

## 動物疾病과 免疫(4)

李 政 吉\*

면역글로부린이란 蛋白質分子로 抗体活動 즉 자신들의 形成을 유발시킨 물질(抗原)과 특이적으로 결합하는 특성을 지닌 분자다. 動物의 몸속에 존재하는 약간의 自然抗体(natural antibody)를 제외하면 모든 항체는 体内에 도입된 異物에 대한 반응으로 생산되는 것이다. 면역글로부린은 異物質을 變蛋白質群이며 總血漿蛋白質의 약 20%를 차지한다. 血清을 電氣泳動하면 대부분의 면역글로부린은 감마글로부린으로 알려진 부분으로 이동하며 베타글로부린 부분에서도 상당량이 발견된다. 血管外 液体, 外分泌液内, 그리고 약간의 淋巴球의 表面에서 서로 다른 면역글로부린이 상이한 비율로 발견된다. 면역글로부린의 生物學的 活性은 그들의 구조에 관한 지식에 기초를 두고 이해되어야 하므로 여기서는 주로 면역글로부린의 구조에 관하여 기술하고자 한다.

### 第 1 節 基本構造와 用語

면역글로부린은 糖蛋白質이며 82~96%의 폴리펩타이드와 4~18%의 炭水化合物로 구성되어 있다. 이 폴리펩타이드部分이 抗体分子와 관련된 生物學的 機能의 거의 모두를 所有하고 있는 것이다. 항체는 2가지 기능을 가진 分子로서 먼저 항원과 특이적으로 결합하는 기능과 다음으로 각종의 2次的인 현상을 일으키는 기능이다. 후자의 기능에는 보체결합, 肥滿細胞에 의

한 히스타민放出등이 포함되는데 이 기능은 항원에 대한 특이성과는 무관하게 나타난다. 수많은 종류의 항원과 결합하고 여러가지 상이한 생물학적 活性을 가진 것으로 미루어 짐작할 수 있듯 항체분자는 극히 異質的으로 여러가지 종류가 존재한다. 이 異質性(heterogeneity)은 혈청학적 방법이나 전기영동 그리고 아미노산 배열순서를 규명하는 방법등에 의하여 쉽게 증명할 수 있으나 초기의 연구에서는 어려움이 많았다.

다음 두가지의 발견으로 항체분자의 세부구조에 관한 연구가 급속도의 진전을 보았다. 첫째는 효소나 還元劑를 사용하여 면역글로부린 分子를 더 작은 部分으로 消化 혹은 分離시키는 방법의 발견이었다. 두번째는 多發性骨髓腫(multiple myeloma)을 앓는 환자의 혈청이나 尿에서 발견되는 전기영동상 同質性의 단백질이 정상적인 면역글로부린과 연관을 가지고 있다는 사실의 확인이었다. 이 골수종 단백질은 구조상 동질임이 밝혀졌고 單一클론 단백질이라고도 불리었는데 그 이유는 그들이 惡性形質細胞의 단일클론에 의하여 합성되기 때문이었다. 클론(clone)이라는 말은 하나의 淋巴球로부터 생산된 다수의 子細胞를 집단적으로 부르는 말이다.

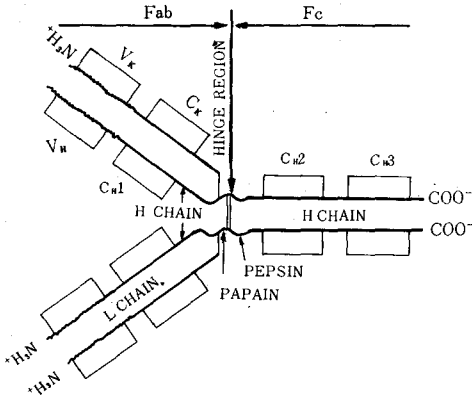
면역글로부린의 구조에 관한 현재의 지식은 이 單一클론 蛋白質과 정상단백질에 관한 연구에 기초를 두고 있으며 세부구조는 그림 4-1 및 4-2와 다음에 열거하는 용어의 정의로 설

\*전남대학교 농과대학 수의학과

명된다.

**用語의 定義**

**基本單位(單量體 monomer)**: 면역글로부린 하나는 4 개의 폴리펩타이드로 구성된 하나의 기본단위 혹은 單量體를 함유한다 (그림 4-1 참조).



**그림 4-1. 4쇄 기본단위와 分域을 나타낸 사람의 IgG1(K) 항체분자 모식도** V는 變位, C는 定位, 수직의 화살표는 경첩부를 나타낸다. 굵은 선은 H쇄와 L쇄를, 가는선은 S-S결합을 나타낸다.

**H와 L鎖**: 한쌍의 동일한 폴리펩타이드鎖는 다른 한쌍의 同一한 폴리펩타이드鎖 보다 약 2 배의 아미노산을 가지고 있거나 약 2 배의 분자량을 함유하고 있다. 분자량이 높은 것을 重(H)鎖라 부르고 분자량이 낮은 것은 輕(L)鎖라고 부른다.

**變位와 定位**: 각 폴리펩타이드鎖는 아미노단측 變位V region와 카복실단측 定位C region를 가지고 있다. 이 용어들은 定位에 비하여 變位에 있는 아미노산 殘基에 상당한 異質性 또는 變化가 있음을 시사해 준다.

**分域 domains**: 폴리펩타이드鎖는 아미노산이 線狀으로 배열되어 3次元적으로 존재하지 않고 2 黃酸鹽結合(disulfide bond)에 의하여 주름진 球形部를 나타내는데 이 球形部를 分域이라고 부른다. 重鎖에 있는 分域은 V<sub>H</sub>, C<sub>H1</sub>, C<sub>H2</sub>, C<sub>H3</sub>와 C<sub>H4</sub>로 나타내고 輕鎖에서는 V<sub>L</sub>과 C<sub>L</sub>로 나타낸다.

**抗原結合部**: 항원과 결합하는 항체분자의 부위는 H쇄와 L쇄의 變位에 존재하는 소수의 아

미노산으로 구성된다. 이 아미노산들은 變位の 주름形成에 의하여 더 近接하게 된다.

**Fab片과 Fc片**: IgG分子를 효소인 파파인으로 소화시키면 2 개의 Fab片(항원결합)과 하나의 Fc片(結晶)으로 나누어 진다.

**경첩부hinge region**: H쇄에 존재하는 제1 및 제2 분역 사이의 定位部를 경첩부라 한다. 이 부위는 다른 부위에 비하여 더 많은 신축성을 지니고 있고 효소나 화학약품에 더 많이 노출되어 있다. 그래서 papain은 이 부위에 작용하여 Fab片과 Fc片으로 분리시킨다.

**F(ab')<sub>2</sub>片**: IgG分子를 pepsin으로 소화시키면 하나의 F(ab')<sub>2</sub>분자와 작은 펩타이드로 분리된다. F(ab')<sub>2</sub>분자는 2 개의 Fab와 경첩부를 가지고 있고 H쇄간의 2 黃酸鹽結合을 보유하고 있다.

**二黃酸鹽結合(S-S결합)**: cysteine잔기 사이에 존재하는 이 S-S결합은 면역글로부린이 3次元的 구조를 정상적으로 유지하는데 필요한 것이다. 이 결합은 쇠와 쇠 사이에 존재하며 쇠내(intrachain)에도 존재한다.

**類classes**: 면역글로부린에는 다섯가지의 類가 있으며 IgG, IgM, IgA, IgD 그리고 IgE로 표시된다. 이들의 분류는 H쇄의 定位에 존재하는 항원의 차이에 의하여 이루어지는 것이다. 이 다섯가지 중에 IgG, IgA 그리고 IgM은 다시 亞類(subclasses)로 나누어지는데 C<sub>H</sub>部에 존재하는 비교적 근소한 항원의 차이에 의하여 亞類가 결정된다.

**L쇄型**: L쇄는 그들의 抗原의 차이에 따라 α와 λ형으로 분류된다. H쇄의 亞類와 비슷하게 λ쇄에서도 4 가지의 亞型(subtype)이 발견된다.

**아이소타입 isotypes**: H쇄의 亞類와 亞型 그리고 L쇄의 型 및 亞型을 특징짓는 항원의 차이를 말한다. 모든 정상적인 개체는 그 種의 특징인 아이소타입을 함유하고 있다.

**異因子型allotypes**: 멘델의 유전법칙을 나타내는 H쇄와 L쇄의 多形型을 말한다. 異因子

형을 특징짓는 항원결정기는 보통 定位C regions에 국한되어 있다. 따라서 어느 특정한 아이소타입은 몇개의 다른 구조(대립 유전자형)를 가질 수 있다.

**因子型 idiotypes** : 하나의 V分域을 다른 모든 V分域과 구별시켜주는 항원결정기를 말한다.

**S価** : Svedberg의 방법에 의하여 측정되는 단백질의 침강계수를 S価라 한다. 정상적인 면역글로부린의 S価는 6S-19S 사이이다. 일반적으로 단백질의 S価가 높으면 분자량도 높다.

**重合체 polymers** : 면역글로부린이 기본단위 하나 이상으로 구성되어 있을 때를 중합체라고 부른다. 예를 들면 IgA의 二量체와 三量체 그리고 IgM의 五量체 등이 있다(그림4-2 참조).

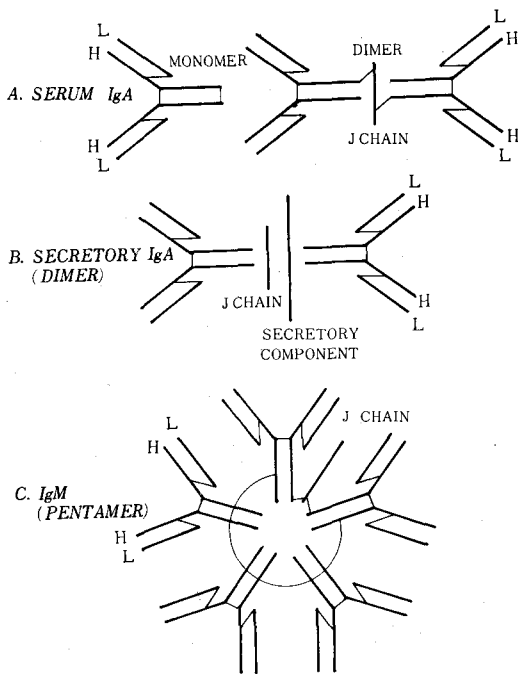


그림4-2. 重合된 사람 면역글로부린의 모형도. 굵은 선은 폴리펩타이드쇄를, 가는 선은 S-S 결합을 나타낸다.

**J쇄** : 중합체로 된 면역글로부린에 정상적으로 존재하는 폴리펩타이드쇄를 J쇄라 부른다.

**分泌性分 secretory component** : 分泌液中에 들어있는 IgA는 흔히 2개의 IgA單位와 하나의

J쇄 그리고 또 하나의 펩타이드인 분비성분으로 구성되어 있다.

## 第2節 4쇄 基本單位

면역글로부린分子는 같은 수의 H쇄와 L쇄로 구성되어 있어서 公式로 표시하면  $(H_2L_2)_n$ 이 된다. 이들 쇠는 비공유결합력에 의하여 붙어 있으며 쇠간의 S-S결합은 양측성 대칭구조를 형성할 수 있도록 해 준다. 약간의 예외를 제외하고는 모든 정상적인 면역글로부린은 이 기본구조로 되어 있다.

개개의 폴리펩타이드쇄는 비교적 일정한 크기(100-110개의 아미노산 잔기)로 되어있는 몇개의 分域을 가지고 있는데 이 分域은 쇠내의 S-S결합에 의하여 형성된다. 각 쇠의 아미노端 分域은 거기에 존재하는 아미노산 배열에 변화가 심해서 變位라고 부르며 아미노산 배열이 비교적 일정한 定位와 구별하고 있다. 이 變位와 定位를 연결시켜 주는 부분을 스윗치部라 부른다.

면역글로부린은 단백분해효소에 비교적 둔감한 것으로 알려져 있으나 이 효소에 의하여 가장 잘 分離되는 곳은 H쇄에 존재하는 定位로의 제1 및 제2分域( $C_H 1$ 과  $C_H 2$ ) 사이이다. 효소인 papain은 H쇄 사이에 존재하는 S-S 결합을 기점으로 아미노端 쪽을 분리시켜서 비슷한 크기의 3 조각 즉 2개의 Fab片과 하나의 Fc片을 생성한다. 이때 Fab片은 하나의 온전한 L쇄와 H쇄의  $V_H$ 와  $C_H 1$ 分域을 함유하고 Fc片은 H쇄의 카복실端 절반을 함유한다. 만일 pepsin으로 면역글로부린을 분해하면 H쇄간 S-S 결합에서 카복실端 쪽을 분리시켜 하나의 큰 F(ab')<sub>2</sub>片을 만들고 Fc片은 더욱 분해된다. 단백질분해효소에 감수성이 높은 H쇄의 부위를 경첩부라 부른다. 항원결합능력은 Fab片 더 자세하게는  $V_H$ 와  $V_L$ 分域에 존재하며 보체결합등의 2차적인 생물학적 기능은 Fc片과 관련되어 있다.

### 第3節 면역글로부린의 異質性

이미 언급된 바와 같이 면역글로부린 分子는 동일한 기본분자구조를 가진 일단의 단백질이지만 아주 다양한 항원결합 특이성을 가지고 있으며 상이한 생물학적 기능을 소유하고 있는 것이다. 이렇게 다른 能力은 폴리펩타이드쇄에 존재하는 아미노산의 배열순서에 따라 달라지는 구조적인 차이에서 나오는 것이다.

#### L쇄형

모든 L쇄는 분자량이 약 23,000이고  $\kappa$ 와  $\lambda$ 의 두가지 型으로 구분되는데 이러한 구분은 定位에 존재하는 구조적인 차이에 의한 것이며 항원성이 다르다. L쇄의 이 2가지 형은 많은 종류의 포유동물에서 증명되었으며  $\kappa$ : $\lambda$ 의 比는 동물의 종류에 따라 다양하나 사람의 경우 약 2:1이 된다. 하나의 면역글로부린 분자는 똑같은 형의 L쇄 즉 두개의  $\kappa$ 쇄나  $\lambda$ 쇄를 함유하여 두가지 형을 다같이 소유하는 일은 없다.

#### H쇄類

사람의 H쇄는 定位에 존재하는 구조적인 차이에 근거하여 5가지의 類로 분류된다. H쇄의 5가지 類는  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\delta$  그리고  $\epsilon$ 이다(表 4-1 참조).

H쇄의 類가 면역글로부린의 類를 결정하며

그래서 각각 IgG, IgA, IgM, IgD 그리고 IgE를 형성한다.

#### 폴리펩타이드쇄의 亞類

대부분의 H쇄類는 그들의 定位에 존재하는 血清學的 및 物理化學的인 차이에 따라 다시 亞類로 분류된다. 예를 들면 사람의  $\gamma$ 쇄에는 4가지 亞類 즉  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ ,  $\gamma_3$  및  $\gamma_4$  등이 있어 이들은 각각 면역글로부린G分子的 亞類인 IgG 1, IgG 2, IgG 3 및 IgG 4를 만든다.

$\lambda$ 쇄에서는  $\kappa$ 쇄는 다시 분류되지 않으나  $\lambda$ 쇄는 다시 4가지 型으로 구분되는데 이들은 H쇄의 亞類와 구별하기 위하여 亞型이라 부른다.

#### H쇄와 L쇄의 異因子型

어떤 H쇄와 L쇄는 전형적인 멘델법칙에 의하여 유전되는 유전표식을 지니고 있다. 이렇게 하여 구분되는 것을 異因子型이라 부른다. 사람에게 있어서 이러한 대립 유전자형은  $\gamma$ 나  $\alpha$ 의 H쇄나,  $\kappa$ 의  $\lambda$ 쇄에서 발견되었다.

### 第4節 分泌性분과 J쇄

면역글로부린은 血清內에 존재할 뿐만 아니라 신체의 각종 분비물인 타액, 콧물, 땀, 젖, 그리고 初乳등에도 존재한다. 거의 모든 종류의 동물에서 이들 분비물에 존재하는 주된 면역글로부린은 IgA이다.

IgA는 사람의 血清內에 4쇄 기본단위로 존

表 4-1. 人体 면역글로부린의 특성.

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
H쇄類	$\gamma$	$\alpha$	$\mu$	$\delta$	$\epsilon$
H쇄 亞類	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$	$\alpha_1, \alpha_2$	$\mu_1, \mu_2$		
L쇄型	$\kappa, \lambda$	$\kappa, \lambda$	$\kappa, \lambda$	$\kappa, \lambda$	$\kappa, \lambda$
分子式	$\gamma_2L_2$	$\alpha_2L_2$ 또는 $(\alpha_2L_2)_2SC \cdot J$	$(\mu_2L_2)_5J$	$\delta_2 \cdot L_2$	$\epsilon_2L_2$
침강계수(S)	6-7	7	19	7-8	8
分子量	150,000	160,000 또는 400,000	900,000	180,000	190,000
보체결합(고전)	+	0	++++	0	0
혈청중 함량(mg/dl)	1,000	200	120	3	0.05
용균작용	+	+	+++	?	?
항바이러스作用	+	+++	+	?	?

\*IgA는 單量體와 分泌 IgA가 다름. \*\*SC; 분비성분 \*\*\*J; J쇄

재하며 分子量은 약 160,000 (7 S)이다. 이 기본단위가 중합을 일으켜서 8쇄, 12쇄 혹은 그 이상 크기의 重合체를 형성한다. 분비액내에 들어있는 IgA는 2개의 4쇄 기본단위가 분비성분과 J쇄에 의하여 연결된 상태를 나타낸다. 분비성분은 IgA에만 존재하는 반면 J쇄는 2개 域은 그 이상의 기본단위로 되어있는 모든 형의 면역글로부린重合체에 존재한다. 이 分泌性분은 실제 분비가 일어나는 粘膜炎 가까이 존재하는 上皮細胞에 의하여 합성되며 그것의 기능은 IgA항체로 하여금 점막조직을 통과하여 분비액내로 들어갈 수 있게 하는 운반역할로 생각된다.

분비성분은 하나의 폴리펩타이드쇄이며 분자량은 약 70,000이다. 그것의 아미노산 조성은 J쇄를 포함하는 모든 면역글로부린쇄의 조성과 다르다. 이 분비성분과 면역글로부린사이에는 구조적인 연관성도 존재하지 않는다. IgA가 혈청이나 분비액중에 결핍될 경우 분비성분은 유리된채 분비액중에 존재한다.

J쇄는 하나의 작은 당단백질인데 아스파라긴酸과 글루타민酸을 많이 함유하고 있다. 분자량은 약 15,000이며 매우 길게 늘어진 分子이다. 五量體 IgM이나 IgA重合체에 단 하나의 J쇄가 존재한다. 이 J쇄의 역할은 IgA나 IgM분자가 重合을 일으키는데 도움을 주는 것으로 알려져 있다.

### 第5節 면역글로부린分子的 生物學的 機能

앞에서 지적된 바와 같이 면역글로부린은 2가지의 기능을 가진 분자로서 항원과 결합하는 기능 이외에 생물학적 현상을 일으키는 기능을 지니고 있다.

이 2가지 기능은 각기 분자의 특정한 부위에 한정되어 나타나는데 항원결합은 H쇄와 L쇄의 變位에 의하여 일어나는 현상이고 생물학적 기능은 H쇄의 定位에 의하여 나타난다. 여기서는 생물학적 기능에 관하여 기술한다.

#### 면역글로부린 G (IgG)

정상적인 成人의 경우 IgG가 총혈청 면역글로부린의 약 75%를 차지한다. IgG類内の 4가지 亞類의 상태농도를 보면 대략 다음과 같다. IgG 1 60~70%, IgG 2 14~20%, IgG 3 4-18%, IgG 4 2-6%.

IgG는 사람에게 있어서 태반을 통과하는 유일한 면역글로부린으로 출생후 일개월간 신생아를 보호한다. IgG의 亞類 모두가 이 특성을 똑같이 지닌 것은 아니며 IgG 2는 다른 亞類 보다 천천히 통과한다고 알려져 있다.

IgG는 또한 혈청내의 보체를 결합시키는 능력을 가지고 있는데 이 보체결합능을 亞類별로 보면 IgG 3 > IgG 1 > IgG 2 > IgG 4의 순서이다. 古典經路 classic pathway에 의한 보체결합반응은 IgG分子와 C1q가 결합함으로써 시작되는데 IgG分子上的 C1q 결합부위는 C<sub>H</sub> 2分域으로 생각된다.

大噬細胞는 IgG 3나 IgG 1과 결합할 수 있는 表面受容體를 지니고 있는데 IgG 1이나 IgG 3의 수용체 결합부위는 C<sub>H</sub> 3分域으로 알려져 있다.

#### 면역글로부린 A (IgA)

IgA는 分泌物에 가장 많이 들어있는 면역글로부린이다. 개개의 分泌IgA分子는 2개의 4쇄 기본단위와 한 分子의 분비성분과 J쇄를 각각 가지고 있다(그림 4-2 참조). 이 分泌IgA의 분자량은 약 400,000이며 침이나 눈물, 기관지분비물, 鼻腔粘膜炎, 前立腺液, 陰分泌液 및 小腸의 粘液등에 많이 존재하여 預防感染에 대한 一次 방어기전을 담당한다. 이 분비IgA가 점막분비액에 다량으로 함유되어 있는 것으로 미루어 보아 그의 主機能이 미생물 같은 항원을 파괴시키는 것이라기 보다 異物이 体内的의 免疫系에 침입하는 것을 방지하는 것이라 추측되기도 한다. IgA는 정상적으로 혈청내에 單量體로나 重合體로 존재하며 혈청 총면역글로부린의 약 15%를 차지한다.

#### 면역글로부린 M (IgM)

IgM은 정상 면역글로부린의 약 10%를 차지하며 五量體(pentamers)로 존재하는데 분자량은 약 900,000 (19 S)이다. IgM은 면역반응의 초기에 많이 나타나며 IgD와 함께 B세포의 表面에 나타나는 주 면역글로부린이다. 이것은 또 가장 효과적으로 보체를 결합시키는 면역글로부린으로 항원에 결합된 단 하나의 분자로도 보체결합반응을 유발시키기에 충분하다.

#### 면역글로부린 D (IgD)

IgD는 單量體이며 분자량은 IgG 보다 약간 높아서 180,000 (7 - 8 S)이다. 정상 혈청내에 미량만 존재하여 혈청 총면역글로부린의 0.2%를 차지한다. 열과 단백질분해효소에 의하여 쉽게 변성을 일으키며 인슈린, 페니실린, 乳蛋白 디프테리아 독소이드, 핵항원 그리고 甲状腺抗原등에 항체작용을 가지고 있다는 보고가 있으나 IgD의 主機能은 아직 알려져 있지 않다. IgM과 함께 사람의 B淋巴球 表面에 나타나는 주 면역글로부린이며 IgD가 이들 세포의 分化에 관여하는 것으로 추측된다.

#### 면역글로부린 E (IgE)

IgE항체가 反應體(reagins)라는 사실과 그 특성이 파악됨으로써 알러지性 疾病에 관계되는 기전을 연구하는데 큰 진전을 볼 수 있었다. Ig

E는 분자량이 약 190,000 (8 S)으로 혈청 총면역글로부린의 0.004%에 불과하지만 Fc부위에 있는한 부분을 통하여 아주 높은 친화력을 가지고 비만세포와 결합한다. 알러지原(allergens)이라 부르는 특이항원과 결합하면 IgE는 비만세포에 작용하여 藥理學的 調節子를 放出시키고 이 物質이 알러지의 특징인 丘斑과 癢赤을 皮膚에 나타내는 것이다. IgE항체는 항체분자가 2가지 기능을 가지고 있음을 나타내 주는 가장 좋은 예가 된다. IgE항체는 그 Fab부위를 통하여 항원과 결합하고 앞에서 지적한 바와 같이 Fc부위를 통하여 조직세포와 결합하는 것이다. IgG나 IgD와 같이 IgE도 單量體만이 存在한다.

#### 〈参考文献〉

1. Herbert, W. J. (1970): Veterinary Immunology. Blackwell, London.
2. Olsen, R. G. and Krakowka, S. (1979): Immunology and Immunopathology of Domestic Animals. Thomas, Illinois.
3. Roitt, I. M. (1980): Essential Immunology. 4th ed., Blackwell, London.
4. Stites, D. P., Stobo, J. D., Fudenberg, H. H. and Wells, J. V. (1982): Basic and Clinical Immunology. 4th ed., Lange, California.