

Essential Cell Biology

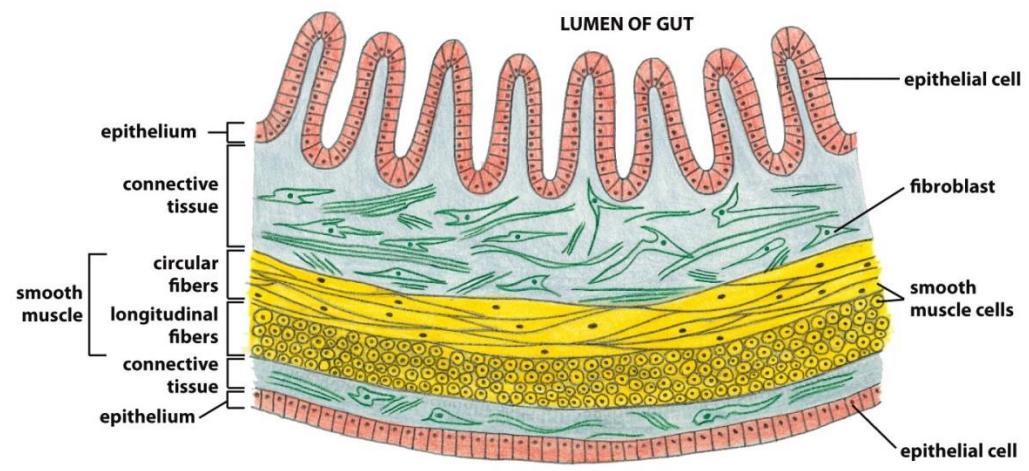
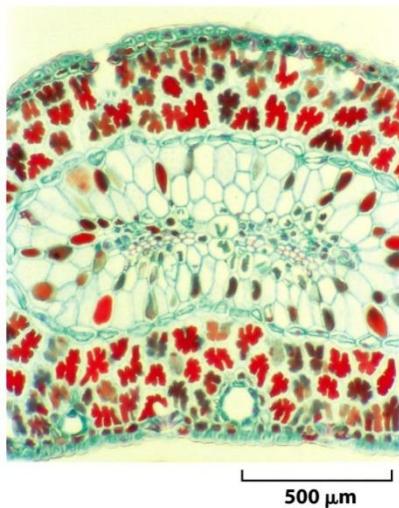
Third Edition

Chapter 20

Cellular Communities: Tissues, Stem Cells, and Cancer

20장 조직과 암

- 다세포생물의 대부분 세포는 신경조직, 근육조직, 상피조직, 결합조직과 같은 조직이라 불리는 협동적인 집합체를 구성하고 있다.
- 조직은 세포골격 필라멘트의 망상구조를 갖는 세포와 세포가 자신의 주변에 분비하는 세포외기질(ECM)으로 구성되어 있다.
- 세포와 세포는 서로 부착되어 있거나 세포외기질을 매개로 서로 결합됨
- 돌연변이 세포의 비정상적인 활동에 의한 불균형은 암별현과 관련이 있음



세포외 기질과 결합조직

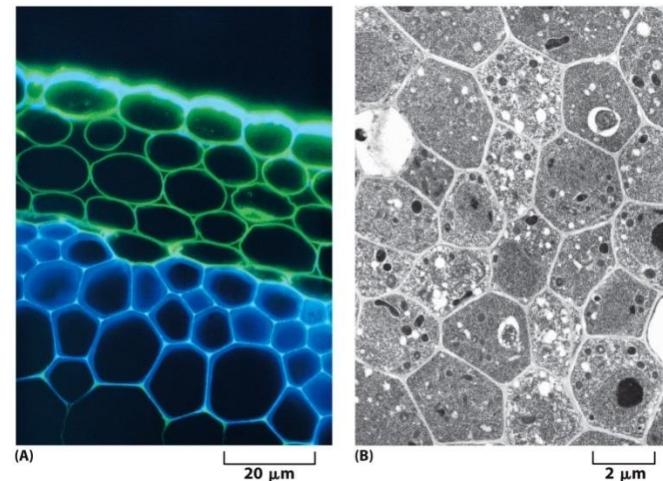
- 식물과 동물은 독립적으로 다세포 생물로 진화해 왔으며, 이들 조직은 서로 다른 방법으로 만들어 진다.

식물

- 식물조직의 강도는 세포를 둘러싸고 모양을 결정해 주는 세포벽으로부터 나온다.
- 세포는 기질의 조성을 조절함 (나무: 두텁고 딱딱, 잎: 얇고 유연함)
→ 그러나 조직구성원리는 동일함

동물

- 세포와 세포외 기질로 구성
- 조직에 따라서 구성성분의 이용방식이 다름
(뼈, 인대: 세포외 기질 풍부, ECM이 기계적 물성에 기여
근육, 표피: 세포외 기질 적음, 세포기질이 기계적 강도를 가짐)



식물세포는 단단한 외부벽으로 둘러싸여 있다.

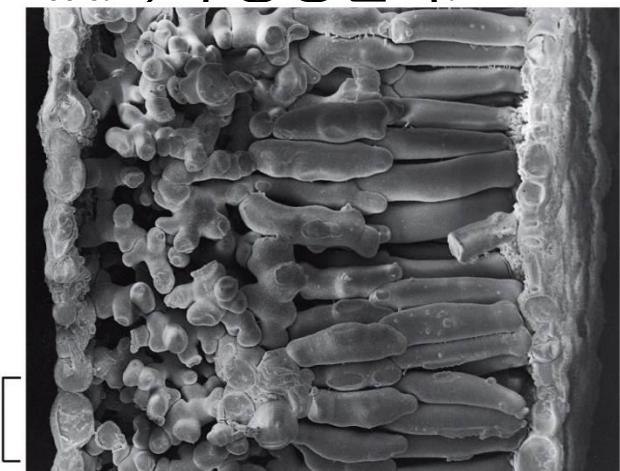
- 식물과 동물은 독립적으로 다세포 생물로 진화해 왔으며, 이들 조직은 서로 다른 방법으로 만들어 진다.
- 식물세포에는 중간필라멘트의 부재로 장력에 대한 저항성이 약함
- 식물세포의 세포벽은 일차적인 지지역할을 하고, 세포 안팎의 삼투압으로 인해 세포가 팽창하여 세포벽까지 밀착되어 견고한 조직을 형성

세포벽형성과정

1. 새로 형성된 세포는 점진적인 세포성장을 가능하게 하는 1차 세포벽 (primary cell wall)을 만든다.
2. 세포안팎의 삼투압에 기인한 팽압(turgor pressure)이 성장을 위한 원동력
3. 일단 성장이 멈추면 1차 세포벽이 두터워지거나 1차세포벽 아래에 다른 조성의 좀 더 견고한 2차세포벽(secondary cell wall)이 형성된다.

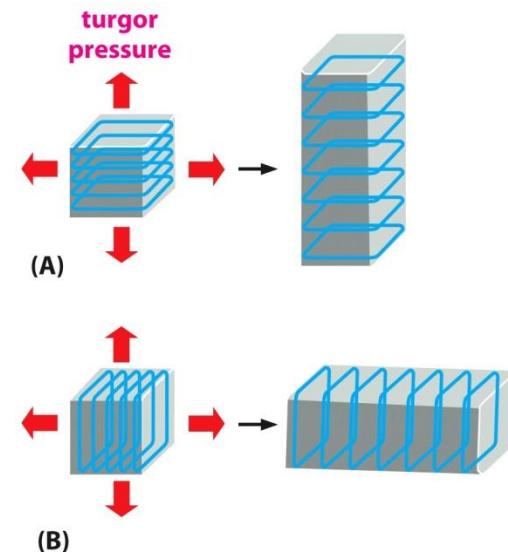
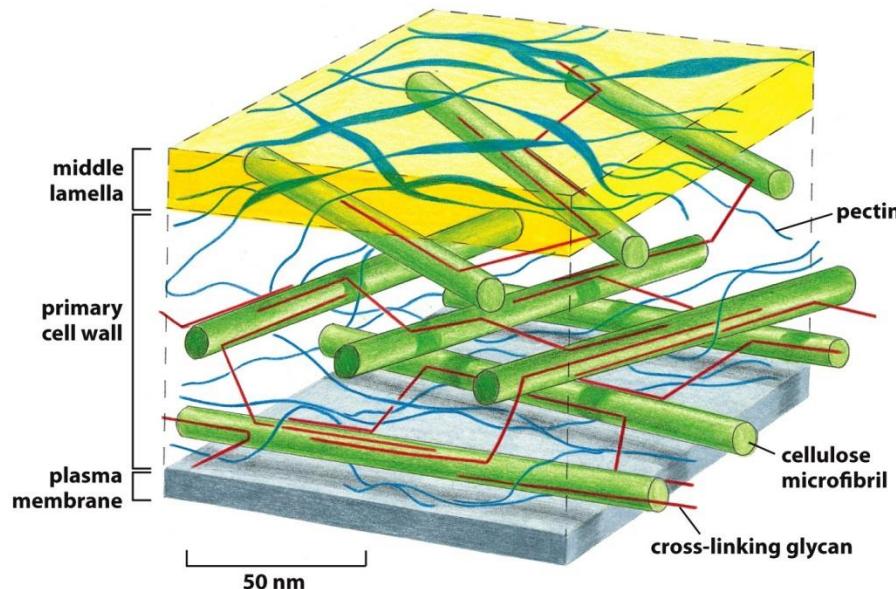
세포벽의 종류

잎표면의 표피세포를 위한 방수성의 왁스 세포벽
줄기 목질부의 두터운 목재성의 세포벽



셀룰로오스섬유는 식물 세포벽에 장력 강도를 제공한다.

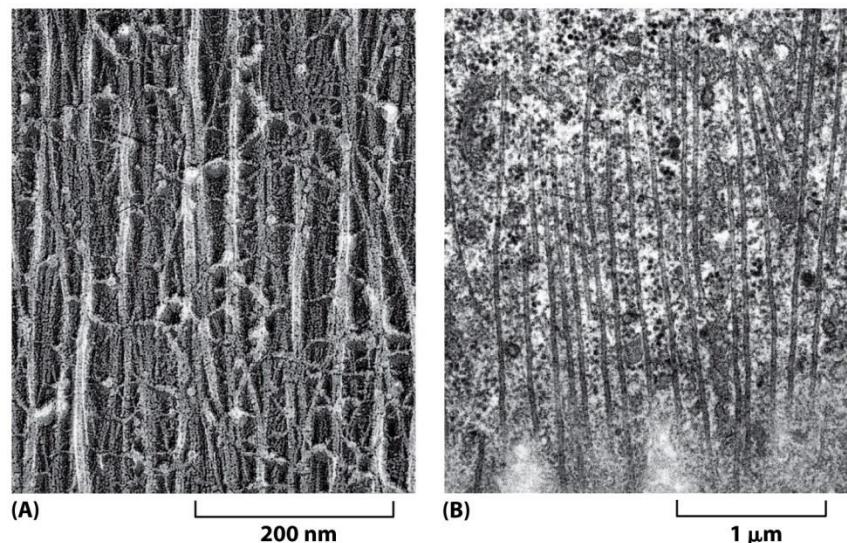
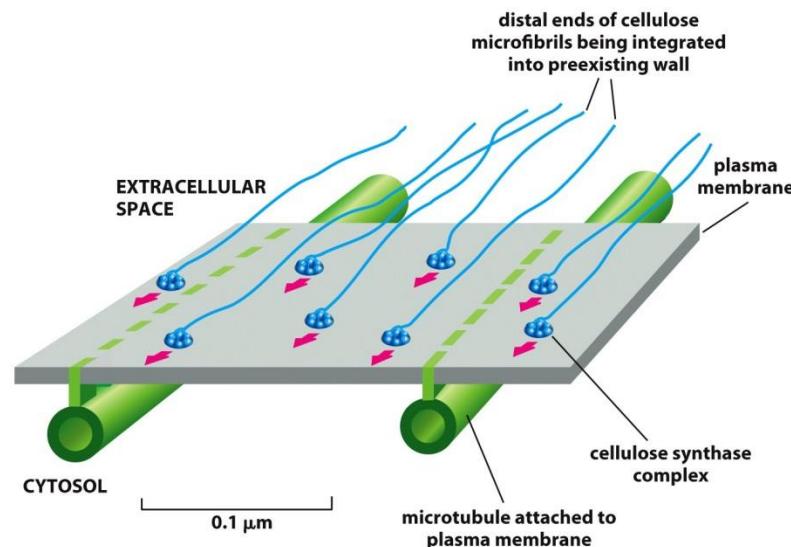
- 식물세포벽은 압력이 가해지는 방향으로 배열된 긴섬유로부터 장력강도를 획득함
 - 다당 셀룰로오스가 다른 다당 및 구조단백질과 결합
 - 목재성 조직은 다른 분자와 교차결합된 리그닌 그물구조
- 셀룰로오스섬유는 잘 늘어나지 않기 때문에 섬유배열 방향이 세포의 성장 방향을 결정함
- 셀룰로오스는 exocytosis로 수송되는 것이 아니라 세포막에 묻혀 있는 효소복합체에 의해 세포의 외부 표면에서 합성됨



셀룰로오스 섬유는 식물 세포벽에 장력 강도를 제공한다.

셀룰로오스 형성과정

- 효소복합체는 막을 가로질러 단당류를 운반하여 막과 결합지점에서 성장하는 중합체에 첨가시킴
→ 셀룰로오스 미세원섬유(microfibril)
- 효소복합체는 막에서 이동하면서 새로운 중합체를 만들어 방향성있는 셀룰로오스 섬유를 합성
- 세포막 아래의 미세소관이 세포바깥의 셀룰로오스 섬유와 동일 방향
→ 효소복합체가 미세소관을 따라서 이동함을 의미



동물의 결합조직은 대부분 세포외기질로 구성된다.

동물조직의 분류: 결합조직, 상피조직, 신경조직, 근육조직
→ 결합조직은 나머지조직과 많은 차이를 보임

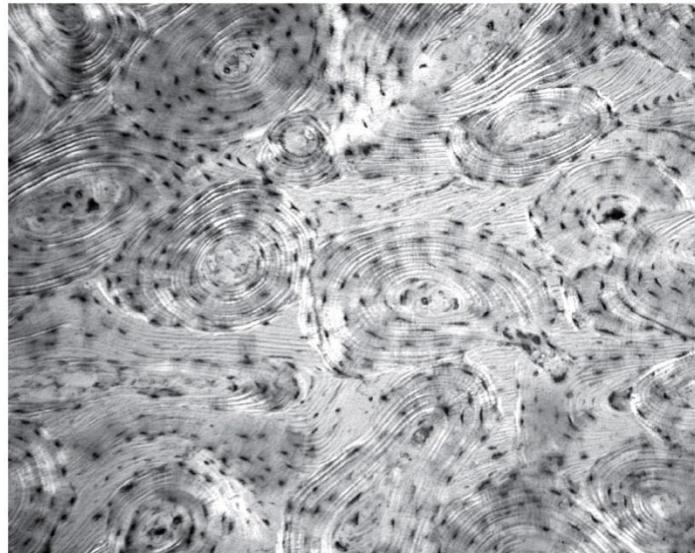
- 결합조직은 세포외기질이 풍부하며 기계적인 부하를 잘 지탱함
- 상피조직은 세포외기질이 적고 세포간에 직접연결되어 있으며 부하도 세포가 직접 감당함

동물결합조직의 종류

- 피부의 진피, 인대 : 강인하고 유연함
- 뼈 : 단단하고 조밀함
- 연골 : 탄력있고 충격 흡수를 잘함
- 안구의 내부 : 젤리처럼 부드럽고 투명함

위의 모든 결합조직이 세포외기질이 풍부하며 ECM을 합성하는 세포는 푸딩속 건포도처럼 퍼져 있음

결합조직의 장력강도는 콜라겐이 담당함



100 μm

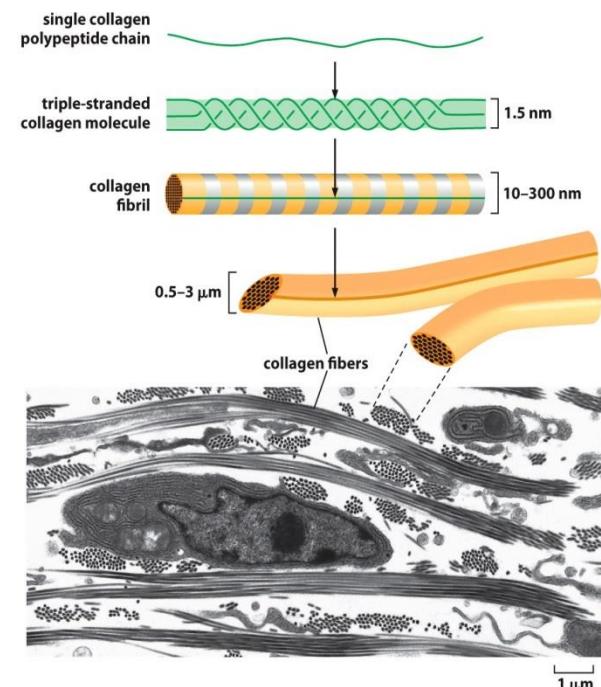
콜라겐은 동물의 결합조직에 장력 강도를 제공한다.

콜라겐은 모든 다세포 동물에서 발견되며 그 종류는 매우 다양하다.

- 포유동물은 서로 다른 조직에서 요구되는 여러 콜라겐변종을 암호화하는 20개의 콜라겐 유전자를 가지고 있음
- 콜라겐은 뼈, 인대, 피부의 주요 단백질 전체 단백질의 20%를 차지함

콜라겐의 구조

- 콜라젠분자: 세 가닥의 콜라겐 폴리펩티드가 서로 꼬여서 형성된 초나선구조
- 콜라겐 원섬유(collagen fibril): 콜라겐분자들이 협동하여 직경 10-300 nm, 길이 수 mm의 가는 전선모양
- 콜라젠험유(collagen fiber): 콜라겐 원섬유가 다발을 형성하여 이루어짐



콜라겐은 동물의 결합조직에 강도를 제공한다.

콜라겐의 결합방식

- 결합조직세포는 원콜라겐(protocollagen)을 분비함
→ 양끝에 부수펩티드의 존재로 원섬유로 조립 불가능
- 세포밖에서 원콜라겐은 콜라겐분해효소(collagenase)에 의해 양끝 펩티드가 제거됨으로서 조립이 일어남
→ collagenase가 결핍될 경우 콜라겐 원섬유가 조립되지 않아 피부 및 여타 결합조직의 장력강도가 약화되어 쉽게 늘어남

조직세포의 활동

- 세포외기질을 제거할 수도 생성시킬 수도 있는 능력을 보유
→ 조직의 성장, 회복, 세포교체에 있어 필수적인 기능
→ 대식세포 같은 이동성세포가 세포외기질을 통과하는데 필요함

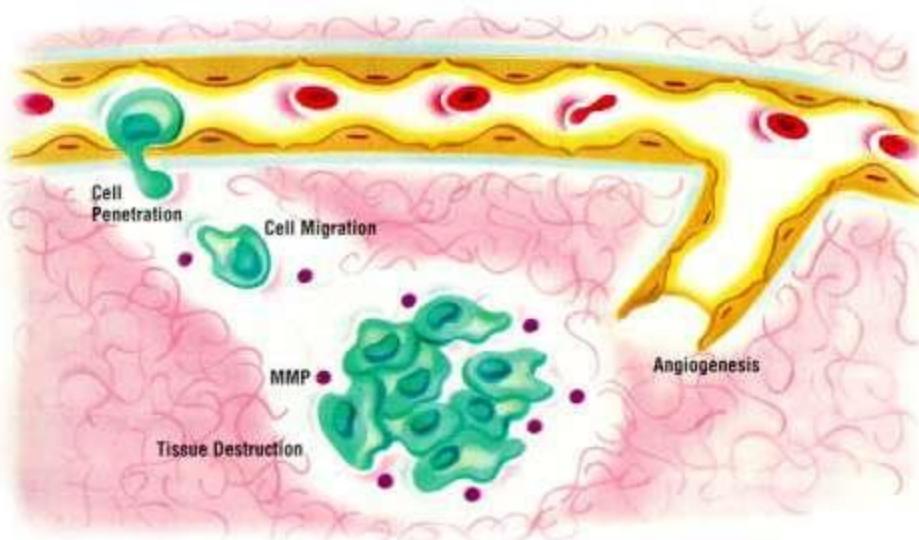
기질 단백질분해효소(matrix protease)

- 관절 내의 연골조직을 파괴하여 관절염 유발
- 암세포가 정상조직으로 침투하도록 도움 → 암전이 유발

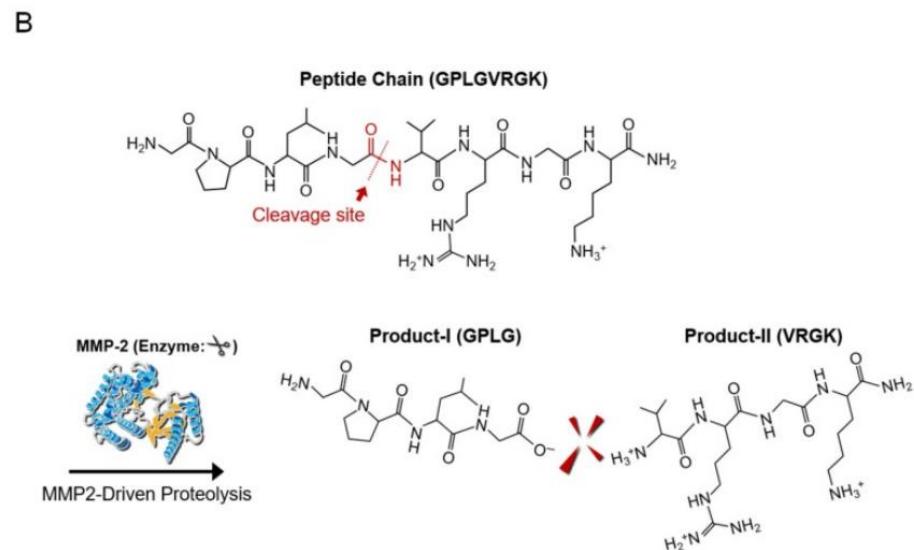
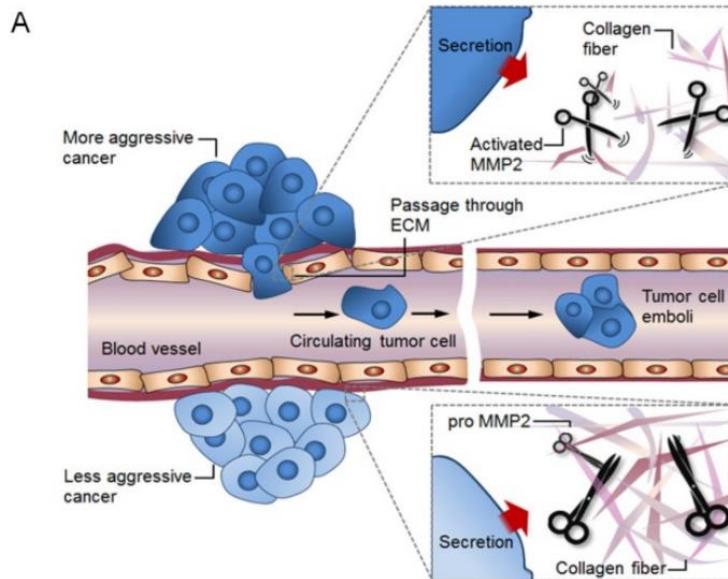
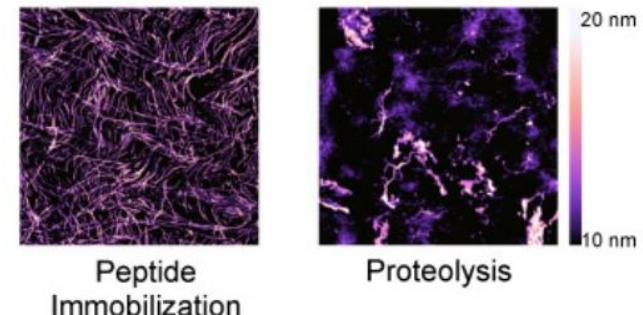
ECM degradation



ECM degradation



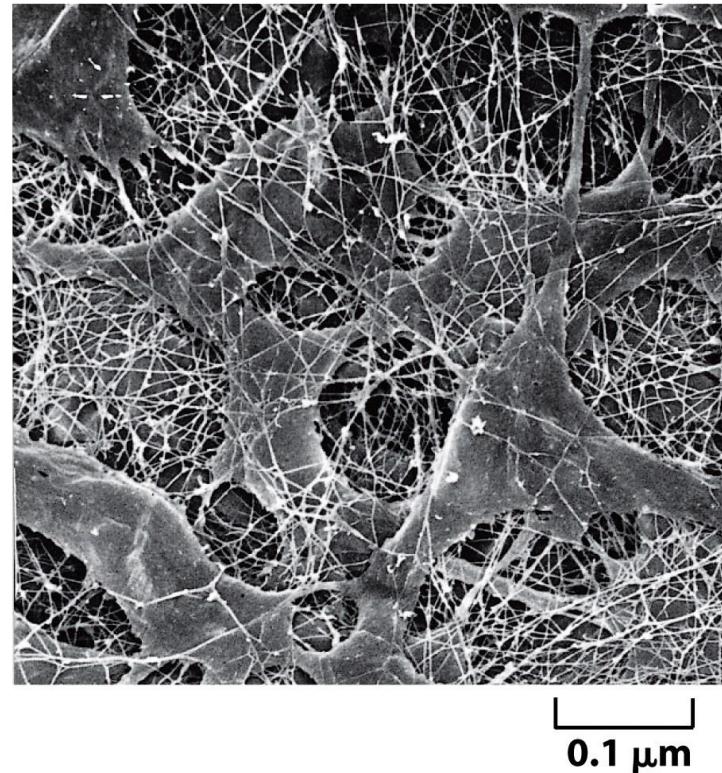
AFM analysis



콜라겐은 동물의 결합조직에 강도를 제공한다.

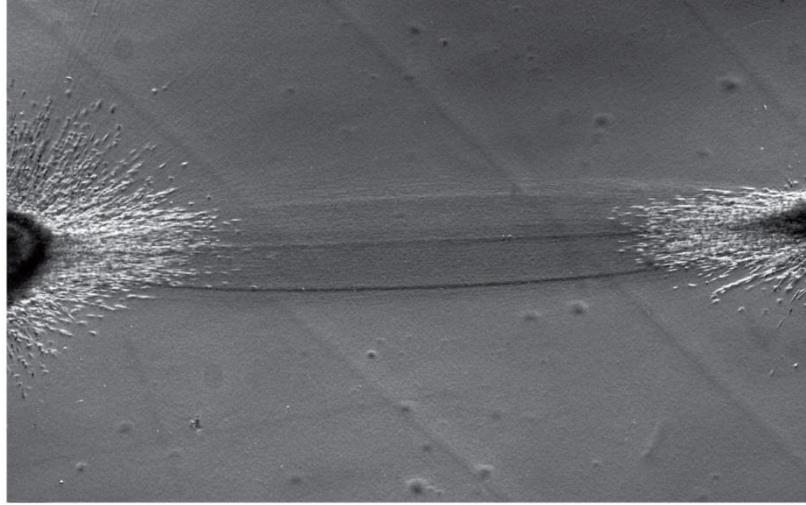
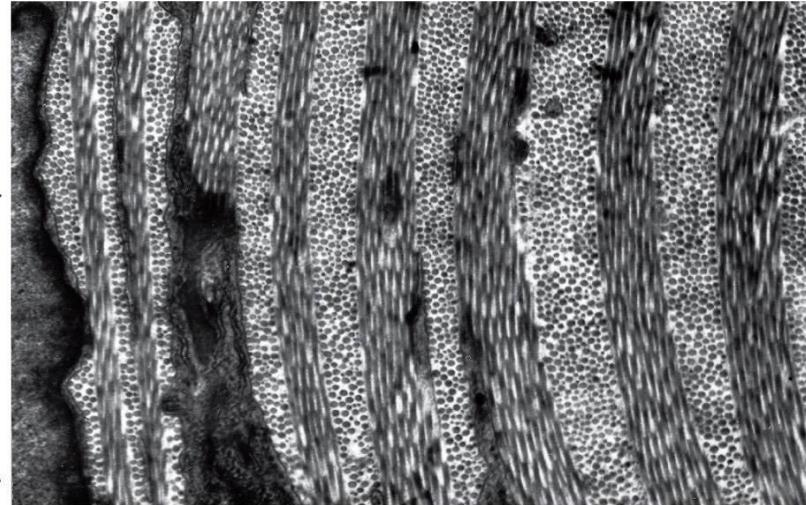
결합조직세포의 명칭

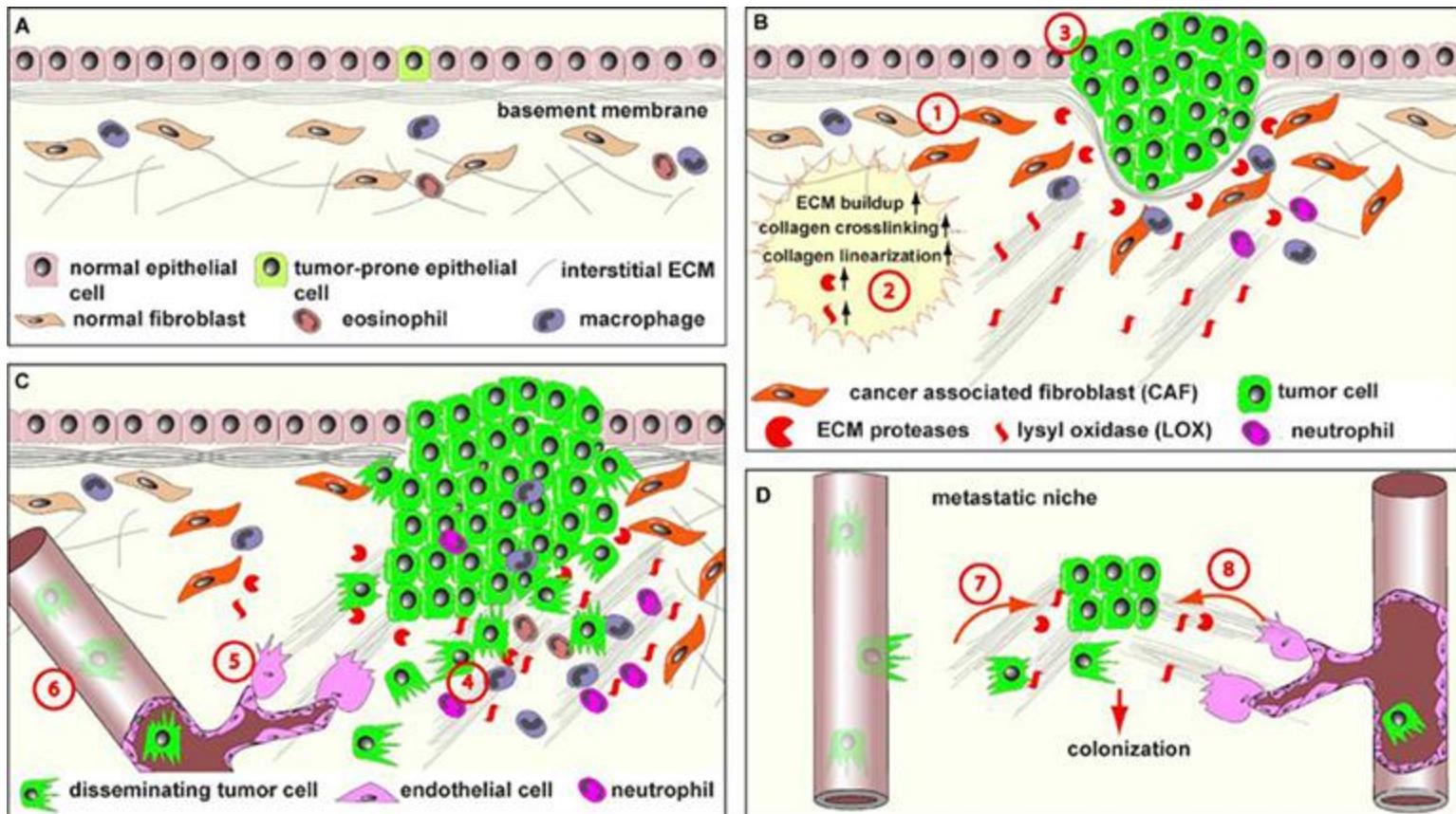
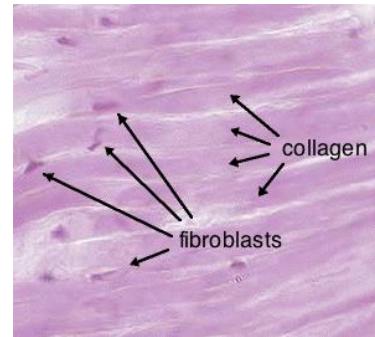
- 섬유아세포(fibroblast): 피부, 인대 등 여러 결합조직
- 골아세포(osteoblast): 뼈
→ 결합조직세포는 콜라겐과 여러 ECM 성분을 만들어 exocytosis에 의해 외부로 분비함



세포는 자신이 분비하는 콜라겐을 배열하는 능력이 있다.

- 정상적인 기능을 위해서 콜라겐 원섬유는 정확히 배열되어야 한다.
→ 피부의 경우 다양한 방향으로의 교차배열층을 형성함
- 결합조직세포는 일정한 방향으로 콜라겐을 쌓아가게 하거나, 순차적으로 재배열함으로써 방향을 조절함
→ 섬유아세포는 콜라겐 섬유의 정렬에 영향을 미치고, 반대로 콜라겐섬유는 섬유아세포의 분포에 영향을 미친다.
- 섬유아세포는 인대나 대부분의 기관을 연결시키는 역할을 하는 결합조직층을 만드는데 있어서 핵심적인 역할을 수행함





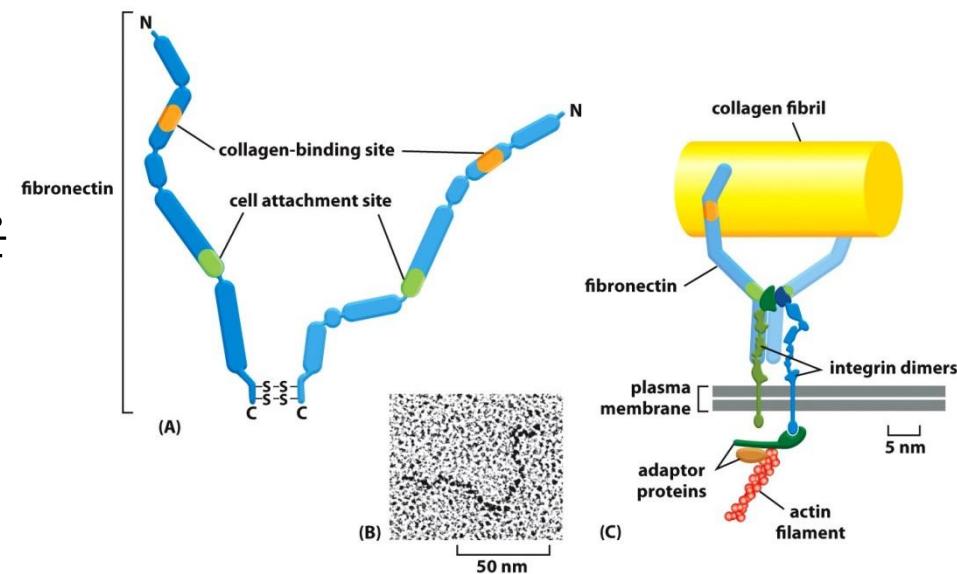
인테그린은 세포 내의 세포골격과 세포외기질을 연결시킨다.

- 세포가 세포외 기질을 잡아당겨 포복운동을 하기 위해서는 일단 세포외 기질에 부착되어야 한다.
- 세포와 콜라젠은 보통은 잘 결합하지 않으므로 매개단백질이 필요하다.

세포와 세포외기질과의 부착방식

- 피브로넥틴(fibronectin)은 콜라겐과 세포간의 결합을 매개한다.
- 세포는 세포막을 관통하는 인테그린이라 불리는 수용체를 매개로 하여 피브로넥틴의 특정 부위에 결합한다.
- 인테그린의 세포외 부위에는 피브로넥틴이 결합하며, 세포기질부위는 액틴필라멘트가 결합한다.

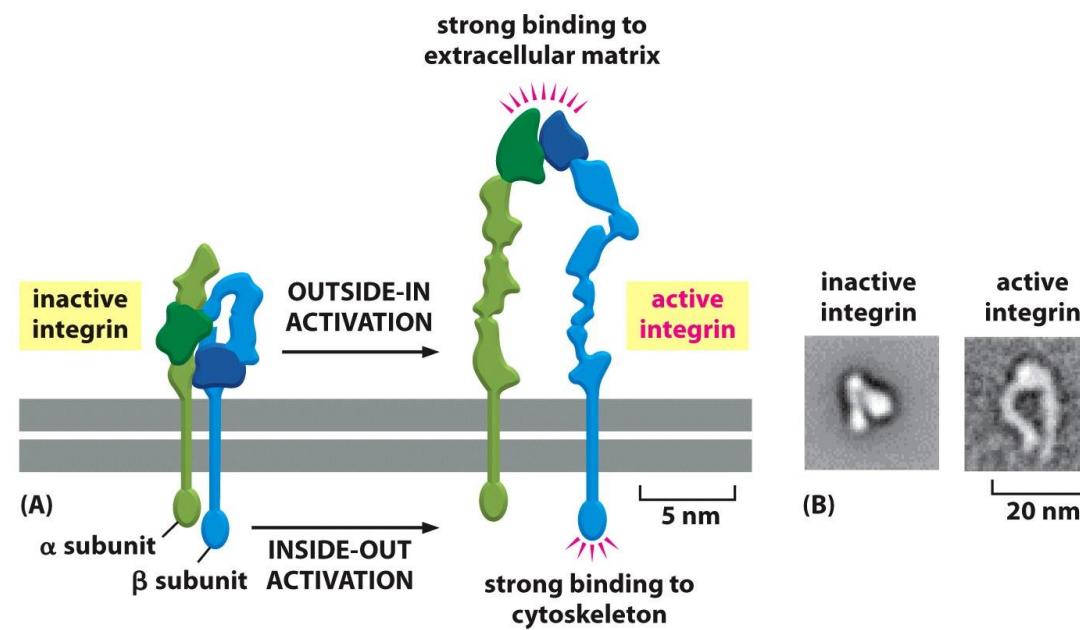
→ 장력이 작용할 때 인테그린은 세포외기질에서 세포골격으로 전달함
→ 인테그린과 세포외기질과의 결합은 인테그린의 세포내부 말단과 접촉된 kinase를 통하여 신호증폭체계를 활성화시킴



인테그린은 세포 내의 세포골격과 세포외기질을 연결시킨다.

인테그린의 역할

- 장력이 작용할 때 인테그린은 세포외기질에서 세포골격으로 전달함
- 인테그린과 세포외기질과의 결합은 인테그린의 세포내부 말단과 접촉된 kinase를 통하여 신호증폭체계를 활성화시킴



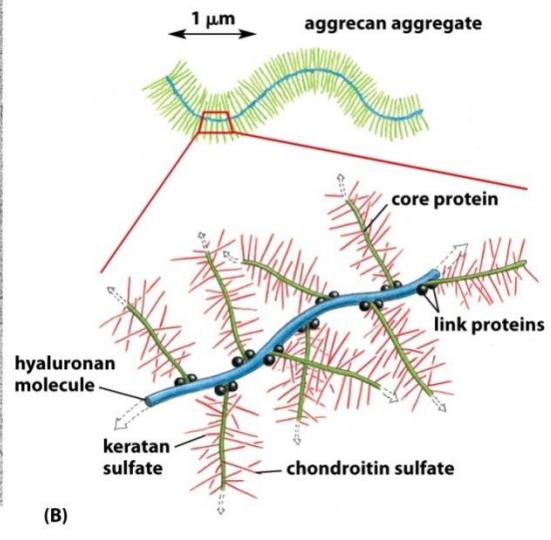
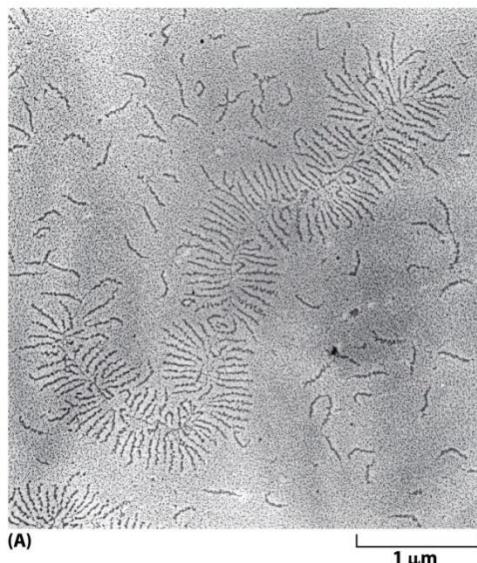
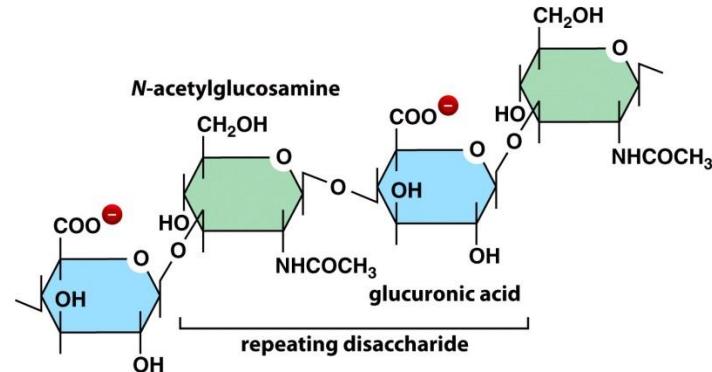
다당류와 단백질의 절은 세포 사이의 간격을 메워주고 압축에 견디게 한다.

콜라겐 (collagen) → 장력강도를 제공

프로테오글리칸 (proteoglycan) → 압축력을 견디며, 공간을 메우는 기능을 수행

프로테오글리칸의 구성

- 프로테오글리칸은 음전하를 띤 다당류복합체인 글리코사미노글리칸 (glycosaminoglycan, GAG)에 연결됨
- 프로테오글리칸은 크기, 모양, 화학 조성이 매우 다양함
- 전형적으로 많은 수의 GAG사슬이 하나의 중심단백질에 부착되어 있으며, 이 단백질의 말단은 다른 GAG에 연결됨 → 병닦는 솔 모양



다당류와 단백질의 절은 세포 사이의 간격을 메워주고 압축에 견디게 한다.

결합조직의 비교

인대, 뼈 : GAG 함량이 적으며, 세포외기질은 다량의 콜라겐으로 구성됨

안구 내부: 다량의 특정GAG, 물, 소량의 콜라겐으로 구성됨

GAG의 특징

- GAG는 강한 친수성을 띠며, 고도로 확장된 구조를 갖고, 질량에 비해 거대한 부피를 차지함
- GAG는 매우 낮은 농도에서도 젤을 형성
- GAG는 하며, 다량의 음전하는 Na이온과 같은 양이온을 끌어들여 삼투현상을 유발하여 다량의 물이 기질로 흡수되도록 함
 - 이를 통해 콜라젠섬유에 의한 장력과 균형을 이루는 팽창압을 형성
 - 연골조직은 다량의 콜라겐과 GAG의 존재로 인해 수백Kg의 압력을 견딤

프로테오글리칸의 기능

- GAG의 한 젤형성으로 물질분자의 이동을 조절하는 필터역할을 수행
- 세포외기질을 통한 세포의 이동을 방해하거나 도움을 주기도 함

상피조직의 박판과 세포 간 결합

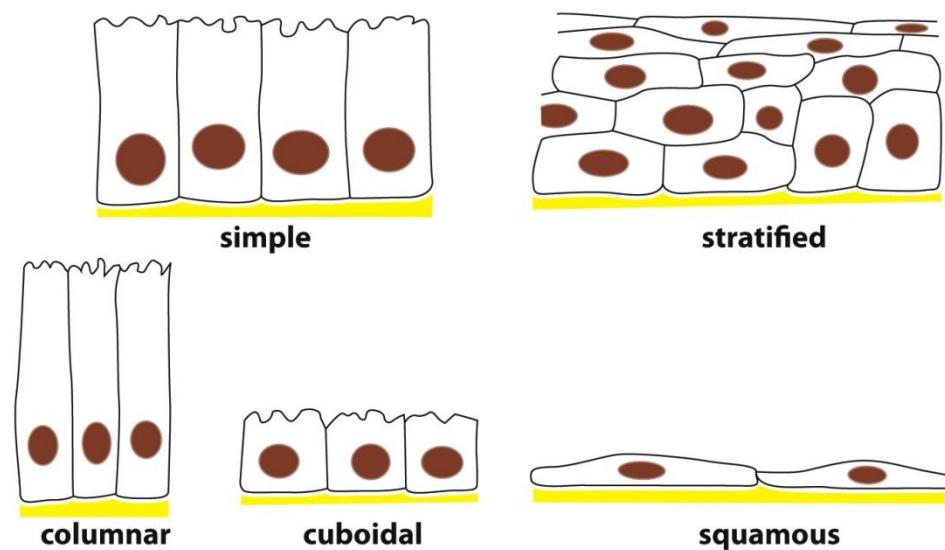
- 척추동물에는 200가지 다른 모양의 세포형태가 존재한다.
→ 대부분 세포는 서로 연결이 되어 다세포 박판을 형성하는 상피가 됨

상피층의 구조

여러 세포층으로 된 다층구조 → 피부
단일세포층의 단층구조 → 창자의 내벽

상피세포의 배열형태

- 원주형(columnar), 입방형(cuboidal), 편평형(squamous)
- 서로 비슷한 것끼리 모여 있는 경우, 서로 다른 것들과 섞여 있는 경우

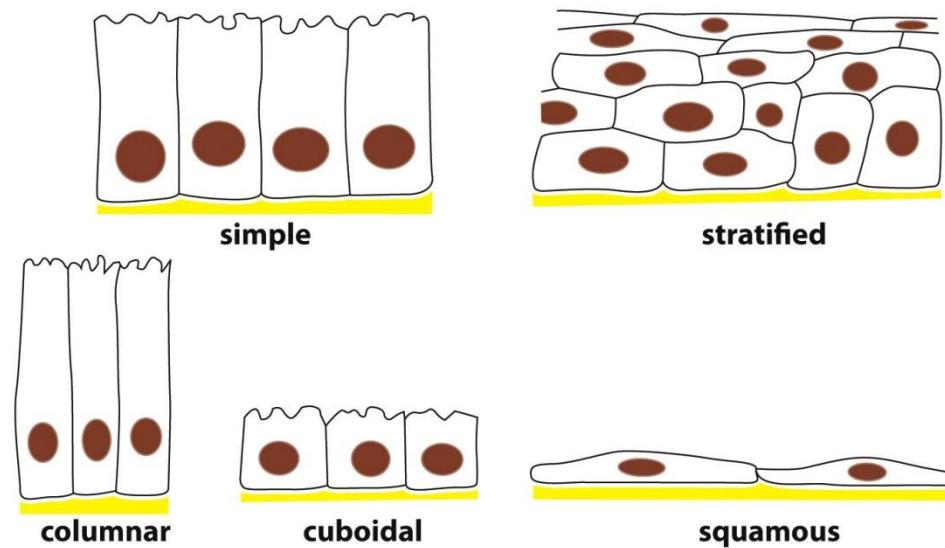


상피조직의 박판과 세포 간 결합

상피조직의 역할

- 방어벽의 기능 (감염성 미생물로부터의 보호, 수분의 손실방지)
- 분비물 분비 (호르몬, 모유, 눈물)
- 영양분 흡수 (창자의 내벽)
- 노폐물의 배출 (땀)
- 신호탐지 (외부신호에 대한 수용체 : 안구의 광수용체, 귀의 청각 모세포)

→ 상피조직의 다양한 변이에도 불구하고 모든 상피조직은 공통된 구조적 특징을 가지고 있음



상피조직의 박판은 분극화되어 있으며 기저층에 접해 있다.

상피조직의 박판은 양면을 가지고 있다

→ 공기나 수용액과 접한 정단면(apical surface)

기저면(basal surface)은 인접한 결합조직에 접해 있다.

기저층은 특수한 타입의 콜라겐과 다양한 분자들로 구성됨

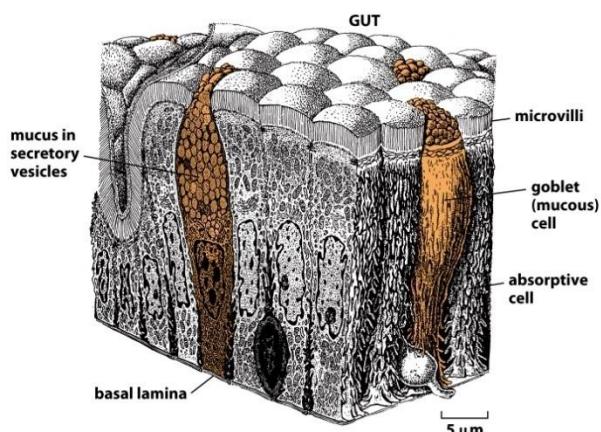
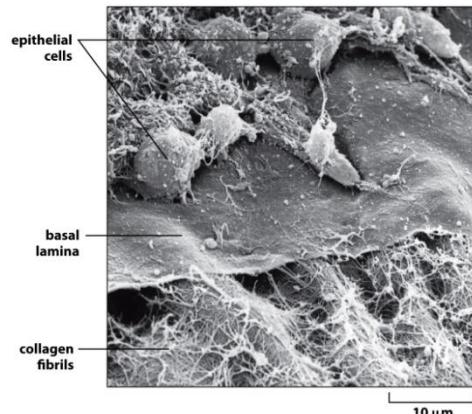
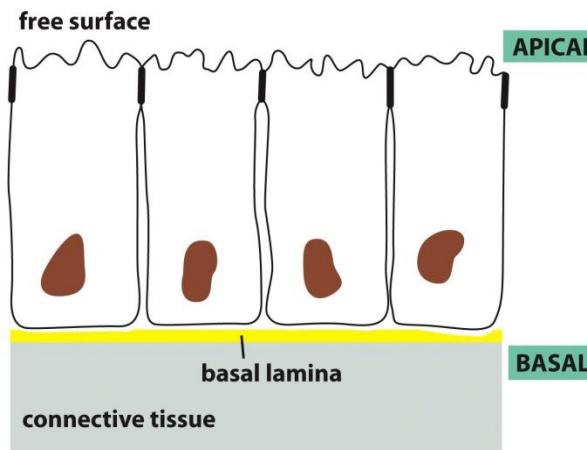
→ 상피세포의 인테그린과 결합할 수 있는 라미닌(laminin)이라는 분자를
분비함

상피조직의 정단면과 기저면은 분극화되어 기본적으로 화학조성이 다르다.

→ 서로 다른 지붕과 바닥면을 가짐

예) 작은창자의 원추형 상피세포

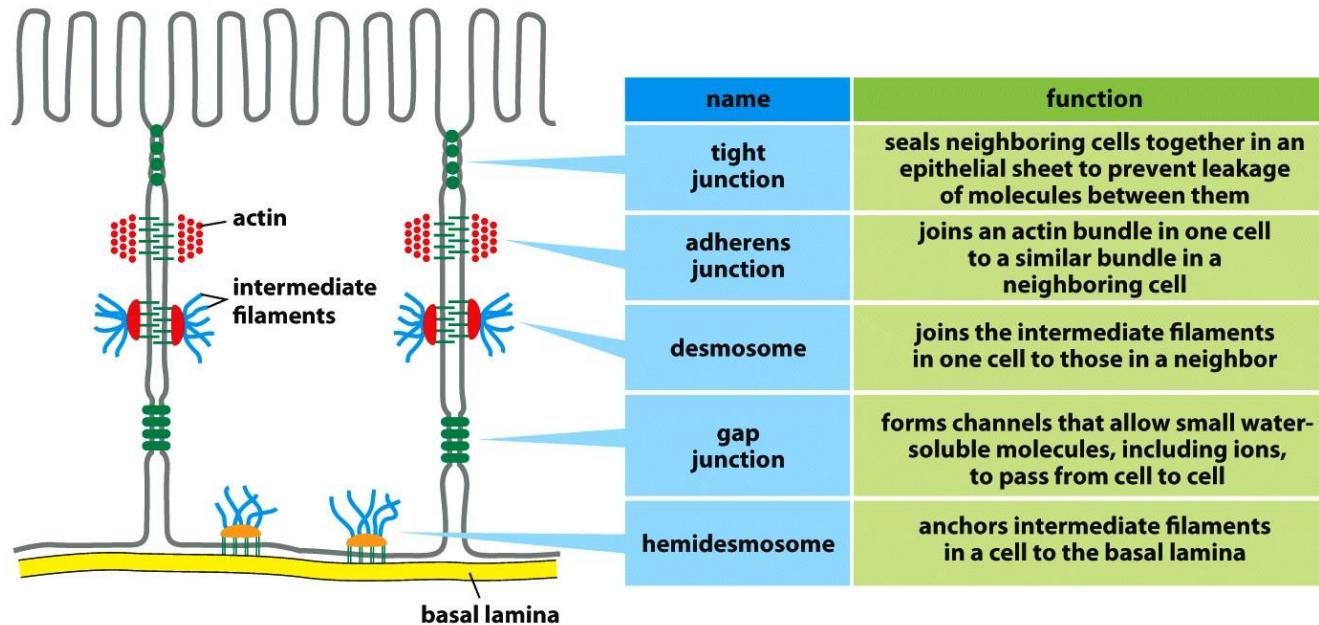
→ 영양분을 흡수하는 흡수세포(absorptive cell)와 창자 내벽의 보호를
하고 점액을 분비하는 배세포(goblet cell)이 섞여 있음



밀착연접은 상피세포 사이의 물질 이동을 차단하고 정단면과 기저면을 분리한다.

상피세포를 사이의 결합의 종류는 기능에 따라 분류된다.

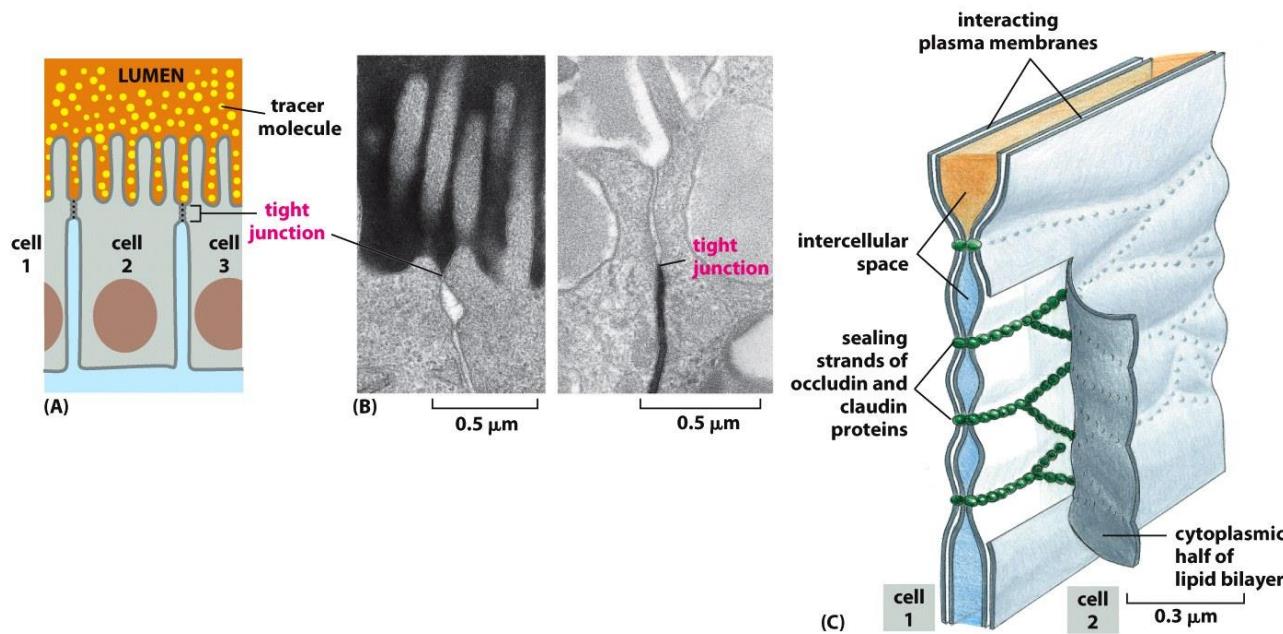
1. 밀착연접: 상피박판에서 이웃하는 세포를 밀봉하여 막단백질이 이동하지 못하게 막는다.
2. 접착연접: 한세포의 액틴다발과 다른 세포의 액틴다발을 연결시킴
3. 데스모솜: 한세포의 중간필라멘트와 이웃세포의 중간필라멘트를 연결하는 국부결합
4. 간극연접: 수용성 이온과 분자의 이동이 가능한 세포 간 결합
5. 헤미데스모솜: 세포의 중간필라멘트를 기저층에 부착시키는 결합



상피조직의 박판은 분극화되어 있으며 기저층에 접해 있다.

밀착연접

- 상피세포간의 밀봉기능을 담당
- 세포끼리 원형질 막이 밀착되어 수용성분자들이 누출이 안됨
- 밀착연접은 클라우딘(claudin)과 오클루딘(occludin) 단백질이 사슬 형태로
- 배열되어 두 세포 사이를 밀봉함
→ 밀착연접은 상피세포의 극성을 유지하는데 중요한 역할

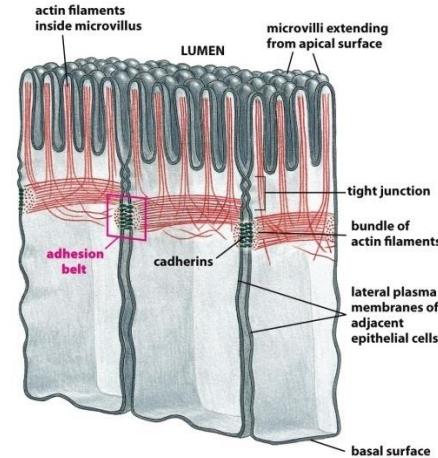
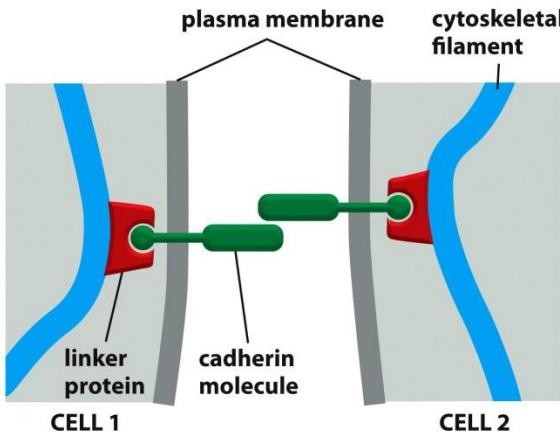


상피세포 간 그리고 상피세포와 기저층 사이의 단단한 결합은 세포골격과 연결된 결합에 의해 형성된다.

상피세포 간의 기계적인 연결을 도와주는 결합에는 세 가지 형태가 있다.
접착연접, 데스모솜 → 상피세포 끼리 연결시킴
헤미데스모솜 → 상피세포와 기저면과 연결

접착연접

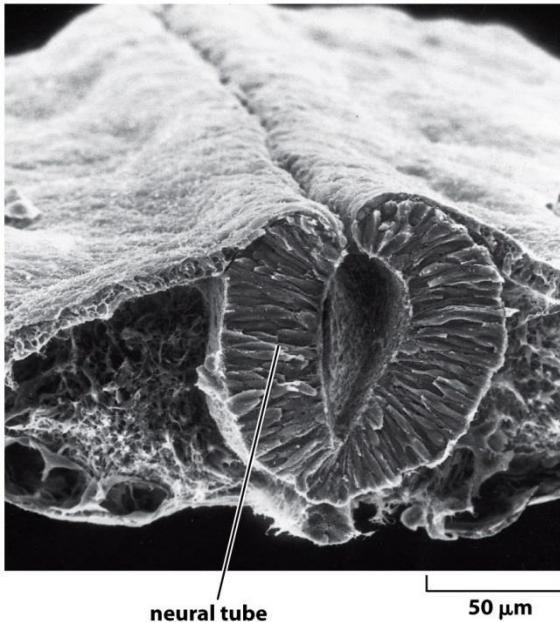
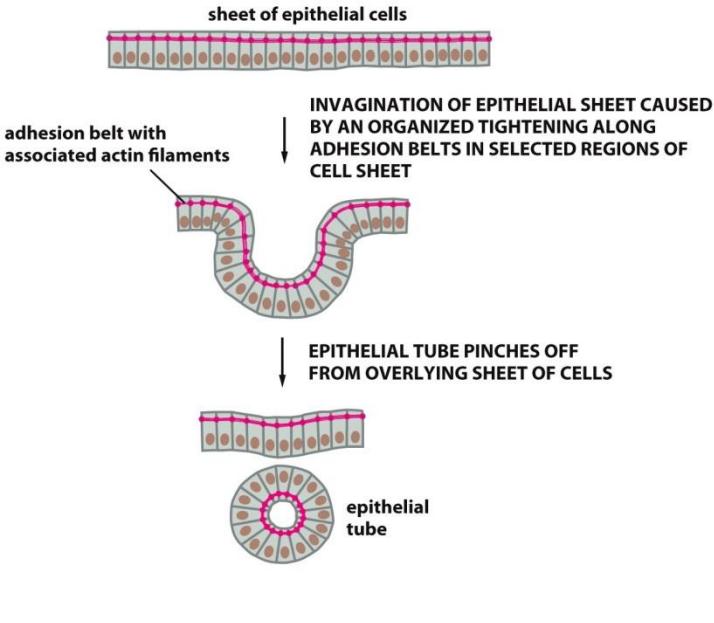
- 카드헤린족(cadherin family)에 속하는 막관통단백질 주변에 형성됨
- 한 세포막에 존재하는 카드헤린이 이웃하는 세포막의 카드헤린과 결합
→ 동질성 결합(homophilic)이며, 세포외에 Ca이온이 필요하다.
- 카드헤린 분자는 연결단백질을 통하여 세포 내 액틴 필라멘트에 연결된다.
→ 상피세포 주변에 연속적인 접착벨트(adhesion belt)를 형성
→ 액틴다발은 카드헤린을 통하여 이웃세포의 액틴과 연결되어 거대한 그물망을 형성 → 상피조직 박판에 장력에 견디는 힘을 제공



상피세포 간 그리고 상피세포와 기저층 사이의 단단한 결합은 세포골격과 연결된 결합에 의해 형성된다.

이러한 액틴그물망은 잠재적인 수축성을 갖으며, 다양하게 모양을 변화시킬 수 있는 능력을 부여한다.

- 국부적인 접착벨트의 체계적인 밀착에 의한 상피세포 박판의 함입
→ 병아리배아의 상피박판의 함입에 의한 신경관형성
→ 배아에서의 수정체형성, 안구표피세포의 함입에 의해 형성됨



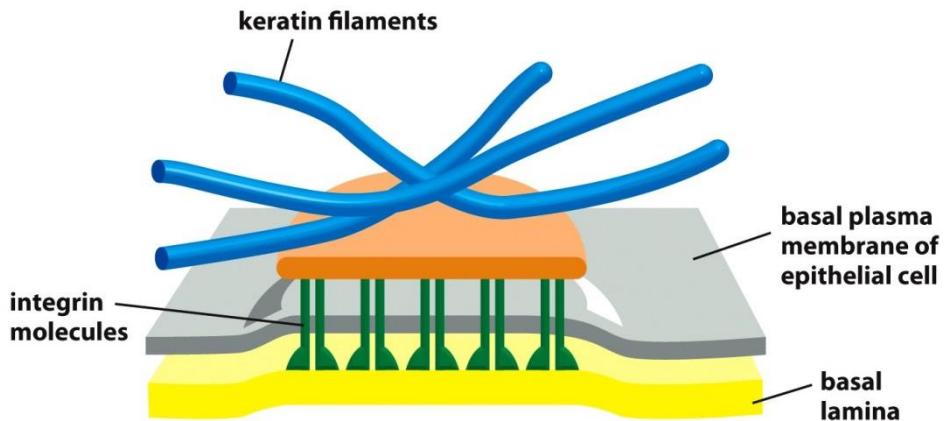
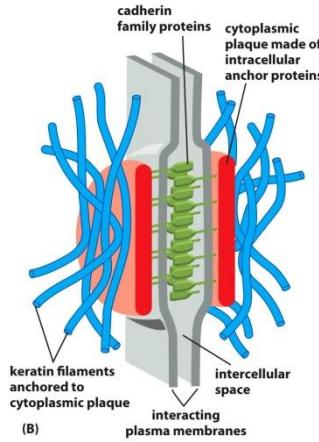
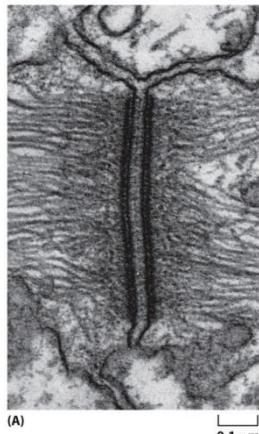
상피세포 간 그리고 상피세포와 기저층 사이의 단단한 결합은 세포골격과 연결된 결합에 의해 형성된다.

데스모솜

- 데스모솜결합은 피부의 표피세포와 같은 노출된 질긴 상피세포에 많이 존재
- 상피세포에는 중간필라멘트로 케라틴이 존재한다.
 - 데스모솜결합을 매개로 이웃 케라틴이 서로 연결됨
 - 강한 장력강도를 가짐
- 카드헤린족의 다른 구성원이 세포 내 중간피라멘트에 부착되어 있다.

헤미데스모솜

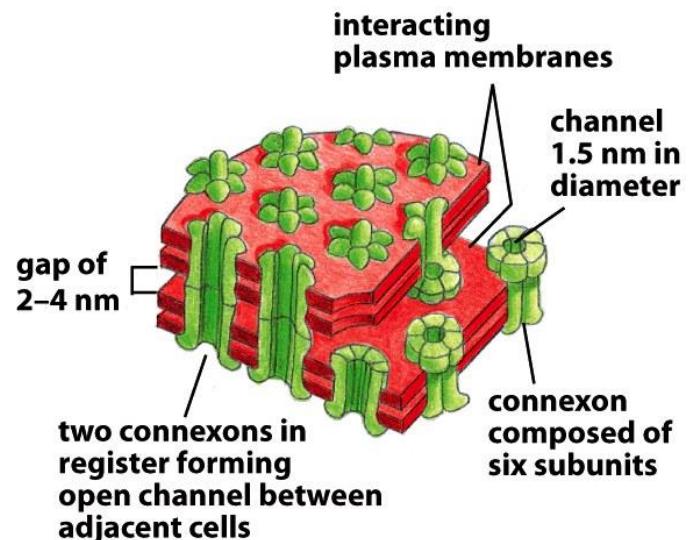
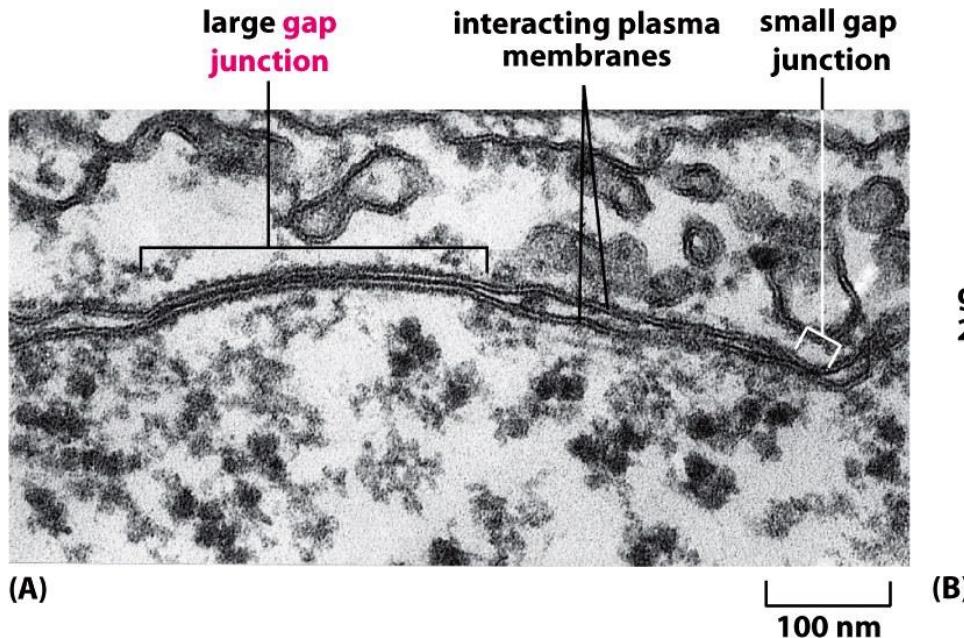
- 상피세포가 기저층에 결합하는데 필요함
- 부착은 기저층면과 접하는 상피세포의 세포막의 인테그린에 의해 매개됨
- 인테그린은 기저층에 라미닌과 결합하고 세포막 안쪽은 케라틴이 결합
 - 데스모솜의 절반에 해당: 헤미데스모솜



간극연접은 세포와 세포 사이에서 이온과 작은 분자의 이동통로가 된다.

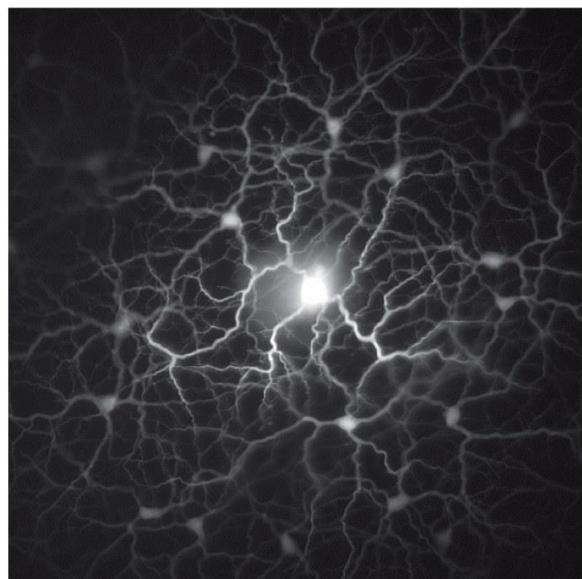
간극연접

- 두 세포의 막은 매우 밀착되어 보이며, 정확히 서로 평행을 이루고 있고, 두 막 사이의 간격은 2 - 4 nm정도로 매우 좁다.
- 두 세포의 막 사이에는 콘넥손(connexon)이라고 하는 많은 동일한 단백질 복합체의 끝이 돌출하여 관을 형성
→ 1,000달톤 이하의 무기이온이나 수용성분자의 통로
→ 두 세포를 전기적으로나 대사활동에 있어 통합시켜주는 역할

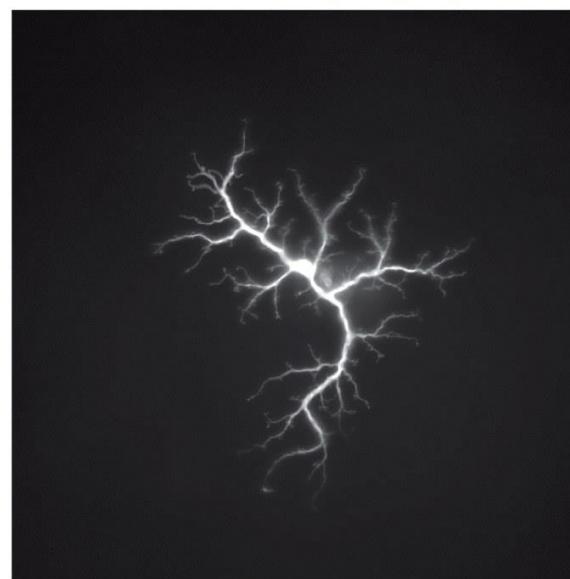


간극연접은 세포와 세포 사이에서 이온과 작은 분자의 이동통로가 된다.

- 많은 조직에서 간극연접은 외부 신호에 반응하여 필요할 때 개폐된다.
 - 도파민: 빛의 강도 증가에 반응하여 망막에 있는 신경세포들 사이의 사이의 간극연접을 통한 신호전달을 감소시킴
 - 전기적인 신호패턴의 변화를 야기 → 약한 빛을 감지하는 세포대신 밝은 빛에서 색과 미세한 부분을 감지하는 세포가 반응토록 함



(A) before dopamine



(B) after dopamine

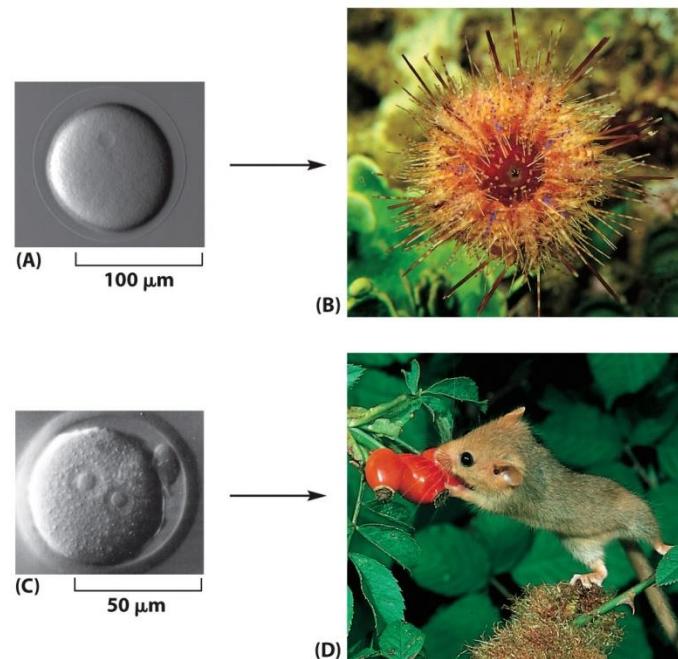
Lucifer yellow 염료를 통한 실험

조직의 유지와 재생

발생과정에서 수정란은 계속 분열하여 인간의 경우 약 10조 개의 세포를 생성한다.

→ 수정란의 게놈에 의해서 여러 다른 조합의 유전자들을 발현하는 서로 다른 타입의 세포가 만들어 지도록 하며, 정교하고 복잡한 삼차원 양상으로 배열되도록 한다.

성체에서도 발생과정과 유사한 양상으로 새로운 세포가 정확하게 조절된 패턴에 따라 형성된다.



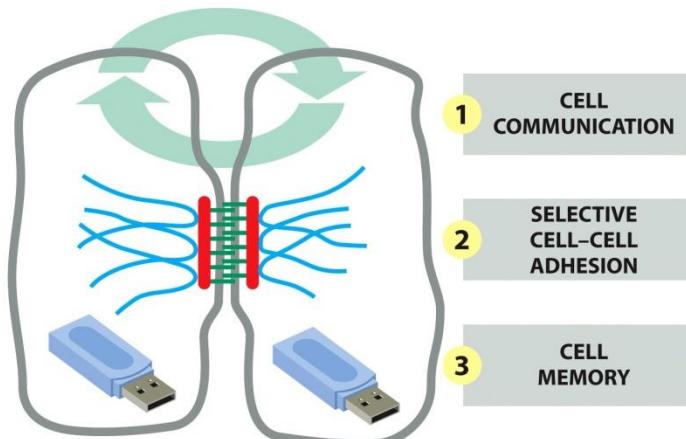
조직은 여러 종류의 세포가 섞여 구성되어 있다

거의 모든 조직은 동일한 환경 하에서 공존하는 동안 서로 다른 특성을 유지해야 하는 다양한 종류의 세포로 구성된 복잡한 혼합체이다.

- 모든 성체 조직에서 세포는 지속적으로 죽어가며, 또 새로운 세포로 교체된다.

조직의 항상성을 위한 세 가지 요건

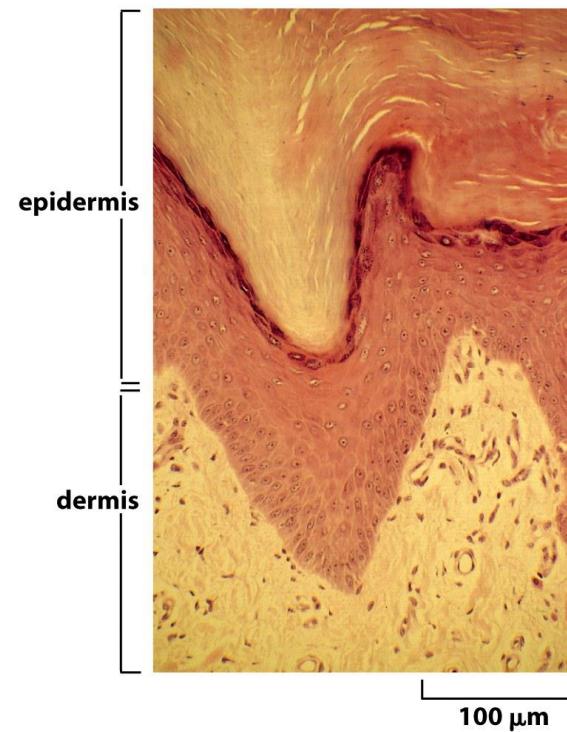
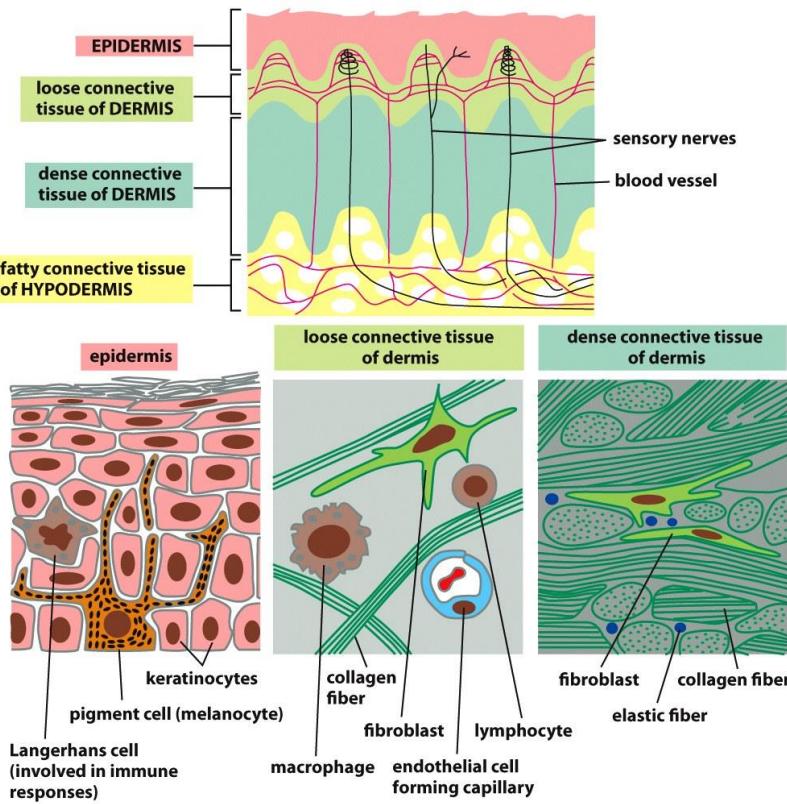
1. 세포통신(cell communication): 전문화된 각 세포는 주변 세포로 부터 신호를 끊임없이 감지하며, 그에 따라 세포의 반응을 조절
2. 선택적 세포 간 접착(selective cell-cell adhesion): 동일 형태의 세포끼리 동족성결합에 의해 선택적으로 결합하는 특성을 지님
→ 선택적 결합은 조직에서 다른 형태의 세포들이 무질서하게 섞임을 방지
3. 세포기억(cell memory): 배아 발생 중에 작용하는 신호에 의해 야기되는 특정 패턴의 유전자발현은 계속 안정적으로 유지되어 세포가 고유 특성을 유지하도록 해주며, 다음 세대의 세포에도 그 패턴이 전해짐



조직은 여러 종류의 세포가 섞여 구성되어 있다

포유동물의 피부는 여러 다양한 유형의 세포 혼합체이다.

-피부는 가장 바깥의 상피조직과 견고한 진피, 그 아래의 지방성 하피로 구성된 결합조직의 두 개 조직으로 구성된 커다란 기관이다.



조직은 여러 종류의 세포가 섞여 구성되어 있다

- 모든 조직은 섬유아세포가 존재하는 결합조직의 구조나 지지대에 의해 제공되는 기계적 힘이 필요하다.
- 대부분의 조직은 전기적인 절연체인 슈반세포(schwann cell)에 둘러싸여 있는 신경세포의 축색에 의해 지배된다.

결합조직내의 세포들

- 혈관형성 내피세포 (endothelial cell)
- 섬유아세포 (fibroblast)
- 대식세포 (macrophage) → 죽은세포와 불필요한 쓰레기 처리
- 림프구 (lymphocyte) → 감염에 대항
- 다량의 콜라겐

조직마다 서로 다른 속도로 재생된다.

조직을 구성하는 세포마다 재생의 속도와 패턴이 많은 차이가 있다.

→ 신경세포: 일생 교체되지 않고 존속

→ 창자외벽세포: 며칠마다 완전히 교체됨

- 인간의 뼈는 세포와 기질의 재생을 포함하는 교체속도가 약 10년 정도 걸림
 - 오래된 골조직은 대식세포와 유사한 파골세포(osteoclast)에 의해 제거됨
 - 섬유아세포와 유사한 골아세포(osteoblast)에 의해 새로운 기질 형성
- 적혈구는 골수에서 만들어져 혈류에 들어가며, 약 120일 후에 제거됨
- 피부의 표피 바깥층은 계속 밀려나 아래의 새로운 층으로 교체
 - 표피는 두 달정도면 완전히 교체됨

줄기세포는 최종 분화된 세포를 지속적으로 공급한다.

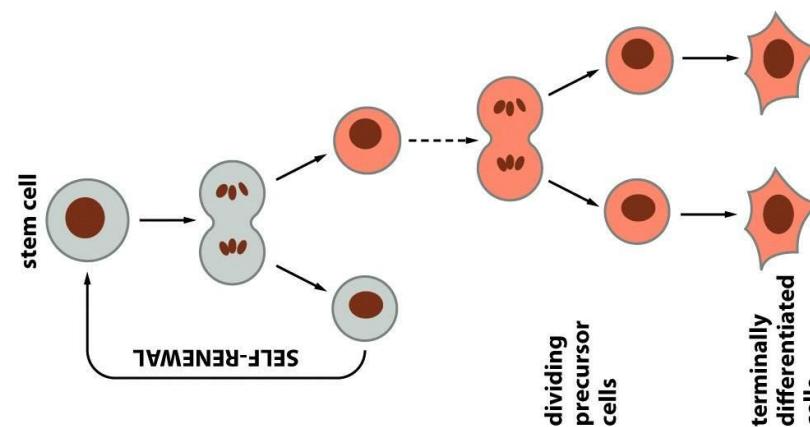
계속되는 교체가 요구되는 대부분의 분화된 세포는 스스로 분열할 수 없다.

→ 적혈구, 표피 상피세포, 창자벽의 흡수세포와 배세포

: 최종분화 (terminally differentiated)

최종분화된 세포의 교체는 증식하는 전구세포(proliferating precursor cell)에 의해서 이루어지며, 이 전구세포는 서서히 분열하는 소수의 줄기세포(stem Cell)로부터 유래된다.

- 줄기세포와 전구세포는 분화된 세포와 함께 해당조직에 머무른다.
- 줄기세포는 무제한 분열할 수 있다.
- 분열한 딸세포는 줄기세포로 남아 있을지, 또는 비가역적으로 최종분화에 이르는 과정을 시작할 것인지를 선택함
- 정상적인 조건에서 줄기세포는 일련의 조절유전자를 지속적으로 발현하여 그들의 분화된 자손이 적절한 세포 유형이 될 수 있도록 한다.

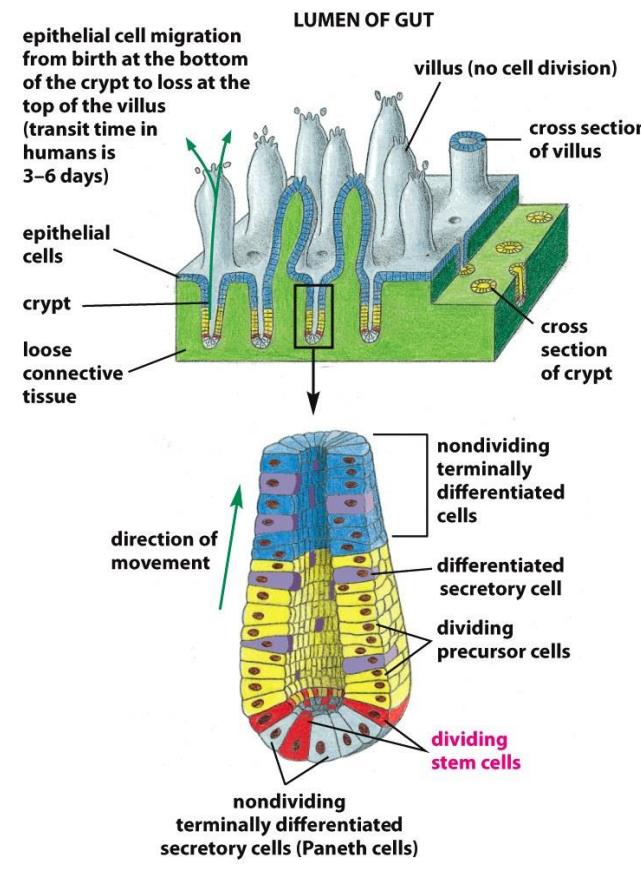
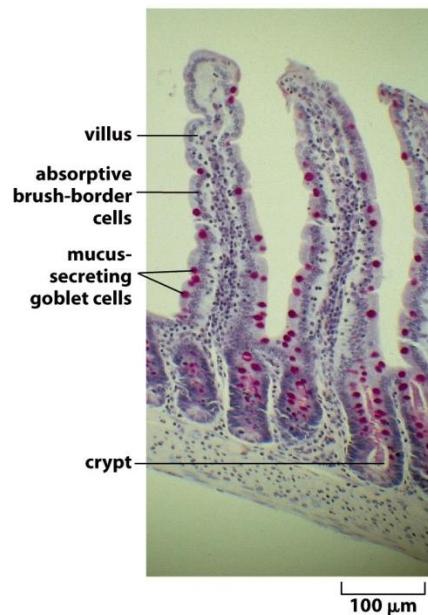


줄기세포는 최종 분화된 세포를 지속적으로 공급한다.

세포의 교체방식은 서로 다른 줄기세포에 의해 생성된 조직마다 다르다.

창자 내벽에서의 재생

- 줄기세포는 소낭선(crypt)의 바닥부근에 있다.
- 줄기세포로부터 새로 형성된 흡수세포와 분비세포는 소낭선에서 분화되기 시작한다.
- 분화중인 세포들은 융모의 노출된 표면에 도달할 때까지 상피조직 박판면에서 활주운동에 의해 상부로 운반됨
- 세포들은 융모 끝에서 죽어 창자의 내강으로 방출



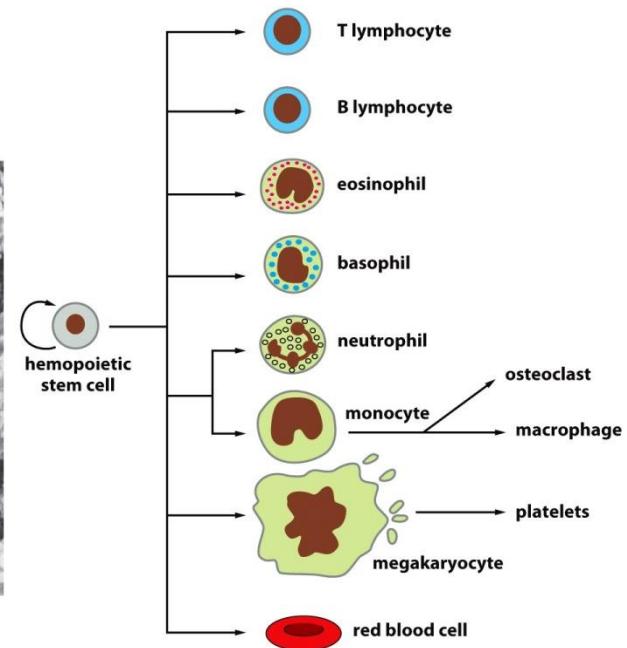
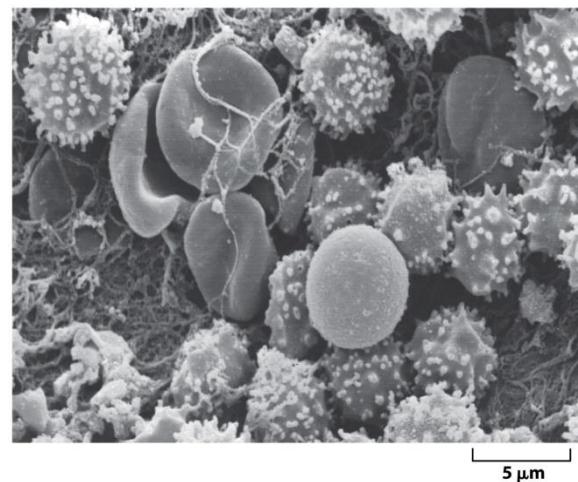
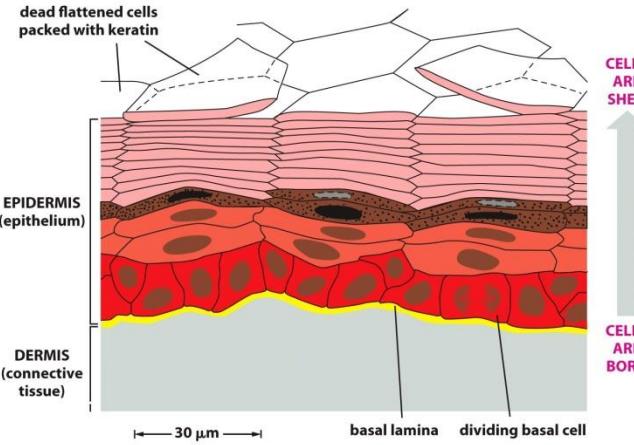
줄기세포는 최종 분화된 세포를 지속적으로 공급한다.

표피의 재생

- 표피는 기저부위의 줄기세포와 전구세포가 존재하는 다층 상피조직
- 분화하는 세포는 세포의 박판면의 수직방향으로 이동함

한가지 종류의 줄기세포가 종종 여러 형태로 분화된 딸세포를 만든다.

- 창자의 줄기세포 → 흡수세포, 배세포, 여러 유형의 분비세포
- 골수의 조혈줄기세포 → 적혈구, 거핵구, 단핵구, 호중구, 호염구, 호산구, T/B림프구



줄기세포 집단을 유지하는 데에는 특정신호가 필요하다.

모든 줄기세포 체계는 새로운 세포가 적절한 위치에서 적절한 수만큼 생산되도록 조절하는 기작을 필요로 한다.

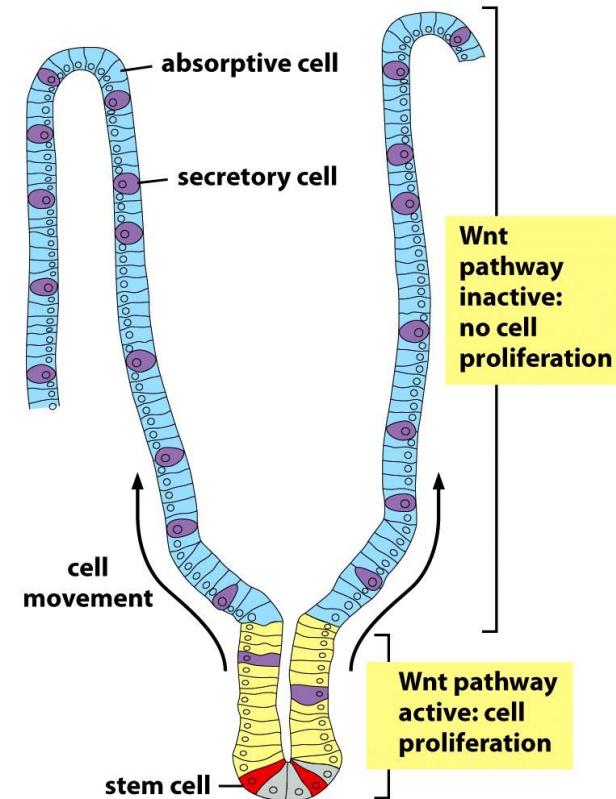
→ 이러한 조절은 줄기세포, 줄기세포 후손, 주변세포 간에 교환되는 문자신호에 따라 이루어진다.

(신호전달방식: cell communication 장에서 다름)

창자의 줄기세포 체계

- Wnt 단백질 신호분자는 소낭선 밑의 줄기세포와 전구세포를 유지하는 작용을 함
- 소낭선내부: Wnt 단백질을 분비하고 동시에 수용체를 발현하여 양성되먹임을 통해 분열을 지속
- 소낭선 바깥: Wnt 경로의 활성화를 억제하는 신호를 만듬

→ 이러한 신호기작에 장애가 생기면 장 내벽 구조가 망가짐 → 암 발현



줄기세포는 훼손된 조직을 회복시키는데 이용할 수 있다.

줄기세포는 분화된 딸세포를 만들어 내고 또한 무한 증식이 가능하기 때문에 파괴된 조직의 회복 뿐만 아니라 정상조직의 지속적인 재생이 가능케 한다.
→백혈병환자의 방사선치료 후 골수이식

줄기세포의 종류

- 성체줄기세포

- 배아줄기세포 (embryonic stem cell, ES cell)

→ 생쥐의 초기 배아의 세포배양을 통해 획득

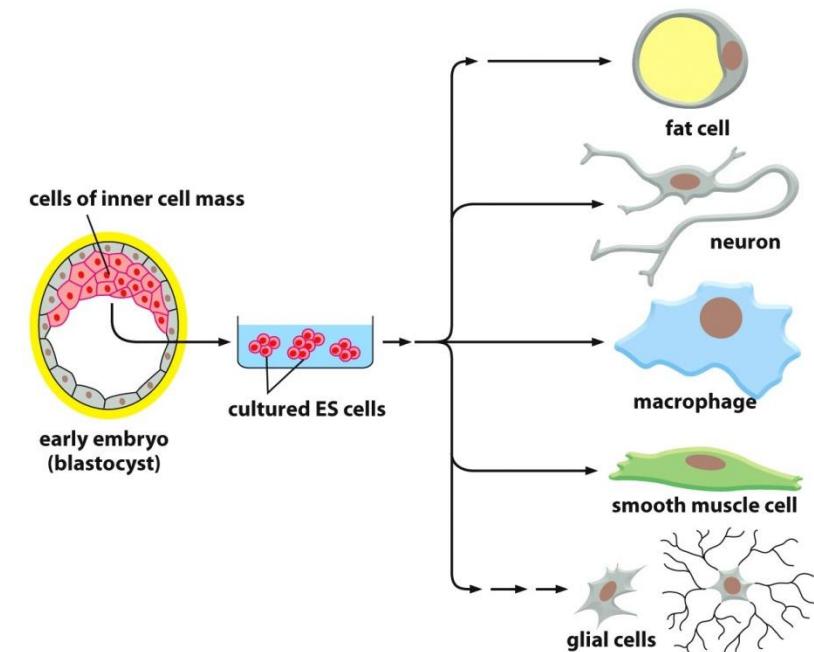
→ 적정 환경에서 무제한 증식 가능: 전분화능 (pluripotent) 줄기세포

→ 배양된 줄기세포를 배아에 이식할 경우 완전히 통합되어 성체가 형성됨

→ 배양된 줄기세포를 다양한 병변조직에 투여 가능

- 배아줄기세포의 문제점

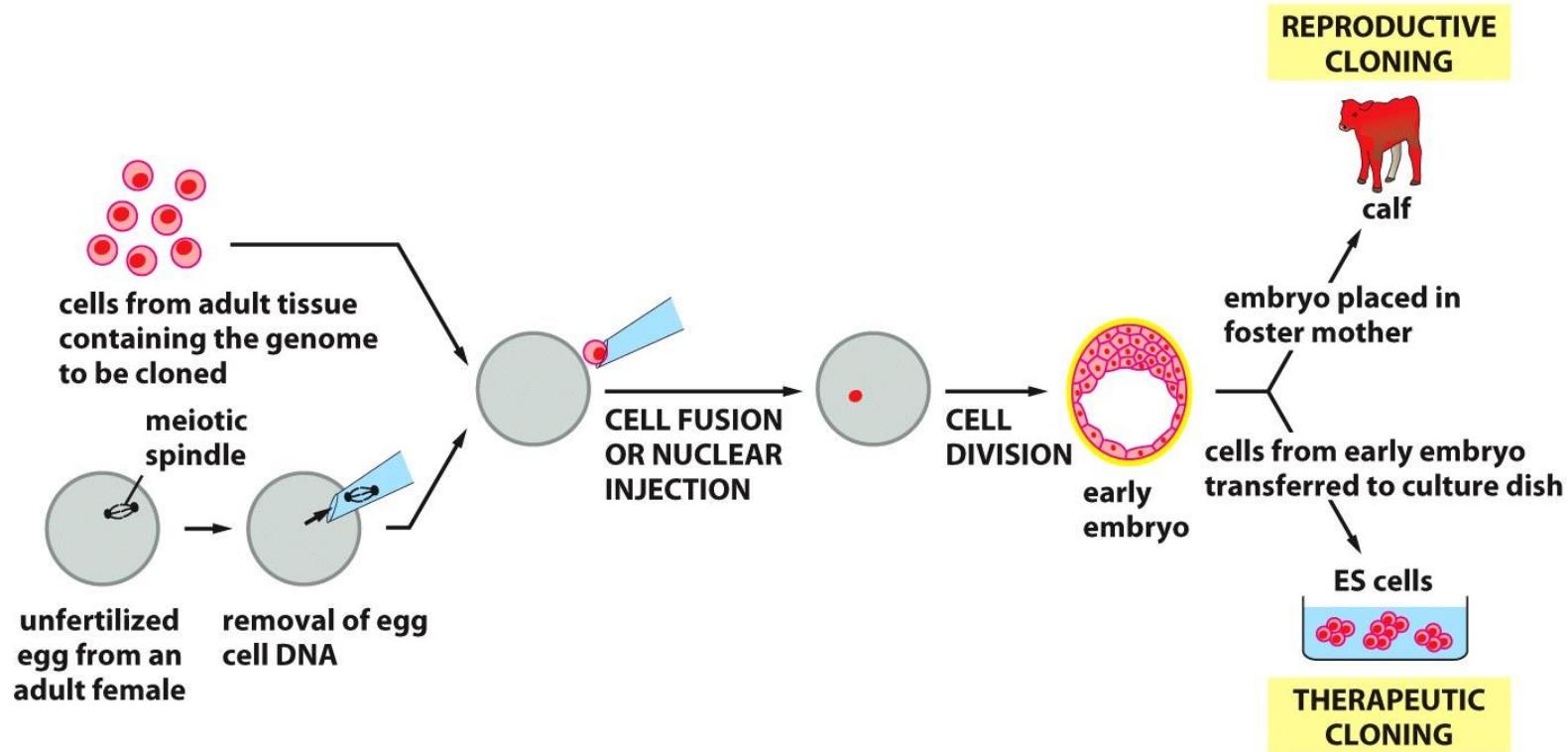
윤리적 문제, 면역거부현상



치료용 클로닝은 개별화된 ES 세포를 제조하는 한 방법이다.

생식적클로닝: 난자의 핵 치환 후 자궁에 착상하여 공여자와 동일 유전형질의 개체를 형성

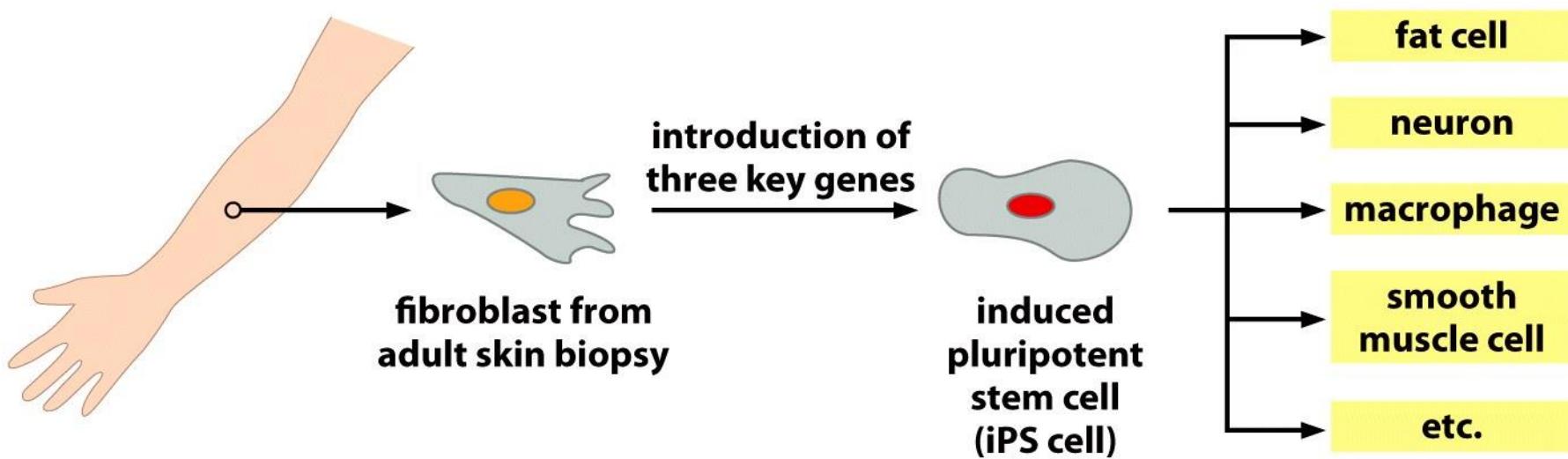
치료용클로닝: 난자의 핵 치환 후 배아세포를 배양하여 다량의 ES cell 획득



치료용 클로닝은 개별화된 ES 세포를 제조하는 한 방법이다.

유도만능줄기세포 (induced pluripotent stem cell, iPS cell)

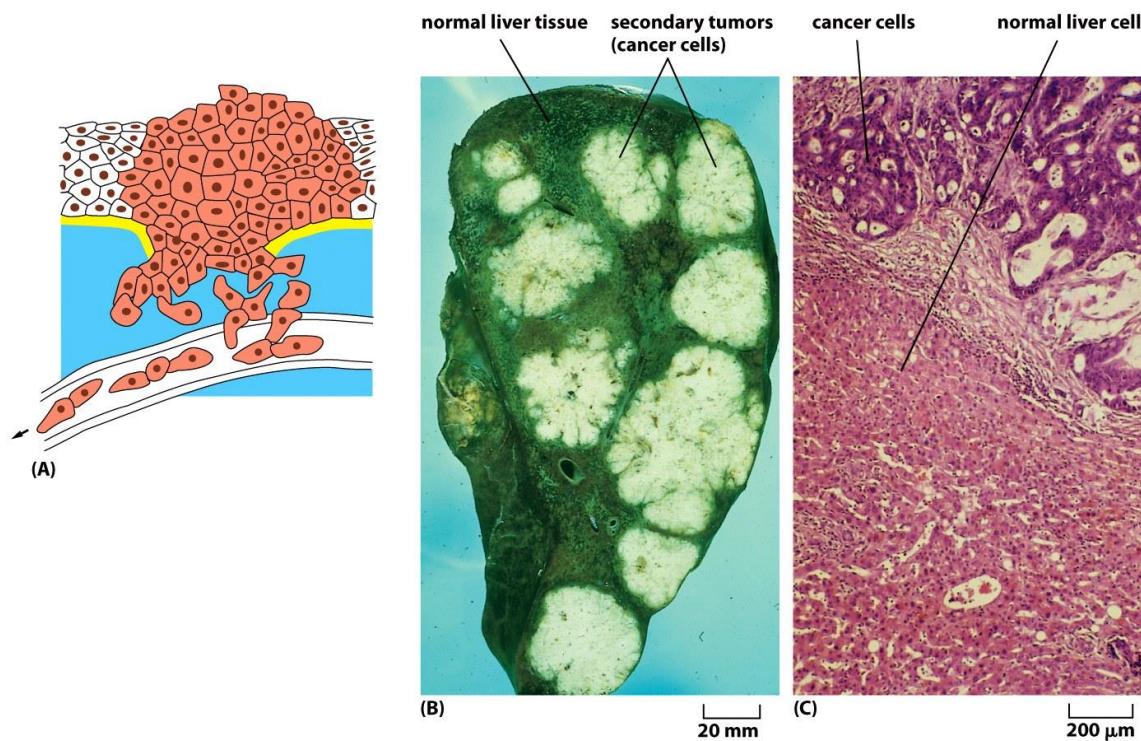
- 성인조직으로부터 섬유아세포를 체취하여 배양
- 이들 세포에 유전적으로 조작된 바이러스를 벡터로 이용하여 여러 조합의 유전자를 인공적으로 집어 넣어 ES cell로 전환시킴
→ iPS 세포는 여러 방법으로 다양한 조직으로 분화가 가능함



암

우리는 스스로를 재생하고 회복할 수 있는 신체를 가지고 있다.

- 이러한 과정을 정교하게 조절하는 기작이 잘못될 수도 있다.
→ 조직의 재생 중에 일어나는 대표질병: 암
- 암은 세포 활동이 기본적인 규칙을 벗어날 때 생성된다.



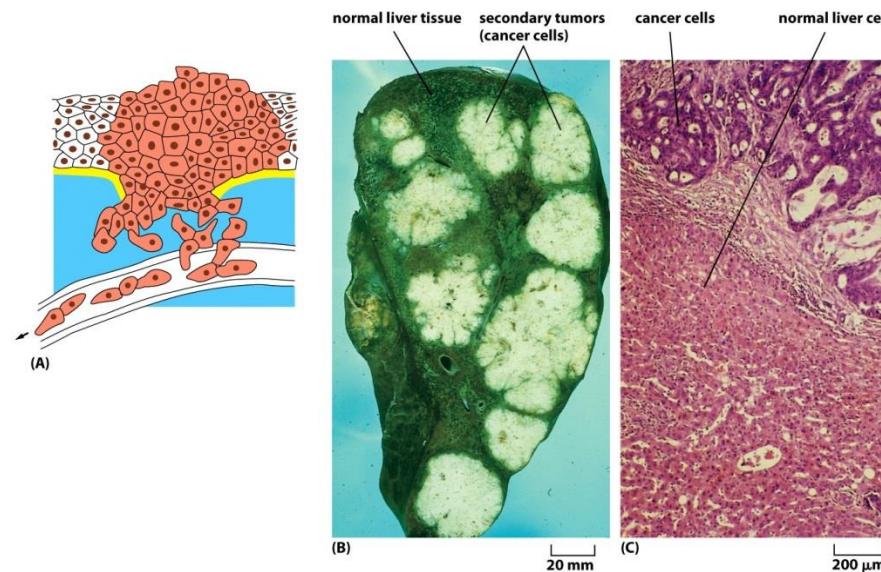
암세포는 증식과 더불어 조직을 침투하여 전이된다.

신체조직이 성장하고 세포 교체가 일어나는 과정에서 질서 유지되려면 세포는 개체 차원의 요구에 따라서 세포활동이 맞추어져야 한다.

- 특정 형태의 새로운 세포가 필요할 때만 분열한다.
- 세포는 오직 필요한 기간 만 생존해야 한다.
- 죽어야 할 때 죽어야 한다.
- 세포는 적절히 전문화된 특징을 유지해야 한다.
- 적절한 장소에 머물러야 하고, 새로운 영역을 침범해서는 안된다.

암세포의 유전적 특징

1. 암세포와 땀세포는 정상적인 규제를 무시하고 증식한다.
2. 다른 세포를 위해 준비된 영역에 침입하여 대신 자리를 차지한다.



암세포는 증식과 더불어 조직을 침투하여 전이된다.

종양의 종류

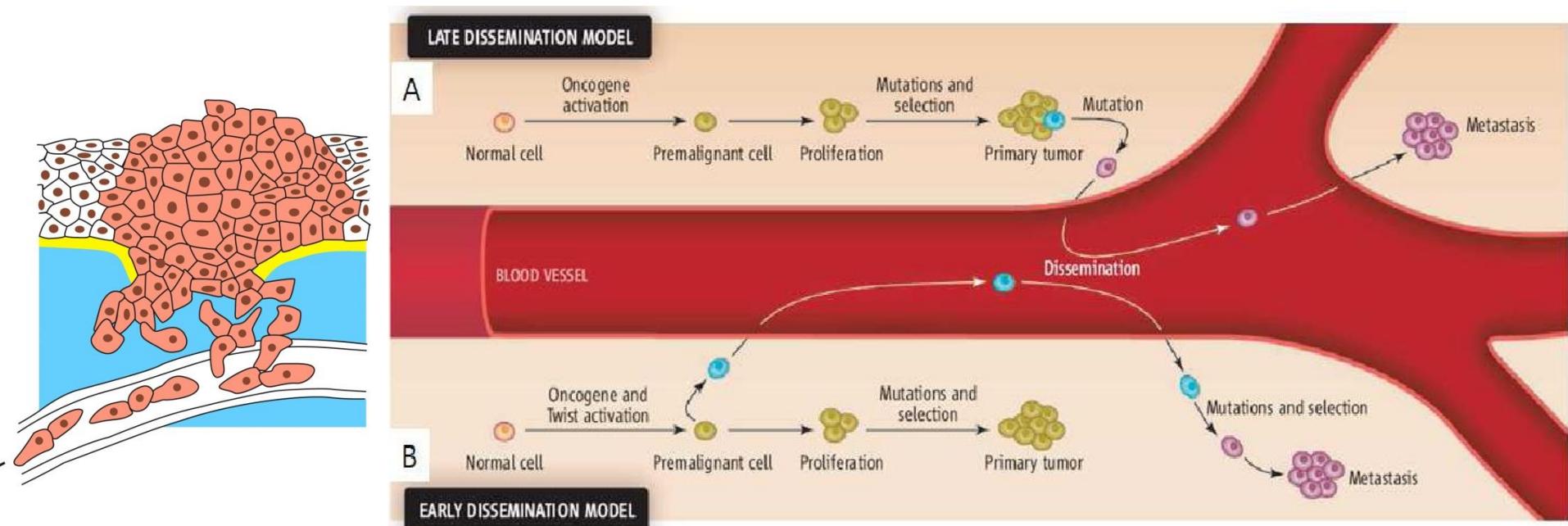
첫번째 특징은 있고 두번째 특징이 없는 경우 → 양성(benign)

두가지 특징을 모두 갖는 경우 → 악성(malignant) : 암(cancer)

→ 악성종양세포는 일차 종양에서 떨어져 나와 혈류나 림프관으로 가서

순환계를 순환함 (순환암세포, CTC(circulating tumor cell))

→ 신체의 다른 조직이나 장기로 전이(metastasis) 됨 : 이차종양 형성



암은 돌연변이의 축적에 의해 발생한다.

- 암은 기본적으로 유전적인 질병이다. 핵산에 저장된 유전정보의 돌연변이가 그 원인이다.
- 발암원의 종류 : 전리방사선, 자외선, 화학적 암유발원(carcinogen), 돌연변이원(mutagen)
→ DNA의 염기서열에 변화를 야기시킴

DNA 돌연변이는 자연상태에서도 일어날 수 있다.

DNA 복제의 특성

- 인간의 체세포 개수: 10^{13} 개
- 오류의 확률: $10^9 \sim 10^{10}$ 개의 염기가 복제될 때 1회의 실수가 발생
- 한회 복제 시 유전자당 오류 확률: $10^{-6} \sim 10^{-7}$ 수준의 돌연변이 확률
- 인간의 세포분열 회수: 10^{16} 회
→ 따라서 각 유전자는 10^9 번 이상의 독립적인 돌연변이를 겪음
→ 그런데 왜 암에 걸리는 빈도는 낮은 수준인가????

정상세포가 암세포가 되기 위해서는 하나이상의 돌연변이가 축적되어야 한다.

→ 체세포가 많은 돌연변이를 축적하는데 많은 시간이 필요함
: 암은 노인에게 많이 발병하는 노인성질환이다.

암은 돌연변이의 축적에 의해 발생한다.

대부분의 암세포는 많은 돌연변이를 가지고 있을 뿐 아니라 유전적으로도 불안정하다.: 유전적 불안정성(genetic instability)
→ 따라서 암세포에서 추가적인 돌연변이가 축적됨

돌연변이율을 증가시키는 원인

- 상해받은 DNA의 회복 및 DNA복제 시 실수를 교정하기 위한 많은 단백질 중 하나가 결손된 경우
- 상해받은 DNA가 회복되기 전 세포분열하는 것을 억제하는 기작의 결손
- 유사분열(mitosis) 기구의 결손
→ 위의 여러 요인에 기인하여 암세포에서는 자주 염색체 파괴와 재배열이 나타남: 염색체 분석 시 불완전한 핵형(karyotype)을 보임

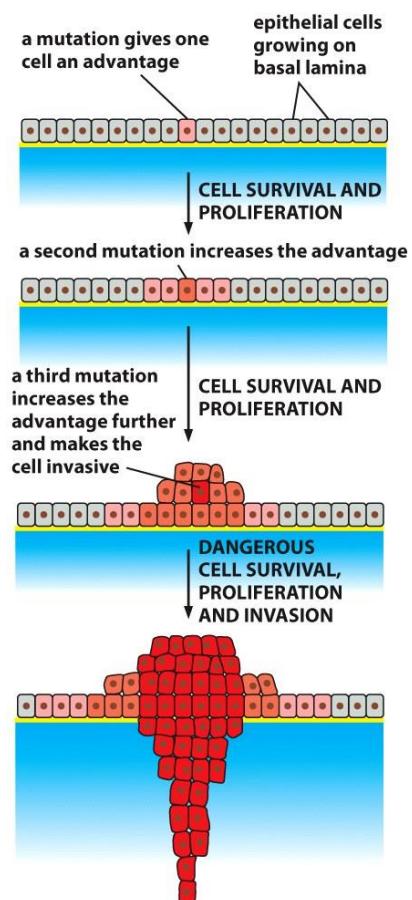


암세포는 경쟁에 있어 이로운 방향으로 특성을 바꾼다

암에 이르는 돌연변이는 돌연변이세포를 치명적으로 만들지 만은 않는다.
→ 반대로 돌연변이는 이웃하고 있는 세포와의 경쟁에서 이로운 점을
부여하기도 함

성공적인 암세포가 되기 위해서는 암세포는 폭넓은 비정상성 즉 파괴적인
기술을 획득해야 함

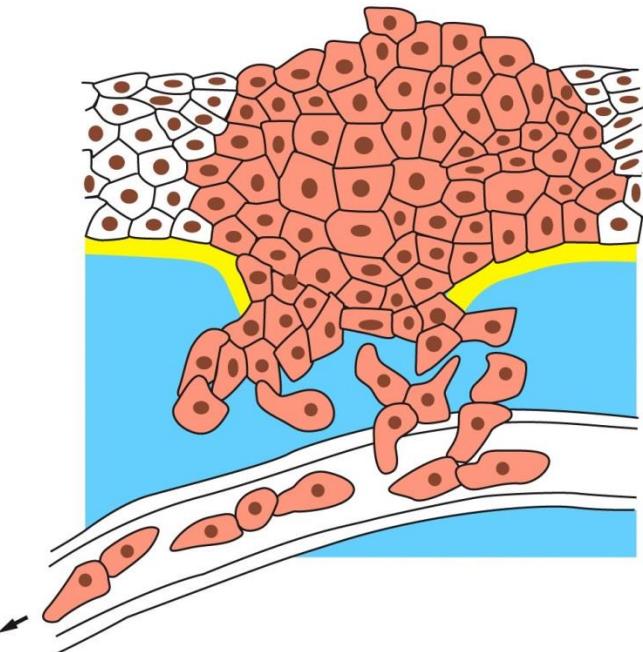
- 줄기세포는 중단해야 할 시기에 분열을 계속 진행
- 떨세포는 정상적인 주변세포를 대체할 수 있어야 함
- 지속적인 성장을 위해서 혈액공급을 유도해야 함
- 침입성을 갖기 위해 기저막을 뚫고 하부조직으로
침투할 통로를 만들 수 있어야 함
- 전이를 위해 혈관이나 림프관으로 나올 수 있어야 함
- 새로운 장소에 정착하여 살아 남아야 함



암세포는 경쟁에 있어 이로운 방향으로 특성을 바꾼다

암세포의 일반적인 특성

1. 암세포는 성장, 생존, 분열을 위해 다른 세포의 신호에 대한 의존도가 낮다.
2. 암세포는 정상세포 보다 예정된 세포사멸(apoptosis)에 대해 저항적이다.
→ 암의 50%는 p53유전자가 결손되었거나 돌연변이가 존재
3. 암세포는 자주 무한정 증식할 수 있다.
→ 염색체 말단소립 길이유지를 위한 telomerase의 재활성화
4. 암세포는 유전적으로 불안정하여 돌연변이율이 상당히 높다.
5. 암세포는 비정상적으로 침투력이 강하다.
6. 정상세포는 다른 조직으로 가면 죽으나, 암세포는 생존하고 증식하여 이차종양을 형성한다.

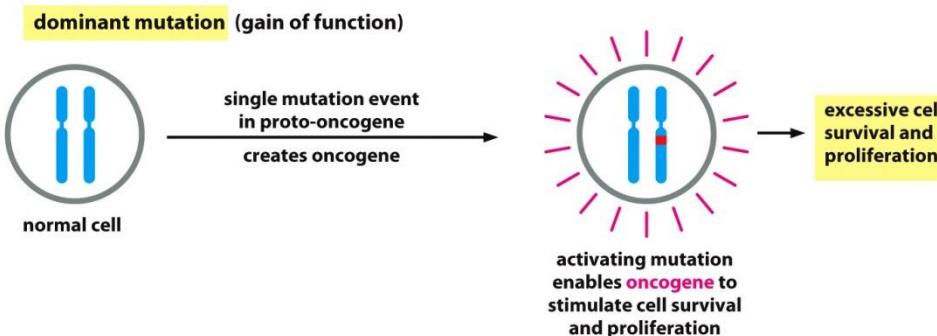


다양한 많은 유형의 유전자가 암의 형성에 관여한다.

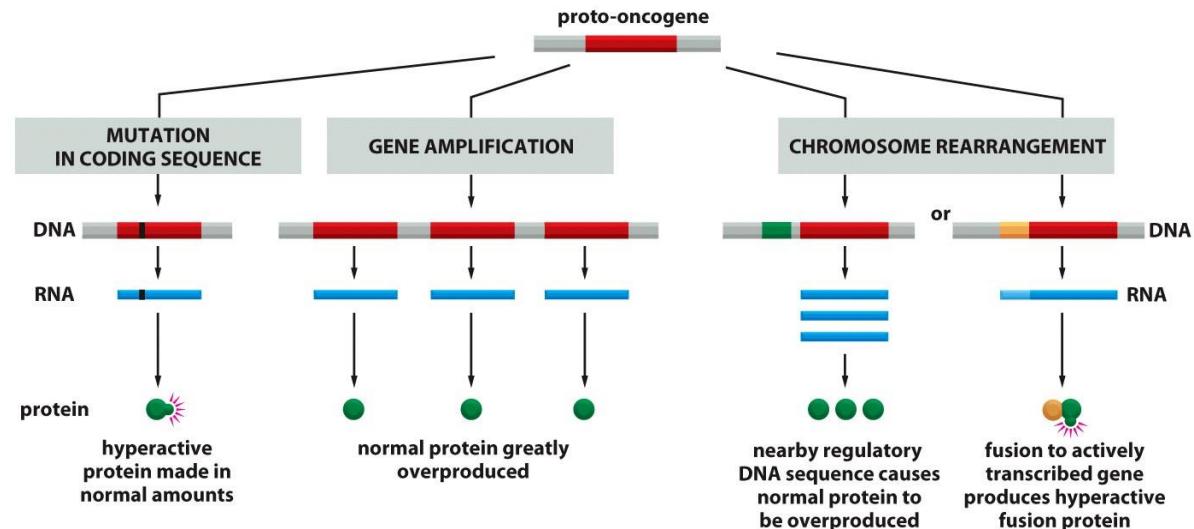
암 연관 유전자의 종류

1. 종양유전자 (oncogene)

- 어떤 유전자의 돌연변이가 생성단백질이 과활성을 갖게 함
- 이 경우는 대개 체세포의 두 개 동일 유전자 중 하나가 잘못되어도 발생
→ 우성으로 작용함
- 종양유전자로 전환되기 전의 정상유전자: 원종양유전자(proto-oncogene)



원종양유전자가 종양유전자가 되는 경우

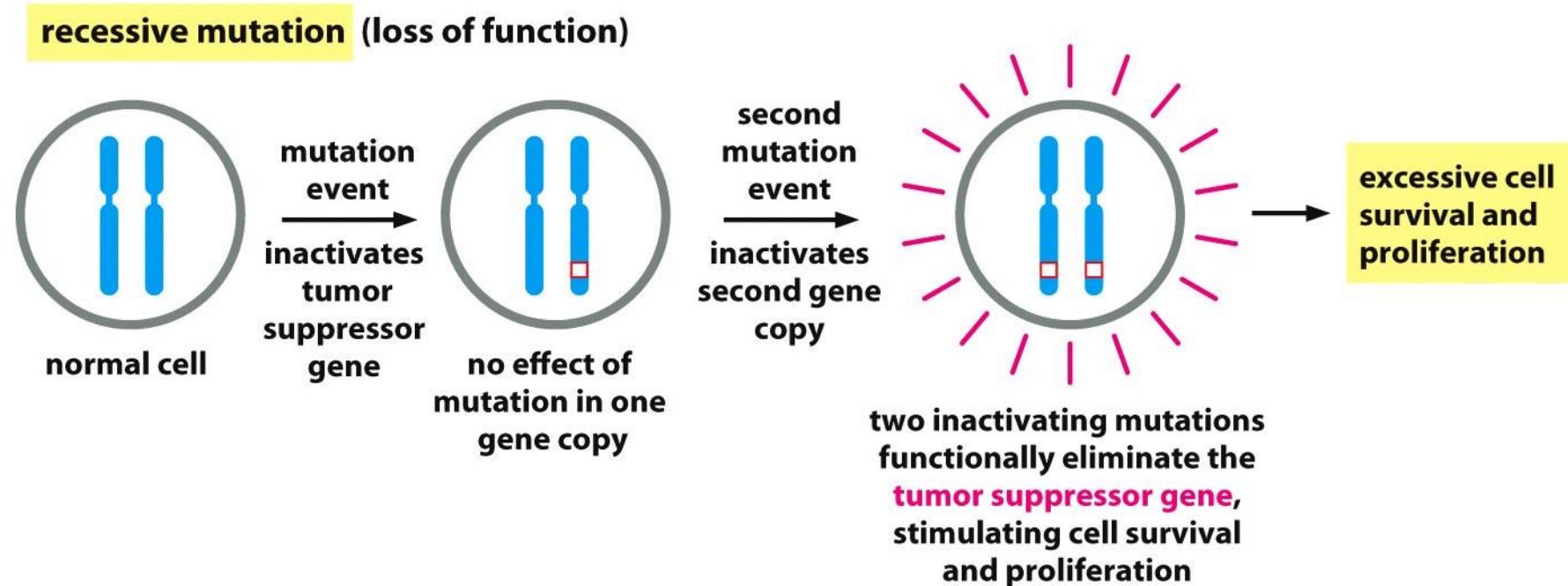


다양한 많은 유형의 유전자가 암의 형성에 관여한다.

암 연관 유전자의 종류

2. 종양억제유전자 (tumor suppressor gene)

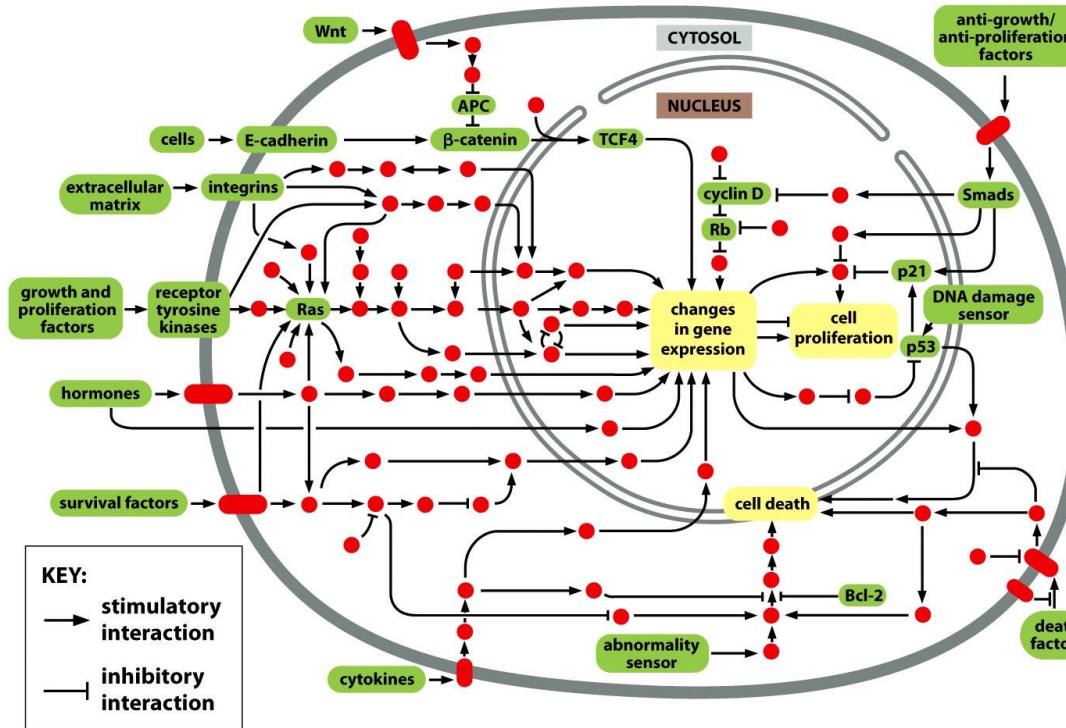
- 어떤 유전자의 돌연변이가 유전자의 기능을 파괴하는 경우
- 이 경우는 대개 체세포의 두 개 동일 유전자 중 두개 모두 잘못될 경우 발생
→ 열성으로 작용함
- 두 개 동일유전자가 모두 정상인 경우: 암에 걸릴 확률이 낮음
- 두 개 중 하나가 돌연변이일 경우: 현재는 정상이나 암에 걸릴 확률이 매우 높음 → 유년기 암발병율 증가



다양한 많은 유형의 유전자가 암의 형성에 관여한다.

원종양유전자와 종양억제 유전자는 그 종류가 다양하며, 암세포는 매우 다양한 비정상적 활동을 보여준다.

- 성장인자, 수용체, 신호전달 경로의 구성원(예: Ras단백질)
- DNA 회복단백질, DNA상해에 반응하는 단백질(예: p53)
- 세포주기와 apoptosis의 조절 단백질
- 카드헤린 같은 세포 부착 단백질



대장직장암은 유전자의 결손이 어떻게 암의 형성과 연관되는지를 보여준다.

대장암의 발병은 종양억제유전자 APC가 관여한다.

1. 하나는 정상, 하나는 돌연변이인 경우 (Ab형) : 가족력이 있는 경우
→ 출생 시 정상이나 나머지 하나의 APC에 돌연변이가 생길 경우
→ 대장암발생 : 대장암 발생빈도가 매우 높음
2. 두 개의 동일APC가 정상인 경우 (AA형): 가족력이 없는 경우
→ 대장암에 걸릴 확률이 낮음
→ 두 개의 APC가 정상인 경우라도 대장암에 걸릴 수 있음
: 이 경우 암조직은 두 개의 APC가 돌연변이가 발생

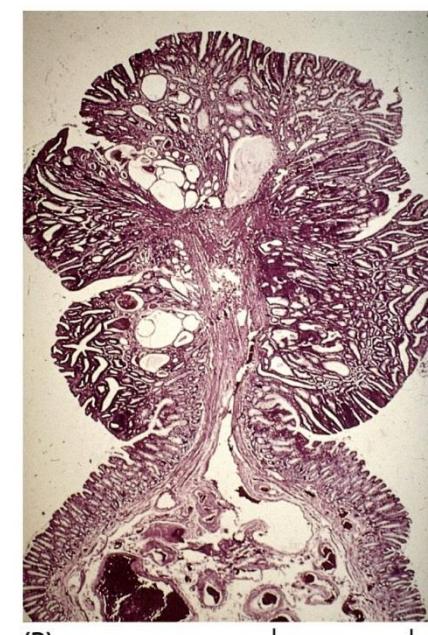
APC의 역할

APC유전자가 창자의 소낭선의 줄기세포를 활성화하는 Wnt 경로를 억제하는 단백질을 발현시킴

대장암 발병원인

APC돌연변이 경우

→ Wnt경로가 지나치게 활성화되어 창자 소낭선의 무한증식이 이루어짐
→ 폴립형성 → 대장암 발병



1 mm

암의 세포생물학적 연구로 암치료의 새로운 방법을 찾을 수 있다.

암진단 및 치료 어려움

- 암은 1차암의 지름이 1cm 정도가 되기 전까지 발견하기 어렵다.
→ 수억개의 암세포 덩어리
- 여러 독특한 유전자 돌연변이 조합을 발병하므로 한가지 치료법으로 치료하기 어렵다.

암치료법

1. 외과적인 절제술
2. 방사선조사
3. DNA손상을 야기하는 화학요법
4. 암세포의 대체 DNA회복경로를 차단하는 약물요법
예: 유방암의 Brca1, Brca2 유전자의 돌연변이에 의한 암의 치료
5. 암조직의 혈관형성을 억제하는 방법
6. 암세포에 특이적인 결합을 하는 물질을 이용하는 방법

암의 세포생물학적 연구로 암치료의 새로운 방법을 찾을 수 있다.

암치료법

7. 특정 종양유전자의 산물의 해로운 활동을 억제하는 방법

예: Gleevec을 이용한 백혈병치료

→ Gleevec의 핵심성분 Imatinib이 신호전달 단백질인 tyrosine kinase의 활동을 억제함 → 세포증식 억제

