

B 세포 성숙기작을 이용한 신다윈주의 자연선택 진화모델에 대한 비판적 고찰

이 나 연*

현 창 기**

논문초록

후천성 면역반응(adaptive immunity)을 담당하는 림프구인 B 세포가 특이 항원에 반응하여 항체유전자의 적합성을 증가시키는 성숙과정이 신다윈주의 자연선택 진화모델로 제시되고 있다. 본 연구에서는 B 세포 성숙기작과 관련된 분자면역학적 연구결과들을 근거로 하여 그 진화모델의 논리적 부적합성을 논증하였다. 특히 B 세포 성숙기작의 핵심 메커니즘 중 하나인 체세포 과돌연변이(somatic hypermutation, SHM) 과정에 대한 현상적 원리를 분석한 결과, SHM 과정이 특정 세포, 특정 유전자, 유전자 내 특정 위치에서만 일어난다는 점과 그 과정을 담당하는 특정 효소가 존재한다는 점 등으로부터 일반적인 무작위적 돌연변이 현상과는 근본적으로 다름을 확인할 수 있었다. 또한 서로 다른 생식계열로부터의 B 세포가 같은 항원에 노출되었을 때 생산하는 항체들이 동일성을 유지하고 다양성이 오히려 감소한다는 점 역시 일반적인 진화 프로세스와는 상반되는 현상이다. 오히려 B 세포 성숙과정이 보여주는 이 모든 특성들은 지적설계의 개념으로 이해되는 것이 더 합리적임을 보여준다. 결론적으로, 발생빈도가 매우 낮은 기능획득 돌연변이(gain-of-function mutation)가 생물체의 자연선택에 영향을 줄 수 있는가라는 논란과 함께, B 세포 성숙기작 자체가 보여주는 분자적 현상 특성들이 돌연변이의 무작위성이 아닌 분명한 목적성과 프로그래밍된 시스템 특성을 보여준다는 점에서, B 세포 성숙기작을 신다윈주의 자연선택과 생물체 진화의 모델로 삼는 것은 과학적으로 잘못된 적용임을 확인할 수 있다.

주제어: B 세포 성숙, 체세포 과돌연변이, 신다윈주의, 자연선택, 돌연변이, 지적설계

* 미시시피주립대학 생물기계공학과(Department of Biological and Mechanical Engineering, Mississippi State University) 박사과정, 주저자

** 한동대학교 생명과학부 교수, 교신저자

2013년 10월 25일 접수, 2014년 1월 28일 최종수정, 2월 21일 게재확정

I. 서론

다윈(Charles Darwin, 1809-1882)의 진화론에 있어서 핵심적인 이론은 자연선택설이다. 진화 또는 자연선택의 개념은 이미 다윈 이전에 주장되어 오던 것들이었지만, 다윈은 다양한 관찰을 통하여 자연선택이 새로운 생물종을 탄생시킬 수 있는 방법이 될 수 있음을 제시하였다. 자연선택과 함께 진화론의 주축을 이루는 또 하나의 진화 메커니즘이 돌연변이이다. 돌연변이 진화설은 1901년에 네덜란드 식물학자 드 브리스(Hugo De Vries, 1848-1935)에 의해 돌연변이 형질의 유전이 주장되면서 처음으로 제시되었다. 달맞이꽃에서 돌연변이 종을 발견한 드 브리스는 자연계에서는 임의적인 돌연변이가 발생하고 돌연변이 개체 중에서 환경에 잘 적응한 개체가 살아남으면 그 형질이 자손에게 유전되어 새로운 종으로 진화한다고 발표하였다. 다윈의 자연선택설과 드브리스의 돌연변이설을 결합하여 진화의 메커니즘을 설명하는 진화이론을 흔히 신다윈주의(Neo-Darwinism)라고 부르며, 이 이론이 곧 현대 진화사상의 토대가 되었다.

신다윈주의가 종의 다양성의 원인에 대해 설명하는 내용은 다음과 같다. 무작위적 돌연변이(random mutation)가 각 개체에 일어나고, 그것이 축적되어 새로운 정보가 생겨나며 생물체에 다양성이 나타난다. 그리고 이것은 자연선택을 통해 환경에 가장 적합한 종이 선택되어 새로운 종이 출현하게 된다. 이 과정은 아주 오랜 시간에 걸쳐서 일어나는 일이므로 우리가 직접 관찰하는 것이 불가능하다. 때문에 진화론 학자들은 이 과정을 실험실에서 연구하기 위해 여러 가지 모델을 사용해왔는데 그 중 하나가 면역세포인 B 세포의 성숙과정이다. 뼈 속 골수에서 진행되는 B 세포의 성숙과정에서 B 세포는 특이 항원에 반응하여 특정 유전자가 발현되면서 각각의 특이한 면역글로블린(immunoglobulin) 단백질, 즉 항체를 합성하여 세포 표면에 노출시키게 되는데, 바로 이 B 세포가 성숙하면서 항체유전자의 적합성이 증가되는 과정을 모델로 삼아 유전자의 진화과정을 유추하고 있다(Max, 2001; Neubueger, 2002). 다시 말해서, B 세포 성숙과정에서 체세포 과돌연변이(somatic hypermutation, SHM) 현상이 일어나 항체 유전자의 다양성이 형성되는데, 이 기작이 신다윈주의 돌연변이-자연선택 진화모델로 제시되고 있는 것이다(Rajewsky et al., 1987). 이렇게 SHM를 통한 B 세포 성숙과정을 돌연변이와 자연선택의 진화 메커니즘 모델로 제시하는 진화론적 주장은 과학계 전반에서 보편적으로 받아들여지고 있음을 볼 수 있다. 특히 최근에는 단백질 공학(protein

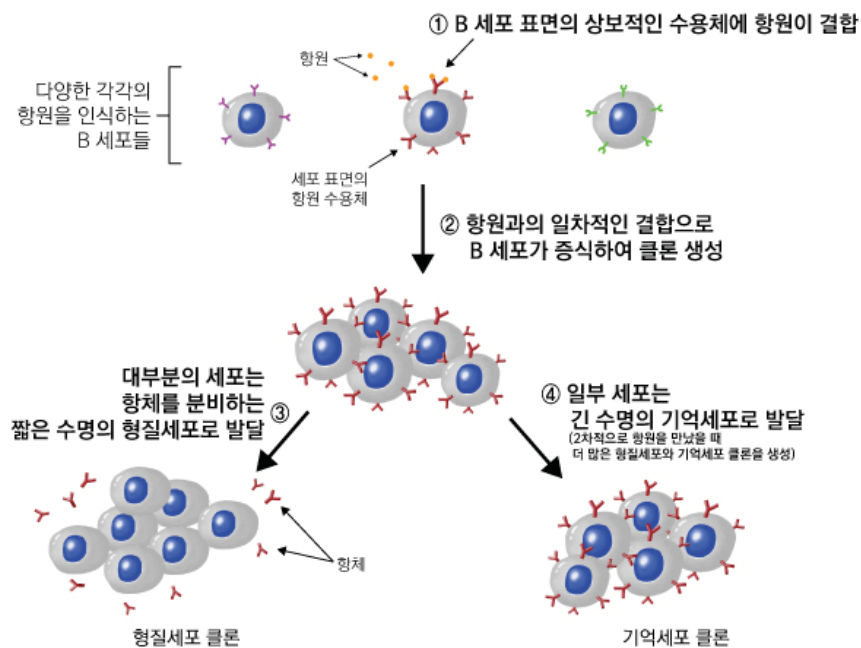
engineering) 기술의 하나인 단백질분자진화기술(directed protein evolution)에 B 세포의 SHM이 장치를 적용하면서 그 작동원리를 돌연변이-자연선택의 진화적 메커니즘으로 규정하고 있다(Wang et al., 2004; Brindle et al., 2013). 즉, B 세포 성숙과정의 SHM이 메커니즘을 진화론적 선택작용의 모델로 전제하고 있는 것이다. 그러나 B 세포 성숙과정과 관련된 메커니즘이 분자수준에서 더 자세히 밝혀지게 되면서, 이것이 신다윈주의의 모델로서 적절인가 라는 의문이 제기되게 되었다. 본 고찰에서는 B 세포의 항체 생성과정에 대한 분자적 메커니즘을 살펴봄으로써 B 세포 성숙과정이 신다윈주의 모델로 이용되고 있는 것이 과연 논리적으로 합당한지를 고찰함과 동시에, 오히려 지적설계의 개념으로 이해되는 것이 더 합리적임을 논증하고자 한다.

II. 본론

1. 면역 시스템과 B 세포 성숙기작

인체 내의 면역반응을 일으키는 세포인 림프구는 백혈구의 한 종류로서 대부분의 시간을 림프계의 기관이나 조직에서 보내며 T 세포, B 세포, 그리고 NK 세포로 나눌 수 있다. 다른 혈구세포들처럼 림프구도 골수에 존재하는 조혈모세포(혈구로 분화되는 성체줄기세포)로부터 생성된다. 조혈모세포가 증식하여 생성된 미성숙 림프구들 중 일부는 골수에서 계속 성숙하여 B 세포가 되며, 일부는 골수에서 흉선(thymus)으로 이동하여 T 세포로 성숙하게 된다. 이들 B 세포와 T 세포는 후천성면역반응(adaptive immune response)에 관여하는데, 혈액을 통해 림프절이나 다른 림프기관으로 이동하여 각각 체액성 면역(humoral immunity)과 세포성 면역(cell-mediated immunity)이라는 두 가지 방어기작을 통해 면역작용을 수행하게 되는 것이다. T 세포가 흉선에서, B 세포가 골수에서 발달하는 과정에서 특정한 항체를 위한 유전자가 발현되면서 세포 표면에 항체를 만들어내게 된다. 특정 항원에 반응하는 항원 특이성(antigen specificity)이 같은 B 또는 T 림프구들을 클론(clone)이라고 부르는데, 항원이 들어오기도 전에 이미 수많은 항원과 반응할 수 있는 다양한 종류의 림프구 클론들이 존재하게 되는 것이다. 사람들에게는 수많은 B 세포와 T 세포가 발달되어있는데 약 1억에

서 1천억 종류에 이르는 클론들이 존재하는 것으로 예측되고 있다. 발달한 B 세포는 말초 림프조직으로 이동하여 외부 항원을 만나게 된다. 이 특정 항원을 선별적으로 인식하는 항체를 가진 B 세포 표면의 항체에 항원이 결합되면, B 세포의 활성화가 시작된다. 활성화 단계에서 B 세포는 더 활발한 면역작용을 위해 자신이 결합한 항원에 대한 항체를 생산할 수 있도록 자신을 증식, 분화하여 같은 유전적 성향을 가진 클론을 확장시키게 되고(clonal expansion), 그 클론의 일부 자손세포는 항체를 활발히 분비하는 형질세포(plasma cell)로 분화되어 점점 더 높은 친화력으로 특정 항원에 결합하는 항체를 생산해내도록 하는 친화력 성숙(affinity maturation) 과정이 일어나기도 하고, 다른 일부는 항원이 사라진 후에도 사멸되지 않고 남아 항원의 재침입을 대비하는 기억세포(memory cell)로 존속할 수도 있다. 이렇게 특정 항원에 의해 그 항원에 특이적인 B 세포 클론이 활성화되고 더욱 강력한 항체를 생산하게 되는 일련의 B 세포 성숙과정을 클론선택(clonal selection)이라 부르고 있다[그림 1].



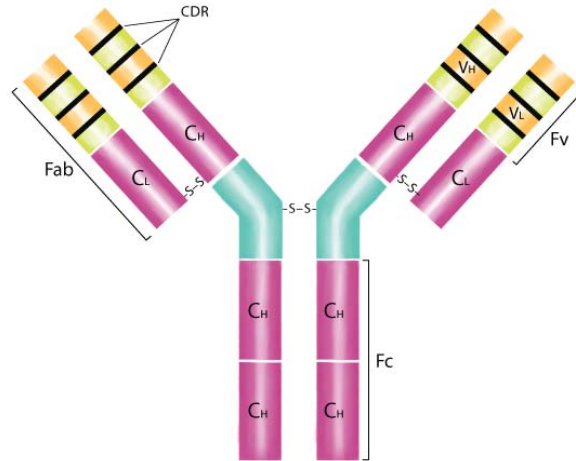
[그림 1] B 세포의 클론선택

신다윈주의의 자연선택 진화모델로 사용되고 있는 B 세포 성숙과정은, B 세포 활성화

화 과정 중 친화력성숙 과정을 말하는 것으로서, 그 내용을 요약하면 다음과 같다. 세포의 발달 초기에 발견되는 항체유전자의 근원은 골수에 존재하는 혈액줄기세포가 원시 항체유전자의 형태로 가지고 있다. 이 원시 항체유전자는 재조합 과정을 거쳐 다양한 항체유전자로 각각의 B 세포 안에 존재하게 되는 것이다. 이 유전자들은 다시 항원의 자극 등 외부의 신호에 의해 항체클래스전환 재조합(class-switch recombination, CSR) 과정과 체세포 과돌연변이(somatic hypermutation, SHM) 과정을 통해 항원과의 친화력을 높이게 된다. CSR 및 SHM 과정을 통해 다양성이 극대화된 항체 생성 B 세포들은 선택과정을 거쳐 적절한 B 세포만 살아남고 나머지는 세포사멸과정으로 사라지게 된다. 이러한 B 세포의 성숙과정은 겉으로만 보기에 신다윈주의의 자연선택 이론을 설명하기에 적절한 모델로 생각할 수도 있다. 하지만 최근 B 세포 성숙과정이 분자수준에서 구체적으로 밝혀지면서 신다윈주의의 이론의 모델로 타당치 않은 것으로 드러나고 있다. 이에 본 논문에서는 특히 SHM 과정에 초점을 맞추어 최근 수행된 분자기전 연구 결과들을 근거로, B 세포 친화력 성숙 과정을 자연선택 진화모델로 적용하는 시도에 대한 부적절성을 논하고자 한다.

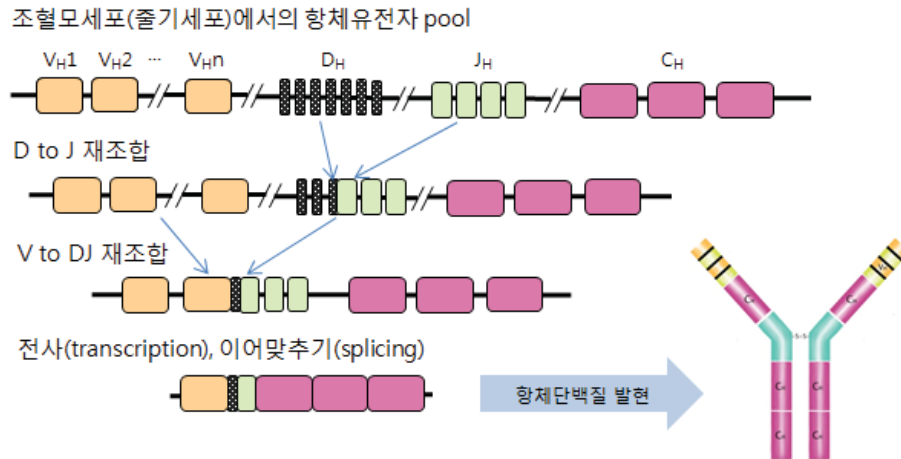
2. B 세포에서 일어나는 친화력 성숙과정의 개괄

B 세포가 말초 림프조직에서 항원에 노출되면 항체는 항원에 대한 특이성이 높아진 상태로 발현된다. 이 때 항체는 특정 항원에 대해 친화성을 높이는 과정을 거치게 되는데, 항체가 항원과의 노출을 통해 항체 분자 상의 항원결합부위에서 항원에 대한 친화력이 더 높아지는 과정을 친화력성숙이라고 한다. 항체(면역글로블린) 분자는 Y자형의 단백질로서, 경사슬(light chain) 2개와 중사슬(heavy chain) 2개가 이황화(-S-S-) 결합으로 연결된 구조로서 Y자의 위쪽 두 가지에 항원과 결합할 수 있는 특이적 구조를 가지고 있다[그림 2].



[그림 2] 항체분자의 구조. V; variable region, C; constant region, H; heavy chain, L; light chain, CDR; complementarity determining regions.

특이적 항원 결합 부위는 가변영역(variable region, Fv) 또는 항원결합영역(antigen binding region, Fab)으로 구분되어 있는데, 특별히 그 중에서도 항원에 대해 상보적인 구조를 갖는 상보성결정부위(complementarity determining region, CDR)가 항원과의 친화력을 결정짓게 된다. CDR의 아미노산 서열은 항체 유전자 수준에서의 유전자 재배열에 의해 상상할 수 없을 정도로 많은 경우의 수를 가질 수 있기 때문에 수없이 다양한 항원들에 대응할 수 있게 되는 것이다. 즉, B 세포의 발달과정에서 면역글로블린 단백질의 유전자 상에 존재하는 V(variable), D(diversity) 및 J(joining) 유전자 조각들이 재조합되면서 경사슬 및 중사슬의 가변영역이 만들어져 발현되게 된다[그림 3]. 이러한 V, D, J 유전자 조각의 재배열을 통해 가변영역의 다양성을 극대화시키는 과정을 V(D)J 재조합(recombination)이라 하며, V(D)J 재조합을 통해 세포 표면에 항체를 발현한 B세포는 그 후 항원의 자극과 보조 T세포(helper T cell)의 도움으로 이미 만들어진 항체유전자의 다양성을 더욱 증가시키게 되는데, 그것이 바로 CSR 과정과 SHM 과정이다(Chaudhuri and Alt, 2004). 이 두 과정을 거치면서 유전자 재조합 과정으로 만들어진 항원인식 도메인이 항원을 인식하는데 더욱 적합하도록 만들어지게 되는 것이다(Abbas and Lichtman, 2011; Villartay et al., 2003).



[그림 3] 면역글로블린 중사슬 유전자의 재배열. V(D)J 재조합이 먼저 일어나고 그 후 CSR 및 SHM 과정이 진행되어 면역글로블린(항체) 유전자의 다양성이 극대화된다. 이 그림에서는 V(D)J 재조합 과정만 묘사되었다.

SHM 과정은 유전자 재조합 과정에서 만들어진 항체유전자 중사슬과 경사슬의 가변영역에서 점돌연변이(point mutation)가 높은 빈도로 일어나는 현상이다. 그 중에서도 특히 항체결합부위인 CDR1, CDR2 및 CDR3 부위에 집중된다. 이러한 SHM 과정을 통해 보다 높은 친화력의 항체를 생산하는 B 세포들이 선택되게 된다. B 세포의 선택과정은 양성 선택과정(positive selection)을 통해 항원과의 친화력에 의해 결정되며 자기(self)와의 친화력을 가지거나 또는 낮은 친화력을 갖는 항체를 생산하는 B 세포들은 세포사멸기작(programmed cell death 또는 apoptosis)을 통해 제거되고, 높은 친화력을 갖는 항체를 생산하는 B 세포만 살아남는 방식으로 이루어진다. SHM 과정에서 돌연변이는 1회의 DNA 복제 시 1/1000 내지 1/500 정도의 비율로 일어난다 (Shen et al., 1998). 이것은 자연적인 돌연변이 발생비율보다 1,000 내지 10,000 배 정도 높은 수준이기 때문에 과다돌연변이(hypermutation)라 부르게 되었다. 각 B 세포마다 가변영역을 암호화하고 있는 유전자는 700개 염기의 서열로 되어있는데, B 세포가 분열할 때마다 이 영역에서 돌연변이가 일어나서 돌연변이가 지속적으로 축적된다. 그리하여 생식계열(germ line) 세포의 유전체 염기서열과 비교하여볼 때, B 세포 클론의

항체유전자는 5% 정도까지 달라지고, 최대 10개의 아미노산이 바뀐다(Villartay et al., 2003). 또한 이러한 돌연변이는 특별히 arginine-glycine-tyrosine-tryptophane 모티프 (motif)에 집중되어 나타난다는 특징도 관찰되고 있다(arginine이 glycine 또는 alanine 으로, tyrosine이 threonine 또는 cysteine으로, tryptophane이 alanine 또는 threonine 으로).

3. 신다윈주의 자연선택 모델로서 ‘SHM 과정’의 부적절성 분석

3-1. SHM 과정과 무작위적 돌연변이(random mutation)의 비교

SHM 과정을 자연선택 진화이론의 모델로 적용하는 학자들은, 생식계열의 진화에서 처럼 항체유전자도 돌연변이와 자연선택의 반복의 과정을 통해서 처음보다 더욱 친화력이 높은 항체를 생산하게 되는 것이라고 주장하고 있다(Max, 2001). 단지 SHM 과정에서 과돌연변이가 일어나는 이유는 수백만 년이 걸리는 생식계열의 진화와는 다르게 생명체가 항원에 대항하여 수일 내에 항체를 생산해야하기 때문이라고 주장한다. 그리고 매우 높은 수준의 돌연변이는 생명체에게 치명적이므로 자기 스스로 치명적 피해를 최소화 하는 과정이 있다고 설명하고 있다. 일반적으로 돌연변이는 DNA가 복제될 때 염기에 실수가 일어나거나, 세포대사 또는 돌연변이원에 의해 DNA에 손상을 입는 것이다. 그리고 돌연변이의 대부분의 결과는 생명체에 해가 된다. 그러나 생명체가 진화하기 위해서는 점진적으로 축적되는 돌연변이는 생명체에게 유익해야 한다. 그렇기 때문에 진화론에서는, 통계적으로 생물체에게 해를 더 많이 입히는 돌연변이들 중에서 아주 가끔 유익한 정보를 일으키는 돌연변이에 의해 생명체는 진화하게 된다고 말하고 있다. 그러나 SHM 과정이 갖는 특성은 그러한 진화론적인 논리에 전혀 부합되지 않음을 알 수 있다. 적응 면역계(adaptive immune system)에서 항체를 만드는 과정 중에 일어나는 SHM 과정은 보통 돌연변이보다 훨씬 더 많이 일어나면서도 생명체에게 전혀 해를 입히지 않는다. 뿐만 아니라, SHM 과정이 다른 돌연변이들과는 확연히 구별되는 특징들에 주목할 필요가 있다. 우선, SHM 과정은 오직 B 세포에서만 일어나는 돌연변이 현상이며, 그것도 B 세포 성숙과정의 특정한 단계에서, 그리고 림프조직 배중심(germinal center, 임파절에서 B 세포의 증식이 일어나는 부위)이라는

특정한 장소에서만 일어나는 현상이다(Jacob et al., 1991). 둘째로, SHM 과정은 B 세포의 모든 DNA가 아닌, 오로지 항체유전자에서만 일어나는 배타적 현상이다. 물론 B 세포의 다른 유전자도 SHM 과정의 영향을 받을 수 있다는 사실이 보고되었으나(Shen et al., 1998) SHM 과정 자체의 극단적인 배타성은 여전히 항체유전자에 치중되어 있다. 셋째로, 항체유전자 안에서도 재조합이 마무리된 V 영역 유전자(CDR)에서만 일어나며, C 영역(constant region) 유전자나(Lebecque and Gearhart, 1990) 아직 재조합이 일어나지 않은 V 영역 유전자에서는 전혀 일어나지 않는다(Gorski et al., 1983). 이처럼 SHM 과정과 무작위적 돌연변이 간의 차이점들을 종합하여 볼 때, SHM 과정이 보여주는 이러한 특징들은 진화론에서 말하고 있는 무작위적인 우연의 현상으로서의 돌연변이와는 근본적으로 다르다는 것을 말해주고 있다. 더욱이 SHM 과정은 다양한 항원에 대한 항체의 생산이 가능하도록 하는 주요 메커니즘인 만큼, 생물체를 외부로부터 보호해주는 방어기작으로 작용하기 때문에 무작위적인 현상이 아니라 오히려 프로그램화되어 있는 설계된 현상으로 이해되어야 한다는 논리가 더 타당하다.

3-2. SHM 과정이 집중적으로 일어나는 모티프의 존재

SHM 과정이 일어나는 부위는 V 유전자의 프로모터(promoter)로부터 1.5 kb 정도 떨어진 엑손(exon) 부분이다. 일반적으로 엑손 부분은 돌연변이의 표적이 되지 않는다. 그러나 SHM은 엑손 부분에만 집중하여 돌연변이가 일어나는 현상이다(Kim and Storb, 1998). 또한 앞에서 언급한 바와 같이, SHM 과정은 무작위적이지도 않으며, 오직 B 세포에서만, 항체유전자 중에서도 특히 CDR 유전자 부분에만 집중되어 일어나는 극단적인 특이성을 보여주는 현상이기도 하다. 최근 연구에 따르면, SHM 과정이 CDR부위에서 돌연변이를 일으키는 것은 무작위적인 방법이 아니라는 것이 실제로 밝혀지고 있다(Rogozin and Diaz, 2004). 즉, SHM에 의해 일어나는 돌연변이는 무작위적으로 분포되어 있지 않고, 특정 모티프에서 집중적으로 발견된다. V 영역의 RGYW/WRCY(R=A/G, Y=C/T, W=A/T; C와 G는 돌연변이가 집중되는 부분)와 WA/TW(A와 T는 돌연변이가 집중되는 부분)에서 일차적으로 돌연변이가 일어난다. 뿐만 아니라 이 WA/TW의 돌연변이에는 DNA polymerase η 가 기여하는 것으로 나

타났다. 그리고 RGYW 부분에 돌연변이를 일으키는 주체는 시스티딘 탈아미노효소 [activation-induced cytidine deaminase(AID)]인 것으로 확인되었다(Diaz et al., 2003). AID는 DNA에 있는 사이토신(cytosine) 염기를 탈아미노화시킴으로써 돌연변이를 일으킨다. AID가 V 영역을 표적으로 하고 있다는 사실은 uracil DNA glycosylase(ung)를 결손시킨 쥐에서 항체유전자의 V 영역을 관찰함으로써 확인되기도 하였다(Rogozin and Diaz, 2004).

3-3. SHM 과정에 관여하는 특별한 효소의 존재

SHM 과정이 일반적으로 일어나는 무작위적 돌연변이와 다른 또 하나의 특징은 그 과돌연변이 현상을 조절하는 효소가 따로 존재한다는 것이다. 1990년대까지만 해도 신다윈주의 학자들은, 항체유전자에 돌연변이가 다른 세포보다 더 많이 유발되는 현상은 SHM 과정을 유도하는 특별한 효소의 작용에 의한 것이라기보다는, 돌연변이가 일어난 DNA를 회복시켜주는 기능을 선택적으로 억제했기 때문이라고 주장하였다(Peters and Storb, 1996). 착오유발 DNA 중합효소(error-prone DNA polymerase)로 항체유전자에 돌연변이가 일어나고 DNA 회복 기작에 의해 약간의 돌연변이는 회복된다고 설명했다. 항체유전자와 연관된 DNA 회복시스템으로는 뉴클레오티드 절제회복(nucleotide excision repair, NER)과 오결합 회복(mismatch repair, MMR)이 있다. NER은 자외선 등으로 손상된 DNA를 회복시키는 것으로 알려져 있다. 그러나 NER과 관련된 유전자를 킥아웃(knock-out)시킨 마우스를 가지고 실험한 결과를 통해 NER과 SHM 사이에는 연관성이 별로 없다는 것이 밝혀진 바 있다(Kim and Storb, 1998). 이와 유사한 방법의 실험을 통해서 MMR은 항체유전자에 돌연변이를 처음으로 유발하는 데에는 필요하지 않지만, 처음으로 만들어진 돌연변이의 조정에 관여하면서 돌연변이율을 높여주는 것으로 추정되고 있다(Kim and Storb, 1998). 뿐만 아니라, 2000년대에 들어와 관련 연구들이 활발하게 진행되면서 SHM 과정과 관련된 효소들이 속속 밝혀지고 있다(Masuda et al., 2005). 앞서 언급한 것처럼, SHM 과정은 B 세포에서만 발현되는 것으로 알려진 AID라는 효소에 의해 시작된다(Diaz et al., 2003). 이 효소는 B 세포 성숙과정에서 활성화되어야만 하며 B 세포에서 이 작업만을 수행하는 것으로 밝혀졌다. 그리고 여러 개의 DNA 중합효소(DNA polymerase)의 활성화로 돌연변이가 일어

나게 된다. 예를 들면, DNA 중합효소 η (Pol η)는 A-T에 돌연변이를 일으키며, DNA 중합효소 θ (Pol θ)는 C-G에 돌연변이를 일으킨다(Masuda et al., 2005). 지금까지 DNA 중합효소는 대략 10가지 정도가 발견되었는데, 대부분의 다른 DNA 중합효소는 거의 모든 세포에서 발견되는 반면, 사람과 쥐에서 Pol θ 를 발현하는 유전자인 *Polq*의 mRNA는 거의 배중심의 B 세포에서만 풍부하게 발견되었다. 즉 *Polq*는 사람과 쥐의 면역세포에서 특이적으로 발현되는 특성을 가지고 있으면서 면역세포에서의 특징적인 일을 수행하는 것으로 볼 수 있다. 이러한 일련의 발견들을 종합해보면 항체유전자의 돌연변이와 SHM 과정이라는 현상은 결코 무작위적으로 우연히 발생하는 현상이 아님을 쉽게 알 수 있다. 즉 본질상 자연선택 진화모델로 사용될 수 없다는 것이다. 오히려 SHM 과정에 관련되는 효소 시스템은, 목적하는 면역반응을 달성하기 위해 의도적으로 유도되는 현상의 특징을 분명하게 보여주는 것임에 주목할 필요가 있다. 또한 특정 세포에서만 특정한 효소가 발현이 되어 어떤 특정 현상을 유발하고 있는 특징을 볼 때, 그 세포의 발달 과정은 임의적인 선택과정이 아닌 설계되고 계획된 발생학적 과정으로 해석되는 것이 더 타당하다고 하겠다.

3-4. 서로 다른 생식계열로부터의 B 세포가 같은 항원에 노출되었을 때 생산하는 항체의 동일성

각기 다른 생식계열로부터 얻어진 항체유전자들이라도 같은 항원에 노출이 되고 선택(selection)되어진 항체들을 보면 항체들 간의 유사성이 매우 높다는 사실이 최근 밝혀졌다(Pauyo et al., 2005). 이 연구는 항원으로 다이케톤 합텐(diketon hapten)을 담체(carrier) 단백질과 연결시킨 것을 사용하여 서로 다른 6종류의 단일클론 항체(monoclonal antibody)를 얻는 방법으로 수행되었는데 연구결과를 소개하면 다음과 같다. 각각 다른 생식계열로부터 얻어진 6종의 B 세포를 같은 항원에 노출시키면서 성숙시킨 후, 각 세포가 생산한 항체의 V 영역에 대한 아미노산 서열을 비교하였다(Table 1). 놀랍게도 각 서열 간에는 40~50%의 동일성(identity)이 나타났으며, 가장 높게는 76.1% 수준까지 동일성이 나타났다.

Table 1. 항체 중사슬 V 영역에서의 동일성(% , Pauyo et al., 2005)

단일클론 항체	84G3	38C2	3.22	2c26.1	2c22.1	A3.1.1
84G3	-	44.1	70.5	57.1	40.2	41.1
38C2		-	44.1	41.4	46.8	48.6
3.22			-	52.5	49.6	49.6
2c26.1				-	46.2	47.9
2c22.1					-	76.1
A3.1.1						-

이러한 실험결과는 돌연변이의 축적이 생물체에 다양성을 유발한다는 진화론적 이론과는 완전하게 배치됨을 보여준다. 공통조상으로부터 생물학적 정보가 쌓이면 당연히 다양성이 증가할 것이라고 가정하는 신다윈주의 진화이론은 B 세포의 성숙과정 현상과는 논리적으로 전혀 들어맞지 않는다는 사실을 알 수 있는 것이다. SHM 과정은 생명체 외부의 다양한 항원에 대해서 생식계열의 한정된 유전정보를 다양화시키는 메커니즘이기는 하지만, 동일한 항원에 대해서는 서로 다른 생식계열의 유전자를 가지고 있던 B 세포에서 일어난 돌연변이의 결과 오히려 다양성이 줄어들면서 유사한 항체를 발현하게 됨을 알 수 있다. 신다윈주의 진화이론에서는 돌연변이는 무조건 다양성을 증가시키는 작용이라고 설명되어진다. 그러나 이러한 결과를 종합하면 SHM 과정은 무조건 다양성을 증가시키는 것이 아니라 항원을 공격하는 항체를 만드는 특정한 목적을 갖는 작용이라고 보는 것이 더 타당하다는 사실이다. B 세포 성숙과정은 적절한 시간 내에 극적으로 고친화력의 항체를 생산하는 것으로 맞추어져 있다. B 세포에서 특정한 항원과의 고친화력 결합이 가능한 항체를 만드는 과정은 자연적이고 무작위적이라고 보는 것보다는 오히려 우리 몸을 외부로부터 지키기 위해 프로그램화되어있으며 시스템적으로 설계되었다고 보는 것이 더 설득력이 있음을 알 수 있는 것이다.

3-5. 기타의 현상을 통한 부적절성 분석

한편, 친화력 성숙 과정의 결과로 항원과의 결합 친화력이 높아질수록 생식계열의 유전자로부터 유도된 구조적 이질성(conformational heterogeneity)이 점차적으로 줄어드는 현상에도 주목하여야 한다. SHM 과정으로 돌연변이가 진행될수록 항체의 V 영

역 결합부위는 항원의 분자구조와 맞아 들게 되며, 반면 유연성은 줄어들게 되는데, 이러한 사실은 면역반응의 다양한 단계에서 항체의 구조를 분석함으로써 확인되었다 (Manivel et al., 2000). 즉, 낮은 친화력과 넓은 선택력(broad selectivity)을 가지고 항원과 결합하는 미숙한 항체는 유연성을 가지고 있는 반면에, SHM 과정을 거친 항체는 좁은 선택력을 가지고 100~1000배 정도의 높은 친화력으로 항원과 결합하며 생식 계열의 항체보다 결합부위의 구조가 훨씬 단단해지는(rigid) 것이다.

그리고 항체유전자를 만드는 과정 중에서 실수가 일어나면 여러 가지의 질병을 초래하게 된다는 사실도 B 세포 성숙기작이 진화론적 자연선택 모델로서 부적합함을 보여준다. 항체유전자 형성과정에 문제가 생기면 당연히 백혈병이나 악성 림프종과 같은 질병을 유발하게 되며, 또한 DNA 중합효소 η 의 결손으로 항체유전자의 A-T 돌연변이가 거의 일어나지 않는 사람은 피부 건조증(xeroderma pigmentosum)과 같은 질병에 걸리게 된다. 이러한 병리학적 현상을 다른 각도로 해석한다면 B 세포 성숙과정은 진화의 모델이 아니라 명백한 설계특성을 보여주는 것임을 추론할 수 있게 된다. 즉, 돌연변이가 일어나지 않으면 질병에 걸리게 된다는 이율배반성이 우리에게 보여주는 것은 두 가지로 정리된다. 첫째로 B 세포 성숙과정을 이용한 신다윈주의 자연선택 진화모델은 논리적으로 모순이라는 점이며, 둘째로는 B 세포 성숙과정은 외부 항원으로 부터 몸을 보호하기 위한 치밀한 설계의 결과 장치이며 그 장치의 오류는 곧 생존에 위협이 된다는 사실이다.

III. 결론

B 세포 성숙기작을 신다윈주의 자연선택 진화모델로 제시하고 있는 진화론적 관점은, 생물체에서 일어나는 돌연변이 중 기능적으로 유익을 줄 수 있는 것들에 의해 생물체의 적응과 선택에 있어 유리한 방향으로의 변화가 일어날 수 있다는 믿음에 근거하고 있다. 이러한 생물진화론적 관점에 대하여 두 가지 측면에서 그 타당성의 문제를 제기할 수 있다. 첫째는 보다 일반적인 논점으로서, B 세포 성숙기작의 SHM 과정은 체세포에서의 돌연변이 현상으로 생식세포에서의 돌연변이를 전제로 하는 진화의 메커니즘과는 명백하게 구별되어야 한다는 점과 유익한 돌연변이(beneficial mutation)가

생물체의 선택에 영향을 줄 수 있다는 과학적(집단유전학적) 결론이 내려지지 않았다는 점이며, 두 번째로는 B 세포 성숙기작 자체에 대한 논점으로, SHM 과정이 보여주는 분자적 현상 특성들이 돌연변이의 무작위성이 아닌 분명한 목적성과 프로그램화된 시스템 특성을 보여준다는 점이다. 보다 구체적으로 문제점을 살펴본다면 다음과 같다.

우선, 체세포의 돌연변이는 환경변화에 따른 획득형질로서 다음 세대로 유전되지 않기 때문에 결국 종의 변화에는 전혀 영향을 줄 수 없으며, 따라서 생식계열 세포의 돌연변이만이 진화의 메커니즘으로 적용될 수 있다는 것이 생물진화론의 기본 개념이다. 그러나 B 세포 성숙기작의 SHM 과정은 체세포에서 일어나는 돌연변이 현상이라는 점에서 자연선택 진화 모델로 적합하지 않다. 또한 생물진화론에서 설명하는 진화 메커니즘에 의하면, 진화를 유도하는 돌연변이는 유익한 돌연변이(beneficial mutation) 혹은 기능획득 돌연변이(gain-of-function mutation)로서, 원래 생물체가 살아남는데 도움이 될 뿐만 아니라 새로운 생물종을 분리해내는 원동력이 된다. 자연선택과 돌연변이 간의 연결을 근간으로 하고 있는 신다윈주의적 논리에 따르면 자연선택을 가능하게 하는 분자수준의 근원현상이 바로 기능획득 돌연변이가 되는 것이다. 하지만 실제 관찰되는 기능획득 돌연변이의 빈도가 매우 낮다는 점 때문에 심지어 진화론적 집단유전학자들조차도 유익한 돌연변이가 자연선택을 위한 메커니즘으로서 실효적이지 않다는 의문을 종종 제기해왔다. 즉, 생물체에서 일어나는 유익한 돌연변이의 발생빈도는 너무 낮아서 실제 측정 자체가 어렵다는 것과(Bataillon, 2000), 대부분의 돌연변이들이 선택에 대해서 거의 중립적(nearly neutral)인 가운데 유익한 돌연변이는 매우 드물게 일어난다는 점으로부터 유익한 돌연변이들은 본질적으로 자연선택에 의해 선택될 수 없는 것들이어서 결국 생물집단으로부터 모두 사라질 수밖에 없다는 것이다(Kimura, 1979). 형질전환 식물체를 효율적으로 육종해낼 수 있는 ‘유전자 총(gene gun)’ 기술로 유명한 코넬대학(Cornell University)의 존 샌포드(John C. Sanford)는 돌연변이는 결코 새로운 생물종을 진화시켜낼 수 없음을 논리적으로 증거하기도 하였다(Sanford, 2005). 인공적인 돌연변이를 일으켜 개량된 기능의 식물종을 얻어내는 연구에 평생을 바친 그의 결론은 “선택은 유전자 수준에서는 작용하지만, 유전체(genome)의 수준에서는 결코 작용할 수 없다”는 사실이었다. 유익한 돌연변이와 관련하여 제기되는 이러한 유전학적 문제점들로 미루어볼 때, B 세포 성숙기작이 유익한 기능획득

돌연변이를 통해 자연선택 진화의 전형을 보여준다고 주장하는 이론은 과학적 타당성이 매우 미흡함을 알 수 있다.

본 고찰에서 우리는 B세포 성숙과정의 친화력성숙 메커니즘 중 SHM 과정으로 인해서 항체의 항원에 대한 친화력이 향상되고 더 효율적으로 면역작용을 수행할 수 있게 되는 현상에 대해 살펴보았다. 항체의 V 영역에서 일어나는 과도한 돌연변이는 오히려 항체의 다양성을 현저하게 줄이는 결과를 초래하고 있으며, 이러한 현상을 담당하는 특정 효소들이 존재하고 있음도 확인하였다. 돌연변이에 의해 생물체에 발생할 수 있는 변이(variation)를 고려한다면 두 가지 형태, 즉 무작위적인 변이(random variation)와 설계된 변이(designed variation)가 존재함을 알 수 있다. 자동차를 예로 들어 비유한다면, 무작위적인 변이란 시간이 흐르면서 녹슨 것, 소음, 굵힌 자국 같은 것들처럼 자동차에서 일어날 수 있는 변화와 같은 변이라 할 것이다. 당연히 이러한 변이는 자동차를 더 나은 형태로 변화시킬 수 없다. 또 다른 형태의 변이, 즉 설계된 변이란 자동차의 기능을 유지 또는 향상시키는데 유용한 변화와 같은 변이라 할 수 있다. 파손된 부품을 교체하면서 자동차의 기능을 유지할 수도 있고 기능 향상을 위해 어떤 옵션을 추가할 수도 있을 것이다. 일종의 의도된, 즉 설계된 변화라고 할 수 있다. 그러나 이 의도된 변화는 특정한 목적을 가지고 특정한 위치에서 특정한 메커니즘으로 일어나야 하며 그 변화를 담당하는 장치도 마련되어야 한다. 우리가 살펴본 B 세포 성숙기작과 SHM 과정은 바로 그러한 의도된 변화의 모든 조건을 만족하는 설계된 변이의 전형임을 알 수 있다. 그러한 설계된 변이는 생물체의 진화와는 전혀 관련성이 없다. 자동차에 의도적으로 설계된 변화를 준다 하더라도 자동차를 비행기로 바꾸어 놓을 수는 없는 것처럼, 자연계에서 일어나는 어떠한 형태의 돌연변이나 선택에 의해서도 생물종을 새로운 생물종으로 바꾸어 놓는 시스템 수준의 변화는 아무리 오랜 시간을 부여하더라도 결코 일어날 수 없는 현상이다. B 세포 성숙기작은 본질적으로 무작위적인 돌연변이와는 완전하게 다른 특성을 가진, 효율적인 면역작용이라는 목적이 뚜렷한 일종의 설계특성을 보여주는 시스템적 현상임을 분명하게 보여주고 있다. 그러한 B 세포 성숙기작을 신다윈주의 자연선택과 생물체 진화의 모델로 삼는 것은, B 세포 성숙기작이 보여주는 적응 및 친화력 향상과 클론 선택이라는 현상으로부터 진화론적 과정과의 유사성만을 부각시키고 실험과학적 방법으로 관찰된 분자적 메커니즘을 간과한 잘못된 적용임을 알 수 있다. 모든 진화이론이 공통적으로 그러하듯이,

진화라는 대전제를 우선 결론으로 못 박아놓고 그 결론에 맞도록 모든 추론을 집중시키는 이른바 연역적 논리전개 방식은 B 세포 성숙기작 진화모델 이론에서도 동일하게 적용되고 있음을 확인할 수 있는 것이다.

“이 논문은 다른 학술지 또는 간행물에 게재되었거나 게재 신청되지 않았음을 확인함”

참고문헌

- Abbas, A. K., A. H. Lichtman and S. Pillai (2011). *Cellular and Molecular Immunology*. (7th ed.). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Bataillon, T. (2000). "Estimation of spontaneous genome-wide mutation rate parameters: whither beneficial mutations?" *Heredity* 84. 497-501.
- Brindle, N. P., J. E. Sale, H. Arakawa, J. M. Buerstedde, T. Nuamchit, S. Sharma and K. H. Steele (2013). "Directed evolution of an angiopoietin-2 ligand trap by somatic hypermutation and cell surface display." *Journal of Biological Chemistry* 288. 33205-33212.
- Chaudhuri, J. and F. W. Alt (2004). "Class-switch recombination: interplay of transcription, DNA deamination and DNA repair." *Nature Reviews Immunology* 4. 541-552.
- Diaz, M., M. Ray., L. J. Wheeler, L. K. Verkoczy and C. K. Mathews (2003). "Mutagenesis by AID, a molecular critical to immunoglobulin hypermutation, is not caused by an alteration of the precursor nucleotide pool." *Molecular Immunology* 40. 261-268.
- French, D. L., R. Laskov and M. D. Scharff (1989). "The role of somatic hypermutation in the generation of antibody diversity." *Science* 244. 1152-1157.
- Gorski, J., P. Rollini and B. March (1983). "Somatic mutations of immunoglobulin variable genes are restricted to the rearranged V gene." *Science* 220. 1179-1181.
- Jacob, J., G. Kelsoe, K. Rajewsky and U. Weiss (1991). "Intraclonal generation of antibody mutants in germinal centres." *Nature* 354. 389-392.
- Kim, N. and U. Storb (1998). "The role of DNA repair in somatic hypermutation of immunoglobulin genes." *Journal of Experimental Medicine* 187. 1729-1733.
- Kimura, M. (1979). "Model of effective neutral mutations in which selective constraint is incorporated." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 76. 3440-3444.
- Lebecque, S. G. and P. J. Gearhart (1990). "Boundaries of somatic mutation in rearranged immunoglobulin genes: 5' boundary is near the promoter, and 3' boundary is approximately 1 kb from V(D)J gene." *Journal of Experimental Medicine* 172. 1717-1727.
- Manivel, V., N. C. Sahoo, D. M. Salunke and K. S. Rao (2000). "Maturation of an antibody response is governed by modulations in flexibility of the antigen-combining site." *Immunity* 13. 611-620.
- Masuda, K., R. Ouchida, A. Takeuchi, T. Saito, H. Koseki, K. Kawamura, M. Tagawa, T. Tokuhisa, T. Azuma and J. O-Wang (2005). "DNA polymerase θ contributes to the generation of C/G mutations during somatic hypermutation of Ig genes." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102. 1151-1156.

- States of America* 102. 13986-13991.
- Max, E. E. (2001). *The evolution of improved fitness*. <http://www.talkorigins.org/faqs/fitness>. (검색일 2013.10.22)
- Neubueger, M. S. (2002). "Antibodies: a paradigm for the evolution of molecular recognition." *Biochemistry Society* 30(4). 341-350.
- Paulyo, T., G. J. Hilinski, P. T. Chiu, D. E. Hansen, Y. J. Choi, D. I. Ratner, N. Shah-Mahoney, C. A. Southern and P. B. O'Hara (2005). "Genetic and fluorescence studies of affinity maturation in related antibodies." *Molecular Immunology* 43. 812-821.
- Peters, A. and U. Storb (1996). "Somatic hypermutation of immunoglobulin genes is linked to transcription initiation." *Immunity* 4. 57-65.
- Rajewsky, K., I. Förster, and A. Cumanó (1987). "Evolutionary and somatic selection of the antibody repertoire in the mouse." *Science* 238. 1088-1094.
- Rogozin, I. B. and M. Diaz. (2004). "Cutting edge: DGYW/WRCH is a better predictor of mutability at G:C bases in Ig hypermutation than the widely accepted RGYW/WRCY motif and probably reflects a two-step activation-induced cytidine deaminase-triggered process." *Journal of Immunology* 172. 3382-3384.
- Sanford, J. C. (2005). "All-powerful selection to the rescue?" in Sanford J. C. (Ed.) (2005). *Genetic Entropy & the Mystery of the Genome*. New York: Ivan Press.
- Shen, H. M., A. Peters, B. Baron, X. Zhu and U. Storb (1998). "Mutation of BCL-6 gene in normal B cells by the process of somatic hypermutation of Ig genes." *Science* 280. 1750-1752.
- Simon, E. J., J. L. Dickey and J. B. Reece (2013). "The body's defenses" in Simon, E. J., J. L. Dickey and J. B. Reece (Ed.) (2013). *Essential Biology with Physiology*. (4th ed.). San Francisco: Pearson Education Inc.
- Villartay, J. P., A. Fischer and A. Durandy (2003). "The mechanisms of immune diversification and their disorders." *Nature Reviews* 3. 962-971.
- Wang, L., W. C. Jackson, P. A. Steinbach, R. Y. Tsien (2004). "Evolution of new nonantibody proteins via iterative somatic hypermutation." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101. 16745-16749.

ABSTRACT

A Christian Critical Perspective on the Application of B-cell Maturation Mechanism to the Evolution Theory of Improved Fitness

Na-Yeon Lee(Mississippi State University)

Chang-Kee Hyun(Handong Global University)

As a favored model for explaining the evolutionary mechanism associated with improved fitness, somatic hypermutation (SHM) and selection of antibody genes in the process of B cell maturation are being suggested. However, based on the fact that SHM process is composed of many specific reactions and components, it cannot be an example of successive round of mutation and selection, which is the main theme of evolution theory of neo-Darwinism. Recent researches on SHM have showed that the process of somatic mutation in B cells is not only cell-specific but immunoglobulin-gene specific and is the mutations of immunoglobulin variable genes restricted to the rearranged V regions. It has been also found that a specific enzyme, activation-induced cytidine deaminase (AID), is responsible for SHM at specific motif within boundaries of rearranged immunoglobulin genes and DNA polymerase θ (Pol θ) is specifically required for the AID-triggered process. All of these findings suggest that SHM process in B cell maturation is a typical example of ‘designed (intended)’ mutation with a specific purpose, not random mutation, which indicates that SHM shows a characteristic of intelligent design and is not suitable for being used as an evidence model of improved fitness in evolution process.

Key words: B cell maturation, somatic hypermutation, neo-Darwinism, natural selection, mutation, intelligent design