

## 動物疾病과 免疫(5)

李 政 吉 \*

### 第 5 章 면역글로부린 : 遺伝子 構成과 組合

#### 1. 雜라인 再結合說 (Recombinational germ-line theory)

한 사람이 약  $10^6 - 10^8$ 의 상이한 抗体特異성을 나타낼 수 있다는 사실이 최근 수년동안에 밝혀졌다. 骨髓腫蛋白質에서 얻어진 아미노酸 配列 順序에 의하면 이들 同質性的 면역글로부린은 輕鎖와 重鎖로 되어있는데 아미노端(變位)에서는 순서에 뚜렷한 변화가 인정되는 반면 카복실端(定位)에서는 거의 변화가 없음을 나타내 주었다. 진화과정을 거치는 동안 아미노端은 다양해진 반면 카복실端에는 전혀 변화가 없었다는 사실은 分子遺伝學에 난제를 안겨주었다. 그래서 學者들은 이러한 특이한 폴리펩타이드를 만드는 유전자가 어떻게 그 일부는 많은 변화를 거치면서 다른 부분은 조금도 변하지 않은 채 그대로 유지할 수 있었을가에 대하여 생각하기 시작했다. 그 결과 드레이어(Dreyer)와 베네트(Bennett)가 1965년에 하나의 폴리펩타이드쇄를 만드는데는 2개의 유전자가 필요하다는 提案을 하게 되었고, 더 나아가 多數의 상이한 變位遺伝子(variable region genes)가 하나의 定位遺伝子(constant region gene)에서 약간 떨어져 존재하며 이들이 DNA 레벨에서 결합하여 폴리펩타이드를 만들게 된다고 추측하였다. 이러한 再

結合 모델이 무수히 존재하는 抗原에 대하여 다수의 變位로 하여금 대처할 수 있게 해 주었고 그러면서도 定位에 의하여 나타나는 機能에는 변화가 없도록 한 것이다.

#### 2. 免疫글로부린 遺伝子の 不連續性

드레이어와 베네트가 제안했던 雜라인 再結合說은 최근에야 DNA再結合法에 의하여 確定되기에 이르렀다. 免疫글로부린 遺伝子の 分析(토네가와 및 레더 등)으로 變位와 定位가 실제 상이하게 코딩되며 DNA上的 다른 조각에 위치하고 있음이 밝혀진 것이다. 그런데 여기서 밝혀진 또 하나의 사실은 輕鎖의 變位가 하나가 아닌 2개의 遺伝子片에 의하여 코딩된다는 것이다.

갑과 L쇄의 최초 遺伝子片인  $V_k$  유전자는 變位에 존재하는 처음 95개의 아미노酸만을 코딩하며 나머지 13개의 아미노酸(96-108까지)은 같은 變位에 존재하지만 다른 유전자편 즉 結合片( $J_k$ )에 의하여 조합되는 것이다. 그리고 定位 遺伝子  $C_k$ 는 또 다른 유전자편위에 존재한다. 한편  $C_k$ 와  $J_k$  부위는 DNA안에서 干涉配列(intervening sequence)이라고 부르는 긴 구조물에 의하여 분리되어 있다.

#### 3. 하나의 기능적인 抗体遺伝子

하나의 完全한 기능을 가진 항체유전자가 형성되기 위해서는 위에 열거한 免疫글로부린 유

\*全南大學校 農科大學 獸醫學科

전자편들이 실제로 습해져야 한다. 多變性的의 桿細胞가 分化하여 마지막 캡과 경쇄를 생산하는 形質細胞로 되는 과정가운데의 어떤 시점에서 DNA의 再配置가 반드시 일어나게 된다. 이 DNA의 再配置는 많은 수의  $V_k$  중에 어느 하나와 結合片인  $J_k$  하나가 합해지는 것이며, 이렇게 결합된 DNA가 轉寫되면서 RNA接合 splicing이라고 알려진 단계에서 남아있던 간섭배열 (intervening sequence)이 떨어져 나가게 되면  $C_k$  와 위의 DNA가 합해진다. 이어서 마지막의 성숙한 mRNA가 완전한 경쇄產物로 번역되는 것이다.

#### 4. 輕鎖 遺伝子 組合

앞에서 언급한 바와 같이 L쇄에는 K와  $\lambda$  두 가지가 있는데 그 중 K는 생쥐에서는 95%가 그리고 사람의 경우 2/3의 비율로 존재한다. 사람의 K유전자 복합체를 보면 모든 類의 면역글로부린 가운데 가장 간단한 遺伝子系라는 것을 알 수 있다. 다수의  $V_k$  부가 제놈(genome)내에 때를 지어 존재하는데 정확한 수는 알 수 없으나 수백개에 達할 것으로 추측된다.  $J_k$ 片은 사람의 경우 5개가 있어 모두 기능을 나타내지만 생쥐에서는 다섯개중 4개만 기능을 나타낸다.  $C_k$ 片은 한개만 존재하며 사람에서는 染色体2번에서, 생쥐의 경우 염색체 6번에서 발견된다.

$\lambda$  경쇄 유전자는 사람의 경우 면역글로부린의 1/3에서, 생쥐에서는 5%에서 이용된다. 體細胞遺伝學의 연구에 의하면  $\lambda$  유전자는 생쥐의 경우 染色体 16번에, 사람의 경우는 염색체 22번에 존재한다. K 유전자계와는 달리  $C_\lambda$  부위가 여러개 존재하는데 사람의 경우 적어도 6개가 있는 것으로 알려져 있다.

#### 5. 重鎖 遺伝子 結合

H쇄의 遺伝子結合은 L쇄의 유전자결합과 비슷하나 약간 더 복잡하다. 이러한 복잡성이 抗體의 多樣性에 크게 기여하는 것이다. H쇄의 變位 전부를 생산해내기 위해서는 3개의 DNA片

이 결합해야 하기때문에 H쇄 하나를 만들려면 定位를 만드는 유전자까지 합하여 모두 4개의 DNA片이 소요되는 것이다. L쇄의 유전자에서 볼 수 있는 것과 같은  $V_H$ 와  $J_H$  유전자 이외에 H쇄에서는 多樣性 遺伝子片인 diversity gene region ( $D_H$ )을 발견할 수가 있다. 따라서 이 경우 DNA의 再配置과정에서  $V_H/D_H/J_H$ 의 결합이 일어나고, 이렇게 결합된 DNA가 轉寫되면서 RNA接合에 의하여 干渉配列이 제거되면 IgM의 경우  $C_H$ 가 붙게 된다.

#### 6. 抗體의 多樣性

앞에서 살펴본 바와 같이 몇가지의 유전적 기전이 항체의 특이성을 결정짓는데에 있어 중요한 역할을 한다. 먼저 H쇄나 L쇄 유전자는 하나의 완전한 變位를 만들기 위하여 多數의 상이한 유전자片을 이용하는 것이다. 예를 들자면 점라인에 있는 어느  $V_H$ 片이 여러개의  $D_H$ 片 가운데 하나와 결합하고, 이어  $V_H/D_H$ 복합체는 여러개의  $J_H$  가운데 하나와 결합함으로써 방대한 多樣性을 나타낼 수 있게 된다.

다음으로 위와 같은 결합 즉  $V_H/D_H$ ,  $D_H/J_H$  그리고  $V_L/J_L$ 에 있어 그 接合部에 있는 아미노酸이 다르면 항체는 또 다른 특이성을 갖게되는 것이다.

여기에 부가하여 體細胞突然變異를 일으킴으로써 항체의 다양성은 더 커지게 된다.

마지막으로 B세포에 의하여 생산된 하나의 H쇄는 2가지 型의 L쇄 즉 K나  $\lambda$  중의 어느 하나와 결합함으로써 다시 또 特異性이 달라지게 된다.

#### 7. H쇄 遺伝子の 配列과 類의 轉換

未成熟 B淋巴球는 表面에 IgM만 가지고 있는 것일지라도 分化하여 IgM과 IgD를 동시에 생산하고, 이어서 IgG, IgA 혹은 IgE의 생산으로 전환할 수 있는 能力을 가지고 있다. 여기서 중요시해야 할 사실은 이들 H쇄類의 개개는 하나의 세포에서 생산된 것은 모두 같은 變位 즉  $V_H$

를 가진다는 점이다. 따라서 H쇄의 定位遺伝子部에 있는 유전자의 순서를 결정함으로써 상이한 類의 면역글로부린이 하나의 세포에서 생산되는 기전을 설명하는데 도움이 된다.

H쇄 遺伝子 座位를 보면  $C_{\mu}$  부위가 제일 앞에 존재하고 아주 가까운 곳에  $C_{\delta}$  부가 존재한다. 이들로부터 상당히 떨어진 위치에  $C_r$  부가 존재하고  $C_e$ 와  $C_a$ 의 순으로 위치한다.  $C_{\mu}$ 와  $C_{\delta}$  부가 서로 근접해있다는 것은 IgM과 IgD를 동시에 생산해낼 수 있는 가능성을 부여해주며 그렇게 생산된 이 두가지 면역글로부린은 變位の 구조가 同一한 것으로 판명되었다. 또한  $C_r$ ,  $C_e$  및  $C_a$  부위가  $C_{\mu}$ 와  $C_{\delta}$ 로부터 상당히 멀리 떨어져있다는 사실은 DNA의 再配置 때  $\mu$ 에서  $\gamma$ 나  $\alpha$ 로 類의 轉換이 불가피함을 암시해 준다.

## 第 6 章 人体의 主組織適合性 (Human Major Histocompatibility)

人体의 主組織適合性複合体 (major histocompatibility complex)의 発見은 1950年代의 中반에 이루어졌는데 그때 처음으로 여러차례 輸血을 받은 환자의 血清内에서와 多産한 女子가운데 약 20~30%에 해당하는 사람의 血清内에서 白血球凝集抗体가 증명된 것이다. 이 抗血清의 反應하는 형태를 조사해 본 결과 각 抗血清은 여러사람 가운데 몇사람의 세포에만 양성반응을 보였고 抗血清이 다르면 反應의 대상도 달라지지만 그 중 몇사람은 두가지 抗血清에 똑같이 反應하는 것을 알 수 있었다. 이러한 反應形態는 抗血清이 同種抗原 (alloantigen)을 식별해 낸다는 것을 암시했으며 同種抗原이란 한 種의 동물에 있어 어떤 個体の 세포에 존재하는 抗原으로 형태가 여러가지인 遺伝子座位때문에 나타난 産物로 인식되었다.

곧 이어 조직이나 器官移植의 成敗를 좌우하는 이 抗原의 역할이 인식되었고 사람의 白血球抗原 (human leukocyte antigens) (HLA)을 決定하는 유전자에 관한 연구를 촉진하는 중요한 계기가 되었다.

1973년에는 어떤 HLA항원은 상당히 높은 비율로 특정한 질병과 관련되어 있음을 발견했고, 그 후로 HLA複合体가 사람의 면역반응중 몇가지 면을 조절하고 있음도 알아냈다. 이러한 発見은 HLA複合体에 관한 연구의 2次的인 계기가 되었다.

### 1. HLA系의 命名法과 遺伝子 組合

세계보건기구 산하의 HLA命名委員會에 의하여 고안된 命名法을 적용한다. 그에 따라 全組織適合性複合体를 HLA複合体라고 부른다. 이 HLA複合体는 染色体 6번위의 한 조각을 차지하며 유전자部位에 HLA座位로 존재한다. 公認된 5개의 유전자좌위를 보면 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D, HLA-DR 등이 있다. HLA-D/DR은 HLA-D와 HLA-DR을 다 합해 지니고 있는 座位이다.

HLA複合体에 연관된 그 밖의 몇가지 유전자 부위가 있는데 보체결합반응에 관여하는 C2와 C4 그리고 BF座位는 HLA-B와 HLA-D/DR의 사이에 존재하며, B세포항원을 결정하는 MB, MT, Te座位는 HLA-D/DR의 안에나 근처에 위치할 것으로 추측하고 있다. 마지막으로 SB座位가 HLA-DR에서 약간 떨어져 존재한다.

HLA系는 극히 多形性으로 개개의 알려진 座位에 많은 수의 상이한 유전자對立形質 allele을 가지고 있다. 예를 들면 HLA-A 좌위는 18개의 상이한 對立形質을 가지고 있으며 HLA-B 좌위는 32개를 가지고 있다. 따라서 이 개개의 對立形質이 최종산물을 결정하는 것이다.

그래서 HLA對立形質과 그 産物을 나타내는 用語로 HLA抗原이라는 말을 사용한다.

### 2. HLA 抗原

조직내의 분포와 구조에 따라 이 抗原은 크게 두가지로 분류한다. class I항원은 古典組織適合性抗原이라고도 부르며 HLA-A, HLA-B 그리고 HLA-C항원이 여기에 속한다. class II항원은 B세포항원이라고도 부르는데 HLA-

Table 6-1. HLA-DR3와 관련이 있다고 알려졌거나 관련성이 예상되는 自己免疫病

全身性紅斑性狼瘡	Systemic lupus erythematosus
Sicca syndrome	
Myasthenia gravis	
Dermatitis herpetiformis	
Insulin-dependent diabetes mellitus	
Grave's disease	
Idiopathic Addison's disease	
Celiac disease	
Autoimmune chronic active hepatitis	

D, HLA-DR, MB, MT, Te 그리고 SB항원이 이에 속한다. 보체의 性分인 BF와 C2 그리고 C4는 class III 항원으로 분류되며 보체를 설명할 때 논하게 된다.

**Class I 항원:** 이 항원은 血清學的反應에 의하여 감별되는데 가장 널리 사용되는 方法은 lymphocyte microcytotoxicity assay이다. 이 항원은 거의 모든 人體細胞에 존재하며 조직이식 거부반응때에 宿主에 의해서 인지되는 主抗原이다. 실험관안에서의 組織移植拒否反應인 細胞調整細胞溶解反應에서는 class I 항원은 킬러T임파구에 의하여 인식되는 標的抗原이 된다.

**Class II 항원:** 이 항원은 주로 免疫能細胞 즉 大食細胞, 單核球, 休止期的 T淋巴球, 活性T淋巴球 그리고 B淋巴球의 表面에 존재한다. HLA-DR, MB, MT 그리고 Te항원은 Class I 항원에서와 같은 方法으로 감별하나 HLA-D 항원은 混合白血球反應(mixed leukocyte reaction (MLR))으로 감별한다.

### 3. 免疫反應 遺傳子 (Immune Response Genes)

HLA複合체가 동물의 主組織適合性複合체와 同一하다는 사실이 판명되고, 동물의 HLA-D/DR部가 免疫反應遺傳子の 染色体上的 부위와 一致한다는 사실이 밝혀진 뒤 사람의 免疫反應(Ir) 유전자를 탐색하는 연구가 활성을 띄게 되었다. 사람에게도 Ir遺傳子가 존재한다는 몇가

지 증거가 나타났다. 개쭈갈(ragweed) 항원인 Ra5에 의하여 나타나는 알러지는 HLA-DR2와 연관이 있는 것으로 밝혀졌는데 이 것은 사람의 Ir유전자에 의하여 나타나는 현상임이 분명한 것이다. 그리고 膠原質 collagen에 대한 과도한 반응성은 HLA-DR4와 연관되어 있는 것으로 밝혀졌다.

### 4. HLA와 疾病

HLA 항원과 관련되어 나타나는 질병은 몇가지 특징을 가지고 있는데 일반적으로 (1)이러한 질병들은 原因不明이며 生理 및 病理學的 機轉이 밝혀지지 않은 遺傳性이고

(2)免疫學的 異常과 연관되어 나타나고

(3)生殖에는 거의 영향을 미치지 않거나 영향이 全無한 것이다. 여기서 한가지 우리의 관심을 끄는 것은 지금까지 알려진 몇가지의 自己免疫病이 HLA-DR3와 관련되어 있다는 점이다 (Table 6-1).

### 參 考 文 獻

1. Herbert, W. J. : Veterinary Immunology. Blackwell, London. (1970)
2. Roitt, I.M. : Essential Immunology. 4th ed. Blackwell, London. (1980)
3. Stites, D. P., Stobo, J. D., Fudenberg, H. H. and Wells, J. V. : Basic and Clinical Immunology. 4th ed. Lange, California. (1982)