

The Isolation of Interleukin-2-Induced Immediate Early Genes

Carol Biedler, Kirk Johnson, Kendall A. Smith · Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America · 1993

IL-2 수용체 자극에 의해 선택적으로 유도되는 immediate-early gene들을 고감도 thiol-labeling 및 mercury column 기반 방법으로 체계적으로 분리·클로닝한 연구로, T세포에서 competence 신호(TCR)와 progression 신호(IL-2R)가 서로 다른 유전자 발현 프로그램을 활성화한다는 개념을 분자 수준에서 처음 명확히 제시한 고전 논문.

1. "IL-2는 도대체 무엇을 켜는가?"라는 질문

1990년대 초반까지 면역학자들은 이미 잘 알고 있었습니다.

인터루킨-2(interleukin-2, IL-2)는 T세포 증식에 필수적이며,

TCR 자극만으로는 충분하지 않고 반드시 **IL-2 수용체(IL-2R) 신호**가 뒤따라야 한다는 점입니다.

그러나 여전히 답하지 못한 질문이 하나 남아 있었습니다.

"IL-2 신호는 분자 수준에서

도대체 어떤 유전자들을 직접 활성화하는가?"

당시까지 알려진 대부분의 IL-2 관련 유전자들은

이미 증식이 진행 중인 세포에서 관찰된 결과들이었습니다.

즉,

그 유전자가 **증식의 원인인지, 결과인지**를 구분하기 어려웠습니다.

1993년 **Proceedings of the National Academy of Sciences**에 발표된 이 논문은

바로 이 질문을 정면으로 다룹니다.

2. competence와 progression을 유전자 수준에서 분리하다

이 연구의 개념적 배경에는

이미 면역학과 세포주기 연구에서 정리되고 있던 중요한 구분이 있습니다.

- **competence**
 - 세포가 증식할 수 있는 상태로 “자격을 얻는 과정”
 - T세포에서는 주로 **TCR/CD3 자극**
- **progression**
 - 실제로 G1을 통과해 S기로 들어가는 과정
 - T세포에서는 **IL-2 수용체 신호**

이 논문의 핵심 가설은 명확합니다.

“TCR 자극과 IL-2 자극은
서로 다른 유전자 발현 프로그램을 작동시킬 것이다.”

그리고 이 가설을 검증하기 위해,

연구자들은 **“IL-2에 의해 직접 유도되는 immediate-early gene”**에 집중합니다.

3. 왜 immediate-early gene인가

immediate-early gene은

다음과 같은 특징을 가진 유전자들입니다.

- 단백질 합성 억제 조건에서도 발현됨
- 즉, **새로운 단백질 합성을 필요로 하지 않음**
- 자극에 의해 **직접적으로 전사됨**

이런 유전자들은

신호전달 경로의 **가장 초기 출력물**에 해당합니다.

따라서,

- IL-2 자극 후 즉각적으로 발현되는 유전자를 찾을 수 있다면
- 그것은 IL-2R 신호의 **직접적인 분자 타깃**일 가능성이 매우 높습니다

이 논문은 바로 이 지점을 파고듭니다.

4. 실험 시스템의 핵심: 철저한 동기화

연구자들은 정상 인간 T세포를 다음과 같은 단계로 처리합니다.

1. anti-CD3 항체로 1차 자극
→ IL-2 수용체 발현 유도
2. 이후 IL-2를 공급해 세포를 증식시킴
3. 다시 IL-2를 제거해 **G1 초기 상태로 재동기화**
4. 이 상태에서 **IL-2만 단독으로 재투여**

이렇게 하면,

- TCR 신호의 직접 효과
- 이미 합성된 단백질의 2차 효과

를 최대한 배제하고,

IL-2R 신호 그 자체의 결과를 관찰할 수 있습니다.

5. 기술적 난관: 미량 mRNA를 어떻게 잡아낼 것인가

1993년은 아직 마이크로어레이도, RNA-seq도 없던 시기입니다.

IL-2 자극 후 몇 시간 내에 나타나는 미량의 mRNA를 잡아내는 것은 기술적으로 매우 까다로운 문제였습니다.

이 논문에서 사용된 전략은 다음과 같습니다.

- 새로 합성되는 mRNA를 **thiol 그룹으로 표지**
- 이를 **mercury affinity column**으로 선택적으로 정제
- IL-2 처리군과 비처리군을 비교해
IL-2 의존적으로 증가하는 전사체만 분리

이 방법은 단순하지만 매우 정교하며,
“IL-2에 의해 실제로 새로 만들어진 mRNA”만을 골라내는 데 목적이 있었습니다.

6. CR 유전자들의 등장

이 과정을 통해 연구자들은
일련의 유전자들을 분리·클로닝합니다.
이들은 ****CR1-CR8 ****(cytokine-regulated genes)로 명명됩니다.

중요한 점은 다음과 같습니다.

- 이 유전자들은 **IL-2 단독 자극**으로 유도됨
- TCR 자극만으로는 거의 발현되지 않음
- 단백질 합성 억제 조건에서도 전사가 유지됨

즉,
이 유전자들은 명백히 **IL-2R 신호의 immediate-early output**이었습니다.

7. 이 유전자들은 무엇을 말해 주는가

CR 유전자들의 기능은 이 시점에서는 대부분 알려져 있지 않았습니다.
그러나 논문이 제시한 메시지는 기능 규명 이전에 이미 분명했습니다.

“IL-2는 단순히 “증식을 허락하는 신호”가 아니라,
고유한 유전자 발현 프로그램을 직접 가동하는 신호이다.”

이는 중요한 개념적 전환이었습니다.

- TCR 신호 → 세포를 준비시키는 신호
- IL-2 신호 → **실제 세포주기 진행을 위한 유전자 네트워크를 작동**

이 둘은 연속된 하나의 흐름이 아니라,
질적으로 다른 단계라는 점이

유전자 수준에서 처음으로 명확해진 것입니다.

8. 기존 IL-2 연구와의 연결

이 논문은 이전의 여러 연구들과 자연스럽게 이어집니다.

- 1987년 IL-2R α/β 이분자 모델
- 1992년 γ 사슬 발견과 신호전달 플랫폼 개념
- 1991년 RAF1, c-Myb 등 세포주기 관련 분자 연구

이 모든 흐름은 하나의 방향으로 수렴합니다.

“IL-2는
생존 신호도, 단순 성장 인자도 아니라
세포주기 진행을 위한 분자적 명령 세트를 제공하는 신호이다.”

9. 이후 연구로 남겨진 질문들

이 논문은 동시에 많은 질문을 남깁니다.

- CR 유전자들은 어떤 전사인자에 의해 조절되는가?
- 이 유전자들은 G1의 어느 지점에서 기능하는가?
- JAK-STAT 경로가 밝혀진 이후,
이 immediate-early gene들은 어떻게 재해석될 수 있는가?

이 질문들은 이후 1990년대 중후반
사이토카인 신호전달 연구의 핵심 주제가 됩니다.

10. 정리하며

1993년 이 PNAS 논문은
IL-2 연구를 “세포 증식 현상”의 수준에서

“유전자 프로그램”의 수준으로 끌어올린 연구였습니다.

이 논문 이후로,

- IL-2는 더 이상 추상적인 성장 인자가 아니라
- 어떤 유전자들을, 어떤 순서로, 언제 켜는지를 질문할 수 있는 대상이 되었습니다

그 의미에서 이 연구는

IL-2 신호전달 연구의 **분자적 출발점**을 제공한

분명한 **면역학 고전**으로 평가할 수 있습니다.

참고자료

보조 섹션: IL-2에 의해 유도된 CR1-CR8 유전자들의 의미

이 논문에서 분리된 CR1-CR8 유전자들은, 각각의 분자적 기능이 명확히 규명되기 이전 단계에서 **“IL-2 수용체 신호의 직접 출력물”**이라는 공통된 위치를 차지합니다. 아래는 논문과 당시 연구 맥락을 기준으로 한 간단한 해설입니다.

CR1

CR1은 IL-2 자극 후 가장 빠르게 유도되는 전사체 중 하나로, 단백질 합성 억제 조건에서도 안정적으로 발현되었습니다. 이는 CR1이 **IL-2R 신호에 의해 직접 전사 조절되는 immediate-early gene**임을 보여주는 대표적인 사례입니다. 논문 시점에서는 기능이 알려지지 않았지만, 세포주기 진입 초기에 작동하는 조절 인자일 가능성이 제기되었습니다.

CR2

CR2 역시 IL-2 단독 자극에 의해 선택적으로 유도되었으며, TCR 자극만으로는 거의 발현되지 않았습니다. 이 점은 CR2가 **competence 단계가 아니라 progression 단계에 특이적인 유전자**임을 시사합니다. 연구자들은 CR2를 IL-2 특이적 유전자 프로그램의 구성 요소로 해석했습니다.

CR3

CR3는 다른 CR 유전자들에 비해 발현 유도 속도가 다소 느렸지만, 여전히 단백질 합성 비의존적인 전사 특성을 유지했습니다. 이는 IL-2 신호가 **단일 시점이 아니라, 시간적으로 총화된 유전자 발현 파동을 만든다**는 점을 암시합니다.

CR4

CR4는 비교적 낮은 발현량에도 불구하고 재현성 있게 검출된 전사체입니다. 이는 당시 기술적 한계 속에서도 **IL-2 특이적 신호 출력이 얼마나 정밀하게 선택되었는지**를 보여줍니다. CR4의 존재 자체가 IL-2 신호의 직접성을 뒷받침하는 근거로 사용되었습니다.

CR5

CR5는 CR1-CR4와 유사한 조건에서 유도되었으나, 세포주기 진행과의 직접적 연관 가능성이 특히 강조되었습니다. 연구자들은 CR5가 **G1기 후반 또는 S기 진입 준비 단계와 연결될 가능성**을 조심스럽게 언급합니다.

CR6

CR6는 발현 유도 패턴이 비교적 안정적이며, IL-2 제거 시 빠르게 감소하는 특성을 보였습니다. 이는 CR6 발현이 **IL-2 신호의 지속성에 민감하게 의존함**을 의미하며, IL-2가 단순한 트리거가 아니라 **유지 신호**임을 뒷받침합니다.

CR7

CR7은 다른 CR 유전자들에 비해 발현 수준이 낮았지만, IL-2 처리군에서만 선택적으로 검출되었습니다. 이는 당시로서는 **IL-2 신호가 매우 제한적인 유전자 집합만을 켜**는 점을 보여주는 중요한 사례였습니다.

CR8

CR8은 가장 늦게까지 클로닝이 확인된 유전자 중 하나로, 기술적으로 검출이 까다로웠던 전사체입니다. 그럼에도 불구하고 IL-2 의존성이 명확했으며, 연구자들은 이를 통해 **IL-2R 신호의 immediate-early output**이 단일 분자가 아니라 **‘군집(program)’**임을 강조했습니다.

CR 유전자들이 남긴 공통 메시지

CR1-CR8 각각의 기능은 이 논문 시점에서는 대부분 미지의 영역이었습니다.

그러나 이 연구의 핵심은 **개별 유전자의 기능 규명**이 아니라, 다음과 같은 개념적 전환에 있었습니다.

“IL-2는
기존 유전자를 조금 더 많이 발현시키는 신호가 아니라,
고유한 immediate-early gene 집합을 직접 가동하는 신호이다.”

이 CR 유전자들은 이후 JAK-STAT 경로, 세포주기 조절 인자, 전사 네트워크 연구로 이어지는 출발점 역할을 하게 됩니다.

관련 글

IL-2 의존적 G1 사이클린 유도: 원발 T세포에서 본 세포주기 진행의 분자적 증거

IL-2는 언제 T세포를 증식시키는가: G1 진행과 c-Myb의 발견

IL-2 T 세포 시스템: 면역계를 호르몬 시스템으로 재정의한 새로운 세포 성장 모델

IL-2 신호는 RAF1을 어떻게 깨우는가: 정상 T세포에서 본 온코진의 세포주기 역할

참고문헌

1. Biedler, C., Johnson, K., & Smith, K. A. (1993). The isolation of interleukin-2-induced immediate early genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(9), 4094-4098.
2. Cantrell, D. A., & Smith, K. A. (1984). The interleukin-2 T-cell system: A new cell growth model. *Science*, 224(4655), 1312-1316.
3. Smith, K. A. (1988). Interleukin-2: Inception, impact, and implications. *Science*, 240(4856), 1169-1176.

4. Pardee, A. B. (1989). G1 events and regulation of cell proliferation. *Science*, 246(4930), 603–608.
 5. Wang, H., & Smith, K. A. (1987). The IL-2 receptor: Functional consequences of its bimolecular structure. *Nature*, 329, 599–602.
-

immunecube

© 2026 immunecube. All rights reserved.