

파라믹소바이러스 -분류, 구조, 게놈 및 코드화된 단백질-

송희종¹, 어성국, 채효석

전북대학교 수의과대학 및 생체안전성연구소
(접수 2002. 4. 2, 게재승인 2002. 5. 31)

Paramyxoviridae -Classification, structure, genomes and their encoded proteins-

Hee-Jong Song¹, Seong-Kug Eo, Hyo-Seok Chai

Bio-Safety Research Institute, Chonbuk National University, Chonju, 561-756, Korea
(Received 2 April 2002, accepted in revised form 31 May 2002)

파라믹소바이러스과 (*Paramyxoviridae*) 바이러스는 외피당단백질의 생물학적 특성에 있어서 *Orthomyxoviridae*와, 분절되지 않은(nonsegmented) 게놈과 그 발현의 구성 측면에서 *Rhabdoviridae*와 유사성을 갖는 바이러스로서 외피로 둘러 싸여 있는 마이너스쇄(negative strand) RNA 바이러스이다. 마이너스쇄 RNA 바이러스의 게놈 RNA는 2가지 기능으로 작용한다. 즉, 첫째는 mRNA 합성을 위한 주형(鑄型, template)으로 작용하고, 둘째는 플러스쇄(antigenome(+)) strand)의 합성을 위한 주형으로서 작용한다. 마이너스쇄 RNA 바이러스는 그들 자신의 RNA 전사효소를 코드화 하여 저장하지만, mRNA는 감염세포 내에서 게놈이 노출된 후에만 합성된다. 바이러스 복제는 mRNA의 합성 후

일어나며 연속된 바이러스단백질의 합성을 필요로 한다. 새로 합성된 플러스쇄(antigenome(+)) strand)는 마이너스쇄 게놈 RNA의 복제를 도모하기 위한 주형(鑄型)으로서 작용한다.

분 류

파라믹소바이러스과는 1993년 국제바이러스 명명위원회에 의하여 2개의 아과(亞科) 즉 파라믹소바이러스아과(*Paramyxovirinae*)와 뉴모바이러스아과(*Pneumovirinae*)로 재분류되었다. *Paramyxovirinae*에는 *Parainfluenza virus*, *Rubulavirus*와 *Morbillivirus*의 3속(屬)이 있고, *Pneumovirinae*에는 *Pneumovirus*가 포함된다.

이 논문은 2002년도 전북대학교 생체안전성연구소 학술연구비의 일부지원으로 이루어 졌음(CNU-BSRI, NO. 2002-01).

¹Corresponding author

Phone : 82-63-270-2562, Fax : 82-63-270-3780

E-mail : hjsong@chonbuk.ac.kr

표 1. 파라믹소바이러스과의 분류

파라믹소바이러스과 (Paramyxoviridae)
파라믹소바이러스亞과 (Paramyxovirinae)
Paramyxovirus속(屬)
Sendai virus (mouse parainfluenza virus type 1)
Human parainfluenza virus type 1 and type 3
Bovine parainfluenza virus type 3
Rubulavirus속(屬)
Simian virus 5 (Canine parainfluenza virus type 2)
Mumps virus
Newcastle disease virus (Avian paramyxovirus 1)
Human parainfluenza virus type 2, type 4a and type 4b
Morbillivirus속(屬)
Measles virus
Dolphin morbillivirus
Canine distemper virus
Pest-des-petits-ruminants virus
Phocine distemper virus
Rinderpest virus
뉴모바이러스亞과 (Pneumovirinae)
Pneumovirus속(屬)
Human respiratory syncytial virus
Bovine respiratory syncytial virus
Pneumonia virus of mice
Turkey rhinotracheitis virus

새로운 분류는 형태학적 판정기준, 계놈 구조, 단백질의 생물학적 활성 및 계놈 서열로부터 얻어진 코드화된 단백질의 서열관계에 기초하고 있다. 파라믹소바이러스아과의 외피바이러스(enveloped virus)의 식별 가능한 형태학적 특징은 뉴클레오캡시드의 크기와 형태(직경 18 nm, 길이 1nm, 5.5nm의 pitch)이며, 좌선성(左旋性) 나선대칭(left-handed helical symmetry)을 하고 있다. 생물학적 판정기준은 (a)동일 속(屬)간의 항원적 교차반응과 (b)뉴라미니다아제(neuraminidase) 활성의 존재(예: *Parainfluenzavirus*와 *Rubulavirus*) 또는 부재(不在)(예: *Morbillivirus*)에 의한 것이다.

다른 한편, P 유전자의 식별코드전위(differing coding potentials)가 있을 것으로 추측

되며, rubulavirus에 extra 유전자(SH)가 있다. *Pneumovirus*는 형태학적으로 보다 가느다란 뉴클레오캡시드를 갖고 있기 때문에 파라믹소바이러스아과와 식별될 수 있고, 또한 코드화된 단백질의 수와 부착단백질(attachment protein)에서 파라믹소바이러스아과와 주요한 차이가 있다. 3개 속(屬)의 종류는 표 1과 같다.

바이러스 구조

파라믹소바이러스과는 숙주세포의 세포막에서 유래된 지질(脂質) 2중층 외피를 갖고 있다¹⁾. 파라믹소바이러스과는 일반적으로 구형(球形)이고, 직경 150~350nm이지만, 조건에 따라 필라멘트형이 얻어질 수 있어 다형성이다. 외피

에 삽입된 당단백질 돌기(突起, spike)는 막표면으로부터 약 8~12nm 정도의 크기로 전자현미경(EM)으로 쉽게 관찰된다. 바이러스막 내측은 내부 뉴클레오캡시드 코어(때로는 리보뉴클레오프로테인 코어라고도 함)가 있고, 약 15,000의 뉴클레오티드 1본쇄(single-stranded) RNA 계층을 함유한다(그림 1. 빌리온의 모식도, 그림 2. 전자현미경 사진).

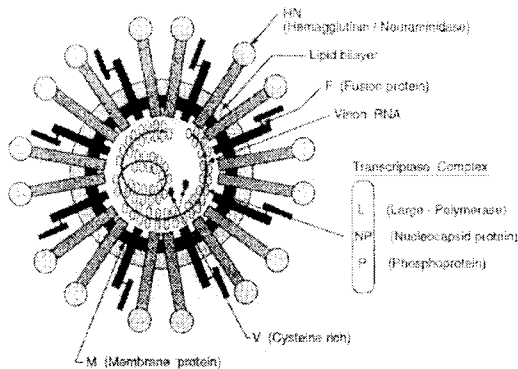


그림 1. 파라믹소바이러스의 모식도 (스케일은 나타나 있지 않음).

지질(脂質) 2중층은 회색 동심원으로서 나타나 있고, 지질 2중층 아래에 놓여있는 바이러스 기질단백질은 흑색 동심원으로서 나타나 있다. 바이러스막 전체에 삽입되어있는 것은 hemagglutinin-neuraminidase(HN)인 부착 당단백질과(F) 융합 당단백질이다. HN 단백질은 자루 영역과 구형의 머리를 가지고있는 것으로 생각되며, F단백질은 2개의 sulfide 결합체 즉 F1과 F2로 되어있다. 그러나, 사용된 형을 순전히 모식이며, 상세한 구조적 정보는 없다. 바이러스 내측은 마이너스쇄 virion RNA이며, NP로 둘러싸여있다. 바이러스 복제중 RNA는 바이러스의 생활환 내에서 NP로부터 떨어진 유리상태로는 전혀 발견되지 않는다. 뉴클레오캡시드에 부착된 것은 L과 P 단백질이며, 이 복합체는 RNA의 존성 RNA 전사효소활성을 갖고 있다. Rubulavirus에서 cysteine이 풍부한 단백질 V는 virion의 내부성분으로서 발견되고, 반면 다른 과(family)의 막에서는, V단백질은 바이러스가 감염된 세포에서만 발견된다. 당단백질 돌기의 세포질 꼬리(tail)와 기질(matrix)단백질간의 있을 법한 상호작용과, 기질단백질과 뉴클레오캡시드간의 상호작용에 관한 성상은 완전히 밝혀져 있지 않았고, 이들을 설명하려는 시도는 아직 없다.

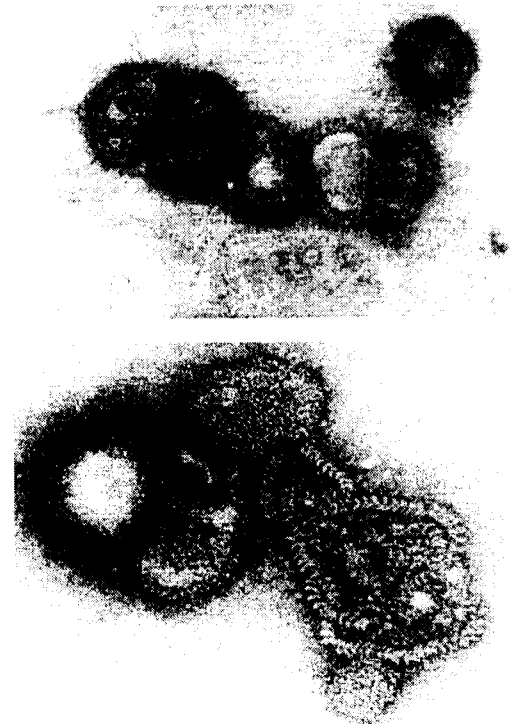


그림 2. 음성염색에 의해 나타난 SV5 바이러스의 미세구조

Top panel 내에서 150~300nm 바이러스 입자상의 당단백질 돌기를 관찰할 수 있다. Lower panel에서 바이러스 입자는 전자현미경 grid상에 걸려있고, 느슨하게 연결된 나선형 뉴클레오캡시드 구조가 명확하게 나타날 수 있다($\times 104,000$).

나선형 뉴클레오캡시드는 RNA합성을 위한 주형(鑄型)으로 작용한다. Sendai virus의 경우, 각 뉴클레오캡시드는 약 2,600 뉴클레오캡시드(NP), 300 P, 및 50 L protein으로 이루어져 있다²⁾. NP와 계층 RNA는 함께 1개의 코어 구조를 형성하고, 후에 P와 L 단백질이 부착된다. 이 뉴클레오캡시드 코어는 대단히 안정적이어서, 고농도의 염이나 CsCl 밀도구배원심분리의 중력에 견디며, 1.31g/ml에서 밴드를 형성한다. 이 코어구조 역시 전자현미경사진에서 관찰되기 때문에, P와 L 단백질은 항체를 이용하였을 때 멀리 떨어져 있는 것으로 보인다³⁾. Holonucleocapsid(NP ; RNA plus P and L)는 추측컨대 *in vivo*에서 1차 전사와 유사하게 *in vitro*에서 전사하는 능력을 가지고 있으며, 감

염성이 남아 있는 유일한 서브바이러스 구조(subviral structure)이다.

파라믹소바이러스 뉴클레오캡시드의 음성염색한 표본을 전자현미경으로 관찰하였을 때, 가장 단단하게 감긴 형은, 예를 들면 4nm의 빈 코어(中空코어, central hollow core)와 약 5nm의 나선상 회전축(helical pitch)이 있는 비교적 단단히 감긴 직경 18nm의 간상(桿狀)으로, 담배모자이크바이러스(TMV) *Tobamovirus*와 유사하다⁴⁾. 그러나, 뉴클레오캡시드가 분해되어 (+) RNA 게놈이 작용하는 TMV와는 달리⁵⁾, 파라믹소바이러스의 뉴클레오캡시드는 분해되지 않고 작용한다. 이 현저한 특성은 TMV와 달리 파라믹소바이러스 뉴클레오캡시드가 단단하지 않다는 견해와 틀림없이 관련되어 있다. 파라믹소바이러스의 뉴클레오캡시드는 증가된 염류농도에서 분해되고 용액의 이온 강도가 감소될 때 가역적으로 되돌아간다⁶⁾. 이들 역시 트립신 처리로 더욱 견고해진다⁷⁾.

더욱 중요한 것은, 바이러스의 생활환 동안, *Sendai virus* 뉴클레오캡시드는 규정 염류농도에서 여러 가지 다른 형태를 갖는 상태로 존재한다⁸⁾. 음성염색표본에서 가장 보편적인 형은 5.3nm의 나선 회전축을 한 가장 단단하게 꼬인 형이다. 두가지 다른 형 즉, 6.8nm의 약간 큰 회전축의 것과, 37.5nm의 훨씬 더 큰 회전축을 한 것도 알려져 있다. 중간 회전축의 구조가 전혀 발견되지 않은 사실은 이들이 별개의 상태라는 것을 의미한다. 5.3nm의 회전축에서 6.8nm의 회전축 이행은 coil의 가변성 증가가 현저하며, virion에서 고도로 초나선된 뉴클레오캡시드는 아마도 6.8nm의 상태에 있다. 가장 신장된 형은 거의 완전하게 되감긴 코일내에서 37.5nm의 pitch를 가지며, 주형내에서 바이러스 폴리메라아제에 의해 복제되고있는 형을 반영할 수 있다. 주형은 뉴클레오캡시드 코어로부터 NP의 해리없이 복제되기 때문에, 뉴클레오캡시드의 되감기는 특히 TMV에서와 같이, RNA chain이 리본의 옆 표면 가까이에서 발견될 때에는 폴리메라아제가 RNA base에 접근하는데 필요할 것이다⁹⁾. 5.3nm나 6.8nm pitch 상태에서는, 폴리메라아제가 쉽사리 기동할 수 있을 것으로

보이지 않는다^{6,8)}. 전자현미경사진에서 개별 뉴클레오캡시드는 더 단단한 coil에서 37.5nm 상태로 이행(transition)이 일어날 때 나타나는 듯하다. 이들 바이러스 폴리메라아제는 앞쪽에서 나선이 풀어지면서 뉴클레오캡시드 주형을 통과하고 세포성 RNA 폴리메라아제가 2분쇄 DNA에서 "bubble"을 형성하는 것과 똑같이 바이러스 폴리메라아제가 지나가면 다시 감겨진다.

예상한 대로, 뉴클레오캡시드의 직경은 회전축(pitch)의 증가와 뉴클레오캡시드 길이가 길어지면서 감소한다. *Sendai virus*의 경우, 직경은 5.3nm pitch형에 대해서보다 6.8nm 형에서 3.5nm가 더 작다. 이들 후자의 value는 *Pneumovirus* 뉴클레오캡시드의 것과 유사하며, 역시 7nm의 pitch를 가지고 있다. 위에서 고찰한 바와 같이, 뉴클레오캡시드 형태에서 이들의 차이는 다른 파라믹소바이러스과를 감별하는데 사용되지만, 이들은 아마도 음성염색표본에서 주로 어느 형이 우세한지를 결정하는데 관여하는 듯하다.

게놈과 코드화된 단백질

파라믹소바이러스과의 게놈은 negative 극성(極性, polarity)의 분절되지 않은(nonsegmented) 1분쇄 RNA이다. 수년동안 게놈 RNA는 sucrose 구배에서 침강계수가 50S로서 알려졌었다. 오늘날, *Sendai virus*, *human parainfluenza virus*(hPIV)-3, SV5, *mumps virus*, *measles virus*, *canine distemper virus*(CDV) 및 *respiratory syncytial virus*(RS virus, 호흡기 합포체바이러스)를 포함한 파라믹소바이러스과의 많은 속(屬, member)에 대한 완전한 nucleotide 서열을 알고있다¹⁰⁾. 게놈은 길이가 약 15,500 nucleotide이고, leader로서 알려진 약 50 nucleotide의 3' extracistron 영역과 trailer [또는 (-)leader]로서 알려진 약 50 nucleotide의 5' extracistron 영역이 포함된다. 이들 control영역은 전사와 복제에 필수적이며 6개의 유전자(*rubulavirus*에서 7유전자와 *pneumovirus*에서 10유전자)의 측면에 접하고 있다

표 2. 파라믹소바이러스과의 gene start, gene end 및 intercistronic nucleocapsid 서열 예

	Start	End	ICS
Sendai virus	UCCCANUUNC	UNAUUCU ₅	GAA[GGG for HN-L]
hPIV3	UCCUNNUUUC	UUNAU ^{AU} _{UC} U ₅	GAA
SV%	U ^U _C C ^U _N G ^U _G NCUUG	A ^{GUA} _{AAU} UCU ₄₋₇	Variable 1-22 nt
NDV	UG ^U _G CCAUC ^U _A N	A ^A _U UCU ₆	Variable 1-31 nt

nt : nucleotide.

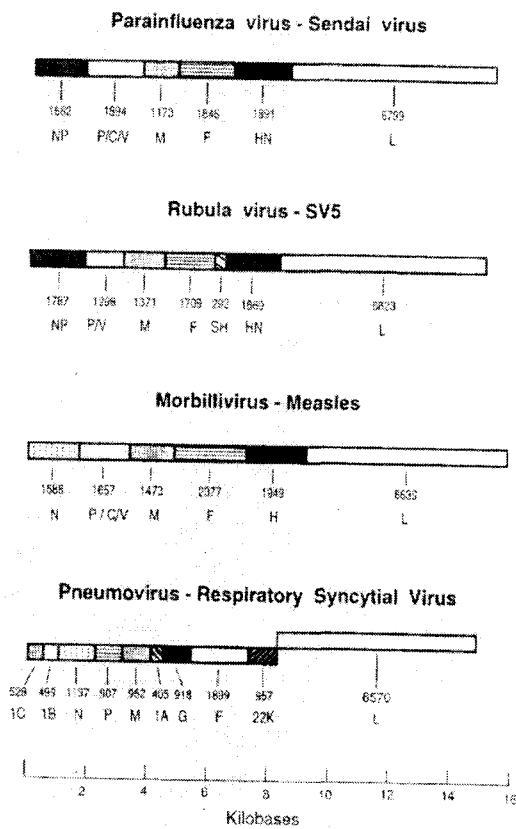


그림 3. 파라믹소바이러스과의 전형적 속(屬)의 유전지도.

유전자 크기는 scale이 누락되어있고, 유전자 경계는 수직라인으로 나타나있다. *Pneumovirus* L 유전자 전사는 22K (M2) 유전자의 그것과 중복되고, 따라서 엇갈린 구조로 나타난다. 즉 이 중복구조는 사람과 동물 바이러스에서 나타나지만, 다른 *pneumovirus*에서는 나타나지 않는다.

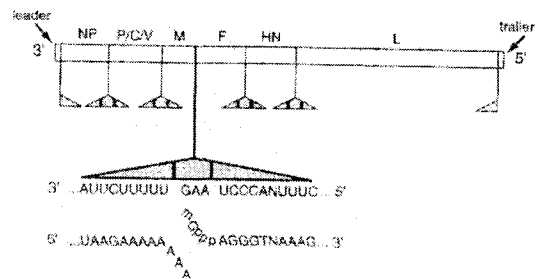


그림 4. Sendai virus 게놈의 모식도.

유전자외성 3'말단 leader영역과 5'말단 trailer 영역의 위치를 나타낸다. 유전자경계에서 보존된 전사조절 서열을 나타내고 있다. 이들은 때때로 E (end), I (intergenic), 및 S (start) 서열로서 알려져 있다.

(Note : 파라믹소바이러스를 다른 규약(convention)에 의하면, 용어 “gene”은, 그 mRNA가 1개 이상의 개방판독틀(open reading frame)을 함유하고 1개 이상의 단백질을 코드화할지라도, 단일 mRNA를 코드화하는 게놈 RNA 서열로 간주한다). 파라믹소바이러스과 게놈의 코드화 능력은 P 유전자 내에서 중복하여 해독함으로써 신장된다. 각 속(屬)의 대표종 유전자 순위는 그림 3에 나타나 있다. 각 유전자의 개시와 말단에서 mRNA내로 복사되는 전사제어 서열이 보존되어있다. 유전자 말단의 경계 사이에 상호유전자 영역이 있다(그림 4). 이들은 *parainfluenzavirus*와 *morbillivirus*에서 정확히 3 nucleotide의 길이가 있지만, *rubulavirus*(1~47 nucleotide)와 *pneumovirus*(1~56 nucleotide)에

서는 길이가 다양하다(표 2).

1. 뉴클레오캡시드 단백질(NP)

NP는 RNAse 저항성 nucleocapsid내로 게놈 RNA의 외피형성(encapsidation, 합성을 위한 주형), 전사와 복제 동안 P-L polymerase와 회합(association), 아마도 바이러스 assembly 동안 M단백질과의 상호작용을 포함하여 바이러스 복제에 여러 기능을 제공한다. Assemble되지 않은 NP의 세포질내 농도는 역시 *Rhabdovirus* 수포성구내염 바이러스(VSV)에 관한 연구의 분석에 의해 게놈 주형으로부터 전사 및 복제의 상대속도를 조절하는 주요 인자인 것으로 생각된다¹¹⁾.

많은 NP의 서열이 지금은 예측되었다^{12,13)}. NP는 489~553아미노산(M, 53, 167~57, 896) 범위이고, 예상외로 RNA와 상호작용을 하는 단백질은, mumps virus(+2)를 제외하고 -7~-12의 실효전하(net charge)를 가지고 있다. 뉴클레오캡시드의 protease 소화에서 얻은 결과와 함께 이들 단백질 서열의 비교는 NP가 2개 영역을 포함하는 것으로 추측된다. 약 500 잔기 단백질의 N-말단 80%는 관련이 있는 바이러스 사이에서 비교적 잘 보존되어있고, 반면 C-말단 20%의 영역이 항상 고도로 하전(荷電, charge)되고 대부분이 negative 영역을 포함하고 있을지라도, 빈약하게 보존되어있다^{12,14)}. 이 고도가변성 C-말단은 구형(球形)의 N-말단 본체표면으로부터 도출된 꼬리인 것으로 보이며, 뉴클레오캡시드 내에서 SV5와 *Sendai virus* NP의 C-말단 서열은 트립신소화에 감수성이 있고, 48kd N-말단 코어를 남긴다^{6,7)}. 그러나, 전자현미경사진과 nuclease 침습에 대한 이 구조내 게놈 RNA의 저항성에서 나타난바와 같이 뉴클레오캡시드의 총체적인 구조는 대부분 변화가 없다¹⁵⁾. 이들 data는 뉴클레오캡시드의 나선 특성 결정기는 물론, RNA 결합영역은 고도로 보존된 N-말단 body 내에 놓여있어야 한다는 것을 나타낸다. 광범위한 결실변이체(deletion mutant) 분석은 *Sendai virus* NP의 N-말단 영역이 뉴클레오캡시드 assembly에 필요하다는 것을 암시한다¹⁶⁾. 불변서열(in-

variant sequence) F-X₄-Y-X₄-S-Y-A-M-G(X는 어떤 잔기인 곳)는 소수성(hydrophobic)일 것으로 예측된 영역내 NP의 중앙 가까이에서 발견되고, assembly시 NP:NP접촉에 관계한다¹⁷⁾. 그러나 몇몇 보존된 방향족 잔기(aromatic residue)의 존재도 역시 RNA결합에 연루될 수 있을 것으로 생각된다. 여하튼 NP는 사전에 인지된 어떠한 RNA-결합도 포함되지 않고¹⁸⁾, Northwestern blots에서 RNA와 상호작용도 하지 않는 전형적인 RNA결합 단백질인 것으로는 보이지 않는다. 다른 한편, C-말단 꼬리는 대부분 단백질의 인산화(磷酸化, phosphorylation) 부위와 항원부위를 포함한다¹⁹⁾. *Measles virus*에서, N-말단 body는 최초로 합성되었을 때는 비구조적이고, 뉴클레오캡시드내로 assembly되기 전에 고차구조의 성숙(conformational maturation)을 거친다²⁰⁾.

Sendai virus NP의 구조-기능 관계는, defective-interfering(DI) 입자의 상보적 DNA(cDNA) 코드화된 게놈을 사용하여 시험되었는데, NP, P 및 L 단백질에 의해 지배되는 세포내 복제는 동시이입(同時移入)된(cotransfected) cDNA로부터 표현된다¹⁴⁾. NP의 전체 C-말단 꼬리는 단순히 피막형성된, 주형의 상보적 복사를 하는데 그다지 중요하지 않은 것으로 알려져 있고, 반면 단백질의 N-말단 body내 어딘가의 결실(deletion)은 이와 같은 활성을 없애버렸다. 따라서, C-말단 꼬리는 신생 chain을 assembly하고 polymerase를 돕기 위하여 접합부를 무시할 필요는 없다. 그러나 tail-less NP와 스스로 assembly한 주형은 게놈 복제의 새로운 round를 위한 주형으로서 작용할 수 없었다. C-말단 꼬리의 고도로 하전(荷電)된 영역은 이 영역의 결실(缺失) 하류가 효과가 적거나 없기 때문에 이 기능을 위하여 필수적인 것으로 보인다. NP의 C-말단 꼬리의 정확한 주형 기능은 분명치 않지만, tail-less NP를 가진 뉴클레오캡시드는 전자현미경사진에서 더 견고하게 보이기 때문에 나선체(helical state) 사이의 천이에 필요한 것으로 보인다⁷⁾. 또한, 그 꼬리는 C-말단 꼬리에 대한 항체특이성의 결합이 *Sendai virus*와 hPIV-1

모두에서, 정상적으로 확고하게 결합된 P단백질의 방출을 유도하기 때문에 P단백질이 뉴클레오캡시드와 결합하는 것을 중개하는 것으로 보인다¹⁹⁾. P가 이 C-말단 꼬리영역과 직접적으로 결합하는지 여부는 명확치 않으나, 만일 그렇다면, 그것은 주형 기능에 필요한 것으로 생각되는 나선 천이(遷移)에 참여할 수 있다.

2. P유전자와 그 코드화된 단백질

파라믹소바이러스과에서, P유전자는 작은 유전자내로 가능한 많은 유전정보를 압축 충전하는 바이러스의 전형적인 예를 나타낸다. P유전자는 중복된 판독틀의 사용방법에 의해서 그리고 번역에 대해 판독틀이 변화한 결과 RNA가 교정(RNA editing)하거나 가성 주형화(pseudotemplating)하는 뉴클레오티드의 부가에 의한 전사과정중 reading frame shift에 의해서 폴리펩티드 산물의 과잉(plethora)을 일으킨다. P유전자에서 유래된 단백질산물의 발현 기전은 아래의 '바이러스 부착과 침입' 부분에 기술되어 있다. *Paramyxovirinae*와는 대조적으로, *pneumovirinae*는 단일 단백질 P를 코드화하고 있는 P유전자를 가지고 있다. 따라서, 이것은 바이러스 subfamily 간의 주요한 차이점이 된다.

(1) 인단백질 (Phosphoprotein, P)

P단백질은 고도로 인산화된 성질 때문에 붙여진 이름이며, 대부분 P단백질의 서열은 예측되고 있었다^{13,21~26)}. 이는 바이러스과 내에서 길이는 매우 다양하다. *Parainfluenza virus*와 *morbillivirus*의 길이는 507~603 아미노산이고, *rubulavirus*는 245~397 잔기이며, *pneumovirus*는 가장 작아 241 잔기이다. 단백질 P는 모든 RNA합성에 중심역할을 하는 일종의 modular 단백질이다. L단백질과 함께 바이러스 polymerase를 형성하고(P-L), assembly되지 않은 NP와 함께 복합체(P-NPO)를 형성하는데, 아마도 RNA 외피형성(encapsidation)에서 활성형(active form)인 듯하다^{27,28)}. 재구성(reconstitution) 실험에서, P와 상호 발현하는 오직 P-NPO만이 게놈 복제에 작용할 수 있고, 이 활성은 P-NPO 복합체형성과 상호관계가 있다²⁸⁾. 역시 이 복합체는 비특이적으로 assembly하는

RNA로부터 NPO를 방해한다¹⁴⁾.

서열 보존을 근거로 하여, *Sendai virus* P단백질은 N- 및 C-말단 영역을 구성하는 것으로 보이며, N- 및 C-말단 영역은 mRNA 편집에 의하여 V 개방판독틀(open reading frame,

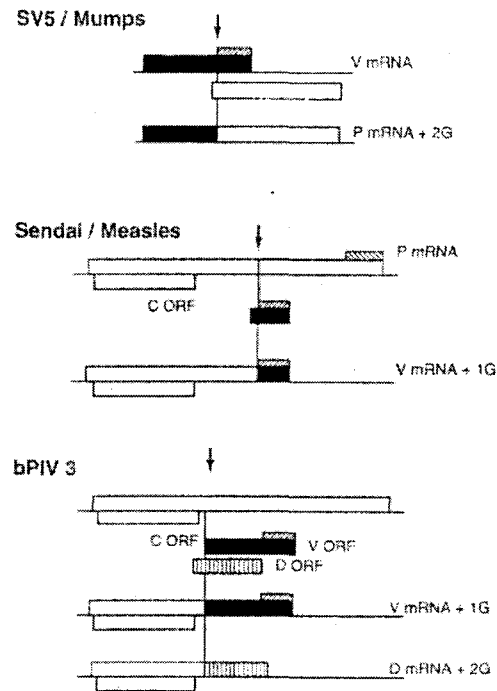


그림 5. 대표적인 *paramyxovirus* 유전자의 모식도. SV5와 *mumps virus* "P" mRNA의 편집하지 않은 version은 V단백질을 코드화한다(검은 陰影表). 고시스테인(cysteine-rich) 영역은 빗살무늬표를 사용하여 증충시킨 장방향으로 표시되어있다. RNA 편집 부위는, 2개의 주형화되지 않은 뉴클레오티드가 P단백질 mRNA를 얻기 위하여 mRNA에 첨가되는 곳을 화살표로 표시되어있다. P단백질은 2차 ORF를 사용하는 V판독틀의 N-말단 일부의 융해물이다(백색 長方形表). *Sendai virus*와 *measles virus*에서, 편집되지 않은 mRNA는 P단백질을 코드화한다. 편집부위에 1G 뉴클레오티드를 추가로 사용한 RNA 편집은 V단백질을 코드화하는 mRNA를 생산한다. *Sendai virus*와 *measles virus* P mRNA 역시 편집상태의 mRNA 비의존성의 5'말단에서 C단백질 ORF(개방판독틀)를 코드화한다(열은 點畫表). bPIV-3P mRNA는 P/C ORF를 코드화하고, RNA 편집은 V단백질이나 D단백질을 코드화하는 mRNA를 생산할 수 있다. 이 경우, 3개 판독틀 모두 RNA 편집부위 뒤에 사용된다.

ORF)이 합쳐지는 부위를 포함하고 있는 초가변 영역(hypervariable region)에 의해 나누어진다^{23,29)}(그림 5). P단백질 C-말단영역은 단백질의 trimerization에 응답할 수 있는 영역으로 더욱 세분화되어 있는데, 하나는 L단백질과 견고하게 결합하고, 최종 하나는 NPNC와 아마도 역시 NPO와 결합한다³⁰⁾. 이들 영역 모두는 단백질의 C-말단 절반 이내 어느 곳인가의 결실(缺失)은 게놈복제에서 P를 비기능적으로 되게 하기 때문에 필수적인 것으로 보인다³¹⁾.

P단백질 N-말단영역은 단백질이 인산화되는 대부분의 부위에 의하여 식별되는데³²⁾, 2개의 다른 바이러스단백질, 주로 W1와 V에 존재하기 때문이다. P단백질 N-말단 절반이 역시 산성 잔기(殘基)에 풍부하게 stretch를 함유하며, 이들 stretch는 추측컨대 sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE)³³⁾에서 Parainfluenzavirus 및 Morbillivirus P, V와 W단백질의 예외적으로 느린 이동, 효모 전사 활성화인자 GCN4³⁴⁾ 및 VSV P단백질³⁵⁾의 예외적으로 느린 이동을 명백히 하기 위하여 사전에 사용된 제안을 설명한다. P단백질의 즉시형 N-말단영역(잔기 1~78)은 역시 RNA합성을 위하여 필수적인 영역이지만, 이 영역이 작용하는 방식은 불명하다. 흥미롭게도, N-말단 가까이 2개 분리영역은 이 기능을 제공할 수 있었다. 이 영역과 그 일반 산성 성질에서 기능적 중복성은 세포질 전사인자는 물론 VSV P단백질의 산성 활성화영역을 생각나게 한다³⁵⁾. N-말단 역시 특별히 게놈 복제의 RNA 외피형성단계에 필요한 독특한 영역을 포함한다³⁰⁾.

대부분의 Sendai virus P단백질의 N-말단 절반(잔기 78~325)은 RNA합성과 미성숙쇄 외피형성에서 이 단백질 활성의 배제없이 결실될 수 있다³⁰⁾. 이 “그다지 필요치 않은(dispensible)” 영역은 대부분 단백질의 인산화부위를 포함한다. 따라서, 그것은 P단백질이 RNA합성보다 다른 바이러스복제에서 작업을 수행할 가능성이 있다. 그 대신에, P단백질의 이 영역은, RNA합성에서 오늘날의 연구 체계로 나타낼 수 없는, 더 미묘한 일을 수행할 수 있다.

(2) C 단백질 (C Protein)

C단백질은 비교적 작고(180~204잔기), 모든 Paramyxovirus와 Morbillivirus의 P유전자로부터, +1 frame에서, P유전자의 N-말단 단백질과 겹쳐있는 ORF로부터 표현된 염기성(basic) 단백질이다. 처음으로 기술된 C단백질은 Sendai virus에 감염된 세포내에서 발견되었다^{2,36)}. 원래 바이러스에 감염된 세포에서만 관찰되었기 때문에, C단백질은 비구조적인 단백질(nonstructural protein)인 것으로 생각되었다. 그러나, 최근에 세포와 virion으로부터 분리된 뉴클레오캡시드에 소량으로 존재하는 것을 알게되었다³⁷⁾. P유전자로부터 생성되는 C단백질의 수는 다양하다. 즉, Sendai virus는 4(지정된 C, C, Y1, 및 Y2)³⁸⁾이고(그림 6), hPIV-1는 2~3이 있지만, hPIV-3과 measles virus P유전자에서는 한개의 C단백질이 만들어진다. C-관련 단백질의 이와같은 다양성은 이 단백질을 개시하는데, ACG와 GUG 코돈을 포함한, 단계내(in-phase) 개시코돈의 여러 가지 번호를 사용하는데 기인한다^{39,40)}. Molar basis에서, P단백질 보다는 오히려 C가 적어도 이들 바이러스의 일부에 대해서 P유전자의 주요 번역산물이며, 부분적으로 C단백질 표현이 mRNA 편집상태의 독립적이기 때문이다(다음의 1차 전사 항 참조).

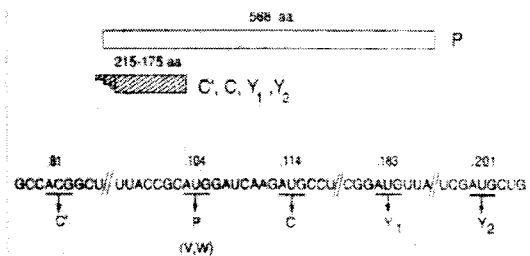


그림 6. 다수의 개시코돈의 사용을 설명하기 위한 Sendai virus larger ORF의 묘사.

C, P, Y1, 및 Y2에 대한 개시코돈 주위의 뉴클레오타이드 서열이 나타나있다. Position 104에서 역시 AUG코돈이 편집된 P유전자 mRNA 내에서 V와 W단백질을 개시하는데 유의할 것. 최초 개시코돈(C'에 대한 ACG)을 제외하고, 모두가 개시를 위한 최적 이하의 환경(context) 내에 있다.

Sendai virus C단백질은 mRNA 합성과 게놈 복제를 위하여 필요하지 않다. 오히려, 이 단백질은 *in vitro*에서 mRNA 합성을 저지하는 것으로 알려졌다. 다른 한편, *in vitro*에서 게놈 복제는 오직 C단백질에 의해 약간 영향을 받을 뿐이고, RNA 합성의 선택적 저지는 1차 전사에서 게놈 복제까지 이행을 돕는 역할을 하는 듯하다⁴¹⁾. *Rubulavirus*는 C단백질을 표현하지 않는다.

(3) V 단백질과 W, I, 및 D 단백질

P유전자 mRNA(*pneumovirus*와 hPIV-1의 것은 제외)는 상호전사적으로 편집되고(다음의 1차 전사 항 참조), 이것은 언제나 C단백질 ORF의 하류(downstream)에서 일어난다. 이와 같은 색다른 전사과정의 결과는 번역에서, P단백질 서열의 N-말단 절반이 오직 P단백질 C-말단 절반과 결합할 수 없거나, 또는 그 대신에 매우 고도로 보존된, V단백질 ORF로부터(P의 그것과 관련된 -1 frame에서) 표현된 고시스테인(cysteine-rich) 영역과 융합될 수 있다(그림 5). 이 융합단백질은 V로서 간주된다. *Measles virus* V단백질의 cysteine-rich 영역은, 추측컨대 특이구조를 형성하기 위하여, 아연(zinc)과 결합할 수 있는데⁴²⁾, 이 구조의 기능은 불분명하다.

유사하게 조직화되어 있는 것으로 보이는 *Parainfluenzavirus*와 *Mobillivirus* P유전자에서 이들 V단백질은 P단백질 C-말단 절반 내에서 발견된 P단백질 3량체화(trimerization) 부위와 L 및 NP 결합부위가 결실되어 있다. 이것은 이들 V단백질이 virion 내에서 발견되지 않고 세포내적으로 바이러스 뉴클레오캡시드와 관련되어 있지 않다는 관찰과 일치한다^{33,43)}. *Sendai virus* V단백질은 용량 의존형(dose-dependent fashion)에서 게놈 복제를 억제하는 것으로 알려졌다³¹⁾. 그러나, 그것은 mRNA 합성에 거의 효과가 없고, 게놈 복제의 RNA 외피형성 단계를 특이적으로 저해하는 것으로 보인다³⁰⁾. 이 억제 방법이 결정되어 있을지라도, *Sendai virus* W 단백질은 유사한 억제 특성을 가지고있기 때문에 cysteine-rich 영역에 비의존적이다.

Rubulavirus V단백질의 기능에 관해서는 거의 알려져있지 않으나, *parainfluenza virus* V 단백질과는 대조적으로, 그들은 virion 내에 존재하는 것으로 보인다²⁶⁾. 더욱이, *Rubulavirus* P와 V단백질의 N-말단 절반은 특성에서 산성이라기 보다는 염기성(C단백질의 그것과 같은)인 것으로 예측되고있다. 추측컨대 *Rubulavirus* P단백질은 *Parainfluenzavirus*와 *Mobillivirus* 복제물(counterpart)로부터 개별적으로 기원되는 듯 하다. P유전자가 mRNA 편집을 경유하여 벗어나는 다른 단백질 분자를 코드화하기 때문에, 역시 *Rubulavirus* P단백질이 그들의 N-말단 절반으로서 *Parainfluenzavirus* 또는 *Mobillivirus* C단백질 서열의 당량을 함유할 가능성이 있다.

3. 대형(L) 단백질

L단백질은 가장 적은 구조적 단백질(structural protein)이며(약 virion당 50 copy), 그 mRNA는 전사지도내에서 가장 큰 5' promoter 말단(distal)이며, 따라서 마지막으로 전사된다. 그 풍부하지 못한 양, 대형의 크기, 및 전사적으로 활성 바이러스 코어에 대한 그의 localization은 바이러스 폴리메라아제일 것으로 추측케 한다. 과(科)내 많은 속(屬) SV5, *Sendai virus*, *ND virus*, *measles virus*, *CDV*, hPIV-3, 및 *RS virus*의 L유전자 서열이 밝혀졌고^{12,25)}, 그들은 모두 매우 유사한 길이(약 2,200아미노산)이지만, 아과(亞科)를 제외하고 거의 모두 서열 상동성이 없다. 그러나, 역시 다른 바이러스과의 RNA-의존성 RNA 폴리메라아제내에 보존되어있는 이들 단백질의 중심가까이에 높은 상동성의 5개 짧은 영역이 있다⁴⁴⁾. 이들 영역은 일반적이고, 조상 전래의 폴리메라아제 집단의 구조적 특징을 나타내는 것으로 생각된다⁴⁴⁾. 그러나, 현재까지, 파라믹소바이러스 L단백질에 관한 구조-기능 연구의 보고가 전혀 없다.

P와 L단백질은 복합체를 형성하고, 이들 성분 모두는 NP:RNA 주형과 함께 폴리메라아제 활성을 위하여 필요하다^{27,28,41)}. 바이러스 폴리메라아제의 정확한 성분은 불명하지만, 전사적

으로 활성 뉴클레오택시드는 5~10의 P단백질/L단백질을 함유하며, 이 복합체는 *in vitro*에서 5'말단에 모두 캡형성되어있고 3'말단에 poly A 꼬리를 함유하는 mRNA를 만든다. 폴리아데닐화는 U잔기의 짧은 stretch에 폴리메라아제의 연속 반복 중단(polymerase stuttering)에 의하여 생기는 것으로 생각되지만, 캡형성 단계는 guanylyl 및 methyl transferase 활성 모두를 필요로 한다. 이들 후자 활성은 L단백질에 의하여, VSV에 대한 유사성(analogy)에 의하여 제공되는 것으로 생각되며, 유사한 반응이 세포질내에서 작동하는 세포효소에 대해 설명되어 있지 않기 때문이다. Virion으로부터 정제된 *Sendai virus* L단백질도 역시 NP 및 P단백질을 인산화 하는 것으로 알려져 있고, Einberger 등⁴⁵⁾은 L이 오랫동안 바이러스 코어와 관련되어 있는 것으로 알려졌던 kinase로 추측했었다⁴⁶⁾. 그러나, 적어도 *Sendai virus* P 및 V단백질은 L의 부재에서 이입(移入)된 세포내에서 표현되었을 때 고도로 인산화되는 것으로 보이며⁴⁷⁾, 이들 단백질에 부가된 인산염의 대부분이 세포 kinase의 결과인 것으로 추측된다.

4. 매트릭스(M) 단백질

파라믹소바이러스 matrix(M) 단백질은 virion 내에서 가장 풍부한 단백질이다. 과(科)의 많은 종의 서열이 밝혀졌다^{13,48,49)}. 이들 단백질은 341~375잔기(M, 약 38,500~41,500)로 되어있고 염기성 단백질(중성 pH에서 실효전하 +14~+17)이며, 지질 2중층을 둘러쌀 만큼 충분히 긴 영역이 없을지라도, 다소 소수성(疏水性)이며, 이 단백질은 유리 ribosome상에서 만들어진다. Virion의 전자현미경사진에서, 전자밀도층은 바이러스 지질 2중층 밑에서 관찰되며, 이것은 이 단백질의 위치를 나타내는 것으로 생각된다. Virion에 대한 분획 연구는 M단백질이 말초적으로 막과 관련되고 내인성 막 단백질이 아닌 것을 시사한다. 정제된 M단백질의 재구성연구와 감염세포의 분획 연구는 M단백질이 막과 관련될 수 있다는 것을 나타낸다^{36,50)}.

정제된 단백질로서, *Sendai virus* M단백질은 자가회합(self-associate)하고, 낮은 염농도에서 2차원적 준결정 배열구조를 형성하고(sheet and tube)⁵¹⁾, 전자현미경을 이용하여 동결파쇄기법으로 시험하였을 때 감염세포의 내부표면에서 동일 주기성(identical periodicity)의 준결정 배열이다⁵¹⁾. 더욱이, M단백질 역시, 뉴클레오택시드와 관련되어있다⁵²⁾. M단백질은 아마도 표면을 피복하고있는 지질 2중층의 내부 소편(leaflet)에 스스로를 삽입하는 양친매성(兩親媒性) α -나선을 함유하여 나선 뉴클레오택시드와 접촉을 조직화한다⁴⁸⁾. *Sendai virus*의 M단백질이 개별적으로 F와 HN글리코단백질을 표현하는 막과 특이적으로 상호작용한다는 증거도 역시 관찰되었는데, M단백질을 가진 F 및 HN 세포질 꼬리의 상호작용인 것을 암시한다⁵³⁾. 따라서, M단백질은 integral 막단백질, 지질 2중층, 및 뉴클레오택시드의 중심 형성체(organizer)인 것으로 생각된다. M의 자가회합(self-association)과 뉴클레오택시드와의 접촉은 분아(分芽, budding)바이러스입자를 형성하는 driving force일 수 있다⁵⁴⁾. M단백질내 염기성 잔기의 상대적 풍부는 산성 NP와 이온적 상호작용에서 그들의 중요성을 반영할 수 있다.

바이러스 분아(budding)에서 M단백질이 중심 역할을 한다는 또 다른 것으로는, 분아가 일어나지 않은 파라믹소바이러스 감염의 지속에서 M단백질은 흔히 불활화되어 있다. 예를들면, 아급성 경화성 범뇌염(SSPE)의 경우, 뇌의 치명적인 *measles virus* 감염은 M단백질이 다른 다양한 이유 때문에 부재하거나⁵⁵⁾, *in vivo*에서 분아 구조물과 관련되어있지 않을 때이며, *in vitro*에서 바이러스 뉴클레오택시드와 결합하는데 이용할 수 없다⁵⁶⁾. 더욱이, 정상적으로 용해성 감염이 DI입자를 사용하는 완고한 *Sendai virus*로 변환되는 배양액내 완고한 바이러스 감염의 모델계에서, 용해(lytic)에서 완고한 감염까지의 변화는 주로 M단백질 불활성과 분아(分芽)구조물의 부재와 상관된다⁵⁷⁾.

여러 파라믹소바이러스의 M단백질은 인산화되어있고, *Sendai virus*에서 M단백질의 대부분이 인산화되어 있으나 아직도 virion내에서 발

전된 M단백질은 인산화되어 있지 않다⁵⁸⁾. 그러나, 분아(分芽)에서 M의 인산화에 대한 명확한 역할은 아직 불명하다. *Rhabdovirus* VSV에서, RNP구조와 관련되어있는 VSV M단백질은 바이러스 전사를 억제한다는 증거는 분명하다⁵⁹⁾. 파라믹소바이러스에서, 아마도 M단백질을 가진 RNP의 회합(association)은 바이러스 assembly를 위한 준비로 RNA합성을 중지하지만, 이것은 실험적으로 나타나 있지 않다.

Pneumovirus RS바이러스는 매트릭스 단백질뿐만 아니라, 2차 글리실화되지 않은 막관련 단백질, M2 단백질(전에는 22k라 불렀음)을 코드화하며, Paramyxovirinae아과 내에는 복제물을 가지고 있지 않다. M2 단백질의 예측된 아미노산 서열은 막을 감쌀 수 있는 것을 나타낼 만큼 충분한 길이의 영역과 소수성이 포함되어 있지 않다⁶⁰⁾. 이용할 수 있는 증거는 M2 단백질이 바이러스 엔벨로프의 내부 성분이라는 것을 나타낸다⁶¹⁾. 그러나, M2단백질의 기능은 알려져 있지 않다.

5. *Pneumovirus* 비구조단백질 NS1과 NS2

Pneumovirus RS바이러스는 2개 유전자 NS1과 NS2를 함유하는데, 각각 139와 124잔기의 단백질을 코드화하고있는 leader RNA (3'leader-NS1-NS2-N.....)와 근접하여 위치한다. 파라믹소바이러스아과에서, 이들 단백질에 대한 복제물은 없다. NS1과 NS2는 RS바이러스 감염세포에서 풍부하게 나타나며, virion 내로 편입하는 것으로는 보이지 않는다⁶¹⁾. 그러나, RS바이러스의 생활환내에서 이들 단백질에 관하여는 거의 알려져 있지 않다.

6. 외피 당단백질

모든 파라믹소바이러스과는 2개의 integral 막 단백질을 소유하는데, 하나는 세포부착에 관련하고 다른 하나는 세포막과 바이러스 외피(envelope)의 pH-비의존성 융합을 중개하는데 관련된다. 개개의 파라믹소바이러스 당단백질에 대한 특이생물학적 활성은 주로 *Sendai virus*와 SV5 단백질에서 원래 정제와 재구성 연구의 결과의 기초를 두고 만들어졌다⁶²⁾. *Parainfluenza-*

*virus*와 *rubulavirus*에서, 부착 당단백질은 수용체(receptor)를 함유하는 세포성 시알산(sialic acid)과 결합하는데, 이들은 glycoprotein이나 glycolipid일 수 있다. 결합은 이들 바이러스가 포유류와 조류 적혈구를 응집하는 충분히 높은 친화성이 있다(혈구응집반응). *Parainfluenzavirus*와 *rubulavirus*의 부착단백질 역시 neuraminidase 활성을 가지고 있으며, 그 단백질은 혈구응집소-뉴라미니다아제(hemagglutinin-neuraminidase, HN)라 명명되어 있다. *Morbillivirus* 부착단백질(H)은 영장류(primates)적혈구의 응집을 일으킬 수 있지만, 검출할 수 있는 neuraminidase나 esterase 활성은 없는 것 같다. 영장류 세포에 대한 *measles virus*의 숙주 범위의 제한은 sialic acid가 *measles virus*에 대한 1차 수용체이기 때문인 것 같지는 않다. 최근 *measles virus* 즉, 특이 세포 리셉터가 membrane cofactor 단백질(MCP)이나 CD46으로 알려진 보체결합단백질을 가지고 있는 것으로 보인다^{63,64)}. *Pneumovirus* RS바이러스는 혈구응집반응을 검출할 수 없으며, RS바이러스에 대한 세포 리셉터는 불분명하다. 그러나, *Pneumovirus* 마우스의 폐염바이러스는 마우스 혈구를 응집할 수 있다⁶⁵⁾. 파라믹소바이러스과 입자가 숙주세포 리셉터에 부착한 후, 바이러스 envelope는 숙주세포 형질막과 융합하며, 이 과정에 관련된 주요 바이러스단백질은 fusion(F) glycoprotein이다. 파라믹소바이러스의 CPE의 현저한 특징은 합포체(syncytium)형성이다.

7. 부착 단백질

*Parainfluenzavirus*와 *Rubulavirus* 표면 당단백질 HN은 다기능성 단백질일 뿐만 아니라 파라믹소바이러스의 주요 항원결정기이다. 단백질은 세포분자를 함유하는 sialic acid에 바이러스의 흡착을 야기한다. 한편, HN은 virion 표면과 감염세포 표면에서 sialic acid의 효소적 절단을 중개한다. *Influenza virus* neuraminidase의 역할에 대한 유사성(analogy) 때문에, *paramyxovirus* neuraminidase 활성의 역할은 형질막에서 분아하는 동안 바이러스입자의 자가응집(self-aggregation)을 저지하는 것처럼 보인다. 이들 HN의 dual 활성은 할로젠화물(halide) 이

온도와 pH에 의해서 조정될 수 있다는 것은 흥미롭다⁶⁶⁾. 반면, 세포의 환경의 halide 이온농도와 pH는 혈구응집반응에 최적이고, *Paramyxovirus* neuraminidase는 acidic pH optima(pH 4.8~5.5)를 가지며, neuraminidase는 HN 탄수화물쇄로부터와 F단백질 탄수화물쇄로부터 시알산(sialic acid)을 제거하기 위하여 acidic *trans* Golgi network에 작용하는 것으로 추측된다. 한편, 혈구응집과 HN의 뉴라미니다아제 활성에 대하여, 많은 파라믹소바이러스에서, HN 역시 융합-촉진 활성을 갖고있으며, 예를들면, HN과 F의 상호표현(coexpression)은 cell 융합을 관찰하는데 필요하다.

분자적으로 클론된 HN단백질 mRNA의 뉴클레오티드 서열은 대다수의 파라믹소바이러스에 대하여 분석되었고, 코드화된 단백질은 565~582잔기를 함유하고 있다^{67~69)}. NDV의 일부 주(株)에서, HN은 생물학적으로 불활성 precursor(HN₀)로서 합성되며, C-말단에서 온 90

잔기는 제거되어 활성화된다^{50,70)}. HN아미노산 서열의 중요한 특성의 모식도에 대하여는 그림 7을 참고하기 바란다.

HN단백질은 이전에(once) 막을 만든 type II 세포막내 단백질(integral membrane protein)이다. HN단백질은 단일 소수성 영역을 함유하며, 결합된 signal/anchorage 영역으로서 작용하는 N-말단에 밀접하게 위치하고, ribosome에서부터 소포체(endoplasmic reticulum, ER)의 막까지 나타냄으로서 신생 chain을 표적화하고, 막을 교차하는 폴리펩티드쇄가 전위(轉位, translocation)하는 동안 지질 2중층내 단백질의 안정된 정주(定住)를 가져온다. HN의 이 정위(定位, orientation)(그림 8)는 *influenza virus* neuraminidase의 그것과 유사하다. 흥미롭게도, 세포의 경로의 구획내에 정주하고 기질(substrate)로서 탄수화물을 사용하는 모든 효소는 type II integral membrane protein이며, common progenitor에서 온 효소를 수식하는 모든 탄수화물의 전개를 암시한다. HN glycoprotein은 N-결합 탄수화물쇄의 첨가를 위하여 4~6개 부위를 함유한다. SV5 HN분자에서, 4개 부위가 사용되는 것으로 보였다⁷¹⁾. 관련된 파라믹소바이러스간에 파라믹소바이러스 HN단백질은 cysteine, proline, 및 glycine 잔기를 보존(conserved)하고 있어 구조의 유사성을 강하게 시사하고 있다. HN은 비공유적으로 결합된 4량체(tetramer)를 형성하는 SS결합 homodimer로 되어있는 oligomer를 형성한다. HN의 oligomer형은 2가성 교차결합시약(bifunctional cross-linking reagent)과 sucrose밀도구배분석법을 사용함으로써 상세하게 분석되어 있다⁷²⁾. Virion 표면(residue 131에서)에서 단백질 분해적으로 제거된 *Sendai virus* HN분자는 효소활성이 유지되어 있고, 전자현미경에서 4배의 대칭을 가진 4개의 subunit로 되어있는 box형 분자(10×10nm)로서 나타났다⁷²⁾. HN type II membrane orientation, 프로테아제가 접근할 수 있는 자루(stalk)의 존재는 효소활성에 필수적이지 아니며, 4량체 oligomer형 모두 *influenza virus* 뉴라미니다아제와 유사하다. 한편, *Paramyxovirus* HN단백질은 인플루엔자바이러스

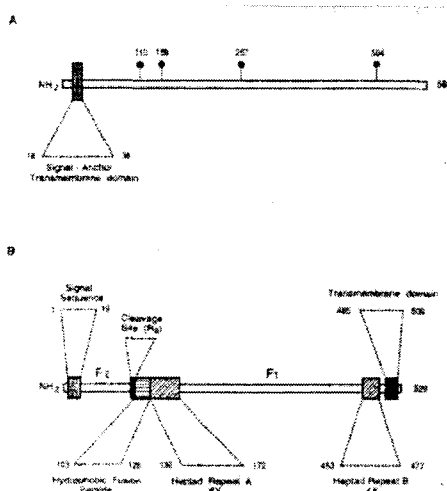


그림 7. 파라믹소바이러스 당단백질의 주요한 영역과 특성을 나타내는 모식도.

A : 혈구응집소-뉴라미니다아제 부착단백질 [SV5 HN유전자의 예측된 서열에 기초함]. 단일 anchor 경막(經膜, transmembrane)영역과 N-결합 탄수화물의 첨가에 사용된 부위가 나타났었다. B : 융합단백질 [SV5 F유전자의 예측된 서열에 기초함]. 단일 서열의 위치, 경막(經膜)영역, 절단부위, 소수성 융합펩티드, 및 heptad 반복 A와 B가 나타나 있다.

뉴라미니다아제의 시알산결합부위로서 알려진 것과 유사한 보존된 서열 N-R-K-S-K-S를 함유한다⁷³⁾. 그러나, *Paramyxovirus* HN의 x-ray 구조는 아직 얻어지지 않았다.

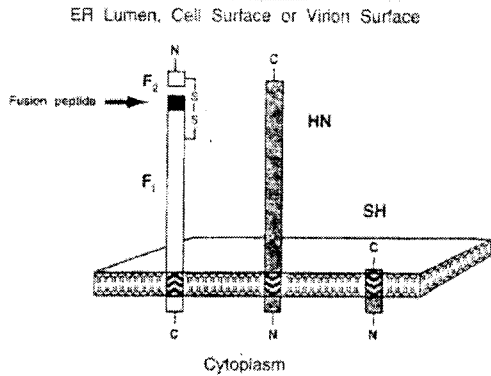


그림 8. 파라믹소바이러스 integral 막단 백질의 orientation을 나타내는 모식도. F와 HN단백질 orientation이 나타나있다. 파라믹소바이러스과에서, mumps virus도 역시 SH ORF를 가지고 있지만, SV5만이 SH단백질을 코드화하고 있는 것으로 나타났다.

혈구응집반응과 뉴라미니다아제 활성화에 대해서 HN분자를 결합하여 함유하는지 또는 활성 부위에서 분리되어 있는지에 관해서 몇가지 논쟁이 있었다. 일부 증거는 sialic acid가 강하게 결합하지만(혈구응집반응) 분자를 서서히 가수분해하는(뉴라미니다아제) 단일 부위를 가리키는 것으로 해석되고있고⁷⁴⁾, 반면, 온도감수성 변이체와 활성물의 분자향체 억제제를 이용한 연구에 의하면 2개 활성물 부위로 분리되는 것을 시사한다고 해석되었다⁷⁵⁾. 인플루엔자바이러스 뉴라미니다아제 구조에 대한 유사성(analogy)을 집중해보면, *influenza A virus* N9 subtype neuraminidase 역시 혈구응집 활성을 가지고 있고, 이들 활성물은 분리된 부위에 위치하고 있다⁷⁶⁾.

Morbillivirus 부착단백질(H)은 *measles virus* 세포리셉터분자, CD46^{63,64)}과 상호작용하는 것으로 생각되며, 역시 파라믹소바이러스과 특히 *paramyxovirus*의 HN 글리코단백질에 대한 일부 서열 상동성(homology)과 유사성을

가진 type II 세포막내 단백질(integral membrane protein)이다⁷³⁾. 그러나, 위에서 고찰한바와 같이, *Morbillivirus* H 글리코단백질은 뉴라미니다아제 활성을 검출할 수 없다. *Measles virus* 리셉터 CD46은 low-abundance 세포표면단백질이며 따라서 바이러스 분아(分芽)동안 바이러스응집을 일으키지 않는 것 같다. 파라믹소바이러스가 세포표면에서 스스로 유리하는 뉴라미니다아제 활성을 필요로 하듯이 *measles virus*와 *morbillivirus*가 일반적으로 뉴라미니다아제 활성을 필요로 하지는 않는 듯 하다.

Pneumovirus 부착단백질(G)의 구조는 파라믹소바이러스과의 부착단백질에 대한 어떤 포괄적인 구조적 유사성을 가지고 있지만, 역시 일부 주요 차이점도 가지고 있다. RS바이러스 G단백질은 혈구응집과도 뉴라미니다아제 활성을 모두 가지고 있지 않으며, RS바이러스 세포표면 리셉터분자는 불명하다. RS바이러스 G유전자의 뉴클레오티드 서열은 단백질이 298 아미노산(M, 32,587)이고, 단일 N-말단 소수성 signal/anchor 영역을 가진 type II integral membrane protein이라는 것을 예측할 수 있다⁶⁹⁾. G단백질은 바이러스 감염세포내에서 막결합된 수용성형과 단백질 가수분해적으로 절단된 수용성형으로 발견된다. RS바이러스 G단백질의 식별할 수 있는 특징은 그 탄수화물 수식(modification)의 정도이다. SDS-PAGE에서, 단백질은 외관상 M, 약 84,000~90,000으로 이동하며, 폴리펩티드쇄에서 예측한 분자량 8~12kd 이상으로 극적인 증가는 N-결합 탄수화물의 첨가(four potential addition sites)에 기인하고, 40~50kd는 O-결합 glycosylation의 첨가(7/potential acceptor serine or threonine residues; 30% of total residues)에 기인한다⁶⁵⁾.

8. 융합 단백질

파라믹소바이러스 융합단백질은 불활성 전구체(F₀)로서 합성되어 숙주세포 단백질분해효소에 의해 절단된 후 F₁의 새로운 N-말단의 형태로 방출된다. 따라서, SS-결합쇄 F₁과 F₂를 합

유하는 생물학적 활성 단백질을 형성한다⁶²⁾. 분자적으로 클론된 F단백질 mRNA의 뉴클레오티드 서열 분석은 코드화된 단백질이 540~580잔기를 함유하는 것을 나타낸다(그림 7).^{25,49,67~69)} 파라믹소바이러스 융합단백질은 일단 막을 형성한 type I integral 막단백질이며, 소포체(endoplasmic reticulum, ER) 막에서 신생(nascent) 폴리펩티드쇄 합성을 위한 N-말단의 절단될 수 있는 서열(signal sequence)을 함유한다. 그들의 carboxyl말단쪽에 있는, 소수성 stop-transfer 영역(transmembrane-domain)은 막(膜)내에 있는 단백질을 고정하고, 짧은 세포질 꼬리(약 20~40잔기)를 남긴다. 파라믹소바이러스 F단백질의 서열 비교⁷³⁾는 상동성의 포괄적인 주요영역을 나타내지 않지만, F단백질의 포괄적 소수성과 더불어 cysteine, glycine, 및 proline 잔기의 유사한 배치는 모든 F단백질에 대해 유사한 구조로 생각된다. *Parainfluenzavirus*와 *Rubulavirus* F₂와 F₁ subunit는 글리코실화되어 있다. N-결합 탄수화물의 첨가를 위하여, 총 3~6 잠재(potential)부위가 있지만, 부위는 결정되지 않았다. *Morbillivirus* F₂ subunit는 3 잠재(potential)부위를 함유하고는 F₁ subunit는 N-결합 글리코실화 부위가 없다. *Measles virus*에서는 F₂ subunit 내의 3부위 모두가 사용된다⁷⁷⁾.

F단백질의 단백질서열 연구와 F유전자의 뉴클레오티드서열 연구는 F₁(융합단백질)의 N-말단 20잔기가 광범위하게 소수성인 것으로 나타났다. F단백질의 이러한 영역은 *Paramyxovirus* F단백질중에 고도로 보존되어있다(90%까지 동정)(그림 9). 파라믹소바이러스 융합단백질은 융합과정을 개시하는 target membrane내로 삽입하는 것으로 생각되며, 2중층내로 직접 삽입하는 증거는 소수성 광학적 친화성 표지 probe를 사용하여 얻어졌다⁷⁸⁾. 융합펩티드는 경막(經膜)고정영역(transmembrane anchor domain)으로 작용하는 소수성으로 이전에는 수용성 단백질이었던 것을 막결합형으로 전환한다⁷⁹⁾. 파라믹소바이러스 F단백질간 대부분 융합펩티드잔기의 불변성(invariant nature)은 막-삽입(membrane-intercalating)

영역에 필요한 소수성 잔기의 보존보다 더 복잡한 역할로 생각되며, 즉 signal 서열도 아니고 막-고정 영역도 아닌 것이 그들의 소수성 성질 이상으로 서열보존을 나타낸다⁸⁰⁾. 융합펩티드가 α -helix인 것으로 추측된다면, 그때는 불변 잔기가 helix의 한 면에 위치한다⁸¹⁾. 흥미롭게도, 융합펩티드의 보존 잔기에 관한 연구에서, 3, 7, 또는 12위치에서 glycine 잔기가 alanine으로 바뀌고 변화된 F단백질을 vector로 사용함으로써 표현되었을 때, 합포체 형성(syncytium formation)에서 극적인 증가가 관찰되었다⁸²⁾. 따라서, 높은 융합활성이 세포생존율에 해롭기 때문에, 융합펩티드내의 불변 아미노산은 높은 융합활성과 성공적인 바이러스 복제 사이의 균형을 유지할 수 있다.

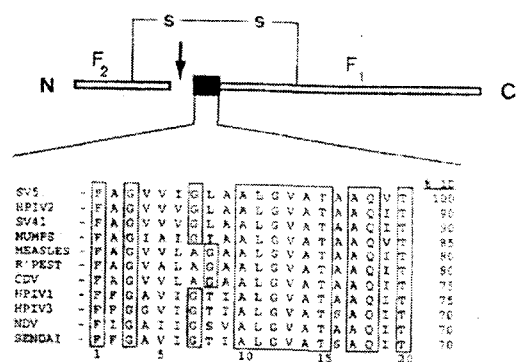


그림 9. SV5 F단백질 융합펩티드영역과 파라믹소바이러스간의 아미노산서열 보존의 모식도.

개방 box는 SS-결합 F단백질 서브유닛 F1과 F2를 나타낸다 ; 즉, 화살표는 절단부위를 가리킨다. 검은(shaded) 박스는 F₁ NH₂-말단 융합펩티드를 나타낸다. 확대된 section은 SV5 아미노산 서열 1개와 기타 파라믹소바이러스 융합단백질 10개의 비교를 나타내고, 박스 친 영역은 아미노산 identity를 나타낸다. ID : NH₂-말단에서 SV5 서열에 대한 percentage identity.

소수성 융합펩티드가 응집이 일어나지 않는 수성(水性) 환경에 자유로이 노출될 수 있다면, F₀의 절단 전후에 현저해질 수 있다. 따라서, 그 논쟁은 F단백질이 융합펩티드를 방출하는데 형태(입체배좌)의 변화를 겪도록 강요하고 있다. *Paramyxovirus* F단백질은 2개의 heptad

repeat를 함유하고 있다(그림 7). Heptad repeat A는 융합펩티드에 인접하고⁸³⁾, heptad repeat B는 경막(經膜)영역(transmembrane-domain)에 인접한다⁸⁴⁾. Heptad repeat는 3- α -helix를 형성한 triple-stranded coil을 형성할 수 있다⁸⁵⁾. 따라서, influenza virus HA 내에서 형태변화를 위한 모델의 유추(類推)에 의하여⁸⁶⁾, Paramyxovirus F단백질 heptad repeat A는 F의 준안정성 천연형 내의 한 형태에서부터 더 안정된 방추원성 형(fusogenic form)까지 변화할 수 있다. 융합펩티드는 보호된 위치에서 target막 쪽의 단백질구조내로 재배치되는 것으로 추정된다. Heptad repeat B도 역시 measles virus F단백질의 이 영역내 [돌연]변이가 oligomer 형이나 단백질의 표면표현 수준의 변화 없이 융합활성을 폐기할 수 있기 때문에 직접 융합을 촉진하는데 연루될 수 있다⁸⁷⁾.

융합펩티드의 방출을 유도하는 F단백질내의 추정적 형태를 예측하여, F단백질의 oligomer형을 상징하였다. Sendai virus F단백질 가교(架橋, cross-linking)에서 얻은 이전의 결과⁸⁸⁾는 Paramyxovirus F단백질이 tetramer인 것을 가리키는 것으로 해석되었다. 그러나, SV5, NDV, 및 hPIV-3 F단백질의 가교제(cross-linkers)를 사용한 아주 최근의 분석은 약 195,000분자량(M)을 가진 주요 가교(架橋) oligomer종, 약 130,000M을 가진 minor 가교종(架橋種) 및 약 65,000M을 가진 비가교 단량체(monomer)를 가리킨다. 가장 큰 F 가교종(架橋種)은 3량체 influenza virus 혈구응집소보다 더 빠르게 gel상에서 이동하였다. 이와 같은 결과는 파라믹소바이러스 F단백질이 homotrimer이었다면 기대할 수 있던 것과 일치한다⁸⁹⁾.

Paramyxovirus F단백질은 virus-cell 및 cell-cell 융합에 관련된 주요 바이러스 당단백질이다. SV5와 measles virus F cDNA가 포유류 세포에서 발현될 때, 다핵세포에서 발현될 수 있는 것보다 훨씬 더 많은 세포가 F단백질에 발현했는지라도⁹¹⁾, 합포체형성(syncytium formation)이 관찰된다^{77,90,91)}. 그러나, NDV, hPIV-3, bPIV-3, mumps virus, 및 CDV를 포함한, 대부분의 다른 파라믹소바이러스^{17,19,90,92)}

에서, F와 HN(morbillivirus에서는 H)의 상호 발현은 합포체형성(syncytium formation)을 요구하고, homotypic F 및 HN과, heterotypic HN분자의 동일 세포내 발현이 요구된다^{90,92,93)}. 따라서, 종-특이성(type-specific) 상호작용은 융합이 일어나는 것이 필요한 HN과 F단백질 사이에서 일어난다^{92,93)}. 여전히 해답이 있어야 할 중요한 문제는 F내의 제안된 형태적 변화를 위한 시동의 기전(起轉)이다(다음에 기술하는 바이러스의 부착과 침입 항 참조).

(1) 절단 활성화

전구체 F₀분자는 생물학적으로 불활성이며, SS결합 subunit F₁과 F₂로 절단되면 단백질은 활성화되고 분자융합활성을 제공하여 바이러스 감염을 가능하게 한다. 따라서 F₀의 절단은 감염성과 병원성의 핵심 결정인자이다. F₀의 단백질분해활성화는 두 효소 즉, (a) arginine 잔기의 carboxyl side에서 절단하는 숙주 protease와 (b) carboxypeptidase의 배열작용(sequential action)이 관여한다. 파라믹소바이러스과는 두 그룹 즉 절단부위에 다염기성 잔기가 있는 F단백질을 가진 것과 절단부위에 단일염기성 잔기를 가진 F단백질로 되어있는 것으로 나눌 수 있다(표 3). 절단부위에서 다염기성 잔기를 함유하는 F단백질의 절단은 trans Golgi network을 통하여 단백질수송 동안 세포내적으로 일어난다.

Furin은 trans Golgi network에 위치한 세포 protease이며, 절단을 위한 배열특이성은 R-X-K/R-R이고⁹⁴⁾, furin, subtilisin-like endoprotease가 세포내적으로 F단백질을 절단하는 프로테아제이다⁹⁵⁾. 절단부위에 단일염기성 잔기로 된 F단백질을 가진 파라믹소바이러스(예를 들면, Sendai virus)는 조직배양에서 자랐을 때 일반적으로 절단되지 않는다. 따라서, 오직 단일 발육사이클(one growth-cycle)만이 얻어진다. 그러나, 세포표면에서 발현되어 virion내로 삼입된 F₀전구체는 외인성 protease 첨가에 의해 절단-활성화될 수 있고⁶²⁾, 절단은 복제의 multiple round를 유도한다. 발육계란 노막강액에서 protease의 정제는 Sendai virus에 응답하는 endoprotease가 혈액응고인자 X,

표 3. 파라믹소바이러스과 일부 종의 F단백질 절단부위의 아미노산 배열 상류

Sendai virus	G - V - P - Q - S - R ↓
Human PIV1	D - N - P - Q - S - R ↓
Human PIV3	D - P - R - T - K - R ↓
SV5	T - R - R - R - R - R ↓
Mumps virus	S - R - R - H - K - R ↓
NDV (virulent strain)	G - R - R - Q - $\frac{R}{K}$ - R ↓
NDV (avirulent strain)	G - G - $\frac{K}{R}$ - Q - $\frac{G}{S}$ - R ↓
Measles virus	S - R - R - H - K - R ↓
RS virus	K - K - R - K - R - R ↓

Furin protease 절단을 위한 공통배열 (consensus sequence)은 R-X- $\frac{R}{K}$ -R ↓이다.

prothrombin족 계통과 동종이라는 것을 암시한다⁹⁶⁾. 유사한 기질특이성을 가진 protease는 rat와 mouse에서 기관지상피의 Clara세포에서 분리되며, 이 효소는 아마도 호흡기관내에서 파라믹소바이러스를 활성화하는 원인이 되는 듯하다. ND virus에서, 절단부위의 성질은 바이러스의 병원성과 상관된다 F₀절단부위내의 다염기성 잔기를 가진 이들 strain은 그들 숙주에 대해 병원성 strain이며, 반면 단일염기성 잔기를 가진 F₀분자로 되어있는 strain은 비병원성이다⁷⁰⁾.

9. 기타의 외피 단백질

Rubulavirus SV5와 *mumps virus*는 모두 SH로 명명된 F와 HN 사이에 위치한 작은 유전자를 함유한다. SV5 감염세포에서, monocistron성 mRNA 전사는 44-잔기(residue) 단백질, SH를 산출하도록 번역되는 것이 관찰되었다⁹⁷⁾. SH는 형질막에서 발현되는 세포막내단백질(integral membrane protein)이며, type II 세포막내 단백질의 orientation을 가지고있다⁹⁷⁾ (그림 8). SV5의 복제 사이클내 SH의 기능적 역할은 불분명하다. *Mumps virus*에서, SH유전자에서 유도된 mRNA 전사가 검출⁹⁸⁾되었을

지라도, 번역단백질을 검출하려는 시도는 아직 성공을 거두지 못했지만, 추정 *mumps virus* SH단백질은 지질 2중층을 만드는데(span) 충분한 소수성 영역을 함유한다.

Pneumovirus RS virus는 SH(or 1A)라고 명명된 소형의 글리코실화된 integral membrane 단백질을 코드화한다⁹⁹⁾. SH단백질은 64 아미노산 잔기를 함유하며, N-말단영역과 C-말단영역에서 단일세포내 소수성 영역과 탄수화물의 potential addition을 위한 부위를 가진다. SH유전자서열과 면역형광염색기법에 의해 예측된 합성펩티드에 의하여 만들어진 부위-특이 항체를 사용함으로써, SH가 RS바이러스감염세포의 형질막에서 표현되고, N-말단영역이 세포외에 있고 C-말단영역은 세포외에 있다는 것을 암시한다. Type II integral membrane protein과 같은 SH의 membrane orientation은 C-말단 글리코실화부위가 사용되는 것을 암시한다. RS바이러스감염세포에서, 4개 SH-관련 폴리펩티드종, 즉 M 4,800, M 7,500, M 13,000 ~15,000, 및 M 21,000~30,000이 동정되었다. M 4,800종은 내부 AUG 코돈에서 단백질합성의 개시결과 생긴 것으로 생각되고; M 7,500종은 글리코실화되지 않은 SH이고; M 13,000 ~15,000종은 1개 높은 mannose N-말단 탄수화물쇄를 함유하는 SH이고; M 21,000~30,000종은 N-결합 탄수화물쇄에 대한 poly-lactosaminoglycan의 첨가에 의해 생성된다⁹⁹⁾. RS바이러스 생활환 내에서 SH단백질의 역할은 불명하다.

편집자 주 : 이 종설은 Lamb RA, Kolakofsky D. 1996. *Paramyxoviridae : The Viruses and their Replication*. Fields Virology(3 Eds), Ed. by Fields BN., Knipe DM., Howley PM et al. : Lippinco-Raven publishers. Philadelphia : 1177~1190의 내용을 편집하였음을 밝힙니다.

참고문헌

1. Choppin PW, Compans RW. 1975. Reproduction of paramyxoviruses. In :

- Fraenkel-Conrat H, Wagner RR, eds. *Comprehensive virology*. New York : Plenum : 95~178.
2. Lamb RA, Mahy BW, Choppin PW. 1976. The synthesis of Sendai virus polypeptides in infected cells. *Virology* 69 : 116~131.
 3. Portner A, Murti KG, Morgan EM, et al. 1988. Antibodies against Sendai virus L protein: distribution of the protein in nucleocapsids revealed by immunoelectron microscopy. *Virology* 163 : 236~239.
 4. Finch JT, Gibbs AJ. 1970. Observations on the structure of the nucleocapsids of some paramyxoviruses. *J Gen Virol* 6 : 141~150.
 5. Butler PJG. 1984. The current picture of the structure and assembly of tobacco mosaic virus. *J Gen Virol* 65 : 253~279.
 6. Heggeness MH, Scheid A, Choppin PW. 1981. The relationship of conformational changes in the Sendai virus nucleocapsid to proteolytic cleavage of the NP polypeptide. *Virology* 114 : 555~562.
 7. Mountcastle WE, Compans RW, Lackland H, et al. 1974. Proteolytic cleavage of subunits of the nucleocapsid of the paramyxovirus simian virus 5. *J Virol* 14 : 1253~1261.
 8. Egelman EH, Wu SS, Amrein M, et al. 1989. The Sendai virus nucleocapsid exists in at least four different helical states. *J Virol* 63 : 2233~2243.
 9. Namba K, Pattanayek R, Stubbs G. 1989. Visualization of protein-nucleic acid interactions in a virus: refined structure of intact Tobacco Mosaic virus at 2.9 Å resolution by x-ray fiber diffraction. *J Mol Biol* 208 : 307~325.
 10. Galinski MS, Wechsler SL. 1991. The molecular biology of the Paramyxovirus genus. In: Kingsbury DW, ed. *The Paramyxoviruses*. New York : Plenum : 41~82.
 11. Blumberg BM, Kolakofsky D. 1981. Intracellular vesicular stomatitis virus leader RNAs are found in nucleocapsid structures. *J Virol* 40 : 568~576.
 12. Parks GD, Ward CD, Lamb RA. 1992. Molecular cloning of the NP and L genes of simian virus 5: identification of highly conserved domains in paramyxovirus NP and L proteins. *Virus Res* 22 : 259~279.
 13. Sakai Y, Suzu S, Shioda T, et al. 1987. Nucleotide sequence of the bovine parainfluenza 3 virus genome : its 3' end and the genes of NP, P, C and M proteins. *Nucleic Acids Res* 15 : 2927~2944.
 14. Curran J, Homann H, Buchholz C, et al. 1993. The Hypervariable C-terminal tail of the Sendai paramyxovirus nucleocapsid protein is required for template function but not for RNA encapsidation. *J Virol* 67 : 4358~4364.
 15. Kingsbury DW, Darlington RW. 1968. Isolation and properties of Newcastle disease virus nucleocapsid. *J Virol* 2 : 248~255.
 16. Buckland R, Wild F. 1989. Leucine zipper motif extends. *Nature* 338 : 547.
 17. Morgan EN, Re GG, Kingsbury DW. 1984. Complete sequence of the Sendai virus NP gene from a cloned insert. *Virology* 135 : 279~287.
 18. Dreyfuss G, Matunis MJ, Pinol-Roma S, et al. 1993. hnRNP proteins and the biogenesis of mRNA. *Annu Rev Biochem* 62 : 289~329.
 19. Ryan KW, Portner A, Murti KG. 1993. Antibodies to paramyxovirus nucleoproteins define regions, important for immunogenicity and nucleocapsid assembly. *Virology* 193 : 376~384.

20. Gombart AF, Hirano A, Wong TC. 1993. Conformational maturation of measles virus nucleocapsid protein. *J Virol* 67 : 4133~4141.
21. Cattaneo R, Kaelin K, Baezko K, et al. 1989. Billeter MA. Measles virus editing provides an additional cysteine-rich protein. *Cell* 56 : 759~764.
22. Giorgi C, Blumberg BM, Kolakofsky D. 1983. Sendai virus contains overlapping genes expressed from a single mRNA. *Cell* 35 : 829~836.
23. Matsuoka Y, Curran J, Pelet T, et al. 1991. The P gene of human parainfluenza virus type 1 encodes P and C proteins but not a cysteine-rich V protein. *J Virol* 65 : 3406~3410.
24. Paterson RG, Lamb RA. 1990. RNA editing by G-nucleotide insertion in mumps virus P-gene mRNA transcripts. *J Virol* 64 : 4137~4145.
25. Shioda T, Iwasaki K, Shibuta H. 1986. Determination of the complete nucleotide sequence of the Sendai virus genome RNA and the predicted amino acid sequences of the F, HN, and L proteins. *Nucleic Acids Res* 14 : 1545~1563.
26. Thomas SM, Lamb Ra, Paterson RG. 1988. Two mRNAs that differ by two nontemplated nucleotides encode the amino coterminal proteins P and V of the paramyxovirus SV5. *Cell* 54 : 891~902.
27. Hamaguchi M, Yoshida T, Nishikawa K, et al. 1983. Transcriptive complex of Newcastle disease virus 1. Both L and P proteins are required to constitute an active complex. *Virology* 128 : 105~117.
28. Horikami SM, Curran J, Kolakofsky D, et al. 1992. Complexes of Sendai virus NP-P and P-L proteins are required for defective interfering particle genome replication in vitro. *J Virol* 66 : 4901~4908.
29. Curran J, Kolakofsky D. 1990. Sendai virus P gene produces multiple proteins from overlapping open reading frames. *Enzyme* 44 : 244~249.
30. Curran J, Pelet T, Kolakofsky D. 1994. An acidic activation-like domain of the Sendai virus P protein is required for RNA synthesis and encapsidation. *Virology* 202 : 875~884.
31. Curran J, Boeck R, Kolakofsky D. 1991. The Sendai virus P gene expresses both an essential protein and an inhibitor of RAN synthesis by shuffling modules via mRNA editing. *EMBO J* 10 : 3079~3085.
32. Vidal S, Curran J, Orvell C, et al. 1988. Mapping of monoclonal antibodies to the Sendai virus P protein and the location of its phosphates. *J Virol* 62 : 2200~2203.
33. Curran J, de Melo M, Moyer S, et al. 1991. Characterization of the Sendai virus V protein with an anti-peptide antiserum. *Virology* 184 : 108~116.
34. Hope IA, Struhl K. 1986. Functional dissection of a eukaryotic transcriptional activator protein. GCN4 of yeast. *Cell* 46 : 885~894.
35. Banerjee AK, Barik S. 1992. Gene expression of vesicular stomatitis virus genome RNA. *Virology* 188 : 417~428.
36. Lamb RA, Choppin PW. 1977. The synthesis of Sendai virus polypeptides in infected cells. II. Intracellular distribution of polypeptides. *Virology* 81 : 371~81.
37. Portner A, Gupta KC, Seyer JM, et al. 1986. Localization and characterization of Sendai virus nonstructural C and C' proteins by antibodies against synthetic peptides. *Virus Res* 6 : 109~121.
38. Curran J, Kolakofsky D. 1989. Scanning independent ribosomal initiation of the

- Sendai virus Y proteins in vitro and in vivo. *EMBO J* 8 : 521~526.
39. Curran J, Kolakofsky D. 1988. Ribosomal initiation from an ACG codon in the Sendai virus P/C mRNA. *EMBO J* 7 : 245~251.
 40. Gupta KC, Patwardhan S. 1988. ACG, the initiator codon for a Sendai virus protein. *J Biol Chem* 263 : 8553~8556.
 41. Curran J, Marq JB, Kolakofsky D. 1992. The Sendai virus nonstructural C proteins specifically inhibit viral mRNA synthesis. *Virology* 189 : 647~656.
 42. Liston P, Briedis DJ. 1994. Measles virus V protein binds zinc. *Virology* 198 : 399~404.
 43. Gombart AF, Jirano A, Wong TC. 1992. Expression and properties of the V protein an acute measles virus and subacute sclerosing panencephalitis virus strains. *Virus Res* 25 : 63~78.
 44. Poch O, Blumberg BM, Bougueleret L, et al. 1990. Sequence comparison of five polymerases(L proteins) of unsegmented negative-strand RNA viruses : theoretical assignment of functional domains. *J Gen Virol* 71 : 1153~1162.
 45. Einberger H, Mertz R, Hofschneider PH, et al. 1990. Purification, renaturation and reconstituted protein kinase activity of the Sendai virus large(L) protein : L protein phosphorylates the NP and P proteins in vitro. *J Virol* 64 : 4274~4280.
 46. Lamb RA. 1975. The phosphorylation of Sendai virus proteins by a virus particle-associated protein kinase. *J Gen Virol* 26 : 249~263.
 47. Curran J, Richardson C, Kolakofsky D. 1986. Ribosomal initiation at alternate AUGs on the Sendai virus P/C mRNA. *J Virol* 57 : 684~687.
 48. Blumberg BM, Rose K, Simona MG, et al. 1984. Analysis of the Sendai virus M gene and protein. *J Virol* 52 : 656~663.
 49. Chambers P, Millar NS, Emmerson PT. 1986. Nucleotide sequence of the gene encoding the fusion glycoprotein of Newcastle disease virus. *J Gen Virol* 67 : 2685~2694.
 50. Nagai Y, Ogura H, Klenk HD. 1976. Studies on the assembly of the envelope of Newcastle disease virus. *Virology* 69 : 523~538.
 51. Bachi T. 1980. Intramembrane structural differentiation in Sendai virus maturation. *Virology* 106 : 41~49.
 52. Striker R, Mottet G, Roux L. 1994. The Sendai virus matrix protein appears to be recruited in the cytoplasm by the viral nucleocapsid to function in viral assembly and budding. *J Gen Virol* 75 : 1031~1042.
 53. Sanderson CM, Wu H-H, Nayak DP. 1993. Sendai virus M protein binds independently to either the F or the HN glycoprotein in vivo. *J Virol* 68 : 69~76.
 54. Peeples ME. 1991. Paramyxovirus M proteins : pulling it all together and taking it on the road. In: Kingsbury DW, ed. *The Paramyxoviruses*. New York : Plenum : 427~456.
 55. Cattaneo R, Schmid A, Eschle D, et al. 1988. Biased hypermutation and other genetic changes in defective measles virus in human brain infections. *Cell* 55 : 255~265.
 56. Hirano A, Ayata M, Wang AH, et al. 1993. Functional analysis of matrix proteins expressed from cloned genes of measles virus variants that cause subacute sclerosing panencephalitis reveals a common defect in nucleocapsid binding. *J Virol* 67 : 1848~1853.
 57. Roux L, Waldvogel FA. 1982. Instability

- of the viral M protein in BHK-21 cells persistently infected with Sendai virus. *Cell* 28 : 293~302.
58. Lamb RA, Choppin PW. 1977. The synthesis of Sendai virus polypeptides in infected cells. III. Phosphorylation of polypeptides. *Virology* 81 : 382~397.
 59. Carroll AR, Wagner RR. 1979. Role of the membrane(M) protein in endogenous inhibition of *in vitro* transcription by vesicular stomatitis virus. *J Virol* 29 : 134~142.
 60. Collins PL, Wertz GW. 1985. The envelope-associated 22K protein of human respiratory syncytial virus : nucleotide sequence of the mRNA and a related polytranscript. *J Virol* 54 : 65~71.
 61. Huang YT, Collins PL, Wertz GW. 1985. Characterization of the 10 proteins of human respiratory syncytial virus : identification of a fourth envelope-associated protein. *Virus Res* 2 : 157~173.
 62. Scheid A, Choppin PW. 1974. Identification of biological activities of paramyxovirus glycoproteins. Activation of cell fusion, hemolysis, and infectivity of proteolytic cleavage of an inactive precursor protein of Sendai virus. *Virology* 57 : 475~490.
 63. Dorig RE, Marcil A, Chopra A, Richardson CD. 1993. The human CD46 molecule is a receptor for measles virus (Edmonston strain). *Cell* 75 : 295~305.
 64. Nanche D, Varior-Krishnan G, Cervoni F, et al. 1993. Human membrane cofactor protein(CD46) acts as a cellular receptor for measles virus. *J Virol* 67 : 6025~6032.
 65. Collins PL. 1991. The molecular biology of human respiratory syncytial virus (RSV) of the genus Pneumovirus. In : Kingsbury DW, ed. *The Paramyxoviruses*. New York : Plenum : 103~162.
 66. Merz DC, Prehm P, Scheid A. 1981. Inhibition of the neuraminidase of paramyxoviruses by halide ions : a possible means of modulation the two activities of the HN protein. *Virology* 112 : 296~305.
 67. Suzu S, Sakai Y, Shioda T, et al. 1987. Nucleotide sequence of the bovine parainfluenza 3 virus genome: the genes of the F and HN glycoproteins. *Nucleic Acids Res* 15 : 2945~2958.
 68. Tsukiyama K, Sugiyama M, Yoshikawa Y, et al. 1987. Molecular cloning and sequence analysis of the rinderpest virus mRNA encoding the hemagglutinin protein. *Virology* 160 : 48~54.
 69. Wertz GW, Collins PL, Huang Y, et al. 1985. Nucleotide sequence of the G protein gene of human respiratory syncytial virus reveals an unusual type of viral membrane protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 82 : 4075~4079.
 70. Nagai Y, Klenk HD. 1977. Activation of precursors to both glycoproteins of Newcastle disease virus by proteolytic cleavage. *Virology* 77 : 125~134.
 71. Ng DTW, Hiebert SW, Lamb RA. 1990. Different roles of individual N-linked oligosaccharide chains in folding, assembly, and transport of the simian virus 5 hemagglutinin-neuraminidase. *Mol Cell Biol* 10 : 1989~2001.
 72. Thompson SK, Laver WG, Murti KG, et al. 1988. Isolation of a biologically active soluble form of the hemagglutinin-neuraminidase protein of Sendai virus. *J Virol* 62 : 4653~4660.
 73. Morrison T, Portner A. 1991. Structure, function, and intracellular processing of the glycoproteins of Paramyxoviridae. In : Kingsbury DW, ed. *The Paramyxoviruses*.

- viruses. New York : Plenum : 347~382.
74. Scheid A, Choppin PW. 1974. The hemagglutinating and neuraminidase protein of a paramyxovirus: interaction with neuraminic acid in affinity chromatography. *Virology* 62 : 125~133.
 75. Portner A. 1981. The HN glycoprotein of Sendai virus: analysis of site(s) involved in hemagglutinating and neuraminidase activities. *Virology* 115 : 375~384.
 76. Laver WG, Colman PM, Webster RG, et al. 1984. Influenza virus neuraminidase with hemagglutinin activity. *Virology* 137 : 314~323.
 77. Alkhatib G, Shen S-H, Briedis D, et al. 1994. Functional analysis of N-linked glycosylation mutants of the measles virus fusion protein synthesized by recombinant vaccinia virus vectors. *J Virol* 68 : 1522~1531.
 78. Novick SL, Hoekstra D. 1988. Membrane penetration of Sendai virus glycoproteins during the early stage of fusion with liposomes as determined by hydrophobic affinity labeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 85 : 7433~7437.
 79. Paterson RG, Lamb RA. 1987. Ability of the hydrophobic fusion-related external domain of a paramyxovirus F protein to act as a membrane anchor. *Cell* 48 : 441~452.
 80. Von Heijne G. 1981. On the hydrophobic nature of signal sequences. *Eur J Biochem* 116 : 419~422.
 81. Server AC, Smith JA, Waxham MN, et al. 1985. Purification and amino-terminal protein sequence analysis of the mumps virus fusion protein. *Virology* 144 : 373~383.
 82. Horvath CM, Lamb RA. 1992. Studies on the fusion peptide of a paramyxovirus fusion glycoprotein: roles of conserved residues in cell fusion. *J Virol* 66 : 2443~2455.
 83. Chambers P, Pringle CR, Easton AJ. 1990. Heptad repeat sequences are located adjacent to hydrophobic regions in several types of virus fusion glycoproteins. *J Gen Virol* 71 : 3075~3080.
 84. Buchholz CJ, Spehner D, Drillien R, et al. 1993. The conserved N-terminal region of Sendai virus nucleocapsid protein NP is required for nucleocapsid assembly. *J Virol* 67 : 5803~5812.
 85. Pauling L, Corey RB. 1953. Compound helical configurations of polypeptide chains : structure of protein of the α -keratin type. *Nature* 171 : 59~61.
 86. Bullough PA, Hughson FM, Skehel JJ, et al. 1994. Structure of influenza haemagglutinin at the pH of membrane fusion. *Nature* 371 : 37~43.
 87. Buckland R, Malvoisin E, Beauverger P. 1992. A leucine zipper structure present in the measles virus fusion protein is not required for its tetramerization but is essential for fusion. *J Gen Virol* 73 : 1703~1707.
 88. Sechoy O, Phillipot JR, Bienvenue A. 1987. F protein-F protein interaction within the Sendai virus identified by native bonding or chemical cross-linking. *J Biol Chem* 262 : 11519~11523.
 89. Russell R, Paterson RG, Lamb RA. 1994. Studies with cross-linking reagents on the oligomeric form of the paramyxovirus fusion protein. *Virology* 199 : 160~168.
 90. Horvath CM, Paterson RG, Shaughnessy MA, et al. 1992. Biological activity of paramyxovirus fusion proteins : factors influencing formation of syncytia. *J Virol* 66 : 4564~4569.

91. Paterson RG, Hiebert SW, Lamb RA. 1985. Expression at the cell surface of biologically active fusion and hemagglutinin/neuraminidase proteins of the paramyxovirus simian virus 5 from cloned cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 82 : 7520~7524.
92. Hu X, Ray R, Compans RW. 1992. Functional interactions between the fusion protein and hemagglutinin-neuraminidase of human parainfluenza viruses. *J Virol* 66 : 1528~1534.
93. Sergel T, McGinnes LW, Peeples ME, et al. 1993. The attachment function of the Newcastle disease virus hemagglutinin-neuraminidase protein can be separated from fusion promotion by mutation. *Virology* 193 : 717~726.
94. Hosaka M, Nagahama M, Kim W-S, et al. 1991. Arg-X-Lys/Arg-Arg motif as a signal for precursor cleavage catalyzed by furin within the constitutive secretory pathway. *J Biol Chem* 266 : 12127~12130.
95. Klenk H-D, Garten W. 1994. Host cell proteases controlling virus pathogenicity. *Trends Microbiol* 2 : 39~43.
96. Gotoh B, Yamauchi F, Ogasawara T, et al. 1992. Isolation of factor Xa from chick embryo as the amniotic endoprotease responsible for paramyxovirus activation. *FEBS Lett* 296 : 274~278.
97. Hiebert SW, Richardson CD, Lamb RA. 1988. Cell surface expression and orientation in membranes of the 44-amino-acid SH protein of simian virus 5. *J Virol* 62 : 2347~2357.
98. Elango N, Kovamees J, Varsanyi TM, et al. 1989. mRNA sequence and deduced amino acid sequence of the mumps virus small hydrophobic protein gene. *J Virol* 63 : 1413~1415.
99. Olmsted RA, Collins PL. 1989. The 1A protein of respiratory syncytial virus is an integral membrane protein present as multiple, structurally distinct species. *J Virol* 63 : 2019~2029.