

Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-κB by Toll-like receptor 3

Lena Alexopoulou, Agnieszka Czopik Holt, Ruslan Medzhitov, Richard A. Flavell · Nature · 2001

Poly(I:C)로 대표되는 이중가닥 RNA(dsRNA)가 TLR3를 통해 인식되며 NF-κB 활성화와 염증성 반응을 유도한다는 점을, TLR 과발현 리포터 분석과 TLR3 결손 마우스의 선택적 반응 저하로 연결해 입증한 연구로, 바이러스 관련 PAMP 인식의 분자적 기반을 TLR 수준에서 확립한 선천면역 고전 논문.

2001년 TLR3 논문: “바이러스의 dsRNA를 누가 먼저 알아채는가?”

1998년 브루스 보이틀러(Bruce Beutler) 연구실의 TLR4 논문이 “그람 음성(gram-negative) 세균의 LPS(리포폴리사카라이드, lipopolysaccharide)를 숙주가 무엇으로 감지하는가?”라는 질문을 유행학으로 마무리했다면, 2001년 예일대(Yale) 리처드 플라벨(Richard Flavell) 연구실의 이 논문은 그 흐름을 바이러스로 확장합니다. 즉, “바이러스 감염에서 나타나는 대표적 분자 패턴인 dsRNA(이중가닥 RNA, double-stranded RNA)를 어떤 TLR이 인식하는가?”라는 질문에 실험적으로 답한 고전입니다.

논문 제목은 “Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-κB by Toll-like receptor 3”이며, 2001년 10월 18일자 nature에 실렸습니다. 제1저자는 레나 알렉소풀루(Lena Alexopoulou), 시니어/교신저자는 리처드 플라벨(Richard A. Flavell)입니다.

1) 왜 2001년에 TLR3가 ‘중요한 목표’가 되었나

1998년 이후 선천면역(innate immunity) 분야는 폭발했습니다. 포유류에 TLR(톨 유사 수용체, toll-like receptor) 유전자가 여러 개 존재한다는 사실이 정리되자마자, 연구자들이 곧바로 “각각은 무엇을 인식하는가?”라는 질문으로 경주를 시작했기 때문입니다. 이런 경쟁이 가능했던 이유는, 이미 개념적 틀이 생겼기 때문입니다.

- 미생물은 숙주와 다른 **반복적 분자 패턴**(pattern)을 갖고 있습니다.

- 숙주는 그 패턴을 인식하는 수용체를 갖고 있으며,
- 인식은 곧 염증 반응과 항미생물 반응으로 연결됩니다.

이때부터 PAMP(병원체 연관 분자 패턴, pathogen-associated molecular patterns)와 PRR(패턴 인식 수용체, pattern recognition receptors)라는 언어가 자리를 잡아갑니다.

세균 쪽에서 LPS-TLR4 측이 상징적이었다면, 바이러스 쪽에서 “가장 그럴듯한 PAMP”는 dsRNA였습니다. 많은 바이러스가 복제 과정에서 dsRNA 형태의 중간체를 만들기 때문입니다. 반대로 정상 포유류 세포는 이런 dsRNA를 ‘상시’로 만들지 않는다고 생각해 왔습니다. 그래서 dsRNA는 숙주에게 “이 안에 바이러스가 있다”는 신호가 될 수 있었습니다.

이 논문이 겨냥한 질문은 그래서 간단합니다.

“dsRNA(대표 자극: Poly(I:C))에 의해 유도되는 신호는
TLR들 중에서 누가 받아서 NF-κB를 켜는가?”

그리고 그 답이 “TLR3”라는 것이 이 논문의 결론입니다.

2) Poly(I:C)는 왜 등장하는가

이 논문이 다루는 dsRNA는 ‘자연 바이러스에서 추출한 RNA’가 아니라, 실험실에서 표준 자극으로 널리 쓰이는 Poly(I:C)(폴리(I:C), polyinosinic-polycytidyllic acid)입니다. 긴 이노신(inosine) 사슬과 긴 시티딘(cytidine) 사슬이 결합해 dsRNA 구조를 만드는 합성 물질로, 바이러스 dsRNA를 모사하는 대표 자극으로 사용되어 왔습니다.

1970년대부터 Poly(I:C)를 넣으면 인터페론(interferon) 반응이 유도된다는 관찰은 있었지만, 당시에는 “그게 어디에서 어떤 분자로 인식되는지”를 설명하기 어려웠습니다. 2001년의 이 논문은 그 오래된 관찰을 **TLR3라는 수용체 수준의 질문**으로 재정의한 셈입니다.

3) 1차 관문: 세포 시스템에서 “어떤 TLR이 Poly(I:C)에 반응하는가”를 먼저 훑는다

이 논문에서 첫 번째로 중요한 실험 전략은 매우 2000년대 초반답습니다. 이미 여러 TLR 유전자가 클로닝되어 있었기 때문에, 연구진은 HEK 293T 같은 세포에 TLR들을 각각 발현시키고, 그 아래에서

NF-κB 반응을 루시퍼레이스(luciferase) 리포터로 읽어내는 접근을 사용합니다.

구조는 단순합니다.

1. 특정 TLR 발현 플라스미드 + NF-κB 리포터를 세포에 도입(transfection)합니다.
2. 자극을 주고(Poly(I:C) 등),
3. NF-κB가 켜지면 빛 신호로 읽습니다.

이때 “누가 Poly(I:C)에 반응하는가?”를 스크리닝하듯 확인할 수 있습니다.

논문에서 핵심 메시지는 분명합니다. TLR3를 발현한 조건에서 Poly(I:C)가 NF-κB를 켜지만, TLR2 같은 다른 TLR은 Poly(I:C)가 아니라 펩티도글리칸(peptidoglycan) 같은 세균 성분에 반응한다는 것입니다. 즉, “특이성”이 보입니다.

이 단계는 결론이 아닙니다. 왜냐하면 “과발현(overexpression) 시스템”은 늘 비판점을 가질 수 있기 때문입니다. 그래서 논문은 더 강한 단계로 넘어갑니다.

4) 결정 실험: TLR3 결손(knockout) 마우스로 ‘필요성’을 증명한다

이 논문의 두 번째 관문이자 설득력의 핵심은, TLR3 결손(knockout, KO) 마우스를 만들어 필요성(necessity)을 증명한 것입니다. 즉, “TLR3가 있으면 반응한다”가 아니라, “TLR3가 없으면 그 반응이 무너진다”를 보여주는 실험입니다.

논리 구조는 다음과 같습니다.

- 야생형(wild-type) 마우스는 Poly(I:C)에 반응해 염증성 반응(또는 NF-κB 활성, 사이토카인 생산)을 보입니다.
- TLR3 KO 마우스는 Poly(I:C)에 대한 반응이 크게 감소합니다.
- 그러나 다른 TLR 리간드(예: LPS, 펩티도글리칸, 지모산(zymosan) 등)에 대한 반응은 유지됩니다.

이 결과가 말해주는 것은 매우 명확합니다.

- Poly(I:C) 반응에는 TLR3가 필요합니다.
- 하지만 다른 선천면역 자극 전반이 무너진 것은 아닙니다(전반적 면역결함이 아니라 “특정 측의 결함”이라는 뜻입니다).

이 한 문장으로, “TLR3는 dsRNA 인식에 핵심적이다”라는 결론이 생깁니다.

또 이 논문은 TLR3 KO가 Poly(I:C)로 감작된 특정 상황에서 치명적 반응(lethal effect)과 관련된 표현형도 함께 다룹니다. 즉, 단순히 시험관 내 실험이 아니라, 생체 반응의 크기와 방향이 바뀔 수 있음을 함께 보여줍니다.

5) “NF-κB를 켠다”는 말의 의미

논문 제목에 NF-κB(핵 인자 카파B, nuclear factor kappa B)가 들어가는 이유는 단순합니다. TLR 신호의 중요한 출력 중 하나가 NF-κB 활성화이기 때문입니다. NF-κB는 염증성 사이토카인의 유전자 전사(transcription)를 켜는 데 깊게 관여합니다. 그래서 “TLR3가 dsRNA를 인식한다”는 말은, 곧 “바이러스 관련 패턴이 들어오면 염증 유전자 프로그램이 켜질 수 있다”는 뜻이 됩니다.

여기서 논문이 던지는 함의는 꽤 넓습니다. 바이러스 감염에서 문제는 바이러스 자체의 세포독성만이 아니라, 숙주가 만들어내는 염증 반응이 병리(immunopathology)의 상당 부분을 차지할 수 있다는 점입니다. dsRNA-TLR3-NF-κB 축은, 그 면역 병리의 분자적 출발점들 중 하나를 제시하는 셈입니다.

6) 이 논문이 “정답을 다 말하진 않았다”는 점도 중요합니다

2001년 당시 저자들은 조심스럽습니다. “TLR3가 dsRNA를 인식한다”는 것은 분명하지만, “항바이러스 반응에서 TLR3가 어느 바이러스에서 얼마나 결정적인가”는 더 많은 감염 모델 비교가 필요하다고 말합니다. 이런 태도는 오히려 이 논문의 고전성에 기여합니다.

왜냐하면 바이러스 면역에서는, 한 축이 모든 것을 설명하지 않는 경우가 많기 때문입니다. dsRNA는 TLR3뿐 아니라 세포질 센서들도 인식할 수 있고, 바이러스들은 그 센서들을 회피(evasion)하거나 신호 전달을 억제(suppression)하는 다양한 전략을 갖고 있습니다. “하나의 수용체 = 모든 항바이러스 면역”이 아니라, 여러 센서와 경로가 겹치는 네트워크라는 관점이 필요합니다.

이 점은 SARS-CoV-2 감염에서 인터페론 유도·회피·역설적 역할을 정리한 Immunological Reviews 리뷰에서도 잘 요약됩니다. (다만 이 리뷰는 훨씬 뒤 시기의 자료이므로, 여기서는 “확장 읽을거리” 정도로만 두는 편이 자연스럽습니다.)

7) 2000년 TLR9 논문과 함께 보면 “TLR 경주”의 구조가 더 잘 보입니다

사용자 원문에서도 언급하셨듯, 이 시기에는 “각 TLR이 무엇을 인식하는가”가 핵심 경쟁 구도였습니다. 그 중 대표적인 축이 2000년의 TLR9–CpG DNA 논문입니다. 박테리아 DNA에서 흔한 CpG 모티프가 선천면역을 자극한다는 현상은 오래전부터 알려져 있었고, 그 수용체가 TLR9라는 것을 KO 마우스로 깔끔하게 보여준 논문이 바로 2000년 *nature* 논문입니다.

TLR3–dsRNA, TLR9–CpG DNA를 나란히 놓으면, 이 시기 선천면역이 어떤 방식으로 “분자적 교과서”가 되어갔는지가 보입니다.

- “현상(자극 물질이 면역을 켠다)”에서
- “수용체(누가 인식한다)”로,
- “필요성(KO로 무너진다)”으로

면역학이 한 단계 더 단단한 언어를 갖게 된 시기였던 것입니다.

8) 정리: 2001년 TLR3 논문이 남긴 것

이 논문을 한 문장으로 요약하면 이렇습니다.

“dsRNA(이중가닥 RNA)는 바이러스 관련 패턴이며,
TLR3는 Poly(I:C)로 대표되는 dsRNA 자극에 반응해 NF-κB를 활성화하는 데 핵심적이다.”

이 결론은 이후 바이러스 면역을 설명할 때 “무엇이 출발 신호인가”를 말해주는 기준점 중 하나가 됩니다. 특히, “바이러스 감염에서 숙주가 가장 먼저 감지할 수 있는 신호가 무엇인가”라는 질문을 수용체 수준에서 붙잡았다는 점에서, 1998년 TLR4 논문과 같은 계열의 고전으로 읽을 수 있습니다.

참고문헌(MLA)

1. Alexopoulou, Lena, et al. “Recognition of Double-Stranded RNA and Activation of NF-κB by Toll-like Receptor 3.” *Nature*, vol. 413, 2001, pp. 732–738.
doi:10.1038/35099560.
2. Hemmi, H., et al. “A Toll-like Receptor Recognizes Bacterial DNA.” *Nature*, vol. 408, 2000, pp. 740–745. doi:10.1038/35047123.

3. Poltorak, Alexander, et al. "Defective Lipopolysaccharide Signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr Mice: Mutations in Tlr4 Gene." *Science*, vol. 282, no. 5396, 1998, pp. 2085–2088. doi:10.1126/science.282.5396.2085.
-

immunecube

© 2026 immunecube. All rights reserved.