

α -아미노이소부틸산-알라닌 올리고 펩티드의 $3_{10}/\alpha$ 나선 전이에 관한 모형

金永九 · 朴炳錫

서울대학교 자연과학대학 화학과

(1994. 7. 1 접수)

A Model for the $3_{10}/\alpha$ Helix Transitions of α -Aminoisobutyric Acid-Alanine Oligopeptide

Younggu Kim and Hyungsuk Pak

Department of Chemistry, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

(Received July 1, 1994)

요 약. 본 연구에서는 α -aminoisobutyric acid(Aib)와 Alanine(Ala)이 교대로 결합된 올리고펩티드(Buo-(Ala-Aib)_n-oMe:여기서 Buo는 *t*-Butoxy를 oMe는 Methoxy를 의미한다)의 구조적인 전이현상을 적절하게 설명할 수 있는 통계 열역학적인 이론을 제시하고자 한다. Poly α -aminoisobutyric acid는 3_{10} 나선 구조를 가지며 polyalanine은 α 나선구조를 가진다. 올리고펩티드(Buo-(Ala-Aib)_n-oMe)의 사슬 길이를 $N=4(N=2n)$ 에서부터 증가시킬 때, 3_{10} 나선구조에서 α 나선구조로의 전이는 사슬길이가 $N=8$ 일 때 일어난다. 올리고펩티드는 수용액에서 코일 구조로만 있으나, 유기용매(예를 들면, CD₃CN)에서는 여러가지 구조가 있을 수 있기 때문에, 코일구조만으로 된 것, 코일과 3_{10} 나선구조로 된 것, 코일과 α 나선구조로 된 것을 zipper 모형을 사용하여 전이현상을 설명하였다. Zimm-Bragg 변수인 σ 와 ξ 는 실험적인 값에 의거하였다. 각각 그 값은 $\sigma_7=0.00011$ 이고, $\sigma_7=0.0060$ 이며, $\xi_4=10.1$, $\xi_7=3.90$ 이 된다(첨자 A와 T는 각각 α 나선, 3_{10} 나선을 의미한다). 일반적으로 사슬 전체길이를 N 이라 하면 α 나선에서의 나선내 수소 결합수는 $N-2, N-3, N-4, \dots, 3, 2, 1$ 등이 있을 수 있으며, 3_{10} 나선에서는 $N-1, N-2, N-3, N-4, \dots, 3, 2, 1$ 등이 있을 수 있다. 그러나, ξ_4 와 ξ_7 가 1보다 큰 값을 가지기 때문에, 긴 나선으로 된 사슬로 존재하는 것이 상대적으로 많다.

ABSTRACT. We suggest a statistical thermodynamic theory for the conformational transition of a synthetic alanine (Ala), α -aminoisobutyric acid (Aib) alternative oligopeptide, Buo-(Ala-Aib)_n-oMe, where the terminal groups Buo and oMe stand for *t*-butoxy and methoxy, respectively. Pure Aib homo-oligomers have always been found to adopt 3_{10} helical conformations, while polyalanine has always α helical conformation. In an organic solvent (e.g. CD₃CN) it shows that the length for the $3_{10}/\alpha$ helix transitions of Buo-(Ala-Aib)_n-oMe, is 8 at room temperature. In an aqueous solution oligopeptide has always coil conformation at room temperature. In an organic solution, helical structures of the oligopeptide are more stable than coil structure, so we studied the $3_{10}/\alpha$ helix transitions, considering coiled-conformations, coiled and 3_{10} helical conformations, and coiled and α helical conformations by using the zipper model. We determined the values of parameters ($\sigma_A, \sigma_T, \xi_A, \xi_T$) from the relating published data; $\sigma_A=0.00011$, $\sigma_T=0.0060$, $\xi_A=10.1$, $\xi_T=3.90$. The distributions of α helical length can be $N-2, N-3, N-4, \dots, 3, 2, 1$ ($N=2n$) while those of 3_{10} helical length, $N-1, N-2, N-3, N-4, \dots, 3, 2, 1$.

서 론

나선구조, β 병풍구조, β 회전구조, 무질서한 코일
생체내에서 가장 중요한 기능을 하는 단백질은, 등과 같은 이차구조가 조합되어 삼차구조를 이룬다.

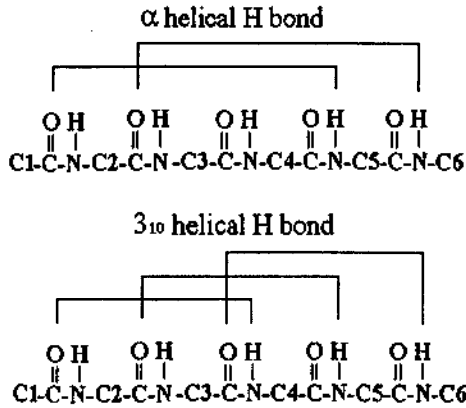


Fig. 1. An α helical H-bond closes a 13-atom loop across the contiguous residues i, i+1, and i+2. A 3₁₀ helical H-bond closes a 10-atom loop across the contiguous residues i, and i+1.

이차구조 중에서 나선구조가 중요하며, 폴리펩티드의 조성과 연속서열의 특성에 따라 나선구조에는 α 나선 3₁₀ 나선, 2₇ 나선 등이 가능하다. Aib를 포함하는 펩티드는 α 나선구조는 물론 3₁₀ 나선구조도 가질 수 있다¹⁻³. 왜냐하면 아미노산 Aib의 α 탄소에는 이중치환된 디메틸기가 존재하기 때문이다. Aib를 포함하는 펩티드의 3₁₀/α 나선으로의 전이에 대한 연구를 통하여 나선구조가 Aib의 함량⁵, 사슬의 길이⁶, 용매의 극성도⁷, 온도, 아미노산의 조성, 연속서열의 특성⁸에 어떻게 의존하는가가 밝혀졌다. 최근 몇 연구팀은 3₁₀/α 나선 전이에 대한 모형을 제안한 바 있다⁹.

Aib로만 된 올리고펩티드는 사슬길이가 3만 되어도 3₁₀ 나선을 가진다¹⁰. Poly α-aminoisobutyric acid 은 항상 3₁₀ 나선구조를 가진다¹¹(Fig. 1). 아미노산의 α 탄소에 알킬기를 한 개만 가지고 있는 아미노산과 Aib로 된 올리고펩티드에는 그 사슬의 길이에 따라 3₁₀ 나선구조, α 나선구조, 3₁₀ 나선과 α 나선구조가 혼합된 구조가 같이 있을 수 있다. Aib의 양이 50%인 BuO-(Ala-Aib)_n-oMe는 n=4일 때, 즉 사슬길이가 8일 때^{12,13} α 나선구조가 3₁₀ 나선구조보다 다수로 존재하기 시작한다(CD₃CN 용액내에서)¹⁴. 사슬길이에 따른 3₁₀/α 나선구조로의 전이에 대한 연구로서는 Basu & Kuki⁹가 Zimm-Bragg 변수(σ, ζ)를 사용하여 두 가지 상태로만 있는 모형(α 나선구조로만 되어 있는 올리고펩티드와 3₁₀ 나선구조로만

되어 있는 올리고펩티드)을 기초로 하여, 상태합(1)과 α 나선도(2)를 다음과 같이 얻은 바가 있다.

$$Z(N) = \sigma_A \xi_A^{N-2} + \sigma_T \xi_T^{N-1} \quad (1)$$

$$\theta_A = \frac{\sigma_A \xi_A^{N-2}}{Z(N)} \quad (2)$$

여기서 N은 올리고펩티드의 분절수이고, σ_A와 σ_T는 각각 α 나선과 3₁₀ 나선의 나선개시상수이며, ξ_A와 ξ_T는 각각 α 나선과 3₁₀ 나선의 나선안정화상수이다. 그러나 위의 모델에서는 두 가지 상태로만 되어 있는 경우만 고려하였기 때문에 가능한 zipper 모형을 고려하지 않은 근사적인 모델이다.

본 연구에서는 나선-코일 전이 이론에서 사용되는 zipper 모형으로 코일구조, zipper 모형에 의한 코일과 α 나선구조, zipper 모형에 의한 코일과 3₁₀ 나선구조 등과 같이 모든 가능한 상태합을 구하고, 이 상태합을 통하여 사슬의 길이와 온도, 용매의 성질에 따른 3₁₀/α 나선 전이 이론을 통계열역학적인 방법으로 다루고자 한다.

이 론

Zipper 모형¹⁵이란.....ccccchhhhhccccc.....(모형 1)과 같이 폴리펩티드가 나선구조와 나선구조 사이에 코일구조를 포함하지 않은 경우이다. 여기서 c는 아미노산의 코일구조를 뜻하고, h는 Lifson-Loig의 나선-코일전이 이론¹⁶에서와 같이 아미노산의 α 탄소에 있는 각 잔기들의 공간 구조적인 각도(ψ, φ)가 나선구조를 이루는 경우를 의미한다. Zimm-Bragg 변수를 사용하여 zipper 모형으로 되어 있는 올리고펩티드의 상태합(Z(N))을 나타내면 다음과 같다.

$$Z(N) = 1 + \sum_{k=3}^N (N-k+1) \alpha \xi^{k-2} \quad (3)$$

위의 zipper 모형으로는 가능한 모든 펩티드의 구조를 기술할 수 없다. N개의 사슬 길이를 가지는 올리고펩티드에 대하여 가질 수 있는 구조의 수는, 그것이 코일구조와 나선구조 상태만이 가능하다면 2^N이 된다. 그러나, 나선구조이지만 나선구조내의 수소결합이 없는 경우에는 dangling H-bond이기 때문에 사실상 코일구조라고 할 수 있다. 예를 들면

α 나선내의 수소결합 한 개가 생기려면 3개의 연속적인 α 나선구조가 존재하여야 한다. 이런 것들을 고려하여 행렬식을 써서 그것의 상태합을 구하는 것은 매우 복잡하다. 그렇지만 (3)식과 같은 경우는 그 상태합의 값을 쉽게 구할 수 있다. 본 연구를 통해 얻은 multiple-zipper 모형을 사용하면 dangling H-bond를 고려한 가능한 모든 구조를 기술할 수 있고, 그 상태합도 정확하게 구할 수 있다.

Multiple-zipper 구조의 일반적인 모형. Multiple-zipper 구조는...cchhhcchhhchhhchhhhhhhccccc...(모형 2)과 같은 것이다. 나선내에 있는 수소결합이 한 개가 생기기 위해서는 아미노산의 α 탄소구조가 연속적으로 m 개(α 나선일 때는 $m=3$ 이고, 3_{10} 나선일 때는 $m=2$ 가 된다)가 유지되어야 한다. 모형 2에서는 $N=27$ 이고 h 가 α 나선구조라면 zipper 구조가 4개가 존재한다. N 개의 분절로 되어 있는 올리고펩티드가 가질 수 있는 가능한 zipper 구조의 수 q 는 $(N+1)/(m+1)$ 을 넘지 않는 최대의 정수이다. 이전의 Zimm-Bragg의 전이 이론에서 얻은 일반적인 상태합에서는 올리고펩티드의 아미노산이 나선구조이지만 수소결합을 못하고 있는 경우(dangling H-bond)는 고려되지 않았었다. 본 연구에서는 m 이라는 상수를 사용하여 dangling H-bond도 고려한 상태합 $Z(N)$ 을 다음과 같이 나타내었다.

$$\begin{aligned} Z(N) &= 1 + \sum_{p=1}^q \sum_{j=pm}^{N-p+1} \Omega(m, j, p, N) \cdot \sigma^p \cdot \xi^{j+(1-m)p} \\ &= 1 + \sum_{p=1}^q \sum_{j=pm}^{N-p+1} \frac{(j+(1-m)p-1)! \cdot (N-j+1)!}{p! \cdot (p-1)! \cdot (j-mp)! \cdot (N-j-p+1)!} \\ &\quad \cdot \sigma^p \cdot \xi^{j+(1-m)p} \end{aligned} \quad (4)$$

(4)식의 $\Omega(m, j, p, N)$ 항은, N 개의 분절을 가지는 올리고펩티드에서 m 개의 나선구조를 가질 때, 처음으로 나선구조내의 수소결합을 하며 p 개의 zipper 구조와 나선구조내의 수소결합 수가 $j+(1-m)p$ 를 가질 수 있는 것의 총 방법의 수이다. p 는 그 사슬내의 zipper 구조의 갯수이며, j 는 한 zipper 구조내에서 α 탄소가 가지는 나선구조의 갯수이다. α 와 ξ 는 Zimm-Bragg의 변수이고, 각 아미노산의 나선구조 갯수 j 와 나선구조내의 수소결합 갯수 i 와는

$i=j-m+1$ 이다. (4)식을 미분하면 다음 식이 얻어진다.

$$\begin{aligned} \frac{\partial Z(N)}{\partial \ln \xi} &= \sum_{p=1}^q \sum_{j=pm}^{N-p+1} \frac{(j+(1-m)p) \cdot (j+(1-m)p-1)!}{(j-mp)! \cdot p! \cdot (p-1)!} \\ &\quad \cdot \frac{(N-j+1)!}{(N-j-p+1)!} \cdot \sigma^p \cdot \xi^{j+(1-m)p} \end{aligned} \quad (5)$$

그러면 위의 N 개의 사슬 분절을 가지는 올리고펩티드의 나선도는 다음 식과 같다.

$$\text{나선도} = \frac{\partial \ln Z(N)}{\partial \ln \xi} \cdot \frac{1}{(N-m+1)} \quad (6)$$

Zipper 모형을 통한 $3_{10}/\alpha$ 나선으로의 전이 고찰. α 나선에서 $m=3$, q 는 $q_1 = [(N+1)/4]$ 가 되어 α 나선의 상태합 $Z_A(N)$ 은 (7)식이 되고, 3_{10} 나선인 경우에는 $m=2$, q 값이 $q_2 = [(N+1)/3]$ 이 되어 그 상태합은 (8)식이 된다.

$$\begin{aligned} Z_A(N) &= \sum_{p=1}^{q_1} \sum_{j=3p}^{N-p+1} \frac{(j-2p-1)!}{(j-3p)! \cdot p! \cdot (p-1)!} \\ &\quad \cdot \frac{(N-j+1)!}{(N-j-p+1)!} \cdot \sigma_A^p \cdot \xi_A^{(j-2p)} \end{aligned} \quad (7)$$

$$\begin{aligned} Z_T(N) &= \sum_{p=1}^{q_2} \sum_{j=2p}^{N-p+1} \frac{(j-p-1)!}{(j-2p)! \cdot p! \cdot (p-1)!} \\ &\quad \cdot \frac{(N-j+1)!}{(N-j-p+1)!} \cdot \sigma_T^p \cdot \xi_T^{(j-p)} \end{aligned} \quad (8)$$

분자의 모든 구조가 무질서한 코일인 경우에 그것의 통계가중치는 1이 된다. 결국, 올리고펩티드가 가질 수 있는 모든 가능한 상태합은 다음 식과 같다.

$$Z(N) = Z_A(N) + Z_T(N) + 1 \quad (9)$$

그러면 α 나선도와 3_{10} 나선도는 다음과 같이 주어진다.

$$\theta_A = \frac{\partial \ln Z(N)}{\partial \ln \xi_A} \cdot \frac{1}{(N-2)} \quad (10)$$

$$\theta_T = \frac{\partial \ln Z(N)}{\partial \ln \xi_T} \cdot \frac{1}{(N-1)} \quad (11)$$

3₁₀과 α 나선 길이 분포. N개의 사슬 길이를 가지는 올리고펩티드의 분자가 j개의 3₁₀ 나선구조가 있을 때의 분포(P_j)은 (12)식과 같이 표시되며, α 나선 길이 분포(P_j)는 (13)식과 같이 표시된다.

$$P_j(3_{10}) = \left(\sum_{p=1}^{j-1} \frac{(j-p) \cdot (j-p-1)!}{(j-2p)! \cdot p! \cdot (p-1)!} \cdot \frac{(N-j+1)!}{(N-j-p+1)!} \cdot \sigma_T^p \cdot \xi_T^{(j-p)} \right) \cdot \frac{1}{Z(N)} \quad (12)$$

$$P_j(\alpha) = \left(\sum_{p=1}^{j-1} \frac{(j-2p) \cdot (j-2p-1)!}{(j-3p)! \cdot p! \cdot (p-1)!} \cdot \frac{(N-j+1)!}{(N-j-p+1)!} \cdot \sigma_A^p \cdot \xi_A^{(j-2p)} \right) \cdot \frac{1}{Z(N)} \quad (13)$$

그러나, 올리고펩티드에서는 사슬의 길이가 20 미만이기 때문에 monozipper 구조(p=1)만 고려한 상태함 Z(N)으로도, 열역학적인 현상을 잘 표현할 수 있다.

올리고펩티드들의 3₁₀/α 나선구조로의 전이. 3₁₀/α 나선 전이 현상에서 올리고펩티드의 총 상태함 Z(N)는, Table 1과 2에 나타낸 식을 모두 더하여 다음과 같이 줄 수 있다.

$$Z(N) = 1 + \sum_{j=3}^N (N-j+1) \sigma_A \cdot \xi_A^{(j-2)}$$

Table 1. Coiled and 3₁₀ helical conformation by using zipper model

j	Structure	S.W.
0, 1	CCCCCC.....CCCCCCC	1
2	TTCCCC.....CCCCCCC	σ _T ξ _T
	CTTCCC.....CCCCCCC	σ _T ξ _T
	σ _T ξ _T
	CCCCCC.....CCCCCTC	σ _T ξ _T
	CCCCCC.....CCCCCTT	σ _T ξ _T
...
N-1	TTTTTT.....TTTTTTTC	σ _T ξ _T ^(N-2)
	CTTTTT.....TTTTTTT	σ _T ξ _T ^(N-2)
N	TTTTTT.....TTTTTTT	σ _T ξ _T ^(N-1)

C: coil structure, T: 3₁₀ helical structure, j: the number of 3₁₀ helical structure, S.W.: statistical weight.

$$+ \sum_{j=2}^N (N-j+1) \sigma_T \cdot \xi_T^{(j-1)} \quad (14)$$

(14)식을 미분하여 다음을 얻을 수 있다.

$$\frac{\partial \ln Z(N)}{\partial \ln \xi_A} = \frac{\sum_{j=3}^N (j-2)(N-j+1) \sigma_A \cdot \xi_A^{(j-2)}}{Z(N)} \quad (15)$$

$$\frac{\partial \ln Z(N)}{\partial \ln \xi_T} = \frac{\sum_{j=2}^N (j-1)(N-j+1) \sigma_T \cdot \xi_T^{(j-1)}}{Z(N)} \quad (16)$$

그러면 α 나선도는 (17)식, 그리고 3₁₀ 나선도는 (18)식이 된다.

$$\theta_A = \frac{\partial \ln Z(N)}{\partial \ln \xi_A} \cdot \frac{1}{(N-2)} \quad (17)$$

$$\theta_T = \frac{\partial \ln Z(N)}{\partial \ln \xi_T} \cdot \frac{1}{(N-1)} \quad (18)$$

일정한 나선도에서 나선의 길이에 따른 올리고펩티드의 분자수의 비율을 계산할 수 있다. 3₁₀ 나선 구조 수의 분포와 α 나선의 구조 수의 분포는 다음과 같이 주어진다.

$$P_j(3_{10}) = \frac{(N-j+1) \cdot \sigma_T \cdot \xi_T^{(j-1)}}{Z(N)} \quad (19)$$

Table 2. Coiled and α helical conformation by using zipper model

j	Structure	S.W.
0, 1, 2	CCCCC.....CCCCCCC	1
3	αααCCC.....CCCCCCC	σ _A ξ _A
	CαααCC.....CCCCCCC	σ _A ξ _A
	CCαααC.....CCCCCCC	σ _A ξ _A
	σ _A ξ _A
	CCCCC.....CCCCCααα	σ _A ξ _A
...
N-1	ααααα.....ααααααC	σ _A ξ _A ^(N-3)
	Cααααα.....ααααααα	σ _A ξ _A ^(N-3)
N	ααααα.....ααααααα	σ _A ξ _A ^(N-2)

C: coil structure, α: α helical structure, j: the number of α helical structure, S.W.: statistical weight.

$$P_j(\alpha) = \frac{(N-j+1) \cdot \sigma_A \cdot \xi_A^{j-2}}{Z(N)} \quad (20)$$

여기서 P_j 는 나선구조의 개수가 j 개 있을 때의 분율을 의미한다.

결과 및 논의

기존의 여러 실험적인 자료를 기초로 하여 σ_A , σ_T , ξ_A , ξ_T 의 범위를 정하기 위한 경계치 조건은 다음과 같다.

(1) 3_{10} 나선은 $N=4$ 일 때도 존재한다(CD_3CN 용액)¹⁷.

(2) α 나선은 $N=7$ 이후에부터 비로소 존재한다(CD_3CN 용액)¹⁷.

(3) 3_{10} 나선에서 α 나선으로의 전이는 $N=8$ 일 때 일어난다¹³.

(4) $\xi_A/\xi_T = 2.5 \sim 3.5$ 이다⁴.

(5) $\sigma_A = 1.00 \times 10^{-5} \sim 2.00 \times 10^{-4}$

조건 (1)에서는 $N=4$ 일 때 3_{10} 나선도가 0.30 이상되는 것의 Zimm-Bragg 변수를 취하였고, 조건 (2)에서는 $N=7$ 일 때 α 나선도가 0.25 이상이 되며, 조건 (3)에서는 $N=8$ 일 때 $|\frac{\theta_A}{\theta_T} - 1| < 0.05$ 인 경우를 전이로 정의하였다.

H. A. Sheraga 등¹⁸에 의하면 α 나선을 가지는 경우 20종류의 아미노산 중에 17종류의 아미노산이 σ_A 가 $1.00 \times 10^{-5} \sim 7.7 \times 10^{-3}$ 이므로 σ_A 를 $1.00 \times 10^{-5} \sim 2.00 \times 10^{-4}$ 으로 하였다. 올리고펩티드에 있는 아미노산의 α 탄소는 무질서한 코일 상태에서부터 3_{10} 나선에서 2개, α 나선에서 3개의 나선 구조가 연속적으로 유지되어야만 나선내 수소결합(helical H-bond)이 처음 생성될 수 있는데 이런 구조가 생성되는 확률이 각각 σ_A , σ_T 가 되며 일반적으로 $\sigma_A < \sigma_T$ 가 된다. 위의 모든 조건을 만족시키는 올리고펩티드의 Zimm-Bragg 변수값들을 Fortran program으로 정할 수 있었고, 몇 가지 대표적인 값들을 Table 3에 나타내었다. Table 3에는 올리고펩티드 Buo-(Ala-Alb)_n-oMe의 $3_{10}/\alpha$ 나선 전이를 만족시키는 많은 data set들이 있다. 여기서는 그 중 하나 ($\sigma_T=0.0060$, $\sigma_A=0.00011$, $\xi_T=3.9$, $\xi_A=10.1$)인 data set의 값을 가지고 본 모형에 대입하여 계산하여

Table 3. Data sets which satisfy the $3_{10}/\alpha$ helical transition in CD_3CN solution at 25°C

$\sigma_T (\times 10^{-5})$	$\sigma_A (\times 10^{-4})$	ξ_T	ξ_A
5.00	1.00	4.1	10.5
6.00	1.10	3.9	10.1
7.00	1.10	3.8	10.1
6.00	1.20	3.9	9.9
7.00	1.20	3.8	9.9
6.00	1.30	3.9	9.8
8.00	1.30	3.8	10.0

보았다.

CD_3CN 의 녹는점은 $-45^\circ C$ (228 K)이고 끓는점은 $81.6^\circ C$ (354.6 K)이기 때문에 온도 범위는 228~254.6 K로 취하였다. 그리고 올리고펩티드의 한 분절이 코일구조에서 나선구조(3_{10} 나선 또는 α 나선)로 바뀔 때 엔트로피의 감소가 일어나며, 그 크기 ΔS 는 $-12.55 \sim -25.10$ J/mol K이므로¹⁸ 여기서는 ΔS 의 값을 -17.5 J/mol K로 정하였다.

CD_3CN 용액내에서 올리고펩티드가 무질서한 코일 상태에서 α 나선으로 바뀔 때의 엔탈피 변화 ΔH_A 는 -10.94 kJ/mol이며 3_{10} 나선에서는 ΔH_T 가 -8.587 kJ/mol이다. 폴리펩티드의 코일구조 하나가 나선구조로 바뀔 때 Gibbs 자유에너지의 변화가 생긴다. 이 Gibbs 자유에너지의 변화로 말미암는 나선구조와 코일구조 사이에서의 평형 상수, 즉 나선 안정화상수(ξ)는 다음과 같다.

$$\xi = [\dots cccchhhhhccccc\dots][\dots cccchhhheccccc\dots] \quad (21)$$

(21)식에서 분자항의 h는 분모항의 코일구조 하나가 나선구조로 바뀐 것을 의미한다. $\xi = \exp(-\Delta G/RT)$ 에서 ΔG 는 코일구조로부터 나선구조로 바뀔 때의 Gibbs 자유에너지 변화량이다. $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ 이므로, ξ 는 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$\xi = \exp(-\Delta H/RT) \exp(\Delta S/R) \quad (22)$$

(22)식은 안정화 상수 ξ 가 ΔH 와 온도에 의해 크게 영향을 받는 것을 나타낸다. 올리고펩티드가 코일에서 α 나선으로 될 때 엔탈피변화를 ΔH_A 라 하고 코일에서 3_{10} 나선으로 될 때 엔탈피변화를 ΔH_T 라 하면, $-\Delta H_A > -\Delta H_T$ 이므로 온도가 낮아질 때 ξ_A 값이 더욱 크게 증가하며, 온도가 높아지면 크게

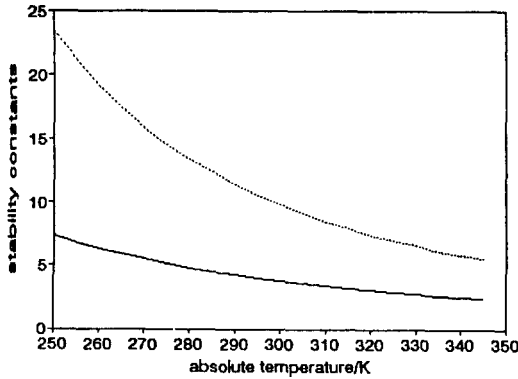


Fig. 2. Helical stability constant as a function of temperature Dotted curve: α helix, Solid curve: 3_{10} helix.

감소한다. 이것을 Fig. 2에 나타내었다.

온도와 사슬 길이에 따른 3_{10} 나선도와 α 나선도의 변화는 다음과 같다. 일반적으로 나선도는 상대합의 함수이기 때문에 α 나선 안정화 상수가 3_{10} 나선 안정화 상수보다 크다 할지라도 짧은 사슬 길이에서는 3_{10} 나선도가 α 나선도보다 높은 값을 가진다. 온도가 높아지면 나선의 안정화 상수가 작아져서 올리고펩티드 나선으로 존재하는 것보다 무질서한 코일로 존재하는 것이 열역학적으로 안정하게 된다. 그리하여 높은 온도(345 K)에서 짧은 사슬인 $N=5$ 일 때 $\theta_T=0.25$, $\theta_A=0.02$ 가 되어 주로 코일로만 된 것으로 존재하게 된다. 그러나, 낮은 온도(250 K)가 되면 α 나선 안정화 상수와 3_{10} 나선 안정화 상수는 각각 23, 7.2로 큰 값을 가지게 되어 $N=5$ 일 때는 $\theta_T=0.85$, $\theta_A=0.05$ 로 크게 증가한다. 긴 사슬($N \geq 9$)인 경우에 대하여 θ_T 와 θ_A 는 다음과 같이 된다. 온도가 높은 경우 (345 K)에도 $\xi_A=5.0$, $\xi_T=2.5$ 이기 때문에 긴 사슬일수록 α 나선으로 되는 경향이 커져 $N=12$ 일 때 $\theta_T=0.05$, $\theta_A=0.85$ 가 된다. 낮은 온도 (250 K)에서는 α 나선 안정화 상수가 23이기 때문에 대부분의 올리고펩티드가 α 나선이 되어 $N=12$ 일 때 $\theta_A=0.98$ 이 된다. 결국 짧은 사슬에서는 온도가 충분히 낮아야만 3_{10} 나선으로 있는 올리고펩티드들이 많이 존재하지만, 긴 사슬에서는 온도가 높음에도 α 나선이나, 3_{10} 나선으로 있을 수 있으며 그 중에 대부분은 α 나선으로 존재한다.

용매의 성질과 이온 세기에 따라 ΔH 값이 변화하기 때문에 다른 사슬길이 및 여러 온도에서도 구

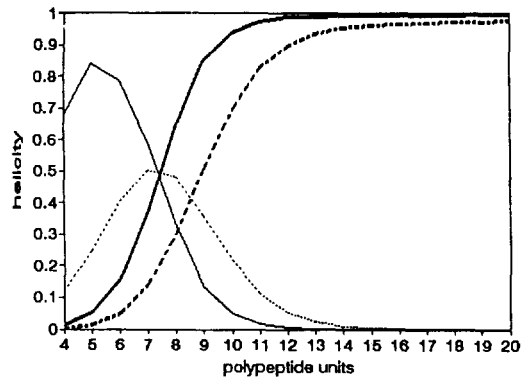


Fig. 3. Helicity as a function of polypeptide units. Solid curve: 3_{10} helix at 250 K. Dotted curve: 3_{10} helix at 345 K. Heavy Solid curve: α helix at 250 K. Heavy dotted curve: α helix at 345 K.

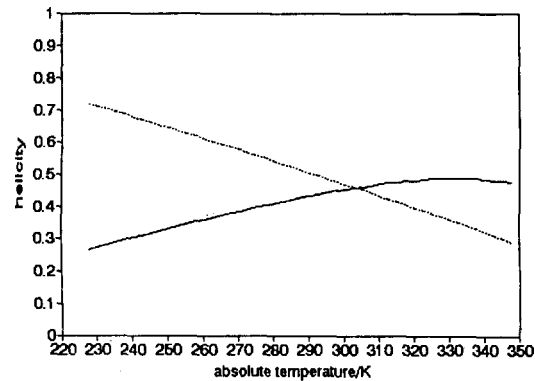


Fig. 4. $3_{10}/\alpha$ helix transition with $N=8$, at 298 K. Solid curve: 3_{10} helix. Dotted curve: α helix.

조적인 전이가 가능할 것으로 예상된다. 온도가 낮아지면 α 나선 안정화 상수값이 더욱 커지므로, 더 짧은 사슬 길이에서 $3_{10}/\alpha$ 나선으로의 전이가 가능하며 온도가 높아지면 긴 사슬에서의 전이도 가능하다. 그러나 CD_3CN 용액에서는 가능한 온도 범위가 228~354.6 K이기 때문에 온도변화에 따른 $3_{10}/\alpha$ 나선으로의 전이는 모든 사슬 길이에서 일어날 수 있는 것이 아니다. 짧은 사슬길이(6 이하)일 때에는 항상 $\theta_T > \theta_A$ 이며, 사슬길이가 9 이상이 되면 $\theta_A > \theta_T$ 이 된다. 사슬 길이가 8일 때는 300 K에서 $3_{10}/\alpha$ 나선 전이가 일어나며(Fig. 3, 4), 온도에 따른 $3_{10}/\alpha$ 나선 전이 현상은 완만하게 일어난다.

나선의 길이 분포는 다음과 같다. 올리고펩티드의

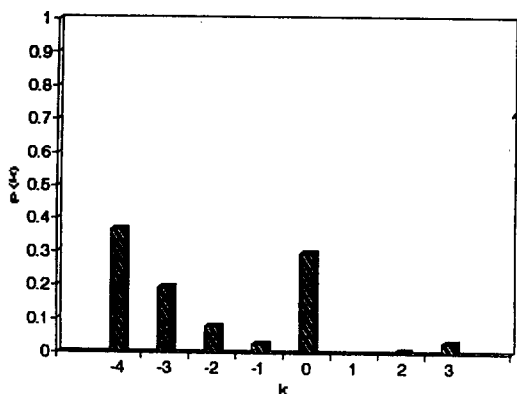


Fig. 5. Distributions of helical length with $N=5$, at 298 K. $p(k)$ is the probability that the chain has k helical units. In horizontal axis, negative value stands for 3_{10} helix; zero, coil structure; positive, α helix.

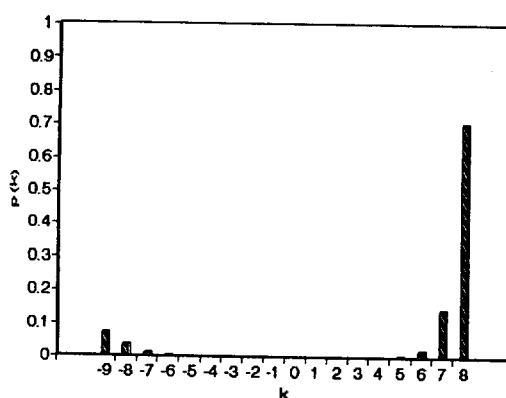


Fig. 6. Distributions of helical length with $N=10$, at 298 K. $p(k)$ is the probability that the chain has k helical units. In horizontal axis, negative value stands for 3_{10} helix; zero, coil structure; positive, α helix.

분절수 N 이라면, 3_{10} 나선구조가 가질 수 있는 3_{10} 나선구조내의 수소결합수는 최대로 $N-1$ 이 된다. 3_{10} 나선구조내의 수소결합수는 $N-1, N-2, N-3, N-4, \dots, 3, 2, 1$ 개의 길이가 가능하며, $N-1$ 개의 3_{10} 나선구조내의 수소결합을 가지는 분자가 가장 높은 통계 가중치를 가져, $N=5$ 일 때 $P_4(3_{10})=0.38, P_3(3_{10})=0.19, P_2(3_{10})=0.08$ 이 된다(P_i 는 i 개의 나선구조내 수소결합수를 가질 수 있는 전체 올리고펩티드의 분율이며, $i=j-m+1$ 의 관계가 있다). α 나선구조내에서는 최대로 $N-2$ 개의 나선구조내의 수소결합수가 가능하데, α 나선구조를 가지는 올리고펩티드의 통계 가중치는 수소결합수가 $N-2, N-3, N-4$ 순으로 급격히 감소하여, $N=10$ 일 때 $P_8(\alpha)=0.70, P_7(\alpha)=0.14, P_6(\alpha)=0.02$ 가 된다. 그리하여 $\alpha >$ 나선도에 강하게 기여하는 나선내 수소결합수는 $N-2, N-3$ 이 된다(Fig. 5, 6).

용매의 효과는 다음과 같다. CD_3CN 용액의 엔탈피를 기준으로 하여 무질서한 코일구조의 아미노산이 나선구조로 바뀔 때 엔탈피의 변화를 다음 식으로 표현할 수 있다.

$$\Delta H_T = -8.587(1+f(x_1, x_2)) \quad (23)$$

$$\Delta H_A = -10.94(1+g(x_1, x_2)) \quad (24)$$

x_1 는 극성도를 나타내는 상수이고, x_2 는 용매가 양성자를 내어 줄 수 있는 정도를 나타내는 상수이다.

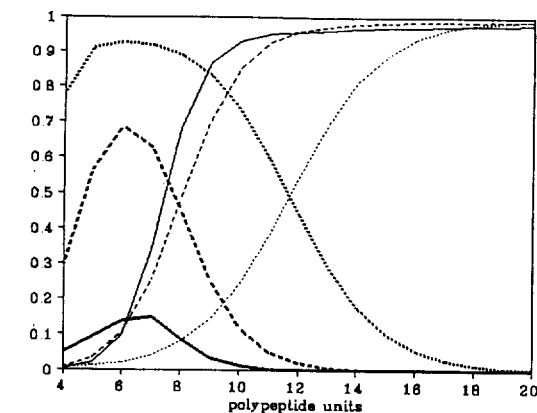


Fig. 7. Helicity as a function of polypeptide units and solvents. Solid curve: $f(x_1, x_2) = -0.25$. Heavy solid curve: $g(x_1, x_2) = -0.125$. Dashed curve: $f(x_1, x_2) = 0.00$. Heavy dashed curve: $g(x_1, x_2) = 0.00$. Dotted curve: $f(x_1, x_2) = 0.25$. Heavy dotted curve: $g(x_1, x_2) = 0.125$. In 3_{10} helix $f(x_1, x_2)$ is the function for polarity and autoprotolysis constant of solvent, and in α helix $g(x_1, x_2)$ is.

$f(x_1, x_2)$ 와 $g(x_1, x_2)$ 는 각각 3_{10} 나선과 α 나선에 대한 함수이다. CD_3CN 용액에서 $f(x_1, x_2) = 0.00, g(x_1, x_2) = 0.00$ 으로 정의하자. CD_3CN 보다 상대적으로 극성도가 낮고 양성자를 주는 성질이 작은 경우(aprotic)에는 $f(x_1, x_2) > 0, g(x_1, x_2) > 0$ 가 되며, 이때 $3_{10}/\alpha$ 나선의 전이는 $N > 8$ 인 사슬 길이에서 일어난다. 반면에 $f(x_1, x_2) < 0, g(x_1, x_2) < 0$ 인 경우는 $N < 8$ 인 사슬 길이에서 사슬 전이가 일어난다. 예로서 $f(x_1, x_2) = -0.25,$

Table 4. Dielectric constants and auto-protolysis constants (pKs) of solvents at 25°C

Solvent	Dielectric constant	pKs
H ₂ O	78.5	14.0
CH ₃ OH	32.6	16.7
CH ₃ CN	36.7	>28
(C ₂ H ₅) ₂ O	4.20	>30

$g(x_1, x_2) = -0.125$ 인 경우에 사슬 전이 길이는 6이 되며 $f(x_1, x_2) = 0.25$, $g(x_1, x_2) = 0.125$ 인 경우에 사슬 전이 길이는 12가 된다(Fig. 7). 그리하여 용매에 의한 $3_{10}/\alpha$ 나선의 전이는 큰 영향을 준다. 보고된 실험 자료를 참조하면 용매효과는 다음과 같다¹⁴.

올리고펩티드 I(Buo-(Ala-Aib)_n-oMe)는 메탄올/에틸 에테르 용액과 CD₃CN 용액에서, 올리고펩티드 II(*p*BrBz-(Aib-Ala)_n-oMe: *p*BrBz는 *p*-bromobenzyl를 의미한다)는 메탄올 용액에서 각각 3_{10} 나선 구조, $3_{10}/\alpha$ 나선 전이구조, α 나선구조를 가진다⁹. 일반적으로 양성자를 내어주는 정도가 거의 같으나 유전상수가 다른 용매라면, 극성도와 유전상수는 비례하기 때문에 큰 유전상수를 가지는 용매속에 있는 올리고펩티드가 3_{10} 나선을 가지게 된다⁹. Table 4에서 메탄올과 아세토니트릴의 유전 상수는 큰 차이가 없지만 아세토니트릴의 pKs값이 메탄올의 pKs값보다 훨씬 크기 때문에 메탄올 용액에서는 $n = 4$ 일 때 올리고펩티드 I과 올리고펩티드 II 모두 α 나선을 가지게 되어 $3_{10}/\alpha$ 나선 전이가 $n > 4$ 인 사슬 길이에서 일어난다. 그리고 메탄올/에틸에테르는 메탄올보다 유전상수는 작고 pKs는 크기 때문에, $n < 4$ 일 때 메탄올/에틸에테르 용매에 있는 올리고펩티드 I은 3_{10} 나선으로 존재하게 된다. 즉, 올리고펩티드 I이 $3_{10}/\alpha$ 나선 전이가 일어날 때의 사슬 길이는 8보다 작을 것이다.

이상 논의한 바와 같이 올리고펩티드 Buo-(Ala-Aib)_n-oMe의 Zimm-Bragg 상수 값은 CD₃CN 용액에서 $\sigma_A = 10^{-5} \sim 10^{-4}$, $\sigma_T = 5.0 \times 10^{-3} \sim 1.0 \times 10^{-2}$, $\xi_A = 9.80 \sim 10.05$, $\xi_T = 3.80 \sim 4.10$ 이어서 주로 존재하는 사슬길이는 3_{10} 나선에서는 $N-1$, $N-2$, $N-3$ 이고 α 나선은 $N-2$, $N-3$ 이다. 또한 온도에 의한 전이 효과는 적으나 용매에 의한 전이효과는 매우 크다.

올리고펩티드 Buo-(X-Aib)_n-oMe(X는 Leu, Ile,

Glu, Met 등과 같이 α 나선이 되려는 성질이 큰 아미노산이다)에서 X의 종류, 용매의 성질 및 X와 Aib의 순서를 교환할 때의 $3_{10}/\alpha$ 나선 전이도 생각할 수 있다. 그리하여 벤젠과 같이 무극성도가 큰 용매에서부터, 유기산, 알코올, 그리고 극성도가 큰 물에 이르기까지의 전이현상을 연구하는 것도 흥미로울 것이다.

이 연구는 1994년도 교육부 기초과학육성연구비(BSRI-94-3414)의 지원에 의한 것임.

인 용 문 헌

- Butters, T.; Hutter, P.; Pauls, N.; Schmidt, H.; Jung, G.; Sheldrick, H.; Winter, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 889.
- Bosch, R.; Jung, G.; Schmidt, H.; Sheldrick, H.; Winter, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 450.
- Karle, I. L.; Balaram, P. *Biochemistry* **1990**, *29*, 6747.
- Toniolo, C.; Benedetti, E. *Macromolecules* **1991**, *24*, 4004.
- Karle, I. L.; Sukumar, M.; Balaram, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, *83*, 9284.
- Pavone, V.; Benedetti, E.; Di Blasio, B.; Pedone, C.; Santinni, A.; Bavoso, A.; Toniolo, C.; Crisma, M.; Sartore, L. *J. Biomol. Struct. Dynam.* **1990**, *7*, 1321.
- Balaram, H.; Sukumar, M.; Balaram, P. *Biopolymers* **1986**, *25*, 209.
- Basu, G.; Bagchi, K.; Kuki, A. *Biopolymers* **1991**, *31*, 1763.
- Basu, G.; Bagchi, K.; Kuki, A. *Biopolymers* **1992**, *32*, 61.
- Paterson, Y.; Stimson, E.; Evans, D. J.; Leach, J.; Scheraga, H. A. *Int. J. Peptide Protein Res.* **1982**, *20*, 468.
- Dwivedi, A. M.; Krim, S. *Biopolymers* **1984**, *23*, 2025.
- Mayr, W.; Oekonomopoulos, R.; Jung, G. *Biopolymers* **1979**, *18*, 425.
- Oekonomopoulos, R.; Jung, G. *Biopolymers* **1980**, *19*, 203.
- Otoda, K.; Kitagawa, Y.; Kimura, S.; Lamnishi, Y. *Biopolymers* **1993**, *33*, 1337.
- Canto, C. R.; Schimmel, P. R. *Biophysical Chemis-*

- try, Part 3: The Behavior of Biological Macromolecules*; W. H. Freeman and Company: San Francisco, 1980; p 1056.
16. Lifson, S.; Loig, A. *J. Chem. Phys.* **1961**, *34*, 1963.
17. Benedetti, E.; Diblasio, B.; Pavone, V.; Pedone, C.; Toniolo, C.; Crisma, M. *Biopolymers* **1992**, *32*, 453.
18. Scheraga, H. A. *Pure Appl. Chem.* **1973**, *36*, 1.
19. Schellman, J. A. *C. R. Trav. Lab. Carsberg, Ser. Chim.* **1955**, *29*, 223.
20. Canto, C. R.; Schimmel, P. R. *Biophysical Chemistry, Part 3: The Behavior of Biological Macromolecules*; W. H. Freeman and Company: San Francisco, 1980; p 1069.
21. Smythe, M. L.; Huston, S. E.; Marshall, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11594.