

# Infos zu Sars-CoV-2

Stand: Dezember 2021

## Inhalt:

[Das Virus](#)

[Die Impfstoffe](#)

[Die Tests](#)

[Die Vorgänge an und in der Wirtszelle](#)

Diese Informationen sind für die Lehrkraft gedacht; für den Unterricht würden sie erheblich zu weit führen. Die ersten drei Abschnitte dienen einem raschen Überblick; der vierte gibt Einblicke in die Mechanismen des Virus (Stand: November 2021).

## Das Virus

Das Virus SARS-CoV-2 ist der Erreger für die Covid-19-Pandemie ab Ende 2019 und gehört zu den Corona-Viren. (SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome corona virus type 2* = Corona-Virus Typ 2 für schweres Atemwegssyndrom. SARS-CoV-1 hat 2002/2003 die Sars-Pandemie verursacht.)

Die Krankheit, die von SARS-CoV-2 verursacht wird, heißt Covid-19: *corona virus disease 2019*.

Corona-Viren sind bei Säugetieren und Vögeln verbreitet.

Das Virion (= Viruspartikel außerhalb der Wirtszelle) ist annähernd kugelförmig und hat einen Durchmesser zwischen 80 und 140 nm <sup>(2)</sup> (andere Angabe: 60-140 nm bei <sup>(3)</sup>).

### Aufbau des Virus-Partikels <sup>(2)</sup>:

- 1-strängige RNA mit knapp 30.000 Nukleotiden (größtes bekanntes Genom bei RNA-Viren); das entspricht vermutlich dem Code für 26 virale Proteine <sup>(7, S. 42)</sup>
- Der RNA-Strang und etliche Moleküle des Strukturproteins N (für Nukleokapsid) bilden das sogenannte Nukleokapsid.
- Das Nukleokapsid ist umhüllt von einer Membran (Lipid-Doppelschicht), in welche die Strukturproteine S, E und M (für *spike, envelope, membrane*) eingebettet sind. Das S-Protein bildet die Spikes.
- Das S-Protein besteht aus zwei Untereinheiten (S1 und S2), die über eine Sollbruchstelle miteinander verbunden sind. Ein Virion enthält 24-40 Spikes (7, S. 40), die über die gesamte Oberfläche verteilt sind. Mit diesen abstehenden „Stacheln“ erinnert ein Schnittbild des Virions an eine Krone, die der Virengruppe den Namen verliehen hat (*corona*, lat.: Kranz, Krone).

Das Spikeprotein von Sars-CoV-2 dockt über die Spitze der S1-Untereinheit an den Rezeptor ACE-2 an, der in großer Menge auf menschlichen Zellen im Atemwegstrakt, Darm, Kreislaufsystem, Niere usw. sitzt. Beim Andocken wird das Spikeprotein an der Sollbruchstelle durch eine Protease, die außen auf der Wirtszelle sitzt, hydrolysiert, wodurch die Virus-RNA direkt in die Wirtszelle gelangt. <sup>(1) und (7, S. 42)</sup>

Von SARS-CoV-2 existieren mehrere Varianten, davon vier besorgniserregende (VOC: *variants of concern*), die mit den ersten vier Buchstaben des griechischen Alphabets bezeichnet werden. Für die Delta-Variante, die mehrere Mutationen im Gen für das Spike-Protein trägt, gibt es Hinweise auf eine erhöhte Übertragbarkeit sowie auf eine höhere Virulenz (d. h. eine höhere Erkrankungsrate). <sup>(1)</sup>

## Die Impfstoffe

Zur Vorbeugung gegen eine Infektion mit SARS-CoV-2 werden unterschiedlich konstruierte Impfstoffe eingesetzt, die alle den sogenannten Totimpfstoffen (im weiteren Sinne) zugeordnet werden, d. h. Lebensimpfstoff mit intakten Virionen wird nicht verwendet.

### a) mRNA-Impfstoffe <sup>(4)</sup>

Die Präparate von Curevac, BioNTech/Pfizer und Moderna basieren auf nicht-amplifizierender mRNA für das gesamte Spikeprotein. Nicht-amplifizierend bedeutet, dass im Zielorganismus die mRNA nicht weiter vervielfältigt wird.

Es handelt sich dabei um eine gentechnisch an wenigen Stellen modifizierte mRNA. Beispielsweise ist die CAP-Region methyliert, um sie zu stabilisieren; die Kernbase Uracil ist ersetzt durch N<sup>1</sup>-Methylpseudouridin, um die Translation zu fördern und eine Abwehrreaktion des Körpers zu verhindern (nicht bei Curevac); Kernbasen sind so ersetzt, dass im Spikeprotein die Aminosäuren Lysin (Position 986) und Valin (Position 987) durch Prolin ersetzt sind, wodurch die Sollbruchstelle stabilisiert wird, damit das Immunsystem seine Antikörper gegen ein intaktes Spikeprotein ausbilden kann.

Zum Schutz vor Ribonucleasen und phagozytierenden Immunzellen sowie zum erleichterten Eintritt in die Zielzelle wird die empfindliche mRNA in Lipid-Nanopartikel verpackt. Dafür kommen vier unterschiedliche Lipide zum Einsatz. Die Lipid-Nanopartikel neigen zur Zerfall und müssen deshalb gekühlt werden. Möglicherweise ist eines dieser Lipide (Polyethylenglycol) für allergische Reaktionen in seltenen Fällen verantwortlich.

mRNA-Impfstoffe enthalten im Gegensatz zu anderen Impfstoffen keine weiteren Zusatzstoffe und sollten deshalb besser verträglich sein.

In der Zielzelle wird die mRNA intensiv translatiert, das dabei entstehende modifizierte Spike-Proteine wird anschließend auf der Zelloberfläche präsentiert. Die Halbwertszeit der mRNA ist zwar länger als bei zelleigener mRNA, aber immer noch relativ kurz. Eine reverse Transcription in DNA und ein Einbau dieser DNA in das menschliche Genom gilt in dieser kurzen Zeit als praktisch unmöglich.

Ursprünglich ging man davon aus, dass mRNA zu instabil sei, um für Impfstoffe Verwendung zu finden. Aber in den frühen 1990er-Jahren wurde beobachtet, dass mRNA unter Umständen effektiver sein konnte als andere Wirkstoffe (einschließlich DNA). Seither wird an Medikamenten geforscht, die auf mRNA basieren, bis 2019 vorwiegend für die Krebstherapie. Die mRNA-Technologie blickt also auf eine Erfahrung von drei Jahrzehnten zurück. 2019 wurden weltweit zum ersten Mal Impfstoffe auf der Basis von mRNA entwickelt. <sup>(8)</sup>

### b) DNA-Impfstoffe (Vektor-Impfstoffe) <sup>(4)</sup>

Hier wird die Erbinformation für ein modifiziertes Spike-Protein in Form von DNA codiert. Als Vehikel dient die Hülle eines Adenovirus (wie auch bei der Grippe-Impfung). Adenoviren besitzen keine Membranhülle; antennenartige Proteine des Kapsids (die an den Satelliten Sputnik erinnern) dienen dem Andocken an die Zielzelle. Der Impfstoff von AstraZeneca und der russische Impfstoff Sputnik V sind Beispiele dafür.

Problem: Das Immunsystem reagiert bisweilen ziemlich heftig auf die Antigene im Kapsid des Adenovirus, v. a. bei der Zweitimpfung. Sputnik-V verwendet deshalb für die beiden Impfungen die Hüllen unterschiedlicher Adenoviren.

Die DNA wird in der Zielzelle mehrfach transkribiert, die entstehenden mRNA-Stränge werden intensiv translatiert, das entstehende Spike-Protein auf der Zelloberfläche präsentiert.

Theoretisch könnte die verabreichte DNA in menschliche Chromosomen eingebaut werden, aber das gilt als äußerst unwahrscheinlich.

### c) Spike-Proteine <sup>(4)</sup>

Bei sogenannten Subunit-Impfstoffen wie Novovax wird das Antigen selbst verabreicht, d. h. das Spike-Protein. Auch hier kommt nicht das originale Protein zum Einsatz, vielmehr ist die Sollbruchstelle stabilisiert (Austausch von zwei Aminosäuren jeweils gegen Prolin sowie Austausch von drei Arginin-Resten gegen Glutamin-Reste, um den Abbau durch Proteasen zu verzögern).

Die verwendeten Spike-Proteine werden in einer Zellkultur des Heerwurms (ein Schmetterling) produziert, in Lipid-Nanopartikel verpackt und mit dem Wirkverstärker Saponin versetzt.

### d) Ganzvirus-Totimpfstoff <sup>(5)</sup>

Die französisch-österreichische Firma Valneva entwickelt einen „klassischen“ Impfstoff mit einem abgeschwächten Erreger, der zwar in die Zielzelle eindringen, von ihr aber nicht vermehrt werden kann. Der chinesische Impfstoff Sinovac funktioniert ebenso. (Diese Methode wird bei der Impfung gegen Tetanus = Wundstarrkrampf, Polio = Kinderlähmung, Diphtherie, Tollwut oder FSME angewendet.)

Der Vorteil dabei ist, dass damit dem Immunsystem nicht nur das Spikeprotein, sondern auch andere Antigene (wie das E- oder das M-Protein) präsentiert werden, so dass die Chance besteht, dass mehrere Antikörper-Typen entstehen.

Der Impfstoff von Valneva enthält zwei Wirkverstärker. Den einen, Aluminiumhydroxid, hält das Stiko-Mitglied Christian Bogdan für problemlos, da seit Jahrzehnten verwendet; über den zweiten Wirkverstärker namens CpG 1018, der an Immunzellen andockt, ist dagegen noch zu wenig bekannt.

Für Menschen, die der mRNA- oder DNA-Technologie misstrauen, nicht aber den „klassischen“ Impfstoffen, wäre dies eine gute Alternative. Der Impfstoff von Valneva löst angeblich eine verstärkte T-Zell-Reaktion aus, dürfte also neben der Bildung entsprechender B-Gedächtniszellen zusätzlich die Bildung entsprechender T-Gedächtniszellen fördern. Während ich dieses Skript schreibe (November 2021), ist ein Antrag für Zulassung an die Europäische Arzneimittelbehörde geplant (!); die Untersuchungen der Phase 3 laufen noch bis 2022. Deshalb rät Bogdan im November 2021 bislang Ungeimpften, nicht noch Monate lang bis zur Zulassung dieses Ganzvirus-Impfstoffs zu warten.

### e) Nanopartikel-Impfstoff <sup>(10)</sup>

In den USA (Washington) wird seit Anfang 2020 an einem völlig neuartigen Impfstoff gearbeitet. Als Basis dient ein künstlich hergestelltes Nanopartikel aus kurzkettigen Proteinen, aus der kurze Polypeptidfäden herausragen. Auf diesen sind, wie ein Drachen an der Leine, etliche Exemplare (z. B. 60) der Rezeptorbindungs-Domänen der Spikeproteine so befestigt, dass sie wie beim echten Virus hin und her wackeln können. An einem einzigen Nanopartikel können mehrere verschiedene Varianten von Antigenen befestigt werden, so dass das Immunsystem unterschiedliche Antikörper entwickeln kann. Die klinische Testphase für diesen Impfstoff läuft seit Anfang 2021.

## Die Tests <sup>(6)</sup>

Corona-Tests unterscheiden sich einerseits darin, was sie nachweisen, und andererseits darin, wie schnell sie ablaufen (NB: Qualität braucht ihre Zeit!).

Ein Test sollte möglichst bei allen Nicht-Infizierten ein negatives und bei allen Infizierten ein positives Ergebnis zeigen. Das trifft aber nicht in allen Fällen zu:

- Die Spezifität des Tests gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine nicht infizierte Person durch ein negatives Testergebnis identifiziert wird: Bei einer Spezifität von 97 % werden 97 von 100 Gesunden erkannt, 3 erhalten ein falsch-positives Ergebnis.
- Die Sensitivität des Tests gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine infizierte Person durch ein positives Testergebnis identifiziert wird: Bei einer Sensitivität von 98 % werden 98 von 100 Infizierten erkannt, 2 erhalten ein falsch-negatives Ergebnis.

### a) Test auf das Viren-Genom

Mit diesem Test kann eine Infektion durch den Nachweis des Viren-Genoms festgestellt werden; er gilt als der „Gold-Standard“. Ablauf:

- Abstrich im tiefen Nasenraum durch medizinisch geschultes Personal
- im Labor: „Übersetzung“ der Viren-RNA in DNA durch Reverse Transkriptase
- im Labor: DNA-Replikation durch die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)
- Identifikation der Viren-DNA
- dabei Bestimmung des ct-Werts (*cycle-threshold*), also der Anzahl der Zyklen in der PCR, bis Viren-DNA nachweisbar ist (bei geringer Virenlast sind dazu viele Zyklen nötig, der ct-Wert ist hoch)

Das Ergebnis liegt frühestens nach 24 Stunden vor.

PCR-Schnelltest: Er findet vollständig in einer Kartusche statt, entspricht im Prinzip dem PCR-Labortest und liefert das Ergebnis nach zweieinhalb Stunden oder früher. Aber er ist deutlich weniger zuverlässig und liefert keinen ct-Wert.

Ein PCR-Test auf das Virengenom ist sinnlos in der Zeit nach einer Impfung mit mRNA- und DNA-Impfstoffen, bei denen künstlich Virengenom in den Patienten eingebracht wurde.

### b) Test auf Antigene

Mit diesem Test wird das Genprodukt nachgewiesen, also Teile von Proteinen aus der Virus-hülle. Er funktioniert vergleichbar einem Schwangerschaftstest und liefert bereits nach einer halben Stunde das Ergebnis in Form einer Verfärbung.

Allerdings ist er als Schnelltest nicht besonders zuverlässig. So können Proteine von Viren, die dem SARS-Cov-2 ähnlich sind, zu einem positiven Testergebnis führen. Zudem können Fehler bei der Probennahme zu falsch-negativen Ergebnissen führen. In einem frühen Stadium der Infektion kann die Menge an Antigenen noch unter der Nachweisgrenze liegen, was ebenfalls zu falsch-negativen Ergebnissen führt.

Die zugelassenen Antigen-Selbsttests funktionieren genauso; die Probe wird aus dem vorderen Nasenbereich entnommen, was zu Einbußen bei der Zuverlässigkeit führt. Nicht alle der käuflichen Antigen-Schnelltests besitzen die erforderliche Sensibilität <sup>(9)</sup>.

Ein Antigen-Test ist sinnlos in der Zeit nach einer Impfung, weil dabei entweder durch das verabreichte Viren-Erbgut das Antigen tragende Protein erzeugt wird bzw. dieses Protein direkt verabreicht wird.

### c) Test auf Antikörper

Hierbei wird der Erfolg des Immunsystems getestet. Weil die Antikörper sowohl als Reaktion auf eine Infektion mit dem echten Virus als auch als Reaktion auf eine Impfung entstehen können, kann mit diesem Test eine akute Infektion nicht nachgewiesen werden. Antikörper-Tests können Daten für medizinische Forschungsreihen liefern, aber bislang keine sinnvollen Aussagen für einzelne Patienten, weil (im Gegensatz zu Impfungen, die schon länger betrieben werden) bisher kein Schwellenwert für die Antikörper-Konzentration bekannt ist, ab der ein Patient als geschützt vor einer Infektion gilt.

Antikörper-Schnelltests liefern also keine individuell verwertbaren Aussagen und sind zudem weniger zuverlässig als der Labortest.

Ein weiteres Problem besteht darin, dass das Immunsystem Antikörper auf ähnliche Antigene von anderen Erregern gebildet haben kann, so dass ein positiver Nachweis bei einem Ungeimpften nicht eindeutig auf eine durchgemachte Infektion verweist (Kreuzreaktion).

### Die Vorgänge an und in der Wirtszelle <sup>(7)</sup>

Internationale wissenschaftliche Zusammenarbeit hat binnen weniger als zwei Jahren SARS-CoV-2 zu einem der am besten untersuchten Viren gemacht. Im Folgenden werden einige Details aus einem zusammenfassenden Artikel aus Spektrum der Wissenschaft vorgestellt.

Die Spike-Proteine von SARS-CoV-2 sind von Glykan-Molekülen (Zuckerverbindungen) teilweise umhüllt, so dass sie für das Immunsystem schlechter erkennbar sind. (S. 40)

Im Gegensatz zu anderen Viren besitzen die Spike-Proteine Gelenke, die sie beweglich machen. Möglicherweise hilft das beim Auffinden des Rezeptors ACE2. (S. 40)

Die Rezeptor-Bindungs-Domäne (RBD) des Spike-Proteins von SARS-CoV-2 ist gegenüber der von SARS-CoV-1 verändert und bindet zwei- bis viermal stärker an ACE2. (S. 40)

Nach dem Andocken der RBD an den Rezeptor ACE2 wird eine Protease, die auf der Oberfläche der Wirtszelle sitzt, wirksam. Dabei gibt es zwei Möglichkeiten:

- Bei der Protease Cathepsin L wird das angedockte Virus in ein Endosom verpackt und somit in die Wirtszelle aufgenommen (Endozytose). Dabei können antivirale Proteine die Virus-Partikel abfangen.
- Bei der Hydrolyse durch die Protease TMPRSS2 wird das Spike-Protein so verändert, dass hydrophobe Aminosäure-Reste freigelegt werden, die sofort in die Wirts-Membran eintauchen, so dass Virus-Membran und Wirts-Membran miteinander verschmelzen und die Virus-RNA direkt in das Cytoplasma gelangt. Weil dabei keine Endosomen in Aktion treten, können die antiviralen Proteine nicht angreifen. Dass SARS-CoV-2 die Wirtszellen deutlich schneller befällt als SARS-CoV-1, könnte auf diesem Effekt beruhen. (S. 42)

Wie alle Viren sorgt auch SARS-CoV-2 dafür, dass der Stoffwechsel der Wirtszelle umgesteuert wird. Folgende Mechanismen sind dafür bei SARS-CoV-2 nachgewiesen:

- Das Virusprotein Nsp1 aktiviert bestimmte RNAsen der Wirtszelle, welche mRNA-Moleküle zerstören, die keinen Virusmarker tragen. (S. 42)
- Außerdem blockiert Nsp1 den Eingangskanal bei etwa 70 % der Ribosomen. Die davon nicht betroffenen Ribosomen verbleiben zur Translation von Virus-RNA. (S. 43)
- Unter Beteiligung von Nsp1 werden die Kernporen verschlossen, so dass Wirts-mRNA nicht ins Zytoplasma austreten kann. Damit wird u. a. verhindert, dass Interferone gebildet werden, also Signal-Proteine, die das Immunsystem aktivieren. Dies geschieht bei SARS-CoV-2 erheblich effizienter als bei SARS-CoV-1. (S. 43)

Die Virologin Noam Stern-Ginossar vom Weizmann Institute of Science in Rehovot, Israel, die mit ihrem Team diese Mechanismen untersucht hat: „SARS-CoV-2 ist auf besondere Weise dazu befähigt, unsere Immunabwehr daran zu hindern, die Infektion in den Frühstadien zu erkennen und zu bekämpfen.“ Wenn das Alarmsystem dann endlich anspringt, kommt es oft zu einer überschießenden Immunreaktion. (S. 43)

Wie auch das HI-Virus oder das Herpes-simplex-Virus (aber anders als SARS-CoV-1) veranlasst SARS-CoV-2 bis zu 20 benachbarte Zellen dazu, mit der infizierten Zelle zu fusionieren. Das geschieht dadurch, dass neu produzierte Spike-Proteine in die Membran der Wirtszelle einwandern und an ACE2-Rezeptoren der Nachbarzellen andocken. Unter anderem fusionieren dabei sogar Lymphozyten (das war bisher nur bei Krebszellen bekannt, nicht bei Viren). (S. 44)

Andere Membranviren werden direkt unter der Zellmembran der Wirtszelle zusammengebaut und nehmen Stücke der Zellmembran als Außenhülle mit. Im Gegensatz dazu werden die Viruspartikel von SARS-CoV-1 im Golgiapparat zusammengebaut und gelangen entweder in Golgi-Vesikeln oder in Lysosomen (samt deren Membran) nach draußen. (S. 44)

### Quellen:

- (1) RKI: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=D228B647BF471B47156F3947B407C8DE.internet081?nn=13490888#doc13776792bodyText1](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=D228B647BF471B47156F3947B407C8DE.internet081?nn=13490888#doc13776792bodyText1) (aufgerufen am 12.11.2021)
- (2) RKI: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Virologische\\_Basisdaten.html;jsessionid=A9C155F7A643A2A8975F7C8ED4EB56B2.internet111?nn=13490888](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html;jsessionid=A9C155F7A643A2A8975F7C8ED4EB56B2.internet111?nn=13490888) (aufgerufen am 12.11.2021)
- (3) wikipedia, Stichwort: SARS-CoV-2 (aufgerufen am 12.11.2021)
- (4) Johannes Sander: Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 – eine Übersicht; in *Biologie in unserer Zeit* 1/2021, S. 21 ff
- (5) <https://www.apotheken-umschau.de/krankheiten-symptome/infektionskrankheiten/coronavirus/valneva-totimpfstoff-was-bisher-bekannt-ist-823581.html> (aufgerufen am 12.11.2021)
- (6) <https://www.apotheken-umschau.de/krankheiten-symptome/infektionskrankheiten/coronavirus/corona-nachweis-die-testverfahren-im-ueberblick-724147.html> (aufgerufen am 12.11.2021)
- (7) Megan Scudellari: Ein raffinierter Krankheitserreger. In *Spektrum der Wissenschaft* 12.2021, S. 38-45
- (8) Simone Giesler: Das Potenzial der mRNA-Technologie. In *Biologie in unserer Zeit* (biuz) 3|2021, Seiten 246-253.
- (9) <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/128900/Jeder-5-COVID-19-Antigenschnelltest-nicht-sensitiv-genug> (aufgerufen am 13.11.2021)
- (10) Rowan Jacobsen: Proteindesign – Wirkstoffe der Zukunft. In *Spektrum der Wissenschaft* 12.2021, S. 12-21

Thomas Nickl, Dezember 2021