

47

동물은 감염에 대항하여 방어한다

핵심 개념

- 47.1 선천성 면역은 병원균들이 공통적으로 가지고 있는 성질을 인식하고 대응한다
- 47.2 적응면역에서 림프구 수용체가 병원균을 특이적으로 인식한다
- 47.3 적응면역은 체액과 체세포의 감염을 막는다
- 47.4 면역계 기능 손상은 병을 일으키거나 악화시킨다

▲ 그림 47.1 면역세포가 세균 덩어리를 잡아먹고 있는데 어떻게 이런 일이 일어날 수 있을까?

인식 및 대응

동물의 내부 환경은 세균, 곰팡이, 바이러스 포함 여러 질병을 일으키는 인자, 즉 병원균(pathogen)들에게는 아주 이상적인 서식처이다. 동물체는 한 병원균의 양분공급, 성장과 생식의 안전장치, 그리고 필요에 따라 새로운 숙주나 환경으로의 이동수단을 제공한다. 우리 몸은 감기나 독감바이러스의 견지에서 보면 아주 훌륭한 숙주이지만 다행스럽게도 그들이 서식하기에 그리 녹록하지 않다. 동물은 침입자를 제한하는 방법을 적응 진화시켜왔다.

일련의 면역세포들이 체액과 조직 사이를 순찰하면서 병원균을 인지하고 파괴한다. 예로서 **그림 47.1**은 대식세포(갈색)라 불리는 면역세포는 막대기 모양의 세균(녹색)을 잡아먹는 현장을 보여준다. 림프구로 불리는 백혈구 역시 방어에 관여하는 면역세포이다(세균 바로 왼쪽 옆에 밝게 보임). 대부분의 림프구들은 병원균을 특이적으로 인식하고 그에 대해 적절히 반응한다. 이들을 포함한 다양한 방어시스템이 동물의 면역계(immune system)를 구성하고 있어 감염을 피하거나 막는다. 병원성을 가지고 있지 않은 외래물질이나 세포도 면역반응을 불러일으키지만 여기에서 우리는 병원균에 대응하는 면역계를 중심으로 공부할 것이다.

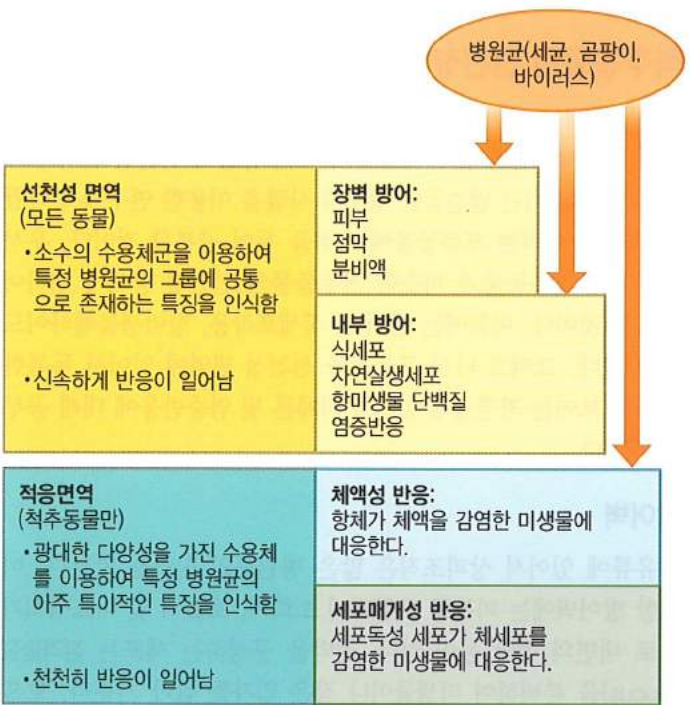
면역계의 최전방 방어라인은 피부나 껍데기와 같은 외부 장벽으로, 병원균이 체내



로 침투하는 것을 막는다. 물리적 장벽이 몸 전체를 감싸지는 못하는데 가스가 교환되거나, 영양이 흡수되는 장소 그리고 생식계 등에는 외부와의 연결 통로가 필요하기 때문이다. 기도나 소화기에서와 같이 이러한 노출 부위 연결 통로에는 그 노출표면을 둘러싸고 있는 점막이 감염을 물리적으로 제한한다. 아울러 점막에는 감염 미생물을 가두거나 아예 죽이는 화학물질이 분비되어 있어 또 다른 의미의 화학적 장벽을 구성한다.

만약 하나의 병원균이 이러한 장벽을 통과하여 동물체 내부로 들어왔을 때 대응하는 방법은 경우에 따라 상당히 차이가 난다. 체액이나 조직에 안주하는 침입자는 더 이상 외부인으로 간주될 수 없다. 이러한 병원균과 싸우기 위해서는 동물의 면역계는 침입 외래 입자나 세포를 인식할 수 있어야 한다. 다른 말로 면역계는 자기 것과 자신의 것이 아닌 비자기를 알아차리고 구별할 수 있어야 한다. 어떻게 그렇게 할 수 있을까? 면역세포는 외래 세포나 바이러스에 있는 분자와 특이적으로 결합하는 수용체 분자를 생산하여 방어 체계를 갖춘다. 면역수용체가 외래 분자에 특이적으로 결합하는 분자인식(molecular recognition)이 비자기 입자나 세포를 구별해 내는 핵심 과정이다.

분자인식에는 두 가지 방법이 있으며 이는 동물의 두 가지 형태로 나눌 수 있는 면역 방어 기작의 근간이 된다. 그 중 하나는 모든 동물에 공통으로 나타나는 선천성 면역이고 다른 하나는 적응면역으로 척추동물에만 있다. **그림 47.2**에 이러한 두 형태의 면역반응의 유사점과 차이점을 정리 요약하였다.



▲ **그림 47.2** 동물 면역계 개요. 동물의 면역반응은 선천성 또는 적응면역으로 나눌 수 있다. 선천성 면역계를 구성하는 몇몇 성분은 적응면역 방어 시스템 활성화에 쓰인다.

장벽을 통한 방어를 포함하는 선천성 면역(innate immunity)에서는 미리 존재하고 있던 소수의 수용체 집단이 세균이나 바이러스 및 여러 미생물 그룹에 공통으로 존재하는 분자나 구조에 결합한다. 외래 분자에 의한 선천성 면역수용체의 자극은 내부 방어시스템을 활성화시켜 동물은 상당히 광범위로 병원체에 대응할 수 있다.

적응면역(adaptive immunity)에서는 선천성 면역에 비해 엄청난 많은 수의 수용체를 이용하는데 각각의 수용체는 특정 병원균의 특정 분자, 그 분자의 특정 부위를 인식한다. 그 결과로 적응면역에서 인식과 반응은 엄청난 특이성을 가지고 일어난다.

적응면역반응은 후천성 면역반응이라고도 한다. 후천성 면역반응은 선천성 면역이 작동한 후에 서서히 발달하는데, 감염균에 이미 노출된 적이 있으면 그 반응이 한층 더 강해지는 현상에서 적응성(adaptive) 또는 후천성(acquired)이란 이름이 붙여진 것이다. 특정 세균독소를 불활성화시키거나 바이러스에 감염된 세포를 공격하는 단백질의 합성 등이 후천성 면역반응에 포함된다.

이번 장에서는 이러한 두 종류의 방어체계가 질환으로부터 동물을 어떻게 보호하는가에 대해 공부할 것이다. 그리고 병원균이 어떻게 면역 감시체계를 피하고 더 나아가 전복시키는가를, 또한 면역체계의 장애가 건강을 어떻게 훼손할 수 있는가에 대해서도 살펴볼 것이다.

개념 47.1

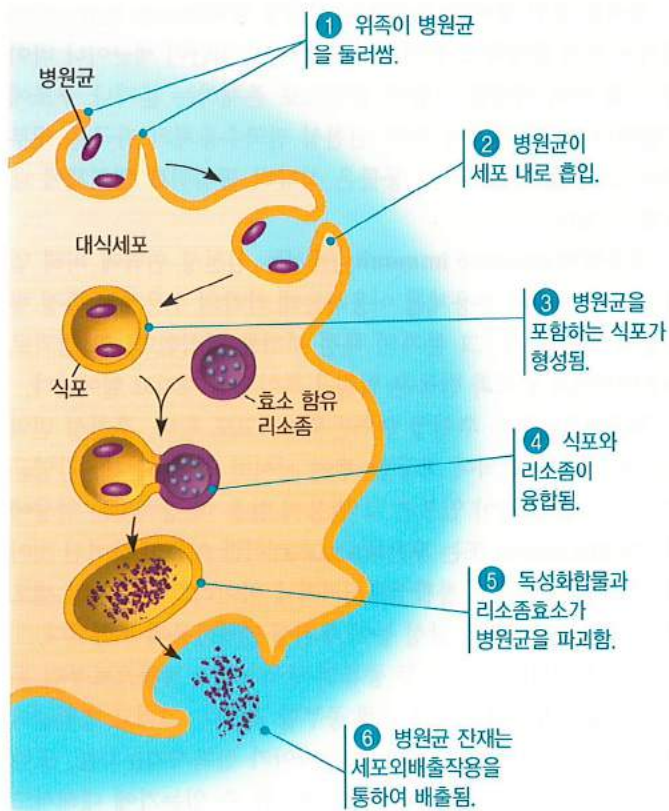
선천성 면역은 병원균들이 공통적으로 가지고 있는 성질을 인식하고 대응한다

선천성 면역체계는 모든 동물에서 발견된다(식물에서도 발견됨). 우리는 우선 무척추동물에서 감염원 방어나 퇴치만을 목적으로 하는 단순 면역계를 공부할 것이다. 그리고 척추동물에서 감염에 대항하는 즉각적인 선천성 방어방법은 물론이고 선천성 면역이 후천성 면역형성에 기반이 됨을 공부할 것이다.

무척추동물의 선천성 면역

곤충이 다양한 종류의 미생물로 가득찬 수룩 서식지에서 성공적으로 번성할 수 있었던 이유는 아주 효과적인 선천성 면역계가 발달한 덕분이다. 곤충은 1차 방어선으로 외골격을 가지고 있다. 이는 주로 다당류성 키틴으로 구성되어 있으며 대부분의 병원균에 대한 효과적인 장벽 구실을 한다. 키틴에 근거한 방어벽은 곤충의 내장에서도 발견되는데 음식을 통하여 들어온 많은 병원균을 방어한다. 세균의 세포벽을 분해하는 효소인 라이소자임(lysozyme), 낮은 산성 pH 역시 곤충 소화계의 감염을 억제한다.

한 병원균이 곤충의 방어벽을 통과하였다 하더라도 다양한 내부 방어시스템에 직면하게 된다. 곤충에는 혈액과 유사한 혈



▲ 그림 47.3 식세포작용. 전형적인 식세포에 의한 미생물의 흡입 및 파괴 과정에서 일어나는 사건을 도시하였다.

림프(hemolymph)가 있으며 여기에 헤모구(hemocytetes)라고 불리는 면역세포들이 돌아다닌다. 어떤 헤모구는 세균이나 외부물질을 소화할 수 있는 식세포활성(phagocytosis)을 가지고 있다(그림 47.3). 또 다른 헤모구는 병원균을 죽이거나 커다란 다세포 기생충을 포획하는 데 도움을 주는 화학물질을 생성하기도 한다. 모기에 기생하는 말라리아 원인균 플라즈모디움(*Plasmodium*)에 대한 방어가 한 예이다. 혈림프에서 병원균을 접하게 되면 헤모구를 포함한 여러 종류의 세포들은 짧은 아미노산 사슬을 가진 항미생물펩타이드(antimicrobial peptides)를 분비한다. 항미생물펩타이드는 곤충 체내를 순환하면서(그림 47.4) 곰팡이나 세균의 원

형질막을 파괴하여 그들을 불활성화시키거나 죽인다.

곤충의 면역세포는 곰팡이나 세균의 바깥층에 존재하는 고유의 분자를 인식한다. 곰팡이 세포벽에는 독특한 다당류가 있으며, 세균 세포벽은 동물 세포에서는 발견되지 않는 당과 아미노산으로 구성된 복합다량체를 가지고 있다. 이러한 거대분자들이 인식 꼬리표로 작동한다. 곤충 면역세포는 전문적인 인식 단백질들을 분비하며, 이들이 곰팡이나 세균에 특이적으로 발현된 꼬리표 거대분자와 결합한다.

선천성 면역반응은 병원균의 종류에 따라 독특하게 나타난다. 예로서, 초파리가 *Neurospora crassa* 곰팡이에 감염되었을 때 곰팡이 세포벽 일부 조각이 곤충의 인식 단백질과 결합하고 이들 복합체가 면역세포 표면에 존재하는 Toll 수용체를 활성화시킨다. 수용체 활성화 신호는 핵으로 전달되고 특정 항미생물펩타이드의 합성을 유도한다. 만약 그 초파리가 *Micrococcus luteus* 세균에 감염되면, 다른 류의 인식 단백질이 자극·활성화되어 *M. luteus*나 그와 유사한 세균에 효과적인 항미생물펩타이드가 합성된다.

특정 미생물 감염에 대해 다양한 항미생물펩타이드를 생성할 수 있기 때문에 특정한 하나의 펩타이드 활성화에 대한 연구는 용이하지 않다. 이러한 문제점을 극복하기 위하여 프랑스의 르메트르(Bruno Lemaitre)와 그의 동료들은 초파리의 면역체계를 재편 집하는 유전적인 방법을 사용하여 초파리에서 하나의 항미생물펩타이드는 특정 미생물에 대하여 아주 효과적이며 특이적인 면역방어를 수행할 수 있음을 보여주었다(그림 47.5).

척추동물의 선천성 면역

척추동물에서 선천성 면역방어는 진화상 보다 최근에 형성된 후천성 면역시스템과 같이 작동한다. 척추동물의 선천성 면역에 대한 대부분의 최근 발견들은 생쥐나 사람을 이용한 연구에서 나왔기 때문에 우리는 포유동물에 초점을 두어 공부할 것이다. 우선 우리는 무척추동물과 비슷한 척추동물의 선천성 방어에 대하여 살펴볼 것이다. 이들에는 방어벽, 식세포작용, 항미생물펩타이드 등이 있다. 그리고 나서 포유동물 선천성 면역에 있어서 독특한 면모를 보이는 자연살세포, 인터페론 및 염증반응에 대해 공부할 것이다.

방어벽

포유류에 있어서 상피조직은 많은 병원균의 침입을 막는다. 이러한 방어벽에는 피부를 포함하여 소화기, 호흡기 및 비뇨생식기 통로 내면의 점막 등이 있다. 점막을 구성하는 세포는 점액물질(mucus)을 분비하여 미생물이나 작은 입자를 잡아 가둔다. 호흡관을 예로 들면, 점액분비세포 주변의 섬모상피세포는 섬모를 움직여서 점액에 잡혀 있는 미생물을 바깥으로 내보낸다. 침, 눈물, 점액은 외부에 직접 노출된 상피세포를 적셔주고 미생물을 씻어

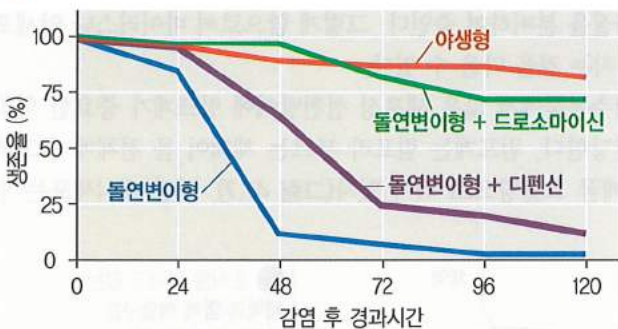
◀ 그림 47.4 유도성 선천성 면역반응. 초파리는 그의 선천성 면역계가 활성화될 때 녹색형광단백질(GFP)이 발현되도록 유전자 조작되었다. 위부분에 있는 파리는 세균을 주사하였을 때; 아래에 있는 파리는 세균이 없이 바늘로만 찔려 주었다. 세균으로 감염된 파리에서만 항미생물펩타이드가 만들어진다는 표지로 GFP가 발현되어 밝은 녹색의 형광을 발한다.

▼ 그림 47.5 탐구

단일 항미생물펩타이드가 초파리를 세균감염으로부터 보호할 수 있는가?

실험 2002년 프랑스의 르메트르(Lemaitre) 박사와 그의 동료들은 단일 항미생물펩타이드의 기능을 조사하기 위한 새로운 전략을 구사하였다. 병원체를 인식할 수는 있지만 선천성 면역방어를 개시해 주는 신호를 보내지 못하기 때문에 항미생물펩타이드를 만들지 않는 돌연변이 초파리를 사용하였다. 그 결과 연구자들은 그 돌연변이 초파리를 유전적으로 조작하여 드로소마이신(drosomycin) 또는 디펜신(defensin)이라는 항미생물펩타이드 한 종만을 생산하도록 하였다. 그 유전자조작된 초파리를 곰팡이 *Neurospora crassa*로 감염시킨 후에 5일 동안 그들의 생존율을 조사하였다. 또한 세균 *Micrococcus luteus*로 감염시킨 후 같은 실험을 반복하였다.

결과



N. crassa 곰팡이 감염 후 초파리의 생존율



N. luteus 세균 감염 후 초파리의 생존율

결론 두 항미생물펩타이드는 면역방어반응을 수행한다. 다른 류의 펩타이드는 다른 종의 병원균에 대항하는데 드로소마이신은 곰팡이 *N. crassa*에, 디펜신은 세균 *M. luteus* 방어에 효과적이다.

참고문헌 P. Tzou, J. Reichhart, and B. Lemaitre. Constitutive expression of a single antimicrobial peptide can restore wild-type resistance to infection in immunodeficient *Drosophila* mutants. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 99:2152–2157 (2002).

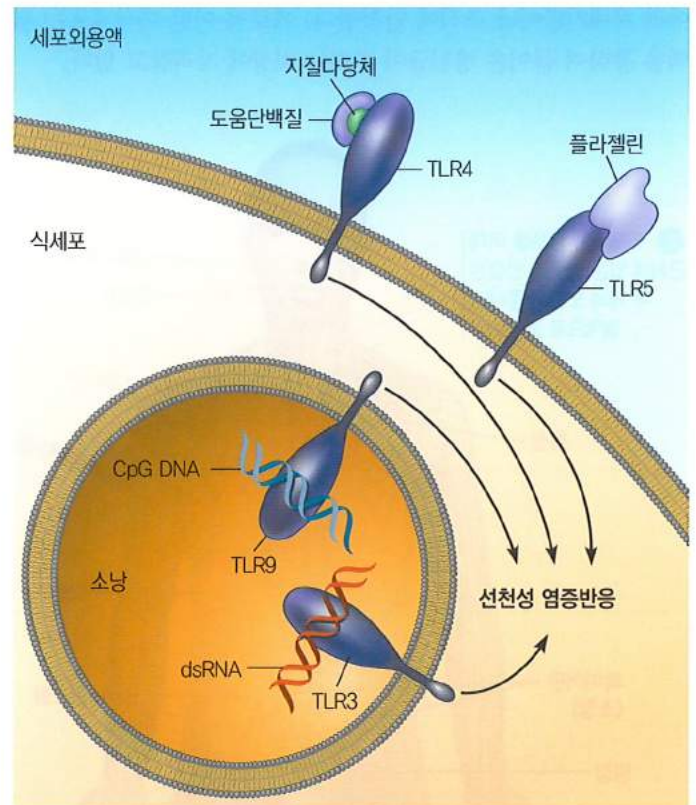
WHAT IF? 다른 종류의 항미생물펩타이드는 위와 같은 실험에서 효과를 보이지 못했다. 그 펩타이드는 초파리에게 여전히 유용한 물질일까?

냄으로써 곰팡이와 세균에 의한 군락형성을 막는다.

피부나 점막은 미생물 침투에 대한 물리적인 장벽 역할 이외에, 거기서 분비되는 물질은 미생물 성장을 억제한다. 눈물에 있는 라이소자임, 침, 점액 분비물 등은 호흡기 상단이나 눈으로 침투하는 미생물의 세포벽을 파괴할 수 있다. 음식물이나 삼킨 가래를 통하여 들어온 미생물은 위장에서 산성조건에 접하게 되어 대부분의 병원균은 장으로 들어가기 전에 위장에서 죽는다. 마찬가지로, 사람의 피지(기름)샘이나 땀샘에서 나오는 분비물도 pH가 3~5 정도이기 때문에 여러 종류의 세균의 성장을 억제할 수 있다.

세포성 선천방어

포유동물의 장벽 방어를 통과한 많은 병원균들은 식세포작용에 접하게 된다. 식세포들은 바이러스나 곰팡이 또는 세균 성분을 감지하기 위하여 여러 종류의 수용체를 이용한다. 어떤 포유동물의 수용체는 곤충의 Toll 수용체와 아주 비슷함이 밝혀졌으며 이



▲ **그림 47.6 TLR 신호전달.** 특정 포유동물 Toll-유사 수용체(TLR)는 특정 병원균 그룹에서만 특징적으로 나타나는 특정 분자형상을 인식한다. 지질 다당체, 플라젤린, CpG DNA(메틸화되지 않은 CG 서열을 가진 DNA), 그리고 이중가닥(ds) RNA 등은 세균이나 곰팡이, 바이러스에서 발견되지만 동물에서는 발견되지 않는다. TLR 단백질들은 다른 여러 인식 및 기능 단백질과 협동하여 선천성 면역방어 반응을 일으킨다.

? 어떤 TLR 단백질은 세포 표면에 발현되어 있지만 어떤 TLR은 소낭 내부에 있다. 이러한 분포가 가지는 유리한 점이 무엇인지를 유추하라.

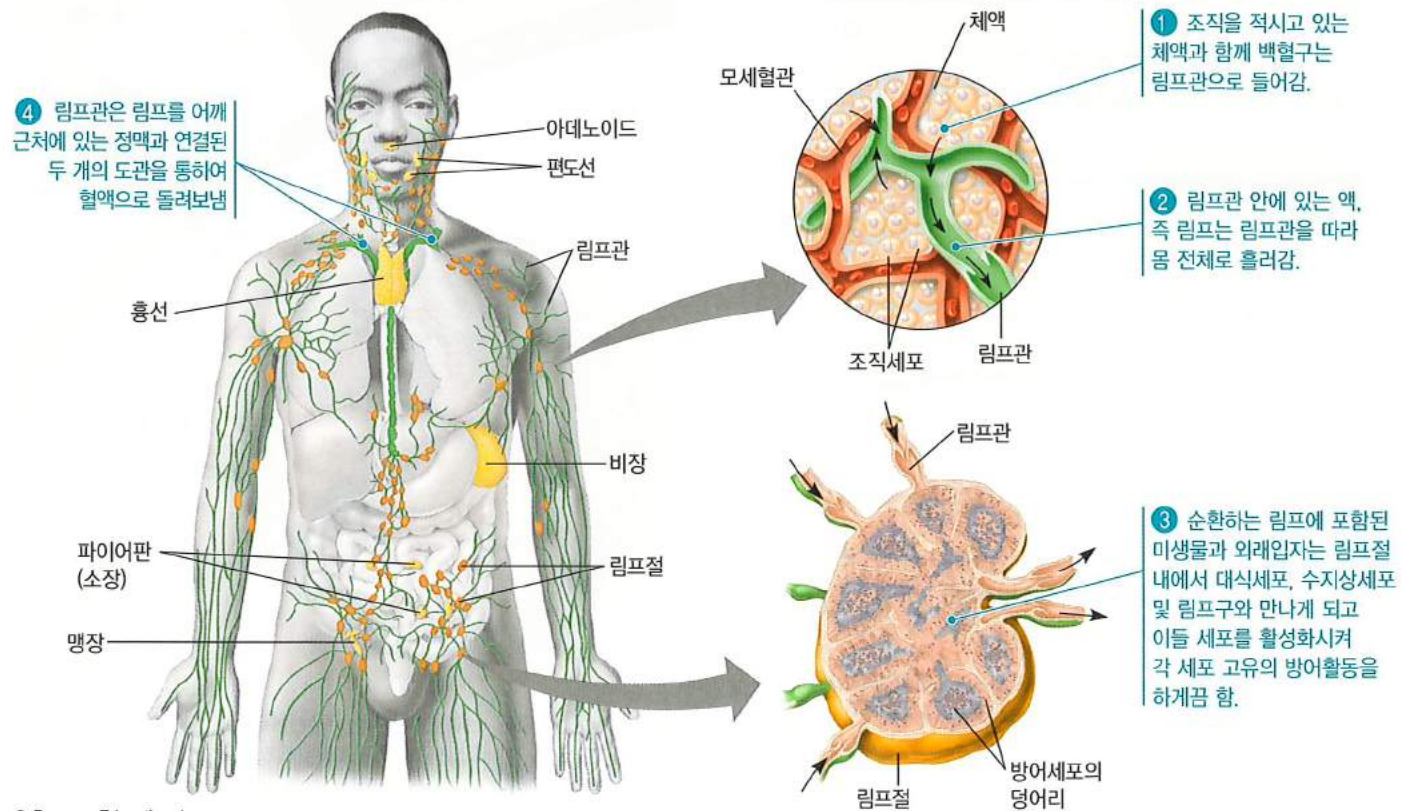
러한 발견은 2011년 노벨 생리의학상을 수상하게 하였다. 포유동물의 Toll-유사 수용체(Toll-like receptor), 또는 TLR은 특정 부류의 병원균에 특이적인 분자의 조각을 인식한다(그림 47.6). 예로서 세포내섭취(endocytosis) 과정에서 형성된 포낭(vesicle)의 내막에는 TLR3가 있는데 이는 바이러스 특이적인 핵산의 한 형태인 이중나선의 RNA를 인식한다. 마찬가지로 면역세포의 세포막 표면에 위치한 TLR4는 여러 세균의 표면에서 발견되는 지질다당체를 인식하며, TLR5는 세균 편모의 주된 구성 성분인 플라젤린(flagellin)을 인식한다.

무척추동물에서와 같이 포유동물 체내에서도 침입 병원균이 감지되면 식세포작용이 개시되어 병원체를 파괴한다. 포유동물 체내에는 호중구와 대식세포 두 종류의 식세포가 있다. 혈액을 순환하는 호중구(neutrophil)는 감염조직에서 나오는 화학적 신호에 의해 감염 부위로 유인되고 거기서 병원균을 잡아먹고 파괴한다. 그림 47.1에 소개된 대식세포(macrophage, "big eater")는 보다 효과적인 식세포활동을 수행한다. 어떤 대식세포는 전신으로 이동하는 반면, 어떤 대식세포는 병원균을 접할 수 있음직한 여러 체내기관이나 조직에 안착한다. 예로서 어떤 대식세포는 혈액을 통하여 들어온 병원균이 갇히는 비장에 자리잡고 있다.

또 다른 두 종류의 식세포는 수지상세포와 호산구인데 선천성 방어에서 색다른 기능을 수행한다. 수지상세포(dendritic cell)는 피부와 같이 외부 환경과 접촉하는 조직에 자리잡고 있다. 조금 후에 배우게 될 것이지만 수지상세포의 주된 기능은 그들이 접촉하고 섭취한 병원균에 대한 적응면역을 촉진시키는 데에 있다. 점막 밑바닥에서 발견되는 호산구(eosinophil)는 약한 식세포 활성을 보이지만 기생충과 같은 다세포 침입자 방어에 중요한 역할을 한다. 이들은 기생충을 통째로 섭취할 수 없다. 대신에 기생충에 접근하여 다양한 파괴효소를 분비하여 손상을 입힌다.

척추동물의 선천성 방어를 담당하는 또 다른 세포로 자연살생세포(natural killer cell)가 있다. 이들은 체내를 순찰하면서 바이러스에 감염되거나 정상세포가 암세포로 전환될 때 나타나는 표면단백질의 비정상적인 변이를 감지한다. 자연살생세포는 이러한 변이를 보이는 세포에 달라붙지만 잡아먹지 않고 대신에 화학 물질을 분비하여 죽인다. 그렇게 함으로써 바이러스나 암세포가 퍼지는 것을 막을 수 있다.

척추동물에서 많은 세포성 선천방어에 림프계가 중요한 역할을 담당한다. 림프계는 림프관 부르는 체액이 몸 전체에 골고루 퍼지게끔 그물망으로 되어 있다(그림 47.7). 어떤 대식세포는 림



▲ 그림 47.7 인간 림프계. 림프계에는 림프액의 통로인 림프관(녹색으로 표시)과 외래분자나 입자를 가두어 두는 여러 미세기관 구조가 있다. 이러한 기관구조에는 림프절(오렌지색)과 림프기관(노란

색)이 있다. 림프기관에는 아데노이드, 편도선, 비장, 파이어판(Peyer's patches), 맹장 등이 포함된다. 림프액의 흐름을 1~4단계로 추적하면서 적응면역 활성화 과정에서 림프절의 핵심적 역할을 도시하였다.

(개념 43.3의 림프계와 순환계 사이의 상관관계를 서술한 부분을 참조하라.)

프절이라는 조직에 위치하여 조직 사이의 체액으로 침투한 미생물을 잡아먹는다. 수지상세포는 림프계 바깥에 위치하고 있지만 병원균과 접촉하게 되면 림프절로 이동한다. 림프절 내에서 수지상세포는 다른 면역세포와 상호작용하여 적응면역을 촉진한다.

항미생물펩타이드 및 단백질

포유류는 병원균에 대응하여 그를 직접 공격하거나 번식을 억제하는 여러 종류의 펩타이드나 단백질을 만든다. 어떤 방어물질은 병원균의 세포막을 파괴하여 꽤 넓은 그룹의 미생물에 손상을 주는 곤충의 항미생물펩타이드와 같은 것도 있으며, 인터페론이나 보체 단백질처럼 척추동물 면역계에 독특한 것도 있다.

인터페론(interferon)은 바이러스 감염에 대한 선천성 방어를 수행한다. 이들은 바이러스에 감염된 체세포에서 분비되며, 주변 감염되지 않은 세포에 직접 작용하여 바이러스 증식을 억제하는 물질의 발현을 유도한다. 인터페론은 세포와 세포 사이로 바이러스가 확산되는 것을 막기 때문에 감기나 독감 같은 바이러스성 질환 치료에 쓰인다. 어떤 백혈구는 또 다른 형의 인터페론을 분비하는데 이는 대식세포를 활성화하여 식세포활성을 증진시킨다. 제약회사들은 이러한 인터페론들을 유전자 재조합기술을 통하여 대량생산하여 C형 간염바이러스 등 여러 바이러스 감염 치료에 사용하고 있다.

감염에 대항하는 보체계(complement system)는 30여 종의 혈장 단백질로 구성되어 있다. 이러한 단백질들은 활성이 없는 상태로 혈액을 순환하다가 일단 감염이 되면, 그 미생물 표면에 존재하는 물질에 의해 활성화되고 일련의 생화학적 연쇄반응을

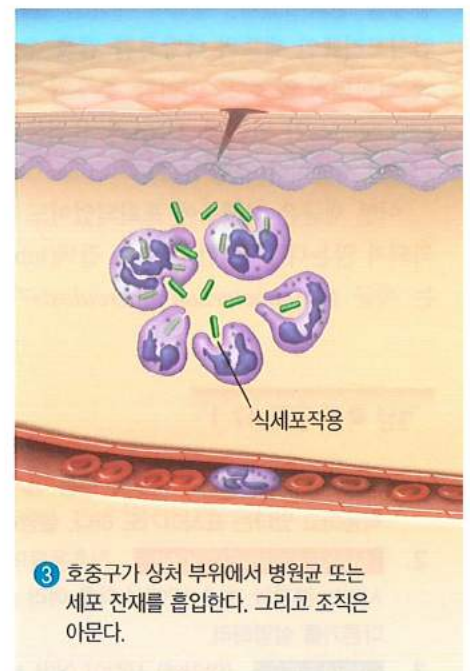
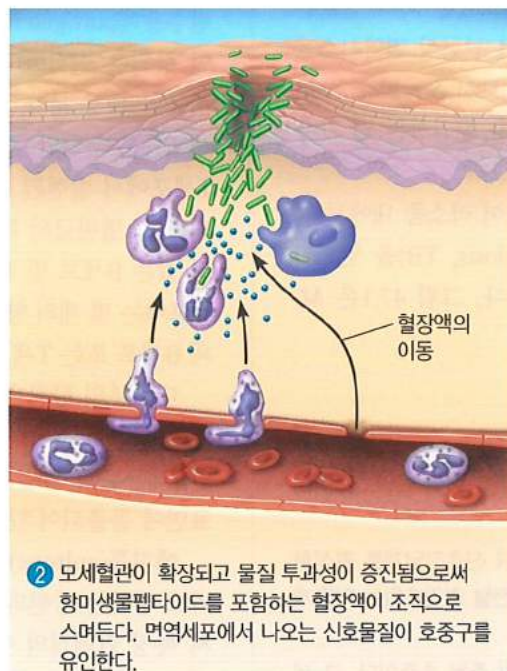
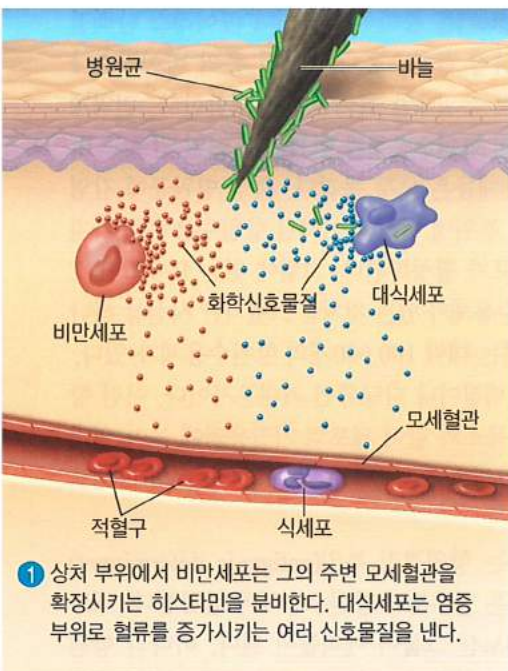
일으켜 침입 미생물을 용해한다(터뜨린다). 보체계는 우리의 다음 주제인 염증반응뿐만 아니라, 다음 장에서 이야기될 적응방어에도 일정 역할을 한다.

염증반응

가시에 찔린 부위는 부어오르고 아픈데 이는 국소적인 염증반응(inflammatory response), 즉 상처나 감염 시 유리되는 화학 신호물질에 의한 변화 때문이다(그림 47.8). 그 중 가장 중요한 염증 유발 신호물질은 결합조직의 비만세포(mast cell)에 저장되어 있는 히스타민(histamine)이다. 히스타민은 주변 모세혈관을 확장시키고 혈관투과성을 증진시킨다. 충혈된 모세혈관에서 액체가 주변조직으로 스며들어 주위가 부어오르는 현상이 일어난다.

대식세포와 호중구도 염증반응에 참여한다. 일단 이들이 활성화되면 면역반응을 조절하는 신호물질인 사이토카인(cytokine)을 분비한다. 이러한 사이토카인이 상처나 감염 부위로 혈류의 흐름을 더욱 증진시키게 한다. 결과로 그 부위가 붉게 되고 열이 나는 전형적인 염증(라틴어로 '불을 지르다'라는 의미인 *inflammare*에서 유래) 현상이 나타나게 된다.

염증반응 동안 일련의 연속적인 신호물질에 의한 자극과 반응이 감염 부위에서 일어난다. 활성화된 보체 단백질은 다시 히스타민 분비를 촉진하고 더 많은 식세포들을 상처 부위로 유인하여 더 강력한 식세포작용이 일어나게 한다(그림 47.8). 동시에 혈류증가는 상처 부위로의 항미생물단백질 공급을 가속시킨다. 결과로서 상처 부위에는 백혈구, 죽은 병원균 및 세포잔해가 모여 있는 체액, 즉 고름(pus)이 축적된다.



© Pearson Education, Inc.

▲ 그림 47.8 국소 염증반응의 주요 사건

경미한 조직 손상은 국부염증을 일으키지만, 심각한 조직 손상이나 감염은 격한 백혈구 증가를 수반하는 전신염증반응을 일으킨다. 손상되었거나 감염된 조직에 있는 세포는 골수로부터 더 많은 호중구를 생산하게 하는 물질을 분비한다. 내막염이나 충수염 같은 심각한 감염에서 백혈구의 숫자는 염증개시 몇 시간 내에 수배로 증가한다.

전신성 염증반응의 또 다른 증후는 열이다. 활성화 대식세포에서 나오는 물질이 체내 자동온도 조절장치의 온도를 상향 조절하여 열이 난다(40장). 열이 주는 이점이 있는가에 대한 논란은 여전히 존재하지만, 어느 정도의 열은 식세포활동을 촉진하고, 생체반응 속도를 증진시킴으로써 상처조직이 빨리 복구되도록 한다는 가설이 있다.

어떤 세균감염은 아주 심각한 전신성 염증반응, 즉 패혈증(septic shock)을 유발한다. 패혈증은 심한 고열, 저혈압 및 모세혈관을 통한 혈액 순환장애가 특징적인데 대부분의 경우 아주 나이가 많은 노인이나 영아에서 종종 발생된다. 발생 사례의 1/3 이상 이 죽음에 이르며 미국에서만 해도 연간 200,000명 이상의 목숨을 앗아간다.

만성(진행 중인) 염증 역시 인간의 건강을 위협한다. 예를 들면 전 세계적으로 수백만 명의 사람들이 크론병이나 궤양성대장염으로 고생하고 있다. 이는 소장에서의 지속적인 염증반응이 장 기능을 방해하는 쇠약성만성질환이다.

병원균의 선천성 면역 회피

어떤 병원균의 경우 식세포작용에 적응하여 이를 피할 수 있는 방법을 진화시켰다. 예로서 세균을 둘러싸고 있는 외부 캡슐은 인식표리표인 세포벽 다당류를 감출 수 있어 선천성 면역시스템에 인식되지 않는다. 이러한 종류의 세균으로서 *Streptococcus pneumoniae*가 있는데, DNA가 유전물질임을 발견하는 데 사용되었던 세균이다(그림 16.2).

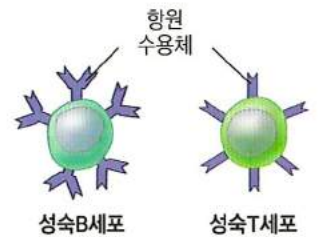
어떤 세균은 식세포에 포획되었어도 세균이 리소좀 내에서 파괴되지 않는다. 이러한 예로는 결핵(tuberculosis, TB)을 일으키는 세균 *Mycobacterium tuberculosis*가 있다. 그림 47.1은 *M.*

*tuberculosis*가 대식세포에 먹히는 순간을 보여준다. 이들은 숙주세포 내에서 파괴되기보다는 거기서 생장 증식할 수 있어 효과적으로 선천성 면역 감시를 벗어난다. 이러한 방법 이외에 다른 여러 선천성 면역체계의 회피방법들을 상당수의 병원성 미생물들이 가지고 있다. TB는 전 세계적으로 연간 백만 이상의 목숨을 앗아가는 질병이다.

개념 47.2

적응면역에서 림프구 수용체가 병원균을 특이적으로 인식한다

척추동물만이 선천성 면역 이외에 적응성 면역체계를 가지고 있다. 두 종류의 백혈구, 림프구(lymphocyte)라고 불리는 B세포 및 T세포가 적응성 면역방어에 중요한 역할을 수행한다. 모든 혈액세포처럼 림프구도 골수



에서 조혈모세포로부터 만들어진다. 어떤 림프구는 골수에서 나와 심장 윗부분 흉강의 흉선(thymus)으로 이동하는데 그 림프구는 T세포(T cell)로 발달한다(그림 47.7). 골수에 남아서 계속 성숙하는 림프구는 B세포(B cell)로 된다. (제3의 림프구는 혈액에 남아 있는데 선천성 면역반응에 관여하는 자연살생세포로 된다.)

특정 B세포나 T세포의 반응을 유발하는 물질을 항원(antigen)이라 한다. 적응면역에서 B, T세포는 세포막에 있는 항원수용체(antigen receptor)를 통하여 세균이나 바이러스 단백질인 항원을 인식한다. 특정 항원수용체는 특정 종의 바이러스나 세균의 특정 분자, 특정 부위에만 특이적으로 결합한다. 면역계 세포들은 수백만 종류의 항원수용체를 만들지만 단일 림프구 B, T세포에서 발현된 수용체들은 모두 똑같다. 특정 병원균에 감염되면 그 병원균의 특정 부위에 대해 특이적인 항원수용체를 가지고 있는 B세포 및 T세포가 활성화된다. 그림에 있는 B세포 및 T세포에는 몇 개의 항원수용체가 있는 것처럼 그렸지만 사실상 하나의 B세포 또는 T세포에는 대략 100,000개의 항원수용체가 있다.

대부분의 항원은 단백질이나 다당류인 거대분자이다. 어떤 항원은 세균이 분비하는 독소와 같이 세포의 기질용액에 녹아 있지만, 대부분의 항원은 고정형으로 병원균의 표면 또는 외래 세포 표면에 돌출되어 있다.

에피통(epitope) 또는 항원결정 부위(antigenic determinant)라고 칭하는 항원의 작은 일부분이 항원수용체에 결합한다. 예로서 특정 단백질의 아미노산 그룹이 에피통이 된다. 하나의 항원에는 여러 개의 에피통이 있을 수 있으며, 각각은 특정 수용체에 각기 다른 특이성을 가지고 결합한다. 단일 B 또는 T세포에 존

개념 확인 문제 47.1

- 고름은 단순히 감염의 증후로 종종 여겨지지만, 면역 방어시스템이 작동하고 있다는 표시이기도 하다. 설명하라.
- MAKE CONNECTIONS** 척추동물의 TLR 신호전달계를 활성화시키는 분자와 개념 9.2에서 다른 여러 신호전달 리간드와는 어떻게 다른가를 설명하라.
- WHAT IF?** (만약에) 사람이 어떤 세균의 주된 숙주이다. 그 세균의 생장에 필요한 최적온도는 어느 정도일까를 예측하라.

정답은 부록 A 참조

재하는 모든 수용체들은 한 가지로 동일하기 때문에 같은 에피톱을 인식한다. 각각의 B 또는 T세포는 단일 항원에 있는 특정 에피톱에 대해 특이적(specificity)이다. 따라서 각 림프구는 그 에피톱을 가지고 있는 해당 병원균에만 방어반응을 나타낸다.

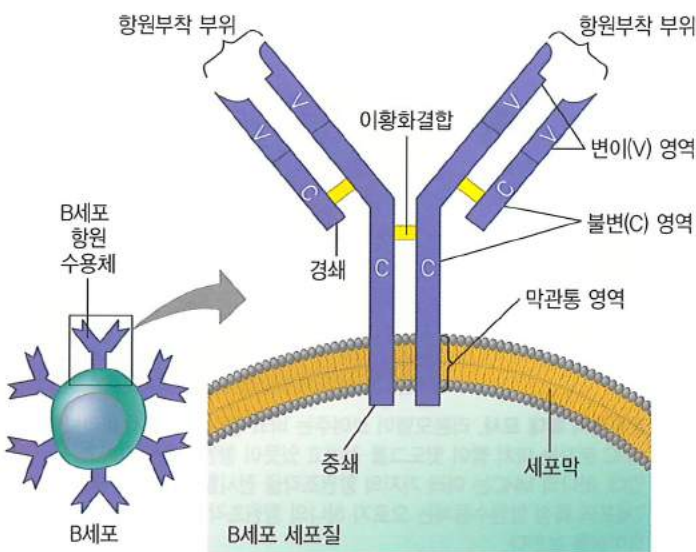
B세포나 T세포에 있는 항원수용체는 비슷한 구성을 하고 있지만 그들은 다른 방법으로 항원을 인식한다. 이 두 과정을 공부해 보자.

B세포 및 항체에 의한 항원 인식

B세포 항원수용체는 4개의 폴리펩타이드로 구성된 Y자 모양의 분자이다: 이황화결합으로 연결된 두 개의 동일 중쇄(heavy chain)와 두 개의 동일 경쇄(light chain)로 구성되어 있다(그림 47.9). 중쇄 꼬리 부분에는 세포막 관통부분과 세포질 내부에 위치할 작은 부분이 있다.

중쇄와 경쇄 각각에는 개개 B세포 수용체들 사이의 아미노산 서열이 거의 같은 불변(C) 영역(constant region)이 있다. 중쇄의 C 영역은 꼬리 및 막관통 부분을 포함하며 이황화결합으로 연결되어 있다. 중쇄와 경쇄의 Y자형의 양끝 부분(그림 47.9)은 변이(V) 영역(variable region)을 구성한다. V 영역은 개개 B세포 수용체들 사이에 아미노산 서열이 아주 다르기 때문에 붙여진 이름이다. 중쇄와 경쇄의 V 영역이 합쳐 비대칭적인 항원부착 부위를 형성한다. 그림 47.9에 보여주는 바와 같이, B세포 수용체는 동일한 두 개의 항원부착 부위를 가지고 있다.

특정 B세포 항원수용체와 항원의 결합은 B세포 활성화의 초기단계이다. 결국 활성화된 B세포는 막형 수용체를 수용성 형태로 분비하며(그림 47.10a) 이를 항체(antibody) 또는 면역글로불린(immunoglobulin, Ig)이라 한다. 항체는 막관통 부위와 꼬리

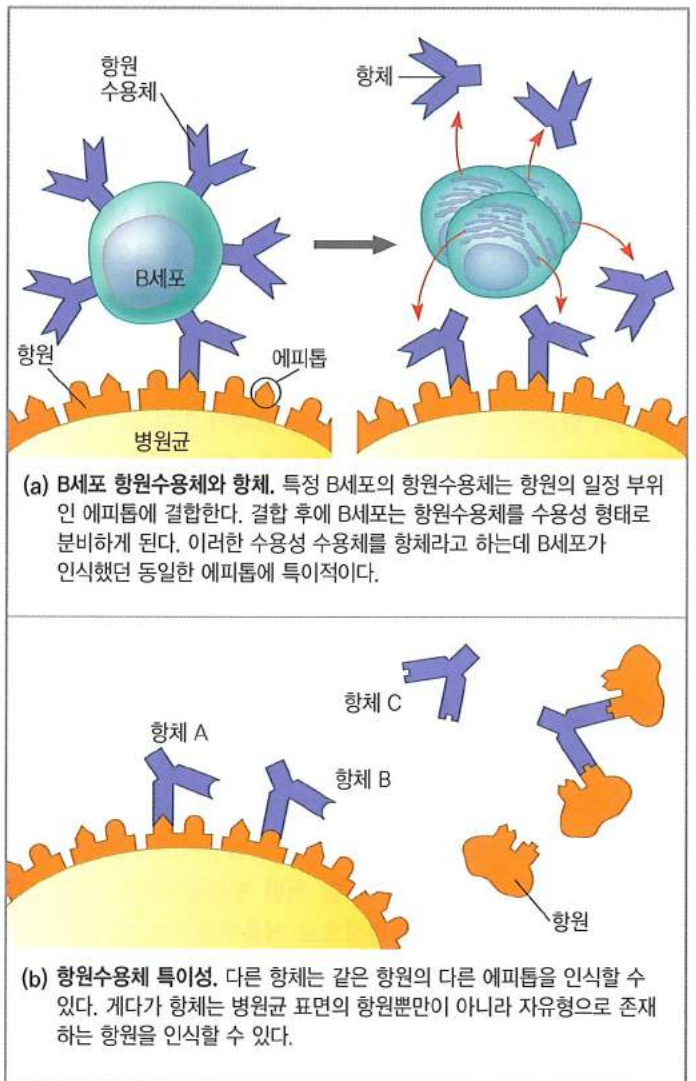


▲ 그림 47.9 B세포 항원수용체의 구조

부분만 없을 뿐이지 전체적으로 항원수용체와 구조적으로 같다. 결과적으로 항체는 세포막에 부착되어 있기보다는 분비형으로 존재하며, 이러한 차이가 항체의 독특한 기능들을 나타나게 한다.

막형 수용체나 항체의 항원결합 부위는 특정 모양을 가지고 있어 열쇠-자물쇠의 물림같이 에피톱과 결합한다. 이들 사이의 비공유성 결합이 안정성과 특이성을 부여한다. 변이 영역에서의 아미노산 서열의 차이는 결합 부위의 다양성을 부여하며 결국 결합 특이성을 좌우한다.

B세포 항원수용체와 항체는 병원균 표면에 고정되어 있는 항원 또는 혈액이나 림프액에 녹아 있는 항원과 결합하며 항원 본연의 모양을 인식한다(그림 47.10b). T세포의 항원수용체는 사뭇 다르게 항원을 인식한다. 곧 바로 설명하겠다.



(a) B세포 항원수용체와 항체. 특정 B세포의 항원수용체는 항원의 일정 부위인 에피톱에 결합한다. 결합 후에 B세포는 항원수용체를 수용성 형태로 분비하게 된다. 이러한 수용성 수용체를 항체라고 하는데 B세포가 인식했던 동일한 에피톱에 특이적이다.

(b) 항원수용체 특이성. 다른 항체는 같은 항원의 다른 에피톱을 인식할 수 있다. 게다가 항체는 병원균 표면의 항원뿐만 아니라 자유형으로 존재하는 항원을 인식할 수 있다.

▲ 그림 47.10 B세포와 항체에 의한 항원 인식

MAKE CONNECTIONS 항체와 항원과의 결합은 그림 5.17에 보여준 것처럼 상당히 특이적이다. 그림 6.15에서 보여준 효소-기질 상호작용과 어떤 면에서 유사성이 있는가를 설명하라.

T세포에 의한 항원 인식

T세포의 항원수용체(T cell receptor)는 두 개의 다른 폴리펩타이드 사슬, α 사슬 및 β 사슬이 이황화결합으로 연결되어 있다(그림 47.11). T세포 항원수용체(간단히 T세포 수용체라고도 함)의 끝 부분에도 막관통 영역이 있어 세포막에 고정된다. 바깥쪽 부분에는 α 및 β 사슬의 V 영역이 모여 단일 항원부착 부위를 형성한다. 나머지 부분은 C 영역을 구성한다.

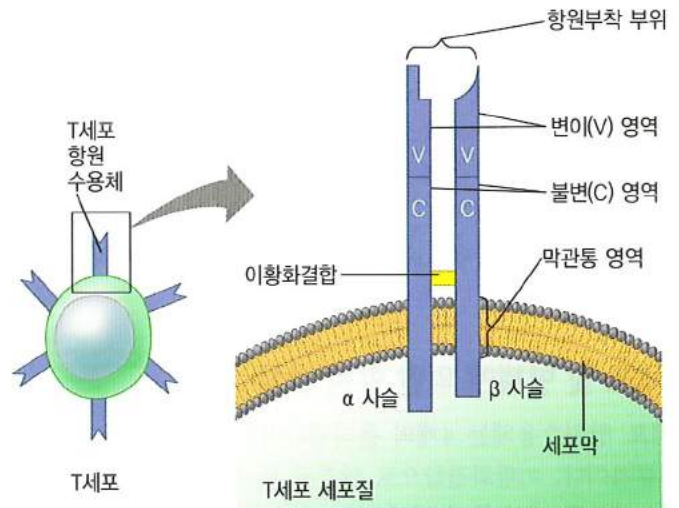
B세포 및 T세포 항원수용체는 서로 공통된 모습을 지니기도 하지만 기능에 있어서 아주 다르다. B세포 수용체는 체액을 순환하는 항원 본연의 모양에 노출되어 있는 특정 에피토프에 결합하지만 T세포 수용체는 숙주세포 표면에 전시된 또는 제시된(presented) 항원조각에만 결합한다. 숙주세포의 주조직적합성 복합체(major histocompatibility complex, MHC) 분자라고 불리는 단백질이 항원조각을 T세포 수용체에게 제시한다.

T세포에 의한 항원인식은 병원균이 숙주세포를 감염할 때 또는 숙주세포에 의해 먹힐 때부터 시작된다(그림 47.12a). 그 병원체가 숙주세포 내부에 있게 되면, 세포내 효소에 의해 병원균 단백질이 작은 조각으로 잘린다. 각 펩타이드를 항원 조각(antigen fragment)이라 한다. 펩타이드항원은 세포 내에서 MHC 분자와 결합하고, MHC에 결합된 펩타이드는 세포 표면으로 이동하게 되는데 이 과정을 항원제시(antigen presentation)라 한다. 그림 47.12b는 MHC 단백질 홈에 얹혀 있는 항원조각을 자세히 보여준다. 이러한 상태는 숙주세포가 외래 물질을 가지고 있음, 즉 감염되어 있음을 면역세포에게 알리는 효과가 있다. 특정 항원조각을 전시하는 세포가 딱 맞는 특이성을 가진 T세포와 만날 때에만 T세포 수용체는 항원조각과 MHC 둘 다에게 결합할 수 있다. 이러한 MHC 분자, 항원조각, T세포 수용체 3자간의 상호작용이 일어나야만 T세포가 비로소 적응 면역반응에 참여할 수 있게 된다.

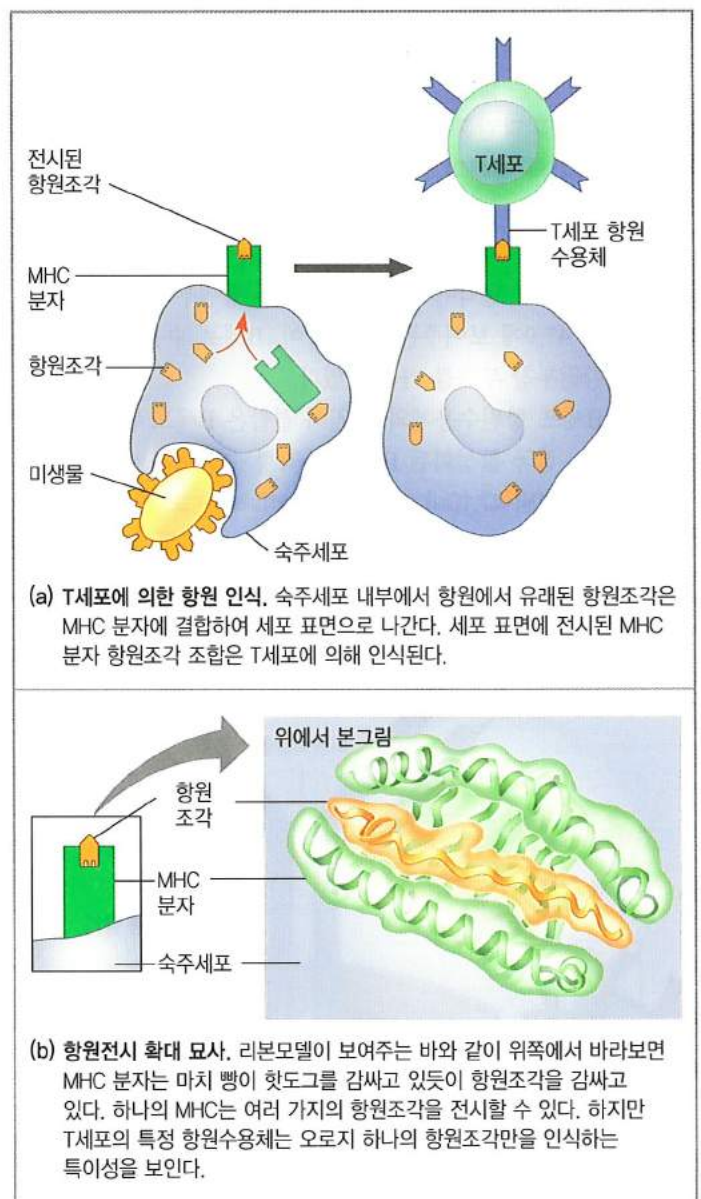
B세포 및 T세포의 발달

지금까지 우리는 B세포나 T세포가 어떻게 항원을 인식하는가에 대해 공부했다. 적응면역체계의 네 가지 주요 성질에 대해 알아보자. 첫째, 림프구와 수용체의 엄청난 다양성이다. 이 때문에 면역계는 한 번도 만나본 적이 없던 어떤 병원균이더라도 인식할 수 있다. 두 번째, 자기관용 현상으로 적응면역계는 자기 자신 세포나 조직을 구성하고 있는 물질에는 반응하지 않는다. 셋째, 일단 림프구가 활성화되면 세포증식이 일어난다. 이는 특정항원에 특이적인 B세포나 T세포의 수를 늘릴 수 있게 한다. 넷째, 면역기억(immunological memory) 현상으로서, 과거에 접해본 항원에 대한 반응은 처음 접할 때보다 훨씬 강하고 신속하다.

수용체 다양성과 자기관용은 항원을 만나기 전에 림프구가 성숙하면서 일어나는 사건이며, 림프구 증식 및 면역기억은 성숙



▲ 그림 47.11 T세포 항원수용체 구조



▲ 그림 47.12 T세포에 의한 항원 인식

된 림프구가 항원을 접촉한 후에 일어나는 일이다. 이러한 네 가지 과정을 순서별로 서술하겠다.

B세포 및 T세포 다양성 생성

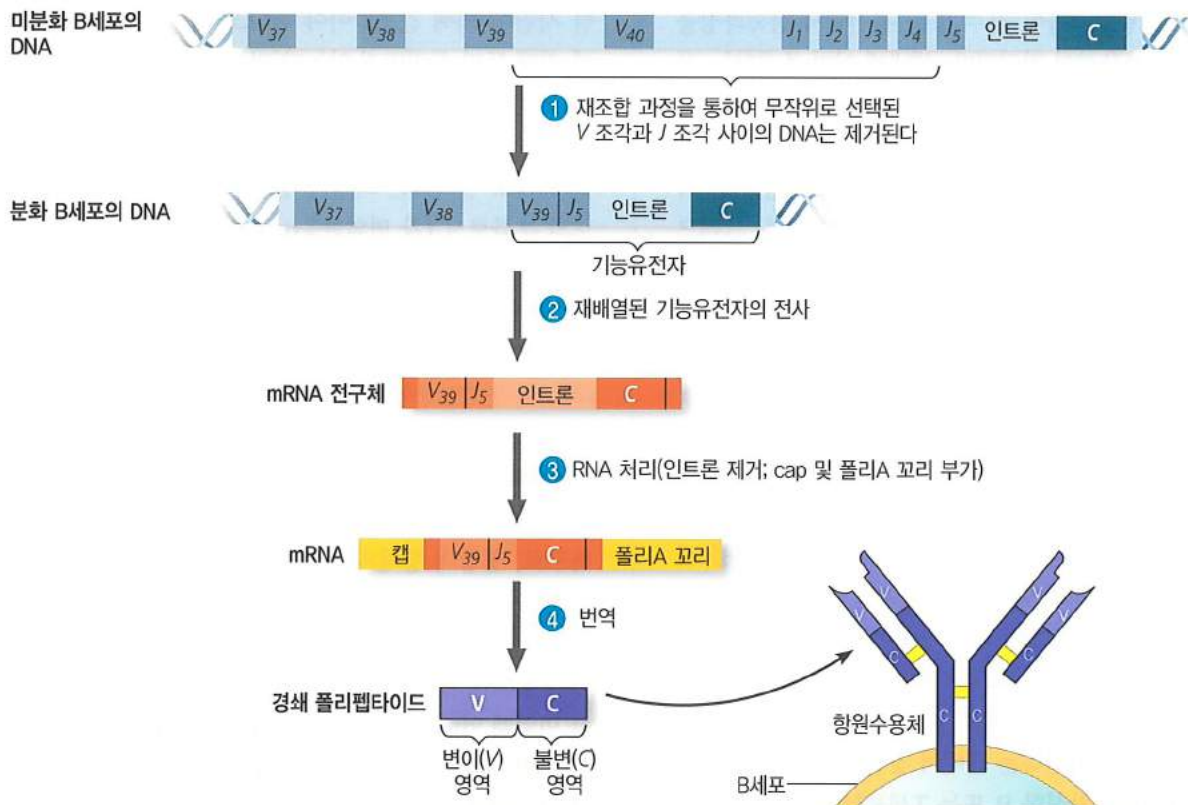
한 사람에서 B세포의 경우는 백만 종류 이상, T세포의 경우는 천만 종류 이상의 독특한 항원수용체를 가진 세포가 있을 수 있다고 추정된다. 그러나 인간 유전체에는 약 20,000개의 단백질을 지시하는 유전자가 있을 뿐이다. 어떻게 그리 많은 다양한 항원수용체가 만들어질 수 있을까? 그 답은 다양한 조합의 모미에 있다. 새 차를 선택할 때, 색깔 선택의 범위에 3종류의 내장색깔과 6종류의 외장색깔이 있을 경우에 전체 $18(3 \times 6)$ 가지의 색깔 조합을 고려할 수 있다. 마찬가지로, 면역계는 적은 수의 수용체 조각들의 부분집합을 조합하여 상당히 다양한 수용체를 구성할 수 있다.

수용체 다양성 형성을 이해하고자 분비형 항체(면역글로불린)와 막형 B세포 수용체의 경쇄를 지시하는 면역글로불린(immunoglobulin, Ig) 유전자를 살펴보자. 여기서 우리는 하나의 Ig 유전자를 분석해 보겠지만, 모든 B세포 항원수용체와 T세포 항원수용체 유전자들도 거의 비슷한 변환 과정을 밟는다.

면역글로불린 유전자 구성이 림프구 다양성 형성의 기반이 된다. 경쇄유전자는 세 개의 조각, 즉 변이(V) 조각, 연결(J) 조각 그리고 불변(C) 조각으로 구성된다. V와 J 조각이 합쳐져 수용체의 변이영역을 구성한다. 반면에 C 조각은 불변영역 전체를 암호화한다. 면역글로불린 경쇄유전자는 단일 C 유전자 조각, 40여 개의 V 유전자 조각과 뒤이어 5개의 J 유전자 조각으로 구성되어 있다. 이렇게 조금씩 다른 V와 J 조각들은 유전자 내에 일렬로 배치되어 있다(그림 43.13). 기능유전자는 이들 조각유전자의 $200(40 \times 5 \times 1 \times 1)$ 가지의 조합으로 재구성된다. 중쇄유전자의 수는 더 많기 때문에 훨씬 더 많은 조합 가짓수가 있다.

기능적인 면역글로불린 유전자 구성을 위해서 DNA 재배열이 필요하다. B세포 발달 초기에 재조합효소(recombinase)라고 불리는 효소에 의해 하나의 경쇄 V 유전자 조각이 J 유전자 조각과 연결된다. 이때 그 사이에 있는 유전자 조각들은 제거되어 단일 엑손으로 된다. J와 C DNA 조각 사이에 인트론이 있기 때문에 더 이상 DNA 재배열은 일어나지 않는다. 대신에 J와 C 조각은 전사 후에 중간 RNA 부분이 스플라이싱 과정에서 떨어져 나오면서 연결된다(RNA 스플라이싱 과정은 그림 17.11 참조).

재조합효소는 40개의 V 조각 중의 하나와 5개의 J 유전자 조



▲ **그림 47.13** 면역글로불린(항체) 유전자 재배열. V 유전자와 J 유전자 조각 사이의 무작위적인 연결(예: V₃₉와 J₅ 연결)을 통하여 B세포 수용체의 경쇄를 암호화하는 기능유전자가 만들어진다. 전사, 스플라이싱, 번역과정을 거쳐 만들어진 경쇄는 따로 재배열된 중쇄유전자로부터 만들어진 중쇄 단백질과 결합하여 기능을 갖춘 수용체를 형성한다. 성숙된 B세포나 T세포는 '모든 세포는 유전적으로 동일하다. 즉, 같은 DNA를 가지고 있다'라는 일반화된 사실에 벗어난다.

MAKE CONNECTIONS 대체 스플라이싱(그림 18.13)과 상기한 유전자재조합에 의한 V 및 J 조각 연결 기작은 한정된 유전자 조각에서 다양한 유전자를 만들어 낸다. 이들 과정이 어떻게 다른가?

각 중의 하나를 무작위로 선택하여 연결시킨다. 중쇄유전자도 비슷한 재배열 과정을 거친다. 어떤 주어진 세포에서 단지 한 개의 경쇄유전자와 한 개의 중쇄유전자만이 재배열된다. 게다가 재배열은 영구적인 것으로 림프구가 분열할 때 딸세포로 전달된다.

경쇄 및 중쇄 유전자 모두가 재배열된 후에 항원수용체가 합성된다. 재배열 유전자는 전사되고, 전사체는 일정 처리과정을 밟고 번역된다. 경쇄와 중쇄가 각기 번역된 후에 합쳐져 항원수용체를 구성한다(그림 47.13). 여러 중쇄와 경쇄 중에서 무작위로 합쳐진 중쇄-경쇄 쌍은 하나의 항원부착 부위를 가지게 된다. 인체 B세포 집단에서 조합의 수는 대략 3.5×10^6 이다. 게다가 *VJ* 재조합 과정에서 생기는 변이를 고려하면 항원결합 특이 조합의 수는 한참 늘어난다.

자기관용의 기원

어떻게 적응면역계는 자기와 비자기를 구별할까? 항원수용체 유전자의 재배열은 무작위로 일어나기 때문에, 발달과정에 있는 미성숙 림프구는 체내 자기 자신의 분자와 반응하는 수용체를 가질 수 있다. 만약 이러한 자기반응성 림프구가 제거되지 않거나 불활성화되지 않는다면 면역계는 자기와 비자기를 구별할 수 없을 것이고 결국 자기 몸 단백질이나 세포 및 조직을 공격할 것이다. 그러나 그 대신 림프구들이 골수 또는 흉선에서 성숙과정을 밟으면서 자기항원 반응성이 점검된다. 체내에 이미 존재하는 자기분자에 특이적인 수용체를 가진 B세포 및 T세포에서 이들 중 일부는 세포자연사, 즉 아포토시스(apoptosis)에 의해 죽는다(9장). 나머지 자기반응성을 보이는 림프구는 무반응세포로 변한다. 따라서 외래 비자기 분자와 반응하는 림프구만 남게 된다. 그러므로 우리 체내에는 자기 구성성분과 반응하는 성숙된 림프구는 대체로 없다고 할 수 있다. 이러한 자기관용(self-tolerance)은 면역계의 중요한 특징 중의 하나이다.

B세포 및 T세포의 증식

우리 몸은 엄청난 항원수용체 가짓수를 보유하고 있기 때문에 특정항원 에피토프에 특이적인 수용체는 매우 적은 분량으로 존재한다. 결과적으로, 하나의 항원이 그 항원에 특이적인 수용체를 가진 림프구를 만나기는 상당히 어렵다. 그렇다면 적응 면역반응은 어떻게 이처럼 효과적인가? 그에 대한 답은 항원이 림프절(그림 47.7)에 있는 림프구에 지속적으로 전시되기 때문에 항원과 림프구와의 성공적인 만남이 이루어지고, 이로써 림프구 수의 빠른 증가와 활성의 변화가 개시된다는 데에서 찾을 수 있다.

일단 활성화가 되면, 활성화 B 또는 T세포는 증식 분화하여, 결국 각각 두 종류의 림프구 클론을 형성한다. 그 중 하나는 수명이 짧은 작동세포(effector cell)로서 항원과 그 항원을 만들어내는 병원균을 공격한다. B세포 작동세포는 형질세포(plasma cell)로서 항체를 분비한다. T세포 작동세포로는 도움T세포와 세

포독성T세포가 있는데 이들의 역할에 대해서는 개념 47.3에서 공부할 것이다. 또 다른 클론은 수명이 길지만 수적인 면에서 소량인 기억세포(memory cell)로서 동물이 살아 있는 동안 같은 항원을 다시 만날 때 효과적인 작동세포로 빠르게 분화할 수 있다.

하나의 B 또는 T세포는 특정 항원에 반응하여 증식함으로써 클론(clonal) 집단을 이룬다. 이러한 과정을 클론선택(clonal selection)이라 하는데 항원과의 만남이 특정 림프구를 능동적으로 선택(select)하여 증식하게 한다는 의미이다. 다른 항원에 특이적인 항원수용체를 가진 세포는 선택되지 않는다.

그림 47.14에는, B세포를 예로 들어 기억세포와 형질세포가 만들어지는 클론선택과정을 정리하였다. T세포가 클론선택과정을 밟으면 기억세포와 작동세포(세포독성T세포와 도움T세포)가 만들어진다.

면역기억

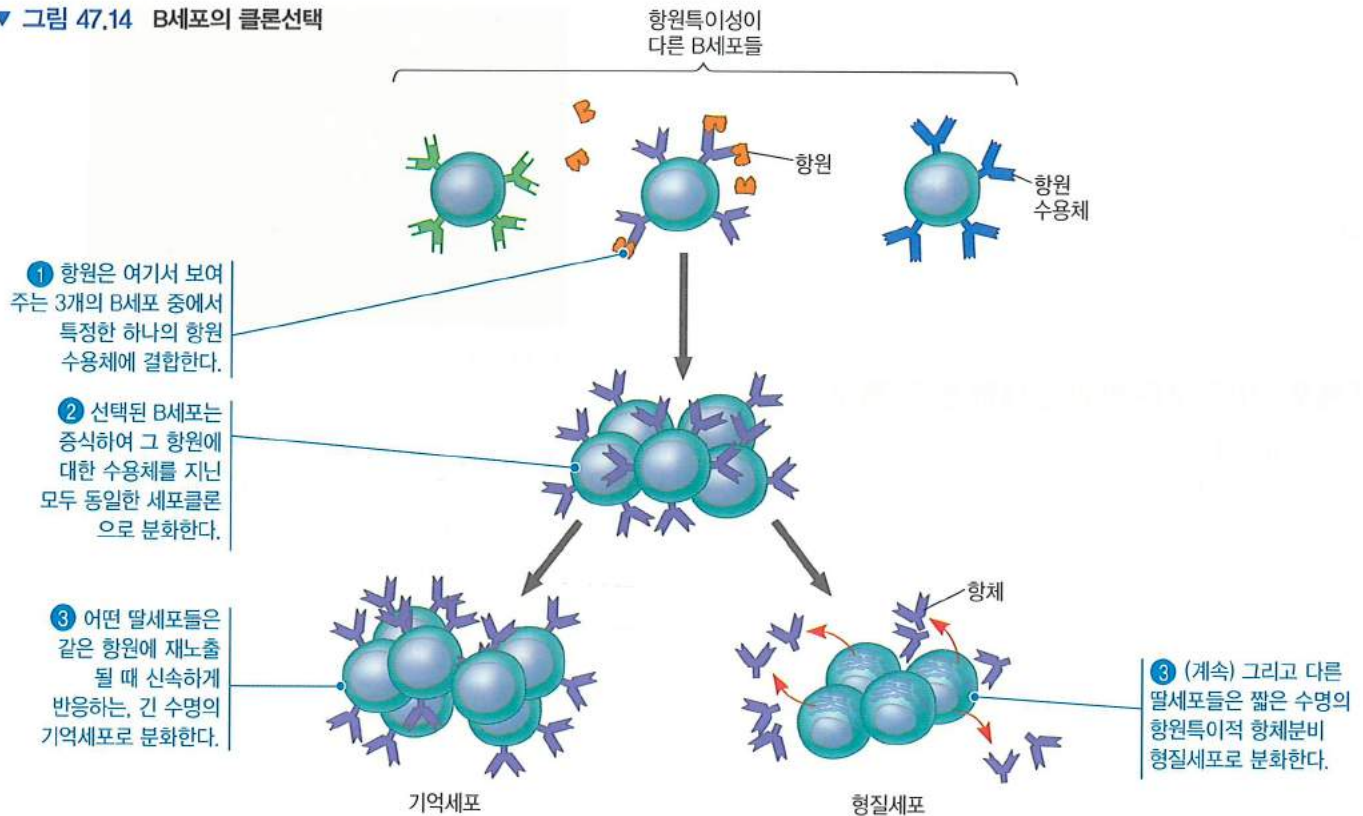
면역기억은 장기간 지속될 수 있기 때문에, 수두 등 많은 질환에서 병원균에 감염되었던 적이 있었거나 미리 예방접종을 받았다면 그 특정 병원균 감염을 막을 수 있다. 병원균에 대한 장기간 방어현상에 대해 2,400년 전 아테네의 투키디데스(Thucydides)도 알고 있었다. 그는 역병으로 죽어가는 사람은 그 역병을 극복한 사람에 의해 간호받아야 한다고 서술하면서, “사람은 병원균에 의해 두번 공격받지 않는다”라고 기록하였다.

특정 항원에 이미 노출되었었다면 재노출 때에는 면역반응 속도, 강도 및 지속기간 등에 큰 차이가 생긴다. 항원에 노출된 후 첫 번째로 일어나는 과정은 림프구의 선택적인 증식과 작동세포로의 분화로서 1차 면역반응(primary immune response)이라 한다. 1차 반응은 항원노출 후 10~17일 이후에 최고치에 이르게 되며 이 기간 동안에 선택된 B세포 및 T세포는 각각의 작동세포로 분화한다. 그 후 같은 항원에 다시 노출될 경우 반응은 빨라지며(최고치 면역반응에 이르게 되는 시간이 2~7일 걸림), 강도도 높아지고 반응도 길어진다. 이를 2차 면역반응(secondary immune response)이라 한다. 이는 적응면역 또는 후천성 면역의 대표적인 특징이다. 선택된 B세포는 항체를 분비하는 작동세포로 분화하므로, 혈장내 항체의 양을 시간별로 측정해 보면 1차 반응과 2차 반응 사이의 차이점이 분명히 나타난다(그림 47.15).

2차 반응은 항원접촉 후 초기에 만들어진 기억T세포와 기억B세포에 의해 매개된다. 이들은 오랜 기간 동안 살 수 있기에 이러한 면역계 역량을 면역기억(immunological memory)이라고 한다. (감염원이 제거되면서 수명이 짧은 작동세포가 사라져 면역반응이 가라앉게 된다.) 이들 기억세포는 증식이 멈추어진 상태에 있다가 일단 같은 항원과 재접촉하게 되면 빠르게 증식 분화한다. 많은 작동세포 클론이 만들어지게 되고 한층 향상된 면역방어를 보이게 된다.

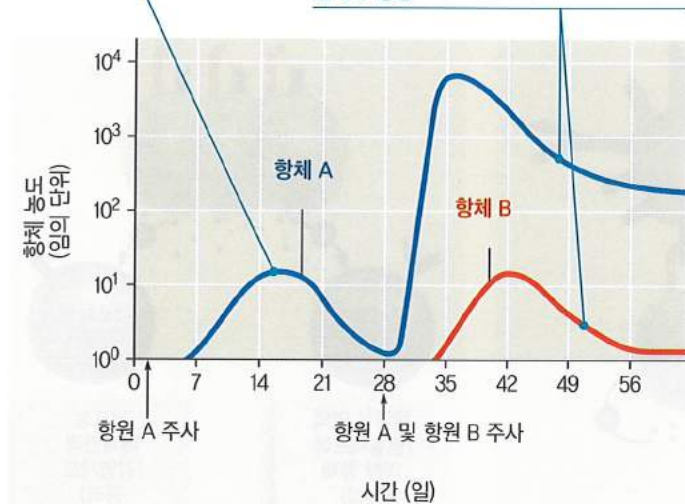
비록 항원인식, 클론선택, 면역기억 과정은 B세포나 T세포에

▼ 그림 47.14 B세포의 클론선택



항원 A에 대한 1차 면역반응을 통한 항체 A 생성

항원 A에 대한 2차 면역반응을 통한 항체 A 생성; 항원 B에 대한 1차 면역반응을 통한 항체 B 생성



▲ 그림 47.15 면역기억의 특이성. 항원 A에 처음으로 반응하여 생성된 긴 수명의 기억세포는 같은 항원에 재차 노출되었을 때 강력한 2차 면역반응을 매개한다. 그러나 다른 항원 B에 대한 1차 면역반응에는 아무런 영향을 주지 않는다.

INTERPRET THE DATA 우리 체내에서 항원 A 투여 후 16일에 매 10만 개 B세포에서 한 개만이 A 항원에 특이적이다. 그리고 특정 항체를 생산하는 B세포의 수는 항체의 생산량에 비례한다고 가정한다면, 36일 후 항원 A에 특이적인 B세포는 어느 정도의 빈도로 나타날까?

서 비슷하지만, 이들 두 종류의 림프구들은 감염에 대처하는 방법이 다를 뿐 아니라 작동하는 환경조성도 다르다. 다음 절에서 이에 대해 다룰 것이다.

개념 확인 문제 47.2

- DRAW IT** B세포 항원수용체를 도시하고, 경쇄와 중쇄의 V 영역과 C 영역을 표시하라. 항원부착 부위, 이항화결합, 막관통 부위를 지적하라. 각 해당 부위의 위치가 변이 부위와 불변 부위 자리와 어떻게 연계되어 있는가?
- 한 병원균에 재차 노출되었을 때 면역세포가 있음으로써 얻어지는 두 가지 장점을 설명하라.
- WHAT IF?** 만약 이배체 B세포에서 경쇄 및 중쇄 유전자 두 개의 사본이 모두 재조합될 경우 B세포 발달에 미치는 영향은 어떠한 것인가?

정답은 부록 A 참조

개념 47.3

적응면역은 체세포와 체액의 감염을 막는다

우리는 어떻게 림프구 클론이 생성되는가를 알아보았다. 지금부터 우리는 이러한 림프구 클론들이 어떻게 감염에 대항하고 병원균에 의한 피해를 줄이는가에 대해 공부할 것이다. B 림프구 및

T 림프구 클론의 활동이 체액성 면역반응과 세포성 면역반응을 일어나게 한다. 체액성 면역반응(humoral immune response)은 오래 전에 body humor라 통칭하였던 혈액이나 림프액에서 일어난다. 체액성 면역반응에서는 항체가 혈장이나 림프액에 있는 독소나 병원균을 중화하거나 없앤다. 세포성 면역반응(cell-mediated immune response)에서는 전문화된 T세포가 감염된 숙주세포를 파괴한다. 두 반응 모두에서 1차 면역반응과 기억세포에 의한 2차 면역반응이 일어난다.

도움T세포: 거의 모든 항원에 대한 반응 매개

도움T세포(helper T cell)는 체액성 및 세포성 면역반응 촉진에 중심적인 역할을 하지만 직접 반응에 참가하지는 않는다. 대신에 도움T세포에서 나오는 신호들이 B세포에게 병원균을 중화하는 항체를 생산하도록 유도하고 T세포를 활성화시켜 감염된 세포를 죽이게끔 유도한다.

도움T세포가 적응면역반응을 활성화시키려면 다음 두 사항이 충족되어야 한다. 첫째, T세포의 항원수용체에 결합할 수 있는 외래 항원이 존재해야 한다. 둘째, 그 항원은 항원제시세포(antigenpresenting cell)에 전시되어야 한다. 항원제시세포에는 수지상세포, 대식세포 및 B세포가 있다.

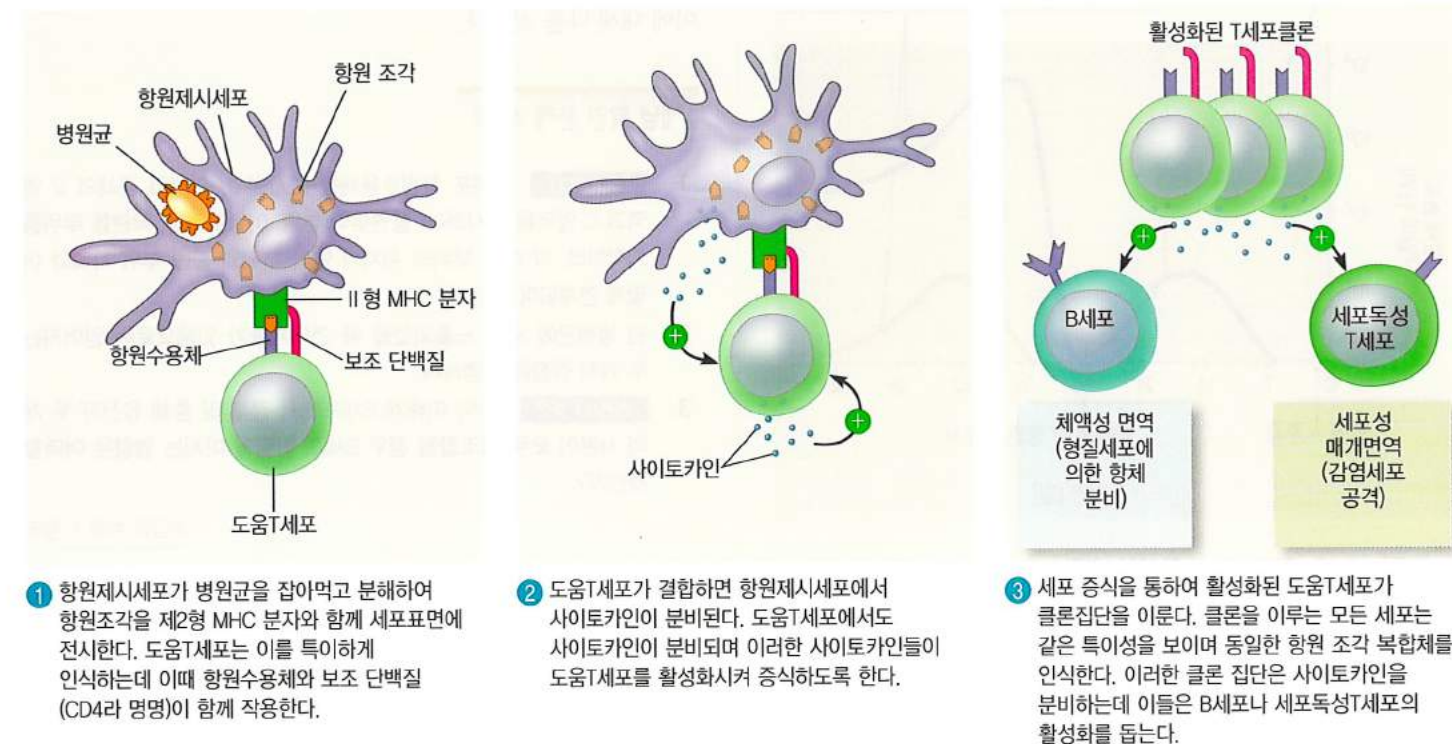
감염이 되면 숙주세포 역시 항원을 표면에 전시한다. 그러면 이들세포는 항원제시세포와 무엇이 다른가? 그 답은 두 종류의



▲ 수지상세포(색깔을 넣은 SEM 사진)

MHC 분자에 있다. 대부분의 체세포는 I형 MHC 분자만을 가지고 있다. 하지만 항원제시세포는 I 및 II형 MHC 분자 모두를 가지고 있다. 즉, II형 MHC 분자의 존재가 항원제시세포의 표지가 된다. 도움T세포는 항원제시세포와 상호작용한다(그림 47.16).

도움T세포 표면에 있는 항원수용체는 항원제시세포 표면 II형 MHC 분자에 얹혀진 펩타이드항원과 결합한다. 동시에 대부분의 도움T세포 표면에는 CD4라는 보조 단백질이 있으며, 이들은 II형 MHC 분자와 직접 결합한다. 이러한 결합은 도움T세포와 항원제시세포 사이의 상호작용이 활성화 과정 동안 유지되게끔 한다. 두 세포가 상호작용하면서 서로 사이토카인을 분비하여 양방향으로 신호가 교환된다. 예를 들면, 수지상세포는 도움



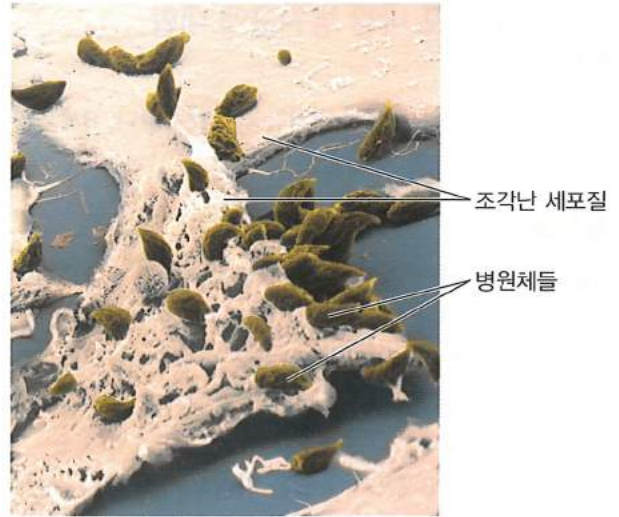
▲ 그림 47.16 체액성 및 세포성 면역반응에서 도움T세포의 중심적인 역할. 이 그림에는 도움T세포가 미생물항원을 전시하는 수지상세포에 반응하는 과정을 보여준다.

T세포에 항원을 제시하면서 사이토카인을 분비한다. 이 사이토카인은 항원과 함께 도움T세포에게 독특한 T세포 사이토카인을 분비하게 한다. 그 이외 다른 표면분자들에 의한 접촉이 두 세포 사이의 정보 교환을 부추긴다.

항원제시세포는 각기 다른 상황에서 도움T세포와 상호작용한다. 수지상세포와 대식세포는 항원신호를 받아본 경험이 없는 도움T세포에게 항원을 제시한다. 그 도움T세포는 증식하여 활성화된 도움T세포 클론을 이룬다. 한편 B세포는 이미 활성화된 도움T세포 클론에 항원을 제시한다. B세포로부터 항원신호를 받은 바로 그 도움T세포는 다시 B세포에 신호를 주어 활성화시킨다. 활성화된 도움T세포는 세포독성T세포를 자극하기도 한다. 이에 대해 공부해 보자.

세포독성T세포: 감염된 세포에 대한 반응 매개

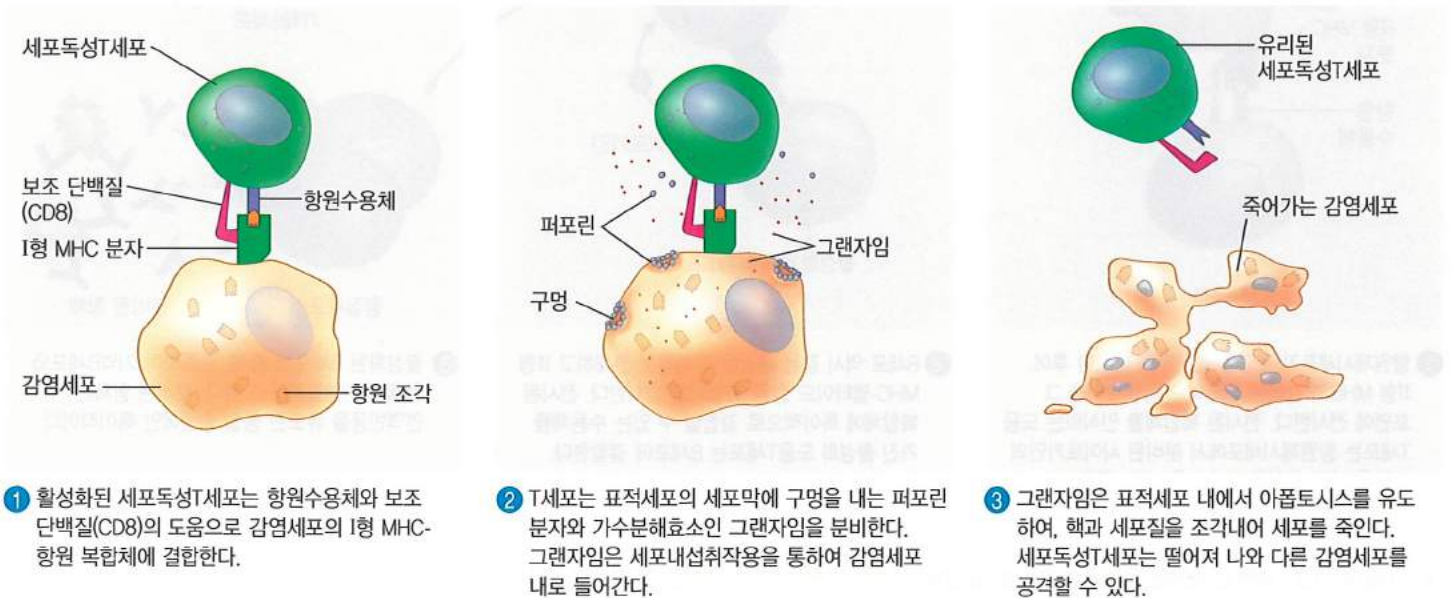
옆의 상단에 사진에서와 같이 면역반응이 일어나지 않으면 병원균은 증식하여 감염세포를 죽일 수 있다. 세포독성T세포(cytotoxic T cell)는 세포성 면역반응의 작동세포이다. 이들은 독성 단백질을 사용하여 바이러스나 세포 내에서 기생하는 병원균이 채 자라나기 전에 감염세포를 죽인다. 완전 기능을 갖춘 세포독성T세포가 되려면 항원제시세포와의 상호작용은 물론 도움T세포로부터의 신호공급이 필요하다. 감염된 숙주세포 내부에서 만들어진 외래 단백질 조각은 I형 MHC 분자와 결합하여 세포독성T세포에 인식될 수 있도록 표면에 전시된다(그림 47.17). 도움T세포의 경우에서와 같이 세포독성T세포 역시 MHC 분자와 결



▲ 죽어가는 감염세포(색깔을 넣은 SEM 사진)

합하는 보조 단백질 CD8을 가지고 있으며, 이들의 상호작용으로 T세포가 활성화되어 두 세포 사이에 접촉을 강화한다.

세포독성T세포는 세포막에 작동하여 감염된 숙주세포를 터뜨리는 단백질과 아포토시스를 유도하여 세포를 죽이는 단백질을 분비함으로써 그 표적세포를 파괴한다(그림 47.17). 감염세포의 죽음은 세포내 병원균을 없앨 수 있게 할 뿐만이 아니라 감염균을 순환 항체에 노출시켜, 최종적으로 제거될 수 있게 한다.



▲ 그림 47.17 세포독성T세포에 의한 감염된 숙주세포의 사멸. 활성화된 세포독성T세포는 세포막에 구멍을 내는 천공 단백질과 단백질을 분해하는 효소를 방출하여 감염세포를 죽인다.

B세포 및 항체: 세포 바깥 병원균에 대한 반응 매개

B세포가 분비하는 항체가 체액성 면역반응을 매개한다. B세포의 활성화 과정과 항체 기능에 대해 공부해 보자.

B세포 활성화

그림 47.18에 도시한 바와 같이, 체액성 면역반응을 유발하려면 B세포, 도움T세포 그리고 항원으로서 병원균 표면에 있는 단백질이 필요하다. 항원과 사이토카인에 자극을 받은 B세포는 증식하고 기억B세포 또는 항체를 분비하는 작동세포인 형질세포(plasma cells)로 분화한다.

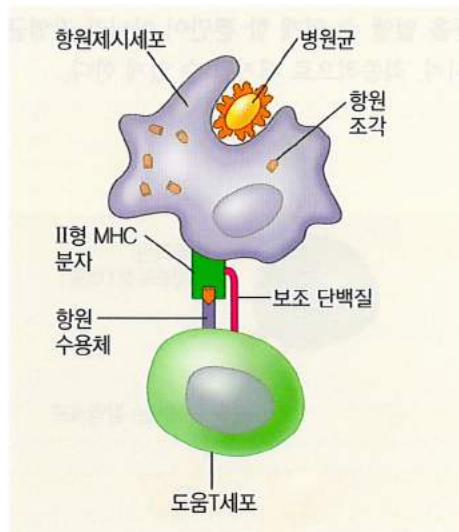
항원제시세포로서의 B세포가 항원을 처리하여 전시하는 경로는 다른 항원제시세포와는 다르다. 대식세포나 수지상세포는 다양한 항원으로부터 나온 조각을 T세포에 보여주지만, B세포는 그의 항원수용체에 특이적으로 결합하여 내부로 섭취된 항원만을 처리하여 도움T세포에 제시한다. 항원이 특정 B세포의 수용체에 결합하면, 수용체 매개 세포내섭취작용으로 항원이 세포내부로 들어오게 된다(그림 8.19). B세포의 II형 MHC 분자는 항원 조각을 도움T세포에게 보여준다. 이러한 세포와 세포 사이의 직

접적인 결합이 B세포 활성화에 중요하다(그림 47.18에서 2단계).

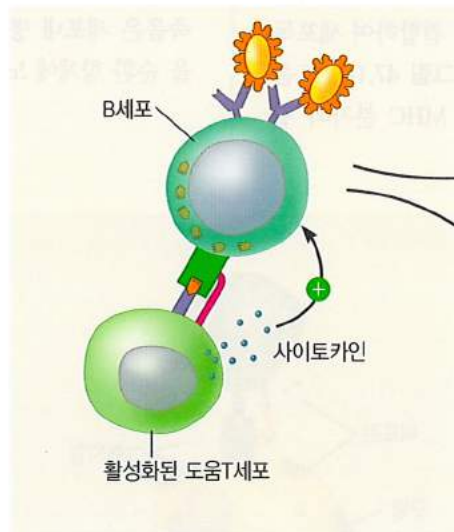
B세포 활성화에 이어 체액성 반응, 즉 항체생성이 유도된다. 활성화된 단일 B세포는 수천 개의 형질세포로 분화된다. 형질세포는 막형 항원수용체의 표면 발현을 멈추고 분비형 항체를 생산하기 시작한다(그림 47.18에서 3단계). 형질세포 하나는 4일 내지는 5일 동안 초당 2,000분자 정도의 항체를 분비한다. 게다가 B세포에 의해 인식되는 대부분의 항원은 다수의 에피톱을 가지고 있다. 이러한 이유 때문에 단일 항원은 다수의 B세포를 활성화시킬 수 있고, 이들 각각은 공통 항원에 대한 다른 에피톱 특이성을 보이는 형질세포 클론들이 된다.

항체의 기능

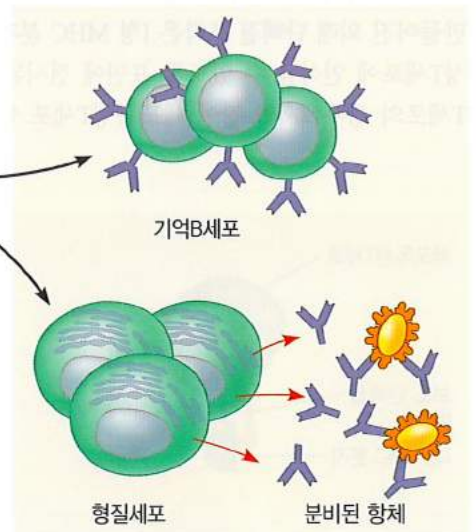
항체는 사실상 병원균을 죽이지는 못한다. 그러나 항체가 항원에 결합하면 이것이 표지가 되어 다양한 방법으로 병원균의 활성을 억제하거나 파괴한다. 예를 들어 중화작용(neutralization)을 살펴보면, 항체는 바이러스나 세균 표면에 존재하는 단백질에 부착하여(그림 47.19a) 이들이 숙주세포를 감염시키는 것을 방해한다. 마찬가지로 항체는 체액에 유리된 독소와 결합하여 중화시켜 세포로 침투하지 못하게 한다.



① 항원제시세포가 세균을 섭취하여 분해한 후에, II형 MHC와 결합된 펩타이드 항원조각을 그 표면에 전시한다. 전시된 복합체를 인식하는 도움T세포는 항원제시세포에서 분비된 사이토카인의 도움을 받아 활성화되어 도움T세포 클론으로 분화한다.



② B세포 역시 같은 세균을 받아들여 분해하고 II형 MHC-펩타이드 항원 복합체를 전시한다. 전시된 복합체에 특이적으로 결합할 수 있는 수용체를 가진 활성화 도움T세포는 B세포에 결합한다.

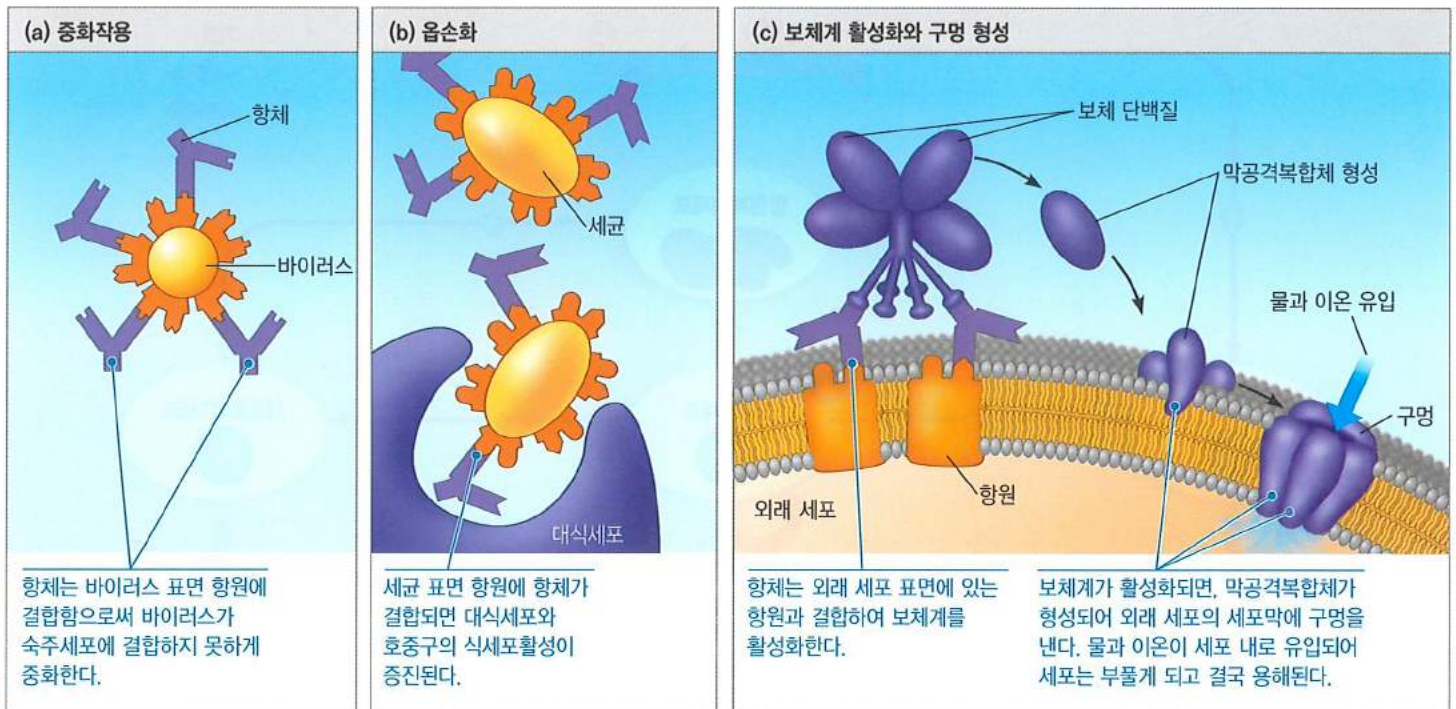


③ 활성화된 B세포는 증식, 분화하여 기억B세포와 항체분비 형질세포로 된다. 분비된 항체는 면역반응을 유도한 동일 항원에만 특이적이다.

▲ **그림 47.18** 체액성 면역반응에서의 B세포 활성화. 단백질 항원에 의한 체액성 면역반응이 일어나기 위해서는 대부분의 경우 도움T세포가 필요하다. 대식세포(그림에서 보여줌)나 수지상세포는 항원제시세포로 작동하여 도움T세포를 활성화시킨다. 도움T세포는 다시 B세포를 활성화시켜 항체를 분비하는 형질세포로 분화하는 데 도움을 준다.

❓ 기억세포 표면에 있는 항원수용체는 어떤 기능을 수행할까?

▼ 그림 47.19 항체 매개성 항원제거 기작



항체는 병원성 세균에 결합하여 세균 표면 전체를 감쌀 수 있다. 이를 옵손화(opsonization)라고 하는데, 결합된 항체는 대식세포나 호중구의 세균결합을 용이하게 하여 식세포활동을 촉진시킨다(그림 47.19b). 항체는 최소한 두 개의 항원부착 부위가 있기 때문에 세균세포, 바이러스 입자 및 항원을 서로 연결시킴으로써 응집시킬 수 있으며 그 응집체는 쉽게 식세포에게 먹힌다.

항체는 옵손화에서와 같이 식세포활동을 증진시키면서 동시에 체액성 면역반응을 정교하게 조절한다. 식세포작용은 대식세포나 수지상세포가 항원을 도움T세포에게 제시할 수 있게 하고, 그 T세포의 활성화를 유도한다. 그러면 T세포의 도움을 받아 B세포가 활성화되고 그로부터 만들어지는 항체가 항원에 부착하여 식세포작용을 증진시킨다. 이러한 양성피드백(positive feedback) 작용은 선천성 면역계와 적응성 면역계를 연결시켜 미생물 감염에 효율적으로 대처하게 한다.

항체는 때때로 보체계의 단백질과 힘을 합쳐 병원균을 제거한다. [보체(complement)는 항체의 세균 제거효력을 보충시키는 단백질이라는 사실로부터 이름이 지어졌다.] 외래 세포 표면에 항원-항체 복합체가 있을 경우, 그 곳에 보체계의 단백질이 결합하여 막공격복합체(membrane attack complex)를 형성한다. 이들이 세포막에 구멍을 내면 각종 이온이나 물이 세포 내로 들어가 세포를 부풀게 하여 터뜨린다(그림 47.19c). 선천성이건 적응성 방어의 일환으로 일어났건 간에 보체활성화 반응은 미생물을 용해시킬 뿐 아니라, 염증반응을 유발하고 식세포활동을 촉진시키는 물

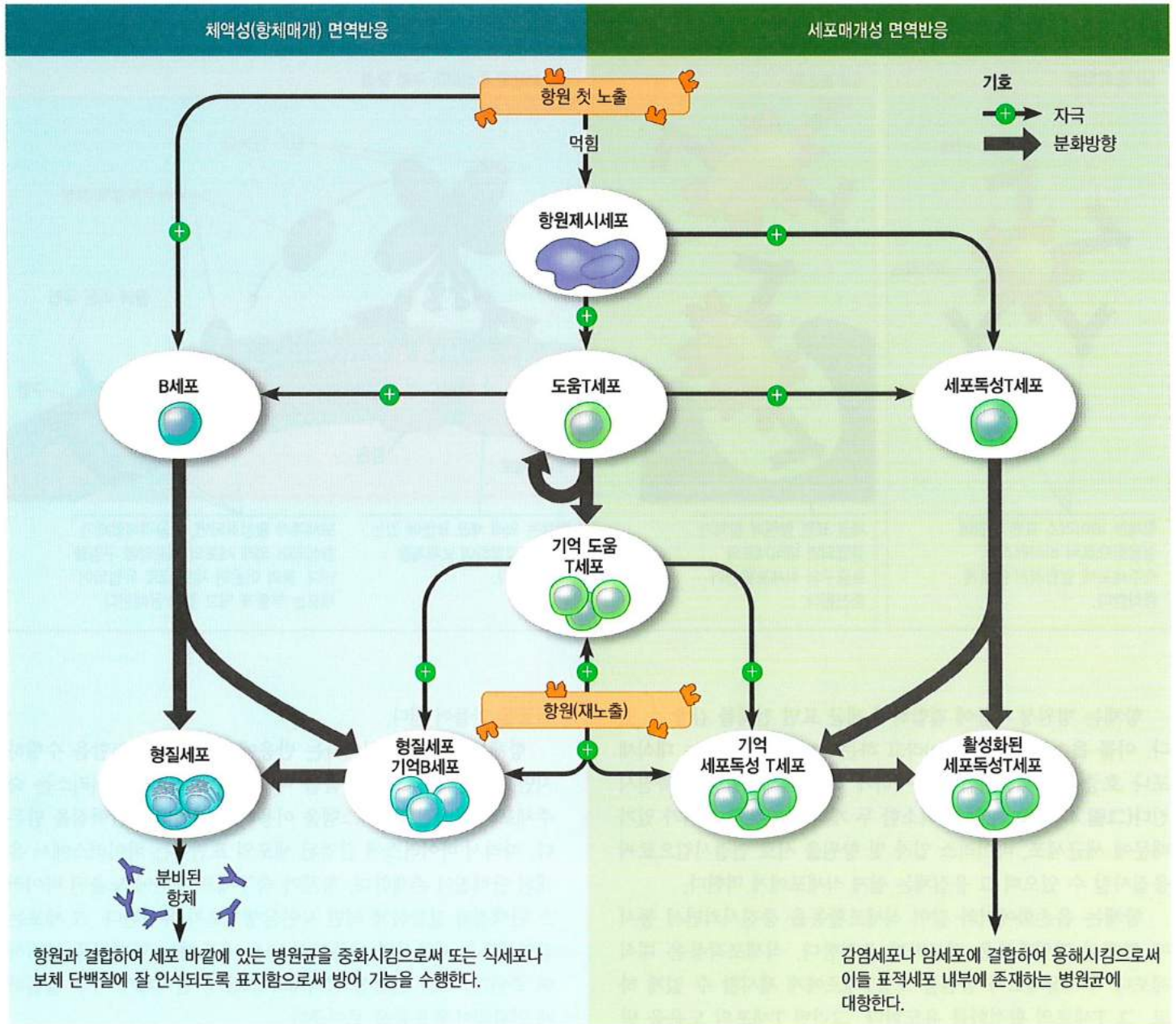
질들을 만들어 낸다.

항체는 체액에서 일어나는 반응에서 핵심적인 역할을 수행하지만 감염된 체세포의 죽음을 매개할 수도 있다. 바이러스는 숙주세포의 단백질합성시스템을 이용하여 바이러스 단백질을 만든다. 따라서 바이러스에 감염된 세포의 표면에는 바이러스에서 유래된 단백질이 존재한다. 항체가 숙주세포 표면에 노출된 바이러스 단백질과 결합하게 되면 자연살세포가 유인된다. 그 세포는 감염세포의 세포사멸(아포토시스)을 유도하는 단백질을 분비하여 죽인다. 이는 선천성 면역계와 적응성 면역계가 아주 밀접하게 연관되어 활동함을 보여준다.

B세포는 다섯 종류의 면역글로불린(IgA, IgD, IgE, IgG, IgM)을 생산한다. 특정 B세포에 있어 만들어지는 각 형(class)의 항체는 중쇄의 불변(C) 영역은 각기 다르지만 같은 항원결합 특이성을 보인다. IgD로 알려진 B세포 항원수용체는 막에 부착된 형태이다. 다른 네 가지 형은 수용성 항체이다. 이들은 혈액, 침, 모유 등에서 발견된다.

체액성 및 세포매개성 면역반응 정리

앞서 언급한 바와 같이 체액성 및 세포매개성 면역반응 모두 1차 반응 그리고 2차 반응을 유발한다. 각 형태의 기억세포(도움T세포, 도움B세포, 그리고 세포독성T세포)들이 2차 반응을 매개한다. 예로서, 체액이 같은 병원균에 다시 감염되었을 때 기억B세포와 기억도움T세포가 2차 체액성 면역반응을 일으킨다. 그림



▲ 그림 47.20 적응면역반응의 개요

? 흑색 및 갈색 화살표에서 각각이 1차 반응을 나타내는지 또는 2차 반응을 나타내는지를 지적하라.

47.20은 적응성 면역반응의 요약으로, 도움T세포의 역할을 중심으로 체액성 및 세포매개성 면역반응이 일어나는 사건을 정리하였다.

능동면역과 수동면역

우리가 지금까지 공부한 적응면역반응은 **능동면역(active immunity)**이라는 점을 지적하지 않을 수 없다. 즉, 병원균이 우리몸을 감염할 때 면역세포들이 능동적으로 참여하여 1차 및 2차 면역반응을 일으켜 병원균을 퇴치한다. 반면에 다른 상황이 있을

수 있다. 임신한 여성의 IgG 항체가 태반을 가로질러 태아에 공급되면, 전달된 항체가 특정 병원균에 특이적으로 반응할 수 있고 신속하게 그를 무력화시킬 수 있기에 태아는 그 병원균에 면역이 생긴다. 이를 **수동면역(passive immunity)**이라 한다. 수혜자(여기서는 태아) 자신의 B세포나 T세포의 작용으로 면역이 형성된 것이 아니고 다른 사람(엄마)로부터 전달받은 항체가 감염 미생물에 대한 방어를 수행하기 때문이다. 엄마 젖에 있는 IgA는 영아기 아기의 소화관에서 그들의 면역체계가 발달할 때까지 추가적인 수동면역을 담당한다. 수동면역은 즉각적인 방어를 수행

하지만, 전달된 항체가 존재할 때까지만(대체로 수주 내지는 수 개월) 유효하다.

능동면역과 수동면역은 인위적으로 유도할 수 있다. 항원을 몸에 주사하면 능동면역이 생긴다. 이를 인위적 면역(immunization)이라 한다. 1796년 제너(Edward Jenner)는, 소에 경미한 병을 일으키는 우두바이러스에 감염된 적이 있던 소녀는 훨씬 병원성이 강한 천연두바이러스에 감염되지 않음을 알았다. 처음으로 기록된 인위적 면역[또는 예방접종(vaccination), 소를 뜻하는 라틴어 *vacca*에서 유래]에서 제너는 천연두바이러스에 대한 적응면역반응을 유도하기 위해 그와 아주 비슷한 우두바이러스를 사용하였다. 오늘날 백신에는 불활성화된 세균독소, 사멸 세균, 병원균 성분, 살아 있지만 병을 일으키지 않는 약화된 병원균, 심지어 미생물 단백질을 암호화하는 유전자 등이 쓰인다. 이러한 물질들은 즉각적인 1차 면역반응과 면역기억을 유도하기 때문에 백신을 맞은 사람은 후에 백신물질의 주범인 병원균에 노출 되었을 때 신속하고 강한 2차 면역반응을 보인다(그림 47.15).

백신을 통하여 인간에게 위험한 다수의 감염성 질환을 막을 수 있었다. 전 세계적인 예방접종 캠페인 덕분에 1970년대경에 천연두는 박멸되었다. 선진공업국가에서 신생아나 어린이에게 정례적인 예방접종은 소아마비, 홍역, 백일해 같은 감염성 질환 발병률을 상당히 줄였다. 안타깝지만, 모든 감염균을 예방접종으로 방어할 수는 없다. 게다가 어떤 백신은 후진국에서 쉽게 구할 수가 없다.

백신의 안전성에 대한 잘못된 이해는 공중 보건에 상당한 문제를 일으킨다. 홍역 백신을 예로 들면, 예방접종된 백만 명 어린이 중에 한 명 미만에서 앨러지 반응이 나타날 정도로 거의 부작용은 없다. 그렇지만 홍역은 매우 위험하다. 전 세계적으로 매년 200,000명의 목숨을 앗아간다. 영국, 러시아 그리고 미국에서 홍역 예방접종률 감소 때문에 홍역 발생과 그로 인한 죽음이 늘어나고 있는 추세이다.

인위적인 수동면역에서는 면역동물체로부터 나온 항체를 다른 비면역동물에 주사할 수 있다. 예를 들면, 독성 뱀에 물린 사람은 뱀독으로 면역화시킨 양 또는 말로부터 얻은 혈장인 앤티베닌(antivenin)을 투여한다. 뱀에 물린 즉시 투여하면, 앤티베닌에 있는 항체는 독을 중화시켜 조직 손상을 막는다.

항체의 용도

동물에서 특정 항원에 대한 노출에 의해 만들어지는 항체는 여러 클론의 혈장세포에서 분비된 항체들의 집합(그림 47.21)이며 각각은 항원의 다른 에피토프를 인식한다. 그러나 B세포의 한 클론만을 세포배양하여 항체를 제조할 수 있다. 세포배양된 클론에서 제조된 단일항체(monoclonal antibody)는 항원의 특정 에피토프에 똑같은 특이성을 보인다.

단일클론항체는 최근 임상 진단이나 치료 분야에 많이 쓰인



▲ 그림 47.21 형질세포. 형질세포는 분비형 단백질을 다량 생산하는 세포들에서 특징적으로 나타나는 발달된 소포체를 가지고 있다(투과전자현미경 사진).

다. 예를 들면, 가정용 임신진단 키트의 경우 인간 융모생식샘자극호르몬(human chorionic gonadotropin, hCG)을 인식하는 단일클론항체를 이용한다. hCG는 자궁에 배아가 착상하자마자 생성되는 호르몬이다(45장). 어떤 여성의 오줌에 있는 hCG의 존재는 임신 초기단계임을 말해준다. 단일항체는 대량으로 제조하여 암을 포함한 여러 인간 질환을 치료하는 데 쓰인다.

면역거부

병원균에 대한 반응과 마찬가지로 면역계는 다른 개체의 세포를 외래 물질로 인식하여 공격한다. 예를 들면, 한 사람의 피부를 유전적으로 다른 사람의 피부에 이식할 경우 처음 1주일 정도는 괜찮아 보이지만 결국 수혜자의 면역시스템에 의해 파괴(거부)된다. 혈액형이 맞지 않는 피의 수혈, 조직이나 기관의 이식에 대항하는 면역반응은 건강인의 면역계가 외래항원에 대응하는 정상적인 반응이다. (임산부는 비자기 조직인 태아를 거부하지는 않는데 그 이유를 아직도 잘 모른다.)

혈액그룹

수혈 시 치명적인 면역반응을 피하기 위하여 ABO 혈액형을 고려해야 한다. 14장에서 사람의 ABO 혈액그룹 유전에 대해 설명하였다. A형 적혈구는 그 표면에 A형 탄수화물 항원을 가지고 있다. 마찬가지로 B형 적혈구에는 B형 탄수화물이 있으며, AB형 적혈구에는 A 및 B 두 개의 탄수화물 항원이 있다. O형 적혈구에는 이런 탄수화물들이 없다(그림 14.11).

왜 면역계는 적혈구에 있는 특정 당을 인식하는가? 평상시 정상적으로 우리 몸에 서식하고 있는 어떤 세균은 적혈구의 A 및

B형 탄수화물 항원과 매우 비슷한 에피톱을 가지고 있음이 알려져 있다. B형 탄수화물과 비슷한 세균의 에피톱에 반응하여 A형 혈액을 가진 사람은 B형 탄수화물에 반응하는 항체를 만든다. 바로 그 사람은 A형 탄수화물과 비슷한 세균의 에피톱에 대해서는 항체를 만들지 않는다. 자기 자신의 분자를 인식하는 림프구는 발달과정 동안 제거되거나 불활성화되기 때문이다.

수혈 시 ABO 혈액그룹이 어떠한 영향을 미치는가를 이해하기 위해 A형 사람의 면역반응에 알아보자. 만약 A형 사람이 B형 혈액으로 수혈받았다면 anti-B 항체에 의해 즉각적이고 치명적인 거부반응이 일어난다. 즉, 수혈된 적혈구가 파괴되어 체온감소, 열, 쇼크 및 신장 기능 장애가 일어난다. 역으로 수혈된 B형 혈액(공여자 혈액)에 존재하는 anti-A 항체가 수혜자 A형 적혈구에 대해 반응할 수도 있다. 이러한 반응 때문에 O형 사람의 경우 어떤 다른 혈액형으로는 수혈을 받을 수 없다. 하지만 최근 적혈구에서 A 및 B형 탄수화물을 떼어내는 효소가 발견되었기에 O형 사람이 겪는 수혈 문제가 조만간 해결될 수도 있다.

조직 및 기관 이식

우리는 모두 12개 이상의 MHC 유전자에서 만들어지는 MHC 단백질을 가지고 있다. 게다가 인류 집단에는 이러한 유전자들에 대해 100여 개 이상의 대립유전자들이 있다. 다른 사람 사이의 장기나 조직의 이식에 있어서 이러한 다른 MHC 분자의 형태는 항원으로 작용하기 때문에 면역 거부반응이 일어난다. MHC가 다형성 분자이기 때문에 일란성 쌍둥이인 경우를 제외하곤 어떤 두 사람의 MHC형이 같을 수 없다. 따라서 이식 장기나 조직에 존재하는 어떤 MHC 분자는 수혜자에게 외래물질이기 때문에 거부반응이 일어나는 것이다.

거부반응을 최소화하기 위해서 공여조직의 MHC형을 가능한 수혜자의 MHC형과 맞출 필요가 있다. 게다가, 수혜자는 면역반응을 억제하는 약물을 투여 받아야 한다(그러나 이러한 약물을 투여받는 수혜자는 감염성 질환에 걸리기 쉽다).

골수이식의 경우 역시 거부반응이 일어나지만 그 원인은 사뭇 다르다. 그 원인은 수혜자에 있는 것이 아니라 이식된 골수 자체에 있다. 백혈병이나 기타 암, 그리고 혈액관련 질환을 치료할 때 골수이식을 한다. 골수를 받기 전에 수혜 예정자는 자신의 골수세포뿐 아니라 비정상적인 세포를 제거하기 위해 방사선 조사를 받는다. 이는 수혜자의 면역계를 작동 못하게 하여 거부반응이 일어날 기회를 없애는 것이다. 그러나 더 큰 문제, 즉 이식된 골수에 있는 림프구가 수혜자를 공격할 수 있는 상황에 봉착하게 된다. 이러한 이식편대숙주반응(graft versus host reaction)은 공여자와 수혜자 사이의 MHC 분자형을 잘 맞춤으로써 방지할 수 있다. 골수이식 프로그램에서는 전 세계적으로 다양한 MHC 분자형을 확보하기 위하여 골수 기증자를 모집하고 있다.

개념 확인 문제 47.3

1. 한 아이가 흉선이 없이 태어났다면, 그 아이에는 어떤 세포와 어떤 기능이 결여되어 있을까?
2. 항체분자의 중쇄를 반으로 절단하는 단백질 가수분해효소를 처리하면 Y형 모양에서 두 개의 팔만 남게 된다. 이러한 가수분해효소의 처리가 항체의 활성에 어떤 영향을 미치는가?
3. **WHAT IF?** 뱀에 물린 사람이 뱀독에 대한 항체로 치료 받았다. 두 번째로 그 뱀에 물렸을 때 그 치료법은 달라져야 한다. 왜?

정답은 부록 A 참조

개념 47.4

면역계 기능 손상은 병을 일으키거나 악화시킨다

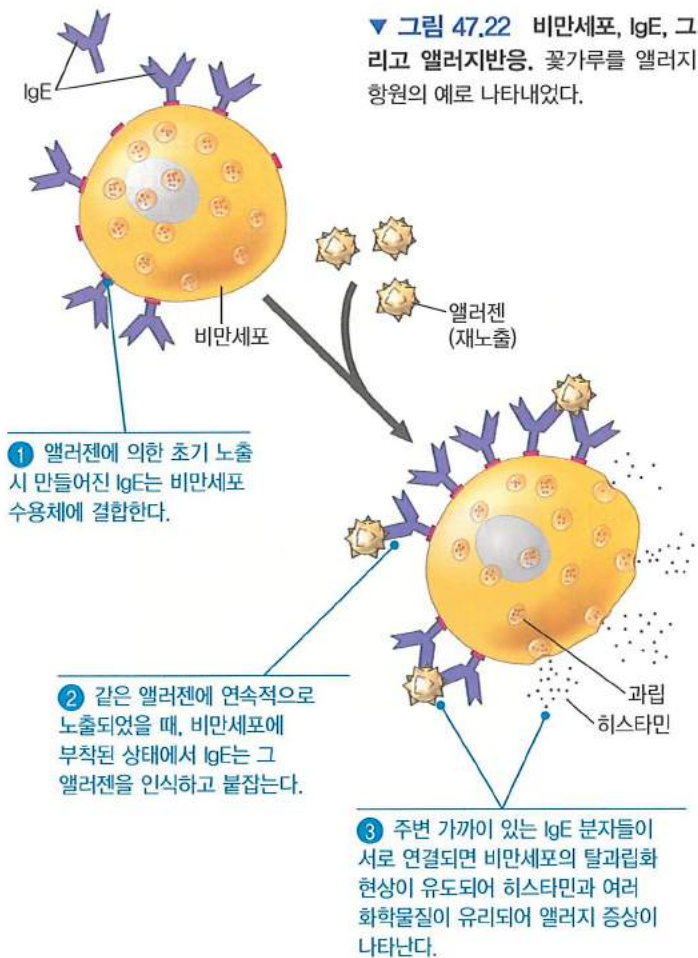
적응면역은 다양한 병원균에 대항하여 꽤 방어를 하지만 안전을 담보하지는 못한다. 이 마지막 절에서는 적응면역계가 막히거나 잘못 조절되었을 때 발생하는 문제점을 알아볼 것이다. 그리고 숙주의 면역반응의 효력을 떨어뜨리는 병원균의 적응 진화에 대해 공부할 것이다.

과도한 면역반응, 자신을 향한 면역반응, 약화된 면역반응

다양한 병원균으로부터 우리 몸을 보호하는 면역반응에는 림프구, 체세포, 외래물질 간의 고도의 상호 조절작용이 필요하다. 섬세한 균형이 깨질 경우 면역 기능 장애가 된다. 이러한 장애는 알러지와 같이 미미한 것부터 아주 심각한 장애인 자가면역질환이나 면역결핍증이 있다.

알러지

알러지는 앨러젠(allergen)이라 불리는 특정 항원에 대한 과도한(과민한) 면역반응의 결과이다. IgE 계열의 항체가 대부분의 알러지반응을 매개한다. 예를 들면, 건초열은 형질세포가 꽃가루 표면의 항원에 반응하여 IgE를 분비할 때 생긴다(그림 47.22). 이 항체는 후미 부분을 통하여 결합조직에 존재하는 비만세포에 결합하고 있다. 후에 꽃가루가 우리 몸에 들어오면 비만세포에 붙어 있던 IgE 항체의 항원부착 부위에 결합하여 근처 항체들을 서로 연결시켜 뭉치게 한다. 이렇게 되면 비만세포는 세포내 과립(granules, vesicles)에 저장되어 있던 히스타민이나 다른 염증유발물질을 분비한다. 여러 주변 세포에 작용하여 이러한 분비물들은 전형적인 알러지 증상인 재채기, 콧물, 눈물, 그리고 호흡 장애를 일으키게 하는 평활근수축 등을 유발한다. 항히스타민제는 히스타민이 수용체에 결합하는 것을 막아 알러지 증상(그리고 염증을) 완화한다.



급성 알러지반응은 종종 생명을 위협하는 과민성 쇼크(anaphylactic shock)를 일으킨다. 전신에 퍼져 있는 비만세포에서 분비된 염증성 화학물질 때문에 피하 혈관 확장이 일어나고 기관지 협착과 더불어 혈압이 급격히 떨어져 수분 내에 사망한다. 벌침 독이나 페니실린, 땅콩, 어패류 등에 의한 알러지반응이 이들 물질에 민감한 사람에게 과민성 쇼크를 일으킨다. 진짜 민감한 사람들은 알러지반응을 대처하는 호르몬인 에피네프린 주사액을 가지고 다닌다. 에피네프린은 말초조직으로 가는 혈류를 막고 기도 협착을 줄이며 허파 근육을 이완하여 과민성 쇼크를 순식간에 막는다(그림 41.8).

자가면역질환

어떤 사람에게는 면역시스템이 자기관용현상을 보이지 않아 자기 몸에 있는 분자에 반응하여 자가면역질환(autoimmune disease)이 나타난다. 전신홍반성낭창(systemic lupus erythematosus)인 루푸스(lupus)에서 환자의 면역계는 여러 종류의 자기분자에 대한 자기항체(autoantibody)를 만든다. 자기분자에는 기능을 다한 정상적인 체세포를 없앨 때 유리되는 히스톤 및 DNA 등이 있다. 자기반응성 항체는 루푸스에서 보이는 피부홍반, 열, 관절염, 신장 장애 증상의 원인이 된다. 또 다른 자가

▶ 그림 47.23 류마티스 관절염으로 변형된 손의 X선 사진



면역 질환의 표적으로는, 제1형 당뇨병(type 1 diabetes)에서는 인슐린을 생산하는 베타세포가 있으며 다발성 경화증(multiple sclerosis)에서는 신경을 감싸고 있는 수초(myelin sheath)가 있다.

성, 유전, 환경 모두가 자가면역질환의 발병에 영향을 미친다. 예를 들면, 특정 집안 사람들이 자가면역질환에 취약하며, 많은 질환이 남성에게 보다 여성에게 더 많이 발생한다. 루푸스의 경우 여성은 남성보다 9배 더 잘 걸리며 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)은 두 배 내지는 세 배이다. 류마티스 관절염은 연골조직이나 뼈의 접합조직에 참기 힘들 정도로 심한 염증이 나타나는 질환이다(그림 43.23). 이러한 성에 의한 발병 차이의 원인에 대해서, 그리고 선진국에서 자가면역질환 유병률이 증가되는 원인에 대해서 현재 활발히 연구가 진행되고 있다.

과로, 스트레스와 면역계

과로나 스트레스는 면역계 기능에 많은 영향을 미친다. 여기서 감기나 호흡기 질환을 고려해 보자. 적당한량의 운동은 면역계 기능을 향상시켜 그러한 감염의 위험을 줄여준다. 반면에 피로를 수반하는 과도한 운동은 감염의 위험과 그 증상을 악화시킨다. 마라톤 운동선수를 대상으로 한 연구에 의하면 운동량이 확실히 감염 질환 취약성을 결정하는 중요한 요소임을 말해 준다. 훈련기간 동안, 즉 약간의 운동량이 있는 경우에는 가만히 앉아 있는 사람보다 감기에 잘 걸리지 않는다. 그러나 격렬한 마라톤경기 직후에는 그들은 훨씬 감기에 취약해진다. 마찬가지로 정신적 스트레스도 호르몬계, 신경계 및 면역계 상호조절 관계에 변화를 주어 면역조절 기능을 망가뜨린다(그림 41.20). 휴식이 면역계에 중요하다는 최근 연구결과가 있다. 평균 7시간 정도 수면을 취하는 성인은 평균 8시간 이상을 자는 사람에 비해 감기바이러스에 노출되었을 감기에 걸리는 경우가 세 배나 높다.

면역결핍증

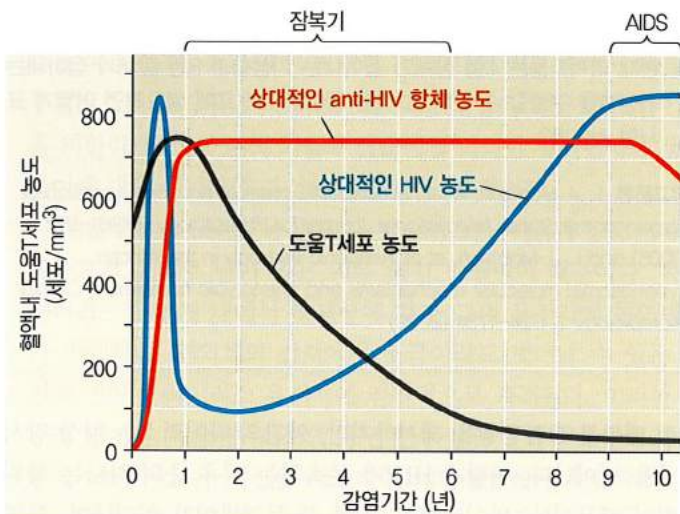
항원에 대처하는 면역계의 능력이 손상되었거나 없어진 경우를 면역결핍(immunodeficiency)이라 한다. 요인이 무엇이건 어떤 형태이건 이러한 질환을 앓는 환자는 감염성 질환에 자주 쉽게 걸리며 암에 취약하다.

선천성 면역결핍(inborn immunodeficiency)은 유전적 또는 발달 과정상 면역계 세포 또는 특정 단백질, 예를 들면 항체나 보체 단

에 인식되지 않으므로 돌연변이 바이러스는 완전히 제거되지 않는다. 그 바이러스는 증식되고 변이가 계속 진행되면서 체내에서 진화한다. 또 다른 바이러스 존속이유는 잠복기에 들어가기 때문이다. 바이러스 DNA가 감염세포의 염색체에 끼어들면 더 이상 바이러스 단백질 및 입자를 만들지 않아 면역계 감시망을 피할 수 있다. 최근 HIV를 대상으로 사용되는 항바이러스 약물은 활발히 복제하고 있는 바이러스를 공격하기 때문에 불활성 또는 잠복 상태의 바이러스 DNA에는 아무런 효력을 발휘하지 못한다.

적당한 치료가 진행되지 않으면 시간이 지나가면서 HIV는 적응면역을 피할 뿐 아니라 아예 면역시스템을 무력화시킨다(그림 47.24). 바이러스가 만들어지면서 생기는 세포 손상 또는 바이러스에 의하여 개시되는 세포사멸이 체내 T세포의 소실을 불러와 체액성 및 세포성 면역반응에 장애를 가져온다. 그 결과로 AIDS(acquired immunodeficiency syndrome)로 진행되며 환자는 면역계에 손상이 있을 때 나타나는 기회감염과 암에 특히 취약해진다. 예를 들면, 흔히 존재하는 곰팡이인 *Pneumocystis carinii*에 의한 감염은 AIDS 환자에게는 심각한 폐렴을 일으키지만 면역계가 정상인 사람에게는 그렇지 않다. 이러한 기회성 질환과 더불어, 신경손상 및 생리적 소모성 질환 등이 AIDS 환자를 죽음에 이르게 할 수 있다.

HIV는 감염된 세포를 포함하는 체액, 즉 정액이나 혈액을 통하여 사람과 사람 사이로 전파된다. 콘돔없이 행하는 성행위와 마약 이용자들 사이에 주사기를 통한 전염이 HIV 감염이 주 원인이다. 바이러스는 성교 시 질이나, 외음부, 음경 및 직장 외 부 점액층을 통하여 또는 구강섹스 시 입을 통하여 체내로 들어올 수 있다. 따라서 HIV 감염 이외에 점액층의 손상을 유발하는, 즉 궤양이나 염증을 일으키는 다른 감염이 있으면 HIV가 더욱 급격히 전파될 것이다. HIV 감염 첫 몇 주가 바이러스 전파가 잘 일어나는 기간이다. 이때에는 HIV 특이적인 항체가 만들어지



▲ 그림 47.24 HIV 감염 진행과정

지 않아 혈액 조사를 통하여 바이러스 감염을 알지 못하기 때문이다. 최근 HIV 신규 감염자의 10~50%는 감염 초기단계에 있는 환자로부터 전염된 것으로 나타났다. 비록 HIV 감염은 치료될 수 없지만 HIV의 복제나 AIDS로의 진행을 상당히 잘 지연시키는 약물이 개발되었다.

암과 면역

면역계에 손상이 있을 경우 특정 암의 발생빈도가 증가한다는 것은 잘 알려져 있다. 예를 들면 치료를 받고 있지 않는 AIDS 환자의 카포시근육종 발병 위험률은 건강인에 비해 20,000배 높다. 이러한 결과는 너무 뜻밖이었다. 면역계가 비자기인 것만을 인식한다면 암의 특징인 자기세포의 제한받지 않는 증식을 인식하지 못하는 것은 당연하다. 하지만 인간 암 중에서 15~20%는 바이러스 감염 때문에 발생한다. 면역계는 바이러스를 외래물질로 간주하기 때문에 바이러스 자체나 바이러스에 감염된 암세포를 공격할 수 있다.

과학자들은 지금까지 6종의 바이러스가 암을 일으킨다는 것을 알아내었다. 카포시육종 허피스바이러스(herpesvirus)가 그 중 하나이다. 또 다른 예는 B형 간염바이러스(hepatitis B virus)로 간암을 일으킨다. 1986년부터 B형 간염바이러스에 대한 예방접종을 시작하면서 간암 발생을 현저하게 줄일 수 있었다. 이는 인간의 특정 암을 예방하는 첫 번째 백신으로 기록되고 있다. 바이러스에 의해 유도되는 암에 대한 연구는 계속되고 있다. 2006년 자궁경부암에 대한 백신, 즉 인간파필로마바이러스(human papilloma virus, HPV)에 대한 백신을 접종하기 시작하였다. 이는 자궁경부암뿐만 아니라 성생활이 활발한 남성이나 여성에게 생길 수 있는 여러 암을 정복한 것으로 기록될 것이다.



▲ 인간파필로마바이러스

개념 확인 문제 47.4

1. 중증근무력증(myasthenia gravis)에서는 항체가 신경근접합부에 있는 특정 수용체에 결합하여 그 작용을 막음으로써 근육수축이 일어나지 못하게 한다. 이러한 질환은 면역결핍, 자가면역, 아니면 오히려 지성 질환 어느 것으로 구분되는가? 설명하라.
2. 제1형 단순포진바이러스에 감염된 사람은 감기 또는 그와 비슷한 감염이 있을 시 입 주변에 물집이 생긴다. 그 위치는 바이러스에 유리하다. 이런 위치는 어떻게 바이러스에게 이로운 수 있을까?
3. **WHAT IF?** 대식세포가 없는 사람의 경우 그의 선천성 및 후천성 면역방어체계가 어떻게 될 것인지를 유추하라.

정답은 부록 A 참조

47 장 복습

핵심 개념의 요약

개념 47.1

선천성 면역은 병원균들이 공통적으로 가지고 있는 성질을 인식하고 대응한다

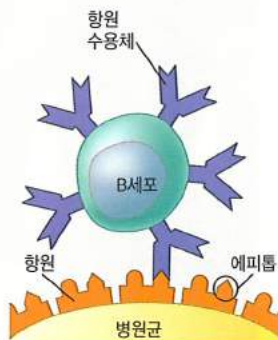
- 무척추동물과 척추동물에서 선천성 면역(innate immunity)은 세포에 의존한 방어뿐 아니라 물리적, 화학적 장벽에 의해서도 매개된다. 선천성 면역계의 활성화는 병원균(pathogen) 종류를 일정 그룹으로 인식하는 단백질에 의한 신호가 있어야 한다. 물리적 방어장벽을 통과한 미생물들은 대식세포(macrophage)나 수지상세포(dendritic cell) 등 식세포에 의해 흡입된다. 또 다른 세포성 방어에 속하는 자연살상세포(natural killer cell)는 바이러스에 감염된 세포의 죽음을 유도한다. 보체계(complement system) 단백질, 인터페론(interferon) 및 여러 항미생물단백질이 침입 미생물에 대항한다. 염증반응(inflammatory response)에서는 손상된 부위의 세포부터 나오는 히스타민(histamine) 등 여러 화학물질이 혈관 변화를 촉진하여 보다 많은 체액, 식세포, 항미생물단백질 등이 상처 조직으로 침투되도록 한다.
- 병원균은 종종 선천성 면역방어를 회피한다. 예를 들면 어떤 세균은 외부캡슐을 가지고 있어 선천성 면역계에 인식되지 않는다. 또 다른 세균은 식세포에 먹히더라도 리소좀 내에서 파괴되지 않는다.

? 선천성 면역계는 어떠한 방법으로 포유동물의 소화계를 보호하는가?

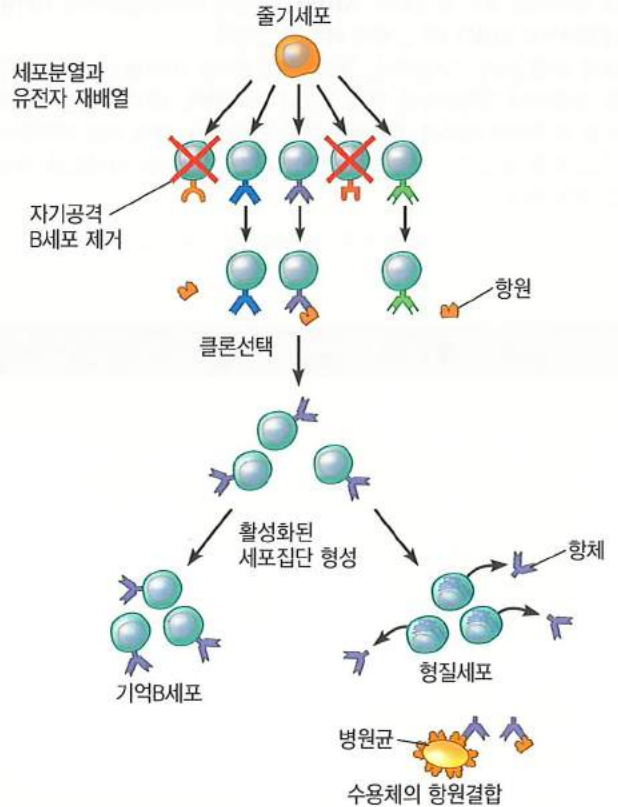
개념 47.2

적응면역에서 림프구 수용체가 병원균을 특이적으로 인식한다

- 적응면역(adaptive immunity)에는 림프구(lymphocyte)들이 관여한다. 이들은 골수의 조혈모세포로부터 생성되는데 그들의 발달과정이 골수에서 완결되면 B세포(B cell)가 되고 흉선에서 완결되면 T세포(T cell)가 된다. 림프구는 외래물질(항원)에 대한 세포 표면 항원수용체(antigen receptor)를 가지고 있다. 단일 B세포나 T세포의 수용체들은 모두 한 종류로 같지만 우리 몸에는 외래물질을 인식하는 다른 수용체를 가진 수백만 개의 림프구가 있다. 감염 시 특정 미생물에 특이적인 B나 T세포가 활성화된다. 어떤 T세포는 다른 림프구를 도와주며, 어떤 T세포는 감염된 숙주세포를 죽인다. 형질세포(plasma cell)라 불리는 B세포는 외래물질이나 세포를 인식하는 수용성 수용체 단백질을 만드는데 이를 항체(antibody)라 한다. 기억세포(memory cell)라 불리는 활성화된 림프구는 같은 미생물로 재공격받았을 때 효율적으로 대항한다.
- 외래물질 인식은 수용체 변이영역이 항원의 작은 부분인 에피통(epitope)에 결합함으로써 이루어진다. B세포나 항체는 혈액이나 림프를 순환하고 있는 항원표면의 에피통을 인식한다. T세포는 숙주세포 표면에 전시되어 있는 항원조각(펩타이드)을 인식한다. 항원조각은 주조직적합성 복합체(major histocompatibility complex, MHC) 분자(molecule)라 칭하는 세포 표면 단백질과 복합체를 이루고 있다. 이러



한 상호작용은 T세포를 활성화시켜 적응면역계에 참여하게 만든다. B세포 및 T세포 발달과정에 있어서 네 가지 주요 특징은 다양성 생성, 자기관용, 증식 그리고 면역기억이다. 세포의 증식과 기억은 클론 선택의 근간을 이루는 특징으로, 아래에 B세포 클론선택(clonal selection) 과정을 도시하였다.



? 왜 처음 감염에 대한 적응성 면역반응은 선천성 면역반응보다 천천히 일어나는가?

개념 47.3

적응면역은 체액과 체세포의 감염을 막는다

- 도움T세포(helper T cell)는 수지상세포, 대식세포 및 B세포를 포함하는 항원제시세포(antigen-presenting cell) 표면에 있는 II형 MHC 분자에 전시된 항원조각을 인식한다. 활성화된 도움T세포는 다른 림프구들을 활성화시키는 사이토카인(cytokine)을 분비한다. 세포매개 면역반응(cell-mediated immune response)에서 활성화된 세포독성 T세포(cytotoxic T cells)는 감염세포를 파괴한다. 체액성 면역반응(humoral immune response)에서 항체는 식세포활동을 촉진하거나 보체에 의한 세포분해를 촉진하여 항원을 제거한다.
- 능동면역(active immunity)은 감염이나 인위적인 예방접종으로 형성된다. 수동면역(passive immunity)은 항체 전달을 통해 신속한 단기 방어를 가능하게 한다.
- 면역거부는 한 개인의 조직이나 세포를 다른 사람에게 전달할 때 일어난다. MHC 분자는 조직이나 기관이 이식될 경우 거부반응을 일으키게 하는 요인이다. 골수이식에서 이식된 림프구는 수혜자 측에 이식된 대숙주반응을 야기할 수 있다.

2. 자연감염 후에 생기는 면역기억은 예방접종 후에 생기는 면역기억과 기본적으로 다른가? 설명하라.

개념 47.4

면역계 기능 손상은 병을 일으키거나 악화시킨다

- 진초염 같은 앨러지의 경우, 항체와 앨러젠 사이의 상호작용이 면역세포로부터 히스타민과 여러 매개체를 분비하게 한다. 다발성 경화증과 같은 자가면역질환(autoimmune disease)은 면역계가 자기관용 능력을 잃어버릴 경우 발생한다. AIDS는 후천성 면역결핍증으로 인간면역결핍바이러스(HIV)의 감염에 의해 유발된다.
- 몇몇 병원균들은 항원변이, 잠복 및 직접적인 면역계 공격 등의 방법을 동원하여 면역반응을 회피하거나 회피한다. HIV 감염은 도움T세포를 파괴하여 환자를 질환에 취약하게 만든다. 암에 대한 면역방어는 주로 암을 유발하는 바이러스나 바이러스를 함유한 암세포를 대상으로 작동한다.

3. HIV 바이러스 감염은 AIDS 증후군을 가진 것과 동일하게 여겨질까? 설명하라.

생각해 보자

수준 1: 지식/이해

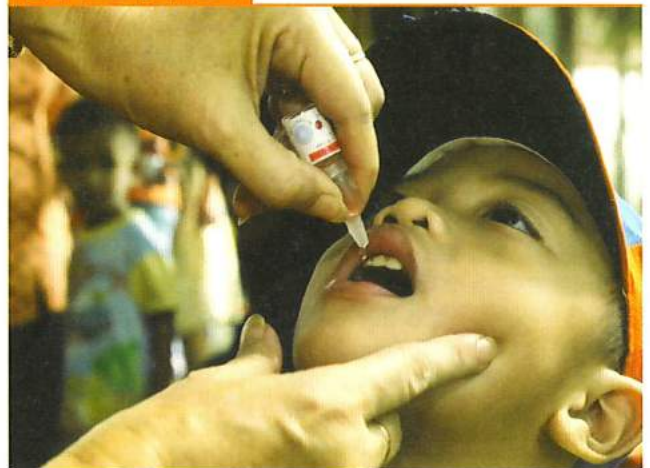
- 다음 중 곤충의 면역에 속하지 않은 것은?
 - 효소 작용에 의한 병원균을 죽이는 화학물질의 활성화
 - 자연살상세포의 활성화
 - 해모구에 의한 식세포작용
 - 항미생물펩타이드 생산
- 항원수용체나 항체의 어느 부분이 에피톱에 결합하는가?
 - 꼬리 부분
 - 중쇄의 불변 영역
 - 중쇄와 경쇄가 합쳐진 변이 영역
 - 경쇄의 불변 영역
- 작동B세포(형질세포)와 세포독성T세포의 차이점을 잘 설명한 것은?
 - B세포는 능동면역, 세포독성T세포는 수동면역에 관여한다.
 - 병원균이 있을 때 B세포는 맨 처음 작용하고 그 다음에 세포독성T세포가 작동한다.
 - B세포는 병원균에 대한 항체를 분비하고 세포독성T세포는 감염된 숙주세포를 죽인다.
 - B세포는 세포성 면역반응을 매개하고 세포독성T세포는 체액성 면역반응을 매개한다.

수준 2: 응용/분석

- 아래 서술에서 맞지 않은 것은?
 - 항체는 하나 이상의 항원부착부위를 가진다.
 - 림프구는 여러 다른 항원에 대한 수용체를 가지고 있다.
 - 항원은 여러 다른 에피톱을 가질 수 있다.
 - 간은 한 종류의 MHC 분자를 만든다.
- 일란성 쌍생아에서 다음 중 어떤 것이 같을까?
 - 생산되는 일련의 항체
 - 만들어지는 MHC 분자 세트
 - T세포 항원수용체 세트
 - 자기 반응성으로 간주되어 제거되는 면역세포 세트

수준 3: 종합/평가

- 예방접종으로 그의 수가 증가되는 것은?
 - 병원균을 인식하는 여러 다른 수용체의 종류
 - 병원균에 결합할 수 있는 수용체를 가진 림프구
 - 면역계가 인식할 수 있는 에피톱
 - 항원을 전시할 수 있는 MHC 분자
- 다음 중 바이러스가 적응면역을 피하게 도와주는 것이 아닌 것은?
 - 표면단백질 유전자에서의 빈번한 돌연변이
 - 감염세포가 MHC 분자를 많이 만들지 못하도록 유도
 - 다른 바이러스의 단백질과 비슷한 단백질 생산
 - 도움T세포를 감염하여 죽임
- DRAW IT** 두 에피톱을 가진 연필 모양의 단백질을 생각해 보자. Y 에피톱("지우개" 부분)과 Z 에피톱("연필심" 부분). 이들은 각각 항체 A1과 A2에 의해 인식된다. 대식세포의 식세포활동을 자극하는 항체-항원 복합체를 묘사하고 각 부분을 명시하라.
- MAKE CONNECTIONS** 클론선택설과 획득형질 유전에 대한 라마르크(Lamarck)의 생각과 비교하라.
- 진화적 관점**
무척추동물의 방어 기작 하나를 설명하고, 이러한 기작이 어떻게 척추동물의 면역계로 적응 진화되었는가를 설명하라.
- 과학적 탐구**
혈액에 존재하는 세균의 지질다당체(lipopolysaccharide, LPS)는 패혈증 유발의 주된 원인이다. 여기 정제된 LPS와 특정 TLR 유전자에 변이를 가지고 있는 여러 생쥐 종이 있다. 학생들은 어떻게 하면 이러한 생쥐를 이용하여 TLR에 의한 신호전달을 막는 약이 패혈증 치료에 쓰일 수 있음을 알아낼 수 있을까?
- 글쓰기: 정보**
모든 핵을 가진 세포 가운데 B세포나 T세포만이 그들의 발달과정에서 DNA를 잃어버린다. DNA는 유전정보물질이라는 생명과학 핵심 명제에 대하여, 세포 생성과정에서 필요한 유전정보와 개체가 생성될 때의 필요한 유전정보를 고려하여 이러한 유전자 손실이 어떠한 의미를 가지고 있는지를 100~150 단어로 요약하라.
- 종합적으로 생각해 보기**



소아마비 경구용 백신을 한 소년의 입에 넣는 사진이다. 소아마비는 신경세포를 감염하는 바이러스에 의해 유발된다. 우리 몸은 새로운 신경세포 잘 만들지 않는다. 이러한 사실에 비추어 소아마비 백신은 체액성 면역반응뿐만 아니라 세포성 면역반응을 자극해야 한다. 왜 그럴까?

정답은 부록 A 참조