

## 폴리드나바이러스와 새로운 해충방제 전략

김용균\*

안동대학교 생명자원과학과

## Polydnavirus and Its Novel Application to Insect Pest Control

Kim, Yonggyun\*

Department of Bioresource Sciences, Andong National University, Andong 760-749, Korea

**ABSTRACT** : Polydnavirus is a mutualistic DNA virus found in some braconid and ichneumonid wasps. Its genome is integrated into host chromosome as a provirus. Its replication occurs at ovarian calyx epithelium during host pupal stage to form episomal viral particles. The viral particles are delivered into hemocoel of the parasitized insect along with eggs during wasp oviposition. Several polydnal viral genomes, which are isolated from the episomal virus particles, have been sequenced and exhibit some gene families with speculative physiological functions. This review presents the viral characteristics in terms of its parasitic physiology. For developing new insect pest control tactics, it also discusses several application strategies exploiting the viral genome to manipulate insect physiology.

**KEY WORDS** : Polydnavirus, Genome, Hymenoptera, Parasitism, Genomics

**초 록** : 폴리드나바이러스는 고치벌 및 맵시벌류에 공생하는 DNA 바이러스로 기주 염색체에 프로바이러스 형태로 존재한다. 이 바이러스의 복제는 기주 용발육시기에 난소받침 상피세포에서 시작되어 유리 바이러스 형태의 입자 구조를 이루게 된다. 바이러스 입자는 기주가 피기생체에 산란할 때 알과 함께 혈강으로 옮겨진다. 이 바이러스 게놈의 염기서열을 바탕으로 여러 폴리드나바이러스 유전자군이 동정되었으며, 이들의 생리적 기능도 알려지고 있다. 본 중설은 기생 생리적 견지에서 폴리드나바이러스 게놈을 특성화하고, 이를 토대로 생리 교란 유전자들을 응용할 수 있는 새로운 해충 방제 전략을 소개한다.

**검색어** : 폴리드나바이러스, 게놈, 벌목, 기생, 유전체학

대부분 벌목과 파리목에 속하는 기생성 곤충이 전체 동물계에 약 10%를 차지한다(Askew, 1971). 많은 기생충은 성충단계에서는 자유 생활을 하나 미성숙기에는 기주에 기생생활을 하게 되는데, 이때 성충이 기주의 몸 내외에 산란하게 되면 부화한 유충은 기주의 혈액 또는 조직을 가해하면서 발육하게 된다. 많은 기생충의 기주 선택은 특이적이며, 기생하는 대상 기주의 발육시기도 기생충에

따라 특징적이다.

기생충의 분류는 이들의 기생 특징 및 발육 형태에 따라 분류된다(Mackauer and Sequeira, 1993). 즉, 기생의 위치에 따라 외부기생과 내부기생으로, 기생후 기주의 발육이 정지되는냐(idiobiont) 또는 지속되는냐(koinobiont)에 따라 분류되고, 또 각각 기생충이 기주로부터 발육되어 나오는 숫자에 따라 단일형 또는 군집형으로 분류된다.

\*Corresponding author. E-mail: hosanna@andong.ac.kr

Apocrita의 벌아목은 가장 많은 기생성 곤충류를 가지고 있는 분류군으로 해충방제적 입장에서 많은 주목을 받아 오고 있다. 특히, 맵시벌상과에 속하는 일부 아과에서는 동물 바이러스 가운데 유일하게 조각형 계놈을 가지고 있는 공생바이러스인 폴리드나바이러스(polydnavirus)를 소유하고 있다(Krell *et al.*, 1982).

최초의 폴리드나바이러스는 이들 기생봉의 난소받침추출물(calyx fluid)의 전자현미경 관찰로부터 비롯된다. 맵시벌과에 속하는 *Venturia canescens*의 난소받침추출물은 바이러스와 유사한 구조의 알갱이들(virus-like particle: VLP)을 포함하였고, 유사한 맵시벌과 기생봉류에서는 DNA가 함유된 VLP가 발견되었다(Vinson and Scott, 1975; Krell *et al.*, 1982). 이후 이들 DNA성 VLP들은 구조와 생활사를 토대로 새로운 바이러스 과인 Polydnaviridae로 명명되었다(Brown, 1986; Stoltz *et al.*, 1995).

성공적 기생 생활사를 이루기 위해서 기생봉은 대상 곤충의 생리를 교란하여 자신의 생존과 발육에 유리하게 전환시켜야 한다. 이를 위해 폴리드나바이러스는 대상 곤충의 면역을 억제시키고, 발육기간을 지연시키는 등 기주 기생봉의 발육을 도와주게 되어 필수적 공생관계를 유지하는 것으로 밝혀지고 있다(Webb and Strand, 2005; Ibrahim and Kim, 2006). 즉, 폴리드나바이러스의 유전적 및 기능적 분석은 기주 기생봉의 기생생리를 이해하게 하며, 또한 이들 사이의 공생적 관계를 규명하게 한다. 이는 해충 방제라는 측면에서 볼 때, 폴리드나바이러스 유래 유용유전자의 탐색과 이를 이용한 새로운 해충 방제 전략을 세울 수 있어 연구의 가치를 높이고 있다.

본 중설은 폴리드나바이러스의 일반적 특징과 기주 기생봉의 기생생리에 비춰 이들 바이러스의 기능성을 소개한다. 또한 이러한 기존 정보와 추후 연구 방향을 토대로 새로운 해충 방제 전략을 논의하려 한다.

## 1. 폴리드나바이러스 분류

폴리드나바이러스가 발견되는 맵시벌상과(Ichneumonoidea)는 약 100,000 종 이상을 포함하는 큰 분류군으로 일반적으로 9개 과가 포함된다(Dowton and Austin, 1994). 이들 가운데 맵시벌과와 고치벌과 만이 폴리드나바이러스를 소유하고 있는 것으로 나타났다. 맵시벌과의 경우 Campopleginae와 Banchinae의 2개 아과에서, 고치벌과의 경우 Cardiochilinae, Microgastrinae, Miracinae, Cheloninae의 4개 아과에서만 폴리드나바이러스가 발견

되고 있다. 이들 아과에 속한 곤충 종수를 살펴보면 Campopleginae가 9,000종, Banchinae가 4,000종, Cardiochilinae가 500종, Microgastrinae가 12,000종, Miracinae가 80종, Cheloninae가 5,000종 등 약 30,000종이 넘는 것으로 추정된다(Webb and Strand, 2005). 물론 이들 모든 종들에서 폴리드나바이러스의 존재를 확인한 것은 아니지만, 기주 곤충의 종 다양성에서 우리는 폴리드나바이러스의 다양한 유전적 가능성을 유추해 볼 수 있다.

맵시벌상과 가운데 두 개의 과에서만 발견된다는 것과 이들 기생 생리의 유사성을 고려하여 볼 때, 이들 두 과에서 비롯된 폴리드나바이러스는 단일 기원을 가질 것으로 가정해 볼 수 있다. 그러나 이들 두 과에서 각각 공생하는 폴리드나바이러스는 형태적 그리고 염기서열의 뚜렷한 차이점을 보여 서로 다른 독립적 발생 기원의 가설을 뒷받침하고 있다(Quicke *et al.*, 2000; Whitfield and Asgari, 2003). 결국 폴리드나바이러스는 두 개의 독립된 바이러스 분류군을 갖게 되어, 맵시벌과에 공생하는 폴리드나바이러스는 이크노바이러스(Ichnovirus: IV), 고치벌과에 공생하는 폴리드나바이러스는 브라코바이러스(Bracovirus: BV)로 대별된다. 즉, Polydnaviridae 과에 두 개의 속인 IV와 BV로 구성된다(Webb *et al.*, 1998). BV의 경우, 형태학적 그리고 분자학적 결과를 토대로 단일계통학적 기원을 갖는 것으로 추정된다(Whitfield, 2000).

## 2. 폴리드나바이러스 생활사

폴리드나바이러스 생활환은 이 바이러스의 존재 위치에 따라 크게 두 가지로 나뉘어서 이해될 수 있다. 이 바이러스 계놈은 DNA 이중 나선형으로 기주 기생봉 염색체에 프로바이러스 형태로 존재할 때는 흩어진 사슬형 DNA 모습을 지니게 되나, 복제되어 nucleocapsid 형태의 바이러스 입자로 전환될 경우는 이들 조각 DNA는 다수의 고리계놈을 형성하게 된다. 이때 BV의 경우는 각 nucleocapsid에 고리계놈이 한 개씩 들어가나(Gruber *et al.*, 1996), IV는 capsid의 크기로 볼 때 전체 고리계놈이 함께 들어갈 수 있을 것으로 추정된다. 즉, 폴리드나바이러스 복제는 기주 기생봉 염색체의 복제와 함께 일어나는 수직적 세대진행형 복제와 바이러스 입자로 전환되어 기생봉 알과 함께 피기생자로 이전되는 수평형 복제로 나뉘어 설명되어 진다(Stoltz, 1993; Webb, 1998). 수직적 세대진행형 복제는 바로 기주 기생봉 알을 통해, 이 알이 성공적으로 발육함에 따라 바이러스 자신도 다음 세대를 형성

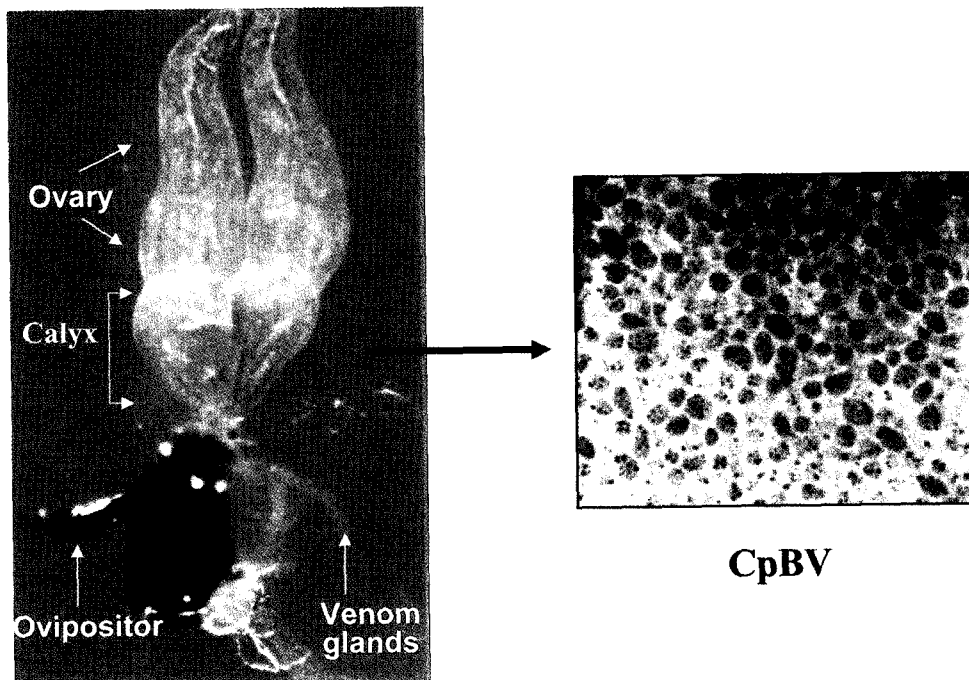
할 수 있게 된다. 반면에 수평형 복제는 바이러스 게놈이 직접 피기생체 조직으로 침입하여 자신의 유전자 발현을 이룰 수 있도록 바이러스 DNA 전달 수단으로 설명될 수 있다. 즉, 수평형 복제를 통해 유용 유전자들이 발현되고, 이는 피기생체의 생리를 교란하게 되고 결국 바이러스의 게놈이 있는 기생봉 알의 발육을 도모함으로써 수직적 세대진행을 돕게 된다.

폴리드나바이러스의 복제는 성충조직이 분화되는 후기 용기간에 시작되어 성충시기까지 진행된다(Norton and Vinson, 1983; Kim *et al.*, 2004). 복제 속도는 성충시기에 더 높게 일어나는 것으로 관측되고 있다(Volkoff *et al.*, 1995). 바이러스 복제는 암컷 난소 기관에서 비대하게 발달된 난소받침세포에 국한되어 일어나고(Fig. 1), 복제의 시기를 알리는 주요한 내분비 신호는 탈피호르몬 농도 증가와 연관이 있는 것으로 이해되고 있다(Webb and Summers, 1992).

폴리드나바이러스 가운데 IV의 DNA 복제는 프로바이러스 DNA가 기생봉 게놈 DNA로부터 절단되어 나오며, 이는 다시 rolling circle 기작으로 DNA 증폭과 고리게놈 전환이 이뤄진다고 제안되었다(Savary *et al.*, 1997; Webb, 1998). 그러나 상이한 DNA 복제 기작 모델이 BV를 토대

로 제시되었다(Pasquier-Barre *et al.*, 2002; Marti *et al.*, 2003). BV의 경우는 폴리드나바이러스 게놈이 기생봉 염색체의 일정 위치에 군집하기 때문에 각각의 DNA 조각으로 절단되지 않고, 폴리드나바이러스 게놈 전체를 포함한 부분이 모두 절단되고, 절단된 DNA 영역은 복제되고, 이후 고리게놈으로 전환되게 된다. 고리형으로 전환 이후에는 더 이상 DNA 복제가 이뤄지지 않는다.

기생봉 게놈에 존재하는 폴리드나바이러스의 게놈은 전이인자와 유사하게 자리 잡고 있으며, 이 말단결합 부위의 구조는 세균류에서 발견되는 *Hin* 재조합 부위와 유사성을 가지고 있다(Gruber *et al.*, 1996; Savary *et al.*, 1997). 복제 과정 동안 기생봉 게놈에서 사슬형으로 존재한 폴리드나바이러스 DNA 조각부위는 양쪽 말단 반복부위의 재조합을 통해 유리되어 에피솜(episome) 형태가 되며, 이후 다시 기생봉 게놈으로 삽입되지 않는 것으로 알려졌다(Theilmann and Summers, 1987, 1988). 그러나 폴리드나바이러스를 배양세포에 처리하는 경우 일부 DNA 조각이 배양세포 게놈으로 삽입될 수 있다(Kim *et al.*, 1996; McKelvey *et al.*, 1996). 이러한 바이러스 게놈의 삽입은 전이인자에 기인된 것이라기보다는 기주 게놈과 상동재조합(homologous recombination)에 기인된 것



**Fig. 1.** Reproductive organ of female *Cotesia plutellae* and its symbiotic polydnavirus, *C. plutellae* bracovirus ('CpBV'). A *C. plutellae* female (5 days old after adult emergence) was dissected for observation of internal ovary and external ovipositor structures under a stereomicroscope at 50 × magnification. For CpBV observation, hypertrophied calyx area was cross-sectioned and observed under a transmission electron microscope at 27,800 × magnification (Bae and Kim, 2004).

으로 해석된다(Volkoff *et al.*, 2001).

난소받침세포에서 복제된 폴리드나바이러스는 단백질 외막에 둘러싸이면서 비로소 입자형태의 바이러스 구조를 이루며 난소소관 상피세포로부터 방출되게 된다. IV의 경우 돌기분비(budding) 방식으로 상피세포로부터 방출되면서 제2차 외막을 얻게 되어 이중 바이러스 외막을 지니게 된다(Volkoff *et al.*, 1995). 그러나 BV의 경우 세포파괴(cell lysis)를 통해 난소소관 내강으로 나오게 되어 바이러스 자신의 단일외막을 지니게 된다(Stoltz *et al.*, 1976). *Chelonus inanitus* BV (CiBV)의 복제 과정에 대해서 형태학적 연구가 실시되었다(Wyler and Lanzrein, 2003). CiBV의 경우 복제가 시작되는 시기에 기주 기생봉의 난소받침 상피세포의 핵이 비대해지고, DNA 함량 증가가 일어난다. 이후 바이러스 입자를 이루는 단백질이 핵으로 이송되고, 바이러스형성스트로마(virogenic stroma) 구조가 보이게 된다. 이때 핵 안에 바이러스 입자들이 가득 채워지면, 핵막이 붕괴되고, 세포막도 붕괴되면서 CiBV가 난소관내로 방출된다. 그러므로 BV를 형성하는 난소받침 세포들은 계속해서 기원세포로부터 재생되어야 한다. 바이러스가 방출되면서 파괴된 세포 조각들은 다시 상피세포에 의해 제거되어 산란관 내강으로는 이러한 세포 조각들이 존재하지 않게 된다(Wyler and Lanzrein, 2003).

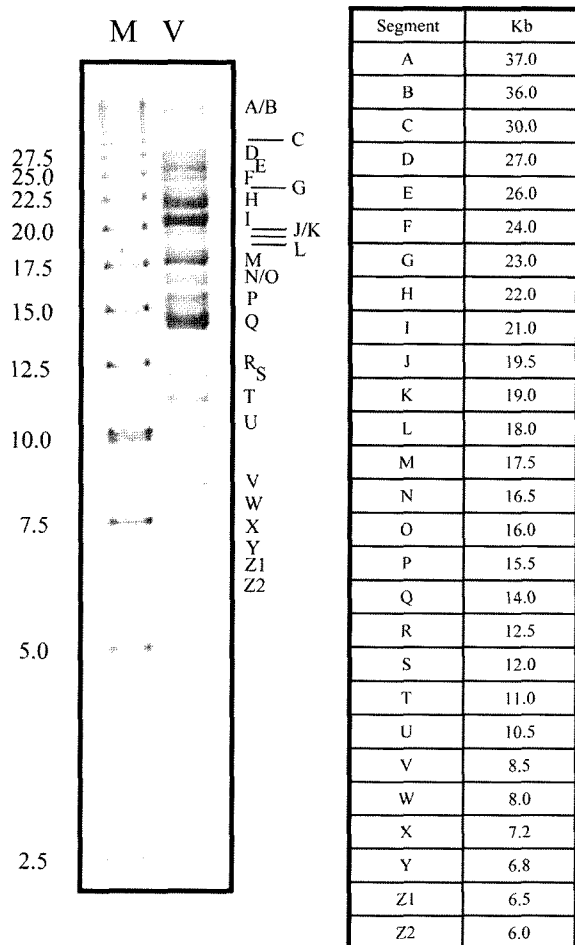
기생봉의 산란과 함께 대상 곤충의 혈강으로 들어간 폴리드나바이러스는 대상세포로 침입하게 된다. 다양한 세포가 폴리드나바이러스의 침입을 허용하지만, 일반적으로 혈구세포에서 가장 많이 나타난다(Li and Webb, 1994; Lee *et al.*, 2005; Ibrahim *et al.*, 2005; Kim *et al.*, 2006; Ibrahim *et al.*, 2006). 이러한 이유는 폴리드나바이러스의 세포내 이동과정을 살펴보면 이해할 수 있다. 즉, 바이러스 외막이 대상 세포조직의 기저막과 융합하고, 다시 내막이 다음 단계의 세포막과 융합하게 되면, 폴리드나바이러스 입자들이 세포로 들어가게 된다. 다시 핵막의 핵공에 nucleocapsid가 박히게 되면 내부의 바이러스 DNA가 핵내로 들어가게 된다. 혈구세포는 기생과 함께 혈강으로 들어온 폴리드나바이러스가 가장 먼저 만날 수 있는 위치에 있으며 기저막이 없기 때문에 폴리드나바이러스의 세포내 침입을 쉽게 허용할 수 있게 한다. 핵내로 들어간 폴리드나바이러스는 고리형의 DNA를 유지하게 되며, 이들이 포함하고 있는 여러 유전자들의 발현이 이뤄지게 된다. 폴리드나바이러스의 유전자 발현은 기생봉의 산란 이후 24시간 이내에 이뤄질 수 있으며, 이후 기생봉의 발육이 마칠 때까지 계속해서 이뤄지는 경우가 있지만

(Theilmann and Summers, 1988; Strand *et al.*, 1992), 일부는 매우 제한된 시기에만 바이러스 발현이 있거나 (Asgari *et al.*, 1996), 오히려 지연된 이후 발육 후기에 발현되는 경우도 있다(Johner *et al.*, 1999).

### 3. 폴리드나바이러스 유전체학

현재까지 BV로서 2개(*Cotesia congregata* bracovirus (CcBV)와 *Microplitis demolitor* bracovirus (MdBV)) 그리고 IV로서 1개(*Camponotus pennsylvanicus* ichnovirus (CsIV))가 전체 게놈 서열이 분석되었다(Espagne *et al.*, 2004; Webb *et al.*, 2006). 또한 *C. plutellae* bracovirus (CpBV)를 비롯한 여러 다른 폴리드나바이러스도 현재 게놈 분석 중에 있다(Choi *et al.*, 2005). 폴리드나바이러스 게놈을 이루는 고리게놈 숫자는 6-50개 이상까지 종에 따라 다르며, 각 고리의 크기는 작게는 2 kb에서 30 kb 이상까지 다양하다(Webb, 1998). 일부 고리게놈은 다른 것에 비해 훨씬 복제가 많이 되어 있는 것을 분리된 고리게놈의 전기영동패턴에서 알 수 있다(Fig. 2). 일반적으로 BV가 IV에 비해 고리게놈 숫자가 적고, 크기는 큰 것으로 알려지고 있다(Kroemer and Webb, 2004). 전체적으로 폴리드나바이러스 게놈 크기는 최소 150에서 500 kb 이상까지 다양하게 알려지고 있다(Webb and Strand, 2005). 그러나 일부 게놈 분석은 전기영동 상에서 각 고리게놈의 분리패턴에 따라 이뤄진 것으로 각 고리게놈의 초나선 정도에 따라 동일한 고리게놈도 다르게 나타날 수 있는 오류가 있다. 또한 일부 고리게놈은 이들 내에 존재하는 말단반복서열을 중심으로 다시 재조합 및 분리(segment nesting)가 이뤄져서 게놈 크기의 과대평가가 이뤄질 수 있다. 기생봉 게놈에 존재하는 폴리드나바이러스 사슬형 게놈은 IV의 경우 염색체 상에 흩어져 분포하나, BV의 경우 한 염색체에 집중적으로 자리하고 있는 것으로 보인다(Fleming and Summers, 1986; Belle *et al.*, 2002).

현재까지 게놈 분석이 이뤄진 폴리드나바이러스들의 공통된 게놈 특징(Table 1)을 살펴보면 다음과 같다. 첫째로, 폴리드나바이러스 게놈은 70% 이상의 많은 비암호영역(noncoding)을 함유하는 낮은 유전자 밀도를 보인다. 많은 폴리드나바이러스 유래 유전자들은 기존의 다른 종류의 바이러스에서 발견되는 유전자와 달랐다(Kroemer and Webb, 2005; Kim *et al.*, 2006). 또한 이들 유전자들은 폴리드나바이러스 자체의 증식에 관한 유전자는 없고, 주로 기생에 관련된 병원성 관련 유전자들로 구성되었다



**Fig. 2.** Genome segment structure of *Cotesia plutellae* bracovirus (CpBV). CpBV genome was extracted by the method described by Kim and Kim (2004) and separated on 0.3% agarose gel at 50 V for 8 h. 'V' represents CpBV genome DNA (2  $\mu$ g). 'M' represents 2.5 kb marker (Takara, Japan). DNAs were stained with ethidium bromide and photographed. Twenty seven segments were identified and estimated in their genome size (right table). Total CpBV genome size was estimated to be about 471 kb by adding all segment sizes.

(Blissard *et al.*, 1989; Cui and Webb, 1997; Strand *et al.*, 1997). 유사 유전자들이 각각의 유전자군(family)을 이루었으며, 이는 유전자 중복 및 분화과정으로 유래되었을 것으로 추정된다(Friedman and Hughes, 2006).

폴리드나바이러스 유전자들은 이들의 발현 패턴에 따라 구분될 수 있어, Class I 유전자는 기생봉에서 발현되는 유전자, Class II는 피기생체에서 발현되는 유전자 그리고 Class III는 기생봉과 피기생체 모두에서 발현되는 유전자로 나뉘게 된다(Theilmann and Summers, 1987, 1988; Stoltz, 1993). CsIV에서 발견되는 p12 유전자는 이 바이러스의 Y 고리계놈에 위치하면서 기생봉에서 발현되어 바이러스 외막을 이루게 되기 때문에 Class I에 속하게 된다(Deng and Webb, 1999). Class III에 속하는 유전자는 CsIV의 rep 유전자 군으로 기생봉 난소소관과 피기생체 모두에서 발현체를 발견할 수 있어 여기에 속하게 된다(Hilgarth and Webb, 2002; Volkoff *et al.*, 2002). 이 외에 대부분 알려진 폴리드나바이러스 유전자들은 Class II에 속하여 피기생체의 발육과 면역 생리를 교란시키게 된다. 그러나 바이러스 단백질을 이루면서 기생봉 계놈에 위치하는 CsIV의 p44 유전자는 바이러스 계놈에 존재하지 않기 때문에(Deng *et al.*, 2000) 비록 바이러스의 구성성분이지만 어떠한 부류에도 속할 수 없다. 다음은 이러한 폴리드나바이러스 유전자군을 살펴보면서 이들 유전자 구성의 의미를 알아보려한다.

### 3.1. Cys-motif 유전자군

여러 개의 시스테인 아미노산이 매우 일정한 위치에 존재하는 것이 이 유전자군의 특징이다(Blissard *et al.*, 1987; Dib-Hajj *et al.*, 1993). 이 단백질의 삼차원구조를 살펴보면, 이들 시스테인이 이황화결합을 형성하여 특유의 시스틴 매듭구조를 지니게 된다(Einerwold *et al.*,

**Table 1.** Genome features of three full sequenced polydnaviruses<sup>1</sup>

Genomic features	CcBV	MdBV	CsIV
Size (bp)	567,670	189,088	246,707
# Segments (size, bp)	30 (4,981-41,573)	15 (3,611-34,334)	24 (6,138-19,557)
A+T ratio (%)	66	66	59
Coding region (%)	27	17	29
# Putative genes	156	61	101
Intron-containing genes (%)	6.8	14	10
Annotated genes or families	ptp, vankyrin, cys-knot motif, cystatin	ptp, vankyrin, tRNA, egf-motif, glc	rep, cys-motif, vankyrin, vinexin, N-family

<sup>1</sup> CcBV (*Cotesia congregata* bracovirus), MdBV (*Microplitis demolitor* bracovirus), CsIV (*Campoletis sonorensis* ichnovirus)

2002). 이들은 또한 엑손/인트론의 위치, 소수성 시그널펩타이드, N-말단 탄수화물 부착 위치가 일정한 특징을 가지고 있다. CsIV에서는 10개의 cys-motif 유전자가 존재하며, 다수의 cys-motif 유전자의 존재는 이들이 기생기간 동안 서로 다른 시기에 발현하여 각각의 특징적 생리작용을 보일 수 있을 것으로 제안되었다(Blissard *et al.*, 1987, 1989). Cys-motif 유전자들의 기능은 기주 단백질합성 억제인자(Host translation inhibitory factor)로서 여겨지며(4-3절 참조), 이를 응용한 산업적 시도가 이뤄지고 있다(5-2절 참조).

### 3.2. Rep 유전자군

가장 큰 유전자군으로 알려진 rep 유전자군은 관독틀(open reading frame: ORF)에 일정한 크기의 반복서열이 나타나는 특징을 보인다. 최초로 540 bp 반복 서열이 여러 CsIV 계놈 조각에서 나타나면서 알려지기 시작했으며(Theilmann and Summers, 1987, 1988), 이 CsIV 계놈에 28개 ORF가 10개의 고리계놈에 흩어져 분포하고 있는 것으로 알려졌다(Hilgarth and Webb, 2002). 이 rep 염기서열은 평균 43%의 아미노산 서열 상동성을 지닌 펩타이드들을 암호화하고 있으며, 이들이 단독으로 또는 2-5개가 반복하여 직렬로 계놈 상에 자리하게 된다(Hilgarth and Webb, 2002; Volkoff *et al.*, 2002). 다양한 rep 유전자들은 서로 다른 발현 형태를 보인다. 예를 들어, CsIV의 B 조각에 위치한 rep 유전자(BHv0.9)는 한 개의 540 bp 반복서열을 지니며, 발현 mRNA가 기생체에서 발견되나, 기주 기생봉에서는 발현되지 않는다(Theilmann and Summers, 1988). 반면에 O'과 H 조각에 존재하는 rep 유전자들의 경우, rep 서열이 직렬반복으로 나타나고 피기생체와 기주 기생봉 난소관에서 모두 발현체를 발견할 수 있다. Rep 유전자는 또한 *Hyposoter didymator* IV나 *Tranosema rostrale* IV에서도 발견되어 뚜렷한 유전자군으로 자리할 수 있으나, 아직 이들 rep 유전자의 기능은 아직 알려지지 않았다(Volkoff *et al.*, 2002; Galibert *et al.*, 2003).

### 3.3. Vinnexin 유전자군

세포 사이의 간극연접(gap junction)에서 나타나는 세포 표면단백질을 connexin이라 하며, 이를 무척추동물에서는 innexin으로 부르게 된다(Phelan *et al.*, 1998). CsIV의 계놈으로부터 innexin과 상동성이 높은 유전자를 발견하

였고, 이를 바이러스에서 유래되었다하여 vinnexin으로 명명하였다(Turnbull and Webb, 2002). 혈구세포들의 연결에 간극연접이 존재하기 때문에(Grimstone *et al.*, 1967; Churchill *et al.*, 1993) 이에 대한 교란은 곤충의 면역반응에 직접적 저해를 줄 수 있다고 가정된다. CsIV에서 네 개의 vinnexin 유전자가 발견되었으며, 이 가운데 세 개의 유전자가 기생체에서 발현되는 것이 확인되었다(Turnbull *et al.*, 2005). 특별히 기생체에서 발현되는 Csvgx-q2에 대한 항체를 이용하여 이 단백질이 혈구세포표면에 발현되어 있는 것을 확인하였다(Turnbull *et al.*, 2005). 다른 유전자인 Csvgx-d1과 Csvgx-g1을 두꺼비(*Xenopus laevis*) 난모세포에서 발현시킨 후 이온전달 능력을 확인한 결과, 이들 유전자 산물들이 기능적 간극연접을 이룰 수 있음을 나타냈다(Turnbull *et al.*, 2005). 이러한 결과들로 미뤄 폴리드나바이러스가 보유하고 있는 vinnexin 유전자들은 혈구세포의 기능적 간극연접을 교란하여 기생체에 대한 방어기작인 피낭형성을 억제하는 기생인자로 사용될 가능성이 있는 것으로 추정되고 있다.

### 3.4. Vankyryn 유전자군

여러 ankyrin 배열구조 가운데 초파리의 Inhibitor NFkB(IkB)에 해당하는 Cactus와 유사한 구조를 가진 유전자군이 "vankyryn" (virus ankyrin)으로 명명되었다(Kroemer and Webb, 2005). IV와 BV 모두에서 발견되는 유전자군으로, 진화학적으로 기원이 다른 두 바이러스 분류군이 동일한 유전자군을 보유한다는 점은 이 유전자의 기생생리에 있어서 기능적 중요성은 물론이고 관련 유전자들과 더불어 수렴형진화가 진행되었다는 것을 암시하고 있다.

IkB는 면역신호전달 체계에서 중요한 NFkB의 억제인자로서, 이들 두 결합체가 세포질에 존재한다(Baeuerle and Baltimore, 1988). 주로 노랑초파리(*Drosophila melanogaster*)에서 밝혀진 면역신호에 따르면 외부인식 면역신호는 Toll 신호체계와 Imd 신호체계로 구분되어 세포내로 전달되며, 여기서 Dif와 Dorsal 신호단백질들은 Toll 신호 체계에, Rel-110은 Imd에 반응하는 각각의 NFkB이다(Hoffmann, 2003; Imler and Bulet, 2005). Dif와 Dorsal은 Cactus라는 IkB 단백질과 결합되어 불활성화 상태로 존재하며, Rel-110은 Relish라는 IkB와 결합되어 있다(Dushay *et al.*, 1996). 이들의 결합은 상호 ankyrin 반복영역을 공유함으로 이뤄진다(Baeuerle, 1998). 외부 인식 신호와 함께 이들 IkB들의 조절 부위가 인산화되면 이는 ubiquitin의 결합을 허용하게 되고, 이후 단백질분해효

소 집합체에 의해 IκB가 분해되면, NFκB가 방출되게 된다. 방출된 NFκB는 노출된 핵내 이동신호를 통해 핵 안으로 이동하고, 다양한 면역관련 유전자들(*lectin*, *dipteracin*, *cecropin*, *drosocin*, *drosomycin*, *defensin*, *attacin*, *lysozyme*)의 프로모터 영역에 결합하여 이들 유전자의 발현을 유도하게 된다(Sun and Faye, 1992; Engstrom *et al.*, 1993; Kappler *et al.*, 1993). 이후 본래 구조로 재결합된 IκB는 핵 안으로 침입하여 NFκB와 다시 결합하고, 세포질로 원상복귀하게 한다(Zabel and Baeuerle, 1990; Arenzana-Seisdedos *et al.*, 1997). 이러한 시나리오는 vankyrin 유전자군들이 기생체 곤충의 면역신호 전달 체계에 교란을 피할 것이라는 추측을 가능하게 하며, 최근의 연구들을 살펴보면 이러한 가설을 뒷받침하고 있다.

프루텔고치벌(*Cotesia plutellae*) 폴리드나바이러스(CpBV)에서 유래된 vankyrin의 일종인 CpBV-IκB는 유사성이 높은 초파리의 Cactus 유전자 구조와 비교하여 볼 때 6개의 ankyrin 반복 영역 가운데 1, 2번째 영역을 제외하고 나머지 4개의 영역에서 유사한 구조를 보유했다(Kim *et al.*, 2006). Ankyrin 반복서열은 'TPLHLA' 서열을 중심으로 기본 33개의 아미노산 배열을 보이며, IκB를 비롯하여 세포골격 단백질, 세포주기조절자인 Swi6, 발육조절자인 Notch, 독소유전자인 α-latroxin에서도 발견된다(Bennett, 1992; Hatada *et al.*, 1992; Ray *et al.*, 1995; Sedgwick and Smerdon, 1999; Andrade *et al.*, 2001). 이들 단백질에서 ankyrin 구조는 단백질과 단백질 사이에 결합과 신호전달에 중요한 역할을 담당하게 된다. 그러나 CpBV-IκB의 ankyrin 반복 서열은 IκB의 ankyrin 과 가장 높은 상동성을 보였다. 특별히 CpBV-IκB가 보유하고 있는 4개의 ankyrin 반복 영역은 NFκB와 대부분의 연결점을 가지고 있어 이들의 사이 결합에 최소 단위로 대표할 수 있다(Huxford *et al.*, 1998). 흥미 있게도 진화적 관련성이 매우 적은 포유동물의 병원성 바이러스인 ASFV가 CpBV-IκB와 유사한 IκB 유전자를 함유하고 있으며, NFκB인 p50/p56의 기능을 교란하는 것으로 알려지고 있다(Revilla *et al.*, 1998). CpBV-IκB는 초파리의 Cactus와 비교하여 볼 때 또한 N 말단 신호처리영역과 C 말단 PEST 영역이 결실된 구조를 나타냈다. 전형적 IκB의 N 말단에 두 개의 세린 아미노산이 매우 보존적 서열(DSGΨXS; Ψ는 소수성아미노산, X는 임의의 아미노산)에서 나타난다(Karin, 1999; Shirane *et al.*, 1999). 면역신호에 따라 이 세린 부위가 인산화되면, ubiquitin 단백질에 의해 인식되고, 이를 단백질 분해 효소에 의해 IκB가 분해되고, 결과적으로 NFκB가 IκB와의 결합에서 방출되

게 된다(Burke *et al.*, 1999; Karin, 1999; Latimer *et al.*, 1998; Shirane *et al.*, 1999; Lin *et al.*, 2000; Senftleben *et al.*, 2001). 이와 유사하게 C 말단 부위도 인산화되어 단백질 분해효소에 노출되게 된다(Beg and Baldwin, 1993; Liu *et al.*, 1997). 즉, CpBV-IκB는 NFκB와 결합할 수 있는 최소 ankyrin 반복 서열은 유지하되, 세포내 신호 체계에 의해 IκB가 조절되는 부위는 결실된 구조를 지니고 있다. 그래서 CpBV-IκB는 NFκB를 항구적으로 결합하여 이 신호체계를 비가역적 억제상태로 유도할 수 있다는 것을 의미하게 된다. MdBV에서 유래된 IκB는 초파리의 NFκB 단백질인 Dif, Dorsal 또는 Relish와 결합할 수 있고, 이러한 결합은 이들 NFκB의 DNA 프로모터 결합을 방해하여, 궁극적으로 항생펩타이드 유전자 발현을 억제시켰다(Thoetkiattikul *et al.*, 2005). CsIV에서 유래된 7개의 서로 다른 IκBs는 조직별 발현 특이성을 보였고, 발현 단백질이 핵내에서도 존재하는 것을 보여, 이들 IκB가 NFκB의 신호체계를 억제할 수 있다는 것을 뒷받침했다(Kroemer and Webb, 2005).

CpBV는 최소한 9개의 IκB 유전자(378-1,059 bp)를 포함하고 있다(Kim *et al.*, 2006). 이는 420-579 bp 크기의 IκB를 각각 7개씩 포함하고 있는 MdBV와 CsIV 보다 많고, ORF의 크기도 다양하였다. 그러나 일부 CpBV의 IκB는 정확한 발현체의 크기를 확인할 필요가 있어서 월등히 크기가 큰 CpBV-ANK1과 CpBV-ANK7은 좀 더 분석해 볼 필요가 있다. 여하튼 다양한 IκB가 CpBV 계통에 존재한다는 것은 이상에서 기술한 NFκB 신호체계 교란을 하는데 다양성이 필요하였음을 추측하게 한다. 앞에서 서술하였듯이 NFκB는 동형 또는 이형이량체로 존재하여, 포유동물의 경우 IκBα는 p50-p60 이량체 NFκB, IκBβ는 p50-cRel 이량체 NFκB, IκBε는 p60가 포함된 동형 또는 이형이량체 NFκB 그리고 Bcl-3는 p50 또는 p52 동형이량체와 각각 결합하게 된다(Simeonidis *et al.*, 1997). 곤충에서도 초파리는 세 종류의 NFκB 단백질(Dif, Dorsal, Relish)이 동형 또는 이형이량체로 결합하는 것으로 보이고, 이들은 서로 다른 유전자 발현에 관여하는 것으로 여겨진다(Han and Ip, 1999; Uvell and Engstrom, 2003).

CpBV가 다양한 IκB를 가져야 할 또 다른 이유는 NFκB 관련 유전자 발현이 매우 다양하다는 것이다(Kim *et al.*, 2006). De Gregorio *et al.* (2001)은 초파리에서 NFκB 신호와 관련지어 230개 유전자 발현이 촉진되며 반면에 170개 유전자는 발현이 억제된다는 것을 보였다. 서로 다른 CsIV의 IκB는 크게 혈구세포에서 주로 발현하는

종류와 지방체에서 발현하는 종류로 나눌 수 있었다 (Kroemer and Webb, 2005). 즉, 조직별로 다양하게 나타낼 수 있는 기주 면역 반응 또는 발육 과정을 CpBV가 다양한 IkB를 지남으로 교란시킬 수 있다고 사려된다. 고치별 기생과 관련지어 IkB의 교란 작용은 피낭형성과 같은 세포성면역의 억제작용을 가정할 수 있다. 이는 초파리에서 보고되었듯이 NFkB에 의해 조절되는 요인들이 피낭형성 과정에 이용된다는(Irving *et al.*, 2005) 사실에서 설득력을 갖는다. 또 다른 관점으로 배추좀나방이 보일 수 있는 항바이러스 기작에 대해 CpBV 자신을 보호하기 위해서 IkB가 NFkB 신호 체계 가운데 항바이러스 기작과 관련 높은 Toll 신호체계(Zamboni *et al.*, 2005)를 무력화 한다는 가설이다. 이 가설에 대한 간접적 증거로서 프루텔 고치별에 기생된 배추좀나방은 핵다각체바이러스 섭식에 따른 항바이러스 기작으로 여겨지는 소화관 상피세포 멜라닌 반응이 억제되는 것을 발견하였다(Kim *et al.*, 2006). 또한 기생된 배추좀나방 소화관에 CpBV-IkB가 발현되는 것을 보여, 간접적으로 CpBV-IkB가 항바이러스 기작을 교란하는 것으로 추정하게 했다. 곤충에 있어서 항바이러스 기작은 아직 많이 연구되지 않았지만, 벡콜로바이러스에 대해서는 일반적으로 감염 상피세포의 이탈과 기타 감염 세포의 세포자연치사가 주요한 항바이러스 기작으로 알려지고 있다(Clem, 2005). 특별히 세포자연치사는 다른 세포성면역 반응과 이뤄질 때 감염 바이러스의 증식 억제는 물론이고, 파괴에 이르게 할 수 있다. 바이러스 섭식에 따른 붉은 멜라닌 반점은 벡콜로바이러스 감염부위로 여겨질 수 있다. 이러한 이유는 높은 농도의 바이러스를 감염시킬수록 이러한 소화관 반점 지수는 높아졌다(미발표자료). 또한 프루텔고치별로 기생된 배추좀나방은 같은 농도의 벡콜로바이러스 감염에도 낮은 반점지수를 보여, 세포자연치사의 억제뿐만 아니라 일반적으로 기생에 따른 세포성 면역반응의 저하(Bae and Kim, 2004) 이러한 반점저하의 원인으로 여겨진다. 그러나 아직 이러한 소화관 반점이 핵다각체바이러스 감염 부위라는 직접적 증거가 없고, 또한 기생된 배추좀나방에서 반점저하의 원인이 CpBV-IkB라는 데는 보다 명확한 증거가 필요하다. 이를 위해 표식된 핵다각체바이러스를 섭식시키고, 반점 부위에서 이러한 표식을 추적하는 연구가 필요하며, CpBV-IkB의 발현을 억제시키는 방법을 동원하여, 이 유전자가 이러한 항바이러스 기작을 교란한다는 증거를 확보하여야 한다.

### 3.5. PTP 유전자군

세포내 신호관련 물질들의 인산화수준은 이들의 신호 과정에서 중요한 변수가 된다. 이를 조절하는 두 길항효소가 protein tyrosine kinase (PTK)와 protein tyrosine phosphatase (PTP)이며, 두 효소의 상대적 활성에 따라 세포내 인산화가 결정되어진다. 인체 계통에서 살펴보면 다수의 이들 효소 유전자를 발견하였고, 여기서 PTP의 숫자(107개)가 PTK의 숫자(90개)보다 많아 이들의 복잡한 관계성을 암시하고 있다(Alonso *et al.*, 2004). BV를 중심으로 많은 PTP 유전자들이(CcBV에서 27개, TnBV에서 13개, MdBV에서 13개, CpBV에서 35개 이상) 현재까지 발견되어 하나의 독립된 유전자군을 이룰 수 있게 되었다(Provost *et al.*, 2004; Webb *et al.*, 2006; Ibrahim *et al.*, 2007).

PTP는 크게 classical, dual-specific 그리고 small molecular 형태로 나뉜다. 또한 classical PTP는 다시 세포막 PTP (receptor PTP)와 세포내 PTP (cytosolic PTP)로 다시 나뉜다. 폴리드나바이러스가 가지고 있는 PTP는 classical 그리고 세포내 형태에 속하며, dual-type에 속한 벡콜로바이러스 유래 PTP와 구별된다(Provost *et al.*, 2004; Ibrahim *et al.*, 2007). PTP의 삼차원구조가 잘 알려진 인체의 PTP1B와 비교하여 보면 폴리드나바이러스 유래 PTP 단백질들은 10개의 아미노산서열 보존영역에서 일치치를 보인다. 이 가운데 PTP loop 영역에 시스테인 존재에 따라 PTP의 활성을 결정하게 되는데, 이를 중심으로 BV들이 가지고 있는 PTP를 활성과 비활성 유전자로 나눌 수 있다. 다양한 폴리드나바이러스의 PTP는 피기생체의 발육 시기와 조직에 따라 발현양상에서 차이를 보이고 있다(Provost *et al.*, 2004; Ibrahim *et al.*, 2007).

폴리드나바이러스 PTP의 기능을 이해하기 위해 PTP와 관련된 병원체들의 병원기작을 살펴본다. 편모충류인 *Leishmania donovani*의 전편모형(promastigote)이 대식세포로 침입할 때 PTK에 의해 액틴 중합반응이 유도되어 세포내로 들어가게 되는데, 이때 PTP 활성은 이를 억제하는 것으로 알려진다(Ghosh and Chakraborty, 2002). 이러한 PTK 활성과 병원체 포식작용을 교란하기 위해 병원체 유래 PTP가 동원된다. 즉, 대식세포 막단백질 가운데 인테그린  $\beta 1$  수용체분자가 액틴분자 재배치를 조절하며, 이에 관여하는 신호전달과정을 병원체가 가지고 있는 PTP가 교란시키면 면역억제를 유도하게 할 수 있게 된다. 예를 들어, 병원성 세균인 *Yersinia pestis*의 PTP 병독성 인자인 YopH와 세포독성 YopE를 혈강내로 주입시키면,



대식세포의 액틴재배치에 교란이 유발되어 포식작용이 억제된다(Bleves and Cornelis, 2000).  $\beta$ -인테그린 단위체들이 일부 곤충(*Pseudoplusia includens*)에서 발견되었고, 이 단백질이 곤충 혈구세포의 액틴분자 재배치에 관여한다는 것이 제시되었기 때문에(Lavine and Strand, 2003), BV가 가지고 있는 PTP 유전자 산물들이 이러한 신호전달 과정을 교란함으로써 피기생체의 면역억제를 유도할 것으로 추정되고 있다. CpBV-PTP들의 기능연구를 진행하면서 이들 PTP류가 기주 배추좀나방의 세포성면역 반응을 억제하는 것이 알려졌다(Ibrahim *et al.*, 2007; Ibrahim and Kim, 2007). 기생된 배추좀나방의 혈구세포의 PTP 활성 수준이 크게 저하되는 것을 발견하고, PTP 활성저하가 세포성면역 활성저하로 유도된다는 것이 PTP에 특이적 억제자인 sodium orthovanadate를 처리하였을 때 얻어졌다(Ibrahim *et al.*, 2007). 다양한 CpBV-PTP들 가운데 활성 PTP1과 비활성 PTP5를 혈구세포에 주입시킨 후 각각의 PTP 활성과 세포성면역반응을 분석한 결과 PTP1은 혈구세포활성을 증가시키는 반면, PTP5는 오히려 PTP 활성을 낮추는 결과를 얻었고, 두 유전자 모두는 세포성면역반응을 억제시켰다. 다시 RNAi로 주입하여 상응하는 폴리드나바이러스 PTP 유전자 발현을 억제시킨 결과 세포성면역이 회복되었다(Ibrahim and Kim, 2007). 이러한 결과는 CpBV-PTP류가 기주 면역억제에 직접 관여한다는 것을 의미한다.

#### 4. 폴리드나바이러스와 곤충생리교란 기작

다양한 폴리드나바이러스의 유전자 계놈을 분석하면서, 이들의 유전자군을 동정하였고, 이들을 중심으로 기생에 따른 피기생체의 면역억제 현상과 발육 교란을 설명하기 위한 다양한 가설이 세워지고 있다. 이를 정리하여 보면 폴리드나바이러스에 의한 피기생체 기주범위결정, 세포성면역억제, 기주 단백질합성억제 그리고 내분비계 교란 기작으로 나누어 볼 수 있다.

##### 4.1. 폴리드나바이러스 기주 범위 결정

기생봉의 기주 결정에 있어서 중요한 생리적 인자는 피기생체의 면역반응 억제와 관계된다. 이러한 결론은 기생을 시키지만, 기주 면역 작용에 의해 치사되는 *C. flavipes*와 준기주인 *Manduca sexta*의 관계에서 볼 수 있다(Rodríguez-Pérez *et al.*, 2005). 이 시스템에서 기생

봉은 기주의 유충 전체 기간(1령-전용)에 걸쳐 기생이 가능하나 기생된 알은 모두 2시간 이내에 기주의 포낭형성 면역 반응에 의해 치사되게 된다. 즉, 폴리드나바이러스는 면역억제 기능을 가지고 있지만, 이들 유전자의 발현유무가 기생봉의 기주범위를 결정하는데 결정적 역할을 담당하게 된다. 또 다른 예로서, *C. sonorensis*의 경우 이들이 보유하는 CsIV의 지속적 발현과 이중 VHv1.4 유전자의 발현량 정도가 대상 곤충의 감수성 결정에 영향을 주었다(Cui *et al.*, 2000). 유사한 결과가 *C. congregata*에서도 발견되어 CcBV의 유전자 일종인 EP1의 발현량이 기주의 감수성과 상관성이 있다고 밝혀졌다(Harwood *et al.*, 1998). 이들 유전자와 더불어 폴리드나바이러스는 혈구세포의 응집능력을 변화시켜 기생봉 알에 대한 기주 혈구세포의 포낭형성 작용을 억제시키거나, 직접 혈구세포의 세포자멸사를 유도시켜 자신과 기생봉의 생존과 발육을 도모하게 된다.

폴리드나바이러스의 종류에 따라 특이적 계놈 특성이 밝혀지면서, 폴리드나바이러스에 의한 기주 결정 가설은 이 바이러스 계놈의 분화와 연결을 지을 수 있다. 기주에 따른 특이적 면역 반응성은 폴리드나바이러스의 특이적 면역억제 유전자 분화를 촉진시킬 수 있다. 그러나 폴리드나바이러스가 갖는 비교적 폭 넓게 적용되는 곤충 면역억제 기작은 바이러스 종류와 기생된 기주의 종류를 기주 곤충의 분류학적 근연관계로 결정하기는 곤란하다(Lovallo *et al.*, 2002). 또한 이 바이러스 세대 증식이 기생봉의 세대 증식과 일치하기 때문에 비교적 바이러스 계놈 분화 속도는 독립적 바이러스가 보이는 것에 비해 느려질 수 있고, 오히려 기생봉의 계놈 유전자 분화와 유사한 것으로 보고된다(Whitfield, 2000).

##### 4.2. 액틴-세포골격 파괴와 세포성면역기작 억제

다양한 폴리드나바이러스에서 여러 면역억제인자들이 발견되었다. IV 유래의 cys-motif 유전자(Summers and Dib-Hajj, 1995; Cui *et al.*, 2000), BV 유래의 cysteine-knot motif 유전자(Strand *et al.*, 1997; Beck and Strand, 2003), cystatins (Espagne *et al.*, 2004), coiled-coil 유전자(Asgari *et al.*, 1997; Asgari and Schmidt, 2002) 그리고 CpBV15 유전자(Lee and Kim, 2007) 등의 발현체들이 혈구세포로 들어가 세포성면역기작을 억제하는 것으로 추정하고 있다. 이들 모두는 분비성단백질이고, 세포막 또는 내부로 침입하여 세포골격 형성을 억제하는 것으로 추정하고 있다. 그러나 이들이 어떠한 기작으로 세포골격

형성을 억제하는지는 알 수 없다. 이러한 세포성 면역기작을 이해하기 위해서는 혈구세포들의 행동반응을 분자수준에서 검토해야 한다.

혈구세포의 행동에서 주로 보이는 세포의 부착이나 세포질 돌기 신장은 세포표면단백질의 세포외기질(extracellular matrix: ECM) 인식과 연결 및 세포 안쪽에 존재하는 중개단백질을 매체로 세포골격 연결점을 형성하게 하여 이뤄진다. 이러한 기능을 보이는 세포표면단백질이 인테그린(integrin)으로, 내재성단백질 구조로  $\alpha/\beta$ 로 이뤄진 이형이중체 구조를 지닌다(Dedhar, 1999; Giancotti and Ruoslahti, 1999). 서로 다른 단위체 조합은 다양한 ECM 수용체를 형성하게 된다(Hynes, 1992). 더욱이 세포 안쪽의 인테그린은 talin이나 vinculin의 중개단백질을 통해 부착점복합체(focal adhesion complex)의 성분을 모으는데 중개하여 액틴-세포골격을 정렬시키게 된다(Cary *et al.*, 1999; Sattler *et al.*, 2000). 즉, 기생자의 경우 인테그린의 기능을 조절하는 것이 세포부착 및 기타 혈구행동을 교란시키는데 필수적이다.

한편 인테그린 맞물기(engagement) 또는 응집(clustering)은 외부로부터 내부로의 신호전달과정(outside-in signal transduction)을 불러일으켜, paxillin 중개단백질을 통해 Src 또는 FAK (focal adhesion kinase) family의 PTK를 활성화시킨다. 이들 초기 신호전달 과정은 다시 Ras와 Rho family GTPase를 활성화시켜 다양한 세포내 신호전달과정으로 이르게 한다(King *et al.*, 1997; Chaudhary *et al.*, 2000).

이상의 인테그린 성질을 세포부착과 세포질 돌기 신장과 비추어 나열하면 다음과 같다. 우선 인테그린이 ECM과 접촉할 경우, 몇 초 이내에 세포질 단백질인산화 효소들은 paxillin, tensin 그리고 FAK의 부착점단백질들을 인산화시킨다. 이 과정은 인테그린 응집에 따른 인산화효소들의 근접으로 상호간 인산화 촉진으로 추측된다. 이후 1분 이내에 세포내 칼슘농도가 올라가, 칼슘의존적 세포내 과정이 야기된다. 몇 분후 세포는 부착과 더불어 세포질 돌기 신장이 이뤄지게 된다. 이 과정에서 인테그린은 진행방향에 위치한 작은 부착점복합체에 몰리게 되고, 여기서 파생된 부착점점에 액틴피라멘트 긴장섬유가 걸리게 된다. 이 긴장섬유를 수축하게 되면 세포질의 장력이 부착점점으로 적용되고, 신장되는 세포질 영역이 부착점점을 지나게 된다. 이때 부착점점은 활성화와 비활성화를 교대하면서 세포이동과정을 도우게 된다. Rho-family GTPase는 세포질 신장을 위한 액틴재결합을 유도하게 된다. 앞에서 설명한 BV의 PTP 유전자군의 면역억제 기작은 이상

의 인테그린 활성화와 세포 행동변화로 비추어보면, 세포 행동 변화의 초기신호인 부착점점에 위치한 PTK에 길항적으로 작용하면서 이뤄진 것으로 유추해볼 수 있다.

면역억제의 다른 가설로서 면역억제물질의 혈구세포내로 이동하는 과정에서 수용체들의 지레작용에 따른 수용체 제거과정(leverage-mediated receptor clearance)이 제기되었다(Schmidt *et al.*, 2005). 이 가설은 대부분의 면역억제자가 혈림프의 지질수용체인 리포포린과 결합하는 성질과 혈장없이 이들 면역억제자가 혈구세포로 들어갈 수 없다는 점을 비추어 이들의 다양한 올리고결합체가 세포표면 수용체와 결합하여 세포표면 수용체를 사이로 이들 단위체 사이의 지렛대 작용이 세포막을 안으로 밀고 들어가는 힘으로 작용하게 된다고 볼 수 있다. 결과적으로 세포표면에는 항원과 결합할 수용체의 부재가 나타나게 되고, 혈구세포의 반응 저하로 나타나게 된다. 이러한 결과는 렉틴에 의해서도 증명되었다. 즉, 고정체 렉틴에 대해서 이들의 수용체가 개별로 접촉함에 따라 세포부착 능력이 높아지나, 수용액 상태에서는 렉틴결합체들이 형성되고 이들에 의한 지레작용으로 수용체 제거 과정으로 면역저하를 일으킬 수 있다(Glatz *et al.*, 2004). 전자는 F-액틴에 의존적이나, 후자는 F-액틴에 비의존적이라는 것을 이 F-액틴 유도를 억제하는 cytochalasin D 처리에 의해 증명되었다(Schmidt and Theopold, 2004).

CpBV의 경우 기생체 혈림프에 많은 CpBV15 단백질을 생산하여 분비시킨다. 이 단백질은 혈구세포에 들어가며, 면역억제를 유도한다(Lee and Kim, 2007). 또한 기생체로부터 면역침강법으로 CpBV15를 분리하는 경우 리포포린 단백질이 함께 분리되는 것을 확인하였다(미발표 자료). 이러한 현상은 CpBV15의 면역억제는 포음작용에 의한 수용체제거기작과 연관이 있다고 볼 수 있다.

### 4.3. 기주 단백질 발현 억제

단백질 합성을 위한 mRNA 번역은 다양한 생리적 조절 인자에 의해 복잡하게 진행되는 과정이다. 이는 초기, 연장 및 종료의 세 단계로 나뉘지며 이 가운데 초기과정이 단백질 합성 조절의 주요조절 대상이 된다(Gale *et al.*, 2000). 핵으로부터 이송된 mRNA는 세포질에서 다양한 초기인자(initiation factors: IFs)에 의해 인식되고 처리된다. 이때 IFs는 단백질 초기합성 복합체(initiation complex)의 주체인 라이보솜과 tRNA를 mRNA로 연결시켜 주는 역할을 담당하게 된다.

진핵생명체의 mRNA는 전사후과정을 통해 5' 말단에는

7-methylguanine의 cap 구조와 3' 말단에는 poly A와 같은 구조를 붙이면서 특징적 안정 구조를 이루게 된다. 단백질 합성인자들은 이러한 mRNA를 인식하는 인자로서 eIF4F가 담당한다. eIF4F는 eIF4E, eIF4A, eIF4G의 세 개의 단백질로 구성되며, eIF4E는 cap 결합단백질로서, eIF4A는 mRNA 5'UTR 영역의 RNA 2차구조를 풀어주는 RNA helicase로서, 그리고 eIF4G는 이들 두 단백질은 물론이고 poly A-binding protein (PABP) 및 eIF3과 결합할 수 있다. eIF2는 GTP 그리고 tRNA<sub>i</sub>와 연결된 삼중구조를 이루며, eIF1A와 eIF3의 도움으로 40S 라이보솜과 연결되어 43S 초기 복합체가 된다. 다시 eIF3와 eIF4G의 결합에 의해 비로소 48S 초기복합체(cap-eIF4E-eIF4G-eIF3)를 이루고, eIF4A의 helicase 활동으로 5'에서 3'으로 움직이면서 단백질 합성 초기 신호인 AUG에 이르게 된다. 이미 eIF5에 연결된 60S 라이보솜은 다시 eIF3의 도움으로 두 라이보솜 단위체를 연결하게 되면서 80S 단백질 합성복합체를 형성하게 된다.

폴리오바이러스(poliovirus)는 단백질 분해효소를 이용하여 eIF4G의 N말단 영역(전체의 약 1/3)을 분해한다(Lamphear *et al.*, 1995). 이때 이 영역에는 eIF4E 연결 부위를 포함하고 있어서, 이 바이러스에 의해 절단된 eIF4G는 결국 cap 결합 능력을 잃게 되어, 대부분 기주의 단백질 합성과정이 이 cap에 의존한 방식으로 기주 단백질 합성의 억제를 가져오게 된다. 반면에, 바이러스 유전자는 IRES (internal ribosome entry segment) 신호를 지니고 있어서, cap과 독립적 단백질 합성을 유도할 수 있어서, 바이러스 유전자 발현에는 이상을 초래하지 않게 된다. 아데노바이러스(adenovirus)는 eIF4G의 중개에 의한 eIF4E 인산화를 방해한다(Huang and Schneider, 1991). 탈인산화된 eIF4E는 cap 결합능력을 갖지 못하여, 결국 cap 의존형 단백질 합성은 억제된다.

폴리드나바이러스에서 기주의 단백질합성억제와 관련하여 연구가 진행되고 있다. 이 가운데 CsIV에 존재하는 cys-motif 유전자인 VHv1.4와 VHv1.1이 이러한 기주 단백질 합성 억제 기능을 가지다고 보고되었다(Kim, 2005). CsIV의 기생은 기주로 하여금 발육관련 유전자의 발현에 이상을 초래한다(Shelby and Webb, 1994). 기주의 기본적인 생명 유지에 필요한 유전자(리포포린, 유약호르몬결합 단백질, transferrin 등)의 발현은 억제되지 않고, 기생봉이 탈출 후에 일어나게 될 성장에 필요한 저장단백질 또는 유약호르몬에스테라제의 발현을 현격하게 억제시킨다(Shelby and Webb, 1997). 이러한 발육관련 유전자의 발현 억제가 전사후과정에서 일어난다는 것이 증명되었다

(Shelby and Webb, 1997; Shelby *et al.*, 1998; Kim and Webb, 2003). 이러한 기주 단백질합성억제 인자를 찾아내기 위해 기생체의 혈림프 단백질을 분리하여 추적하여 동정하였다(Kim, 2005). 두 cys-motif 유전자의 단백질발현체는 직접 단백질합성기구에 작용하여 단백질합성을 유도한다는 것이 rabbit reticulocyte lysate 실험으로 증명되었다(Kim, 2005). 그러나, 이들 cys-motif 단백질들이 결합하여 억제시키는 분자수준의 작용점은 아직 밝혀지지 않고 있다.

CpBV 유전자 계통 분석에서 두 개의 유사한 유전자인 CpBV15 $\alpha$ 와 CpBV15 $\beta$ 가 동정되었다(Lee and Kim, 2007). 이 두 유전자는 말라리아 독소단백질인 circumsporozoite와 상동성을 보였다. 이 circumsporozoite 단백질은 피기생체의 단백질합성을 억제하는 인자로서 알려져 있고, 이로 인하여 대식세포(macrophage)의 면역기작도 억제하는 것으로 보고되었다(Frevert *et al.*, 1998). CpBV15 $\alpha/\beta$ 를 진핵생명체의 단백질합성 초기인자들과 비교한 결과 CpBV15 $\alpha$ 는 eIF4G와 유사도가 높으며 이 가운데 eIF4A와 결합하는 부위와 유사성을 보인 반면, CpBV15 $\beta$ 는 eIF5와 유사도가 높은 것으로 나타났다(Lee and Kim, 2007). 또한 CpBV15 유전자의 발현을 조사한 결과 기생 후기인 기주가 저장단백질을 합성하는 시기에 발현 최성기를 보였다. 또한 프루텔고치벌의 기생에 따라 저장단백질 양이 현격하게 줄어들고, 이 가운데 SP1이 가장 민감하게 줄어드는 것으로 나타났다(Lee *et al.*, 2005; Kim and Son, 2006). 이 SP1의 mRNA를 이 시기에 실시간 RT-PCR로 정량적으로 분석하여 보면 오히려 급격하게 증가하는 것을 미뤄, 이 단백질이 기생에 따른 단백질합성억제 인자의 영향하에 있다는 것을 알 수 있다(미발표자료). 이러한 결과들을 종합하여 보면, CpBV15 $\alpha$ 는 eIF4A와 결합하여 이 단백질이 eIF4G에 결합하지 못하게 하여 완전한 eIF4F가 형성되지 않아 mRNA cap 구조에 결합할 능력을 잃게 된다. 또한 CpBV15 $\beta$ 는 eIF5를 억제하여 40S와 60S의 결합을 억제하여 라이보솜의 단백질합성초기결합체 형성을 교란하는 역할을 담당할 것으로 추정된다.

#### 4.4. 기주 내분비계 교란과 발육프로그램 변경

기생에 따라 피기생체는 조숙변태 또는 변태불능의 발육생리의 변화를 겪게 된다. 곤충의 변태 결정은 내분비계의 조절에 의해 이뤄지며, 이에 관여하는 호르몬으로 유약호르몬(juvenile hormone: JH)과 탈피호르몬(20-hydro-

xyecdysone: 20E)이 길항적으로 작용하게 된다. 기생봉의 주요 피기생체인 나비목 유충의 경우, 최종 유충으로 탈피하면서 변태를 위한 입계크기에 이르면, 혈림프 내에 급격한 JH 농도 저하가 일어난다(Riddiford, 1994). 이러한 JH 농도 감소는 알라타체의 호르몬 합성 정지도 관여하지만, JH의 분해효소인 JH esterase (JHE)의 작용에 의해 기인한다(Hammock, 1985). 즉, JH 부재 속에 탈피 호르몬의 증가가 일어나면서 변태프로그램이 가동되면서 방향기 또는 용화실을 형성하는 행동적 변화가 야기된다(Kim *et al.*, 2004). 그러나 기생봉에 기생된 피기생체에서는 이러한 호르몬 신호패턴과 상이한 모습을 보여 조숙변태(예, *Chelonus* 기생봉) 또는 변태불능(예, *Cotesia* 기생봉)을 초래하게 된다. 즉, 조숙변태를 일으키는 경우는 변태의 신호가 최종령 이전의 유충기에서 일어나는 경우이고, 변태불능이 일어나는 경우는 계속해서 JH가 높은 농도로 유지되거나 탈피호르몬의 분비가 없어 정상적 변태 유기가 일어나지 않는 것으로 밝혀졌다(Beckage and Gelman, 2004).

조숙변태를 일으키는 *C. inanitus*는 *Spodoptera littoralis*의 알에 기생하여 최종 직전영기(4령충)에 알라타체의 합성 능력을 저하, JHE 활성 증가 및 탈피호르몬 농도 저하를 통해 용화프로그램을 유발시킨다(Grossniklaus-Bürgin *et al.*, 1998; Steiner *et al.*, 1999). 이러한 생리변화에 난소반침 추출물 또는 폴리드나바이러스가 관여한다는 것을 증명하였으나, 아직 어떠한 유전물질이 이에 관여하는지는 밝혀지지 않았다(Johner *et al.*, 1999; Lanzrein *et al.*, 2001).

변태불능을 보이는 피기생체의 경우 JH의 높은 농도가 유지되는데, 이를 유발시키는 기작은 기생봉의 종류에 따라 다르게 보인다. 첫 번째 방법으로 JH의 분해 효소인 JHE를 억제시키는 방식으로 JH 농도를 올리는 것으로 *P. includens*-*M. demolitor* (Balgopal *et al.*, 1996), *Anastrepha suspensa*-*Diachasmimorpha longicaudata* (Lawrence *et al.*, 1990), *Heliothis virescens*-*M. croceipes* (Dong *et al.*, 1996)의 기주-기생봉 관계에서 볼 수 있다. 폴리드나바이러스를 직접 주사한 경우 JHE의 억제가 일어나서 이러한 JH 호르몬 변화에 중요한 역할을 구사할 것으로 여겨지나(Shelby and Webb, 1997), 아직 정확한 교란 유전자의 본체는 규명되고 있지 않고 있다. 일부 cys-motif 유전자의 단백질합성 억제 기능에 따라, CsIV 유래의 VHv1.4와 VHv1.1 그리고 기형세포 유래의 TSP 14가 JHE도 억제할 것으로 추정하고 있다(Kim, 2005). 두 번째 방법으로 기생봉이 직접 JH를 합성하여 피기생체

혈림프로 분비하는 방식이다. *C. congregata*는 JH III를 합성하여 JH I과 JH II만을 합성하는 *Manduca sexta*의 혈림프로 방출하여 혈림프 내 JH 함량을 증가시키게 된다(Cole *et al.*, 2002). *C. congregata*의 JH 합성과 분비 능력은 기내조건에서도 확인할 수 있었다. 유사하게 *Glyptapanteles liparidis*도 JH III를 합성하여 피기생체인 *Lymantria dispar*의 혈림프로 방출하여 JH 농도를 증가시켰다(Schopf and Rembold, 1993).

탈피호르몬의 농도도 기생에 따라 변화가 일어났다. 이는 전흉샘촉진호르몬(prothoracicotropic hormone: PTTH)의 방출 억제, 전흉샘 퇴화, 전흉샘 무감각, 전흉샘 생합성 능력 저하, 탈피호르몬 대사 촉진 등 다양하게 유도될 수 있다(Backage and Gelman, 2004). *C. sonorensis*의 난소반침 추출물 또는 폴리드나바이러스를 *H. virescens*의 5령충에 주입할 경우 전흉샘이 퇴화되고 탈피호르몬 혈중 농도가 내려간다(Dover *et al.*, 1988). 동일한 기주에 *Cardiochies nigriceps*를 기생시키거나 폴리드나바이러스인 CnBV를 주입하는 경우 탈피호르몬 부재로 변태불능이 일어나는데, 이는 전흉샘에서 PTTH 신호전달과정에 결함이 생겨 전체적 ecdysteroid 생합성이 저하되어 탈피호르몬의 분비 저하를 가져온다고 발표하였다(Pennacchio *et al.*, 1997, 1998). *C. congregata*는 기주 *M. sexta*의 전흉샘이 PTTH에 대해서 무감각하게 하고, 자신의 조절에 따라 기주의 전흉샘 분비 기능이 조절되게 한다(Gelman *et al.*, 1998; Kelly *et al.*, 1998). 또한 *C. congregata*는 JH에서와 같이 직접 탈피호르몬을 피기생체 혈림프로 방출시켜 집단형 기생봉이 동시에 기주를 빠져나올 수 있는 신호를 조장시킨다(Gelman *et al.*, 1999). 기생봉에 의해 직접 탈피호르몬이 분비되는 경우는 *Asco-gaster quadridentata*-*Cydia pomonella* (Brown *et al.*, 1993), *A. reticulatus*-*Adoxophyes* sp. (Brown and Reed-Larsen, 1991), *Chelonus* sp.-*Trichoplusia ni* (Jones *et al.*, 1992)의 기주-기생봉 관계에서도 볼 수 있다.

#### 4.5. 폴리드나바이러스 협력 독샘 물질의 곤충생리 교란 기작

기생봉은 독샘(venom gland)으로부터 독샘물질(venom fluid)을 분비한다. 외부 기생봉의 경우 독샘물질은 기주 마비 또는 발육정지를 유도하게 된다(Quistad *et al.*, 1994). 폴리드나바이러스가 없는 기생봉의 경우도 유사한 기주 마비 또는 치사 작용을 가지고 있으나, 폴리드나바이러스를 보유하는 기생봉의 경우 독샘물질은 이러한

효과를 가지고 있지 않다(Moreau *et al.*, 2002; Asgari *et al.*, 2003). 후자의 경우 폴리드나바이러스 단백질과 독샘물질의 단백질이 일부 유사한 구조를 지니고 있어 유전적 관계성을 지니고 있다. 또한 기능적으로 일부 곤충류에서는 폴리드나바이러스의 유전자발현을 독샘물질이 돕게 된다. *C. melanoscela*의 독샘물질은 바이러스 외피를 벗고 작용세포로 침입하는데 용이하게 하는데 도움을 준다(Stoltz *et al.*, 1988). 독샘물질의 자체 생리 교란 작용의 예로서 *C. rubecula*에서 50 kDa 크기의 독샘물질 단백질인 Vn50이 serine protease homolog (SPH)로 알려졌다(Asgari *et al.*, 2003). 일반적으로 SPHs는 효소 활성영역에 세린 대신에 글라이신으로 대체되어 있으므로 단백질 가수분해 능력은 없으나, clip 영역을 지니고 있어 다른 단백질 분해효소 작용에 의해 두 개의 영역으로 분리된다(Jiang and Kanost, 2000). 이와 같이 활성화된 SPHs는 prophenoloxidase (pPO) 활성화에 보조인자로서 pPO activation proteinase (PAP)를 모으는 작업을 수행하게 된다. 또한 SPH는 pPO 과정 가운데 PAP에 의해 pPO의 가수분해가 정확하게 일어나도록 pPO의 위치선정을 빠르게 잡아주는 역할도 담당한다(Yu *et al.*, 2003). 이때 Vn50은 SPH와 구조적 유사체로 작용하여 pPO 활성화를 억제할 것으로 추정된다(Zhang *et al.*, 2004).

## 5. 폴리드나바이러스를 이용한 해충 방제 전략

기생에 따른 피기생체가 보이는 면역과 발육 생리작용에 교란을 미치는 요인들 가운데 폴리드나바이러스가 중요한 역할을 담당한다는 것이 계놈 연구와 병행된 기능연구에서 밝혀지고 있다. 또한 폴리드나바이러스가 가지고 있는 기능은 기생봉으로 부터 피기생체로 유전자의 전달 수단으로도 고려될 수 있다. 이러한 폴리드나바이러스의 유용한 성질들을 살펴볼 때 해충방제로 접목시킬 수 있는 도구로 제안될 수 있다. 그러나, 이 바이러스 자체를 사용하는 데는 제약점이 있다. 먼저 기생봉의 도움 없이 폴리드나바이러스 자체로는 작용점이 되는 대상 해충의 혈장으로 전달될 수 없다. 또한 폴리드나바이러스는 자체 복제 능력이 없기 때문에 병원체로서의 전파능력이 없다. 이러한 어려움을 해결할 수 있는 수단으로서 재조합 베쿨로바이러스와 형질전환 작물체를 고려해 볼 수 있다.

### 5.1. 재조합 베쿨로바이러스 개발

계놈 연구를 통해 다양한 유용한 유전자들이 폴리드나

바이러스로 부터 발견되었다. 면역저하에 관여하는 유전자와 발육교란 유전자들을 베쿨로바이러스로 재조합할 경우 병원성의 제고를 기대할 수 있다. 실제로 핵다각체병 바이러스를 준감수성 기주에 처리할 경우 중장세포로 제1차 감염은 정상적으로 일어나나, 기관지세포로 제2차 감염이 일어날 때 세포성소낭이 형성되며, 이 이후의 바이러스 전파가 일어나지 않게 된다(Washburn *et al.*, 2000). 그러나 기생봉에 의해 기생된 기주에게 핵다각체병 바이러스를 처리하거나, 직접 폴리드나바이러스를 혈강에 주입하면 이러한 세포성 면역반응이 억제되고 베쿨로바이러스의 병원성이 제고되었다(Washburn *et al.*, 2000, Jung *et al.*, 2006).

개별 폴리드나바이러스 유전자를 베쿨로바이러스에 재조합하여 병원성을 제고시켰다. CsIV에 존재하는 vankyrin 유전자의 세포사멸 억제기능을 이용하여 항바이러스 기작을 억제함으로 베쿨로바이러스의 병원성을 제고시켰다(Rivkin *et al.*, 2006). Vankyrin의 이러한 세포사멸 억제기능을 이용하여 베쿨로바이러스를 이용하여 단백질 발현을 이루는 BEVS (baculovirus expression vector system)에 접목하여 BEVS가 갖고 있는 단점인 쉽게 세포사멸을 억제시켜줌으로 감염된 세포의 단백질 합성 기간을 연장시켜 발현 효율을 4-15배로 증가시킨 vankyrin-enhanced BEVS (VE-BEVS)가 개발되어 산업적으로 이용할 수 있게 하였다(Fath-Goodin *et al.*, 2006).

한편 CpBV에서 발견된 다양한 면역억제 유전자 가운데 CpBV-lectin과 CpBV15a/β 유전자들이 핵다각체병 바이러스로 재조합되어 살충력을 비교하였다(Jung *et al.*, 2006). 이때 비록 CpBV-lectin 유전자는 면역교란의 기능을 가질 것으로 추정되지만, 살충력제고에는 영향을 주지 않은 반면, CpBV15류는 현격하게 살충력을 제고시켰다. 이러한 연구는 폴리드나바이러스 유전자들의 면역억제 기능을 이용하여 베쿨로바이러스의 병원성 적용범위를 넓히는 효과도 가져오게 했다. 그러나 서로 다른 폴리드나바이러스 유전자가 유사한 면역억제 기능을 보유한다 하더라도 병원성 제고 측면에서 베쿨로바이러스와 호환성 부분도 검토되어야 한다는 것을 또한 이들 선행연구는 제시하고 있다.

폴리드나바이러스가 갖는 면역억제 기능은 비단 베쿨로바이러스 뿐만 아니라 다른 생물 제제에 접목하여 방제 효과를 제고시킬 가능성도 내포하고 있다. Jung *et al.* (2006)은 기생된 배추좀나방이 비기생된 배추좀나방에 비해 병원성 세균인 *Xenorhabdus nematophila*에 대해서 감수성이 높은 것을 확인하였다.

## 5.2. 형질전환작물 개발

폴리드나바이러스 유래 유용유전자 가운데 cys-motif 유전자군들은 경구 독성을 보였다(Fath-Goodin *et al.*, 2006). 현재 이 유전자들은 형질 전환 담배를 제작하고 시험중에 있다(Gill *et al.*, 2006). Cys-motif 구조를 이루는 다른 유전자가 *M. croceipes*의 기형세포(teratocyte)에서 유래되었고, 동일한 경구 독성을 보여 형질전환 작물체로 개발되었다(Maiti *et al.*, 2003). 이들 cys-motif 유전자들이 단백질합성을 억제하는 인자로서 여겨지는데 어떠한 기작으로 경구독성을 유발하였는지에 대해서는 정확하게 밝혀지지 않았지만, 일부 섭식 기피 행동유발과 기내 조건에서 중장세포의 단백질 합성을 억제하는 효과가 살충 기작으로 제시되었다(Maiti *et al.*, 2003). 즉, 폴리드나바이러스의 살충관련 유전자를 작물체에 응용시키기 위해서는 먼저 이들 발현체들이 경구독성이 있는 지가 선행되어야 한다.

## 6. 결 론

맵시벌상과에 속한 기생봉에 공생하는 폴리드나바이러스는 적어도 30,000 종 이상을 보유하게 되는 최대 바이러스 분류군이다. 현재 CpBV를 비롯하여 여러 폴리드나바이러스 계통 분석이 이뤄지고 있다. 각 폴리드나바이러스에서 유래되는 일부 유전자들은 여러 유전자군을 이루지만, 많은 유전자들이 서로 유사성이 낮은 독립적 유전자를 이루고 있어 전체 폴리드나바이러스가 보유하는 유전자의 종류는 매우 다양할 것으로 예상된다.

크게 곤충의 면역과 발육 생리를 교란하는 폴리드나바이러스 유전자들은 기능 분석을 통해 기생생리 과정을 밝혀나가고 있다. 아울러 이러한 기능 유전자들을 재조합 베쿨로바이러스나 형질전환작물 개발로 적용하여 새로운 해충방제 도구를 개발하는데 응용하고 있다.

폴리드나바이러스의 기원을 살펴보면 여러 궁금증을 갖게 된다. 복제 기원도 없고, 스스로 전파능력을 가지고 있지 않은 단순한 기생봉의 유용유전자 전달 매체로 여겨질 수도 있다. 또한 미토콘드리아나 엽록체와 같은 세포 소기관체로서도 고려해 볼 수 있다(Federici and Bigot, 2003). 그러나 많은 공생미생물에서 찾아볼 수 있듯이 폴리드나바이러스에서도 공생에 따른 여러 관련 유전자를 소실하였고, 공생 유지에 필요한 유전자는 중복 및 분화를 통해 유지하였을 것으로 판단되고 있다. 즉, 기주

기생봉에 바이러스 증식에 관련된 여러 기능을 의존하면서 원시 폴리드나바이러스는 이러한 유전자를 소실하였을 것으로 추정할 수 있다. 반면에 기주 기생봉의 생존이 폴리드나바이러스 영속성과 연계되기 때문에 비교적 많은 수의 기주 생리교란 유전자를 보유할 필요가 있다. 이러한 진화의 상반된 방향 속에 현재의 폴리드나바이러스 계통 구조가 형성되었을 것이라는(Webb *et al.*, 2006) 개념이 지배적이다.

폴리드나바이러스의 유전자 기능들이 밝혀지면서 이를 보다 다양한 방면에서 산업적으로 응용하려는 시도가 모색되고 있다. 환경친화형 해충방제 기술과 더불어 해충방제의 도구로서 폴리드나바이러스의 응용은 더욱 가속화될 것이다.

## 사 사

본 종설 작업은 농촌진흥청 Biogreen 21 사업으로 지원되었다.

## Literature Cited

- Alonso, A., J. Sasin, N. Bottini, I. Friedberg, A. Osterman, A. Godzik, T. Hunter, J. Dixon and T. Mustelin. 2004. Protein tyrosine phosphatases in the human genome. *Cell* 117: 699-711.
- Andrade, M.A., C. Perez-Iratxeta and C.P. Pomting. 2001. Protein repeats: structure, functions, and evolution. *J. Struct. Biol.* 134: 117-131.
- Arenzana-Seisdedos, F., P. Turpin, M. Rodriguez, D. Thomas, R.T. Hay, J.L. Virelizier and C. Dargemont. 1997. Nuclear location of I $\kappa$ B $\alpha$  promotes active transport of NF $\kappa$ B from the nucleus to the cytoplasm. *J. Cell Sci.* 110: 369-378.
- Asgari, S., M. Hellers and O. Schmidt. 1996. Host haemocyte inactivation by an insect parasitoid: transient expression of a polydnavirus gene. *J. Gen. Virol.* 77: 2653-2662.
- Asgari, S. and O. Schmidt. 2002. A coiled-coil region of an insect immune suppressor protein is involved in binding and uptake by hemocytes. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 32: 497-504.
- Asgari, S., O. Schmidt and U. Theopold. 1997. A polydnavirus-encoded protein of an endoparasitoid wasp is an immune suppressor. *J. Gen. Virol.* 78: 3061-3070.
- Asgari, S., G. Zhang, R. Zareie and O. Schmidt. 2003. A serine proteinase homolog venom protein from an endoparasitoid wasp inhibits melanization of the host hemolymph. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 33: 1017-1024.
- Askew, R.R. 1971. Parasitic insects. C.F.R. Woodward, London.
- Bae, S. and Y. Kim. 2004. Host physiological changes due to parasitism of a braconid wasp, *Cotesia plutellae*, on diamond-back moth, *Plutella xylostella*. *Comp. Biochem. Physiol.* 138A:

- 39-44.
- Baeuerle, P.A. and D. Baltimore. 1988. I $\kappa$ B: a specific inhibitor of the NF $\kappa$ B transcription factor. *Science* 242: 540-546.
- Balgopal, M.M., B.A. Dover, W.G. Goodman and M.R. Strand. 1996. Parasitism by *Microplitis demolitor* induces alterations in the juvenile hormone titers and juvenile hormone esterase activity of its host, *Pseudoplusia includens*. *J. Insect Physiol.* 42: 337-345.
- Beck, M. and M.R. Strand. 2003. RNAi interference silences *Microplitis demolitor* bracovirus genes and implicates glc1.8 in disruption of adhesion in infected host cells. *Virology* 314: 521-535.
- Beckage, N.E. and D.B. Gelman. 2004. Wasp parasitoid disruption of host development: implications for new biologically based strategies for insect control. *Annu. Rev. Entomol.* 49: 299-330.
- Beg, A.A. and A.S. Baldwin, Jr. 1993. The I $\kappa$ B proteins: multifunctional regulators of Rel/NF- $\kappa$ B transcription factors. *Genes Dev.* 7: 2064-2070.
- Belle, E., N.E. Beckage, J. Rousselet, M. Poirié, F. Lemeunier and J.-M. Drezen. 2002. Visualization of polydnavirus sequences in a parasitoid wasp chromosome. *76: 5793-5796.*
- Bennett, V. 1992. Ankyrins. *J. Biol. Chem.* 267: 8703-8706.
- Bleves, S. and G.R. Cornelis. 2000. How to survive in the host: the *Yersinia* lesson. *Microbes Infect.* 2: 1451-1460.
- Blissard, G.W., O.P. Smith and M.D. Summers. 1987. Two related viral genes are located on a single superhelical DNA segment of the multipartite *Campoletis sonorensis* virus genome. *Virology* 160: 120-134.
- Blissard, G.W., D.A. Theilmann and M.D. Summers. 1989. Segment W of *Campoletis sonorensis* virus: expression, gene products, and organization. *Virology* 169: 78-89.
- Brown, F. 1986. The classification and nomenclature of viruses: summary of results of meeting of the International Committee on Taxonomy of Viruses in Sendai. *Intervirology* 25: 141-143.
- Brown, J.J., M. Kiuchi, Y. Kainoh and S. Takeda. 1993. *In vitro* release of ecdysteroids by an endoparasitoid, *Ascogaster reticulatus* Watanabe. *J. Insect Physiol.* 39: 229-234.
- Brown, J.J. and D. Reed-Larsen. 1991. Ecdysteroids and insect host/parasitoid interactions. *Biol. Control* 1: 136-143.
- Burke, J.R., M.K. Wood, R.-P. Ryseck, S. Walther and C.A. Meyers. 1999. Peptides corresponding to the N and C termini of I $\kappa$ B- $\alpha$ , - $\beta$ , and - $\epsilon$  as probes of the two catalytic subunits of I $\kappa$ B kinase, IKK-1 and IKK-2. *J. Biol. Chem.* 274: 36146-36152.
- Cary, L.A., D.C. Han and J.L. Guan. 1999. Integrin-mediated signal transduction pathways. *Histol. Histopathol.* 14: 1001-1009.
- Chaudhary, A., W.G. King, M.D. Mattaliano, J.A. Frost, B. Diaz, D.K. Morrison, M.H. Cobb, M.S. Marshall and J.S. Brugge. 2000. Phosphatidylinositol 3-kinase regulates raf1 through pak phosphorylation of serine 338. *Curr. Biol.* 10: 551-554.
- Choi, J.Y., J.Y. Rho, J.N. Kang, H.J. Shim, S.D. Woo, B.R. Jin, M.S. Li and Y.H. Je. 2005. Genomic segments cloning and analysis of *Cotesia plutellae* polydnavirus using plasmid capture system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 332: 487-493.
- Churchill, D., S. Coodin, R.R. Shivers and S. Caveney. 1993. Rapid de novo formation of gap junctions between insect hemocytes *in vitro*: a freeze-fracture, dye-transfer and patch-clamp study. *J. Cell Sci.* 104: 763-772.
- Clem, R.J. 2005. The role of apoptosis in defense against baculovirus infection in insects. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 289: 113-130.
- Cole, T.J., N.E. Beckage, F.F. Tan, A. Srinivasan and S.B. Ramaswamy. 2002. Parasitoid-host endocrine relations: self-reliance or co-optation? *Insect Biochem. Mol. Biol.* 32: 1673-1679.
- Cui, L., A.L. Soldevilla and B.A. Webb. 2000. Relationships between polydnavirus gene expression and host range of the parasitoid wasp *Campoletis sonorensis*. *J. Insect Physiol.* 46: 1397-1407.
- Cui, L. and B.A. Webb. 1997. Homologous sequences in the *Campoletis sonorensis* polydnavirus genome are implicated in replication and nesting of the W segment family. *J. Virol.* 71: 8504-8513.
- Dedhar, S. 1999. Integrins and signal transduction. *Curr. Opin. Hematol.* 6: 37-43.
- De Gregorio, E., P.T. Spellman, G.M. Rubin and B. Lemaitre. 2001. Genome-wide analysis of the *Drosophila* immune response by using oligonucleotide arrays. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 12590-12595.
- Deng, L. and B.A. Webb. 1999. Cloning and expression of a gene encoding a *Campoletis sonorensis* polydnavirus structure protein. *Arch. Insect Biochem. Physiol.* 40: 30-40.
- Deng, L., D.B. Stoltz and B.A. Webb. 2000. A gene encoding a polydnavirus structural polypeptides is not encapsidated. *Virology* 269: 440-450.
- Dib-Hajj, S.D., B.A. Webb and M.D. Summers. 1993. Structure and evolutionary implications of a "cysteine-rich" *Campoletis sonorensis* polydnavirus gene family. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 3765-3769.
- Dong, K., D. Zhang and D.L. Dahlman. 1996. Down-regulation of juvenile hormone esterase and arylphorin production in *Heliothis virescens* larvae parasitized by *Microplitis croceipes*. *Arch. Insect Biochem. Physiol.* 32: 237-248.
- Dover, B.A., D.H. Davies and S.B. Vinson. 1988. Dose-dependent influence of *Campoletis sonorensis* polydnavirus on the development and ecdysteroid titers of last-instar *Heliothis virescens* larvae. *Arch. Insect Biochem. Physiol.* 8: 113-126.
- Dowton, M. and A.D. Austin. 1994. Molecular phylogeny of the insect order Hymenoptera: apocritain relationships. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 9911-9915.
- Dushay, M.S., B. Asling and D. Hultmark. 1996. Origins of immunity: Relish, a compound Rel-like genes in the antibacterial defense of *Drosophila*. *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 93: 10343-10347.
- Einerwold, J., M. Jaseja, K. Hapner, B.A. Webb and V. Copie. 2001. Solution structure of the carboxy-terminal cysteine-rich domain of the VHv1.1 polydnaviral gene product: comparison with other cysteine knot structural folds. *Biochemistry* 40: 14404-14412.
- Engstrom, Y., L. Kadalayil, S.C. Sun, C. Samakovlis, D. Hultmark and I. Faye. 1993.  $k\beta$ -like motifs regulate the induction of immune genes in *Drosophila*. *J. Mol. Biol.* 232: 327-333.
- Espagne, E., C. Dupuy, E. Huguet, L. Cattolico, B. Provost, N. Martins, M. Poirié, G. Periquet and J.M. Drezen. 2004. Genome sequence of a polydnavirus: insights into symbiotic virus evolution. *Science* 286-289.
- Fath-Goodin, A., T.A. Gill, S.B. Martin and B.A. Webb. 2006. Effect of *Campoletis sonorensis* ichnovirus cys-motif proteins on *Heliothis virescens* larval development. *J. Insect Physiol.* 52:

- 576-585.
- Federici, B.A. and Y. Bigot. 2003. Origin and evolution of polydnviruses by symbiogenesis of insect DNA viruses in endoparasitic wasps. *J. Insect Physiol.* 49: 419-432.
- Fleming, J.G.W. and M.D. Summers. 1986. *Campoletis sonorensis* endoparasitic wasps contain forms of *C. sonorensis* virus DNA suggestive of integrated and extrachromosomal polydnvirus DNAs. *J. Virol.* 57: 552-562.
- Frevert, U., M.R. Galinski, F.U. Hügel, N. Allon, H. Schreier, S. Smulevitch, M. Shakibaei and P. Clavijo. 1998. Malaria circumsporozoite protein inhibits protein synthesis in mammalian cells. *EMBO J.* 17: 3816-3826.
- Friedman, R. and A.L. Hughes. 2006. Pattern of gene duplication in the *Cotesia congregata* bracovirus. *Infect. Gen. Evol.* 6: 315-322.
- Gale, M., S.L. Tan and M.G. Katze. 2000. Translation control of viral gene expression in eukaryotes. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 64: 239-280.
- Galibert, L., J. Rocher, M. Ravallec, M. Duonor-Cerutti, B.A. Webb and A.N. Volkoff. 2003. Two *Hyposoter didymator* ichnovirus genes expressed in the lepidopteran host encode secreted or membrane-associated serine and threonine rich proteins in segments that may be nested. *J. Insect Physiol.* 49: 441-451.
- Gelman, D.B., T.J. Kelly, D.A. Reed and N.E. Beckage. 1999. Synthesis and release of ecdysteroids by *Cotesia congregata*, a parasitoid wasp of the tobacco hornworm, *Manduca sexta*. *Arch. Insect Biochem. Physiol.* 40: 17-29.
- Gelman, D.B., D.A. Reed and N.E. Beckage. 1998. Manipulation of fifth-instar host (*Manduca sexta*) ecdysteroid levels by the parasitoid wasp *Cotesia congregata*. *J. Insect Physiol.* 44: 833-843.
- Ghosh, D. and P. Chakraborty. 2002. Involvement of protein tyrosine kinases and phosphatases in uptake and intracellular replication of virulent and avirulent *Leishmania donovani* promastigotes in mouse macrophage cells. *Biosci. Rep.* 22: 395-406.
- Giancotti, F.G. and E. Ruoslahti. 1999. Integrin signaling. *Science* 285: 1028-1032.
- Gill, T.A., A. Fath-Goodin, I.I. Maiti and B.A. Webb. 2006. Potential uses of cys-motif and other polydnvirus genes in biotechnology. *Adv. Virus Res.* 68: 393-426.
- Glatz, R., H.L.S. Roberts, D. Li, M. Sarjan, U.H. Theopold, S. Asgari and O. Schmidt. 2004. Lectin-induced haemocyte inactivation in insects. *J. Insect Physiol.* 50: 955-963.
- Grimstone, A.V., S. Rotheram and G. Salt. 1967. An electron-microscope study of capsule formation by insect blood cells. *J. Cell. Sci.* 2: 281-292.
- Grossniklaus-Bürgin, C., R. Pfister-Wilhelm, V. Meyer, K. Treiblmayr and B. Lanzrein. 1998. Physiological and endocrine changes associated with polydnvirus/venom in the parasitoid-host system *Chelonus inanitus*-*Spodoptera littoralis*. *J. Insect Physiol.* 44: 305-321.
- Gruber, A., P. Stettler, P. Heiniger, D. Schumperli and B. Lanzrein. 1996. Polydnvirus DNA of the braconid wasp *Chelonus inanitus* is integrated in the wasp's genome and excised only in later pupal and adult stages of the female. *J. Gen. Virol.* 77: 2873-2879.
- Hammock, B.D. 1985. Regulation of juvenile hormone titer: degradation. pp. 431-472. *In* Comprehensive insect physiology, biochemistry and pharmacology, Vol. 7. eds. by G.A. Kerkut and L.I. Gilbert. Pergamon Press, Oxford. UK.
- Han, Z.S. and T. Ip. 1999. Interaction and specificity of Rel-related proteins in regulating *Drosophila* immunity gene expression. *J. Biol. Chem.* 274: 21355-21361.
- Harwood, S.H., J.S. McElfresh, A. Nguyen, C.A. Conlan and N.E. Beckage. 1998. Production of early-expressed parasitism-specific proteins in alternate sphingid hosts of the braconid wasp *Cotesia congregata*. *J. Insect Physiol.* 71: 271-279.
- Hatada, E.N., A. Nieters, F.G. Wulczyn, M. Naumann, R. Meyer, G. Nucifora, T.W. McKeithan and C. Scheidereit. 1992. The ankyrin repeat domains of the NF- $\kappa$ B precursor p105 and the protooncogene *bcl-3* act as specific inhibitors of NF- $\kappa$ B DNA binding. *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 89: 2489-2493.
- Hilgarth, R.S. and B.A. Webb. 2002. Characterization of *Campoletis sonorensis* ichnovirus segment I genes as members of the repeat element gene family. *J. Gen. Virol.* 83: 2393-2402.
- Hoffmann, J.A. 2003. The immune response of *Drosophila*. *Nature* 426: 33-38.
- Huang, J. and R.J. Schneider. 1991. Adenovirus inhibition of cellular protein synthesis involves inactivation of cap-binding protein. *Cell* 65: 271-280.
- Huxford, T., D.-B. Huang, S. Malek and G. Ghosh. 1998. The crystal structure of the I $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B complex reveals mechanisms of NF- $\kappa$ B inactivation. *Cell* 95: 759-770.
- Hynes, R.O. 1992. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 69: 11-25.
- Ibrahim, A.M.A., J.Y. Choi, and Y.H. Je and Y. Kim. 2005. Structure and expression profiles of two putative *Cotesia plutellae* bracovirus genes (CpBV-H4 and CpBV-E94a) in parasitized *Plutella xylostella*. *J. Asia-Pacific Entomol.* 8: 359-366.
- Ibrahim, A.M.A., J.Y. Choi, and Y.H. Je and Y. Kim. 2007. Protein tyrosine phosphatases encoded in *Cotesia plutellae* bracovirus: sequence analysis, expression profile, and a possible biological role in host immunosuppression. *Dev. Comp. Immunol.* (In press).
- Ibrahim, A.M.A. and Y. Kim. 2006. Parasitism by *Cotesia plutellae* alters the hemocyte population and immunological function of the diamondback moth, *Plutella xylostella*. *J. Insect Physiol.* 52: 943-950.
- Ibrahim, A.M.A. and Y. Kim. 2007. Protein tyrosine phosphatases of *Cotesia plutellae* bracovirus inhibit insect cellular immune responses. *Naturwissenschaften* (submitted).
- Ibrahim, A.M.A., K. Lee, H. Lee and Y. Kim. 2006. Storage proteins of diamondback moth, *Plutella xylostella*: purification and expression profile. *J. Asia-Pacific Entomol.* 9: 139-143.
- Imler, J.L. and P. Bulet. 2005. Antimicrobial peptide in *Drosophila*: structures, activities, and gene regulation. *Chem Immunol. Allergy* 86:1-21.
- Irving, P., J.-M. Ubeda, D. Doucet, L. Troxler, M. Lagueux, D. Zachary, J.A. Hoffmann, C. Hetru and M. Meister. 2005. New insights into *Drosophila* larval haemocyte functions through genome-wide analysis. *Cell. Microbiol.* 7: 335-350.
- Jiang, H. and M.R. Kanost. 2000. The clip-domain family of serine proteinases in arthropods. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 30: 95-105.
- Johner, A., P. Stettler, A. Gruber and B. Lanzrein. 1999. Presence of polydnvirus transcripts in an egg-larval parasitoid and its lepidopterous host. *J. Gen. Virol.* 80: 1847-1854.



- Jones, D., D. Gelman and M. Loeb. 1992. Hemolymph concentrations of host ecdysteroids are strongly suppressed in precocious prepupae of *Trichoplusia ni* parasitized and pseudoparasitized by *Chelonus near curcimaculatus*. *Arch. Insect Biochem. Physiol.* 21: 155-165.
- Jung, S., M. Kwoen, J.T. Choi, Y.H. Je and Y. Kim. 2006. Parasitism of *Cotesia* spp. enhances susceptibility of *Plutella xylostella* to other pathogens. *J. Asia-Pacific Entomol.* 9: 255-263.
- Kappler, C., M. Meister, M. Lagueux, E. Gateff, J.A. Hoffmann and J.M. Reichhart. 1993. Insect immunity. Two 17 bp repeats nesting a  $k\beta$ -related sequence confer inducibility to the *diptericin* gene and bind a polypeptide in bacteria-challenged *Drosophila*. *EMBO J.* 12: 1561-1568.
- Karin, M. 1999. The beginning of the end: I $\kappa$ B kinase (IKK) and NF- $\kappa$ B activation. *J. Biol. Chem.* 274: 27339-27342.
- Kelly, T.J., D.B. Gelman, D.A. Reed and N.E. Beckage. 1998. Effects of parasitization by *Cotesia congregata* on the brain-prothoracic gland axis of its host, *Manduca sexta*. *J. Insect Physiol.* 44: 323-332.
- Kim, M.K., G. Sisson and D. Stoltz. 1996. Ichnovirus infection of an established gypsy moth cell line. *J. Gen. Virol.* 77: 2321-2328.
- Kim, Y. 2005. Identification of host translation inhibitory factor of *Campoletis sonorensis* ichnovirus on the tobacco budworm, *Heliothis virescens*. *Arch. Insect Biochem. Physiol.* 59: 230-244.
- Kim, Y., S. Bae and S. Lee. 2004. Polydnavirus replication and ovipositional habit of *Cotesia plutellae*. *Kor. J. Appl. Entomol.* 43: 225-231.
- Kim, Y., S. Bae, S. Lee, D. Ji, J. Kim, Y. Hong and K. Kim. 2004. A possible mechanism related with non-spinning syndrome of *Bombyx mori* that intimidates the sericultural industry in northern Kyungbuk. *Kor. J. Appl. Entomol.* 43: 143-153.
- Kim, Y., N.A. Basio, A.M.A. Ibrahim and S. Bae. 2006. Gene structure of *Cotesia plutellae* bracovirus (CpBV)-I $\kappa$ B and its expression pattern in the parasitized diamondback moth, *Plutella xylostella*. *Kor. J. Appl. Entomol.* 45: 15-24.
- Kim, Y. and J. Kim. 2004. Inhibitory effect of *Cotesia plutellae* bracovirus (CpBV) on development of a non-habitual host, *Spodoptera exigua*. *Kor. J. Appl. Entomol.* 43: 217-223.
- Kim, Y. and Y. Son. 2006. Parasitism of *Cotesia plutellae* alters morphological and biochemical characters of diamondback moth, *Plutella xylostella*. *J. Asia-Pacific Entomol.* 9: 37-42.
- Kim, Y. and B.A. Webb. 2003. Effect of a cys-motif protein, VHv1.4, of *Campoletis sonorensis* ichnovirus on the translation of lysozyme mRNA. *J. Asia-Pacific Entomol.* 6: 243-246.
- King, W.G., M.D. Mattaliano, T.O. Chan, P.N. Tsiichlis and J.S. Brugge. 1997. Phosphatidylinositol 3-kinase is required for integrin-stimulated AKT and Raf-1/mitogen-activated protein kinase pathway activation. *Mol. Cell. Biol.* 17: 4406-4418.
- Krell, P.J., M.D. Summers and S.B. Vinson. 1982. Virus with a multipartite superhelical DNA genome from the ichneumonid parasitoid *Campoletis sonorensis*. *J. Virol.* 43: 859-870.
- Kroemer, J.A. and B.A. Webb. 2004. Polydnavirus genes and genomes: emerging gene families and new insights into polydnavirus replication. *Annu. Rev. Entomol.* 49: 431-456.
- Kroemer, J.A. and B.A. Webb. 2005. I $\kappa$ B-related vankyrin genes in the *Campoletis sonorensis* ichnovirus: temporal and tissue-specific patterns of expression in parasitized *Heliothis virescens* lepidopteran hosts. *J. Virol.* 79: 7617-7628.
- Lamphear, B.J., R. Kirchweger, T. Skern and R.E. Rhoads. 1995. Mapping of functional domains in eukaryotic protein synthesis initiation factor 4G (eIF4G) with picomaviral proteases. *J. Biol. Chem.* 270: 21975-21983.
- Lanzrein, B., R. Pfister-Wilhelm and F. von Niederhausen. 2001. Effects of an egg-larval parasitoid and its polydnavirus on development and the endocrine system of the host. pp. 95-109. *In Endocrine interactions of insect parasites and pathogens*, eds. by J.P. Edwards and R.J. Weaver. BIOS Scientific Publishers, Oxford. UK.
- Latimer, M., M.K. Ernst, L.L. Dunn, M. Drutskaya and N.R. Rice. 1998. The N-terminal domain of I $\kappa$ B $\alpha$  masks the nuclear localization signal(s) of p50 and c-Rel homodimers. *Mol. Cell. Biol.* 18: 2640-2649.
- Lavine, M.D. and M.R. Strand. 2003. Hemocytes from *Pseudaletia includens* express multiple alpha and beta integrin subunits. *Insect Mol. Biol.* 12: 441-452.
- Lawrence, P.O., F.C. Baker, L.W. Tsai, C.A. Miller, D.A. Schooley and L.G. Geddes. 1990. JH III levels in larvae and pharate pupae of *Anastrepha suspensa* (Diptera: Tephritidae) and in larvae of the parasitic wasp *Biosteres longicaudatus* (Hymenoptera: Braconidae). *Arch. Insect Biochem. Physiol.* 13: 53-62.
- Lee, K., S. Cho, H. Lee, J.Y. Choi, Y.H. Je and Y. Kim. 2005. Gene expression of *Cotesia plutellae* bracovirus EP1-like protein (CpBV-ELP1) in parasitized diamondback moth, *Plutella xylostella*. *J. Asia-Pacific Entomol.* 8: 249-255.
- Lee, S. and Y. Kim. 2007. Two homologous parasitism-specific proteins encoded in *Cotesia plutellae* bracovirus and their expression profiles in parasitized *Plutella xylostella*. *Arch. Insect Biochem. Physiol.* (In press).
- Li, X. and B.A. Webb. 1994. Apparent functional role for a cysteine-rich polydnavirus protein in suppression of the insect cellular immune response. *J. Virol.* 68: 7482-7489.
- Lin, P.-H., L.H. Huange and R. Steward. 2000. Cactin, a conserved protein that interacts with the *Drosophila* I $\kappa$ B protein cactus and modulates its function. *Mech. Dev.* 94: 57-65.
- Liu, Z.-P., R.L. Galindo and S.A. Wasserman. 1997. A role for CKII phosphorylation of the cactus PEST domain in dorsoventral patterning of the *Drosophila* embryo. *Genes Dev.* 11: 3413-3422.
- Lovallo, N., B.A. McPheron and D.L. Cox-Foster. 2002. Effects of the polydnavirus of *Cotesia congregata* on the immune system and development of non-habitual hosts of the parasitoid. *J. Insect Physiol.* 48: 517-526.
- Mackauer, M. and P. Sequeira. 1993. Patterns of development in insect parasites. pp. 1-23. *In Parasites and pathogens of insects*, eds N.E. Beckage, S.N. Thompson and G.A. Federici. 364 pp. Academic Press, New York.
- Maiti, I.B., N. Dey, D.L. Dahlman and B.A. Webb. 2003. Antibiosis-type resistance in transgenic plants expressing a teratocyte secretory peptide (TSP) gene from a hymenopteran endoparasite (*Microplitis croceipes*). *Plant Biotech. J.* 1: 209-219.
- Marti, D., C. Grossniklaus-Burgin, C. Wyder, T. Wyler and B. Lanzrein. 2003. Ovary development and polydnavirus morphogenesis in the parasitic wasp *Chelonus inanitus*. I. Ovary morphogenesis, amplification of viral DNA and ecdysteroid titres. *J. Gen. Virol.* 84: 1141-1150.
- McKelvey, T.A., D.E. Lynn, D. Gundersen-Rindal, D. Guzo, D.A.

- Stoltz, K.P., Guthrie, P.B., Taylor and E.M. Dougherty. 1996. Transformation of gypsy moth (*Lymantria dispar*) cell lines by infection with *Glyptapanteles indiensis* polydnavirus. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 225: 764-770.
- Moreau, S.J.M., A. Dingremont, G. Doury and P. Giodanengo. 2002. Effects of parasitism by *Asobara tabida* (Hymenoptera: Braconidae) on the development, survival and activity of *Drosophila melanogaster* larvae. *J. Insect Physiol.* 48: 337-347.
- Norton, W.N. and S.B. Vinson. 1983. Correlating the initiation of virus replication with a specific pupal developmental phase of an ichneumonid parasitoid. *Cell Tissue Res.* 231: 387-398.
- Pennacchio, F., P. Falabella, R. Sordetti, P. Varricchio, C. Malva and S.B. Vinson. 1998. Prothoracic gland inactivation in *Heliothis virescens* (F.) (Lepidoptera: Noctuidae) larvae parasitized by *Cardiochiles nigriceps* Viereck (Hymenoptera: Braconidae). *J. Insect Physiol.* 44: 845-857.
- Pennacchio, F., R. Sordetti, P. Falabella and S.B. Vinson. 1997. Biochemical and ultrastructural alterations in prothoracic glands of *Heliothis virescens* (F.) (Lepidoptera: Noctuidae) last instar larvae parasitized by *Cardiochiles nigriceps* Viereck (Hymenoptera: Braconidae). *Insect Biochem. Mol. Biol.* 27: 439-450.
- Phelan, P., L.A. Stebbings, R.A. Baines, J.P. Bacon, J.A. Davies and C. Ford. 1998. *Drosophila* Shaking-B protein forms gap junctions in paired *Xenopus* oocytes. *Nature* 391: 181-184.
- Plasquier-Barre, F., C. Dupuy, E. Hugué, F. Monteiro, A. Moreau, M. Poirié and J.M. Drezen. 2002. Polydnavirus replication: the EPI segment of the parasitoid wasp *Cotesia congregata* is amplified within a larger precursor molecule. *J. Gen. Virol.* 83: 2035-2045.
- Provost, B., P. Varricchio, E. Arana, E. Espagne, P. Falagella, E. Hugué, R. L. Scaleia, L. Cattolico, M. Poirié, C. Malva, J.A. Olszewski, F. Pennacchio and J.M. Drezen. 2004. Braconviruses contain a large multigene family coding for protein tyrosine phosphatases. *J. Virol.* 78: 13090-13103.
- Quicke, D.L.J., M.G. Fitton, D.G. Notton, G.R. Broad and K. Dolphin. 2000. Phylogeny of the subfamilies of Ichneumonidae (Hymenoptera): a simultaneous molecular and morphological analysis. pp. 74-83. In *Hymenoptera: evolution, biodiversity and biological control*, eds. by A.D. Austin and M. Downton. CSIRO, Collingwood, Australia.
- Quistad, G.B., Q. Nguyen, P. Bernasconi and D.J. Leisy. 1994. Purification and characterization of insecticidal toxins from venom glands of the parasitic wasp, *Bracon hebetor*. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 24: 955-961.
- Ray, P., D.-E. Zhang, J.A. Elias and A. Ray. 1995. Cloning of a differentially expressed I $\kappa$ B-related protein. *J. Biol. Chem.* 270: 10680-10685.
- Revilla, Y., M. Callejo, J.M. Rodríguez, E. Culebras, M.L. Nogal, M.L. Salas, E. Vinuela and M. Fresno. 1998. Inhibition of nuclear factor  $\kappa$ B activation by a virus-encoded I $\kappa$ B-like protein. *J. Biol. Chem.* 273: 5405-5411.
- Riddiford, L.M. 1994. Cellular and molecular actions of juvenile hormone. I. General considerations and premetamorphic actions. *Adv. Insect Physiol.* 24: 213-274.
- Rivkin, H., J.A. Kroemer, A. Bronshtein, E. Belausov, B.A. Webb and N. Chejanovsky. 2006. Response of immunocompetent and immunosuppressed *Spodoptera littoralis* larvae to baculovirus infection. *J. Gen. Virol.* 87: 2217-2225.
- Rodríguez-Perez, M.A., R.F. Dumpit, J.M. Lenz, E.N. Powell, S.Y. Tam and N.E. Beckage. 2005. Host refractoriness of the tobacco hornworm, *Manduca sexta*, to the braconid endoparasitoid *Cotesia flavipes*. *Arch. Insect Biochem. Physiol.* 60: 159-171.
- Sattler, M., E. Pisick, P.T. Morrison and R. Salgia. 2000. Role of the cytoskeletal protein paxillin in oncogenesis. *Crit. Rev. Oncog.* 11: 63-76.
- Savary, S., N. Beckage, F. Tan, G. Periquet and J.M. Drezen. 1997. Excision of the polydnavirus chromosomal integrated EPI sequence of the parasitoid wasp *Cotesia congregata* (Braconidae, Microgasterinae) at potential recombinase binding sites. *J. Gen. Virol.* 78: 3125-3134.
- Schmidt, O., R.V. Glatz, S. Asgari and H.L.S. Roberts. 2005. Are insect immune suppressors driving cellular uptake reactions? *Arch. Insect Biochem. Physiol.* 60: 153-158.
- Schmidt, O. and U. Theopold. 2004. An extracellular driving force of cell-shape changes. *BioEssays* 26: 1344-1350.
- Schopf, A. and H. Rembold. 1993. Changes in juvenile hormone titer of gypsy moth larvae by parasitism of *Glyptapanteles liparidis*. *Naturwissenschaften* 80: 527-528.
- Sedgwick, S.G. and S.J. Smerdon. 1999. The ankyrin repeat: a diversity of interactions on a common structural framework. *Trends Biochem. Sci.* 24: 311-316.
- Senftleben, U., Y. Cao, G. Xiao, F.R. Greten, G. Krahn, G. Bonizzi, Y. Chen, Y. Hu, A. Fong, S.-C. Sun and M. Karin. 2001. Activation by IKK $\alpha$  of a second evolutionarily conserved, NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Science* 293: 1495-1499.
- Shelby, K., L. Cui and B.A. Webb. 1998. Polydnavirus-mediated inhibition of lysozyme gene expression and the antibacterial response. *Insect Mol. Biol.* 7: 265-272.
- Shelby, K. and B.A. Webb. 1994. Polydnavirus infection inhibits synthesis of an insect plasma protein, arylphorin. *J. Gen. Virol.* 75: 2285-2292.
- Shelby, K. and B.A. Webb. 1997. Polydnavirus infection inhibits translation of specific growth-associated host proteins. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 27: 263-270.
- Shirane, M., S. Hatakeyama, K. Hattori, K. Nakayama and K.-I. Nakayama. 1999. Common pathway for the ubiquitination of I $\kappa$ B $\alpha$ , I $\kappa$ B $\beta$ , and I $\kappa$ B $\epsilon$  mediated by the F-box protein FWD1. *J. Biol. Chem.* 274: 28169-28174.
- Simeonidis, S., S. Liang, G. Chen and D. Thanos. 1997. Cloning and functional characterization of mouse I $\kappa$ B $\epsilon$ . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 14372-14377.
- Steiner, B., R. Pfister-Wilhelm, C. Grossniklaus-Bürgin, H. Rembold, K. Treiblmayr and B. Lanzrein. 1999. Titers of juvenile hormone I, II and III in *Spodoptera littoralis* (Noctuidae) from the egg to the pupal moult and their modification by the egg-larval parasitoid *Chelonus inanitus* (Braconidae). *J. Insect Physiol.* 45: 401-413.
- Stoltz, D.B. 1993. The PDV life cycle. pp. 167-187. In *Parasites and pathogens of insects*, Vol. 1, Parasites, eds. by S.N. Thompson, B.A. Federici and N.E. Beckage. Academic Press, San Diego, CA.
- Stoltz, D.B., N.E. Beckage, G.W. Blissard, J.G.W. Fleming, P.J. Krell, D.A. Theilmann, M.D. Summers and B.A. Webb. 1995. Polidnaviridae. pp. 143-147. In *Virus taxonomy*, eds. by F.A. Murphy, C.M. Fauquet, D.H.L. Bishop, S.A. Ghabrial, A.W. Jarvis, G.P. Martelli, M.A. Mayo and M.D. Summers. Springer-Verlag, Wein, New York.

- Stoltz, D.B., D. Guzo, E.R. Belland, C.J. Lucarotti and E.A. MacKinnon. 1988. Venom promotes uncoating *in vitro* and persistence *in vivo* of DNA from a braconid polydnavirus. *J. Gen Virol.* 69: 903-907.
- Stoltz, D.B., S.B. Vinson and E.A. MacKinnon. 1976. Baculovirus-like particles in the reproductive tracts of female parasitoid wasps. *Can. J. Microbiol.* 22: 1013-1023.
- Strand, M.R., D.I. McKenzie, V. Grassl, B.A. Dover and J.M. Aiken. 1992. Persistence and expression of *Microplitis demolitor* PDV in *Pseudoplusia includens*. *J. Gen. Virol.* 73: 1627-1635.
- Strand, M.R., R.A. Witherell and D. Trudeau. 1997. Two *Microplitis demolitor* polydnavirus mRNAs expressed in hemocytes of *Pseudoplusia includens* contain a common cysteine-rich domain. *J. Virol.* 71: 2146-2156.
- Summers, M.D. and S.D. Dib-Hajj. 1995. Polydnavirus-facilitated endoparasite protection against host immune defenses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 29-36.
- Sun, S.C. and I. Faye. 1992. Cecropia immunoresponsive factor, an insect immunoresponsive factor with DNA-binding properties similar to nuclear-factor,  $k\beta$ . *Eur. J. Biochem.* 204: 885-892.
- Theilmann, D.A. and M.D. Summers. 1987. Physical analysis of the *Campoletis sonorensis* virus multipartite genome and identification of a family of tandemly repeated elements. *J. Virol.* 61: 2589-2598.
- Theilmann, D.A. and M.D. Summers. 1988. Identification and comparison of *Campoletis sonorensis* virus transcripts expressed from four genomic segments in the insect hosts *Campoletis sonorensis* and *Heliothis virescens*. *Virology* 167: 329-341.
- Thoetkiattikul, H., M.H. Beck and M.R. Strand. 2005. Inhibitor  $\kappa$ B-like proteins from a polydnavirus inhibit NF- $\kappa$ B activation and suppress the insect immune response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11426-11431.
- Turnbull, M.W., A.N. Volkoff, B.A. Webb and P. Phelan. 2005. Functional gap junction genes are encoded by insect viruses. *Curr. Biol.* 15: R491-492.
- Turnbull, M.W. and B.A. Webb. 2002. Perspectives on polydnavirus origin and evolution. *Adv. Virus Res.* 58: 203-254.
- Uvell, H. and Y. Engstrom. 2003. Functional characterization of a novel promoter element required for an innate immune response in *Drosophila*. *Mol. Cell. Biol.* 23: 8272-8281.
- Vinson, S.B. and J.R. Scott. 1975. Particles containing DNA associated with the oocyte of an insect parasitoid. *J. Invertebr. Pathol.* 25: 375-378.
- Volkoff, A.N., C. Béliveau, J. Rocher, R. Hilgarth, A. Levasseur, M. Duonor-Cérutti, M. Cusson and B.A. Webb. 2002. Evidence for a conserved polydnavirus gene family: ichnovirus homologs of the CsIV repeat element genes. *Virology* 300: 316-331.
- Volkoff, A.N., M. Ravallec, J. Bossy, P. Cerutti, J. Rocher, M. Cerutti and G. Devauchelle. 1995. The replication of *Hyposoter didymator* PDV: cytopathology of the calyx cells in the parasitoid. *Biol. Cell* 83: 1-13.
- Volkoff, A.N., J. Rocher, P. Cérutti, M.C.P. Ohresser, Y. d'Aubenton-Carafa, G. Devauchelle and M. Duonor-Cérutti. 2001. Persistent expression of a newly characterized *Hyposoter didymator* polydnavirus gene in long-term infected lepidopteran cell lines. *J. Gen Virol.* 82: 963-969.
- Washburn, J.O., E.J. Haas-Stapleton, F.F. Tan, N.E. Beckage and L.E. Volkman. 2000. Co-infection of *Manduca sexta* larvae with polydnavirus from *Cotesia congregata* increases susceptibility to fatal infection by *Autographa californica* M nucleopolyhedrovirus. *J. Insect Physiol.* 46: 179-190.
- Webb, B.A. 1998. Polydnavirus biology, genome structure, and evolution. pp. 105-139. *In* The insect virus, eds. by L.K. Miller and L.A. Balls. Plenum, New York.
- Webb, B.A. and M.R. Strand. 2005. The biology and genomics of polydnaviruses. pp. 323-360. *In* Comprehensive molecular insect science, eds. by L.I. Gilbert, K. Iatrou and S.S. Gill. Elsevier, New York.
- Webb, B.A., M.R. Strand, S.E. Dickey, M.H. Beck, R.S. Hilgarth, W.E. Barney, K. Kadash, J.A. Kroemer, K.G. Lindstrom, W. Rattanadechakul, K.S. Shelby, H. Thoetkiattikul, M.W. Turnbull and R.A. Witherell. 2006. Polydnavirus genomes reflect their dual roles as mutualists and pathogens. *Virology* 347: 160-174.
- Webb, B.A. and M.D. Summers. 1992. Stimulation of PDV replication by 20-hydroxyecdysone. *Experientia* 48: 1018-1022.
- Whitfield, J.B. 2000. Phylogeny of microgastroid braconid wasps, and what it tells us about polydnavirus evolution. pp. 95-103. *In* The hymenoptera: evolution, biodiversity and biological control, eds. by A.D. Austin and M. Dowton. CSIRO Publishing, Melbourne, Australia.
- Whitfield, J.B. and S. Asgari. 2003. Virus or not? Phylogenetics of polydnaviruses and their wasp carriers. *J. Insect Physiol.* 49: 397-405.
- Wylter, T. and B. Lanzrein. 2003. Ovary development and polydnavirus morphogenesis in the parasitic wasp *Chelonus inanitus*. 2. Ultrastructural analysis of calyx cell development, virion formation and release. *J. Gen. Virol.* 84: 1151-1163.
- Yu, X.Q., H. Jiang, Y. Wang and M.R. Kanost. 2003. Nonproteolytic serine proteinase homologs are involved in prophenoloxidase activation in the tobacco hornworm, *Manduca sexta*. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 33: 197-208.
- Zabel, U. and P.A. Baeuerle. 1990. Purified human I $\kappa$ B can rapidly dissociate the complex of the NF $\kappa$ B transcription factor with its cognate DNA. *Cell* 61: 255-265.
- Zambon, R.A., M. Nandakumar, V.N. Vakharia and L.P. Wu. 2005. The Toll pathway is important for an antiviral response in *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 7257-7262.
- Zhang, G., Z.Q. Lu, H. Jiang and S. Asgari. 2004. Negative regulation of prophenoloxidase (proPO) activation by a clip-domain serine proteinase homolog (SPH) from endoparasitoid venom. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 34: 477-483.

(Received for publication 13 November 2006;  
accepted 16 December 2006)