

Protein Structure Optimization Using Steiner Minimal Tree

Moon Ki Kim†·James Smith*

1. 서론

Steiner Minimal Tree (이하 SMT) 문제는 3 차원 공간상에 주어진 점들간의 최소 길이 네트워크를 구성하는 문제로 기하학적 모델링이나 자연계에 존재하는 구조물의 특성해석에 유용하게 쓰여져 왔다 [1-3]. 본 연구에서는 SMT 문제를 단백질의 기본 구성 단위인 아미노산 구조에 적용하여 아미노산 구조가 기하학적인 관점에서 얼마나 최적화된 구조를 가지고 있는지를 밝히는 한편 기존의 에너지 기반의 복잡한 단백질 구조 최적화 문제를 Steiner 비로 대표되는 새로운 구조 변수에 대한 문제로 새롭게 정립하고자 한다.

앞서 언급하였듯이 각각의 단백질은 유전정보에 따라 순차적으로 연결된 아미노산들의 연결체로서 그 3 차원 구조가 아미노산 연결 순서에 따라 유일하게 결정된다. 이러한 단백질 고유의 접힘 현상에 대한 이해는 단백질이 가지는 생물학적 기능 유추에 초석이 되며 더 나아가 항원 구조에 따른 맞춤형 항체 디자인 등 새로운 신약 개발 영역에서도 많은 기여를 할 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구에서는 아미노산 및 펩타이드 구조에 대한 SMT 특성에 대한 이해를 바탕으로 단백질 구조 모델링 및 접힘 현상에 대한 이해를 하고자 한다. 이를 통해 많은 해석시간과 정교한 수학적 모델링이 요구되는 기존의 에너지 중심의 해석에서 벗어나 상대적으로 손쉽게 단백질의 2 차원 또는 3 차원 구조를 예측하고자 한다.

2. 본론

2.1 Steiner Minimal Trees

SMT 문제에서는 N 개의 주어진 점들 사이를 M 개의 Steiner 포인트들을 배치하여 최단의 네트워크를 찾는 최적화 문제로 Steiner 포인트의 개수와 위

치 선정이 문제 해결의 관건이 된다. SMT 문제의 특성이 주어진 점들로 이루어진 Steiner 평면들에 의하여 결정되고, 좀더 구체적으로 말하면, 평면들 사이의 비틀림각에 의해 기술된다는 사실로부터 SMT 문제와 단백질 구조 해석 사이의 연관성을 찾을 수 있다. 그림 1 은 8 개의 꼭지점을 갖는 정육면체 구조물에서의 SMT 구조를 보여주고 있다. 이 경우 6 개의 Steiner 포인트들이 추가적으로 사용되었음을 알 수 있다. 한편, Maxwell 정리로부터 SMT 가 평형상태를 유지하기 위한 최적의 구조임을 알 수 있는데 이는 단백질 구조의 안정성에 대하여 기존의 에너지 계산을 대체할 정량적 평가 수단을 SMT로부터 유도해 낼 수 있다는 의미이기도 하다.

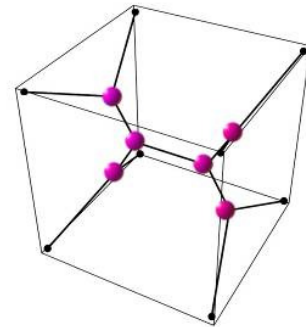


그림 1. SMT 예제

2.2 Steiner 비

Steiner 비는 식 (1) 과 같이 정의된다.

$$\rho = \frac{SMT}{MST} \tag{1}$$

여기서 MST (minimum spanning tree) 는 Steiner 포인트 추가 없이 (M=0) 기준에 주어진 점들 사이를 직접 연결한 최단 거리를 말한다. 만약 주어진 구조가 Steiner 포인트 추가 없이 SMT 조건을 만족하게 되어 SMT=MST 가 성립하게 된다면 이 때 Steiner 비는 1 이 됨을 알 수 있다. 따라서, Steiner 비가 1 에 가까우면 가까울수록 주어진 구조가 SMT 관점에서 최적화 되어있다고 할 수 있다. 이로부터 Steiner 비가 구조의 최적화 정도를 정략적으로 나타내는 척도가 될 수 있음을 알 수 있다.

† 교신저자; 성균관대학교

E-mail : mkkim@me.skku.ac.kr

Tel : (031) 299-4840, Fax : (031) 290-5889

* University of Massachusetts, Amherst

3. 해석 결과

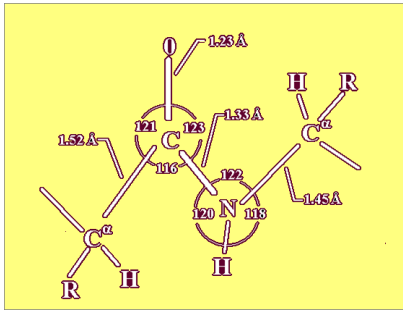


그림 2. 아미노산 기본 구조

그림 2에 도식된 아미노산 기본 구조를 보면 펩타이드 평면을 이루는 6개의 원자들 사이의 결합각이 대략 120° 를 이루고 있음을 볼 수 있는데 이는 중심에 위치한 C와 N 원자가 Steiner 포인트로 사용된 SMT 구조로 해석될 수 있다. 이러한 이유로 20가지 서로 다른 아미노산에 대한 Steiner 비를 계산해보면 0.99 이상의 값들을 가짐을 알 수 있다 [4]. 이는 단백질 구성의 기본 요소인 아미노산 단계에서부터 구조 최적화가 이루어져 왔음을 보여주는 중요한 사례이다.

다음으로는 side-chain 비틀림각 변화에 따른 에너지 값 및 Steiner 비 변화 추이를 그림 3의 Alanine 예제와 같이 실험해 보았다. 비틀림각 변화에 따라 Steiner 비의 변화가 관찰되었고 에너지 준위가 가장 낮은 지그재그 배열시 가장 높은 Steiner 비 값을 볼 수 있었다. 다른 종류의 아미노산 구조에서도 비슷한 결과를 얻을 수 있었고 이로부터 Steiner 비와 에너지값 사이에 반비례적 상관관계가 있음을 도출할 수 있었다 [4].

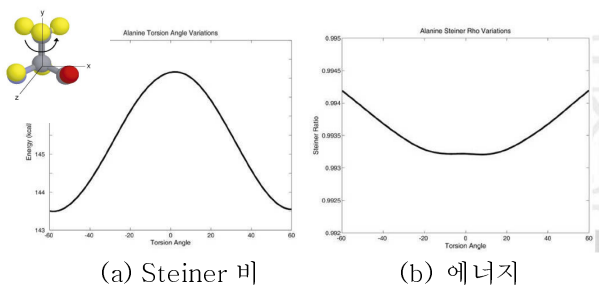


그림 3. Steiner 비와 에너지간의 상관관계

다른 응용사례로는 X-ray 또는 NMR 과 같은 실험을 통해 얻은 펩타이드 구조에 대한 Steiner 비 계산 값과 앞서 계산한 각각의 이상적인 아미노산 독립구조에 대한 Steiner 비 대표값을 비교해 봄으로써 측

정오류에 의한 단백질 3 차원 구조의 왜곡 정도를 정량적으로 파악할 수 있다. 그림 4의 예제의 경우 펩타이드 내 5개의 특정 아미노산 그룹에서 측정오류가 발생했음을 보여주고 있다.

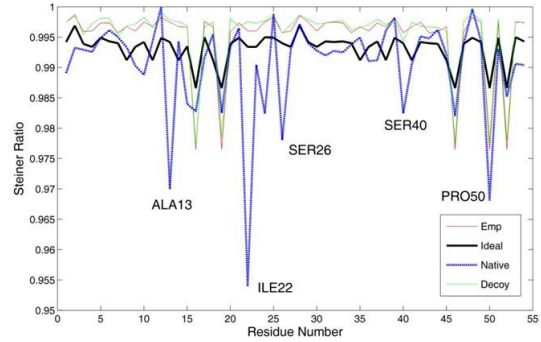


그림 4. Steiner 비 비교를 통한 측정오류 검출

4. 결론

전통적으로 기하학적 최적화 문제였던 SMT 기법을 단백질 구성의 기본단위인 아미노산 구조 분석에 적용하여 아미노산 구조가 고도로 최적화되어 있음을 보였다. 또한 단일 아미노산 또는 펩타이드 구조상에서 비틀림각에 따른 Steiner 비 계산을 통해 에너지와 Steiner 비 사이에는 반비례 관계가 성립함을 밝혀냈고 이를 활용하여 Steiner 비를 설계인자로 한 신 개념의 단백질 구조 최적화 알고리즘 개발의 초석을 마련하였다.

참고 문헌

- Gilbert, E.N. and Pollak, H.O., 1968, "Steiner minimal trees", Siam. J. Appl. Math., Vol. 16, pp. 1~29.
- Stanton, C. and Smith, J.M., 2004, "Steiner trees and 3-D macromolecular conformation", Inform. J. Comput., Vol. 16, pp. 470~485.
- Melzak, Z.A., 1961, "On the problem of Steiner", Canadian Math. Bulletin, Vol. 4, pp. 143~148.
- Smith, J.M., Jang, Y., and Kim, M.K., 2007, "Steiner Minimal Trees, Twist Angles, and the Protein Folding Problem", Vol. 66, pp. 889~902.