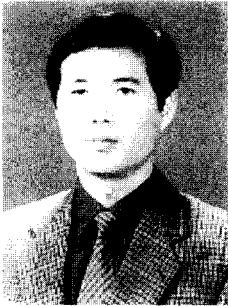


동물학 논문

레트로바이러스와 그들의 계통분류



김희수

1983~1987 부산대학교 자연과학대학 생물학과 (이학사)
 1990~1992 부산대학교 일반대학원 생물학과 (이학석사)
 1993~1997 일본 경도대학 대학원 이학연구과 (이학박사)
 1997~1998 이스라엘 와이즈만 연구소 분자유전학과 (Post-Doc.)
 1998~1999 영국 옥스포드 대학 원포드병원 (Post-Doc.)
 1999. 8~ 현재 부산대학교 자연과학대학 생명과학부 조교수

1. 레트로바이러스란 무엇인가?

바이러스에는 DNA바이러스와 RNA 바이러스가 있는데, 레트로바이러스 라는 것은 RNA 바이러스에 속한다. 이는 동물뿐만 아니라 사람에게 있어서도 HIV, HTLV-I(사람T세포 백혈병 바이러스) 등, 면역부전이나 종양을 일으키는 바이러스로서 알려져 있다. 또한 이 바이러스의 독특한 특징은 유전자 내에 역전사 효소를 암호화하는 유전자를 가지고 있어, 스스로 바이러스의 RNA 유전자를 DNA로 역전사시켜 숙주의 염색체 내부로 들어가게 된다. 숙주의 내부 염색체에 접합된 DNA는 바이러스의 단백질 합성을 시작한다 (Fig. 1). 레트로바이러스들은 DNA 바이러스에 비해 더 많은 유전물질을 수용할 수 있고, 다양한 생물 종의 여러 세포에 침입할 수 있다. 바이러스 유전자의 기본 구조는 promoter인 long terminal repeat (LTR), core 단백질을 암호화하는 gag, 역전사 효소를 암호화하는 pol, 외피 단백질을 암호화하는 env가 있어, LTR-gag-pol-env-LTR의 배열을 하고 있다 (Fig. 2, 3).

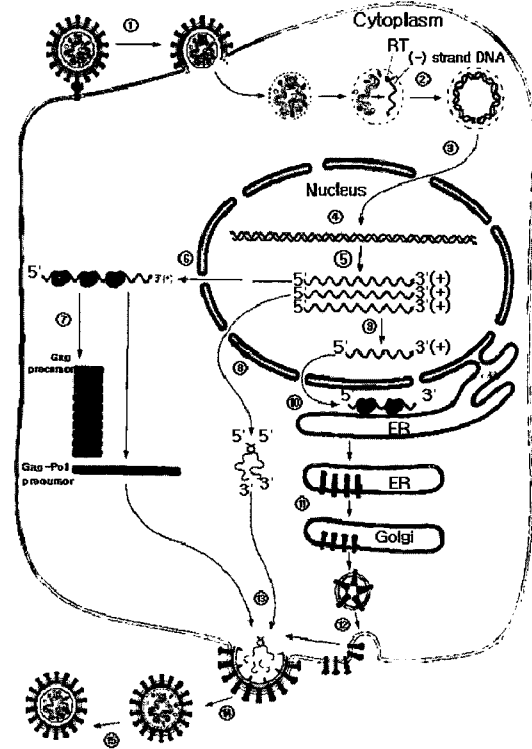


Fig. 1. Single-cell reproductive cycle of a simple retrovirus.

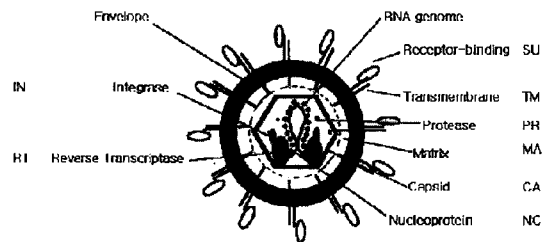


Fig. 2. The retrovirus virion. This highly schematic figure shows the relative location of the various structure and proteins.

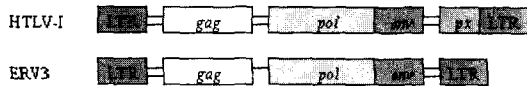


Fig. 3. The gene structure of HTLV-I and ERV3 (HERV-R).

1) 레트로바이러스의 분류

레트로바이러스는 비리온의 구조에 따라 4 그룹 (type A, B, C, D)으로 나뉘지기도 하고 (Teich, 1982), 핵산 및 아미노산의 염기배열에 따라 7 그룹 (ALSV, B,C,D-type viruses, HTLV-BLV, lentiviruses, spumaviruses)으로 나누기도 한다 (Xiong and Eickbuth, 1988; Doolittle et al., 1989).

가. Avian Leukosis-Sarcoma Virus (ALSV) : 새 (bird)에서 많이 탐지되고 있으며, C-type의 비리온을 가지며 gag, pol, env의 구조적인 유전자를 가지고 있다. Rouse sarcoma virus (RSV)는 src라는 종양유전자를 가지고 있다.

나. B-type Virus : 쥐, 원숭이, 인간에게서 탐지되고 있으며, gag, pol, env 유전자뿐만 아니라 superantigen을 암호화하는 sag유전자도 가지고 있다. MMTV, HERV-K, JSRV가 이 그룹에 속하며, 종양유전자를 가지고 있지 않다.

다. Mammalian C-type Virus : Mouse leukemia (MLV)-like virus인데 다양한 종의 숙주를 가지며, FeLV, GaLV, SSV, REV, MSV, SSV, BaEV, PERV, S71, HERV-E가 이 그룹에 속한다. 이들 중 MSV와 SSV는 종양유전자를 가지고 있다.

라. D-type Virus : 영장류에서 MPMV, SRV 그리고 ERV가 이 그룹에 속하며, gag와 pol유전자는 B-type 바이러스와 유사하나, env 유전자는 BaEV, REV의 C-type의 바이러스와 유사하다. 그리고 이들은 종양유전자를 가지고 있지 않다.

마. HTLV-BLV : HTLV-1, HTLV-2, BLV가 이 그룹에 속하며, 유전자 발현에 중요한 nonvirion 단백질 암호화하는 tax와 rex유전자를 포함하고 있다. 그러나, 이들 바이러스는 종양 유전자를 가지고 있지 않으며 숙주세포에도 내생하지 않는다.

바. Lentiviruses : HIV-1, HIV-2, FIV, BIV, CAEV, EIAV가 이 그룹에 속하며, 종양 유전자를 가지고 있지 않으며, 숙주세포에도 내생하지 않

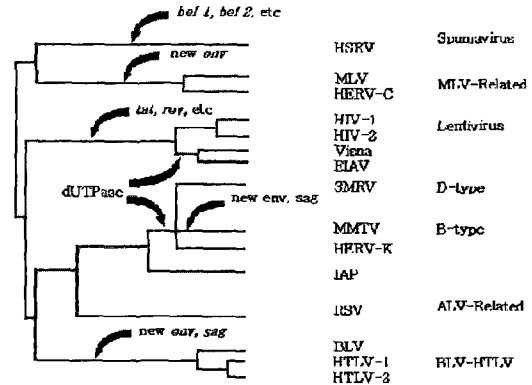


Fig. 4. Phylogenetic relationships of retrovirus groups. The relationships are based on amino acid sequence similarities in the RT protein of the groups. The insertion of sequence from another source is indicated.

는다.

사. Spumaviruses : HFV, SFV, HSRV, FeSV가 이 그룹에 속하며, 종양유전자를 가지고 있지 않다.

2) 진화 및 계통분류학적 관계

다양한 레트로바이러스의 염기배열을 이용한 분자계통 분류도는 Fig. 4에서 보는 바와 같다. 이러한 분류도에 일정한 시간 규모를 넣는 것은 불가능하지만, 각 그룹간의 유연관계는 잘 반영되고 있어, 최근 바이러스의 분류에 근본을 제공하고 있다. B-type와 D-type 바이러스가 가장 가까운 유연 관계를 보이고 있으며, B-type바이러스에 env와 sag유전자가 삽입됨으로써 D-type바이러스와 구분되어졌다. 이 계통 분류도는 또한 genome 상의 큰 변화를 보여주고 있는데, sag나 dUTPase를 암호화하는 유전자의 획득과 교환 등의 조합이 일어나 있다. 이렇게 하여 각 바이러스의 복잡한 형태의 생활 양상은 각 그룹에 있어 독립적으로 진화하여 왔음을 알 수 있다.

2. 내생 레트로바이러스란 무엇인가?

내생 레트로바이러스 (endogenous retrovirus; ERV)

라는 것은 HIV나 HTLV-I 등의 감염성 레트로바이러스와 같은 기본 구조를 가지고 있지만, 생식세포 염색체 내에 이미 들어가 있어 정상적으로 멘델 법칙에 따라서 유전한다(Leib-Moch et al., 1990). 이러한 ERV는 provirus DNA의 형태로서 닭, 쥐, 소, 말, 원숭이 등의 거의 모든 동물에 존재하고 있다(Callahan et al., 1982; Ono et al., 1986; Kim et al., 1999a,b,c). 인간의 genome 상에는 다수의 ERV가 존재하고 있으며 약 1%를 점유하고 있다. 그러므로 ERV는 세포 내 유전자에 대하여 돌연변이원으로서 관련되어져 있어 자가면역질환이나 종양의 원인이 되고 있으며, mobile elements (transposons)로서 알려져 있다.

1) ERV의 발현

인간의 많은 ERV는 이미 그 genome상에 종지 코돈, 결실, frame shift등의 돌연변이가 일어나 있기 때문에 바이러스 입자를 발현하는 가능성은 없고 화석화된 유전자라고 생각되어져 왔지만, 최근의 연구에서는 몇 개의 ERV가 발현되고 있는 것으로 확인되었다. 예를 들면, HERV-E의 env 영역에는 긴 open reading frame를 가지고 있어, mRNA가 태반 등에 있어 강하게 발현하고 있는 것이 탐지되었으며, HERV-R의 경우에는 면역염색이나 Western blot분석으로 env단백질이 태반 등에 검출되고 있는 것으로 밝혀졌다(Kitamura et al., 1994; Larsson et al., 1997). 어느 종의 배양세포에서는 염증성 싸이토카인, 호르몬 또는 세포분화 등에 의존하여 발현이 증강 또는 억제되는 ERV가 존재하는 것도 밝혀졌다(Ono et al., 1987; Mantia et al., 1991; Takeuchi et al., 1995). ERV중의 하나인 HERV-K를 강하게 발현하는 기형 암세포주에서는 그 바이러스의 단백질의 일부뿐만 아니라 바이러스의 입자의 형태도 관찰되었다(Boller et al., 1993).

2) HERV의 염색체 상의 분포

인간 내생 레트로바이러스(human endogenous retrovirus; HERV)는 인간의 전 genome상에 넓게 분포하고 있다. 그렇지만 그들 각각은 염색체 상에서도 어딘가에 들어가길 좋아하는 것 같다.

HERV-I는 haptoglobin loci에서 관찰되었으며(Maeda and Kim, 1990), HERV-H의 경우에는 전 genome상에서 발견되었지만 특히 염색체 1번의 단완과 7번 염색체의 장완에 집중적으로 자리잡고 있는 것으로 탐지되었다(Fraser et al., 1988). HERV-K 패밀리는 25~30개의 복사 수로서 genome 상에 존재하는데, 그들은 불균등하게 분포하고 있다. 염색체 3번과 16에서는 높은 복사 수로서, 염색체 8, 11, 13번에서는 낮은 복사 수의 HERV-K가 관찰되었다. HERV-K의 env유전자는 염색체 7, 19, Y에 위치하고 있다(Mayer et al., 1997). 최근 필자의 연구 그룹은 single copy로 genome상에 존재하고 있는 HERV를 radiation hybrid mapping법으로 염색체 상의 위치를 결정하였는데, HC2는 10번 염색체 q26(Kim and Crow, 1998a), S71는 18번 염색체 q12.3(Kim and Crow, 1998b), 그리고 ERV3는 7번 염색체 q11.2(Kim et al., 2000)에서 탐지되었다.

3) HERV의 특징 및 계통분류

HERV의 최초의 클로닝은 MLV관련의 아프리카 초록원숭이의 ERV probe를 이용하여 genome library의 스크리닝에 의하여 행하여졌다(Martin et al., 1981). 그 이후 많은 HERV elements가 탐지되었는데, 그들의 대부분은 class I과 II로 분류되었다(Table 1). HERV family에서 사용되는 용어는 PBS(primer binding site)에 상보적인 tRNA에 기인한다(Larsson et al., 1989). 그들 각각에 대하여 아미노산 이름의 한 글자에 의하여 HERV-K, HERV-H, HERV-R, HERV-W, HERV-F 등으로 구분된다. HERV family의 모두는 영장류에서 동정된 family들과 동질성을 갖는데, 이들은 고등영장류(hominoid primates)와 구세계 원숭이(Old World monkeys)가 분기하기 전, 약 3천만년 전에 영장류의 genome상에 들어가 존재하여 있었기 때문이다. 그들은 최근에도 genome상에서 종종 그 영역을 확장해 나가고 있다(Kim et al., 1999a,c).

가. Class I : MLV, GaLV, BaEV와 가장 가까운 유연 관계를 가지며, 최소한 7 그룹으로 나뉜다. Group 1은 HERV-H와 HERV-F family, Group 2는 HERV-W와 ERV9 family, Group 3은 HERV-R

Table 1. Human endogenous retroviral elements

Family	LTRid	Structure	Copy No.	Reference
Class I				
Group 1				
HERV H	(90~98.4%)	full, Δ (<i>pol</i> , <i>env</i>)	100(900)	Mager and Freeman 1987; Hirose et al. 1993
HERV-F1	(88~92%)	Δ (<i>pol</i>), Δ (<i>env</i>)	?	GenBank Z83745, AC002416
HERV-F2(XA34)	(91~93%)	Δ (<i>pol</i>), Δ (<i>env</i>)	~16	Widegren et al. 1996, GenBank AC000378, GenBank AC002310
Group 2				
ERV9-R(tog)	(96.6%)	full	~40	LaMantia et al. 1991, GenBank Z84475
ERV9-R(acg)	(95%)	Δ (<i>gag</i> , <i>pol</i>)	?	GenBank Z98754
HERV-W	(95%)	full	25~50	Blond et al. 1999, GenBank AC000064
ERV9-P	(90%)	full	?	GenBank AC005253
HuRRS-P	(89%)	Δ (<i>env</i>)	10~20	Kroger and Horak 1987, GenBank AC002069
Group 3				
HERV-E	(88~95.6%)	full, Δ (<i>env</i> , <i>LTR</i>)	30~50(30~50)	Repaske et al, 1985, Samuelsen et al. 1990
HERV-R(ERV3)	(90%)	full	~10	O'Connell et al. 1984, Kjellaman et al. 1995
RRHERV-I	(87~93%)	Δ (<i>pol</i>), full	~20	Kannan et al. 1991 GenBank AC004381, GenBank AC005023
Group 4				
S71 and related	(95%)	Δ (<i>env</i>)	15~20	Leib-Mosch et al. 1986
Group 5				
HERV-I	(90%)	full	25~50	Maeda 1990
ERV-FTD		(<i>pol</i>)	~4	Seifart et al. 1995
Group 6				
ERV-FRD		(<i>pol</i>)	~4	Seifart et al. 1995
Group 7				
		(<i>pol</i>)	?	Hemiou et al. 1998, GenBank Z78021, GenBank AL008706
Class II				
HERV-K/HTDV	(96~99.8%)	full	50	Ono et al. 1986
HERV-K(T47D)	(91%)	full	15~20	Seifart et al. 1998
HERV-K(HML-6)	(90%)	full	30~40	Medstrand et al. 1997
HERV-K(C4)	(93%)	Δ (<i>gag</i> , <i>pro</i>)	30~50	Dangel et al. 1994
HERV-K70A(HML-3)		?	~25	Medstrand et al. 1993, Simpson et al. 1996
Class III				
HERV-L	(82%)	Δ (<i>env</i>)	200	Cordonnier et al. 1995

* full = full-length, Δ = deletion, LTR id = identity between 5'-and 3'-LTR pairs

과 HERV-E, Group 4는 S71, Group 5는 HERV-I 등으로 구성된다. 이들간의 계통 분류도는 Fig. 5에서 보여주는 바와 같다.

나. Class II : MMTV와 계통분류학적 유연 관계를 가지며, HERV-K family로 구성된다. 이들은 태반에서 발현하며, 종양 세포주 T47D에서는 바이러스 입자를 만들곤 한다. 또한 상당한 수준의 생물학적 활성성을 가지며 비교적 최근에 인간의

genome상에 삽입된 것으로 추정된다.

다. Class III : spumaviruses와 유연관계를 가지며, HERV-L family로 구성된다. 포유동물의 많은 종에서 탐지되고 있으며, gag 유전자는 생쥐의 Fv1유전자와 비슷한 염기배열을 하고 있다.

4) HERV의 진화양상 및 질병과의 연관성

Southern blot과 PCR분석에 의하면 HERV-K,

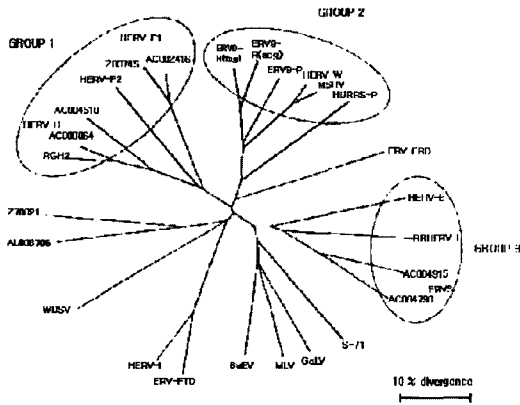


Fig. 5. Phylogenetic tree based on an alignment of HERV class I elements in a 640-bp pro/pol region.

HERV-W, HERV-F, 그리고 S71는 모두 고등영장류와 구세계 원숭이에서 탐지되고, 신세계원숭이에서는 탐지되지 않아 이들은 약 3천만년 전에 영장류의 genome상에 들어가 존재한 것으로 추정된다. HERV-R, HERV-H, HC2는 신세계원숭이에도 탐지되었으며, ERV9은 우리 인간과, 침팬지, 고릴라에서만 탐지되었다(Fig. 6). 흥미있는 것은 HERV-K LTR elements는 오직 인간에게서만 존재하고 있는 것들이 있어, 이들은 인간의 자가면역 질환(류마티스 관절염, 당뇨병), 신경정신 분열증, 그리고 암 등에 관련되어 있는 것으로 보고되었다(Kobayashi et al., 1998; Seidl et al., 1999; Kim et al., 1999a, d).

참고 문헌

Boller K., Konig H., Sauter M., Mueller-Lantzsch N. et al. 1993. Evidence that HERV-K is the endogenous retrovirus sequence that codes for the human teratocarcinoma-derived retrovirus HTDV. *Virology* **196**: 349-353.
 Callahan R., Drohan W., Tronick S., Schlom J. 1982. Detection and cloning of human DNA sequences related to the mouse mammary tumour virus genome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **79**: 5503-5507.
 Doolittle R. F., Feng D. F., Johnson M. S.,

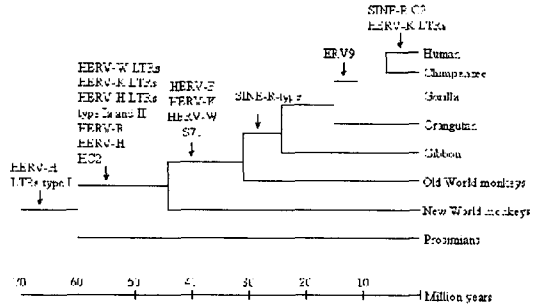


Fig. 6. Phylogenetic tree for the putative integration times of endogenous retrovirus/retroposon in primates. The branching times of the phylogeny should be considered as approximate.

McClure M. A. 1989. Origins and evolutionary relationships of retroviruses. *Rev. Biol.* **64**: 1-30.
 Fraser C., Humphries R. K., Mager D. L. 1988. Chromosomal distribution of the RTVL-H family of human endogenous retrovirus-like sequences. *Genomics* **2**: 280-287.
 Kim H.-S., Crow T. J. 1998a. Human endogenous retrovirus HC2-map position 10q26-. *Chrom. Res.* **6**(7): 579.
 Kim H.-S., Crow T. J. 1998b. Assignment of the human endogenous retrovirus S71 (SSAV1) to chromosome 18 band q12.3 by radiation hybrid mapping. *Cytogenet. Cell Genet.* **83**: 207.
 Kim H.-S., Crow T. J., Hyun B.-H. 2000. Assignment of the human endogenous retrovirus HERV-R (ERV3) to chromosome 7 band q11.2 by radiation hybrid mapping. *Cytogenet. Cell Genet.* (in press).
 Kim H.-S., Takenaka O., Crow T. J. 1999a. Isolation and phylogeny of endogenous retrovirus sequences belonging to the HERV-W family in primates. *J. Gen. Virol.* **80**(10): 2613-2619.
 Kim H.-S., Takenaka O., Crow T. J. 1999b. Identification of human endogenous retrovirus HC2-like elements in primates. *Folia Primatol.* **70**(5): 295-297.
 Kim H.-S., Wadekar R. V., Takenaka O., Hyun B.-H., Crow T. J. 1999c. Phylogenetic analysis

- of HERV-K LTR-like elements in primates: presence in some New World monkeys and evidence of recent parallel evolution in these species and in *Homo sapiens*. *Arch. Virol.* **144**(10):2035-2040.
- Kim H.-S., Wadekar R. V., Takenaka O., Winstanley C., Mitsunaga F., Kageyama T., Hyun B.-H., Crow T. J. 1999d. SINE-R.C2 (a *Homo sapiens* specific retroposon) is homologous to cDNA from post-mortem brain in schizophrenia and to two loci in the Xq21.3/Yp block linked to handedness and psychosis. *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiat. Genet.)* **88**(5): 560-566.
- Kitamura Y., Maruyama K., Shirasawa T., Nakagawa R. et al. 1994. Expression of an endogenous retroviral gene product in human placenta. *Int. J. Cancer* **58**: 836-840.
- Kobayashi K., Nakahori Y., Miyake M. et al. 1998. An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* **394**: 388-392.
- Larsson E., Kato N., Cohen M. 1989. Human endogenous proviruses. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **148**:115-132.
- Larsson E., Venables P., Andersson A.-C., Wahnsen F., Rigby S., Botling J., Oberg F., Cohen M., Nilsson K. 1997. Tissue and differentiation specific expression of the endogenous retrovirus ERV3 (HERV-R) in normal human tissues and during induced monocytic differentiation in the U-937 cell line. *Leukemia* **11**: 142S-144S.
- Leib-Mosch C., Brack-Werner R., Werner T., Bachmann M., Faff O., Erfle V., Hehlmann R. 1990. Endogenous retroviral elements in human DNA. *Cancer Res.* **50**: 5636S-5642S.
- Maeda N., Kim H.-S. 1990. Three independent insertions of retrovirus-like sequences in the haptoglobin gene cluster of primates. *Genomics* **8**: 671-683.
- Mayer J., Meese E., Mueller-Lantzsch N. 1997. Chromosomal assignment of human endogenous retrovirus K (HERV-K) env open reading frames. *Cytogenet. Cell Genet.* **79**: 157-161.
- Mantia G. L., Maglione D., Pengue G., Cristofano A. D. et al. 1991. Identification and characterization of novel human endogenous retroviral sequences preferentially expressed in undifferentiated embryonal carcinoma cells. *Nucleic Acids Res.* **19**: 1513-1520.
- Martin M., Bryan T., Rasheed S., Khan A. S. 1981. Identification and cloning of endogenous retroviral sequences present in human DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78**: 4892-4896.
- Ono M., Kawakami M., Ushikubo H. 1987. Stimulation of expression of the human endogenous retrovirus genome by female steroid hormones in human breast cancer cell line T47D. *J. Virol.* **61**: 2059-2062.
- Ono M., Yasunaga T., Miyata T., Ushikubo H. 1986. Nucleotide sequence of human endogenous retrovirus genome related to the mouse mammary tumour virus genome. *J. Virol.* **60**: 589-598.
- Seidl C., Donner H., Petershofen E., Usadel K. H. et al. 1999. An endogenous retroviral long terminal repeat at the HLA-DQB1 gene locus confers susceptibility to rheumatoid arthritis. *Hum. Immunol.* **60**: 63-68.
- Takeuchi K., Katsumata K., Ikeda H., Minami M. et al. 1995. Expression of endogenous retroviruses, ERV3 and lambda 4-1, in synovial tissues from patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* **99**: 338-344.
- Teich N. 1982. Taxonomy of retroviruses. In *RNA Tumour Viruses*, pp. 25-207. Edited by Weiss R., Teich N., Varmus H., and Coffin J.M. New York: Cold Spring Harbor.
- Xiong Y., Erickbush T. H. 1988. Similarity of reverse transcriptase-like sequences of viruses, transposable elements, and mitochondrial introns. *Mol. Biol. Evol.* **5**: 675-690.