

박테리아에서 새롭게 발견한 역전사효소 기반의 바이러스 방어 기전

◇ 최근 박테리아에서 발견한 역전사효소(DRT2)가 기존의 유전물질을 그대로 복사하는 것이 아니라 새로운 유전자를 생성하여 박테리오파지 감염을 차단한다는 연구결과를 발표. 이번 연구는 비표준 유전자, 특히 기존의 ORF 정의에 포함되지 않는 유전자를 발견하는 새로운 접근방식을 제안하는 동시에 유전체편집 및 합성생물학 혁신의 기반으로 다양한 산업적 활용이 가능할 것으로 예상

▶ 주요 출처 : bioRxiv, De novo gene synthesis by an antiviral reverse trnascriptase, 2024.5.8.; Nature News, Bizarre bacteria defy textbooks by writing new genes, 2024.5.23.

■ 최근 박테리아에서 발견한 역전사효소가 기존의 유전물질을 그대로 복사하는 것이 아닌 새로운 유전자를 생성할 수 있다는 현상을 발견

○ 1970년 생명 현상의 중심 원리인 ‘센트럴 도그마(Central dogma)*’가 발표된 이래, 이러한 원리에 위배되는 특수 사례들이 발견

* 유전정보의 방향이 DNA에서 RNA로, RNA에서 단백질로 진행된다는 원리

- COVID-19과 같이 RNA 바이러스는 RNA로부터 RNA를 복제하며, 레트로 바이러스는 RNA로부터 DNA를 복제

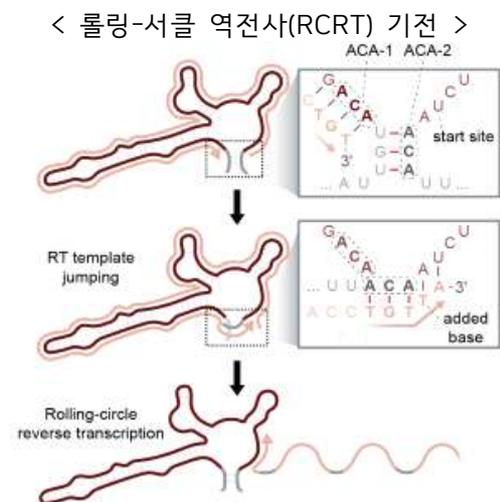
○ 이번에 새롭게 발견한 역전사효소(DRT2)*도 “센트럴 도그마”를 따르지 않는 또 하나의 사례로, DRT2는 바이러스 감염 방어에 중요한 역할을 수행

* 방어 관련 역전사효소(Defence-associated reverse transcriptase 2)

- DRT2 시스템은 역전사효소와 비암호화 RNA(non-coding RNA, ncRNA)로 구성되는데, 역전사효소는 ncRNA를 템플릿으로 cDNA를 합성

- 합성된 cDNA의 끝에서 역전사효소는 다시 템플릿의 시작 부분으로 점프하여 반복적으로 cDNA 서열을 생성

- 이와 같은 롤링-서클 역전사(rolling-circle reverse transcription, RCRT) 과정은 이론적으로 무한 반복이 가능하기 때문에 연구자들은 이 cDNA를 neo (never-ending open reading frame, 끝이 없는 번역틀)라 명명



출처 : bioRxiv, De novo gene synthesis by an antiviral reverse trnascriptase, 2024.5.8

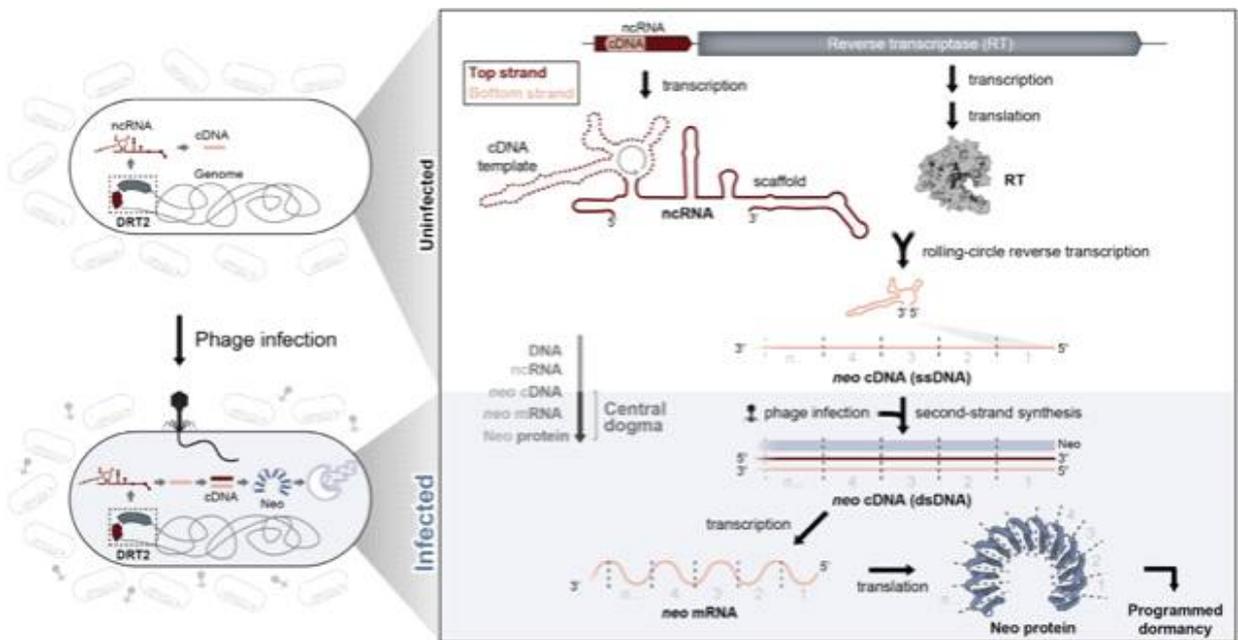
■ DRT2 시스템은 RCRT 기전으로 새로운 유전자 서열을 합성하고, 이는 박테리오파지(bacteriophage)*를 방어할 수 있는 신규 면역전략을 형성

* 박테리아를 감염시키는 바이러스로, 박테리아 세포에 특이적으로 감염하여 증식한 후 세포를 용해시켜 새로운 바이러스를 방출

○ RCRT에 의해 생성된 긴 cDNA 반복 서열은 박테리아의 면역기전에 중요한 역할을 하는데,

- 박테리오파지 감염 시 cDNA는 이중 가닥 DNA(double strand DNA, dsDNA)로 변환되고, 이는 neo 서열이 길게 반복된 하나의 mRNA로 전사
- 전사된 mRNA를 번역해 생성된 Neo 단백질은 감염된 세포의 성장을 억제하고 휴면을 유도하여 바이러스의 증식 및 다른 개체로의 전파를 차단

< DRT2 시스템에 의한 항바이러스 면역기전 >



¶ DRT2를 구성하는 ncRNA와 역전사효소가 전사 → ncRNA는 번역되지 않고 8개의 스템-루프를 갖는 2차 구조를 형성, 역전사효소 전사체는 단백질로 번역 → RCRT를 통해 동일한 ORF가 반복되는 단일가닥 cDNA를 생성 → 박테리오파지 감염 시, 단일가닥 cDNA는 이중가닥 DNA로 복제된 후 Neo mRNA 전사를 거쳐 Neo 단백질이 생성 → 감염된 박테리아의 세포분열이 억제되어 다른 박테리아로의 감염 전파 방지

출처 : bioRxiv, De novo gene synthesis by an antiviral reverse trnascriptase, 2024.5.8

○ 이번에 발견한 DRT2 시스템은 기존에 알려진 CRISPR와는 다른 방식의 면역기전이라는 점에서 가치를 강조

- CRISPR 시스템은 과거에 침입했던 바이러스의 DNA 조각을 박테리아의 염색체 삽입해 기억했다가, 재 침입 시 바이러스 DNA를 표적화해 핵산 분해효소로 바이러스 DNA를 절단하는 방식인 반면에,

- DRT2 시스템은 RNA를 주형으로 하되 이와는 다른 새로운 DNA를 역전사 효소로 합성하고, 신생 단백질이 생성되면 박테리아의 세포 분열이 중단되어 결과적으로 바이러스 전파를 차단하는 방식

○ 박테리오파지 감염이 어떻게 박테리아 세포에서 Neo 단백질을 생성하게 하는지에 대해서는 불분명

- 또한 Neo 단백질이 감염된 세포의 성장을 어떻게 멈추게 하는지에 대해서도 밝혀져야 할 부분
- 다만, Neo 단백질의 3차 구조는 헬릭스 형태를 형성하는 것으로 예측되었으며, 이러한 구조를 파괴하면 Neo의 독성 효과가 억제된다는 실험 결과를 확보

■ 이번 연구는 비표준 유전자, 특히 기존의 ORF 정의에 포함되지 않는 유전자를 발견하는 새로운 접근 방식을 제안

○ 인간 게놈의 약 1.5%만이 단백질을 암호화하는 것으로 알려져 있지만, 이 연구는 추가적인 비정형 단백질 코딩 유전자가 존재할 가능성을 제기

- 이에 연구팀은 ORF 예측에 있어 새로운 바이오인포매틱스 접근법을 강조
 - * 특히, 표준 ORF 예측 알고리즘이 놓치기 쉬운 Neo와 같은 비정형 유전자를 식별하기 위해 RNA 템플릿 기반의 유전자 합성 메커니즘을 고려한 새로운 방법론을 개발

○ RNA 템플릿을 통해 생성된 연속적인 cDNA 반복 서열은 전통적인 유전자 해석 방식을 넘어서는 새로운 복잡성을 추가해야 하며,

- 이는 단백질 코딩 서열이 게놈의 비암호화 영역에서도 발견될 수 있음을 시사하며, 유전자 기능 및 게놈 구성에 대한 새로운 이해를 제공할 것으로 기대

○ 한편, 이번에 밝혀진 RCRT 및 Neo 단백질 생성 메커니즘은 생명과학 및 다양한 바이오기술 혁신을 촉진할 것으로 기대

- 인간 세포에서 유사한 기전을 모방하거나, 박테리오파지를 이용한 박테리아 감염 치료 등 새로운 항바이러스 및 항생제 개발에 활용 가능
- 유전체편집 및 합성생물학 혁신의 기반을 제공하며, 다양한 산업적 활용이 가능할 것으로 예상
 - * CRISPR-Cas 시스템과 함께 RCRT 기전을 사용하여 정교한 유전체 편집기술 개발, 특정 유전자 서열을 반복적으로 합성함으로써 합성생물학 분야 등에서 유용하게 사용, Neo 단백질과 같은 새로운 단백질을 대량으로 생산하는 시스템을 개발