Korean J Clin Lab Sci. 2020;52(4):297-309

https://doi.org/10.15324/kjcls.2020.52.4.297

Korean Society for Clinical Laboratory Science

Korean Journal of CLINICAL LABORATORY SCIENCE

REVIEW ARTICLE

Coronaviruses: SARS, MERS and COVID-19

Eun-Joong Kim[1], Dongsup Lee[2]

[1]Department of Clinical Laboratory Science, Chungbuk Health & Science University, Cheongju, Korea
[2]Department of Clinical Laboratory Science, Hyejeon College, Hongseong, Korea

코로나바이러스: 사스, 메르스 그리고 코비드-19

김은중[1], 이동섭[2]

[1]충북보건과학대학교 임상병리과, [2]혜전대학교 임상병리과

ARTICLE INFO

Received November 9, 2020
Revised November 13, 2020
Accepted November 16, 2020

Key words
Coronavirus
COVID-19
MERS
SARS
Viral genome

ABSTRACT

Coronaviruses were originally discovered as enzootic infections that limited to their natural animal hosts, but some strains have since crossed the animal-human species barrier and progressed to establish zoonotic diseases. Accordingly, cross-species barrier jumps resulted in the appearance of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 that manifest as virulent human viruses. Coronaviruses contain four main structural proteins: spike, membrane, envelope, and nucleocapsid protein. The replication cycle is as follows: cell entry, genome translation, replication, assembly, and release. They were not considered highly pathogenic to humans until the outbreaks of SARS-CoV in 2002 in Guangdong province, China. The consequent outbreak of SARS in 2002 led to an epidemic with 8,422 cases, and a reported worldwide mortality rate of 11%. MERS-CoVs is highly related to camel CoVs. In 2019, a cluster of patients infected with 2019-nCoV was identified in an outbreak in Wuhan, China, and soon spread worldwide. 2019-nCoV is transmitted through the respiratory tract and then induced pneumonia. Molecular diagnosis based on upper respiratory region swabs is used for confirmation of this virus. This review examines the structure and genomic makeup of the viruses as well as the life cycle, diagnosis, and potential therapy.

Copyright © 2020 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

서 론

2019년 2월 말 중국의 우한에서 중증 급성 호흡기 증후군(severe acute respiratory syndrome, SARS)을 유발하는 새로운 코로나바이러스(novel coronavirus)가 등장하였으며, 현재 중국을 비롯하여 전 세계로 확산되어 많은 발병사례들이 보고되고 있다. 2020년 9월 세계적으로 200여 이상의 국가에서 발발하고 있으며, 4천만 명 이상이 감염되었고, 백만 명 이상이 사망하였다(WHO). 새로운 코로나바이러스의 감염과 관련된 임상 증후군으로 가벼운 상부 호흡기 질환으로부터 중증의 폐렴과 급성 호흡곤란 증후군과 사망에 이르기까지 중증도가 매우 가변적인 호흡기 증후군이 특징이다.

코로나바이러스(coronaviruses, CoVs)는 라틴어의 왕관과 유사한 바이러스 입자(crown-like viral particle)란 의미에서 명명되었으며, 바이러스의 표면에 클럽 모양(club-shape)의 구조단백질의 돌기들이 태양광선과 같다 하여 태양 코로나(solar corona)라고도 한다[1, 2].

코로나바이러스는 주로 조류와 포유류 등 동물에게 동물지방병(enzootic) 감염을 유발하지만, 또한 동물-인간 종(species) 장벽을 넘어 인간에게 동물기원(zoonotic) 감염이 가능하다는 것을 알게 되었다[3]. 코로나바이러스는 포유류, 조류, 사람에게서 호흡기, 위장관 그리고 중추신경계 감염에 대한 다양한 질병을 유발하며, 지난 50년 동안 인간과 동물성 질병을 일으키는 다양한 코로나바이러스가 출현했다[4].

Corresponding author: Dongsup Lee
Department of Clinical Laboratory Science, Hyejeon College, 25 Daehak-gil, Hongseong 32244, Korea
E-mail: eastern3547@naver.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4375-2731

pISSN 1738-3544 eISSN 2288-1662

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

코로나바이러스는 특히 농업에 영향을 미치는 다양한 질병을 가축에게도 유발하였으며, 1920년대 말에 북아메리카 지역에서 가축으로 기르던 닭들에게서 급성 호흡기 감염이 처음 보고된 후로, 1961년 동물에서 바이러스로 인한 일반 감기(common cold)의 원인 중 하나가 코로나바이러스라는 것을 Edward C. Kendall, Malcolm Bynoe 그리고 David Tyrrell이 밝히고 coronavirus B814라고 명명하였다. 여러 연구들을 거치면서 1965년에 영국에서 처음으로 사람에게도 호흡기 감염의 원인 중의 하나가 코로나바이러스인 것을 발견하였고[5], 1967년 바이러스 학자인 June Almeida와 의사인 David Tyrrell에 의해 코로나바이러스(coronavirus)라고 명명하여 1968년 네이쳐 저널(Journal Nature)에 코로나바이러스라는 명칭으로 발표하였다[5]. 1970년대 이후 약 20년 동안 betacoronavirus, murine hepatitis virus (MHV), human alphacoronavirus HCoV- 229E 모델을 사용하여 연구되어 왔다.

인간에게 순환하는 코로나바이러스(HCoVs)인 HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 그리고 HCoV-HKU1은 일반적으로 인간에게 가벼운 상부 호흡기 질환을 유발하며, 집단적으로는 일반적인 감기(common cold) 환자의 10~30%와 관련이 있다[6]. 일반 감기를 유발하는 원인 중의 하나로만 알았던 코로나바이러스가 2002년 중증 급성 호흡기 증후군(severe acute respiratory syndrome, SARS)이 발발하면서 중동 호흡기 증후군(Middle East respiratory syndrome, MERS)을 거쳐 현재 중증 급성 호흡기 증후군-2 (severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV)인 COVID-19로 여러 변이(mutation)를 형성하여 인간에게 심각한 전염성 폐렴과 같은 신종 감염병을 유발하고 있다[4, 7].

이 리뷰에서는 향후 신종 변이종에 의한 새로운 질병을 야기할 가능성이 높은 코로나바이러스의 자세한 성상을 알아보고, 지금까지 발생한 SARS, MERS 그리고 COVID-19 사이의 병원체 발생, 증상, 역학 그리고 특징의 차이를 비교해 보고자 한다.

본 론

1. 코로나바이러스의 분류(classifications of coronavirus)

코로나바이러스(coronaviruses, CoVs)의 계통 발생적 관계(phylogenetic relationship)에 의한 분류로, 아과(subfamily)는 Orthocoronavirinae, 과(family)는 Coronaviridae 그리고 목(order)은 Nidovirales에 속하는 큰 바이러스 군(group)으로 유전적 구조(genomic structures)에 기초하여 알파코로나바이러스(alphacoronavirus, α-CoVs), 베타코로나바이러스(betacoronavirus, β-CoVs), 감마코로나바이러스(gammacoronavirus, γ-CoVs) 그리고 델타코로나바이러스(deltacoronavirus, δ-CoVs)의 4가지 속(genera)으로 세분된다[8, 9].

알파코로나바이러스에 속하는 종(species)으로는 alphacoronavirus 1, human coronavirus 229E, human coronavirus NL63, miniopterus bat coronavirus 1, miniopterus bat coronavirus HKU8, porcine epidemic diarrhea virus, rhinolophus bat coronavirus HKU2, scotophilus bat coronavirus 512 등이 속하며, 베타코로나바이러스에는 human coronavirus-OC43, hedgehog coronavirus 1, human coronavirus-HKU1, Middle East respiratory syndrome-related coronavirus, murine coronavirus, pipistrellus bat coronavirus HKU5, rousettus bat coronavirus HKU9, severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (SARS-CoV), tylonycteris bat coronavirus HKU4 등이다. 감마코로나바이러스에는 avian coronavirus, beluga whale coronavirus SW1 등이 속하며, 델타코로나바이러스에는 bulbul coronavirus HKU11, porcine coronavirus HKU15 등이 속한다[10, 11]. 알파코로나바이러스와 베타코로나바이러스는 주로 포유동물에게 감염되고, 감마코로나바이러스와 델타코로나바이러스는 조류에게 감염된다. 많은 데이터에 의하면 이 중 7가지의 코로나바이러스가 인간에게 감염을 유발하는 인간코로나바이러스(human coronaviruses, HCoVs)로 확인되었다[9, 11].

알파코로나바이러스에 속하는 인간코로나바이러스는 human coronavirus-229E [12]와 human coronavirus-NL63이며 [13], 베타코로나바이러스에 속하는 인간코로나바이러스는 human coronavirus-OC43 [14]과 human coronavirus-HKU1 [15]이 속하고, 이 4가지의 인간코로나바이러스는 일반적으로 가벼운 호흡기 증상의 원인인 계절성 감기(seasonal common cold)를 유발한다.

이에 반해 인간에게 중증의 급성호흡기 감염을 유발하는 인간코로나바이러스는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) [16], 중동 호흡기 증후군 코로나바이러스(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) [17] 그리고 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2; coronavirus disease 2019, COVID-19)이며, 모두 베타코로나바이러스에 속한다. SARS-CoV-2는 SARS-CoV와 유전적 배열이 80% 정도 일치하여 명명되었다[18].

코로나바이러스의 주요 자연보균자(natural reservoir)로, 알파코로나바이러스와 베타코로나바이러스는 박쥐(bats)이고 감마코로나바이러스와 델타코로나바이러스는 조류(birds)이다. 박쥐는 현재 인간과 동물에게서 코로나바이러스의 중요한 일차 자연보유숙주(primary national reservoir hosts)로 가장 밀접하게 연관되어 있으며, SARS-CoV와 MERS-CoV의 자연보균숙주로 알려져 있다. SARS-CoV-2도 마찬가지인 것으로 보인다(Figure 1) [19].

2003년 중국 광둥성의 웻마켓(wet markets; 아시아에만 존재하는 시장으로 신선한 농산물과 살아있는 생선 및 육류를 파는 시장)에서 거래된 사향고양이(palm civets)로부터 여러 종류의 SARS-CoV가 분리되었기 때문에, 처음에는 사향고양이를 SARS-CoV의 자연보균숙주로 여겨졌으나 사향고양이는 중간보균자(intermediate reservoir)로서의 역할만 하고 SARS-CoV를 위한 자연보균숙주는 아닌 것이 밝혀졌다[1, 20, 21]. SARS-CoV는 박쥐에서 중간숙주(intermediate hosts)를 거쳐 인간으로 전파되어 광범위한 호흡기 질환의 발생을 야기하였으며, 인간에 적응하여 봉쇄되기 전에 빠르게 전파되어 30여 개국에 영향을 미쳤다.

MERS-CoV의 일차 자연보균자(primary natural reservoir) 역시 박쥐인 반면 중간숙주는 단봉낙타(dromedary camel)이다. 혈청학적 연구에서, 감염된 중동의 단봉낙타에서 MERS-CoV 항체가 동정되었고, 단봉낙타의 세포주(cell lines)에서 MERS-CoV의 복제(replication)가 가능한 것으로 밝혀져 낙타가 자연숙주라는 증거를 제공하고 있다.

SARS-CoV-2 역시 박쥐에서 유래되었고 밝혀지지 않은 중간숙주인 동물을 통해 인간에게 전염되었다. SARS-CoV-2의 동물 중간숙주들은 아직까지 여전히 불확실하다[22]. SARS-CoV-2의 중간숙주에 대한 첫 번째 사례는 2002~2003년 베타코로나바이러스와 박쥐에서 유래한 새로운 코로나바이러스가 중국 광둥성에 있는 사향고양이의 중간숙주를 통해 인간에게 전파된 때였다[22, 23]. 돼지(pigs), 천산갑(pangolins), 뱀(snacks) 그리고 사향고양이(palm civets)에 감염된 코로나바이러스와 98% 이상의 유전적 유사성(genetic similarity)을 나타내어 이들이 주된 동물기원 인자(zoonotic agents)인 SARS-CoV-2의 중간숙주로서 제안되고 있지만, 직접적인 증거는 아직까지 없다[23, 24]. 이러한 사실들은 코로나바이러스에 관한 유전정보가 인간을 감염시킬 수 있는 위험에 대한 귀중한 정보를 제공할 수 있다는 것이다.

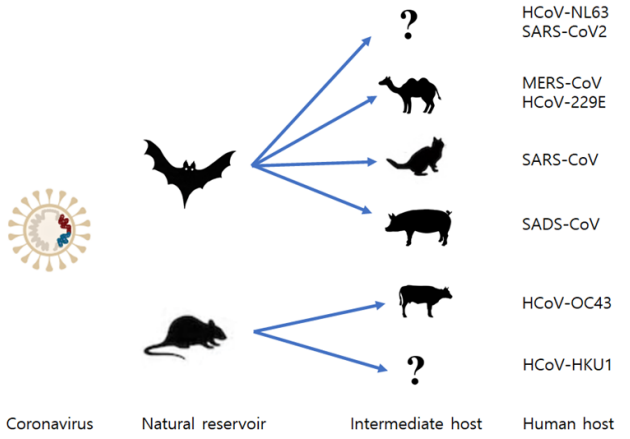

Figure 1. Animal origins of human coronaviruses.
Abbreviations: HCoV, human coronavirus; SARS-CoV2, severe acute respiratory syndrome-coronavirus2; MERS-CoV, Middle East respiratory syndrome-coronavirus; SADS-CoV, swine acute diarrhea syndrome coronavirus.

2. 코로나바이러스의 구조(viral structures of coronavirus)

코로나바이러스(coronavirus, CoVs)는 구형(spherical)으로, 엔벨로프(envelope) 보유 바이러스이며, 직경은 약 80~125 nm이고, 엔벨로프는 숙주세포의 세포막(plasma membrane)으로부터 유래되었다[7, 25]. 바이러스 genome은 뉴클레오캡시드 단백질(nucleocapsid protein, N)에 의해 형성된 나선형(helical)의 캡시드(capsid) 안에 들어있어 보호되고 있으며, 그것들은 또한 엔벨로프에 둘러싸여 있다[26, 27]. 뉴클레오캡시드는 이완(relaxed)되면 나선형 모양(helical form)이고 내부에 있을 때 구형의 모양(spherical shape)이다.

코로나바이러스에 대한 모든 연구들에서 바이러스 엔벨로프에는 3개의 바이러스 구조 단백질(viral structural proteins)인 스파이크 단백질(spike protein, S), 막 단백질(membrane protein, M) 그리고 엔벨로프 단백질(envelope protein, E)이 돌출되어 있으며, 막(membrane) 안에 뉴클레오캡시드 단백질을 포함하고 있다(Figure 2) [28].

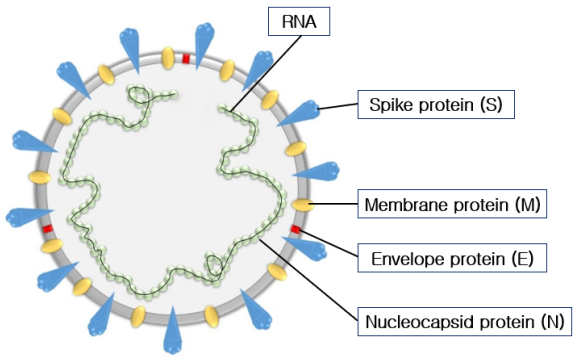

Figure 2. Schematic diagram of coronavirus structure [3].

바이러스 genome과 나선형 뉴클레오캡시드는 지질 이중층에 둘러싸여 있으며, 지질이중층에는 S, E 그리고 M 단백질이 고정(anchored)되어 있다. 바이러스 뉴클레오캡시드를 숙주세포로 전달하기 위해 그들은 엔벨로프와 숙주세포 세포막의 융합(fusion)에 의존한다[28].

코로나바이러스의 S 단백질은 구조단백질(structural protein)로, 표면에 존재하는 당단백질(glycoprotein)이다. 숙주세포(host cell)의 수용체에 결합하는 데 필수적인 역할을 하며, 바이러스 부착을 매개한 후 숙주세포의 막과 융합을 개시하여 세포 이입(cell entry)을 담당하고, 또한 숙주의 향성(tropism)과 발병(pathogenesis)을 결정한다[28, 29]. 스파이크 단백질은 S1 서브유닛(subunit)과 S2 서브유닛으로 구성된다. S1 서브유닛은 스파이크의 헤드 부분으로 수용체 결합 영역(receptor binding domain, RBD)이 있어 숙주세포 세포막에 존재하는 수용체와의 결합을 담당하며, S2 서브유닛은 바이러스 엔벨로프에서 스파이크를 고정하고 단백질분해효소(protease)를 활성화하여 세포막과의 융합을 가능하게 한다. 그러므로 스파이크 단백질의 변이는 조직 향성과 여러 코로나바이러스의 숙주 범위에 영향을 크게 미친다[30].

M 단백질은 가장 풍부하게 존재하는 구조단백질(structural protein)로 전자현미경에서 바이러스가 왕관모양(crown-like)과 같은 형태를 부여한다. 필수적인 바이러스 구성성분을 새로운 비리온(virion)에 통합하는 역할을 하여 바이러스 엔벨로프의 형태를 형성할 수 있게 한다[26, 31].

E 단백질은 구조단백질(structural proteins) 중 수가 가장 적으며(3개 존재), 바이러스 막에서 이온 채널을 형성하는 작은 소수성 단백질(hydrophobic protein)이다[26].

막관통 단백질(transmembrane proteins)인 E와 M 단백질은 모두 비리온 조립(assembly)과 출아(budding)에 관여한다[3, 28]. 엔벨로프에 E:S:M 단백질의 비율은 약 1:20:300이며, 평균 코로나바이러스 입자의 표면에 존재하는 스파이크 단백질 수는 74개이다[27, 30, 31].

N 단백질은 바이러스 genomic RNA (gRNA)에 유일하게 결합되어 있는 단백질로 나선형 뉴클레오캡시드를 형성한다. M 단백질과의 결합을 통해 안정화되며, 새로운 바이러스 입자를 형성하기 위해 또한 바이러스 조립과 출아에 관여한다[32].

3. 코로나바이러스 유전체(viral genome of coronavirus)

코로나바이러스 genome은 26~32 kilobases 크기의 non-segmented, single-stranded positive-sense RNA이며, 전체 RNA 바이러스 중 가장 큰 genome을 가지고 있다. Genome RNA는 바이러스 막(membrane) 안에서 뉴클레오캡시드 단백질(N)과 나선형 캡시드를 형성하는 복합체이며, 5′ methylated cap과 3′ polyadenylated tail을 가지고 있다[7, 25, 33]. 코로나바이러스 genome의 구성은 5′-leader-UTR-replicase-S (Spike)-E (Envelope)-M (Membrane)-N (Nucleocapsid)-3′ UTR - poly (A) tail 과 함께 보조 유전자(accessory genes)들이 중간 중간에 위치하는 3′ end인 구조이다(Figure 3) [7, 34].

코로나바이러스 genome은 27개 단백질을 암호화하는 14개의 open reading frames (ORFs)으로 구성되었고, 구조단백질(structural proteins), 보조단백질(accessory proteins) 그리고 비구조단백질(non-structural proteins)의 3가지 종류의 단백질을 암호화하고 있다[3, 34].

전체 genome의 약 67%를 차지하는 ORF1은 pp1a과 pp1ab 복제효소 다단백질(replicase polyproteins)로 번역되는 두 개의 큰 중첩 ORF 1a와 ORF 1b를 포함하고 있으며, 5'-말단부위(terminal region)에 있는 ORF1과 ORF2는 복제

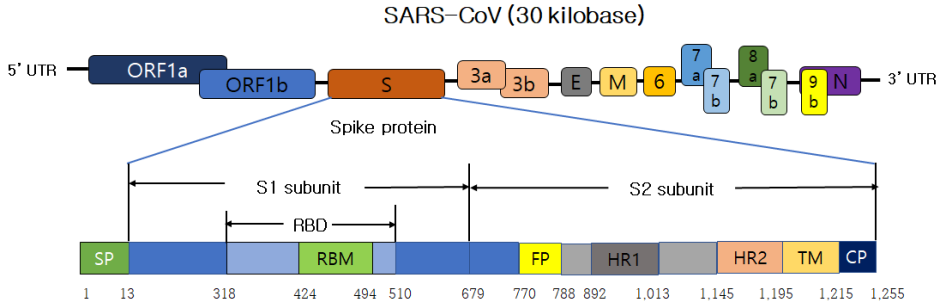

Figure 3. Diagram of the genome organization and functional domains of the Spike protein for SARS-CoV [7, 8, 10].
Abbreviations: SARS-CoV, severe acute respiratory syndrome-coronavirus; ORF, open reading frame; S, spike protein; E, envelope protein; M, membrane protein; N, nucleocapsid protein; RBD, receptor-binding domain; RBM, receptor binding motif; FP, fusion peptide; HR, heptad repeat; TM, transmembrane domain; CP, cytoplasmic domain.

효소 단백질(replicase proteins) 같은 비구조단백질(nsps)을 암호화하고, 자가분해되어 16개의 비구조단백질(nsp1-nsp16)을 형성한다[35].

나머지 3분의 1인 후기 ORF는 구조단백질(spike, envelope, membrane 그리고 nucleocapsid)을 암호화하고 있으며, 일부 코로나바이러스는 haemagglutinin-esterase (HE) 단백질을 추가로 가지고 있다[7, 28]. 모두 바이러스 genome의 3′ end에 암호화되어 있으며, 이 모든 것들은 구조적으로 완전한 바이러스 입자(viral particle)를 생성하는데 필요하다[27, 31, 36]. 코로나바이러스들은 ORF1a/ORF1b와 4개의 구조단백질들은 비교적 일치하지만, 코로나바이러스 종류에 따른 genome의 길이는 보조단백질들의 수와 크기에 크게 좌우된다[7, 25, 35].

해독구조(reading frames) 사이에 있는 보조단백질의 수와 그 기능은 특정 코로나 바이러스에 따라 다양하며, 감염에 따른 숙주 반응의 antagonism 등 다양한 기능을 수행한다[25, 35].

4. 바이러스 생명주기와 복제(viral life cycle and replication)

코로나바이러스의 생명주기(life cycle)과 병인(pathogenesis)을 이해하는 것은 anti-CoV 제제(agents)의 개발을 위해 중요하다. 인간코로나바이러스(HCoVs)가 인간에게 침투하는 경로는 주로 호흡기계통을 통한 비말전파(droplet transmission)에 의해 이루어진다.

1) 부착과 이입(attachment and entry)

스파이크 단백질(S)은 S1과 S2의 두 서브유닛으로 구성되어 있으며, 숙주세포에 대한 비리온의 초기 부착은 스파이크 단백질 S1 서브유닛과 숙주세포 수용체 사이의 상호작용에 의해 시작된다[7]. S1은 주요 기능 receptor-binding domain (RBD)을 사용하여 바이러스 숙주 범위와 세포 향성을 결정하는 반면 S2 서브유닛은 두 개의 직렬 domains인 heptad repeats 1 (HR1)과 HR2에 의한 바이러스-세포 막 융합을 매개한다 (Figure 4) [37].

표면 스파이크 단백질(S)과 숙주세포의 수용체 상호작용은 감염을 확립하고 바이러스의 숙주 종(host species) 범위와 조직 향성을 결정하는 데 중요한 역할을 하며, 다양한 신체조직에서 발현되어 이종 간 전달과 사람과 사람 사이의 전파를 모두 조절한다. 예를 들어 알파코로나바이러스는 aminopeptidase N (APN)을 수용체로 사용하며, MERS-CoV는 dipeptidyl-peptidase 4 (DPP4)를 수용체로 사용하는 반면 SARS-CoV, SARS-CoV 그리고 HCoV-NL63은 angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)를 숙주 수용체로 활용한다(Table 1) [34]. Zhou 등[18]은 COVID-19 환자의 기관지 폐포 세척액(bronchoalveolar lavage fluid) 분석을 통해 SARS-CoV-2가 SARS-CoV와 동일한 ACE2 세포 진입 수용체를 사용한다는 사실을 확인하였다. 결과적으로 각 코로나바이러스로 인한 질병의 여러 사례들은 인체의 조직 내 수용체의 분포에 크게 좌우된다[38].

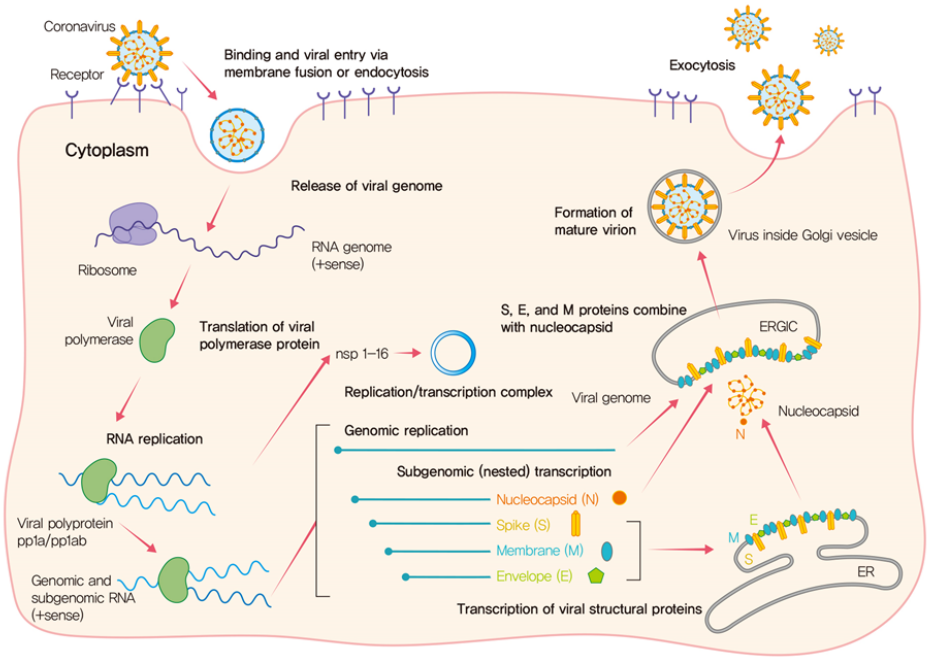

Figure 4. Schematic diagram of the life cycle and replication of coronavirus. The viral RNA replicates entirely in the cytoplasm of the host cell. Viral cell entry is initiated by the binding of virions to host cell receptors. After binding, viral genome is released to the cytosol. Viral RNA is translated and following replication and subgenomic RNA synthesis, the viral structural proteins are translated and inserted into the rER. Structural proteins move into the membranes of ERGIC and combine with N protein. Virus goes inside the Golgi vesicle to form the virion. Finally, the virion vesicle fuses with the plasma membrane of the host cell, following to release through vesicles by exocytosis [37].

Table 1. Coronaviruses, hosts and receptors

Coronavirus	Host	Cellular receptor
229E	Human	Human APN
TGEV	Pig	Porcine APN
PRCoV	Pig	Porcine APN
FIPV	Cat	Feline APN
NL-63	Human	ACE2
OC43	Human	9-O-acetyl sialic acid
MHV	Mouse	Murine CEACAM1
BVoV	Cow	9-O-acetyl sialic acid
HKU1	Human	Unknown
SARS-CoV	Human	ACE2
MERS-CoV	Human	DPP4
SARS-CoV-2	Human	ACE2

Abbreviations: APN, aminopeptidase N; ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; DPP4, dipeptidyl-peptidase 4; CEACAM1, carcinoembryonic antigen-related adhesion molecules 1.

수용체에 결합한 후 바이러스는 반드시 숙주세포의 세포기질에 접근하여야 하며, S 단백질을 산 의존적 단백질분해효소(acid-dependent protease)인 furin, cathepsin, transmembrane protease, serine 2 (TMPRSS2)의 매개에 의해 S1 서브유닛과 S2 서브유닛으로 분해(proteolysis)되는 구조적 변화를 갖게 되어 세포막(cellular membranes)과 융합을 하게 된다.

2) 복제효소 단백질 발현(replicase protein expression)

코로나바이러스 생명주기의 다음 단계는 바이러스 genome이 방출된 후, 바이러스 중합효소에 의해 비리온 genomic RNA로부터 복제효소(replicase)를 번역하는 것이다. 그 후에 바이러스 RNA 복제가 이어지며, 두 개의 다단백질(polyproteins)인 pp1a와 pp1ab를 번역한다[7]. 이어지는 복제과정으로 비구조 단백질(nsps)을 암호화하고 바이러스 복제-전사 복합체(replication-transcription complexes, RTC)의 조립이 함께 이어져 RNA 합성에 적절한 환경을 조성하며, 궁극적으로 RNA 복제와 sub-genomic RNAs의 전사를 담당한다[39].

3) 복제와 전사(replication and transcription)

바이러스 RNA 합성은 바이러스 복제효소 복합체의 번역과 조립을 따른다. 복제-전사 복합체는 보조단백질과 구조단백질을 암호화하는 subgenomic RNAs의 nested set을 복제하고 합성한다.

4) 조립과 방출(assembly and release)

바이러스 막결합 구조단백질(S, E 그리고 M)은 RNA로부터 번역되고, 과립세포질그물(rough endoplasmic reticulum, rER)에 삽입되어, 소포체-골지 중간 구획(endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment, ERGIC)으로 이동한다[40]. 뉴클레오캡시드 단백질을 포장하는 genomic RNA의 여러 복사본들(copies)은 세포질 내의 나선구조로 들어가며(리보핵단백질 복합체, ribonucleoprotein complexes), 비리온의 직접 조립에 관여하는 ERGIC의 소수성 E 단백질(envelope 단백질)과 상호작용하여 비리온을 직접 조립한다. ERGIC의 막에서 출아된 비리온은 세포의 기본분비경로(constitutive exocytic pathway)를 통해 운반된다[41].

마지막으로, 비리온을 함유한 소포가 세포막과 융합하여 바이러스를 방출한다. 이 바이러스 입자는 감염력(infectivity)이 있다.

5. 중증 호흡기감염 질환(severe respiratory infectious disease: SARS, MERS and COVID-19)

1) 중증 급성 호흡기 증후군(severe acute respiratory syndrome, SARS)

SARS는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)에 의해 발병되는 질환이며[42], 세계보건기구(WHO)에 의한 공식 명칭은 SARS-CoV이다.

2002년 11월 중국 광둥성에서 전에 알려지지 않았던 새로운 코로나바이러스(novel coronavirus)가 등장하여 최초로 발병하였으며, 몇 개월 후에 홍콩, 싱가포르, 캐나다 등 세계적으로 확산되었다[16, 20, 43]. 2004년까지 발발하였으며, 2003년 WHO에서 유행성 전염병(epidemic)으로 공표하였고 공식적으로 2003년 7월에 원인 불명으로 종식되었다. 약 7개월 동안 유행하였으며 인간에게 광범위한 호흡기 질환을 유발하여 약 800명이 사망하고 32개국에 영향을 주었다[16, 43]. 갑자기 사라진 원인으로 많은 의견들이 있지만 대부분의 면역학자들의 주장에 의하면 무증상인 상태에서 많은 사람들이 집단으로 감염되어 후천면역인 체액성 면역작용으로 인해 다수의 인간들이 SARS-CoV에 대한 항체를 보유하게 되어 사라진 것이라는 가설이 가장 설득력이 있다.

발병 당시 SARS-CoV는 유전적으로 처음으로 동정된 새로운 종(strain)의 코로나바이러스였으며, 동물기원 바이러스성 호흡기 질환을 야기하였고, 동물-인간 종간의 벽을 넘어 감염이 발생한 것으로 추정하고 있다[44].

(1) 역학(epidemiology)

2003년 6월 보고에 의하면 8,096명이 감염되었으며 그 중

774명이 사망하여 9.6%의 치사율(fatality rate, CFR)이 보고되었다[32, 45]. 24세 미만이의 사망률은 1% 이하이며, 65세 이상의 사망률은 55%이다. 잠복기(incubation period)는 약 3~6일로 알려져 있으며[27], 2004년 이후 현재까지 더 이상 SARS는 세계적으로 보고되지 않고 있다. 중국 과학자들은 아시아 사향고양이의 매개체를 통해 이 바이러스를 2017년 중국의 원난의 동굴에 사는 말편자박쥐(horseshoe bats)까지 추적하여 자연보균자(natural reservoir)임을 밝혀냈다.

우리나라에서는 다른 유행되었던 나라와는 달리 총 3명의 감염자만 발생하였으며, 모두 완치되어 사망자는 없었다.

(2) 전파(transmission)

1차적 전파 경로로는 호흡기 비말(droplet)이나 오염된 매개체(formites)를 통한 점막의 접촉으로 감염되며[20, 30, 43], 대변(feces)을 통하여 다량의 바이러스가 배출되기 때문에 항문-구강 경로도 의심하고 있다. 감염력(infectivity)은 MERS나 COVID-19보다 높으며, 사망률은 MERS보다 낮고 COVID-19보다 높다. COVID-19와 비교하여 기초감염재생산수(R0)는 각 연구소의 보고마다 다르지만 약 2~4명이다.

(3) 증상(symptoms)

일반적으로 설사 증상을 보이고 열이 38°C 이상이라는 것 외에는 열, 근육통, 기면, 기침, 그리고 인후통과 같이 일반적인 비특이 증상(nonspecific syndrom)을 나타내며 독감과 유사(flu-like syndroms)하고[46], 심할 경우 호흡곤란(respiratory distress)과 폐렴(pneumonia)으로 진행되기도 한다. 백신의 개발은 시작했지만 SARS-CoV가 갑자기 사라졌기 때문에 백신은 개발은 중단되었고, 특이적 치료법도 없다.

(4) 예방(preventions)

손씻기, 임상적으로 격리, 질병의 조기 검출, 비말 접촉 주의, 마스크(N95 추천) 착용 그리고 보호복 가운 착용 등이 있다.

2) 중동 호흡기 증후군(Middle East respiratory syndrome, MERS)

MERS 또한 급성 호흡기 감염병으로, 2012년 4월 사우디아라비아에서 처음 보고되었다. 그 후 중동의 아라비아반도(Arabian peninsula)를 중심으로 발발하였기 때문에 중동호흡기 증후군(Middle East respiratory syndrome)이라 고도하며, 총 27개국에서 발병하였다. 이전까지 사람에게서는 발견되지 않았던 새로운 종(strain)인 중동 호흡기 증후군 코로나바이러스(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)에 의해 발병되는 유행성 감염병이며, 낙타 독감(camel flu)으로도 알려져 있다. 2012년 9월 이집트의 바이러스 학자인 알리 모하메드 자키 박사(Dr. Ali Mohamed Zaki)가 발견하였다.

이집트무덤박쥐(Egyptian Tomb Bat)로부터 유래되었지만 인간은 단봉낙타(dromedary camels)로부터 감염된다[47].

(1) 역학(epidemiology)

2012년 4월 사우디아라비아에 거주하는 60세 남자에게서 처음으로 확인되었으며, 같은 해 9월 WHO에서 사람 대 사람의 접촉으로 인한 감염은 쉽게 되지는 않는다고 발표하였지만, 2013년 프랑스의 한 연구소에서 사람 대 사람의 전염이 이루어지는 것을 확인하여 발표하였고, 그 후 카타르와 사우디아라비아에서 사람 대 사람의 감염이 확인되었다[48].

2019년도 12월 보고에 의하면 총 2,468명이 감염되었고 그 중 851명이 사망하여 약 34.5%의 가장 높은 사망률을 나타내었다. 감염력은 SARS-CoV나 COVID-19보다 낮으며, 남자가 여자보다 3.3배 많이 감염되었고, 잠복기는 5.5일로 알려져 있다.

2012년에 처음 발생하였지만 한국은 2015년에 유행하였다. 그 원인으로 2015년 5월 바레인에서 입국한 68세의 남성이 호흡기 증후군 증상으로 병원에 내원하여 진료를 받았으나 증세가 호전되지 않아 그 후 3군데 병원을 옮겨 다니면서 치료받는 과정에서 전파되어 세계적으로 두 번째로 많이 발생한 국가라는 오명을 받게 되었다. 186명의 환자가 발생하였으며, 그 중 38명이 사망(치사율: 20.4%)하였고 한국에서 유행한 MERS-CoV가 변이(mutation)되었다는 것이 공식적으로 확인되었다.

(2) 전파(transmission)

낙타에서 인간으로 어떻게 전염되었는지 아직까지 불분명하다[17]. 감염된 사람과의 밀접 접촉이나 비말감염으로 전파되는 것으로 알려져 있으며, 병원 밖에서의 확산은 드물어 전 세계적으로 낮은 위험도를 보이고 있다.

(3) 증상(symptoms)

SARS와 유사한 증상으로, 열(98%), 기침(83%), 숨가쁨(72%), 근육통(32%), 객출, 구토, 그리고 복통 등이며, SARS 감염에서 나타나는 설사 증상은 드물게 나타난다. 중증의 증상으로 폐렴, 급성신부전(acute renal failure), 파종성 혈관 내 응고(disseminated intravascular coagulation, DIC), 그리고 심내막염(endocarditis)이 보고되었다[17, 49, 50].

(4) 예방(preventions)

SARS와 유사하다. N95 마스크를 착용하고, 눈과 호흡기가 해부학적으로 가까운 위치에 있기 때문에 눈이 감염 통로로서의 역할을 하기 때문에 보안경을 착용한다.

WHO에서는 병든 낙타를 만지지 말고, 낙타 요리는 반드시 익혀서 먹으라고 권고한다. SARS와 마찬가지로 갑자기 사라졌

기 때문에 사망률은 높았지만 백신을 제조되지 않았다. 백신이 제조되지 않은 가장 큰 원인은 미국이나 유럽까지 전파되지 않았기 때문에 그들의 관심 밖의 전염병이었기 때문이었다.

(5) 진단(diagnosis)

진단은 분자진단학적 방법으로 호흡기 상피세포나 혈액 검체를 채취하여 RNA를 추출한 후 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응(real-time reverse transcription polymerase chain reaction, rRT-qPCR)을 이용하여 진단한다[51]. 그 외 혈청학적으로 항체검사를 실시하는 방법도 있다.

3) 코로나-19 (coronavirus disease 2019, COVID-19)

COVID-19는 코로나바이러스의 새로운 종(new strain)으로 역시 급성호흡기 질환을 유발하며 인간에게 다양한 방식의 접촉을 통해 전파되는 유행성 전염병(pandemic)이다. 2019년 12월 중국 후베이성 우한시(Wuhan, Hubei province, China)에서 폐렴(pneumonia)이 발병하여 새로운 코로나바이러스 종으로 확인되었으며[22], WHO에 의해 1968년 홍콩독감(Hong Kong flu), 2009년 신종플루(Novel swine-origin influenza A [H1N1])에 이어 2020년 3월 11일 3번째로 팬데믹으로 선포되었다.

병원체의 명칭은 초기 우한시에서 발발하여 우한코로나바이러스라고도 불렸으며, 유행성 전염병의 명칭이 지역이름을 붙이지 않아야 된다는 근거로 2020년 1월 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)라고 명명되었고, 다시 2020년 2월 11일 SARS-CoV과 염기서열 유사성이 약 86.9% [24]이어서 중증급성 호흡기 증후군 코로나바이러스-2 (SARS-CoV-2)라고 변경되었다.

SARS-CoV-2 또한 동물기원으로 인간에 대한 virus의 전파의 원천은 여전히 불분명하며, 중간숙주 역시 불분명하다. 유전적 유사도는 박쥐 코로나바이러스와 96%이며, SARS-CoV를 공유하는 사향고양이 코로나바이러스 genome과는 99.8% 그리고 천산갑(pangolins) 코로나바이러스와는 92%를 나타내고 있기 때문에 어느 것이 보균자인지 직접적 증거를 찾지 못하였다[52]. 2020년 1월 20일 팬데믹 중에 사람과 사람의 전염이 처음으로 확인되었다. COVID-19는 특히 노인이나 면역결핍 환자, 섬유증이 있거나 만성 폐쇄성 천식환자, 심혈관과 고혈압 환자, 당뇨 환자 그리고 비만환자들이 약하다.

(1) 역학(epidemiology)

2020년 9월 6일 세계적으로 26,961,795명 이상이 감염되었고, 그 중 880,955명이 사망하였다. 그 숫자는 정확하다고 생각하지 않으며, 훨씬 더 많은 감염자와 사망자가 있다고 보여진다. 잠복기는 4~5일이고 중국 중부, 이란, 서유럽, 미국 등 200여개 국가에서 발병하였다.

한국의 경우 2020년 9월 7일 누적확진환자는 21,296명, 완치자는 16,297명, 치료 중인 환자는 4,663명, 사망자는 336명이며, 10만명 당 발생률은 41.07명이다.

COVID-19의 감염은 2020년 1월 인간 대 인간 감염이 확인되었으며 대부분 감염된 사람들은 가장 전염성(infectivity)이 강할 때 경증이거나 비특이 증상을 나타내었으며, 7~12일간 전염성을 유지한다. 증상이 처음 나타난 후 3일 동안 가장 전염력이 강하게 나타난다.

Figure 5는 중국(붉은색), 한국(초록색), 스페인(주황색) 그리고 이탈리아(푸른색)에서 발생한 COVID-19에 의한 나이별 사망자 도표이다. 모든 나라에서 65세 이상 고령자일수록 사망률이 기하급수적으로 증가하고 있으며 29세 미만에서 사망률은 극히 낮음을 보여주고 있다(Figure 5). 29세 미만에서 사망자가 적고, 노령층에 사망자가 급증하는 원인에 대해서는 아직 밝혀지지 않고 있지만, 면역력과 관계되었을 것이라는 것이 중론이다.

(2) 전파(transmission)

전염은 감염자 주변의 2 미터(6 피트) 범위 내에서 기침(cough)이나 재채기(sneeze)로부터 발생한 비말(droplet) 전염이 가능하다. 공기 중에서 COVID-19는 3시간 동안 생존이 가능하기 때문에 밀접 접촉(close contact)과 밀폐된 공간을 피하고, 오염된 표면을 만진 후 얼굴을 만지지 말아야 한다[53]. 감염자에 의해 오염된 표면이나 물체를 통해 간접적으로 전염될 수 있다[54]. 플라스틱과 스테인레스 스틸에서 3일간, 종이박스에서는 1일 그리고 동(copper)에서는 4시간 동안 생존할 수 있다고 보고되어 있다. 비누로 손을 씻어야 SARS-CoV-2의 엔벨로프 지질성분이 불활성화 되어 전염력이 저하된다[55]. 감염된 사람의 분변 검체(stool sample)와 정액(semen)에서도 발견되었지만 전염력에 대해서는 아직 불분명하다.

감염된 환자의 침실, 욕실, 화장실 등을 광범위하게 오염시키므로 생활환경, 욕조, 화장실, 그릇 등의 매일마다 소독이 필수적이다. 치과 시술 또한 얼굴을 맞대며 의사소통을 하고 침, 혈액, 기타 체액과 함께 오염되어 있을 뿐만 아니라 날카로운 도구 사용으로 인해 위험성이 높은 전염경로이다[56]. 수영장, 강, 호수, 바다와 같은 물놀이 장소에서도 SARS-CoV-2가 전파되었다는 증거는 아직 없지만 COVID-19 양성 환자에 의해 충분히 오염에 노출될 수 있는 곳으로 100% 안전하다고 할 수 없다.

(3) 증상(symptoms)

대부분의 증상들이 비특이적이며, 무증상(asymptomatic; 최대 40~45%)이나 약한 증상을 보이는 경우부터 심각한 질병

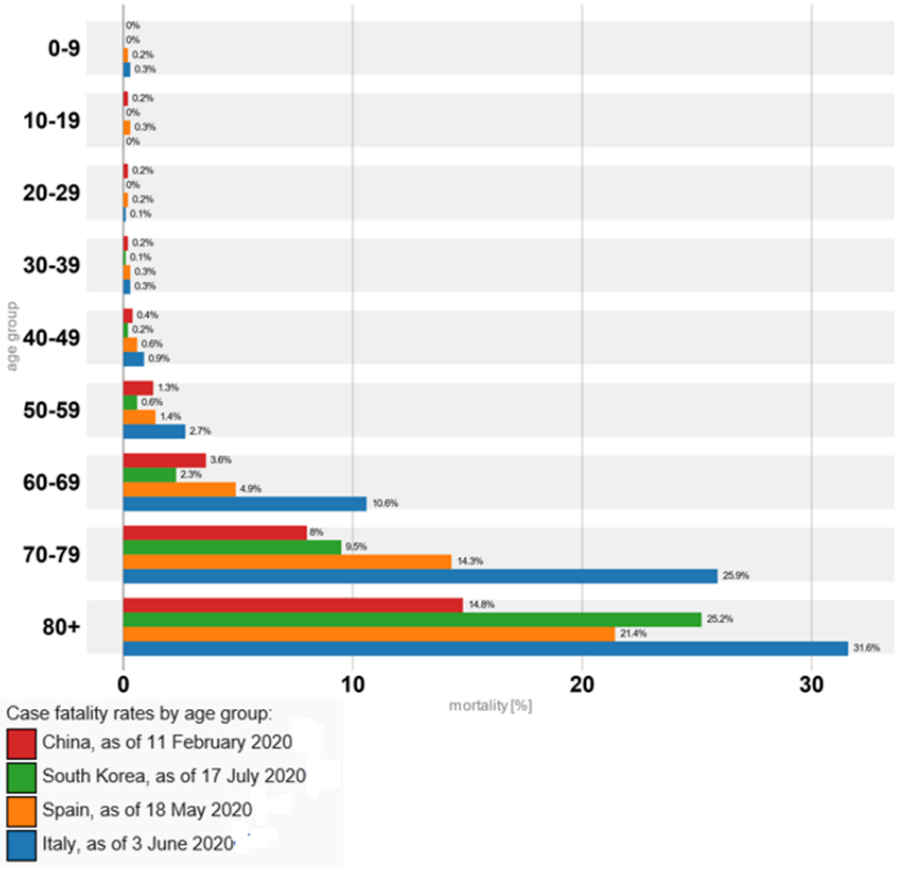

Figure 5. COVID-19 case fatality rates by age group in China, South Korea, Italy and Spain based on data available on 5 June 2020. Image source: from the Wikimedia.org. Author: Attomir.

및 사망에 이르기까지 다양한 증상들이 보고되고 있다[22].

흔한 증상으로 기침, 발열(37.5˚C 이상), 피로, 숨가쁨(shortness of breath) 등이 있으며 다른 보고된 증상으로는 허약, 말라리아, 호흡곤란(respiratory distress), 근육통, 인후통 등이다. 특이하게 약 30~40%의 감염자가 후각 및 미각을 상실하는 증상이 보고되고 있고[57], 중한 경우 폐렴, 급성 호흡곤란 증후군, 싸이토카인 폭풍(cytokine storm), 신장부전, 패혈성 쇼크, 심지어는 죽음에까지 이를 수 있다[37].

(4) 예방(preventions)

질병의 확산에 대항하기 위하여 충분하지는 않겠지만 정기적으로 손을 자주 씻고, 외출 시에는 항상 마스크를 착용(강력히 권고)하며, 알코올 성분을 70% 이상 함유한 손세정제로 손을 닦아야 한다[52]. 그 외 2 m 이상의 사회적 거리(social distancing)를 유지하며, 외국의 여행을 제한하고 봉쇄하는 것 등이다. 5 μm 크기 비말 속의 코로나바이러스는 공기 중에 오래 생존하며 머무를 수 있고, 1 m 정도 거리를 통해서는 다른 사람에게 전염될 수 있다.

(5) 진단(diagnosis)

상기 호흡기에서 채취한 호흡기 검체를 민감도와 정확도가 높은 RT-qPCR에 의한 genome의 분석을 통해 진단한다[23, 58]. RT-qPCR을 통한 COVID-19의 조기 검출은 환자 검체에 충분한 양의 바이러스 genome의 존재 여부와, 민감도(sensitivity)에 따라 결정되기 때문에 바이러스의 작은 역가(titer)에서도 검출할 수 있는 최적화 선별방법이 필요하다.

SARS-CoV-2에 감염 후 항체가 생성되려면 2주 이상 걸리기 때문에[59] 항체를 기반으로 하는 혈청학적 검사(serological tests)는 초기 감염에 대한 진단과 검진에는 도움이 되지 않는다. 혈청학적 면역 검사는 두 번째로 바이러스가 재발하는 경우에 실용적일 것이다. 중국의 연구들은 SARS-CoV-2에 경미한 증상을 보이는 사람들 사이에서는 광범위한 항체의 범위를 나타냈고, 젊은 사람 사이에서는 항체가 적으며, 일부 개인에서는 항체의 흔적이 없는 등의 면역반응과 관련된 다양한 결과를 보고했다[60]. 따라서 RT-qPCR 검사가 양성이며, 증증, 경증 또는 무증상 감염자들은 여전히 두 번째 재감염이 발생할 수 있는지에 대한 의문이 생긴다. 그러므로 바이러스 RNA의 직접적인 식별을 위한 여러 검사 중 분자진단법이 가장 민감하며, 잠복기에도 조기 선별을 할 수 있다.

한국에서 2020년 9월 7일까지 2,051,297건의 진단검사가

Table 2. Characteristics of SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2

Clinical characteristics	SARS-CoV	MERS-CoV	SARS-CoV-2
First recognized	2003. 2	2012	2019. 12
Causative virus	SARS-CoV	MERS-CoV	SARS-CoV-2
Location	Guangdong, China	Jeddah, Saudi	Wuhan, China
Incubation period (median)/day	2.0~4.0 (4.6)	2.0~13.0 (5.2)	3.0~6.0 (4.0)
Age (mean)	39.9	50	47
Sex (male:female%)	43:57	64.5:35.5	58.1:41.9
Basic reproductive number (R0)	2.0~3.0	64.5:35.5	58.1:41.9
Intermediated host	Palm civets	Dromedary camels	Pangolins (?)
Nosocomial infection	Yes	Yes	Yes
Fever (%)	99~100	98	83~98
Cough (%)	62~100	83	76~82
Shortness of breath (%)	40~42	72	31~55
Diarrhea (%)	20~25	26	2~3
Overall case fatality rate (%)	9.6	34.5	1.0~2.1 (?)

Abbreviations: SARS-CoV, severe acute respiratory syndrome-coronavirus; MERS-CoV, Middle East respiratory syndrome-coronavirus; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2.

이루어졌다. 검체 채취 및 관련 검사에 수고를 많이 하신 임상병리사 선생님들의 노고에 경의를 표한다.

SARS, MERS 그리고 SARS-CoV-2의 특징과 증상들을 비교하여 표로 작성하였다(Table 2).

고 찰

동물기원 인간코로나바이러스는 1965년 Tyrell과 Bynoe에 의해 감기에 걸린 남자 아이의 코 분비물에서 처음으로 분리되었다[22]. 그리고 지난 20년 동안 심각한 호흡기 질환을 일으킬 수 있는 3개의 고병원성의 인간코로나바이러스가 출현했다. 이것은 SARS-CoV, MERS-CoV와 함께 가장 최근에는 2019년에 중증 급성 호흡기증후군 코로나바이러스 2 (SARS-CoV-2)이며, 모두 동물기원으로 주요 감염부위는 폐이다.

COVID-19의 주요 전파경로는 바이러스 지속성으로 인해 호흡기 방울을 흡입하거나, 오염된 매개체와 접촉을 통해서다. 많은 치료법이 제안되었지만, 현재 COVID-19를 치료하거나 감염을 예방하기 위한 구체적인 방법은 아직까지 없다. 인플루엔자처럼 겨울철 공기가 점차 냉각되면서 SARS-CoV-2가 더욱 전파될 것으로 전망된다.

잠복기는 MERS-CoV가 가장 길며, 감염력은 SARS-CoV가 가장 높고, 3가지 모두 특히 고령층에서 사망률이 높다. 치사율은 MERS가 가장 높고, COVID-19가 가장 낮다. 앞으로 재조합과 변이가 심한 코로나바이러스의 특성으로 인해 감염력 높은 SARS와 치사율이 높은 MERS가 합쳐진 신종 코로나바이러스가 언제 등장할지 예측할 수 없기 때문에 그에 대한 대비를 지금부터라도 시작해야 한다.

2020년 9월 홍콩 출신의 생명과학자인 옌리멍이 COVID-19를 우한의 연구소에서 인위적으로 만들어졌다고 주장하였지만 그 주장을 뒷받침할 과학적 근거가 약해 설득력이 많이 떨어진다. 그 이유는 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질을 숙주세포의 furin 단백질분해효소에 의해 분해되어야 스파이크 단백질의 RBD (receptor-binding domain)가 노출되어 매우 효과적으로 ACE2 수용체에 결합하여 세포로 침입할 수 있는데 furin 단백질분해효소는 호흡기와 폐 상피세포에 매우 풍부하여 굳이 인공적으로 RBD를 노출시킬 필요가 없기 때문이다.

현재까지 많은 국가들에서 COVID-19로 인해 약 백만명의 사람들이 사망하였으며, 경제적 피해 또한 막심하고, 국민들은 일상적인 평범한 생활이 불가능한 실정이다. 그러므로 SARS-CoV-2 감염을 예방하고 치료할 수 있는 백신과 의약품의 개발을 위해 세계적으로 많은 시도가 이루어지고, 성공해야 COVID-19를 종식할 수 있다. 그러나 지금까지 백신과 치료제가 없는 상황에서 SARS-CoV-2의 통제 방법은 정기적인 손씻기, 소독제 사용, 사회적 거리두기, 여러 사람들과의 접촉 자제, 많은 군중이 모일 수 있는 집회의 자제 등이다. 또한 COVID-19의 확산을 방지하기 위해 발병의 예측할 수 없는 궤적의 상황을 모니터링하고 전략을 도출하는 통제 조치를 실행하고, 적절한 윤리적 법과 의료 지침을 만들기 위한 세심한 감시와 효과적인 개입이 요구된다. 또한 국가에서는 코로나바이러스와 그에 대한 질병의 이해 뿐만 아니라 예방, 통제, 관리에 대한 지속적인 지침을 국민들에게 제공하여야 한다.

요 약

코로나바이러스는 본래 자연동물숙주에 한정된 엔주틱 감염으로 발견되었으나, 이후 일부 종들은 동물-인간 종의 장벽을 넘어 인간에게 주노틱 감염을 확립하기 위해 진행되었다. 이에 따라 이종 간 장벽의 점프로 인해 사스-코로나바이러스, 메르스-코로나바이러스 그리고 사스- 코로나바이러스2 등의 치명적인 인간 바이러스로 나타났다. 코로나바이러스에는 스파이크, 막, 외피 그리고 뉴클레오캡시드 단백질의 4가지 주요 단백질이 함유되어 있다. 코로나바이러스의 복제 주기는 세포 이입, 게놈 번역, 복제, 조립 그리고 방출로 이어진다. 이들은 2002년 중국 광동성 사스-코로나바이러스가 발병하기 전까지 인간에게 고병원성으로 여겨지지 않았다. 그러나 2002년 중증 급성 호흡기 증후군이 세계적으로 8,422명이 발병하고, 치사율이 11%에 이르는 유행병으로 발생했다. 메르스 코로나바이러스는 낙타 코로나바이러스와 연관성이 높다. 2019년 12월 중국 우한에서 발생한 발병으로 2019-nCoV에 감염된 환자의 군집이 확인되었으며, 곧 전 세계로 확산되었다. 2019-nCoV는 호흡기를 통해 전파된 후 심할 경우 폐렴도 유발할 수 있다. 이 바이러스의 확인에는 감염자의 상기호흡기 표본 검체에 기초한 분자진단법이 사용되었다. 이 리뷰에서는 우리는 바이러스의 구조와 유전적 구성뿐 아니라 생명주기, 진단과 잠재적 치료법을 검토하였다.

Acknowledgements: We thank Suyeon Kim, Haeyoon Lee, Yoonhee Cho, and Yoosol Yoon for drawing Figure 2.

Conflict of interest: None

Author's information (Position): Kim EJ[1], Professor; Lee D[2], Professor.

REFERENCES

1. Yi Fan, Kai Zhao, Zheng-Li Shi, Peng Zhou. Bat coronaviruses in China. Viruses. 2019;2;11:210. https://doi.org/0.3390/v11030210
2. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. Int J Biol Sci. 2020;16:1686-1697. https://doi.org/10.7150/ijbs.45472
3. Haake C, Cook S, Pusterla N, Murphy B. Coronavirus infections in companion animals: virology, epidemiology, clinical and pathologic features. Viruses. 2020;12:1023. https://doi.org/10.3390/v12091023
4. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. Adv Virus Res. 2011;81:85-164. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2
5. Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. Pediatr Infect Dis J. 2005;24(11 Suppl):223-227. https://doi.org/10.1097/01.inf.0000188166.17324.60
6. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections-more than just the common cold. JAMA. 2020;323:707-708. https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757
7. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol. 2015;1282:1-23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
8. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol. 2020;92:418-423. https://doi.org/10.1002/jmv.25681
9. Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, Lau JH, et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. J Virol. 2012;86:3995-4008. https://doi.org/10.1128/JVI.06540-11
10. Brian DA, Baric RS. Coronavirus genome structure and replication. Curr Top Microbiol Immunol. 2005;287:1-30. https://doi.org/10.1007/3-540-26765-4_1
11. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019;17:181-192. https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9
12. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. Proc Soc Exp Biol Med. 1966;121:190-193. https://doi.org/10.3181/00379727-121-30734
13. Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebroer TM, Niemeyer B, de Jong JC, Simon JH, A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101:6212-6216. https://doi.org/10.1073/pnas.0400762101
14. Bucknall RA, Kalica AR, Chanock RM. Intracellular development and mechanism of hemadsorption of a human coronavirus, OC43. Proc Soc Exp Biol Med. 1972;139:811-817. https://doi.org/10.3181/00379727-139-36243
15. Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. J Virol. 2005;79:884-895. https://doi.org/10.1128/JVI.79.2.884-895.2005
16. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 2003;348:1967-1976. https://doi.org/10.1056/NEJMoa030747
17. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. Clin Microbiol Rev. 2015;28:465-522. https://doi.org/10.1128/CMR.00102-14
18. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579:270-273. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7
19. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and sources of endemic human coronaviruses. Adv Virus Res. 2018;100:163-188. https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2018.01.001
20. Kan B, Wang M, Jing H, Xu H, Jiang X, Yan M, et al. Molecular evolution analysis and geographic investigation of severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in palm civets at an

animal market and on farms. J Virol. 2005;79:11892-11900. https://doi.org/10.1128/JVI.79.18.11892-11900.2005
21. Hu B, Ge X, Wang LF, Shi Z. Bat origin of human coronaviruses. Virol J. 2015;12:221. https://doi.org/10.1186/s12985-015-0422-1
22. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). Indian J Pediatr. 2020;87:281-286. https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6
23. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res. 2020;7:11. https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0
24. Naserghandi A, Allameh SF, Saffarpour R. All about COVID-19 in brief. New Microbes New Infect. 2020;35:100678. https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100678
25. Banerjee A, Kulcsar K, Misra V, Frieman M, Mossman K. Bats and coronaviruses. Viruses. 2019;11:41. https://doi.org/10.3390/v11010041
26. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. Annu Rev Virol. 2016;3:237-261. https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042301
27. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: a comparative overview. Infez Med. 2020;28:174-184.
28. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. Viruses. 2012;4:1011-1033. https://doi.org/10.3390/v4061011
29. Enjuanes L, Almazán F, Sola I, Zuñiga S. Biochemical aspects of coronavirus replication and virus-host interaction. Annu Rev Microbiol. 2006;60:211-230. https://doi.org/10.1146/annurev.micro.60.080805.142157
30. Xu Y, Lou Z, Liu Y, Pang H, Tien P, Gao GF, et al. Crystal structure of severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein fusion core. J Biol Chem. 2004;279:49414-49419. https://doi.org/10.1074/jbc.M408782200
31. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virol J. 2019;16:69. https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0
32. Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriou N, et al. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. J Virol. 2008;82:11318- 11330. https://doi.org/10.1128/JVI.01052-08
33. van Boheemen S, de Graaf M, Lauber C, Bestebroer TM, Raj VS, Zaki AM, et al. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. mBio. 2012;3:e00473-12. https://doi.org/10.1128/mBio.00473-12
34. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends Microbiol. 2016;24:490-502. https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003
35. Liu DX, Fung TS, Chong KK, Shukla A, Hilgenfeld R. Accessory proteins of SARS-CoV and other coronaviruses. Antiviral Res. 2014;109:97-109. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.06.013
36. Müller MA, van der Hoek L, Voss D, Bader O, Lehmann D, Schulz AR, et al. Human coronavirus NL63 open reading frame 3 encodes a virion-incorporated N-glycosylated membrane protein. Virol J. 2010;7:6. https://doi.org/10.1186/1743-422X-7-6
37. Xian Y, Zhang J, Bian Z, Zhou H, Zhang Z, Lin Z, et al. Bioactive natural compounds against human coronaviruses: a review and perspective. Acta Pharm Sin B. 2020;10:1163-1174. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.06.002
38. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004;203:631-637. https://doi.org/10.1002/path.1570
39. Sawicki SG, Sawicki DL. Coronavirus transcription: a perspective. Curr Top Microbiol Immunol. 2005;287:31-55. https://doi.org/10.1007/3-540-26765-4_2
40. Krijnse-Locker J, Ericsson M, Rottier PJ, Griffiths G. Characterization of the budding compartment of mouse hepatitis virus: evidence that transport from the RER to the golgi complex requires only one vesicular transport step. J Cell Biol. 1994;124:55-70. https://doi.org/10.1083/jcb.124.1.55
41. de Haan CA, Rottier PJ. Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. Adv Virus Res. 2005;64:165-230. https://doi.org/10.1016/S0065-3527(05)64006-7
42. Guarner J. Three emerging coronaviruses in two decades. Am J Clin Pathol. 2020;153:420-421. https://doi.org/0.1093/ajcp/aqaa029
43. Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. Nat Med. 2004;10:S88-97. https://doi.org/10.1038/nm1143
44. Chan KS, Zheng JP, Mok YW, Li YM, Liu YN, Chu CM, et al. SARS: prognosis, outcome and sequelae. Respirology. 2003;8(Suppl 1):36-40. https://doi.org/10.1046/j.1440-1843.2003.00522.x
45. Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 2003;349:2431-2441. https://doi.org/10.1056/NEJMra032498
46. Vijayanand P, Wilkins E, Woodhead M. Severe acute respiratory syndrome (SARS): a review. Clin Med (Lond). 2004;4:152-160. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.4-2-152
47. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2016;14:523-534. https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81
48. Al-Omari A, Rabaan AA, Salih S, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. MERS coronavirus outbreak: Implications for emerging viral infections. Diagn Microbiol Infect Dis. 2019;93:265-285. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.10.011
49. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. Respirology. 2018;23:130-137. https://doi.org/10.1111/resp.13196
50. Mubarak A, Alturaiki W, Hemida MG. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): infection, immunological response, and vaccine development. J Immunol Res. 2019:6491738. https://doi.org/10.1155/2019/6491738
51. Abdel-Moneim AS. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): evidence and speculations. Arch Virol. 2014;159:1575-1584. https://doi.org/10.1007/s00705-014-1995-5
52. Sifuentes-Rodríguez E, Palacios-Reyes D. COVID-19: the outbreak caused by a new coronavirus. Bol Med Hosp Infant Mex. 2020;77:47-53. https://doi.org/10.24875/BMHIM.20000039
53. Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, et al. An overview of COVID-19. J Zhejiang Univ Sci B. 2020;21:343-360.

https://doi.org/10.1631/jzus.B2000083
54. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. Clin Chim Acta. 2020;508:254-266. https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.044
55. Pascarella G, Strumia A, Piliego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. J Intern Med. 2020;288:192-206. https://doi.org/0.1111/joim.13091
56. Baghizadeh Fini M. What dentists need to know about COVID-19. Oral Oncol. 2020;105:104741. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104741
57. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. Biol Proced Online. 2020;22:19. https://doi.org/10.1186/s12575-020-00128-2
58. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a literature review. J Infect Public Health. 2020;13:667-673. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019
59. Hou H, Wang T, Zhang B, Luo Y, Mao L, Wang F, et al. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. Clin Transl Immunology. 2020;9:e01136. https://doi.org/10.1002/cti2.1136
60. Jacofsky D, Jacofsky EM, Jacofsky M. Understanding antibody testing for COVID-19. J Arthroplasty. 2020;35(7 Suppl):74-81. https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.04.055