5장 단백질: 고차원 구조

- 단백질을 분류하는 방법
- 단백질의 구조이차 구조의 주요 형태
- 단백질 성숙과정
- 단백질 구조를 연구하는 생물리학적 기법
- 프리온 질환

생의학적 중요성

- 단백질이 기능을 하기 위해서는 3차원 배열 또는 입체형태 (conformation)로 접혀야 함
- 번역 후 변형(post-translation modification, PTM):
  인산화, 아세틸화, 메틸화, 당화, 유비퀴틴화 등을 통해 단백질의 기능적 다양성을 증가
- 영양 결핍, 유전에 의해 단백질의 성숙이 지연 → 질환

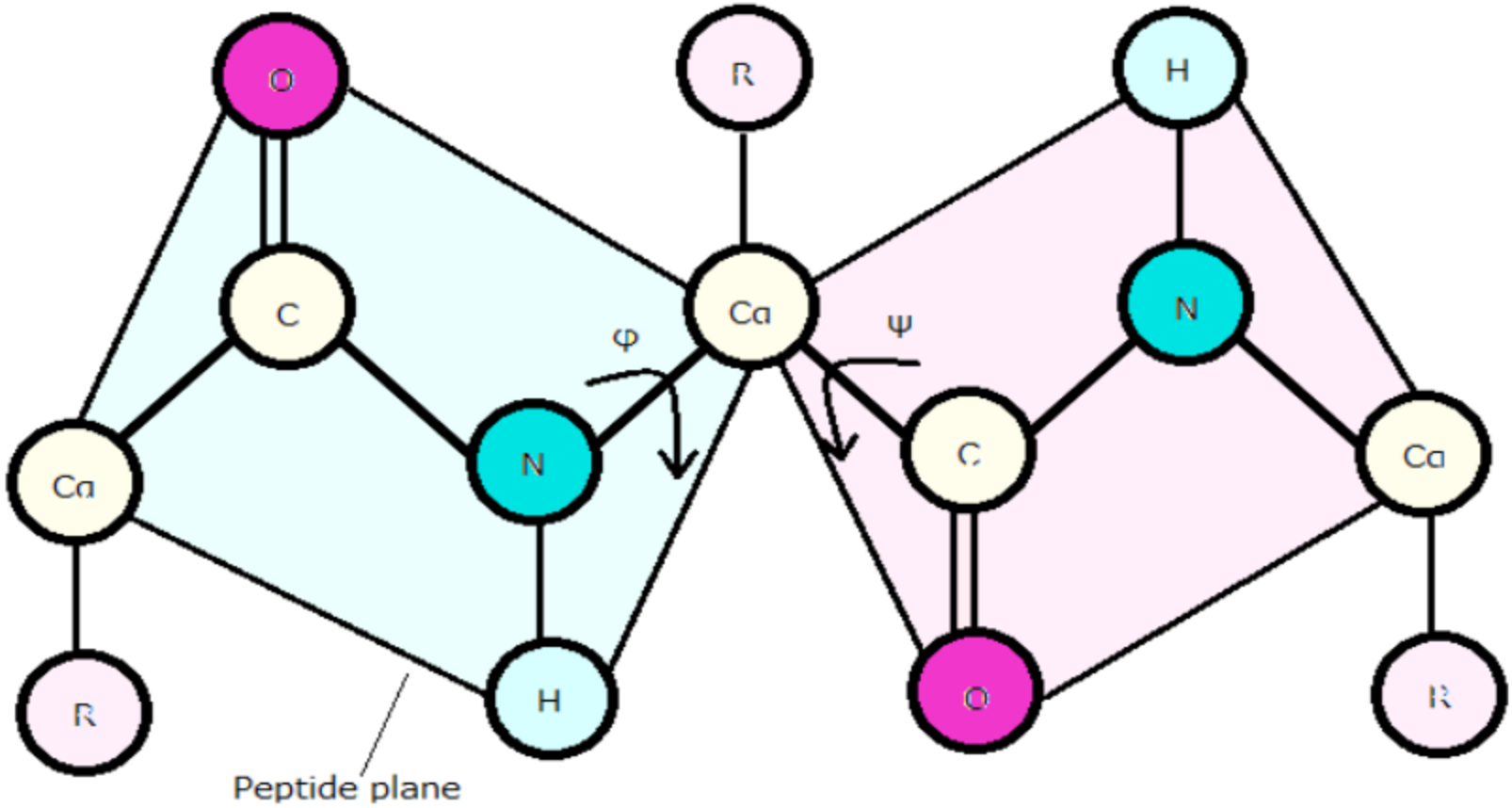
단백질은 원래 그들의 총체적인 특징에 의해 분류되었다

- 용해성: 가용성 / 불용성 단백질
- 세포막 위치: 외재성 / 내재성 단백질
- 모양: 구형 / 섬유형 단백질
- 비단백질 그룹: 지질단백질 / 당단백질 / 금속단백질

단백질 구조의 네 가지 순서

- 1차구조: 폴리펩타이드 사슬에서 아미노산의 배열
- 2차구조: 짧은 접힘, 기하학적으로 위치한 단위
- 3차구조: 2차구조의 조합으로 기능적인 단위
- 4차구조: 폴리펩타이드 중합체

펩타이드 결합은 가능한 2차적인 형태를 제한한다

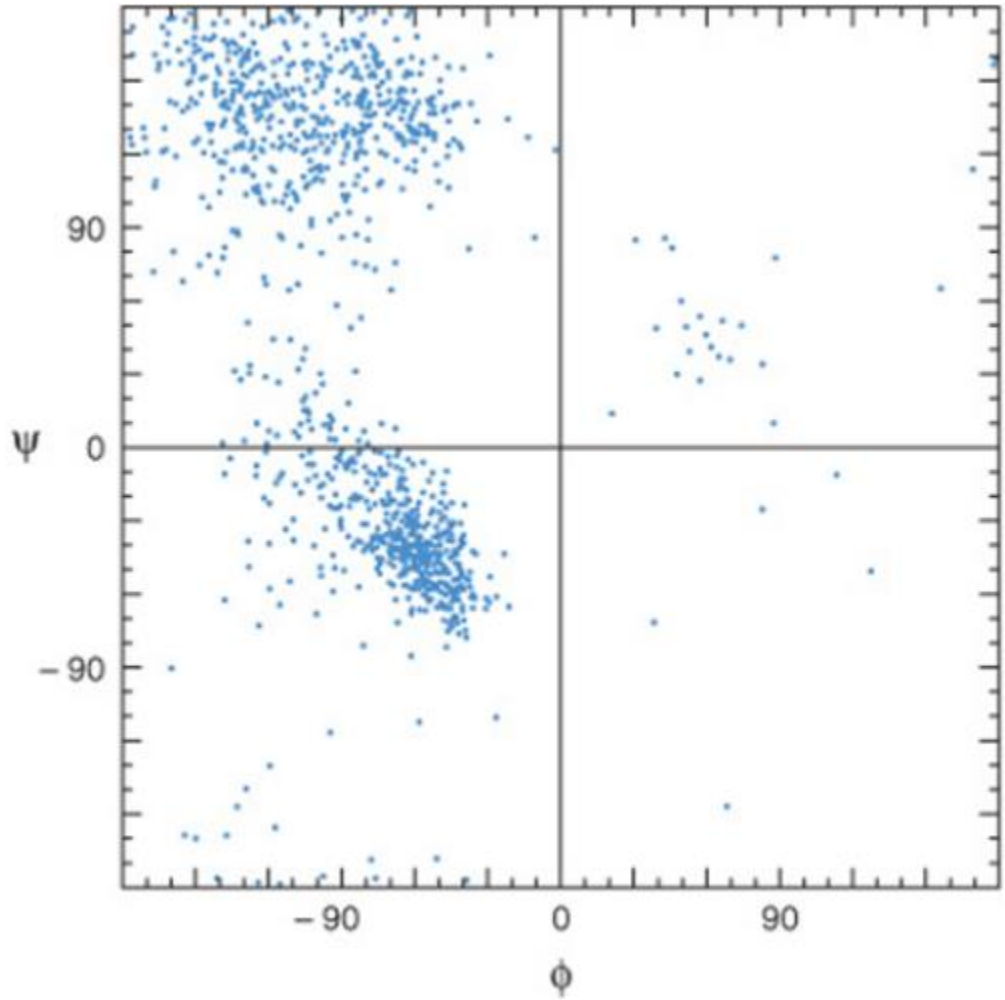


펩타이드 결합은 가능한 2차적인 형태를 제한한다

라마찬드란 도표

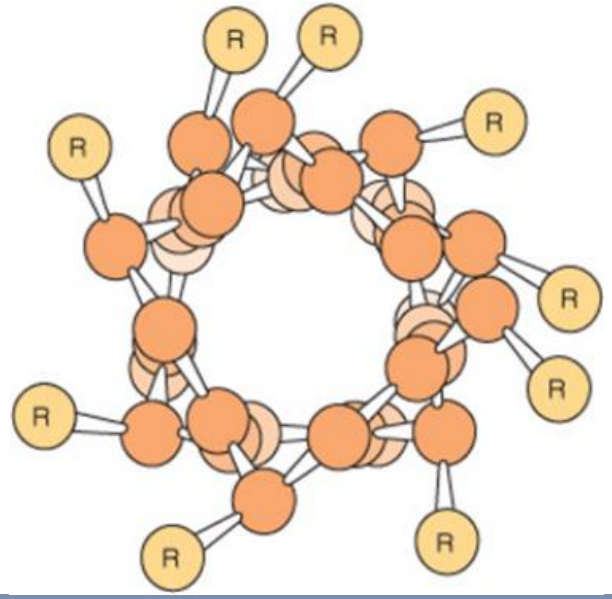
- 파이(Φ, phi), 싸이 (ψ, psi)
- 실제로 존재할 수 있는 조합

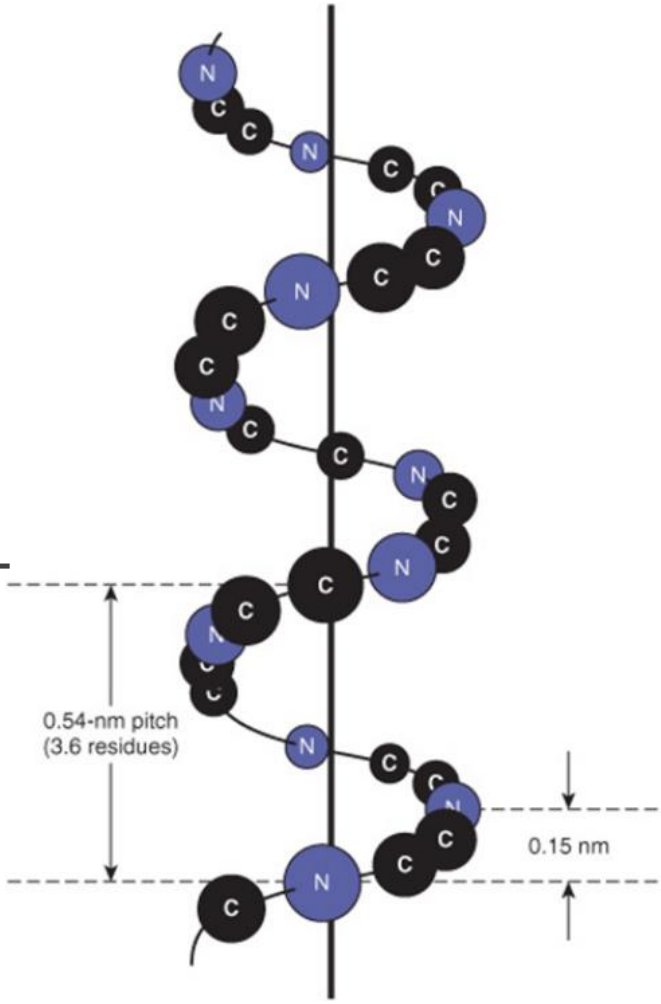
- α-나선: 아래쪽
- β-판: 위쪽 왼편



2차구조: α-나선

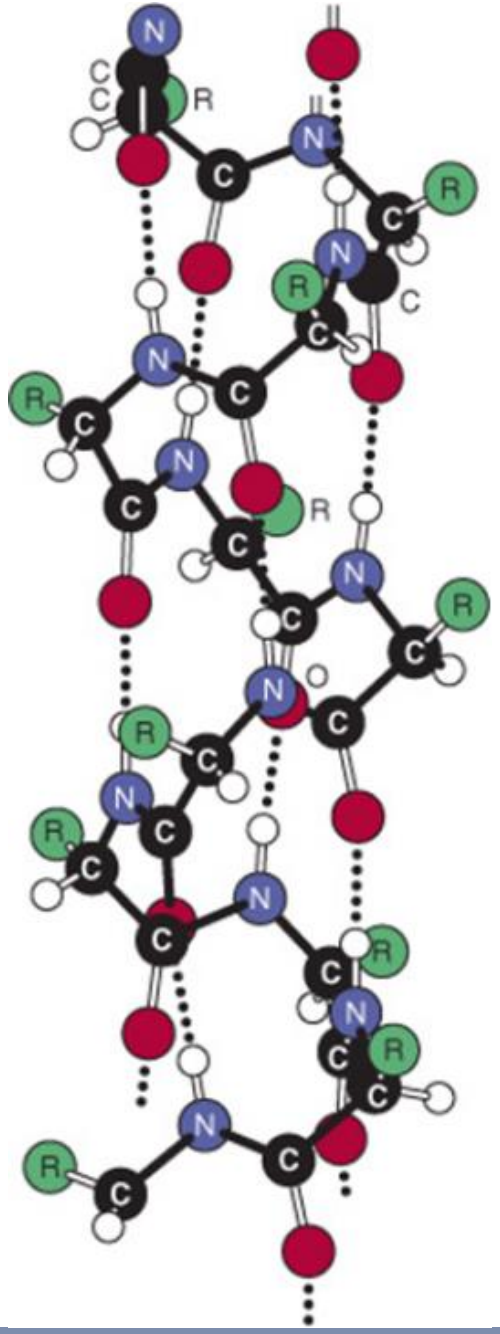
- -57 ° 정도의 Φ, -47 ° 정도의 ψ
- 나선의 1회전 당 3.6 아미노산
- 조밀한 구조 형성
- α-나선의 아미노 잔기의 R기는 바깥쪽을 향하고 있음
- 오른손 방향





2차구조: α-나선

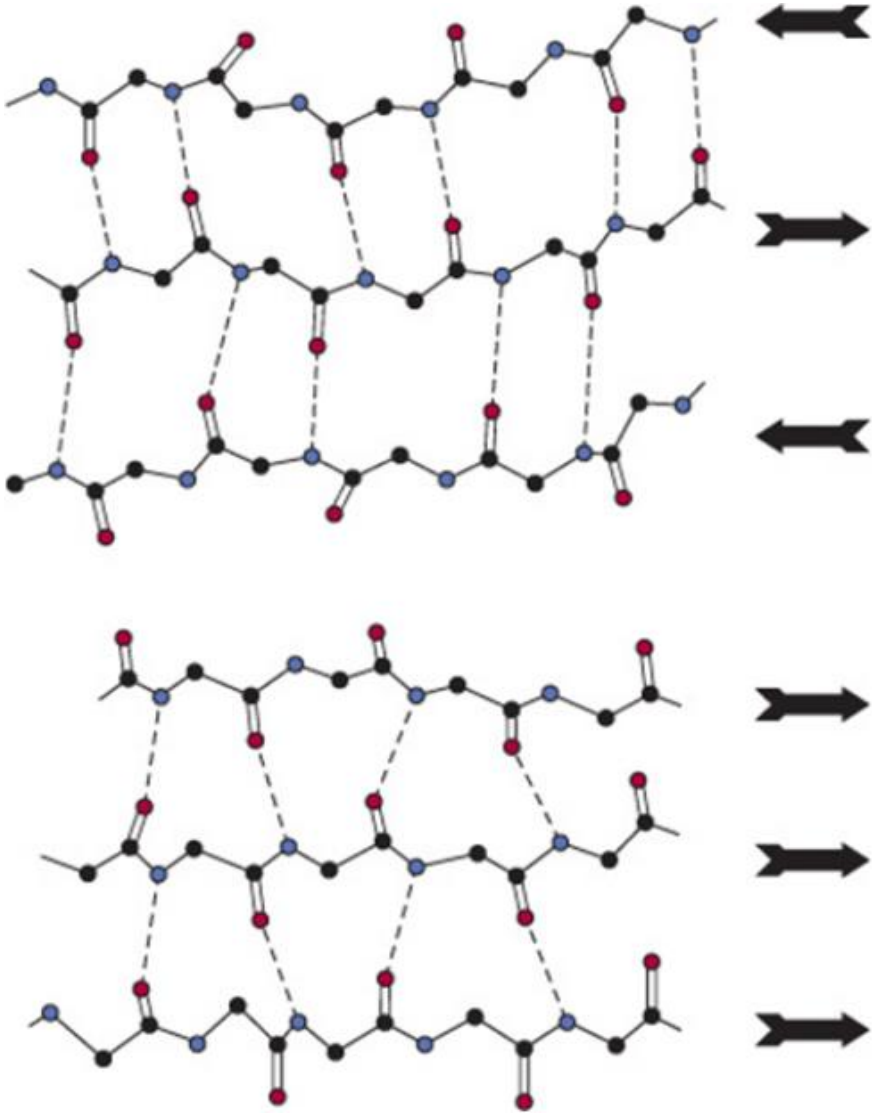
- 펩타이드 결합의 카보닐 산소와 4번째 떨어져 있는 잔기의 펩타이드 결합 질소의 수소 원자 사이에 형성된 수소결합에 의해 안정성 유도
- 글라이신: 크기가 작아 α-나선 구조 유도
- 프롤린: 수소결합 형성 X → α-나선에 X
- α-나선은 소수성 R기와 친수성 R기 → 양친매성 나선: 채널이나 구멍을 형성하여 극성과 무극성 지역 사이의 접점 형성



2차구조: β-판

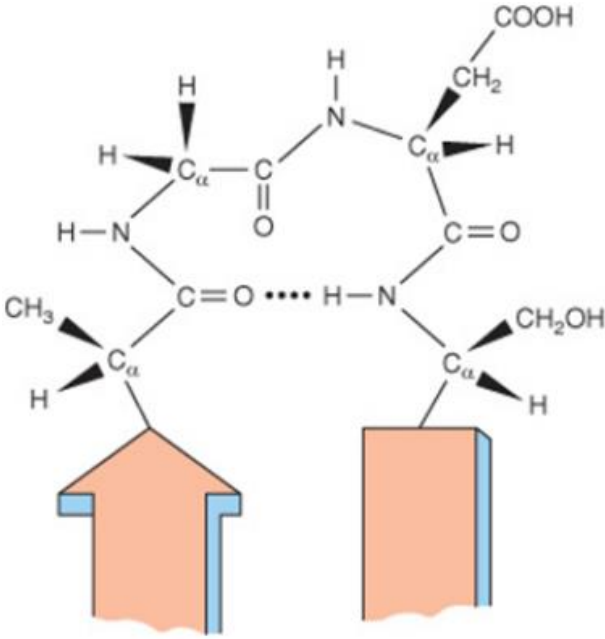
- 아미노산 잔기들이 서로 반대편 방향으로 향하는 지그재그 모양 형성
- 넓은 화살표로 방향을 표시
- 매우 펼쳐진 구조
- 카보닐 산소와 아마이드 수소 사이의 수소결합에 의해 안정성 유도
- 구형 단백질의 중심부를 형성

안티 평행 β-판



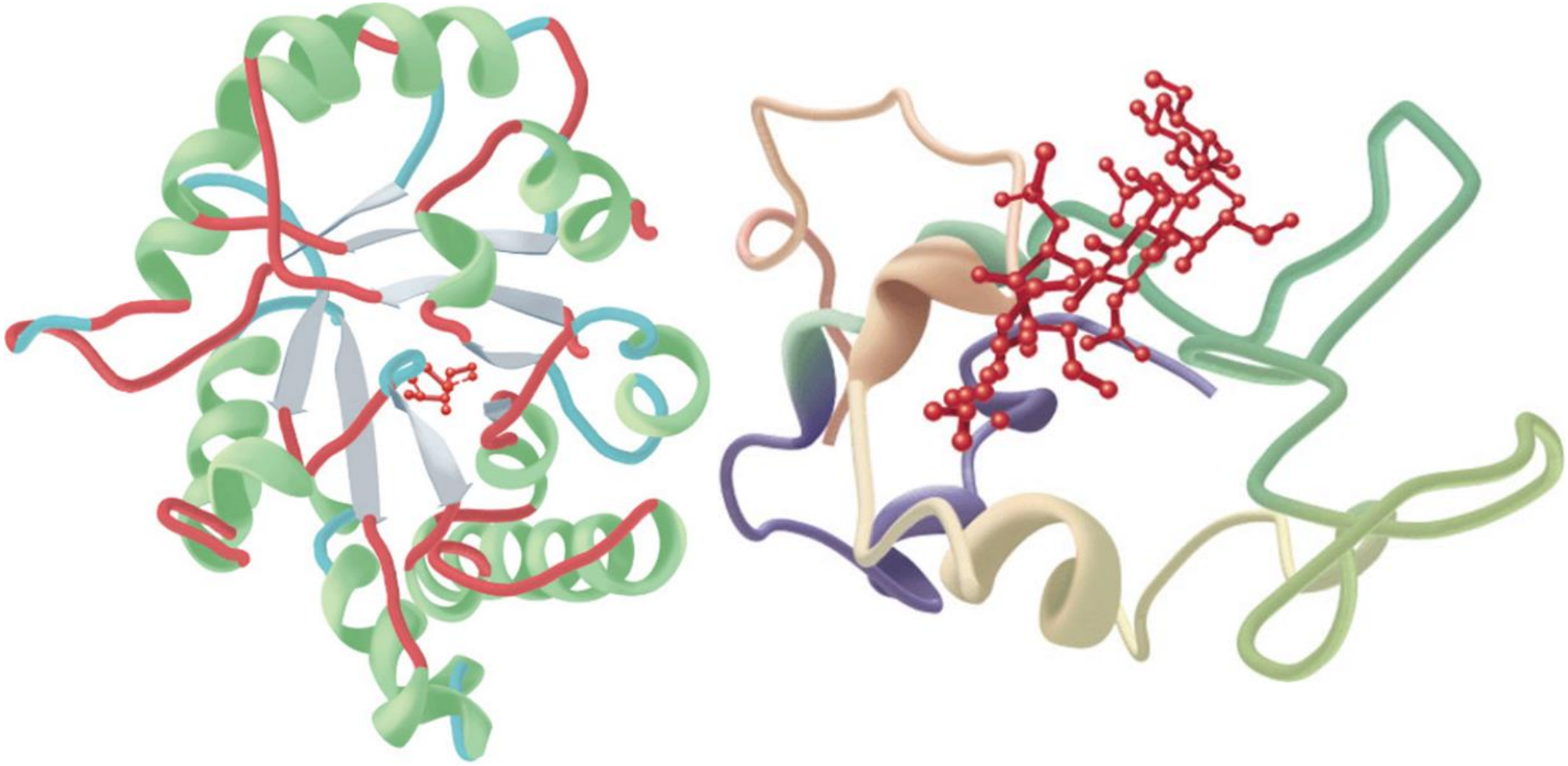
평행 β-판

2차구조: 루프와 밴드



- 일반적인 단백질은 절반은 α-나선과 β-판, 나머지 절반은 루프, 회전, 벤드, 기타 늘어진 형태로 구성
- 이차 구조의 두 단위들을 연결하는 아미노산의 짧은 분절
- 나선-루프-나선 모티프: DNA-결합 단백질의 결합부위를 제공
- 항원결정인자(epitope): 단백질의 표면에 존재하여 용매에 노출되므로 항체가 인식하는 부위

2차구조: 예시



3차구조

나선, 판, 벤드, 회전, 루프 등 2차구조의 형태가 조립되어 영역(domain)을 형성

- 영역: 특정한 화학적/물리적 일을 수행하기에 충분한 단백질 구조의 부분
- 단일 기질과 상호작용 하는 단백질, 단순한 단백질은 단일 영역으로 구성
- 기질은 대부분 영역과 결합하지만 항상 그런 것은 아님
- 소수성 막 영역은 단백질을 막에 결합시키거나 통과하게 함

4차구조

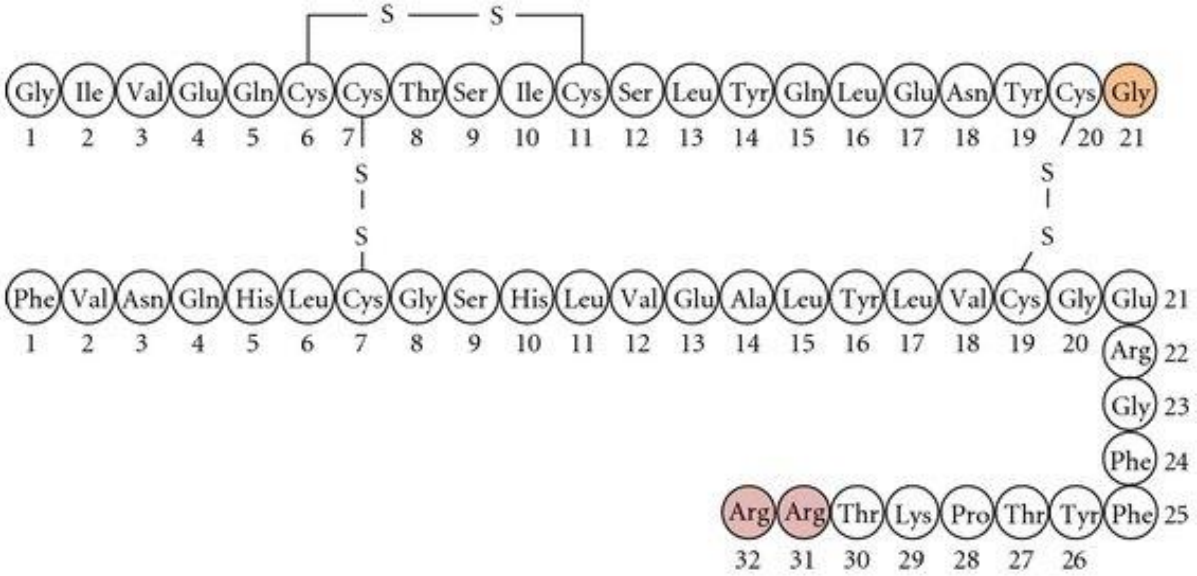
- 여러 개 폴리펩타이드가 연합을 통해 조립
- 단일 단백질: 단일 폴리펩타이드
- 이합체(dimer) 단백질: 두 개의 폴리펩타이드 사슬
- 동종이합체(homodimer): 두 종류의 같은 폴리펩타이드
- 이종이합체(heterodimer): 다른 종류 폴리펩타이드
- 다합체 단백질의 소단위를 구분하기 위해 α, β, γ 등 사용
- 소단위 유형의 개수는 아래첨자로 표현

  예) $\alpha_2\beta_2\gamma$: 3개의 다른 유형을 가진 5개의 소단위

다양한 인자들이 3차와 4차구조를 안정화 시킨다

비공유 상호작용에 의해 안정화

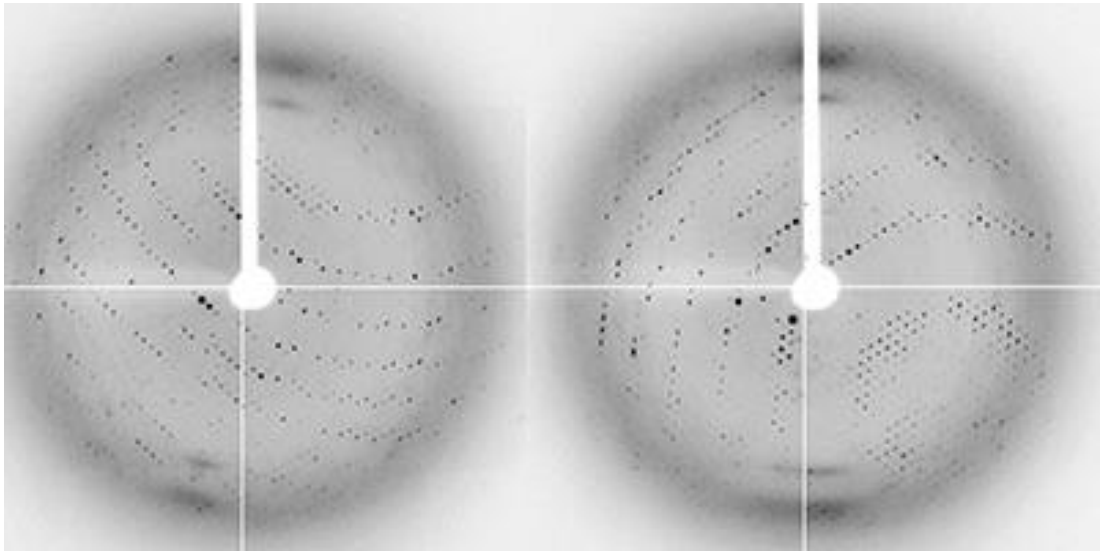
- 수소성 아미노산 곁사슬을 단백질 안쪽으로 유도
- 전하를 띄는 아미노산 곁사슬 간의 염다리 형성
- 시스테인의 -SH는 이황결합(S-S)을 형성, 단백질 이황화 이성질화 효소 관여

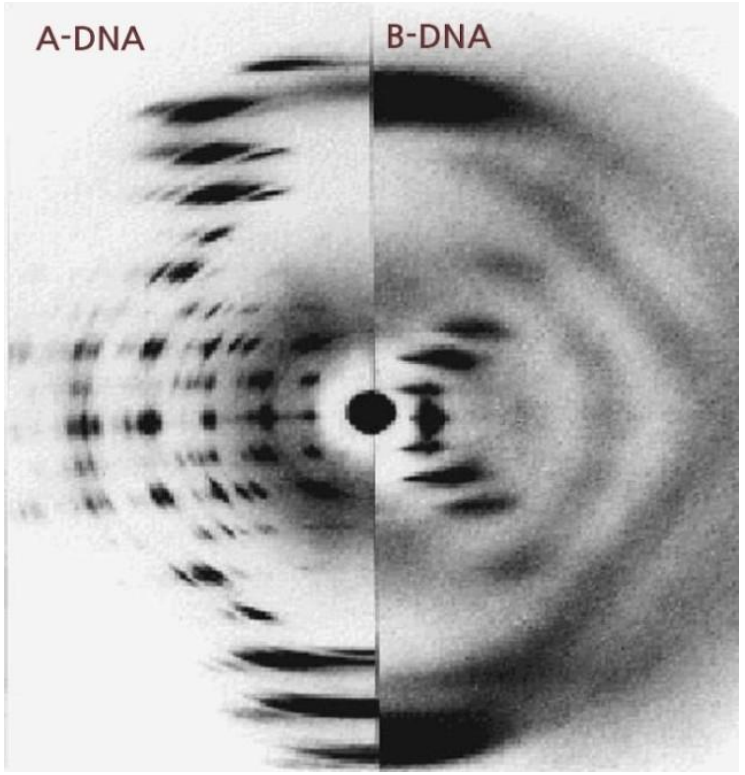


3차구조는 엑스선 결정학이나 핵자기공명분광법에 의해 밝혀진다

X선 결정학

- 단백질, 뉴클레오타이드, 바이러스 등 구조를 밝힘
- 단백질을 농축시켜 결정으로 침전
- 0.15nm의 X선으로 조사





3차구조는 엑스선 결정학이나 핵자기공명분광법에 의해 밝혀진다

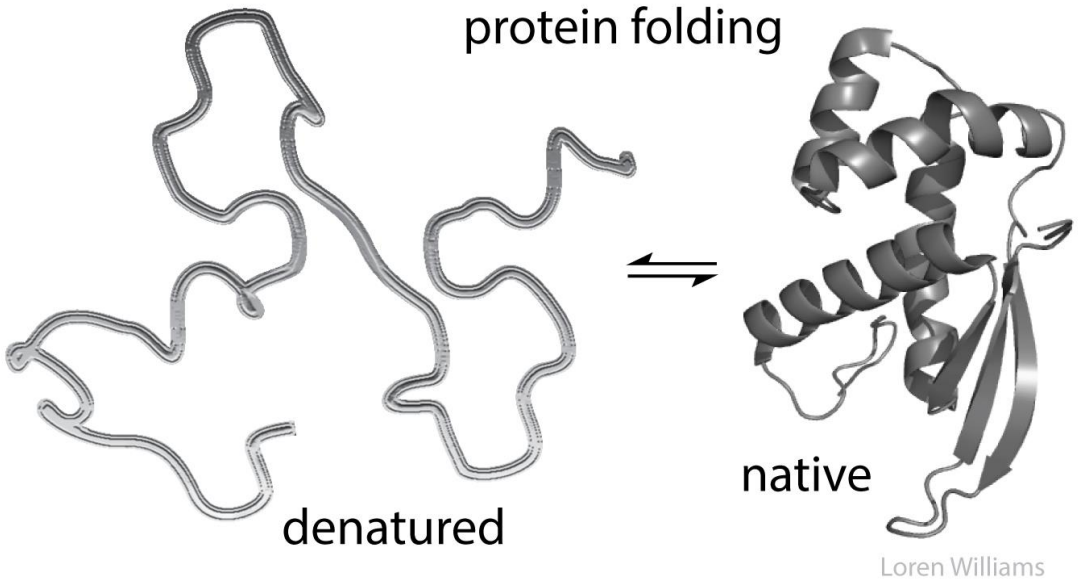
핵자기공명 분광법

(nuclear magnetic resonance spectroscopy, NMR)

- 생물학적으로 관련된 원소의 동위원소를 사용
- 각각의 원자가 가지고 있는 핵은 같은 세기의 자기장을 걸어도 흡수하는 주파수가 다른 성질을 이용
- 흡수하는 주파수를 측정하여 어떤 원자가 존재하는지 추론
- 2차원 NMR은 단백질의 3차원 묘사가 가능
- 결정을 만드는 필요성이 없고, 반응의 실시간을 모니터링 가능, 살아있는 세포 안에서의 동력학 관찰 가능

단백질 접힘(folding)

- 단백질은 아주 짧은 시간에 기능을 할 수 있는 구조로 접힘
- 잘못 접히거나 변성이 되면 다시 접힘



- 일반적으로 열역학적으로 가장 유리한 구조

보조 단백질은 접힘을 도와준다

- 소수성 지역이 단백질 안쪽으로 분리되어 동그란 모양을 형성
- 접히는 과정은 유동적으로 재배열됨
- 단백질 접힘을 돕는 많은 보조단백질이 존재
- 변성이 된 후에도 자발적으로 다시 접힘 (시간 소모↑)

- Folding과 unfolding은 펩타이드 사슬이 끊어지는 것이 아님
- 샤페론 단백질: 열에 의한 충격을 완화
- 이황화 이성질화효소: 다양한 산화물에 노출되어 부적절하게 생기는 이황결합을 환원

샤페론

- 단백질의 절반 이상의 접힘 과정에 참여
- 단백질의 풀림, 조립, 해체에 관여
- 응집을 막아 기능이 망가지는 것을 방지
- 항상성 유지에 매우 중요
- 노화 혹은 질병으로 인한 단백질 응집을 방지
- 대표적 샤페론: Hsp 70 (70kDa heat shock protein)
  열 충격 단백질, 열을 가하면 증가

단백질 형태의 변동은 병리학적 결과들을 가져올 수 있다

프리온: 단백질성 감염성 입자 (PrP)

프리온 질병: 신경세포에서 불용성 단백질 응집체가 침전되어 스펀지 모양으로 변화, 신경세포의 손실을 일으키는 치명적인 신경 퇴행성 질병

- 변형 프리온 단백질(PrP^{Sc})은 정상 프리온 단백질(PrP^{C})과는 는 단백질 분해효소에 의해 분해되지 않으며, PrP^{C}의 구조를 PrP^{Sc}로 전환
- 소해면상뇌증(광우병), 크로이츠벨트-야콥병 (CJD)
- 정신장애와 행동장애를 동반

단백질 형태의 변동은 병리학적 결과들을 가져올 수 있다

알츠하이머 질병: 신경변성 질환으로, 치매의 가장 흔한 형태

- 현대 과학으로는 아직 정확한 원인이 밝혀지지 않음
- β-아밀로이드 침전물이 과도하게 축적되어 병변을 발달하는 것으로 추측
- β-아밀로이드를 제거하는 실험에서 치매에 큰 영향 X
- 아밀로이드 가설 외에도 타우 가설, 콜리네르크 가설 등 다양한 가설이 있음

콜라겐은 단백질 성숙에서 번역후 과정의 역할을 보여준다

콜라겐: 인간의 몸에서 가장 흔한 섬유 단백질

- 세포 골격과 조직을 위한 바탕질
- 프롤린과 라이신이 프롤린 하이드록실레이스와 라이신 하이드록실레이스에 의해 수산화 되며, 아스코브산(Vit C)필요
- 괴혈병: 비타민C가 결핍되어 콜라겐의 성숙이 일어나지 않음, 형태적 안정성이 약화, 잇몸출혈, 관절의 부종, 상처 회복의 지연, 죽음
- 멩케 증후군: 라이신 산화효소에 필요한 구리가 결핍

요약

- 단백질은 용해도, 모양, 기능 등으로 분류 가능
- 2차구조(α-나선, β-판, 벤드, 루프 등)
- 3차구조(2차구조적 영역), 4차구조(소중합체 단백질)
- Φ각과 ψ각의 조합으로 단백질의 구조 형성
- 단백질 접힘은 소수성 상호작용, 이황화 이성질화효소, 샤페론 등이 관여
- X선 결정학과 NMR 분광학으로 단백질 구조 연구
- 크로이츠펠트-야콥병, 광우병, 괴혈병

6장 단백질: 마이오글로빈과 헤모글로빈

- 마이오글로빈과 헤모글로빈의 유사성과 차이점
- 산소 결합곡선
- 산화와 탈산소화에서 구조와 형태 변화
- 혈색소병증

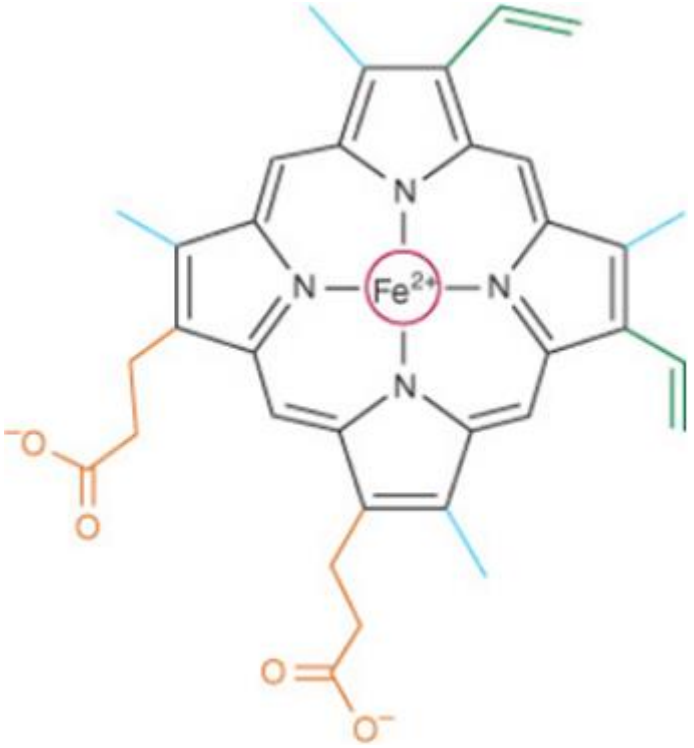
생의학적 중요성

- 헴(heme)단백질인 마이오글로빈과 헤모글로빈은 산화대사 과정에 필수적인 산소의 공급을 유지
- 마이오글로빈은 근육에서 산소를 저장
- 헤모글로빈은 산소를 조직으로 운반

- 시안화물은은 사이토크롬 옥시데이스를 방해 → 사망
- 낫적혈구빈혈, 지중해빈혈 등 유전적 질병

헴과 철 이온은 산소를 저장하고 수송하는 능력을 갖게 한다

- 헴: 4개의 피롤고리가 메틸렌 다리로 연결된 테트라피롤
- Fe, Cu(사이토크롬), Mg(엽록소)가 테트라피롤 가운데 위치
- 금속 원자들은 산화-환원 반응의 전자 운반자로 생물학적 기능에 필수적

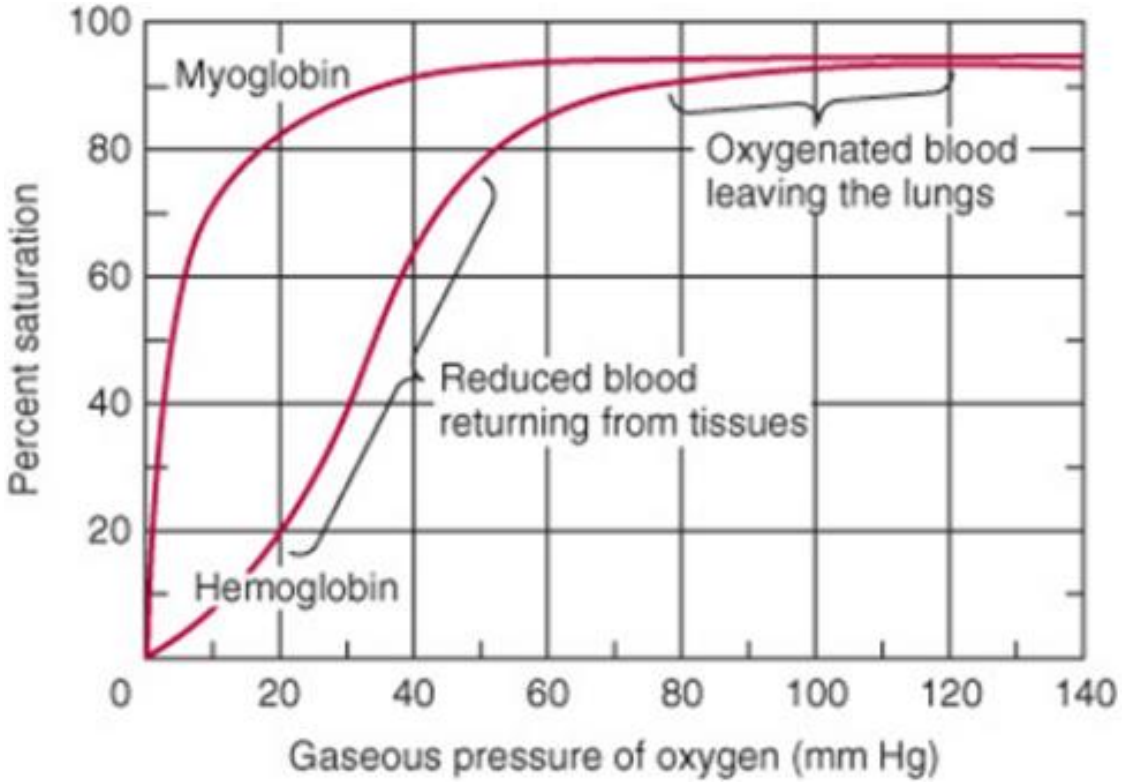


마이오글로빈 & 헤모글로빈의 산소해리곡선은 그들의 생리적 역할들에 적절하다

- 폐에서 헤모글로빈은 98%의 산소 결합부위가 산소로 포화됨
- 조직에서는 헤모글로빈의 32%정도로 포화됨
- 약 66%의 산소결합부위에서 조직으로 산소가 방출 (해리)

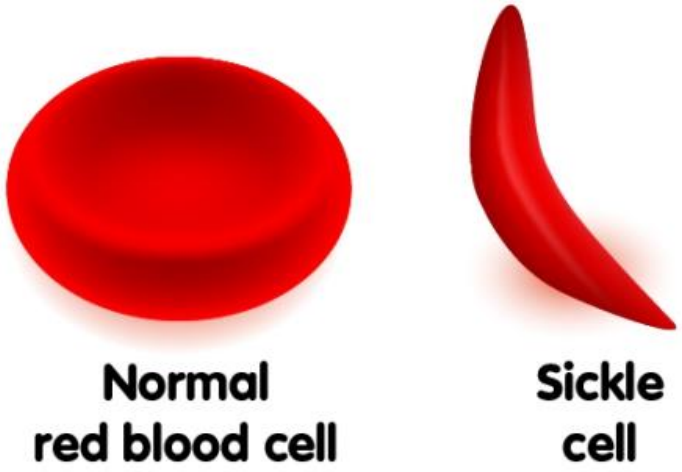
- 마이오글로빈은 근육에 있는 헴으로, 7% 정도만 방출
- 산소저장 적합, 산소수송단백질로는 부적합

마이오글로빈 & 헤모글로빈의 산소해리곡선은 그들의 생리적 역할들에 적절하다



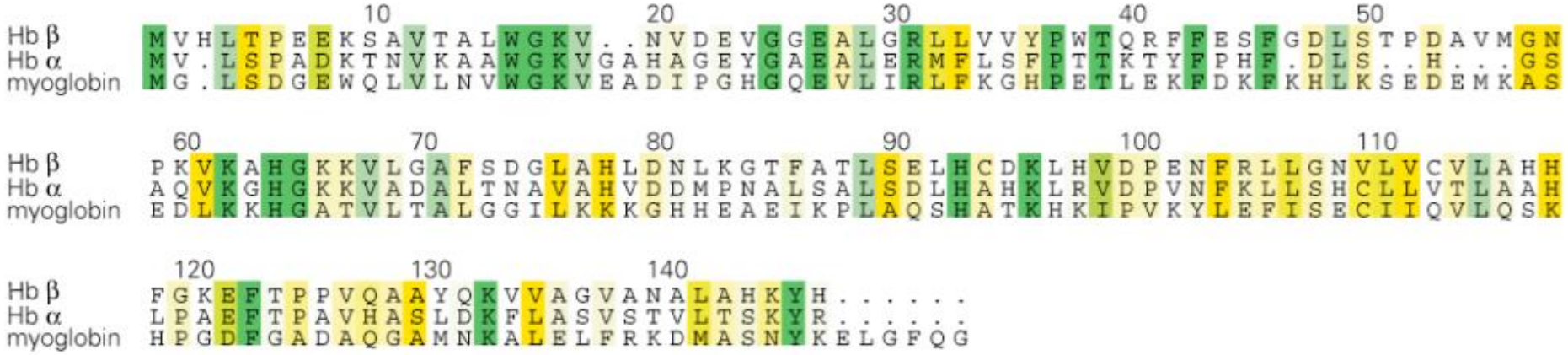
헤모글로빈은 사합체이다

- 두 개의 다른 폴리펩타이드 소단위들의 쌍으로 구성된 사합체
- HbA (보통 성인 헤모글로빈): $\alpha_2\beta_2$
- HbF (태아 헤모글로빈): $\alpha_2\gamma_2$
- HbS (낫적혈구빈혈 헤모글로빈): α_2S_2
- HbA_2 (소수의 성인 헤모글로빈): $\alpha_2\delta_2$



마이오글로빈과 헤모글로빈의 β소단위들은 거의 같은 2차, 3차구조들을 공유한다

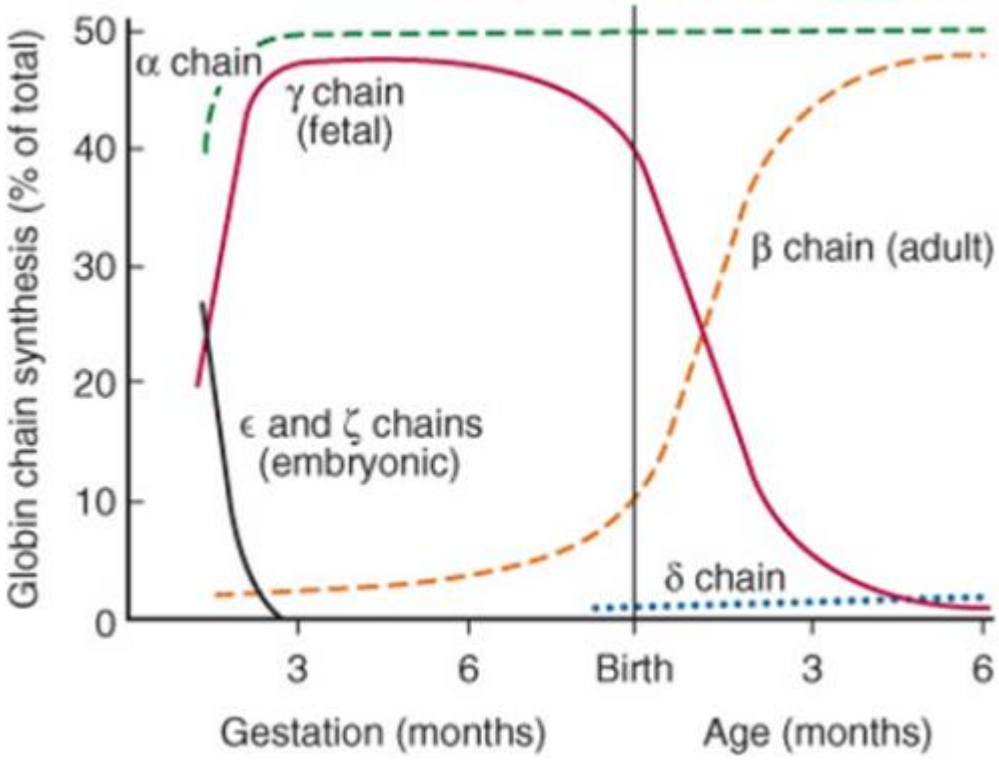
- 마이오글로빈과 헤모글로빈 A의 β는 거의 같은 2, 3차 구조
- 헴의 위치와 나선 지역 역시 유사
- 나선 개수: 8개(Mb)와 7개(Hb)로 조금 차이가 있음



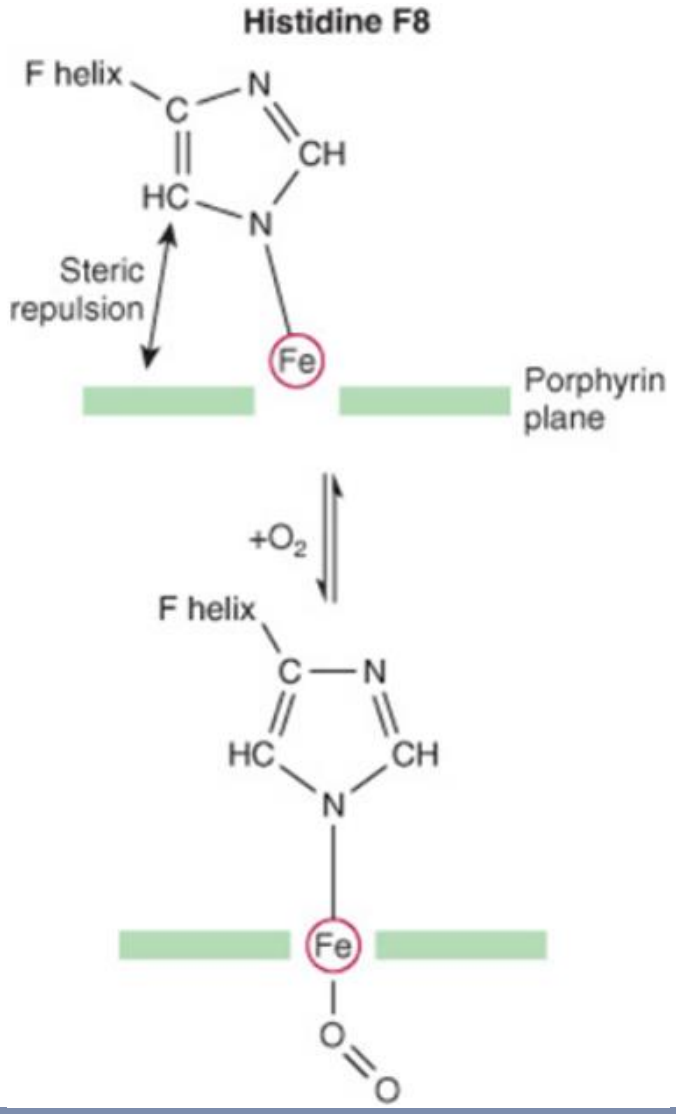
P_{50}은 산소에 대한 다른 헤모글로빈들의 상대적인 친화도를 표현한다

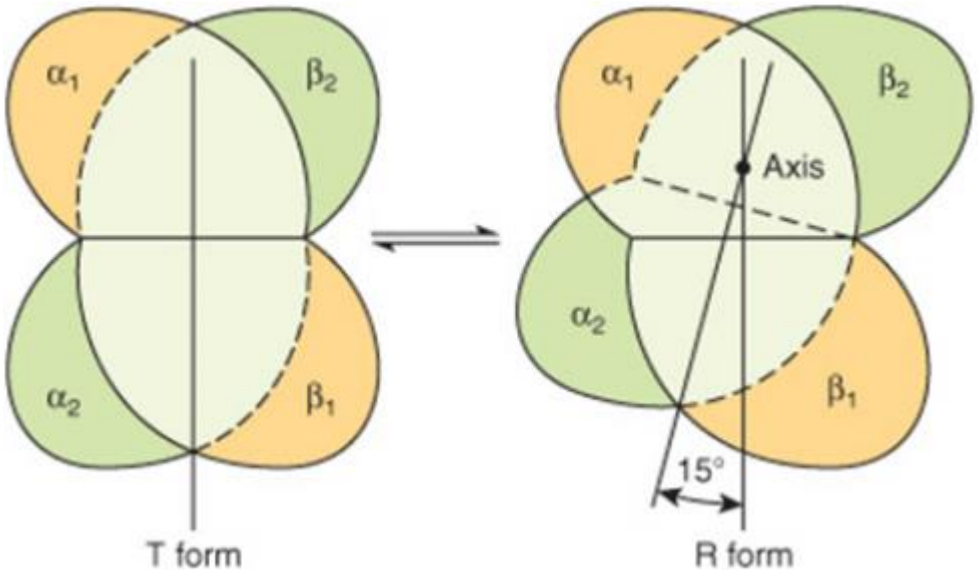
P_{50}: 헤모글로빈의 절반이 포화되는 O_2의 부분압

- 조직에서 $P_{O2} < P_{50}$
- HbA의 P_{O2} = 26mmHg > HbF의 P_{O2} = 20mmHg



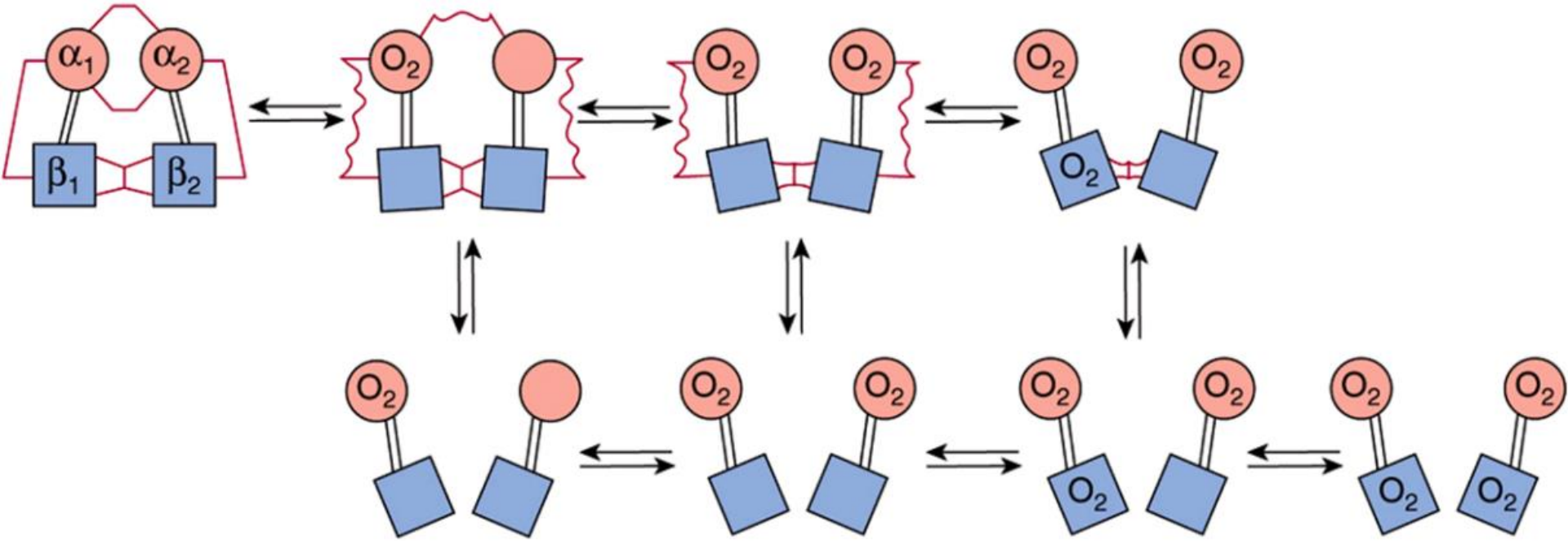
헤모글로빈의 산소화는 큰 형태적 변화들을 동반한다





헤모글로빈의 산소화는 큰 형태적 변화들을 동반한다

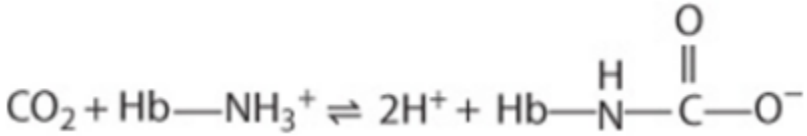
산소에 의한 낮은 친화도 T(taut) 상태 T structure



산소에 의한 높은 친화도 R(relaxed) 상태 R structure

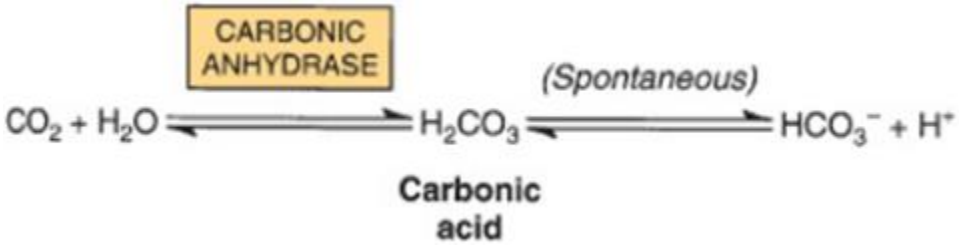
조직에서 O_2 방출후에 헤모글로빈은 CO_2와 양성자들을 폐로 수송한다

- Hb은 산소의 부산물인 CO_2와 양성자를 폐로 운반



- 카바메이트 (NH_2COO-Hb)형태로 이산화탄소를 운반

- 정맥혈 CO_2의 15%: Hb-카바메이트 형태로
- 대다수의 CO2: 탄산염 형태로, 카본산 인하이드레이스



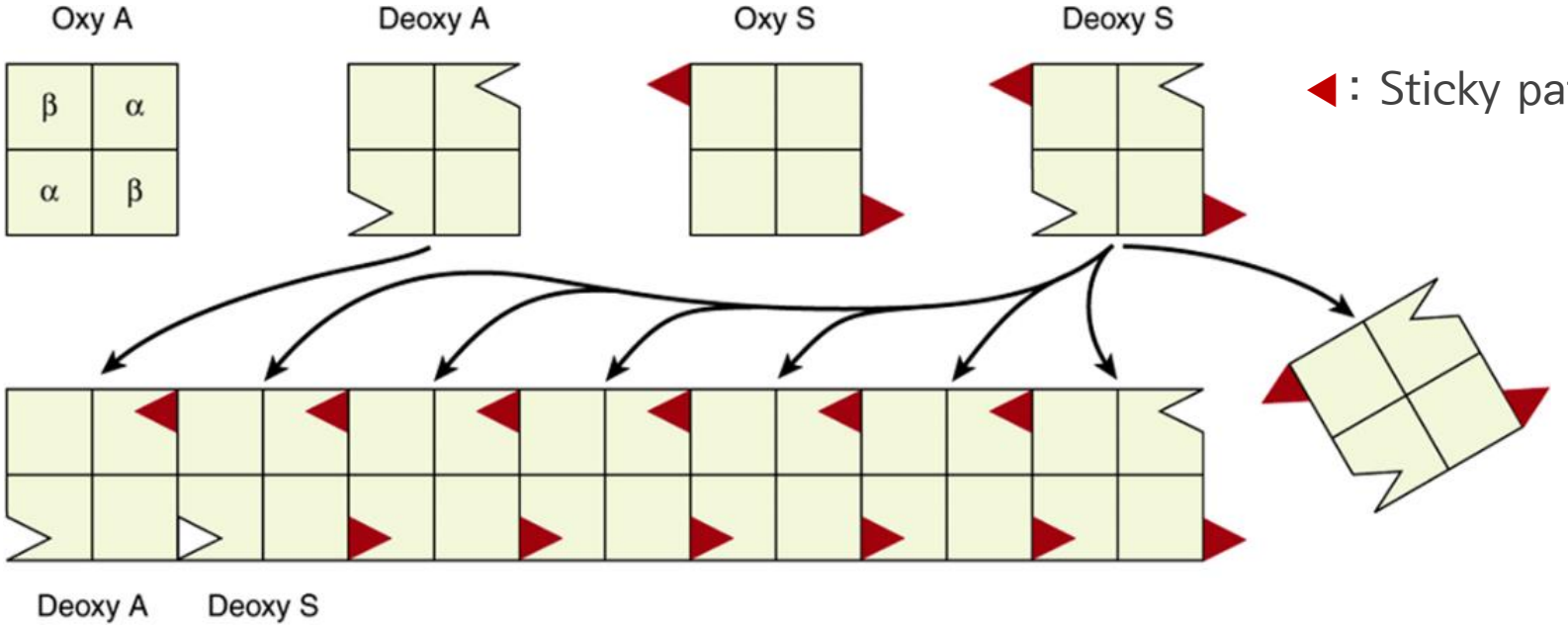
인간 헤모글로빈에 영향을 미치는 다수의 돌연변이들이 발견되었다

- 헤모글로빈 α, β 소단위를 부호하는 대다수의 유전자의 돌연변이는 임상적으로 이상을 나타내지 않음
- 혈색소병증: 혈색소(헤모글로빈)를 구성하는 글로빈 분자의 구조 이상을 특징으로 하는 유전성 질병군에 붙이는 포괄적인 명칭

메트헤모글로빈: Fe^{2+} 대신 Fe^{3+} → O_2 결합과 수송 X

- HbM: HisF8 → Tyr
- 메트헤모글로빈 환원효소가 환원
- 설폰아마이드와 같은 약의 부작용, 유전적인 요인
- 적혈구증가증

인간 헤모글로빈에 영향을 미치는 다수의 돌연변이들이 발견되었다



헤모글로빈 S

- Glu6 → Val, 끈적한 판(sticky patch)을 형성
- 꼬여진 나선 섬유가 적혈구를 낫모양으로 비틀고, 취약
- 산소가 부족한 고산지대에선 중합 ↓

생의학적 영향

- 마이오글로빈뇨증: 근육이 심각하게 손상되었을 때, 소변으로 방출되어 검붉은 색을 나타냄
- 빈혈: 헤모글로빈/ 적혈구 수 감소 현상. 헤모글로빈 합성의 저해, 생산된 헤모글로빈이 손상 등, 다양한 이유.
- 지중해빈혈(thalassemia, 탈라세미아): 헤모글로빈 α/β사슬이 부분적 혹은 전체적으로 결핍.
- 당화헤모글로빈(HbA_{1c}): 포도당이 적혈구로 들어갈 때 포도당과 헤모글로빈의 아미노 말단기가 반응. 전체의 약 5% 정도 Hb이 당화, 혈액의 포도당 농도와 비례, 적혈구의 반감기는 60일정도 → 검사 6-8주 전 평균 혈중 포도당 농도 반영, 당뇨병 관리의 중요한 정보

요약

- 마이오글로빈은 단일체이며, 헤모글로빈은 사합체
- 헴은 평면의 테트라피롤로, Fe^{2+}가 포함되어 있음
- 헤모글로빈은 호흡기관에서 산소포화도가 높으며 조직에서 낮으며, 마이오글로빈은 산소해리도가 낮아 운반에 부적합
- 헤모글로빈 관련 유전자에 돌연변이가 생겨 다양한 질환들이 나타남