



INFOTEXT 1

Virengenom

Anders als bei uns besteht das Genom von SARS-CoV-2 nicht aus DNA, sondern aus einzelsträngiger RNA mit positiver Polarität. Das bedeutet, es besitzt dieselbe Orientierung wie menschliche mRNA und kann von den Ribosomen von 5' in 3' – Richtung in ein Protein übersetzt werden (Modrow et al. 2010, S. 245).

Es codiert insgesamt für fünf, zur Vermehrung notwendige Proteine, und mehrere sogenannte akzessorische Proteine. Zu den für die Vermehrung unerlässlichen Proteinen zählen die RNA-Polymerase, deren Aufgabe die Vervielfältigung des RNA-Genoms ist, und die vier Strukturproteine N, E, M und S:

(N) Nucleocapsid: Wickelt das RNA-Genom auf.

(E) Virushülle: Kommt in der Virushülle in geringer Menge vor und übernimmt wichtige Funktionen bei der Vermehrung.

(M) Membranprotein: Ist in die Hülle eingebettet stabilisiert diese und übernehmen wichtige Funktionen bei der Infektion einer Wirtszelle.

(S) Spike-Protein: Befindet sich an der Außenseite des Viruspartikels und spielt eine wichtige Rolle bei der Aufnahme in die Wirtszelle. Außerdem ist es das Ziel der durch das Immunsystem produzierten, neutralisierenden Antikörper.

(Park 2020, S. 120)

Spike-Protein + ACE-2 Rezeptor

Die Bindung der Spike-Proteine an die spezifischen Rezeptoren der Wirtszelle führt zu einer Kette von Ereignissen innerhalb der Wirtszelle, beginnend bei der Aufnahme des Viruspartikels in die Zelle, über die Vervielfältigung der Proteine und des viralen Genoms bis hin zum Zusammenbau und der anschließenden Exocytose der fertigen Virionen (Paul S. Masters 2006, S. 216–217).

Doch wie funktioniert diese spezielle rezeptorvermittelte Endocytose genau und welche Aufgaben hat das Spike-Protein sonst noch?



Der für die Aufnahme von SARS-CoV-2 verantwortliche Rezeptor wird als ACE2-Rezeptor bezeichnet. Normalerweise ist er maßgeblich an der Regulierung der Herzfunktion beteiligt, diese Aktivität ist jedoch für SARS-CoV-2 nicht notwendig. Verschiedene Analysen haben darüber hinaus noch ergeben, dass selbst die Bindung verschiedenster Hemmstoffes im aktiven Zentrum des Enzyms weder Einfluss auf die Bindung noch auf die Rezeptorfunktion von ACE2 hat. (Paul S. Masters 2006, S. 220–221)

Das Spike-Protein besteht aus zwei etwa gleich großen Untereinheiten S1 und S2. Die S1-Domäne ist dabei diejenige Region, die in der sogenannten Rezeptorbindedomäne (RBD - der Teil des Spike-Proteins, der an den ACE2-Rezeptor bindet und den äußersten Punkt des Virus darstellt) die höchste Variation aufweist. Diese Bindung initiiert eine sogenannte Konformationsänderung im Spike-Protein. Dies ist eine Veränderung der räumlichen Struktur des Proteins (Konformation), sodass der S2-Teil des Spike-Proteins die Membranfusion (Verschmelzung der Virusmembran mit der Wirtszellenmembran) einleiten kann (Paul S. Masters 2006, S. 224–225).

Das Spike-Protein hat im Vergleich zu bereits bekannten Coronaviren eine sehr hohe Affinität zu den ACE2-Rezeptoren, was sich durch ausgetauschte Aminosäuren innerhalb des Proteins erklären lässt (Ciotti et al. 2020, S. 372).

Diese hohe Affinität lässt auch Rückschlüsse auf das Symptombild bei Infektionen mit SARS-CoV-2 zu. So sind viele der Rezeptoren in der Lunge zu verorten, trotzdem kommen sie in nahezu jeder Zelle des menschlichen Organismus vor. Die Lunge ist so der am stärksten betroffene Ort, dennoch kann es auch zu weiteren (multiplen) Organschädigungen kommen. Nicht selten ist im Falle schwerer Symptome auch das kardiovaskuläre System betroffen, welches mit Herzversagen oder Herzrhythmusstörungen reagiert (Ciotti et al. 2020, S. 366).

Interessant in diesem Zusammenhang ist eine weitere Funktion des Spike-Proteins, die bereits zuvor beobachtet werden konnte: Es verursacht eine Art "Verschmelzung" mit benachbarten Zellen und führt so zur Bildung vielkerniger, sogenannter Synzytien. Dies ermöglicht eine zusätzliche Ausbreitung der Infektion unter gleichzeitiger Umgehung der Immunüberwachung (Paul S. Masters 2006, S. 216–217). Wie effektiv dieser Mechanismus vonstatten geht, konnte ein Team des Paul-Ehrlich-Instituts in einer Laborreihe bestätigen. Sie zeigten, dass schon geringe Mengen Virusmaterial zu solchen Verschmelzungen führen können und belegten,



weshalb sich bei Covid-19-Patienten oft Synzytien finden lassen. Möglicherweise spielt diese Zellfusion auch für die Spätfolgen von Corona und die im Rahmen der Pandemie bekanntgewordene “Long Covid” Erkrankung eine wichtige Rolle (Theuerkauf et al. 2021).

Übertragung

Schon SARS-CoV, welches in den Jahren 2002/2003 eine Epidemie auslöste und den am engsten verwandten Coronavirus zu SARS-CoV-2 darstellt, war überaus gut an den menschlichen Organismus angepasst. Dies äußerte sich in den hohen Übertragungsraten von Mensch zu Mensch (Groneberg et al. 2005, S. 3). Für SARS-CoV-2 sind diese Übertragungsraten durch effektive Mutationen am Spike-Protein noch höher. Es verbreitet sich sehr effektiv und schnell über die Atemwege, wobei in diesem Zusammenhang vor allem die Tröpfcheninfektion und die Übertragung über Aerosole (Coronaviren, die als Schwebeteilchen in der Luft zu finden sind) zu nennen sind. Letztgenannter Übertragungsmechanismus ist es auch, der den Umgang deutlich erschwert (Ciotti et al. 2020, S. 367; Heidrich 2021, S. 2).

Dieser Übertragungsweg stellt auch einen der Kernunterschiede zwischen SARS-CoV und SARS-CoV-2 dar. Während die Übertragung im Falle von SARS-CoV nur durch direkten Kontakt mit infizierten Personen stattfinden konnte, war es möglich, den Ausbruch mittels Quarantänemaßnahmen einzudämmen (Maier et al. 2015, S. 13). Offensichtlich war dieses Vorgehen im Rahmen des Ausbruchs von SARS-CoV-2 nicht ausreichend, weshalb dieser in einer Pandemie mit globaler Tragweite mündete.

Bereits zu Beginn der Pandemie wurde vermutet, dass die Übertragung von COVID-19 schon asymptomatisch (also vor dem Auftreten erster Symptome) stattfinden kann. Dies erschwert(e) die Eindämmung zusätzlich. Die Praktik, Patienten unmittelbar nach Ausbruch der Krankheit in Quarantäne zu isolieren, schlug und schlägt hier fehl (Park 2020, S. 121).



LITERATURVERZEICHNIS INFOTEXT 1

Ciotti, Marco; Ciccozzi, Massimo; Terrinoni, Alessandro; Jiang, Wen-Can; Wang, Cheng-Bin; Bernardini, Sergio (2020): The COVID-19 pandemic. In: *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 57 (6), S. 365–388. DOI: 10.1080/10408363.2020.1783198.

Groneberg, David A.; Hilgenfeld, Rolf; Zabel, Peter (2005): Molecular mechanisms of severe acute respiratory syndrome (SARS). In: *Respiratory research* 6. DOI: 10.1186/1465-9921-6-8.

Heidrich, Peter (2021): Analysis and Numerical Simulations of Epidemic Models on the Example of COVID-19 and Dengue. Universität Koblenz-Landau, Koblenz. Fachbereich 3: Mathematik / Naturwissenschaften. Online verfügbar unter <https://kola.opus.hbz-nrw.de/frontdoor/index/index/docId/2185>, zuletzt geprüft am 13.01.2022.

Maier, Helena Jane; Bickerton, Erica; Britton, Paul (2015): Preface. Coronaviruses. In: *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 1282, S. v. DOI: 10.1007/978-1-4939-2438-7.

Modrow, Susanne; Falke, Dietrich; Truyen, Uwe; Schätzl, Hermann (2010): Molekulare Virologie. 3. Aufl. Heidelberg: Spektrum Akad. Verl.

Park, Su Eun (2020): Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). In: *Clinical and experimental pediatrics* 63 (4), S. 119–124. DOI: 10.3345/cep.2020.00493.

Paul S. Masters (2006): The Molecular Biology of Coronaviruses. In: , Bd. 66: Academic Press (Advances in Virus Research), S. 193–292. Online verfügbar unter <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352706660053>.

Theuerkauf, Samuel A.; Michels, Alexander; Riechert, Vanessa; Maier, Thorsten J.; Flory, Egbert; Cichutek, Klaus; Buchholz, Christian J. (2021): Quantitative assays reveal cell fusion at minimal levels of SARS-CoV-2 spike protein and fusion from without. In: *iScience* 24 (3), S. 102170. DOI: 10.1016/j.isci.2021.102170.