



# 부분구조합성법을 이용한 단백질 구조의 동역학적 특성 해석

김재인, 나성수\*  
(고려대학교)

## 1. 머리말

최근의 연구 동향은 다양한 분야의 학문이 융합된 융·복합학문 분야가 각광을 받고 있다. 단백질 관련연구는 실험관련 연구가 주를 이뤄왔고, 시뮬레이션의 경우에는 분자동역학을 통한 연구가 이루어졌다. 분자동역학은 단백질내의 모든 원자를 고려하고 포텐셜 에너지 또한 다양한 변수를 고려하고 있다. 이러한 이유로 단백질 거동의 상세한 연구가 가능하지만, 시뮬레이션을 위해 슈퍼컴퓨팅이 필요하고 계산시간이 많이 필요하다는 한계점이 있다. 특히 실험기법의 발달로 거대구조 단백질의 구조도 알려지면서 시뮬레이션 시간은 더욱 길어지게 되었고, 실제와 유사한 조건을 시뮬레이션으로 확인하기 위해서는 나노초 단위뿐만이 아닌 마이크로초 단위까지의 계산까지도 필요한 상황이 생기게 되었다. 이러한 한계를 극복하기 위해서 단백질 구조나 포텐셜 에너지의 두 가지 측면에서 단순화시키고자 하는 시도가 나타나게 되었다. 이러한 시도들은 곧 다양한 시뮬레이션 모델들로 이어져서 연구의 주제에 맞춘 여러 다양한 기법들로 개발되고 사용되고 있다.

특히 정규모드 분석은 분자동역학과 달리 시간에 따른 분석을 하지 않고도 단백질의 거동의 특징을 분석해 낼 수 있다는 장점이 있다. 이런 이

유로 모든 원자를 고려한 구조에 대한 연구부터 분자동역학의 한계를 대체할 수 있는 기법으로 사용되고 있다. 특히 정규모드 분석에 더하여 구조와 포텐셜 에너지를 단순화한 기법인 탄성 네트워크 모델이 제시되어 널리 사용되고 있다. 탄성 네트워크는 단백질을 구성하는 아미노산을  $\alpha$ -탄소 원자 한 개로 대표하여 표시하고, 포텐셜 에너지를 조화함수를 이용하여 나타낸 것이다. 단백질의 모든 원자를 고려하는 기존 모델에 비해 원자의 수가 줄어들기 때문에 자유도가 감소하고, 포텐셜 에너지도 분자동역학보다 단순한 조화함수를 사용하기 때문에 계산시간이 줄어들게 된다. 특히 그 구성원리가  $\alpha$ -탄소 원자간의 상호 작용을 조화함수를 나타내기 때문에 질량-스프링 모델과 동일한 원리로 생각할 수 있다. 탄성-네트워크 모델은 단백질에서 존재하는 모든 화학, 전기적인 영향을 무시하고 오로지 구조의 형태에 의존하는 모델이다. 하지만 여러 연구에서 이러한 단순성에도 불구하고 다양한 단백질에 대해서 일관적인 결과를 보여준다는 사실을 확인할 수 있다.

필자는 탄성 네트워크 모델이 기계공학의 질량-스프링 모델과 유사하고, 정규모드 분석법을 사용한다는 공통점에 착안하여, 거대 단백질의 동역학적 특성을 좀 더 수월하게 할 수 있는 기법 개발에 초점을 맞추고 연구를 진행하였다. 본래

\* E-mail : nass@korea.ac.kr / Tel : (02)3290-3370

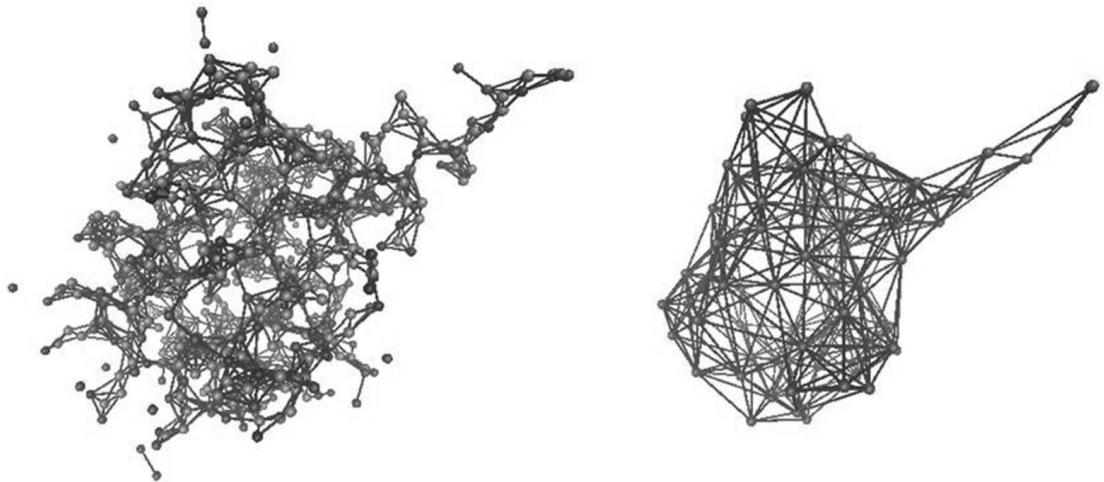


그림 1 유티퀸틴 단백질의 구조와  $\alpha$ -탄소 원자만으로 재구성한 유티퀸틴의 탄성 네트워크 모델

항공기의 구조 해석 등에 사용되는 부분구조합성법을 단백질에 적용하는 방법으로 연구가 진행되었다. 이 글에서는 부분구조합성법을 단백질에 적용한 개념과 그 결과에 대해서 소개하고자 한다.

## 2. 부분구조합성법

부분구조합성법은 항공기와 같은 대형 구조물을 부분별로 나누어서 해석하기 위해 개발된 기법이다. 항공기를 예로 들어 동체, 주익, 미익을 각각의 부분구조로 보고 구성한 뒤에 구속조건을 통해 이를 한 개의 구조로 만들어서 해석하는 방법이다.

정규모드 해석을 위해서는 해석하고자 하는 시스템에 대해 질량 행렬과 강성 행렬을 구성해야 한다. 부분구조합성법을 적용하기 위해서 원하는 부분을 각각의 부분구조로 가정하고 각각에 대하여 질량 행렬과 강성 행렬을 구성한다. 각각의 질량 행렬과 강성 행렬을 이용하여 부분구조에 대하여 먼저 정규모드 해석을 수행한다. 그리고 각각의 부분 구조를 결합하기 위한 구속조건을 적용하는데 구속 조건은 부분 구조간에 결합하게 되는, 즉 일치하는 부분의 움직임이 같다는 것을 이용하여 해당 부분의 변위가 같다는 조건

을 사용하게 된다. 이 조건을 이용하면 부분구조를 이용하여 결합할 수 있는 구속행렬을 생성할 수 있게 된다. 이 구속행렬을 이용하면 부분구조의 질량행렬, 강성행렬을 이용하여 결합된 시스템의 행렬을 구성할 수 있다. 언뜻 보면 각각의 부분구조를 구성해서 결합하고 결합한 시스템의 행렬로 정규모드 해석을 다시 수행하므로 작업과정이 늘어난 것으로만 보일 수 있다. 하지만 대형 시스템의 경우에는 강성 행렬을 구성하는데 시간이 많이 필요로 하게 된다. 따라서 부분구조합성법을 이용하면 각각의 부분구조에 대해서 나누어 강성 행렬을 구성하므로 구성에 걸리는 시간이 단축된다.

## 3. 단백질 구조에 적용

단백질은 아미노산으로 구성된 유기체이다. 여러 개의 아미노산이 한 개의 체인을 구성하고 체인이 접혀서 단백질의 형태를 갖추게 된다. 탄성 네트워크 모델은 한 개의 아미노산을  $\alpha$ -탄소 원자 한 개로 대표해서 나타내기 때문에  $\alpha$ -탄소 원자를 기본으로 하여 부분구조합성법을 적용하게 된다.

단백질을 원하는 크기의 부분구조로 나누게 되는데, 각각의 단백질도 구조가 다르기 때문에

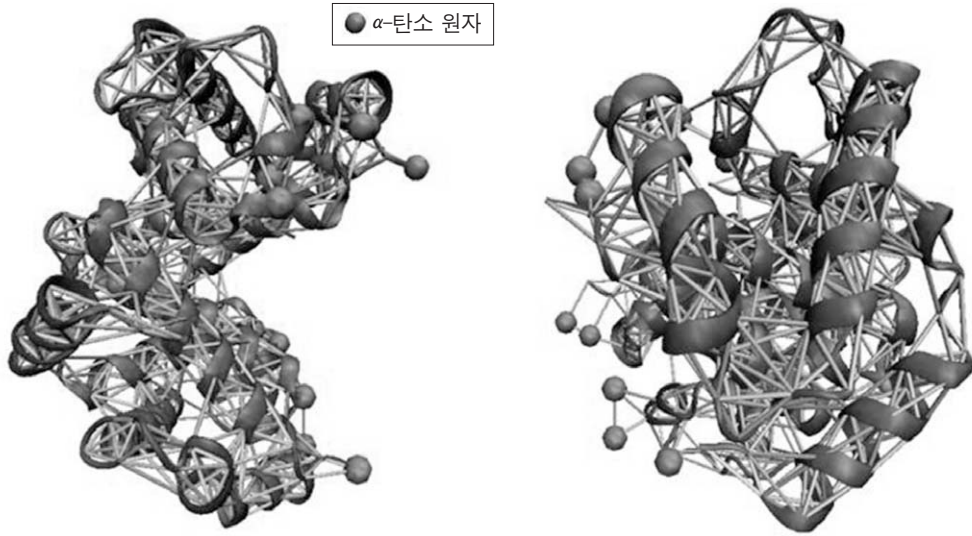


그림 2 두 개의 부분구조로 나누어진 헤모글로빈 단백질

이를 고려하여 나누게 된다. 그림에 있는 헤모글로빈의 경우 4개의 체인이 하나의 헤모글로빈을 이루는 단백질이다. 그림 2에서는 두 개의 체인을 하나의 부분구조로 가정하여 두 개의 부분구조를 통해서 시스템을 구성하였다. 그림에서 표시된  $\alpha$ -탄소 원자들은 두 구조 사이의 구속조건이 되는 부분으로, 양쪽의  $\alpha$ -탄소 원자가 동일한 변위를 갖는 것으로 가정을 하여 구속조건을 주고 한 개의 구조로 합성하게 된다. 그리고 합성한 구조를 통해 정규모드 해석을 수행하게 된다.

#### 4. 정규모드 해석

단백질 연구에서는 저차모드가 단백질의 기능과 연관이 되어 있다고 알려져 있다. 단백질의 기능은 구조변화와 연결이 되기 때문에, 특히 탄성 네트워크 모델을 기반으로 한 정규모드 해석은 저차모드의 확인이 중요하다. 부분구조합성법을 이용하여 정규모드 해석을 수행한 후에 탄성 네트워크 모델에서의 정규모드와 우선적으로 비교하게 된다.

그림 3에서 보듯이 탄성 네트워크 모델과 부분구조합성법의 정규모드는 거의 유사한 형태를

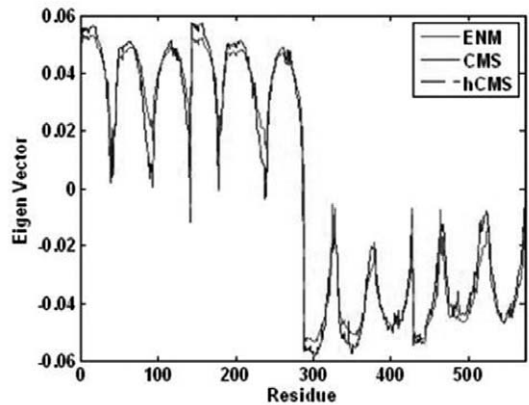


그림 3 헤모글로빈의 저차 정규모드 hCMS: 탄성 네트워크 모델, CMS: 부분구조합성법, ENM: 부분구조합성법(4개 구조) (Kim et al., J of Chem. Theo. Comp., 2009 (5) 1931)

보이고 있다. 이를 통해서 일차적으로 헤모글로빈 단백질 구조의 저차 모드에서의 거동을 파악할 수 있다.

수치적인 비교를 위하여 탄성 네트워크 모델과 부분구조합성법을 통해 얻은 정규모드간의 상관관계 계산을 수행하였다. 위에서 언급하였듯이 탄성 네트워크 기반의 단백질 거동해석에서는 저차모드가 중요하다. 따라서 정규모드간의 상관관계 계산에서도 50번째 모드까지의 결과만을 수록하였다.

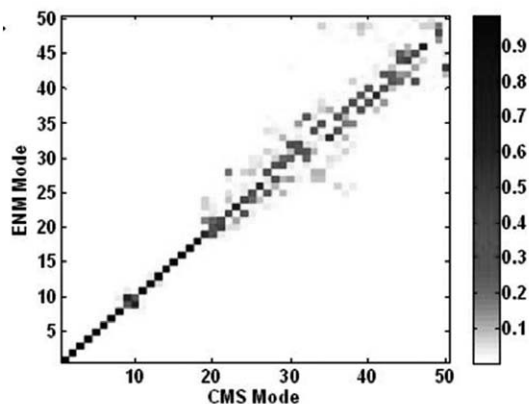


그림 4 탄성 네트워크 모델과 부분구조합성법의 정규모드 간의 상관관계(Kim et al., J of Chem. Theo. Comp., 2009 (5) 1931)

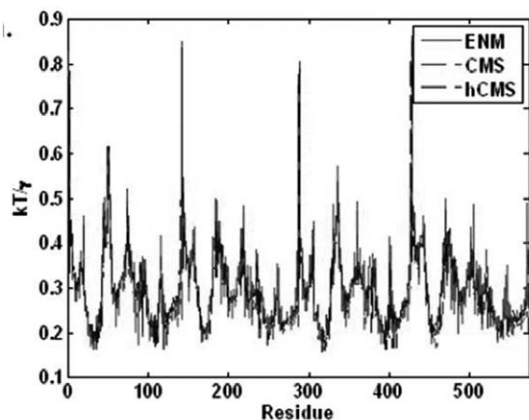


그림 5 탄성 네트워크 모델과 부분구조합성법을 통해 구한 헤모글로빈의 열섭동 결과(Kim et al., J of Chem. Theo. Comp., 2009 (5) 1931)

그림 4에서 보듯이 ~20번째 모드까지는 탄성 네트워크 모델과 부분구조합성법을 통해서 구한 정규모드가 0.9 이상의 상관관계를 보이는 것을 알 수 있다. 보통 단백질의 거동해석을 위해서는 저차 10개 정도의 정규모드를 사용한다. 20개 정도의 정규모드에서 보여주는 상관관계는 단백질의 거동해석에 부분구조합성법을 적용하는

것이 충분히 가능하다는 것을 보여준다.

단백질의 거동해석은 이를 이용한 열섭동 결과를 비교할 수 있게 해준다. 열섭동 결과는 단백질을 구성하는 각각의 원자의 움직임을 나타내주는 척도로 시뮬레이션 결과와 실험결과를 직접 비교할 수 있는 지표이다.

그림 5에서는 탄성 네트워크 모델과 부분구조합성법을 통한 헤모글로빈의 열섭동 결과를 비교하고 있다. 열섭동 결과의 탄성 네트워크 모델과 실험값과의 이미 다른 연구에서 보여졌고, 이 연구에서는 탄성 네트워크 모델과 부분구조합성법 사이의 결과만을 비교하였다. 열섭동 결과는 정규모드 전체를 사용하게 되는 계산으로 이 결과에서 보여지듯이 전체모드를 이용하여 계산하여도 부분구조합성법은 탄성 네트워크 모델과 유사한 결과를 얻을 수 있는 것을 보여주고 있다.

## 5. 맺음말

이 연구에서는 헤모글로빈을 비롯하여 몇 가지 종류의 단백질에 대하여 부분구조합성법을 적용하여 정규모드 해석을 하였다. 항공기 등에 사용되는 해석방법을 단백질에 대하여 적용함으로써 좀 더 다양한 분야의 연구를 수행할 수 있게 되었다. 또한 실험적인 기법이 발전함에 따라 해석할 수 있는 단백질의 구조도 점차 대형화 되고 있고, 새로운 단백질 구조를 파악하고 만들어 내는 사례도 늘어나고 있다. 부분구조합성법과 같은 기법과의 융합은 대형화되고 다양화 되는 단백질 거동 해석에 있어 좀 더 수월한 접근을 할 수 있게 해준다는 점에서 가능성을 열어준다고 할 수 있다. [KSNVE](#)