

탄성망모델을 이용한 t-RNA 구조 변형에의 응용

Application of Elastic network model for t-RNA conformational change

정재일†
Jay I. Jeong

1. 서 론

모양에서 매우 큰 차이를 보이는 두 구조 사이의 경로를 구하기 위하여 본 연구에서는 화학적 상호작용을 이용한 탄성망 보간법 (Elastic Network Interpolation)이 제시되었다. 탄성망 보간법은 Kim[1]이 단백질의 두 구조사이의 구조형태적 보간(conformational interpolation)을 위하여 개발한 방법으로, 단백질의 하나의 아미노산을 일컫는 레지듀(Residue)를 하나의 단위질량(unit mass)로 모델링하고, 이 레지듀사이의 상호작용을 하나의 스프링으로 모델링함으로써 주어진 단백질의 구조를 대등한 질량-스프링 시스템(mass-spring system)으로 대체하여 단백질의 운동(kinematics), 결합(binding), 정규모드해석(normal mode analysis)를 수행하는 것을 목적으로 하는 방법이다[2-9]. 이와 같은 방법을 이용하게 되면, 복잡한 구조의 단백질 구조를 간단한 구조의 역학 모델로 치환할 수 있으므로, 전체 원자를 대상으로 다원2차 미분방정식을 풀어야하는 분자동역학(Molecular Dynamics) 모델링보다 상대적으로 적은 시간에 단백질 운동에 대한 유용한 정보를 계산할 수 있는 장점이 있다. 그러나, 일반적인 탄성망 보간법의 경우에는 단백질의 구조를 너무 심하게 단순화했다는 한계에 의해서 매우 큰 구조형태상의 변화(conformational change)를 가지는 단백질의 형태변화 경로를 예측하는 데에는 한계가 있다.

단백질이 매우 큰 형태의 구조변화를 보이는 경우-특히 단백질의 접힘기구 혹은 풀림기구-에는 구조형태 변형경로 상에서 자체의 분자 혹은 원자들끼리 겹치게 되는 문제가 발생할 수 있는데, 이와 같은 공간충돌(Steric clash)문제는 경로생성에 있어서 반드시 고려하여 제거하여야 할 문제이다.

본 연구에서는 매우 큰 RMSD (Root mean squared deviation) 를 가지는 한 단백질의 서로 다른 구조형태사이의 변화경로를 계산하기 위해 새로운 탄성망 보간법을 제시하고 이에 사용되는 충돌 회피 방법에 대한 알고리즘을 제시한다. 이어지는 2장에서는 화학작용을 고려한 탄성망 모델링과 충돌회피 알고리즘에 대해 기술하고, 3장에서는 이를 이용하여 계산한 tRNA의 구조형태 경로의 계산 예를 제시한다. 마지막으로 4장에서 결론을 제시한다.

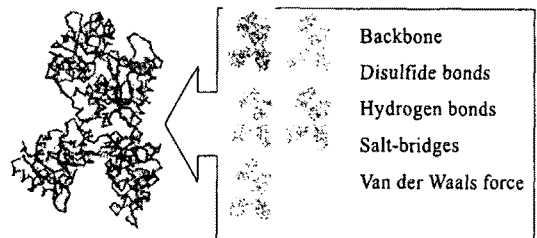


Figure 1 Elastic network modeling by using chemical interactions for a Lactoferrin Protein structure

2. 방법론

일반적인 탄성망 모델링의 단점을 보완하기 위해 화학적 상호작용을 기반으로 하는 탄성망 모델링이 개발되었다 [9]. 이 모델링에서는 각종 화학적 상호작용에 관련되는 각 상호작용의 결합에너지를 고려하여 질량스프링 시스템을 재구성한다는 것이 일반적인 탄성망 모델링과 다른 부분이다. 즉, 공유결합의 에너지는 일반적으로 van der Waals 결합의 100배 이상으로 알려져 있으므로, 탄성망구조의 공유결합에 해당하는 스프링의 강성을 van der Waals 힘에 해당하는 스프링 강성의 100배 이상으로 지정하게 된다. 이외에도 이온결합, 수소결합, Disulfide 결합등을 고려하여 탄성망 시스템을 계산하게 된다. 각 화학결합과 화학결합에 의한 질량-스프링 시스템의 예를 Figure 1에 제시하였다. Figure 1은 락토페린(Lactoferrin) 단백질의 질량-스프링 등가 모델이다.

충돌 회피알고리즘은 일반적인 van der Waals 힘의 모델링과 같은 단단한구(Hard sphere)와 무른구(Soft sphere)의 두 구로 나뉘어지며, 각 범위에 속할 경우의 알고리즘을 각각 개발하였다. 먼저 무른구 범위는 일정한 반지름 Rsoft 를 기준으로 정의되며 이 연구에서는 Rsoft = 2.5 Å로 계산되었다.

단단한구(Hard Sphere)는 일정한 원자와 원자사이의 상호작용에 있어서 두 원자가 일정한 거리 이하로 가깝게 위치할 경우 이 두 원자 사이에는 척력이 존재하는 Lennard-Johns 포텐셜을 유사 모델링한 것이다. 단단한구는 항상

무른구의 내부에 존재하게 되며, 이 연구에서의 Rhard 는 2.25Å으로 지정하였다. 만약 이전 단계에서 계산한 두 질량 혹은 Residue사이의 거리가 Rhard 보다 작게 되면 두 질량이 너무 가까이에 위치하게 되는 셈이므로, 이 경우에는 시뮬레이션의 한 단계전으로 이동하여 탄성망 보간법을 재실행하게 된다.

다음으로, 두 질량사이의 거리가 Rsoft 와 Rhard 사이에 있는 경우 두 질량은 다음 단계(Step)에서 Rsoft를 목표값으로 가지게 된다. 만약, 두 원자사이의 거리가 이 범위에 속하게 되면 두 원자사이의 거리는 Rsoft에서 안정화되기 때문에 서서히 거리가 Rsoft에 가까워지게 되어, 마치 두 원자사이에 반력이 존재하는 것처럼 시뮬레이션 단계상에서 계산된다.

마지막으로 탄성망 모델(Elastic network model)의 계산 범위를 정의하는 반지름 Roffset 와 Rsoft 사이에 위치하는 두 Residue는 각 화학결합에 해당하는 강성을 가지는 스프링으로 연결되게 되며, 각 부분의 거리변화를 주도하는 모델링이 이루어진다. 두 질량사이의 거리가 이 범위에 속하는 경우 탄성망 보간법에서 각 위치값의 목표값이 설정되고, 일반적인 탄성망보간법과 동일한 방법으로 경로를 계산하는 과정을 거치게 된다[1].

3. 결과 및 토의

위와 같은 방법을 통하여 얻어진 새로운 탄성망 보간법을 이용하여 tRNA (6tna.pdb)의 접힘 및 풀림 경로에 대한 결과를 Figure 2 와 Figure 3 에 제시하였다.

Figure 2 에서 보듯 RMSD (Root mean squared deviation) 174Å의 값을 가지는 tRNA의 구조형태 사이의 경로를 계산하는 데 성공한 것을 알 수 있다. 단백질 접힘 경로에서의 최종 RMSD 값은 6Å이었으며, 또한 풀림경로에 있어서는 최종적으로 8Å의 RMSD값을 가지는 최종 형태를 구할 수 있었다. 충돌 회피 알고리즘에 의해 각 형태 변화 경로에서의 원자들 사이의 충돌을 일어나지 않았으며, 최종단계에서는 더 이상 형태변화가 일어나지 않고, 진동하는 것을 할 수 있다.

현재까지 개발된 알고리즘은 접힘구조와 같은 매우 형태가 다른 두 구조사이의 형태경로를 공간적 충돌없이 계산할 수 있다는 장점이 있으나, 완전한 접힘구조형태 경로를 계산하기 위해서는 개선되어야 할 점이 있는 것을 알 수 있다. 즉, 최종적으로 얻어지는 형태구조가 목표형태와 토폴로지의 차이를 가지게 된다.

일정한 목표함수만을 이용해서 모델링을 수행하여 구한 경로는 단백질의 일부 지역구조의 결합이 실제 크리스탈구조와는 상이하게 이루어지게 된다. 이것은 단백질이나 RNA의 구조에 대한 경로가 중간단계의 구조형태를 가질 수 있다는 가능성을 보여주는 것이다. 즉, 일반적으로 탄성망 보

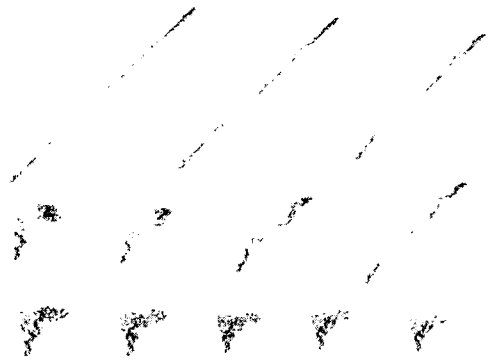


Figure 2. A folding pathway from a straight conformation [11] to tRNA crystal structure (6tna.pdb).



Figure 3. An unfolding pathway from tRNA crystal structure (6tna.pdb) to a straight structure [11].

간법에 의해 만들어지는 경로는 최소한 에너지를 감소시키는 방향으로 구조형태가 변화한다. 각 형태 변형이 각 화학적 결합을 목표로 움직이기 때문이다.

4. 결론

- (1) 매우 큰 RMSD를 가지는 동일 단백질 구성의 두 형태 사이의 형태변형 경로를 찾기 위하여, 새로운 방법의 탄성망보간법이 개발되었다.
- (2) 새로운 탄성망 보간법은 크게 화학적 상호작용의 결합 에너지에 따른 화학적결합 탄성망모델링과, 형태 변형 경로상의 충돌 회피 알고리즘의 두가지 기구를 통하여 구성된다.
- (3) 개발된 알고리즘을 이용하여 tRNA의 형태변화에 적용해본 결과 접힘 경로에서 6Å의 RMSD형태차이를, 풀림 경로에서 8Å의 RMSD형태차이를 가지는 것을 확인하였다. 이와 같은 형태차이는 중간단계의 구조형태가 있다는 가능성을 열어주는 것으로 생각할 수 있으며, 앞으로 이 부분에 대한 연구를 수행할 계획이다.

참 고 문 헌

- (1) Tirion, M.M. ,1996, Phys. Rev. Lett. 77, 1905-1908.
- (2) Atilgan, A.R.; Durell, S.R.; Jernigan, R.L.; Demirel, M.C.; Keskin, O.; Bahar, I. Biophys. J. 2001, 80, 505-515.
- (3) Suhre, K.; Sanejouand, Y.H.; Nucl. Acids Res. 2004, 32, 610-614.
- (4) Krebs, W.G.; Alexandrov, V.; Wilson, C.A.; Echols, N.; Yu, H.Y.; Gerstein, M. Proteins 2002, 48, 682-695.
- (5) Marques, O.; Sanejouand, Y.H., Proteins 1995, 23, 557-560.
- (6) Li, G.H.; Cui, Q. Biophys. J. 2002, 83, 2457-2474.
- (7) Wang, Y.; Rader, A. J.; Bahar, I.; Jernigan, R.L. J. Struct. Bio., 2004, 302-314
- (8) Kim, M.K.; Jernigan, R.L.; Chirikjian, G.S., Biophys. J. 2002, 88, 1620-1630.
- (9) Jeong, J.I.; Jang, Y.; Kim, M. K. J. Mol. Graph. Model. 2006, 24, 296-306.
- (10) Jeong, J.I; Lattman E.E.; Chirikjian, G.S., Acta Cryst. 2006, D62, 398-409
- (11) Eric J.; Sorin, E.J.; Nakatani, B.J.; Rhee, Y.M.; Jayachandran, G.; Vishal, V; Pande, V.S. Journal of Molecular Biology, 2004