서울대학교 SEOUL NATIONAL UNIVERSITY **보 도 자 료** http://www.snu.ac.kr

2021. 8. 10.(화) / 즉시

문의 : 담당자 연락처(02-880-4450)
연구책임자 안광석 교수 (02-880-9233) / 교신저자
연구진 홍유진 연구원 (02-880-4450) / 제1저자

바이러스 DNA의 핵 수송 기전 규명

- 외부 DNA를 세포의 핵 속으로 전달하는 핵심 기전 발견 -

o 외부에서 DNA를 주입하여 질병을 치료하는 유전자치료법이나 DNA 백신 개발에서 가장 큰 기술적 난제는 DNA를 핵 속으로 정확하게 전달하는 것이다.

o 세계 인구의 50~90%가 인간거대세포바이러스(HCMV)에 만성감염 되어 있다. 건강한 사람에서는 외관적으로 증상이 없지만, 유아는 청력 상실, 뇌성마비 장애를 겪고, 면역력이 약한 고령자에게서는 심혈관계 질환, 면역기능 결핍이 유발된다. HCMV 관련 장애아 및 고령 환자의 보살핌 및 치료에 필요한 막대한 사회경제적 비용을 고려해서 전미백신자문위원회는 우선순위로 개발되어야 할 백신 1위로 HCMV 백신을 선정한 바 있다. 참고로 2위는 만능 인플루엔자 백신이었다.

o RNA 바이러스인 코로나, 인플루엔자의 복제는 세포질에서 이루어지므로 유전체인 RNA가 세포막만 통과하면 감염이 이루어진다. 이에 비해 HCMV 같은 DNA 바이러스의 복제는 핵 속에서 일어나기 때문에 DNA 유전체가 세포막을 통과한 후 핵막 장애물을 또 통과해야 한다. 바이러스 DNA가 핵막에 존재하는 핵공(nuclear pore)을 어떻게 통과하는지에서는 거의 알려지지 않고 있다.

o 본 연구진은 HCMV를 실험모델로 이용하여, **숙주 단백질인 STING이 바이러스 DNA의 핵 전달에 핵심적인 기능을 수행**함을 밝혔다. STING은 DNA를 감싸고 있는 바이러스 껍질(캡시드)에 결합한 이후 이를 정확하게 핵공에 도킹시키고, DNA가 핵 속으로 빠져나가도록 하는데 필수적인 역할을 한다. STING이 결손된 세포에서는 바이러스 DNA 수송이 일어나지 못하고, 성공적인 감염에 실패하였다.

o 본 연구결과는 **HCMV 만성감염 치료제 개발의 시발점을 마련하고, 나아가 유전자치료법과 DNA 백신 개발의 가장 큰 걸림돌인 "DNA 전달" 기술 혁신에 실마리를 제공**할 것이라 기대한다.

o 이번 연구는 기초과학연구원 RNA 연구단과 한국연구재단의 지원으로 수행되었으며 이번 달 미국국립과학원회보 (PNAS, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)에 게재되었다.

[붙임] 1. 연구결과 2. 용어설명 3. 그림설명

연 구 결 과

STING facilitates nuclear import of herpesvirus genome during infection

Yujin Hong, Heena Jeong, Kiwon Park, Sungwon Lee, Jae Youn Shim, Hyewon Kim, Yang Song, Seowoo Park, Hye Yoon Park, V. Narry Kim, Kwangseog Ahn
(PNAS)

DNA 바이러스의 성공적인 감염을 위해서는 세포막 통과와 핵막 통과 후 핵 안으로 바이러스 게놈 DNA의 전달이 필수적이다. 만약 효과적으로 핵 안으로 전달되지 못하고 세포질로 바이러스 DNA가 노출될 경우, 선천성 면역반응이 활성화되어 바이러스 DNA가 분해되게 된다.

본 연구진은 기존에는 선천성 면역 관련 기능을 하는 것으로 알려져 있던 STING 단백질이 바이러스의 핵막통과 과정에서 있어 중요한 양성적 매개자임을 확인하였다. STING의 발현이 적으면 극초기 감염과정에서 핵막통과 효율이 감소하며, 나아가 유전자발현의 감소와 비성공적인 잠복감염을 유도하게 된다. STING의 발현 여부는 바이러스에 대한 세포감수성을 결정짓는 중요한 기준이 된다. 이는 초기 바이러스 감염과정에서 선천성면역반응 매개 단백질과 바이러스의 상호작용을 이해하고 효율적인 백신에 유용한 정보가 될 것이라 기대한다.

용 어 설 명

1. 만성감염

○ 병원 미생물이 숙주에 침입하여 일어나는, 잠복기가 길고 경과가 완만한 감염. 급성감염과는 달리 쉽게 치료되지 않는 경우가 많다.

2. 유전자치료법 (Gene therapy)

○ 원하는 유전자를 세포 안에 넣어 형질을 발현시켜 잘못된 유전자의 기능을 대신하거나 잘못된 유전자를 대치하는 방법이다. 유전자 치료의 가장 기본적인 문제는 부작용이 없으면서도 원하는 DNA를 정확하게 핵 속으로 전달하는 기술 개발이다.

3. DNA 백신

○ 바이러스가 아닌 DNA 일부를 직접 인체에 주입해 면역반응을 유도하는 백신이다.

4. 바이러스 캡시드 (Viral capsid)

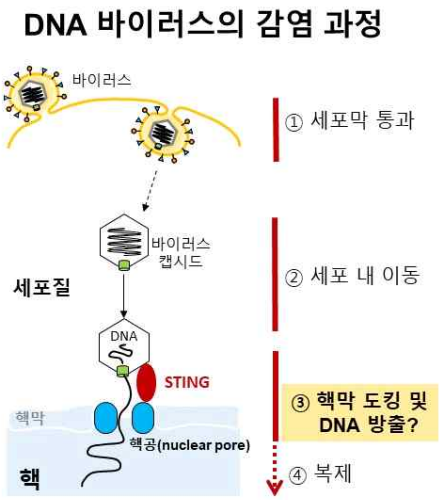
○ 바이러스의 유전물질을 둘러싸고 있는 단백질 껍질을 가리킨다.

5. 핵공 (Nuclear Pore)

○ 세포질과 핵 간의 출입구 역할을 하는 거대한 단백질 복합체를 말한다. 세포질과 핵 간의 물질이동을 선택적으로 조절함으로써 세포의 생명 활동을 조절하고 핵 안의 유전물질을 보호한다.

그 림 설 명

STING에 의해 촉진되는 바이러스 게놈 DNA의 핵막 통과



DNA 바이러스인 헤르페스바이러스의 성공적인 감염을 위해서는 바이러스 게놈 DNA가 핵막을 반드시 통과해야 한다. 본 연구진은 STING이 바이러스 캡시드와 핵공의 결합에 필수적인 단백질임을 확인하였다. STING 단백질이 발현하지 않으면, 바이러스 DNA가 핵막을 효과적으로 통과하지 못하고 그 결과 감염에 실패하게 되는 것을 발견하였다. 이를 통해 감염과정에서 바이러스와 숙주 단백질의 상호작용을 이해할 수 있으며, 백신 개발에 있어 중요한 정보를 제공할 것이라 기대한다.