

생체분자에서 나타나는 다른자리 입체성과 신호전달

글_박기현·고등과학원 계산과학부 연구원

효소는 다양한 생체반응을 조절하는 촉매이며 몇 가지 알려진 촉매성 RNA를 제외하면 대부분이 단백질이다. 효소의 특정한 자리에는 특정한 기질이 결합할 수 있으며¹⁾ 이 때 효소는 효소-기질 반응을 통해 매우 향상된 속도로 결합한 특정 기질의 성질을 변화시킬 수 있다. 음식물의 소화에서부터 DNA의 합성에 이르기까지 거의 모든 생체 내 대사과정에 효소가 관여하기 때문에 효소 반응동력학의 이해를 통해 생체대사에서의 효소의 역할, 효소-기질 반응의 메커니즘, 효소의 활성조절 방법들을 밝혀내려는 연구들이 꾸준히 이어져 왔다[1].

효소의 활성은 ‘다른자리 입체성 조절(allosteric regulation)’²⁾을 통해 촉진되거나 억제된다.³⁾ 다른자리 입체성 조절은 되먹임(feedback)으로 대표되는 생체대사 과정의 자연적 조절회로의 한 예이며 장거리 다른자리 입체성(그림 1)은 세포 신호전달 과정에서 특히 중요하다[2].

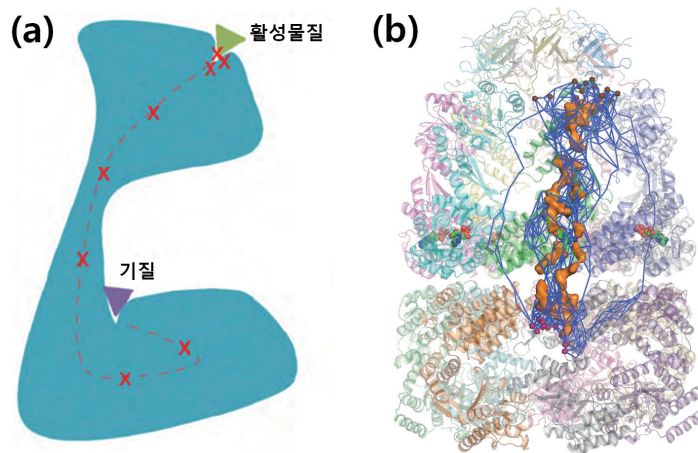
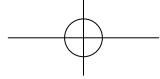


그림 1. (a) 도식으로 나타낸 다른자리 입체성 신호전달 과정. 활성물질이 단백질 내의 특정한 다른자리에 결합하면 분자 내의 네트워크 상의 경로(점선)를 따라 기질의 결합자리를 다른자리 입체성 신호가 전달된다. X 표시는 다른자리 입체성 신호전달에 중요한 역할을 하는 잔기들의 도식적 표현이다. 참고문헌 3에서 그림 발췌. (b) GroEL-GroES 복합체의 단백질 질점형 활성상태(Protein Data Bank 식별코드: 1AON)에서 접촉한 잔기들의 네트워크를 이용하여 구한 다른자리 입체성 신호전달 경로. 그림 윗부분의 뚜껑에 해당하는 부분이 보조사페로닌 GroES이다. 한 ATP 결합자리(핑크색 구)에서 출발한 다른자리 입체성 신호는 여러 개의 경로(파란색 선)를 거쳐 GroEL-GroES 경계면 인접자리(갈색 구)로 전달된다. 오렌지색으로 표시한 부분은 이 경로들 중에서 사이-중심성(Betweenness Centrality) [12]이 높은 잔기들이다[14].



협동적 결합(cooperative binding)은 다른자리 입체성 단백질⁴⁾에서 나타나는 대표적인 특성이 다. 광범위한 생화학적 생리적 과정의 근원적인 메커니즘으로 단백질과 같은 거대분자 내의 일련의 결합자리들에 특정한 리간드⁵⁾가 결합할 때 리간드의 결합성이 리간드의 농도에 대해 비선형적인 관계를 가질 경우 협동적 결합을 한다고 하며, 양의 협동이나 음의 협동의 형태로 나타난다⁶⁾ [1, 4, 5].

협동적 결합은 하나 이상의 리간드 결합자리를 가진 분자에서만 나타나며, 여러 개의 리간드 결합자리를 가진 경우라도 한 자리에 결합한 리간드가 다른 자리의 리간드 결합에 영향을 끼치지 않는다면 비협동적(noncooperative)이라고 한다. 한 리간드가 같은 종류의 리간드 결합에 영향을 미치면 동종리간드성(homotropic) 협동이라고 하고, 다른 종류의 리간드가 결합하는 데 영향을 주면 이종리간드성(heterotropic) 협동이라고 한다. 분자의 총 결합자리에 대한 리간드가 결합한 자리의 분율을 \bar{Y} 라고 할 때, 평형에서 리간드 농도에 따른 \bar{Y} 의 그래프가 S자형 곡선(sigmoidal curve)이면 양의 협동을 의미한다.

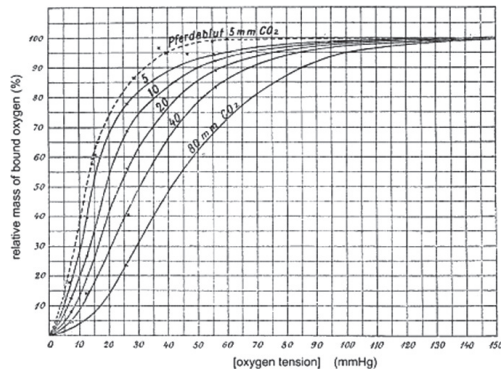
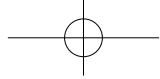


그림 2. 헤모글로빈의 산소 포화도 곡선. 산소의 부분압력이 증가함에 따라 S자형 모양으로 산소에 결합한 헤모글로빈의 분율이 증가한다. 참고문헌 6에서 그림 발췌.

협동적 결합은 헤모글로빈의 산소에 대한 결합 연구에서 처음 알려졌다[6]. 그림 2에서와 같이 산소에 결합한 헤모글로빈의 분율은 산소의 부분압력에 대해 S자형 곡선 형태로 한다. 또한, 헤모글로빈의 산소 친화도는 pH가 커질수록 증가하는데⁷⁾ 이를 보어효과라 하며 이종리간드성 협동적 결합의 예가 된다. 헤모글로빈에서 나타나는 S자형 결합곡선을 설명하기 위해 도입된 Hill 방정식은 협동적 결합에 대한 최초의 정량적인 방정식으로 다음과 같다[7].

- 어떤 효소가 결합하는 특정한 기질에 대해 가지는 이러한 특이성은 효소가 가지는 기질에 상보적인 3차원 구조, 모양, 전하, 친수성/소수성 등에 의해 나타나며 효소-기질 특이성(enzyme-substrate specificity)으로 잘 알려져 있다.
- 활성물질(effect molecule)이 효소(또는 단백질)의 활성자리(active site)가 아닌 특정한 다른자리(allosteric site)에 결합하면 동일 분자 내의 다른 활성자리에 결합하는 반응이 영향을 받게 되며 이를 다른자리 입체성이라고 한다.
- 효소나 단백질의 반응을 촉진시키는 활성물질을 다른자리 입체성 활성인자(allosteric activator), 반응을 억제시키는 물질을 다른자리 입체성 저해제(allosteric inhibitor)라고 부른다.
- 효소는 대부분 단백질이다.



$$\bar{Y} = \frac{K[X]^n}{1 + K[X]^n} = \frac{[X]^n}{K_d + [X]^n}$$

여기서 n 은 Hill 계수이고 $[X]$ 는 리간드의 농도이며 K , K_d 는 각각 겹보기 결합 상수와 겹보기 해리 상수이다. Hill 계수가 1보다 작으면 음의 협동, 1보다 크면 양의 협동이다.

협동적 결합을 설명하는 대표적인 이론으로 협주모형(concerted model)과 순차모형(sequential model)이 있다[1, 4, 5]. 두 모형 모두 리간드가 결합할 수 있는 자리를 가진 하부단위(subunit)들이 리간드가 결합하기 힘든 팽팽한(tensed) 입체상태 혹은 리간드가 결합하기 쉬운 느슨한(relaxed) 입체상태 중 하나로 존재한다고 가정한다.

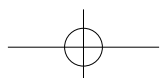
대칭모형(symmetric model) 혹은 MWC(Monod-Wyman-Changeux) 모형이라고도 불리는 협주모형에서는, 복합체의 결합자리들이 모두 팽팽한 상태이거나 아니면 모두 느슨한 상태인 단지 두 가지 상태로만 존재하고, 리간드가 결합하면 두 상태 사이의 평형만이 이동한다. 따라서 리간드가 결합함에 따라, 복합체가 느슨한 상태에 있을 확률이 증가하고 추가되는 리간드들은 빈자리에 훨씬 쉽게 결합하게 된다⁸⁾[8]. 한편, KNF(Koshland-Némethy-Filmer) 모형으로 잘 알려져 있는 순차모형에서는, 복합체의 한 결합자리에 리간드가 결합할 때 이웃 결합자리들의 친화력은 증가하지만, 결합자리들 전부가 팽팽한 상태에서 느슨한 상태로 바뀌지는 않는다[9].

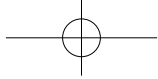
즉, 협주모형에서는 복합체의 변화가 ‘전부가 아니면 전부’ 식으로 일어나고, 순차모형에서는 복합체의 한 자리에 리간드가 결합하면 하부단위 중 이웃에 있는 자리들만 영향을 받는다. 대부분의 다른자리 입체성 효소들은 이 두 모형의 특징을 모두 가진다[1, 4, 5].

전통적으로 다른자리 입체성은 단백질에 리간드가 결합할 때 일어나는 입체구조의 변화가 전파되면서 나타나는 것으로 여겨진다[5]. 하지만 입체구조의 변화가 거의 없는 단백질에서 주변 물분자들의 재배치로 나타나기도 한다[10]. 또한, 다른자리 입체성은 대부분 단백질에서 나타나지만, DNA와 단백질 사이의 상호작용에서도 단백질의 DNA에 대한 특이성 결합(specific binding) 반응이 근처에 붙은 다른 단백질에 의해 안정화되거나 불안정화된다는 최근의 보고도 있다[11].

다른자리는 말 그대로 활성 자리에서 공간적으로 떨어진 위치에 있으므로 일반적으로 다른자리 입체성은 그림 1에서처럼 멀리 떨어진 자리 간의 장거리 통신이라고 할 수 있다[2, 5]. 따라서 다른자리 입체성 연구에서는 주어진 단백질 내에서 신호전달에 기여하는 핵심적인 잔기(residue)⁹⁾를 찾아내고 신호전달 경로를 밝히는 것이 매우 중요하다. 최근에는 단백질 분자구조를 잔기 간의 네트워크로 간주하여 그래프 이론을 기반으로 한 네트워크의 위상(topology) 특성으로 다른자리 입체성 신호전달을 설명하려는 연구들이 진행되고 있다[12-14].

-
5. 기질과 같이 단백질에 결합되는 물질을 리간드라고 한다.
 6. 대부분 단백질에서 나타나지만 핵산(nucleic acid)에서 나타나기도 한다.
 7. CO₂의 부분압력이 높을수록 pH는 낮아지며 헤모글로빈이 산소에 결합하기 어려워진다.
 8. 그러므로 모든 분자가 팽팽한 상태에 있을 때 낮은 리간드 농도에서 결합곡선은 낮고, 느슨한 상태에 있는 분자의 비율이 증가함에 따라 더 가파르게 올라서 느슨한 상태의 분자들에 있는 모든 결합자리들이 채워졌을 때 다시 평평해진다(S자형 결합 곡선).





현재 진행 중인 연구도 그중 하나로서, 박테리아 샤페로닌(group I bacterial chaperonin) GroEL¹⁰의 분자구조를 각각의 잔기가 꼭지점인 그래프로 해석하였다. GroEL의 고유상태(native state)¹¹에서 서로 접촉한 잔기들은 그래프 위에서 인접한 꼭짓점이며 변으로 연결되어 있고 여기에 Dijkstra 알고리즘[15]을 적용하면 그림 1의 (b)에서 보이는 것과 같이 멀리 떨어진 자리들 간의 다른자리 입체성 신호전달의 최단경로를 찾아낼 수 있다[14].

참고문헌

- [1] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, and L. Stryer, *Biochemistry*, 6th ed. (W. H. Freeman and co., New York, 2007).; R. Phillips, J. Kondev, and J. Theriot, *Physical biology of the cell*, (Garland science, New York, 2009).; 조광현, *시스템생물학*, (홍릉출판사, 2013).
- [2] E. Freire, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**, 10118, 1999.
- [3] Z. Chen, M. Wilmanns, and A.-P. Zeng, *Trends Biotechnol.*, **28**, 534, 2010.
- [4] M. I. Stefan and N. Le Novère, *PLoS Comput. Biol.* **9**, e1003106, 2013.
- [5] N. M. Goodey and S. J. Benkovic, *Nat. Chem. Biol.* **4**, 474, 2008.
- [6] C. Bohr, K. Hasselbalch, and A. Krogh, *Skandinavisches. Arch. Physiol.* **16**, 402, 1904.
- [7] A. V. Hill, *J. Physiol.* **40**, iv, 1910.
- [8] J. Monod, J. Wyman, and J. P. Changeux, *J. Mol. Biol.* **12**, 88, 1965.
- [9] D. E. Koshland, G. Némethy, and D. Filmer, *Biochemistry* **5**, 365, 1966.
- [10] A. Cooper and D. T. F. Dryden, *Eur. Biophys. J.* **11**, 103, 1984.; B. Buchli *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110**, 11725, 2013.
- [11] S. Kim *et al.*, *Science*, **339**, 816, 2013.
- [12] Y. Lee, S. Choi, and C. Hyeon, *Submitted*, 2013.
- [13] C. Chennubhotla and I. Bahar, *Mol. Syst. Biol.* **2**, 1, 2006.; Z. Yang *et al.*, *PLoS. Comput. Biol.* **5**, e1000360, 2009.; S. Reuveni *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**, 13696, 2010.; D. M. Leitner, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **59**, 233, 2008.
- [14] K. Park and C. Hyeon, *in preparation*.
- [15] E.W. Dijkstra, *Numerische Math.* **1**, 269, 1959.

9. 단백질은 아미노산으로 구성되어 있으며 여기서 잔기는 각각의 아미노산이다.

10. GroEL은 ATP를 소모하는 일련의 다른자리 입체성 입체구조 순환과정을 거쳐 다른 '잘못 접힌(misfolded)' 단백질 분자의 접힘을 보조하는 단백질의 일종으로 *E. coli*를 비롯한 다양한 박테리아에서 발견된다. 일단, ATP 분자들이 GroEL에 결합하거나 보조샤페로닌(co-chaperonin) GroES가 GroEL에 결합하여 GroEL-GroES 복합체를 형성하게 되면 다른자리 입체성 신호가 GroEL 분자의 멀리 떨어진 영역들로 전파되게 된다.

11. 기능을 하는 접힌 상태.