

총 설

MHC class II HLA-DQ8과 인슐린 펩타이드 복합체의
결정 구조와 제 1형 당뇨병의 감수성경상대학교 응용생명과학부
이근호

주요조직적합 유전자 복합체 (MHC)는 사람의 자가면역병에 대한 감수성을 가지는 유전자 자리이다. 류마티스성 관절염, 제 1형 당뇨병과 같은 자가면역병에 대한 감수성은 특정한 MHC 부류 II인 HLA-DR 이나 HLA-DQ와 같은 대립유전자 (allele)와 상관되어있다. 이러한 상관 관계는 자가면역반응의 항원제시에 MHC 부류 II가 중요한 역할을 한다는 것을 나타낸다. 자가면역반응에 관계하는 MHC 부류 II 분자의 구조적인 특성은 MHC와 펩타이드와의 상호작용을 정의하는데 있어 중요한 의미를 가진다. 예를 들어, 류마티스성 관절염의 감수성은 DR의 펩타이드 결합부위의 중요한 포켓의 구조적인 성질에 의존한다.

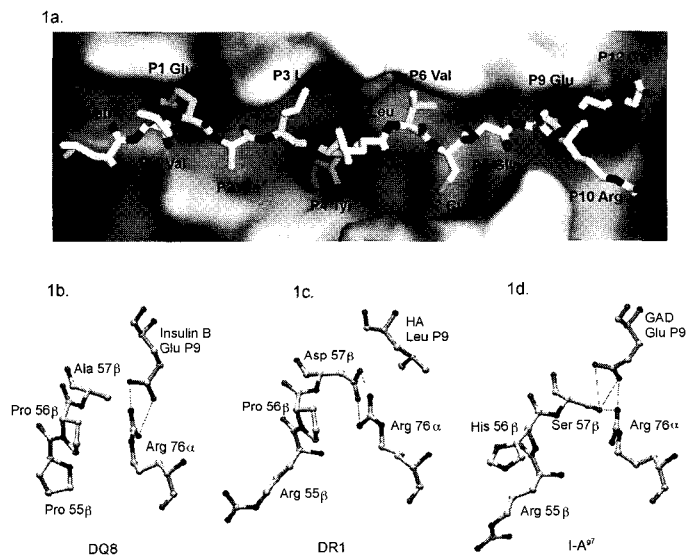
HLA-DQ 분자들은 제1형 당뇨병과 같은 자가면역병의 발병에 있어 중요한 역할을 하지만, 지금까지 DQ의 X선 결정구조가 없었다. DR의 구조를 바탕으로 하여 DQ와 펩타이드와의 상호작용을 정의하는 방법으로는 DQ의 알파사슬고리와 베타사슬고리가 가변성이 아주 많아서 펩타이드의 결합 프레임을 정하기가 쉽지 않다. 사람에게 있어 HLA-DQ8과 DQ2 그리고 NOD(nonobese diabetic) 실험쥐의 I-A^{g7}는 제1형 당뇨병에 걸릴 높은 위험성과 관련을 가지고 있다. 제1형 당뇨병은 췌장내의 인슐린, 글루타르산 디카박실레이즈 (glutamic acid decarboxylase, GAD)를 포함한 여러 가지 자가 항원에 반응하는 항체와 T 세포에 의해서 췌장의 베타 세포가 파괴되는 자가면역병이다(1,2). 췌장에서의 이와 같은 자가면역반응과 제 1형 당뇨병의 시작과 진행과정에 대한 관계는 정의되어 있지 않지만

췌장에 특이성을 가지는 T 세포의 전이에 의해서 병이 전파되어진다는 것은 알려져 있다.

특정한 MHC 부류 II의 대립유전자와 당뇨병 위험간의 연관성은 자가면역반응이 펩타이드 항원에 의해 이루어진다는 것을 의미한다. 제1형 당뇨병의 감수성은 DQ의 베타 사슬고리의 57에 있는 아미노산과 상관되어있는데, 이것은 이러한 MHC 부류 II의 구조적인 성질들이 항원의 제시에 있어 중요하다는 것을 나타낸다. 제1형 당뇨병에 높은 위험성을 가지는 HLA-DQ8과 중요한 자가항원중의 하나인 인슐린 B 사슬고리에서 나온 펩타이드 (인슐린 B 9 -23)와의 결합체의 구조가 X선 결정방법에 의해 밝혀졌다(3). 이 구조를 분석함으로써 제1형 당뇨병의 감수성과 MHC 부류 II 분자의 구조와의 관련성에 관한 정보를 얻을 수 있다. 제1형 당뇨병의 위험성과 아무 관련이 없는 MHC 부류 II 분자와 HLA-DQ2나 I-A^{g7}과 같은 위험성이 아주 높은 MHC 부류 II 분자의 펩타이드와의 상호작용의 차이점과 유사점을 각각 살펴봄으로써 어떤 구조적인 성질이 제1형 당뇨병의 자가항원의 제시와 관련이 있는가를 살펴볼 수 있다. 또한 결합구조로부터 MHC 부류 II의 항원제시 억제제 디자인을 위한 정보를 얻을 수 있다. 여기서 DQ8의 펩타이드 결합 포켓의 물리화학적 성질을 NOD 실험쥐의 I-A^{g7}의 그것과 비교하고, 또 DQ2와 낮은 위험성을 가진 DQ7, 보호에 관여하는 것으로 알려진 DQ6의 모델들을 만들어 그 펩타이드 결합포켓의 크기와 구성에 대하여 살펴보고자 한다.

DQ8에 결합한 인슐린 B 펩타이드 (9-23)는 사람과 쥐에서 같은 아미노산 배열을 가지고 있으며, NOD 실험쥐의 CD4+ T 세포와 CD8+ T 세포의 에피토프가 된다. 또한 최근에는 환자에서 인슐린 펩타이드에 반응하는 T 세포가 있다는 것이 보고되었다. 인슐린 B 펩타이드는 DQ8에 높은 결합 친화도를 가지고 있으며, 반 결합시간도 72시간보다 크며, NOD 실험쥐의 I-A^{g7}에도 결합한다. HLA-DQ8과 인슐린 B 펩타이드 복합체의 구조는 위의 인슐린 B 펩타이드의 결합을 가능하게 하는 특별한 구조적 성질을 가지고 있음을 보여준다. (그림 1a) 인슐린 펩타이드의 세 개의 아미노산의 결사슬이 DQ8의 결합부위의 포켓에 깊게 박혀 결합하고 있는데, 이 중에서 두 개는 음전하를 띠고 있다 (글루탐산 P1, P9). 소수성인 P4 포켓에는 타이로신이 베타 사슬에서 형성된 알파나선구조 밑에 깊게 결합하고 있다.

당뇨병의 감수성과 관계가 없는 대립유전자에서 관찰되는 베타 57 아스파르트산 대신에 DQ8과 DQ2는 베타 57에 알라닌을 가지고 있다. 대부분의 DR, DP와 DQ 부류 II에서는 베타 57에 아스파르트산을 가지고 있어서 이 아스파르트산이 알파 사슬의 76의 아르기닌과 염다리를 형성하여 결합하고 있다.(그림 1c) 그런데 DQ8과 DQ2에서는 베타 57에 알라닌이 있어서 아스파르트산이 가지고 있던 음전하를 잃어버려 알파 사슬의 아르기닌 76에 의한 양전하를 가진 P9 포켓을 형성하게 된다. 이렇게 잃어버린 전하간의 상호작용, 염다리를 형성하기 위해서 DQ8과 인슐린 B 펩타이드의 결합체에서는 인슐린 B 펩타이드의 글루탐산이 P9 포켓에 결합하여 알파 사슬의 아르기닌 76와 염다리를 형성하고 있다.(그림 1b) 이러한 펩타이드와 알파 76 아르기닌간의 염다리는 DQ8의 P9 포켓이 음전하를 띤 아미노산의 결사슬을 선호한다는 사실에 대한 설명을 가능하게 하며, 또한 이러한 염다리 형성은 인슐린 펩타이드와 DQ8과의 결합시간이 긴 이유 중 하나가 된다. 대조적으로 베타 57에 아스파르트산을 가진 MHC 부류 II는 P9 포켓에 음전하를 가진 아미노산 결사슬과 결합하지 않는다. GAD65 펩타이드가 결합된 쥐의 I-A^{g7}의 복합체의 구조 (4)에서는 베타 57이 세린으로 치환되어서 GAD65의 글루탐산이 P9 포켓에 결합되어 알파 76 아르기닌과 수소 결합을 이루고 있다.(그림 1d)

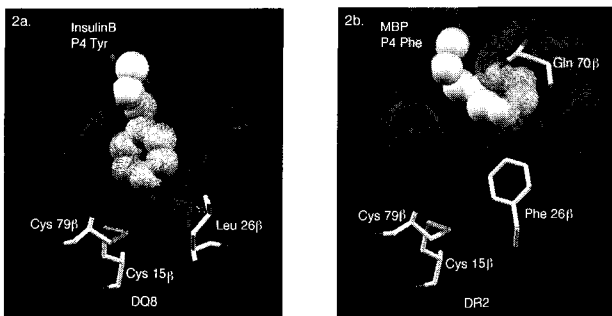


제1형 당뇨병의 감수성이 높은 MHC 부류 II 대립유전자와 낮은 것과의 아미노산 배열의 차이가 가장 많이 있는 포켓이 DQ8의 P9이다. P9 포켓은 부분적으로 베타 57에 의해 형성되는데, 제1형

이와 같이 DQ8과 I-A^{g7}의 P9 포켓은 아주 비슷한 특성을 가지고 있으며 음전하를 가진 펩타이드의 아미노산을 선호한다. 하지만, 이러한 중요한 유사성에도 불구하고 P9 포켓의 아미노산들을 비교하면 DQ8이 Pro-Pro-Ala로, I-A^{g7}이 Arg-His-Ser로 아주 다른 것을 볼 수 있다. 이러한 P9의 모양을 이루는 아미노산들이 다른 것은 DQ8과 I-A^{g7}의 베타 사슬이 서로 다르게 진화되었다는 것을 의미한다. HLA-DQ2는 제1형

당뇨병의 감수성에 있어 DQ8과 함께 높은 위험도를 가진 MHC 부류 II 분자이다. DQ2의 아미노산 배열을 살펴보면 DQ2의 P9 포켓도 DQ8의 그것과 같이 양전하를 띄고 있어서 음전하를 가진 펩타이드의 아미노산 결사슬과 결합할 것으로 생각된다.

DQ8의 펩타이드 결합부위 중에서 가장 큰 크기를 갖는 포켓은 P4이다. 이 P4 포켓은 그 크기와 모양에 있어 DR의 P4 결합 포켓과 많은 차이를 가지고 있다. DQ8에서 P4 포켓은 완전히 펩타이드의 타이로신의 결사슬을 싸고 있으며, 이 포켓 안에 결합하고 있는 결사슬은 베타 사슬의 알파나선말에 깊게 위치하고 있다. DR의 P4 포켓을 살펴보면, MHC 결합부위의 표면이 살짝 함몰되어 형성되어있고 특히 DR2의 경우 MBP 펩타이드의 페닐알라닌의 결사슬이 DQ8의 타이로신 결사슬의 위치보다 2.5 옹스트롬 보다 위로 올라간 위치에 있다. (그림 2)



I-A^{g7}의 P4 포켓도 DQ8과 마찬가지로 소수성의 큰 포켓을 가지고 있다. I-A^{g7}의 P4 포켓에는 GAD65의 발린이나 HEL (hen egg lysozyme) 펩타이드의 루신 결사슬이 결합되어 있지만, 인슐린의 타이로신의 결사슬과 같은 큰 결사슬이 결합할 수 있는 크기를 가지고 있다. 따라서 DQ8과 I-A^{g7}이 비슷한 P9 포켓과 더불어 비슷한 P4 포켓을 가지고 있음을 볼 수 있다.

DQ8과 I-A^{g7}의 P1 포켓은 여러 가지 아미노산들을 결합할 수 있는데 상세한 구조는 다른 것을 볼 수 있다. DQ8의 P1 포켓에는 인슐린 펩타이드의 글루탐산이 결합하고있으며, I-A^{g7}에는 GAD65의 아이소루신이 결합하고 있다. I-A^{g7}의 P1 포켓을 구성하는 아미노산들을 살펴보면, DQ8의 경우와 마찬가지로 인슐린 B 펩타이드의 글루탐산의 결합이 가능함을 볼 수 있다.

지금까지 살펴 본 DQ8의 구조는 DR 분자들과는 달리 펩타이드의 음전하를 띤 결사슬이 P1과 P9 포켓에 결합하고, 소수성의 깊고 큰 P4 포켓을 가지고 있음을 볼 수 있었다. DQ8과 I-A^{g7}의 구조를 비교해 보았을 때, I-A^{g7}이 DQ8처럼 인슐린 B 펩타이드와 결합할 수 있음을 보여준다. DQ8과 I-A^{g7}은 아주 비슷한 P9, P4 그리고 P1 포켓을 가지고 있다. 또한 제 1 형 당뇨병의 감수성에 높은 위험도를 가진 DQ2도 DQ8과 아미노산 배열과 모델을 비교하여 보았을 때, DQ8과 비슷한 물리화학적 성질을 가진 P9, P4, P1 포켓을 가지고 있음을 예상할 수 있다. 즉 제 1 형 당뇨병은 사람의 DQ8, DQ2, NOD 실험쥐의 I-A^{g7}의 같은 MHC 부류 II 분자의 항원 제시에 의한 자가면역반응과 관련이 있음을 삼차원구조를 통하여 볼 수 있었다. 또한 DQ8과 I-A^{g7}의 유사성은 NOD 실험쥐가 제 1 형 당뇨병의 좋은 모델이 될 수 있음을 제시한다. DQ8의 구조로부터 DQ8과 DQ2에 특이성을 가지는 억제제를 디자인 할 수 있는데, 다른 DQ나 DR과 아주 다른 DQ8의 P4와 P9 포켓과 접촉하는 억제제를 만들어 볼 수 있다. P4 포켓에 맞는 소수성의 큰 그룹과 P9 포켓에 결합할 수 있는 음전하를 가진 그룹을 중간의 단단한 연결고리로 연결된 조그만 펩타이드모방체를 디자인 할 수 있다. 이러한 억제제는 제 1 형 당뇨병의 시작이나 진행과정에서 MHC 부류 II의 대립유전자들의 역할에 대하여 해석하는데 도움을 줄 것이다. 또한

억제제는 당뇨병의 위험성이 높은 MHC 부류 II 분자에 의한 항원의 제시를 막음으로써 제1형 당뇨병의 췌장 베타 세포이식요법 뒤의 자가면역반응을 조절하는데도 유용하게 사용될 수도 있을 것이다.

참고 문헌

1. J.A. Todd, J.I. Bell, and H.O. McDevitt, Nature 329, 599-604 (1987).
2. G.T. Nepom, Diabetes Reviews 1, 93-103 (1993).
3. K.H. Lee, K.W. Wucherpfenning, and D.C. Wiley, Nat Immunol 2:501-507 (2001).
4. A. Corper et al., Science 288, 505-511 (2000).