

다자유도 질량-스프링 모델을 사용한 단백질의 폴립 경로 예측

윤권찬* · 엄길호* · 나성수*†

1. 서 론

거미줄 단백질은 철의 항복 강도와 유사한 1.3GPa에 해당하는 강도를 지닌 훌륭한 기계적 성질을 지니고 있다. [1] 이러한 특성 때문에 단백질 재료의 기계적 특성을 파악하는 연구가 활발히 진행되게 되었고, 최근에는 AFM(Atomic force microscopy)을 이용한 단분자 수준의 인장 실험 또한 가능하게 되었다. 이것은 수십 Å 단위의 단백질 분자에서 서로 다른 두 원자를 인장하여 단백질의 폴립 현상을 관찰하는 실험으로 최근에는 단백질 단분자의 이방성을 관찰하는 데까지 기술이 발전되었다. [2] 근육이나 피부 등 인체 내에서 기능을 할 수 있는 단백질은 3차 구조로 이루어져 있는데, 이것은 체인 형태의 1차구조가 helix나 sheet의 형태로 접혀있는(folding) 구조이다. 1차 구조의 단백질은 기능을 수행할 수 없고 오직 3차 구조로 접혀야만 기능을 수행할 수 있다. 그러나 1차 구조에서 3차 구조로 접히는 과정을 실험을 통해 재연하는 것은 한계가 있기 때문에 반대로 3차 구조를 1차 구조로 바꾸는 폴립 실험이 등장하게 되었다. [3]

단분자 인장 실험을 분자 동역학 기법을 통해 시뮬레이션 하는 방법도 등장하게 되었는데 SMD(Steered molecular dynamic simulation)가 그 예이다. [4] 이것은 기존의 분자 동역학 기법에 인장력에 의한 부분을 추가한 것으로, 이것을 통하여 단백질의 인장 시 발생하는 힘-인장변위 특성을 모사할 수 있다. 또한 단백질 분자의 뼈대를 이루는 Ca 원자의 정보만을 사용하여 동역학을 해석하는 Coarse-grained MD 기법도 등장하게 되었는데, 기존의 분자 동역학 기법에 비해 해석 시간을 단축하면서도 힘-인장변위 특성을 모사할 수 있는 특징을 가지고 있다. [5] 또한 최근에는 단백질의 Ca 원자들이 탄성 조화 스프링으로 연결되어 있다고 가정하는 ENM(Elastic Network model) 기법을 통한 단분자 인장 실험도 등장하게 되었다. 이것을

통하여 단백질의 폴립 경로를 예측하여 단백질 폴립에서 핵심적인 부분을 파악할 수 있다. [6]

본 연구에서는 ENM을 사용하여 단백질을 모델링 하였고 단백질의 양 끝 Ca원자를 인장할 때, 단백질 구조 내에서 internal force가 가장 큰 결합이 먼저 끊어진다는 가정을 하였다. Ca원자 사이의 포텐셜은 다음과 같다.

$$V = \sum_{i,j} \gamma(r_{i,j} - r_0)^2 H(r_{i,j} - r_c) \quad (1)$$

여기서 $r_{i,j}$ 는 Ca원자 i 와 j 사이의 거리이고, r_0 는 equilibrium distance이고, H 는 heaviside step function, r_c 는 cut-off distance이다.

단백질 구조의 정적 인장 식은 아래와 같다.

$$\begin{bmatrix} K_{bb} & K_{bs} \\ K_{sb} & K_{ss} \end{bmatrix} \begin{Bmatrix} u_b \\ u_s \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} f \\ 0 \end{Bmatrix} \quad (2)$$

여기서 u_b 는 단백질체인 양 끝 Ca원자의 변위이고, u_s 는 나머지 Ca원자의 변위, f 는 인장력과 반발력이다.

이를 통하여 단백질 구조 내에서 internal force를 계산할 수 있고, internal force가 가장 큰 결합을 끊어 나가면서 단백질의 폴립 경로를 예측할 수 있다. 본 연구의 결과는 기존 SMD 기법을 사용하여 예측한 단백질의 폴립 경로와 비교함으로써 본 방법의 강건성을 보일 수 있었다. 또한 이를 통하여 단백질의 새로운 폴립 메커니즘을 제안할 수 있었다.

후 기

This work was supported by the Korea Science and Engineering Foundation (No.R11-2007-028-03002) and also acknowledges the support by Basic Research Program of the KOSEF under grant No. R01-2007-000-10497-0.

참 고 문 헌

[1] Shao, Z. and F. Vollrath, *Materials:*

† 교신저자; 고려대학교 기계공학과
E-mail : nass@korea.ac.kr
Tel: (02) 3290-3370

* 고려대학교 기계공학부

- Surprising strength of silkworm silk.* Nature, 2002. **418**(6899): p. 741-741.
- [2] Dietz, H., et al., *Anisotropic deformation response of single protein molecules.* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2006. **103**(34): p. 12724-12728.
- [3] Sotomayor, M. and K. Schulten, *Single-Molecule Experiments in Vitro and in Silico.* Science, 2007. **316**(5828): p. 1144-1148.
- [4] Lu, H., et al., *Unfolding of Titin Immunoglobulin Domains by Steered Molecular Dynamics Simulation.* Biophys. J., 1998. **75**(2): p. 662-671.
- [5] Marek Cieplak, T.X.H.M.O.R., *Folding and stretching in a Go-like model of titin.* PROTEINS: Structure, Function, and Genetics, 2002. **49**(1): p. 114-124.
- [6] Su, J.G., et al., *Protein Unfolding Behavior Studied by Elastic Network Model.* Biophys. J., 2008. **94**(12): p. 4586-4596.