

본 자료는 배포 즉시 보도에 활용 가능합니다.

문의: IBS 한국바이러스기초연구소 신변종 바이러스 연구센터 최영기 소장(042-878-8350)/교신저자  
IBS 한국바이러스기초연구소 신변종 바이러스 연구센터 안재우 선임연구원(jaewoahn@ibs.re.kr) /제1저자

## 코로나19, ‘증식 원점’ 타격하는 새로운 치료 전략 제시

- IBS 연구진, 바이러스 복제 단백질 간 결합 차단하는 항바이러스제 개발 -
- 비강 투여만으로 강력한 항바이러스 효과...차세대 바이러스 치료제 가능성 확인 -

코로나19 바이러스의 재유행 가능성과 다양한 변이 바이러스의 출현에 대한 전 세계적 우려가 높아지는 가운데, 기존 항바이러스제의 한계를 뛰어넘는 새로운 치료 전략이 제시됐다. 기초과학연구원(IBS, 원장 노도영) 한국바이러스기초연구소 최영기 소장 연구팀은 코로나19 바이러스의 증식에 핵심인 RNA 복제 효소 복합체의 형성을 차단하는 새로운 항바이러스 후보물질을 개발하고 그 효과를 입증했다.

코로나19 바이러스(SARS-CoV-2)는 스스로 증식하기 위해 ‘RNA 의존적 RNA 중합 효소(RdRp) 복합체’를 이용한다. 이 복제 효소 복합체는 바이러스 유전물질을 복제해 새로운 바이러스가 만들어지도록 돕는데, NSP12, NSP8, NSP7이라는 세 가지 단백질이 꼭 맞물려 작동하는 구조다. 이 중 NSP8은 전체 구조를 안정시키는 결합 고리 같은 역할을 하는 핵심 단백질이다.

현재 널리 쓰이는 렘데시비르(Remdesivir)와 몰누피라비르(Molnupiravir) 같은 항바이러스제는 이 복합체의 활성을 직접 억제하지만, 변이 바이러스에 대한 효과가 제한적이고 내성 위험도 존재한다. 이에 연구진은 기존 항바이러스제와는 다른 새로운 접근을 시도했다. 바로 복합체의 작동을 막는 것이 아닌, 복합체 자체가 형성되지 못하도록 단백질 간 결합을 차단하는 것이다.

이를 위해 연구진은 NSP12-NSP8 사이의 결합 부위에 주목했다. 이 부위는 다양한 코로나19 변이 바이러스에서도 잘 보존된 영역으로, 변이의 영향을 덜 받는 것이 특징이다. 연구진은 초저온 전자현미경(Cryo-EM)을 통해 이 결합 부위를 정밀하게 분석한 뒤, 구조를 모방한 4종의 펩타이드<sup>1)</sup>(peptide)를 개발했다.

1) 펩타이드(peptide) : 단백질을 이루는 기본 단위인 아미노산이 짧게 연결된 사슬 형태의 분자로, 생체 내에서 특정 단백질과 결합하거나 작용을 조절하는 기능을 수행한다.

나아가, 펩타이드가 체내에서 안정적으로 작용할 수 있도록 구조를 최적화하고, 세포막을 통과할 수 있도록 세포 침투 서열을 함께 도입했다. 이렇게 개발된 펩타이드 기반의 항바이러스제는 NSP12와 선택적으로 결합해 NSP8의 접근을 차단하고, 복합체가 정상적으로 형성되지 못하게 막는다. 그 결과 바이러스 RNA 복제와 증식을 억제하게 된다.

연구진은 세포 실험과 생쥐 감염 모델을 통해 이 펩타이드의 항바이러스 효과를 검증했다. 실험 결과, 펩타이드는 코로나19 바이러스의 RNA 복제를 억제하고, 감염된 세포와 조직 내 바이러스 농도를 크게 감소시켰다. 특히 생쥐의 비강을 통해 투여하는 것만으로도 치명적인 감염에 대해 100% 생존율을 보였으며, 체중 감소와 폐 손상도 현저히 줄어드는 등 강력한 예방·치료 효과를 나타냈다. 또한 감염 전·후 어느 시점에 투여하더라도 효과가 나타났다.

최영기 소장은 “이번 연구가 겨냥한 NSP12-NSP8 결합 부위는 다양한 코로나19 변이 바이러스에서도 고도로 보존되어 있다”라며, “이를 표적으로 하는 접근은 향후 새로운 변이 바이러스 출현에도 대응할 수 있는 범용 항바이러스 전략으로 발전할 수 있다”라고 말했다. 또한, “펩타이드 기반 치료제는 안정성과 유연성이 높아 다양한 호흡기 바이러스에 적용 가능한 차세대 치료제로서의 가능성을 보여줬다”라고 덧붙였다.

연구진은 앞으로 펩타이드의 안정성 향상 및 전달 시스템 최적화 연구를 통해 임상 적용 가능성을 높일 계획이다.

이번 연구 성과는 세포·유전자 치료 분야의 권위지 ‘**몰레큘러 테라피**’ (Molecular Therapy, IF 12.9)에 지난 5월 27일 게재됐다.

[붙임] 1. 연구 추가설명 2. 그림설명 3. 연구진 이력사항

## 연구 추가 설명

<b>논문/저널/저자</b>	<p>Therapeutic Applications of Interface-Mimicking Peptides for Targeting the SARS-CoV-2 NSP12-NSP8 RdRp Complex /Molecular Therapy (2025)</p> <p>Mark Anthony B. Casell, Jae-Woo Ahn, Hyunjoon Kim, Isaac Choi, Seung-Gyu Jang, Rare Rollon, Ho-Young Ji, Mina Yu, Seong Cheol Min, Min-Suk Song, Young Ki Choi</p>
<b>연구내용 보충설명</b>	<p>코로나19 바이러스(SARS-CoV-2)는 스스로를 복제할 때 RNA 복제 효소(RdRp complex)를 사용합니다. 이 효소는 단일 단백질이 아니라, NSP12, NSP8, NSP7이라는 세 단백질이 함께 뭉쳐 하나의 '복합체'를 형성해야만 정확히 작동합니다. 이 가운데 NSP12와 NSP8의 결합은 특히 중요한데, 이 연결이 끊기면 복합체가 불안정해지고 바이러스는 제대로 복제되지 못합니다.</p> <p>기존의 항바이러스 치료제들은 대부분 이 효소의 '활성 중심'을 억제하는 방식으로 작용하지만, 이는 바이러스 돌연변이로 인해 효과가 쉽게 떨어질 수 있다는 단점이 있습니다. 반면, 단백질 간 결합 면(interface)을 차단하면 바이러스가 복제 효소 자체를 만들지 못하게 할 수 있으며, 이 결합 부위는 변이에 강하게 보존되어 있다는 장점이 있습니다.</p> <p>이번 연구에서는 구조 기반 접근을 통해 NSP12-NSP8 간 상호작용의 '핫스팟'을 찾아내고, 이를 모방한 펩타이드를 설계했습니다. 이 펩타이드는 실제 바이러스 복제 억제뿐만 아니라, 마우스 실험에서도 생존율 향상, 체중 감소 방지, 폐 손상 완화 등 뚜렷한 효과를 보였습니다. 특히 흥미로운 점은 이 펩타이드를 비강(코)을 통해 주입하는 방식만으로도 치료 효과를 발휘했다는 점으로, 이는 향후 흡입형 항바이러스 치료제로 개발될 가능성을 보여줍니다.</p> <p>또한 이 연구에서 겨냥한 NSP12-NSP8 결합 부위는 사스(SARS), 메르스(MERS), 계절성 코로나바이러스 등 다양한 코로나바이러스에서 공통적으로 발견되는 보존된 영역으로, 코로나19에 국한되지 않고 미래 코로나바이러스 유행에도 대응 가능한 플랫폼 전략으로 확장될 수 있습니다.</p>
<b>연구 이야기</b>	<p><b>[연구 배경]</b></p> <p>우리 연구팀은 코로나19 바이러스에서 자기 복제에 사용하는 RNA 복제 효소, 이른바 RdRp 복합체가 가장 중요한 타깃 중 하나라고 생각해 왔습니다. NSP12와 NSP8의 결합은 복합체의 안정성에 결정적인 역할을 하는데, 이 결합이 무너지면 바이러스가 스스로를 복제할 수 없게 됩니다. 기존 치료제들은 이 효소의 활성 부분을 타깃하여 직접 억제하는 전략이 대부분이었지만, 우리 연구팀은 복합체가 형성되는 것 자체를 막아보면 어떨까 하는 아이디어를 갖고 있었습니다. 특히, 이 인터페이스는 사스, 메르스 등 다른 코로나바이러스 계열의 호흡기 질환 바이러스와도 구조적으로 매우 유사하였고, 여러 바이러스에 대한 범용의 항바이러스 치료법으로 발전시킬 수 있겠다는 가능성도 보았습니다.</p>

**[연구 과정]**

우리는 먼저 Cryo-EM 구조를 바탕으로 NSP12-NSP8의 결합 부위를 정밀하게 분석했고, 이 중에서 가장 결합력이 강한 부분을 '핫스팟'으로 지정했습니다. 그 영역을 바탕으로 총 4종의 펩타이드 ( $\alpha$ -헬릭스 기반 펩타이드 2종과  $\beta$ -strand가 포함된 펩타이드 2종)를 설계하였고, 이후에는 그중 하나를 고리 형태로 사이클화(cyclization)해서 안정성을 개선한 버전도 포함시켰습니다. 실제로 실험을 수행하니 예상대로  $\alpha$ -헬릭스 기반 펩타이드가 더 안정적이고 효과도 강했습니다. 분자 동역학 시뮬레이션(MD)을 수행하였을 때,  $\alpha$ -헬릭스 기반 펩타이드의 결합 안정성이 우수함을 확인할 수 있었습니다.

**[어려웠던 점]**

가장 큰 고민은 펩타이드의 '분해 안정성'이었습니다. 펩타이드는 체내에서 생각보다 훨씬 빨리 분해되기 때문에, 단순한 linear peptide만으로는 어렵다는 걸 느꼈고, 결국 사이클화(cyclization) 전략을 도입하게 되었습니다. D99와 A126에 시스테인을 도입해서 이황화 결합을 유도했고, 이것이 구조를 고정하는 데 큰 효과가 있었습니다.

그 외에도 SPR, MST 등 실험 시스템을 안정화하는 데도 시간이 꽤 걸렸고, 무엇보다 마우스 실험에서 제대로 된 결과를 얻기 위해 여러 차례 투약 방식이나 용량을 조정하였습니다.

**[성과 차별점]**

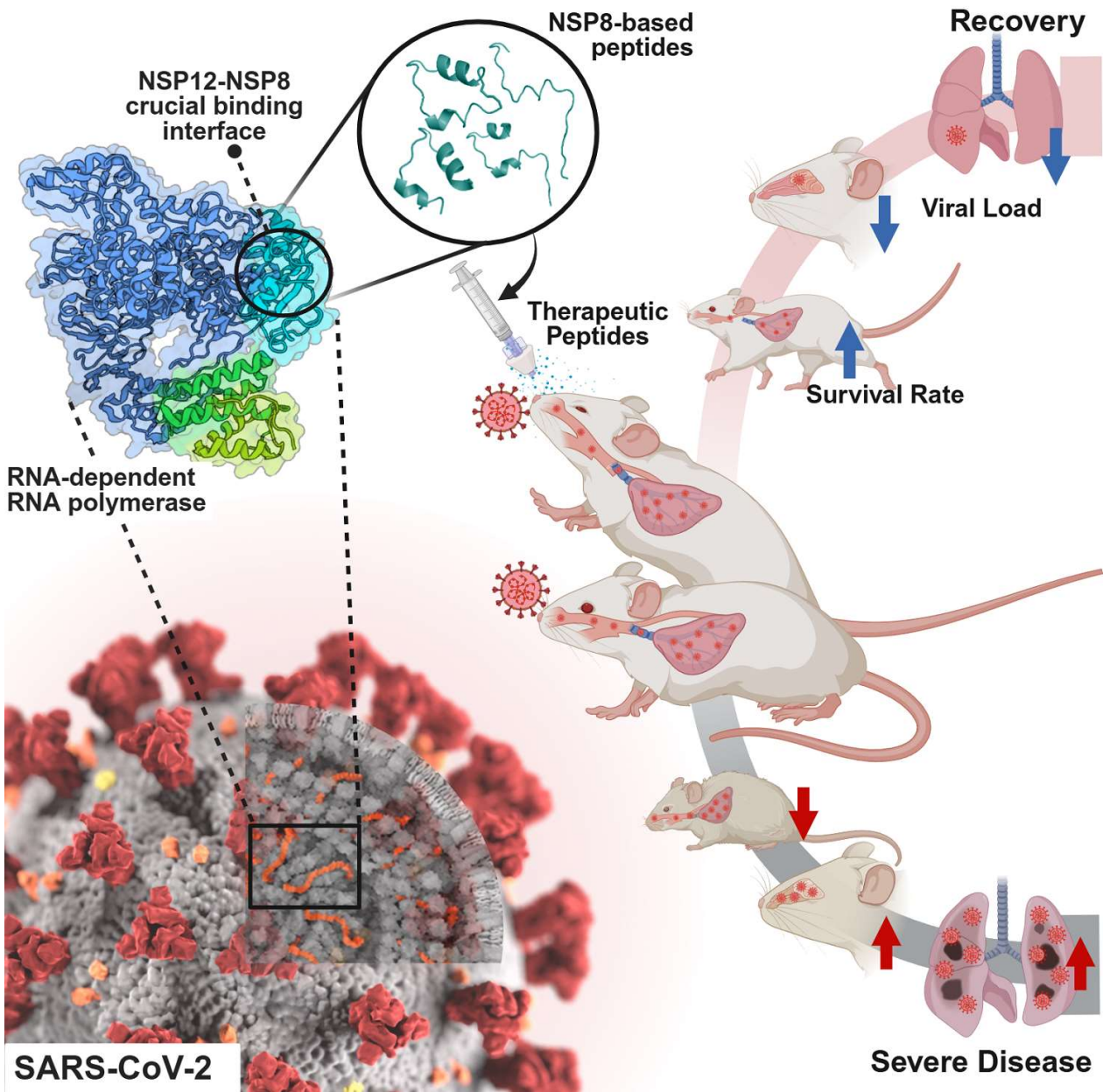
결국 가장 효과가 좋았던 것은  $\alpha$ -헬릭스 기반 펩타이드인 N8-Pep $\alpha$ 와 그 고리화 버전인 N8-Pep $\alpha$ \_cyc였습니다. 이 펩타이드는 RdRp 효소 활성을 억제할 뿐 아니라, 실제 감염 모델에서도 바이러스 복제를 확실히 줄였고, 마우스 모델에서 100% 생존이라는 성과를 보여주었습니다. 무엇보다 좋았던 것은 비강 투여만으로 이 효과를 얻었다는 점이었습니다. 주사제가 아니라, 비강 스프레이처럼 손쉽게 적용 가능한 형태라는 건 실제 임상 적용에서도 큰 장점입니다.

또한, 우리가 타깃으로 삼은 NSP12-NSP8 결합 부위는 사스, 메르스 등에서도 매우 유사하며 잘 보존되어 있어, 장기적으로 범용 플랫폼으로도 확장 가능성이 충분하다고 생각합니다.

**[향후 연구계획]**

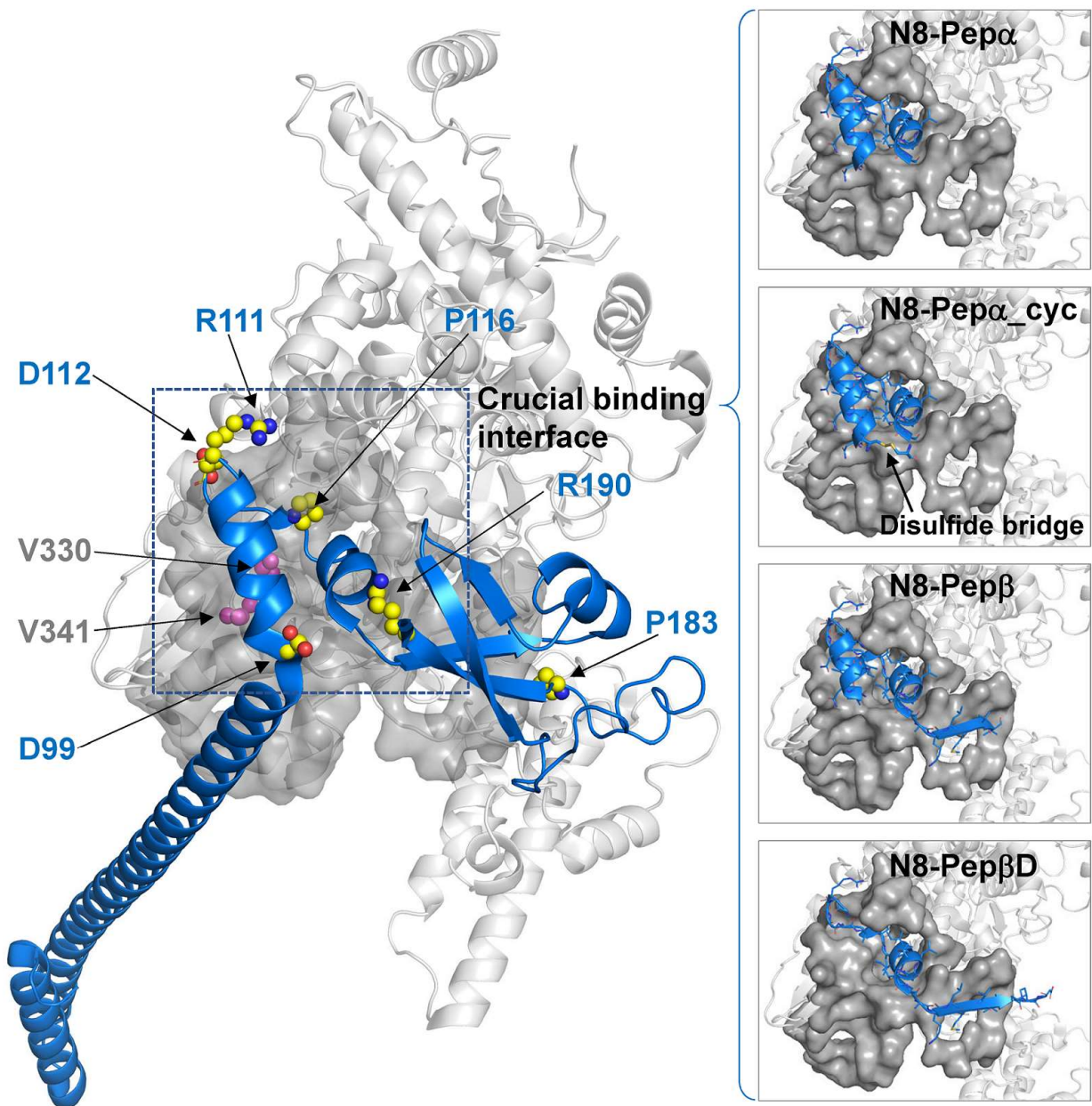
이제 다음 단계는 이 펩타이드를 좀 더 임상 친화적인 구조로 다듬는 일입니다. 더 강하게 고정된  $\alpha$ -헬릭스를 만들기 위해 하이드로카본 스테이플링(hydrocarbon stapling)이나 매크로사이클화(macrocyclization) 같은 고도화 기법을 적용할 계획입니다. 개인적으로는 이 프로젝트가 단지 코로나19 대응에서 끝나는 게 아니라, 미래에 또다시 등장할 수도 있는 신종 코로나바이러스나 메르스 재유행 같은 상황에서도 사용할 수 있는 범용 항바이러스제로 발전하길 기대하고 있습니다.

그림 설명



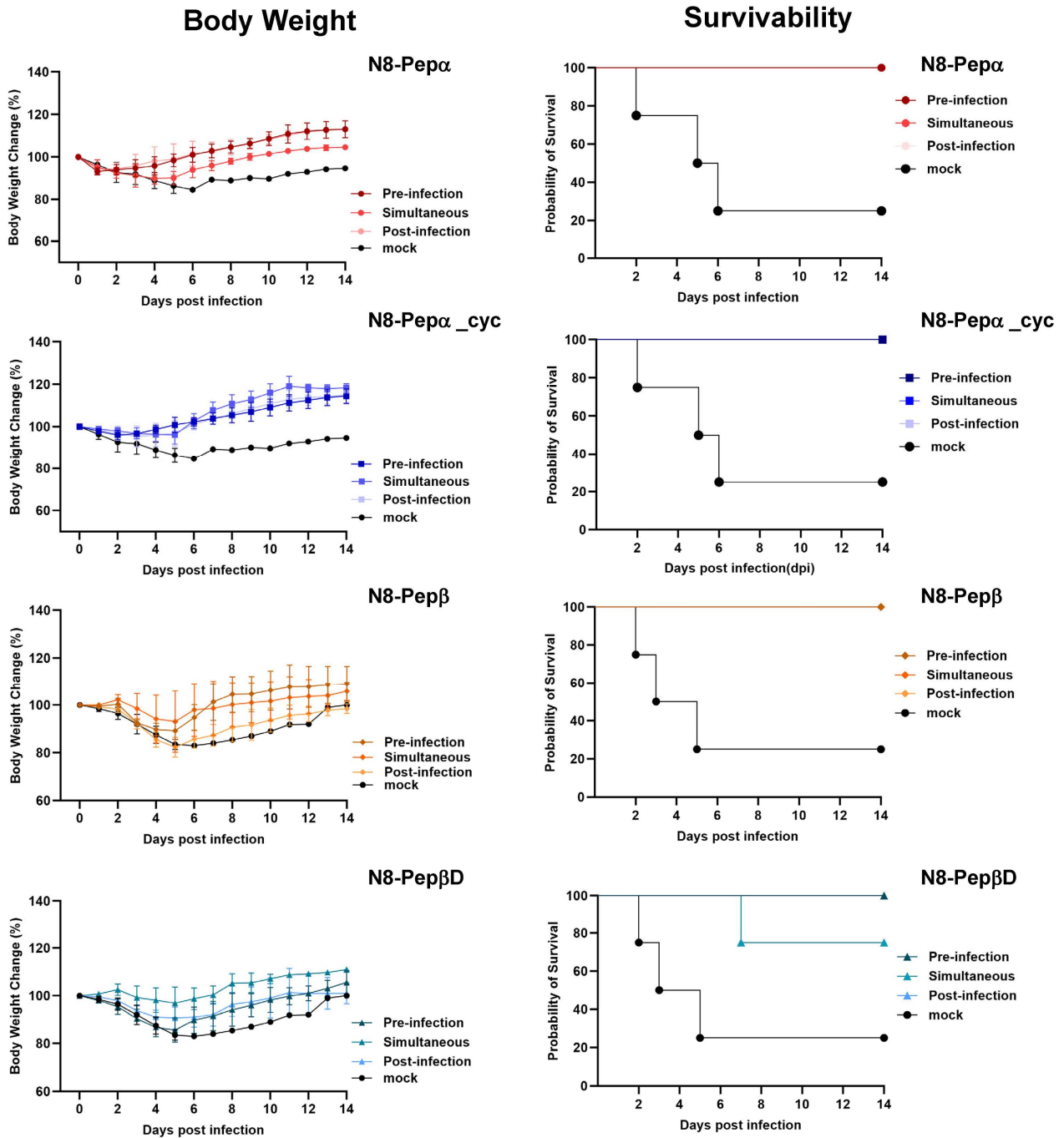
[그림1] 펩타이드 기반 코로나19 치료제 개념도

코로나19 바이러스(SARS-CoV-2)의 RNA 복제 효소(RdRp)는 NSP12와 NSP8 단백질이 결합하여 복합체를 형성해야 정상 작동할 수 있다. 이 결합 부위(NSP12-NSP8 인터페이스)를 차단하는 NSP8 유래 펩타이드는 바이러스 복제 효소의 복합체 형성을 방해한다. 비강 투여된 펩타이드는 실험쥐 모델에서 폐 병변 감소, 생존율 증가, 바이러스 감소 등의 효과를 나타냈다.



## [그림 2] 펩타이드 구조 및 설계

코로나19 바이러스(SARS-CoV-2) 복제 효소의 핵심 구성 요소인 NSP12와 NSP8 사이의 결합 인터페이스를 구조 분석을 통해 도출하고, NSP8 단백질의 결합 부위(blue  $\alpha$ -helix 및 surrounding loop)를 기반으로 4종의 펩타이드 후보(N8-Pep $\alpha$ , N8-Pep $\alpha$ \_cyc, N8-Pep $\beta$ , N8-Pep $\beta$ D)를 설계하였다. 특히 N8-Pep $\alpha$ \_cyc는 두 잔기 사이에 이황화 결합(disulfide bridge)을 도입하여 구조적 안정성을 향상시킨 형태로, 실험 결과에서 가장 우수한 결합력 및 항바이러스 효과를 나타냈다.



[그림 3] 동물실험에서의 펩타이드 치료 효과

코로나19 바이러스(SARS-CoV-2)에 감염된 실험쥐 모델에 설계된 펩타이드를 비강으로 투여한 결과, 특히 N8-Pep $\alpha$  및 N8-Pep $\alpha$ \_cyc 투여군에서 체중 감소가 거의 발생하지 않았으며, 생존율 역시 100%를 기록했다. 이는 감염 전(pre-infection) 또는 감염 직후(simultaneous) 펩타이드 투여만으로도 강력한 보호 효과를 나타낸 결과다.

## 연구진 이력사항

### <최영기 IBS 한국바이러스기초연구소 소장, 교신저자>

#### 1. 인적사항

- 소 속 : IBS 한국바이러스기초연구소  
신변중 바이러스 연구센터  
(Korea Virus Research Institute,  
Institute for Basic Science)
- 전 화 : 042-878-8350
- e-mail : choiki55@ibs.re.kr



#### 2. 학력

- 1996 학사, 충남대학교 수의학
- 1999 석사, 충남대학교 수의학
- 2002 박사, University of Minnesota, 수의학

#### 3. 경력사항

- 2003 University of Minnesota, Post-doctoral fellow
- 2003 - 2004 St. Jude Children's Research Hospital, Post-doctoral fellow
- 2005 - 2023 충북대학교 의과대학 교수
- 2021 - 현재 IBS 한국바이러스기초연구소 소장, 신변중 바이러스연구센터 센터장

#### 4. 전문 분야 정보

##### <수상경력>

- 2010 교육과학기술부장관 기초연구 우수성과 인증  
(마우스 모델을 통한 인플루엔자 A바이러스 PA 유전자의 병원성 조절기전 연구의 우수성인증)
- 2016 - 2017 충북대학교 우수연구자  
(연구내용 평가에 의한 연구의 우수성 인증에 의한 최우수연구자상 수상)
- 2021 한국미생물학회 고헌학술상

<학회활동>

- 2011 - 현재 한국미생물공학회, 평의원
- 2014 - 현재 대한바이러스학회, 평의원
- 2014 - 현재 한국미생물학회, 영문집 편집위원
- 2014 - 현재 한국분자생물학회, 평의원
- 2015 - 현재 OIE Offlu, member (swine 분과 한국대표)

## 〈Mark Anthony B. Casel IBS 신변종 바이러스 연구센터 연수학생 제1저자〉

### 1. 인적사항

- 소 속 : IBS 한국바이러스기초연구소  
신변종 바이러스 연구센터  
(Korea Virus Research Institute,  
Institute for Basic Science)
- e-mail : mbcasel@ibs.re.kr



### 2. 학력

- 2016 학사, Benguet State University, College of Veterinary Medicine
- 2025 박사, Chugbuk National University, College of Medicine

## 〈안재우 IBS 신변종 바이러스 연구센터 선임연구원, 제1저자〉

### 1. 인적사항

- 소 속 : IBS 한국바이러스기초연구소  
신변종 바이러스 연구센터  
(Korea Virus Research Institute,  
Institute for Basic Science)
- e-mail : jaewoahn@ibs.re.kr



### 2. 학력

- 2007 학사, 경북대학교 자연과학대학, 유전공학과
- 2009 석사, 경북대학교 자연과학대학, 생명공학부 생화학전공
- 2015 박사, 경북대학교 자연과학대학, 생명공학부 미생물학전공

### 3. 경력사항

- 2009 - 2011 포항가속기연구소, 연구원  
2012 - 2013
- 2015 - 2017 University of Colorado-Medical Campus, Post-doctoral Fellow
- 2018 - 2023 Postech Biotech Center, TEM & Cryo-TEM staff scientist  
(Post-doctoral Fellow)
- 2020 - 2023 포스텍 바이오 분자집계 기술 KIURI 연구단, 참여연구원
- 2023 - 현재 IBS 한국바이러스기초연구소 신변종 바이러스 연구센터, 선임연구원