

전산 굽힘해석을 통한 아밀로이드 나노섬유의 기계적 물성 연구

Nanomechanical properties of amyloid proteins using bending simulation.

이명상*, 백인철*, 윤권찬*, 나성수†

Myeongsang Lee, Inchul Beek, Gwonchan Yoon and Sungsoo Na

1. 서 론

현대 성인병의 온상인 류머티즘 관절염, 심혈관 질환 그리고 당뇨병 등 이러한 퇴행성 질병의 공통점은 2차 beta-strand로 형성된 아밀로이드 단백질에서부터 기인한다. 이 아밀로이드 단백질은 나노-사이즈의 아밀로이드 프로토 섬유로 성장하게 되고, 이 프로토 섬유가 스스로 씨앗의 역할을 하면서 더 크게 성장하여 마이크로-사이즈의 섬유를 형성한다. 형성된 섬유는 정상적인 조직에 침착하고 조직의 정상적인 기능을 방해하여 퇴행성 질병을 유발하게 된다.

그 중에서 나노-사이즈 아밀로이드 프로토 섬유는 수소 결합으로 구성되어 매우 안정하다. 나아가 아밀로이드 프로토 섬유는 고온에서도 쉽게 분해되지 않는 성질을 지니고 있으며 이 섬유들이 성장하게 되면 더 빠르게 침착될 뿐만 아니라 마이크로 사이즈까지 성장한다. [1]

이러한 특징에 기반하여 나노-사이즈 아밀로이드 프로토 섬유의 구조를 파악하고 그에 따른 기계적 물성을 파악하는 일은 퇴행성 질병을 치료하는 단서를 제공할 수 있다. 특히 아밀로이드 섬유는 원자현미경(Atomic Force Spectroscopy) 혹은 광학 집게(Optical tweezer)등으로 섬유의 형태학적인 정보나 물성을 측정할 수가 있다. 하지만 나노-사이즈의 아밀로이드 섬유의 기계적 물성은 실험을 통해 얻기에는 내부 온도나 진동 등 여러 요소로 인해 안정적으로 기계적 물성을 얻기가 어렵다. 이러한 한계를 해결하기 위해서 단백질 시뮬레이션 기법이

개발되어 사용되고 있는데 이를 분자동역학(Molecular Dynamics)이라고 한다. 단백질을 원자로 모델링을 한 후, 시간에 따른 변화과정을 지켜보는 기법을 말한다. 또한 분자동역학 기법을 사용하여 힘의 분광학에서 다루기 힘든 나노-사이즈 단백질의 물성측정과 변화하는 과정을 안정적이고 세부적이고 정밀하게 이루어 구현할 수 있다.

본 연구에서는 당뇨병을 유발하는 나노-사이즈의 아밀로이드 프로토 섬유를 분자 모델링을 통하여 프로토 섬유를 구성하고, 분자동역학 전산해석을 이용하여 아밀로이드 프로토 섬유에 일정한 굽힘을 가하여 섬유의 변화과정과 그로 인한 물성을 분석했다.

2. Materials and Methods.

2.1 hIAPP(22-29) protein

당뇨병을 유발하는 아밀로이드 프로토 섬유는 단백질로 구성되어 있으며, 이 단백질은 hIAPP라고(human islet polypeptide) 부른다. 이 hIAPP의 한 층은 마주 보는 두 개의 beta-strand로 구성되어 있으며 확인된 3차원 구조를 이용하였다. hIAPP의 PDB ID는 2KIB이며 하나의 beta-strand당 7개의 아미노산을 가지고 있다. 본 연구에서 사용된 아밀로이드 프로토 섬유는 축 방향으로 4.87Å 구성하였고 총 36개의 layer를 통하여 프로토 섬유를 구축하였다.

2.2 Beam Model

본 연구에서 사용된 나노-사이즈 아밀로이드 프로토 섬유는 길이가 단면적에 비해 상당히 길기 때문에 연속체 빔 모델인 Euler-Bernoulli Beam Model을 사용하였다

† 교신저자; 고려대학교 기계공학부

E-mail : nass@korea.ac.kr

Tel : (02) 3290-3370

* 고려대학교 기계공학부

2.3 Molecular Dynamics

단백질로 형성된 나노 프로토 섬유는 육안으로 확인하기 어려울 정도로 빠르게 변화하고, 실제 섬유가 형성되는 과정 및 침착되는 과정을 파악하기 힘들다. 따라서 이러한 환경을 구현하기 위해 분자동역학 프로그램인 NAMD 2.8을 사용하였고 potential은 CHARMM27을 사용하였다. 아밀로이드 프로토 섬유를 구현하기 위해서 explicit solvent 조건과 NVT ensemble을 사용하였으며 300K에서 총 20ns 시뮬레이션을 수행하였다.

이어서 굽힘 분자동역학 시뮬레이션을 수행하기 위해서, 형성된 아밀로이드 프로토 섬유를 Fig.1과 같이 구속조건을 주었다. Double clamped 조건을 사용하기 위해, 우선 첫 번째 층과 마지막 층을 고정시켰고, 8, 9 그리고 10번째 층을 힘을 받는 영역으로 설정하였다. 굽힘 시뮬레이션은 총 5ns 동안 진행되었으며 500pn의 힘을 일정하게 가하여 프로토 섬유의 변화과정과 기계적 물성을 분석할 수 있다.

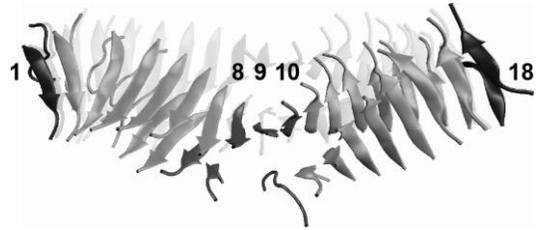


Fig.1 Constraint schematic of hIAPP

Table 1 기계적 물성비교

	Bending Modulus (GPa)	Axial Modulus (GPa)
굽힘 전산해석 (hIAPP)	3.08~12.5	
탄성 네트워크 (hIAPP)	7~40	
실험 (Aβ)		12.43

3. 결 과

hIAPP 단백질을 이용하여 분자동역학 시뮬레이션을 통하여 나노-사이즈 아밀로이드 프로토 섬유를 구축하였다. 이렇게 구축된 모델에 대해서 굽힘 시뮬레이션을 가하여 프로토 섬유가 어떻게 변화하였는지 확인하였고, 굽힘 영률을 구하여 기계적 물성을 확인하였다. 굽힘 전산해석을 통해서 굽힘 영률은 3~15GPa로 확인 되었고 이는 동일한 모델에 탄성네트워크 방법을 적용하여 분석한 결과와 비슷한 경향을 나타내는 것을 확인할 수가 있었다.[2]

4. 결 론

본 굽힘 전산해석을 통해서 프로토 섬유의 파단 과정과 기계적 물성을 얻었다. 특히 굽힘 전산해석에서 얻은 굽힘 영률은 탄성네트워크 기법을 적용한 굽힘 영률과 유사한 경향을 확인하였으며, 이런 전산해석 기법은 실험 값과 유사함을 확인하였다. 향후 hIAPP의 돌연변이 전, 후의 기계적 물성평가에 도움이 될 수 있도록 하였다.

후 기

본 논문은 2012년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(2012-047585)

참조문헌

- [1] Adamcik, J., et al., *Understanding amyloid aggregation by statistical analysis of atomic force microscopy images*. Nat Nano, 2010. **5**(6): p. 423-428.
- [2] Yoon, G., et al., *Mechanical Characterization of Amyloid Fibrils Using Coarse-Grained Normal Mode Analysis*. Advanced Functional Materials, 2011. **21**(18): p. 3454-3463.