

사스 코로나 바이러스 2

김 준 섭*

충청북도 증평군 대학로 61 한국교통대학교 생명공학과 27909

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

Jun-Sub Kim *

Department of Biotechnology, Korea National University of Transportation, Jeungpyeong 27909, Korea

ABSTRACT

Coronavirus has been plaguing humanity for a long time (1965~2020). There are several versions known to cause the common cold or flu, and recently two types have caused fatal diseases: severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS). However, the global pandemic triggered by novel coronavirus, SARS-CoV-2, caused extreme confusion and casualties compared to previous viruses. In just a few months, dozens of countries have triggered blockades, more than 1,878,581 people have died, and the disease continues to spread. While the world faces this urgent crisis, a large number of scientists have identified biomarkers that will be used as essential tools for virus detection, diagnosis and treatment, and these efforts are rapidly being used to develop a variety of new drugs and preventive vaccines. In less than a year, surprising achievements are being revealed by scientists and researchers, from the genomic sequence of SARS-CoV-2 to protein interactions with host factors. Indeed, it has emerged as an intensive scientific research subject on an unprecedented scale in the scientific area. The vaccine project successfully completed phase 3 clinical trials and began to be distributed, and anti-viral drug trials are also undergoing phase 3 clinical trials. Continuous studies are predicting the emergence of new biomarkers, and diagnostic tests are also becoming more elaborate. I'm sure the knowledge we've learned over the past year will help us put an end to the pandemic and help us better prepare for the next pandemic.

Key words : coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, ACE2, spike protein

1. 서 론

2019년 12월 31일 중국 우한에서 일반적이지 않은 폐렴 사례가 보고되었고, 이것은 신종 코로나 바이러스(SARS-CoV-2) 감염으로 확인되어 이 질병을 COVID-19로 명명되었다. 그 후 이 전염병은 총 213개 국가 및 지역으로 퍼져 8,600만 명이 넘는 감염자들 사이에서 180만 명이 넘는 사망자가 발생했다(2021년 1월 6일, Worldometers)(1). 바이러스의 감염 확산이 너무 빨라서 기존의 일반적인 방식으로 감염확산을 통제하거나 대응하기가 어려웠지만, 중국 우한에서는 완전한 봉쇄, 한국에서는 빠르고 광범위한 진단검사와 역학조사, 싱가포르, 대만 및 홍콩의 전방위적 역학조사에 이르기까지 많은 국가에서 바이러스 퇴치를 위해 매우 다르지만 효과적인 접근 방식을 통해 자국의 바이러스 감염

및 전파를 억제했다(2).

한국의 이번 신종 코로나 바이러스에 대한 대응은 매우 효율적으로 이루어져 전 세계의 많은 국가들의 방역 모델로 사용되어진 반면, 세계 최고의 생명과학 및 의학 기술을 보유한 미국은 연방 정부의 안일한 대응으로 미국과 전 세계 모두에서 비판을 받았으며, 그 결과 미국은 현재 전 세계에서 가장 많은 COVID-19 사례 및 사망 기록을 보유하고 있다(1, 3). 그럼에도 불구하고, 한국을 비롯한 많은 방역 선진국들이 이번 펜데믹으로부터 벗어나지 못하고 지속적으로 위협을 받고 있으며, SARS-CoV-2의 치료제 개발 및 백신 보급은 미국이 주도적인 역할을 하고 있다. 바이러스에 대응할 수 있는 최선의 선택은 예방이고, 그 무기는 현재까지 백신이 유일하기 때문에 능동적이고 효과적인 백신개발이 가능한 국가 시스템을 마련하는 것이 이번 펜데믹뿐만 아니라, 미래의 또 다른 펜데믹을 대비하는데 있어서 매우 중요하다.

* junsim@ut.ac.kr

본 리뷰에서는 펜데믹을 초래한 신종코로나 바이러스인 SARS-CoV-2의 기본적인 정보들과 함께 최근 연구들 중 진단 및 치료에 가장 중요한 요소로 알려진 숙주세포의 바이러스 수용체와 바이러스의 스파이크 단백질(Spike protein)에 대하여 논하고자 한다.

II. 본 론

1. SARS-CoV-2 structure, RNA genome and proteins

COVID-19의 병원체인 SARS-CoV-2는 원래의 SARS(severe acute respiratory syndrome) 바이러스와 유전학적으로 매우 유사하다는 점에서 이름이 붙여졌다. 비교적 빠른 시간 안에 많은 연구들을 통하여 바이러스의 전체 게놈이 시퀀싱되었으며, 바이러스 표면에 있는 단백질의 모양과 구조를 완전히 밝혀내었다. 이러한 노력들과 정보들은 펜데믹에 대응하기 위한 진단 및 치료에 사용할 수 있는 바이오 마커를 확인하는 데 매우 중요하다.

기존에 이미 알려진 코로나 바이러스인 SARS-CoV 및 MERS-CoV와 유사하게, SARS-CoV-2는 외피(envelope)를 갖는 positive-sense single-stranded RNA virus이며, 약 30,000 개의 RNA 염기를 가지고 있다. 코로나 바이러스 입자의 네 가지 주요 구조 단백질은 크라운형 스파이크(Spike-) 당 단백질, 막(Membrane-) 당 단백질, 바이러스 표면의 외피(Envelope-) 단백질 및 뉴클레오캡시드(Nucleocapsid-) 단백질이다(4, 5).

M- 및 E-단백질은 RNA 게놈을 보호하는 외피의 구형 구조를 형성하며, N-단백질은 RNA 게놈을 둘러싸고 있다. 외피에 존재하는 S-단백질은 SARS-CoV-2의 표적 세포로의 진입을 위해 감염을 위한 표적 세포의 수용체와 결합할 수 있는 돌출부를 형성한다. 염기서열 분석을 통해 SARS-CoV-2 게놈의 S-단백질 구조와 염기서열들이 박쥐로부터 획득되어진 것이 밝혀져 있다(6).

2. The origin of SARS-CoV-2

SARS-CoV-2가 어떻게 인간 세계에 들어 왔는지에 대한 다양한 이론들 중 한 가지는 연구 실험실에서 유래했다는 것이다. 그러나 대부분의 과학자들은 바이러스가 환경의 자연 선택을 통해 시작되었다는 확고한 입장을 유지하고 있다. 과학적인 연구결과들에 따르면 바이러스는 박쥐에서 유래한 다음 최종적으로 인간 집단으로 이동하기 전에 중간 벡터가 존재하며, 바이러스 S-단백질 구조와 게놈 서열에 대한 여러 분석 결과, 박쥐의 SARS-CoV-2를 인간으로 전달

한 것은 천산갑(*Pangolins*)으로 확인되었다(6, 7). 또한 최근 박쥐에서 발견된 새로운 RmYN02 바이러스는 기존 스파이크 단백질에 아미노산 삽입 돌연변이가 발견되었고, 이는 SARS-CoV-2와 유사한 자연진화를 뒷받침하는 증거를 제공한다. 따라서 많은 과학자들은 SARS-CoV-2의 근본적인 기원이 실험실이나 의도적으로 조작된 바이러스가 아니라, 자연 선택의 결과라고 설명하고 있다(8).

3. SARS-CoV-2 entry required factors

다른 대부분의 바이러스와 마찬가지로 SARS-CoV-2는 바이러스 입자 표면의 스파이크 단백질(S-단백질)과 숙주 세포막의 수용체 단백질 간의 상호작용을 통해 숙주 세포에 침입한다. 바이러스는 세포 내부에 들어가면 세포의 생식과 관련된 시스템을 가로채 더 많은 바이러스 사본을 생성하여 결국 더 많은 세포를 감염시킨다. 구조 분석 연구에 따르면 바이러스에 대한 세포 수용체는 angiotensin-converting enzyme 2 receptor(ACE2)로 밝혀졌다(9-11). 또한, SARS-CoV-2는 세포내로 진입하기 위해서는 숙주세포의 furin과 TMPRSS2 단백질이 필요하다. 이 두 효소는 바이러스 S-단백질을 절단하고 활성화함으로써 바이러스와 세포의 융합을 활성화한다(12, 13). 또한, 잠재적으로 COVID-19 치료의 표적이 될 수 있는 SARS-CoV-2와 인간 숙주 세포 사이에 몇 가지 다른 단백질-단백질 상호 작용이 보고되고 있다(14).

4. ACE2 and TMPRSS2 as potential therapeutic targets

SARS-CoV-2의 세포내로의 진입은 ACE2 수용체와 세린 프로테아제인 TMPRSS2에 크게 의존적이며, *in vitro* 실험에서 세린 프로테아제 억제제인 Camostat mesylate에 의해 차단되는 것이 확인되었다(10). 이 발견은 바이러스 S-단백질 및 세포의 TMPRSS2가 SARS-CoV-2 치료를 위한 중요한 타겟이 될 수 있음을 시사한다. 결국, 스파이크 단백질의 항체뿐만 아니라, Camostat mesylate와 유사한 프로테아제 억제제들이 잠재적 치료제로의 사용을 고려해볼 만하다.

가용성 ACE2는 SARS-CoV S-단백질의 결합을 차단하여 바이러스 복제를 늦추는 데 효과적이었을 뿐만 아니라(15), ACE2와 Angiotensin은 다양한 폐 손상을 보호하는 것으로 알려져 있기 때문에(16, 17), 이를 SARS-CoV-2에 적용하는 것도 필요해 보인다.

ACE2는 SARS-CoV 및 SARS-CoV-2의 수용체이지만, 신체 내의 주요 역할은 혈압, 혈액량 및 전해질 균형을 조절하는 Renin-angiotensin-aldosterone system의 조절자 역할을 수행한다. ACE2가 SARS-CoV-2 바이러스 진입에서 매우 중

요한 역할을 담당하기 때문에, ACE 억제제 및 Angiotensin 수용체 차단제와 같은 항 고혈압 약물의 사용은 COVID-19의 심각성과 사망률에 영향을 미칠 수 있다(16, 17). 첫번째로 ACE 억제제는 ACE와 ACE2 사이의 높은 서열 유사성으로 인해 잠재적으로 ACE2를 억제할 수 있고, 두번째는 ACE 억제제 및 Angiotensin 수용체 차단제의 사용은 ACE2의 발현을 증가시켜 환자가 바이러스 숙주 세포 진입 및 증식에 더 취약하도록 할 수 있다. 이전 연구에 따르면 임상 사용시 ACE 억제제가 ACE2 활성화에 직접적인 영향을 미치지 않는 것으로 나타났지만(18), COVID-19 발병 및 사망에 대한 ACE2 발현의 중요성은 아직 명확하지 않으며, 추가 조사가 필요한 것으로 사료된다(16, 17).

5. ACE2 expression in susceptible cell types and at-risk human populations

1) SARS-CoV-2 바이러스 친화성

ACE2는 인간의 코, 폐, 심장, 신장, 내장, 뇌 및 고환에서 발현되는 것으로 알려져 있다(19). 특히, 호흡기 세포들은 바이러스 S-단백질과 결합하는 ACE2와 세포막 융합을 활성화하는 TMPRSS2를 높은 수준으로 발현하기 때문에 코로나 바이러스 감염에 매우 취약하다. 여러 연구 결과들에 따르면 ACE2 발현 수준이 높을수록 COVID-19 위험이 더 높다. 최근 단일 세포 시퀀싱 데이터 연구를 통해 COVID-19가 호흡기 질환뿐만 아니라, 위장관, 신경계 및 신체의 여러 기관들에 다양한 질환 및 합병증을 야기한다고 보고하였다(20).

2) 취약한 세포 유형

SARS-CoV-2는 초기 감염 부위로 확인된 코와 폐의 호흡기 비말을 통해 사람들 간에 전염된다. 단일 핵 및 단일 세포 RNA 시퀀싱을 사용한 연구들에서는 ACE2와 TMPRSS2가 호흡기 조직의 다양한 세포 유형 중에서 *bronchial transient secretory* 세포에서 가장 풍부하게 발현된다고 보고하였고(21), 다른 연구에서도 ACE2 및 TMPRSS2 유전자는 코 상피 세포, 특히 코의 *goblet*과 *ciliated* 세포에서 높은 발현을 확인했다(22, 23). 호흡기의 세포들 외에도 눈과 일부 다른 기관의 세포에도 중요한 바이러스 진입 단백질이 포함되어 있다. 예를 들어, 위장 세포에서도 ACE2가 발현된다. 3D 모델에서 수행된 연구에 따르면 SARS-CoV-2는 기도뿐만 아니라, *gastrointestinal* 세포를 감염시킬 수 있다고 보고하였다(24). 비록, *in vivo* 실험결과는 포함되지 않아서 실제로 *gastrointestinal* 세포가 감염되어 바이러스 입자를 생성할 수 있는지 여부는 불분명하지만, SARS-CoV-2는 호흡기 증상이

해결된 지 한참 후에 인간의 대변에서 발견되었고, COVID-19 환자의 위장 질환 증상이 나타나는 것이 보고되었기 때문에(3), 대변을 통한 전파 가능성도 고려해야만 한다.

3) 감수성 인간 집단

연구에 따르면 기관지 세포의 ACE2 수용체 밀도는 나이가 들수록 더 높고, 남성이 여성에 비해 높은 것으로 보고되었고, 이는 역학 연구에서 보고된 노인과 남성의 감염률이 더 높은 것과 관련이 있어 보인다(21). 혈장 내의 ACE2도 여성보다 남성에서 훨씬 더 높은 수준으로 보고되었다(25). 특히 ACE2 단백질은 고환에서 높은 수준으로 발현되기 때문에 감염과 사망률에서 관찰되는 성별 차이를 설명할 수 있어 보인다(26). 또한, 연령에 따라 보고되는 비강 상피의 ACE2 유전자 발현은 성인보다 어린 어린이에서 현저히 낮기 때문에 COVID-19가 어린이의 감염수준이 낮은 이유를 말해준다(27). 현재 담배 흡연자 및 만성 폐쇄성 폐 질환이 있는 사람의 기도, 상피, 폐 세포는 ACE2 수치가 증가하기 때문에(28), 금연은 COVID-19 감염을 줄일 수 있음을 시사한다.

4) 중증도와 관련된 유전적 변이

심혈관 및 폐 질환과 관련된 것으로 알려진 ACE2 유전자의 다른 유전적 변이는 감염된 개인을 더 심각한 COVID-19 질병에 걸리게 할 수 있다(29). 최근 연구에 따르면 유전자 SLC6A20(ACE2와 결합하는 아미노산 수송체) 및 TLR7 (toll-like receptor 7)도 COVID-19 중증도와 관련이 있는 것으로 알려졌다(30, 31).

5) 혈액형 및 ABO 유전자

여러 연구에서 혈액형이 COVID-19의 감수성과 중증도에 영향을 줄 수 있다고 보고하였다(32, 33). 최근, 캘리포니아에 있는 생명공학 회사는 이 연관성을 입증하는 결과로 O형 그룹이 다른 모든 혈액형과 비교할 때 SARS-CoV-2에 대해 보호하는 것으로 보고했지만, 혈액형자 그룹은 O형 혈액 내의 anti-A antibody IgG가 혈액형 자체보다 COVID-19 보호를 위한 바이오 마커로서 더 중요하다고 설명한다(34).

III. 결 론

코로나 바이러스는 오랫동안(1965~2020) 인류를 괴롭히고 있다. 일반적인 감기나 독감을 유발하는 것으로 알려진 여러 버전이 있으며, 최근에는 두 가지 유형, 즉 심각한 급

성 호흡기 증후군(SARS)과 중동 호흡기 증후군(MERS)의 두 가지 유형이 치명적인 질병을 일으켰다. 그러나 이번 신종 코로나 바이러스인 SARS-CoV-2가 촉발한 전 세계적인 팬데믹은 이전의 바이러스들에 비해서 극심한 혼란과 인명 피해를 야기했다. 불과 몇 달 만에 여러 국가에서 봉쇄를 촉발하고, 1,878,581명 이상의 생명이 사라졌고, 질병은 계속해서 퍼지고 있다.

전 세계가 이러한 긴급한 위기에 직면하고 있는 동안, 많은 수의 과학자들은 바이러스 탐지, 진단 및 치료를 위한 필수 도구로 사용될 바이오마커들을 규명하였고, 이러한 노력들은 다양한 신약 및 예방 백신 개발에 신속하게 이용되고 있다. 불과 일 년도 안 되는 기간 동안 SARS-CoV-2의 게놈 서열(야생형 및 돌연변이)에서 숙주 인자와의 단백질 상호작용에 이르기까지 놀라운 성과들이 과학자들과 연구자들로부터 밝혀지고 있다. 실로 과학계에서는 전례없는 규모의 집중적인 과학 연구 주제로 대두되었다. 백신 프로젝트가 성공적으로 임상 3상을 끝내고 보급이 시작되었으며, 항 바이러스 약물 실험 또한 임상 3상이 진행되고 있다. 지속적인 연구들은 새로운 바이오 마커의 등장을 예고하고 있으며, 진단 검사 또한 더욱 정교해져가고 있다. 지난 1년 동안 우리가 배운 지식들은 팬데믹을 종식시키고, 다음 유행에 더 잘 대비하는 데 많은 도움을 줄 수 있을 것이라 확신한다.

참고문헌

- Worldometers. (2020) COVID-19 Coronavirus Pandemic Live Updates. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- Hsiang S, Allen D, Annan-Phan S. (2020) The effect of large-scale anti-contagion policies on the COVID-19 pandemic. *Nature*. 584, 262~7.
- Zhang L, Guo H. (2020) Biomarkers of COVID-19 and technologies to combat SARS-CoV-2. *Advances in Biomarker Sciences and Technology*. 2, 1~23.
- Chan JF, Kok KH, Zhu Z. (2020) Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microb Infect*. 9, 221~36.
- Tan YJ, Lim SG, Hong W. (2005) Characterization of viral proteins encoded by the SARS-coronavirus genome. *Antivir Res*. 65, 69~78.
- Zhang C, Zheng W, Huang X, et al. (2020) Protein structure and sequence reanalysis of 2019-nCoV genome refutes snakes as its intermediate host and the unique similarity between its spike protein insertions and HIV-1. *J Proteome Res*. 19, 1351~60.
- Lam TT, Shum MH, Zhu HC. (2020) Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 583, 282~5.
- Zhou H, Chen X, Hu T. (2020) A novel bat coronavirus closely related to SARS-CoV-2 contains natural insertions at the S1/S2 cleavage site of the spike protein. *Curr Biol*. 30, 1~8.
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. (2020) The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 26, 450~2.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S. (2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 181, 271~80.
- Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. (2020) Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 367, 1444~8.
- Glowacka I, Bertram S, Muller MA. (2011) Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol*. 85, 4122~34.
- Shang J, Wan Y, Luo C. (2020) Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 117, 11727~34.
- Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M. (2020) A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 583, 459~68.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N. (2003) Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 426, 450~4.
- Patel AB, Verma A. (2020) COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: What is the evidence? *J Am Med Assoc*. 323, 1769~70.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. (2020) Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with covid-19. *N Engl J Med*. 382, 1653~9.

-
18. Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, Turner AJ, Hooper NM. (2004) Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J.* 383, 45~51.
19. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. (2020) Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 9, 45.
20. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P. (2020) Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 395, 1417~8.
21. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T. (2020) SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J.* 39, e105114.
22. Sungnak W, Huang N, Becavin C. (2020) SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 26, 681~7.
23. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK. (2020) SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell.* 181, 1016~35.
24. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J. (2020) SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science.* 369, 50~4.
25. Sama IE, Ravera A, Santema BT. (2020) Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J.* 41, 1810~7.
26. Shastri AWJ, Agrawal S, Chatterjee N. (2020) Delayed clearance of SARS-CoV2 in male compared to female patients: High ACE2 expression in testes suggests possible existence of gender-specific viral reservoirs. *medRxiv.*
27. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. (2020) Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *J Am Med Assoc.* 323, 2427~9.
28. Leung JM, Yang CX, Tam A. (2020) ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: Implications for COVID-19. *Eur Respir J.* 55, 2000688.
29. Hou Y, Zhao J, Martin W. (2020) New insights into genetic susceptibility of COVID-19: An ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. *BMC Med.* 18, 216.
30. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L. (2020) Genome-wide association study of severe covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med.* 383, 1522~34.
31. van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J. (2020) Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *J Am Med Assoc.* 324, 663~73.
32. Li J, Wang X, Chen J, et al. (2020) Association between ABO blood groups and risk of SARS-CoV-2 pneumonia. *Br J Haematol.* 190, 24~7.
33. Zhao J, Yang Y, Huang H. (2020) Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. *medRxiv.*
34. Gerard C, Maggipinto G, Minon JM. (2020) COVID-19 and ABO blood group: Another viewpoint. *Br J Haematol.* 190, e93~e94.
-
- Received Nov. 28, 2020, Revised Dec. 8, 2020, Accepted Dec. 13, 2020