



탄성 네트워크 모델을 이용한 나노 바이오 진동 특성 연구 동향

서상재, 김민혁, 김문기*
(성균관대학교)

1. 머리말

최근 기술이 발전함에 따라 마이크로 혹은 그 이하의 나노 크기의 시스템에서의 연구가 활발하게 이루어 지고 있다. 특히, 단백질과 같은 생체물질의 메커니즘을 이해하거나, 탄소 기반 나노 구조물의 물성 연구들이 활발하게 진행되어 왔다. 하지만, 기술적인 제약으로 인해 미시적 스케일에서의 실험적인 연구는 많은 한계가 따르기 때문에, 이를 극복하기 위해 분자 동역학 (molecular dynamics, MD) 시뮬레이션, 몬테카를로 시뮬레이션 등과 같은 전산 모사 기법들이 개발되어 왔다. 특히 경험식에 기반한 원자간 포텐셜 함수를 이용하는 MD 시뮬레이션 기법은 개별적인 원자의 움직임과 상호작용 분석이 쉽다는 장점 때문에 분자들의 동특성을 분석하는 연구들이 많이 진행되어 왔다. 그러나, MD 시뮬레이션은 과도하게 요구되는 계산량과 전산 자원의 한계로 인해 시뮬레이션 할 수 있는 시간과 원자의 수가 제한 되어 있다. 이런 단점을 극복하기 위해 질량-스프링 모델로 대표되는 탄성 네트워크 모델 기법이 개발 되었는데, MD 시뮬레이션 기법과 달리 원자간의 상호작용을 선형 스프링을 단순화하여 시스템을 모델링 하기 때문에 계산량을 현저하게 줄일 수 있고, 시스템의 기저가 되는 움직임을 잘 파악할 수 있는 장점이 있다.

탄성 네트워크 모델을 이용한 대표적인 예로 단백질의 정규 모드 분석을 들 수 있다. 단백질의 구조는 그 기능과 밀접한 관계를 가지고 있는 것으로 알려져 있는데, 단백질의 동역학적인 특성 분석이 이들 관계를 규명하기 위한 중요한 역할을 할 수 있다. 특히 탄성 네트워크 모델 기법으로 모델링 된 단백질 구조의 정규 모드를 분석하면 저주파에서 기능과 밀접한 움직임이 나타남을 기존 연구들을 통해서 밝혀졌다. 이 글에서는 단백질의 정규 모드 분석뿐만 아니라 최근 연구되고 있는 탄성 네트워크 모델 기반의 나노 구조물의 진동 특성 연구에 대해 소개하고자 한다.

2. 탄성 네트워크 모델

먼저 탄성 네트워크 모델을 구성하기 위해서는 원자들의 위치 정보가 필요한데, Protein Data Bank(<http://www.pdb.org>)에서 단백질의 3차원 구조정보를 얻을 수 있다. 그림 1(a)에서 보는 바와 같이 단백질은 많은 아미노산(amino acid)이 펩타이드 결합을 통해 연속적으로 연결되어 구조로 구성되는데, 이 모든 원자들을 고려하는 것은 매우 어려운 일이다. 따라서 아미노산에서 대표적인 원자만을 계산에 사용하는 Coarse-graining 기법이 많이 이용된다. 아미노산은 $C\alpha$ 원자를 기준으로 대칭적인 구조를 가지기 때문에 일반적

* E-mail : mkkim1212@skku.edu / Tel : (031)299-4840

으로 $C\alpha$ 원자를 대표 원자로 채택하여 계산한다. 그림 1(b)에 도식한 바와 같이 탄성 네트워크 모델은 원자간의 상호작용을 선형 스프링으로 단순화 하여 시스템을 해석한다.

이렇게 구성된 탄성 네트워크 모델에서 단백질 내의 각 원자들(또는 대표 원자들)의 변위를 δ , 질량행렬을 M 그리고 강성행렬을 K 라 할 때, 운동에너지와 위치에너지를 행렬화하면 각각 식 (1a)와 식 (1b)로 쓸 수 있다(Kim et al., J. Mol. Graph. Model. 2002, 21, 151-60).

$$T = \frac{1}{2} \dot{\delta}^T M \dot{\delta} \quad (1a)$$

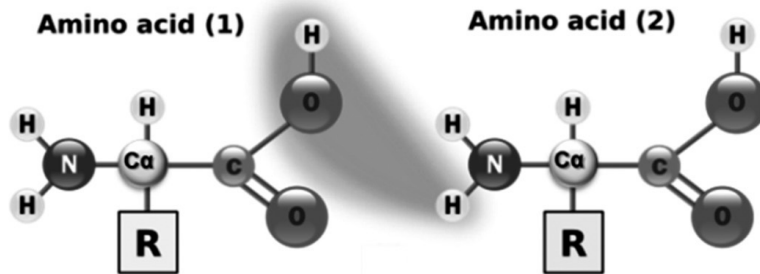
$$V = \frac{1}{2} \delta^T K \delta \quad (1b)$$

이때 운동방정식은 식 (1c)와 같이 나타낼 수 있다.

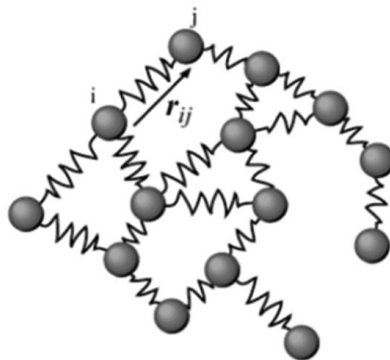
$$M \ddot{\delta} + K \delta = 0 \quad (1c)$$

유도된 운동방정식의 정규모드를 해석하여 얻어진 고유값과 고유벡터는 단백질의 기능과 밀접한 관계를 가지는 것으로 알려져 있다. 특히 저주파에서 계산된 고유벡터는 단백질의 집합적인 움직임을 잘 나타내며, 이런 집합적인 움직임은 단백질의 구조와 기능간의 관계를 밝혀내는데 중요한 역할을 한다. 분자동역학 시뮬레이션에 비해 정규모드 해석방법은 대변형 예측이 가능하며 기능과 밀접한 움직임을 잘 보여준다.

탄성 네트워크 모델은 단백질의 정규모드 해석뿐만 아니라 변형경로 예측에도 사용될 수 있다. 정규모드 해석의 경우 일반적으로 에너지 준평형 상태에 있는 단백질의 진동을 해석하기 때문에 중간에 에너지 장벽이 있는 또 다른 에너지 평형 상태까지 다다른 변형경로에 대한 예측이 불가능하다. 하지만, 두 구조 사이의 거리를 보간법을 이용해서 찾아내는 탄성 네트워크 보간법(elastic network interpolation, ENI)과 탄성 네트워크 모델을 기반으로 계산된 에너지 표면을 검색



(a) 아미노산의 펩타이드 결합 (출처: 위키백과)



(b) 탄성 네트워크 모델

그림 1 단백질 구조 모델링

하는 플라스틱 네트워크 모델(plastic network model, PNM) 또는 Mixed-ENM 기법을 이용하면 특정 단백질의 다른 두 구조 사이의 변형 경로를 예측해 낼 수 있다.

기존 탄성 네트워크 모델에서 가지는 단점들을 해결하기 위해 개선된 탄성 네트워크 모델들이 제안되고 있다. 앞서 설명한 강성행렬을 구성하기 위해 사용되는 스프링 상수는 전통적으로 연결여부만을 나타내는 1 또는 0이 사용되었으나, 더 사실적인 움직임 모사를 위해 정확한 스프링 상수값에 대한 연구가 많이 진행되고 있다. 또한, 기존 탄성 네트워크 모델의 경우 강성 항만을 가지고 있기 때문에 용매의 효과, 특히 물 분자에 의한 에너지 소산을 모사하기 불가능했으나, 최근 제안된 dissipative electro-elastic network model은 물 분자에 의한 과감쇠(overdamped) 효과와 정전기력(electrostatic force)까지 고려할 수 있도록 개발되었다. 더불어, 단백질내의 유연한 부분과 단단한 부분을 구분하여 단단한 영역을 강체 운동 해석 함으로써 계산량을 줄이는 방법들이 개발되었다.

개발된 탄성 네트워크 모델을 연구자들이 사용하기 쉽도록 하기 위해 여러 자동화 서버들이 개발되어 있다. 대표적으로 Bahar 그룹에서 개발된 ANM(<http://ignmtest.cccb.pitt.edu/cgi-bin/anm/anm1.cgi>), oGNM(http://ignm.cccb.pitt.edu/GNM_Online_Calculation.htm) 서버는 전통적인 탄성 네트워크 모델을 사용하고, 이에 반해 Sanejouand 그룹에서 개발한 ElNemo([\[server.cnrs-mrs.fr/elnemo/\]\(http://server.cnrs-mrs.fr/elnemo/\)\) 웹서버는 강체운동에 기반을 둔 탄성 네트워크 모델을 사용하여 정규 모드 해석을 진행한다. 한편, 변형경로예측을 위한 서버도 개발되어 있는데, Gerstein 그룹에서 개발한 MolMovDB\(<http://www.molmovdb.org/>\) 서버가 가장 많이 사용되고 있다. 또한 정규모드 해석과 변형경로예측이 모두 가능한 서버들도 개발되었는데, 미국 NIH\(<http://enm.lobos.nih.gov/>\)에서 개발한 AD-ENM, DC-ENM, PATH-ENM과 Dealure 그룹에서 개발한 NOMAD-Ref\(<http://lorenz.immstr.pasteur.fr/nomad-ref.php>\), MinActionPath\(<http://lorenz.immstr.pasteur.fr/joel/index.php>\)가 대표적인 예이다. 특히, 최근 개발된 KOSMOS\(<http://bioengineering.skku.ac.kr/kosmos/>\) 서버에서는 질점과 강체운동을 기반으로 정규 모드 해석, 변형경로예측을 계산하기 때문에 단백질의 크기나 변형량에 관계없이 시스템의 자유도를 적절하게 조절하여 보다 빠른 해석이 가능하게 되었다.](http://igs-</p>
</div>
<div data-bbox=)

3. 단백질 진동특성 연구사례

리보솜(ribosome)은 세포내에서 유전정보를 담고 있는 mRNA를 해독하여 단백질을 생성하는 일종의 단백질 합성 공장으로 RNA와 단백질이 결합되어 있는 형태로 구성되어 있다. 리보솜은 구조적으로 70S와 30S의 두 가지 서브 유닛으로 구성되며 이 두 유닛의 상호작용을 통해 순차적으로 단백질을 합성해 낸다. 기존 분자동역학 시

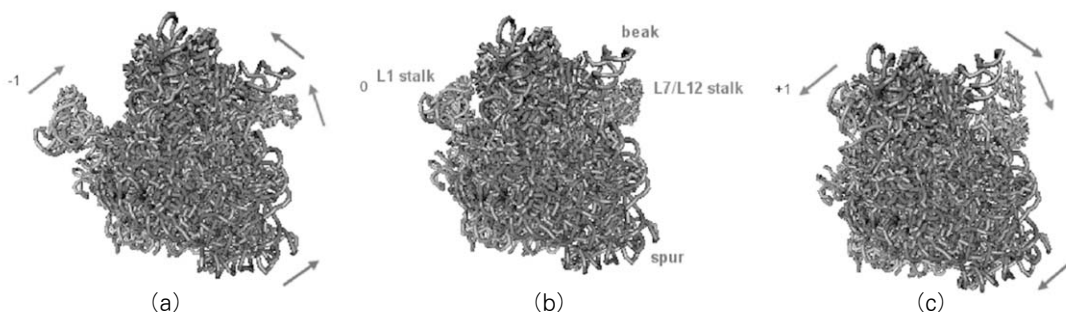


그림 2 리보솜의 70S와 30S의 상대적인 움직임 (Wang et al., J. Struct. Biol. 2004, 147, 302-14)

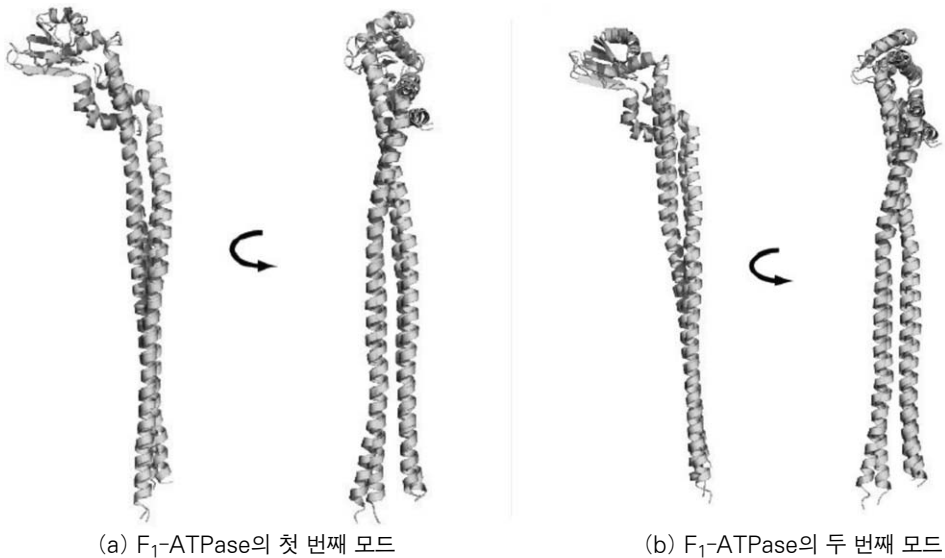


그림 3 F₁-ATPase의 첫 번째 모드와 두 번째 모드(Stewart et al., Protein Sci. 2012, 21, 73)

물레이션 기법으로는 크기와 대변형 문제로 리보솜 동특성 연구에 많은 제약이 따랐다. 하지만, 탄성 네트워크 모델을 이용한 정규모드 해석을 통해 첫 번째 모드에서 리보솜의 생물학적 기능과 가장 밀접한 톱니바퀴 움직임을 찾아낼 수 있었다. 또한 단백질 합성에 있어 단백질 원료인 아미노산 배달 역할을 하는 tRNA의 리보솜 내 이송 메커니즘을 간접적으로 연구할 수 있는 토대를 마련하였다.

또 다른 예로써, 모터 단백질은 화학적인 에너지(ATP)를 이용하여 모터의 회전과 같은 기계적인 운동을 만들어낸다. 이중 로터리 ATPase는 ATP를 가수분해하거나 합성하여 회전운동의 방향을 조절할 수 있는 것으로 알려져 있다. 이를 통해 세포벽 안팎으로 양성자를 펌핑할 수 있는 기능을 가지고 있다. 높은 에너지 변환 효율 때문에 ATP에 따른 구조 변화 메커니즘에 많은 연구가 진행 중에 있다. 로터리 ATPase의 하나인 F₁-ATPase는 세 가지 peripheral stalk(PS)의 회전을 통해 그 기능을 수행한다. 정규모드 해석을 통해 세 PS의 모드 변화를 분석하였는데, 각 PS의 첫 번째 모드에서 굴곡 움직임이 나타나며 두 번째 모드에서 꼬임(twisting) 움직임이 많이 나타남을 알

수 있었다. 하나의 PS가 저주파에서 보이는 움직임은 다른 PS의 구조와 유사성을 보이는데, 이런 저주파 모드들의 움직임을 통해 서로 다른 PS간의 움직임이 상호 교환 가능하고 이를 통해 회전운동을 반복적으로 수행할 수 있음을 밝혀냈다. 또한 정규모드 해석을 통해 알아낸 구조적인 움직임은 실험적으로 밝혀진 구조 정보를 통해 검증되었다.

4. 나노구조 진동특성 연구사례

탄성 네트워크 모델은 기존 바이오 물질(단백질, DNA 등)뿐만 아니라 최근에는 다양한 나노물질의 진동학적 특성을 해석하는데 사용되고 있다. 이 장에서는 특별히 뛰어난 기계 및 진동학적 특성을 바탕으로 주목 받고 있는 탄소나노튜브(carbon nanotube)와 그래핀(graphene)의 진동학적 특성을 탄성 네트워크 모델을 통해서 해석한 결과를 소개하고자 한다. 바이오 물질에 비하여 상당히 간단한 구조로 되어 있는 두 물질은 단일 탄소 원자들이 강한 sp² 공유결합과 상대적으로 약한 반데르발스 결합(Van der Waals interaction)으로 구조화 되어 있다. 탄성 네트워크 모델에서

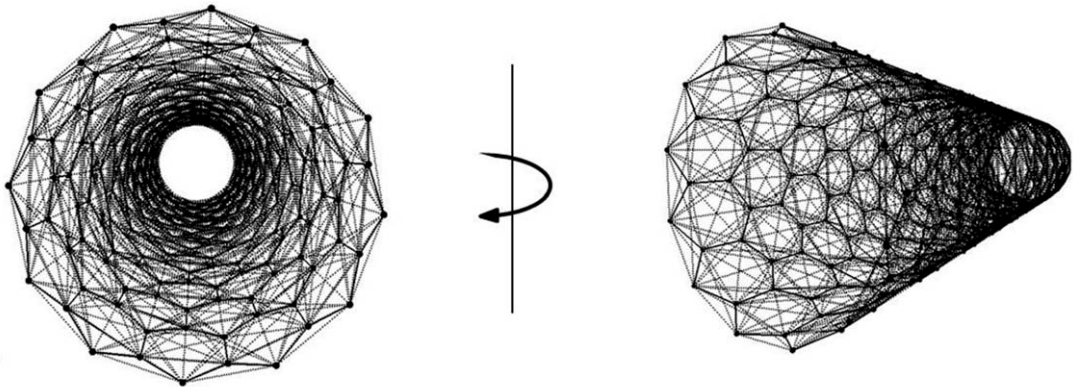


그림 4 탄소나노튜브의 탄성 네트워크 모델 모식도 (검정 점은 탄소원자를, 진한선과 점선은 각각 sp² 공유결합과 반데르 발스 결합을 나타낸다.)

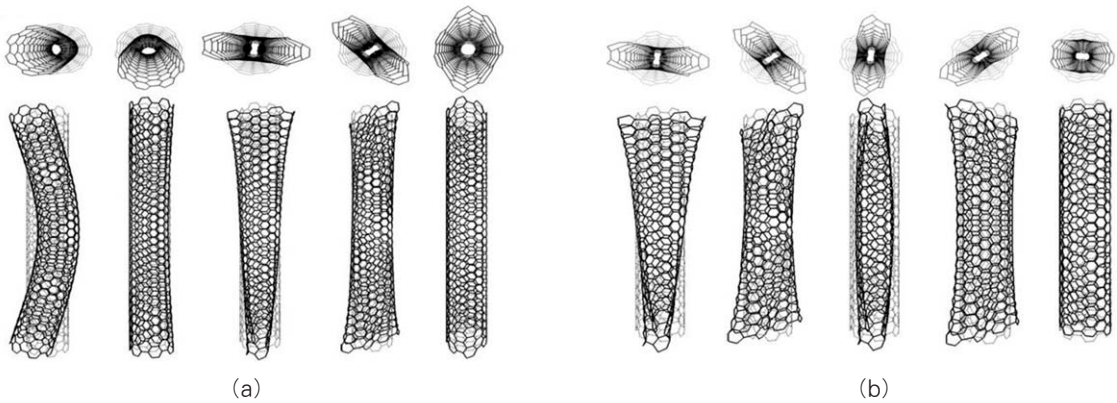


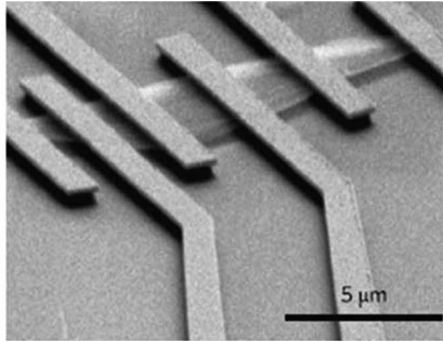
그림 5 (a) 70 Å, (b) 50 Å 길이를 가지는 (7,7) 단일층 탄소나노튜브의 초기 5개 모드형태(Kim et al., J Mech Sci Technol. 2012, 26, 3433-8)

는 이러한 화학결합력을 각각 $\gamma_{covalent} = 6.99 \times 10^5 \text{ dynes/cm}$ 과 $\gamma_{vdw} = 6.99 \times 10^3 \text{ dynes/cm}$ 의 탄성계수를 가지는 선형스프링으로, 단위 노드에는 실제 탄소 질량 $2 \times 10^{-26} \text{ kg}$ 을 반영하여 시스템을 구체화 하였다(그림 4).

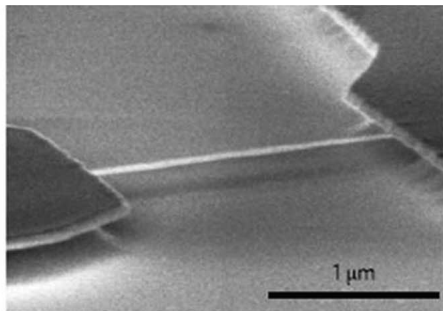
이러한 화학 결합력 및 질량효과를 고려한 탄성 네트워크 모델의 정규모드 분석을 통해서 우리는 저 모드에서의 집단 움직임(collective motion)뿐만 아니라 고유진동수 또한 예측할 수 있다. 그림 5는 각각 (a) 70 Å 에서 또는 (b) 50 Å 길이 일 때 (7,7) 형태의 단일 벽 탄소나노튜브(single-walled carbon nanotube, SWCNT)의 첫 5개의 모드형태를 나타낸다. 두 구조 모두 굽힘 및 숨쉬기 모드 형태의 조합으로 구성되어 있지만

가장 작은 모드에서 굽힘모드를 갖는 70 Å 나노튜브와는 달리 50 Å 길이의 나노튜브에서는 숨쉬기 모드가 나타난다.

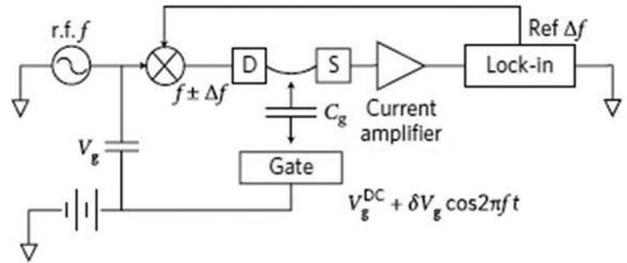
이와 같은 모드 역전 및 저 모드 조합은 기존 분자 동역학 뿐만 아니라 연속체 모델링을 통해서 얻은 결과와 일치하지만 탄성 네트워크 모델 사용을 통해 계산량은 현저하게 줄일 수 있다. 이러한 계산상의 이점을 활용하여 다양한 조건(나노튜브의 종류 및 가로 세로 비율)에서의 탄소나노튜브의 정규모드 분석 결과 굽힘에서 숨쉬기 모드로 바뀌는 모드역전은 나노튜브의 종류(armchair, zigzag, chiral)와는 상관없이 가로 세로 비율에 의해서 결정된다는 사실을 확인 할 수 있다. 이러한 결과는 나노튜브 기반의 공진기 혹은



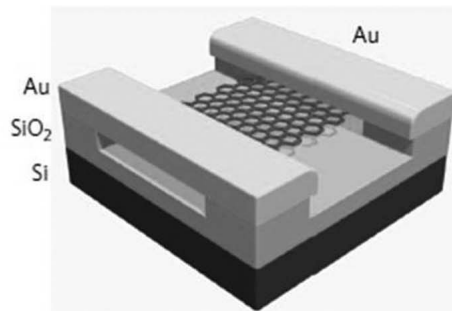
(a)



(b)



(c)



(d)

그림 6 그래핀 기반의 나노 공진기 설계도 및 회로도(Yang et al., Nano Lett. 2006, 6, 583-6)

나노센서를 연구하는데 활용될 것으로 기대된다.

탄소나노튜브와 마찬가지로 그래핀은 2차원 평면이라는 구조적 특성으로 기인된 높은 고유진동수를 바탕으로 매우 민감한 나노 공진기 및 센서에 활용되고 있다(그림 6). 최근 Bunch와 그의 동료들은 이러한 그래핀을 이용해 메가헤르츠(megahertz, 10^6 Hz) 범위에서의 전기 공진기를 개발하는데 성공하였고 Yang은 켈토그램(zeptogram, 10^{-21} g) 단위까지 센싱 할 수 있는 그래핀 기반의 나노센서를 개발하였다. 이론적으로 그래핀의 면적이 작아지면 원자단위의 질량까지 센싱할 수 있다고 알려져 있지만 실험적으로 이를 증명하기에는 현재 기술로는 불가능하다고 볼 수 있다. 우리는 최근 탄소나노튜브와 마찬가지로 그래핀을 탄성 네트워크 모델로 시스템화 하여 진동해석을 수행하였다. 그림 7은 양쪽 두 선이 고정되어 있는 정사각형 복층그래핀의

길이에 따른 고유진동수 변화를 나타낸 것이다. 일반적으로 고유진동수는 빔 이론으로부터

$$f_0 = \frac{A \cdot t}{L^2} \sqrt{\frac{E}{\rho_0}} \quad (2)$$

과 같이 표현되는데 탄성 네트워크 모델을 기반으로 분석한 결과에서도 길이에 따라 비선형적으로 감소하는 것을 확인할 수 있고 이는 이론적인 분석방법뿐만 아니라 연속체 모델링 방법으로 예측한 결과와 유사하다는 것을 알 수 있다. 우리는 또한 그래핀의 대표적인 활용 방안인 나노센서의 민감도 및 주요인자를 탄성 네트워크 모델을 이용하여 분석하였다. 이론적으로 삽입 질량과 진동수 편이 사이의 관계는 다음과 같이 선형적인 관계를 따르고 여기서 유효질량 M_{eff} 와 고유진동수 f_0 의 비율에 의하여 그래핀 센서의 민감도가 결정된다.

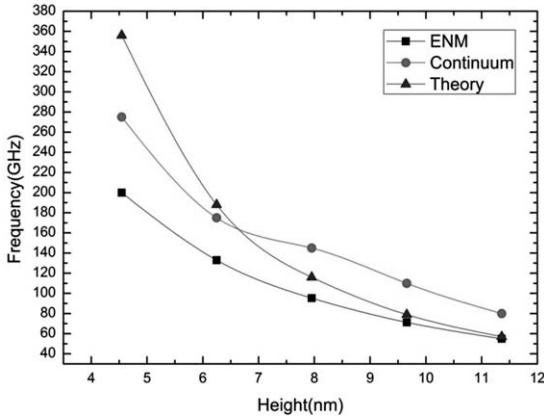


그림 7 그래핀 크기 변화에 따른 주파수 변화

$$\Delta m = -\frac{2M_{eff}}{f_0} \Delta f \quad (3)$$

그림 8은 서로 다른 크기의 그래핀을 대상으로 각각 삼입질량의 증가에 따른 고유진동수 변화를 나타낸다. 두 크기 모두에서 삼입질량과 진동수 변화는 질량한계(총 그래핀 질량)까지 선형적으로 증가한다는 것을 알 수 있다. 이는 기존 이론식을 바탕으로 구한 식 (3)과 일치하는 것을 확인할 수 있다. 또한, 작은 사이즈의 그래핀은 큰 사이즈의 그래핀보다 높은 민감도를 보이는데 이는 상대적으로 높은 고유주파수와 낮은 유효질량에 그 원인이 있고 탄성 네트워크 모델은 이를 효과적으로 분석할 수 있는 방안이라고 생각할 수 있다. 따라서 보다 정밀한 그래핀 기반 나노센서를 설계하기 위해서는 작은 크기의 그래핀을 설계해야 될 것으로 판단된다.

초기 바이오 물질의 진동학적 해석을 목적으로 개발되었던 탄성 네트워크 모델은 이렇듯 최근에는 간단한 탄소기반 나노소재를 분석하는데 까지 효율적으로 활용되고 있다. 앞으로의 탄성

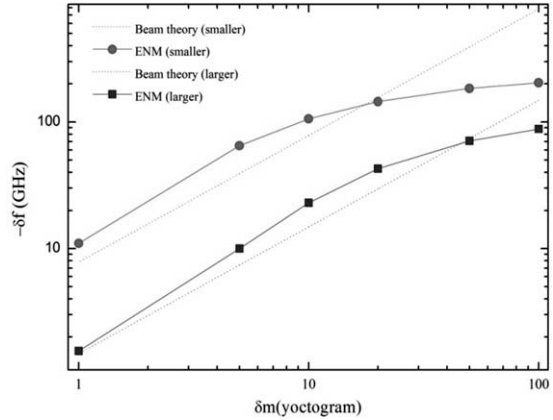


그림 8 미소 질량 대비 그래핀 막의 주파수 민감도

네트워크 모델은 기존 계산적 이점뿐만 아니라 정밀한 역장(force-field)의 설계를 통해서 다양한 원자단위 시뮬레이션 해석에 활용될 것으로 기대된다.

5. 맺음말

원자 단위의 모델링 기법으로서 전통적 분자동역학의 대안으로 제시된 탄성 네트워크 기법은 기존의 단백질, DNA와 같은 바이오 시스템의 동적 특성을 상대적으로 낮은 계산량으로 해석할 수 있을 뿐만 아니라 최근에는 탄소기반의 나노튜브 및 그래핀 나노 물질의 진동학적 특성을 분석하는데 활용되고 있다. 또한 상대적으로 단순화된 구조 모델링 및 역장설계에 의해 발생하는 해석 정밀도의 한계를 극복하기 위해서 탄성 네트워크 보간법, 화학결합 및 질량효과를 반영한 탄성 네트워크 모델 등이 제시되었고 이를 통하여 좀 더 다양한 시스템의 동적 해석을 더욱 정밀할 뿐만 아니라 빠르게 계산할 수 있는 가능성을 열어준다고 할 수 있다. **KSNVE**