

Coarse-graining 기법을 이용한 액틴의 기계적 물성 연구

김재인 고려대학교 기계공학과 연구교수 | e-mail : jay414@korea.ac.kr
 권준표 고려대학교 기계공학과 석사과정 | e-mail : kwonjunpyo@gmail.com
 나성수 고려대학교 기계공학과 교수 | e-mail : nass@korea.ac.kr

이 글에서는 액틴의 기계적 물성치를 측정하는 연구 중 coarse-grained 기법을 이용한 전산해석 연구에 대해 소개하고자 한다.

단백질 동역학

단백질은 생체 내에서 기능을 하는 작은 단위이다. 이러한 기능은 단백질의 거동을 동반하고, 단백질의 거동을 이해하는 것은 기능을 이해하거나 생체 내의 작용, 질병 등을 이해하기 위해 필요하다. 실험으로는 실시간으로 확인하기 어려운 거동이나 분자 단위의 거동을 시뮬레이션으로 접근할 수 있다. 분자동역학을 필두로 하여 다양한 coarse-graining 기법이 개발되었고 최근에는 컴퓨터의 발달과 더불어 더욱 다양한 연구가 이루어지고 있다. 이 번에는 그 중에서도 액틴에 대한 연구를 소개하고자 한다.

액틴이란?

액틴은 세포골격을 이루는 단백질

액틴 단백질은 세포의 골격을 구성하는 대표적인 단백질이다. 골격을 이루는 기능으로 세포의 형태를 유지시키는 역할을 수행하고 또한 세포가 이동하기 위해 세포의 돌출부를 만들어 이동하게 하는 역할을 수행하는 것이 액틴의 역할

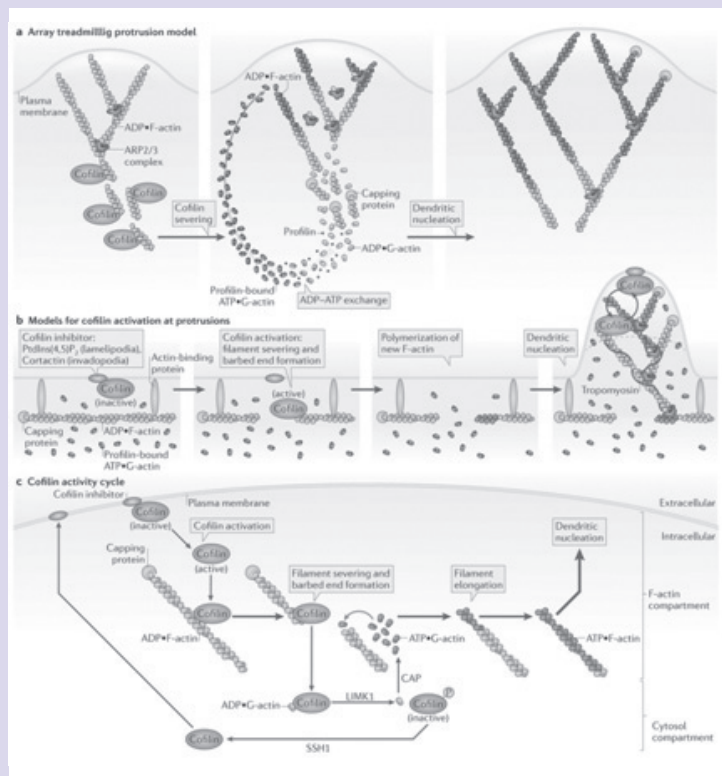


그림 1 세포 내에서 액틴의 성장 메커니즘과 분해 과정. Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature Reviews of Molecular Cell Biology(Bravo-Cordero, J. J., et al. (2013). "Functions of cofilin in cell locomotion and invasion." Nat Rev Mol Cell Biol 14(7): 405-415.), copyright (2013).

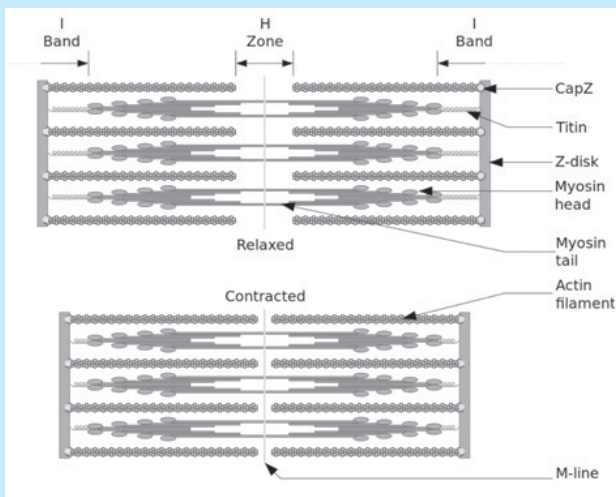


그림 2 근육 내의 사코미어. 액틴과 마이오신의 작용으로 나타나는 수축, 이완 상태(Richfield, David, "Medical gallery of David Richfield 2014", Wikiversity Journal of Medicine 1 (2), DOI:10.15347/wjm/2014.009. ISSN 2001-8762).

이다. 액틴은 하나의 단백질로 구성된 것이 아니고 여러 개의 구형의 액틴(G-actin)이 필라멘트의 형태(F-actin)를 이루게 된다. 이렇게 구성된 F-actin은 ARP2/3과 같은 단백질과 결합하여 액틴 네트워크를 구성하게 된다.

액틴의 역할

액틴은 세포의 뼈대 역할뿐 아니라, 근육을 구성하는 기본단위이기도 하다. 세포에서와는 다르게 근육에서는 ARP2/3을 이용한 네트워크를 구성하지는 않는다. 근육을 세부적으로 관찰하면 사코미어라고 하는 구조를 찾을 수 있는데, 바로 이 사코미어가 액틴과 마이오신, 티틴의 결합으로 구성된 부분이다. 그림 2에서와 같이 액틴 섬유 사이에는 마이오신이 위치하게 된다. 운동이 필요하게 되면 마이오신이 액틴과 결합하여 액틴을 움직이게 되고 그림의 아래 부분과 같이 수축 상태로 액틴을 잡아당기게 된다.

기능과 연결된 액틴의 기계적 물성

세포의 뼈대를 구성하고, 근육의 기본단위를 구성하는 액틴은 그에 걸맞게 뛰어난 기계적 물성치를 가지고

있는 것으로 알려져 있다. 액틴의 영률이 수 GPa 단위로 나타나는 것으로 다양한 연구에서 밝혀져 있고, 이는 단백질 중에 대표적으로 물성치가 뛰어난 물질이다. 또한 세포 내에서 존재하는 단백질 중에는 아주 우수한 기계적 물성치를 지니고 있다고 알려져 있다.

다양한 물질과의 결합을 통해 기능을 수행

액틴의 중요한 특징 중 하나는, 기능을 하는 정상 단백질 중에서 기계적 물성치가 뛰어나다는 점이다. 최근에 각광을 받고 있는 아밀로이드와 달리 세포 내에서 정상상태로 기능을 하고 있다는 점이 다양한 여러 연구의 관심을 받고 있는 이유이기도 하다. 액틴은 다양한 물질과의 결합을 통해 기능을 하게 된다. 액틴의 기능은 세포의 형태 유지와 이동에 관여하는 것이다. 세포의 형태를 유지하기 위해서 G-actin이 결합을 통해 F-actin 형태로 성장해야 한다. 성장하는 과정 중에 ARP2/3을 통해 가지 치듯이 성장하게 되고 네트워크를 형성한다. 액틴의 성장방향은 세포의 특정 부분의 성장으로 이어지고, 이곳을 통해 세포의 이동이 일어나게 된다. 이동이 끝나면, 혹은 다른 방향으로 이동이 필요하면 액틴은 그곳으로 성장해야 한다. 그러기 위해서 F-actin을 분해하는 과정이 필요한데, 이때 관여하는 단백질이 코필린이다. 코필린은 단백질과 결합하여 F-actin을 유연하게 만드는 것으로 알려져 있고, 그 후에 F-actin을 절단하는 것으로 알려져 있다.

액틴 해석에 대한 연구

Coarse-graining 기법 개발을 통한 연구

액틴에 대해서는 실험적인 연구뿐 아니라 시뮬레이션을 통한 연구도 다양하게 진행되었다. 특히 액틴은 그 크기로 인하여 다양한 coarse-graining 기법을 적용한 연구가 진행되었다. Ma는 substructure synthesis method를 통하여 액틴의 거동을 해석하였고, Voth와 연구진은 분자동역학을 기반으로 한 coarse-graining 기법을 개발하여 다양한 액틴 연구에 접목하였다.

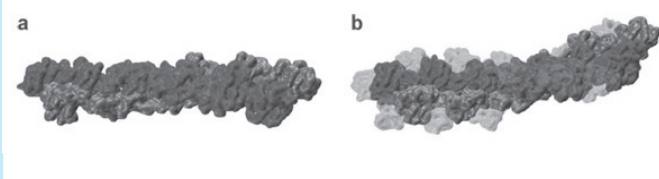


그림 3 MARTINI 모델을 이용하여 안정화한 후의 (a) 액틴 필라멘트 (b) 코필린-액틴 필라멘트의 형태 (Kim, J. I., et al. (2015). "Cofilin reduces the mechanical properties of actin filaments: approach with coarse-grained methods." *Physical Chemistry Chemical Physics* 17(12): 8148–8158).

코필린과의 결합을 통한 물성 변화연구

액틴은 그 크기로 인하여 구조의 모든 정보를 이용하여 액틴의 필라멘트로 해석하기가 쉽지 않다. 이에 본 연구실에서도 단백질 연구에 사용하는 MARTINI 모델을 이용하여 액틴에 대하여 coarse-grained molecular dynamics를 수행하였다. MARTINI 모델은 4-1 모델링을 기반으로 하는 coarse-graining 기법으로 단백질 구조와 물 분자 모두를 축소하여 계산량을 줄일 수 있는 방법이다. 이 방법을 통하여 액틴 필라멘트와 코필린이 결합한 액틴(PDB: 3J0S)을 안정화시키고, 안정화된 구조를 기반으로 200nm까지 탄성네트워크 모델을 이용하여 구조를 생성하였다. 코필린과 결합한 액틴은 그 형태가 바뀌기 때문에 그것을 모사하기 위해 분자동역학 시뮬레이션 사용하게 된다.

탄성네트워크 모델을 통하여 구성된 모델에 대해서는 고유치 해석을 통한 모드 해석을 수행하여, 각각의 구조에 대하여 굽힘 모드, 비틀림 모드, 인장 모드 등의 대표적인 모드를 확인하였다. 그리고 이를 오일러-뱀 이론에 적용하여 영률과 비틀림 계수와 같은 대표적 기계적 물성치를 계산하였다.

액틴은 세포 내에서 중요한 역할을 하는 단백질로 이에 대한 연구는 각종 질병과 생체 작용을 이해하는 데 큰 도움이 되는 물질이다. 또한 기능을 하는 구조로서 우수한 기계적 물성치를 갖는다는 특징을 가지고 있다. 코필린뿐 아니라 다양한 물질과 결합을 하고 기능을 할

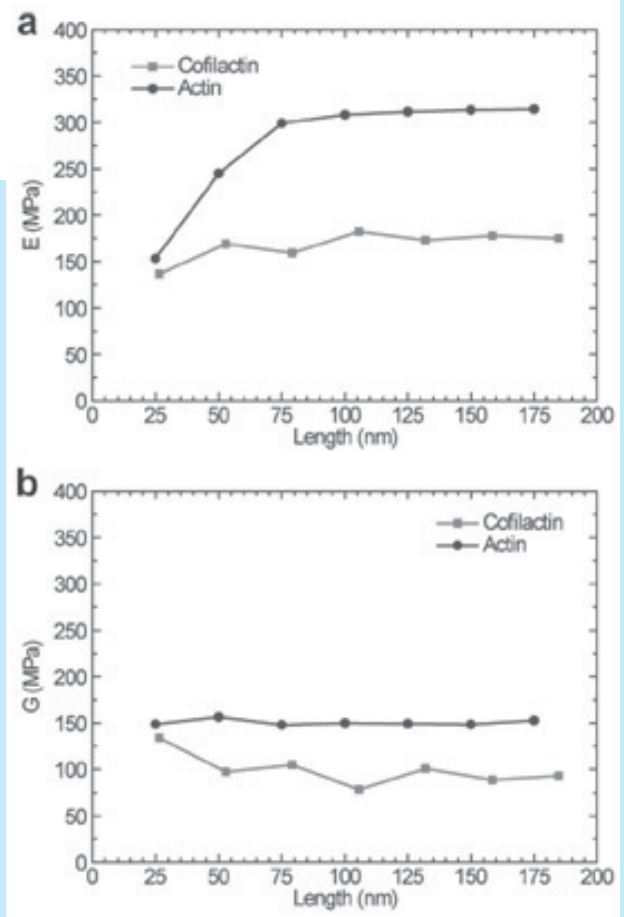


그림 4 액틴과 코필린-액틴의 (a) 영률과 (b) 비틀림 계수. 길이가 길어짐에 따라 물성치가 안정화 되는 것을 확인할 수 있고, 전반적으로 액틴의 물성이 우수한 것을 알 수 있다(Kim, J. I., et al. (2015). "Cofilin reduces the mechanical properties of actin filaments: approach with coarse-grained methods." *Physical Chemistry Chemical Physics* 17(12): 8148–8158).

뿐만 아니라, 환경에 따라 형태가 변하고 성질이 변하는 특성을 지니고 있다. 이러한 액틴에 대한 연구는 앞으로 필요하게 될 다양한 환경에서 사용할 물질에 대한 사전 정보 축적과 더불어 형태적 측면에서 참고할만한 요소로 활용될 수 있을 것이다. 또한 결합으로 인해 변하는 기계적 물성치의 원인을 밝혀내어 재료의 구조 응용에도 활용할 수 있을 것이다.