Foley, KM Hastie, MD Parker, DG Partridge, CM Evans, TM Freeman, TI de Silva, C.-GG
435 Sheffield, C. McDanal, LG Perez, H. Tang, A. Moon-Walker, SP Whelan, CC LaBranche, EO Sapphire und DC
436 Montefiori: Veränderungen bei SARS-CoV verfolgen -2 Spike: Beleg dafür, dass D614G die Infektiosität des
437 COVID-19-Virus erhöht. *Zelle*, 182(4), 812-827 e19 (2020) doi:10.1016/j.cell.2020.06.043
- 438 7. A. Carrazco-
439 Montalvo, A. Bruno, D. de Mora, M. Olmedo, J. Garces, M. Paez, M. Regato-Arrata, M. Gonzalez, J. Romero, O.
440 Mestanza, B. Freire-Paspuel, A. Gaviria, SA Orlando, MA Garcia-Bereguian und L. Patino: Erster Bericht über
441 SARS-CoV- 2 Linie B.1.1.7 (Alpha-Variante) in Ecuador, Januar 2021. *Infizieren Sie Arzneimittelresistenz*, 14,
442 5183-5188 (2021) doi:10.2147/IDR.S319439
- 443 8. S. Zarate, B. Taboada, JE Munoz-Medina, P. Isa, A. Sanchez-Flores, C. Boukadida, A. Herrera-Estrella, N.
444 Selem Mojica, M. Rosales-Rivera, B. Gomez- Gil, AG Salas-Lais, CE Santacruz-Tinoco, H. Montoya-Fuentes,
445 JE Alvarado-Yaah, GM Molina-Salinas, GE Espinoza-Ayala, JA Enciso-Moreno, RM Gutierrez-Rios, A. Loza, J.
446 Moreno -Contreras, R. Garcia-Lopez, X. Rivera-Gutierrez, A. Comas-Garcia, R.
447 M. Wong-Chew, ME Jimenez-Corona, RM Del Angel, JA Vazquez-Perez, M. Matias-Florentino, M. Perez-Garcia, S.
448 Avila-Rios, HG Castelan-Sanchez, L. Delaye, LP Martinez- Castilla, M. Escalera-Zamudio, S. Lopez und CF Arias:
449 Die Alpha-Variante (B.1.1.7) von SARS-CoV-2 konnte in Mexiko nicht dominant werden. *Mikrobiol-Spektr*, 10(2),
450 e0224021 (2022) doi:10.1128/spectrum.02240-21
- 451 9. H. Tegally, E. Wilkinson, M. Giovanetti, A. Iranzadeh, V. Fonseca, J. Giandhari, D. Doolabh, S. Pillay,
452 Ej San, N. Msomi, K. Mlisana, A. von Gottberg, S. Walaza, M. Allam, A. Ismail, T. Mohale, AJ Glass, S.
453 Engelbrecht, G. Van Zyl, W. Preiser, F. Petruccione, A. Sigal, D. Hardie, G. Marais, N.-y. Hsiao, S. Korsman, M.-A.
454 Davies, L. Tyers, I. Mudau, D. York, C. Maslo, D. Goedhals, S. Abrahams, O. Laguda-Akingba, A. Alisoltani-
455 Dehkordi, A. Godzik, CK Wibmer, BT Sewell, J. Lourenço, LCJ Alcantara, SL Kosakovsky Pond, S. Weaver, D.
456 Martin, RJ Lessells, JN Bhiman, C. Williamson und T. de Oliveira: Entdeckung einer besorgniserregenden SARS-
457 CoV-2-Variante in Südafrika. *Natur*, 592(7854), 438-443 (2021) doi:10.1038/s41586-021-03402-9
- 458 10. T. Fujino, H. Nomoto, S. Kutsuna, M. Ujiie, T. Suzuki, R. Sato, T. Fujimoto, M. Kuroda, T. Wakita und
459 N. Ohmagari: Neuartige SARS-CoV-2-Variante bei Reisenden von Brasilien nach Japan. *Emerg Infect Dis*, 27(4), 1243-5 (2021)
460 doi:10.3201/eid2704.210138
- 461 11. M. Joshi, M. Kumar, V. Srivastava, D. Kumar, DS Rathore, R. Pandit, DW Graham und CG Joshi: Durch genetische
462 Sequenzierung wurde die SARS-CoV-2-Delta-Variante einen Monat vor dem ersten im Abwasser nachgewiesen
463 COVID-19-Fall in Ahmedabad (Indien). *Umweltverschmutzung*, 310, 119757 (2022) doi:10.1016/j.envpol.2022.119757
- 464 12. K. Laiton-Donato, C. Franco-Munoz, DA Alvarez-Diaz, HA Ruiz-Moreno, JA Usme-Ciro, DA Prada, J. Reales-
465 Gonzalez, S. Corchuelo, MT Herrera-Sepulveda, J. Naizaque, G. Santamaria, J. Rivera, P. Rojas, JH Ortiz, A. Cardona, D.
466 Malo, F. Prieto-Alvarado, FR Gomez, M. Wiesner, MLO Martinez und M. Mercado-Reyes: Charakterisierung der
467 aufkommenden B.1.621-Variante von SARS-CoV-2. *Infizieren Sie Genet Evol*, 95, 105038 (2021) doi:10.1016/
468 j.meegid.2021.105038

469 13. PL Wink, FCZ Volpato, FL Monteiro, JB Willig, AP Zavascki, AL Barth und AF Martins:
470 Erste Identifizierung der SARS-CoV-2-Lambda-Variante (C.37) in Südbrasilien. *Infect Control Hosp Epidemiol*,
471 43(12), 1996-1997 (2022) doi:10.1017/ice.2021.390

472 14. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 44, veröffentlicht am 15. Juni 2021.
473 *Weltgesundheitsorganisation*(2021)

474 15. J. Quarleri, V. Galvan und MV Delpino: Omicron-Variante des SARS-CoV-2: eine Suche nach der Definition der
475 Folgen seiner hohen Mutationslast. *Gerowissenschaften*, 44(1), 53-56 (2022) doi:10.1007/s11357-021-00500-4 16. A.
476 Gowrisankar, TMC Priyanka und S. Banerjee: Omicron: eine mysteriöse Variante der Besorgnis. *Eur Phys J Plus*,
477 137(1), 100 (2022) doi:10.1140/epjp/s13360-021-02321-y

478 17. A. Vitiello, F. Ferrara, AM Auti, M. Di Domenico und M. Boccellino: Fortschritte in der Entwicklung der
479 Omicron-Variante. *J Intern Med*, 292(1), 81-90 (2022) doi:10.1111/joim.13478

480 18. Y. Fan, X. Li, L. Zhang, S. Wan, L. Zhang und F. Zhou: SARS-CoV-2 Omicron-Variante: aktuelle
481 Fortschritte und Zukunftsperspektiven. *Signaltransduktionsziel Ther*, 7(1), 141 (2022) doi:10.1038/
482 s41392-022-00997-x 19. J. Fonager, M. Bennedbaek, P. Bager, J. Wohlfahrt, KM Ellegaard, AC Ingham, SM
483 Edslev, M. Stegger, RN Sieber, R. Lassauniere, A. Fomsgaard, T. Lillebaek, CW Svarrer, FT Moller, CH
484 Moller, R. Legarth, TV Sydenham, K. Steinke, SJ Paulsen, JAS Castruita, UV Schneider, CH Schouw, XC
485 Nielsen, M. Overvad, RT Nielsen, RL Marvig, MS Pedersen, L. Nielsen, LL Nilsson, J. Bybjerg-Grauholm, IH
486 Tarpgaard, TS Ebsen, JUH Lam, V. Gunalan und M. Rasmussen: Molekulare Epidemiologie von SARS
487 -CoV-2-Variante der Unterlinie Omicron BA.2 in Dänemark, 29. November 2021 bis 2. Januar 2022. *Euro-
488 Überwachung*, 27(10) (2022) doi:10.2807/1560-7917.ES.2022.27.10.2200181

489 20. LB Shrestha, C. Foster, W. Rawlinson, N. Tedla und RA Bull: Entwicklung der SARS-CoV-2-Omicron-
490 Varianten BA.1 bis BA.5: Auswirkungen auf die Immunflucht und -übertragung. *Rev Med Virol*, 32(5), e2381
491 (2022) doi:10.1002/rmv.2381

492 21. L. Yao, KL Zhu, XL Jiang, *Lancet Infect Dis*, 22(8), 1116-1117 (2022) doi:10.1016/
493 S1473-3099(22)00410-8

494

495 22. S. Torii, C. Ono, R. Suzuki, Y. Morioka, I. Anzai, Y. Fauzyah, Y. Maeda, W. Kamitani, T. Fukuhara und Y.
496 Matsuura: Etablierung eines Reverse-Genetik-Systems für SARS -CoV-2 mittels zirkulärer Polymerase-
497 Verlängerungsreaktion. *Zellvertreter*, 35(3), 109014 (2021) doi:10.1016/j.celrep.2021.109014

498 23. TY Taha, IP Chen, JM Hayashi, T. Tabata, K. Walcott, GR Kimmerly, AM Syed, A. Ciling,
499 RK Suryawanshi, HS Martin, BH Bach, CL Tsou, M. Montano, MM Khalid, BK Sreekumar, G. Renuka Kumar, S.
500 Wyman, JA Doudna und M. Ott: Die schnelle Zusammenstellung von SARS-CoV-2-Genomen zeigt die
501 Abschwächung von die Omicron BA.1-Variante bis NSP6. *Nat Commun*, 14(1), 2308 (2023) doi:10.1038/
502 s41467-023-37787-0

503 24. W. Wang, X. Peng, Y. Jin, JA Pan und D. Guo: Reverse Genetics Systems für SARS-CoV-2. *J Med Virol*,
504 94(7), 3017-3031 (2022) doi:10.1002/jmv.27738

505 25. L. Xu, L. Bao, Q. Lv, W. Deng, Y. Ma, F. Li, L. Zhan, H. Zhu, C. Ma und C. Qin: Eine einzelne
506 Aminosäuresubstitution in Das HA-Protein verändert die Replikation und Pathogenität der 2009
507 pandemischen Influenzaviren A (H1N1) in vitro und in vivo. *Virology*, 7, 325 (2010) doi:10.1186/1743-422X-7-325

508 26. LA Silva, S. Khomandiak, AW Ashbrook, R. Weller, MT Heise, TE Morrison und TS Dermody: Ein
509 Einzelaminosäure-Polymorphismus im E2-Glykoprotein des Chikungunya-Virus beeinflusst die
510 Glykosaminoglykan-Nutzung. *J Virol*, 88(5), 2385-97 (2014) doi:10.1128/JVI.03116-13

511 27. KA Tsetsarkin, DL Vanlandingham, CE McGee und S. Higgs: Eine einzelne Mutation im Chikungunya-Virus
512 beeinflusst die Vektorspezifität und das epidemische Potenzial. *PLoS Pathog*, 3(12), e201 (2007) doi:10.1371/
513 journal.ppat.0030201

514 28. XC Tang, SS Agnihothram, Y. Jiao, J. Stanhope, RL Graham, EC Peterson, Y. Avnir, AS Tallarico, J. Sheehan, Q.
515 Zhu, RS Baric und WA Marasco: Identifizierung menschlicher neutralisierender Antikörper gegen MERS -CoV
516 und ihre Rolle bei der adaptiven Evolution des Virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111(19), E2018-26 (2014)
517 doi:10.1073/pnas.1402074111

518 29. J. Sui, DR Aird, A. Tamin, A. Murakami, M. Yan, A. Yammanuru, H. Jing, B. Kan, X. Liu, Q. Zhu,
519 QA Yuan, GP Adams, WJ Bellini, J. *PLoS Pathog*, 4(11), e1000197 (2008) doi:10.1371/
520 journal.ppat.1000197

521

522 30. J. ter Meulen, EN van den Brink, LL Poon, WE Marissen, CS Leung, F. Cox, CY Cheung, A.
523 Q. Bakker, JA Bogaards, E. van Deventer, W. Preiser, HW Doerr, VT Chow, J. de Kruif, JS Peiris und
524 J. Goudsmit: Humane monoklonale Antikörperkombination gegen das SARS-Coronavirus: Synergie und Abdeckung von
525 Escape-Mutanten. *PLoS Med*, 3(7), e237 (2006) doi:10.1371/journal.pmed.0030237
526 31. L. van Dorp, D. Richard, CCS Tan, LP Shaw, M. Acman und F. Balloux: Keine Hinweise auf eine erhöhte
527 Übertragbarkeit durch wiederkehrende Mutationen bei SARS-CoV-2. *Nat Commun*, 11(1), 5986 (2020)
528 doi:10.1038/s41467-020-19818-2

529

530 **Interessenkonflikt**

531 Die Autoren erklären, dass die Forschung in Abwesenheit jeglicher kommerzieller oder finanzieller Beziehungen
532 durchgeführt wurde, die als potenzieller Interessenkonflikt ausgelegt werden könnten.

533 Figurenlegenden

534 **Abb. 1. Mutationsuntergruppen des S-Proteins von SARS-CoV-2-Varianten.**

535 Sequenzen des S-Proteins von SARS-CoV-2-Varianten (Besorgniserregende Varianten, VOCs: Alpha:B.1.1.7, Beta:B.1.351,
536 Gamma:P1, Delta:B.1.617.2.63 und Omicron:BA.1; BA.2 und interessierende Varianten, VOIs: Lambda:C.37, Mu:B.1.621)
537 werden mit der SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-H1-Referenzsequenz und verschiedenen Aminosäuren (Aminosäureveränderung,
538 Deletion, und Insertion) und synonyme Änderungen von Nukleotiden werden angezeigt. Nicht-synonyme Änderungen
539 werden durch Aminosäureänderungen (Großbuchstaben) und synonyme Änderungen durch Nukleotidänderungen
540 (Kleinbuchstaben) angezeigt. Von Wuhan-Hu-H1 verschiedene Aminosäuren in jeder Variante gefunden: Alpha: B.1.1.7,
541 Beta: B.1.351, Gamma: P1, Delta: B.1.617.2.63, Lambda: C.37, Mu: B. 1.621 und Omicron: BA.1, BA.2 werden jeweils mit Rot,
542 Orange, Grün, Gelb, Aquamarin, Limette, tiefem Himmelblau und Blauviolett hervorgehoben. Bei Omicron übliche
543 Aminosäureveränderungen: BA.1 und BA.2 sind in Lila dargestellt.

544

545 **Abb. 2. Mutationen von S-Proteinen von SARS-CoV-2-Omicron-Isolaten.**

546 **(A)**Unterschiedliche Aminosäuren und gleichbedeutende Veränderungen der Nukleotide in S-Proteine von SARS-CoV-2
547 Omicron BA.1, BA.1.1-Isolaten und BA.1-0.1s im Vergleich zu SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-H1. Nukleotid-Deletionen und
548 -Insertionen waren „Deletion“ (Streichung: nt 21.766-21.771), "Streichung" (Löschung: nt 21.987-21.995), "Löschung"
549 " (Streichung: nt 22,194-22,196) und "Einfügung" (Einfügung zwischen 22.206-22.196) und eingeführte
550 Aminosäureänderungen waren H69_V70-, G142D_V143-_Y144-_Y145-, N211I_L212- bzw. 215ins.EPE. (B) Verschiedene
551 Aminosäuren und synonyme Nukleotidänderungen in S-Proteinen von SARS-CoV-2 Omicron BA.1.1-0.1-Isolaten. Von
552 Wuhan-Hu-H1 verschiedene Aminosäuren in jeder Variante gefunden: Alpha: B.1.1.7, Beta: B.1.351, Gamma: P1, Delta: B.
553 1.617.2.63, Mu: B.1.621 und Omicron: BA.1, BA.2 werden jeweils mit den Farben Rot, Orange, Grün, Gelb, Limette, tiefes
554 Himmelblau und Blauviolett hervorgehoben. Bei Omicron übliche Aminosäureveränderungen: BA.1 und BA.2 werden lila
555 hervorgehoben.

556

557 **Abb. 3. Geschätzte homologe Rekombinationsbruchpunkte des SARS-CoV-2 S-Gens von Omicron BA.1-0.1** 558 **oder BA.1.1-0.1.**

559 Sequenzalignment von Aminosäuren und ihren kodierenden Nukleotiden (Nt. 21.746-21.787; Nt. 22.658-22.702; Nt.
560 22.976-23.011 und Nt. 23.582-23.620), die den Mutationspunkt des SARS-CoV-2-S-Gens enthalten Omicron BA.1-Variante
561 im Vergleich zu SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-H1. Veränderte Nukleotide und Aminosäuren von Omicron BA.1 werden in roter
562 Schrift angezeigt. Geschätzte homologe Rekombinationsbruchpunkte des SARS-CoV-2 S-Gens von Omicron BA.1-0.1 oder
563 BA.1.1-0.1 werden durch Sternchen angezeigt.

564

565 **Abb. 4. Repräsentative Mutationen anderer SARS-CoV-2-Omicron-Isolate als S-Protein.**

566 **(A)**Repräsentative Aminosäuren und synonyme Veränderungen der Nukleotide der SARS-CoV-2 Omicron BA.1-,
567 BA.1.1-Isolate und BA.1-0.1 im Vergleich zu SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-H1.**(B)**Repräsentative Aminosäuren und
568 synonyme Veränderungen der Nukleotide von SARS-CoV-2 Omicron BA.1.1-0.1 im Vergleich zu SARS-CoV-2 Wuhan-
569 Hu-H1. Aminosäuren, die sich von Wuhan-Hu-H1 unterscheiden und in jeder Variante vorkommen: Alpha: B.1.1.7,
570 Lambda: C.37, Mu: B.1.621 und Omicron: BA.1, sind in Rot, Aquamarinblau und tiefem Himmelblau hervorgehoben
571 bzw. Blauviolett.

572 Bei Omicron übliche Aminosäureveränderungen: BA.1 und BA.2 sind in Lila dargestellt. Synonym für Nukleotidveränderungen:
573 c2470u, beobachtet in Omicron:BA.1.1, hauptsächlich blau dargestellt. Synonym und nicht-synonyme Veränderungen: u10135c
574 von nsp5, L106F in ORF3 und D343G in der N-Protein-Untergruppe, beobachtet in ~40 % von Omicron;

575 BA.1-0.1 sind mit Smaragd hervorgehoben-Grün. Unbestimmte Nukleotide oder Aminosäuren werden als UD bzw. X
576 angezeigt.

577

578 **Abb. 5. Mutationen von S-Proteinen der rekombinanten SARS-CoV-2-Omicron-BA.1-BA.2-Isolate und der SARS-CoV-2-**
579 **Omicron-BA.1- und BA.2-Isolate, die 2020 in Puerto Rico entdeckt wurden.**

580 **(A)**Unterschiedliche Aminosäuren und synonyme Veränderung der Nukleotide in S-Proteinen der rekombinanten SARS-
581 CoV-2 Omicron BA.1-BA.2-Isolate im Vergleich zu SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-H1. Nukleotid-Deletionen, „Deletions“ (Deletion: nt
582 21.633-21.641), führte die Aminosäureänderungen L24-_P25-_P26-_A27S ein.**(B)**Verschiedene Aminosäuren und synonyme
583 Veränderung von Nukleotiden in S-Proteinen des rekombinanten Isolats SARS-CoV-2 Omicron BA.1.1 und Omicron BA.1-
584 BA.2, hervorgehoben mit Magenta (GenBank: ON928946.1), Omicron BA.2 und Omicron 2-0.1(K440N), entdeckt in Puerto
585 Rico im Jahr 2020. Von Wuhan-Hu-H1 verschiedene Aminosäuren in jeder Variante gefunden: Alpha: B.1.1.7, Beta: B.1.351,
586 Gamma: P1, Delta: B .1.617.2.63, Mu: B.1.621 und Omicron: BA.1, BA.2 werden jeweils mit Rot, Orange, Grün, Gelb, Limette,
587 tiefem Himmelblau und Blauviolett hervorgehoben. Bei Omicron übliche Aminosäureveränderungen: BA.1 und BA.2 sind
588 violett hervorgehoben.

589

590 **Ergänzende Abbildung 1**

591 **In den Jahren 2015 und 2019 wurden in Seattle, USA, Stämme des menschlichen Coronavirus 229E entdeckt.**

592 Ausrichtung des Nukleotids**(A)**und Aminosäure**(B)**Sequenzen des S-Proteins der Stämme des menschlichen Coronavirus
593 229E, HCoV_229E/Seattle/USA/SC3112/2015 (GenBank: KY983587.1) und CoV_229E/Seattle/USA/SC0865/2019 (GenBank:
594 MN306046.1). Die Anzahl der zwischen ihnen beobachteten Nukleotidsubstitutionen betrug 32, die Zahl der
595 Aminosäuresubstitutionen betrug 18 und die Rate synonyme (14: 32-18)-nicht-synonymer Mutationen (18) zwischen
596 ihnen betrug 1,285

597

598 **Ergänzende Abbildung 2**

599 **Unterschiedliche Aminosäuren und synonyme Veränderungen von Nukleotiden in S-Proteinen von SARS-CoV-2**
600 **Omicron BA.2-Isolaten und BA.2-0.1s im Vergleich zu SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-H1.**

601 Nukleotid-Deletionen, „Deletions“ (Deletion: nt 21.633-21.641), führte die Aminosäureänderungen L24-_P25-_P26-_A27S ein.
602 Von Wuhan-Hu-H1 verschiedene Aminosäuren, die in jeder Variante gefunden wurden: Alpha: B.1.1.7, Beta: B.1.351 ,
603 Gamma: P1, Delta: B.1.617.2.63, Mu: B.1.621 und Omicron: BA.1, BA.2 werden mit Rot, Orange, Grün, Gelb, Limette, tiefem
604 Himmelblau und Blauviolett hervorgehoben . Bei Omicron übliche Aminosäureveränderungen: BA.1 und BA.2 sind violett
605 hervorgehoben.

606

607 **Ergänzende Abbildung 3**

608 **Geschätzte homologe Rekombinationsbruchpunkte des SARS-CoV-2 S-Gens der Omicron BA.2-0.1- oder BA.1-**
609 **BA.2-Rekombinante.**

610 **(A)**Sequenzabgleich der Aminosäuren und kodierenden Nukleotide (Nent. 22.658-22.702), die den Mutationspunkt
611 des SARS-CoV-2 S-Gens der Omicron BA.2-Varianten im Vergleich zu SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-H1 enthalten.**(B)**
612 Sequenzvergleich der Aminosäuren und kodierenden Nukleotide (Nent. 22.178-22.222), die den Mutationspunkt des
613 SARS-CoV-2 S-Gens der Omicron BA.1-, BA.2-Variante und des rekombinanten BA.1-BA.2-Isolats enthalten mit SARS-
614 CoV-2 Wuhan-Hu-H1. Veränderte Nukleotide und Aminosäuren der Omicron-Varianten BA.1, BA.2 und

615 Rekombinante BA.1-BA.2-Isolate im Vergleich zu SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-H1-Sequenzen werden in roter Schrift
616 angezeigt. Sternchen zeigen einen geschätzten homologen Rekombinationsbruchpunkt des SARS-CoV-2 S-Gens von
617 Omicron BA.2-0.1.

Abb. 3

21.750 21.760 21.770 21.780
 SARS-CoV-2_Wuhan-Hu-1 GUUACUUGGUUCCAUGCUAUACAUGUCUCUGGGACCAAUGGU
 SARS-CoV-2_Omicron_BA.1 GUUACUUGGUUCCAUGUUAU-----
 CUCUGGGACCAAUUGG* Haltepunkt
 VUWFHAIHVSGUNGVUWFH VICH- -SGUNG

A67VH69-V70-

22.660 22.670 22.680 22.690 22.700
 UCUGUCCUAUAUAAUCCGCAUCAUUUCCACUUUUUAAGUGUUAU
 UCUGUCCUAUAUAAUCUCGACCAUUUUUCACUUUUUAAGUGUUAU

 SVLYNSASFSTFKCYSVLYNLAPFTFKCY

S371LS373PS375F

22.980 22.990 23.000 23.010
 AUCUAUCAGGCCGGUAGCACACCUUGUAAUGGUGUU
 AUCUAUCAGGCCGGUAACAACCUUGUAAUGGUGUU
 * *
 IYQAGSTPCNGVIYQAGNKPCNGV

S477NT478K

23.590 23.600 23.610 23.620
 UAUCAGACUCAGACUAAUUCUCCUCGGCGGGCACGUAGU
 UAUCAGACUCAGACUAAGUCUCAUCGGCGGGCACGUAGU

 YQTQTNSPRRARSYQTQTKSHRRARS

N679K P681H

Ergänzende Abbildung 1

A

HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 1 ATGTTTGTACTGTGTCATATGCTTTGATGATTCGTTGGTCCAACACAAAT 60
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 1 ATGTTTGTACTGTGTCATATGCTTTGATGATTCGTTGGTCCAACACAAAT 60
61 GGAGCAACACTAGTCACTCTTTCCAGCCGGTCTGGTCTCCGGAAAGATGTT 120
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 61 GGAGCAACACTAGTCACTCTTTCCAGCCGGTCTGGTCTCCGGAAAGATGTT 120
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 61 GGAGCAACACTAGTCACTCTTTCCAGCCGGTCTGGTCTCCGGAAAGATGTT 120
121 CTGTTGGAGTGCGTGGTATATACCTCCCMCTTCAATTAATAGTTGCTCTCTA 180
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 121 CTGTTGGAGTGCGTGGTATATACCTCCCMCTTCAATTAATAGTTGCTCTCTA 180
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 121 CTGTTGGAGTGCGTGGTATATACCTCCCMCTTCAATTAATAGTTGCTCTCTA 180
181 ACTAATACCTACTGCTGTGATAGTGGTGTGACCTTGTACCTGCTGCTTAAT 240
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 181 ACTAATACCTACTGCTGTGATAGTGGTGTGACCTTGTACCTGCTGCTTAAT 240
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 181 ACTAATACCTACTGCTGTGATAGTGGTGTGACCTTGTACCTGCTGCTTAAT 240
241 TCGTATGCTGTTGCTGGCCGCACTTACTGCTGCTTAAATGACT 300
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 241 TCGTATGCTGTTGCTGGCCGCACTTACTGCTGCTTAAATGACT 300
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 241 TCGTATGCTGTTGCTGGCCGCACTTACTGCTGCTTAAATGACT 300
361 ATCAATTTGAAGAAACCTAGACGTGGACCTTGTAAACACTTATGCTGGT 420
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 361 ATCAATTTGAAGAAACCTAGACGTGGACCTTGTAAACACTTATGCTGGT 420
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 361 ATCAATTTGAAGAAACCTAGACGTGGACCTTGTAAACACTTATGCTGGT 420
481 TGTGTTTATTTATTCACAGACAGACTTTGGTTCAGGTGACTCACTGCTGG 480
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 481 TGTGTTTATTTATTCACAGACAGACTTTGGTTCAGGTGACTCACTGCTGG 480
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 481 TGTGTTTATTTATTCACAGACAGACTTTGGTTCAGGTGACTCACTGCTGG 480
541 TGTGTTTATTTATTCACAGACAGACTTTGGTTCAGGTGACTCACTGCTGG 540
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 541 TGTGTTTATTTATTCACAGACAGACTTTGGTTCAGGTGACTCACTGCTGG 540
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 541 TGTGTTTATTTATTCACAGACAGACTTTGGTTCAGGTGACTCACTGCTGG 540
601 TTTTATATAGCTTACTGACTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT 660
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 601 TTTTATATAGCTTACTGACTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT 660
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 601 TTTTATATAGCTTACTGACTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT 660
721 GCTACTATCTGCGACAGCTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT 720
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 721 GCTACTATCTGCGACAGCTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT 720
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 721 GCTACTATCTGCGACAGCTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT 720
781 TTTAATGCTGCAACACTGCTGCTATATATATTTAGCAATTTCTATTACAGA 780
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 781 TTTAATGCTGCAACACTGCTGCTATATATATTTAGCAATTTCTATTACAGA 780
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 781 TTTAATGCTGCAACACTGCTGCTATATATATTTAGCAATTTCTATTACAGA 780
841 CACCTGCTGAGTACTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT 840
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 841 CACCTGCTGAGTACTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT 840
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 841 CACCTGCTGAGTACTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT 840
901 ATGTTGTTGTTGTTAACTTGCACATACGCTGGCCGAGGACTTAATCTGCT 960
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 901 ATGTTGTTGTTGTTAACTTGCACATACGCTGGCCGAGGACTTAATCTGCT 960
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 901 ATGTTGTTGTTGTTAACTTGCACATACGCTGGCCGAGGACTTAATCTGCT 960
1021 CTGTTGTTTAAATATACAGTCCCAATTTTAACTAAAGCCCTGCTGTT 1020
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 1021 CTGTTGTTTAAATATACAGTCCCAATTTTAACTAAAGCCCTGCTGTT 1020
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 1021 CTGTTGTTTAAATATACAGTCCCAATTTTAACTAAAGCCCTGCTGTT 1020
1081 CACACACACACTTCACTACCAATTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT 1080
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 1081 CACACACACACTTCACTACCAATTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT 1080
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 1081 CACACACACACTTCACTACCAATTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT 1080
1141 ACTATACAGGGAAATGCCCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT 1140
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 1141 ACTATACAGGGAAATGCCCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT 1140
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 1141 ACTATACAGGGAAATGCCCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT 1140
1201 GCGAGCTATGTTTTCGTAAGAGATACCCGGTGGTGGCCAGCTTATAGGCT 1200
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 1201 GCGAGCTATGTTTTCGTAAGAGATACCCGGTGGTGGCCAGCTTATAGGCT 1200
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 1201 GCGAGCTATGTTTTCGTAAGAGATACCCGGTGGTGGCCAGCTTATAGGCT 1200
1261 AATTTGTTAACTAACTCATATATAGGCTATGTTGTTGCTGGAGTAGGCT 1260
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 1261 AATTTGTTAACTAACTCATATATAGGCTATGTTGTTGCTGGAGTAGGCT 1260
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 1261 AATTTGTTAACTAACTCATATATAGGCTATGTTGTTGCTGGAGTAGGCT 1260
1321 TGAATAACTACTAAATATACATATATGATGCTGCTGGCTGCTATTGCGAT 1320
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 1321 TGAATAACTACTAAATATACATATATGATGCTGCTGGCTGCTATTGCGAT 1320
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 1321 TGAATAACTACTAAATATACATATATGATGCTGCTGGCTGCTATTGCGAT 1320
1441 AGCAAGACACTTCTTATGATGATAGTACACTACACTACACTACACTTCTGG 1440
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 1441 AGCAAGACACTTCTTATGATGATAGTACACTACACTACACTACACTTCTGG 1440
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 1441 AGCAAGACACTTCTTATGATGATAGTACACTACACTACACTACACTTCTGG 1440
1501 TTTAAGACTTCTACTAGTACACTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT 1500
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 1501 TTTAAGACTTCTACTAGTACACTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT 1500
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 1501 TTTAAGACTTCTACTAGTACACTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT 1500
1561 CTGTTGTTTATCAGCAGCTTGTGCTGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 1560
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 1561 CTGTTGTTTATCAGCAGCTTGTGCTGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 1560
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 1561 CTGTTGTTTATCAGCAGCTTGTGCTGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 1560
1621 TGCAGCAGCTGTTTAACTTACTTACTTGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 1620
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 1621 TGCAGCAGCTGTTTAACTTACTTACTTGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 1620
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 1621 TGCAGCAGCTGTTTAACTTACTTACTTGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 1620
1681 TGTTCACACAGCTATCTTATGATAGTGTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 1680
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 1681 TGTTCACACAGCTATCTTATGATAGTGTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 1680
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 1681 TGTTCACACAGCTATCTTATGATAGTGTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 1680
1741 CTGTTTCACACAGCTATCTTATGATAGTGTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 1740
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 1741 CTGTTTCACACAGCTATCTTATGATAGTGTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 1740
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 1741 CTGTTTCACACAGCTATCTTATGATAGTGTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 1740

B

HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 1741 TCTATACCCCTCAATTGGACCACTTCTGTCAGGTTGACTATTACAAMTACAAGTCA 1800
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 1741 TCTATACCCCTCAATTGGACCACTTCTGTCAGGTTGACTATTACAAMTACAAGTCA 1800
1801 CTATACCCCTCAATTGGACCACTTCTGTCAGGTTGACTATTACAAMTACAAGTCA 1800
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 1801 CTATACCCCTCAATTGGACCACTTCTGTCAGGTTGACTATTACAAMTACAAGTCA 1800
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 1801 CTATACCCCTCAATTGGACCACTTCTGTCAGGTTGACTATTACAAMTACAAGTCA 1800
1861 CTTAAGCAGTATCTCTGCTTCAAAACTATGAAGCCCTTAAAGAAATAGCCGAT 1860
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 1861 CTTAAGCAGTATCTCTGCTTCAAAACTATGAAGCCCTTAAAGAAATAGCCGAT 1860
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 1861 CTTAAGCAGTATCTCTGCTTCAAAACTATGAAGCCCTTAAAGAAATAGCCGAT 1860
1921 CTTAAGCAGTATCTCTGCTTCAAAACTATGAAGCCCTTAAAGAAATAGCCGAT 1920
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 1921 CTTAAGCAGTATCTCTGCTTCAAAACTATGAAGCCCTTAAAGAAATAGCCGAT 1920
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 1921 CTTAAGCAGTATCTCTGCTTCAAAACTATGAAGCCCTTAAAGAAATAGCCGAT 1920
2041 AATGTTAGTATGTTTGGTACACCACTTAGAGCTATATACCTACTGCTGCCAGAG 2040
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 2041 AATGTTAGTATGTTTGGTACACCACTTAGAGCTATATACCTACTGCTGCCAGAG 2040
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 2041 AATGTTAGTATGTTTGGTACACCACTTAGAGCTATATACCTACTGCTGCCAGAG 2040
2101 GGTAGTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 2100
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 2101 GGTAGTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 2100
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 2101 GGTAGTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 2100
2161 TCTGACTTGGCTCTTGGCAGCAGTCAAAAAGTCTATAGGCTTCTGCTACTGCT 2160
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 2161 TCTGACTTGGCTCTTGGCAGCAGTCAAAAAGTCTATAGGCTTCTGCTACTGCT 2160
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 2161 TCTGACTTGGCTCTTGGCAGCAGTCAAAAAGTCTATAGGCTTCTGCTACTGCT 2160
2221 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2220
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 2221 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2220
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 2221 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2220
2281 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2280
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 2281 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2280
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 2281 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2280
2341 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2340
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 2341 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2340
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 2341 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2340
2401 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2400
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 2401 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2400
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 2401 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2400
2461 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2460
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 2461 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2460
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 2461 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2460
2521 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2520
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 2521 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2520
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 2521 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2520
2581 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2580
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 2581 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2580
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 2581 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2580
2641 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2640
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 2641 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2640
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 2641 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2640
2701 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2700
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 2701 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2700
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 2701 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2700
2761 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2760
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 2761 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2760
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 2761 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2760
2821 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2820
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 2821 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2820
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 2821 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2820
2881 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2880
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 2881 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2880
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 2881 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2880
2941 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2940
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 2941 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2940
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 2941 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 2940
3001 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3000
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 3001 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3000
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 3001 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3000
3061 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3060
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 3061 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3060
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 3061 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3060
3121 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3120
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 3121 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3120
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 3121 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3120
3181 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3180
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 3181 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3180
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 3181 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3180
3241 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3240
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 3241 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3240
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 3241 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3240
3301 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3300
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 3301 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3300
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 3301 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3300
3361 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3360
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 3361 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3360
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 3361 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3360
3421 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3420
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 3421 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3420
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 3421 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3420
3481 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3480
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 3481 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3480
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 3481 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3480
3541 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3516
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_seq 3541 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3516
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_seq 3541 CACTTGGCTTCCCTCATATATATAGGCTATGTTTGGCTGGCCCTGATGCT 3516

HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_Spike_seq 1 MFVLLVAYALHIZAGCTTNGTNTSHVNCVCGHSENVFAVSGGYIPSNFNNIFLL 60
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_Spike_seq 1 MFVLLVAYALHIZAGCTTNGTNTSHVNCVCGHSENVFAVSGGYIPSNFNNIFLL 60
61 TTTSSVVDGVRSPFOLLNCLVSSQSFITGFVYFNGTRGACKGFYNSADVIRYN 120
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_Spike_seq 61 TTTSSVVDGVRSPFOLLNCLVSSQSFITGFVYFNGTRGACKGFYNSADVIRYN 120
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_Spike_seq 61 TTTSSVVDGVRSPFOLLNCLVSSQSFITGFVYFNGTRGACKGFYNSADVIRYN 120
121 INFENLRRTGLTKTSYGAFFVYCNMTLNSVDGHPISGTVLGNFYCVNMTIGNETS 180
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_Spike_seq 121 INFENLRRTGLTKTSYGAFFVYCNMTLNSVDGHPISGTVLGNFYCVNMTIGNETS 180
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_Spike_seq 121 INFENLRRTGLTKTSYGAFFVYCNMTLNSVDGHPISGTVLGNFYCVNMTIGNETS 180
181 AFVGLPKTVREVFISRTGHFYNGYRFSLGVAVNPNVNTAATVCTVALASYADVL 240
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_Spike_seq 181 AFVGLPKTVREVFISRTGHFYNGYRFSLGVAVNPNVNTAATVCTVALASYADVL 240
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_Spike_seq 181 AFVGLPKTVREVFISRTGHFYNGYRFSLGVAVNPNVNTAATVCTVALASYADVL 240
241 VNSQTAIANITVNSVNLRCQDLSEDFPDGYSFPISQIPVELHVSIVLPYHKHTF 300
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_Spike_seq 241 VNSQTAIANITVNSVNLRCQDLSEDFPDGYSFPISQIPVELHVSIVLPYHKHTF 300
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_Spike_seq 241 VNSQTAIANITVNSVNLRCQDLSEDFPDGYSFPISQIPVELHVSIVLPYHKHTF 300
301 TLLVHFEHQRPQPKYCNRPVINTLANFNETKGPLCVDSHFHTFQVNNKLARWSA 360
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_Spike_seq 301 TLLVHFEHQRPQPKYCNRPVINTLANFNETKGPLCVDSHFHTFQVNNKLARWSA 360
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_Spike_seq 301 TLLVHFEHQRPQPKYCNRPVINTLANFNETKGPLCVDSHFHTFQVNNKLARWSA 360
361 SITDGNPCFSFGKLVNFKVGSVCSFLKDPGGCAMPIMANLVNKHSHNIGSLVYSWSDG 420
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_Spike_seq 361 SITDGNPCFSFGKLVNFKVGSVCSFLKDPGGCAMPIMANLVNKHSHNIGSLVYSWSDG 420
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_Spike_seq 361 SITDGNPCFSFGKLVNFKVGSVCSFLKDPGGCAMPIMANLVNKHSHNIGSLVYSWSDG 420
421 DVTGPKPKVEGVSFNMVNLKCTKYNIDVSGGVIRISNDTFLNGTLYTSTSNLGL 480
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_Spike_seq 421 DVTGPKPKVEGVSFNMVNLKCTKYNIDVSGGVIRISNDTFLNGTLYTSTSNLGL 480
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_Spike_seq 421 DVTGPKPKVEGVSFNMVNLKCTKYNIDVSGGVIRISNDTFLNGTLYTSTSNLGL 480
481 FKVDNGTYSITPCNPQDLVYQAVGMLSENFYSYGFVSNVEMPKFFYASNGTYN 540
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_Spike_seq 481 FKVDNGTYSITPCNPQDLVYQAVGMLSENFYSYGFVSNVEMPKFFYASNGTYN 540
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_Spike_seq 481 FKVDNGTYSITPCNPQDLVYQAVGMLSENFYSYGFVSNVEMPKFFYASNGTYN 540
541 CTDVLLYSSFGVADGSIIVAPQRNSYDVSVAIVLANSPISNMTSQVQELQITST 600
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_Spike_seq 541 CTDVLLYSSFGVADGSIIVAPQRNSYDVSVAIVLANSPISNMTSQVQELQITST 600
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_Spike_seq 541 CTDVLLYSSFGVADGSIIVAPQRNSYDVSVAIVLANSPISNMTSQVQELQITST 600
601 PIVDCSTYVNCNGRVELLKYQTSACKTIEDALRNSAMLESADVSEMLTFDKKAFTLA 660
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_Spike_seq 601 PIVDCSTYVNCNGRVELLKYQTSACKTIEDALRNSAMLESADVSEMLTFDKKAFTLA 660
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_Spike_seq 601 PIVDCSTYVNCNGRVELLKYQTSACKTIEDALRNSAMLESADVSEMLTFDKKAFTLA 660
661 NYSFSDYLNSSVPLSPRSGRVAGSAEDELFSKLVISGLTVDADYKCKTKGLSIA 720
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_Spike_seq 661 NYSFSDYLNSSVPLSPRSGRVAGSAEDELFSKLVISGLTVDADYKCKTKGLSIA 720
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_Spike_seq 661 NYSFSDYLNSSVPLSPRSGRVAGSAEDELFSKLVISGLTVDADYKCKTKGLSIA 720
721 DLCAQYINGIMVLPQDAERAMMYTGSLLGGALGLTSAISIFPSSLATQSRNLVYAL 780
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_Spike_seq 721 DLCAQYINGIMVLPQDAERAMMYTGSLLGGALGLTSAISIFPSSLATQSRNLVYAL 780
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_Spike_seq 721 DLCAQYINGIMVLPQDAERAMMYTGSLLGGALGLTSAISIFPSSLATQSRNLVYAL 780
781 QTDVQENQRLAASFNMKNTLVDAFVQNDATQTSQALQVATALNKIQDVNQQGN 840
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_Spike_seq 781 QTDVQENQRLAASFNMKNTLVDAFVQNDATQTSQALQVATALNKIQDVNQQGN 840
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_Spike_seq 781 QTDVQENQRLAASFNMKNTLVDAFVQNDATQTSQALQVATALNKIQDVNQQGN 840
841 SLNHLTSQLRNFQAISSSQIAYRDLIIQADQQVRLITGRLLANVFSHTLTKYTE 900
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_Spike_seq 841 SLNHLTSQLRNFQAISSSQIAYRDLIIQADQQVRLITGRLLANVFSHTLTKYTE 900
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_Spike_seq 841 SLNHLTSQLRNFQAISSSQIAYRDLIIQADQQVRLITGRLLANVFSHTLTKYTE 900
901 VRASRLAQVNEKVSQSKRYFCGNGHFSLVNAPEGLVFLHTLVLPQYKQVEA 960
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_Spike_seq 901 VRASRLAQVNEKVSQSKRYFCGNGHFSLVNAPEGLVFLHTLVLPQYKQVEA 960
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_Spike_seq 901 VRASRLAQVNEKVSQSKRYFCGNGHFSLVNAPEGLVFLHTLVLPQYKQVEA 960
961 WSGLCVDGINGVLRQPLNLKYEQNYRISIRMFEPRIPIADQVLENCNVTFNVIS 1020
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_Spike_seq 961 WSGLCVDGINGVLRQPLNLKYEQNYRISIRMFEPRIPIADQVLENCNVTFNVIS 1020
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_Spike_seq 961 WSGLCVDGINGVLRQPLNLKYEQNYRISIRMFEPRIPIADQVLENCNVTFNVIS 1020
1021 RSELQITVPEYDWNKTLQELSKYLPNVTVDLVQVQYTNLLNTESTEIMKSAEIL 1080
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_Spike_seq 1021 RSELQITVPEYDWNKTLQELSKYLPNVTVDLVQVQYTNLLNTESTEIMKSAEIL 1080
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_Spike_seq 1021 RSELQITVPEYDWNKTLQELSKYLPNVTVDLVQVQYTNLLNTESTEIMKSAEIL 1080
1081 YTVQKQLTLDINSTLVOLKWNLRVYIKNPPWVQIIVSIVLIFVSMLLCCSSTGC 1140
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_Spike_seq 1081 YTVQKQLTLDINSTLVOLKWNLRVYIKNPPWVQIIVSIVLIFVSMLLCCSSTGC 1140
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_Spike_seq 1081 YTVQKQLTLDINSTLVOLKWNLRVYIKNPPWVQIIVSIVLIFVSMLLCCSSTGC 1140
1141 GFFSFCASSIIGCCSTLTKPYDVEKHIZ 1171
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S3112_2015_Spike_seq 1141 GFFSFCASSIIGCCSTLTKPYDVEKHIZ 1171
HCoV_Z29E_Seattle_USA_S0865_2019_Spike_seq 1141 GFFSFCASSIIGCCSTLTKPYDVEKHIZ 1171

Ergänzende Abbildung 3

A

22.660 22.670 22.680 22.690 22.700

SARS-CoV-2_Wuhan-Hu-1. UCUGUCCUAUAUAAUUCGCAUCAUUUCCACUUUUAAAGUGUUAU

SARS-CoV-2_Omicron_BA.2 UCUGUCCUAUAUAAUUUCGCACCAUUUUUCGCUUUUAAGUGUUAU

Omicron_BA.2-0.1 Haltepunkt. *****

SVLYNSASFSTFKCYSVLYNFAPFFAFKCY

S371FS373PS375FT376A

B

22.180 22.190 22.200 22.210 22.220

SARS-CoV-2_Wuhan-Hu-1 AAGCACACGCCUAUUAUUUAGUGCGUGA-----UCUCCUCAGGGUUUU

SARS-CoV-2_Omicron_BA.1 AAGCACACGCCUAUUAU---AGUGCGUGAGCCAGAAGAUUCUCCUCAGGGUUUU

SARS-CoV-2_Omicron_BA.2 AAGCACACGCCUAUUAUUUAGGGCGUGA-----UCUCCUCAGGGUUUU

Omicron_BA.1-BA.2_rec AAGCACACGCCUAUUAU---AGGGCGUGAGCCAGAAGAUUCUCCUCAGGGUUUU

Omicron_BA.1-BA.2_rec Haltepunkt *****

KHUPINLVR - - - DLPQGFKHUPI- ICHVREPEDLPQGF

KHUPINLGR - - - DLPQGFKHUPI- ICH GREPEDLPQGF

N211-L212IV213G-Einfügung