

생명과학의 세계 · 2주차

생명체의 기본단위 세포는 어떻게 소통할까?

세포의 기본 개념 (1)(2) · 세포 소통 (1)(2) 통합 정리

01차시 세포의 기본 개념

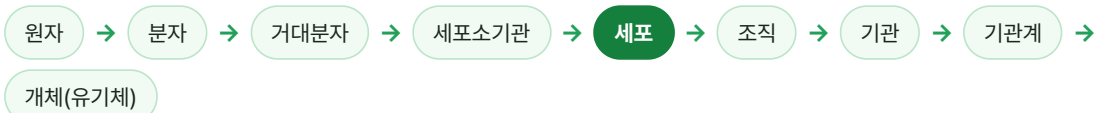
02차시 세포 소통

용어사전 반영

01차시 세포의 기본 개념

학습목표: 세포의 특징 이해 · 체액의 조성 설명 · 체액 항상성 설명

1-1 생명체의 구성 단계 Cell is the smallest basic unit of organism



- 세포 = 생명체를 이루는 **가장 작은 기본 단위**. 세포 아래 단계(분자·세포소기관)는 혼자서 생명 활동을 하지 못함
- **건물-방 비유**: 인체(건물)는 수조 개의 세포(방)로 이루어짐. 롯데월드타워가 층마다 용도가 다른 방으로 채워지듯, 인체도 모양·기능이 다른 세포들이 모여 하나의 몸을 이룸
- **기관계**: 신경계·내분비계·근골격계·순환계·호흡계·소화계·비뇨계·생식계. 인체는 이 기관계들이 **통합된 단위로 작동함** (Human is operated as integrated units)
- 순환계가 가운데에서 다른 기관계를 잇고, 신경계·내분비계가 전체를 조절하는 구조

정리 ▪ 인체를 기관계 수준(해부학)에서도 볼 수 있지만, 실험실 수준의 기초 연구는 결국 세포·분자 단위로 내려가 기능을 확인함. 이번 주 강의가 세포에서 출발하는 이유임

+ 보충

인체 세포는 몇 개인가

- 교안은 "수조 개(trillions)"로만 표기함
- 널리 인용되는 추정치는 성인 기준 약 **37조 개** (3.7×10^{13} , Bianconi 외, 2013). 그중 수로는 적혈구가 가장 많은 비중을 차지함
- 몸 안의 세균 수도 이와 비슷한 규모(약 38조 개, Sender 외, 2016)로 추정됨

교안의 "trillions"가 어느 정도인지 감을 잡기 위한 참고 수치임. 연구마다 추정 방법이 달라 수치는 근사값임.

1-2 세포의 다양성과 구조 Cell diversity / Cell structure

세포의 다양성

세포	모양의 특징	모양과 연결되는 기능
혈구 (적혈구·백혈구)	둥글고 작음	혈관 안을 흐르며 산소 운반·면역
피부 표면 세포	납작하고 촘촘히 겹침	외부로부터 몸을 막음
뼈세포	가지가 사방으로 뻗음	뼈 기질 유지, 이웃 세포와 연결
원주상피세포·배상세포	기둥 모양 / 술잔 모양	흡수(원주상피) · 점액 분비(배상세포)
심장근세포	가지 친 원통, 서로 이어짐	함께 수축해 혈액을 내보냄
골격근세포	길고 핵이 여러 개	뼈를 움직이는 수의적 수축
평활근세포	양 끝이 가는 방추형	내장·혈관 벽의 불수의적 수축
신경세포(뉴런)	긴 축삭과 많은 가지돌기	먼 거리로 신호 전달

세포란 무엇인가 (What is a cell?)

- 모든 생물의 **기본 구성 단위(building blocks)**임
- 몸의 **구조**를 이루고, 음식에서 영양분을 받아 에너지로 바꾸며, 세포마다 특화된 **기능**을 수행함
- 유전물질을 지니고 있으며 스스로를 복제할 수 있음
- 여러 부분으로 이루어지며, 그중 특정 일을 맡는 구조를 **세포소기관(organelle)**이라 함

세포의 구조 – 주요 세포소기관

구조 (영문)	하는 일
핵 (nucleus) · 핵막 · 핵공 · 인 (nucleolus)	DNA를 담고 세포 활동을 조절. 핵공으로 물질 출입, 인에서 리보솜 재료 생성
염색질 (chromatin)	DNA가 히스톤 단백질을 감은 형태(뉴클레오솜)로 이루어진 복합체. 분열 때 응축해 염색체가 됨
리보솜 (ribosome)	mRNA를 읽어 단백질을 합성
거친면 소포체 (rough ER)	리보솜이 붙어 있음. 단백질 합성·접힘·운반
매끈면 소포체 (smooth ER)	리보솜이 없음. 지질·스테로이드 합성, 당 대사
골지체 (Golgi apparatus)	소포체에서 받은 단백질·지질을 가공·분류해 목적지로 보냄
분비소포 (secretory vesicle)	골지체에서 만든 물질을 세포 밖으로 내보낼 때 담는 주머니
리소좀 (lysosome)	산성(pH 3~5) 내부의 가수분해효소로 이물질·노폐물 분해

구조 (영문)	하는 일
미토콘드리아 (mitochondrion)	세포호흡으로 ATP 생산
중심립 (centriole)	미세소관 3개 묶음 × 9개의 원통 구조. 세포분열 시 방추사 형성
미세소관 (microtubule)	튜불린으로 된 속 빈 관. 세포 골격·물질 이동
액포 (vacuole)	물·물질을 저장하는 막 주머니 (식물세포에서 크게 발달)
세포질 (cytoplasm)	핵을 뺀 세포 안의 나머지 전부 (세포기질 + 세포소기관)
원형질막 (plasma membrane)	세포 안팎의 경계. 물질 출입을 선택적으로 조절

교안 그림(Getty Images Bank)의 표지 항목을 기준으로 기능을 정리함. 기능 설명은 용어사전과 일반 교과 내용 기준.

세포막의 구조

- 인지질 이중층이 기본 골격. 바깥쪽은 친수성 머리, 안쪽은 소수성 지방산 꼬리
- 이중층 사이사이에 콜레스테롤, 막을 관통하는 **내재 단백질(integral)**, 막 표면에 붙은 **표재 단백질(peripheral)**이 있음
- 바깥면(outer face)에는 단백질·지질에 붙은 **당 사슬(sugar side chain)**이 있음

+ 보충

유동 모자이크 모델 (fluid mosaic model)

- 1972년 싱어(Singer)와 니콜슨(Nicolson)이 제안한 세포막 모델
- "유동": 인지질과 막단백질이 막 안에서 옆으로 움직일 수 있음 / "모자이크": 지질 바다 위에 여러 단백질이 박혀 있는 모습
- 콜레스테롤은 온도 변화에도 막이 너무 굳거나 너무 묽어지지 않게 유동성을 조절함

교안 그림(Britannica)이 보여주는 막 구조의 공식 명칭. 시험·교재에서 자주 쓰이는 용어임.

1-3 세포막의 기능 - 방과 문의 비유 Functions of cell membrane

강의는 세포를 "방", 세포막의 수송 단백질을 "문", 이동하는 물질을 "사람"으로 놓고 규칙을 하나씩 추가함.

규칙	교안 내용	세포막에서 뜻하는 것 (해석)
1	문이 없음 (No door) → 아무도 못 들어감	인지질 이중층만으로는 대부분의 물질(이온·극성 분자)이 통과하지 못함
2	빨간 사람은 같은 색(빨간) 문으로만 들어감	수송 단백질은 특정 물질만 통과시킴 → 선택성·특이성
3	파란 사람은 파란 문으로만 들어감	물질마다 전용 통로가 따로 있음 (Na^+ 통로, K^+ 통로 등)
4	덩치 큰 파란 사람은 파란 문이 완전히 열려야 통과	같은 통로라도 열림 정도·조건에 따라 통과 여부가 달라짐 (크기 제한, 개폐 조절)

규칙	교안 내용	세포막에서 뜻하는 것 (해석)
5	문 밖에 사람이 몰려 있으면, 문이 열릴 때 안으로 흩어짐 (Freely moved persons)	물질은 많은 쪽에서 적은 쪽으로 퍼짐 → 농도 기울기에 따른 확산
6	한 방에 서로 다른 문이 아주 많음, 문마다 통과 규칙이 다름	한 세포막에 다양한 수송 단백질이 있고 각각 작동 방식이 다름

정리 ▪ 규칙 4의 "덩치 큰 사람"은 교안에 해석이 따로 적혀 있지 않음. 위 해석은 막수송 내용과 이어지도록 붙인 것으로, 강의 설명과 차이가 있으면 강의 쪽을 따를 것

1-4 생리학과 세포생리학 Physiology

- **생리학**: 분자·세포·조직·기관이 통합된 체계로서 생물이 어떻게 **기능**하는지를, 건강할 때와 병들었을 때 모두 연구하는 학문
- 의학의 주춧돌 가운데 하나
- 몸이 어떻게 일하는지, 그리고 **바뀌는 환경 속에서 그 기능이 어떻게 유지되는지**를 다룸
- **세포생리학**: 기관의 기능을 결정하는 세포 구성 요소를 연구
- **계통생리학(systems physiology)**: 여러 기관이 서로 맞물려 몸 전체의 기능과 변화에 대한 적응을 만드는 방식을 연구

세포생리학의 기본 원리 (이번 주와 이후 강의의 흐름)

1. **체액** – 특히 세포내액과 세포외액의 조성 차이
2. 세포막 수송 과정에 의한 **농도 차이의 형성**
3. 세포막을 사이에 둔 **전위차의 기원** (신경·근육 같은 흥분성 세포)
4. **활동전위**의 발생과 전파
5. 시냅스를 통한 세포 간 정보 **전달**과 신경전달물질의 역할
6. 활동전위를 근육 **수축**으로 잇는 기전

이번 강의 범위

체액 구획(Body fluid compartment) → 막수송(Membrane transport) → 특수한 세포 소통(Special cell communications)

1-5 체액의 양과 수분 균형 Volume and composition of body fluids

몸은 열린계(open system)

- 몸은 주변과 물질·에너지를 끊임없이 주고받음
- 소화계(영양분·염분·물 흡수), 호흡계(O_2 흡수, CO_2 배출), 비뇨계(유기 노폐물·염분·물 배출)가 바깥 환경과 맞닿음

- 순환계(혈액 = 세포 + 혈장)가 이들을 잇고, 혈액과 세포 사이는 **간질액(interstitial fluid)**이 매개함
- 몸 안쪽 환경(internal environment)과 바깥 환경(external environment)이 구분됨

체수분 총량 (Total Body Water, TBW)

대상	체중 대비 수분 비율
신생아	80%
성인 남성	60%
성인 여성	50%
노인 (교안: "Aging ?")	→ 보충 참고

+ 보충

나이가 들면 체수분은 어떻게 되나 — 교안 질문 "Aging ?"에 대한 답

- 나이가 들수록 체수분 비율은 **줄어듦**. 노인은 대략 체중의 45~50% 수준으로 봄
- 이유: 물을 많이 품은 **근육량이 줄고**, 물이 적은 **지방 비율이 늘기** 때문. 성인 여성이 남성보다 낮은 것도 같은 이유 (체지방 비율 차이)임
- 노인은 갈증을 덜 느끼고 콩팥의 소변 농축 능력도 떨어져 탈수에 더 취약함

교안 그림이 화살표와 물음표로만 끝나 있어, 강의에서 말로 다룬 부분을 정리함.

물탱크 비유 (Water Tank Analogy)

- 수분 항상성 유지 = **균형 맞추기**. 들어오는 물의 양과 나가는 물의 양이 같아야 함
- 성인 하루 기준 약 **2.5 L**가 들어오고 2.5 L가 나감

섭취 (하루 평균)	양	비율	배출 (하루 평균)	양	비율
음료	1,500 mL	60%	소변	1,500 mL	60%
음식	750 mL	30%	피부·폐 불감손실	700 mL	28%
대사로 생기는 물	250 mL	10%	땀	200 mL	8%
합계	2,500 mL		대변	100 mL	4%
			합계	2,500 mL	

- 평상시: 공급 2.5 L / 저장량 **42 L** / 배출 2.5 L
- 심한 운동 시: 공급 **6.6 L** / 저장량 42 L 유지 / 배출 6.6 L → 들고 나는 양이 커져도 **저장량(체수분)은 일정하게 유지**되어야 함
- 들어오는 양이 같아도 나가는 쪽이 막히면 탱크에 물이 차오름 (교안 오른쪽 그림)

+ 보충

42 L는 어디서 나온 숫자인가 · 운동하면 무엇이 바뀌나

- 체중 70 kg 성인 남성 × 체수분 60% = **42 L**. 생리학 교재에서 표준으로 쓰는 계산임
- 오래 심하게 운동하면 **땀과 호흡으로 나가는 물**이 크게 늘어남. 이를 메우려면 마시는 양이 늘어야 하며, 공파은 소변을 줄여 물을 아낌
- 교안 오른쪽 물탱크 그림(Skeptical Science)은 원래 기후 분야(CO₂ 축적)를 설명하는 그림을 가져온 것임. "유입이 같아도 유출이 줄면 쌓인다"는 원리만 빌려 온 것으로 보면 됨

1-6 체액 구획과 조성 Body Fluid Compartments

체중 100% (성인 남성 기준)



체액 60%의 구성



세포외액 ECF 20% (TBW의 1/3)

체중 대비 체액 구획. 숫자는 교안(Body Fluid Compartments) 기준

구획	체중 대비	체액 대비	설명
세포내액 (ICF)	40%	2/3	세포 안의 물. 단백질 농도가 높음
세포외액 (ECF)	20%	1/3	세포 밖의 물. 아래 두 가지로 나뉨
↳ 간질액 (IF)	15%	ECF의 3/4	세포를 적시는 액체. 혈장이 모세혈관 벽에서 걸러진(ultrafiltration) 것
↳ 혈장 (plasma)	5%	ECF의 1/4	혈관 안을 순환하는 액체

- 혈장과 간질액은 조성이 거의 같음. 다만 **혈장은 단백질 농도가 높음** (단백질은 모세혈관 벽을 잘 빠져나가지 못함)
- 혈장 ↔ 간질액 사이에는 **모세혈관 벽**, 간질액 ↔ 세포내액 사이에는 **세포막**이 있음
- 세포와 ECF 사이를 오가는 물질은 반드시 **세포막을 건너야** 함

+ 보충

교안 그림·표기에서 헷갈릴 수 있는 부분

- **"25% Plasma"**(Distribution of water in the body 그림): 간질액 80% + 혈장 25%는 합이 100%가 넘음. 다른 슬라이드 수치(ECF의 1/4)와 맞추면 **혈장 = ECF의 20~25%** 정도로 보면 되고, 체중 기준으로는 5%로 기억하면 됨. 교재마다 80/20 또는 75/25로 다르게 씀
- **"1/3 TBF", "2/3 TBF"**: Total Body Fluid의 약자로, TBW(체수분 총량)와 같은 뜻으로 쓰임
- 같은 그림 왼쪽의 여성 수치(고형분 45%, 체액 55%)는 앞 슬라이드의 50%와 조금 다름. 출처가 다른 그림이라 생긴 차이로, 둘 다 "여성은 남성보다 낮다"는 점이 핵심임

체액의 조성 (Composition of Body Fluids)

- 물이 보편적 용매
- **전해질**: 무기염류, 모든 산·염기, 일부 단백질 — 물에 녹으면 이온으로 나뉘어 전기를 통함
- **비전해질**: 포도당, 지질, 크레아티닌, 요소 — 물에 녹아도 이온으로 나뉘지 않음
- 양은 **몰(mol)**, **오스몰(osmol)** 단위로 나타냄

세포외액과 세포내액의 대략적 조성

성분	세포외액 (혈장)	세포내액	비교
Na⁺	142 mmol/L	10 mmol/L	밖이 약 14배
K⁺	4 mmol/L	160 mmol/L	안이 약 40배
Ca ²⁺	2 mmol/L	<0.01 mmol/L	안이 극히 낮음
Mg ²⁺	1 mmol/L	13 mmol/L	안이 높음
Cl ⁻	105 mmol/L	3 mmol/L	밖이 높음
HCO ₃ ⁻	27 mmol/L	10 mmol/L	밖이 높음
인산	1 mmol/L	100 mmol/L	안이 높음
단백질	70 g/L	200 g/L	안이 높음
삼투농도	290 mOsm/L	290 mOsm/L	안팎이 같음

정리 ▪ 성분 하나하나의 안팎이 크게 다르지만, 녹아 있는 입자 수의 총합(삼투농도)은 같음. 이 때문에 평소에는 물이 한쪽으로 쏠리지 않음

외우는 법

교안의 "K + 고려대 로고" 슬라이드: 세포 안의 대표 이온은 **K⁺(칼륨)**, 세포 밖은 **Na⁺·Cl⁻·Ca²⁺**. "세포 안에는 K가 산다"로 기억함

+ 보충

삼투(osmosis)와 오스몰

- **삼투**: 물이 반투과성 막을 지나 용질이 적은(묽은) 쪽에서 많은(진한) 쪽으로 이동하는 현상. 수동수송의 한 종류임
- **오스몰(osmol)**: 물에 녹아 실제로 떨어져 있는 입자 수 기준의 단위. 예) $\text{NaCl } 1 \text{ mol} \rightarrow \text{Na}^+ + \text{Cl}^-$ 로 나뉘어 약 2 osmol
- 세포 밖이 더 진해지면(고장액) 세포는 물을 잃고 쪼그라들고, 더 묽어지면(저장액) 물이 들어와 부풀. 안팎을 290 mOsm/L로 맞추는 일이 중요한 이유임

교안이 "moles, osmoles"와 "Osmolarity 290"만 제시하고 개념 설명은 없어서 덧붙임. 막수송 분류의 "Osmosis"와도 이어짐.

1-7 전기적 중성·항상성·농도차의 형성

체액 구획의 전기적 중성 (Electroneutrality)

- 각 구획은 양전하(양이온) 농도와 음전하(음이온) 농도가 거의 같아야 함
- **세포외액**: 양이온 $\approx$ 음이온. 주된 양이온 Na^+ , 주된 음이온 Cl^-
- **세포내액**: 양이온 $\approx$ 음이온 + α . $\text{Na}^+\cdot\text{Cl}^-$ 은 적고, 주된 양이온 K^+ , 주된 음이온 인산
- 여기서 α = **단백질**. 세포 안 단백질은 농도가 높고 **음이온처럼 작용함**

체액의 끊임없는 변화 (항상성)

- 폐: 혈액이 지날 때 CO_2 제거, O_2 추가
- 위장관: 영양분이 혈장으로 들어옴
- 조직: 영양분· O_2 가 간질액을 거쳐 세포 안으로, CO_2 ·대사 노폐물은 세포 밖으로
- 콩팥: 혈장을 걸러 질소 노폐물·남는 이온 등을 제거
- → 혈장-간질액-세포내액은 계속 물질을 주고받으면서도 조성을 일정 범위로 유지함 = **항상성(homeostasis)**

항상성: homeo(같은) + stasis(머무름). 자율신경계와 내분비계(호르몬)의 협조로 이루어짐 (용어사전, 두산백과)

세포막을 사이에 둔 농도차는 어떻게 만들어지나

- 세포 안: K^+ 많고 Na^+ 적음 / 세포 밖: Na^+ 많고 K^+ 적음 → 그냥 두면 확산으로 차이가 사라져야 함
- 차이가 유지되는 이유: **에너지를 쓰는 수송 기전**이 계속 Na^+ 를 밖으로, K^+ 를 안으로 퍼 올림
- 대표 예: **$\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$** (나트륨-칼륨 펌프) → 2-5에서 자세히 다룸

+ 보충

이 농도차가 왜 중요한가 — 휴지막전위 맛보기

- K^+ · Na^+ 의 안팎 농도차 때문에 세포막 안쪽은 바깥보다 음(-)전위를 띰. 신경세포에서 약 **-70 mV**(용어사전 기준 -60~-90 mV)이며 이를 **휴지(정지)막전위**라 함
- 신경·근육세포가 흥분하면 극성이 순간적으로 뒤집혀 안쪽이 +30~40 mV가 됨 → **활동전위**
- "세포생리학의 기본 원리" 3·4번(전위차의 기원, 활동전위)이 이 농도차에서 출발함

용어사전의 action potential-electrical potential 항목과 이번 주 내용을 이어 둔 것. 다음 주차 내용의 예고에 해당함.

01차시 학습정리

- 세포는 인체의 기본 구성 단위임
- 세포내액과 세포외액은 조성이 다름
- 세포내액과 세포외액(의 차이)은 유지되어야 함

02차시 세포 소통

학습목표: 세포막의 특성 이해 · 세포막을 통한 물질 이동 원리 이해 · 특수한 세포 간 소통 방식 설명

2-1 세포막의 구성 - 인지질과 단백질 Characteristics of Cell Membranes

인지질 (phospholipid)

- 구조: 글리세롤에 **지방산 2개 + 인산기 1개**가 결합 (지방산은 지방산 3개)
- 친수성 머리**(인산기 쪽) + **소수성 꼬리**(지방산 2개). 꼬리 중 불포화 지방산은 이중결합 때문에 꺾여 있음
- 한 분자 안에 물을 좋아하는 부분과 싫어하는 부분을 함께 가짐 → 물속에서 저절로 모여 구조를 만들

구조	모양	특징
마이셀 (micelle)	한 겹의 공	머리는 바깥(물 쪽), 꼬리는 안쪽으로 모임. 주로 꼬리가 하나인 분자(계면활성제)가 만들
리포솜 (liposome)	두 겹의 속 빈 공	지질 이중층으로 둘러싸인 주머니. 안쪽 공간에 약물을 넣어 전달하는 데 쓰임
인지질 이중층	두 겹의 판	세포막의 기본 골격. 꼬리끼리 마주 보고 머리는 양쪽 물을 향함

+ 보충

리포솜은 실제로 어디에 쓰이나

- 용어사전은 "항암제 등 약물 전달"을 예로 들
- 2020~2021년 코로나19 mRNA 백신도 mRNA를 **지질 나노입자(LNP)**에 싸서 세포 안으로 넣음. 리포솜과 같은 원리(지질 막으로 감싸 막과 융합)를 응용한 것임
- * LNP는 엄밀히는 리포솜과 내부 구조가 다른 별도 범주로 분류됨

막단백질 (Protein component of cell membranes)

구성 요소	역할
수송 단백질 (transport protein)	특정 물질이 막을 건너도록 통로·운반체 역할 → "문"
수용체 단백질 (receptor protein)	호르몬 등 신호 분자가 결합하는 자리(binding site)를 가짐
인식 단백질 (recognition protein)	세포의 "이름표". 면역계가 자기·비자기를 구분하는 데 쓰임
당단백질·탄수화물 사슬	막 바깥면에 붙어 세포 인식·부착에 관여
콜레스테롤	막의 유동성 조절
단백질 섬유 (protein filaments)	막 안쪽(세포질 쪽)에서 막을 받치는 세포골격

2-2 상피와 세포연접 Epithelia – Cell Junctions

- **상피(epithelium)**: 몸의 안팎 표면을 덮는 세포층. 아래쪽은 기저막을 사이에 두고 결합조직·모세혈관·신경말단과 닿음
- 위쪽(apical, 꼭대기 면)에는 **섬모**(움직이며 점액을 밀어냄)나 **미세융모**(표면적을 넓혀 흡수 증가)가 있음
- 아래쪽은 기저면(basal region). 꼭대기 면과 기저·측면은 서로 다른 수송 단백질을 가짐 → 2-7 상피 수송의 바탕

세포연접	위치 (위→아래)	기능
밀착연접 (tight junction)	가장 위쪽	이웃 세포막을 단백질로 꿰매듯 붙여 세포 사이 틈으로 물질이 새는 것을 막음
부착대 (adhesive belt)	밀착연접 아래	세포 둘레를 띠처럼 감아 세포끼리 붙임
데스모솜 (desmosome)	중간	점처럼 강하게 붙여 잡아당기는 힘에 버팀 (부착연접의 일종)
간극연접 (gap junction)	아래쪽	이웃 세포 사이에 작은 통로를 열어 이온·작은 분자·전기 신호를 직접 전달

- 밀착연접 그림: 세포 A·B의 원형질막을 밀착연접 단백질 무리가 그물처럼 엮어 세포외 공간을 봉합
- 예: 장에서 영양소는 장세포를 거쳐 선택적으로 흡수되고, 세포 사이 틈으로 바로 새어 들어가지 않음 (용어사전)

+ 보충

세포를 지나는 길과 세포 사이를 지나는 길

- **세포 경유 경로(transcellular)**: 물질이 세포 하나를 통째로 통과 (꼭대기 막 → 세포 안 → 기저측막). 교안 "Epithelial Transport"가 다루는 경로
- **세포 사이 경로(paracellular)**: 밀착연접을 지나 세포 틈으로 이동. 밀착연접이 얼마나 촘촘한지에 따라 조직마다 새는 정도가 다름 (공팔 근위세뇨관은 비교적 새는 편, 방광은 매우 촘촘함)
- 뇌혈관의 밀착연접은 특히 촘촘해 **혈액뇌장벽**을 이룸 → 많은 약물이 뇌에 들어가기 어려운 이유

2-3 막수송의 분류 Transport across cell membranes

수동수송 (Passive)

- 단순확산
- 촉진확산
- 삼투 (물의 이동)

농도가 높은 쪽 → 낮은 쪽 ("내리막"). 에너지 필요 없음

능동수송 (Active)

- 1차 능동수송 (ATP 직접 사용)
- 2차 능동수송 (Na⁺ 기울기 이용)

농도가 낮은 쪽 → 높은 쪽 ("오르막"). 에너지 필요

- 특수: **세포외 배출(exocytosis)** / **세포내 섭취(endocytosis)** — 막 자체가 주머니를 만들어 큰 물질을 옮김

댐과 펌프 비유

댐 = 수동수송

높은 곳에 고인 물이 열린 수문으로 저절로 흘러내림. 따로 힘을 들이지 않음

펌프 = 능동수송

땅속 낮은 곳의 물을 태양광 전기를 써서 위로 끌어올림. 에너지가 있어야 함

정리 ▪ 교안 슬라이드 제목은 둘 다 "Passive transports"로 되어 있으나, 오른쪽 펌프 그림은 능동수송과 대비하려는 그림으로 보는 것이 자연스러움

막수송 요약표 (교안)

종류	전기화학적 기울기	운반체 매개	대사 에너지	Na ⁺ 기울기	Na ⁺ -K ⁺ 펌프 억제 시
단순확산	내리막	아니오	아니오	아니오	-
촉진확산	내리막	예	아니오	아니오	-
1차 능동수송	오르막	예	예	-	억제됨 (Na ⁺ -K ⁺ 펌프인 경우)
공동수송	오르막*	예	간접	예, 같은 방향	억제됨
역수송	오르막*	예	간접	예, 반대 방향	억제됨

* 하나 이상의 용질은 오르막으로 이동하고, Na⁺는 내리막으로 이동함

2-4 수동수송 - 단순확산·촉진확산 Passive transports

- **단백질 없이**(without carriers): 단순확산 — 인지질 이중층을 직접 통과
- **단백질을 거쳐**(with carriers): 통로 단백질(아쿠아포린)을 통한 물의 이동, 운반체 단백질의 모양 변화를 통한 촉진확산

A. 단순확산 (Simple diffusion)

- 분자의 **무작위 열운동**의 결과로 일어남
- 한쪽에 몰려 있던 분자는 시간이 지나면 고르게 퍼짐 → 높은 농도에서 낮은 농도로 **순(net) 이동**
- 예(교안 Figure 4.2): 구획 1 포도당 20 mmol/L, 구획 2는 0 → 시간이 지나 둘 다 **10 mmol/L**에서 **확산 평형**. 평형에서도 분자는 양쪽으로 계속 움직이지만 순이동은 0
- 막 단백질이 필요 없음. O₂, CO₂, 지방산 같은 비극성 분자가 해당

폐의 가스 교환 - 단순확산의 대표 예

	P _{O₂}	P _{CO₂}
몸 조직에서 돌아온 혈액 (모세혈관 입구)	40 mmHg	45 mmHg
폐포 공기	104 mmHg	40 mmHg

	P _{O₂}	P _{CO₂}
폐를 떠나는 혈액 (모세혈관 출구)	104 mmHg	40 mmHg

- O₂: 폐포(104) → 혈액(40)으로 확산 / CO₂: 혈액(45) → 폐포(40)로 확산
- 모세혈관을 다 지나면 혈액과 폐포의 분압이 같아짐 = 평형 도달

+ 보충

확산 속도를 정하는 것 — 픽의 법칙(Fick's law)

- 확산 속도는 **농도(분압) 차이**와 **막의 넓이**에 비례하고, **막의 두께**에 반비례함
- 폐는 폐포 수억 개로 표면적을 넓히고(약 70 m²), 폐포 벽을 아주 얇게 해서 확산 속도를 높임
- 폐 섬유화처럼 벽이 두꺼워지면 같은 농도차에서도 산소가 덜 들어가게 됨

교안은 "농도차에 따라 퍼진다"까지만 다룸. 미세융모(표면적 증가)-폐포 구조가 왜 그런 모양인지 이해하는 데 필요한 원리라 덧붙임.

B. 촉진확산 (Facilitated diffusion)

- 단순확산처럼 전기화학적 기울기를 따라 "**내리막**"으로 일어남
- 대사 에너지가 필요 없으므로 **수동수송**임
- 단순확산보다 **빠름**
- **운반체 매개** → 그래서 **입체 특이성, 포화, 경쟁**이라는 성질을 보임

+ 보충

입체 특이성 · 포화 · 경쟁이란

- **입체 특이성**: 운반체는 열쇠-자물쇠처럼 모양이 맞는 분자만 옮김. 예) 포도당 운반체는 자연형 D-포도당은 옮기지만 거울상인 L-포도당은 거의 옮기지 못함
- **포화**: 운반체 수가 정해져 있어 농도를 계속 높여도 수송 속도가 어느 값(최대 수송 속도)에서 더 오르지 않음. 단순확산은 농도에 비례해 계속 증가함
- **경쟁**: 모양이 비슷한 다른 분자가 같은 운반체 자리를 차지하면 원래 물질의 수송이 줄어듦. 교안 예의 **갈락토스가 포도당 수송을 억제**하는 것이 이 경우임

용어사전의 saturation-stereospecificity 항목은 화학 일반의 정의(설탕 용해, 반응 생성물)라 막수송 문맥과 바로 이어지지 않음. 강의 문맥의 뜻으로 다시 풀어 둬.

촉진확산의 예 – 근육·지방세포의 포도당 흡수

- 근육·지방세포의 포도당 수송은 내리막이고, 운반체 매개이며, 갈락토스 같은 당에 억제됨 → **촉진확산**으로 분류
- 이 운반체는 **인슐린이 있어야** 작동함 → 당뇨병에서는 근육·지방세포의 포도당 흡수가 떨어짐

+ 보충

GLUT4 — 인슐린이 "문을 내다 놓는" 방식

- 근육·지방세포의 포도당 운반체 이름은 **GLUT4**임
- 평소에는 세포 안쪽의 작은 소포에 보관되어 있다가, 인슐린이 수용체에 붙으면 세포막으로 옮겨 와 박힘 → 문이 늘어나 포도당이 들어옴
- "방과 문" 비유로 보면, 인슐린은 문을 여는 열쇠라기보다 **창고에 있던 문을 벽에 설치하게 하는 신호에 가까움**

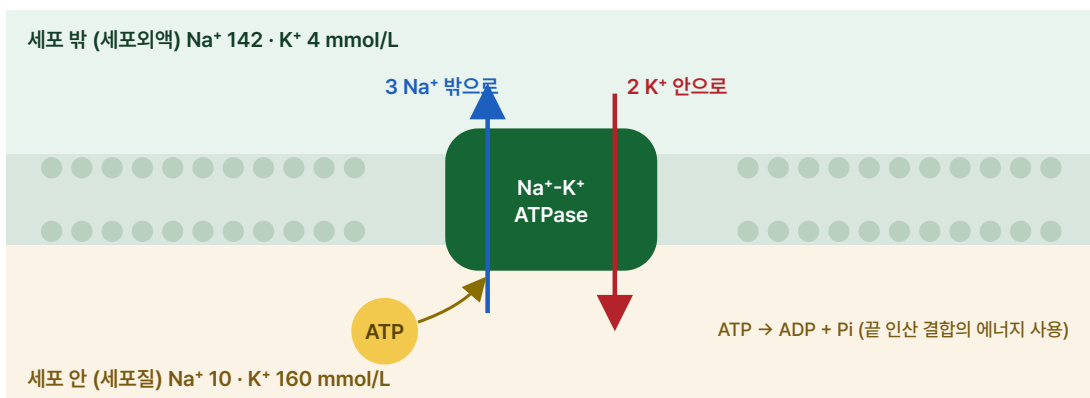
02차시 (1) 학습정리

- 세포는 세포막을 통해 여러 물질을 수송함
- 일부 세포는 특수한 물질 전달 방식으로 다른 세포와 소통함

2-5 능동수송 – 1차·2차 Primary / Secondary active transport

C. 1차 능동수송 (Primary active transport)

- 전기화학적 기울기를 거슬러("오르막") 일어남
- **ATP 형태의 대사 에너지를 직접 사용** → 능동
- 운반체 매개 → 입체 특이성·포화·경쟁을 보임



Na^+-K^+ -ATPase: 두 이온 모두 농도 기울기를 거슬러 이동 (교안 Pearson 그림을 단순화해 다시 그림)

1차 능동수송의 예 – Na^+, K^+ -ATPase (Na^+-K^+ 펌프)

- Na^+ 를 세포 안 → 밖으로, K^+ 를 밖 → 안으로 옮김 → 세포 안 $[\text{Na}^+]$ 는 낮게, $[\text{K}^+]$ 는 높게 유지
- Na^+ , K^+ 둘 다 전기화학적 기울기를 거슬러 이동
- 에너지는 ATP의 끝 인산 결합에서 나옴
- 보통의 화학량론(이동 비율): **3 Na^+ / 2 K^+** (ATP 1개당)
- 특이적 억제제: 강심배당체 약물 **우아바인(ouabain)**, **디기탈리스(digitalis)**

- 펌프가 쌓아 둔 Na^+ 기울기는 "저장된 에너지"가 되어 2차 능동수송에 쓰임

+ 보충

3:2의 의미, 그리고 펌프의 에너지 사용량

- 한 번 돌 때 양전하 3개를 내보내고 2개를 들이므로 세포 안이 조금 더 음(-)이 됨 → 펌프 자체가 휴지막전위에 약간 기여함(전기발생성 펌프)
- 쉬고 있는 사람이 쓰는 ATP의 상당 부분(흔히 20~40%로 추정, 신경세포는 더 높음)이 이 펌프에 쓰임. 세포가 농도차 유지에 그만큼 큰 비용을 치른다는 뜻임

D. 2차 능동수송 (Secondary active transport)

- 두 가지 이상의 용질 수송이 **짝지어(coupled)** 일어남
- 한 용질(보통 Na^+)은 "내리막"으로 이동하며, 그 에너지로 다른 용질을 "오르막"으로 옮김
- 대사 에너지를 직접 쓰지 않고, 세포막에 유지되는 Na^+ 기울기에서 **간접적으로** 얻음
- 그래서 Na^+, K^+ -ATPase를 억제하면 → Na^+ 배출 감소 → 막을 사이에 둔 Na^+ 기울기 감소 → **결국 2차 능동수송도 억제됨**

구분	이동 방향	예
공동수송 (cotransport, symport)	Na^+ 와 다른 용질이 같은 방향	소장의 Na^+-포도당 공동수송 , 콩팥 굵은 오름가지의 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 공동수송
역수송 (countertransport, exchange, antiport)	Na^+ 와 다른 용질이 반대 방향	$\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 교환 , Na^+-H^+ 교환

Na^+ 는 늘 자기 농도 기울기를 따라 세포 안으로 들어가고(내리막), 함께 옮겨지는 용질 X는 늘 오르막으로 이동함 (교안 Figure 4.14)

Na^+ -포도당 공동수송의 예

- 운반체 위치: **장 점막세포**와 **콩팥 근위세뇨관 세포**의 내강 쪽(luminal) 막
- 포도당은 **오르막**, Na^+ 는 **내리막**으로 이동
- 에너지는 Na^+ 의 내리막 이동에서 나옴. 안쪽으로 향하는 Na^+ 기울기는 **기저측막(혈액 쪽)**의 Na^+-K^+ 펌프가 유지
- 펌프에 독을 쓰면(억제하면) Na^+ 기울기가 줄어 Na^+ -포도당 공동수송도 억제됨

$\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 역수송

- Na^+ 가 밖 → 안으로 들어오는 힘(2차 능동)을 이용해 Ca^{2+} 를 안 → 밖으로 내보냄
- 그 Na^+ 기울기는 옆의 Na^+-K^+ 펌프(1차 능동)가 만들어 둠 → 세포 안 Ca^{2+} 가 극히 낮게(<0.01 mmol/L) 유지되는 이유 중 하나

+ 보충

디기탈리스가 심장을 세게 뛰게 하는 원리 — 펌프·교환체 연결

- 디기탈리스가 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ 펌프를 억제 → 심장근세포 안 Na^+ 가 늘어남 → Na^+ 기울기가 줄어 $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ 교환체가 Ca^{2+} 를 덜 내보냄 → 세포 안 Ca^{2+} 증가 → **수축력 증가**
- 교완에 따라 나온 두 내용(1차 능동수송의 억제제, $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ 역수송)이 한 줄로 이어지는 실제 사례임. 심부전 치료에 쓰였고, 치료 범위가 좁아 독성에 주의가 필요한 약임

+ 보충

SGLT — $\text{Na}^+\text{-포도당}$ 공동수송체의 이름과 당뇨병 약

- $\text{Na}^+\text{-포도당}$ 공동수송체의 공식 이름은 **SGLT**(sodium-glucose linked transporter). 소장에는 주로 SGLT1, 콩팥 근위세뇨관에는 주로 SGLT2가 있음
- 콩팥은 걸러진 포도당을 SGLT로 거의 전부 다시 흡수함. **SGLT2 억제제**(다파글리플로진 등)는 이 재흡수를 막아 포도당을 소변으로 내보내 혈당을 낮추는 당뇨병 약임
- 설사로 탈수된 환자에게 물에 소금과 포도당을 함께 녹여 먹이는 **경구 수분보충액(ORS)**도 같은 원리: 포도당이 Na^+ 와 함께 흡수되며 물도 따라 들어감

교안 마지막 "Pharmaceutical Drugs"와 2차 능동수송을 이어 주는 사례임.

한 세포의 다양한 문 (Diverse doors in a single cell)

비유	뜻	방향
문 없음 (공기)	단순확산. 농도에 따른 수동 이동	↘ 내리막
한쪽으로 열리는 문	통로·운반체를 통한 확산. 농도에 따른 수동 이동	↘ 내리막
회전문	능동수송. ATP 사용 또는 Na^+ 기울기 의존. 두 물질이 맞물려 움직이는 모습	↗ 오르막

2-6 막수송 종합 비교 Movement of molecules across cell membranes

	지질 이중층 통과	통로 단백질 통과	촉진확산	1차 능동수송	2차 능동수송
순이동 방향	고농도→저농도	고농도→저농도	고농도→저농도	저농도→고농도	저농도→고농도
막 내재 단백질 사용	아니오	예	예	예	예
고농도에서 최대 속도(포화)	아니오	아니오	예	예	예
화학적 특이성	아니오	예	예	예	예

	지질 이중층 통과	통로 단백질 통과	촉진확산	1차 능동수송	2차 능동수송
에너지 사용·출처	아니오	아니오	아니오	예: ATP	예: 이온 기울기 (주로 Na ⁺)
대표 물질	비극성: O ₂ , CO ₂ , 지방산	이온: Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺	극성: 포도당	이온: Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ , H ⁺	극성: 아미노산, 포도당, 일부 이온

정리 ▪ 교안 표의 "Na⁺, K⁺, Ca²⁺, H⁺"는 원본 파일의 글꼴이 깨진 것으로, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, H⁺로 읽으면 됨

전형적인 세포막의 물질 이동 (교안 Figure 4.15)

- **1차 능동수송:** Na⁺/K⁺ 펌프, H⁺ 펌프, Ca²⁺ 펌프 (모두 ATP → ADP)
- **2차 능동수송:** Na⁺-아미노산, Na⁺/H⁺, Na⁺/Ca²⁺, HCO₃⁻/Cl⁻
- **촉진확산:** 포도당
- **이온 통로:** Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺
- 특화된 세포는 그림에 없는 운반체·통로를 더 가질 수 있고, 많은 막단백질이 신호에 따라 활성이 조절됨

2-7 상피 수송 Epithelial Transport – Transcellular pathway

① Na⁺의 흡수

- 내강 쪽: Na⁺가 **나트륨 통로**로 세포 안에 들어옴 (확산, 내리막)
- 세포 안 Na⁺ 농도는 낮게 유지됨
- 혈액 쪽: **Na⁺/K⁺-ATPase**가 3 Na⁺를 혈액 쪽으로 퍼냄 (능동수송, 오르막)

② 용질 X의 흡수 (예: 포도당)

- 내강 쪽: Na⁺와 함께 **2차 능동수송**으로 들어옴 → 세포 안 X 농도가 가장 높아짐
- 혈액 쪽: **촉진확산**으로 혈액으로 나감 (내리막)
- Na⁺/K⁺-ATPase가 Na⁺ 기울기를 유지

정리 ▪ 상피세포는 꼭대기 막과 혈액 쪽 막에 서로 다른 수송 단백질을 배치하고, 밀착연접이 두 막을 구분해 줌. 그 결과 물질을 한 방향(내강 → 혈액)으로 옮길 수 있음

2-8 세포내 섭취·세포외 배출·엑소솜 Endocytosis / Exocytosis / Exosomes

- **세포내 섭취(endocytosis):** 세포막이 안쪽으로 오목하게 들어가 바깥 물질을 감싸 소포로 들임
- **세포외 배출(exocytosis):** 세포 안 소포가 세포막과 합쳐지며 내용물을 밖으로 내보냄
- 수송 단백질로는 옮기기 어려운 큰 분자·입자를 막째로 옮기는 방식

세포내 섭취의 종류	방식
(a) 액체 섭취 (fluid endocytosis, 음세포작용)	주변 용질과 물을 가리지 않고 함께 떠 들임
(b) 식세포작용 (phagocytosis)	위족을 뻗어 세균 같은 큰 입자를 감쌌 → 식포(phagosome) → 리소솜과 합쳐져 분해

세포내 섭취의 종류	방식
(c) 수용체 매개 세포내 섭취	리간드가 수용체에 붙으면 클라트린 단백질이 오목한 구덩이(clathrin-coated pit)를 만들어 소포 형성 → 엔도솜 → 리간드는 분리되어 골지체·리소솜으로, 수용체는 막으로 재활용

엑소솜 (Exosomes)

- 세포내 섭취로 생긴 **엔도솜** → 안에 작은 소포들이 생긴 **다낭체(MVB)**가 됨. RNA와 세포질 단백질이 이 작은 소포 안에 담김
- MVB의 두 갈래: **세포외 배출**되어 작은 소포들이 밖으로 나가면 = **엑소솜** / 리소솜과 합쳐지면 = 분해
- 엑소솜 표지 물질: 막의 **CD9, CD63, CD81**(테트라스패닌), 안쪽의 TSG101, ALIX, HSP70·HSP90, Flotillin-1, 핵산(DNA·RNA), 아미노산, 대사물질, 콜레스테롤
- 하는 일: 유전자 발현 조절, 세포 생존·증식, 생식·발달, 혈관 생성·상처 치유, 노폐물 처리, 면역 균형, 수용체-리간드 신호, 세포사멸, 분화와 종양, 암 전이, 대사 조절 등

정리 ▶ 엑소솜은 세포가 단백질·RNA를 "소포에 담아 택배로 보내는" 세포 간 소통 수단임. 이번 주 제목인 '세포 소통'과 직접 이어지는 내용

+ 보충

엑소솜의 크기와 연구 현황

- 지름 약 **30~150 nm**로, 세포(수~수십 μm)보다 수백 배 작음
- 혈액·소변·침 등 체액에서 찾을 수 있어, 엑소솜에 담긴 물질로 암 등을 진단하는 **액체생검** 연구가 진행 중임
- 한국 화장품·피부 시술 광고에서 "엑소솜"을 내세우는 경우가 많으나, 치료 효과가 확인된 것과 마케팅 문구는 구분해서 볼 필요가 있음

2-9 특수한 세포 소통 Special cell communications

① 신경전달물질 (Neurotransmitters)

- 신경세포의 **축삭 말단**에서 소포에 담긴 신경전달물질이 **세포외 배출**로 시냅스 틈에 방출됨
- 다음 세포 가지돌기의 **수용체**에 결합해 신호 전달
- 신호를 끝내는 세 가지 방법: **a. 재흡수**(재흡수 수송체로 되돌려 받음) · **b. 확산**(틈 밖으로 흩어짐) · **c. 분해**(효소가 분해)

+ 보충

재흡수를 막는 약 — 항우울제 SSRI

- 재흡수 수송체도 막수송 단백질임(대부분 Na^+ 기울기를 쓰는 2차 능동수송체)
- SSRI(선택적 세로토닌 재흡수 억제제)는 세로토닌 재흡수 수송체를 막아 시냅스 틈에 세로토닌이 더 오래 머물게 함
- 신경전달물질을 분해하는 효소(예: 아세틸콜린 분해효소)를 막는 약도 같은 논리로 신호를 늘림

그림의 a-b-c 세 경로가 실제로 약물 표적이 된다는 점을 보여 주는 예.

② 호르몬 - 인슐린과 당뇨병

상태	무슨 일이 일어나나
정상	이자(췌장)가 인슐린 분비 → 세포의 인슐린 수용체에 결합 → 포도당이 세포 안으로 들어감
1형 당뇨병	이자가 인슐린을 만들지 못함 → 수용체는 있으나 신호가 없어 포도당이 못 들어감
2형 당뇨병	인슐린은 있으나 세포가 반응하지 못함(인슐린 저항성) → 포도당이 못 들어감

+ 보충

1형과 2형의 차이 조금 더

- 1형: 주로 자가면역으로 이자의 β 세포가 파괴되어 생김. 인슐린 주사가 반드시 필요함
- 2형: 전체 당뇨병의 대부분(약 90% 이상)을 차지. 유전·비만·운동 부족 등이 함께 작용하며, 초기에는 먹는 약으로 조절하는 경우가 많음
- 교안 2-4의 내용과 연결: 인슐린 신호가 없거나 듣지 않으면 GLUT4가 막에 올라오지 못해, 근육·지방세포의 포도당 촉진확산이 줄어들

③ 약물 (Pharmaceutical Drugs)

- 당뇨병 치료: 인슐린 주사, 먹는 약
- 당뇨병 합병증: 뇌졸중, 눈 질환(망막병증), 심장 손상, 콩팥병(신병증), 지방간, 말초신경병증, 당뇨병성 뼈 질환, 당뇨병발
- → 세포 소통(호르몬 신호)이 망가지면 한 기관이 아니라 **온몸의 기관계에 문제가 퍼짐**. 1-1의 "통합된 단위로서의 인체"와 이어지는 결론

02차시 (2) 학습정리

- 세포는 세포막을 통해 여러 물질을 수송함
- 일부 세포는 특수한 물질 전달 방식(신경전달물질, 호르몬, 엑소좀)으로 다른 세포와 소통함

용어 용어 정리와 용어사전 정정

「생명과과학의 세계」 2주차 용어사전 수록 용어를 이번 주 내용 기준으로 짧게 정리

영문	국문	한 줄 정리
action potential	활동전위	흥분성 세포가 활동할 때 막 안이 음전위에서 양전위로 잠깐 뒤집히는 전위 변화
active transport	능동수송	에너지를 써서 농도 기울기를 거슬러 옮김. 1차(ATP), 2차(이온 기울기)
body fluid	체액	체중의 약 60%. 세포내액 40%, 간질액 15%, 혈장 5%
capillary	모세혈관	지름 5~10 μm 의 가장 가는 혈관. 조직과 물질 교환이 일어나는 곳
cell junction	세포연접	세포끼리, 세포와 세포외 기질을 잇는 구조. 폐쇄·부착·간극연접
cell / plasma membrane	세포막 / 원형질막	세포질을 둘러싼 선택적 투과막. 인지질 이중층 + 단백질
centriole	중심립	미세소관 3개 $\times$ 9묶음의 원통. 세포분열, 섬모·편모의 기원
chromatin	염색질	DNA + 히스톤 단백질 복합체. 기본 단위는 뉴클레오솜
cilia	섬모	세포 표면의 움직이는 털 모양 돌기. 미세소관 9+2 구조
columnar epithelium	원주상피	폭보다 키가 큰 기둥 모양 상피. 위·장에서 흡수 담당
concentration	농도	용액 속 성분의 양과 비율. 몰농도(mol/L) 등으로 표시
cotransport	공동수송	두 물질을 함께 옮김. 넓게는 symport:antiport를 모두 포함
cytoplasm	세포질	핵을 뺀 세포의 내용물 전체
electrical potential	전위	전기장 안에서 단위 전하가 갖는 위치에너지. 두 점의 차이가 전압
electrolyte	전해질	물에 녹아 이온으로 나뉘며 전기를 통하는 물질
electroneutrality	전기적 중성	양전하와 음전하의 양이 같아 전체가 중성인 상태
endoplasmic reticulum	소포체	거친면(리보솜 부착, 단백질) / 매끈면(지질·스테로이드 합성)
epithelium	상피	몸의 안팎 표면을 덮는 세포층
extracellular fluid	세포외액	세포 밖 체액. 간질액 + 혈장. 세포의 "내부 환경"
facilitated diffusion	촉진확산	운반체를 거치는 내리막 이동. 에너지 불필요, 포화·경쟁 있음
goblet cell	배상세포	술잔 모양의 점액 분비 세포. 호흡기·장 상피에 있음
golgi apparatus	골지체	단백질·지질을 가공·분류해 보냄
homeostasis	항상성	바깥이 변해도 몸 안 환경을 일정하게 유지하는 성질
intracellular fluid	세포내액	세포 안 체액. K^+ 와 단백질이 많음

영문	국문	한 줄 정리
liposome	리포솜	인지질 이중층으로 된 속 빈 주머니. 약물 전달에 쓰임
lysosome	리소좀	산성 가수분해효소로 이물질·노폐물을 분해
micelle	마이셀	친수성 머리가 바깥, 소수성 꼬리가 안쪽인 한 겹 공
microtubule	미세소관	튜불린으로 된 속 빈 관. 세포골격의 일부
microvilli	미세융모	표면적을 넓히는 미세한 돌기. 장·근위세뇨관 상피
nucleus	핵	유전자(DNA)를 담은 구조. 핵막·염색질·인·핵형질로 구성
organ system	기관계	특정 생리 기능을 함께 하는 기관의 집단 (소화계, 신경계 등)
organism	유기체	생물체. 부분들이 기능적으로 연결되어 하나의 개체를 이룬 것
passive transport	수동수송	에너지 없이 농도 기울기를 따라 이동. 단순확산·촉진확산·삼투
phospholipid	인지질	글리세롤 + 지방산 2개 + 인산기. 세포막의 주성분
physiology	생리학	생체와 그 각 부분의 기능, 거기에 관여하는 물리·화학 과정을 다루는 학문
proximal tubule	근위세뇨관	보먼주머니에 이어지는 세뇨관. 포도당·아미노산·전해질 재흡수, 미세융모 있음
ribosome	리보솜	mRNA를 번역해 단백질을 만드는 알갱이
saturation	포화	(수송 문맥) 운반체가 모두 차서 수송 속도가 더 오르지 않는 상태
simple diffusion	단순확산	단백질 없이 막을 직접 통과하는 내리막 이동
stereospecificity	입체 특이성	(수송 문맥) 운반체가 특정 입체 구조의 분자만 알아보는 성질
stoichiometry	화학량론	반응·수송에 참여하는 물질의 수량 비율. 예) Na ⁺ -K ⁺ 펌프 3:2
tight junction	밀착연접	상피세포 사이 틈을 봉해 물질이 새는 것을 막는 연접

+ 보충

용어사전 영문 정의 중 잘못 들어간 항목

배포된 용어사전에서 아래 네 항목은 영문 정의가 다른 용어의 것으로 바뀌어 들어가 있음. 국문 정의는 맞으므로 영문은 아래처럼 읽으면 됨.

항목	용어사전에 실린 영문 정의	실제로 해당하는 용어
nucleus (핵)	"An organism is any biological living system..."	organism (유기체)
organ system (기관계)	"A branch of biology that deals with the functions..."	physiology (생리학)
organism (유기체)	"In biology, tissue is..."	tissue (조직)
physiology (생리학)	"A vacuole is a membrane-bound organelle..."	vacuole (액포)

- 그 밖에 표제어 "endoplasmatic reticulum"은 "endoplasmic reticulum"이 표준 철자임 (교안 세포 구조 그림도 같은 오기)
- saturation, stereospecificity의 국문 정의는 화학 일반의 뜻이라, 막수송 문맥에서는 위 표의 "수송 문맥" 설명으로 이해하는 편이 맞음

자료 기준: 「생명과과학의 세계」(고려대학교) 2주차 01차시 세포의 기본 개념 (1)(2), 02차시 세포 소통 (1)(2) 교안 및 2주차 용어사전.

교안 그림 출처(Pearson, McGraw-Hill, Researchgate, Getty Images Bank 등)는 각 차시 교안의 "출처 및 참고문헌"을 따름. 이 문서의 그림은 교안 그림을 단순화해 새로 그린 것임.

'보충' 상자의 내용은 교안에 없는 참고 내용으로, 시험 범위 여부는 강의 기준을 따를 것.

생명과학의 세계 · 3주차

아들의 지능은 엄마가 결정한다? · 유전질환: 관찰에서 디지털로

드노보 변이와 대립유전자 · 다유전자 모델 · 멘델에서 차세대 염기서열 분석까지

01차시 아들의 지능은 엄마가 결정한다? (1)(2)

02차시 유전질환: 관찰에서 디지털로 전환 (1)(2)

용어사전 반영

01차시 아들의 지능은 엄마가 결정한다?

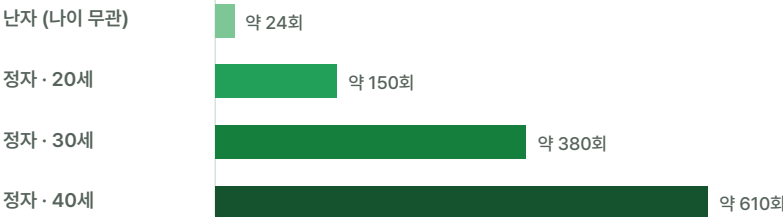
학습목표: 드노보 변이 개념 이해 · 유전 변이 개념 이해 · 다유전자 모델 이해 · 적합도와 대립유전자 빈도의 관계 이해

1-1 새로 생기는 변이 – 정자와 난자 New mutation from sperm / egg

DNA는 세포가 분열할 때마다 복제되고, 복제 때마다 드물게 오류가 생김. 그래서 **분열 횟수가 많을수록 새 변이가 생길 기회도 많아짐**. 정자와 난자는 만들어지기까지 거치는 분열 횟수가 크게 다름.

	정자 (남성 생식세포)	난자 (여성 생식세포)
출발	원시 생식세포 (primordial male germ cell)	원시 생식세포 (primordial female germ cell)
초기 체세포분열	사춘기까지 약 15년간 30회	태아기 약 5개월 동안 22회 → 출생 때 이미 끝남
사춘기 이후	정원줄기세포가 16일마다 1회 분열을 평생 계속 + 4회 체세포분열	더 이상 분열하지 않고 대기
감수분열	2회 → 정세포(spermatid) → 정자	2회 (성숙 후 배란·수정 시점에 완료) → 제1-제2 극체 방출 → 접합자
특징	아버지 나이가 많을수록 분열 횟수가 계속 늘어남	어머니 나이와 상관없이 분열 횟수가 거의 일정

수정에 쓰이는 생식세포가 거친 분열 횟수 (Crow, 2000 계산 기준)



사춘기(약 15세) 이후 정원줄기세포가 1년에 약 23회 분열한다고 보고 계산한 대략값

정리 ▪ 교안 두 그림의 핵심은 "새로 생기는 변이는 대부분 아버지 쪽 생식세포에서 온다"는 점임. 난자는 출생 전에 분열을 거의 마치기 때문

+ 보충

아버지 나이 효과 (paternal age effect)

- 아이슬란드 가족 78쌍의 유전체를 분석한 연구(Kong 외, 2012, *Nature*)에서 아버지 나이가 1살 많을수록 자녀의 드노보 변이가 **약 2개씩** 늘어남
- 드노보 변이 중 아버지 쪽에서 온 것이 **약 80%**(약 4:1)로 추정됨
- 뒤에 나오는 연골무형성증도 드노보 사례 대부분이 아버지 쪽에서 생기며, 아버지 나이가 많을수록 빈도가 높아짐

1-2 드노보 변이란 De novo variants

- **De novo** = "새로 생긴"이라는 뜻의 라틴어 표현
- **Mutation(돌연변이)**과 **variant(변이)**는 같은 뜻이나, variant가 더 넓게 쓰이는 일반적인 말임
- 드노보 변이 = 부모 몸에는 없고, 아버지의 정자나 어머니의 난자에서 **새로 생겨 자녀에게 처음 나타나는** 변이
- 사람은 누구나 드노보 변이를 가지며, 평균 **약 70개** 정도임

+ 보충

왜 요즘은 mutation 대신 variant라고 쓰나

- "돌연변이"라는 말이 일상에서 '병을 일으키는 나쁜 것'이라는 느낌을 주기 때문에, 임상유전학에서는 중립적인 **variant**를 권장함 (미국 의학유전학회 ACMG 2015 지침)
- 그래서 해석도 "병원성(pathogenic) 변이 / 의미 불명 변이 / 양성(benign) 변이"처럼 따로 나눠 붙임
- 평균 70개라는 수는 연구마다 차이가 있음 (대체로 1세대당 50~100개 범위로 보고됨)

1-3 연골무형성증 – 변이 하나가 만드는 질환 Achondroplasia

- 사람에게서 가장 흔한 골격 형성 이상(**skeletal dysplasia**). 팔다리가 몸통보다 짧은 형태의 저신장의 약 **90%**를 차지함
- 원인: **섬유아세포 성장인자 수용체 3(FGFR3)** 유전자의 변이. **상염색체 우성**으로 유전됨
- 특징적 표현형: 팔다리의 **근위부(위팔·넓적다리) 짧아짐**(rhizomelic shortening), 큰 머리, 세 갈래 손(trident hand), 흰 다리, 짧은 손발
- 어린 시기 사망 위험이 높고, 성인이 되어서도 척추 질환을 겪는 경우가 많음

FGFR3 G380R – 아미노산 하나의 변화

- FGFR3는 발달 중 **뼈 성장을 조절(억제)**하는 수용체임
- **G380R** = 380번째 아미노산이 글리신(**G**)에서 아르기닌(**R**)으로 바뀐 **점 돌연변이**

- 이 변이로 수용체가 신호 없이도 **항상 켜진 상태(constitutively active)**가 됨 → 뼈 성장 억제가 지나치게 강해짐 → 뼈가 덜 자람



DNA → RNA → 단백질로 이어지는 과정을 **중심원리(central dogma)**라 함. 변이가 표현형으로 이어지는 경로를 보여 주는 대표 예

정리 ▶ "변이 하나 → 질환 하나"가 분명하게 이어지는 드문 경우임. 뒤에 나오는 카·지는 같은 형질은 이와 반대로 수많은 변이가 조금씩 작용함

+ 보충

연골무형성증의 대부분은 드노보 변이

- 환자의 약 **80%**는 부모 모두 평균 키인 가정에서 태어남 → 부모에게 없던 **드노보 변이**로 생김. 1-1의 아버지 나이 효과와 연결됨
- G380R 변이의 대부분은 DNA의 같은 자리(1138번 염기)에서 G가 A로 바뀐 것임. 이 자리는 사람 유전체에서 변이가 가장 자주 생기는 자리 중 하나로 꼽힘
- FGFR3 유전자는 4번 염색체(4p16.3)에 있음
- 2021년부터 뼈 성장을 돕는 약(보소리타이드, vosoritide)이 미국·유럽에서 어린이 치료용으로 허가됨

1-4 변이 = 대립유전자 · 점 돌연변이의 종류 So, variant is "allele"

멘델 시대의 대립유전자

- 대립유전자(allele)는 형질이나 질환의 **차이를 만드는 원천**임
- 멘델 시대에는 실체를 모르는 **가상의 단위**였기에, 멘델은 이를 **알파벳 기호**로 나타냄
- 예: 멘델 논문(1865)의 **A** 둥근 모양 / **a** 주름진 모양, **B** 노란 떡잎 / **b** 초록 떡잎

오늘날의 대립유전자

- 대립유전자 = **DNA 염기서열 안의 변화(변이)**
- DNA는 A, T, G, C 네 가지 뉴클레오티드로 이루어짐. 어떤 자리의 A가 T로, G가 A로 바뀌면 그것이 변이임

구분	유전자 (gene)	대립유전자 (allele)
뜻	단백질을 만드는 정보가 담긴 DNA 구간	DNA 염기서열의 변화(변이)
예	FGFR3 유전자	FGFR3의 G380R 변이

점 돌연변이의 세 종류

종류	무슨 일이 생기나	교안 예시 (코돈 → 아미노산)
침묵 (synonymous / silent)	유전 암호는 여러 코돈이 같은 아미노산을 가리키므로, 염기가 바뀌어도 아미노산이 그대로임	GCT → GCC : 알라닌 → 알라닌

종류	무슨 일이 생기나	교안 예시 (코돈 → 아미노산)
과오 (missense)	아미노산 하나가 다른 것으로 바뀜	ACC → AAC : 트레오닌 → 아스파라긴
넌센스 (nonsense)	아미노산 코돈이 종결 코돈 으로 바뀜 → 단백질이 중간에 끊김. 위치에 따라 mRNA가 분해(넌센스 매개 분해, NMD)되기도 함	GGA → TGA : 글리신 → 종결

- 과오 돌연변이는 다시 **보존적**(성질이 비슷한 아미노산으로 바뀜, 예: 리신 → 아르기닌)과 **비보존적**(성질이 다른 아미노산으로 바뀜, 예: 리신 → 트레오닌)으로 나뉨
- FGFR3 G380R은 과오 돌연변이, 뒤의 SCN2A G1013X는 넌센스 돌연변이에 해당함

+ 보충

교안 표(Different Types of Mutations)를 읽을 때 주의할 점

- 표의 "DNA level" 줄(TTC 등)은 mRNA와 짝을 이루는 **주형 가닥**임. 그래서 DNA TTC → mRNA AAG (리신)처럼 서로 상보적으로 바뀜
- 반면 본문 예시(GCT , ACC , GGA)는 mRNA와 같은 서열인 **코딩 가닥** 기준임 (T만 U로 바꾸면 mRNA)
- 같은 교안 안에서 두 기준이 섞여 있으므로, 코돈표를 볼 때 어느 가닥인지 먼저 확인할 것

1-5 변이는 해로운가 – 대부분은 중립 Variants/mutations are harmful?

- MacArthur 외(2012, *Science*): 185명의 유전체에서 기능 상실(LoF) 후보 변이 2,951개를 엄격히 걸러 분석함
- 결과: 보통 사람 한 명의 유전체에 진짜 기능 상실 변이가 **약 100개** 있고, 그중 **약 20개 유전자**는 양쪽 사본이 모두 작동하지 않음 → 그래도 대부분 건강하게 삶

드노보 변이 70개는 모두 무슨 일을 할까?

- 드노보 변이가 모두 FGFR3 G380R처럼 강하게 작용한다면 사람은 엑스맨의 울버린처럼 될 것임. 실제로는 그렇지 않음
- 대부분의 변이는 중립**이라 형질에 거의 영향을 주지 않음 → 그래서 사람 사이의 형질 차이가 아주 크지는 않음
- 중립이기 때문에 자연선택에 걸려지지 않고 **다음 세대로 그대로 전달**됨
- 자연선택의 대상이 되는(해로운) 드노보 변이도, 선택에 유리한 드노보 변이도 **극히 일부**임
- 그 결과 중립 변이들이 오늘날 사람들 사이에 **나뉘어(segregated)** 퍼져 있음

나 → 자녀 (+70) → 손주 (+70+70) → ... → **먼 후손: 아주 많은 변이**

정리 ▪ 세대마다 새 변이가 더해지고, 대부분이 중립이라 사라지지 않고 쌓임. 이것이 사람마다 유전체가 조금씩 다른 이유임

1-6 쌓여 온 변이와 다유전자 모델 Out of Africa · Polygenic model

인류 진화의 긴 역사 = 변이가 쌓인 유전체

- **Out of Africa**(Templeton, 2002): 인류는 아프리카에서 여러 차례 퍼져 나감 — 약 170만 년 전(호모 에렉투스), 42만~84만 년 전, 8만~15만 년 전. 그 사이 지역 간 유전자 교류도 계속됨
- 수백만 년 동안 여러 요인으로 변이가 유전체에 쌓여 옴. 세대가 지날수록 변이는 더 쌓임
- 대부분은 해가 없지만, 일부는 **유전적 다양성과 적응**으로 이어짐
- Albers & McVean(2020) 그림: 과거 한 시점에 생긴 변이(파생 대립유전자)를 물려받은 집단(carrier)과 원래 형태(조상형)를 가진 집단이 갈라지는 계보를 보여 줌

다유전자 모델 (Polygenic model)

- poly(많은) + genic(대립유전자·변이와 관련된) → **여러 대립유전자(변이)의 영향을 함께 받는 형질**
- 많은 변이가 함께 작용하면 사람마다 값이 조금씩 달라져, 어떤 표현형을 보면 **연속적인 범위(스펙트럼)**로 나타남
- 예: 키 순서대로 줄 세운 학생들 사진(Tobin & Dusheck, 2001) → 종 모양(정규분포) 곡선이 됨

멘델의 법칙과 맞지 않는가?

- 변이는 형질 차이에 기여하고, 표현형은 스펙트럼으로 나타남
- 그런데 이런 표현형은 멘델식 비율로 나뉘지 않음 → 사람의 키는 **3:1**로 나뉘지 않음
- → 이 모순을 푼 것이 02강의 **피셔(1918)**임 (1-8)

01차시 (1) 학습정리

- 표현형의 차이는 세대마다 새로 생기는 드노보 변이에서 비롯됨
- 일부 변이는 형질·질환에 크게 작용하지만, 대부분은 중립이며 다음 세대로 나뉘어 전달됨
- DNA 안의 유전 변이를 "대립유전자"라 부름

1-7 '지능은 엄마에게서' 주장 검토 Scientific misconception of genetics

퍼져 있는 주장

- 구글·다음·네이버에 "아들 지능"을 치면 '모계유전', '엄마'가 자동완성으로 뜸
- 2016년 KBS 뉴스: "'지능 유전자' 엄마로부터 물려받는다" — 엄마는 XX, 아빠는 XY이고 X염색체가 지능 유전자를 지니고 옮긴다는 설명 (화면 출처: 영국 매체 인디펜던트, 영국 의학연구위원회)
- 영어권 검색 결과도 "증명됐다"는 기사와 "근거 없다"는 기사(Forbes 2016, KQED 2016)가 섞여 있음

이 주장은 어디서 왔나 (Debunk a myth)

- 지적장애는 20세기 중반부터 연구됨. 당시에도 **남성에게서 더 많이 나타난다**는 점이 알려져 있었음
- 그때 이 성별 차이를 설명할 수 있는 정보는 **성염색체**뿐이었음

- 남성은 X염색체를 어머니에게서만 받음 → 그래서 과학자들은 "지능 유전자는 X염색체에 있다"고 생각함
- 대표 문헌: Lehrke(1972), "A theory of X-linkage of major intellectual traits" — 지능 관련 주요 유전자가 X염색체에 있다는 **가설**을 세움. 남성의 변동 폭이 더 크다는 점, 지적장애·학습장애 남성이 더 많다는 점을 근거로 들었고, 지적장애의 25~50%가 X연관 유전자 때문이라고 추정함

최신 과학의 설명

- 지능은 **다유전자 모델**을 따름
- 가산적(additive) 대립유전자, 우성(dominant) 대립유전자, 상위(epistatic) 대립유전자가 모두 기여할 수 있음
- **환경 요인**도 기여함

정리 ▪ X염색체는 사람 염색체 23쌍 중 하나일 뿐이고, 지능과 관련된 변이는 모든 염색체에 흩어져 있음. "엄마가 결정한다"는 말은 50년 전 가설이 근거 확인 없이 기사로 퍼진 경우로 볼 수 있음

+ 보충

남성에게 지적장애가 더 많은 이유는 따로 있음

- 남성은 X염색체가 하나뿐이라, X염색체 위 유전자에 해로운 변이가 있으면 다른 쪽 사본으로 메울 수 없음. 그래서 **X연관 지적장애**는 남성에게 더 잘 드러남 (여성은 X가 둘이라 가려지는 경우가 많음)
- 대표 예: **취약 X 증후군(Fragile X)** — X염색체의 FMR1 유전자 이상으로 생기며, 유전되는 지적장애 중 가장 흔함. 1-9의 적합도 그래프에도 나옴
- 즉 "X염색체 이상이 **지적장애**의 일부를 설명한다"는 것과 "보통 사람의 **지능 차이**를 엄마의 X염색체가 결정한다"는 것은 다른 이야기임
- 대규모 연구(예: Savage 외, 2018, 약 27만 명)에서 지능과 관련된 유전자 자리는 수백 곳이며, 상염색체 전반에 퍼져 있음
- 딸은 X염색체를 아버지·어머니에게서 하나씩 받으므로, "엄마 X 이론"을 그대로 따라도 딸에게는 아버지 영향이 반임

1-8 멘델·다윈·골턴, 그리고 피셔(1918) Modern Genetics in 20th century

인물	핵심 주장	상징하는 그림
그레고어 멘델 (1822-1884)	"유전 인자는 둘 중 하나로 나뉘는(이분법적) 형태로 존재함"	초록 완두 / 노란 완두
프랜시스 골턴 (1822-1911)	"생물의 형질은 연속적임"	종 모양 분포 곡선
찰스 다윈 (1809-1882)	"자연 집단 안에는 변이가 있음"	갈라파고스 핀치 부리

멘델 학파 vs 생물측정학파 - 키와 완두 논쟁 (1900년대 초)

멘델 학파 (Mendelian)

멘델(1866), 베이트슨(1902)
형질은 뚜렷이 나뉘는 인자로 유전됨 (완두)

생물측정학파 (Biometrician)

다윈(1868), 피어슨(1902)
형질은 연속적이고 부모·자녀 값이 비례함 (키)

두 학파의 논쟁



피셔 (1918) 통합



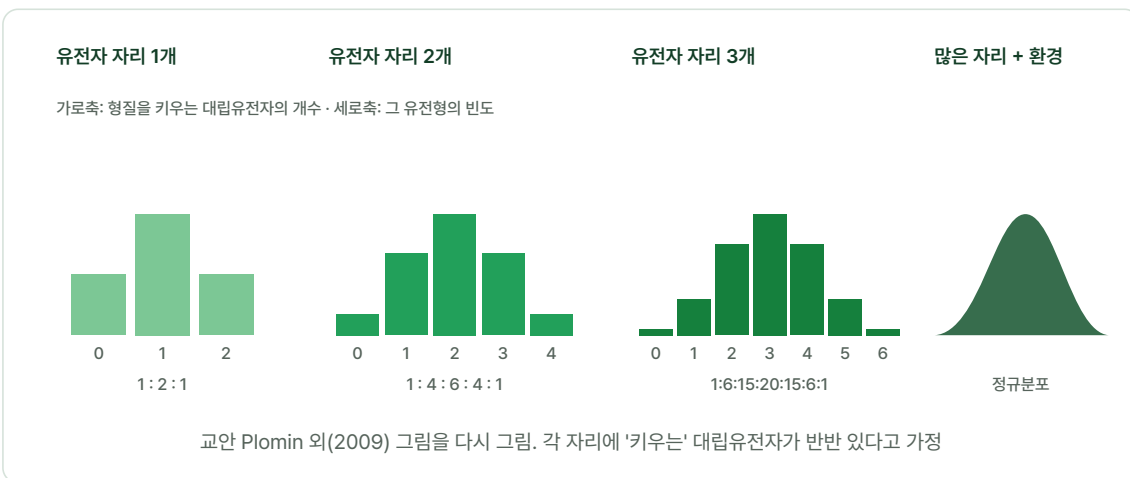
모건 (1915)

펠코너 (1965)

피셔의 1918년 논문

- 제목: "The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance" (멘델 유전을 가정했을 때 친족 간의 상관관계)
- 로널드 피셔가 **무한소 모델(infinitesimal model)**을 제안해 멘델 학파와 생물측정학파의 주장을 하나로 묶음
- 양적 형질 = **유전 요인 + 비유전 요인**의 합
- 최초의 다유전자 모델임

유전자 자리가 늘어날수록 분포가 종 모양이 됨



- 자리 1개(A_1A_1, A_1A_2, A_2A_2) → 3칸, 자리 2개 → 5칸, 자리 3개 → 7칸으로 늘어나며 가운데가 가장 많아짐
- 자리가 아주 많고 환경 영향까지 더해지면 칸이 구분되지 않는 **매끈한 종 모양 곡선**이 됨 → 키처럼 연속적인 형질이 멘델 유전으로도 설명됨

표현형 분산을 설명하는 요인 (피셔 1918)

구분	요인	뜻
유전 요인	가산적 대립유전자 (additive)	많은 변이가 각각 아주 조금씩 표현형에 더해짐
	우성 대립유전자 (dominance)	변이 하나가 표현형에 크게 작용함
	상위 작용 (epistasis)	가산적 대립유전자끼리, 또는 가산적·우성 대립유전자 사이의 상호작용
비유전 요인	환경	영양, 생활 등
상호작용	유전 × 환경	같은 변이라도 환경에 따라 효과가 달라짐

+ 보충

이 학자들과 우생학의 관계

- 골턴은 1883년 **우생학(eugenics)**이라는 말을 만들고 '뛰어난 형질'을 가진 사람끼리 결혼시켜 인류를 개량하자고 주장함
- 피어슨은 런던대(UCL)의 첫 '골턴 우생학 교수'였고, 피셔도 1933년 그 자리를 이어받음. 다유전자 모델-통계 유전학의 기초가 우생학 연구 환경에서 만들어졌다는 사실은 과학사에서 널리 지적되는 부분임
- 20세기 초 미국·독일 등에서는 우생학을 근거로 장애인·빈곤층 등에 대한 **강제 불임 수술**이 법으로 시행됨

평가 ▶ 1-7처럼 "지능 유전"을 다룰 때 이 역사를 함께 알아 둘 필요가 있음. 유전이 형질에 영향을 준다는 과학적 사실과, 그것으로 사람의 가치를 나누는 주장은 별개임.

1-9 키의 다유전자 모델과 적합도 Polygenic model for height · Fitness

분포 위치	원인 (유전형)	표현형	특징
가장 작은 쪽 끝	FGFR3 변이	연골무형성증	환자의 98%가 FGFR3 G380R 변이 때문 (Shiang 외, 1994)
가운데 (작음 · 평균 · 큼)	흔한 유전 변이(가산적 대립유전자) 여러 개 + 환경	보통 사람의 키	대부분의 사람이 여기에 속함
가장 큰 쪽 끝	FBN1(피브릴린 1) 변이	마르판 증후군	약 75%는 부모에게서 물려받고, 약 25%는 드노보 변이

- 분포의 양 끝에는 **선택압(selective pressure)**이 작용함 → 극단적인 값은 질환 위험(risk)과 연결됨

적합도가 대립유전자 빈도를 정함 (Fitness determines allele frequency)

- 가로축: 그 유전형이 집단에서 얼마나 흔한가 (집단 빈도) / 세로축: 그 유전형을 가지면 실제로 증상이 나타나는 비율 (**침투도, penetrance**)
- 곡선 3개 = **생식 적합도**(자손을 남기는 정도)가 높음(~90%), 중간(~50%), 낮음(~10%)

예	침투도	집단 빈도	생식 적합도
취약 X 증후군	매우 높음 (~100%)	매우 드물	낮음
마르판 증후군	매우 높음 (~100%)	드물	중간
ACHOO 증후군	높음 (~80%)	흔함	높음
알츠하이머병	중간 (~40%)	흔함	높음
MHC - 조현병	낮음	비교적 흔함 (~1%대)	중간

정리 ▶ 자손을 남기기 어렵게 만드는 강한 변이는 세대를 거치며 걸려져 드물게 남고(새로 생기는 드노보 변이가 빈자리를 채움), 영향이 약하거나 생식에 지장이 없는 변이는 흔하게 남음

+ 보충

그래프에 나온 낯선 이름들

- **ACHOO 증후군**: 밝은 빛을 보면 재채기가 나는 반응(광재채기 반사). 우성으로 유전되며 사람의 약 18~35%에서 나타난다고 보고됨. 생존·생식에 지장이 없어 흔하게 남아 있는 예
- **MHC**: 면역에 관여하는 주조직적합성 복합체 유전자 구역(6번 염색체). 이 구역의 흔한 변이(특히 보체 C4 유전자)가 조현병 위험을 조금 높인다는 연구가 있음 (Sekar 외, 2016)
- **침투도**: 같은 변이를 가져도 증상이 나타나는 사람의 비율. 100%면 변이가 있으면 반드시 증상이 나타남

01차시 (2) 학습정리

- 다유전자 모델은 사람의 형질과 질환을 이해하는 기본 틀임
- 여러 변이가 함께 다유전자 모델에 기여함
- 표현형 분산은 여러 요인으로 설명할 수 있음

02차시 유전질환: 관찰에서 디지털로 전환

학습목표: 다윈·멘델의 유전 모델 설명 · 멘델 유전학 이해 · 초기 유전 관찰 이해 · 유전체 기술 종류 이해 · 유전 요인으로서의 대립유전자 이해 · 유전체 연구의 핵심 역량 이해

2-1 다윈의 자연선택과 혼합 유전 Darwin: natural selection · blending inheritance

다윈 - 혼합 유전 (1868)

Blending inheritance. 자손은 부모 형질이 섞인 중간값을 가짐

멘델 - 입자 유전 (1866)

Particulate inheritance. 유전 인자는 섞이지 않고 덩어리째 전달됨

비글호 항해와 자연선택

- 대항해 시대, 다윈은 비글호를 타고 세계를 돌며 새로운 동식물을 관찰함 (영국 플리머스 → 남미 → 갈라파고스 → 호주 → 희망봉 → 귀환)
- 관찰한 것: ① 자연 집단 안에는 한 형질에도 **여러 변이**가 있음 ② 이 변이는 **여러 세대에 걸쳐 유지**됨
- 『종의 기원(On the Origin of Species)』 1859년 출간
- 4장의 요약: 쓸모 있는 변이를 가진 개체가 생존 경쟁에서 살아남을 가능성이 가장 크고, 강한 유전의 원리에 따라 비슷한 특징을 가진 자손을 남김 → 이 보존의 원리를 **자연선택(Natural Selection)**이라 부름
- 다윈은 **관상용 비둘기** 품종 개량(1851년 비둘기 애호가 모임 그림)에 특히 관심이 많았고, 이것이 진화 이론을 세우는 데 도움이 됨

혼합 유전 (Blending inheritance)

- 다윈은 진화가 종 안의 **유전되는 변이**에 달려 있다는 점을 처음 분명히 이해한 사람임
- 혼합 유전: 자손은 부모 형질값의 **평균**을 물려받음 → $Z_{\text{자손}} = (Z_{\text{어머니}} + Z_{\text{아버지}}) / 2$
- 부모 몸의 모든 부분이 자손의 발생에 기여할 수 있다고 봄
- 멘델 유전학이 재발견되기 전까지 가장 널리 받아들여진 유전 이론임

제물 (gemmules, 범생설)

몸 전체 → 제물이 모여들 → 알 (생식세포) → 배아의 발생

- 작고 가산적인 효과를 가짐 (섞이기 때문)
- 몸 전체를 돌아다님
- 환경이 몸에 영향을 주면 함께 바뀜
- 생식기관에 모이고 늘어남
- 살면서 **얻은 형질(획득 형질)**을 자손에게 전달함

혼합 유전에 대한 비판

비판	내용
플리밍 젠킨 (1867)	혼합 유전이 맞다면 세대마다 변이가 절반씩 사라져 금방 없어짐 → 자연선택이 작용할 변이가 남지 않음
골턴의 토끼 실험 (1871)	검은 토끼와 흰 토끼 사이에 피를 주고받게 함 → 회색 털 자손을 예상했으나 털색 변화 없음 → 다윈은 『네이처』에 "제물이 피로 돈다고 주장한 적은 없다"고 답함

2-2 멘델의 관찰과 유전 법칙 Mendel's observation

- 멘델은 유전 연구에 **환원주의적 방법**(복잡한 현상을 단순한 단위로 쪼개서 보는 방법)을 도입함
- 1856~1863년, 약 **30,000**그루의 완두를 통제된 교배로 키우며 형질 유전을 연구함
- 1865년 2월·3월 브뤼(브르노) 자연과학회 모임에서 발표하고, 1866년 『식물 잡종에 관한 실험(Versuche über Pflanzen-Hybriden)』으로 출판함

왜 19세기에 유전에 관심이 커졌나

- 식물 교배 같은 **품종 개량**이 19세기 경제에 매우 중요했음 (멘델이 살던 곳: 오스트리아-헝가리 제국 모라비아 지방 브르노)
- 항해 기술의 발달로 새로운 동식물이 계속 들어옴

멘델의 방법 - 둘로 뚜렷이 나뉘는 형질 비교

- 대대로 변하지 않는(**순종, true-breeding**) 형질만 골라 일곱 쌍을 비교함

형질	우성	열성	F2 관찰 수	비율
씨 모양	둥글	주름짐	5474 : 1850	2.96 : 1
씨(떡잎) 색	노랑	초록	6002 : 2001	2.99 : 1
꽃 색	보라	흰색	705 : 224	3.15 : 1
꽃 위치	줄기 옆 (axial)	줄기 끝 (terminal)	651 : 207	3.14 : 1
키	큼	작음	787 : 277	2.84 : 1
꼬투리 모양	부풀	잘록함	882 : 299	2.95 : 1
꼬투리 색	초록	노랑	428 : 152	2.82 : 1

교안 왼쪽 목록은 꼬투리 모양을 "smooth vs constricted", 키를 "standard vs dwarf"로 적음. 표(sciencelearn.org.nz)와 표현만 다르고 같은 형질임

혼합 유전이 맞다면 예상되는 결과 vs 실제 결과

혼합 유전의 예상

보라 × 흰색 → F1은 두 부모 사이의 **연한 중간색**.
세대가 갈수록 모두 비슷한 중간색으로 수렴

멘델의 실제 관찰

F1은 **모두 보라색**(흰색은 가려짐). F1끼리
자가수분하자 F2에서 흰색이 **다시 나타남**: 보라
705 : 흰색 224 ≈ **3 : 1**

F1 (Pp) × F1 (Pp) 자가수분

P = 보라 인자(우성), p = 흰색 인자(열성)

	P	p
P	PP	Pp
p	Pp	pp

유전형 PP : Pp : pp = 1 : 2 : 1

표현형 보라 : 흰색 = 3 : 1

흰색 인자(p)는 F1에서 사라진 것이 아니라 가려져 있었음

→ 유전 인자는 섞이지 않고 그대로 전달됨 (임자 유전)

* 1:2:1은 1-8 피셔 그림의 '자리 1개' 분포와 같은 비율

교안의 3:1 결과를 퍼넷 사각형으로 정리함 (교안에 없는 그림)

멘델의 유전 법칙 (1865)

법칙	내용
분리의 법칙	생식세포를 만들 때 자손은 부모 각각에게서 유전 인자 (뒤에 '대립유전자'로 불림)를 하나씩 받음
독립의 법칙	한 쌍의 대립유전자가 나뉘는 방식은 다른 쌍이 나뉘는 방식과 상관없음
우열의 법칙	한 대립유전자가 어떤 대립유전자에는 우성이면서 다른 대립유전자에는 열성일 수 있음

- 멘델 논문의 두 쌍 교배: 씨 부모 **AB**(둥굴·노랑) × 꽃가루 부모 **ab**(주름짐·초록). 잡종의 알과 꽃가루가 AB, Ab, aB, ab 네 종류로 만들어진다는 가정 아래 결과를 예측함 → 독립의 법칙의 근거

+ 보충

멘델의 결과는 "너무 잘 맞았다"? — 피셔의 문제 제기

- 1936년 피셔는 멘델의 수치가 통계적으로 기대값에 **너무 가깝다**고 지적함. 우연이라면 이보다 더 흩어지는 것이 자연스럽다는 주장
- 멘델이 결과를 손봤다는 뜻으로 읽히기도 했으나, 이후 연구들은 의도적 조작이라기보다 실험 설계·분류 방식에서 생긴 문제일 가능성을 많이 제시함. 지금도 결론이 나지 않은 과학사 논쟁임
- 멘델 논문은 발표 후 30여 년간 거의 주목받지 못하다가, 1900년 드브리스·코렌스·체르마크가 각각 비슷한 결과를 얻으며 **재발견**됨

2-3 멘델의 재발견과 염색체설 Rediscovery of Mendel's Work

- 19세기 세포학자들이 염색체를 찾아내고 감수분열 때 염색체의 움직임을 기록함 — **오스카 헤르트비히(1876)**, **에두아르 판베네던(1883)**
- 밝혀진 사실: ① 감수분열과 수정 때 **부모가 생식세포를 하나씩** 냄 ② 감수분열은 한 번이 아니라 **연속 두 번**의 분열임 ③ 감수분열 결과 **염색체 수가 줄어듦**

윌터 서턴(1902) – 유전의 염색체설을 처음 분명히 주장

- 큰 메뚜기(*Brachystola magna*)의 정원세포를 현미경으로 관찰함
- 염색체가 **멘델의 규칙을 따른다**는 사실을 처음 발견함
- 논문 39쪽: 아버지·어머니 쪽 염색체가 쌍을 이뤘다가 감수분열 때 갈라지는 것이 "멘델 유전 법칙의 물리적 바탕일 수 있다"고 씀

정리 ▶ 멘델의 '유전 인자'는 머릿속 개념이었는데, 서턴 이후 실제로 눈에 보이는 구조(염색체)와 연결되기 시작함

같은 시기 독일의 테오도어 보베리도 비슷한 결론을 내서, 흔히 '서턴-보베리 염색체설'이라 부름

2-4 유전 용어가 만들어진 과정 Constructing term for heredity

- **1865** 멘델 — "유전 인자(heritable factor)"
- **1901** 휘호 드브리스 — "돌연변이(mutation)"
- **1902** 베이트슨 — "대립유전자(allele)": 그리스어 ἄλλος(다른 것). 처음엔 allelomorph(다른 형태)였다가 allele로 줄어듦 · "유전학(genetics)"
- **1902** 서턴 — 염색체가 유전 인자임
- **1909** 빌헬름 요한센 — "유전자(gene)": 그리스어 γόνος(자손)
- **1910** 토머스 헌트 모건 — 초파리 실험으로 염색체가 유전에 관여함을 보임 → 유전자는 염색체 위의 유전 인자
- **1944** 오즈월드 에이버리 — 세균에서 유전 정보를 전달하는 물질이 **DNA**임을 보임
- **1958** 중심원리 (DNA → RNA → 단백질)
- **2001** 인간 유전체 사업 초안 발표
- **모건(1866–1945)**: 베이트슨의 리뷰(1916, *Science*)에 관심을 가짐. 초파리 연구('초파리의 성 제한 유전', 1910)로 염색체의 역할을 보였고, **연관 유전자**와 **유전자 지도** 연구의 바탕을 만듦
- **에이버리(1877–1955)**: 미국의 세균학자. 1944년 동료들과 함께 DNA가 유전 물질임을 보인 것은 유전학의 결정적 전환점임

+ 보충

교안 순서에서 헷갈릴 수 있는 부분

- 모건의 초파리 연구는 1910년에 시작됐으므로, 1916년 베이트슨 리뷰보다 앞섬. 베이트슨은 오히려 오랫동안 염색체설에 회의적이었던 인물로 알려져 있음
- 에이버리 실험(폐렴구균 형질전환)은 처음엔 의심을 받았고, 1952년 허시-체이스 실험으로 DNA가 유전 물질이라는 데 널리 동의하게 됨
- DNA 이중나선 구조는 1953년 왓슨과 크릭이 발표함

2-5 중심원리와 인간 유전체 사업 Central dogma · Human Genome Project

DNA — 전사 → RNA — 번역 → 단백질

- 교안 제목: "Central dogma by Watson and Crick (1958)"

교안 확인

- 중심원리는 **크릭이 단독으로** 1958년에 제안한 개념임 (1957년 강연, 1958년 논문 "On Protein Synthesis"). 왓슨과 크릭이 함께 발표한 것은 1953년 DNA 이중나선 구조임

인간 유전체 사업 (Human Genome Project, HGP)

- 2001년 2월, 『네이처』에 국제 컨소시엄의 「인간 유전체의 첫 염기서열 분석」, 『사이언스』에 민간기업 셀레라 지노믹스의 유전체 초안이 실림
- 그전에는 유전체의 "조각"만 알 수 있었음
- 모든 단백질 암호 유전자의 **서열과 위치**를 확인함
- 사람 유전체의 변이가 어디에, 얼마나 자주 있는지 찾는 "**지도**"로 쓰임

UCSC 유전체 브라우저

- 유전자가 유전체의 어디에 있는지 직접 볼 수 있음
- 교안 예: 혈액형을 정하는 **ABO 유전자** — 9번 염색체 136,130,563~136,150,630번 염기(약 2만 염기쌍, hg19 기준). 아래로 유전자 구조, 알려진 변이(SNP), 관련 질환(OMIM), 54개 조직에서의 발현량(GTEX) 등이 겹쳐 표시됨

유전자와 대립유전자를 헷갈리지 말 것

- 예전에는 멘델의 유전 인자를 "유전자"라고 설명했음. 그러나 중심원리에서 유전자는 **단백질을 만드는 단위**임
- 멘델의 유전 인자는 "**대립유전자**"임. 현대 유전학에서 대립유전자는 **DNA 서열 속 유전 변이**임
- 유전 인자를 '유전자'가 아니라 '대립유전자'로 보게 된 변화는 **유전체 염기서열 분석 기술**이 이끌었음

+ 보충

"완성"된 인간 유전체는 언제 나왔나

- 2001년 발표는 **초안**이었고, 2003년 "완성"을 선언했지만 실제로는 약 8%가 빈칸이었음
- 빈칸 없는 완전한 서열은 2022년 T2T(Telomere-to-Telomere) 컨소시엄이 처음 발표함
- 사람의 단백질 암호 유전자는 약 **2만 개**로 추정됨 (예상보다 훨씬 적은 수)

02차시 (1) 학습정리

- 멘델은 자연 집단에서의 생물학적 유전 법칙을 제안함
- 초기에 "유전자"라 불린 유전 인자는 이제 "대립유전자"로 불림

2-6 유전체 기술의 발전 Development of genomic technologies

- **1969 FISH의 바탕** — 표지한 핵산을 염색체에 붙여 위치를 보는 방법
- **~2000 후보 유전자 연구 · 연관 분석** — 가족 단위로 질환 유전자를 찾음
- **2001 인간 유전체 사업** · 고해상도 일배체형 구조 (Daly 외)
- **2002-2009 국제 HapMap 프로젝트** · 마이크로어레이 · 전장 유전체 연관 분석(GWAS)
- **2010~ 차세대 염기서열 분석(NGS) 확산** · 1000 유전체 프로젝트(2015 발표)

① 형광 제자리 부합법 (FISH)

- 염색체 이상을 찾는 **표준 기법**임
- DNA를 풀었다가 다시 붙이는 원리, RNA와 DNA가 서로 짝을 맞춰 붙는 원리가 1960년대에 처음 알려짐
- 1969년 파듀와 같은 rRNA 탐침에 방사성 수소(^3H)를 붙여, 아프리카발톱개구리 난모세포 표본에서 rRNA 유전자의 위치를 사진으로 확인함 → 이후 방사성 대신 **형광** 표지를 쓰는 FISH로 발전함

용어: fluorescence(형광) + in situ(제자리에서, 세포·조직 안 원래 위치 그대로) + hybridization(부합, 상보적인 두 가닥이 붙는 것)

② 전통적 후보 유전자 연구 (~2000)

- 질환이나 형질이 대물림되는 **가족**을 연구함. 관심 유전자가 이 가족 안에서 나뉘어 전달된다고 가정함
- **연관 분석**: 후보 유전자가 같은 염색체 위의 **유전 표지** 가까이 있는지 확인함
- 유전 표지 = 위치가 알려져 있고 후보 유전자와 함께 유전되는 DNA 서열
- 예: APOE4(알츠하이머병), TP53(암)
- 교안 가계도(Sajjad, 2008): 근친혼 가계에서 선천성 백내장이 나타난 사람(검은 기호)과 16번 염색체 표지 (D16S397 등)가 함께 전달되는 모습을 색 막대로 보여 줌

③ 마이크로어레이와 전장 유전체 연관 분석 (GWAS)

- 후보 유전자 연구는 특정 유전자 위의 대립유전자만 봄
- 인간 유전체 사업 이후 약 **2만 개** 유전자가 확인되자, 모든 유전자(대립유전자)를 한꺼번에 검사할 필요가 생김
→ "**전장 유전체(genome-wide)**" 연구
- **마이크로어레이**: 유리판 같은 고체 표면에 서열을 아는 DNA 조각을 뿔뿔하게 붙여, 한 번에 수많은 대립유전자를 확인하는 칩. 펜으로 찍는 방식, 잉크젯으로 염기를 하나씩 쌓는 방식 등이 있음

④ 일배체형 (Haplotype)

- 사람 유전체에는 수백만 개의 변이가 있음. **일배체형**은 이 변이들이 개인과 집단 안에서 어떻게 묶여 있는지 이해하게 해 줌
- 일배체형 = **함께 유전되는 경향이 있는 유전 변이의 묶음**. 한 염색체의 한 구간에 놓인 대립유전자들의 특정 조합임
- Daly 외(2001): 5번 염색체 500kb 구간에서 일배체형 블록 11개를 찾음. 블록마다 **소수의 대립유전자만 봐도 일배체형 전체를 알 수 있음**
- → 모든 변이를 다 읽지 않고 대표 변이(**태그 SNP**)만 칩에 올려도 됨. 마이크로어레이가 효율적으로 쓰일 수 있었던 이유임

같은 구간을 가진 염색체 4개

일배체형 1 : A A C A **C** G C C A ... T T C G **G** G T C ... A G T C **G** A C G
 일배체형 2 : A A C A **T** G C C A ... T T C G **A** G T C ... A G T C **A** A C G
 일배체형 3 : A A C A **C** G C C A ... T T C G **A** G T C ... A G T C **G** A C G
 일배체형 4 : A A C A **T** G C C A ... T T C G **G** G T C ... A G T C **A** A C G

색칠한 자리 = 사람마다 다른 한 글자 변이(SNP). 나머지 대부분의 글자는 모두 같음

함께 다니는 SNP 묶음이 정해져 있으면 → 그중 하나(태그 SNP)만 읽어도 나머지를 짐작할 수 있음

교안 HapMap 그림(SNP → 일배체형 → 태그 SNP)의 원리를 단순하게 다시 그림

⑤ 국제 HapMap 프로젝트 (2002-2009) · 1000 유전체 프로젝트

- **HapMap**: 2002년 시작된 여러 나라 연구자들의 공동 연구. 사람 집단의 유전 변이 패턴을 목록으로 만들고 이해하는 것이 목표
- **1000 유전체 프로젝트**: 아프리카(AFR), 동아시아(EAS), 유럽(EUR), 남아시아(SAS), 아메리카(AMR)의 26개 집단, **2,504명**의 유전체를 해독함 (2015)
- 교안 그래프: 아프리카 집단(LWK, MSL 등)에서 한 사람이 가진 변이 수가 가장 많음

정리 ▪ 아프리카 집단의 변이가 가장 많은 것은 1-6의 Out of Africa와 맞물림. 인류가 가장 오래 살아온 곳이라 변이가 쌓인 시간이 길고, 다른 대륙 집단은 아프리카를 떠난 일부 집단에서 갈라져 나왔기 때문임

㉔ 차세대 염기서열 분석 (NGS, 2010~)

- NGS = DNA를 대량으로 한꺼번에 읽는 **고처리량** 염기서열 분석 기술. 많은 양의 DNA를 빠르고 싸게 읽을 수 있음
- 과정: 혈액에서 뽑은 DNA → 고처리량 분석 장비 → 읽은 조각들을 표준 인간 유전체에 맞춰 정렬 → 변이 검출
- 장비 원리(교안 그림): DNA 준비 → 유리판(flow cell) 위에서 같은 조각을 여러 개로 불러 덩어리(cluster)를 만들 → 형광 표지 염기를 하나씩 붙이며 사진을 찍음 → 색으로 염기를 읽음(base calling)

NGS 기술	무엇을 보나
엑솜 분석 (exome sequencing)	단백질 암호 구역(엑손 전체)의 유전 변이
전장 유전체 분석 (WGS)	유전체 전체의 유전 변이
RNA 분석 (RNA-seq)	조직·세포에서 유전자가 얼마나 발현되는지
후성유전체 분석	조직·세포에서 후성유전적 조절(DNA 메틸화 등)이 있는지

- 유전체 하나 해독 비용 (NIH 그래프): 2001년 약 1억 달러 → NGS가 시장에 들어온 2006년 이후 급락 → 2015년 무렵 약 **1,000달러**. 반도체 성능 향상 속도(무어의 법칙)보다 훨씬 빠르게 떨어짐

+ 보충

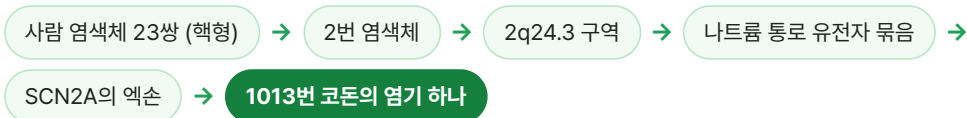
엑솜은 유전체의 몇 %인가

- 엑솜(단백질 암호 구역)은 전체 유전체 약 30억 염기쌍 중 **약 1~2%**에 불과함. 그런데 지금까지 알려진 질환 원인 변이의 대부분이 이 구역에 있어서, 비용이 싼 엑솜 분석이 희귀질환 진단에 먼저 널리 쓰임
- 교안 그래프는 2019년까지임. 이후로도 비용은 계속 내려가 2020년대에는 장비에 따라 수백 달러 수준까지 낮아짐

2-7 사례: 자폐와 SCN2A Exome sequencing study of SCN2A for autism

- **SCN2A** 유전자는 뇌세포에 있는 나트륨 통로 **Na_v1.2**를 만들 (전압에 따라 열리는 Na⁺ 통로 — 2주차 막수송의 '통로 단백질'과 연결)

핵형에서 염기 하나까지 확대해 보기



- 2번 염색체 2q24.3 구역(약 100만 염기쌍)을 확대하면 **나트륨 통로 유전자들이 모여 있음**: SCN3A, SCN2A, SCN1A, SCN9A, SCN7A
- SCN2A를 더 확대하면(약 5만 염기쌍 범위) 굵은 막대로 표시된 **엑손**들이 보임 → 이 엑손들이 Na_v1.2 통로를 만들
- 염기 하나 수준까지 확대하면, 1013번 아미노산(글리신)을 만드는 코돈의 G 자리가 보임

유전형	아미노산	표현형
G/G	G1013G (G: 글리신) — 정상	전형적 발달
G/T	G1013X (X: 종결 코돈) — 넌센스 변이	자폐

정리 ▶ 염기 하나(G → T)가 바뀌어 단백질이 중간에 끊기면 뇌의 나트륨 통로가 제대로 만들어지지 않음. NGS가 있어 이런 단일 염기 변화를 찾아낼 수 있게 됨

+ 보충

SCN2A와 자폐에 대해 조금 더

- SCN2A는 대규모 엑솜 연구(예: Satterstrom 외, 2020, 자폐 관련 유전자 102개 보고)에서 자폐와 **가장 강하게 연관된 유전자 중 하나로** 꼽힘. 발견된 변이의 상당수가 드노보 변이임 (1-2와 연결)
- 같은 유전자라도 변이의 방향에 따라 결과가 다름: 통로 기능을 **잃게** 하는 변이 → 자폐·지적장애와 관련 / 통로 기능을 **지나치게 키우는** 변이 → 영아기 뇌전증과 관련
- 다만 이런 단일 유전자 변이로 설명되는 자폐는 일부이고, 자폐 전체로 보면 흔한 변이 여러 개가 함께 작용하는 다유전자 영향도 큼

평가 ▶ 자폐는 '고쳐야 할 병'으로만 볼지, 신경 다양성의 하나로 볼지를 두고 당사자 운동과 의학계 사이에 논의가 있음. 교안의 "Autism" 표현형 표기는 유전 연구 맥락의 분류임.

NGS가 바꾼 '유전 인자'라는 말 (NGS shifted a term of heritable factor)

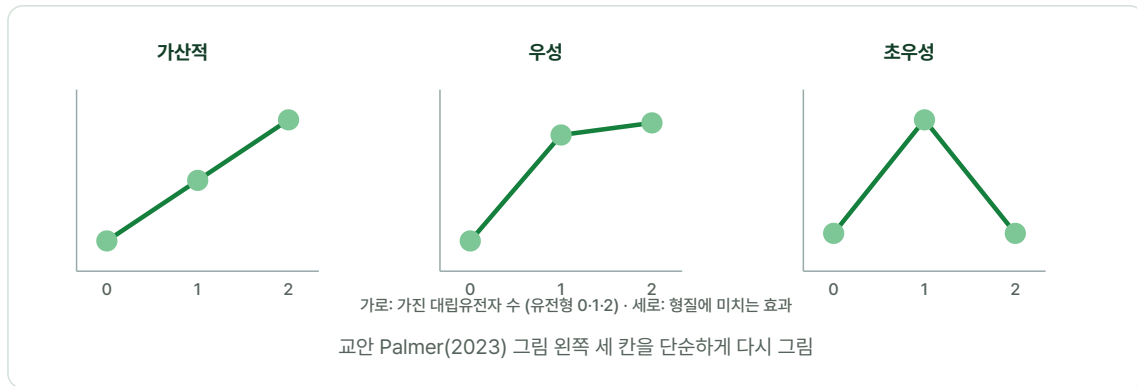
- 유전 인자(대립유전자)는 **유전 변이**임
- 유전 인자는 "유전자"가 아님. 유전자는 오래된 개념임
- 사람은 많은 변이를 지님. 표현형에 우성으로 크게 작용하는 변이는 소수이고, 대부분은 표현형에 조금씩만 기여함 → 이를 **"가산적(additive)"**이라 부름

정리 ▶ "유전자는 오래된 개념"이라는 교안 표현은, 유전자라는 단위가 쓸모없어졌다는 뜻이 아니라 '유전되는 차이의 원인'을 가리킬 때는 유전자보다 변이(대립유전자)로 보는 것이 정확하다는 뜻으로 읽는 편이 맞음

2-8 대부분의 형질은 '가산적' Most human traits are additive

모델	대립유전자 개수(0·1·2)에 따른 효과	모양
가산적 (additive)	하나 늘 때마다 효과가 같은 만큼 늘어남	직선
우성 (dominance)	하나만 있어도 효과가 거의 다 나타나고, 둘째는 더 보태는 것이 적음	꺾인 선
초우성 (overdominance)	하나만 가진 이형접합(1)일 때 효과가 가장 큼	산 모양

- Palmer 외(2023, 영국 바이오뱅크): 형질 **1,060개**를 분석한 결과 대부분이 **가산적 모델**을 따름. 우성 효과가 뚜렷한 것은 혈구 관련 형질이나 머리색 등 일부뿐임



+ 보충

초우성의 대표 예 - 겸상 적혈구 변이

- 헤모글로빈 β 유전자 변이를 **두 개** 가지면 겸상 적혈구 빈혈이 생김. **하나만** 가지면 거의 증상이 없으면서 말라리아에 더 잘 건뎌
- 그래서 말라리아가 흔한 지역에서는 이형접합(1개)이 가장 유리해 이 변이가 높은 빈도로 남음 → 1-9 "적합도가 대립유전자 빈도를 정한다"의 실제 예

2-9 유전체 연구에 필요한 것 What you need for future genomic research

NGS 데이터의 규모

- 한 사람의 전장 유전체 데이터에 약 **1테라바이트(TB)**가 필요함 → 2,000명이면 2,000TB
- 영국 바이오뱅크가 15만 명의 전장 유전체 데이터를 공개함 → 약 **150페타바이트(PB)** 필요
- 염기서열 분석 기술이 발전하면서 유전체 데이터가 기하급수적으로 늘어나고 있음
- 국가 바이오뱅크·컨소시엄: 국제 암 유전체 컨소시엄(ICGC, 2010) — 11개국이 50종 이상 암에서 암종별로 종양 500개씩 해독하기로 함. 암종 하나에 약 2,000만 달러 소요 예상

+ 보충

교안 수치의 업데이트

- 영국 바이오뱅크는 2023년 11월 약 **50만 명** 전원의 전장 유전체 데이터를 공개함 (교안의 15만 명은 2021년 1차 공개 기준)
- 1인당 1TB는 분석 중간 파일까지 넉넉히 잡은 값으로 보임. 압축된 정렬 파일(CRAM)만 보면 30배 깊이 기준 수십 GB 수준이라, 저장 형식에 따라 크게 달라짐
- 한국에서도 '국가 바이오 빅데이터 구축 사업'으로 최대 100만 명 규모의 유전체·영상 정보 수집이 진행되고 있음

생물학자에게 필수가 된 프로그래밍

- 예전 연구는 데이터를 만드는 일 자체가 어려웠음. 요즘은 대부분의 기술이 자동화되어 한 사람이 과거 여러 사람보다 많은 데이터를 만들 수 있음

- 쏟아지는 데이터를 다루려면 **확장성(scalability)**이 중요함
- 교안의 트윗(Tanentzapf Lab, 2021): 젊은 과학자를 위한 조언 4가지 — "① 코딩 배우기 ② 코딩 배우기 ③ 코딩 배우기 ④ 들을 수 있는 생물통계 수업은 다 듣기"

유전체 분석을 위한 클라우드 컴퓨팅

- 클라우드는 필요할 때 빌려 쓰는 인프라, 병렬 처리, 저렴한 저장·계산을 제공함 (예: AWS, Google Cloud, Microsoft Azure의 유전체 서비스)

시기	환경	데이터	걸린 시간
2013년 (강의자 경험)	대학 슈퍼컴퓨터 서버	약 5TB	6개월
2017년 (강의자 경험)	아마존 클라우드	약 500TB	7일
2022년 (아스트라제네카)	아마존 클라우드 + 일루미나 DRAGEN	영국 바이오뱅크 40만 명 WGS (교안: 약 400PB)	10일 이내

협업이 핵심

- 과학은 팀으로 하는 일임. 소통과 협업 능력이 연구 성공의 핵심 요인임
- 특히 유전체 연구는 새로운 발견을 함께 하려는 **100~1,000명** 규모의 과학자가 함께 수행함
- 예: PGC(정신질환 유전체 컨소시엄), T2D-GENES(2형 당뇨병), ICGC(국제 암 유전체), ASC(자폐 염기서열 컨소시엄), 암 유전체 컨소시엄, COG-UK(코로나19 유전체), BAT 1K(박쥐 1,000종 유전체)

02차시 (2) 학습정리

- 차세대 염기서열 분석은 유전 변이를 대규모로 찾아낼 수 있음
- 협업, 프로그래밍, 클라우드 컴퓨팅 역량이 유전체 연구에 필수임

용어 용어 정리와 용어사전 정정

「생명과학의 세계」 3주차 용어사전 수록 용어를 이번 주 내용 기준으로 짧게 정리

영문	국문	한 줄 정리
abnormality	이상성	정상적인 구조·위치·행동에서 벗어난 상태
achondroplasia	연골무형성증	FGFR3 변이로 생기는 가장 흔한 짧은 팔다리형 저신장. 상염색체 우성
adaptation	적응	생물의 형태·기능이 환경에 잘 맞게 되는 것, 또는 그런 형질
allele	대립유전자	같은 유전자 자리에서 서로 다른 형태. 현대적 의미로는 DNA 서열의 변이
autism	자폐(자폐 스펙트럼)	사회적 소통의 어려움, 반복 행동·제한된 관심이 특징인 신경발달 상태
autosomal dominant inheritance	상염색체 우성 유전	상염색체의 대립유전자 하나만 변이여도 형질이 나타나는 유전 방식
breeding	번식 · 품종 개량	자손을 낳아 개체를 늘림. 교안에서는 품종 개량의 뜻으로도 쓰임
chromosome	염색체	DNA와 단백질이 응축된 구조. 사람은 23쌍
de novo	드노보 (새로 생김)	부모에게 없고 자녀에게서 처음 나타난 변이
epigenome	후성유전체	DNA 서열은 그대로 두고 유전자 발현을 조절하는 화학적 표지 전체
exome	엑솜 (진유전체)	유전체 안의 엑손 전체. 유전체의 약 1~2%
fertilization	수정	정자와 난자가 합쳐져 접합자가 되는 과정
fibroblast	섬유아세포	결합조직을 만드는 세포. FGFR3의 "F"가 이 세포의 성장인자에서 온 이름
fluorescence	형광	빛을 받아 다른 빛을 내며, 빛을 끄면 바로 사라지는 발광
gamete	생식세포 (배우자)	염색체를 절반만 가진 정자·난자
genetic diversity	유전적 다양성	종 안의 유전 변이가 얼마나 다양한지
genome	유전체 (게놈)	한 생물이 가진 유전 정보 전체
haplotype	일배체형	한 염색체에서 함께 유전되는 대립유전자 묶음
heredity	유전	부모의 형질이 자손에게 전해지는 현상
hybridization	잡종 형성 · 부합	(교배) 잡종을 만드는 것 / (분자) 상보적인 두 핵산 가닥이 붙는 것

영문	국문	한 줄 정리
in situ	제자리에서	세포·조직 안 원래 위치 그대로 관찰하는 것
linkage analysis	연관 분석	가족 안에서 질환과 함께 전달되는 염색체 구간을 찾는 방법
meiosis	감수분열	연속 두 번의 분열로 염색체 수가 절반인 생식세포를 만드는 분열
microarray	마이크로어레이 (미세배열)	서열을 아는 DNA를 칩에 촘촘히 붙여 한꺼번에 검사하는 도구
mutation	돌연변이	DNA 염기서열의 변화. 요즘은 중립적인 variant(변이)를 더 많이 씀
natural selection	자연선택	환경에 잘 맞는 변이를 가진 개체가 자손을 더 많이 남기는 과정
nucleotide	뉴클레오티드	DNA·RNA의 기본 단위. 염기 + 5탄당 + 인산
peptide	펩타이드	아미노산이 펩타이드 결합으로 이어진 사슬
point mutation	점 돌연변이	염기 하나가 바뀌는 변이. 침묵·과오·넌센스로 나뉨
polygenic	다유전자성	여러 유전 변이가 함께 영향을 주는
quantitative trait	양적 형질	키처럼 연속적인 값으로 나타나는 형질
reproductive organ	생식기관	생식세포를 만들고 운반하는 기관
rhizomelic	근위지(近位肢)의	팔다리 중 몸통에 가까운 부분(위팔·넓적다리)에 관한
sequencing	염기서열 분석 (시퀀싱)	DNA 염기나 단백질 아미노산의 순서를 밝히는 것
transcription	전사	DNA를 본떠 RNA를 만드는 과정
translation	번역	mRNA의 서열에 따라 아미노산을 이어 단백질을 만드는 과정

+ 보충

용어사전에서 잘못 들어간 부분

항목	문제	바르게 읽는 법
allele / autosomal dominant inheritance	allele 항목에 영문 정의가 없고, 그 영문 정의("An allele is a term coined...")가 autosomal dominant 항목 앞쪽에 들어가 있음	autosomal dominant 항목의 첫 영문 단락은 allele의 정의임
hybridization / linkage analysis	hybridization 항목에 영문 정의가 없고, 그 정의("The act or process of mating...")가 linkage analysis 항목에 들어가 있음	linkage analysis 항목의 첫 영문 단락은 hybridization의 정의임
autosomal dominant inheritance (국문)	"표현형은 열성형질이다", "4명 중 2명은 정상"처럼 오해를 부르는 문장. '열성형질'은 '열성형질'의 오타	부모 한쪽이 이형접합이면 자녀마다 각각 50% 확률로 물려받음. 4명 중 정확히 2명이 된다는 뜻이 아님. 표제어도 '유전병'이 아니라 '유전 방식'으로 보는 것이 맞음
meiosis (국문)	DNA를 합성하는 시기를 "시냅시스기 (synapsis stage)"라고 씀	DNA 합성 시기는 S기(합성기) 임. 시냅시스 (synapsis)는 감수분열 제1분열 때 상동염색체가 짝을 짓는 현상으로 다른 개념임
linkage analysis (국문)	"로트(Rot)치"를 사용한다고 씀	연관 분석에서 쓰는 값은 LOD 점수 (로드 점수)임
point mutation (국문)	"1아미노산이 치환한 과오변이가 폴리펩티드사슬이 도내에서 종결하는 과오변이를 제공한다"로 문장이 엉킴	아미노산 하나가 바뀌면 과오(missense) , 사슬이 중간에 끝나면 넌센스(nonsense) 변이임
rhizomelic	국문을 "고관절의"로 옮김	강의 문맥(rhizomelic shortening)에서는 팔다리 근위부(위팔·넓적다리) 가 짧다는 뜻이므로 '근위지의'가 더 정확함

교안 오탈자

- "Ronan Fisher" → Ronald Fisher / "Mendelian" → Mendelian / "contributing litte" → little / "expect few traits" → except few traits / "Aztrazeneca" → AstraZeneca / "Primordial" → Primordial
- 2-5 중심원리 연도·인물 표기는 위 '교안 확인' 상자 참고

자료 기준: 「생명과과학의 세계」(고려대학교) 3주차 01차시 아들의 지능은 엄마가 결정한다? (1)(2), 02차시 유전질환: 관찰에서 디지털로 전환 (1)(2) 교안 및 3주차 용어사전.

이 문서의 그림은 교안 내용을 바탕으로 새로 그린 것임. '보충' 상자의 내용은 교안에 없는 참고 내용으로, 시험 범위 여부는 강의 기준을 따를 것.

생명과학의 세계 · 4주차

암이란 무엇인가 · 암세포의 특징

암과 종양의 차이 · 암 연구와 치료의 역사 · 암세포의 내재적·환경적 특징

01차시 암이란 무엇인가? · 암 연구와 치료의 역사

02차시 암세포의 내재적인 특징 · 환경적인 특징

용어사전 반영

01차시 암이란 무엇인가 · 암 연구와 치료의 역사

학습목표: 암과 종양의 차이 이해 · 악성 종양 이해 · 암의 발생 과정 설명 · 암 원인 발견 사례 · 암 연구의 개념 · 암 치료의 역사

1-1 암은 한 가지 병이 아님 What is cancer?

- 암은 하나의 질병이 아니라, 서로 관련된 **100가지 이상의 질병을 묶은 이름**임
- 모든 암의 공통점: 몸의 일부 세포가 **멈추지 않고 분열**하고, 주변 조직으로 **퍼짐**

+ 보충

암의 이름은 생긴 조직에 따라 붙음 (02차시 그림과 연결)

분류	생기는 곳	예
암종 (carcinoma)	상피세포 (몸의 안팎 표면을 덮는 세포)	갑상선암, 폐암, 유방암, 간암, 위암, 대장암, 자궁암 — 전체 암의 대부분(약 80~90%)
육종 (sarcoma)	결합조직 (지방·뼈·근육 등)	골육종, 지방육종
혈액암	혈액·골수·림프절	백혈병, 림프종, 다발골수종

- 한국은 1983년 이후 암이 사망 원인 1위임. 국가암등록통계 기준 한 해 새 암 환자는 약 28만 명(2022년), 5년 상대생존율은 약 70%대임

1-2 종양과 암 – 양성과 악성 Cancer vs Tumor

- 암(cancer)과 종양(tumor)은 비슷하게 쓰이기도 하지만 뜻이 다름
- **종양** = 세포가 비정상적으로 자라서 생긴 **덩어리**일 뿐임
- **암** = 종양 가운데 위협이 되는 **악성(malignant)** 종양. 주변 조직으로 **침윤**하거나, 떨어져 나가 혈액·림프를 타고 먼 장기로 **전이**해 새 종양을 만들 수 있음

	양성 종양 (benign)	악성 종양 = 암 (malignant)
정의	비정상 성장으로 생긴 혹·덩어리	일부 세포가 통제 없이 분열해 생긴 질병

	양성 종양 (benign)	악성 종양 = 암 (malignant)
주변 조직	퍼지지 않음	침윤하고 전이함
재발	클 수는 있지만 제거 후 보통 다시 자라지 않음	제거 후에도 다시 자랄 수 있음
위험	대개 치명적이지 않음	치명적일 수 있음
치료	지켜보기(watchful waiting) 또는 수술로 제거	수술, 항암화학요법, 방사선 치료 등

- 예외: **양성 뇌종양**은 다른 곳의 양성 종양과 달리 생명을 위협할 수 있음 (단단한 두개골 안에서 자라 뇌를 누르기 때문)

현미경으로 본 양성과 악성

- 유방 상피세포를 부드러운 환경(30 Pa)에서 키우면 둥글고 정돈된 구조(양성)를 이루고, 딱딱한 환경(310 Pa)에서는 흐트러진 모양(악성)으로 퍼짐 — 조직의 **단단함**도 암 진행에 영향을 줌
- 실제 유방암 조직(침윤성 유관암): 둥근 관 모양을 유지한 양성 부분 옆에서, 암세포가 관 밖 조직으로 파고드는 (invasive) 모습이 보임

1-3 침윤과 전이 Invasion & Metastasis

악성 종양은 **침윤**과 **전이**를 거쳐 주변과 먼 곳으로 퍼짐 (교안 그림: *Molecular Biology of the Cell* 4판, 그림 23-15).

단계	일어나는 일	구분
1	상피 안에서 양성 종양처럼 자람	침윤
2	상피 아래 기저막 을 뚫음	
3	모세혈관 안으로 파고들	
4	혈류를 타고 이동 — 이 중 1,000개에 1개도 안 되는 세포만 살아남아 전이를 만듦	이동
5	간 등 다른 장기의 혈관 벽에 붙음	전이
6	혈관 밖으로 빠져나옴 (혈관외유출, extravasation)	
7	새 장기에서 증식해 전이 종양을 만듦	

전이암의 이름

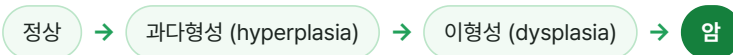
- 전이암은 원래 암(원발암)과 **같은 이름, 같은 종류**의 암세포를 가짐
- 예: 대장암이 폐로 전이되면 → **전이성 대장암**이지, 폐암이 아님
- 전이암은 원발암의 분자적 특징을 유지하면서 새로운 특징을 얻기도 함
- 전이암은 몸의 기능에 큰 손상을 주며, 암으로 사망하는 사람 대부분은 **전이** 때문에 사망함

정리 ▶ 전이암을 원발암 기준으로 부르는 것은 치료와 직결되기 때문임. 폐로 간 대장암 세포는 여전히 대장암 세포라 대장암 약이 들음

1-4 암은 어떻게 생기나 - 형질전환 How does cancer develop?

- 암은 수조 개의 세포로 이루어진 몸 **거의 어디에서나** 시작될 수 있음
- 정상: 세포는 몸이 **필요로 할 때** 자라고 분열함. 늙거나 손상된 세포는 **죽고** 새 세포가 그 자리를 채움
- 암: 이 질서가 무너짐 → 죽어야 할 늙고 손상된 세포가 **살아남고**, 필요 없는 새 세포가 **계속 생김** → 이 세포들이 멈추지 않고 분열해 암이 됨

형질전환은 여러 단계를 거침 (multi-step)



- 정상 세포가 암세포가 되는 과정을 **형질전환(transformation)**이라 함. 한 번에 일어나지 않고 **여러 단계**를 거침 (교안 그림의 A → B → ... → I)
- 과다형성 = 세포 수가 늘었지만 모양은 정상 / 이형성 = 세포 모양과 배열이 흐트러짐 / 암 = 기저막을 넘어 침윤함

원인: 유전 요인 × 외부 요인

외부 발암 요인	예
물리적	자외선(UV), 전리 방사선
화학적	석면, 담배 연기, 아플라톡신(곰팡이 독소), 비소
생물학적	특정 바이러스·세균·기생충 감염

- 유전적 변화도 형질전환을 일으킴. 특히 세포의 **성장과 분열을 조절하는 중요한 유전자**의 돌연변이가 핵심
- **암유전자(oncogene)**가 켜지거나, **종양억제유전자(tumor suppressor gene)**가 꺼지는 돌연변이가 형질전환으로 이어짐
- 유전적 변화의 원인: 외부 요인, 세포 분열 때 생기는 오류, 부모에게서 물려받음

나이와 암

- 세포는 돌연변이를 **고치는 능력**이 있고, 몸은 DNA가 손상된 세포를 암이 되기 전에 **제거하는 능력**이 있음
- 이 능력은 **나이가 들수록 떨어짐** → 유전적 변화가 천천히 쌓임 → 나이가 들수록 암 위험이 높아지는 이유 중 하나임

+ 보충

"세포 분열 오류"는 얼마나 큰 원인인가

- Tomasetti & Vogelstein(2015, 2017, *Science*)은 조직마다 줄기세포 분열 횟수가 많을수록 암 발생률이 높다는 상관관계를 보이며, 암 발생 변이의 상당 부분이 분열 중 **우연한 복제 오류**에서 온다고 주장함
- 이 주장은 "암은 운"이라는 식으로 보도되어 논란이 됨. 다른 연구자들은 흡연·감염·비만 등 **예방 가능한 요인**의 몫이 여전히 크다고 반박함 (세계보건기구는 암의 30~50%를 예방 가능하다고 봄)

평가 ▶ 이 논쟁은 암을 개인의 생활습관 탓으로 돌리지, 작업장·환경 노출 같은 사회적 원인으로 돌지라도 연결됨. 1-5의 굴뚝 청소부·석면 사례처럼 직업·환경성 암은 개인이 피하기 어려운 구조적 노출에서 생김.

01차시 (1) 학습정리

- 암은 침윤·전이할 수 있는 악성 종양을 말함
- 암은 죽어야 할 세포가 살아남거나 필요 없는 세포가 생길 때 발생함
- 형질전환은 정상 세포가 암세포가 되는 여러 단계의 과정임
- 암유전자나 종양억제유전자의 돌연변이가 형질전환을 일으킬 수 있음

1-5 암의 역사와 원인의 발견 History of cancer · Discovery of the cause

암의 역사

- 암은 인류와 함께 진화해 왔을 가능성이 큼
- 교안: 사람 암의 가장 오래된 증거는 기원전 약 1,600년 고대 이집트 미라에서 발견됨. 미라 허리뼈를 CT로 찍자 **전이된 전립선암**이 확인됨
- 'cancer'는 '게'를 뜻하는 그리스어 **karkinos**에서 옴. 히포크라테스(기원전 460~370)가 암의 불규칙한 모양과, 게 다리처럼 "붙잡고 놓지 않는" 듯한 혈관을 보고 붙인 이름

교안 확인

- CT로 전이성 전립선암을 확인한 미라 연구(Prates 외, 2011)의 미라는 프톨레마이오스 왕조 시대, 약 **2,250년 전** (기원전 3세기)의 것으로 보고됨. '기원전 1,600년'은 종양을 기록한 가장 오래된 문헌으로 꼽히는 **에드윈 스미스 파피루스**(기원전 약 1,600년)의 연대와 섞인 것으로 보임

암의 원인을 찾아온 과정

연도	발견	의미
1775	퍼시벌 포트: 굴뚝 청소부에게 음낭 편평세포암이 많고, 굴뚝 그을음 노출과 관련됨을 밝힘	환경 속 화학적 발암물질 이 암을 일으킨다는 첫 사례

연도	발견	의미
1886	일라리우 드구베아: 어릴 때 망막모세포종 (눈의 악성 종양)을 앓은 아버지의 자녀 7명 중 2명이 같은 병에 걸림	암에 걸리기 쉬운 성질(감수성)이 유전 된다는 첫 기록 → 이후 유전자 돌연변이 때문임이 밝혀짐
1911	페이턴 라우스: 닭의 육종을 갈아 세균도 걸러지는 고운 필터로 거른 액체를 다른 닭에 주사 → 육종이 생김	암이 감염원(바이러스) 으로도 생긴다는 것을 보임 → 라우스 육종 바이러스 . 생물학적 발암 요인 의 첫 사례
1950	윈더 & 그레이엄, 브래드퍼드 힐 & 리처드 둘: 흡연 이 폐암의 중요한 원인임을 밝힘	담배 연기 속 여러 물질이 화학적 발암물질 로 작용함이 이후 확인됨

- 교안 그래프: 전 세계 담배 소비량(빨간 선)은 1920년대부터 늘었고(전쟁·대공황 때 잠깐 감소), 폐암 사망자 수(초록 선)는 그보다 **수십 년 늦게** 뒤따라 늘어남

정리 ▶ 흡연과 폐암 사이에 20~30년의 시간차가 있다는 점이 핵심임. 암은 노출 후 오랜 시간에 걸쳐 여러 단계로 생기기 때문(1~4 단계 형질전환)이고, 그래서 인과관계를 밝히는 데도 오래 걸렸음

+ 보충

각 발견의 뒷이야기

- 굴뚝 그을음**: 1930년대에 그을음 속 **벤조[a]피렌**(다환방향족탄화수소)이 실제 발암물질로 밝혀짐. 포트의 보고는 최초의 **직업성 암** 기록으로도 꼽힘. 당시 굴뚝 청소부는 대부분 어린아이였음
- 망막모세포종**: 1971년 크누드슨이 이 병을 분석해 '**두 번 타격(two-hit)**' 가설을 세움 — 종양억제유전자는 두 사본이 모두 망가져야 암이 됨. 유전형은 태어날 때 이미 한 사본이 망가져 있어 어릴 때 양쪽 눈에 잘 생김. 1986년 이 유전자 **RB1**이 처음 찾아진 종양억제유전자가 됨
- 라우스**: 발견 당시에는 거의 무시되었고, 55년 뒤인 1966년에야 노벨상을 받음
- 석면**: 한국에서도 석면 공장 노동자·주변 주민의 악성 종피종이 사회 문제가 되어 2011년 「석면피해구제법」이 시행됨. 노출 후 발병까지 20~40년이 걸림

1-6 암 연구의 핵심 개념 – 암유전자와 종양억제유전자 Concepts in cancer research

① 필라델피아 염색체 (1960) – 암유전자 개념의 시작

- 피터 노웰과 데이비드 헝거퍼드가 **만성 골수성 백혈병(CML)** 환자에게서 유난히 작은 염색체를 발견하고, 연구한 도시 이름을 따 **필라델피아 염색체**라 부름
- 이후 이 과정에서 **새로운 유전자**가 생겨 암을 일으킨다는 것이 밝혀짐 → 암에서 **암유전자** 개념의 첫 사례



9번·22번 염색체가 서로 조각을 바꾼다는 사실(전좌)은 1973년 재닛 롤리가 밝혔고, BCR-ABL 융합 유전자는 1980년대에 확인됨

③ 원암유전자 (1976) - 암유전자는 원래 우리 세포 안에 있음

- 스테오린, 바머스, 비숍, 보그트가 정상 닭 세포에도 닭에게 암을 일으키는 조류 육종 바이러스의 **암유전자와 비슷한 유전자**가 있음을 발견함
- → 암유전자는 몸 밖에서 들어오는 것이 아니라 **이미 우리 세포 안에** 있음을 깨닫게 됨
- 이것이 사람의 **원암유전자(proto-oncogene)** 발견임. 정상일 때는 세포 분열을 조절하고, 돌연변이가 생기거나 너무 많이 발현되면 암유전자가 됨

④ TP53 (1979) - 대표 종양억제유전자

- 여러 과학자가 함께 발견함. 처음에는 암유전자로 잘못 알려졌으나, 뒤에 **종양억제유전자**임이 확인됨
- 종양억제유전자 = 세포 증식을 조절하고 종양 성장을 억제하는 유전자
- TP53은 지금도 사람 암에서 **가장 흔하게 돌연변이가 생기는 유전자**임

가속 페달과 브레이크

	원암유전자 → 암유전자	종양억제유전자
자동차 비유	가속 페달	브레이크
정상 조직	평소엔 거의 꺼져 있음	잘 작동함
암	페달이 눌린 채 고정됨 (기능이 지나치게 켜짐)	브레이크가 고장 남 (기능이 꺼짐)
돌연변이 방식	한 사본만 바뀌어도 효과 (우성적)	보통 두 사본이 모두 망가져야 효과 (두 번 타격)
예	BCR-ABL, RAS, HER2, src	TP53, RB1, BRCA1/2

정리 ▶ 암은 세포의 성장·분열을 조절하는 유전자의 변화로 생기는 **유전 질환(genetic disease)**임. 다만 여기서 '유전'은 부모에게서 물려받는다는 뜻(hereditary)이 아니라 'DNA 변화로 생긴다'는 뜻으로, 대부분의 암은 살면서 몸세포에 생긴 변이에서 옴

1-7 암 치료의 역사 History of cancer treatment

치료	시작	내용
수술	1882 윌리엄 홀스테드	유방암 치료로 최초의 근치 유방절제술 (유방과 그 밑 가슴 근육·림프절까지 제거). 지금도 암 조직을 수술로 떼어내는 것은 가장 효과적인 치료 중 하나임
방사선 치료	1898 마리·피에르 퀴리	방사성 원소 라듐 과 폴로늄 발견 → 몇 년 안에 암 치료에 쓰임. 분열하는 세포를 손상시키므로 암세포뿐 아니라 일부 정상 세포도 손상되어 부작용이 생김
호르몬 요법	1941 찰스 허긴스	고환을 제거해 남성호르몬(테스토스테론)을 줄이거나 에스트로겐을 투여하면 전립선암 이 줄어들음을 발견. 지금도 전립선암의 주요 치료임
항암화학요법	1947~1949 시드니 파버	엽산 유사체 로 급성 백혈병 어린이에게 일시적 관해를 일으킴. 지금은 종류가 많고 대부분 분열하는 세포 를 겨냥함 (대사길항제, 알킬화제, 끼어들기 약물, 방추사 독)
표적 치료	2001 이매티닙 (글리벡)	필라델피아 염색체에서 생긴 암유전자 BCR-ABL 을 겨냥한 약. CML에 효과가 큼
면역 치료	2011 이필리무맙	미국 FDA 승인. 면역 반응을 막는 " 브레이크 "를 풀어 면역계가 암세포를 공격하게 함

이매티닙 – '합리적 약물 설계'의 대표 사례

- BCR-ABL은 ATP의 인산을 다른 단백질(기질)의 티로신에 붙여 신호를 켜는 효소(티로신 인산화효소)임
- 이매티닙은 BCR-ABL의 **ATP가 붙는 자리를 막아** 신호를 끊음 → 백혈병 진행이 멈춤
- 표적치료제(TKI)를 쓴 CML 환자의 생존 곡선은 **암이 없는 사람과 거의 같아짐** (Lang 외, 2016) → 정상적인 수명을 누릴 수 있게 됨
- → 암 생물학 연구에서 **핵심 표적을 찾고, 그에 맞춰 약을 설계하는 것(rational drug design)**이 얼마나 중요한지 보여 줌
- 면역 치료 연구는 현재 암 생물학 연구의 큰 부분이며, 글리벡만큼 혹은 그보다 더 큰 변화를 가져올 것으로 기대됨

+ 보충

치료법들의 이후 변화

- **수술**: 근치 유방절제술은 큰 후유증(팔 부종, 어깨 장애)이 있었음. 1970~80년대 임상시험에서 더 작은 수술 (유방보존술 + 방사선)도 생존율이 같다는 것이 밝혀져, 지금은 작게 떼는 쪽이 표준임
- **항암화학요법**: 최초의 알킬화제(질소 머스터드)는 1차 세계대전 독가스(머스터드 가스)에서 유래함. 파버 이후 여러 약을 함께 쓰는 방식이 발전해, 소아 급성 림프모구 백혈병의 5년 생존율은 현재 약 90%에 이름
- **면역 치료**: 이필리무맙은 T세포의 브레이크 **CTLA-4**를 막는 약임. 교안 그림처럼 암세포와 T세포 사이를 막는 약은 2014년 승인된 **PD-1 억제제**(2-8)에 더 가까움. 두 브레이크를 밝힌 앨리슨과 혼조 다스쿠는 2018년 노벨상을 받음

+ 보충

한국의 글리벡 약가 논쟁 (2001~2003)

- 글리벡이 국내에 들어온 뒤 제약사 노바티스가 제시한 약가로는 환자 한 명의 한 달 약값이 수백만 원에 달했음
- 백혈병 환자와 보건 의료 시민단체가 약가 인하와 보험 적용 확대를 요구하며 농성을 벌였고, 특허권을 제한해 복제약을 쓸 수 있게 하는 **강제실시**를 특허청에 청구함 → 2003년 기각됨

평가 ▶ 이매티닙은 '합리적 약물 설계'의 성공 사례이면서 동시에, 효과가 확실한 신약을 누가 쓸 수 있느냐는 **의약품 접근권** 문제를 한국 사회에 처음 크게 드러낸 사례임. 고가의 면역항암제를 둘러싼 지금의 건강보험 급여 논의도 같은 흐름에 있음.

01차시 (2) 학습정리

- 화학적·생물학적 발암 요인이나 부모로부터의 유전이 암의 원인이 될 수 있음
- 암유전자, 원암유전자, 종양억제유전자 개념이 암 연구로 밝혀짐
- 수술, 방사선 치료, 호르몬 요법, 항암화학요법, 표적 치료, 면역 치료가 암 치료에 쓰임

02차시 암세포의 특징 (Hallmarks of cancer)

학습목표: 증식 신호를 켜는 방식 · 성장 억제 신호를 끄는 방식 · 텔로미어가 짧아지지 않는 방식 · 혈관 생성 유도 · 침윤과 전이 · 면역 회피 이해

2-1 암의 10가지 특징 Hallmarks of cancer

- 무엇이 정상 세포를 정상으로, 암세포를 암세포로 만드는가? → 정상 세포와 비교한 **암세포의 특징**은 무엇인가?
- 암은 생기는 조직·장기에 따라 100가지 이상으로 다름. 그러나 공통점은 모두 **형질전환**이라는 여러 단계를 거쳐 암세포가 되었다는 것임
- 형질전환에 꼭 필요한 요인을 찾고 이를 막는 방법을 찾으면 암의 **예방**과 **치료**에 도움이 됨
- 수십 년간 쌓인 연구로 **암의 특징 10가지**가 정리됨 (Hanahan & Weinberg, 2011)

특징	뜻	이를 겨냥한 약	이런 강의
증식 신호 유지	분열 신호가 계속 켜져 있음	EGFR 억제제	내재 ①
성장 억제 회피	분열을 멈추는 신호가 듣지 않음	CDK 억제제	내재 ②
무한 복제 능력	분열 횟수 제한이 없어짐	텔로머레이스 억제제	내재 ③
혈관 생성 유도	새 혈관을 끌어옴	VEGF 신호 억제제	환경 ①
침윤·전이 활성화	주변을 파고들고 멀리 퍼짐	HGF/c-Met 억제제	환경 ②
면역 파괴 회피	면역계의 공격을 피함	항 CTLA-4 항체 (면역 활성화)	환경 ③
세포 죽음 저항	죽어야 할 때 죽지 않음 (세포자멸사 회피)	BH3 모방체	
세포 에너지 대사 변화	산소가 있어도 해당작용 위주로 에너지를 만들	호기성 해당작용 억제제	
유전체 불안정·돌연변이	돌연변이가 쉽게 쌓임 (특징을 가능하게 하는 바탕)	PARP 억제제	
종양을 돕는 염증	염증이 종양 성장을 도움 (특징을 가능하게 하는 바탕)	선택적 항염증제	

+ 보충

암의 특징 목록은 계속 늘어나는 중

- 2000년 첫 논문은 **6가지**, 2011년 개정판은 8가지 특징 + 2가지 바탕(유전체 불안정, 염증) = **10가지**임 (교안 기준)
- 2022년 Hanahan이 다시 개정해 4가지를 더 제안함: 세포 분화 상태의 유연성, 돌연변이 없는 후성유전적 재프로그래밍, 미생물군(마이크로바이옴), 노화 세포

2-2 증식 신호 켜짐 Proliferative signal is ON

- 암세포의 가장 기본적인 특징은 **끊임없이 증식하는 능력**임

- 정상 세포도 증식하지만, 어떤 정상 세포도 **증식 신호 없이**는 증식하지 않음 → 이 덕분에 정상 조직의 구조와 기능이 **항상성**을 유지함

신호 방식	누가 성장인자를 만드나	세포
측분비 (paracrine)	이웃 세포가 만든 성장인자를 받음. 예: 상피세포는 간충직세포가 만든 TGF- α 를 EGF 수용체로 받고, 간충직세포는 상피세포가 만든 PDGF를 PDGF 수용체로 받음	정상
자가분비 (autocrine)	자기가 반응하는 성장인자를 스스로 만들어 자기 수용체에 붙임 → 양성 되먹임 고리 → 주변 환경과 상관없이 계속 증식	암

수용체와 신호 전달 분자의 이상

- 정상 수용체: 성장인자(리간드)가 붙어야만 신호를 냄 (리간드 의존적)
- 암세포 ① 구조를 바꾸는 돌연변이 → 리간드 없이도 혼자 신호를 냄 (리간드 비의존적)
- 암세포 ② 수용체 과발현 → 수용체가 너무 많아 서로 붙어 저절로 신호를 냄
- 수용체 뒤에서 신호를 이어 받는 **신호 전달 분자**가 고장 나 늘 켜져 있어도 증식이 계속됨

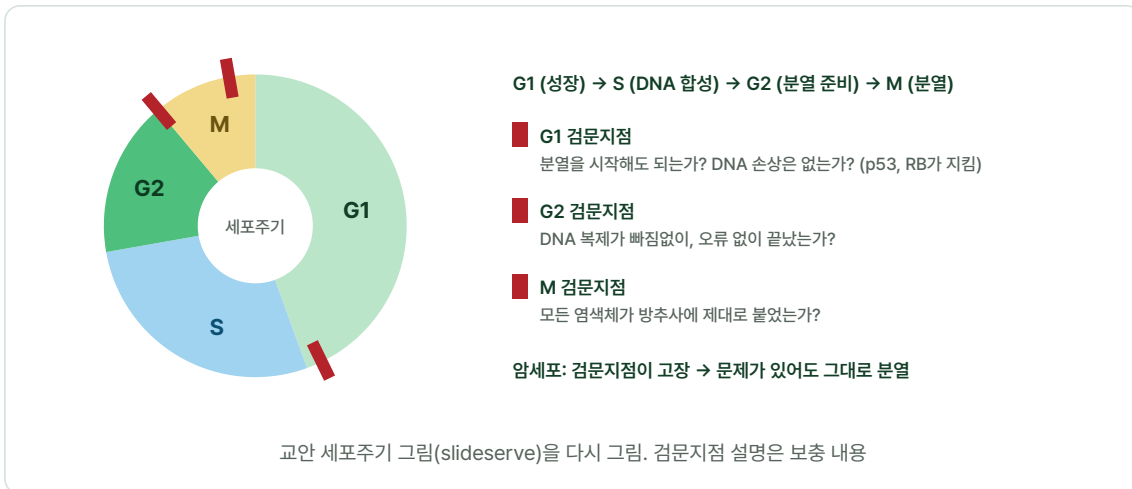
+ 보충

실제 암과 약에서의 예

이상	암	약
수용체 과발현: HER2	유방암의 약 15~20%	트라스투주맙(허셉틴)
수용체 구조 돌연변이: EGFR	폐암 (특히 동아시아 비흡연자에게 많음)	게피티닙, 오시머티닙 등 EGFR 억제제
신호 전달 분자: RAS	췌장암·대장암·폐암 등. 사람 암에서 가장 흔한 암유전자 중 하나	오랫동안 '약을 만들 수 없는 표적'이었으나 2021년 KRAS G12C 억제제가 처음 승인됨

2-3 성장 억제 신호 꺼짐 Anti-growth signal is OFF

- 항상성을 유지하려면, 몸에는 양성(증식) 신호에 맞서는 **음성(억제) 신호**가 있어야 함
- **세포주기 시계**가 몸 안에서 증식을 막는 음성 신호 역할을 함
- 정상 세포는 세포에 문제가 있으면 **검문지점(checkpoint)**에서 세포주기를 멈춤
- 암세포는 이 **검문지점이 고장 나** 세포주기가 계속 돌아감

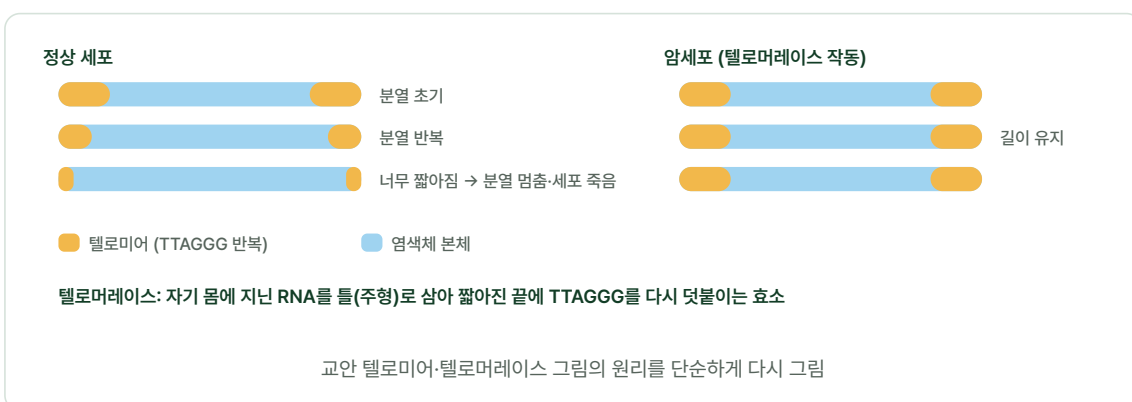


- 정리하면 암세포는 **증식 신호(가속 페달)**를 높이고, **성장 억제 신호(브레이크)**를 낮춰 정상 세포와 달리 끊임없이 증식함

p53이 '유전체의 수호자'로 불리는 이유: DNA가 손상되면 p53이 세포주기를 멈춰 수리할 시간을 벌고, 고칠 수 없으면 세포를 스스로 죽게 (세포자멸사) 함

2-4 텔로미어가 짧아지지 않음 Telomere does not shorten

- 정상 세포의 무한 증식을 막는 또 하나의 장치 = **텔로미어와 분열 횟수의 한계**
- 텔로미어 = 염색체 끝에 반복되는 염기서열(TTAGGG). 신발 끈 끝의 플라스틱 마개처럼 염색체 끝이 손상되는 것을 막음
- 정상 세포는 **분열할 때마다 텔로미어가 짧아짐**
- 텔로미어가 너무 짧아지면 염색체끼리 아무렇게나 붙음 → 세포가 제 기능을 못 하고 **죽음**
- 세포가 몇 번 분열할 수 있는지는 **텔로미어 길이**에 달려 있음



- 암세포는 **텔로머레이스**라는 효소를 써서 텔로미어를 다시 늘림 → 긴 텔로미어 유지 → **무한히 증식**

+ 보충

텔로미어에 관한 몇 가지

- 1961년 헤이플릭은 사람 정상 세포가 배양 접시에서 약 **50번** 분열하면 멈춘다는 것을 발견함(헤이플릭 한계). 텔로미어가 그 이유로 밝혀짐
- 사람 암의 약 85~90%가 텔로머레이스를 다시 켜. 나머지는 다른 방식(ALT)으로 텔로미어를 유지함
- 텔로미어·텔로머레이스를 밝힌 블랙번, 그라이더, 쇼스택은 2009년 노벨상을 받음

02차시 (1) 학습정리

- 암세포는 자가분비 신호, 또는 수용체·신호 전달 분자의 변화로 증식 신호를 계속 켜 둠
- 암세포는 세포주기 검문지점의 고장으로 성장 억제 신호를 꺼 둠
- 암세포는 텔로머레이스로 긴 텔로미어를 유지함

2-5 암 미세환경 Hallmarks of cancer – Extrinsic

- 암세포의 내재적 특징을 연구해 여러 **표적**을 찾고 **억제제**를 만들었지만, 안타깝게도 실제 임상에서는 **효과가 없는 것이 많았음**
- 이유 중 하나: 암세포는 **암 미세환경(tumor microenvironment)**이라는 특별한 조건 속에 있음
- 암 미세환경에는 암세포뿐 아니라 **혈관 내피세포, 섬유아세포, 여러 면역세포**가 함께 있음

환원주의적 관점 (2000년 무렵)

종양 = 암세포들의 덩어리. 암세포만 보면 됨

여러 세포가 섞인 생물학 (지금)

종양 = 암세포 + 면역세포 + 섬유아세포 + 혈관 내피세포가 함께 이룬 조직

정리 ▶ 그래서 지금은 암세포의 내재적 특징뿐 아니라 암 미세환경의 **환경적(외재적)** 특징까지 이해해야 임상에서 더 나은 표적을 찾을 수 있다고 봄

2-6 혈관 생성 유도 Induce angiogenesis

- 암세포의 첫 번째 환경적 특징: **혈관 생성(angiogenesis)**을 일으킴
- 종양이 커질수록 중심부까지 닿는 **산소와 영양분**이 크게 줄어들어 → 이를 공급할 혈관이 있어야 종양이 계속 자람
- 교안 사진: 5일 → 10일 → 15일 → 20일이 지나며 종양 쪽으로 혈관이 점점 몰려옴

	정상 세포의 혈관 생성	암의 혈관 생성
신호	혈관이 다 만들어지면 꺼짐	다 만들어진 뒤에도 꺼지지 않음
혈관 모양	정돈되고 촘촘함	통제 없이 만들어져 어지럽고 틈이 벌어져 있음

+ 보충

혈관 생성 억제 치료

- 1971년 주다 포크먼이 "종양은 혈관 없이는 1~2mm 이상 자라지 못한다"며 혈관 생성을 막아 암을 굶기자는 생각을 제안함
- 2004년 혈관 생성 신호 VEGF를 막는 항체 **베바시주맙(아바스틴)**이 대장암 치료제로 승인됨
- 다만 혈관 생성 억제제만으로는 효과가 기대보다 작아, 지금은 주로 항암화학요법·면역항암제와 함께 씀

2-7 침윤과 전이 - EMT Invasion & metastasis

- 두 번째 환경적 특징: 주변 조직을 **침윤**하고 결국 **전이**함
- 앞에서 본 것처럼 중앙 혈관에는 **틈**이 있어 암세포가 **혈관 안으로 쉽게 들어감**
- 전이 = 암세포가 **혈관**이나 **림프계**를 통해 몸의 먼 장기로 퍼지는 과정. 빠를 수도 있지만 **수십 년**이 걸리기도 함

상피-간충직 전이 (EMT)

상피세포 — 서로 단단히 붙어 기저막 위에 줄지어 있음

→ EMT →

간충직세포 — 서로 떨어져 돌아다닐 수 있음

- 전이에 중요한 기전 중 하나가 **EMT(epithelial-mesenchymal transition)**: 상피세포가 간충직세포로 바뀌는 것
- 세포끼리 붙들어 주는 연결(2주차에 배운 세포연접)을 잃고, 모양이 길쭉해지며, 기저막을 뚫고 이동하는 능력을 얻음
- 세포가 EMT를 거치지 못하게 막는 억제제를 찾는 연구가 많이 진행 중임

사례: 16년 동안 숨어 있던 암세포

- 16년 전 **흑색종** 수술을 받고 15년간 아무 증상이 없던 사람의 신장을 두 사람에게 이식함 → 두 사람 모두 공격적인 흑색종이 생김
- 두 환자의 흑색종은 모두 **기증자**에게서 온 것으로 확인됨
- → 암세포가 기증자 몸속에서 **최소 16년** 동안 살아 있었다는 뜻
- 흑색종이 공격적으로 자란 이유는 장기 이식 뒤 거부반응을 막으려고 쓴 **면역억제** 때문일 가능성이 큼

사례 출처: MacKie 외(2003), *New England Journal of Medicine*. 교안 오른쪽 그림은 신장 이식 환자의 면역억제제 원리(서울아산병원)

2-8 면역 회피와 면역항암제 Evasion of immunity

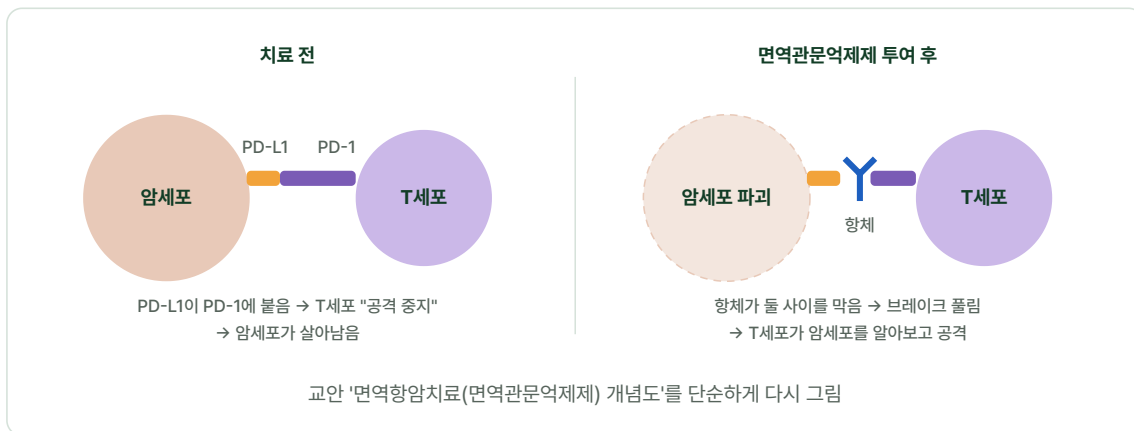
- 세 번째 환경적 특징: **면역 회피**
- 정상 세포가 암세포로 바뀌는 동안, 몸의 면역계는 이 변화를 **알아채고** 암세포를 **없앨** 수 있음 (경찰이 범인을 잡듯)
- 그래서 앞 사례에서 면역억제를 하자 암세포가 빨리 자란 것임
- 그렇다면 면역억제제를 먹지 않는 보통 사람에게서는 암이 어떻게 면역계를 피해 생기는가?

면역계와 암의 세 갈래 결과

결과	무슨 일이 일어나나
제거 (elimination)	면역계가 전암 병변을 없애 정상 상피로 돌아감
평형 (equilibrium)	면역계와 암세포가 맞서며 전암 병변 상태로 오래 머물
탈출 (escape)	면역계를 피한 암세포가 원발 종양을 만들고 전이까지 함

- 지금의 이해: 암세포는 작은 변화를 쌓으며 **진화**해 면역계에 **들키지 않게** 됨
- 면역 회피가 가능한 단계에 이르면, 면역계에 **제거되지 않고** 공격적으로 자라며 전이까지 할 수 있음

PD-1 / PD-L1 - 면역관문억제제



- 그래서 현재 연구는 암세포가 면역계의 감시를 **피하는 기전**에 집중됨
- 예: 암세포의 **PD-L1**이 T세포의 **PD-1**과 결합하면 T세포의 공격이 억제됨
- PD-L1과 PD-1의 결합을 **막는 항체**를 쓰면 T세포가 암세포를 다시 **알아보고 공격**할 수 있음

세대별 항암제 비교

세대	종류	작동 방식	특징
1세대	화학항암제 (세포독성 항암제)	빠르게 분열하는 세포를 공격해 죽음	정상 세포도 공격 → 부작용 이 큼
2세대	표적항암제	암의 원인 물질(예: BCR-ABL)만 골라 공격	부작용이 적지만 그 표적이 있는 암에만 들음. 내성이 생기기도 함
3세대	면역항암제	면역세포를 활성화하거나 면역 억제를 풀어 몸의 면역 기능을 높임	효과가 오래가는 환자가 있으나, 반응하는 환자 비율이 제한적임

정리 ▶ 암세포 자체(내재적 특징)만이 아니라 암세포를 둘러싼 환경(외재적 특징)까지 연구하면 임상에서 더 나은 치료법으로 이어질 것으로 기대됨

+ 보충

면역항암제의 현실

- PD-1 억제제(펌브롤리주맙, 니볼루맙 등)는 흑색종·폐암 등에서 일부 환자에게 수년 이상 효과가 이어지는 결과를 보였음
- 그러나 전체 환자 중 반응하는 비율은 암 종류에 따라 대체로 20~40% 정도이고, 면역이 지나치게 켜져 정상 장기를 공격하는 부작용(면역 관련 이상반응)도 있음
- 환자 자신의 T세포를 꺼내 암을 알아보게 바꿔 다시 넣는 **CAR-T 세포 치료**도 혈액암에서 쓰임 (한 번 치료에 수억 원대)

02차시 (2) 학습정리

- 암세포는 혈관 생성을 일으키지만 비정상적인 혈관을 만들
- 암세포는 EMT(상피-간충직 전이)로 침윤·전이할 수 있음
- 암세포는 작은 변화를 쌓아 면역계에 들키지 않음으로써 면역을 회피함
- 내재적·외재적 특징을 함께 연구하면 더 나은 치료법으로 이어질 것임

용어 용어 정리와 용어사전 정정

「생명과과학의 세계」 4주차 용어사전 수록 용어를 이번 주 내용 기준으로 짧게 정리

영문	국문	한 줄 정리
aflatoxin	아플라톡신	누룩곰팡이(아스페르길루스)가 만드는 독소. 간암을 일으키는 화학적 발암물질
angiogenesis	혈관 생성	기존 혈관에서 새 혈관이 뻗어 나오는 것
arsenic	비소	원소기호 As. 화학적 발암물질
autocrine	자가분비	세포가 스스로 분비한 물질에 자기 수용체가 반응하는 신호 방식
benign	양성	악성이 아닌, 퍼지지 않는
carcinogen	발암물질	암을 일으킬 수 있는 물질·요인
cell cycle	세포주기	G1 → S → G2 → M으로 이어지는 세포의 성장·분열 순환
chemotherapy	항암화학요법	항암제를 몸 전체에 투여해 암세포를 죽이는 치료
chronic myelogenous leukemia	만성 골수성 백혈병 (CML)	필라델피아 염색체를 가진 조혈모세포가 비정상적으로 늘어나는 혈액암
epithelial cell	상피세포	서로 촘촘히 붙어 상피조직을 이루는 세포
EMT	상피-간충직 전이	상피세포가 이동성 있는 간충직세포로 바뀌는 과정
growth factor	성장인자	세포 분열·생존을 촉진하는 단백질
hallmarks of cancer	암의 특징	암세포가 다단계 발생 중 얻는 공통 능력 (2011년판 10가지)
homeostasis	항상성	몸 안의 환경을 일정하게 유지하는 성질
hormonal therapy	호르몬 요법	암의 증식을 돕는 호르몬의 작용을 줄이는 치료 (전립선암, 유방암)
imatinib	이매티닙 (글리벡)	BCR-ABL을 겨냥한 먹는 표적치료제
immunosuppression	면역억제	면역계의 활성이나 효능을 낮추는 것
immunotherapy	면역 치료	몸의 면역 능력을 높여 암을 치료하는 방법
infectious agent	감염원	바이러스·세균·기생충 등 질병을 일으키는 생물학적 원인
ipilimumab	이필리무맙	T세포의 브레이크 CTLA-4를 막는 면역항암제 (2011)
leukemia	백혈병	골수의 혈액세포가 비정상적으로 늘어나는 혈액암
lymph system	림프계	림프관·림프절·흉선·비장 등으로 이루어진 열린 순환계. 전이 경로가 되기도 함

영문	국문	한 줄 정리
malignant	악성	침윤과 전이의 성질을 가진
melanoma	흑색종	멜라닌 색소를 만드는 세포에서 생기는 암
mesenchymal cell	간충직세포 (중간엽세포)	서로 느슨하게 연결된 별 모양 세포. 결합조직의 바탕
metastasis	전이	종양이 원래 자리에서 다른 부위로 옮겨 가 자리 잡고 증식하는 것
oncogene	암유전자	지나치게 켜져서 암을 일으키는 유전자
paracrine signaling	측분비 신호 전달	분비된 물질이 근처 다른 세포에 작용하는 방식
PD-1	예정 세포사 단백질-1	T세포 표면의 브레이크 단백질
PD-L1	예정 세포사 리간드-1	암세포 등의 표면 단백질. PD-1에 붙어 T세포 공격을 멈추게 함
proliferation	증식	세포가 분열해 수가 늘어나는 것
prostate	전립선	정액의 일부를 만드는 남성 생식 기관
proto-oncogene	원암유전자	정상 세포의 성장 조절 유전자. 돌연변이·과발현되면 암유전자가 됨
radiation therapy	방사선 치료	높은 에너지의 방사선으로 암세포 DNA를 손상시키는 치료
radical mastectomy	근치 유방절제술	유방 전체와 그 밑 가슴 근육까지 제거하는 수술
receptor	수용체	신호 분자를 받아들이는 단백질 (이 강의 문맥)
retinoblastoma	망막모세포종	어린이 눈 망막에 생기는 악성 종양. 약 30~40%가 유전성
susceptibility	감수성 (소인)	병에 걸리기 쉬운 성질
T cell	T세포	흉선에서 성숙하며 세포성 면역을 맡는 림프구
telomere	텔로미어 (말단소체)	염색체 끝의 반복 서열. 분열마다 짧아짐
TP53	TP53 유전자	p53 단백질을 만드는 대표 종양억제유전자
transformation	형질전환	(이 강의 문맥) 정상 세포가 암세포로 바뀌는 과정
tumor	종양	세포가 비정상적으로 늘어나 생긴 덩어리. 양성·악성이 있음
tumor microenvironment	암 미세환경	암세포를 둘러싼 섬유아세포·혈관·면역세포·세포외기질 등 전체
tumor suppressor gene	종양억제유전자	세포의 무분별한 분열을 막는 유전자. 기능을 잃으면 종양이 생김
vasculature	혈관 구조	몸이나 기관 안의 혈관 배열

+ 보충

용어사전에서 잘못 들어간 부분

항목	문제	바르게 읽는 법
PD-L1	국문 표제가 "(B 세포)"로 되어 있음. 또 영문 정의("A proto-oncogene is a normal gene...")가 원암유전자의 정의임	PD-L1은 B세포가 아니라 '예정 세포사 리간드-1'. 해당 영문 단락은 proto-oncogene 항목의 정의임
T-cell / TP53 gene	T-cell 항목에 TP53(p53)의 영문 정의("P53, also known as Tumor protein P53...")가 들어가 있고, TP53 항목에는 영문 정의가 없음	T-cell 항목의 첫 영문 단락은 TP53의 정의임. T세포의 영문 정의는 그 뒤 Merriam-Webster 단락
receptor	"수용기"로 옳고 감각기관 기준으로 설명함	이 강의의 receptor는 성장인자가 붙는 세포막 단백질 = 수용체 임 (교안에도 'Receptors(수용체)'로 표기)
transformation	세균에 외래 DNA가 들어오는 '형질전환'만 설명함	강의에서는 정상 세포가 암세포로 바뀌는 악성 형질전환 의 뜻임. 같은 단어지만 다른 개념
susceptibility	식물이 병원체에 걸리는 성질로 설명함	강의(1886 망막모세포종)에서는 사람이 암에 걸리기 쉬운 유전적 소인 의 뜻임
TP53 gene (국문)	"그 산물(단백질 p53)은 ... 악성형질전환 세포이고"로 문장이 엉킴	p53은 SV40 바이러스로 형질전환된 세포에서, 바이러스 T항원과 결합하는 분자량 53,000의 단백질로 처음 확인되어 붙은 이름임

교안 오타자

- "Evarts Grahan" → Evarts Graham / "Braford Hill" → Bradford Hill / "Philadephia" → Philadelphia / "Molecular Biology od the Cell, 4the Edition" → of the Cell, 4th Edition
- "can proliferative continuously" → proliferate / "Metastatic cancer maintain" → maintains
- 1-5 미라 연대는 위 '교안 확인' 상자 참고

자료 기준: 「생명과학의 세계」(고려대학교) 4주차 01차시 암이란 무엇인가? · 암 연구와 치료의 역사, 02차시 암세포의 내재적인 특징 · 환경적인 특징 교안 및 4주차 용어사전.

이 문서의 그림은 교안 내용을 바탕으로 새로 그린 것임. '보충' 상자의 내용은 교안에 없는 참고 내용으로, 시험 범위 여부는 강의 기준을 따를 것.

생명과학의 세계 · 5주차

면역은 우리 몸을 어떻게 지킬까 · 알레르기

선천면역과 호중구 · 알레르기(제1형 과민반응)의 원리와 치료

01차시 면역이 우리 몸을 어떻게 지켜낼까? (1)(2)

02차시 알레르기: 과도한 면역작용, 어떻게 극복할까? (1)(2)

용어사전 반영

01차시 면역이 우리 몸을 어떻게 지켜낼까?

학습목표: 선천면역의 특징 이해 · 선천면역세포가 병원체를 알아보는 방식 이해 · 선천면역세포의 종류 구분

1-1 면역계가 맞서는 병원체 Various infectious agents

종류	대략적 크기	예
기생충 (worms)	수 mm ~ 수 m	촌충, 메디나충, 주혈흡충, 사상충
원생동물 (protozoa)	약 0.01~0.1 mm	아메바, 리슈마니아, 트리파노소마, 말라리아 원충
곰팡이 (fungi)	약 0.01 mm	아스페르길루스, 칸디다
세균 (bacteria)	약 0.001 mm (1 μm) 안팎	결핵균, 포도상구균, 리케차-클라미디아(세포 안에 살), 마이코플라스마
바이러스 (viruses)	약 0.0001 mm (100 nm) 안팎	두창(천연두), 인플루엔자, 소아마비

- 크기가 수만 배 차이 나는 다양한 병원체를 상대해야 함
- 면역계는 기관·조직·세포·분자로 이루어지며 ① 위협을 알아내고 ② 공격을 시작해 ③ 병원체를 없애고 ④ 기억함 — 처음 감염 때 이 과정에 약 10일이 걸림. 반응이 오래 이어지기도 함

교안 사진의 H5N1은 조류 인플루엔자 바이러스. 겉의 단백질 H(헤마글루티닌)와 N(뉴라미니데이스)의 종류로 이름을 붙임

1-2 세 겹의 방어선 Three levels of defense



① 첫 번째 방어선 – 피부와 점막
 물리적: 피부·장 상피, 기도의 섬모
 화학적: 눈물의 라이소자임, 위의 낮은 pH

② 선천면역
 장벽을 뚫고 들어온 병원체를 선천면역세포와 녹아 있는 인자(보체 등)가 즉시 상대함

③ 적응면역
 선천면역이 커 줌. 특정 병원체에 맞춘 T세포·B세포(항체) 반응

적응면역의 세포와 산물(항체 등)은 다시 선천면역의 방어를 강화함 → 둘은 서로 돕는 관계

교안 그림(iiserkol.ac, osmosis.org)을 다시 그림

1-3 선천면역과 적응면역 Innate vs Adaptive immunity

immunity의 어원: 라틴어 *immunitas* = '~로부터의 자유(면제)'

	선천면역 (innate)	적응면역 (adaptive)
이전 감염의 영향	받지 않음 — 처음이든 열 번째든 똑같이 반응	받음 — 같은 병원체를 다시 만나면 더 빠르고 강해짐
속도	매우 빠름 — 수 분 안에 반응, 열이 나게 함	느림 — 처음엔 수일~1주 이상
특이성	비특이적 — 병원체 종류를 세밀히 구분하지 않고 '침입자'로 봄	특이적 — 병원체마다 맞춤형 반응
기억	없음	있음 (백신의 원리)
주요 구성	화학적·물리적 장벽, 대식세포, 호중구, 비만세포, NK세포, 보체	T세포, B세포, 항체

1-4 병원체 인식 – PAMP와 PRR Recognition of non-self

- 면역계의 기본 기능 = 외부 물질·생물을 **알아보고(recognition)**, 다양한 세포와 분자로 **없애는 것(elimination)**
- '자기가 아닌 것(non-self)'을 판단하는 방법: 감염원에 있는 특정 **분자 패턴**을 감지함
- 예: **병원체 연관 분자 패턴(PAMPs)** → 선천면역을 켜는 방아쇠

PAMP의 예	어디에 있나
지질다당류 (LPS)	그람음성 세균의 바깥 막
펩티도글리칸	세균 세포벽
지질테이코산 (LTA)	그람양성 세균의 세포벽

PAMP의 예	어디에 있나
편모 단백질 (flagellin)	세균의 편모
만난 (mannan)	곰팡이 세포벽

- 대식세포는 표면 분자로 병원체를 **빠르게** 알아봄. 죽은 세포도 알아봄. 다만 병원체끼리는 서로 구별하지 않음
- **패턴 인식 수용체(PRRs)**가 PAMP를 감지하고 면역 반응을 시작함

녹아 있는 PRR (soluble)

- 미생물에 직접 붙음
- PRR이 붙은 미생물은 식세포가 더 잘 먹음 (옵소닌화)
- 단백질 분해 연쇄반응으로 미생물을 터뜨림 (보체)

세포에 붙은 PRR (cell-associated)

- PAMP와 미생물을 식세포작용으로 삼킴
- PAMP를 만난 면역세포가 활성화됨
- 사이토카인을 내보내 반응을 키움

+ 보충

톨유사수용체(TLR)와 노벨상

- 가장 중요한 PRR 무리가 **톨유사수용체(TLR)**임. 백혈구 전체와 상피세포·내피세포에 있음. 사람에게는 10종이 있고 각각 다른 PAMP를 알아봄 (예: TLR4 – LPS, TLR5 – 편모 단백질)
- 이름은 초파리의 'Toll' 유전자에서 옴 (독일어로 '굉장한'). 초파리에서 이 유전자가 곰팡이 감염 방어에 필요함을 밝힌 호프만과, 포유류 TLR4가 LPS 수용체임을 밝힌 보이틀러가 2011년 노벨상을 받음
- 패혈증의 고열·쇼크는 LPS가 TLR4를 지나치게 자극해 사이토카인이 한꺼번에 쏟아지면서 생김

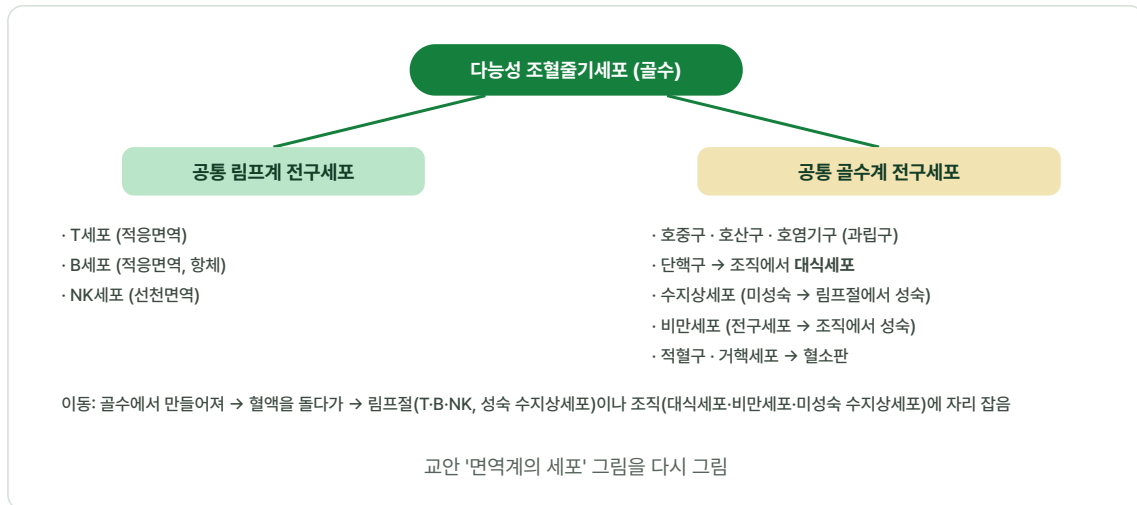
1-5 면역 반응의 조절 Proportional to infectious threat

- 면역 조절 기전이 보장하는 것: ① 반응 크기가 **위협 수준에 비례함** ② 자기 자신을 공격하지 않음 ③ 감염원을 없애고 나면 반응이 **끝남**
- 조절이 실패하면 면역 반응이 몸을 해침:

조절 실패	뜻	예
알레르기	해롭지 않은 물질에 과하게 반응	꽃가루 알레르기, 음식 알레르기 (O2차시)
만성 면역 활성화	반응이 끝나지 않고 계속 이어짐	만성 염증 질환
자가면역	자기와 자기 아닌 것을 헛갈려 자기 몸을 공격	류마티스 관절염, 1형 당뇨 (2주차와 연결)

1-6 면역세포의 계보 Cells of immune system

모든 면역세포는 골수의 **다능성 조혈줄기세포**에서 시작함.



01차시 (1) 학습정리

- 선천면역은 병원체를 알아보고 빠르게 반응해 없앴
- 선천면역세포는 병원체 연관 분자 패턴(PAMPs)을 알아보는 능력이 있음
- 선천면역세포는 식세포작용이나 독성 물질 분비로 병원체를 없앴
- 선천면역세포는 감염 시 사이토카인·케모카인을 내보내 다른 면역세포와 소통하며 병원체를 없앴

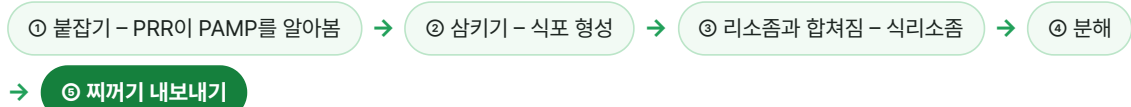
1-7 대식세포·비만세포·호중구 Macrophages, Mast cells, Neutrophils

- 병원체가 있는지 **가장 먼저 알아채는** 전담 면역세포들임
- 감염을 감지하고 면역 반응을 **키우는** 역할 → 사이토카인·케모카인, 혈관 작용 아민·지질 같은 매개 물질을 내보냄 → 호중구 같은 다른 면역세포를 불러들임

세포	출신·특징	하는 일
대식세포	혈액의 단핵구 가 조직으로 들어가 분화	식세포작용·세포 안에서 죽이기, 사이토카인 생산, 항원 제시 (적응면역에 알림), NET 형성
비만세포	결합조직에 머물. 과립이 가득함	히스타민 생산 → 혈관 확장 , 다른 세포를 부르는 주화성 인자·사이토카인 생산
호중구	혈액을 돌다가 감염 부위에 매우 빠르게 도착	식세포작용·세포 안에서 죽이기, 탈과립(세포 밖에서 죽이기), NET 형성, 사이토카인 생산

'비만세포'는 살이 찐다는 뜻이 아니라, 과립이 가득해 부풀어 보여서 붙은 이름임 (독일어 Mast = 살찌우기)

1-8 식세포작용 Phagocytosis



- 대식세포와 호중구가 병원체를 죽이는 대표 방법 (2주차 '세포내 섭취'의 식세포작용과 같은 과정)
- 식리소좀 안으로 과립 내용물이 쏟아짐: **특이 과립(2차)**과 **아주르친화 과립(1차)**
- **활성산소** 만들기: NADPH 산화효소가 전자를 산소에 넘겨 **슈퍼옥사이드**를 만들고 → 슈퍼옥사이드 불균등화효소(SOD)가 이를 **과산화수소**로 바꿈 → 병원체를 산화시켜 죽음

+ 보충

호흡 폭발과 만성 육아종병

- 식세포가 병원체를 삼킨 직후 산소 소비가 확 늘어 활성산소를 쏟아내는 현상을 **호흡 폭발(respiratory burst)**이라 함
- 과산화수소는 호중구의 **골수세포형 과산화효소(MPO)**에 의해 염소 이온과 반응해 차아염소산(락스의 성분)이 됨 → 더 강하게 살균함
- NADPH 산화효소 유전자에 이상이 있으면 활성산소를 못 만들어 세균·곰팡이 감염이 반복됨 = **만성 육아종병**

1-9 세균 감염에 맞서는 과정 4단계 Host defense against bacterial infection

대식세포는 선천면역 반응을 **시작**하는 데 중요함: 미생물이 들어오면 PRR이 여러 유전자를 켜 ① 미생물을 더 잘 삼키고 죽이게 되고 ② **사이토카인·케모카인**을 내보냄 → 근처 모세혈관 내피세포에 작용해 **혈관 투과성이 높아짐** → 호중구가 감염 부위로 들어올 수 있게 됨.

단계	일어나는 일
1 경보	상처로 들어온 세균의 PAMP를 대식세포·비만세포가 감지 → 비만세포 과립에서 염증 매개 물질 (히스타민, 세로토닌, 사이토카인)과 에이코사노이드 (프로스타글란딘, 류코트리엔)가 나옴 → 혈관 확장 (일산화질소)과 투과성 증가
2 호출	미생물 산물과 케모카인 이 혈관 내피세포의 부착 단백질 을 늘림 → 혈관을 지나던 백혈구가 벽에 붙었다가 혈관 밖으로 빠져나옴
3 공격	호중구가 염증 매개 물질의 농도 기울기 를 따라 감염 부위로 이동 → 세균을 삼키고 스스로도 죽음 (고름). 보체 가 백혈구를 끌어들이고, 옹소인화를 돕고, 병원체를 직접 죽음
4 복구	대식세포가 죽거나 죽어 가는 세포를 먹어 치워 자리를 만들고 성장인자를 냄 → 혈관 생성 , 섬유아세포 가 콜라겐을 만들 → 가벼운 손상은 정상으로, 심한 손상은 기능 없는 섬유성 흉터 로 남음

정리 ▪ 염증의 네 가지 증상(붉어짐, 부기, 열감, 통증)은 1단계의 혈관 확장·투과성 증가에서 나옴. 불편하지만 면역세포가 감염 부위에 닿기 위한 과정임. 4단계의 혈관 생성·섬유아세포는 4주차 암 미세환경에도 나온 세포들임

사이토카인·케모카인의 다면 효과 (pleiotropic effects)

- 하나의 사이토카인이 여러 세포에 여러 효과를 냄 → 면역 반응의 모양을 잡고 키움
- **케모카인** = PAMP를 만났을 때 나오는 **주화성 인자**. 다른 세포를 감염·손상 부위로 이끄는 '길'을 깔아 줌
- 교안 영상: 상처를 낸 뒤 0분 → 24분 → 42분 만에 형광으로 표시한 호중구(초록)가 상처 부위로 대량으로 몰려듦

1-10 호중구 자세히 – 과립과 NET Polymorphonuclear neutrophil

- 핵이 여러 조각으로 나뉜 모양(**다엽핵**) → 그래서 '다형핵 백혈구(PMN)'라고도 부름
- 혈액 속을 돌다가 **급성 염증** 부위로 모여듦
- **분열하지 않고 수명이 짧음**. 세포질에 과립이 가득함

	1차 과립 (아주르친화 과립)	2차 과립 (특이 과립)
크기·수	약 0.5 μm , 세포당 약 1,500개	약 0.2 μm , 세포당 약 3,000개
성격	전형적인 리소좀 모양	—
내용물	골수세포형 과산화효소(MPO) , 라이소자임, 엘라스테이스, 카텝신 G, 산성 가수분해효소, 디펜신, BPI 단백질 (산소를 쓰지 않는 살균 물질들)	락토페린 , 라이소자임의 대부분, 알칼리성 인산분해효소, 막에 붙은 사이토크롬 b, 비타민 B12 결합 단백질

칸디다를 잡아먹는 모습 (전자현미경)

- 호중구: 효모(칸디다 알비칸스) 벽 표면의 **만난**에 달라붙어 세포질 팔로 감싸 안음. 리소좀 과립이 많음
- 단핵구: 한 마리 주위에 식포가 거의 다 만들어졌고, 두 마리는 이미 완전히 삼킨 상태
- 삼킨 지 30분 뒤 호중구: 세포질이 일부 탈과립되고, 리소좀 과립 두 개가 식포와 합쳐지며 내용물을 쏟아냄 → **식리소좀 형성**

호중구 체외 그물 (NETs)

- 호중구와 대식세포는 **DNA를 내보내** 미생물을 잡는 세포 밖 덫을 칠 수 있음
- 활성화된 호중구가 **스스로 죽는 경로를** 밟으며 세포 안 내용물을 밖으로 쏟아냄
- **거미줄** 같은 구조로 미생물을 얽어 그 자리에서 죽임
- 구성: 호중구 DNA + 히스톤 + 단백질 분해효소(카텝신 G, 엘라스테이스, 프로테아제-3)
- 호중구가 활성화된 뒤 **1~2시간** 안에 만들어짐

+ 보충

NET은 양날의 칼

- NET은 2004년 브링크만 연구팀이 처음 보고함. NET을 만들며 죽는 방식을 **네토시스(NETosis)**라 부름
- 지나치면 해가 됨: 혈전 형성, 루푸스 같은 자가면역 질환, 중증 코로나19의 폐 손상에 NET이 관여한다는 연구가 있음
- 호중구는 백혈구 중 가장 많아 전체의 약 40~70%를 차지함

01차시 (2) 학습정리

- 선천면역은 병원체를 알아보고 빠르게 반응해 없앴
- 선천면역세포는 PAMP를 알아봄
- 선천면역세포는 식세포작용이나 독성 물질 분비로 병원체를 없앴
- 사이토카인·케모카인으로 다른 면역세포와 소통함

02차시 알레르기: 과도한 면역작용, 어떻게 극복할까?

학습목표: 알레르기의 정의 · 알레르기를 일으키는 요인 · 알레르기 증상 이해 / 학습내용: 원인 면역세포 · 비만세포와 IgE · 치료법

2-1 알레르기와 과민반응 Allergy · Hypersensitivity

면역계 → 반응 → 보호 (protection) → 손상 (damage) = 과민반응

- 알레르기 = 원래 해롭지 않아야 할 환경 항원을 위협으로 알아보고 반응하는 것
- 과민반응(hypersensitivity) = 자기 항원이나 다른 생물 종의 항원에 반응하는 것, 지나치게 열성적인 면역
- 그 결과 조직이 손상됨 = 면역병리(immunopathology)
- 대부분의 알레르기(꽃가루 알레르기, 천식, 습진, 음식 알레르기)는 제1형 과민반응으로 생김. 일부 습진은 제4형 반응

+ 보충

과민반응의 네 가지 유형 (쿤스-겔 분류)

유형	주인공	속도	예
제1형 (즉시형)	IgE + 비만세포	수 분	꽃가루 알레르기, 천식, 아나필락시스 ← 이번 강의
제2형 (세포독성형)	IgG-IgM이 세포 표면에 붙음	수 시간	혈액형이 안 맞는 수혈 반응
제3형 (면역복합체형)	항원-항체 덩어리가 조직에 쌓임	수 시간~일	루푸스 신장염 (2-2의 '관절에 쌓이는 복합체'와 같은 원리)
제4형 (지연형)	T세포	1~3일	니켈-옷 접촉성 피부염, 결핵 피부반응

2-2 알레르기 유발 물질 Allergens

① 음식

- 어린이의 약 3~8%, 성인의 약 1~3%
- 음식 알레르기의 IgE 감작(첫 노출로 IgE가 만들어지는 것)은 위장관에서 일어남
- 대표 유발 음식 10가지: 갑각류·조개류, 우유, 달걀, 견과류, 콩, 밀, 생선, 땅콩 등
- 증상: 복통, 경련성 통증, 설사, 구토
- 음식이 닿으면: 위장관 비만세포의 IgE가 반응 → 매개 물질로 장 투과성이 높아짐 → 알레르겐이 몸 안으로 들어옴 → 알레르겐-항체 복합체가 관절에 쌓이거나, 이미 감작된 피부·폐로 퍼져 그곳에서도 국소 아나필락시스를 일으킴
- 예: 딸기 → 두드러기(가렵게 부풀어 오른 피부) / 달걀 → 감작된 사람에게 천식 발작
- 땅콩 알레르기: 어린이의 약 1%. 때로 생명을 위협하거나 드물게 치명적임

아기에게 알레르기 음식을 일찍 먹여야 할까?

- 오랫동안 뜨거운 논쟁거리였음. 예전 권고: 임신·수유 중 피하고, 생후 몇 년간 아기 식단에서 빼기
- → 그런데 이렇게 피했더니 오히려 음식 알레르기가 늘어남

+ 보충

LEAP 연구 (2015) - 권고가 뒤집힌 계기

- 알레르기 위험이 높은 영아 640명을 나눠, 생후 4~11개월부터 땅콩을 꾸준히 먹인 쪽과 피한 쪽을 비교함 (Du Toit 외, *NEJM*)
- 5세 때 땅콩 알레르기: 피한 쪽 약 17% vs 먹인 쪽 약 3% → **약 80% 감소**
- 이후 미국 등은 위험이 높은 아기도 의료진과 상의해 **일찍** 땅콩을 먹이도록 지침을 바꿈. 장(입)으로 먼저 만나면 면역관용이 생기고, 습진이 있는 피부로 먼저 만나면 감작되기 쉽다는 설명(이중 노출 가설)이 유력함

음식 알레르기가 없는 사람은 왜 괜찮을까

- **IgA, IgG4 항체**가 알레르겐을 두고 IgE와 효과적으로 경쟁해 먼저 붙어 버림
- **Foxp3⁺ 조절 T세포**가 Th2 세포와 비만세포를 억제함

② 집먼지진드기와 꽃가루

- 서구화된 나라에서는 성인의 약 30%, 어린이의 약 45%가 정도의 차이는 있지만 꽃가루, 동물 비듬, 집먼지 속 진드기 배설물 등에 알레르기를 겪음
- **집먼지진드기**(*Dermatophagoides pteronyssinus*)와 그 배설물이 알레르기 질환의 주요 원인임
- 보통 더블 침대 하나에 약 **2억 마리**. 한 마리가 하루 약 20개의 배설물 알갱이를 만들고, 알갱이 하나에 알레르겐 **Der p 1**이 약 0.2 ng 들어 있음
- 알갱이가 공기 중에 떠서 폐까지 들어옴 (교안 사진 왼쪽 위의 오목한 알갱이는 비교용 꽃가루)

③ 약물

- 페니실린 같은 약물에 극적인 반응(아나필락시스)을 보이기도 함
- 약물 분자 자체는 너무 작아 면역계가 알아보지 못함. 그런데 몸의 단백질에 **공유결합으로 달라붙어(합텐화)** 새 항원이 되면 IgE 합성을 유도함
- 페니실린: **β-락탐 고리**가 단백질 속 리신 아미노산의 ε-아미노기와 결합해 '페니실로일 결정기'를 만듦
- **IgE의 특이성**: 아주 비슷한 약에도 반응할 수 있음. 반대로 아목시실린에는 알레르기가 있지만 벤질페니실린은 견디는 환자도 있음 → 두 약은 겔사슬만 아주 조금 다름 → 약물 알레르기 환자의 세균 감염 치료에 활용됨

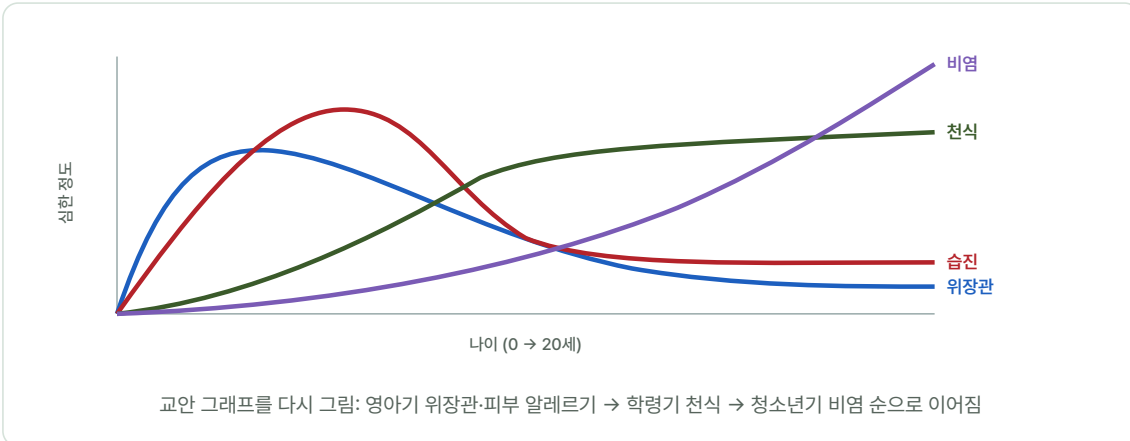
교안 확인

- 약물 알레르기 슬라이드의 두 분자 구조 위에 모두 'Amoxicillin'이라 적혀 있음. 위 구조(-OH와 -NH₂가 붙음)가 **아목시실린**, 아래 구조(겔사슬이 단순한 벤젠 고리)는 **벤질페니실린(페니실린 G)**임. 두 분자는 공통의 β-락탐 고리를 가지고 겔사슬만 다름

2-3 아토피와 알레르기 행진 Atopic allergy · Allergy march

- **아토피**: 그리스어 *atopos* = '제자리를 벗어난, 이상한'
- 외부 알레르겐에 대해 **지나치게 많은 IgE**를 만드는 성질
- 면역 반응이 일어나는 곳: 위장관, **습진(아토피 피부염)**, **천식**, **꽃가루 알레르기**(계절성 알레르기 결막염·비염)

알레르기 행진 (allergy march)



- 위장관·피부 알레르기가 있는 영아·어린이는 나중에 천식과 꽃가루 알레르기가 생길 위험이 **2~3배** 높음

2-4 피부단자검사 Clinical evaluation of allergen

- 아토피 환자의 피부에 항원을 넣으면 그 자리에 국소 아나필락시스 반응이 생김
- 즉시 반응은 약 1시간 안에 가라앉고 → 이어서 **후기 반응**(호산구가 몰려듦)이 생겨 약 **5시간**에 정점에 이름
- 교안 사진: 여름철 꽃가루 알레르기 환자에게 풀 꽃가루 알레르겐을 1:10 → 1:100 → 1:1,000 → 1:10,000으로 묶혀 찔러 넣음
- 오른쪽 **20분** 뒤 = 제1형 즉시 반응의 전형적인 **팽진(부풀어 오름)**과 **발적(붉은 테두리)**. 진할수록 크게 나타남 / 왼쪽 **5시간** 뒤 = 후기 반응

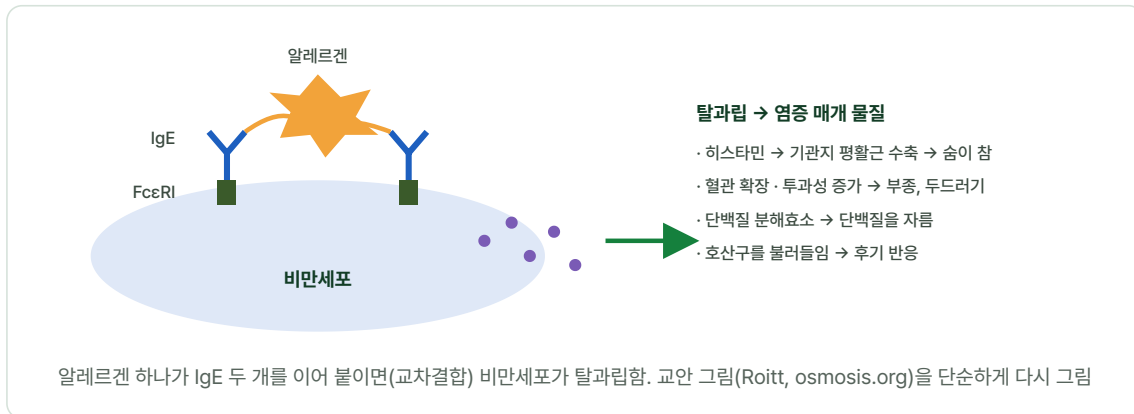
2-5 제1형 과민반응의 기전 Mechanism of Type I hypersensitivity

- 제1형 과민반응 = **IgE가 매개**하고, **즉시**(수 분 안에) 일어나는 반응
- 알레르겐이 들어오는 길: 피부 접촉(옷 같은 식물, 동물 할퀴, 꽃가루, 라텍스), 주사(벌 쏘임), 섭취(약, 견과류, 갑각류), 흡입(꽃가루, 먼지, 곰팡이, 동물 비듬)
- 항체의 다섯 종류: IgG, IgA, IgM, IgD, **IgE** — 이 중 알레르기의 주인공은 IgE

단계	일어나는 일 (교안 예: 돼지풀 꽃가루)
① 첫 만남	꽃가루를 들이마심 → 기도 점막의 항원제시세포 (수지상세포, 대식세포)가 꽃가루를 붙잡음

단계	일어나는 일 (교안 예: 돼지풀 꽃가루)
① Th2 유도	항원제시세포가 림프절로 가서 보조 T세포에게 보여 줌 → 보조 T세포가 Th2 세포 가 됨 (인터루킨 IL-4, IL-5, IL-10 등이 관여)
② IgE 생산	Th2가 내는 IL-4 를 받은 B세포가 IgM 대신 돼지풀 특이 IgE 를 만들
③ 감작	IgE는 세포 표면에 붙는 항체(cytotropic)라서 비만세포의 Fcε 수용체(FcεRI) 에 꽃힌 채 대기 — 여기까지는 증상 없음
④ 재노출 → 교차결합	다시 들어온 꽃가루가 비만세포 위 IgE 두 개 이상을 다리처럼 이어 붙임(cross-link) → 세포 안 신호 전달
⑤ 탈과립	비만세포가 과립을 한꺼번에 쏟아냄 → 염증 매개 물질 → 알레르기 반응

- 교차결합의 조건: 두 IgE는 같은 알레르겐의 **서로 다른 부위(에피토프)**를 겨냥할 수 있음. 효율적인 교차결합을 위해 그 알레르겐에 대한 IgE가 비만세포 위에 **많이** 있어야 함



2-6 비만세포가 내보내는 물질 Mast cell products

- 전자현미경 사진: 혈관(BV) 옆 비만세포 과립 = **100~500 nm** 크기, 헤파린·세르글리신으로 짜인 구조. 미리 담아 둔 매개 물질이 나노 크기 입자 형태로 나옴

구분	물질
미리 만들어 과립에 저장 → 즉시 방출	히스타민, 헤파린, 트립테이스, 카이메이스, 카복시펩티데이스, 호산구·호중구·단핵구 주화성 인자, 혈소판 활성화 인자, 세로토닌
새로 합성 → 조금 늦게	류코트리엔(LTB4, LTC4, LTD4), 프로스타글란딘(PGD2), 트롬복세인
사이토카인	Th2형: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 / 그 밖에 IL-1, IL-3, IL-8, IL-11, GM-CSF, TNF, 케모카인 CCL2, CCL5, CCL11(에오타신)

정리 ▪ 이 물질들은 원래 감염에 맞서는 **방어적 급성 염증**을 일으키기 위한 것임. 그런데 해롭지 않은 알레르겐에 이 반응이 일어나면, 기관지 수축과 혈관 확장 효과가 오히려 몸을 크게 위협하게 됨

2-7 아나필락시스·천식·꽃가루 알레르기

아나필락시스 (전신의 심한 알레르기 반응)

- 기관지·세기관지가 심하게 좁아짐, 평활근 수축, 모세혈관 확장
- 벌 쏘임, 꽃가루, 음식, 약물(페니실린) 등에 매우 민감한 사람에게 생김
- 히스타민의 출처: 비만세포의 폭발적인 탈과립
- 증상은 보통 **15분 안에** 시작: 가려움·두드러기, 입술·얼굴 부종, 쌉쌀거림·호흡곤란, 메스꺼움·복통·설사, 어지러움·발작·실신, 빠른 맥박·저혈압
- **에피네프린(아드레날린)**을 제때 주사하면 평활근 수축과 모세혈관 확장을 빠르게 되돌려 **사망을 막을 수 있음**

천식

- 기관지에서 알레르겐이 세포에 붙은 IgE와 만나 생김 → 기류가 때에 따라 막히고(가변적 기류 폐쇄), 기관지가 지나치게 예민해짐
- 천식 환자의 기관지 조직·세척액: **비만세포와 호산구**가 매개 물질을 내는 주요 세포이고, **T세포**가 만성 염증을 유지하는 환경을 만들
- 유발 요인 예: 스프레이 페인트, 납땀 연기, 동물 비듬

천식의 단계	내용
초기 반응	비만세포 매개 물질에 의한 기관지 반응
후기 반응	호산구가 주도하는 염증
만성 - 기도 재형성	활성화된 Th2 세포가 IL-13 을 만들 → 기도 벽이 두꺼워짐, 바깥 결합조직·점막하 조직·평활근이 늘어남 → 만성 반응 중 손상이 쌓임

천식 기도의 조직 변화(Nature Reviews 그림): 기저막 두꺼워짐, 점액샘 증식·점액 마개, 상피 벗겨짐, 평활근 비대, 혈관 확장, 호산구·T세포 침윤

알레르기 비염·결막염 (꽃가루 알레르기)

- **비염**: 코 안 염증 → 재채기, 코막힘, 콧물 / **결막염**: 눈 결막이 붉어지고 가려움
- 알레르겐: 나무·풀·잡초의 꽃가루
- CD4⁺ T세포와 호산구가 늘어나고, 그 자리에서 IgE와 사이토카인(IL-5)이 만들어짐

2-8 알레르기의 원인 - 유전과 환경 Etiology of allergy

부모의 알레르기 병력

아토피 자녀 비율: 부모 모두 없음 약 15% → 한쪽 약 30% → **양쪽 약 48%**

혈중 IgE 농도

IgE가 높을수록 아토피 비율이 높음: 0.15 µg/ml 미만 약 10% → 1 µg/ml 초과 **약 100%**

- 아토피 알레르기는 **가족 내 소인**이 강함. 땅콩 알레르기 일치율: 일란성 쌍둥이 **64%**, 이란성 쌍둥이 7%
- 가장 분명한 요인: **IgE를 만드는 전반적 능력** — 혈중 IgE가 높을수록 아토피가 될 가능성이 큼

- 관련 유전자: HLA-DQ, 사이토카인 IL-33-TSLP, 사이토카인 수용체 IL-33R·IL-2R β사슬, 전사인자 SMAD3
- 환경 요인: 나이, 성별, 감염 이력, 영양 상태, 알레르겐 노출

정리 ▶ 3주차 다유전자 모델과 연결됨: 일란성 쌍둥이도 64%에 그친다는 것은 유전 영향이 크지만 전부가 아니며, 여러 유전자와 환경이 함께 작용한다는 뜻임

+ 보충

위생 가설과 오래된 친구 가설

- 1989년 스트라찬은 형제가 많은 집 아이일수록 꽃가루 알레르기가 적다는 관찰로 **위생 가설**을 내놓음: 어릴 때 감염이 줄면 면역이 알레르기 쪽(Th2)으로 기운다는 것
- 지금은 '감염' 자체보다 흙·가축·다양한 장내 미생물 같은 '오래된 친구'와의 접촉이 면역 조절(조절 T세포)을 길러 준다는 설명이 더 받아들여짐. 농장에서 자란 아이들의 천식·알레르기가 적다는 연구가 근거로 자주 인용됨
- 서구화된 나라에서 알레르기가 많다는 교안 수치(성인 30%, 어린이 45%)도 이 맥락에서 해석됨

2-9 치료 Treatment

아나필락시스 응급 치료

- **에피네프린 즉시 주사** (자동 주사기, 예: 에피펜 0.3 mg) — 가장 먼저
- 항히스타민제, 산소 공급 또는 기관 삽관, 정맥 수액, 기관지 수축에 β작용제, 저혈압에 혈관 수축제

치료	방법	원리·특징
알레르겐 회피	알레르겐과의 접촉을 피함	가장 기본
탈감작 면역요법	아주 적은 양의 알레르겐을 피하에 반복 주사 / 혀 밑에 녹이는 설하 면역요법 (SLIT)	곤충 독 아나필락시스나 꽃가루 알레르기를 개선. SLIT는 집에서 스스로 할 수 있고 전신 부작용 위험이 낮음. IgG '차단 항체'를 늘려, 알레르겐이 조직의 IgE와 만나기 전에 가로챈
IgE 차단	인간화 단일클론항체 오말리주맵 (졸레어)	IgE에서 FcεRI에 붙는 부분(Cε3 영역)을 겨냥해 직접 중화 → 혈중 IgE가 거의 사라짐. 심한 지속성 아토피 천식, 만성 특발성 두드러기에 FDA 승인
효과세포 억제	이소프레날린, 크로몰린 나트륨(소듐 크로모글리케이트)	비만세포 활성화를 막음
흡입 스테로이드	코르티코스테로이드 흡입	여러 염증 유전자(사이토카인)를 억제
매개 물질 길항	H1 항히스타민제: 로라타딘, 펙소페나딘 / 세티리진	비염, 아토피 피부염. 세티리진은 호산구 동원도 줄여 줌
	속효성 β2 작용제 (흡입)	가벼운~중간 정도의 천식 증상을 빠르게 완화
	류코트리엔 수용체 길항제: 몬테루카스트	천식, 알레르기 비염에 효과

치료	방법	원리·특징
IL-4/IL-13 차단	두필루맵: IL-4·IL-13 수용체의 공통 부분 (IL-4Rα)을 막는 항체	심한 아토피 피부염에 승인

사례: 6세 미만 어린이의 중증 아토피 피부염과 두필루맵

- 생후 23개월 남아: 몸 표면의 **85%**에 중증 아토피 피부염
- 강한 스테로이드, 항히스타민제, 항생제, 식이 조절로도 나아지지 않음. 헤르페스성 습진, 구강 칸디다증, 2차 세균 감염 같은 합병증이 생김
- 두필루맵을 체중 1 kg당 6~10 mg씩 2주마다 피하 주사 → **6개월 넘게** 치료한 뒤 얼굴·몸통·팔의 피부가 크게 좋아짐

정리 ▪ 2-5에서 본 기전의 각 단계(IgE 생산 → 비만세포 → 매개 물질 → Th2 사이토카인)가 그대로 약의 표적이 됨.
오말리주맵은 IgE를, 항히스타민제·몬테루카스트는 매개 물질을, 두필루맵은 Th2 사이토카인 신호를 막음

+ 보충

에피네프린 자동주사기 접근성

- 미국에서는 2016년 에피펜 가격이 10년 새 약 6배로 오르며 큰 논란이 됨
- 한국에서는 자동주사기 수입·공급이 끊기거나 품귀가 반복되어 왔고, 학교에 비치하자는 요구가 꾸준히 나옴. 음식 알레르기 아동이 많은 급식 환경에서 응급 대응 체계가 과제로 꼽힘

02차시 학습정리

- 알레르기는 해롭지 않은 환경 항원에 몸의 면역세포가 빠르게 반응하는 것임
- 견과류, 갑각류, 꽃가루, 집먼지진드기 등이 알레르기를 일으키며, IgE가 이 물질에 붙어서 생김
- Fcε 수용체에 붙은 IgE가 알레르겐과 결합하면 비만세포가 활성화되어 알레르기 증상이 생김
- 치료에는 비만세포 매개 물질, IgE, 사이토카인 등을 막는 약이 효과적임

용어 용어 정리와 용어사전 정정

「생명과과학의 세계」 5주차 용어사전 수록 용어를 이번 주 내용 기준으로 짧게 정리

영문	국문	한 줄 정리
adaptive immune system	적응면역	특정 병원체에 맞춘, 기억이 있는 면역 (T·B세포)
allergy march	알레르기 행진	영아기 위장관·피부 → 천식 → 비염 순으로 이어지는 경과
anaphylaxis	아나필락시스	항원-항체 반응으로 생기는 급격한 전신 알레르기 반응
angiogenesis	혈관 생성	기존 혈관에서 새 혈관이 뻗어 나오는 것
antibody opsonization	항체 옵소닌화	병원체에 항체가 붙어 식세포가 먹기 좋게 표시되는 것
asthma	천식	기도의 만성 염증으로 호흡근관이 생기는 질환
atopy	아토피	해롭지 않은 물질에 IgE를 지나치게 만드는 체질
autoimmunity	자가면역	면역계가 자기 몸의 성분을 공격하는 것
azurophilic granule	아주르친화 과립 (1차 과립)	MPO·디펜신 등이 든 호중구의 리소좀형 과립
basophil	호염기구	히스타민을 내는 과립 백혈구. 백혈구의 1% 미만
B cell	B세포	항체를 만드는 림프구
chemokine	케모카인	면역세포를 특정 장소로 불러들이는 사이토카인
cilia	섬모	기도 등의 세포 표면에서 움직이는 털 모양 돌기
cytokine	사이토카인	세포끼리 소통하는 작은 분비 단백질
dendritic cell	수지상세포	항원을 T세포에 제시해 선천면역과 적응면역을 잇는 세포
eczema	습진	붉어지고 가려우며 진물이 나는 피부 염증
eicosanoid	에이코사노이드	탄소 20개 지방산(아라키돈산)에서 만들어지는 신호 물질. 프로스타글란딘, 류코트리엔 등
eosinophil	호산구	알레르기 후기 반응과 기생충 방어에 관여하는 과립구
epithelium	상피	몸의 표면을 덮는 촘촘한 세포층
fibroblast	섬유아세포	콜라겐을 만들어 상처를 메우는 결합조직 세포
flagella	편모	세포가 헤엄치게 하는 채찍 모양 돌기. 세균 편모 단백질은 PAMP
gastrointestinal tract	위장관	입에서 항문까지 이어지는 소화관

영문	국문	한 줄 정리
hay fever	꽃가루 알레르기	꽃가루를 들이마셔 생기는 알레르기 비염·결막염
histamine	히스타민	비만세포가 내는 물질. 혈관 확장, 기관지 수축
innate immune system	선천면역	비특이적이고 빠르며 기억이 없는 면역
lactoferrin	락토페린	호중구 2차 과립 등에 있는 항균 단백질. 철을 붙잡아 세균 성장을 막음
leukocyte	백혈구	면역을 맡는 혈구. 골수 조혈줄기세포에서 유래
leukotriene	류코트리엔	비만세포가 새로 합성하는 에이코사노이드. 기관지 수축
ligand	리간드	(이 강의 문맥) 수용체에 특이적으로 붙는 분자
LPS	지질다당류	그람음성균 바깥 막의 성분. TLR4가 알아보는 PAMP
lipoteichoic acid	지질테이코산	그람양성균 세포벽의 성분. PAMP
lysozyme	라이소자임	세균 세포벽(펩티도글리칸)을 끊는 효소. 눈물에 많음
macrophage	대식세포	단핵구에서 분화해 조직에서 병원체를 먹고 항원을 제시하는 세포
mast cell	비만세포	히스타민 과립을 가진 조직의 면역세포. 알레르기의 핵심
mannan	만난	만노스로 된 다당류. 곰팡이 세포벽의 PAMP
megakaryocyte	거핵세포	혈소판을 만드는 골수의 큰 세포
monocyte	단핵구	혈액 속 가장 큰 백혈구. 조직에서 대식세포가 됨
myeloperoxidase	골수세포형 과산화효소 (MPO)	과산화수소로 강력한 살균 물질을 만드는 호중구 효소
neutrophil	호중구	가장 많은 백혈구. 감염 부위에 가장 먼저 도착
NETs	호중구 체외 그물	호중구가 DNA·히스톤·효소를 내보내 만든 세포 밖 덩어리
NK cell	자연살해세포	바이러스 감염 세포·종양 세포를 죽이는 선천면역 림프구
PAMPs	병원체 연관 분자 패턴	미생물에 공통으로 있고 숙주에는 없는 분자 패턴
peptidoglycan	펩티도글리칸	세균 세포벽의 그물 모양 주성분
phagocytosis	식세포작용	세포가 큰 입자를 삼켜 세포 안에서 소화하는 것
pleiotropic effect	다면적 효과	(이 강의 문맥) 사이토카인 하나가 여러 세포에 여러 효과를 내는 것
PRRs	패턴 인식 수용체	PAMP를 감지하는 수용체 (TLR 등)
prostaglandin	프로스타글란딘	염증·통증·발열에 관여하는 에이코사노이드
ROS	활성산소	슈퍼옥사이드·과산화수소처럼 반응성이 큰 산소 화합물
serotonin	세로토닌	신경전달물질이자 비만세포·혈소판의 염증 매개 물질

영문	국문	한 줄 정리
skin prick test	피부단자검사	알레르겐을 피부에 찔러 넣어 반응을 보는 검사
TLRs	톨유사수용체	가장 중요한 PRR 무리
vasoactive amine	혈관 작용 아민	혈관 평활근을 수축·이완시키는 아민 (히스타민, 세로토닌 등)
vasodilation	혈관 확장	혈관이 넓어져 그 부위로 가는 혈류가 늘어나는 것

+ 보충

용어사전에서 잘못 들어간 부분

항목	문제	바르게 읽는 법
Angiogenesis (국문)	국문 정의가 "적응면역, 후천 면역 ..."으로 적응면역의 정의가 그대로 들어가 있음	혈관 생성 = 기존 혈관에서 새 혈관이 생겨나는 과정 (영문 정의는 맞음)
Pleiotrophic effect	철자가 틀림. 정의도 '유전자 하나가 여러 형질에 영향'이라는 유전학의 뜻만 실림	바른 철자는 pleiotropic . 이 강의에서는 사이토카인·케모카인 하나가 여러 효과를 낸다는 뜻
Ligand	배위화학(금속 착물)의 정의만 실림	생물학에서는 수용체에 특이적으로 붙는 분자 (PAMP는 PRR의 리간드)
Atopy (국문)	"알레르기 항원에 대한 접촉 없이 신체가 극도로 민감해지는 반응"	아토피는 알레르겐에 노출되었을 때 IgE를 지나치게 만드는 유전적 체질 임. 접촉 없이 반응한다는 뜻이 아님
NK cell (영문)	"면역 기억을 형성할 잠재력이 있는 특수한 자연살해세포"라는 동어반복 문장	NK세포는 기본적으로 선천면역 림프구임. 일부 기억 비슷한 성질이 연구되고 있으나 핵심 특징은 아님
Gastrointestinal tract (국문)	"Glact, 소화관, 소화관", "통로 또는 통로"로 반복·오타	위장관(GI tract) = 입에서 항문까지 이어지는 소화관

교안 오탈자·확인

- "HYPERSENSITIVITY" → HYPERSENSITIVITY / "Conjunctiva" → Conjunctiva
- "Clinical responses to allergens (1)"의 첫 문장("Taking immediate effect upon encounter with anything~ 30% of adults...")은 선천면역 슬라이드 문장이 섞여 들어간 것으로 보임. 뜻은 "서구화된 나라에서 성인 약 30%, 어린이 약 45%가 알레르기를 겪음"
- 약물 알레르기 슬라이드의 분자 이름은 2-2 '교안 확인' 상자 참고

자료 기준: 『생명과학의 세계』(고려대학교) 5주차 01차시 면역이 우리 몸을 어떻게 지켜낼까? (1)(2), 02차시 알레르기: 과도한 면역작용, 어떻게 극복할까? (1)(2) 교안 및 5주차 용어사전.

이 문서의 그림은 교안 내용을 바탕으로 새로 그린 것임. '보충' 상자의 내용은 교안에 없는 참고 내용으로, 시험 범위 여부는 강의 기준을 따를 것.

생명과학의 세계 · 6주차

나는 누구인가 · 항상성과 자아, 기억과 자아

체온 조절과 신경계 · 고유감각·내수용감각·감정 · 자전적 자아, 기억, 잠, 망각

01차시 항상성과 자아 (1)(2)

02차시 기억과 자아 (1)(2)

용어사전 반영

01차시 항상성과 자아

학습목표: 생물학의 관점에서 생명의 정의에 다가가기 · 항상성 조절이 일상에 미치는 영향 이해 · 자기를 지각하는 데 필요한 신경과학 기초 / 학습내용: 체온 조절 · 신경계의 등장 · 고유감각·내수용감각 · 감정

1-1 깨어난다는 것, 살아 있다는 것 Waking up · Life

인용

"깨어난다는 '있다'와 '지금'이라고 말하는 데서 시작한다. 깨어난 그것은 한동안 누운 채 천장을, 그리고 자기 안을 들여다보다가 '나'를 알아차리고, 거기서 '나는 있다, 나는 지금 있다'를 끌어낸다. 다음은 '여기'다. ... 오늘 아침 여기는 그것이 자신을 발견하리라 예상한 곳, 이른바 집이기 때문이다."

— 크리스토퍼 이셔우드, 『싱글 맨(A Single Man)』 첫머리 (교안 영문 인용을 우리말로 옮김)

- 강의는 아침에 눈을 뜨며 '나'를 다시 알아차리는 순간에서 '자아'의 문제를 시작함 → 02차시 자전적 자아(2-1)에서 다시 나옴

생명이란 (Life, 살아 있다는 것)

- 정의: 동식물을 무기물과 구별하는 상태. **성장, 번식, 기능적 활동**, 그리고 죽음에 이르기까지의 **끊임없는 변화**를 할 수 있는 능력을 포함함
- 강의의 관점: 살아 있다는 것은 '**나**'와 '**나를 둘러싼 것**'을 구분하고, 그 둘러싼 것과 **상호작용**하는 것
- '나'를 중심으로 가진 물건, 가족·친구, 그 밖의 다른 존재들이 동심원처럼 둘러싸고, 그 바깥이 우주 전체임

1-2 내부 환경과 항상성 Milieu intérieur · Homeostasis

클로드 베르나르 (1813–1878)

내부 환경(milieu intérieur) 개념을 세움.

"내부 환경이 일정하게 유지되는 것이 자유롭고 독립적인 삶의 조건이다."

윌터 캐넌 (1871–1945)

항상성(homeostasis, 恒常性)이라는 말을 만듦.

뇌·신경·심장·폐·콩팥·비장이 함께 일해 유지하는 안정 상태를 가리킴

- 캐논의 설명: 이 말은 고정되어 움직이지 않는 정체 상태를 뜻하지 않음. **변할 수 있지만 비교적 일정한 상태를** 뜻함
- 즉 항상성 = 내부 환경을 하나의 값이 아니라 **일정한 범위 안에서** 유지하는 것

정리 ▪ 2주차 체액에서 본 '삼투농도 290 mOsm/L 유지', 5주차의 '면역 반응이 위협에 비례하고 끝나야 한다'는 것도 모두 같은 원리임. '자유롭고 독립적인 삶'이란, 몸 안이 안정되어 있기 때문에 바깥 환경이 바뀌어도 활동할 수 있다는 뜻임

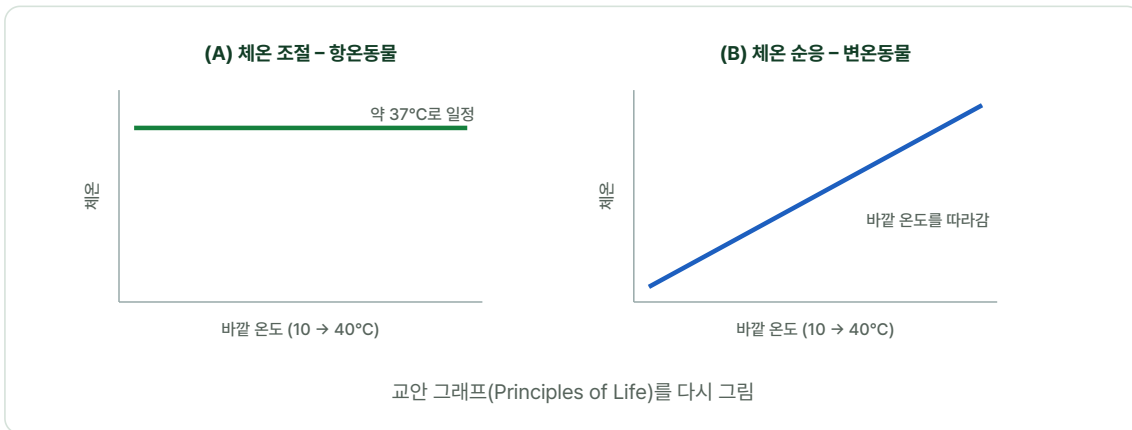
+ 보충

개념의 출처

- 베르나르는 1850~60년대 강의와 『실험의학 연구 입문』(1865)에서 내부 환경 개념을 발전시켰고, 교안의 문장은 사후 출간된 강의록(1878)에 나옴
- 캐논은 1926년 '항상성'이라는 말을 처음 쓰고, 1932년 책 『몸의 지혜(The Wisdom of the Body)』로 널리 알림. 그리스어 homoios(비슷한) + stasis(머무름)에서 만든 말임
- 캐논은 위험할 때 몸이 싸우거나 도망칠 준비를 하는 '**투쟁-도피 반응**'이라는 말을 만든 사람이기도 함

1-3 체온 조절 Temperature regulation

체온 조절 = 바깥 온도 변화에 대한 반응. 동물마다 방식이 다름.



	항온동물 (homeotherm)	변온동물 (poikilotherm)
체온	바깥 온도와 상관없이 일정	바깥 온도를 따라 변함
대사율과 바깥 온도	추우면 대사율이 크게 올라감(열을 만듦) → 알맞은 온도 구간에서 가장 낮음 → 너무 더우면 다시 올라감 (교안: 토끼)	바깥 온도가 오를수록 대사율도 서서히 올라감 (교안: 물고기)
예	포유류, 조류	어류, 양서류, 파충류(교안 사진: 투아타라)

- 열화상 사진: 꽃 위의 벌. 바깥은 20°C 안팎인데 벌의 **가슴(흉부)**은 30°C 이상 → 날개 근육을 떨어 스스로 열을 내는 곤충도 있음

사람의 체온 조절 - 시상하부의 온도 조절기

상황	시상하부의 명령	결과
체온 상승 (운동, 더운 곳)	냉각 장치 작동 → ① 피부 혈관 확장 : 모세혈관에 따뜻한 피가 차고 피부 표면으로 열이 빠져나감 ② 땀샘 이 땀을 내고, 땀이 증발하며 몸을 식힘	체온 하강
체온 하강 (추운 곳)	보온 장치 작동 → ① 피부 혈관 수축 : 피를 피부에서 깊은 조직으로 돌려 열 손실을 줄임 ② 골격근이 빠르게 수축 = 몸 떨림 → 열 생산	체온 상승

정상 체온 범위: 약 36~38°C. 벗어나면 되돌리는 방향으로 반응하는 **음성 되먹임** 구조

식물 vs 동물 - 추위에 대처하는 방법

식물: 몸을 바꿈

'저온 순화(cold acclimation)': 유전자 발현 조절, 세포막 지방산을 불포화로 바꿈, 프롤린·당 같은 삼투 조절 물질 축적, 수분 줄이기, 항산화 물질 증가, 성장 줄이기, 세포벽 변화 등

동물: 움직여서 피함

벽난로 앞에 발을 내미는 사진처럼, 따뜻한 곳을 찾아가는 **행동**으로도 체온을 조절함 → 1-4 신경계와 운동 반응으로 이어짐

+ 보충

열은 '온도 조절기 설정값이 올라간 것'

- 감염되면 대식세포 등이 내는 사이토카인(IL-1, IL-6 등)과 프로스타글란딘이 시상하부에 작용해 온도 조절기의 **설정값**을 올림 (5주차 '선천면역은 열을 나게 함'과 연결)
- 설정값이 39°C로 올라가면 37°C인 몸을 '춥다'고 판단해 오한·떨림이 생김. 해열제(아스피린, 이부프로펜 등)는 프로스타글란딘 합성을 막아 설정값을 되돌림
- 열사병은 이와 달리 설정값은 그대로인데 열 방출이 열 생산을 따라가지 못해 체온이 오르는 것이라 해열제가 잘 듣지 않음

1-4 신경계의 등장 Emergence of nervous system

동물	신경계의 모습
(a) 히드라 (자포동물)	신경망(nerve net) — 몸 전체에 그물처럼 퍼져 있고 중심이 없음
(b) 플라나리아 (편형동물)	머리 쪽에 작은 뇌 와 안점, 몸을 따라 두 줄의 신경삭 , 그 사이를 잇는 가로 신경 → 사다리 모양
(c) 곤충 (절지동물)	뇌 + 배 쪽의 복부 신경삭 + 마디마다 있는 신경절
(d) 도롱뇽 (척추동물)	뇌 + 등 쪽의 척수(등쪽 신경삭) + 감각 신경절

- 신경계는 동물이 진화하면서, 그리고 **운동 반응**을 하기 위해 생겨남 → 점점 앞쪽(머리)에 신경이 모이는 방향으로 발달

- 신경계 = **감각과 운동 반응을 잇는 연결**
- 움직이면 지각되는 세계('나를 둘러싼 것')가 바뀌고 → 바뀐 지각에 맞춰 다시 운동을 조정해야 함 → **끊임없는 상호작용**
- 교안 사진: 달리는 열차에서 본 승강장 — 내가 움직이는 동안 보이는 세계가 계속 흘러감

정리 ▶ 1-3에서 식물은 추위에 몸 안을 바꾸고 동물은 움직여서 대처했음. 움직이는 동물에게는 움직임과 감각을 실시간으로 맞춰 줄 장치가 필요했고, 그것이 신경계라는 흐름임

1-5 마음의 지도 - 고유감각과 내수용감각 Mental images, Mind, and Feelings

- **심상(mental images)**: 지각한 세계가 뇌 안에 표상된 것 = **지도(map)**
- 심상이 **끊임없이 흐르는 것이 마음(mind)**을 이룸
- 몸에 대한 지도도 그에 따라 계속 바뀜 → 그 재료가 고유감각과 내수용감각

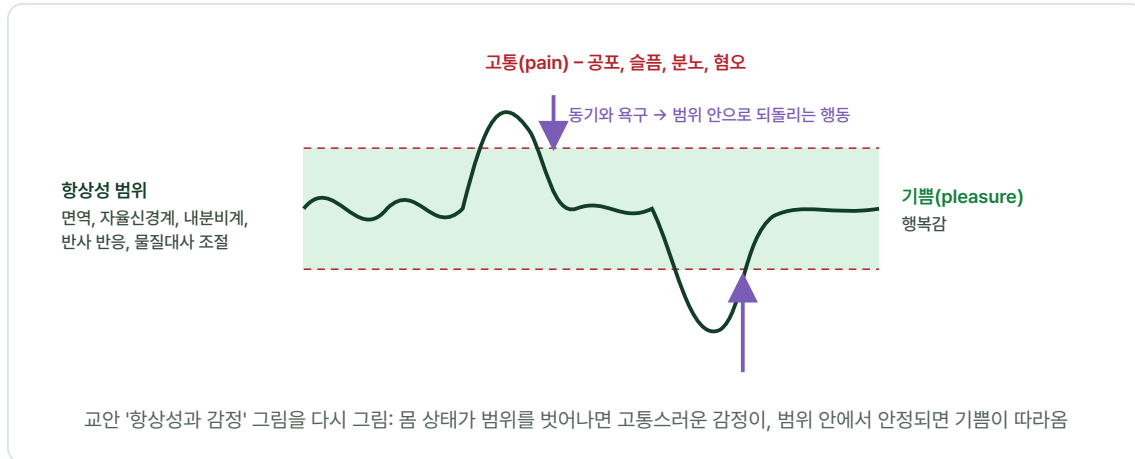
	고유감각 (proprioception)	내수용감각 (interoception)
무엇을 느끼나	몸의 위치·자세·움직임	몸 안쪽의 상태 (심장 박동, 호흡, 체온, 혈당, 배고픔, 장기 상태 등)
수용기	근육·힘줄·관절의 수용기: 근육 길이의 변화를 감지하는 근방추 , 힘줄의 장력을 감지하는 골지 힘줄 기관	장기의 기계·온도·화학 수용기 → 미주신경 등의 경로 → 뇌의 여러 네트워크·회로
역할	움직일 때 위치와 상태가 어떻게 바뀌는지 되먹임을 줌 → ' 내 몸 '이라는 느낌	몸 내부 상태를 통합함 → 항상성 유지, 느낌과 감정의 바탕

+ 보충

고유감각을 잃으면

- 눈을 감고도 손가락으로 코끝을 찾을 수 있는 것이 고유감각 덕분임
- 신경학자 올리버 색스의 책 『아내를 모자로 착각한 남자』에 나오는 '몸이 없는 크리스티나'는 감염 후 고유감각 신경만 손상되어, 눈으로 계속 보지 않으면 자세를 유지하지 못하고 "몸이 없어진 느낌"을 호소한 사례임
- 강의를 '나'와 '나를 둘러싼 것'을 가르는 경계가 이런 감각으로 매 순간 만들어진다는 점을 보여 줌

1-6 항상성과 감정 Homeostasis and emotion



- 감정에는 **자동적이고 무의식적인 반응**이 포함됨
- 그 위에 **느낌(feelings)**과 **의식**이 생기고, 이것이 **행동과 지각**으로 이어짐
- **기본 감정 이론**: 행복·슬픔·분노·공포·혐오 같은 기본 감정마다 뇌에서 활성화되는 부위가 다름. 예를 들어 공포와 슬픔을 구분하는 활성 패턴이 따로 있음 (교안 fMRI 그림)

항상성 · 생존 회로 · 감정

항상성의 과제	생존 회로 (행동)
에너지 균형	먹기 (섭식)
체액 균형 (혈액 삼투압, 혈압)	마시기
체온 조절	피난처 찾기
개체의 안전	방어 행동
종의 보존	번식

- 감정의 종류: 행복, 슬픔, 분노, 공포, 혐오, 놀람 (기본 감정) / 자부심, 죄책감, 수치심, 질투 (사회적 감정)

정리 ▪ 강의의 큰 흐름: 생명은 환경과의 끊임없는 상호작용 → 항상성은 그 안에서 내부 환경을 범위 안에 유지하는 것 → 신경계가 감각과 운동을 이어 상호작용을 매끄럽게 함 → 그 과정에서 마음·감정·느낌이 생겨남 → 이 모두가 생존과 진화를 위한 것

+ 보충

이 강의의 바탕이 된 이론들

- 감정이 몸 상태(항상성)의 표현이라는 관점은 신경과학자 **안토니오 다마지오**의 이론과 가까움. 2-1의 원자아·핵심 자아·자전적 자아도 그의 개념임 (『느낌의 진화』, 『스피노자의 뇌』 등)
- '생존 회로'는 조지프 르두(2012)의 개념. 기본 감정 6가지(행복·슬픔·분노·공포·혐오·놀람)는 심리학자 폴 에크먼이 얼굴 표정 연구로 제안한 분류임
- 기본 감정마다 고유한 뇌 부위가 있다는 주장에는 반론도 있음. 리사 펠드먼 배럿 등은 감정이 몸 신호(내수용감각)를 뇌가 상황에 맞춰 해석해 '구성'한 것이라고 봄. 지금도 논쟁 중인 주제임

01차시 학습정리

- 생명은 환경과의 끊임없는 상호작용 속에 있음
- 항상성 = 내부 환경을 (일정 범위 안에서) 일정하게 유지하는 것
- 신경계는 감각과 운동을 이어 상호작용을 매끄럽게 함
- 마음, 감정, 느낌이 생겨남
- 생존과 진화

02차시 기억과 자아

학습목표: 자전적 자아 개념 파악 · 기억에 여러 종류가 있음을 이해 · 기억이 부정확함을 인식 · 잠이 왜 필요한지 설명

2-1 자전적 자아 Who am I – Autobiographical self

『스티브 잡스』 첫 문장

"폴 잡스는 2차 세계대전 뒤 해안경비대에서 제대할 때 동료들과 내기를 했다. ... 2주 안에 아내를 찾겠다고." — 잡스의 이야기는 그가 태어나기도 전, 양아버지의 이야기로 시작함

『백범일지』 첫 부분

"우리는 안동 김씨 경순왕의 자손이다. ... 삼국사기나 안동 김씨의 족보를 보면 알 것이다." — 김구의 자서전은 수백 년 전 조상 이야기로 시작함

정리 ▸ 두 자서전 모두 '나'를 설명하기 위해 내가 직접 겪지 않은 가족·집안의 이야기부터 꺼냄. 자전적 자아는 개인의 경험 기억만이 아니라, 사회가 제공하는 이야기 틀(족보, 가족사)로도 만들어진다는 것을 보여 주는 예임 → 2-3의 '인생 이야기 도식'과 연결

다마지오의 자아 3단계



단계	뜻 (보충 설명)
원자아 (protoself)	몸 상태를 매 순간 지도로 그리는 가장 기초적인 층. 감각을 받아 행동으로 이어지며 감정 이 여기서 생김
핵심 자아 (core self)	원자아에 느낌 이 더해져 '지금 여기서 무언가를 겪는 나'가 생김 (깨어나며 "나는 지금 있다"를 알아차리는 단계)
자전적 자아 (autobiographical self)	핵심 자아에 기억 이 더해져 과거와 미래를 잇는 '나의 이야기'가 생김

2-2 기억의 종류 Memory

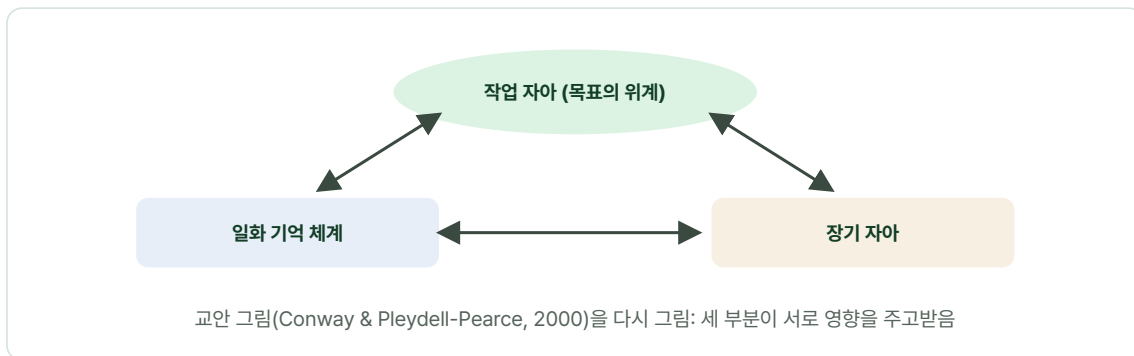
구분	종류	예	주로 관여하는 뇌 부위
서술 기억 = 명시적 기억 (말로 설명할 수 있음)	일화 기억 (사건)	결혼식 날 춤춘 일	내측 측두엽(해마), 간뇌
	의미 기억 (사실)	세계 지도, 지식	
비서술 기억 = 암묵적 기억 (몸이 기억함)	절차 기억 (기술·습관)	바이올린 연주	선조체
	조건화 (고전적 조건 형성)	종소리에 침 흘리기 (골격근 반응)	소뇌
		뱀을 보고 놀라기 (감정 반응)	편도체

기억이 유지되는 시간

감각 정보 → (작업 기억 (잠시 붙들기) 단기 기억 — 공고화 → 장기 기억)

- **작업 기억**: 정보를 잠시 저장해 두는 곳. 계속 되뇌어야(rehearsal) 함. 반복해야 기억이 살아 있음 (예: 전화번호를 외워서 누를 때까지)
- 단기 기억이 **공고화(consolidation)**를 거쳐 장기 기억이 됨

2-3 자기-기억 체계 Self-Memory System



- **작업 자아**: 지금 추구하는 목표들의 위계
- 목표를 얼마나 이뤘는지 추적하려면 **기억**이 필요함
- 목표와 관련된 최근 활동을 정확히 기록해 두는 것이 **앞뒤가 맞는 행동**의 전제 조건임

장기 자아 (long-term self)

구성	내용
자전적 지식 기반	일반적 사건: 짧은 기간 (몇 시간, 하루, 한 주)
	인생의 시기: 큰 목표와 활동을 반영한 더 큰 단위 (대학원 시절, 결혼 초기, 경제적으로 어려웠던 시기)
	인생 이야기 도식: 사회적 관습이 모양을 잡아 준 더 전체적인 개인사 (주된 주제, 원인 해석, 경험에 대한 평가)

구성	내용
개념적 자아	특정 시점에 묶이지 않는 자기 개념: 자기 지침, 가치, 믿음, 개인적 각본, 될 수 있는 자기. 사회화, 교육, 종교, 대중매체 의 영향에서 만들어짐

기억의 두 가지 요구 – 일치성과 일관성

일치성 (correspondence)

- 기억이 실제 경험과 맞아야 함
- 부정확한 기억은 생존에 문제가 됨 (진화)
- 그러나 매 순간을 모두 기록하면 저장 공간이 모자라고 꺼내 쓰기 어려움

일관성 (coherence)

- 기억, 자기 이미지, 자기 믿음이 서로 맞아야 함
- 그래서 기억은 바뀌거나, 왜곡되거나, 지어지기 쉬움
- 일관성이 무너진 상태: 망상, 작화(없는 기억을 만들어 냄)

정리 ▪ 기억은 녹화 장치가 아니라, 지금의 '나'와 맞도록 계속 다시 짜이는 것임. 일치성과 일관성은 서로 당기는 관계라서, 자기 이야기를 지키려다 실제와 어긋나기도 함

02차시 (1) 학습정리

- 자전적 자아 · 기억의 종류 · 자기-기억 체계 · 기억 흔적(엔그램) · 기억과 잠 · 망각

2-4 기억은 믿을 만한가 – 거짓 기억 False memory

저장 공간은 한정됨 (Duration of memory – limited storage)

감각 등록기 → 단기 저장소 ⇄ **되뇌기 / 꺼내기** ⇄ 장기 저장소

- 단기 목표와 장기 목표가 다름
- 단기 과제에만 필요한 수많은 행동·사건의 기억은 적극적으로 **억제**되고 되뇌지 않는 것이 아닐까?
- 장기 목표에 필요한 기억은 **되뇌기(반복)**와 **공고화**를 거침

거짓 기억 연구 두 가지

연구	방법	결과
로디거 & 맥더멋 (1995) 「거짓 기억 만들기: 목록에 없던 단어 기억하기」	침대, 휴식, 깨어 있음, 피곤함, 꿈 ... 같은 단어 목록을 들려줌. '잠'이라는 단어는 목록에 없음	많은 사람이 '잠'을 들었다고 확신 함 → 관련 단어들에서 주제를 뽑아 없던 단어를 기억으로 만들어 냄

연구	방법	결과
라미레스·류·도네가와 외 (2013, <i>Science</i>) 「해마에 거짓 기억 만들기」	㉠ 생쥐가 안전한 방 A에 있을 때 활성화된 해마 세포에 빛으로 켤 수 있는 표지를 붙임 ㉡ 다른 방 B에서 전기 충격을 주는 순간 빛으로 방 A 기억 세포를 켜	㉢ 생쥐가 한 번도 충격을 받은 적 없는 방 A에 다시 들어가자 갑에 질려 얼어붙음 → 기억 세포를 조작해 거짓 공포 기억을 심을 수 있음

+ 보충

거짓 기억과 사회

- 심리학자 엘리자베스 로프터스는 질문 방식만 바뀌도 목격자의 기억이 바뀐다는 것을 보임 (예: 차가 '부딪쳤다' 대신 '박살났다'고 물으면 깨진 유리를 봤다고 답하는 비율이 늘어남)
- 미국의 '무죄 프로젝트'가 DNA 검사로 누명을 벗긴 사례의 상당수(약 60~70%)에 잘못된 목격자 진술이 관여한 것으로 집계됨
- 한국에서도 수사기관의 유도 신문과 피의자의 허위 자백·기억 왜곡이 쟁점이 된 재심 사건들이 있었고, 아동 진술 조사에서 암시적 질문을 피하는 면담 기법이 도입되어 왔음

평가 ▶ 기억이 '일관성' 쪽으로 다시 짜인다는 이 강의 내용은, 진술 하나를 결정적 증거로 삼는 수사·재판 관행이 얼마나 위험할 수 있는지와 바로 연결됨.

2-5 기억은 어디에 저장되나 Memory storage – engram, Hebb's rule

- 엔그램(engram, 기억 흔적):** 뇌 안에서 기억을 이루는 물리적 과정과 변화를 가리키기 위해 만든 **가설적 개념**
- 헨리 몰레이슨(H.M.)과 해마** — 교안 책: 수잔 코킨, 『영원한 현재 시제(Permanent Present Tense)』

+ 보충

환자 H.M.의 이야기

- 1953년, 심한 뇌전증을 치료하려고 27세의 헨리 몰레이슨의 양쪽 **내측 측두엽(해마 포함)**을 잘라냄. 발작은 줄었지만 **새로운 일을 장기 기억으로 만들지 못하게** 됨 (전향성 기억상실). 그 뒤 55년을 늘 '지금'에 머물며 살았고, 그래서 책 제목이 '영원한 현재 시제'임
- 그러나 거울에 비친 별 그리기 같은 **운동 기술**은 연습할수록 늘었음. 연습했다는 사실은 기억하지 못하면서도 → 서술 기억(해마)과 절차 기억(다른 부위)이 따로 저장된다는 증거가 됨 (2-2 표의 근거)
- 심리학자 브렌다 밀너가 오랫동안 연구했고, 2008년 그가 사망한 뒤에야 이름이 공개됨. 그의 뇌는 2,401장의 얇은 조각으로 잘려 디지털로 기록됨

헵의 규칙 (Hebb's rule)

- 도널드 헵 (1904~1985). 뉴런 사이의 연결 = **시냅스**
- "함께 발화하는 뉴런은 함께 연결된다(Fire together, wire together)"**
- 기억 = 시냅스가 강해지는 것? → **세포 집합(cell assembly)**

단계	세포 집합에서 일어나는 일 (교안 그림)
①	서로 연결된 뉴런 무리가 있음
②	바깥 자극(원 모양)이 세포 집합을 활성화함
③	자극이 사라진 뒤에도 활동이 메아리처럼 이어짐
④	동시에 활동한 뉴런 사이의 연결이 강해짐 (헵의 변화) → 강해진 연결 자체가 그 자극의 엔그램 이 됨
⑤	학습 후에는 원의 일부만 보여 줘도 세포 집합 전체가 켜짐 → "원이다"라고 떠올림

⑤는 일부 단서만으로 전체 기억이 되살아나는 원리(패턴 완성)를 보여 줌. 2-4의 거짓 기억 실험도 이렇게 연결된 기억 세포를 조작한 것임

+ 보충

헵의 생각은 실제로 확인되었나

- 헵은 1949년 『행동의 조직』에서 이 생각을 제안함. "fire together, wire together"라는 짧은 표현은 신경과학자 칼라 사츠(1992)가 헵의 생각을 요약한 말임
- 1973년 블리스와 뢰모가 토끼 해마에서 짧고 강한 자극을 주면 시냅스 전달이 오래 강해지는 **장기강화(LTP)**를 발견함 → 헵의 규칙을 뒷받침하는 세포 수준의 증거로 널리 받아들여짐

2-6 기억과 잠 Memory and sleep

뇌파와 수면 단계

상태	대표 뇌파	특징
깨어 있음	알파파, 베타-감마파	빠르고 진폭이 작음
렘(REM) 수면	베타-감마파	깨어 있을 때와 비슷한 뇌파, 빠른 눈 움직임, 심박·호흡이 불규칙함
비렘 1단계	세타파	얕은 잠
비렘 2단계	수면 방추, K 복합체	수면 방추 = 짧게 폭발하는 빠른 파
비렘 3-4단계 (서파 수면)	델타파	느리고 진폭이 큼. 가장 깊은 잠

- 밤 동안 비렘 → 렘 순환이 여러 번(약 90분 주기) 반복됨. 초반에는 **서파 수면**이 많고, 후반으로 갈수록 **렘 수면**이 길어짐
- 잠과 기억의 순환: **해마-신피질 소통**(서파 수면) → 기억 표상을 골라 다듬고 시냅스 세기를 재조정함 → **신피질의 기억 표상 강화** → 다시 반복

잠의 기능

몸 관리 (housekeeping)

- 성장호르몬 분비 (서파 수면)

기억

- 운동 학습 (피아노 연주)

- 항체 생산
- 혈당 조절
- 뇌 노폐물(베타 아밀로이드) 제거

- 개념·주제 뽑아내기, 범주화 (침대, 휴식, 깨어 있음 → '잠')
- 기억할 정보 고르기: **감정적 무게**가 있는 것을 우선

정리 ▪ 2-4에서 없던 단어 '잠'을 기억해 낸 것과, 잠이 '주제 뽑아내기'를 돕는다는 것은 같은 동전의 양면임. 공통점을 추려 일반화하는 능력이 학습에 도움이 되면서 동시에 거짓 기억을 만들기도 함

+ 보충

수면 단계 표기와 뇌 청소

- 교안은 비렘 수면을 4단계로 나눈 옛 분류를 씀. 2007년 미국수면의학회 이후로는 3·4단계를 합쳐 **N1, N2, N3(서파수면)**의 3단계로 부르는 것이 표준임
- 잠자는 동안 뇌세포 사이 공간이 넓어지고 뇌척수액이 노폐물을 씻어 낸다는 연구(Xie 외, 2013, *Science*, '글림프 체계')가 '베타 아밀로이드 제거'의 근거임. 베타 아밀로이드는 알츠하이머병과 관련된 단백질임
- 잠을 못 자면 기억 공고화가 떨어진다는 연구가 많음. 시험 전 밤샘이 오히려 손해일 수 있는 이유임

2-7 망각 Forgetting

- 망각은 **저절로 일어나는 현상**인가, **능동적인 과정**인가?
- 인지적으로 알아차리는 시간 단위(심리적 현재)는 약 **3초** → 한 달이면 약 **60만 개**의 순간이 쌓임 → 전부 기억할 수는 없음
- **과잉기억증후군(hyperthymesia, HSAM)**: 살면서 겪은 일을 비정상적으로 많이, 생생하게 기억하는 상태
- **외상 후 스트레스 장애(PTSD)**: 잊고 싶은 기억을 잊지 못하는 상태

카너먼의 대장내시경 연구 (『생각에 관한 생각』)

환자 A

검사 약 8분. 짧았지만 **가장 아플 때** 끝남

환자 B

검사 약 24분. 고통의 총량은 훨씬 많았지만 **덜 아픈 상태로** 끝남

- 나중에 물어보면 환자 A가 검사를 **더 나쁘게** 기억함

+ 보충

정점-종점 법칙과 '두 개의 자아'

- 레델마이어와 카너먼(1996)의 연구: 사람은 고통스러운 경험을 기억할 때 전체 시간이나 총량이 아니라 **가장 심했던 순간(정점)과 마지막 순간(종점)**의 평균으로 평가함 = **정점-종점 법칙**. 지속 시간은 거의 무시됨
- 카너먼은 이를 '**경험하는 자아**'(매 순간 3초씩 겪는 나)와 '**기억하는 자아**'(이야기로 정리해 남기는 나)의 차이로 설명함. 우리가 선택을 내릴 때 주로 따르는 것은 기억하는 자아임
- 강의의 흐름과 연결하면: 매 순간의 경험 대부분은 잊히고, 남는 것은 자전적 자아가 고른 몇 장면임 → 망각은 고장이 아니라 '나의 이야기'를 만드는 데 필요한 과정일 수 있음

02차시 (2) 학습정리

- 자전적 자아 · 기억의 종류 · 자기-기억 체계 · 기억 흔적(엔그램) · 기억과 잠 · 망각

용어 용어 정리와 용어사전 정정

「생명과학의 세계」 6주차 용어사전 수록 용어를 이번 주 내용 기준으로 짧게 정리

영문	국문	한 줄 정리
blood vessel	혈관	혈액을 온몸으로 순환시키는 통로
capillary	모세혈관	지름 5~10 μm 의 가장 가는 혈관. 피부 모세혈관이 체온 조절에 관여
conditioning	조건 형성 (조건화)	관계없던 자극과 반응이 연결되도록 학습되는 것
consciousness	의식	몸 안팎의 존재를 알아차리는 것
consolidation	공고화	단기 기억을 안정된 장기 기억으로 바꾸는 과정
correspondence	일치성	(이 강의 문맥) 기억이 실제 경험과 맞는 정도
engram	엔그램 (기억 흔적)	뇌 안에서 기억을 이루는 물리적 변화
episodic memory	일화 기억	언제 어디서 무엇을 겪었는지에 대한 기억
fatty acid	지방산	긴 탄화수소 사슬을 가진 카복실산. 식물은 추위에 막 지방산을 불포화로 바꿈
gene	유전자	유전의 단위 / DNA에서 기능성 RNA로 전사되는 서열 (3주차 참고)
hippocampus	해마	측두엽 안쪽의 구조. 새 서술 기억을 만드는 데 필수
homeostasis	항상성	내부 환경을 좁은 범위 안에서 유지하는 것
homeotherm	항온동물	바깥 온도와 상관없이 체온을 일정하게 유지하는 동물
hyperthymesia	과잉기억증후군 (HSAM)	살면서 겪은 일을 비정상적으로 많이·생생하게 기억하는 상태
hypothalamus	시상하부	간뇌 아래쪽 부위. 체온 조절기, 자율신경계·뇌하수체 조절
interoception	내수용감각	몸 안쪽 상태(심박, 체온, 혈당, 장기 신호)를 느끼는 감각
joint	관절	뼈와 뼈가 만나 움직일 수 있게 이어진 곳
long-term memory	장기 기억	되뇌지 않아도 비교적 오래 유지되는 기억
nerve cord	신경삭	몸을 따라 길게 뻗은 신경 다발 (곤충은 배 쪽, 척추동물은 등 쪽)
nerve net	신경망	히드라 같은 자포동물의 그물 모양 신경계. 가장 단순한 신경계
osmotic pressure	삼투압	반투과성 막을 사이에 두고 물이 이동하려는 힘을 막는 데 필요한 압력
poikilotherm	변온동물	바깥 온도에 따라 체온이 바뀌는 동물
PTSD	외상 후 스트레스 장애	극심한 위협을 겪은 뒤 그 기억이 반복해 침투하는 상태

영문	국문	한 줄 정리
procedural memory	절차 기억	의식하지 않고 기술·습관을 수행하게 하는 비서술 기억
proprioception	고유감각	몸의 위치·자세·움직임을 느끼는 감각
semantic memory	의미 기억	살면서 쌓은 일반적인 지식에 대한 기억
short-term memory	단기 기억	장기 기억으로 공고화되기 전 잠시 보존되는 기억
sweat gland	땀샘	땀을 내 체온을 낮추는 외분비샘
tendon	힘줄 (건)	근육을 뼈에 붙이는 섬유성 결합조직. 골지 힘줄 기관이 장력을 감지
thermostat	온도 조절기	온도를 감지해 설정값 근처로 유지하는 장치. 몸에서는 시상하부

+ 보충

용어사전에서 잘못 들어간 부분

항목	문제	바르게 읽는 법
Correspondence	"관련성[유사함]"으로 일반 사전 뜻만 실림	강의(자기-기억 체계)에서는 기억이 실제 경험과 맞는 정도 = 일치성 (교안에도 '일치성'으로 표기)
Consolidation	국문 표제를 "응고화"로 씀	교안 표기는 공고화 . 둘 다 쓰이지만 같은 뜻임
Engram	국문 표제를 "기억 심상"으로 씀	'심상(mental image)'은 1-5의 다른 개념임. 엔그램은 기억 흔적 으로 옮기는 편이 정확함 (용어사전 본문에도 '기억흔적'이라고 나옴)
Sementic memory	철자 오류	Semantic memory
Procedure memory	표제 형태 오류	Procedural memory
Nerve cord	"척삭 위쪽 등 쪽의 관 모양 신경 조직"으로 척삭동물의 정의만 실림	교안 그림의 플라나리아·곤충 신경삭은 등 쪽 관이 아니라 몸을 따라 뻗은 신경 다발이며, 곤충은 배 쪽 에 있음
Osmotic pressure (국문)	"삼투압(osmolarity)"으로 병기	osmolarity는 삼투농도 (2주차 290 mOsm/L)이고, 삼투압은 osmotic pressure임. 서로 다른 개념

교안 오타자

- 학습내용 "Interocception" → Interocception / 자기-기억 체계 그림 "Possibile Self" → Possible Self
- "memory prone to alteration, distortion, or fabrication)"의 닫는 괄호 하나가 남음

자료 기준: 『생명과학의 세계』(고려대학교) 6주차 01차시 항상성과 자아 (1)(2), 02차시 기억과 자아 (1)(2) 교안 및 6주차 용어사전.
이 문서의 그림은 교안 내용을 바탕으로 새로 그린 것임. 이셔우드 인용문은 교안의 영문을 우리말로 옮긴 것임. '보충' 상자의 내용은 교안에 없는 참고 내용으로, 시험 범위 여부는 강의 기준을 따를 것.

생명과학의 세계 · 7주차

유전체 정보는 어떻게 후천적으로 바뀔 수 있을까?

RNA에 의한 표현형 변화 · 후성 유전체-전사체 · 차세대 서열 분석 · 빅데이터 AI 시대 통합 정리

지성욱 교수 (고려대 생명과학부)

(1) RNA에 의한 표현형 변화

(2) 후성 유전체-전사체 변형

(3) 차세대 서열 분석

(4) 빅데이터 AI

강의 (1) RNA에 의한 표현형 변화

학습목표: RNA가 일으키는 표현형(phenotype) 변화를 이해함

1-1 연구의 틀 – in vivo · in vitro · in silico Molecular & Computational Genomics Lab

in vivo (생명과학·질병) → 시퀀싱 → in silico (생물정보학) → 데이터 기반 가설 → in vitro (분자생물학)

→ 시퀀싱 → 다시 in vivo

- **in vivo**: 살아 있는 몸 안. 환자 샘플, 마우스 동물 모델로 질병을 봄
- **in silico**: 컴퓨터 안. 시퀀싱 데이터를 생물정보학으로 분석해 **데이터에서 가설을 끌어냄(data-driven hypothesis)**
- **in vitro**: 시험관·배양접시 안. 세운 가설을 분자생물학 실험으로 확인
- 세 영역 한가운데에 **유전체학(특히 RNA)**이 있음

정리 ▪ 이번 주 네 강의는 모두 이 순환 구조로 읽으면 됨. 시퀀싱으로 데이터를 얻고(3강), 컴퓨터로 분석하고(4강), 실험으로 RNA의 기능을 확인(1·2강)함

1-2 DNA 유전체의 구조 DNA genome structure

- DNA 유전정보는 **핵**에 있고, 생명현상은 **세포** 전체에서 일어남 (DNA 유전정보(핵) > 생명현상(세포))
- DNA 이중나선의 염기쌍: **A=T, G≡C** (A-T는 수소결합 2개, G-C는 3개)
- 교안 표기: **유전체(genome) = 유전자(gene) + 염색체(chromosome)** → 보충 참고

세포분열과 염색체

- 세포분열 때 유전정보가 복제됨. **전기**에 염색질이 응축하기 시작하고, **중기**에 염색체가 가장 응축되어 가운데에 늘어섬
- 중기 염색체를 **김사(Giemsa) 염색**하면 줄무늬(G band)가 보임 → 염색체를 크기·모양·띠 순으로 나열한 것이 **핵형(karyotype)**

구조	설명
뉴클레오솜 (nucleosome)	DNA가 히스톤 단백질 8량체를 감은 기본 단위 (DNA + 히스톤)
염색질 (chromatin)	뉴클레오솜이 줄줄이 이어지고 다시 감긴 섬유. 평소 핵 안의 상태
염색체 (chromosome)	분열 때 염색질이 고도로 응축된 형태 (condensed chromosome)
텔로미어 (telomere)	염색체 양 끝. 반복 서열로 끝을 보호함
동원체 (centromere)	두 염색분체가 붙은 잘록한 부위. 방추사가 붙는 곳
팔 (arm)	동원체를 기준으로 짧은 팔(p)과 긴 팔(q)

+ 보충

"유전체 = 유전자 + 염색체"를 정확히 읽기

- 유전체(genome)는 gene + chromosome을 합친 **단어의 어원**을 보여 주는 표기임. 의미는 "한 생물이 가진 **DNA 전체 염기서열**"
- 유전자(gene)는 그중 RNA·단백질을 만드는 정보가 담긴 구간이고, 염색체는 그 DNA가 포장된 구조물임

교안 등식을 그대로 "더하기"로 이해하면 개념이 섞이기 쉬워 덧붙임.

1-3 인간 유전체와 서열 분석의 발전 Human genome · NGS

- 인간 유전체: 약 **30억 개 DNA 염기서열**, 교안 표기로 23종류의 염색체 (→ 보충)

시기	사건	걸린 시간·비용
1953	왓슨·크릭, DNA 이중나선 구조 발표 (Nature)	-
1990~2003	인간 유전체 프로젝트(HGP) - 30억 염기서열 결정	13년, 30억 달러
2008	차세대 서열 분석(NGS) 으로 한 개인(제임스 왓슨)의 전체 유전체 해독 (Wheeler 외, Nature)	2달, 백만 달러 미만
2017~	Illumina NovaSeq - 30억 염기서열을 약 10번 겹쳐 읽음(×10)	2일, 약 100달러(약 10만원)

정리 ▪ 같은 30억 염기를 읽는 데 13년·30억 달러 → 2일·100달러. 이 비용 하락이 개인 유전체·빅데이터 연구(3·4강)의 출발점임

+ 보충

"23종류의 염색체"와 "James Watson (1928-)"

- 사람의 체세포 염색체는 **23쌍(46개)**임. 종류로 세면 상염색체 22종 + X + Y = **24종**이 됨. 교안 "23종류"는 "23쌍"으로 이해하면 됨
- 교안 핵형 그림의 마지막 칸 "XX or XY"가 성염색체 한 쌍임 (여성 XX, 남성 XY)
- 제임스 왓슨은 2025년 11월 별세함(향년 97세). 교안의 "(1928-)" 표기는 제작 시점 기준임

1-4 중심이론과 선천적·후천적 형질 Central dogma · Nature vs. nurture

DNA (유전체, Genomics) → 전사 → RNA (전사체, Transcriptomics) → 번역 →

단백질 (단백질체, Proteomics) → 형질 발현

- **중심이론(central dogma)**: 유전정보는 DNA → RNA → 단백질 방향으로 흐름. 맨 아래 DNA가 "생명정보", 맨 위가 "형질 발현"
- 각 층을 통째로 연구하는 학문: 유전체학 · 전사체학 · 단백질체학 (-omics = 전체를 다룸)
- 영화 <엑스맨>의 **돌연변이(mutants)** = DNA 자체가 바뀌어 형질이 달라지는 경우의 비유

선천적 vs 후천적 형질 획득

선천적 형질

일란성 쌍둥이는 **DNA가 같음** → 타고난 형질은 같아야 함

후천적 환경 변화

그런데 쌍둥이도 한 명만 병에 걸리기도 함 → **유전정보의 "발현" 차이**로 설명

- 교안 그림: Nature 표지 "THE MS GENOME" – 다발성 경화증(MS)이 한 명에게만 생긴 일란성 쌍둥이의 유전체 연구 (2010)
- 결론: DNA 서열이 같아도 **어떤 유전자가 언제·얼마나 켜지는지**가 달라 형질이 달라질 수 있음 → 그 조절의 중심에 **RNA**가 있음

+ 보충

MS 쌍둥이 연구의 실제 결과

- 이 연구(Baranzini 외, Nature 2010)는 한 명만 MS인 일란성 쌍둥이의 유전체·전사체·DNA 메틸화를 비교했으나, 병을 설명할 만한 **뚜렷한 차이를 찾지 못함**
- 그래서 "DNA만으로는 설명이 안 되니 다른 층(발현·환경)을 봐야 한다"는 문제 제기의 상징으로 자주 인용됨

1-5 유전체의 80%가 RNA를 만든다 Noncoding RNA

- 단백질을 만드는 **코딩 유전자**는 유전체의 일부(교안 원그래프: 약 5%, 그중 실제 단백질 정보 약 1%)뿐임 → 나머지 "94%?"는 무엇을 하나?

- 신체 부위(머리·몸통·다리)별로 보면 각기 다른 부분에서 RNA가 만들어지고, 이를 합하면 **유전체의 약 80%가 RNA만 특이적으로 생성함**
- 이 RNA 대부분은 단백질을 만들지 않는 **논코딩 RNA(noncoding RNA)**임
- 질문: 단백질을 안 만드는 RNA를 왜 이렇게 많이 만들까? → RNA 자체가 **기능**을 가진다는 답으로 이어짐 (DNA → RNA → 단백질 → 기능)

+ 보충

"80%"라는 숫자를 볼 때 알아 둘 점

- 이 수치는 국제 공동연구 **ENCODE(2012)**가 "유전체의 대부분이 어떤 조직에서든 한 번은 전사된다"고 보고한 데서 나옴
- 단백질을 암호화하는 엑손만 따지면 유전체의 **약 1~2%** 수준임
- "전사된다 = 기능이 있다"로 볼 수 있는지는 학계에서 논쟁이 있었음. 교안 흐름에서는 "논코딩 RNA도 중요한 기능을 한다"는 메시지로 이해하면 됨

1-6 마이크로RNA의 유전자 조절 RNA-mediated regulation: microRNA

- 도입: 영화 <스파이더맨>(2002) – 거미에게 물린 뒤 유전체가 바뀌는 설정, 대사 "합성 전이 RNA를 이용해" → **"RNA로 유전체 정보를 바꿀 수 있을까?"**
- 실제 생물학의 답: RNA가 DNA를 고쳐 쓰지는 않지만, **특정 유전자의 발현을 억제**해 형질을 바꿀 수 있음

유전형: DNA → 전사 → mRNA × **miRNA가 억제** → 번역 × → 단백질 → 기능 = 표현형

마이크로RNA(miRNA)의 작동 방식

- 길이 약 **21 nt**의 짧은 RNA. 이중가닥으로 만들어진 뒤 한 가닥이 **아고너트(Argonaute, Ago)** 단백질에 실려 **RISC** 복합체가 됨
- miRNA의 앞쪽 **seed 부위(5' 끝 2~8번 염기)**가 표적 mRNA와 짝을 이룸. 나머지는 일부만 짝지음(**partial pairing**)
- 주로 표적 mRNA의 **3' UTR**에 붙어 → mRNA 분해 또는 번역 억제 (**target gene repression**)
- mRNA는 약 1,000 nt로 miRNA보다 훨씬 김. seed만 맞으면 되므로 miRNA 하나가 **수백 개 유전자**를 조절할 수 있음

표적 mRNA 5' 코딩 영역 3' UTR 3'

완전히 짝지를 필요 없음

seed가 핵심 → 부분 결합만으로 억제

결과: mRNA 분해 · 번역 억제



miRNA는 seed(2~8번)로 표적 mRNA의 3' UTR에 결합함 (교안 Partial pairing 그림을 단순화)

+ 보충

miRNA와 siRNA, RNAi

- 짧은 RNA로 유전자를 끄는 현상 전체를 **RNA 간섭(RNAi)**이라 함. 1998년 Fire와 Mello가 예쁜꼬마선충에서 발견하여 2006년 노벨 생리의학상을 받음
 - **miRNA**: 몸이 스스로 만드는 조절자. 부분 결합으로 여러 표적을 조금씩 억제
 - **siRNA**: 표적과 완전히 상보적. 한 표적 mRNA를 정확히 잘라냄 → 8주차 RNA 치료제(Onpattro 등)로 이어짐
- 교안 마지막 피라미드에 등장하는 "RNAi"의 뜻을 짚어 둬. 8주차 내용과 직접 연결됨.

1-7 AGO CLIP-Seq과 뇌의 마이크로RNA 표적지도 Ago HITS-CLIP

- 문제: miRNA가 실제로 어떤 mRNA에 붙는지 알기 어려움 (seed만 맞아도 붙으니 후보가 너무 많음)
- 해법: Ago-miRNA-표적 mRNA가 한데 붙은 **3중 복합체(Ago ternary complex)**를 통째로 잡아 NGS로 읽음 = **AGO CLIP-Seq**

조직(뇌)에 자외선 → RNA-단백질 교차결합 → Ago 항체로 면역침강(IP) → RNA 크기별 분리 →

cDNA → NGS

교안 실험 그림	읽는 법
Protein (IB: Ago)	대조군 IgG에는 없고 Ago로 잡은 칸에만 약 105 kD 띠 → Ago가 제대로 잡힘
RNA (³² P 표지)	Ago에 붙은 RNA가 90 / 110 / 130 kD 위치에 퍼져 나타남
cDNA	110 kD 부분 → 짧은 cDNA(miRNA), 130 kD 부분 → 더 긴 cDNA(miRNA + mRNA 조각)

대뇌피질 마이크로RNA 표적지도 결과

- **아고너트-miRNA**: 상위 20개 miRNA가 Ago에 실린 miRNA의 **약 90%** 차지 (1위 miR-30e, 이어서 miR-30d, miR-9 ... miR-124 등)
- **아고너트-mRNA**: Ago가 붙은 자리(Ago footprint)가 봉우리(peak)로 나타남 → 약 **10,000개** Ago-mRNA 클러스터

- 두 데이터로 **seed 서열**로 짝지어 → 어떤 miRNA가 어느 염색체의 어느 mRNA에 붙는지 그린 "**뇌의 마이크로RNA 표적지도**" 완성

+ 보충

이 연구의 출처

- Chi(지성욱) 외, "Argonaute HITS-CLIP decodes microRNA-mRNA interaction maps", **Nature 2009**. 교안 사진의 두 연구자가 공동 연구자(Robert Darnell)와 강의 교수임
- HITS-CLIP = High-Throughput Sequencing of RNA isolated by CrossLinking ImmunoPrecipitation. 자외선 교차결합으로 "실제로 붙어 있던" 쌍만 골라낸다는 점이 핵심

1-8 마이크로RNA로 바뀌는 세포와 뇌 miRNA changes cell identity

① miR-124: 세포를 다른 종류로 바꿈

- miR-124 서열: **UAAGGCACGCGGUGAAUGCCAA** (뇌에 가장 많은 miRNA 중 하나)
- 세포에 miR-124를 넣으면 약 **86시간** 뒤 세포가 신경세포처럼 긴 돌기를 뻗음 → **miRNA 하나로 세포 정체성이 바뀜**

② 유인원 특이적 신경세포 마이크로RNA

- 생쥐 뇌 vs 인간 뇌: 인간 뇌가 훨씬 크고 주름이 많음 → 그 차이를 만드는 RNA가 있을까?
- 생쥐 신경세포주(N2a)에 **유인원에만 있는 miRNA**를 넣으면 신경돌기 모양이 달라짐
- 이 miRNA를 가진 생쥐는 (교안 사진에서) 대뇌 영역이 더 크고, **단일세포 RNA 분석(scRNA-Seq)**에서 **GABA성 억제 신경세포** 군집이 늘어남
- scRNA-Seq 지도 표지: GABA(억제성 신경세포), Glut1-Glut2(흥분성 신경세포), Oligo(희소돌기아교세포), MG(미세아교세포), Astro(별아교세포)

정리 ▪ DNA 몇 글자가 아니라 작은 RNA 하나가 들어오는 것만으로 세포 모양·뇌 구성이 바뀔 수 있음 = "RNA에 의한 표현형 변화"

1-9 RNA의 복잡성과 종간 차이 RNA complexity

	사람 (Human)	생쥐 (Mouse)	예쁜꼬마선충 (Worm)
코딩 유전자 (DNA)	21,550	22,670	20,389
전사체 (RNA)	126,019	77,177	29,873

- 코딩 유전자 수는 사람·생쥐·선충이 **거의 비슷함** → 유전자 개수로는 복잡성 차이를 설명 못함
- RNA 종류(전사체 수)는 사람이 선충의 4배 이상 → **RNA 수준의 다양성**이 종간 형질 차이와 맞물림

- 한 유전자에서 여러 RNA가 나오는 방법(RNA variants):
 - **선택적 스플라이싱(alternative splicing)**: 엑손을 다르게 이어 붙임 (교안 그림: 가운데 엑손을 넣거나 빼기)
 - **선택적 폴리아데닐화(alternative polyadenylation)**: RNA 꼬리(poly A)를 붙이는 위치를 달리해 3' UTR 길이가 달라짐 → miRNA가 붙을 자리 수도 달라짐

강의 (1) 학습정리

논코딩 RNA는 유전체의 발현을 조절하여 표현형을 바꿀 수 있음 (Noncoding RNAs can regulate the expression of genome thereby changing the phenotypes)

강의 (2) 후성 유전체-전사체 변형에 의한 표현형 변화

학습목표: 후성유전(epigenetic)·후성전사(epitranscriptional) 변화가 표현형을 바꾸는 방식을 이해함

2-1 후천적 변화의 세 갈래

층	무엇이 바뀌나	예
RNAi (강의 1)	작은 RNA가 mRNA 발현을 억제	miRNA, siRNA
후성유전체 (epigenome)	DNA 서열은 그대로, DNA·히스톤에 붙는 화학 표지 가 바뀜	H3K4me3, H3K27me3, DNA 메틸화
후성전사체 (epitranscriptome)	RNA 서열은 그대로, RNA 염기 에 화학 변형 이 생김	산화 구아닌(o ⁸ G)

- 도입: 영화 <어메이징 스파이더맨>(2012) – 다른 종의 유전자를 섞는 실험 설정 → "어떻게 **전체** DNA 유전체 정보를 바꿨을까?" → 서열이 아니라 **표지**를 바꾸는 방법

2-2 후성유전체 – 히스톤 변형과 DNA 메틸화

Epigenome: same DNA, different modification, different trait

- 포장 계층: 염색체 → 초나선 구조(supercoiled) → 솔레노이드 → **뉴클레오솜**(히스톤 H2A·H2B·H3·H4 각 2개 + 링커 H1) → DNA
- 히스톤 단백질 꼬리(histone tails)가 밖으로 빠져나와 있고, 여기 특정 아미노산(주로 **라이신 K**)에 화학기가 붙음

① 히스톤 단백질 변형

- **아세틸화**(파랑): 대체로 유전자 켜짐
- **허용 메틸화**(초록, permissive): 켜짐 예) H3K4
- **억제 메틸화**(빨강, repressive): 꺼짐 예) H3K9, H3K27

② DNA 염기 메틸화

- DNA의 **시토신(C)**에 메틸기가 붙음 (methylated cytosine)
- 주로 C 다음에 G가 오는 자리(CpG)에서 일어남
- 유전자 앞부분(프로모터)이 메틸화되면 대체로 **발현 억제**

표지	읽는 법	의미
H3K4me3	히스톤 H3 의 4번째 라이신(K)에 메틸기 3개 (me3)	활성 유전자 시작 부위 표지 → 켜짐
H3K27me3	히스톤 H3의 27번째 라이신에 메틸기 3개	억제 표지 → 꺼짐

정리 ▪ "같은 DNA, 다른 변형, 다른 형질". 같은 책이라도 어느 쪽에 클립을 끼워 두느냐에 따라 펼쳐 읽는 페이지가 달라지는 것과 같음. 일란성 쌍둥이의 차이, 세포마다 다른 모양을 설명하는 틀임

2-3 후성전사체 – RNA 염기 변형 Epitranscriptome

DNA = 생명의 책 (Book of life)

원본 책에 형광펜을 칠함 → 다른 DNA 염기 변형
= 후성유전체

RNA = 사본 (Copy script)

책에서 베껴 쓴 노트에 형광펜을 칠함 → 다른 RNA
염기 변형 = 후성전사체

- 두 경우 모두 글자(서열)는 그대로이고 표시만 달라짐
- 이런 변형 위치는 NGS 서열분석법을 응용해 유전체 전체에서 찾아냄

+ 보충

RNA 변형은 이미 백신 속에 있음

- RNA에는 100종이 넘는 화학 변형이 알려져 있음. 대표적인 것이 m⁶A(아데닌 메틸화), 슈도유리딘(Ψ) 등
- 코로나19 mRNA 백신은 우리딘(U)을 N¹-메틸슈도유리딘(m¹Ψ)으로 바꿔 넣어 면역 거부율을 줄였음 → 8주차 (3) 강에서 자세히 다룸

2-4 산화된 마이크로RNA와 심비대증 Position-specific oxidation of miR-1

활성산소(ROS) → 산화스트레스 → miRNA의 G가 산화 → 심비대증 → 심근경색·심장마비 위험

산화 구아닌 o⁸G

- 정식 이름: 7,8-dihydro-8-oxoguanine (8-oxo-G, o⁸G). 구아닌의 8번 탄소에 산소(=O)가 붙은 산화변형 (Kasai & Nishimura, 1984)
- 보통 G는 C와 짝을 지음 → o⁸G는 모양이 바뀌어 A와 짝을 지음 (new base-pairing)
- 즉 서열은 G 그대로인데, 실제로는 "T/U처럼" 읽히는 글자가 됨

쥐 심근세포 실험

넣은 RNA	서열	결과
miR-1 (정상 마이크로RNA)	UGGAAUGUAAAGAAGUAUGUAU	심근세포 정상 (0 hr 모습 유지)
7o8G-miR-1 (산화 변형 마이크로RNA)	UGGAAUG ^{o8G} UAAAGAAGUAUGUAU 7번째 G가 o ⁸ G	72시간 뒤 심근세포가 크게 비대, 생쥐 심장도 커짐

- 결론: miRNA의 특정 위치 염기 하나가 산화되는 것만으로 심비대증이 유도됨 (Seok 외, Nature 2020; Nature Reviews Cardiology 2020.8.20 하이라이트 "Oxidation of miRNAs by ROS leads to cardiac hypertrophy")

+ 보충

왜 "7번째" 염기가 중요한가

- 7번 위치는 miRNA의 **seed(2~8번)** 안에 있음 (1-6 참고)
- seed의 G가 o⁸G가 되어 C 대신 A와 짝을 지으면, miR-1이 알아보는 표적 mRNA가 **원래 표적에서 새로운 표적으로 바뀜** → 심근세포를 키우는 방향의 유전자 조절이 일어남
- "DNA는 그대로인데 RNA 한 글자의 화학 상태가 바뀌어 질병 형질이 생긴다" = 후성전사체에 의한 표현형 변화의 대표 예

종합 - 후천적으로 생명정보를 바꾸는 방법

피라미드 층	후천적 변화	읽는 도구
DNA (유전체)	후성유전체: H3K27me3, H3K4me3, DNA 메틸화	NGS 서열분석
RNA (전사체)	RNAi(miRNA), 후성전사체: RNA 염기 변형(o ⁸ G)	NGS
형질 발현	질병, 노화	

강의 (2) 학습정리

후성유전·후성전사 변형은 유전체 정보를 바꾸어 표현형을 바꿀 수 있음 (Epigenetic and epitranscriptional modification can change information in the genome thereby changing the phenotypes)

강의 (3) 차세대 서열 분석을 통한 연구

학습목표: 차세대 서열 분석(NGS)과 그 응용을 이해함

3-1 인간 유전체 프로젝트에서 NGS까지 HGP → NGS

- **인간 유전체 프로젝트(1990-2003)**: 13년, 30억 달러로 30억 염기서열 결정
- 2000년 6월 백악관 발표("Decoding the Book of Life") → **2001년 초안**(Nature) → **2004년 완성본**(Nature) 발표
- **차세대 서열 분석(NGS, 2008~현재): 초고속 · 대용량 · 병렬화**
 - DNA를 잘게 조각내(DNA fragmentation) 수많은 조각을 **동시에** 읽은 뒤 컴퓨터로 이어 붙임
 - Illumina NovaSeq(2017): 30억 염기 ×10, 2일, 100달러
- 결과: 누구나 자기 유전체를 읽는 **개인 유전체학(Personal Genomics)**과 **개인맞춤 의학(Personalized Medicine)** 시대 (TIME 2012 표지 "Want to Know My Future?")

+ 보충

1세대(생어) vs 차세대(NGS) – 교안 "100개의 조각 서열분석/run" 그림 읽기

	1세대: 생어(Sanger) 서열분석	차세대: NGS
방식	모세관 전기영동, 모세관 1개당 1조각(1 read/capillary)	유리판 위 수억~수십억 조각을 동시에 읽음
한 번에 읽는 양	약 100개(96개 모세관) 조각	수십억 조각
쓰임	인간 유전체 프로젝트, 지금도 짧은 구간 확인용	전체 유전체·전사체·CLIP-Seq 등

교안 그림(International Neurourology Journal 2016)의 "Capillary array electrophoresis"는 사실 **1세대 방식**을 보여 줌. "한 번에 100개 정도밖에 못 읽던 시절"과 비교해 NGS의 병렬화를 이해하면 됨.

- 참고: HGP 완성본에도 읽지 못한 빈칸(약 8%)이 남아 있었고, 2022년 T2T 컨소시엄이 **빈틈 없는 완전한 인간 유전체**를 발표함

3-2 초소형·이동형 서열 분석 Portable, real-time sequencing

- **Oxford Nanopore MinION**: USB 크기 장치를 노트북에 꽂아 현장에서 실시간 분석 (portable, real-time)
- 원리: DNA 가닥이 막에 박힌 **단백질 구멍(나노포어)**을 지날 때 염기마다 전류가 다르게 변함 → 전류 파형을 염기서열로 바꿈
- 2016년 NASA/SpaceX 9번째 화물선으로 국제우주정거장에 실려 가 **우주에서 처음 DNA 서열 분석** (우주비행사 Kate Rubins)
- 더 작은 SmidgION은 스마트폰에 연결하는 형태

- **IoT(Internet of Living Things, 생물 사물인터넷)**: 농장·현장에서 얻은 서열을 클라우드(Metricor)로 올려 분석

미래의 유전체학 10가지 예측(2030): 미국 국립인간유전체연구소(NHGRI) 영상 - 교안은 제목만 제시함

3-3 개인 유전자 분석과 질병 변이 탐색 Personal genome service · SNP

- **23andMe**: 침 채취 키트(saliva collection kit)를 우편으로 보내면 유전 정보를 분석해 주는 개인 유전자 분석 서비스

유전체 서열분석을 통한 질병 유전자 변이 탐색

- 여러 사람의 DNA를 읽어 비교하면 특정 위치에서 **한 염기만 다른 곳이 있음** = **SNP**(단일염기다형성) 예) 어떤 사람은 G(SNP^G), 어떤 사람은 A(SNP^A)
- **질병 환자군과 정상인군**에서 SNP 비율을 비교
 - 정상인군: 일정 비율이 G, 나머지가 A
 - 환자군에서 G가 **예상보다 많으면** → SNP^G가 **질병과 관련** (또는 SNP^A가 보호 효과)

+ 보충

소비자 유전자 검사를 볼 때

- 23andMe 같은 서비스는 대부분 전체 유전체를 NGS로 읽기보다 미리 정한 수십만 개 SNP만 확인하는 **DNA 칩 (마이크로어레이)** 방식을 씀
- "관련(association)"은 위험도가 조금 높다는 통계일 뿐, 그 병에 걸린다는 진단이 아님
- 23andMe는 2025년 파산 절차를 밟으며 고객 유전 정보의 처리 문제가 큰 논란이 됨 → 유전 정보는 바꿀 수 없는 개인정보라는 점에서 4강의 윤리(ELSI) 기동과 연결됨

3-4 고인류 유전체와 단일세포 유전체학 Ancient genomes · Single-cell genomics

잃어버린 DNA: 고인류 유전체 분석

- **네안데르탈인**: 크로아티아 Vindija 동굴, 러시아 Mezmaiskaya 동굴 뼈에서 DNA 추출 (Science 2010 표지 "The Neandertal Genome")
- **데니소바인**: 시베리아 Denisova 동굴의 손가락뼈 조각 하나에서 DNA로 찾아낸 새로운 고인류
- **현생 인류(호모 사피엔스)** 여러 집단의 유전체와 NGS로 비교 → 고인류와 섞인 흔적 발견
- **스반테 페보(Svante Pääbo)**: "멸종한 고인류의 유전체와 인류 진화에 관한 발견"으로 **2022년 노벨 생리의학상** 단독 수상

+ 보충

우리 몸속의 고인류 DNA

- 아프리카 밖 현대인의 유전체에는 네안데르탈인 DNA가 약 1~2% 섞여 있음
 - 파푸아뉴기니 등 오세아니아 집단에는 데니소바인 DNA가 수 % 남아 있음
 - 티베트인이 고산지대 저산소에 잘 견디게 하는 *EPAS1* 유전자 변이는 데니소바인에게서 온 것으로 알려짐
- 교안의 노벨상 슬라이드 제목이 앞 슬라이드 제목("질병 유전자 변이 탐색")과 같게 들어가 있으나 내용은 고인류 유전체임.

단일세포 유전체학 (Single-cell genomics)

- 기존 분석은 수많은 세포를 갈아 **평균값**을 읽음 → 세포 하나하나의 차이를 놓침
- 미세유체 장치에서 세포를 **물방울 하나에 하나씩** 가둔 뒤 각각에 바코드를 붙여 NGS로 읽음 (교안 아래 영상 그림)
- 태아 그림처럼 몸을 이루는 세포 하나하나의 종류를 점으로 찍어 지도를 만들 (Science 2017 "Single-Cell Genomics" 특집). 1-8의 scRNA-Seq 결과가 이 기술임

3-5 유전형에서 표현형으로 – 금발 유전자 예 Genotype → Phenotype

DNA = 유전형(genotype) → 전사(transcription) → RNA → 번역(translation) → 단백질 →

기능 = 표현형(phenotype)

- *KITLG* 유전자에서 약 350 kb 떨어진 **모낭 인핸서(hair follicle enhancer)**에 한 염기 변이: CACTAAAG → CGCTAAAG
- 원래 서열(A)에는 전사인자 **LEF**가 잘 붙어 *KITLG*가 많이 발현 → **어두운 머리색**
- G 변이에서는 LEF 결합이 약해져 발현이 줄어들 (화살표가 가늘어짐) → **금발**
- 단백질 자체는 그대로이고 **발현량**만 달라져 형질이 바뀐 예 (Nature Genetics 2014)

강의 (3) 학습정리

차세대 서열 분석(NGS)이 개인 유전체학의 새 시대를 열 (Next-generation sequencing opens new era of personal genomics)

강의 (4) 빅데이터 AI 시대의 유전체 연구

학습목표(교안 표기): NGS와 그 응용 – 이번 강의는 NGS가 만든 빅데이터를 해석하는 RNA 생물학·AI·시스템 생물학으로 확장

4-1 RNA 세계와 RNA의 복잡성 RNA World

- 복습: 단백질 코딩유전자는 약 5%인데 유전체의 약 80%가 논코딩 RNA를 만들 (1-5) → 왜?

	현대 세계 (중심이론)	RNA 세계 (태고)
정보 저장	DNA	모두 RNA 가 담당 (스스로 복제)
정보 저장·전달	RNA	
기능	단백질	

- RNA는 한 가닥이라 스스로 접혀 **2차 구조**를 만들 수 있음 → **단백질처럼 기능(효소 작용)**도 가능
- 그래서 생명의 첫 유전물질은 RNA였다는 **RNA 세계 가설**이 나옴. 효소 기능을 하는 RNA(리보자임)를 발견한 **토머스 체크(Thomas Cech)**
- RNA의 복잡성: 사람 코딩 유전자 21,550개 → 전사체 126,019개 (1-9). 선택적 스플라이싱을 발견한 **필립 샤프(Phillip Sharp)**

+ 보충

교안 인물의 노벨상

- 토머스 체크: RNA의 촉매 기능 발견으로 **1989년 노벨 화학상**(시드니 올트먼과 공동)
- 필립 샤프: 유전자가 엑손·인트론으로 나뉘어 있음(split genes)을 발견해 **1993년 노벨 생리의학상**(리처드 로버츠와 공동)

4-2 RNA 결합 단백질(RBP)과 질병 RNA-binding protein

- RNA는 혼자 일하지 않고 **RNA 결합 단백질(RBP)**과 **RNA-단백질 복합체**를 이뤄 일함
- RBP가 하는 일: ① **전사체 변이**(선택적 스플라이싱으로 엑손 선택) ② **전사후 조절**(3' UTR에 붙어 안정성·번역 조절)
- 질문: "RNA-단백질 결합 복합체"가 생물학적 기능에서 매우 중요한가? → PND 사례로 답함

자가면역성 퇴행성 뇌질환 PND (Paraneoplastic Neurological Disorder)

몸 어딘가의 암(유방·난소·폐) → 암 항원에 면역반응 → 같은 단백질을 가진 신경세포까지 공격 →

자가면역 뇌 질환

- 환자 혈액(항체)으로 암 항원 유전자를 클로닝 → 유방/난소암 항원, 폐암 항원 확인

- 밝혀진 정체: 모두 **RNA 결합 단백질 (Nova, Hu)**. 원래 신경세포에만 있어야 할 RBP를 암세포가 만들어 면역계 표적이 된 것
- **Nova 표적 RNA 지도(HITS-CLIP)**: Nova가 붙는 RNA를 지도로 그리니 GABA·글리신 수용체, 이온 통로 등 **시냅스 단백질**이 대거 포함됨 → Nova의 생물학적 기능 = 시냅스 조절
- **Nova 결손(KO) 생쥐**: 운동 이상을 보이며 정상적으로 자라지 못함

RBP와 질병 네트워크

질병군	관련 RBP 예 (교안 그림)
암	SF2/ASF, eIF4E, Sam68, HuR, TLS/FUS-EWS(전좌로 육종)
신경질환	NOVA-1,2, elav/HuB·C·D(자가면역), ATXN2(실조증), FMRP(취약 X 증후군, FXS)
퇴행성 근육질환	SMN(척수성 근위축증, SMA), MBNL-CUGBP1(근긴장성 이영양증, DM), PABPN1(OPMD)

교안 그림 오른쪽: James Darnell, 『RNA: Life's Indispensable Molecule』

+ 보충

8주차와 이어지는 예 - 척수성 근위축증(SMA)

- SMA는 RBP의 일종인 SMN 단백질이 부족해 생기는 병임
- 8주차 RNA 치료제 표의 첫 줄 **Nusinersen(Spinraza)**이 바로 SMA 치료제로, ASO가 비슷한 유전자 **SMN2**의 **스플라이싱을 바꿔** 정상 SMN을 더 만들게 함
- "RBP-스플라이싱 이해(7주차) → RNA로 고치는 약(8주차)"의 흐름임

4-3 AlphaFold와 시스템 생물학 AI · Systems biology

- 여러 단계의 생명정보: 유전체·전사체는 NGS로 대량 측정 가능 → 단백질 단계는 **AI**가 돕기 시작

AlphaFold: AI로 단백질 3차원 구조 예측

- 구글 딥마인드(2016년 이세돌 9단과 대국한 알파고의 회사)가 개발
- 단백질은 아미노산 사슬 → 알파나선·베타병풍(pleated sheet) → 3차원 접힘 구조로 기능함
- 입력: 아미노산 서열(예: MALSVLLL...) → 유전 데이터베이스에서 진화적으로 비슷한 서열 정렬(MSA) + 구조 데이터베이스 주형 → **3차원 구조 출력**
- 단백질 구조 예측 대회(CASP) 점수(GDT): 2016년까지 40점 안팎 → AlphaFold(2018) 약 60 → **AlphaFold 2(2020) 90 근처**. 90점 이상이면 실험으로 구한 구조와 거의 같은 수준
- AlphaFold 단백질 구조 데이터베이스로 공개되어 누구나 검색 가능

+ 보충

2024년 노벨 화학상

- 데미스 허사비스·존 점퍼(AlphaFold)와 데이비드 베이커(단백질 설계)가 2024년 노벨 화학상을 받음
- AlphaFold 데이터베이스에는 2억 개가 넘는 단백질 예측 구조가 들어 있음

시스템 생물학: 네트워크

분자세포 생물학

신호 경로를 한 줄씩 따라감 (예: MAPK/ERK 경로
Ras→Raf→Mek→Erk → 핵 → 전사, cAMP
경로)

네트워크 생물학

수백 개 분자가 서로 얽힌 망 전체를 한꺼번에 봄
(세포막 → 세포질 → 핵 → 하위 유전자)

유전체 → 전사체 → 단백질체 → 대사체 → 형질체

여러 층의 -omics 데이터를 쌓아 하나의 유전 요소가 어떻게 형질까지 이어지는지 통합적으로 분석함.

4-4 개인 유전체 맞춤 의학과 빅데이터 Big data in personalized medicine

- "1,000달러 유전체, 10만 달러 분석?" (The \$1,000 genome, the \$100,000 analysis?) – 읽는 비용은 싸졌지만 해석이 병목이 됨
- 교안 만화: 환자 침대에 서열이 적힌 종이가 잔뜩 쌓여 있지만 의사들은 어찌할 줄 모름
- 23andMe(데이터 생산), Google Genomics(클라우드 분석) 등 IT 기업이 뛰어듦
- NHGRI의 유전체 연구 미래 비전 그림: 인간 유전체 프로젝트를 토대로 "생물학 → 건강 → 사회" 층을 쌓고, 기둥으로 자원·기술개발·계산생물학(Computational biology)·교육훈련(Training)·윤리(ELSI)·교육이 받침 → 빨간 상자로 강조된 것이 계산생물학과 인력 양성
- 영화 <이노스페이스>처럼 세포 안 유전체를 "세포를 돌리는 마스터 프로그램"으로 보고, 컴퓨터 앞에서 분석하는 생명공학 시대

강의 (4) 학습정리

NGS가 가져온 빅데이터가 유전체학의 풀리지 않은 문제를 밝혀낼 것임 (Big data brought by NGS will elucidate unsolved problems in genomics)

용어

용어 정리와 교안 표기 정정

7주차 네 강의에 나온 핵심 용어

영문	국문	한 줄 정리
genome / gene / chromosome	유전체 / 유전자 / 염색체	DNA 전체 / 기능 단위 구간 / DNA가 포장된 구조
nucleosome · histone	뉴클레오솜 · 히스톤	DNA가 히스톤 8량체를 감은 기본 포장 단위
karyotype	핵형	중기 염색체를 크기·모양 순으로 나열한 그림 (김사 염색 G band)
central dogma	중심이론	DNA → (전사) → RNA → (번역) → 단백질
genomics · transcriptomics · proteomics	유전체학 · 전사체학 · 단백질체학	각 층을 통째로 측정·분석하는 학문
noncoding RNA	논코딩 RNA	단백질을 만들지 않고 RNA 자체로 기능하는 RNA
microRNA (miRNA)	마이크로RNA	약 21 nt, seed(2~8번)로 표적 mRNA 3' UTR에 붙어 발현 억제
Argonaute (Ago) · RISC	아고너트 · RNA 유도 침묵 복합체	miRNA를 싣고 표적을 찾아가는 단백질과 그 복합체
RNAi	RNA 간섭	짧은 RNA가 상보적 mRNA의 발현을 끄는 현상
CLIP-Seq (HITS-CLIP)	교차결합 면역침강 시퀀싱	자외선으로 RNA-단백질을 고정해 실제 결합 RNA를 NGS로 읽음
alternative splicing	선택적 스플라이싱	엑손 조합을 바꿔 한 유전자에서 여러 mRNA 생성
alternative polyadenylation	선택적 폴리아데닐화	poly(A) 붙는 위치를 바꿔 3' UTR 길이를 달리함
epigenome	후성유전체	서열 변화 없이 DNA·히스톤에 붙은 화학 표지 전체
epitranscriptome	후성전사체	서열 변화 없이 RNA 염기에 생긴 화학 변형 전체
H3K4me3 / H3K27me3	–	히스톤 H3 4번/27번 라이신 트라이메틸화 = 활성/억제 표지
8-oxoguanine (o ⁸ G)	8-옥소구아닌	산화된 G. C 대신 A와 짝지음
cardiac hypertrophy	심비대증	심근세포가 커져 심장이 비대해지는 상태
NGS	차세대 서열 분석	수십억 DNA 조각을 병렬로 읽는 초고속·대용량 기술
SNP	단일염기다형성	사람마다 한 염기가 다른 위치. 질병 관련성 탐색에 씀
single-cell RNA-Seq	단일세포 RNA 분석	세포 하나하나의 RNA를 따로 읽어 세포 지도를 만들
genotype / phenotype	유전형 / 표현형	가진 유전 정보 / 겉으로 드러난 형질

영문	국문	한 줄 정리
ribozyme · RNA world	리보자임 · RNA 세계	효소 기능 RNA · RNA가 정보와 기능을 모두 맡던 태고 가설
RNA-binding protein (RBP)	RNA 결합 단백질	RNA와 복합체를 이뤄 스플라이싱·안정성·번역을 조절
PND	부종양성 신경 질환	암 항원(신경 RBP)에 대한 면역이 신경세포를 공격하는 병
AlphaFold	-	아미노산 서열에서 단백질 3차원 구조를 예측하는 AI
systems biology	시스템 생물학	분자들의 네트워크 전체를 통합적으로 분석

+ 보충

교안 표기에서 헛갈릴 수 있는 부분

위치	교안 표기	바르게 읽기
(1) 인간 유전체	23종류의 염색체	23쌍 (종류로는 $22 + X + Y = 24$ 종)
(1)·(4) RNA 복잡성	Alternative poly adenylation (스프라이싱)	"스플라이싱"은 alternative splicing의 번역. poly adenylation은 "폴리아데닐화"
(1) NGS	James Watson (1928-)	2025년 11월 별세
(2) 심비대증	Shibatani S et al (1991)	Shibutani S 외 (1991), Nature
(3) 고인류	잃어버린 DNA	잃어버린 DNA
(3) 노벨상 슬라이드	제목 "질병 유전자 변이 탐색"	내용은 고인류 유전체 연구(페보, 2022)
(3) NGS 병렬화	100개의 조각 서열분석 / run	그림은 1세대 생어 방식. NGS는 수십억 조각
(4) 학습목표	NGS and its application	(3)강 목표가 그대로 들어감. 실제 내용은 RNA 생물학·AI·시스템 생물학

문제

4지선다 예상문제 10

정답은 각 문제 아래를 눌러 확인

1. 마이크로RNA가 표적 mRNA를 알아보는 데 가장 핵심이 되는 부위는?

1. miRNA의 3' 말단
2. miRNA 5' 쪽 2~8번째 염기(seed)
3. 표적 mRNA의 poly(A) 꼬리
4. 표적 mRNA의 5' cap

▼ 정답 · 해설

㉔ seed 부위만 맞으면 나머지는 부분 결합(partial pairing)만으로도 표적 mRNA의 3' UTR에 붙어 발현을 억제함.

2. AGO CLIP-Seq 실험에서 130 kD 부근에서 얻은 cDNA가 담고 있는 것으로 가장 알맞은 것은?

1. Ago 단백질만
2. miRNA만
3. miRNA와 표적 mRNA 조각
4. 대조군 IgG에 붙은 RNA

▼ 정답 · 해설

㉔ 110 kD는 Ago+miRNA, 130 kD는 Ago+miRNA+mRNA 3중 복합체로 더 긴 cDNA(mRNA 포함)가 나옴.

3. "H3K27me3"에 대한 설명으로 옳은 것은?

1. DNA의 27번째 시토신이 메틸화된 것
2. 히스톤 H3의 27번째 라이신에 메틸기 3개가 붙은 억제 표지
3. 히스톤 H3의 27번째 라이신이 아세틸화된 활성 표지
4. RNA의 27번째 구아닌이 산화된 것

▼ 정답 · 해설

㉔ H3 = 히스톤 H3, K27 = 27번 라이신, me3 = 트라이메틸. 유전자 꺼짐과 관련됨. H3K4me3는 반대로 활성 표지.

4. 산화된 구아닌(o⁸G)의 특징으로 옳은 것은?

1. 시토신과만 더 강하게 결합함
2. 아데닌과 새로운 염기쌍을 이룸
3. DNA에서만 생기고 RNA에서는 생기지 않음
4. 히스톤 단백질에 붙는 변형임

▼ 정답 · 해설

㉔ 8번 탄소가 산화된 G는 C 대신 A와 짝을 지음(new base-pairing). RNA(miRNA)에서도 생기며 후성전사체 변형의 예임.

5. 쥐 심근세포에 7o8G-miR-1(7번째 G가 산화된 miR-1)을 넣었을 때 나타난 결과는?

1. 심근세포가 신경세포로 바뀜
2. 변화 없음
3. 심근세포가 비대해지고 심장이 커짐
4. 심근세포가 모두 죽음

▼ 정답 · 해설

㉔ seed 안의 한 염기 산화로 표적이 바뀌어 심비대증이 유도됨 (Seok 외, Nature 2020).

6. 사람·생쥐·선충의 코딩 유전자 수는 비슷하지만 전사체 수는 사람이 훨씬 많다. 이를 설명하는 기전으로 가장 알맞은 것은?

1. 선택적 스플라이싱과 선택적 폴리아데닐화
2. 염색체 수의 차이
3. DNA 이중나선 구조의 차이
4. 리보솜 수의 차이

▼ 정답 · 해설

㉑ 한 유전자에서 엑손 조합·3' 끝 위치를 바꿔 여러 RNA 변이체를 만들기 때문임.

7. 차세대 서열 분석(NGS)에 대한 설명으로 옳지 않은 것은?

1. DNA를 조각내 수많은 조각을 동시에 읽음
2. 모세관 하나에 한 조각씩, 한 번에 약 100조각만 읽음
3. 사람 유전체 분석 비용을 100달러 수준까지 낮춤
4. 나노포어 방식은 휴대용·실시간 분석이 가능함

▼ 정답 · 해설

㉔ 모세관 전기영동으로 한 번에 약 100조각을 읽는 것은 1세대 생어 방식임.

8. 2022년 노벨 생리의학상을 받은 스반테 페보의 업적은?

1. RNA 간섭 발견
2. 멸종한 고인류의 유전체와 인류 진화 연구
3. 인간 유전체 프로젝트 완성
4. 단백질 구조 예측 AI 개발

▼ 정답 · 해설

㉔ 네안데르탈인 유전체 해독, 데니소바인 발견 등.

9. 부종양성 신경 질환(PND) 환자의 혈액으로 찾아낸 암 항원 Nova, Hu의 정체는?

1. DNA 메틸화 효소
2. RNA 결합 단백질(RBP)
3. 히스톤 단백질
4. 마이크로RNA

▼ 정답 · 해설

㉔ 신경세포의 RBP를 암세포가 만들고, 그에 대한 면역반응이 신경세포까지 공격함.

10. AlphaFold가 입력받아 예측하는 것으로 옳은 것은?

1. DNA 서열 → 유전자 발현량
2. 아미노산 서열 → 단백질 3차원 구조
3. RNA 서열 → miRNA 표적
4. SNP → 질병 발생 여부

▼ 정답 · 해설

㉔ CASP 대회에서 AlphaFold 2(2020)는 실험 구조에 가까운 정확도(GDT 90 안팎)를 보임.

자료 기준: 「생명과학의 세계」(고려대학교) 7주차 지성욱 교수 강의 교안 - 유전체 정보는 어떻게 후천적으로 바뀔 수 있을까? (1) RNA에 의한 표현형 변화 (2) 후성 유전체-전사체 변형에 의한 표현형 변화 (3) 차세대 서열 분석을 통한 연구 (4) 빅데이터 AI 시대의 유전체 연구.

교안 그림 출처(Nature, Science, Wikimedia, Getty Images Bank 등)는 각 강의 교안의 "출처 및 참고문헌"을 따름. 이 문서의 그림은 교안 그림을 단순화해 새로 그린 것임.

'보충' 상자와 예상문제는 교안에 없는 참고 내용으로, 시험 범위 여부는 강의 기준을 따를 것.

생명과학의 세계 · 8주차

mRNA 치료제와 전달 시스템

mRNA Therapeutics and its Delivery Systems (1)~(4) 통합 정리

이규리 교수 (고려대 바이오시스템의과학부)

(1) RNA 치료제 개요

(2) mRNA 백신과 면역

(3) mRNA 생산과 최적화

(4) 지질나노입자(LNP)

강의 (1) RNA 치료제의 기본 개념과 종류

학습목표: RNA 치료제의 기본 개념 이해 · RNA 기반 치료제의 종류 구분 · 실제 사례 살펴보기

1-1 바이오의약품과 제약 산업의 흐름 BioPharmaceuticals

바이오의약품	무엇을 약으로 쓰나	예
단백질 치료제 (Protein)	단백질 자체	항체, 인슐린, 호르몬
유전자 치료제 (Gene)	DNA·RNA 등 유전물질	mRNA, siRNA, ASO
세포 치료제 (Cell)	살아 있는 세포	줄기세포, CAR-T 세포

- 시장 점유율 추이: **화학합성의약품(chemical drugs)**은 서서히 줄고, **바이오의약품**은 1990년대부터 늘어 2020년 무렵 역전
- 1990년대 성장의 주역은 **단백질 치료제(항체)**, 2000~2010년 이후에는 **유전자·세포 치료제**가 가파르게 성장 (점선)

1-2 RNA 치료제의 두 목표 – 켜기와 끄기 Gene "ON" / Gene "OFF"

Aim 1. 유전자 발현 도구 → Gene "ON"

- **pDNA** (플라스미드 DNA): 원형 DNA
- **mRNA**: 5' cap ... poly(A) 꼬리(AAA)를 가진 선형 RNA

없는 단백질을 새로 만들게 함

Aim 2. 유전자 억제 도구 → Gene "OFF"

- **ASO** (안티센스 올리고뉴클레오타이드)
- **siRNA** (작은 간섭 RNA)
- **CRISPR-Cas9** (가이드 RNA + 절단 효소)

해로운 유전자의 발현을 막음

+ 보충

pDNA보다 mRNA가 유리한 점

- pDNA는 핵 안까지 들어가야 전사될 수 있음 → 분열하지 않는 세포에서 효율이 낮고, 드물게 숙주 유전체에 끼어들 위험이 있음
- mRNA는 세포질에 도착하면 바로 리보솜이 번역함 → 핵에 들어가지 않으므로 유전체를 바꾸지 않고, 며칠 뒤 분해되어 효과가 일시적임
- CRISPR-Cas9은 RNA(가이드 RNA)가 길잡이 역할을 하지만 실제로는 DNA를 자르는 유전자 편집 도구라는 점에서 나머지와 다름

1-3 RNA 치료제 4종의 작동 방식 RNA Therapeutics

종류	구조	작동 방식	결과
A. ASO (안티센스 RNA)	단일가닥	mRNA에 상보적으로 결합 → 스플라이싱 조절 또는 분해 유도	분해 촉진 / 번역 억제 (Gene OFF)
B. siRNA (RNAi)	이중가닥	RISC에 실린 뒤 가닥 분리 → 표적 mRNA를 절단	
miRNA (RNAi)	이중가닥 유래	부분 결합으로 여러 mRNA 억제 (7주차 1-6)	분해 / 번역 억제
C. RNA 앵타머	입체 구조	단백질(수용체)에 항체처럼 결합해 기능·신호 전달을 막음	단백질 기능 차단
D. mRNA	단일가닥, cap·poly(A)	세포 안에서 단백질로 번역	단백질·항원 발현 (Gene ON)

- mRNA 플랫폼의 세 갈래: mRNA 치료제, mRNA 기반 세포치료, mRNA 백신

1-4 RNA를 세포 안으로 - 전달 경로 RNA Delivery

형태	들어가는 길
Naked RNA (아무것도 씌우지 않은 RNA)	막을 직접 통과?(direct translocation?) - 교안도 물음표로 둬. 실제로는 거의 못 들어감
나노입자 (Nanoparticle)	RNA를 입자에 싸서 세포내 섭취(endocytosis)로 들어감
접합체 (Conjugate)	RNA에 특정 수용체가 알아보는 분자를 붙여 수용체 매개 세포내 섭취로 들어감

+ 보충

2주차 "방과 문" 비유로 보는 RNA 전달의 어려움

- RNA는 크고 음전하를 띤 극성 분자 → 인지질 이중층을 스스로 통과하지 못함 (2주차 규칙 1 "문이 없으면 못 들어감")
- 게다가 혈액·조직에 RNA 분해효소(RNase)가 많아 맨몸으로는 금방 분해됨
- 그래서 2주차 2-8에서 배운 세포내 섭취를 이용해 "막째로" 들여보내는 전략을 씀 → (4)강의 LNP가 그 대표
- 접합체 예: 간세포 수용체가 알아보는 당(GalNAc)을 붙인 siRNA는 피하주사만으로 간에 잘 전달됨

1-5 실제 RNA 치료제 사례 Real-world examples

승인된 대표 약 (교안 표 발체)

약 (제품명)	종류	투여 경로	질환	상태 (교안)
Nusinersen (Spinraza)	ASO	척수강 내	척수성 근위축증(SMA)	FDA 2016
Eteplirsen (Exondys 51)	ASO	정맥	뒤센 근이영양증	FDA 2016
Inotersen (Tegsedi)	ASO	피하	가족성 아밀로이드 다발신경병증	FDA 2016 → 실제 2018
Volanesorsen (Waylivra)	ASO	피하	가족성 킬로미크론혈증 증후군	EU 2019
Patisiran (Onpattro)	siRNA	정맥	다발신경병증	FDA 2018
Givosiran (Givlaari)	siRNA	피하	급성 간성 포르피린증	FDA 2019
Pegaptanib (Macugen)	RNA 앵타머	유리체 내	황반변성	FDA 2014 → 실제 2004
BNT162b2 (화이자·바이오엔텍)	mRNA	근육	코로나19	FDA 긴급사용 2020
mRNA-1273 (모더나)	mRNA	근육	코로나19	FDA 긴급사용 2020

임상 단계 후보 - 눈여겨볼 패턴

- **miRNA 치료제**(miRagen): Cobomarsen(혈액암), Remlarsen(켈로이드), MRG-110(조직 재생) - 2상 이하
- **mRNA**는 대상이 가장 넓음: 감염병 백신(코로나19, 거대세포바이러스, 지카, 광견병, 치쿤구니아), **암**(흑색종, 폐암, 고형암 - 종양 내 주사도 많음), 희귀 대사질환(메틸말론산혈증, 요소회로 이상), 낭포성 섬유증(흡입), 허혈성 심장병(심외막 주사)
- 투여 경로가 질환 부위에 맞춰 다양함: 척수강·유리체·종양 내·흡입 등 → 전달이 RNA 약의 핵심 과제임을 보여 줌

+ 보충

교안 표 이후 바뀐 것 (2026년 기준)

- BNT162b2(코미나티)는 2021년 8월, mRNA-1273(스파이크박스)은 2022년 1월 FDA 정식 승인을 받음
- CureVac의 CVnCoV는 3상에서 예방 효과가 기대에 못 미쳐(약 48%) 2021년 개발이 중단됨
- 모더나 mRNA-4157(개인 맞춤 암 백신)은 이후 3상으로 진입함 → 2-6 참고
- 교안 표의 임상 단계는 자료 작성 시점 기준이므로 최신 상태와 다를 수 있음

강의 (1) 학습정리

- 제약 산업은 전통적 화학의약품에서 첨단 바이오의약품으로 옮겨가고 있으며, RNA가 중심 역할을 함
- RNA 약은 유전자 발현을 "켜거나"(mRNA) 해로운 유전자를 "꺼서"(ASO, siRNA, miRNA) 병을 치료함

강의 (2) mRNA 백신과 면역

학습목표: mRNA 백신이 면역계를 "가르치는" 원리 설명 · 면역의 기본 개념 이해 · mRNA를 이용한 암 치료의 미래 탐색

2-1 siRNA와 mRNA의 구조 siRNA for inhibition / mRNA for expression

siRNA – 유전자 억제

siRNA (21 nt 이중가닥) → RISC에 실림 → 가닥 풀림(unwinding) → 표적 mRNA-siRNA 복합체 →

mRNA 절단

- RNA 간섭(RNAi)을 발견한 앤드루 파이어·크레이그 멜로 → 2006년 노벨 생리의학상

mRNA – 유전자 발현 (mRNA construct → 암호화된 단백질)

부위 (5'→3')	역할
5' Cap	리보솜이 붙는 표지. 분해효소로부터 앞쪽 끝을 보호
5' UTR	번역 시작 효율 조절
ORF (open reading frame)	실제 단백질 정보가 담긴 부분
3' UTR	mRNA 안정성·수명 조절
Poly(A) tail	A가 길게 이어진 꼬리. 분해를 늦추고 번역을 도움

2-2 mRNA의 응용 – 단백질 대체와 백신 Applications of mRNA

① 단백질 대체 요법

몸에 없거나 모자란 단백질의 mRNA를 넣어 세포가 직접 만들게 함. 만들어진 단백질은 세 가지로 쓰임

- 분비 단백질 (세포 밖으로)
- 막관통 단백질 (세포막에 박힘)
- 세포내 단백질 (세포 안에서 작용)

② 백신 개발

mRNA를 면역세포(대식세포, 수지상세포)에 전달해 항원을 만들게 함

- 예방 백신 (prophylactic): 감염 전에 면역 기억을 만듦 – 코로나19
- 치료 백신 (therapeutic): 이미 생긴 병(암)을 공격하게 함

암 면역치료에서 mRNA의 4가지 쓰임 (교안 원형 그림)

사분면	내용
항원 제시 (APC)	mRNA로 만든 항원 조각을 MHC I-II에 실어 T세포에 보여 줌

사분면	내용
보조제 기능 (APC)	mRNA 자체가 TLR3/7/8, RIG-I/MDA5를 자극해 면역을 깨움
단백질 생산	항체, 사이토카인·케모카인, 공동자극 리간드 등을 몸 안에서 만들게 함
항원 수용체 (림프구)	T세포에 CAR, TCR을 발현시켜 암을 알아보게 함

2-3 코로나19 mRNA 백신의 작동 과정 mRNA Vaccine for COVID-19

단계	근육세포 또는 항원제시세포 안에서 일어나는 일
1	지질나노입자(LNP)+mRNA 복합체가 세포에 다가감 (transfection)
2	세포내 섭취 (endocytosis)로 엔도솜 안에 들어감
3	mRNA가 엔도솜에서 빠져나와 세포질로 이동 (일부는 세포 안에서 분해)
4	리보솜이 번역 → 바이러스 스파이크 단백질 생성
4a → 5a	일부는 프로테아솜이 잘게 분해 → MHC I 에 실려 세포 표면에 제시 (근육세포)
4b → 5b	일부는 소포체·골지체를 거쳐 세포 밖으로 분비
6b	분비된 스파이크를 항원제시세포가 다시 받아 MHC II 로 제시
7	면역세포(T세포·B세포)가 제시된 항원을 보고 학습 → 항체·기억 형성

정리 ▪ mRNA는 바이러스 전체가 아니라 "스파이크 단백질 설계도"만 줌. 세포가 직접 만든 스파이크를 보고 면역계가 미리 연습하는 원리임

- 교안의 특허 네트워크 그림: 모더나·바이오엔텍·큐어백 주위에 UPenn(변형 뉴클레오사이드), Acuitas·Arbutus·Genevant(LNP), NIH(스파이크 단백질) 등이 라이선스·소송으로 얽혀 있음 → mRNA 백신은 **mRNA 기술 + 전달(LNP) 기술**의 결합임

2-4 면역의 기초와 암 면역치료 Basic immunity · Cancer immunotherapy

암 면역치료의 두 열쇠

항원제시세포(APC) → (1) 항원 제시 → T세포 → (2) 면역 활성화 → 공격 → 암세포 (같은 항원)

- 보조제(adjuvant)**: 선천면역 수용체(예: TLR)를 자극해 면역반응을 키움 → APC가 사이토카인을 내고, T_H1(세포성 면역: 대식세포·NK·CTL) 또는 T_H2(체액성 면역: B세포·중화항체)로 이어짐

면역치료란 (What is Immunotherapy?)

- 몸 자신의 면역계를 이용해 암을 공격하는 치료
- 치료가 끝나도 **면역 기억(memory)** 덕분에 효과가 오래가고 **전이를 억제**함

- 종류: ① 단일클론항체(mAbs) ② 비특이적 면역 자극 ③ 암 백신 ④ 면역관문 억제제 ⑤ 입양 T세포 전달(T세포 치료)

종양 면역감시의 발견

- 맥팔레인 버넷(Burnet)이 제안: 면역계는 늘 몸을 "스캔"하며 새로 생긴 악성 세포를 찾아 없앴 = **면역감시 (immune surveillance)**
- 근거 실험: 방사선으로 죽인 종양 X 세포로 생쥐를 면역 → 살아 있는 종양 X는 거부, 다른 종양 Y는 거부 못함 → 면역이 **종양마다 고유한 항원**을 알아봄

암 면역편집의 3E (cancer immunoediting)

단계	상태
제거 (Elimination)	면역계가 암세포를 없앴 - 면역감시
평형 (Equilibrium)	면역계가 암세포를 억눌러 둬 - 암이 숨어 지속
회피 (Escape)	암세포가 MHC를 줄이거나 억제 신호를 내 면역을 피함 - 암 진행

+ 보충

버넷-메다워의 노벨상은 무엇이었나

- 두 사람은 **1960년 노벨 생리의학상**을 받았는데, 수상 이유는 "후천성 면역 관용"의 발견임 (면역계가 자기를 공격하지 않도록 배우는 원리)
- 면역감시 가설은 버넷이 그 뒤 따로 제안한 것이며, 3E 면역편집 개념은 2000년대 Dunn-Schreiber 등이 정리함

2-5 면역관문 억제제 - CTLA-4, PD-1 Immune checkpoint inhibitors

암은 T세포의 "브레이크(면역관문)"를 밟아 공격을 피함 → 브레이크를 항체로 막아 T세포를 다시 움직이게 하는 것이 면역관문 억제제임.

CTLA-4 (림프절)

- T세포 활성화에는 신호 두 개가 필요
 - **신호 1**: TCR이 MHC 위 항원을 인식
 - **신호 2**: CD28이 수지상세포의 B7에 결합
- CTLA-4가 B7을 가로채면 신호 2가 막혀 T세포 활성화 억제
- **항-CTLA-4 항체**(이필리무맙) → T세포 활성화 허용

PD-1 (종양 환경)

- T세포가 **PD-1** 수용체를 가짐
- 암세포의 **PD-L1**(리간드)이 PD-1에 붙으면 TCR 신호가 막혀 T세포 활성화 억제
- **항-PD-1 항체**(펌브롤리주맙, 니볼루맙) 또는 항-PD-L1 항체 → T세포 활성화 허용

- PD-1을 발견한 **혼조 다스쿠**, CTLA-4 차단 효과를 밝힌 **제임스 앨리슨** → **2018년 노벨 생리의학상**

+ 보충

교안 라벨 "PD-1 checkpoint: Priming T cells"

- CTLA-4는 림프절에서 T세포가 처음 활성화되는 **점화(priming) 단계**를 조절함
- PD-1은 주로 이미 활성화된 T세포가 **종양 조직에서 공격하는 단계**를 억제함 (교안 본문 설명 "T-cell activation in Tumor environment"가 이 뜻)
- 그래서 두 약을 함께 쓰면 서로 다른 단계의 브레이크를 동시에 푸는 효과가 있음

2-6 mRNA 암 백신 mRNAs for Cancer Vaccine

공유 암 항원 (Shared)

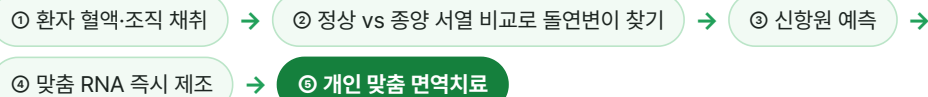
같은 암이면 여러 환자가 공통으로 가진 항원 →
기성품처럼 만들 수 있음

- BioNTech BNT111(흑색종),
BNT112(전립선암), BNT113(HPV16+
두경부암), BNT114(삼중음성 유방암),
BNT115(난소암)
- CureVac CV9202(비소세포폐암)

개인 맞춤 신항원 (Individualized neoantigen)

환자 암세포에만 생긴 돌연변이 항원 → 환자마다
따로 제작

- BioNTech + Genentech iNeST:
BNT122(흑색종)
- Moderna mRNA-4157(고형암)



정리 ▪ ②번의 "정상 vs 종양 서열 비교"는 7주차 NGS, ③번 예측은 7주차 빅데이터·AI임. 개인 맞춤 암 백신은 두 주차
내용이 합쳐진 결과물임

mRNA가 암 면역치료를 좋은 이유

- **면역 자극(Immune stimulation)**: mRNA 자체가 엔도솜 TLR7/8·TLR3, 세포질 RIG-I/MDA5를 자극해 제1형 인터페론 → 수지상세포 성숙 (**자가 보조제 효과**)
- **항원 제시(Antigen presentation)**: 세포 안에서 만든 항원이 MHC I(→ CD8+ T세포)과 MHC II(→ CD4+ T세포, B세포)로 모두 제시됨
- 암·팬데믹 양쪽에서 큰 잠재력. 세포독성 T세포는 구멍(pore)을 뚫는 단백질로 암세포를 죽임

강의 (2) 학습정리

- mRNA는 특정 바이러스 단백질을 만들게 하여 면역세포가 바이러스를 알아보고 싸우도록 가르치는 "설계도" 역할을 함
- 몸은 면역세포가 침입자를 알아보고 T세포 반응을 활성화하는 "항원 제시"를 통해 면역을 얻음
- mRNA 기술은 면역계가 종양 세포를 정확히 찾아 파괴하도록 도와 암 치료의 미래를 엿

강의 (3) mRNA 생산과 최적화

학습목표: mRNA 생산 과정 이해 · mRNA 안정성과 단백질 번역 효율을 높이는 핵심 최적화 기법 파악

3-1 시험관 내 전사(IVT)로 mRNA 만들기 Preparation of mRNA · In Vitro Transcription

주형 DNA 준비

- 원형 DNA 주형(플라스미드)에 **T7 프로모터 – 5' UTR – ORF(표적 단백질 서열) – 3' UTR**을 넣어 둠
- (i) **제한효소로 잘라 선형화**하거나, (ii) poly(T)를 포함한 프라이머로 **PCR**하여 끝에 poly(T) 꼬리가 달린 선형 주형을 만듦
- (iii) **시험관 내 전사(IVT)**: T7 RNA 중합효소가 선형 주형을 따라 RNA를 만들고, 주형 끝에서 떨어짐 → **5' Cap – 5'UTR – ORF – 3'UTR – Poly(A) tail** mRNA 완성

생산 공정

mRNA 서열 설계 → 유전자 합성·플라스미드 주형 → pDNA 준비·선형화 → mRNA 합성·정제 →

품질검사(QC)

공정	하는 일
무세포 합성 (cell-free synthesis)	세포 없이 DNA 주형과 효소 반응만으로 RNA 생산
정제 (purification)	남은 NTP·효소·DNA 조각 제거
TFF (접선 흐름 여과)	완충액 교환과 농축
멸균 여과	0.2 µm 필터로 세균 제거 → RNA 원료의약품(drug substance)

+ 보충

mRNA 백신이 빨리 나올 수 있었던 이유

- 단백질 백신은 세포를 키워 단백질을 뽑아야 하지만, mRNA는 **세포 없이 효소 반응**으로 만들 → 서열만 바꾸면 같은 공정을 그대로 쓸 수 있음
- 정제가 중요한 이유: IVT 과정에서 부산물로 생기는 **이중가닥 RNA(dsRNA)**가 TLR3 등 면역 센서를 강하게 자극하기 때문 (3-3과 연결)

3-2 mRNA 부위별 최적화 IVT mRNA Modification

부위	최적화 방법	효과
5' Cap	뉴클레오타이드 메틸화	안정성 ↑ · 번역 ↑ · 분해 ↓ · 면역원성 ↓
코딩 서열	코돈 최적화 (같은 아미노산을 세포가 잘 읽는 코돈으로 바꿈)	mRNA 양 ↑ · 번역 ↑

부위	최적화 방법	효과
Poly(A) tail	꼬리 늘리기	안정성 ↑ · 번역 ↑
전체 (U 자리)	뉴클레오사이드 변형: 우리딘(U) → 슈도우리딘(Ψ)	안정성 ↑ · 분해 ↓ · 면역원성 ↓

3-3 변형 우리딘 – 면역은 낮추고 번역은 높이고 Unmodified vs. Modified

비변형·비정제 mRNA

- 엔도솜 RNA 센서 **TLR3, TLR7, TLR8**이 인식
- 세포질 RNA 센서 **PKR, OAS, MDA5, RIG-I**가 인식
- → 제1형 인터페론 분비 → 번역 억제
- **면역 활성 높음, 번역 낮음**

변형·정제 mRNA (Ψ)

- 센서가 "자기 RNA"처럼 여겨 잘 반응하지 않음
- 번역이 방해받지 않아 항원 단백질이 많이 만들어짐
- → 펩타이드-MHC 제시, 본래 모양 항원 발현
- **면역 활성 낮음, 번역 높음**

근거 실험 (Karikó 외, Immunity 2005)

- 인간 수지상세포에 여러 RNA를 넣고 TNF-α(염증 사이토카인) 측정:
 - **시험관에서 전사한 RNA**, 대장균 RNA, 미토콘드리아 RNA → TNF-α **매우 높음**
 - 포유류 세포의 total·핵·세포질 RNA, tRNA → 거의 없음
 - RNase로 RNA를 분해하면(+) 반응이 사라짐 → 원인은 RNA 자체
- TLR7·TLR8 세포 실험: 비변형 RNA는 강하게 자극, **m5C, m6A, Ψ, m5U, s2U** 등 변형 염기를 넣으면 자극이 크게 줄거나 사라짐 → **비변형 U가 면역 자극의 주범**

N1-메틸슈도우리딘(m1Ψ)

- 염기쌍을 이루는 면(base pairing)은 그대로라 **번역에는 문제없음**
- 튀어나온 메틸기(steric "bump")가 **TLR7 주머니에 잘 맞지 않음** → 면역 자극 ▼, 단백질 발현 ▲
- EPO(적혈구 생성 호르몬) mRNA를 생쥐에 주사: U-mRNA는 인터페론-α를 많이 유발, Ψ-mRNA는 주사하지 않은 쥐 수준 / EPO 생산량은 Ψ-mRNA가 훨씬 높고, **코돈 최적화**까지 하면 더 높음 / Ψ-mRNA는 혈중 EPO가 **며칠 동안 유지됨**(U-mRNA·단백질 직접 주사는 하루 남짓)

+ 보충

2023년 노벨 생리의학상

- 교안 그래프의 원 논문 저자인 **커털린 커리코·드루 와이즈먼**이 "mRNA 백신 개발을 가능하게 한 뉴클레오사이드 염기 변형 발견"으로 2023년 노벨 생리의학상을 받음
- 화이자·모더나 코로나19 백신은 모든 U를 **m1Ψ**로 바꿔 만들. 특히 네트워크 그림의 UPenn(펜실베이니아대)이 이 연구가 이뤄진 곳임
- 7주차 (2)강 "후성전사체 – RNA 염기 변형"이 약으로 쓰인 사례로 연결해 기억하면 좋음

3-4 최적화 실험 결과 읽기 Optimization of mRNA

비교 항목	결과 (형광 세기 = 단백질 발현)	의미
1. 변형 vs 일반 뉴클레오타이드	Normal 약 2,000 vs Modified 약 28,000	변형 염기만으로 발현이 10배 이상
2. CAP:GTP 비율	ARCA 4 : GTP 1 (약 28,000) > ARCA 4 : GTP 3 (약 13,000)	캡 유사체 비율이 높을수록 캡이 붙은 mRNA가 많아짐
3. Poly(A) 길이	PCR로 붙인 A120 (약 1,400) < 효소로 붙인 꼬리 (약 2,500)	꼬리 길이·방식이 발현을 좌우

+ 보충

ARCA와 CAP:GTP 비율의 원리

- IVT에서 캡을 붙이려면 반응액에 **캡 유사체**를 넣음. 그런데 T7 중합효소는 첫 글자로 캡 유사체와 그냥 GTP 중 아무거나 씀 → **둘이 경쟁**
- GTP 비율이 높으면 캡이 없는 mRNA가 늘어 번역이 안 되고 면역 자극도 커짐. 반대로 캡 비율이 너무 높으면 전체 생산량이 줄어 적정 비율을 찾아야 함
- **ARCA**(Anti-Reverse Cap Analog): 캡이 거꾸로 붙는 것을 막도록 설계된 유사체. 최근에는 사람 mRNA와 같은 Cap 1 구조를 한 번에 만드는 캡 유사체가 많이 쓰임

강의 (3) 학습정리

- mRNA는 시험관 내 전사(IVT)로 생산함
- 비변형 우리딘을 화학적으로 변형된 우리딘으로 바꾸면 원치 않는 면역 활성이 크게 줄고 단백질 번역은 늘어남

강의 (4) 유전자 전달 시스템과 지질나노입자(LNP)

학습목표: 여러 유전자 전달 시스템의 종류 이해 · 지질나노입자(LNP)의 작동 원리 설명

4-1 유전자 전달 시스템의 분류 Gene delivery systems

분류	예	장점	단점
바이러스성 (생물학적)	아데노바이러스, AAV, 레트로-렌티바이러스, 백시니아	전달 효율 높음, 유전자 치료에 널리 쓰임, 다루기 쉬움	실을 수 있는 유전자 크기가 작음
비바이러스 - 물리적	유전자총, 바늘 주사, 레이저, 전기천공, 초음파천공	전달 부위 조절, 조직 침투 높음, 면역원성 낮음	조직 손상
비바이러스 - 화학적(유기)	지질나노입자(LNP), 고분자 나노입자	다양한 제형, 화물 유연성, 스스로 조립됨	독성·면역원성
비바이러스 - 화학적(무기)	금 나노입자, 탄소나노튜브, 메조다공성 실리카, 자성 나노입자, 양자점	전기·자기·광학 특성, 모양·크기 조절 쉬움	독성·용해도

4-2 LNP의 제조와 세포 전달 Lipid Nanoparticles for RNA Delivery

단계	내용
1	한쪽 관에 지질(에탄올에 녹임), 다른 관에 RNA(산성 수용액)를 흘려 넣음
2-3	미세유체 칩 안에서 층흐름 혼합(laminar flow mixing)으로 빠르고 고르게 섞임
4	RNA가 담긴 나노입자 완성
5	세포막 수용체와 만나 세포내 섭취로 흡수
6	엔도솜 안 pH 변화로 입자가 풀리며 RNA가 세포질로 방출

- 자기조립 원리: 에탄올이 물에 희석되며 용매 극성이 커지면, 물을 싫어하는 지질 꼬리끼리 모이고 양전하 이온화 지질이 음전하 mRNA를 감싸며 입자가 됨 (2주차 마이셀·리포솜 형성과 같은 원리)

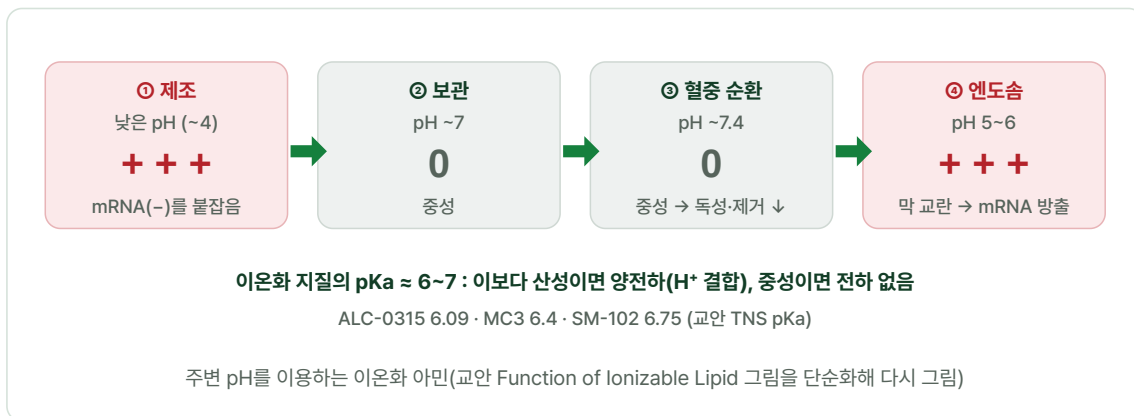
4-3 LNP의 4가지 구성 성분 Lipid Nanoparticles Technology

성분	물비 (예)	역할
이온화 지질 (ionizable lipid)	약 50%	핵심 성분. 산성에서 양전하를 띠어 mRNA를 붙잡고, 엔도솜에서 막을 흔들어 mRNA를 꺼내 줌
구조 지질 (helper/structural: DSPC, DOPE)	약 10%	입자의 막 골격. 종류에 따라 안정성·방출 효율이 달라짐

성분	물비 (예)	역할
콜레스테롤	약 38.5%	지질 사이 틈을 메워 입자를 단단하고 안정하게 함 (2주차 세포막 유동성 조절과 같은 역할)
PEG-지질 (stealth lipid)	약 1.5%	표면을 덮어 입자끼리 뭉치지 않게 하고 크기를 조절, 혈중 순환 시간 조절

물비 50 : 10 : 38.5 : 1.5는 Onpattro-모더나-큐어백 제형 기준. 화이자-바이오엔텍은 46.3 : 9.4 : 42.7 : 1.6 (4-5 표 참고)

4-4 이온화 지질 - pH에 따라 바뀌는 전하 Function of Ionizable Lipid



- 이온화 지질은 **아민(amine) + 에폭사이드(epoxide)** 반응 등으로 합성. 질소(N)가 H^+ 를 받으면 양전하(N^+-H)가 됨
- 항상 양전하인 지질(영구 양이온 지질)은 혈중에서 독성이 큼 → **필요할 때만 양전하**가 되는 이온화 지질이 핵심 혁신
- 엔도솜에서 양전하가 된 지질이 엔도솜 막의 음전하 지질과 붙어 막 구조를 무너뜨림 → **엔도솜 탈출**

+ 보충

엔도솜은 왜 산성인가 - 2주차와 연결

- 엔도솜-리소좀 막에는 ATP를 써서 H^+ 를 안으로 퍼 넣는 **양성자 펌프($V\text{-ATPase}$)**가 있음 → 2주차 2-6의 **1차 능동수송(H^+ 펌프)**임
- 엔도솜이 성숙할수록 pH가 6 → 5 → 리소좀(pH 4.5~5)으로 낮아짐. mRNA가 리소좀까지 가면 분해되므로, 그 전에 빠져나오는 것이 전달 효율을 좌우함

4-5 상용 이온화 지질과 백신 비교 Commercialized Ionizable Lipids

이온화 지질	쓰인 제품	교안 표기 회사	pKa
ALC-0315	화이자-바이오엔텍 코로나19 백신 (BNT162b2, 코미나티)	Genevant (구조식 출처는 Acuitas)	6.09

이온화 지질	쓰인 제품	교안 표기 회사	pKa
SM-102	모더나 코로나19 백신 (mRNA-1273) – "Moderna Lipid H"	Arbutus	6.75
D-Lin-MC3-DMA (MC3)	엘나일람 Onpattro (patisiran, siRNA) – 최초 승인 siRNA 약	PNI (Precision NanoSystems)	6.4
C12-200	연구용 지질 유사체(lipidoid), siRNA-mRNA 전달 비교 기준	Corden	–

+ 보충

괄호 안 회사 이름을 읽을 때

- ALC-0315는 Acuitas가 개발해 바이오엔텍에 공급했고, SM-102는 모더나가 자체 개발한 지질임 (교안 하단 구조식 캡션도 각각 Acuitas, Moderna로 표기)
- 교안 제목의 Genevant-Arbutus는 LNP 원천 특허를 주장하며 라이선스·소송으로 얽힌 회사들임 (2-3 특허 네트워크 그림 참고). "누가 만들었나"와 "누가 특허를 주장하나"를 구분해서 보면 됨

모더나 vs 화이자-바이오엔텍 코로나19 백신

	모더나 (mRNA-1273)	화이자-바이오엔텍 (BNT162b2)
용량·접종	100 µg, 근육주사 2회, 28일 간격	30 µg, 근육주사 2회, 21일 간격
포장	냉동 액체, 바이알당 10회분, 보존제 없음	냉동 액체, 바이알당 5회분, 보존제 없음, 별도 희석액과 섞어야 함
보관	-20°C 최대 6개월 / 2~8°C 7일 / 개봉 후 6시간	드라이아이스 운송, -70°C 최대 6개월 / 2~8°C 24시간 / 실온 2시간 / 희석 후 6시간
LNP 성분	SM-102, PEG2000-DMG, 콜레스테롤, DSPC	ALC-0315, ALC-0159(PEG-지질), DSPC, 콜레스테롤
완충액 등	트로메타민(Tris), 아세트산·아세트산나트륨, 수크로스	인산염 완충액, NaCl·KCl, 수크로스

교안 표 기준(초기 긴급사용 시기 정보). 이후 보관 조건 등은 제형 변경으로 달라짐. 수크로스는 얼릴 때 입자를 보호하는 동결보호제 역할

제형 종합 비교 (교안 표)

	Onpattro (siRNA)	화이자-바이오엔텍	모더나	큐어백 (후보)
용량·경로	0.3 mg/kg 정맥	30 µg 근육	100 µg 근육	12 µg 근육
몰비 (이온화:중성:콜레스테롤:PEG)	50:10:38.5:1.5	46.3:9.4:42.7:1.6	50:10:38.5:1.5	50:10:38.5:1.5
N/P 비	3	6	6	6

+ 보충

N/P 비란

- 이온화 지질의 **질소(N, 양전하가 될 수 있는 자리)** 수 ÷ RNA의 **인산기(P, 음전하)** 수
- 짧은 siRNA는 3이면 충분하지만, 길고 잘 접히는 mRNA를 안정하게 싸려면 더 많은 양전하(6)가 필요함 → 4-6의 "siRNA와 mRNA는 다르다"로 이어짐

4-6 mRNA에 맞춘 LNP 최적화 Optimization of LNPs for mRNA

siRNA vs mRNA

- **siRNA**: 약 21 bp의 짧고 단단한 이중가닥
- **mRNA**: 수천 nt의 긴 단일가닥, 5' cap-UTR-코딩 영역-3' UTR-poly(A), 스스로 복잡하게 접힘
- → siRNA용으로 개발된 LNP(MC3 등)를 그대로 쓰면 mRNA에는 최적이지 않음 → 성분을 다시 조정해야 함

구조 지질 바꾸기: DSPC → DOPE

DSPC

- 원통 모양 → 안정한 **층판상(lamellar, 이중층)**
- mRNA와 강하게 결합, 봉입 효율 **90% 이상**
- 생쥐 발광 영상: 발현 신호 보통

DOPE

- 원뿔 모양 → 덜 안정한 **역육각상(hexagonal H_{II})**
- 막이 쉽게 무너져 엔도솜 탈출에 유리
- 생쥐 발광 영상: **발현 신호가 훨씬 강함**

정리 ▶ "안정해서 잘 싸는 것"과 "세포 안에서 잘 푸는 것"은 서로 반대 방향일 수 있음. 전달체 설계는 이 균형을 맞추는 일임

LNP 내부 구조

- 극저온 전자현미경(CryoTEM) 사진: 약 100 nm 크기의 둥근 입자 안에 **전자 밀도가 높은(진한) 부분**이 보임
- 제안된 모델
 - (a) **다층막(multilamellar)** 모델: 양파처럼 여러 겹 → 진한 중심부를 설명하지 못함 ✕
 - (b)(c) **코어-셸(core-shell) 모델**: 바깥은 DSPC-PEG-지질 껍질, 안쪽은 이온화 지질이 RNA가 든 물방울을 둘러싼 구조 → **유력함**

지질 성분 최적화 실험 (Sci. Adv. 2021)

- 루시페라아제 mRNA 0.1 mg/kg 정맥주사 후 발광 세기(막대)와 봉입 효율(◆) 비교
- C12-200(기존 기준): 발광 높음, 봉입 약 40% / F1: 봉입 약 95%인데 발광 낮음 / F2: 봉입 약 95%, 발광 높음 / F3: 발광 가장 높지만 봉입 약 57%
- → **봉입 효율이 높다고 발현이 높은 것은 아님**. 둘 다 좋은 F2처럼 균형 잡힌 조합을 찾는 것이 최적화의 목표

강의 (4) 학습정리

- 유전자 전달은 바이러스성과 비바이러스성 방법으로 나뉨
- 표준 LNP는 네 가지 주성분, 즉 이온화 지질, 콜레스테롤, 구조 지질(DSPC/DOPE), PEG-지질로 이루어짐

용어 용어 정리와 교안 표기 정정

8주차 네 강의에 나온 핵심 용어

영문	국문	한 줄 정리
biopharmaceuticals	바이오의약품	단백질·유전자·세포를 이용한 의약품
pDNA	플라스미드 DNA	원형 DNA. 핵에 들어가야 발현됨
ASO	안티센스 올리고뉴클레오타이드	단일가닥, mRNA에 결합해 스플라이싱 조절·분해 유도
siRNA	작은 간섭 RNA	약 21 bp 이중가닥, RISC로 표적 mRNA 절단
aptamer	애포머	입체 구조로 단백질에 결합해 기능을 막는 RNA
5' cap / UTR / ORF / poly(A)	캡 / 비번역 부위 / 번역틀 / 아데닌 꼬리	mRNA를 이루는 다섯 부위
prophylactic / therapeutic vaccine	예방 백신 / 치료 백신	감염 전 대비 / 이미 생긴 병(암) 치료
antigen presentation · MHC	항원 제시 · 주조직적합복합체	항원 조각을 MHC에 실어 T세포에 보여 주는 과정
adjuvant	보조제	선천면역 수용체를 자극해 면역반응을 키우는 물질
TLR	톨유사수용체	병원체 패턴 인식 수용체. TLR3(dsRNA), TLR7/8(ssRNA)
immune surveillance	면역감시	면역계가 늘 몸을 살피며 악성 세포를 제거
immunoediting (3E)	면역편집	제거 → 평형 → 회피
immune checkpoint	면역관문	T세포 활성의 브레이크. CTLA-4, PD-1
neoantigen	신항원	암세포 돌연변이로 새로 생긴, 환자 고유 항원
IVT	시험관 내 전사	T7 RNA 중합효소로 DNA 주형에서 mRNA 합성
codon optimization	코돈 최적화	아미노산은 그대로 두고 잘 번역되는 코돈으로 교체
pseudouridine (Ψ) · m1Ψ	슈도유리딘 · N1-메틸슈도유리딘	U 대신 넣는 변형 염기. 면역 ↓ 번역 ↑
ARCA	역방향 방지 캡 유사체	IVT에서 캡을 올바른 방향으로 붙이게 하는 유사체
LNP	지질나노입자	이온화 지질·구조 지질·콜레스테롤·PEG-지질로 된 RNA 운반체
ionizable lipid · pKa	이온화 지질 · 산해리상수	pKa(약 6~7)보다 산성일 때만 양전하를 띠는 지질
endosomal escape	엔도솜 탈출	엔도솜에 갇힌 RNA가 세포질로 빠져나오는 단계

영문	국문	한 줄 정리
N/P ratio	N/P 비	지질 질소 수 ÷ RNA 인산 수 (siRNA 3, mRNA 6)
lamellar / hexagonal H _{II}	층판상 / 역육각상	DSPC(안정, 봉입 ↑) / DOPE(불안정, 방출 ↑)
encapsulation efficiency	봉입 효율	넣은 RNA 중 입자 안에 담긴 비율

+ 보충

교안 표기에서 헛갈릴 수 있는 부분

위치	교안 표기	바르게 읽기
(1) 치료제 표	Inotersen FDA approval in 2016	2018년 승인
(1) 치료제 표	Pegaptanib FDA approval in 2014	2004년 승인 (최초의 앵타머 약)
(1) 치료제 표	Olaptosed pegel / Crystic Fibrosis	Olaptosed pegol / Cystic Fibrosis(낭포성 섬유증)
(1) 치료제 표	Jung and pancreatic cancer	"Jung"은 오타로 보임(문맥상 lung)
(2) 3E 그림	Elimination	Elimination
(3) 학습목표·내용	Mrna / 학내용표	mRNA / 학습내용
(4) 백신 비교 표	Stroage / Ingradients	Storage / Ingredients
(4) 제형 표	mRAN dose	RNA dose (Onpattro는 siRNA 용량)

문제

4지선다 예상문제 10

정답은 각 문제 아래를 눌러 확인

1. 유전자 발현을 "켜는(Gene ON)" 도구에 해당하는 것은?

1. ASO
2. siRNA
3. mRNA
4. CRISPR-Cas9

▼ 정답 · 해설

③ mRNA(와 pDNA)는 단백질을 새로 만들게 하는 도구. ASO·siRNA·CRISPR-Cas9은 유전자 억제(Gene OFF) 도구로 분류됨.

2. 이중가닥으로 RISC에 실려 표적 mRNA를 절단하는 RNA 치료제는?

1. RNA 앵타머
2. siRNA
3. mRNA
4. ASO

▼ 정답 · 해설

② 앵타머는 단백질 결합, ASO는 단일가닥으로 스플라이싱 조절·분해 유도, mRNA는 번역됨.

3. mRNA 구조 중 실제 단백질 정보가 담겨 번역되는 부위는?

1. 5' Cap
2. 5' UTR
3. ORF
4. Poly(A) tail

▼ 정답 · 해설

③ Open Reading Frame. 나머지는 안정성·번역 효율을 조절하는 부위임.

4. 비변형 우리딘(U)이 든 mRNA를 주로 인식해 면역반응을 일으키는 엔도솜 수용체는?

1. TLR7/8
2. CTLA-4
3. PD-1
4. MHC II

▼ 정답 · 해설

㉠ TLR7/8은 단일가닥 RNA, TLR3은 이중가닥 RNA를 인식함. 변형 염기(Ψ , m 1Ψ)를 넣으면 이 자극이 크게 줄어듦.

5. mRNA의 U를 N1-메틸슈도우리딘(m 1Ψ)으로 바꿨을 때의 효과로 옳은 것은?

1. 면역 활성화 ↑, 번역 ↓
2. 면역 활성화 ↓, 번역 ↑
3. 면역 활성화 ↑, 번역 ↑
4. 면역 활성화 ↓, 번역 ↓

▼ 정답 · 해설

㉡ 염기쌍 면은 그대로라 번역은 잘 되고, 튀어나온 메틸기 때문에 TLR7이 잘 알아보지 못함 (커리코·와이스먼, 2023 노벨상).

6. 시험관 내 전사(IVT)에서 캡 유사체(ARCA)와 GTP의 비율이 중요한 이유는?

1. GTP가 poly(A) 꼬리를 만들기 때문
2. 캡 유사체와 GTP가 첫 염기 자리를 두고 경쟁하기 때문
3. GTP가 T7 프로모터를 자르기 때문
4. 캡 유사체가 우리딘을 대체하기 때문

▼ 정답 · 해설

㉢ GTP가 많으면 캡 없는 mRNA가 늘어 발현이 줄어듦. 교안 실험에서 ARCA 4 : GTP 10이 4 : 3보다 발현이 높았음.

7. LNP의 이온화 지질이 혈중(pH 7.4)에서는 중성, 엔도솜(pH 5~6)에서는 양전하를 띠는 것의 의미로 가장 알맞은 것은?

1. 혈중에서 mRNA를 방출하기 위해
2. 혈중 독성은 줄이고 엔도솜에서는 막을 교란해 mRNA를 세포질로 내보내기 위해
3. 엔도솜에서 리소좀으로 빨리 보내기 위해
4. 핵 안으로 들어가기 위해

▼ 정답 · 해설

② pKa 약 6~7인 이온화 지질이 "필요할 때만" 양전하가 되어 엔도솜 탈출을 도움.

8. 표준 LNP의 네 가지 주성분이 아닌 것은?

1. 이온화 지질
2. 콜레스테롤
3. PEG-지질
4. 히스톤 단백질

▼ 정답 · 해설

④ 네 성분은 이온화 지질, 구조 지질(DSPC/DOPE), 콜레스테롤, PEG-지질.

9. 구조 지질을 DSPC에서 DOPE로 바꾸었을 때의 설명으로 옳은 것은?

1. 더 안정한 층판상을 이뤄 봉입 효율만 높아짐
2. 역육각상(H_{II})을 이뤄 막이 쉽게 무너지고 mRNA 발현이 높아짐
3. PEG-지질 역할을 대신함
4. mRNA를 핵으로 보냄

▼ 정답 · 해설

② DOPE는 덜 안정하지만 엔도솜 탈출에 유리해 생쥐 실험에서 발현 신호가 더 강했음.

10. 림프절에서 CTLA-4가 T세포 활성화를 억제하는 방식은?

1. TCR과 MHC의 결합(신호 1)을 끊음
2. B7을 가로채 CD28 자극(신호 2)을 막음
3. 암세포의 PD-L1과 결합함
4. 항체를 분비함

▼ 정답 · 해설

② 이를 항-CTLA-4 항체(이필리무맙)로 막으면 T세포가 활성화됨. PD-1-PD-L1은 종양 환경에서 TCR 신호를 막는 다른 관문임.

자료 기준: 「생명과학의 세계」(고려대학교) 8주차 이규리 교수 강의 교안 - mRNA Therapeutics and its Delivery Systems (1)~(4).
교안 그림 출처(ResearchGate, MDPI, ScienceDirect, Nature 등)는 각 강의 교안의 "출처 및 참고문헌"을 따름. 이 문서의 그림은 교안
그림을 단순화해 새로 그린 것임.

'보충' 상자와 예상문제는 교안에 없는 참고 내용으로, 시험 범위 여부는 강의 기준을 따를 것.