Protein folding by using computer simulation I

아주 빨리 일어나는 단백질 접힘을 이해하기 위해서는 다분자들간의 상호작용을 고려하는데 어려움이 있는 이론적 해석 방법이나 옹스트롱 크기를 가진 원자들의 결합으로 이루어진 분자의 아주 짧은 시간 동안에 움직이는 각 원자들의 모습을 제대로 관찰 하기 어려운 실험적 한계들로 인해 전산 모사 기법을 사용하게 된다. 전산 모사 기법이 그 유용성 만큼이나 한계를 가진 것이 또한 사실이다. 전산 모사에 사용된 원자들 사이에 작용하는 상호작용력 및 공유 결합으로 이루어진 원자들에 기인한 힘등의 신뢰성에 대한 문제는 남겨두더라도 모든 원자들을 고려할 경우에 단백질 접힘이 일어나는 시간 동안 모사하기에는 현재로서는 거의 불가능 하다고 할 수 있다. 이런 이유로 현재의 단백질 접힘에 관한 전산 모사는 생체 내에서 존재하는 단백질 자체의 접힘을 모사한다기 보다는 단백질 접힘의 현상을 이해하기 위한 아주 작은 수의 아미노산들의 조합으로 이루어진 단백질의 모사에 그 초점이 맞추어져 있다. 지금까지 발표된 단백질 접힘 관련 연구들을 살펴보고자 한다.

Title: Hydrophobic collapse in multidomain protein folding

Author(s): Zhou RH, Huang XH, Margulis CJ, Berne BJ

Source: SCIENCE 305 (5690): 1605-1609 SEP 10 2004

물 분자들이 어떻게 단백질의 소수성 뭉침을 중개하느냐를 알아보기 위해 BphC 효소를 사용하였다. 이 효소가 두개의 주 도메인이 구형 구조로 뭉쳐짐을 MD 모사를 통해 알아봄으로써 물 분자들의 고갈과 소수성 뭉침이 나노초 스케일에서 일어남을 보였다. 전산 모사 결과는 사용하는 상호작용력에 따라 뭉쳐짐의 속도가 달라 짐을 확인 하였다.

Title: Methods for molecular dynamics simulations of protein folding/unfolding in solution

Author(s): Beck DAC, Daggett V

Source: METHODS 34 (1): 112-120 SEP 2004

단백질의 평형 동력학이나 접힘과 펼쳐짐의 비평형 거동을 볼 수 있는 중요한 수단인 모든 원자들을 고려하는 MD 모사를 수행하기 위한 방법들을 논의 하였다. 또한 개발된 물분자들을 위한 상호 작용력을 실험값과 비교하고 단백질 접힘 모사에 적용하였다.

Title: Roles of physical interactions in determining protein folding mechanisms: Molecular simulation of protein G and alpha spectrin SH3

Author(s): Lee SY, Fujitsuka Y, Kim DH, Takada S

Source: PROTEINS-STRUCTURE FUNCTION AND BIOINFORMATICS 55 (1): 128-138 APR 1 2004

Brownian dynamics simulations 을 사용하여 두개의 작은 구형의 단백질의 단백질 접힘 메카니즘을 연구하였다. 전산 모사에 사용된 단백질은 coarse-grain 모델을 사용하였다. 이 연구를 통해 단백질 접힘은 단백질을 이루는 아미노산의 배열 순서에 따라, 구조나 상호작용력등의 중요한 인자들이 달라 진다는 것을 확인 하였다.

Ma & Nussinov 는 MD(Molecular Dynamics Simulation)과 BD(Brownian Dynamics Simulation)을 사용하여 베타 마이크로 글로블린의 펼쳐짐에 대한 모사를 수행하였다(Protein Engineering,16,561,2003). 그들은 용매로써 물을 포함하는 MD 와 CHARMM EEF1 을 포함하는 경우의 MD,BD 를 사용하여 베타에서 알파로의 전이가 일어남을 모사하였다.

Ma & Nussinov 는 다른 연구 결과에서 (Journal of molecular biology,296,1091,2000) MD 모사를 통해 단백질 접힘에 있어 단백질을 이루는 곁가지와 가운데 뼈대에 기인한 힘의 역할을 규명하고자 하였다. 전통적인 중심 뼈대의 역할의 중요 인자 관점에서는 단백질

접힘은 뼈대에 있는 수소 결함력에 기인하고 소수성은 중요하지 않다. 반면 곁사슬이 중요한 인자라는 관점에서는 단백질 접힘을 유도하는 주된 힘은 소수성이다. 이들 사이의 역할을 규명하기 위해 베타 헤어핀 펩타이드에 대한 전산 모사를 수행하였다. 사용된 단백질은 16 개의 (G41EWTYDDATKTFTVE56)로 이루어져 있다. 전산 모사는 다음과 같은 순서를 통해 이루어졌다.

1. 350 K 에서 펼침
2. ASP47 과 LYS50 의 중심 탄소 사이의 거리가 8 옹스트롱이 되게 힘을 가함
3. 베타 시트를 형성하게 하기 위해 두개의 잔기 제거 (Ala48,Thr49)
4. 네개의 소수성 잔기를 글라이신 잔기로 대체
5. 아미드 수소원자를 불소원자로 대체 시킴

이러한 전산 모사 과정을 통해 그들이 얻은 결론은 소수성 상호작용이 접힌 단백질을 유지하는 중요한 힘이다는 것이다. 단백질 접힘에 있어서 곁사슬이 중요한 인자라는 것이다.

Arteca & Tapia 는 용매가 있음으로 해서 급격히 증가하는 계산 시간을 줄이고, 단백질 접힘에 미치는 주위 환경의 영향을 이해하기 위해 용매가 없는 상태의 MD 모사를 수행하였다 (Journal of molecular graphic & modeling, 19,102,2001).

단백질 접힘이 열역학적 인자와 동역학적 인자들에 의해 조절 된다는 것을 얻기 위해 몬테칼로 전산 모사를 사용한 연구 결과도 있다. 이 연구에서는 단일 잔기 힘(united residue force field)을 사용하였다. 일반적으로 단일 잔기 힘이란 각 원자들을 모두 고려하는 대신에 아미노산을 이루는 원자들 중 곁가지 전체를 하나의 기능성 원자로 생각하는 것이다.

지금까지 전산 모사를 통해 단백질 접힘의 메카니즘을 밝히기 위해 수행된 시간은 대체로 수 마이크로초이다.