

식물 RNA 바이러스의 진화와 병저항성 극복 기작

Evolution of Plant RNA Viruses and Mechanisms in Overcoming Plant Resistance

*Corresponding author

Tel: +82-33-339-5877

Fax: +82-33-339-5825

E-mail: jangseo@snu.ac.kr

김명휘¹ · 권선정² · 서장균^{1,2,3*}

¹서울대학교 농업생명과학대학 농생명공학부, ²서울대학교 그린바이오과학기술연구원,

³서울대학교 국제농업기술학과

Myung-Hwi Kim¹, Sun-Jung Kwon², and Jang-Kyun Seo^{1,2,3*}

¹Department of Agricultural Biotechnology, College of Agriculture and Life Sciences, Seoul National University, Seoul 08826, Korea

²Institutes of Green Bio Science and Technology, Seoul National University, Pyeongchang 25354, Korea

³Department of International Agricultural Technology, Seoul National University, Pyeongchang 25354, Korea

Plant RNA viruses are one of the most destructive pathogens that cause a significant loss in crop production worldwide. They have evolved with high genetic diversity and adaptability due to the short replication cycle and high mutation rate during genome replication, which are characteristics of RNA viruses. Plant RNA viruses exist as quasispecies with high genetic diversity; thereby, a rapid population transition with new fitness can occur due to selective pressure resulting from environmental changes. Plant resistance can act as selective pressure and affect the fitness of the virus, which may lead to the emergence of resistance-breaking variants. In this paper, we introduced the evolutionary perspectives of plant RNA viruses and the driving forces in their evolution. Based on this, we discussed the mechanism of the emergence of variant viruses that overcome plant resistance. In addition, strategies for deploying plant resistance to viral diseases and improving resistance durability were discussed.

Keywords: Plant RNA virus, Resistance-breaking, Resistance deployment, Resistance durability, Virus evolution

Received October 9, 2021

Revised November 26, 2021

Accepted December 6, 2021

서론

식물 바이러스는 절대기생체로 전 세계적으로 다양한 작물에 질병을 유발하고 있으며, 많은 종의 식물 바이러스는 RNA를 게놈으로 가지고 있다. 식물은 이러한 바이러스에 대해 다양한 저항성 기작을 지니고 있다. 한 종의 식물은 여러 바이러스 종에 대해 비기주로 작용하는 선천적인 면역을 지닐 수

있으며, 또는 특정 바이러스에 대한 특이적인 저항성 유전자(resistance gene, *R*)를 지녀 면역 반응을 일으키기도 한다(de Ronde 등, 2014). 이러한 식물의 *R* 유전자에 의한 면역을 우성 저항성(dominant resistance)이라고 하며, 바이러스의 감염에 필요한 기주 인자의 결여에 의한 면역을 열성 저항성(recessive resistance)이라고 한다(Palukaitis와 Yoon, 2020). 식물의 우성 저항성 반응은 식물의 *R* 유전자와 바이러스의 비병원성 유전자(avirulence gene, *Avr*)간의 상호작용으로 촉발된다(Keen, 1990). 따라서, 바이러스가 식물의 저항성을 극복(resistance-breaking, RB)하기 위해서는 *Avr* 유전자에 돌연변이(mutation)

Research in Plant Disease

pISSN 1598-2262, eISSN 2233-9191

www.online-rpd.org

를 유발하여 식물의 저항성 유전자와의 상호작용을 회피해야 한다(de Ronde 등, 2014).

바이러스 유전자에서의 돌연변이 발생은 바이러스의 복제 및 감염 과정에서 매우 빈번하게 일어날 수 있다(Domingo, 2016; Roossinck, 1997). 특히 RNA 바이러스의 복제효소(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)는 복제 과정에서 DNA 바이러스에 비해 오류가 발생하기 쉬우며, 짧은 복제 주기와 오류 교정 기작의 결여로 인해 돌연변이 발생률이 매우 높다(Domingo, 2016; Duffy 등, 2008). 이로 인해 바이러스는 다양한 계통으로 빠르게 분화하여, 기주 범위를 넓히기도 하며, 식물의 저항성을 무너뜨리며 적응한 돌연변이의 발생으로 작물에 지속적인 피해를 일으킨다(Elena 등, 2011; Mattenberger 등, 2021; Thresh, 2006). 바이러스가 저항성을 갖는 기주를 감염하는 과정 중, 또는 새로운 기주에 적응하는 과정 중에는 다양한 돌연변이 발생 기작에 따른 바이러스 복제 군집의 점진적인 변천이 수반된다(Morley와 Turner, 2017). 이러한 돌연변이 유발에 따른 바이러스 군집의 점진적인 변천은 바이러스의 병원성과 새로운 환경에서의 증식을 간의 적합성(fitness)에 의해 조절될 수 있다(Cervera and Elena, 2016; Elena 등, 2014; McLeish 등, 2019). 지금까지 다양한 바이러스에서 *R-Avr* 유전자간 상호작용을 통한 저항성 기작이 밝혀졌으며, 또한 바이러스 *Avr* 유전자의 돌연변이 발생에 따른 기주 저항성 극복과 관련된 다양한 연구 결과가 보고되었다(Harrison, 2002; Moffett, 2009). 본 논문에서는 식물 바이러스가 갖는 진화의 원동력과 다양한 바이러스에서의 저항성을 극복한 RB 변이 발생 사례들을 살펴보고, 이를 통해 포장에서의 RB 변이 발생을 지연시키고 작물 저항성을 더 오래 지속시킬 수 있는 전략에 대해 다루고자 한다.

식물 RNA 바이러스의 진화

식물 RNA 바이러스는 유전적, 병원성적으로 매우 높은 다양성의 군집으로 존재한다(Schneider와 Roossinck, 2001). 주어진 환경에 가장 적합한 변이체의 자연선택은 진화의 기본 개념이며, 이러한 적자생존에 대한 다윈의 기본 개념은 바이러스의 진화에도 해당된다(Roossinck, 2005). 적합성은 특정 환경에서의 상대적인 세대 증식 능력으로 정의될 수 있으며, 바이러스의 진화의 방향을 이해하는 데 있어 가장 어려운 부분은 환경을 정의하고 각기 다른 환경에서의 적합성이 결정짓는 요인을 밝히는 것이다(DeFilippis and Villarreal, 2000).

바이러스에 따라 환경 변화에 따른 적합성 변화에 대한 수용력은 다를 수 있다. 이는 기주 범위가 넓거나 다양한 매개충을 통해 전파되는 여러 식물 바이러스에서 더욱 중요하다. 특히,

기주 식물과 매개충 모두에서 증식하는 바이러스는 각 숙주에서 극적으로 다른 선택압(selection pressure)을 가질 수 있다(Fermin, 2018; Mauck, 2016). 또한, RNA 바이러스의 적합성은 단백질 코딩 서열 이상의 것을 포함한다. 즉, 바이러스 게놈의 비번역 영역(untranslated region, UTR) 또한 바이러스 증식에 중요한 기능을 담당하며, 단백질 코딩 영역 내의 RNA 구조도 생물학적으로 중요한 활성을 가질 수 있다(Dreher, 2009; Mine and Okuno, 2012). UTR에서의 생물학적 활성은 대부분 RNA의 2차 및 3차 구조에 의해 결정된다. 즉, RNA 바이러스의 진화는 코딩 단백질의 아미노산 서열뿐만 아니라 RNA 게놈 자체의 서열 및 구조에 대해서도 적합성에 대한 선택압의 제약이 주어진다(Bernet과 Elena, 2015; Fan 등, 2012)

RNA 바이러스가 높은 다양성을 가지게 된 것은 바이러스의 유전자 발현 기작의 진화와도 관련이 있다. RNA 바이러스의 유전자 발현 기작으로는 분절 게놈(segmented genome), 다단백질 프로세싱(polyprotein processing), 서브게놈 RNA (sub-genomic RNA), 프레임시프트(frameshift), 종결코돈 억제(stop codon suppression) 등의 전략들이 있다(Roossinck, 1997; Zaccomer 등, 1995). 바이러스는 유전자의 효과적인 발현을 위해 이러한 기작들을 하나 이상씩 이용하고 있으며, 이 또한 바이러스마다 식물을 감염시키기 위한 최적의 적합성을 찾아 진화해온 결과로 볼 수 있다.

식물 바이러스 진화에 대한 많은 연구는 실험적으로 기계적 전염을 사용했지만 대부분의 식물 바이러스의 자연 상태에서 곤충, 선충, 곰팡이 등 매개체(벡터)에 의해 전파됨에 따라 진화의 적합성에 있어 벡터에서의 제약 조건도 포함된다. 벡터에 의한 바이러스의 습득은 일반적으로 특이성을 수반하며, 바이러스의 전파가 일어나기 위해 적합성을 제공해야 한다(Dietzgen 등, 2016; Mauck 등, 2018).

매우 높은 변이율로 인해 전형적인 집단 생물학의 관점에서 RNA 바이러스의 진화를 설명하는 것은 어렵다. 이에 따라 높은 변이율로 증식하는 바이러스 군집을 설명하는데 있어 수학적으로 유용한 방법으로 유사종(quasispecies)의 개념이 쓰이고 있다(Fabre 등, 2012; Sardanyés와 Elena, 2011). 많은 경우 단일 바이러스 분리주는 바이러스의 cDNA 클론에서 파생된 단일 서열로 설명된다. 이는 유전자 기능의 분자 연구에 매우 유용하지만 이러한 유형의 데이터는 바이러스 진화의 메커니즘을 이해하는 데 매우 주의해서 사용해야 한다. 실질적으로 단일 바이러스 분리주는 단일 서열이 아니라 공통 서열을 중심으로 형성된 다양한 돌연변이의 군집이다. 한 바이러스 분리주의 생물학적 특성은 유사종에 의해 결정되며, 선택압이 작용하는 단위 또한 유사종이다. 바이러스 유사종 군집은 적합성의 정점을

중심으로 분산하며, 적합성의 극적인 변화에 따른 진화는 일반적으로 군집 분산의 가장자리에서 이루어진다. 또한, 바이러스 유사종 군집 분산의 크기는 환경 변화에 따른 바이러스의 진화 수용력과 밀접한 관계가 있다(Andino와 Domingo, 2015; Kutnjak 등, 2015).

바이러스는 복제 과정에서 끊임없이 식물과 상호작용을 하며 돌연변이체들을 축적한다. 이러한 바이러스 유사종 군집은 식물과의 상호작용 또는 주위의 환경 변화에 따른 선택압에 의해 기주 범위를 확장시키거나 기주의 저항성을 극복하는 등 병원성의 변화를 가져오기도 한다(Rachmadi 등, 2018; Roossinck, 1997). 특

정 *R-Avr* 유전자 간의 상호작용에서 있어서 RB 변이가 발생하는 경우 이들 단백질 간의 상호작용을 방해하는 동일한 돌연변이가 일어날 확률이 높다(Arribas 등, 2014; Moreno-Pérez 등, 2016).

식물 바이러스 진화의 원동력

식물 바이러스 진화에 있어서의 주요 원동력은 크게 돌연변이의 축적, 재조합(recombinant), 재배열(reassortment)로 설명된다(Fig. 1). 이 세 가지 원동력은 모두 바이러스 군집의 다양성을 증가시키는데 중요한 작용을 하며, 바이러스 종류에 따라 미

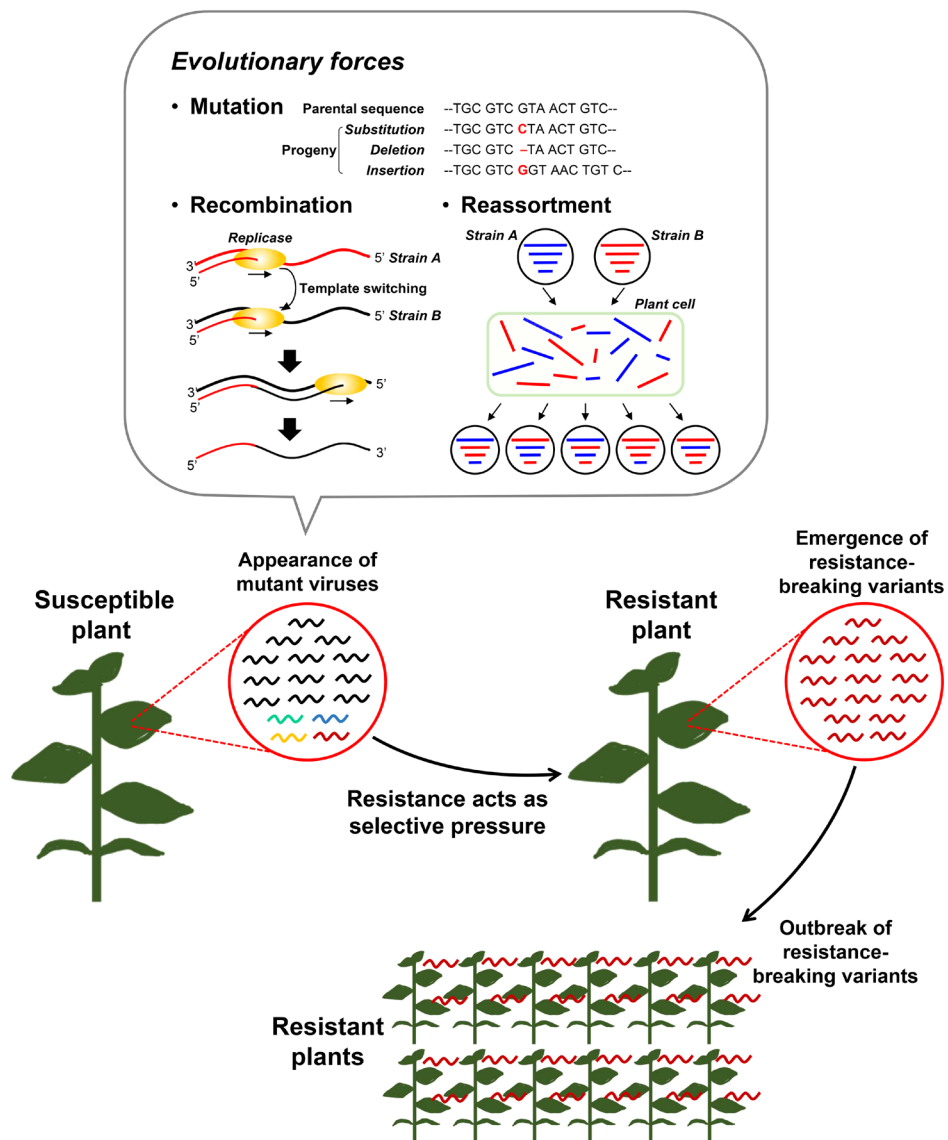


Fig. 1. Evolutionary mechanisms involved in the emergence of resistance-breaking variant viruses. Plant RNA viruses continuously accumulate variant progenies through mutation and genetic exchanges, such as recombination and reassortment, in susceptible host plants. Most variants may be negatively selected in susceptible hosts. However, when the virus is transmitted to resistant plants, host resistance can act as a selective pressure; thereby, a variant lineage carrying beneficial mutations to overcome the resistance can arise, resulting in resistance-breaking.

Table 1. Mutations in *Avr* genes associated with the breakdown of plant resistance

Virus	<i>Avr</i> gene	Mutations associated with resistance-breaking ^a	<i>R</i> gene	Host	Reference
CaMV	MP	ND	<i>CAR1</i>	Arabidopsis	Adhab et al. (2018)
CIYVV	P1	I24V	<i>cyv2</i>	Pea	Nakahara et al. (2010)
CMV	1a	H865R, S896E, Q957K, V980A	<i>Cmr1</i>	Pepper	Kang et al. (2010, 2012)
	1a	N253D, P553S	<i>Cmr1</i>	Pepper	Heo et al. (2020)
CTV	ND	Several amino acid changes in 5 viral proteins	Unknown	Trifoliolate orange	Harper et al. (2010)
PMMoV	CP	G47R, S82A, Q86K, M139N	<i>L</i>	Pepper	Genda et al. (2007), Hamada et al. (2002), Moreno-Pérez et al. (2016), Tsuda et al. (1998)
PSbMV	VPg	ND	<i>sbm-1</i>	Pea	Keller et al. (1998)
	P3	ND	<i>sbm-2</i>		Johansen et al. (2001)
	VPg	ND	<i>elF4E</i>		Ashby et al. (2011)
PVX	CP	T121K, K127R	<i>Rx1</i>	Potato	Bendahmane et al. (1999)
	CP	Q78P, V62I	<i>Nx</i>		Cruz and Baulcombe (1993)
	MP	I6S, I6T	<i>Nb</i>		Malacuit et al. (1999)
PVY	VPg	S101G, N119Y, S120R	<i>va</i>	Tobacco	Acosta-Leal and Xiong (2013)
RYMV	VPg	R374I	<i>rymv1</i>	Rice	Hébrard et al. (2006)
	VPg	E49T	<i>rymv1-3</i>		Traoré et al. (2010)
	P2a	E64G, F66L, F68Q, V70A, F115L	<i>rymv2</i>		Pinel-Galzi et al. (2016)
SMV	P1	ND	<i>Rsv</i>	Soybean	Choi et al. (2005)
	P3, HC-Pro	E768G, V996A	<i>Rsv1</i>		Hajimorad et al. (2008)
	CI	K1754R	<i>Rsv3</i>		Seo et al. (2009)
	P3	Q1033K, G1054R, S1503N	<i>Rsv4</i>		Chowda-Reddy et al. (2010), Ahangaran et al. (2013)
TEV	CP	N-terminal region	<i>RTM</i>	Arabidopsis	Decroocq et al. (2009)
TMV	CP	F148S	<i>N'</i>	Tobacco	Knorr and Dawson (1988), Saito et al. (1987)
	RdRp	ND	<i>N</i>		Csillery et al. (1983), Harrison (2002)
ToBRFV	MP	N-terminal region	<i>Tm-2</i> ²	Tomato	Hak and Spiegelman (2021)
ToMV	RdRp	G979Q, H984Y	<i>Tm-1</i>	Tomato	Meshi et al. (1988)
	MP	Q133K, C68F	<i>Tm-2</i>		Meshi et al. (1989)
	MP	S238R, K244Q	<i>Tm-22</i>		Weber et al. (1993)
TRV	MP	10 amino acid changes	Unknown	Potato	Ghazala and Varrelmann (2007)
TSWV	NSm	C118Y, T120N	<i>Sw-5</i>	Tomato	Batuman et al. (2016), López et al. (2011)
TuMV	CI	N1686D, H1857R	<i>TuRB01</i>	Rapeseed	Jenner et al. (2000)

Avr, avirulence gene; *R*, resistance gene; CaMV, cauliflower mosaic virus; MP, movement protein; CIYVV, clover yellow vein virus; CMV, cucumber mosaic virus; CTV, citrus tristeza virus; ND, not determined; PMMoV, pepper mild mottle virus; CP, coat protein; PSbMV, pea seed-borne mosaic virus; PVX, potato virus X; PVY, potato virus Y; RYMV, rice yellow mottle virus; SMV, soybean mosaic virus; TEV, tobacco etch virus; TMV, tobacco mosaic virus; RdRp, RNA-dependent RNA polymerase; ToBRFV, tomato brown rugose fruit virus; ToMV, tomato mosaic virus; TRV, tobacco rattle virus; TSWV, tomato spotted wilt virus; TuMV, turnip mosaic virus.

^aThe position and change of amino acids that cause resistance-breaking. For example, I24V means the change of isoleucine at position 24 to valine.

치는 영향이 다를 수 있다. 돌연변이는 바이러스 게놈의 복제 과정에서 일어나며, 게놈 염기의 대체(substitution), 삭제(deletion), 또는 삽입(insertion) 등이 발생할 수 있다. 특히 RNA 바이러스의 경우 복제효소인 RdRp의 높은 복제 오류 가능성으로 돌연변이 발생률이 높으며 평균적으로 10^4 개의 염기당 한 개의 돌연변이가 발생한다(Domingo, 1997; Kurath와 Palukaitis, 1990). 그러나 각 바이러스의 RdRp마다 복제 오류 정도가 다를 수 있다. 또한, 바이러스 유전자마다 유전적 유연성이 다름에 특정 유전자에 따라서도 다양한 범위의 돌연변이 발생률을 가지고 있다. 이는 각 바이러스마다 진화의 수용력에 있어 차이를 갖는 것과 관련이 있다고 할 수 있다(Aanen과 Debets, 2019; Arthur 등, 2012).

재조합은 돌연변이와는 다른 새로운 다양성을 생성할 수 있다. 유사한 구조의 게놈을 갖는 바이러스의 두 RNA 간 상동 재조합이 이 일어날 수 있으며, 상보성의 짧은 역평행 스트레칭을 갖는 두 RNA 간에는 비상동 재조합이 발생하기도 한다(Simon과 Bujarski, 1994; Sztuba-Solińska 등, 2011). 상동 재조합은 정확한 위치 또는 부정확한 위치 모두에서 일어날 수 있으며, 이러한 재조합 정밀도의 정도에 따라 다양성이 더욱 증가할 수 있다(Bruyere 등, 2000; Roossinck, 2003). 재조합은 선택압의 작용에 따라 극적인 적합성의 변화를 생성할 수 있다. 유사한 바이러스가 하나의 세포를 복합 감염할 경우 재조합을 통해 유전자 또는 광역의 게놈 부위를 교환하여 잠재적으로 더욱 적합성이 높은 변이를 생성할 수 있다. 다양한 바이러스에 대한 계통발생학적 분석은 재조합이 바이러스 진화에서 매우 중요한 역할을 했음을 강하게 제시하고 있다(Sztuba-Solińska 등, 2011; Tromas 등, 2014).

여러 식물 바이러스는 분절된 게놈을 갖고 있는 가운데, 분절된 게놈은 동종 또는 이종 바이러스 간에 교환이 일어날 수 있으며, 이를 재배열이라고 한다(Fraile 등, 1997; White 등, 1995). 특히 자연계에서는 다양한 바이러스의 복합 감염이 흔하기 때문에, 재배열은 극적인 병원성의 변화를 유발하는 메커니즘으로 오랫동안 제시되어 왔다(Fraile 등, 1997; Morozov 등, 1989). 계통발생학적 분석을 통해 재배열 또한 다양한 바이러스의 진화에 있어서 중요한 역할을 담당했음이 밝혀지고 있다(García-Arenal 등, 2001; Roossinck, 2005). 재조합과 재배열은 동종 바이러스 또는 이종 바이러스간 복제 과정에서 일어날 수 있으며, 보다 극적인 변이를 일으켜, 기주 범위 확장과 같은 다양한 환경 변화에서 바이러스의 적합성을 높여준다.

식물 바이러스의 저항성 극복

성공적인 감염을 일으키기 위해서 식물 바이러스는 식물의 여러 방어 기작을 극복해야 한다. 이러한 식물의 방어 기작은 한편으로는 바이러스의 진화를 유도하는 선택압으로 작용하기도 한다. 바이러스 유사종 군집에 식물 방어 기작이 선택압으로 작용할 때 매우 드물게 저항성을 극복하는 RB 돌연변이가 출현하게 된다. 식물 R 유전자에 의한 저항성 촉발을 위해서는 바이러스 Avr 단백질의 인식이 필요하다. 즉 R-Avr 저항성 반응의 경우 감염 초기 바이러스 증식이 이루어지며, 이 짧은 증식 기간동안 Avr 유전자에 돌연변이가 유입의 잠재성이 존재함을 의미한다. 이를 통해 Avr 유전자에 돌연변이가 발생하여 R 유전자와의 상호작용이 저해될 때, 식물의 저항성이 극복하는 RB 돌연변이가 발생할 수 있다(de Ronde 등, 2014; Moreno-Pérez 등, 2016). 이처럼 Avr 유전자에 돌연변이가 발생하여 식물 저항성을 극복한 사례는 다양한 식물 바이러스에서 보고된 바 있다(Table 1).

소베모바이러스(*Sobemovirus*) 속의 벼황색반점바이러스(rice yellow mottle virus; RYMV)는 벼가 가지는 *rymv* 유전자에 의해 제어되는 바이러스 중 하나이다. 이는 RYMV가 코딩하는 virus genome-linked protein (VPg)의 단일 아미노산 변화에 의해 *rymv1* 또는 *rymv1-3*에 의한 저항성을 무너뜨리는 것으로 보고되었다(Hébrard 등, 2006; Traoré 등, 2010). 또한 앞선 RB RYMV 분리주가 코딩하는 P2a에서 추가적인 5개의 돌연변이 조합을 통해 *rymv2*에 대한 저항성 또한 무너뜨리는 것이 보고되었다(Pinel-Galzi 등, 2016).

오쏘토포바이러스(*Orthotospovirus*) 속의 토마토반점위조바이러스(tomato spotted wilt virus; TSWV)는 전 세계적으로 많은 작물에 심각한 경제적 손실을 일으키는 바이러스로, 작물의 저항성을 무너뜨린 RB 돌연변이체들이 종종 보고된 바 있다(Adkins, 2000; Kwon 등, 2021; Yoon 등, 2021). *Sw-5* 유전자는 토마토에서 TSWV에 대해 효과적으로 저항성을 발현시키는 유전자이다(Cebolla-Cornejo 등, 2003). 이는 TSWV의 이동 단백질인 NSm의 아미노산 서열에서 두 점 돌연변이를 통해 저항성이 무너지는 것이 확인되었다(López 등, 2011). 계통발생학적 분석에 따르면 여러 RB TSWV 분리주들에서 두 개의 점 돌연변이 중 하나가 공통적으로 발생한 것을 확인할 수 있었고, 따라서 특정 변이가 TSWV의 *Sw-5*에 대한 저항성 극복에 있어 높은 적합성을 지니는 것을 알 수 있다(Batuman 등, 2016; López 등, 2011).

고추에서는 *Tsw* 유전자가 TSWV에 대한 저항성 유전자로 작용한다고 알려져 있다. 하지만, 미국과 국내의 저항성 유전자를

포함하는 고추 품종들에서 위축, 잎 뒤틀림, 괴사 등 바이러스 병징을 나타내는 RB TSWV 분리주들이 보고되었고, 두 나라에서 발생한 TSWV 분리주에 대하여 아미노산 서열을 비교한 결과 모두 NSs 유전자의 변화로 인해 저항성이 무너지는 것이 확인되었다(Kwon 등, 2021; Macedo, 2019; Yoon 등, 2021).

큐쿠모바이러스(*Cucumovirus*) 속의 오이모자이크바이러스(cucumber mosaic virus, CMV) 기주의 감염과 전반에 있어 가장 성공적인 RNA 바이러스 중 하나로, 고추의 감염에 있어 독특한 진화 패턴을 보이는 것으로 밝혀졌다(Kim 등, 2014). CMV-Fny는 *Cmr1* 유전자를 가지는 고추에서 감염성을 나타내지 못하였지만, CMV-P1는 감염성을 나타내는 것을 확인할 수 있었고 이는 CMV RNA1의 helicase 도메인에 존재하는 4개의 아미노산 변화에 의한 것이 확인되었다(Kang 등, 2010, 2012). 마찬가지로 CMV-GTN 분리주는 *Cmr1*의 저항성을 무너뜨려 감염성을 나타내는 것이 확인되었는데 이는 CMV-GTN RNA1에 위치 한 두 아미노산 차이에 의한 것이 확인되었다(Heo 등, 2020).

클로스테로바이러스(*Closterovirus*) 속의 감귤트리스테자바이러스(citrus tristeza virus, CTV)는 전 세계적으로 감귤에 피해를 입히는 바이러스로 알려져 있다. 탕자나무는 CTV에 저항성을 띄어 궤를 키우기 위한 대목으로 사용되는데, CTV의 5개 단백질에서 생긴 여러 아미노산 변이들은 CTV의 저항성을 무너뜨린다고 보고되었다(Harper 등, 2010).

토바모바이러스(*Tobamovirus*) 속의 고추약한모틀바이러스(pepper mild mottle virus, PMMoV)는 전 세계적으로 발생하며, 국내에서는 고추, 파프리카에 괴사 증상을 일으켜 작물에 손실을 일으키는 바이러스로 잘 알려져 있다(Kitajima 등, 2018). PMMoV의 외피 단백질(coat protein, CP)은 고추의 *L* 유전자에 대한 *Avr* 인자로 알려져 있으며, 이를 무너뜨리는 RB PMMoV 분리주 또한 많이 보고되어 있다(Antignus 등, 2008; Moreno-Pérez 등, 2016). RB PMMoV는 CP의 아미노산에 돌연변이가 발생하여 *L* 유전자에 대한 저항성을 무너뜨린다고 보고되었다(Genda 등, 2007; Hamada 등, 2002; Moreno-Pérez 등, 2016; Tsuda 등, 1998). 토바모바이러스 속의 담배모자이크바이러스(tobacco mosaic virus)의 CP와 RdRP 또한 담배의 *N* 유전자에 대한 *Avr* 인자로 작용하며 바이러스 단백질에 특정 돌연변이가 발생 할 시 *N* 저항성을 무너뜨리게 된다(Csillery 등, 1983; Culver와 Dawson, 1989; Knorr와 Dawson, 1988; Saito 등, 1987).

토바모바이러스 속의 토마토모자이크바이러스(tomato mosaic virus, ToMV)의 경우, RdRp가 토마토의 *Tm-1* 유전자와 상호작용하여 *Avr* 인자로 작용하지만 *Tm-1* 저항성 품종을 온실에서 실험적으로 재배하였을 때 RdRp에 돌연변이가 발생하여

6개월 이내 모자이크 증상을 가지는 변종이 나타났다고 보고된 바 있다(Meshi 등, 1988; Pelham 등, 2008). 마찬가지로 토마토의 *Tm-2* 유전자는 ToMV의 이동단백질(movement protein, MP)과 상호작용하여 저항성을 유도하지만, MP에 특정 돌연변이가 발생함에 따라 저항성이 파괴될 수 있다. 하지만 MP에 대한 RB 분리주는 실험적으로 발생한 것으로 실제 포장에서 ToMV에 대해 *Tm-2*는 여전히 효과적으로 작용한다고 보고되었다(Meshi 등, 1989; Weber 등, 1993).

토마토바이러스 속의 토마토갈색루고스과일바이러스(tomato brown rugose fruit virus, ToBRFV)는 저항성 유전자인 *Tm-2*를 포함한 현재까지 밝혀진 모든 저항성 토마토 품종을 감염시킬 수 있다고 알려져 많은 피해를 입히고 있다. 이는 ToMV와 ToBRFV의 재조합 실험을 통하여 MP의 1에서 216 사이에 존재하는 아미노산이 *Tm-2* 유전자의 저항성에 관여하는 것으로 확인되었다(Hak과 Spiegelman, 2021)

토브라바이러스(*Tobravirus*) 속의 담배얼룩바이러스(tobacco rattle virus, TRV)는 넓은 기주 범위를 가지며 전 세계적으로 발생하는 바이러스이다. 직접적인 저항성 유전자가 밝혀지지 않는 않지만, 단일 우성 유전자에 의해 저항성이 제어된다고 알려져 있으며, TRV의 MP가 *Avr* 인자로 작용한다. TRV 또한 기존 저항성 품종을 감염하는 RB TRV가 포장에서 발생하고 있으며, RB 돌연변이의 아미노산 서열 분석 결과 MP에서 10개의 아미노산 변이가 발생했음이 보고된 바 있다(Ghazala와 Varrelmann, 2007).

포텍스바이러스(*Potexvirus*) 속의 감자바이러스 X (potato virus X, PVX)의 CP는 감자의 저항성 유전자인 *Rx1*과 *Nx*에 대한 *Avr* 인자로 작용하며, MP는 *Nb* 유전자에 대한 *Avr* 인자로 작용하여 저항성 반응을 유도한다(Cruz와 Baulcombe, 1993). 이러한 저항성은 PVX의 CP 또는 MP에서의 단일 아미노산 변이에 의해 파괴될 수 있으며, 포장에서 발생한 다양한 RB 돌연변이 분리주가 보고되어 있다(Bendahmane 등, 1999; Jones, 1982, 1985; Malcuit 등, 1999).

마찬가지로 포텍스바이러스 속의 감자바이러스 Y (potato virus Y, PVY)는 담배에서 *va*유전자에 의해 병원성을 나타내지 못하지만 PVY가 코딩하는 VPg에서 3개의 아미노산 변이가 저항성을 무너뜨린다고 보고되었다(Acosta-Leal과 Xiong, 2013).

포티바이러스(*Potyvirus*) 속의 담배식각바이러스(tobacco etch virus, TEV)는 기주 범위가 넓진 않지만 담배, 고추, 토마토 작물에 심각한 증상을 일으키는 것으로 알려져 있다(Nutter 등, 1989; Ozturk 등, 2020). TEV의 병원성에 대한 연구들이 애기장대에서 수행되었으며, *RTM* 유전자는 TEV의 CP와 상호작용을 하여 저항성 반응을 일으킨다고 알려져 있다(Mahajan 등,

1998). 같은 포티바이러스 속의 자두곰보바이러스(plum pox virus, PPV)는 이러한 RTM 저항성을 무너뜨려 애기장대의 전신 감염이 가능하며, 이는 CP의 N말단 아미노산의 차이로 인한 것으로 밝혀졌다. 실험적으로 TEV CP의 N 말단 부위를 PPV CP의 N말단 아미노산 서열로 치환하였을 때, TEV 또한 저항성을 무너뜨려 전신감염을 하는 것으로 확인되었다(Decroocq 등, 2006, 2009).

포티바이러스 속의 콩모자이크바이러스(soybean mosaic virus, SMV)는 전세계적으로 대두에서 심각한 피해를 일으키는 바이러스 중 하나이다. 대두에서는 SMV에 대한 단일 내성 유전자(*Rsv1*, *Rsv3*, *Rsv4*)가 밝혀져 있으며, 이들 저항성 유전자를 이용한 다양한 SMV 저항성 품종이 개발되어왔다(Liu 등, 2016; Tran 등, 2018). 그러나 이들 저항성 품종을 감염하는 RB 돌연변이 SMV 분리주들이 발생하였다(Choi 등, 2005; Harrison, 2002). 분리한 RB SMV 돌연변이들의 아미노산을 비교하였을 때, SMV의 P1 유전자에서 공통적인 아미노산 서열의 변이가 나타났으며, 이러한 변이를 통해 *Rsv*에 대한 저항성이 무너진 것으로 보고되었다(Choi 등, 2005). 또한, *Rsv1*을 가지는 대두 품종을 감염하는 RB SMV 분리주의 경우 P3 유전자에 돌연변이가 발생하여 저항성을 극복한 것으로 확인되었다(Hajimorad 등, 2008). *Rsv4*를 가지는 대두 품종에서 역시 SMV의 P3 유전자에 단일 아미노산 돌연변이가 *Rsv4* 저항성 극복과 관련이 있음이 확인되었다(Ahangaran 등, 2013; Chowda-Reddy 등, 2010). *Rsv3*를 가지는 저항성 대두 품종에서는 서로 다른 병원성을 갖는 SMV 감염성 cDNA 클론을 이용하여 CI의 아미노산 서열에 돌연변이가 발생할 경우 *Rsv3* 저항성을 극복할 수 있는 것으로 보고되었다(Seo 등, 2009).

바이러스병에 대한 식물 저항성의 전개 및 내구성

식물은 여러 병원체로부터 방어하기 위하여 여러 계층의 면역 체계를 가지고 있으며, 이는 대부분의 병원체들을 효과적으로 방어한다(Mandadi와 Scholthof, 2013). 식물의 우성 저항성 반응은 식물과 병원체의 유전자적 상호작용, 즉 식물의 *R* 유전자와 병원체의 *Avr* 유전자 간의 상호작용에 의해 저항성 또는 감수성으로 결정된다(Burdon 등, 2014; Flor, 1971). 특정 병원체에 대한 저항성이 도입된 작물을 전략적으로 재배하는 식물 저항성 배치(plant resistance deployment)는 다양한 작물에서 바이러스병을 제어하기 위해 사용되어 왔다(Borrelli 등, 2018; Piquerez 등, 2014). 하지만 이러한 식물 저항성 배치는 영원히 유지되는 것은 아니며, 실제 포장에서 사용되었을 때 RB 돌연변이 바이러스의 출현으로 감염이 다시 확산되는 경우가 종종 일

어난다(Brown, 2015; Parlevliet, 2002). 따라서, 병저항성의 내구성(durability)을 높이기 위한 육종학적인 또는 재배학적인 노력이 필요하다.

병저항성의 내구성 예측을 위해서는 앞서 살펴본 바이러스의 진화 및 저항성 극복 기작에 대한 이해를 바탕으로 기존에 사용된 저항성 유전자의 내구성 및 저항성 파괴 요인을 자세하게 파악하는 것이 필요하다. 비록 바이러스의 저항 극복 과정에 대한 진화 기작은 잘 알려져 있지만, 바이러스 군집에 대해 진화 기작이 미치는 영향은 정확하게 정량하기 어렵다. 이러한 부분은 대규모 역학 연구를 통해 바이러스의 발병률, 바이러스 군집의 유전적, 병원성적 다양성을 조사함으로써 채울 수 있다(Kobayashi 등, 2014; Lecoq 등, 2004). 병저항성의 내구성 예측의 복잡성을 감안할 때 실험적인 접근 방식만으로 바이러스병의 제어를 위한 적절한 전략 수립은 달성하기 어려울 수 있으며, 수학적 모델링 연구가 도움이 될 수 있다(Gómez 등, 2009; Jeger 등, 2018).

양적 저항성의 관점에 있어서도 병저항성을 전개함에 있어 저항성을 결정 짓는 주요 유전자의 내구성을 우선적으로 고려해야 한다. 일부의 경우, 단일 저항성 유전자를 이용해 내구성이 높은 병저항성 전개가 가능하다(Montarry 등, 2012; Nelson, 1978). 이러한 경우는 바이러스 군집의 규모가 작고, 바이러스의 증식률이 낮으며, 확산의 속도가 빠르지 않은 경우에 해당된다. 독립적인 저항성 유전자가 다수 존재할 경우, 저항성 유전자의 순환(rotation)을 통해 병 저항성의 내구성을 높일 수 있다(Goldbach 등, 2003; Kang 등, 2005). 즉, 효과적인 병저항성 유전자를 갖는 품종을 우선적으로 재배하고, RB 돌연변이의 출현 시 다른 저항성 유전자를 갖는 품종으로 교체하고, 이후 RB 돌연변이의 발생률이 충분히 감소한 후 다시 원래의 저항성 품종을 재배할 수 있다. 그러나 이를 적용하는 데에는 발생한 돌연변이 바이러스의 병원성을 정확하게 모니터링하고, 양적, 질적으로 대체가 가능한 품종을 확보해야 하며, 품종을 동시에 변경하기 위해 모든 농부들의 동의를 얻어야 하는 등의 어려움이 있다. 또한, 다른 저항성 품종을 재배하더라도 원래의 저항성 품종에 대한 RB 돌연변이가 완전히 제거되지 않을 수 있다. 이러한 어려움을 해결하기 위해, 독립적인 다수의 저항성 유전자를 동시에 도입하는 유전자 피라미딩(gene pyramiding)이 병저항성의 내구성 증진을 위해 널리 이용되고 있다(Fuchs, 2017; Joshi와 Nayak, 2010). 유전자 피라미딩이 저항성의 내구성을 증가시키는 메커니즘은 명확하지 않으나, 일반적으로 피라미딩된 모든 저항성 유전자에 대해 저항성을 극복하는 돌연변이 바이러스가 발생하기에는 확률적으로 매우 낮을 것으로 예상된다. 그러나, 유전자 피라미딩을 통한 병저항성 내구성의 증진은

유전자 수 자체만으로 결정된다는 확실한 근거는 없으며, 다른 메커니즘이 작용할 수 있다. 예를 들어, 저항성 유전자의 특정 조합에 대해 바이러스의 증식 또는 병원성과 관련된 유전자에 돌연변이가 발생할 경우 적합성이 크게 감소할 수 있다.

식물 바이러스에 대한 병저항성 전개에는 우성 저항성 유전자뿐만 아니라 바이러스의 유전자를 이용하기도 한다. 여러 경우, 바이러스 CP 유전자를 식물에 형질전환하면 식물의 유전자 침묵 기작을 통해 침입하는 바이러스에 대해 저항성을 유도할 수 있음이 밝혀졌다(Beachy, 1999; Lindbo와 Falk, 2017). 바이러스 유전자를 이용한 병저항성 전개는 식물의 생장에 영향을 미치지 않고, 저항성의 내구성이 오래 유지된다는 장점이 있어 다양한 작물에서 시도되었으나 유전자변형 작물에 대한 거부감으로 한계성이 있다.

바이러스가 필요로 하는 기주 인자의 돌연변이 도입을 통해 유도되는 열성 저항성 또한 병저항성 전개를 위한 중요한 유전적 소재이다(Diaz-Pendon 등, 2004; Truniger와 Aranda, 2009). 바이러스는 전 생활사에서 다양한 기주 인자와의 상호작용을 필요로 하는데 이러한 기주 인자와의 상호작용을 억제하는 돌연변이를 도입함으로써 바이러스의 증식을 억제할 수 있다. 열성 저항성은 일반적으로 우성 저항성에 비해 병저항성의 내구성이 오래 유지된다고 알려져 있다(Han 등, 2019; Hashimoto 등, 2016). 열성 저항성을 유도하는 다양한 기주 인자들은 정방향 유전학(forward genetics)을 통해 저항성을 획득한 식물 개체 선발 과정에서 밝혀졌으며, 바이러스 단백질과의 상호작용 부위에 돌연변이가 발생했음을 확인할 수 있었다(Lellis 등, 2002; Ruffel 등, 2002). 열성 저항성 기주 인자 발굴을 위해 최근에는 역방향 유전학(forward genetics)적 접근의 연구가 수행되고 있으며, 대상 기주 인자에 대한 유전자 교정을 통해 바이러스 단백질과의 상호작용을 억제하는 돌연변이를 도입하여 저항성 작물로 개발하려는 연구들이 시도되고 있다(Han 등, 2019). 다양한 바이러스 저항성 전개 전략에도 불구하고, 새로운 RB 돌연변이 바이러스의 출현이 지속적으로 발생할 것으로 예상되기 때문에 병저항성의 내구성과 효율을 높이기 위한 다각도의 노력이 필요하며, 또한 새로운 병저항성 유전자를 발굴하고 작용 기작을 밝히는 데 있어 지속적인 연구가 수행되어야 한다.

요 약

식물 RNA 바이러스는 전세계적으로 작물 생산량에 큰 손실을 일으키는 주요 병원체 중 하나로, RNA 바이러스가 갖는 특징인 짧은 복제 주기, 계승 복제 중의 높은 변이 발생률 등으로

인해 높은 유전적 다양성과 적응성을 가지며 진화해 왔다. 식물 RNA 바이러스는 유전적 다양성을 갖는 유사종 군집으로 존재하며, 환경 변화에 따른 선택압으로 새로운 적합성을 갖는 군집으로의 변천이 빠르게 일어날 수 있다. 식물의 저항성은 일종의 선택압으로 작용하여 바이러스의 적합성에 영향을 미치며, 이는 기주의 저항성을 극복하는 변이 바이러스의 출현으로 이어질 수 있다. 본 논문에서는 식물 RNA 바이러스에 대한 진화적 관점 및 진화의 원동력을 소개하고, 이를 바탕으로 식물 저항성을 극복하는 변이 바이러스의 출현 기작을 다루고자 한다. 또한 바이러스병에 대한 저항성 전개 및 내구성 향상을 위한 전략에 대해 논하였다.

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Acknowledgments

This research was supported in part by grants from Agenda Program (PJ014878) funded by the Rural Development Administration of Korea and Korea Institute of Planning and Evaluation for Technology in Food, Agriculture and Forestry (320038-03-2-SB010) funded by the Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs of Korea.

References

- Aanen, D. K. and Debets, A. J. M. 2019. Mutation-rate plasticity and the germline of unicellular organisms. *Proc. R. Soc. B.* 286: 20190128.
- Acosta-Leal, R. and Xiong, Z. 2013. Intrahost mechanisms governing emergence of resistance-breaking variants of Potato virus Y. *Virology* 437: 39-47.
- Adhab, M., Angel, C., Leisner, S. and Schoelz, J. E. 2018. The P1 gene of Cauliflower mosaic virus is responsible for breaking resistance in *Arabidopsis thaliana* ecotype Enkheim (En-2). *Virology* 523: 15-21.
- Adkins, S. 2000. Tomato spotted wilt virus: positive steps towards negative success. *Mol. Plant Pathol.* 1: 151-157.
- Ahangaran, A., Habibi, M. K., Mohammadi, G.-H. M., Winter, S. and García-Arenal, F. 2013. Analysis of Soybean mosaic virus genetic diversity in Iran allows the characterization of a new mutation resulting in overcoming Rsv4-resistance. *J. Gen. Virol.* 94: 2557-2568.
- Andino, R. and Domingo, E. 2015. Viral quasispecies. *Virology* 479-

- 480: 46-51.
- Antignus, Y., Lachman, O., Pearlsman, M., Maslenin, L. and Rosner, A. 2008. A new pathotype of Pepper mild mottle virus (PMMoV) overcomes the L(4) resistance genotype of pepper cultivars. *Plant Dis.* 92: 1033-1037.
- Arribas, M., Kubota, K., Cabanillas, L. and Lázaro, E. 2014. Adaptation to fluctuating temperatures in an RNA virus is driven by the most stringent selective pressure. *PLoS ONE* 9: e100940.
- Arthur, K., Collins, N. C. and Randles, J. W. 2012. Mutation rate in Velvet tobacco mottle virus varies between genomic region and virus variant but is not influenced by obligatory mirid transmission. *Virus Genes* 45: 575-580.
- Ashby, J. A., Stevenson, C. E. M., Jarvis, G. E., Lawson, D. M. and Maule, A. J. 2011. Structure-based mutational analysis of eIF4E in relation to *sbm1* resistance to pea seed-borne mosaic virus in pea. *PLoS ONE* 6:e15873.
- Batuman, O., Turini, T. A., Oliveira, P. V., Rojas, M. R., Macedo, M., Melinger, H. C., et al. 2016. First report of a resistance-breaking strain of Tomato spotted wilt virus infecting tomatoes with the *Sw-5* tospovirus-resistance gene in California. *Plant Dis.* 101: 637.
- Beachy, R. N. 1999. Coat-protein-mediated resistance to tobacco mosaic virus: discovery mechanisms and exploitation. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 354: 659-664.
- Bendahmane, A., Kanyuka, K. and Baulcombe, D. C. 1999. The *Rx* gene from potato controls separate virus resistance and cell death responses. *Plant Cell* 11: 781-791.
- Bernet, G. P. and Elena, S. F. 2015. Distribution of mutational fitness effects and of epistasis in the 5' untranslated region of a plant RNA virus. *BMC Evol. Biol.* 15: 274.
- Borrelli, V. M. G., Brambilla, V., Rogowsky, P., Marocco, A. and Lanubile, A. 2018. The enhancement of plant disease resistance using CRISPR/Cas9 technology. *Front. Plant Sci.* 9: 1245.
- Brown, J. K. M. 2015. Durable resistance of crops to disease: a Darwinian perspective. *Annu. Rev. Phytopathol.* 53: 513-539.
- Bruyere, A., Wantroba, M., Flasiński, S., Dzianott, A. and Bujarski, J. J. 2000. Frequent homologous recombination events between molecules of one RNA component in a multipartite RNA virus. *J. Virol.* 74: 4214-4219.
- Burdon, J. J., Barrett, L. G., Rebetzke, G. and Thrall, P. H. 2014. Guiding deployment of resistance in cereals using evolutionary principles. *Evol. Appl.* 7: 609-624.
- Cebolla-Cornejo, J., Soler, S. and Nuez, F. 2003. Control of disease induced by Tospoviruses in tomato: an update of the genetic approach. *Phytopathol. Mediterr.* 42: 207-219.
- Cervera, H. and Elena, S. F. 2016. Genetic variation in fitness within a clonal population of a plant RNA virus. *Virus Evol.* 2: vew006.
- Choi, B. K., Koo, J. M., Ahn, H. J., Yum, H. J., Choi, C. W., Ryu, K. H. et al. 2005. Emergence of Rsv-resistance breaking Soybean mosaic virus isolates from Korean soybean cultivars. *Virus Res.* 112: 42-51.
- Chowda-Reddy, R. V., Sun, H., Chen, H., Poysa, V., Ling, H., Gijzen, M. et al. 2010. Mutations in the P3 protein of Soybean mosaic virus G2 isolates determine virulence on Rsv4-genotype soybean. *Mol. Plant-Microbe Interact.* 24: 37-43.
- Cruz, S. S. and Baulcombe, D. C. 1993. Molecular analysis of potato virus X isolates in relation to the potato hypersensitivity gene *Nx*. *Mol. Plant-Microbe Interact.* 6: 707-714.
- Csillery, G., Tobias, I. and Rusko, J. 1983. A new pepper strain of tomato mosaic virus. *Acta Phytopathol. Acad. Sci. Hung.* 18: 195-200.
- Culver, J. N. and Dawson, W. O. 1989. Point mutations in the coat protein gene of tobacco mosaic virus induce hypersensitivity in *Nicotiana glauca*. *Mol. Plant-Microbe Interact.* 2: 209-213.
- de Ronde, D., Butterbach, P. and Kormelink, R. 2014. Dominant resistance against plant viruses. *Front. Plant Sci.* 5: 307.
- Decroocq, V., Salvador, B., Sicard, O., Glasa, M., Cosson, P., Svanella-Dumas, L. et al. 2009. The determinant of potyvirus ability to overcome the RTM resistance of *Arabidopsis thaliana* maps to the N-terminal region of the coat protein. *Mol. Plant-Microbe Interact.* 22: 1302-1311.
- Decroocq, V., Sicard, O., Alamillo, J. M., Lansac, M., Eyquard, J. P., García, J. A. et al. 2006. Multiple resistance traits control Plum pox virus infection in *Arabidopsis thaliana*. *Mol. Plant-Microbe Interact.* 19: 541-549.
- DeFilippis, V. R. and Villarreal, L. P. 2000. An introduction to the evolutionary ecology of viruses. In: *Viral Ecology*, ed. by C. J. Hurst, pp. 125-208. Academic Press, San Diego, CA, USA.
- Diaz-Pendon, J. A., Truniger, V., Nieto, C., Garcia-Mas, J., Bendahmane, A. and Aranda, M. A. 2004. Advances in understanding recessive resistance to plant viruses. *Mol. Plant Pathol.* 5: 223-233.
- Dietzgen, R. G., Mann, K. S. and Johnson, K. N. 2016. Plant virus-insect vector interactions: current and potential future research directions. *Viruses* 8: 303.
- Domingo, E. 1997. Rapid evolution of viral RNA genomes. *J. Nutr.* 127(5 Suppl): 958S-961S.
- Domingo, E. 2016. *Virus as Populations: Composition, Complexity, Dynamics and Biological Implications*. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands. 412 pp.
- Dreher, T. W. 2009. Role of tRNA-like structures in controlling plant virus replication. *Virus Res.* 139: 217-229.
- Duffy, S., Shackelton, L. A. and Holmes, E. C. 2008. Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants. *Nat. Rev. Genet.* 9: 267-276.
- Elena, S. F., Bedhomme, S., Carrasco, P., Cuevas, J. M., de la Iglesia, F., Lafforgue, G., et al. 2011. The evolutionary genetics of emerging plant RNA viruses. *Mol. Plant-Microbe Interact.* 24: 287-293.
- Elena, S. F., Fraile, A. and García-Arenal, F. 2014. Evolution and emergence of plant viruses. *Adv. Virus Res.* 88: 161-191.
- Fabre, F., Montarry, J., Coville, J., Senoussi, R., Simon, V. and Moury, B. 2012. Modelling the evolutionary dynamics of viruses within their hosts: a case study using high-throughput sequencing. *PLoS Pathog.* 8: e1002654.

- Fan, Q., Treder, K. and Miller, W. A. 2012. Untranslated regions of diverse plant viral RNAs vary greatly in translation enhancement efficiency. *BMC Biotechnol.* 12: 22.
- Fermin, G. 2018. Host range, host-virus interactions, and virus transmission. *Viruses* 2018: 101-134.
- Flor, H. H. 1971. Current status of the gene-for-gene concept. *Annu. Rev. Phytopathol.* 9: 275-296.
- Fraile, A., Alonso-Prados, J. L., Aranda, M. A., Bernal, J. J., Malpica, J. M. and García-Arenal, F. 1997. Genetic exchange by recombination or reassortment is infrequent in natural populations of a tripartite RNA plant virus. *J. Virol.* 71: 934-940.
- Fuchs, M. 2017. Pyramiding resistance-conferring gene sequences in crops. *Curr. Opin. Virol.* 26: 36-42.
- García-Arenal, F., Fraile, A. and Malpica, J. M. 2001. Variability and genetic structure of plant virus populations. *Annu. Rev. Phytopathol.* 39: 157-186.
- Genda, Y., Kanda, A., Hamada, H., Sato, K., Ohnishi, J. and Tsuda, S. 2007. Two amino acid substitutions in the coat protein of Pepper mild mottle virus are responsible for overcoming the L⁴ gene-mediated resistance in *Capsicum* spp. *Phytopathology* 97: 787-793.
- Ghazala, W. and Varrelmann, M. 2007. Tobacco rattle virus 29K movement protein is the elicitor of extreme and hypersensitive-like resistance in two cultivars of *Solanum tuberosum*. *Mol. Plant-Microbe Interact.* 20: 1396-1405.
- Goldbach, R., Bucher, E. and Prins, M. 2003. Resistance mechanisms to plant viruses: an overview. *Virus Res.* 92: 207-212.
- Gómez, P., Rodríguez-Hernández, A. M., Moury, B. and Aranda, M. A. 2009. Genetic resistance for the sustainable control of plant virus diseases: breeding, mechanisms and durability. *Eur. J. Plant Pathol.* 125: 1-22.
- Hajimorad, M. R., Eggenberger, A. L. and Hill, J. H. 2008. Adaptation of Soybean mosaic virus avirulent chimeras containing P3 sequences from virulent strains to Rsv1-genotype soybeans is mediated by mutations in HC-Pro. *Mol. Plant-Microbe Interact.* 21: 937-946.
- Hak, H. and Spiegelman, Z. 2021. The tomato brown rugose fruit virus movement protein overcomes *Tm-2²* resistance in tomato while attenuating viral transport. *Mol. Plant-Microbe Interact.* 34: 1024-1032.
- Hamada, H., Takeuchi, S., Kiba, A., Tsuda, S., Hikichi, Y. and Okuno, T. 2002. Amino acid changes in Pepper mild mottle virus coat protein that affect L³ gene-mediated resistance in pepper. *J. Gen. Plant Pathol.* 68: 155-162.
- Han, S.-J., Heo, K.-J., Choi, B. and Seo, J.-K. 2019. Recessive resistance: developing targets for genome editing to engineer viral disease resistant crops. *Res. Plant Dis.* 25: 49-61. (In Korean)
- Harper, S. J., Dawson, T. E. and Pearson, M. N. 2010. Isolates of Citrus tristeza virus that overcome *Poncirus trifoliata* resistance comprise a novel strain. *Arch. Virol.* 155: 471-480.
- Harrison, B. D. 2002. Virus variation in relation to resistance-breaking in plants. *Euphytica* 124: 181-192.
- Hashimoto, M., Neriya, Y., Yamaji, Y. and Namba, S. 2016. Recessive resistance to plant viruses: potential resistance genes beyond translation initiation factors. *Front. Microbiol.* 7: 1695.
- Hébrard, E., Pinel-Galzi, A., Bersoult, A., Siré, C. and Fargette, D. 2006. Emergence of a resistance-breaking isolate of Rice yellow mottle virus during serial inoculations is due to a single substitution in the genome-linked viral protein VPg. *J. Gen. Virol.* 87: 1369-1373.
- Heo, K.-J., Kwon, S.-J., Kim, M.-K., Kwak, H.-R., Han, S.-J., Kwon, M.-J. et al. 2020. Newly emerged resistance-breaking variants of cucumber mosaic virus represent ongoing host-interactive evolution of an RNA virus. *Virus Evol.* 6: veaa070.
- Jeger, M. J., Madden, L. V. and Van Den Bosch, F. 2018. Plant virus epidemiology: applications and prospects for mathematical modeling and analysis to improve understanding and disease control. *Plant Dis.* 102: 837-854.
- Jenner, C. E., Sánchez, F., Nettleship, S. B., Foster, G. D., Ponz, F. and Walsh, J. A. 2000. The cylindrical inclusion gene of Turnip mosaic virus encodes a pathogenic determinant to the Brassica resistance gene TuRB01. *Mol. Plant-Microbe Interact.* 13: 1102-1108.
- Johansen, I. E., Lund, O. S., Hjulsgager, C. K. and Laursen, J. 2001. Recessive resistance in *Pisum sativum* and potyvirus pathotype resolved in a gene-for-cistron correspondence between host and virus. *J. Virol.* 75: 6609-6614.
- Jones, R. A. C. 1982. Breakdown of potato virus X resistance gene NX: selection of a group four strain from strain group three. *Plant Pathol.* 31: 325-331.
- Jones, R. A. C. 1985. Further studies on resistance-breaking strains of potato virus X. *Plant Pathol.* 34: 182-189.
- Joshi, R. K. and Nayak, S. 2010. Gene pyramiding-A broad spectrum technique for developing durable stress resistance in crops. *Biotechnol. Mol. Biol. Rev.* 5: 51-60.
- Kang, B.-C., Yeam, I. and Jahn, M. M. 2005. Genetics of plant virus resistance. *Annu. Rev. Phytopathol.* 43: 581-621.
- Kang, W.-H., Hoang, N. H., Yang, H.-B., Kwon, J.-K., Jo, S.-H., Seo, J.-K. et al. 2010. Molecular mapping and characterization of a single dominant gene controlling CMV resistance in peppers (*Capsicum annuum* L.). *Theor. Appl. Genet.* 120: 1587-1596.
- Kang, W.-H., Seo, J.-K., Chung, B. N., Kim, K.-H. and Kang, B.-C. 2012. Helicase domain encoded by Cucumber mosaic virus RNA1 determines systemic infection of *Cmr1* in pepper. *PLoS ONE* 7: e43136.
- Keen, N. T. 1990. Gene-for-gene complementarity in plant-pathogen interactions. *Annu. Rev. Genet.* 24: 447-463.
- Keller, K. E., Johansen, I. E., Martin, R. R. and Hampton, R. O. 1998. Potyvirus genome-linked protein (VPg) determines pea seed-borne mosaic virus pathotype-specific virulence in *Pisum sativum*. *Mol. Plant-Microbe Interact.* 11: 124-130.
- Kim, M.-K., Seo, J.-K., Kwak, H.-R., Kim, J.-S., Kim, K.-H., Cha, B.-J. et al. 2014. Molecular genetic analysis of cucumber mosaic virus populations infecting pepper suggests unique patterns of evo-

- lution in Korea. *Phytopathology* 104: 993-1000.
- Kitajima, M., Sassi, H. P. and Torrey, J. R. 2018. Pepper mild mottle virus as a water quality indicator. *npj Clean Water* 1: 19.
- Knorr, D. A. and Dawson, W. O. 1988. A point mutation in the tobacco mosaic virus capsid protein gene induces hypersensitivity in *Nicotiana sylvestris*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 85: 170-174.
- Kobayashi, K., Sekine, K.-T. and Nishiguchi, M. 2014. Breakdown of plant virus resistance: can we predict and extend the durability of virus resistance? *J. Gen. Plant Pathol.* 80: 327-336.
- Kurath, G. and Palukaitis, P. 1990. Serial passage of infectious transcripts of a cucumber mosaic virus satellite RNA clone results in sequence heterogeneity. *Virology* 176: 8-15.
- Kutnjak, D., Rupar, M., Gutierrez-Aguirre, I., Curk, T., Kreuze, J. F., Ravnikar, M. et al. 2015. Deep sequencing of virus-derived small interfering RNAs and RNA from viral particles shows highly similar mutational landscapes of a plant virus population. *J. Virol.* 89: 4760-4769.
- Kwon, S.-J., Cho, Y.-E., Kwon, O.-H., Kang, H.-G. and Seo, J.-K. 2021. Resistance-breaking tomato spotted wilt virus variant that recently occurred in pepper in South Korea is a genetic reassortant. *Plant Dis.* Advanced online publication. <https://doi.org/10.1094/PDIS-01-21-0205-SC>.
- Lecoq, H., Moury, B., Desbiez, C., Palloix, A. and Pitrat, M. 2004. Durable virus resistance in plants through conventional approaches: a challenge. *Virus Res.* 100: 31-39.
- Lellis, A. D., Kasschau, K. D., Whitham, S. A. and Carrington, J. C. 2002. Loss-of-susceptibility mutants of *Arabidopsis thaliana* reveal an essential role for eIF(iso)4E during potyvirus infection. *Curr. Biol.* 12: 1046-1051.
- Lindbo, J. A. and Falk, B. W. 2017. The impact of "coat protein-mediated virus resistance" in applied plant pathology and basic research. *Phytopathology* 107: 624-634.
- Liu, J.-Z., Fang, Y. and Pang, H. 2016. The current status of the soybean-Soybean mosaic virus (SMV) pathosystem. *Front. Microbiol.* 7: 1906.
- López, C., Aramburu, J., Galipienso, L., Soler, S., Nuez, F. and Rubio, L. 2011. Evolutionary analysis of tomato Sw-5 resistance-breaking isolates of Tomato spotted wilt virus. *J. Gen. Virol.* 92: 210-215.
- Macedo, M. A., Rojas, M. R. and Gilbertson, R. L. 2019. First report of a resistance-breaking strain of Tomato spotted wilt orthospovirus infecting sweet pepper with the *Tsw* resistance gene in California, U.S.A. *Plant Dis.* 103: 1048.
- Mahajan, S. K., Chisholm, S. T., Whitham, S. A. and Carrington, J. C. 1998. Identification and characterization of a locus (RTM1) that restricts long-distance movement of tobacco etch virus in *Arabidopsis thaliana*. *Plant J.* 14: 177-186.
- Malcuit, I., Marano, M. R., Kavanagh, T. A., De Jong, W., Forsyth, A. and Baulcombe, D. C. 1999. The 25-kDa movement protein of PVX elicits *Nb*-mediated hypersensitive cell death in potato. *Mol. Plant-Microbe Interact.* 12: 536-543.
- Mandadi, K. K. and Scholthof, K.-B. G. 2013. Plant immune responses against viruses: how does a virus cause disease? *Plant Cell* 25: 1489-1505.
- Mattenberger, F., Vila-Nistal, M. and Geller, R. 2021. Increased RNA virus population diversity improves adaptability. *Sci. Rep.* 11: 6824.
- Mauck, K. E. 2016. Variation in virus effects on host plant phenotypes and insect vector behavior: what can it teach us about virus evolution? *Curr. Opin. Virol.* 21: 114-123.
- Mauck, K. E., Chesnais, Q. and Shapiro, L. R. 2018. Evolutionary determinants of host and vector manipulation by plant viruses. *Adv. Virus Res.* 101: 189-250.
- McLeish, M. J., Fraile, A. and García-Arenal, F. 2019. Evolution of plant-virus interactions: host range and virus emergence. *Curr. Opin. Virol.* 34: 50-55.
- Meshi, T., Motoyoshi, F., Adachi, A., Watanabe, Y., Takamatsu, N. and Okada, Y. 1988. Two concomitant base substitutions in the putative replicase genes of tobacco mosaic virus confer the ability to overcome the effects of a tomato resistance gene, Tm-1. *EMBO J.* 7: 1575-1581.
- Meshi, T., Motoyoshi, F., Maeda, T., Yoshiwoka, S., Watanabe, H. and Okada, Y. 1989. Mutations in the tobacco mosaic virus 30-kD protein gene overcome Tm-2 resistance in tomato. *Plant Cell* 1: 515-522.
- Mine, A. and Okuno, T. 2012. Composition of plant virus RNA replicase complexes. *Curr. Opin. Virol.* 2: 669-675.
- Moffett, P. 2009. Mechanisms of recognition in dominant R gene mediated resistance. *Adv. Virus Res.* 75: 1-33.
- Montarry, J., Cartier, E., Jacquemond, M., Palloix, A. and Moury, B. 2012. Virus adaptation to quantitative plant resistance: erosion or breakdown? *J. Evol. Biol.* 25: 2242-2252.
- Moreno-Pérez, M. G., García-Luque, I., Fraile, A. and García-Arenal, F. 2016. Mutations that determine resistance breaking in a plant RNA virus have pleiotropic effects on its fitness that depend on the host environment and on the type, single or mixed, of infection. *J. Virol.* 90: 9128-9137.
- Morley, V. J. and Turner, P. E. 2017. Dynamics of molecular evolution in RNA virus populations depend on sudden versus gradual environmental change. *Evolution* 71: 872-883.
- Morozov, S. Y., Dolja, V. V. and Atabekov, J. G. 1989. Probable reassortment of genomic elements among elongated RNA-containing plant viruses. *J. Mol. Evol.* 29: 52-62.
- Nakahara, K. S., Shimada, R., Choi, S.-H., Yamamoto, H., Shao, J. and Uyeda, I. 2010. Involvement of the P1 cistron in overcoming eIF4E-mediated recessive resistance against Clover yellow vein virus in Pea. *Mol. Plant-Microbe Interact.* 23: 1460-1469.
- Nelson, R. R. 1978. Genetics of horizontal resistance to plant diseases. *Annu. Rev. Phytopathol.* 16: 359-378.
- Nutter, F. W. Jr., Kuhn, C. W. and All, J. N. 1989. Models to estimate yield losses in bell pepper caused by tobacco etch virus epidemics. *Phytopathology* 79: 1213.
- Ozturk, P. K., Argun, D., Baloglu, S. and Keles, D. 2020. Effect of tobacco etch virus (TEV) on yield and quality of red pepper in Turkey. *Acta Sci. Pol. Hortorum Cultus* 19: 101-111.

- Palukaitis, P. and Yoon, J.-Y. 2020. R gene mediated defense against viruses. *Curr. Opin. Virol.* 45: 1-7.
- Parlevliet, J. E. 2002. Durability of resistance against fungal, bacterial and viral pathogens: present situation. *Euphytica* 124: 147-156.
- Pelham, J., Fletcher, J. T. and Hawkins, J. H. 2008. The establishment of a new strain of tobacco mosaic virus resulting from the use of resistant varieties of tomato. *Ann. Appl. Biol.* 65: 293-297.
- Pinel-Galzi, A., Dubreuil-Tranchant, C., Hébrard, E., Mariac, C., Ghesquière, A. and Albar, L. 2016. Mutations in Rice yellow mottle virus polyprotein P2a involved in RYMV2 gene resistance breakdown. *Front. Plant Sci.* 7: 1779.
- Piquerez, S. J. M., Harvey, S. E., Beynon, J. L. and Ntoukakis, V. 2014. Improving crop disease resistance: lessons from research on *Arabidopsis* and tomato. *Front. Plant Sci.* 5: 671.
- Rachmadi, A. T., Kitajima, M., Watanabe, K., Okabe, S. and Sano, D. 2018. Disinfection as a selection pressure on RNA virus evolution. *Environ. Sci. Technol.* 52: 2434-2435.
- Roossinck, M. J. 1997. Mechanisms of plant virus evolution. *Annu. Rev. Phytopathol.* 35: 191-209.
- Roossinck, M. J. 2003. Plant RNA virus evolution. *Curr. Opin. Microbiol.* 6: 406-409.
- Roossinck, M. J. 2005. Symbiosis versus competition in plant virus evolution. *Nat. Rev. Microbiol.* 3: 917-924.
- Ruffel, S., Dussault, M.-H., Palloix, A., Moury, B., Bendahmane, A., Robaglia, C. et al. 2002. A natural recessive resistance gene against potato virus Y in pepper corresponds to the eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E). *Plant J.* 32: 1067-1075.
- Saito, T., Meshi, T., Takamatsu, N. and Okada, Y. 1987. Coat protein gene sequence of tobacco mosaic virus encodes a host response determinant. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 84: 6074-6077.
- Sardanyés, J. and Elena, S. F. 2011. Quasispecies spatial models for RNA viruses with different replication modes and infection strategies. *PLoS ONE* 6: e24884.
- Schneider W. L. and Roossinck M. J. 2001. Genetic diversity in RNA virus quasispecies is controlled by host-virus interactions. *J. Virol.* 75: 6566-6571.
- Seo, J.-K., Lee, S.-H. and Kim, K.-H. 2009. Strain-specific cylindrical inclusion protein of soybean mosaic virus elicits extreme resistance and a lethal systemic hypersensitive response in two resistant soybean cultivars. *Mol. Plant-Microbe Interact.* 22: 1151-1159.
- Simon, A. E. and Bujarski, J. J. 1994. RNA-RNA recombination and evolution in virus-infected plants. *Annu. Rev. Phytopathol.* 32: 337-362.
- Sztuba-Solińska, J., Urbanowicz, A., Figlerowicz, M. and Bujarski, J. J. 2011. RNA-RNA recombination in plant virus replication and evolution. *Annu. Rev. Phytopathol.* 49: 415-443.
- Thresh, J. M. 2006. Plant virus epidemiology: the concept of host genetic vulnerability. *Adv. Virus Res.* 67: 89-125.
- Tran, P.-T., Widyasari, K., Seo, J.-K. and Kim, K.-H. 2018. Isolation and validation of a candidate Rsv3 gene from a soybean genotype that confers strain-specific resistance to soybean mosaic virus. *Virology* 513: 153-159.
- Traoré, O., Pinel-Galzi, A., Issaka, S., Poulicard, N., Aribi, J., Aké, S. et al. 2010. The adaptation of Rice yellow mottle virus to the eIF(iso)4G-mediated rice resistance. *Virology* 408: 103-108.
- Tromas, N., Zwart, M. P., Poulain, M. and Elena, S. F. 2014. Estimation of the *in vivo* recombination rate for a plant RNA virus. *J. Gen. Virol.* 95: 724-732.
- Truniger, V. and Aranda, M. A. 2009. Recessive resistance to plant viruses. *Adv. Virus Res.* 75: 119-159.
- Tsuda, S., Kirita, M. and Watanabe, Y. 1998. Characterization of a pepper mild mottle tobamovirus strain capable of overcoming the L3 gene-mediated resistance, distinct from the resistance-breaking Italian isolate. *Mol. Plant-Microbe Interact.* 11: 327-331.
- Weber, H., Schultze, S. and Pfitzner, A. J. 1993. Two amino acid substitutions in the tomato mosaic virus 30-kilodalton movement protein confer the ability to overcome the Tm-2(2) resistance gene in the tomato. *J. Virol.* 67: 6432-6438.
- White, P. S., Morales, F. and Roossinck, M. J. 1995. Interspecific reassortment of genomic segments in the evolution of cucumoviruses. *Virology* 207: 334-337.
- Yoon, J.-Y., Her, N.-H., Cho, I. S., Chung, B. N. and Choi, S.-K. 2021. First report of a resistance-breaking strain of Tomato spotted wilt orthotospovirus infecting *Capsicum annuum* carrying the *Tsw* resistance gene in South Korea. *Plant Dis.* Advanced online publication. <https://doi.org/10.1094/PDIS-09-20-1952-PDN>.
- Zaccomer, B., Haenni, A. L. and Macaya, G. 1995. The remarkable variety of plant RNA virus genomes. *J. Gen. Virol.* 76(Pt 2): 231-247.