

진화

박스 7-2



재조합된 림프구 수용체의 진화

과학자들은 어떻게 V(D)J 재조합이 진화되어 왔는가를 서서히 이해하기 시작했다. 척추동물의 적응면역체계의 BCR과 TCR이 재조합 유전학에 의해 만들어지는 유일한 면역 수용분자가 아니라는 사실에 대한 평가와 함께 이해되었다.

면역글로불린-유사 수용체가 초기 유악 척추동물(jawed vertebrates) 만큼 초기의 종들에서 동정되었다. 그러나 현존하는 유일한 턱이 없는 척추동물(무악류)인 먹장어와 칠성장어에 대한 심화분석에 의하면, TCR이나 BCR V(D)J 절편들, RAG1/2 유전자 또는 원시적인 구조조직합성 복합체(MHC) 시스템에 대한 존재의 증거가 없다. 이것은 RSS-기반의 재조합으로 생성된 적응면역 수용체의 세트가 아마도 5억 년 전에 유악 척추동물에서 처음 생겨났음을 말해준다(그림 1).

적응면역 시스템 발달의 원동력은 아마도 원시 유전체에 전이인자(transposable element)의 형태로 원시 RAG1 유전자가 삽입된 것일 것이다. 이 가설은 다음의 몇몇 관찰과 실험으로 지지받고 있다.

- RAG1의 DNA 결합 부위가 알려진 전이인자의 그것과 놀라울 정도로 유사하며 초파리, 모기, 누에 그리고 붉은밀가루갑충 등의 종에서 발현되는 *Transib* 전이효소 가계의 것들과 진화적으로 가깝다.
- Ig와 TCR 유전자 절편의 역위반복서열이 다른 전이인자에서 보이는 역위반복서열과 구조적으로 유사하다.
- DNA 머리핀 중간체를 만드는 RAG1의 작용기전이 특정 전이효소의 작용을 연상시킨다. 예를 들어 초파리의 또 다른 계통 분류학적으로 보존된 전이인자인 HERMES 전이인자는 V(D)J 재조합의 머리

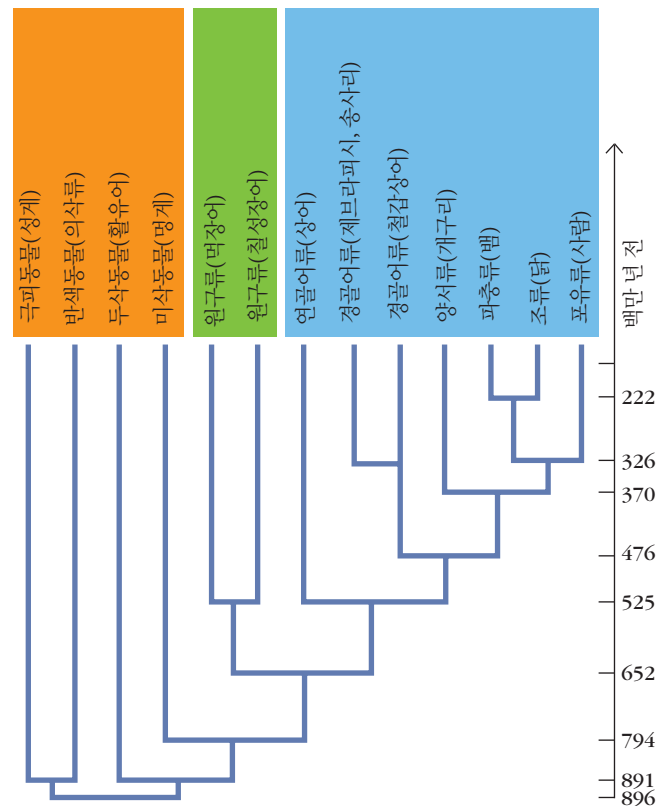
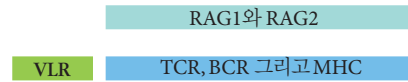


그림 1

RSS-의존성 재조합 기반의 적응면역 시스템의 출현은 턱을 가진 척추동물의 첫 출현과 동시에 일어났다. SR = 스캐빈저 수용체(scavenger receptor) [그림 1에서 개작됨. M. F. Flajnik and M. Kasahara, 2010, *Origin and evolution of the adaptive immune system: Genetic events and selective pressures*, Nature Reviews Genetics 11:47–59.]

핀-형성 기전을 통한 이중-DNA 사슬 절단에 의해 유도되는 것을 보여준다.

- 생체외 실험에서 RAG 단백질이 RSS를 포함

하는 조각을 아무 관계없는 대상 DNA로 전이시키는 능력을 가지고 있다.

진화

박스 7-2

최근의 생각은 원시 항원 수용체 유전자 안에 전이인자가 들어오면서 수용체 유전자를 2개 또는 그 이상의 조각으로 분리시켰다는 가설을 지지한다. 이 가설은 하등 척삭동물에서 전이인자의 공격의 기질을 제공할 수 있는 BCR과 TCR V 부위와 관련된 유전자가 존재하는 것으로 지지된다. 전이인자가 나중에 유전자에서 제거되어 나오면, RSS는 그냥 남아있게 된다. 이런 전이가 계속 반복되고 유전자 복제가 되면 오늘날 우리가 아는 TCR과 BCR 유전자 좌위가 만들어진다. 흥미롭게도, 계통발생에 대한 우리의 지식은 척추동물의 탄생 무렵 전이인자가 삽입될 때에 두 번에 걸쳐 유전자 복제가 일어났음을 암시한다.

적응면역 수용체 분자의 진화에 대한 더 많은 것들이 아직도 남아 있다. 첫 번째 전이의 대상이 되었던 원시 항원 수용체의 특성은 어떠했을까? 어느 단계에서 RAG2 유전자가 RAG1의 요소로 연합되었을까? 생계에 완전히 재배열된 V(D)J 유전자가 존재하는 상어와 같은 종에서 어떻게 Ig 수용체의 진화를 설명할 수 있을까?

최근의 증거들은 항원 수용체를 만드는 재조합 수단은 척추동물의 RSS-기반의 Ig와 TCR 시스템에 국한되지 않는다는 것을 시사하고 있다. 칠성장어와 먹장어 같은 무악 어류는 분열과 분화를 자극할 수 있는 림프구와 유사한 세포를 가지고 있다. 더욱이 이 세포들은 항원으로 면역시키면 특이 응집소를 분비하며, 혈청 내 고농도의 응집소들은 이차 면역 이후에 분비된다. 이는 면역학적 기억이 이들 물고기에게 존재한다는 것을 의미한다. 이 림프구-유사 세포들은 적응면역의 모든 특성을 다 표현하는 것으로 보이지만, 그들이 분비하는 응집소는 아직 Ig-유사 구조를 가진 것 같지는 않다. 응집소의 분석으로 활성화된 칠성장어의 '림프구'가 상당량의 류신이 풍부한 반복서열(LRR)을 가

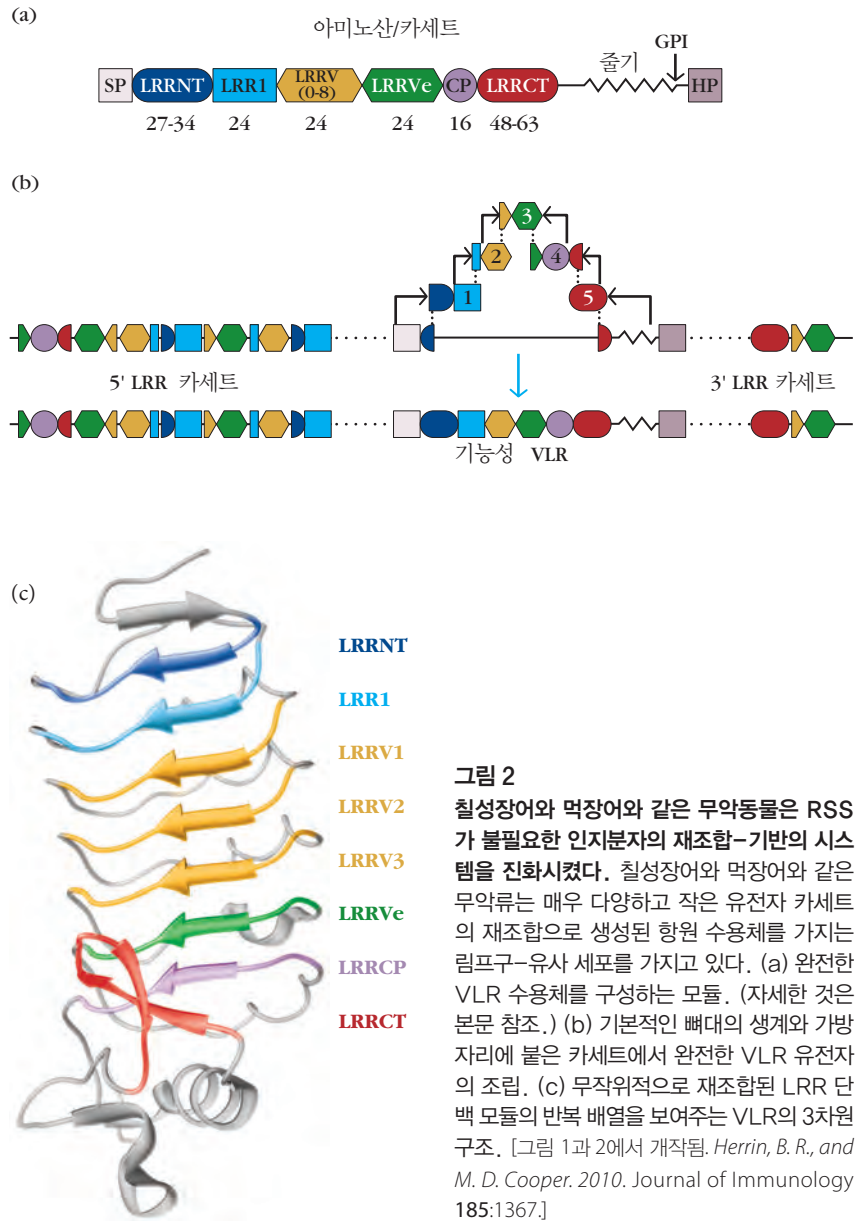


그림 2

칠성장어와 먹장어와 같은 무악동물은 RSS가 불필요한 인지분자의 재조합-기반의 시스템을 진화시켰다. 칠성장어와 먹장어와 같은 무악류는 매우 다양하고 작은 유전자 카세트의 재조합으로 생성된 항원 수용체를 가지는 림프구-유사 세포를 가지고 있다. (a) 완전한 VLR 수용체를 구성하는 모듈. (자세한 것은 본문 참조.) (b) 기본적인 뼈대의 생계와 가방 자리에 붙은 카세트에서 완전한 VLR 유전자의 조립. (c) 무작위적으로 재조합된 LRR 단백질 모듈의 반복 배열을 보여주는 VLR의 3차원 구조. [그림 1과 2에서 개작됨. Herrin, B. R., and M. D. Cooper. 2010. *Journal of Immunology* 185:1367.]

진 단백을 발현한다는 것이 밝혀졌다. LRR은 종종 단백질 인식하는 데 필요한 단백질 모티프이며, 이 모티프는 5장에서 설명된 Toll-유사 수용체(TLR)의 설명에서 이미 보여졌다. 칠성장어의 응집소 수용체는 림프구가 발생하는 동안 유전자 절편의 재조합으로 만들어지며, 이 물고기의 LRR 수용체 레

퍼토리는 매우 다양하다. 이 수용체들은 가변성 림프구 수용체(VLR) 분자라고 이름이 붙여졌다.

그림 2a는 VLR 분자들 중 하나의 단백질 모듈의 배열 예를 보여준다. 단백질의 아미노 말단은 가변서열(LRRVs)과 함께 최대 8개의 24-잔기 LRR 모듈의 시리즈와 연결된

진화

박스 7-2

한 27-34 잔기의 N-말단 류신이 풍부한 반복서열(LRR) 모듈 LRR1이 따라오는 불변의 신호서열이다. 분자의 C-말단에는, 24-잔기의 말단 LRRV 절편(LRRVe)이 48-63 잔기의 C-말단 LRR (LRRCT)로 끝나며, 짧은 16-잔기 연결 펩티드(CP)에 붙어 있다. VLR 분자는 글리코실-포스파티딜-이노시톨(GPI) 뿌리와 소수성 펩티드에 연결된 트레오닌과 프롤린이 풍부한 불변성 줄기에 의해 림프구막에 붙어 있다. 림프구 활성화로 GPI 뿌리의 포스포리파제 절단이 되고 수용성 형태의 VLR이 항원자극으로 림프구에서 해리되도록 해준다.

완성된 단백을 만드는 조립과정은 오직 림프구에서만 발생한다. 생계 DNA에서, LRR 카세트가 비암호화 DNA에 의해 나눠진 LRRNT와 LRRCT의 부분을 암호화하

는 서열로 구성된 LRR 유전자 뼈대의 측면에 붙어 있다(그림 2b). 림프구가 발생하는 동안 비암호화 서열은 가변성 LRR로 치환된다. 유전자 절편들은 유전자 전환과 유사하게 유전체 한쪽에서 다른 쪽으로 한쪽 방향으로만 복사된다. 각 칠성장어 림프구는 한 대립유전자에서 독특한 VLR 유전자를 발현하며 레퍼토리의 다양성은 오직 림프구의 수만큼으로 제한된다.

그림 2c는 이 수용체들 중 하나의 구조를 X선 회절결정구조 모델로 만든 그림을 보여준다. 주로 β 구조로 된 여러 서열들을 비교해 보면 서열 다양성이 분자의 오목한 부분(왼쪽)에 집중되어 있으며, LRR 카세트의 고유한 다양성의 특징이 되는 것을 보여준다.

두 LRR-기반의, 그리고 V(D)J 기반의 재조합으로 유래된 면역 수용체의 세트가 조

상 종들 사이에서 나란히 존재했는가? 이것은 우리가 알지 못한다. 칠성장어와 먹장어를 제외한 무척추동물들은 4억 년 전에 멸종해서 턱이 있는 척추동물의 조상으로 생각되는 갑주어의 잔존 화석으로만 접근할 수 있다. 한 이론이 VLR 제조합 시스템이 먹장어와 칠성장어의 공통조상에서 진화되었고 다른 무척추동물이 환경의 공격에 굴복하는 동안 생존할 수 있는 능력을 주었다고 할 수 있다. 다른 설명으로는, VLR과 Ig-기반의 시스템이 한 시스템이 상실될 때까지 두 타입의 수용체를 다 가지고 있는 림프구와 함께 한동안 공존했을 수 있다.

척추동물 항원 수용체를 만드는 재조합 유전학은 면역학자들이 예전에 생각했던 그런 독특한 기전은 아닐 수도 있다.