

## 제12회 137억년 우주의 진화 5강 노트

(박문호 박사님 강의를 요약 정리한 내용입니다)

오늘은 지난 시간 혈액을 공부했으므로 연관된 분야인 면역을 공부한다

혈액 속에는 단백질, 미네랄 등 온갖 것이 다 있다. 혈액의 중요한 특징은 적혈구, 백혈구, 림프구 등 살아 있는 세포가 혈액을 통해서 온 몸으로 이동이 가능하다. 심장이나 간 세포 등 조직에 있는 세포들은 자기의 자리를 이탈할 수 가 없다.

인류 역사상 5억, 2억, 5천만명이 죽은 전염병이 있었다. 천연두, 페스트, 스페인 독감으로 죽은 사람들이다. 1967년도에도 천연두로 200만명이 죽었다. 그러나 2020년도에 천연두로 죽은 사람이 단 한 명도 없다. 1980년 WHO가 천연두 박멸을 선언했다. 1500년도 초기에 잉카제국 인구가 2000만명에 달했다고 한다. 그러나 스페인의 침공 이후 몇 십 년 만에 인구의 90%이상이 괴멸 당했다. 유럽 사람들과 같이 들어온 전염병 때문이었다. 전염병은 과학적 측면뿐만 아니라 인류사 전체를 보는 중요한 관건이다.

천연두의 감염원은 smallpox라는 바이러스이고, 페스트는 박테리아이다.

페스트는 1차 유행이 541년 유스티니아누스 시대에 이집트에서 시작해 지중해 지역과 유럽으로 번졌고, 2차 유행은 1343년 중앙아시아에서 시작하여 중동과 유럽으로 번졌으며, 그리고 3차유행기는 1866년도에 중국에서 시작하여 전 세계로 번졌는데 특히 인도와 미국 서부 지역의 피해가 컸다.

혈액형은 항원(antigen)으로 분류한다.

	A형	B형	AB형	O형
항원	A	B	A, B	없음
항체	b	a	없음	a, b

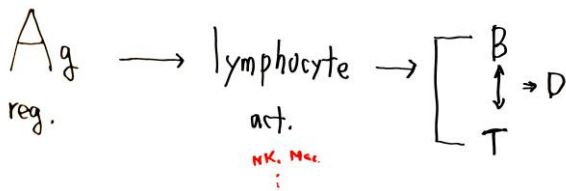
A형의 항원은 A 이고, 항체는 b를 갖고 있다. 따라서 B항원이 들어오면 항체 b가 공격을 해서 피를 응고시킨다. A형인 사람은 B항원을 갖고 있는 B형과 AB형 피를 수혈 받을 수 없다. 반면 AB형은 항체가 없으므로 모든 형의 피를 수혈 받을 수 있다.

항원(antigen)과 항체(antibody) 개념이 쉽지 않다.

Antibody는 plasma cell이 내 뿜는 이온 채널이고, antigen은 recognized molecular by TCR(T cell receptor)이다.

항체는 B cell의 일종인 plasma cell이 내 뿜는 단백질이고, 항원은 T cell에 의해 감지되고 정체가 탄로난 분자이다. 이 모든 것이 혈액과 관련이 있다. 그리고 림프와 연결되어 있다.

Antigen에는 기생충, 곰팡이, 박테리아, 바이러스 등이 있다.

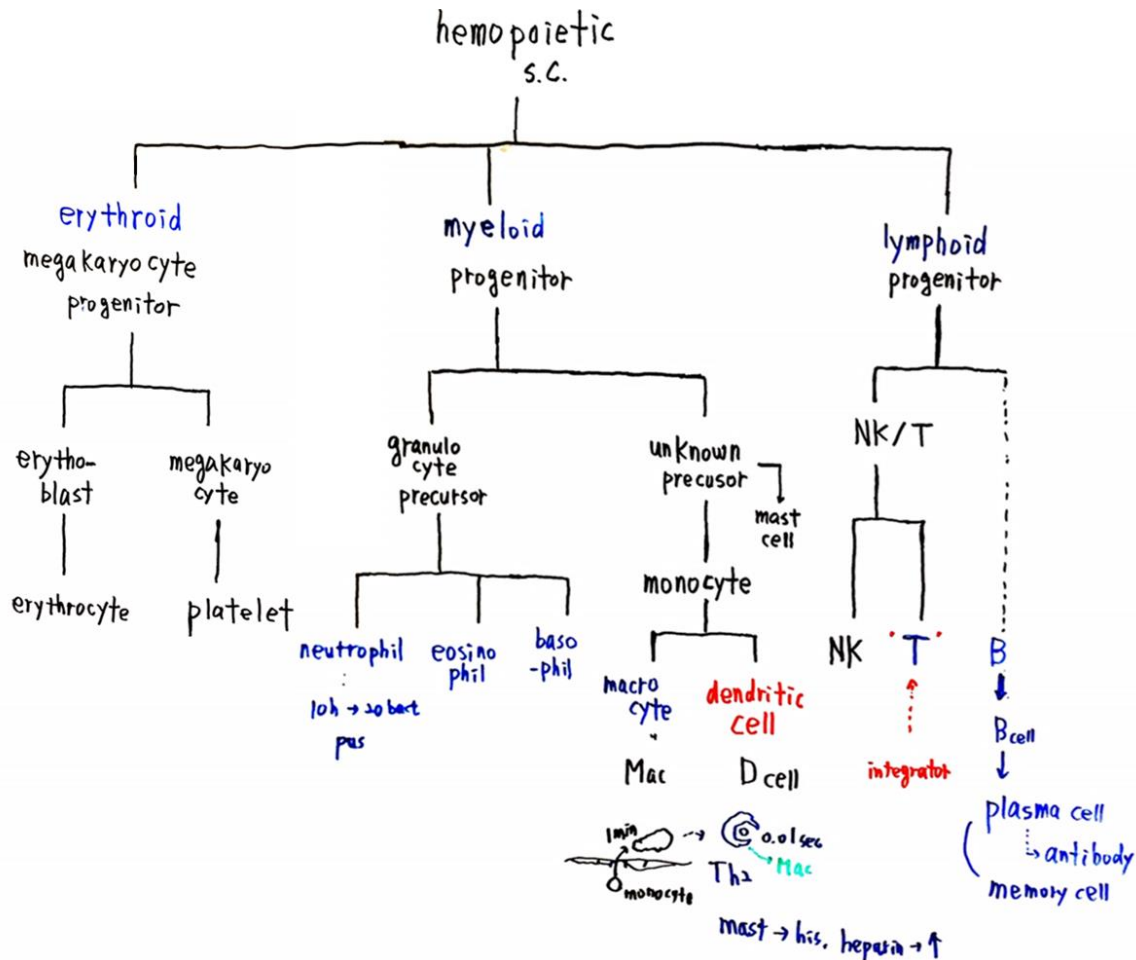


먼저 Ag(antigen)을 recognize해야 한다. 그러면 lymphocyte의 activation이 일어난다. Lymphocyte의 activation이 일어나면 림프절이 부풀어 오른다. 림프구(lymphocyte)가 활성화 되면 D cell의 매개에 의해 T cell과 B cell이 상호 작용을 한다.

림프구(lymphocyte)의 기원을 알아야 한다.

Hemopoietic stem cell에서 시작한다.

3개의 family로 시작한다. erythroid, myeloid, lymphoid 가문이다.



Erythroid megakaryocyte progenitor가 erythroblast와 megakaryocyte로 갈라지고, erythroblast에서 적혈구 (erythrocyte)가 나오고, megakaryocyte에서 혈소판(platelet)이 나온다.

Myeloid progenitor는 granulocyte precursor와 unknown precursor로 나뉜다.

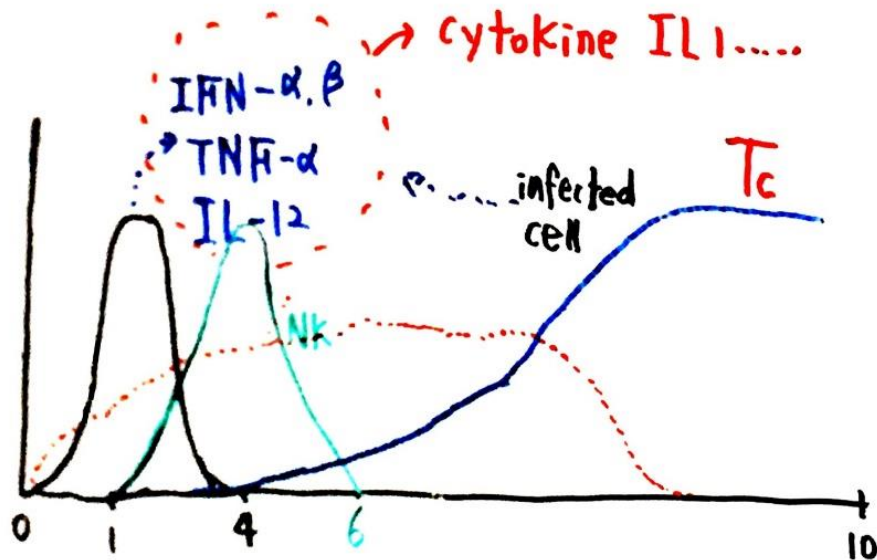
Granulocyte precursor에서 호중구(neutrophil), 호산구(eosinophil), 호염구(basophil)가 나온다. 백혈구의 일종이다.

Unknown precursor에서 mast cell과 monocyte가 나온다. Monocyte에서 dendritic cell이 나온다.

Monocyte가 혈관을 빠져 나오면 대식세포(macrophage)가 된다.

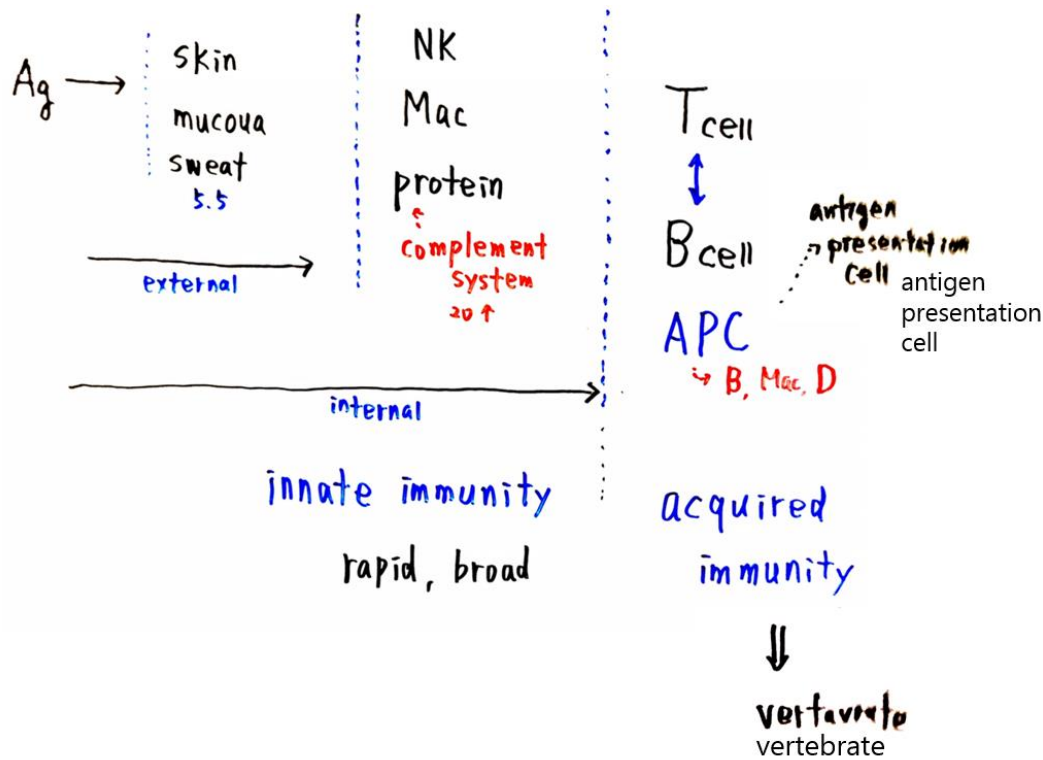
Lymphoid progenitor에서 두 갈래로 나누어져, 한 쪽에서는 NK 세포와 T 세포가 나온다. 또 한 갈래에서 B 세포가 나온다.

초기에는 macrophage와, NK 세포가 대응을 하지만 일정 기간이(1주일 정도) 지나면 Tc 세포와 B 세포가 대응한



여기에서 바이러스 제압이 실패하면 엄청난 재앙이 올 수 있다.

1967년도에 천연두로 200만명이 죽었었다는 것을 기억해야 한다.



Ag(antigen)에는 기생충, 곰팡이, 박테리아, 바이러스 등이 있다.

포유류의 external 맨 처음 방어선이 skin이다.

다음은 점막(mucosa)이다. 점막이 건조하면 세균이 쉽게 통과한다. 그래서 물을 자주 마시라고 한다.

세 번째는 땀(sweat)이다. 땀의 pH는 5.5정도이다. 상당히 강한 산성이다. 땀에서 세균의 세포벽을 분해하는 효소가 나온다. 외부 1차 방어막이 뚫리면 2차 내부(internal) 방어 기제가 작동한다.

이때부터 NK(natural killer), Mac(macrophage), 그리고 protein(complement system)이 작동한다.

Mac는 세균을 삼킨다. NK cell은 세포에 구멍을 낸다. 그러면 그 구멍 속으로 Na가 들어가고, 삼투압에 의해 물이 들어가 세포가 터져 죽는다.

Complement system에는 20 여가지 단백질이 있다. 병원균을 죽이기 쉽도록 도와 준다.

여기까지를 선천적 면역(innate immunity)이라고 한다. 모든 인류가 다 갖고 있다.

대상이 광범위하고 신속하게 처리된다.

이후의 면역을 획득 면역(acquired immunity)이라고 한다. Antigen specific activation이다.

항원에 특화된 활동이 이루어진다. 이것을 예방 접종 했다고 한다. 백신을 맞고 면역을 얻었다고 한다.

포유류만이 획득면역이 가능하다.

이곳의 주인공은 T세포와 B세포이다. 이 둘이 어떻게 상호작용하는가 하는 것이 면역학 내용의 1/2이다.

T 세포를 면역의 통합자라고 한다.

T세포와 B세포의 상호 작용을 매개하는 것이 D 세포이다.

그리고 항원제시세포(APC: antigen presentation cell)의 개념도 중요하다.

APC에는 B 세포, Mac, D 세포이다. 이 중에서도 D 세포가 가장 중요하다.

면역학에서 중요한 개념들이다.

phagocytosis : 1908

immunity tolerance 1960

monoclonal antibody 1984

MHC-mediated 1996  
cell immunity  
Tc humoral im.  
Bcell

Dendritic cell 2011

Phagocytosis(식균작용): 러시아 과학자 메치니코프가 1882년 발견, 그 공으로 1908년 노벨상 수상

Immunity tolerance(면역 관용): 1960년 버넷이 획득면역관용 발견의 공으로 노벨상 수상

Monoclonal antibody(단일클론항체): 한 종류의 plasma cell에서 만들어진 한 종류의 항체만을 단일클론 항체라 한다. 1975년 Georges Kohler와 Cesar Milstein이 monoclonal antibody 합성에 성공한 골로로 1984년 노벨상을 수상했다.

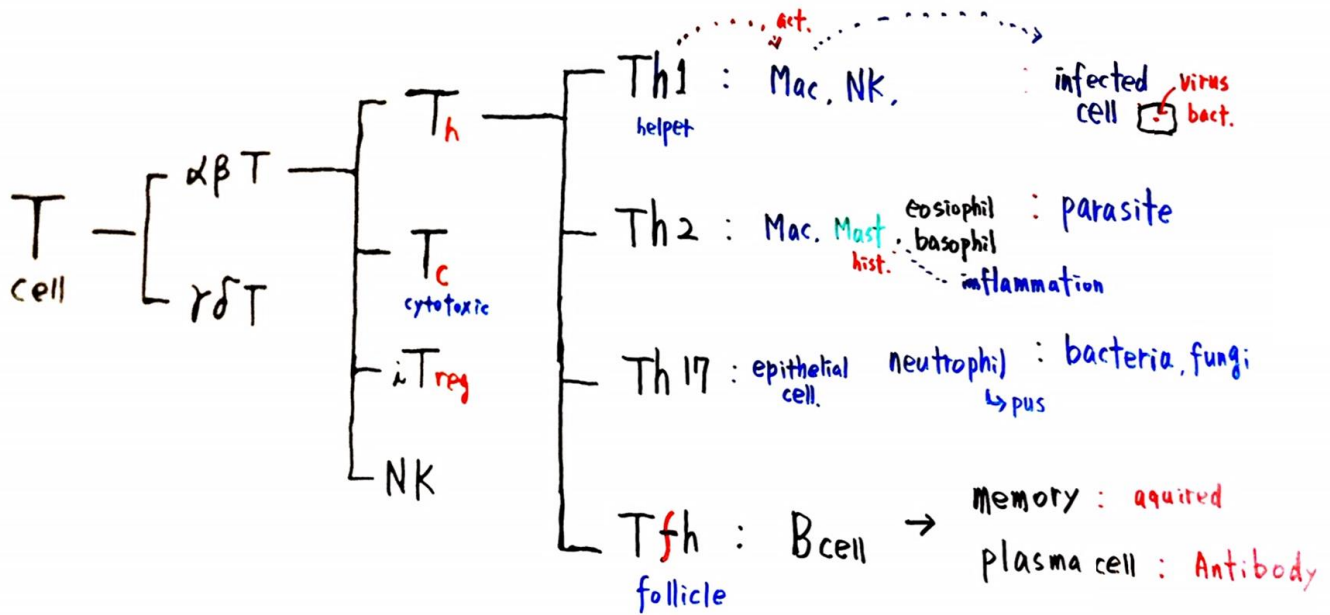
MHC(major histocompatibility complex)-mediated cell immunity : 간단히 세포성 면역(cellular immunity)이라고 한다. 세포성 면역에 반대되는 개념이 체액성 면역(humoral immunity)이다. 세포성 면역(細胞媒介免疫)은 세포가 자기와 비자기를 구별해내서 비자기 세포를 파괴하는 면역 과정을 말한다. 세포성 면역의 대표 주자가 Tc 세포이다.

체액성 면역은 백혈구의 일종인 B세포에 의하여 만들어진 항체에 의해 이루어지는 면역 반응을 말한다. 대표 주자는 B 세포이다.

Dendritic cell

수지상 세포는 19 세기 후반에 Paul Langerhans (따라서 Langerhans 세포)에 의해 기술되었다. 수지상 세포라는 용어는 1973 년 Ralph M. Steinman과 Zanvil A. Cohn에 의해 만들어졌다. 적응 면역 반응에서 수지상 세포의 중심적인 역할을 발견한 공로로 Steinman은 2011 년에 노벨상을 수상했다.

T cell에 대하여 알아본다



T cell에는  $\alpha, \beta$  T cell과  $\gamma, \delta$  T cell이 있다.  $\gamma, \delta$  T cell은 주로 소장 벽에 많이 있다.

$\alpha, \beta$  T cell에는 4가지가 있다. Th(T helper cell), Tc(cytotoxic T cell), iTreg(regulatory T cell), 그리고 NK cell이 있다. Th도 Th1, Th2, Th 17, Tfh 4가지가 있다. Tfh 는 follicular helper T cell 인데 Tfh 의 영향을 받아 B 세포에서 항체가 만들어 진다.

Th 1은 Mac와 NK 세포를 자극하여 감염된 세포(Infected cell)를 처리하게 한다.

Ag가 우리 몸으로 들어오면 세포사이(간질액, 혈관, 림프액)에 존재하든지 세포 안에 존재한다.

세포 밖에 있는 Ag를 처리하는 것을 humoral immunity라고 한다. Ag가 세포 안에 들어와 있으면 cellular immunity로 처리해야 한다.

Th 2는 Mac와 mast cell을 자극하여 parasite를 처리하게 한다. Mast cell은 Mac가 빠져 나가기 쉽도록 histamin과 heparin을 분비하여 혈관을 확대시킨다. 이것이 염증(inflammation)이다. 염증은 선천적 면역의 핵심이다. 염증은 붓는 것이다. 즉 주변 모세혈관이 굵어 지면서 monocyte와 NK 세포가 빠져 나오는 현상이다. Monocyte가 빠져 나오는데 1분 걸린다. 빠져 나온 monocyte가 Mac가 되고, Mac가 박테리아를 삼키는데는 0.01초 밖에 걸리지 않는다.

스트레스를 받으면 몸 전체에서 염증반응이 일어난다. 이것이 노화의 주범 중 하나이다.

스트레스 받지 않아야 한다. 암, 자가면역질환, 염증반응, 스트레스 등이 면역학이란 범주 속에 들어 있다.

기생충 처리에는 eosinophil과 basophil도 참가한다.

Th 17은 neutrophil을 자극하여 세포 바깥에 있는 박테리아와 곰팡이를 처리하게 한다.

Neutrophil은 수명이 10시간 정도인데 그동안 혈관 밖으로 빠져 나와 20여개의 박테리아를 잡아 먹는다.

혈관 밖으로 빠져 나오기 위해서 Th 17의 작용을 받아 epithelial cell이 늘어나야 한다.

Neutrophil의 죽은 잔해가 고름(pus)이다.

인류가 전염병에 대한 대응력이 커진 중요한 이유가 위생환경의 개선이다. 비누가 혁명을 일으켰다.

다음은 하수도 시설이다. 피부병과 기생충은 거의 없어졌다.

인류는 몸으로 들어오는 이물질의 정체를 알게 되었다. 알게 된 것이 100년도 되지 않았다.

Tfh 는 B 세포를 자극하여 memory B cell과 plasma cell로 분화 시킨다. Memory B cell이 만들어 지는 것을 후천적 면역(acquired immunity)을 획득했다고 한다. Plasma cell이 antibody이다.

## 2교시

모든 학문은 언어학이다. 모든 언어에는 알파벳이 있고, 지구상 어떤 언어도 알파벳이 30개를 넘지 않는다.

그 알파벳을 몸에 익히지 않으면 언어를 배울 수 없다.

어떤 학문이든 처음 접했을 때 다른 것 하지말고 기본 용어 30개를 익혀야 한다.

용어 30개가 그 학문의 90%이다. 모든 학문이 동일하다.

기본 용어가 몸에 심어질 때까지 승부를 봐야 한다. 1달이라도 투자해야 한다.

그러면 10년이 편해진다. 계속 미루면 결코 접근할 수 없다.

“10시간 열심히해서 10년을 편안하게”가 박자세 모토이다.

자연에는 알파벳이 더 적다. DNA에는 알파벳이 아데닌, 구아닌, 시토신, 티민 4개이다. 4개로 30년 공부한다.

주기율표는 알파벳이 90개이다. 그것도 인수분해하면, 10개로서 90개 모두 설명이 가능하다.

그 10개도 양성자 하나로 수렴된다. 모든 학문이 30개에서 마지막에는 하나 혹은 둘로 수렴될 수 있다.

대부분의 사람이 30개 관문에서 좌절한다. 즉각적 보상을 찾는다. 지연된 보상을 회피한다.

30개 관문만 넘어 서면 평지가 나온다. 지연된 보상을 추구해야 한다.

면역은 전투가 아닌 전쟁이다. 전쟁은 수 많은 전투로 구성되어 있다.

전투에 지면 수십, 수백명이 죽지만, 전쟁에 지면 수백만, 수천만명이 죽을 수도 있다.

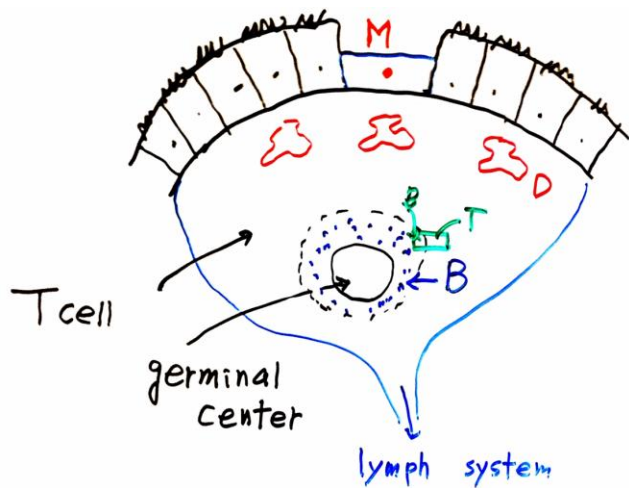
코로나 19는 전투가 아닌 전쟁이다. 국가적 역량이 차이가 난다. 이 전쟁을 잘못하면 한 나라가 엄청난 피해를 볼 수도 있다. 면역학을 생물학의 한 분야가 아니라 정치학이라고 생각해야 한다.

면역학도 이미지와 상징(언어)의 결합이다.

소장 안에 엄청나게 많은 림프절이 있다.

소장에 있는 림프 시스템이다.

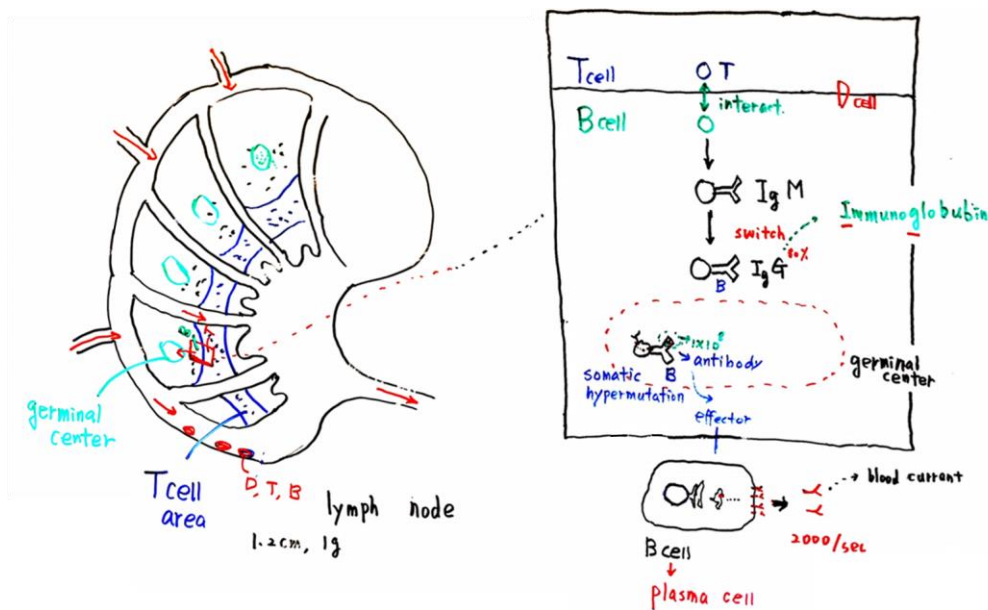




맨 위가 소장 상피 세포 이다. 가운데 있는 것이 M 세포이다. 붉게 표시한 것이 D 세포이다. 소장의 길이가 7.5m 이므로 D 세포가 굉장히 많이 있다. 중앙에 ring 모양이 있고 ring 안에 core가 있다. Core 구조가 germinal center이고 ring 안에 B 세포가 있다. 바깥 쪽으로는 T 세포가 있는 영역이다.

다음은 림프절(lymph node)이다. 림프절의 크기는 1.2cm 정도이고 무게는 1g 정도이다.

림프절에 있는 세포를 모두 모으면 브레인 크기 정도가 된다.



림프절(lymph node) 구조이다. 파란색으로 표시한 지역이 T 세포가 있는 지역이다. B 세포는 T 세포와 인접해서 있다. 그래서 T세포와 B 세포의 상호 작용이 일어나게 되어 있다. B 세포 구역에 녹색으로 표시된 부분이 germinal center이다. Ag가 들어오면 B 세포들이 Germinal center에 많아지게 되어 germinal center가 부어 오른다. 이런 현상을 "말 섰다"고 한다. 즉 다친 곳이나 상처 등으로 인해 "림프절"이 부풀 상태이다.

림프관 벽에는 D, T, B 세포들이 모두 대기하고 있다. 림프액이 지나갈 때 이 세포들을 만나게 되어 있다.

T세포가 B세포가 만나는 부위를 보자.

T 세포와 B 세포가 있는 경계지역에서 T세포가 B세포와 상호 작용을 한다. 그것을 D 세포가 매개한다.

그러면 B 세포의 antibody인 Ig M(immunoglobulin M)이 Ig G로 바뀐다. Ig G는 혈액의 80%를 차지한다.



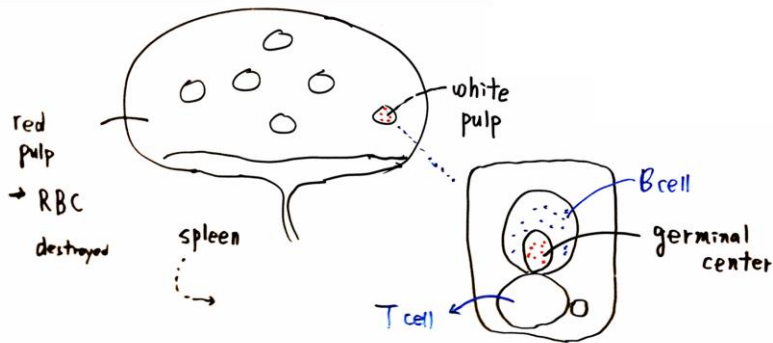
Ig G가 germinal center로 이동한다.

Germinal center에서 antibody의 binding site에 1억개 정도의 돌연변이가 일어 난다.

그래서 수 천만 개의, 경험해 보지 못한 바이러스가 들어와도 대항할 수 있는 메커니즘이 가능해 진다.

면역의 상상할 수 없는 다양성이 가능해 졌다. 이 것을 somatic hypermutation이라고 한다.

B 세포가 거품 같은 plasma cell이 된다. Plasma cell에서 방출하는 이온채널이 antibody이다. 하나의 세포가 초당 2000개의 antibody를 방출한다. Antibody는 B 세포가 뱉어내는 단백질이다. 이 현상이 림프절(lymph node)에서 일어 난다.



지라(spleen)의 구조이다.

White pulp와 red pulp가 있다. Red pulp는 오래되거나 상처 난 적혈구(RBC)를 분해한다.

white pulp는 germinal center를 둘러 싸고 B 세포 영역이 있고, T 세포 영역이 붙어 있다.

Spleen은 적혈구 분해와 혈류를 타고 들어오는 이물질을 걸러 내는 역할을 한다.

Bone marrow와 흉선(thymus)를 1차 림프 시스템이라고 하고, 이자(spleen)와 림프절을 2차 림프 시스템 이라고 한다. T cell의 이름 T는 thymus에서 유래했다. Thymus는 사춘기부터 줄어들어 50대에는 거의 없다.

흉선은 T세포를 훈련 시키는 곳이다. 나이가 들면 면역력이 떨어지는 이유이다.

이것들이 어디에서 있는가를 나타내는 용어들이다.

-ALT는 associated lymphoid tissue이다.

gut lymphoid tissue  
GALT associated  
DA LT TALT  
BA LT testis  
SA LT  
LA LT  
larynx  
larynx

GALT: gut associated lymphoid tissue

DALT: duct associated lymphoid tissue

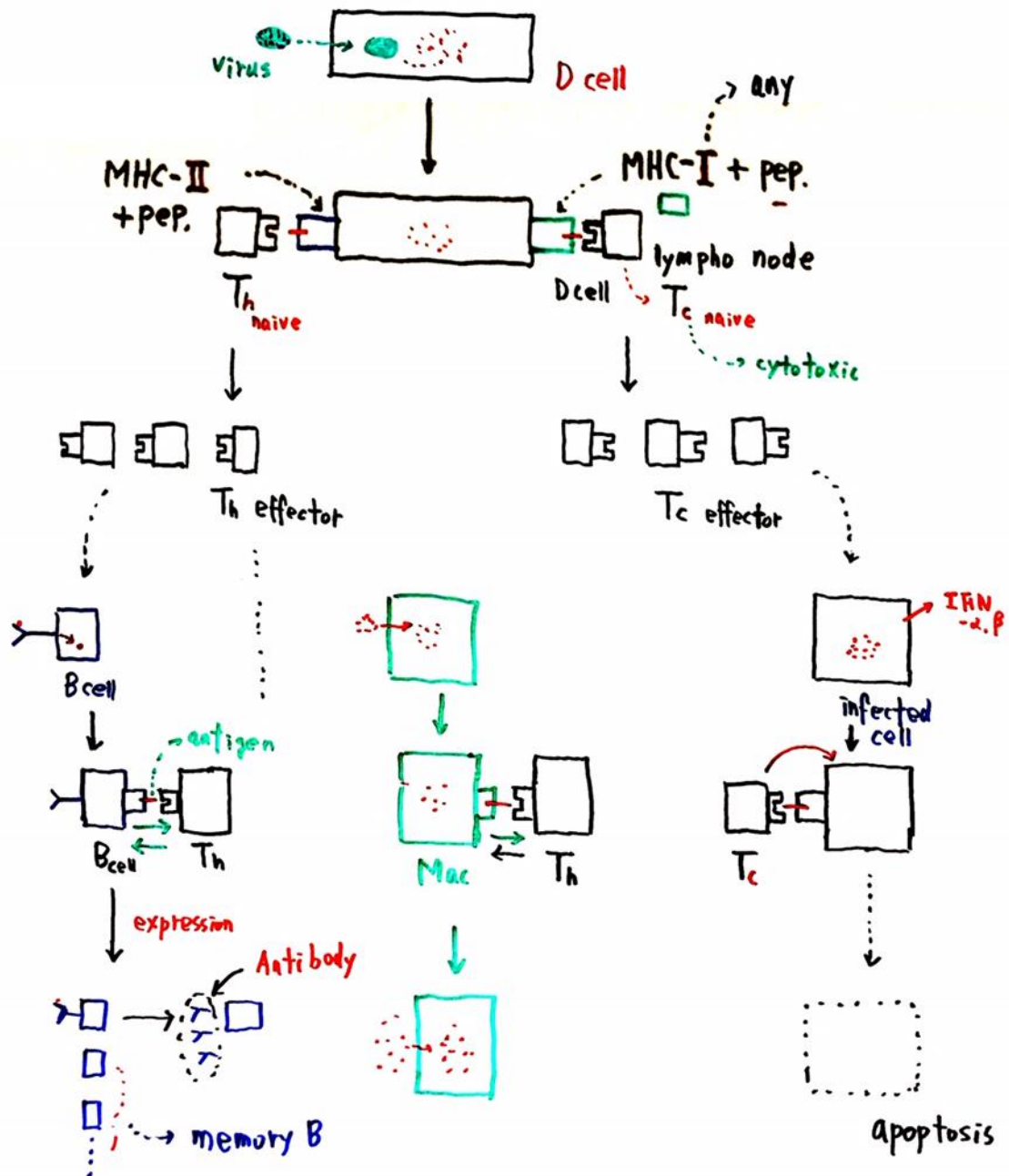
BALT: brachial associated lymphoid tissue

SALT: skin associated lymphoid tissue

LALT: larynx associated lymphoid tissue

TALT: testis associated lymphoid tissue

온 몸에 림프조직과 관련된 부위가 있다.



D cell이 바이러스를 삼킨다. 분해효소로 분해한다. D cell이 위치를 림프절로 이동한다. 삼켰던 단백질의 일부를 MHC-1 세포막 이온 채널에 peptide로 표시한다(빨간 막대). 세포성 면역에 해당된다. Tc naïve 세포에게 알려 준

다 Tc cell은 친입자를 죽일 수 있다. Tc의 c는 cytotoxic을 의미한다.

다른 쪽에는 MHC-2 세포막이온채널에 표시한다. Th naïve 세포를 만나 친입한 바이러스에 대하여 훈련시킨다.

두 갈래 모두 훈련 받은 세포들이 많이 만들어 진다. 이 훈련 받은 세포들을 effector라고 한다.

B 세포 중 하나가 친입자를 삼키고 그것을 Th 세포에게 제시한다(antigen express).

Th세포는 B세포가 제시한 antigen을 자신이 D 세포로부터 교육받은 것과 비교하여 confirm해 준다.

이 상황을 B 세포가 항원을 인식(recognize)했다고 한다.

그러면 B세포가 증식하기 시작한다. 이것이 monoclonal antibody 이다. 2가지로 갈라진다.

한 무리는 antibody를 혈류를 통해 전장으로 보낸다.

또 한 무리의 antibody는 memory B세포가 된다. 이 memory B세포를 이용하는 것이 백신이다.

Mac도 친입자를 삼키고 antigen을 Th 세포에게 express한다, Th 세포가 Mac에게 confirm해 준다.

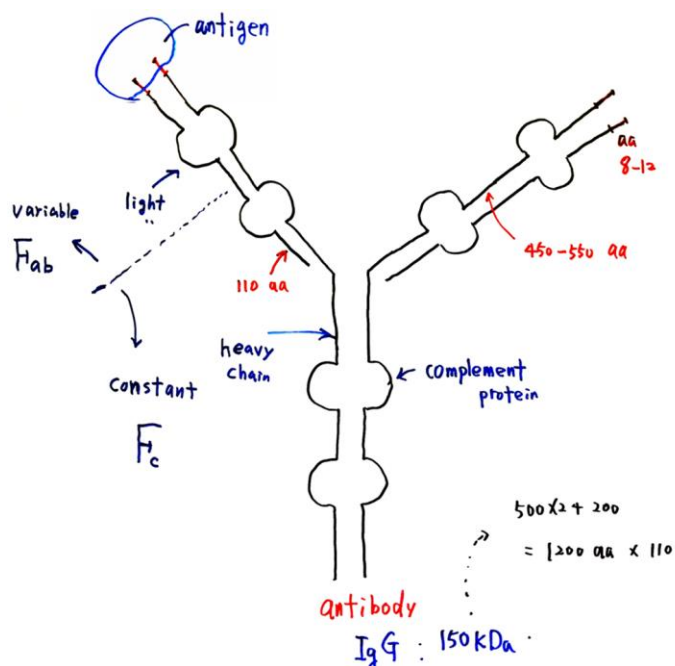
이로써 Mac가 antigen 을 recognize한다. 이때부터 Mac가 activation한다. 활성도가 20-100배 높아 진다.

Tc와 Th는 D cell과 만나는 방향에 의해서 결정된다. 모두 D 세포에 의해서 결정된다.

감염 세포(Infected cell)가 죽으면서 내는 경고 신호가 interferon(IFN)이다. IFN 뿐만 아니라 TNF와 IL을 포함한 전 체를 cytokine이라고 한다. Cytokine이 90여 가지나 된다.

감염 세포에게 Tc 세포가 하는 것이 apoptosis이다. 모든 가용 사용한 물질은 재 사용한다. Necrosis와 다르다.

위 그림이 면역학의 highlight이다.



Antibody의 구조를 그릴 수 있어야 한다.

Ig G type이다. Antibody와 immunoglobulin은 같은 말이다. Heavy chain과 light chain으로 구성되어 있다. 대칭적 이다. Heavy chain은 450-550개의 아미노산으로 구성되어 있고, light chain은 110 여 개의 아미노산으로 구성되어

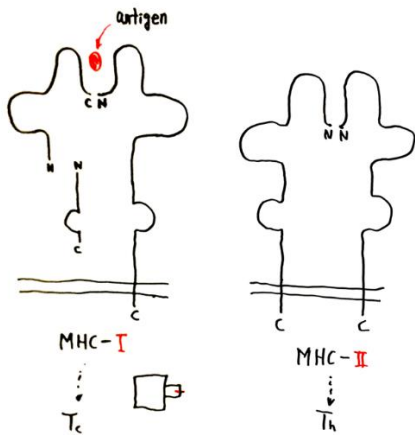
있다. 아미노산의 무게는 평균 110 Dalton 이므로 따라서 전체 Ig G는 약 150,000 Dalton이다.

Binding site에는 8-12개의 아미노산이 있다. Antigen이 binding site에 붙어 있다.

아미노산이 고정 되어 있는 위치를 constant region이라고 하고 Fc로 표시하고, 아미노산이 변하는 위치를 variable이라고하고 Fab라고 표시한다.

Homo sapience의 antibody는 5 종류가 있다. 이 antibody들이 switching을 한다.

MHC : major histocompatibility complex



MHC는 주 조직 적합성복합체(major histocompatibility complex)이다.

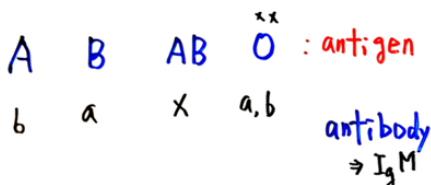
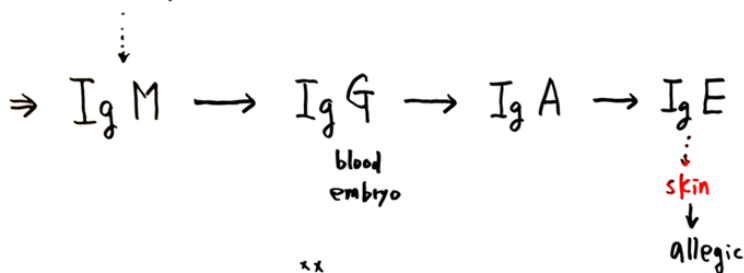
MHC- I 분자 모습이다. 모두 아미노산으로 구성되어 있다. 수백 개가 넘는다. 가운데에 antigen이 붙는다.

MHC- I 분자에 영향을 받아 T cell은 Tc 분자가 된다. MHC- I 은 핵이 있는 모든 세포가 갖고 있다.

MHC-II 분자는 완전히 대칭으로 되어 있다. MHC-II 분자에 영향을 받은 T cell은 Th 분자가 된다.

MHC-II를 제시할 수 있는 세포는 D 세포, B 세포, 그리고 Mac 뿐이다.

Antibody



인류의 antibody는 switching을 한다.

맨 처음에는 Ig M이 나타난다. Ig M이 switching하여 Ig G가 된다. Ig G가 Ig A로 바뀐다. 다음에 Ig E로 바뀐다.

Ig E는 skin에서 발현된다. 이 계열은 allergy와 관련이 있다.

Ig M이 혈액형이다. 혈액형은 antigen이다.

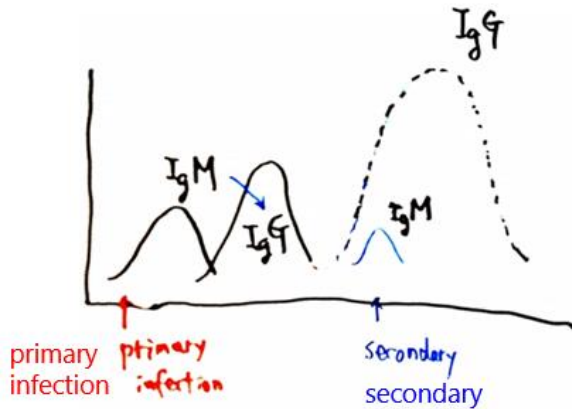
	A형	B형	AB형	O형
항원	A	B	A, B	없음
항체	b	a	없음	a, b

A형은 b type의 antibody를 갖고 있다. 따라서 B형 피를 수혈하여 B형 antigen이 들어오면 항체 b가 공격을 하여 피가 응집반응이 일어나 죽게 된다. AB형은 항체가 없으므로 모든 형의 피를 받을 수 있다.

O형은 a, b 항체를 모두 보유하고 있어 O형 외는 수혈을 받을 수 없다.

인류의 모든 antibody는 Ig M의 변형들이다.

Ig G는 혈류(blood flow)와 embryo에 많다.



Ag가 들어오면(1차 감염) 맨 처음 Ig M이 생긴다. 조금 진행되면 Ig M이 Ig G로 바뀐다.

1차 감염이 끝나면 Ig G가 증폭되어 많아 진다. 이것이 인체가 2차 감염을 대비하는 과정이다.

이것이 면역을 획득했다는 말이다. 2차 감염 때도 Ig M이 초기에 형성된다.

독감에 잘 걸리는 사람과 그렇지 않은 사람이 있다. 그 이유가 무엇일까?

influenza

- skin, mucous
- lymphocyte : number, strength
- acquired immunity
- MHC polymorphism



먼저 피부와 점막(mucosa)이다. 피부는 깨끗하고 탄력이 있어야 한다.

바그다드와 로마에는 많은 목욕탕이 있었다. 문화가 융성하기 위한 첫 번째 조건은 위생이다.

두 번째가 lymphocyte(T 세포, B 세포, NK 세포 등)의 개수와 강도이다.

세 번째가 획득면역(acquired immunity)의 차이이다.

네 번째는 MHC 분자의 다형성(polymorphism)이 사람마다 다르다.

Antibody의 somatic hypermutation이 1억가지나 된다. 그래서 개인별 편차가 많다.

이 네 가지 조합에 의해서 개인별 면역력에 차이가 생긴다. 누적된 신체예산통제의 실패와도 같다.

Internal stress와도 연결된다.

림프절을 모두 모으면 우리 두뇌 크기가 된다. 림프절에는 우리 신체 모든 장기의 이미지가 있다고 한다. 림프절에 있는 단백질이 신체 모든 장기에 연락병으로 왔다 갔다 한다는 것이다. 신체 장기에 대한 모든 정보가 림프절에 모두 모아 진다. 림프절에서 D cell이 상황에 맞추어 지시를 내린다.

30억년 진화해온 것이다. 획득 면역은 척추동물만 갖고 있다.

Antigen : recognized molecule  
by TCR  
Tcell receptor

Antigen은 recognized molecular by TCR(T cell receptor)

Antigen은 TCR에 의해 인식된 분자이다.

Antigen은 T 세포에 의해서 정체가 탄로난 분자이고, 그 정체를 T세포에게 알려준 것은 D cell이다.

D cell이 하는 역할을 이해하면서 인류는 면역이라는 현상이 무엇인지 분자 레벨에서 이해하게 되었다.

수고하셨습니다.