

Sensing DNA Viruses and Bacteria by Intracellular DNA Sensors

Na-Rae Lee, Han-Bo Shin, Hye-In Kim, Myung-Soo Choi and Kyung-Soo Inn*

Department of Pharmaceutical Science, College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul, Korea

The innate immune system confers first-line defense against various pathogens including bacteria and viruses. Early detection of invading pathogens by the host depends on a limited number of specific pattern recognition receptors (PRRs) that detect pathogen associated molecular patterns (PAMPs) and activate signal transduction cascades that lead to activation of defense mechanisms. Among those sensors, RIG-I-like receptors (RLRs) play crucial roles in the detection of viruses by recognizing intracellular viral patterns such as viral RNAs to induce type-I interferon production. The discovery of intracellular RNA sensing mechanism by RIG-I prompted the investigations to find out intracellular DNA sensors. Recently, several proteins including DAI, AIM2, IFI16, and cGAS have been suggested as DNA sensing molecules to detect DNA viruses and bacteria, suggesting there are multiple receptors for microbial DNA. In this review, we discuss the current our understanding of sensing microbial DNA and subsequent induction of immune responses.

Key Words: DNA viruses, DNA sensors, Innate immunity, Interferon

서 론

선천면역체계는 바이러스 혹은 세균 등의 병원성 미생물들의 감염 시 이를 인지하여 즉각적이고 항원 비특이적인 면역반응을 유도함으로써 감염에 의한 질병의 발생을 억제하는데 주요한 역할을 수행한다. 감염초기에 병원성 미생물들을 인식하고 적절한 면역반응을 유도하는 것은 매우 중요하며, 이를 위해 선천면역체계는 여러 종류의 다양한 수용체들을 사용하여 병원체에 특이적인 분자적인 특성(pathogen associated molecular pattern, PAMP)들을 인지하게 된다 (1~3). 이러한 선천면역 수용체에 대한 연구는 Toll-like receptor (TLR)가 발견됨으로써 시작되었고 (4), 이 후 retinoic acid inducible gene-I (RIG-I) 등의 다양한 수용체들이 발견되어 선천면역체계가 감염된 병원체

를 인식하는 방식에 대한 우리의 이해가 넓어졌다. 현재는 TLR 외에 세포질 내에 존재하는 RIG-I like receptor (RLR), NOD-like receptor (NLR), dectin 등의 수용체들이 다양한 병원체의 분자적인 특성, 혹은 세포파괴 등의 위험인자(danger signal)를 인지하여 선천면역체계를 활성화시키는 과정들에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. TLR의 경우 세포표면의 세포막에 존재하거나 내소포(endosome)의 막에 존재하면서 세포외부 혹은 외부로부터 세포 내로 도입된 병원성 미생물들을 인지하게 되며, 이들은 내독소(lipopolysaccharide, LPS), RNA, DNA 등의 다양한 분자들을 인식하여 1형 인터페론 및 염증성 사이토카인 등의 생산을 유도하여 면역체계를 활성화시키는 역할을 담당한다. TLR의 발견 이후, 세포 내로 감염된 병원성 미생물들을 인지할 수 있는 수용체의 세포질 내 존재가능성이 여러 연구를 통해 제시되었고, 실제 2004년

Received: April 19, 2013/ Revised: April 27, 2013/ Accepted: April 30, 2013

*Corresponding author: Kyung-Soo Inn. Department of Pharmaceutical Science, College of Pharmacy, Kyung Hee University, 26 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul, 130-701, Korea.

Phone: +82-2-961-0368, Fax: +82-2-966-3885, e-mail: innks@khu.ac.kr

**This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (NRF-2012R1A1A1015130).

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

Table 1. List of cytosolic DNA sensors.

	DNA sensors	Related pathogens	Ligand
Type-I interferon induction	DAI ¹	HSV1 ^a	dsDNA
	RNA Pol III ²	HSV1, Adenovirus, EBV ^b , <i>L. pneumophila</i> ^c	dsDNA
	DHX9/DHX36 ³	HSV1	CpG DNA
	DDX41 ⁴	HSV1, Adenovirus	dsDNA
	LRRFIP1 ⁵	VSV ^d , <i>L. monocytogenes</i> ^e	dsDNA, dsRNA
	cGAS ⁶	HSV1	dsDNA
Inflammasome activation	AIM2 ⁷	<i>F. tularensis</i> ^f , <i>L. monocytogenes</i> , VV ^g , mCMV ^h	dsDNA
	IFI16 ⁸	HSV1, KSHV ⁱ	dsDNA

¹DNA-dependent activator of interferon-regulatory factors, ²RNA polymerase III, ³(DExD/H)-box helicase 9/36, ⁴DEAD box protein 41, ⁵Leucine rich repeat interacting protein 1, ⁶Cyclic GMP-AMP synthase, ⁷Absent in melanoma 2, ⁸gamma-interferon-inducible protein 16. ^aHerpes simplex virus 1, ^bEpstein-Barr virus, ^c*Legionella pneumophila*, ^dVesicular stomatitis virus, ^e*Listeria monocytogenes*, ^f*Francisella tularensis*, ^gVaccinia virus, ^hmouse cytomegalovirus, ⁱKaposi's sarcoma-associated herpesvirus.

Yoneyama 등의 연구에 의해 RIG-I가 세포질 내에 존재하며 감염된 바이러스를 인지하여 항바이러스 신호전달을 수행함이 밝혀졌다 (5). 이 후 여러 RNA 바이러스들이 RIG-I 혹은 melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5)에 의하여 인식되고 1형 인터페론의 생산이 유도됨이 밝혀졌다 (6).

선천면역시스템에 의한 DNA의 인지는 TLR-9이 내소포에 존재하며 비메틸화 CpG 모티프(motif)를 포함하는 DNA를 인지하여 면역능을 유발함이 밝혀졌다 (7). RIG-I에 의한 바이러스의 RNA 인식을 통한 RNA 바이러스 인지과정이 알려진 이후, DNA 바이러스의 세포감염 혹은 세포 내 기생세균의 감염 후 세포질 내에 존재하는 DNA를 인지할 수 있는 DNA 수용체에 대한 가능성이 제시되었으며 이를 찾고자 하는 노력이 많은 연구자들에 의해 지속되었다. 이러한 노력의 결과로 최근 여러 단백질들이 세포질 내 DNA를 인지하는 수용체로 제시되었고 세포질 내의 DNA에 의한 면역반응의 유도 신호전달 과정에도 많은 연구들이 진행되었다. 현재까지는 발견된 DNA 수용체들에 대한 후속 연구가 충분히 이루어지지 않았으며, 향후 이들에 대한 보다 자세한 연구들을 통해 DNA 바이러스 및 세균의 감염 시 이를 방어하기 위한 선천면역체계의 활성화와 조절에 대한 이해의 폭이 넓어질 것으로 기대된다. 본 종설에서는 최근까지 제시된 DNA 수용체들과 이들의 작용기전 그리고 이들에 의한 신호전달과정을 정리하였다.

본 론

1. 세포질 내 DNA에 의한 면역반응의 유도

TLR9에 의한 바이러스의 DNA 인식과정이 알려진 이후, 여러 연구들을 통해 TLR9 결핍모델에서도 DNA 바이러스의 감염, DNA 백신의 투여, 혹은 세포 내로 침입하는 기생세균의 감염 등에 의해 인터페론생성을 비롯한 면역반응이 유도됨이 증명되어 TLR9 이외의 DNA를 인지할 수 있는 분자의 존재가 예측되었다 (8~11). 이 후 DNA 혹은 DNA 바이러스 감염에 의한 인터페론의 생성에 *sting*이 중요한 역할을 수행함이 밝혀지면서 선천면역시스템에 의한 세포질 내에서의 DNA 인지 연구가 본격적으로 시작되었다 (12). *Sting*은 DNA 인지 후 인터페론의 생성에는 중요한 역할을 수행하나 interleukin-1 β (IL-1 β)의 생성에는 필요하지 않은 것으로 확인되었다. 세포질에 존재하는 DNA에 의한 인터페론의 생성에는 TANK-binding kinase-1 (TBK1)에 의한 interferon regulatory factor (IRF)의 활성화가 관여함이 여러 연구를 통해 확인되었고 (13, 14), *sting*은 TBK1의 활성화를 유도하여 인터페론의 생성을 유도함이 밝혀졌다.

2. DNA 인지 수용체

현재까지 제시된 DNA 인지 수용체들은 크게 인터페론생성을 유도하는 수용체와 IL-1 β 등의 분비를 촉진하는 inflammasome 계열의 수용체로 구분된다(Table 1). 최

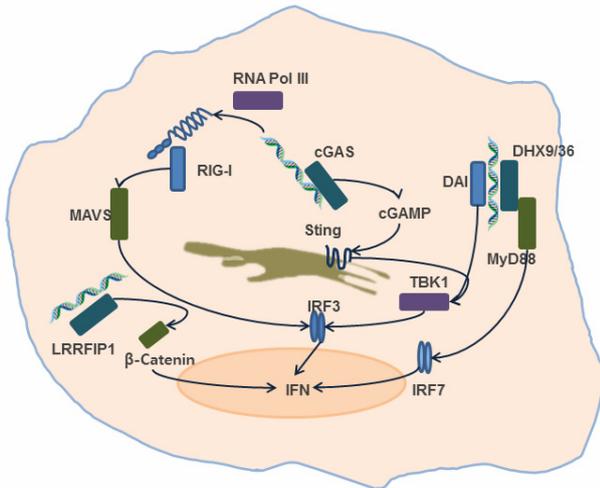


Figure 1. Induction of type-I interferon by intracellular DNA sensors. It has been shown that intracellular DNA sensors including DNA-dependent activator of interferon-regulatory factors (DAI), RNA polymerase III (RNA Pol III), Leucine rich repeat interacting protein 1 (LRRFIP1), Cyclic GMP-AMP synthase (cGAS), (DExD/H)-box helicase 9/36 (DHX9/36) can induce type-I interferon production upon recognition of pathogen-derived DNA.

초 발견된 DNA 수용체인 DNA-dependent activator of interferon-regulatory factors (DAI, ZBP1)와 RNA polymerase III (Pol III) 등은 NF- κ B와 interferon regulatory factor 3 혹은 7 (IRF3/7)의 활성화를 통해 1형 인터페론의 생성을 유도한다. 최근 Sun 등의 연구에 의해서 밝혀진 DNA 수용체인 cyclic guanosine monophosphate synthase (cGAS)의 경우, DNA와 결합한 후 cyclic GMP-AMP (cGAMP)를 합성하고 sting이 cGAMP를 인식하여 인터페론 신호전달체계를 활성화시키는 새로운 기전을 사용하는 것으로 보고되었다 (Fig. 1) (15). Absent in melanoma 2 (Aim2), gamma-interferon-inducible protein 16 (IFI16) 등은 1형 인터페론의 생성을 유도하지는 않지만 caspase를 활성화시켜 IL-1 β 의 분비를 촉진하는 inflammasome 계열 수용체로 주로 대식세포 및 수지상세포 등의 면역계열 세포에서 주로 작용하는 것으로 보고되어, 인터페론의 생성을 유도하는 수용체들이 여러 다양한 종류의 세포들에 존재하는 것과는 다른 양상을 보여준다(Fig. 2). 대표적인 inflammasome 유도 수용체인 NLRP3 역시 아데노바이러스 등의 DNA 바이러스 감염 시에 활성화되어 inflammasome을 활성화시킬 수 있음이 보고되었으나 NLRP3의 직접적인 DNA 결합을 통해 이루어지는지는 확인되지 않았다 (16, 17).

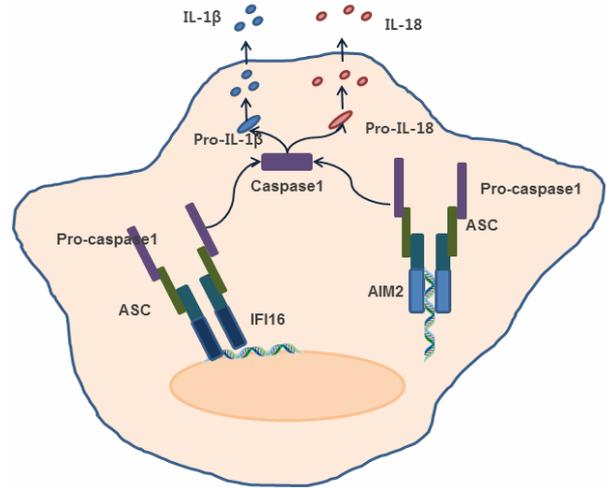


Figure 2. Activation of inflammasome signaling by intracellular DNA sensors. Absent in melanoma 2 (AIM2) and gamma-interferon-inducible protein 16 (IFI16) activate inflammasome signaling pathway leading to caspase-1 activation upon recognition of pathogen-derived DNA.

2.1. DNA-dependent activator of interferon-regulatory factors (DAI, ZBP1)에 의한 DNA의 인지

세포질 내의 DNA를 인식할 수 있는 수용체로 처음 제시된 단백질은 DAI로 기존에 DNA에 결합할 수 있는 능력은 알려져 있었으나 생물학적인 역할을 알려져 있지 않아 Z-DNA binding protein 1 (ZBP1)으로 알려져 있던 단백질이다 (18). DAI는 세포 내로 전달된 다양한 형태의 DNA 혹은 DNA 바이러스인 단순포진 바이러스(herpes simplex virus-1, HSV-1)의 감염에 의하여 활성화되어 1형 인터페론의 생산을 비롯한 항바이러스성 면역반응을 유도할 수 있음이 보고되었고 이 신호전달과정에는 TBK1과 IRF3가 관여함이 확인되었다. 이후 제작된 DAI 유전자 결핍된 마우스모델을 통한 실험에서는 DAI의 결핍에도 불구하고 DNA에 의해 면역반응이 유도됨이 관찰되어 DAI 이외에도 추가적인 DNA 인지기전이 존재함을 시사하였다 (19).

2.2. RNA-polymerase III와 RIG-I에 의한 DNA 인식

RNA polymerase III (Pol III)를 통한 DNA의 인식이 2007년 Chiu 등과 Ablasser 등에 의한 연구에서 독립적으로 보고되었다 (20, 21). 두 연구 모두 DNA가 Pol III에 의해 RIG-I에 의해 인식될 수 있는 5'-triphosphate를 포함하는 RNA로 변환된 후 RIG-I에 의한 인터페론 생산 신호전달체계를 활성화시킬 수 있음을 보고하였다. 이러한

연구결과들을 통해 RIG-I가 RNA 바이러스뿐만 아니라 DNA 바이러스에 대한 선천면역반응에도 중요한 역할을 수행함이 증명되었다. 이 후 DNA 바이러스인 KSHV에 의한 RIG-I 신호전달기전의 저해와 백시니아 바이러스의 E3 단백질에 의한 Pol III-RIG-I 신호전달기전의 저해가 보고되었고, 박테리아인 *Shigella flexneri*의 증식에도 RIG-I가 관여함이 증명되어 Pol III에 의한 DNA 인식기전을 뒷받침 하고 있다 (22~24).

2.3. (DEXD/H)-box helicase에 의한 세포질 내 DNA의 인식

RIG-I와 유사하게(DEXD/H)-box helicase (DHX)에 속하는 단백질인 DHX9과 DHX36 역시 DNA를 인식하여 plasmacytoid 수지상세포(pDC)에서 염증성 사이토카인 혹은 인터페론알파의 생성을 유도할 수 있음이 보고되었다 (25). 이 중 DHX36은 DNA와 결합 후 IRF7의 핵 내로의 이동을 촉진하여 인터페론알파의 생성을 유도하였으며, DHX9은 tumor necrosis factor- α (TNF- α) 및 IL-6 등의 염증성 사이토카인의 생성을 유도하였다. DHX36/9은 TLR의 신호전달에서 중요한 역할을 담당하는 MyD88 단백질과 결합하여 TLR과 유사한 방식으로 신호를 전달하였다. 한편, 같은 DHX helicase에 속하는 DDX41 단백질은 59개의 DHX 단백질의 발현억제를 통한 스크리닝을 통해 DNA에 의한 인터페론의 생산에 필수적인 단백질로 확인되었고, DNA와 결합할 수 있음이 보고되었다 (26). DDX41은 DHX36/9과는 달리 MyD88 단백질을 통한 신호전달이 아닌 sting 단백질을 통한 신호전달을 유도하는 것으로 확인되었다.

2.4. Leucine rich repeat interacting protein 1 (LRRFIP1)에 의한 DNA의 인식

LRRFIP1은 RNA와 DNA에 모두 결합하여 인터페론의 생성을 유도할 수 있는 수용체로 보고되었다 (27). RNA 바이러스인 Vesicular stomatitis virus (VSV)와 기생세균인 *Listeria monocytogenes*의 감염 시 대식세포에서 인터페론을 유도함이 확인되었다. 기존에 알려진 DNA 인지 인터페론 유도 수용체와는 달리 sting 신호전달체계를 경유하지 않고 β -catenin을 사용한 신호체계를 활성화시키는 것으로 확인되었다. LRRFIP1에 의해 인산화된 β -catenin은 핵으로 이동하여 인터페론베타의 전사를 촉진한다.

2.5. AIM2 inflammasome에 의한 DNA의 인식

여러 단백질로 구성된 복합체인 inflammasome은 활성화 후, procaspase-1의 일부분을 절단하여 caspase-1으로 전

환하여 proIL-1 β 와 proIL-18을 활성화시켜 세포 외로 분비되게 하는 기능을 지닌다 (28). 이러한 IL-1 β 와 IL-18은 염증반응을 촉진하는 염증성 사이토카인들로 항바이러스 작용에 주요한 역할을 수행하며, 자연살해세포(NK cell)나 호중구(neutrophil) 등의 염증세포들의 이동을 촉진할 뿐만 아니라 인터페론감마의 생성을 촉진하여 적응면역(adaptive immunity)의 활성화에도 관여하게 된다. 대식세포를 비롯하여 inflammasome 체계가 존재하는 세포들에서는 세포 내에 DNA가 도입된 후 이를 인식하여 caspase 효소의 활성이 유도되고 IL-1 β 와 IL-18 등의 분비를 촉진할 수 있는 선천면역체계가 존재함이 확인되었다. 2009년 AIM2는 세 연구팀에 의해 세포질에 존재하는 DNA를 인지하여 inflammasome의 활성화를 유발할 수 있는 형태의 DNA 수용체로 보고되었다 (29~31). AIM2는 백시니아 바이러스(vaccinia virus), mouse cytomegalovirus (mCMV) 등의 DNA 바이러스의 감염과 *Francisella tularensis*, *L. monocytogenes*와 같은 세포 내 기생세균의 감염 시 ASC 단백질을 통한 inflammasome 활성화를 유도하고 caspase-1을 활성화하였다 (29~33). AIM2는 DNA에 의한 인터페론의 유도에는 영향을 미치지 못해 인터페론생성을 유도하는 수용체들과는 달리 염증성 면역반응을 유도하는 신호전달과정에만 주요한 역할을 수행하는 것으로 확인되었다. 흥미롭게도 AIM2는 HSV-1을 비롯한 몇몇 DNA 바이러스의 감염 시에는 활성화되지 않는 것으로 나타나 이들 바이러스들이 AIM2에 의한 인식 혹은 신호전달을 회피하는 기전을 가지고 있는지 혹은 AIM2가 선택적으로 DNA를 인식하는 지에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다. AIM2는 DNA 염기서열에 특이적으로 반응하지는 않는 것으로 판단되나 50 bp 이하의 짧은 이중나선 DNA는 AIM2를 활성화시키지 못하는 것으로 확인되었다. AIM2는 pyrin 도메인과 HIN200 도메인을 포함하고 있으며 이중 HIN200 도메인이 직접 DNA와 결합하는 역할을 수행하고 pyrin 도메인이 ASC와 결합하여 신호를 전달한다.

2.6. IFI16에 의한 DNA의 인식

최근에는 AIM2와 같은 HIN 도메인을 가지고 있는 IFI16 역시 세포질에 존재하는 DNA를 인식하여 inflammasome 신호전달체계를 활성화시킬 수 있음이 보고되었다. DNA와 결합할 수 있는 능력이 알려져 있던 IFI16은 2010년 Unterholzner 등의 연구에 의해 처음 DNA를 인지하고 면역반응을 유도하는 수용체로 보고되었다

(34). Unterholzner 등의 연구에서는 IFI16은 AIM2와는 달리 세포질로 도입된 DNA에 반응하여 1형 인터페론의 생성을 유도함을 보여주었고 이러한 인터페론의 생성에는 sting을 통한 신호전달이 관여함을 증명하였다. 또한 Kis-Toth 등의 연구는 DNA 도입에 의한 수지상세포의 활성화에 IFI16이 관여함을 시사하여 IFI16에 의한 세포질 내 DNA의 인식을 뒷받침하였다 (35). 하지만 Kerur 등은 DNA 바이러스인 카포시육종바이러스(Kaposi's sarcoma-associated human herpesvirus, KSHV)가 감염된 세포에서 IFI16이 ASC와 결합하여 inflammasome 신호전달체계를 활성화시킴을 보여주었다 (36). IFI16은 처음에는 핵 내에 위치하다가 이후 핵주변으로 이동하는 것이 관찰되었으며, 이는 IFI16이 핵 내에 존재하는 KSHV의 유전자를 인지한 후 ASC와 결합을 통한 것으로 보인다. 이러한 결과는 IFI16이 세포질 내에 존재하는 경우나 핵 내에 존재하는 경우 모두에서 DNA를 인지할 수 있으나 핵 내에서는 inflammasome 신호전달체계를 활성화시키고, 세포질에서는 인터페론 신호전달체계를 활성화시키는 것을 시사한다. 하지만 이에 대한 추가적인 연구들이 이루어져야 정확한 IFI16의 신호전달과정에 대한 이해가 가능할 것이다. 또한 핵 내에 존재하는 바이러스의 DNA를 인지하는 경우 이를 자신의 DNA와 구별하여 인지하는 기전에 대해서는 아직 알려진 바 없다.

2.7. Cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)에 의한 DNA의 인식기전

많은 병원성 세균들은 대사과정에서 2차 전달물질(secondary messenger)로 독특한 cyclic diguanosine monophosphate (c-di-GMP) 혹은 cyclic diadenosine monophosphate (c-di-AMP)를 사용하며 세포 내로 세균이 감염되었을 때 선천면역체계가 이러한 물질들을 인식하여 인터페론을 생성할 수 있음이 보고된 바 있다 (37, 38). DNA를 인식하여 인터페론을 생성하는 신호전달과정에서 중요한 역할을 수행하는 것으로 알려졌던 sting 단백질이 c-di-GMP를 인식하여 인터페론을 생성할 수 있음이 보고되면서 세포 내에서 직접 수용체로 작용할 수 있음이 알려졌고 (39), 이러한 특이한 dinucleotide의 인식과 DNA 인식과의 관계에 많은 관심이 집중되었다. 또한, 앞선 연구에서 DNA를 인식하여 인터페론을 생성할 수 있음이 보고되었던 helicase인 DDX41 역시 최근의 연구에서 c-di-AMP와 c-di-GMP를 인식하고 1형 인터페론을 유도할 수 있음이 보고되었다 (40). 해당 연구는 DDX41은 인터페론을

유도하기 위하여 sting을 활성화시키는 것으로 보고되어 앞선 연구와는 달리 DDX41-sting 축이 c-di-AMP와 c-di-AMP를 인식하는 것이 중요함을 주장하였다. 가장 최근에 발표된 Wu 등의 연구와 Sun 등의 연구는 이러한 기전의 외부 DNA를 숙주세포가 인식하기 위해서도 사용됨을 보여주었다 (15, 41). Wu 등의 연구에서는 sting을 활성화시켜 인터페론의 생성을 촉진하는 인자로 cyclic dinucleotide인 cyclic GMP-AMP (cGAMP)를 밝혀냈다 (41). 세균에 의해 생산되는 인자인 c-di-AMP와 c-di-GMP와 유사한 cGAMP가 포유동물의 세포에서도 생성됨을 확인하였고 이들이 세포질 내로 DNA가 도입되었을 때 증가함을 증명하였다. 세포 내에 존재하는 cGAMP는 sting에 의존적으로 인터페론의 생성을 유도할 수 있었다. Sun 등의 연구에서는 추가적으로 cGAMP의 생성에 관여하는 단백질을 찾고자 하였으며 nucleotidyltransferase 계열에 속하는 효소를 발굴하여 cGAMP synthase (cGAS)로 명명하였다. 즉, cGAS는 DNA와 직접적으로 결합하여 DNA를 인식하고 cGAMP를 합성하고, 증가된 cGAMP를 sting이 인식하여 이후의 신호전달과정을 유도할 수 있음이 증명되었다 (15).

결론

최근 선천성 면역체계에 의한 감염성 병원체의 인식과정에 대한 연구가 많이 진행되어 이에 대한 우리의 이해의 폭이 넓어지고 있다. 이러한 병원체와 숙주와의 상호작용에 대한 이해는 병원체에 대한 효과적인 치료제의 개발 및 예방용 백신에도 매우 중요하다. RNA 바이러스의 감염을 인식할 수 있는 세포질에 존재하는 RNA 수용체의 경우는 많은 연구들이 이루어졌으나 세균 혹은 DNA 바이러스 감염 후 이를 인지하는 선천면역체계에 대한 연구는 상대적으로 많이 진행되지 않았다. 최근 2~3년 간 DNA 수용체에 대한 연구결과들이 발표되면서 세포들이 DNA를 인지하고 면역반응을 유도하는 과정들이 조금씩 밝혀지고 있다. RNA 수용체와는 달리 본문에서 요약된 대로 여러 종류의 DNA 수용체가 제시되고 있으며 크게 인터페론을 유도하는 수용체와 인터루킨 계열을 유도하는 수용체로 나누어 볼 수 있다. 현재까지는 각 수용체에 대한 추가적인 후속 연구가 아직 부족한 상태로 각 수용체에 대한 추가 연구와 검증이 진행되어야 할 것으로 판단된다. 대부분의 연구결과들이 각 수용체의 발

현이 억제되었을 때 면역반응이 현저히 저해되는 증거들을 제시하였는데 각 수용체들의 역할이 중복되어 있는지 혹은 각기 특이적인 리간드(ligand)와 반응하는지 아직은 명확히 밝혀지지 않았다. 다양한 수용체들이 각각 인식하는 DNA의 특징과 다양한 수용체들의 상호작용 혹은 각 수용체가 작용하는 조건 등에 대한 연구들과 각 수용체들에 의해 전달되는 신호전달과정과 그 조절에 대한 연구들이 추가적으로 필요한 것으로 사료된다. 또한 세균 및 DNA바이러스들에 의한 이러한 신호전달조절과정의 조절 및 저해에 대한 연구들이 추가적으로 이루어진다면 보다 효과적인 치료제 및 백신개발의 기반지식으로 사용될 수 있을 것이다.

기존에 알려졌던 TLR9에 의한 DNA의 인지는 많은 자가면역질환과 연관되어 연구되어 왔다. 특히 루프스를 비롯한 많은 자가면역질환 환자들의 경우 자신의 DNA에 대한 항체반응을 나타내고 있고 이는 또한 1형 인터페론과도 연관이 있는 것으로 알려져 왔다. 따라서, 세포 내에 존재하는 DNA 수용체들의 경우에는 자가면역질환과 어떠한 연관성이 있는지에 대한 연구도 자가면역질환의 이해에 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 예상된다. 특히 DNaseI이 결핍된 마우스의 경우 자가면역질환과 유사한 질병을 나타내어 출생 전에 사망하게 되는데 이러한 마우스를 1형 인터페론 신호전달이 결핍된 마우스와 교배하면 DNaseI과 인터페론신호전달이 모두 결핍된 마우스는 정상적으로 출산되어 세포 내에 DNA 인지와 이에 의한 인터페론이 생성이 자가면역질환과 큰 관계가 있을 것으로 판단된다 (42, 43). 따라서 이러한 세포 내 DNA의 인지와 면역반응의 관계의 명확한 규명은 향후 자가면역질환의 이해에도 큰 도움이 될 것으로 예상된다.

참 고 문 헌

- 1) Ronald PC, Beutler B. Plant and animal sensors of conserved microbial signatures. *Science* 2010;330:1061-4.
- 2) Kawai T, Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int Immunol* 2009;21:317-37.
- 3) Jun EJ, Kim YK. Activation of innate immune system during viral infection: Role of pattern-recognition receptors (PRRs) in viral infection. *J Bacteriol Virol* 2009;39:145-57.
- 4) Yuk JM, Jo EK. Toll-like receptors and innate immunity. *J Bacteriol Virol* 2011;41:225-35.
- 5) Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, Shinobu N, Imaizumi T, Miyagishi M, *et al.* The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol* 2004;5:730-7.
- 6) Kato H, Takeuchi O, Sato S, Yoneyama M, Yamamoto M, Matsui K, *et al.* Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature* 2006;441:101-5.
- 7) Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, *et al.* A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature* 2000;408:740-5.
- 8) Spies B, Hochrein H, Vabulas M, Huster K, Busch DH, Schmitz F, *et al.* Vaccination with plasmid DNA activates dendritic cells via Toll-like receptor 9 (TLR9) but functions in TLR9-deficient mice. *J Immunol* 2003;171:5908-12.
- 9) Heit A, Maurer T, Hochrein H, Bauer S, Huster KM, Busch DH, *et al.* Cutting edge: Toll-like receptor 9 expression is not required for CpG DNA-aided cross-presentation of DNA-conjugated antigens but essential for cross-priming of CD8 T cells. *J Immunol* 2003;170:2802-5.
- 10) Stetson DB, Medzhitov R. Recognition of cytosolic DNA activates an IRF3-dependent innate immune response. *Immunity* 2006;24:93-103.
- 11) Ishii KJ, Coban C, Kato H, Takahashi K, Torii Y, Takeshita F, *et al.* A Toll-like receptor-independent antiviral response induced by double-stranded B-form DNA. *Nat Immunol* 2006;7:40-8.
- 12) Ishikawa H, Ma Z, Barber GN. STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity. *Nature* 2009;461:788-92.
- 13) Ishii KJ, Kawagoe T, Koyama S, Matsui K, Kumar H, Kawai T, *et al.* TANK-binding kinase-1 delineates innate and adaptive immune responses to DNA vaccines. *Nature* 2008;451:725-9.
- 14) Miyahira AK, Shahangian A, Hwang S, Sun R, Cheng G. TANK-binding kinase-1 plays an important role during *in vitro* and *in vivo* type I IFN responses to DNA virus infections. *J Immunol* 2009;182:2248-57.
- 15) Sun L, Wu J, Du F, Chen X, Chen ZJ. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science* 2013;339:786-91.
- 16) Delaloye J, Roger T, Steiner-Tardivel QG, Le Roy D, Knaup Reymond M, Akira S, *et al.* Innate immune sensing of modified vaccinia virus Ankara (MVA) is mediated by TLR2-

- TLR6, MDA-5 and the NALP3 inflammasome. *PLoS Pathog* 2009;5:e1000480.
- 17) Muruve DA, Pétrilli V, Zaiss AK, White LR, Clark SA, Ross PJ, *et al.* The inflammasome recognizes cytosolic microbial and host DNA and triggers an innate immune response. *Nature* 2008;452:103-7.
 - 18) Takaoka A, Wang Z, Choi MK, Yanai H, Negishi H, Ban T, *et al.* DAI (DLM-1/ZBP1) is a cytosolic DNA sensor and an activator of innate immune response. *Nature* 2007;448:501-5.
 - 19) Wang Z, Choi MK, Ban T, Yanai H, Negishi H, Lu Y, *et al.* Regulation of innate immune responses by DAI (DLM-1/ZBP1) and other DNA-sensing molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:5477-82.
 - 20) Ablasser A, Bauernfeind F, Hartmann G, Latz E, Fitzgerald KA, Hornung V. RIG-I-dependent sensing of poly(dA:dT) through the induction of an RNA polymerase III-transcribed RNA intermediate. *Nat Immunol* 2009;10:1065-72.
 - 21) Chiu YH, Macmillan JB, Chen ZJ. RNA polymerase III detects cytosolic DNA and induces type I interferons through the RIG-I pathway. *Cell* 2009;138:576-91.
 - 22) Inn KS, Lee SH, Rathbun JY, Wong LY, Toth Z, Machida K, *et al.* Inhibition of RIG-I-mediated signaling by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded deubiquitinase ORF64. *J Virol* 2011;85:10899-904.
 - 23) Valentine R, Smith GL. Inhibition of the RNA polymerase III-mediated dsDNA-sensing pathway of innate immunity by vaccinia virus protein E3. *J Gen Virol* 2010;91:2221-9.
 - 24) Jehl SP, Nogueira CV, Zhang X, Starnbach MN. IFN γ inhibits the cytosolic replication of *Shigella flexneri* via the cytoplasmic RNA sensor RIG-I. *PLoS pathog* 2012;8:e1002809.
 - 25) Kim T, Pazhoor S, Bao M, Zhang Z, Hanabuchi S, Facchinetti V, *et al.* Aspartate-glutamate-alanine-histidine box motif (DEAH)/RNA helicase A helicases sense microbial DNA in human plasmacytoid dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:15181-6.
 - 26) Zhang Z, Yuan B, Bao M, Lu N, Kim T, Liu YJ. The helicase DDX41 senses intracellular DNA mediated by the adaptor STING in dendritic cells. *Nat Immunol* 2011;12:959-65.
 - 27) Yang P, An H, Liu X, Wen M, Zheng Y, Rui Y, *et al.* The cytosolic nucleic acid sensor LRRFIP1 mediates the production of type I interferon via a beta-catenin-dependent pathway. *Nat Immunol* 2010;11:487-94.
 - 28) Hong S, Park S, Yu JW. Pyrin domain (PYD)-containing inflammasome in innate immunity. *J Bacteriol Virol* 2011;41:133-46.
 - 29) Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, Bauernfeind F, Horvath G, Caffrey DR, *et al.* AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. *Nature* 2009;458:514-8.
 - 30) Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Datta P, Wu J, Alnemri ES. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. *Nature* 2009;458:509-13.
 - 31) Bürckstümmer T, Baumann C, Blüml S, Dixit E, Dürnberger G, Jahn H, *et al.* An orthogonal proteomic-genomic screen identifies AIM2 as a cytoplasmic DNA sensor for the inflammasome. *Nat Immunol* 2009;10:266-72.
 - 32) Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Juliana C, Solorzano L, Kang S, Wu J, *et al.* The AIM2 inflammasome is critical for innate immunity to *Francisella tularensis*. *Nat Immunol* 2010;11:385-93.
 - 33) Rathinam VA, Jiang Z, Waggoner SN, Sharma S, Cole LE, Waggoner L, *et al.* The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses. *Nat Immunol* 2010;11:395-402.
 - 34) Unterholzner L, Keating SE, Baran M, Horan KA, Jensen SB, Sharma S, *et al.* IFI16 is an innate immune sensor for intracellular DNA. *Nat Immunol* 2010;11:997-1004.
 - 35) Kis-Toth K, Szanto A, Thai TH, Tsokos GC. Cytosolic DNA-activated human dendritic cells are potent activators of the adaptive immune response. *J Immunology* 2011;187:1222-34.
 - 36) Kerur N, Veetil MV, Sharma-Walia N, Bottero V, Sadagopan S, Otageri P, *et al.* IFI16 acts as a nuclear pathogen sensor to induce the inflammasome in response to Kaposi Sarcoma-associated herpesvirus infection. *Cell Host Microbe* 2011;9:363-75.
 - 37) Hengge R. Cyclic-di-GMP reaches out into the bacterial RNA world. *Sci Signal* 2010;3:pe44.
 - 38) Woodward JJ, Iavarone AT, Portnoy DA. c-di-AMP secreted by intracellular *Listeria monocytogenes* activates a host type I interferon response. *Science* 2010;328:1703-5.
 - 39) Burdette DL, Monroe KM, Sotelo-Troha K, Iwig JS, Eckert B, Hyodo M, *et al.* STING is a direct innate immune sensor of cyclic di-GMP. *Nature* 2011;478:515-8.
 - 40) Parvatiyar K, Zhang Z, Teles RM, Ouyang S, Jiang Y, Iyer SS, *et al.* The helicase DDX41 recognizes the bacterial secondary messengers cyclic di-GMP and cyclic di-AMP to activate a type I interferon immune response. *Nat Immunol* 2012;13:

- 1155-61.
- 41) Wu J, Sun L, Chen X, Du F, Shi H, Chen C, *et al.* Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA. *Science* 2013;339:826-30.
- 42) Yoshida H, Okabe Y, Kawane K, Fukuyama H, Nagata S. Lethal anemia caused by interferon-beta produced in mouse embryos carrying undigested DNA. *Nat Immunol* 2005;6:49-56.
- 43) Okabe Y, Kawane K, Akira S, Taniguchi T, Nagata S. Toll-like receptor-independent gene induction program activated by mammalian DNA escaped from apoptotic DNA degradation. *J Exp Med* 2005;202:1333-9.
-