

단백질의 나노 스케일 재료 시험

윤권찬*, 나성수
(고려대학교)

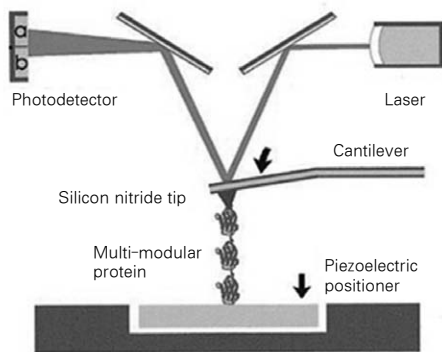
1. 머리말

전통적인 기계공학기법 중 하나인 인장 시험은 금속 재료의 탄성 및 파괴 거동과 물성의 측정에 활용되는 유용한 기법이다. 또한 굽힘 시험과 압축 시험도 재료의 강도를 측정하기 위해 사용되는 재료 시험법이다. 이러한 전통적인 재료 시험법은 재료가 수 밀리미터에서 수백 밀리미터 단위에 적용되는 시험법인 반면, 최근 나노 공학의 발전으로 인하여 수 나노미터 크기의 재료에 대한 물성 시험이 가능하게 되었다. 특히 인체를 구성하는 주 요소인 단백질 재료의 나노 스케일 물성 측정을 통해 단백질의 구조 변화와 에너지를

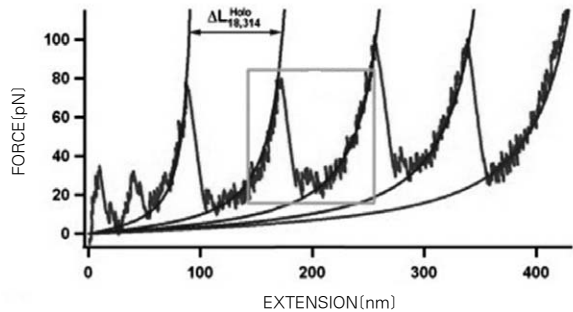
관측하고 이를 통해 단백질에 대한 이해의 폭을 넓히는 것에 많은 학자들이 힘을 기울이기 시작했다.

2. 단백질의 나노 스케일 인장 시험법

그림 1은 원자력 현미경을 이용한 단백질의 인장 실험에 대한 모식도이다. 즉, 원자력 현미경의 캔틸레버에 고정된 단백질을 잡아당겨 단백질의 인장 시험을 수행하는 것이 이 실험의 기본적인 원리이다. 이 때 단백질을 잡아당기는 변위에 의해 캔틸레버가 변형되고 그로 인해 캔틸레버에 걸리는 힘을 측정할 수 있으며 이를 이용하여



(a) 원자력 현미경을 이용한 단백질의 나노 인장 시험 모식도



(b) 단백질의 힘-변위 곡선

그림 1 원자력 현미경을 이용한 단백질의 인장 실험에 대한 모식도 (M. Rief et al. Science 1997, 276, 1109)

* E-mail : yo2na@korea.ac.kr / Tel : (02)3290-3380

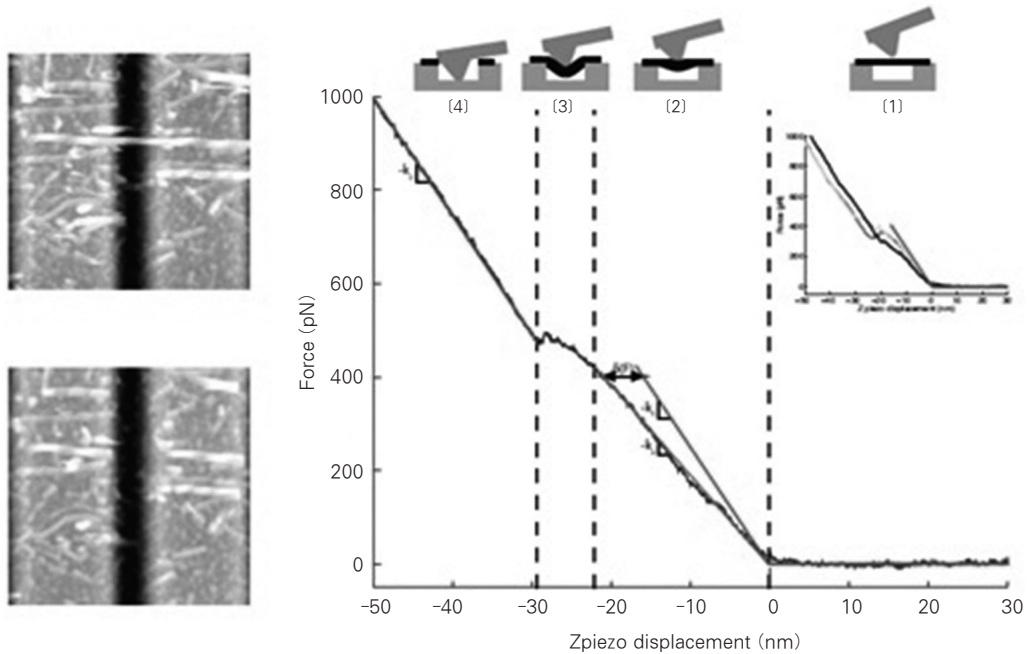


그림 2 단백질의 나노-굽힘 시험 모식도와 힘 변위 곡선 (J. Smith, et al. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2006, 103, 15806)

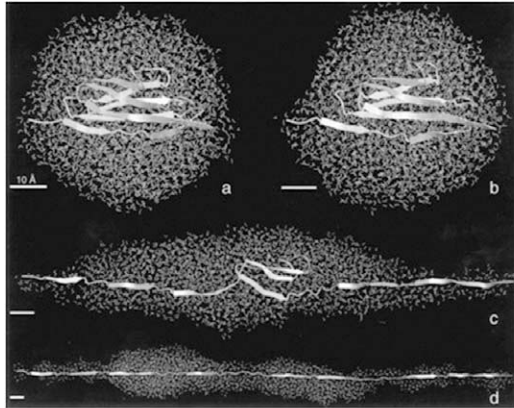
힘-변위 곡선을 얻을 수 있다. 이는 마치 전통적인 인장 시험의 응력-변형률 곡선을 얻는 원리와 유사하다고 할 수 있다. 원자력 현미경을 통해 얻은 힘-변위 곡선의 패턴은 마치 톱날 같은 모양이라고 하여 saw-tooth 곡선이라 불리는데 여기서 각각의 피크 점은 단백질의 한 도메인이 완전히 풀릴 때의 힘이다. 즉, 이 곡선에 피크 점이 여러 개 있다는 것은 인장으로 인해 여러 도메인의 단백질이 차례로 풀린다는 것을 말해주고 있다. 또한 이 곡선에서 두 피크 점의 사이 거리는 단백질의 contour length를 의미한다. 이는 하나의 단백질 도메인이 완전히 풀렸을 때의 길이를 의미한다. 또한 원자력 현미경을 이용하여 단백질의 나노 스케일 굽힘 시험을 수행할 수 있다. 이 또한 전통적인 굽힘 시험과 비슷한 원리인데, 수 마이크로 미터 길이의 홈이 패인 곳에 단백질을 얹어서 원자력 현미경의 캔틸레버로 누르는 시험이다. 이를 통해 힘-변위 곡선을 얻을 수 있고, 단백질의 영률, 항복 강도 같은 물성 값을 얻을 수 있다.

3. 단백질의 나노 스케일 인장 시뮬레이션 기법

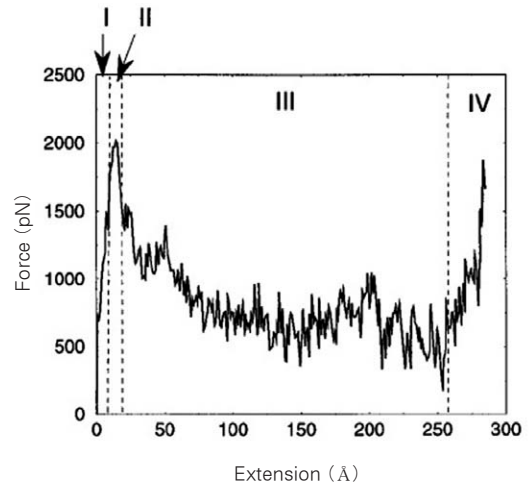
다음으로 나노 스케일의 단백질 인장 시뮬레이션 기법을 소개하고자 한다. 이는 단백질의 인장 실험으로는 확인할 수 없는 단백질의 분자 구조 변화를 보여줄 수 있는 기법으로 분자동역학 기법으로 구현이 가능하다. 분자동역학 기법은 분자 구조의 모든 원자가 뉴턴 역학에 기반한 운동을 한다고 가정하여 분자의 시간에 따른 움직임을 다음의 운동방정식으로 나타낼 수 있다.

$$m_i \frac{\partial^2 \mathbf{r}_i}{\partial t^2} = \mathbf{F}_i, \quad (1)$$

여기서 m_i 는 i 번째 원자의 질량이고, \mathbf{r}_i 는 i 번째 원자의 위치 벡터, t 는 시간, \mathbf{F} 는 원자들 간의 내부 힘으로 $\mathbf{F}_i = -\partial V / \partial \mathbf{r}_i$ 이며 여기서 V 는 원자들 사이의 포텐셜 에너지 함수를 나타낸다. 한편 단백질의 인장 시뮬레이션 기법인 SMD(steered molecular dynamic simulation)에서는 인장력(F_p)



(a) SMD를 이용한 단백질의 인장 시뮬레이션



(b) 힘-변위 곡선

그림 3 Titin ig domain이라는 근육을 구성하는 단백질의 SMD 결과 (H. Lu et al. Biophysical Journal, 1998, 75, 662)

에 해당하는 항이 하나 더 추가되는데 이는 다음과 같은 식으로 표현된다.

$$F_p = k(vt - x), \quad (2)$$

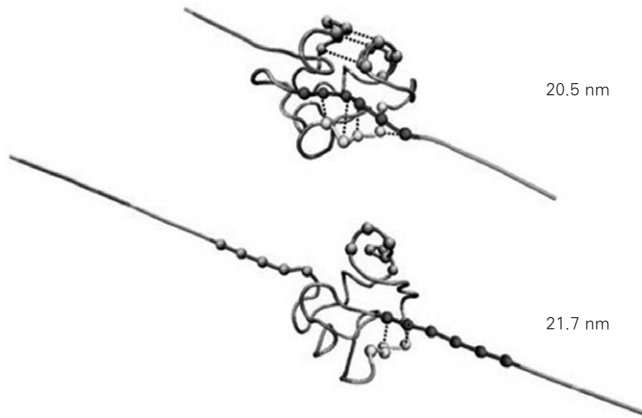
여기서 k 는 인장 기구의 강성이고, v 는 인장 속도이며, x 는 인장 기구와 연결된 원자의 초기 위치에 대한 변위를 의미한다.

그림 3에서는 titin ig domain이라는 근육을 구성하는 단백질의 SMD 결과를 보여주고 있다. titin ig domain은 1tit 라는 PDB id를 가지며 단백질의 구조 대부분을 β -strand 구조가 구성하고 있다. 그림의 화살표 모양이 바로 β -strand 구조를 나타낸다. 단백질의 양쪽 끝을 당겼을 때 단백질이 완전히 풀리는 데까지의 과정을 나타내주고 있는데 양쪽 끝 부분이 먼저 풀리면서 가운데는 마지막에 풀리는 것을 볼 수 있다. 이뿐만 아니라 단백질이 풀릴 때의 힘-변위 곡선 결과도 있는데 힘의 최대치가 2000 pN까지 치달는 것을 볼 수 있다. 이는 앞서 소개한 단백질의 인장 실험 결과에 비해 10배정도 높은 결과임을 확인할 수 있는데, 그 이유는 시뮬레이션의 인장 속도가 실험보다 현저히 빠르기 때문이다. 만일 실험에서 사용

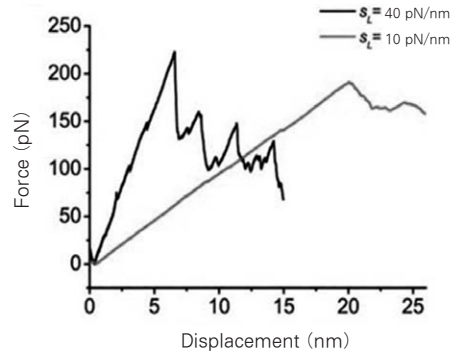
한 인장 속도와 같은 조건을 시뮬레이션에서 사용한다면 계산에 오랜 시간이 소요되기 때문에 이러한 문제점은 SMD가 가진 한계점이라 할 수 있다. 이러한 한계를 극복하기 위해 coarse-grained model이 대두하게 되었는데, 이는 단백질을 구성하는 뼈대인 α -탄소 원자만을 사용하여 단백질의 자유도를 10% 가량으로 줄이는 방법이다. 이러한 방법의 대표적인 예는 탄성 네트워크 모델을 들 수 있는데, 이는 단백질의 α -탄소 원자만을 사용하며, 탄소 원자들끼리 선형 스프링으로 연결되어 있다고 가정한 방법이다. 또한 탄소 원자 사이의 공유 결합(covalent bond)과 비공유 결합(native bond)의 포텐셜 에너지를 고려한 Gō 모델이 있는데 다음은 공유결합에 대한 식이다.

$$V^{CB} = \sum_{i=1}^{N-1} \left[k_1 (r_{i,i+1} - d_0)^2 + k_2 (r_{i,i+1} - d_0)^4 \right], \quad (3)$$

여기서 N 은 α -탄소 원자의 개수, k_1, k_2 는 스프링 상수이며 $r_{i,i+1}$ 은 i 와 $i+1$ 번째 원자 사이의 거리, d_0 는 공유 결합의 평형 길이인 3.8 Å 이다. 또한 비공유 결합에 대한 식은 다음과 같은 레너드-존스



(a) Coarse-grained 모델을 이용한 단백질의 인장 시뮬레이션



(b) 힘-변위 곡선

그림 4 Gō 모델을 이용하여 단백질의 인장 시뮬레이션을 수행한 결과 (G. Yoon et al. The Journal of Chemical Physics, 2012, 137, 025102)

포텐셜로 나타낼 수 있다.

$$V^{NAT} = \sum_{i < j} 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right], \quad (4)$$

여기서 ϵ 은 에너지 상수이며, r_{ij} 는 i 와 j 번째 원자 사이의 거리이고, σ_{ij} 는 보통 5 Å으로 사용한다. 그림 4에서는 Gō 모델을 이용하여 단백질의 인장 시뮬레이션을 수행한 결과이다. dl 단백질의 이름은 ubiquitin(PDB id: 1ubq)이며 단백질의 양쪽 끝을 잡아당기는 조건이다.

단백질의 구조가 변형되는 과정을 보면, 양쪽 끝 부분이 먼저 풀어지고 중간 부분이 마지막에 풀어지는 것을 알 수 있다. 또한 힘-변위 곡선을 살펴보면, SMD로부터 나온 힘-변위 곡선과 유사하게 힘의 피크 점이 있는 것을 볼 수 있다. 이는

단백질의 β -strand 사이의 수소 결합이 인장력에 의해 깨지면서 발생하는 현상이다.

4. 맺음말

지금까지 단백질 재료의 나노 스케일 재료 시험과 시뮬레이션에 대해 소개할 수 있었다. 이러한 연구는 단백질 재료를 실 생활에 사용하는데 까지 이어질 것으로 기대하고 있으며 그 사례로 거미줄 단백질이 방탄복의 섬유보다 파괴 인성이 우수하다는 것을 들 수 있다. 또한 단백질의 구조와 물성에 대한 정립을 통해 단백질의 변형에 의한 질병 메커니즘을 이해하고(예를 들어 알츠하이머 병이나 광우병) 그에 대한 해결 방안을 모색하는 것까지 발전될 것으로 기대한다. **KSNVE**