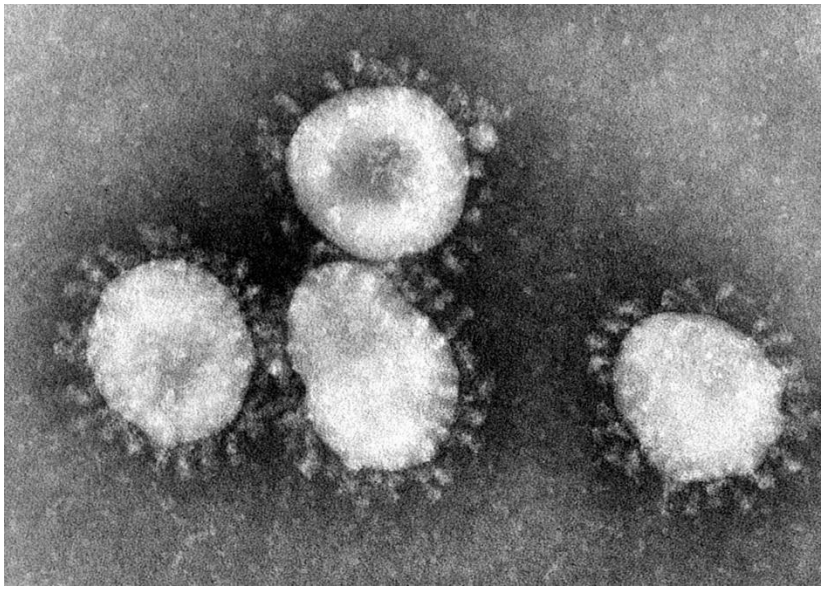
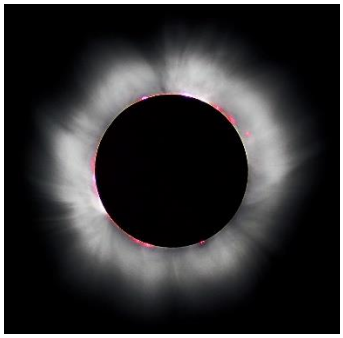
Coronavirus

코로나 바이러스는 포유류와 새에 병을 일으키는 RNA 바이러스의 총칭이다. 사람과 새에서는 경증서 중증, 심하면 죽음에 이르는 호흡기 감염을 일으킨다. 사람에게 경증 감염에는 일반 감기(약 200여종의 바이러스가 원인이며 리노바이러스가 대표적이다) 정도도 있고, 더 치명적인 변이 종은 SARS, MERS, 이번의 COVID-19 의 일으킬 수도 있다. 소와 돼지에서는 설사를 쥐에게는 간염과 뇌척수염을 일으킨다.

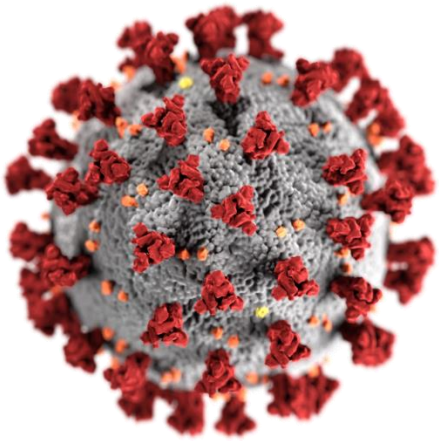
코로나 바이러스는 분류상 과(Family) 이름을 총칭하며(Coronaviridae) Riboviria Realm, Orthoribovirae 계(kingdom), Pisuviricota 문(Phylum), Nidovirales 목(Order)에 속한다. 코로나 바이러스는 단일 가닥 RNA 유전체가 바이러스 단백질(Nucleocapsid)에 돌아가면서 붙어 원통 모양을 한다. 유전체 크기는 26,000 ~ 32,000 bp 로 RNA 바이러스로는 가장 큰 편에 속한다. 표면에 특징적인 곤봉 모양의 스파이크가 있는데 전자현미경 사진에서는 태양의 코로나를 연상시켜 이러한 이름으로 지었다. (영문 위키피디아에서 번역)

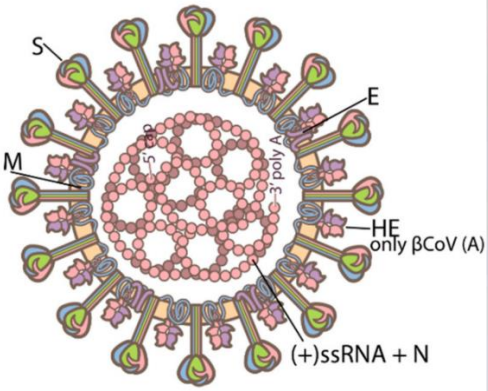


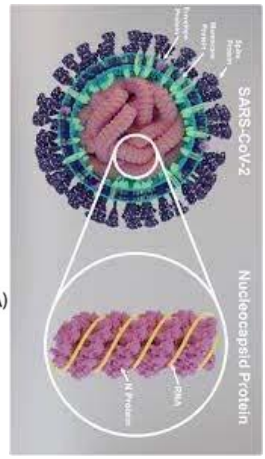


왼쪽은 조류 코로나바이러스 전자현미경 사진이며 오른쪽은 태양의 코로나 사진.
코로나는 태양의 빛나는 플라즈마 대기이다. 우주 공간으로 수백만 킬로미터 뻗어나가며, 태양표면보다 200 밝아 개기일식 때 쉽게 관측할 수 있다.

Nidovirales	Corona-viridae	Letovirinae	Alphaletovirus	
		Orthocorona-virinae	α-coronavirus	(Avian only)
			β	*MERS-related coronavirus* ***SARS-related coronavirus***
			γ	
			δ	
	13 Families			





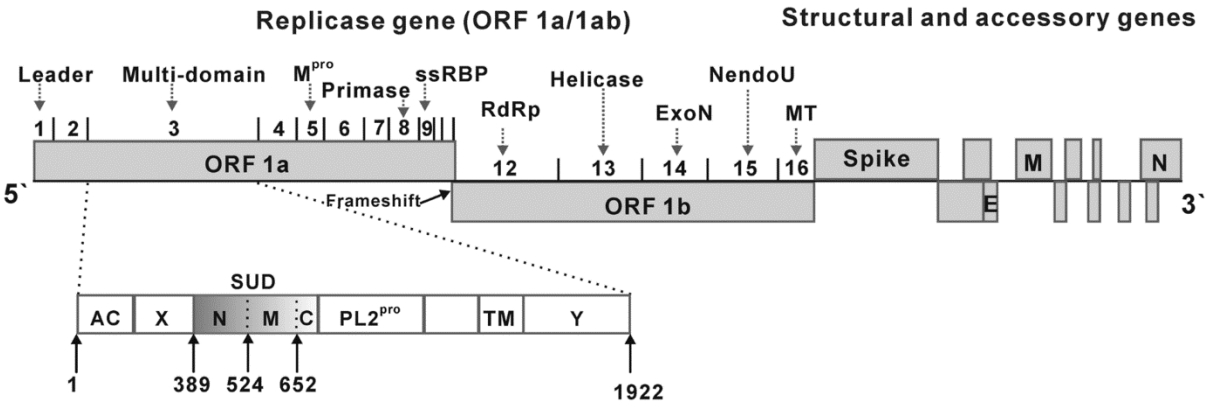


그림을 잘 봐야함. 안에 한 가닥 RNA(+)가 단백질과 결합하여 긴 사슬 모양(또는 긴 로프 모양)을 하고, 바깥에는 인지질 막인 외피(Envelope)가 있고 여기에 바이러스 외피 단백질이 있다.

S 는 스파이크 단백질로 숙주세포의 세포막 단백질과 결합하여 들어가게 된다. E 는 외피(Envelope) 단백질이라는 뜻이고, M은 막(Membrane) 단백질이다.

유전체(Genome)

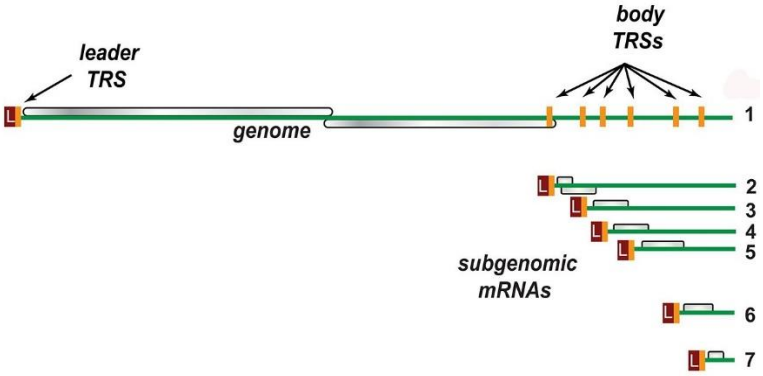
양성-극성 한 가닥 RNA 유전체로 크기는 30,000 bp 로 크고 머리엔 메틸화 캡과 꼬리엔 다수의 아데닌 염로 mRNA 형식을 갖추었다.



유전체는 앞에는 복제유전자 부분(ORF1ab)와 바이러스 구조단백질(유전자) 부분으로 나뉘고, 구조단백질에는 S(스파이크), E(Envelope), M(Membrane), N(Nucleocapsid) 단백질이 있다.

ORF1ab 가 전체의 2/3 정도를 차지하는데 복제효소 단백질 연결체를 만들며 이는 자체적으로 끊어져나가 모두 16 개의 비구조 단백질(nsp1 ~ nsp16)로 된다.

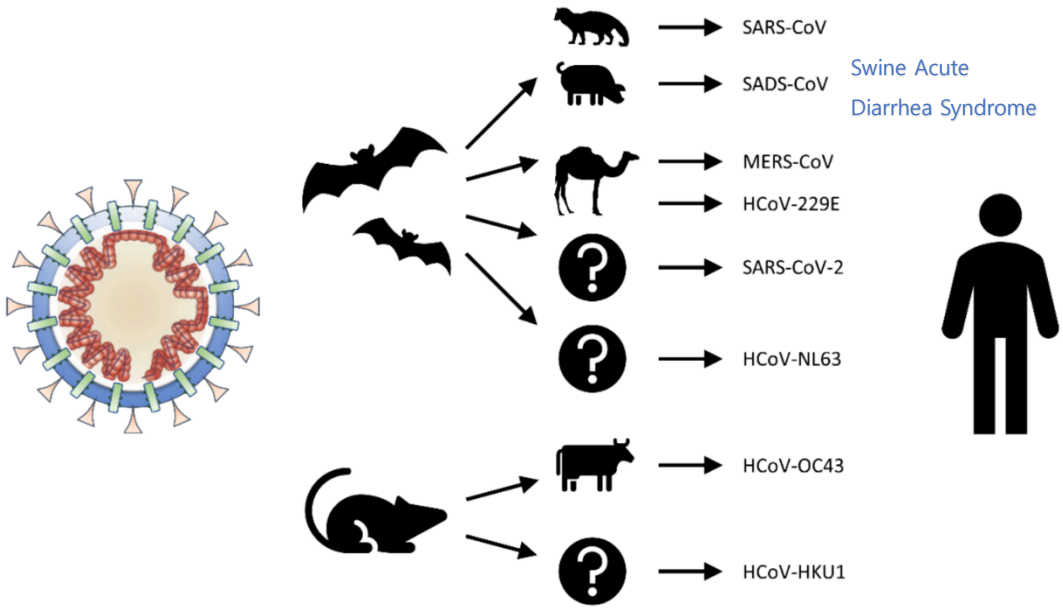
마지막 전사부위는 4 개의 구조 단백질을 포함하는데, 스파이크, 외피, 막, 핵산껍질 단백질이다. 이 전사부위 사이에는 보조 단백질 부위가 있다. 보조 단백질 수와 구조를 서로 다른 코로나 바이러스 특징에 따른다.



TRS = Transcription Regulation Sequence

RNA 복제 효소 유전자 부위(leader TRS)와 구조 단백질 유전자 부위(body TRS)로 크게 나뉘며, 후자는 여러 개의 mRNA(후에 구조단백질로 표현)로 나누어 전사되는데 서로 중복되어 있다. 이는 RNA 바이러스 영역(Realm), 순수 RNA 바이러스 계, 피수바이러스 문, 니도 바이러스 목의 Nidovirlaes 를 설명하는 말이다. Nido- 는 Nest 의 그리스 말로 중첩, 중복의 뜻이다.

코로나바이러스 유래

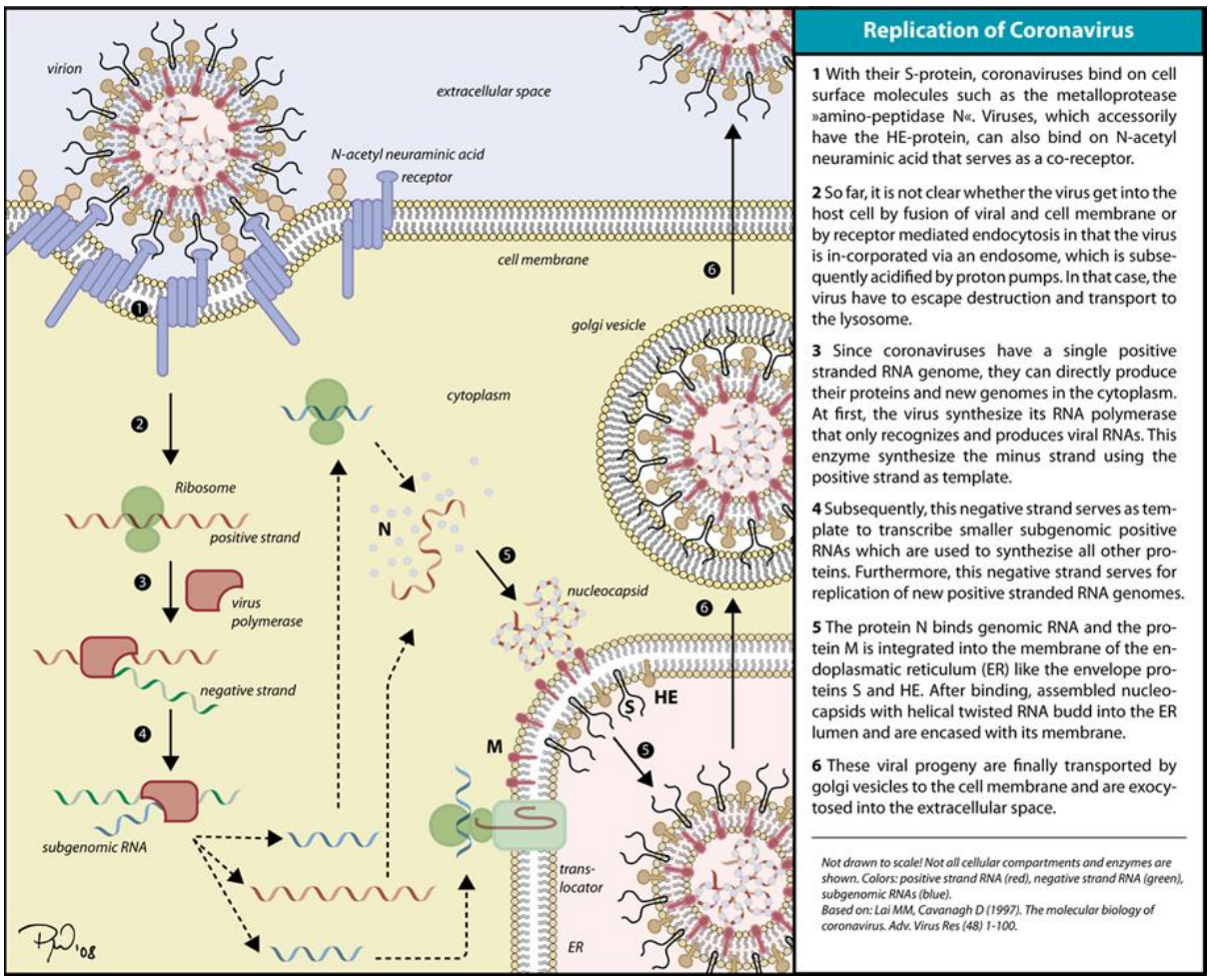


α β γ δ – 코러나바이러스 속(Genus)에서 α β 는 박쥐 유전체에서 유래한 것으로, γ δ 는 새와 돼지 유전체에서 유래한 것으로 알려졌다. α 는 조류, β 는 사람에게 전염되며, γ δ 는 주로 조류이며 다른 포유류도(돼지 포함) 있다.

HCoV-NL63 Human Corona-Virus(α-), SARS-CoV 2003년 남중국, 홍콩 등에 대유행, 고양이 매개설

Coronavirus disease 2019 (COVID-19)

In December 2019, a pneumonia outbreak was reported in Wuhan, China.[119] On 31 December 2019, the outbreak was traced to a novel strain of coronavirus,[120] which was given the interim name 2019-nCoV by the World Health Organization (WHO),[121][122][123] later renamed SARS-CoV-2 by the International Committee on Taxonomy of Viruses.



Origin

Origins of human coronaviruses with possible intermediate hosts

The most recent common ancestor (MRCA) of all coronaviruses is estimated to have existed as recently as 8000 BCE, although some models place the common ancestor as far back as 55 million years or more, implying long term coevolution with bat and avian species.[73]

Three human coronaviruses produce symptoms that are potentially severe:

Middle East respiratory syndrome-related coronavirus (MERS-CoV), β-CoV

Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV), β-CoV

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), β-CoV

Currently designated Variants of Concern (VOCs)[+]:

WHO label	Pango lineage*	GISAID clade	Nextstrain clade	Additional amino acid changes monitored°	Earliest documented samples	Date of designation
Alpha	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	+S:484K +S:452R	United Kingdom, Sep-2020	18-Dec-2020
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	+S:L18F	South Africa, May-2020	18-Dec-2020
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	+S:681H	Brazil, Nov-2020	11-Jan-2021
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A, 21I, 21J	+S:417N +S:484K	India, Oct-2020	VOI: 4-Apr-2021 VOC: 11-May-2021
Omicron*	B.1.1.529	GR/484A	21K	-	Multiple countries, Nov-2021	VUM: 24-Nov-2021 VOC: 26-Nov-2021

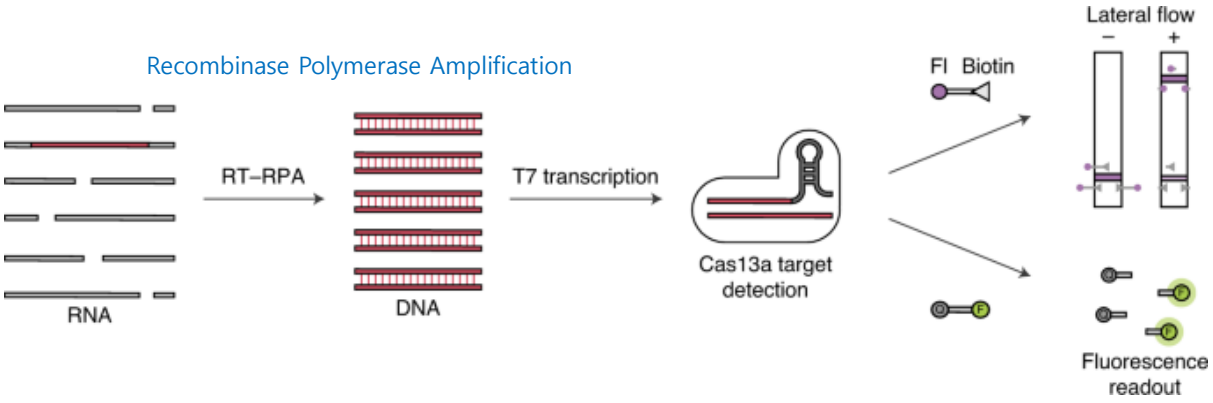
*see TAG-VE statement issued on 26 November 2021

° only found in a subset of sequences

Variants under monitoring, VOI(관심변이), VOC(우려변이)

"'Nu' is too easily confounded with 'new,' and 'Xi' was not used because it is a common last name,"

SHERLOCK detection of SARS-CoV-2 RNA.



A SARS-CoV-2 RNA region of interest is isothermally amplified to DNA by RT–RPA, then converted to RNA by T7 transcription. Cognate binding of Cas13a–crRNA complex to amplified RNA targets triggers collateral activity of Cas13a, which cleaves RNA reporters. Cleaved RNA reporters can be captured on a colorimetric lateral-flow strip (biotin–fluorescein RNA reporter, top path) or visualized by fluorescence signal (molecular beacon fluorescent reporter, bottom path). Fl, fluorescein.

How some of the Covid-19 vaccines compare

Company	Type	Doses	How effective*	Storage
Oxford Uni-AstraZeneca	Viral vector (genetically modified virus)	x2	62-90%	Regular fridge temperature
Moderna	RNA (part of virus genetic code)	x2	95%	-20C up to 6 months
Pfizer-BioNTech	RNA	x2	95%	-70C
Johnson & J Jassen	Viral vector (genetically modified virus)	x1	66%	Regular fridge temperature

*preliminary phase three results, not yet peer-reviewed

Source: Respective companies, WHO

BBC

개발사	Pfiza/BioNTech	Morderna	Astrazeneca
국내 생산(계획)사	없음	삼성바이로로직스	SK바이오사이언스
백신종류	mRNA	mRNA	Viral vector
3심 효과, %	95	95	63 ~90%
긴급승인국가 (한,미,일,WHO)	한,미,일,WHO	한,미,일,WHO	한,일,WHO
국내 주요 접종자	75세노인, 의료종사자, 고3학생,교사 등, 30세미만 군인, 소방관, 취약시설 입주자	30세미만 병원급 종사자	일반인
예상가격, $	20	33(expected) 15(now)	4

Jassen/Johson & J	Novavax, CEPI	GBP510 스카이코비원
한국얀센	Serum Institute in India SK bioscience	SK바이오사이언스 미국 워싱턴대학 약학대 항원디자인연구소
Viral vector	Protein subunit vaccine	합성항원방식 GlaxoSmithKline(GSK)의 면역증강제(Adjuvant)
66		
한,미,WHO	한, 유럽, WHO	3상 완료, 승인 기다림(4/29 승인신청)
30세 이상 예비군, 민방위 대원과 군 관련 종사자	부스터 샷 민감한 사람(?)	
10	16	

Novavax Vaccine

Novavax's offering is a protein subunit vaccine, similar to those used to protect against flu, and for routine childhood immunisations against pertussis (whooping cough, 백일해), and meningococcal(뇌수막염) infection.

The vaccine was developed by the American biotechnology company Novavax in collaboration with the Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI). It contains purified pieces of the SARS-CoV-2 spike protein, delivered alongside an immune-stimulating adjuvant(면역증강제). Because these proteins are incapable of causing disease, such vaccines have a good safety record.

The WHO's Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) has recommended that the vaccine is given as two doses, three to four weeks apart. Severe and moderately

immunocompromised(면역저하) persons should be offered an additional dose of vaccine as with all other approved vaccines, it said.

The spike protein is made by inserting genetic instructions for it into a different virus called a baculovirus, and using it to infect moth cells. The moth cells produce the protein, which is harvested and purified, and then assembled into nanoparticles which are designed to mimic the molecular structure of SARS-CoV-2. The adjuvant is derived from a compound called saponin, which is extracted from soapbark trees. It attracts immune cells to the injection site and causes them to react more strongly to the nanoparticles.

The vaccine is currently being manufactured by Serum Institute in India for Novavax

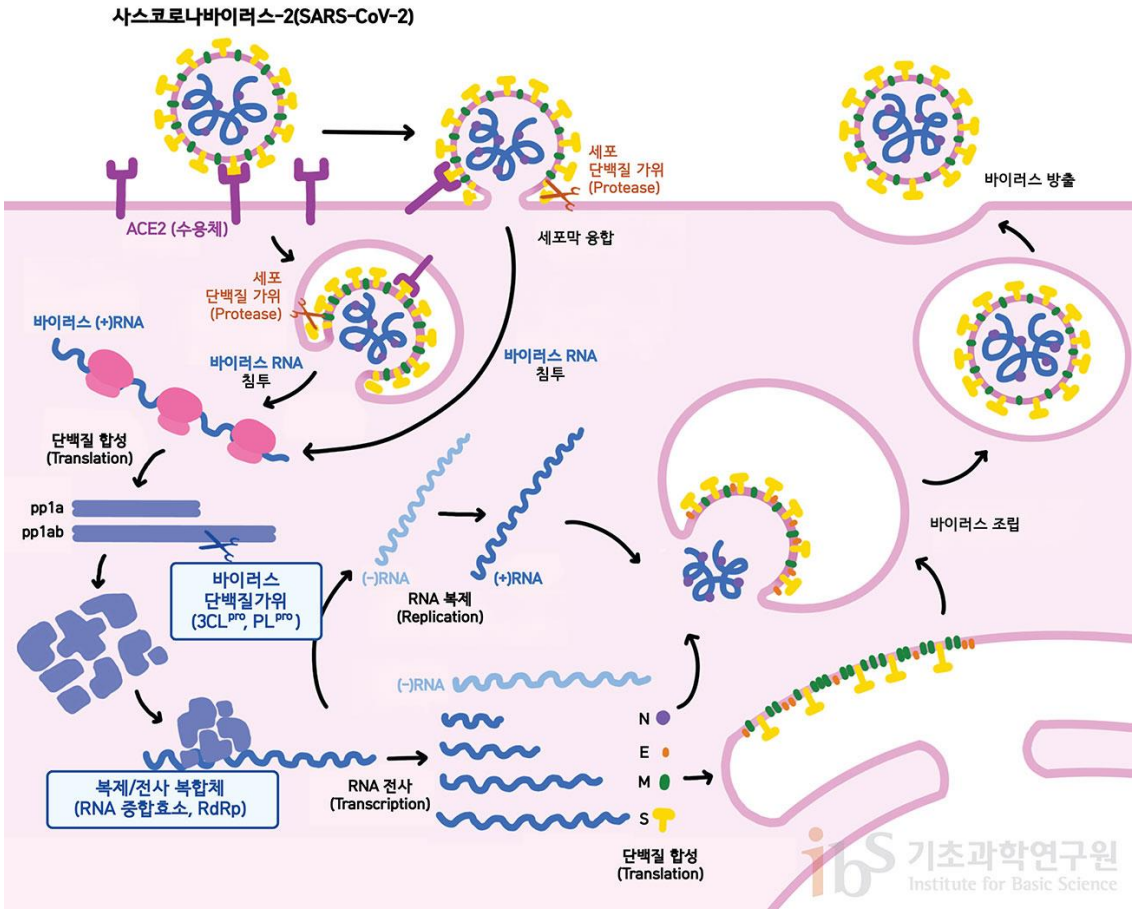
SKY COVI-ONE

SK 바사는 국내 및 해외 5 개국(태국, 베트남, 뉴질랜드, 우크라이나, 필리핀)에서 만 18 세 이상 성인 4,037 명을 대상으로 진행한 임상 3 상을 통해, 기존 코로나 19 백신인 아스트라제네카社 Vaxzevria(대조백신) 대비 스카이코비원의 면역원성 및 안전성 측면의 우위성을 입증했다. 국내 임상은 고려대 구로병원 등 총 16 개 기관과, 해외 임상은 비영리 국제기구인 IVI(국제백신연구소)와 협력해 진행됐다.

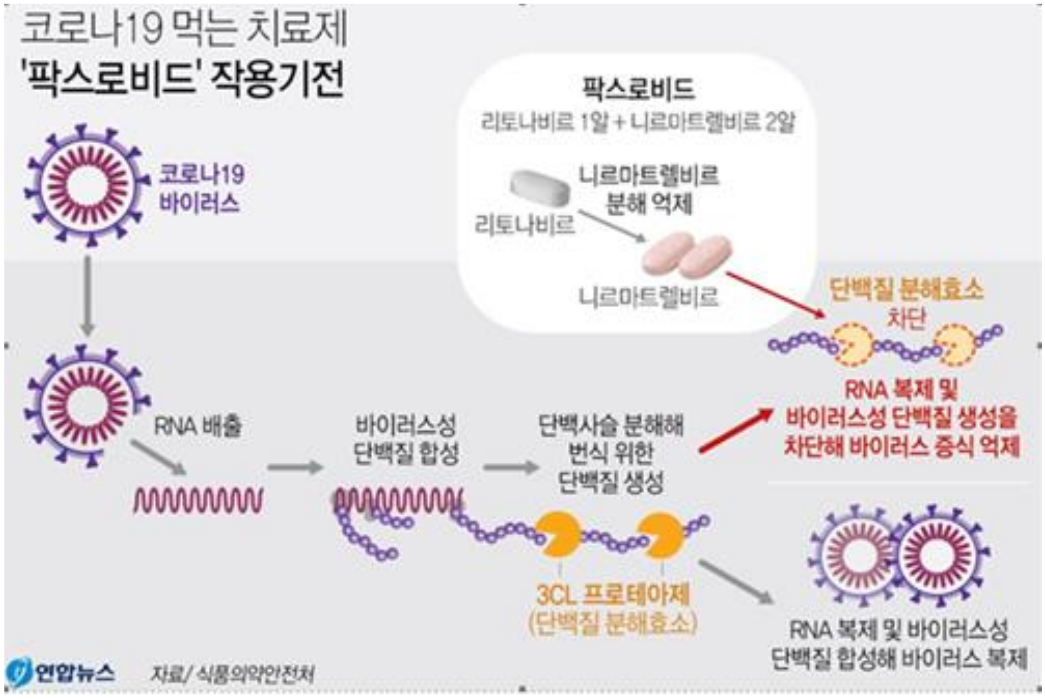
임상 3 상 결과에 따르면 스카이코비원 2 회 접종 시 코로나 19 감염성을 중화해 예방효과를 유도하는 중화항체가 대조백신 대비 2.93 배 높게 형성돼 월등한 수준으로 나타났다.

2022-06-09, 곽노태

코로나 19 치료제

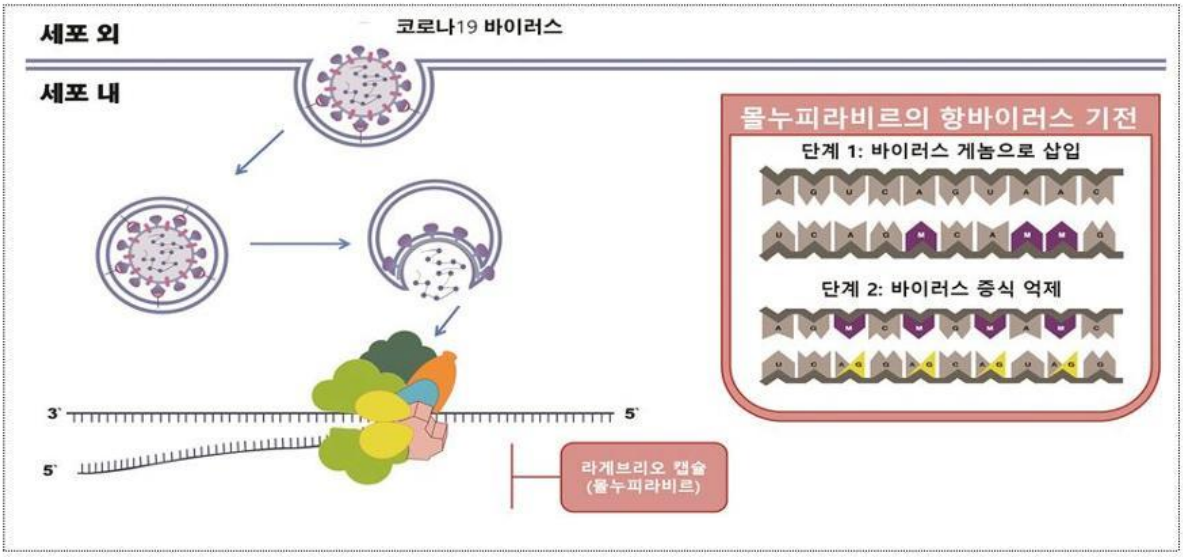


팍스로비드(파이자)



라게브리오

식품의약품안전처는 3월 23일 미국 머크(Merck)가 개발하고 한국엠에스디(MSD)가 수입하는 먹는 코로나19 치료제 '라게브리오캡슐(성분명: 몰누피라비르)'의 긴급사용승인을 결정했다고 밝혔다.



임상으로 확인된 약제의 효과성은 팍스로비드가 높다. 표준 용법대로 복용했을 때 코로나19 환자의 입원 및 사망위험을 최대 89%까지 낮추는 것으로 알려져있다.

다만 적잖은 금기가 존재해, 취급이 까다롭다는 점이 한계로 꼽혀왔다. 간 질환자나 투석환자 등 신장애 환자에 사용 금기이고, 임부와 HIV-1 감염자에는 신중한 투여가 권고된다.

약물 상호작용 우려로 인한 병용금기도 적지 않다. 진통제인 페디딘·피록시캄·프로폭시펜, 항협심증제 라놀라진, 항부정맥제 아미다론·드로네다론·프로파페논, 항통풍제 콜키신 등 모두 23개 성분이 팍스로비드 병용금기 의약품으로 지정됐다.

정부의 설명대로 라게브리오는 약물 상호 작용면에서는 상대적으로 자유롭다.

MSD에 따르면 현재까지의 연구결과 라게브리오는 음식물 섭취 제한이나 신장·간 장애에 따른 용량 조절이 필요치 않으며, 관련 약물상호작용 또한 확인된 바 없다.

약물상호작용이나 간 및 신장애 등의 기저질환으로 팍스로비드를 처방받지 못했던 환자에게 처방 대안이 될 수 있다는 의미다.

다만 약효나 안전성 면에서는 아직까지 물음표가 남았다. 라게브리오의 입원·사망 위험 감소율은 30%로 같은 경구용 치료제인 팍스로비드의 89%에 크게 못 미친다.

출처 : 의협신문(http://www.doctorsnews.co.kr)

렉키로나주

회복기 혈장 치료의 대체 전략으로 항바이러스성 단일클론 항체(monoclonal antibody, mAb)가 사용될 수 있는데, SARS-CoV-2를 중화하는 항체 중 일부는 코로나19 환자의 회복기 혈장에서 분리되었다. 단일클론 항체는 대량화 과정을 거쳐 생산되며, 경우에 따라 두 가지 이상의 항체 칵테일(antibody cocktail) 요법이 치료에 사용되기도 한다. 일반적인 항체의 구조는 구분된 기능을 갖는 두 부위로 구성된다. Fab (fragment antibody binding)는 항원 결합 부위로 항원과 결합하며, Fc (fragment crystallizable) 도메인은 자연살해세포, 대식세포, 보체를 포함한 적응·선천 면역계와 상호작용에 관여한다. 중화항체의 Fab 부위는 바이러스의 스파이크 단백질에 결합함으로써 숙주 세포의 수용체(예. ACE2)와의 상호작용을 저해하거나 스파이크 단백질이 막 융합을 매개하는데 필요한 구조 변화를 억제함으로써 바이러스의 진입을 차단한다. 이러한 중화항체 치료와 관련하여 우려되고 있는 점은 일부 항체에서 '항체-의존적 면역 증강(antibody-dependent enhancement, ADE)'이 유발되어 면역 세포(단핵구, 대식세포, B 세포)의 바이러스 감염이 증가하거나 증상을 악화시킬 수 있다는 것이다. 코로나19 중화항체의 Fab 부위는 바이러스의 스파이크 단백질에 결합하고 항체의 Fc 도메인은 Fc 수용체(FcR)에 결합함으로써 면역 세포로 바이러스의 진입을 촉진시킬 수 있기 때문이다. 따라서 항체-의존적 면역 증강을 피하기 위해 코로나바이러스 단백질에 대한 치료항체 후보 선택 과정에서 항체-의존적 증강을 유발하는 항체를 제거하거나 Fc 도메인의 변형 등을 진행하기도 한다.

렉키로나주(regdanvimab)는 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질을 표적으로 하는 인간 단클론 중화항체 치료제이다. 코로나19 완치자의 말초 혈액 단핵세포(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)에서 구축한 항체 라이브러리를 통해 바이러스 스파이크의 수용체 결합 도메인(receptor binding domain, RBD)을 타겟으로 하는 단일 클론 항체를 스크리닝하여 선별하였다. 선별·채취 후 유전자를 대량 생산 가능한 숙주 세포에 삽입(재조합)하여 세포 배양 과정을 통해 대량 생산된다. 앞서 국내 허가된 베클루리주(remdesivir)는 세포 내에 감염된 코로나19 바이러스의 복제를 억제하여 작용하는 반면, 렉키로나주는 바이러스의 스파이크 단백질의 수용체 결합 부위(RBD)에 결합하여 ACE2 수용체와의 결합을 막아 바이러스의 감염을 막는다.

2022-06-09, 곽노태