

## 엑스선으로 만나는 단백질의 3차원 세계

**김현정** 선임연구원

한국뇌연구원  
뇌신경망연구부

### 학력

1995-1999 충남대학교 생화학 학사  
1999-2001 충남대학교 생화학 석사  
2008-2012 충북대학교 약학 박사

### 경력

2001-2002 (주)바이오코리아 연구원  
2002-2003 (주)크리스탈지노믹스 연구원  
KAIST세포막수용체연구단 연구원  
2003-2004 한국생명공학연구원 연구원  
2005-2014 한국기초과학지원연구원 박사후연수원  
2015-2016 고려대학교 약학대학 Post-Doc. 연구원  
2016-현재 한국뇌연구원 뇌신경망연구부 선임연구원

### 연구 분야

- 세포막 수용체 단백질의 3차원 분자 구조 및 세포 생리학적 기능 연구
- 뇌 질환 관련 세포막 단백질의 3차원 분자 구조 규명

# 엑스선으로 만나는 단백질의 3차원 세계

생명체의 대부분의 생명활동은 20여개 아미노산(amino acid)의 조합으로 만들어진 단백질이라는 매개체를 통하여 유지된다. 각종 생체 내 반응을 촉매하고 조절하는 효소들은 물론이고 신호를 전달하는 전달체계 역시 단백질이라는 존재가 없으면 그 기능을 발휘할 수 없기 때문에 이러한 사실로부터 단백질의 중요성이 강조되고 있다.

단백질은 잘 알려진 바와 같이 DNA의 정보를 받아 전사(transcription)와 번역(translation) 과정을 거쳐 리보솜에 의해 합성된다. (그림1) 합성된 폴리펩티드는 접힘(folding) 과정을 거쳐 고유의 삼차원 구조를 형성함으로써 활성을 갖게 된다. 단백질은 아미노산이 펩티드 결합으로 연결된 선형 고분자로 수십 개에서 수백 개의 아미노산 잔기로 구성되어 있다. 아미노산의 조성, 서열, 개수는 각 단백질의 고유한 특성 중 하나이며 이는 3차원 구조를 결정하는 요인이다. 따라서 단백질의 분자 구조를 파악함은 생명체의 기능을 이해하는 중요한 요소라고 할 수 있다.

X선 결정학은 분자의 구조를 알아내는 수단으로 다양하게 응용되었으며 이후 물리학, 화학, 생물학 분야에서 X선 결정학을 이용한 많은 연구가 쏟아져 나왔다. 현재까지도 X선 결정학은 분자의 구조를 밝혀내는 강력한 도구로 사용되고 있다.

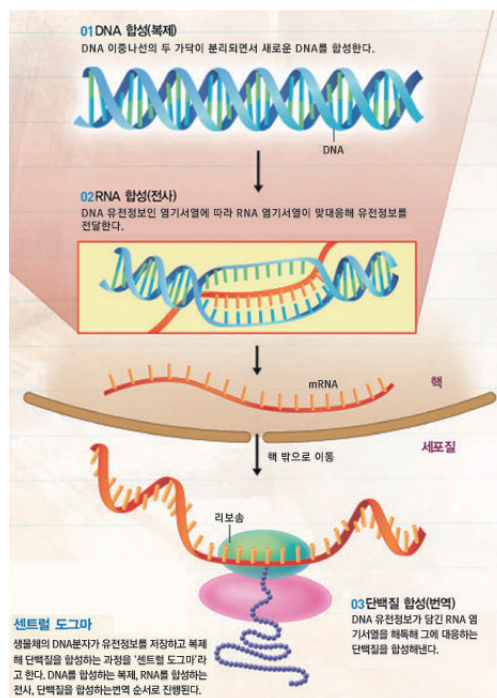


그림1. 센트럴 도그마 (중심 원리)

X선은 독일의 물리학자 뢰트겐에 의하여 1895년 진공관에 전류를 흐르게 하는 실험 중에 발견되었고 처음으로 X선을 이용하여 그 해 12월에 그의 부인의 손을 찍었다. 뢰트겐은 'X선 발견'으로 1901년 첫 번째 노벨 물리학상을 수상하였다. 독일의 물리학자인 라우에는 1912년 X선 회절을 이용하여 결정 구조를 밝힐 수 있다고 예측하였고 실험적으로 입증하여 1914년에 '결정에 의한 X선 회절(diffraction)현상 발견'으로 노벨 물리학상을 받았다. (그림2) 그리고 바로 그 다음해인 1915년에 영국 물리학자인 브래그 부자는 '엑스선을 통한 결정 구조의 분석'으로 노벨 물리학상을 받았다. 영국의 페루츠와 켄드류는 X선 결정학을 이용하여 헤모글로빈과 미오글로빈 단백질의 구조를 원자 수준에서 처음 밝혀 이에 대한 업적으로 1962년 노벨 화학상을 수상하였고, 영국 여성 화학자인 호지킨은 'X선 기술을 이용하여 중요한 생화학 물질의 구조결정(콜레스테롤; 1937년, 비타민 B12; 1945년, 페니실린; 1954년)'으로 1964년에 노벨 화학상을 받았다.

X선 결정학을 이용하여 규명한 구조는 신비롭고 아름다운 것이었는데 이러한 구조는 어떻게 형성되며(folding), 어떤 기작으로 생화학적인 기능을 수행할 수 있는지 하는 것은 지금까지도 계속되고 있는 의문이며 이 의문에 대한 실마리를 제공하는데 X선 결정학은 핵심 역할을 하고 있다.



그림2. 빌헬름 콘라트 뢰트겐과 그의 부인 손 엑스선 사진 (좌), 막스 폰 라우에 (우)

단백질은 기본적으로 그 크기가 수 Å~수십 Å (Å = 10<sup>-10</sup> m) 정도로 매우 작아 전자 현미경으로도 원자 수준의 구조를 규명할 수가 없다. 반면에 X-선은 그 파장이 0.01~100 Å 정도로 매우 짧아 단백질 결정 내부 구성 원자들에 의한 회절 간섭 패턴을 만들게 되는데, 라우에 연구의 핵심은 바로 다른 빛이 아닌 X선을 사용해 회절실험을 했다는 것이다. 다른 빛으로는 얻을 수 없었던 회절 무늬가 X선을 사용했을 때 나타난 이유는 X선의 파장과 관련이 있다. X선 파장은 일반적으로 결정 원자들이 배열된 간격과 유사하다. 이 때문에 배열 간격보다 긴 파장을 가진 다른 빛보다 X선을 쬐었을 때 고해상도의 회절 무늬를 얻을 수 있다. X선보다 더 파장이 짧은 γ선은 오히려 원자간 거리보다 파장이 너무 짧아 회절 무늬를 얻기에 적합하지 않다.

X선을 이용하여 단백질 결정 내 원자들에 의한 회절 패턴을 분석하여 결정을 이루고 있는 원자들의 3차원적 배열을 알아낼 수 있다. 아직까지 X선을 휘게 하여 상을 직접 얻게 하는 렌즈는 없어 회절 패턴 데이터로부터 컴퓨터 계산을 통해 그 3차원적 구조를 규명하게 된다. 실험 원리를 간단히 요약하면 다음과 같다. (그림3) 실험실에서 얻은 단백질 결정은 그 내부에 단백질이 격자(lattice) 구조 안에 적당한 공

간 그룹 대칭(space group symmetry)을 가지고 배열되어 있고 동일한 격자 구조가 반복됨으로써 결정을 이루고 있다. 이 단백질 결정에 X선을 통과시키면 X선은 규칙적으로 배열되어 있는 원자의 전자구름에서 탄성 산란(툼슨 산란, Thomson scattering)되어 여러 원자에 의한 산란의 경로차에 따라 서로 간섭하여 회절 현상을 일으키게 된다. 이 때 산란 각도에 대한 간섭의 정도에 따라 회절 패턴이 나타나게 된다. 이 회절 패턴은 결정 내의 원자배열과 직접적인 연관 관계를 갖게 된다. 회절 패턴에서 각 점은 역격자 공간(Reciprocal Space)의 점에 대응되며 각 점에서의 X선 산란 강도(intensity)가 측정된다.

### X선결정학을 이용한 생체고분자 구조해석방법

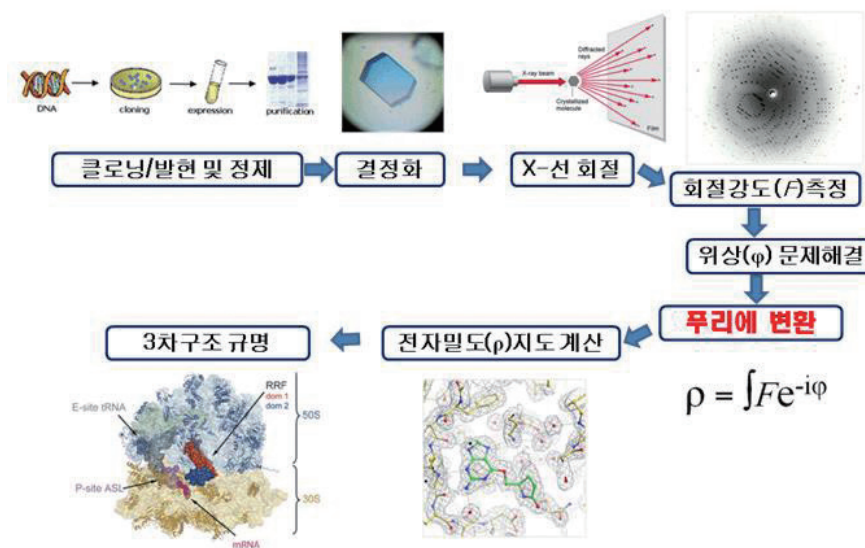


그림3. X선을 이용한 단백질의 구조 규명 방법

X선 결정학은 오늘날까지도 유용하게 사용되고 있다. 단백질의 경우, 온도와 pH, 침전제 등의 조건을 적당하게 조절하여 결정화를 할 수 있다. 그런데 단백질은 에너지적으로 안정한 상태에서 결정화되므로 그 구조가 생체 내에서의 실제 구조와 거의 차이가 없다. 따라서 단백질을 결정화해 그 구조를 분석하면 아직 구조를 모르는 생체 내 많은 단백질 분자의 구조를 밝혀낼 수 있다. 한편, 결정화되었을 때와 생체 내에 있을 때 어느 정도의 구조적 차이가 있는 분자들, 혹은 반응에 따라 구조 변화가 있는 분자들의 구조를 분석할 때에도 X선 회절을 사용할 수 있다. 이렇게 동역학적인 특징을 분석할 때에는 단백질과 같은 분자를 결정화하지 않고 용액에 희석해서 회절패턴을 관찰한다. 이 때 용매에 의해서도 산란이 일어나기 때문에 이를 고려해 계산하면 조사하고자 하는 분자만의 구조를 알 수 있다.

단백질의 구조를 이용하면 인체 내 질환을 유발하는 특정 단백질들의 기작 연구뿐만 아니라, 구조를 기반한 신약을 개발할 수 있으며 그로 인해 에이즈 치료제, 만성 골수성 백혈병 치료제 등이 만들어져 사용되고 있다. 세계 3번째로 준공된 포항의 4세대 방사광 가속기의 보유와 우수한 연구인력은 우리나라가 이러한 신약 개발에 대한 경쟁력이 잠재되어 있다고 볼 수 있다. 100년 전 발견되어 지금까지도 중요한 역할을 맡고 있는 X선 결정학은 앞으로도 많은 분야에 응용될 것으로 보인다.