

## The structure of human class I histocompatibility antigen, HLA-A2

Pamela J. Bjorkman, Jack L. Strominger et al. · Nature · 1987

인간 MHC class I 분자(HLA-A2)의 3차원 구조를 처음으로 규명해, 펩타이드-MHC 복합체를 T세포가 어떻게 인식하는지에 대한 구조적 기반을 제시한 획기적인 연구.

## 1. 1987년, 면역학이 구조를 갖게 되다

1987년 10월, **Nature**에는 면역학의 역사를 바꾼 논문 두 편이 나란히(back-to-back) 실렸습니다. 이 논문들의 공통 주제는 하나였습니다. **“T세포는 항원을 어떻게 인식하는가?”**

첫 번째 논문의 제1저자는 **Pamela J. Bjorkman**으로, 당시 **Don C. Wiley** 연구실의 대학원생이었습니다. 공동 저자로는 면역학자 **Jack L. Strominger**가 참여했습니다.

이 조합 자체가 이 논문의 성격을 잘 보여줍니다. 면역학자와 결정학자(crystallographer)의 협업, 즉 **면역 반응의 핵심 분자를 구조로 풀어내려는 시도**였습니다.

## 2. 왜 이 논문이 필요했을까

1980년대 중반까지, T세포 항원 인식에 대해서는 이미 많은 사실이 알려져 있었습니다.

- T세포는 **외부 항원**(foreign antigen) 단백질 전체를 그대로 인식하지 않습니다.
- 항원은 세포 안에서 분해되어 **짧은 펩타이드**(peptide) 형태가 됩니다.
- T세포는 이 펩타이드가 **자기(self) MHC 분자**에 결합된 상태에서만 반응합니다.

즉, T세포는 **“펩타이드 + 자기 MHC” 복합체**를 인식한다는 개념이 이미 확립되어 있었습니다.

그러나 결정적인 질문은 여전히 남아 있었습니다.

“하나의 MHC 분자가 어떻게 그렇게 다양한 펩타이드를 결합할 수 있는가?”

당시 알려진 MHC-펩타이드 결합의 해리 상수(Kd)는 대략 **마이크로몰**( $10^{-6}$  M) 수준이었습니다. 이는 결합이 가능하긴 하지만, 극도로 강력한 상호작용은 아니라는 뜻이었습니다. 그렇다면 구조적으로 어떤 장치가 이런 “느슨하지만 선택적인 결합”을 가능하게 하는지 아무도 알지 못했습니다.

### 3. 연구 대상: HLA-A2

이 논문에서 연구자들이 선택한 분자는 인간 MHC class I 분자인 **HLA-A2**였습니다.

논문 제목은 다음과 같습니다.

*"The structure of human class I histocompatibility antigen, HLA-A2"*

이 연구의 목표는 단순했습니다. **HLA-A2의 3차원 구조를 실제로 보는 것이었습니다.**

이를 위해 연구자들은 **EB 바이러스(EBV)**로 불멸화된 인간 B세포주(JY)를 무려 **200리터 규모**로 배양했습니다. 이는 단일 막단백질을 구조 분석하기 위해 얼마나 큰 노력이 필요했는지를 잘 보여줍니다.

### 4. 막단백질을 구조로 만들다

가장 큰 기술적 난관은

**MHC 분자가 세포막에 박혀 있는 단백질**이라는 점이었습니다.

연구자들은 **파파인(papain)**이라는 단백질분해효소를 사용해, MHC 분자를 막 관통부(transmembrane region) 바로 위에서 절단했습니다. 이렇게 함으로써,

- 막 관통 영역과 세포질 꼬리는 제거하고
- 세포 외부에 노출된 도메인만을 정제

할 수 있었습니다.

이 과정은 이후 수많은 막단백질 구조 연구의 전형적인 전략이 됩니다.

## 5. 처음 드러난 MHC class I의 구조

결정 구조가 밝혀졌을 때, 그 모습은 면역학자들에게 큰 충격을 주었습니다.

MHC class I 분자는 다음과 같은 구성으로 이루어져 있었습니다.

- $\alpha 1$  도메인
- $\alpha 2$  도메인
- $\alpha 3$  도메인
- 그리고 별도의 분자인  $\beta_2$ -마이크로글로불린(beta<sub>2</sub>-microglobulin)

특히 결정적인 부분은  **$\alpha 1$ 과  $\alpha 2$  도메인**이 만들어내는 구조였습니다.

이 두 도메인은,

- 양쪽에 두 개의  $\alpha$ -나선( $\alpha$ -helix)
- 그 아래에  $\beta$ -병풍(beta-pleated sheet)

으로 이루어진 **깊고 얇은 홈(groove)**을 형성하고 있었습니다.

이 구조는 흔히

**\*\*“핫도그 번(hot dog bun)”\*\***에 비유됩니다.

빵 사이의 홈에 소시지가 들어가듯,

바로 그 홈 안에 **펩타이드가 길게 누워 있는 구조**였기 때문입니다.

## 6. 펩타이드는 이미 거기 있었다

흥미로운 점은, 연구자들이 처음 구조를 해석했을 때

홈 내부의 전자 밀도를 **MHC 자체의 원자만으로는 설명할 수 없었다**는 사실입니다.

나중에 밝혀진 바에 따르면,

그 전자 밀도는 실제로 **내생 펩타이드(endogenous peptide)**였습니다.

즉,

HLA-A2 분자는 **펩타이드가 결합된 상태로 정제·결정화**되었던 것입니다.

이 사실은 다음과 같은 결론으로 이어졌습니다.

“MHC class I 분자는

본질적으로 “펩타이드를 담기 위한 구조”로 설계된 분자이다.”

## 7. 두 번째 논문이 완성한 그림

같은 호에 실린 두 번째 논문은

MHC 분자의 **어떤 부분이 다양성을 담당하는지**를 구조적으로 해석했습니다.

입체(stereo) 그림을 통해 분석한 결과,

- MHC의 **다형성**(polymorphism)은
- 주로 **홈의 바닥과 내부 측면**에 위치한 아미노산 곁사슬(side chain)에 집중되어 있었습니다.

이는 매우 중요한 의미를 가집니다.

- 이 부위가 펩타이드 결합 특이성을 결정하고
- 동시에 T세포 수용체(TCR)가 인식하는 핵심 영역이라는 뜻이기 때문입니다.

이로써 연구자들은 처음으로

**“펩타이드-MHC-TCR 인식”의 구조적 모델**을 명확히 제시할 수 있었습니다.

## 8. 그 이후의 시간표

이 연구 이후에도 시간이 더 필요했습니다.

- **1996년**: Don Wiley 연구실이  
TCR-MHC class I 공결정 구조를 처음으로 규명
- **1999년**: **Ellis L. Reinherz** 연구팀이  
MHC class II에 결합한 TCR 구조를 최초로 해결

즉, 1987년 HLA-A2 구조는

이후 10여 년간 이어질 구조면역학(structural immunology)의 출발점이었습니다.

## 9. 마무리하며

항체(면역글로불린)의 구조가 1950-60년대에 밝혀진 이후,

이 HLA-A2 논문은

**면역 반응의 또 다른 핵심 분자에 대한 첫 번째 본격적 구조 정보**였습니다.

“T세포는 무엇을, 어떻게 인식하는가?”라는

수십 년간의 질문에 대해,

이 논문은 처음으로 **형태를 가진 답**을 제시했습니다.

그 의미에서 이 연구는

단순한 구조 논문을 넘어,

**면역학 전체의 사고방식을 바꾼 전환점**으로 평가받고 있습니다.

### 관련 글

**펩타이드는 정말 MHC에 붙는가: 항원 제시의 분자적 실체를 처음으로 보여준 1985년**

**대식세포는 항원을 얼마나 오래 기억하는가: Unanue와 Askonas의 1968년 고전 연구**

**항원 특이 CD8 T세포는 얼마나 많은가: 1998년 MHC 테트라머가 바꾼 면역학**

**면역학의 토대를 뒤흔들다: 인간 T 세포 항원수용체의 실체를 드러낸 1983년**

## 관련문헌

1. Bjorkman, Pamela J., et al. "The structure of human class I histocompatibility antigen, HLA-A2." Nature, 1987. <https://www.nature.com>
2. Bjorkman, Pamela J., et al. "The foreign antigen binding site and T-cell recognition regions of class I MHC-encoded molecules." Nature, 1987. <https://www.nature.com>
3. Wilson, Ian A., and Don C. Wiley. "Structure of the MHC class I antigen HLA-A2." Nature, 1987. <https://www.nature.com>

---

immunecube

© 2026 immunecube. All rights reserved.