

생체고분자의 동역학 연구를 통한 생명의 이해

꽃, 나비, 거미, 풍뎅이, 나무, 새, 강아지, 그리고 수많은 사람들. 우리 주위에는 살아 숨쉬는 사물이 많다. 주변에 존재하는 물질들을 에너지원으로 대사활동과 항상성을 유지하며, 자손을 번식하는 사물을 통칭하여 우리는 ‘생물’이라 부른다.

양자역학의 파동방정식으로 잘 알려져 있는 어윈 슈뢰딩거(Erwin Schrödinger)는 “생명이란 무엇인가” (1944)라는 저서에서 생명체를 구성하는 물질의 특성, 열역학, 그리고 정보전달에 대한 견해를 피력하였다.¹ 20세기 초반은 물질세계에 대한 실증적이고 체계적인 연구가 폭발적으로 증가하면서, 세상에 존재하는 모든 물질이 원자 및 분자로 구성되어 있고, 더 깊게는 원자 역시 양성자, 중성자, 전자와 같은 기본원소로 나뉠 수 있다는 사실에 대한 구체적인 증거가 제시되던 시대였다.

이런 시대의 흐름은 자연스럽게 생물학 연구에도 영향을 미쳤다. 슈뢰딩거의 관점은 성공적으로 수립된 자연과학의 초석 위에서 생명현상을 이해하려는 노력의 일환이라는 해석이 가능하다. 생명체 또한 원자 혹은 분자로 구성되어 있고 동일한 물리법칙에 의해 지배된다는 슈뢰딩거의 세계관은 10년 후에 출현할 새로운 형태의 생물학 연구에 대한 신평탄이었다.

모든 생명체에 공통적으로 쓰이는 유전물질인 디옥시리보핵산(DNA)의 분자구조를 비롯해, 미오글로빈과 같은 비교적 간단한 단백질 구조의 결정으로 포문을 연 현대생물학은 이온채널, 리보핵산중합효소 단백질, 라이보솜과 같이 훨씬 더 복잡하고 규모가 큰 거대생체분자구조의 연구로 최근까지 이어져 오고 있으며, 시스템 생물학, 뇌과학 연구의 예에서처럼 “생명체는 물질과 영혼의 결합체”라는 신화를 생물학에서 벗겨내려는 거듭된 노력은 인간 지식의 영역을 보다 더 확장시키고 있다.

천재 물리학자 디랙이 자신의 이름을 딴 디랙방정식에서 예측한 양전자의 존재가 실험적으로 검증이 되고 난 후에 했다는 유명한 말이 있다. “... 나머지는 화학이다.” 물론 생명체를 비롯해서 모든 물질은 원론적으로는 주기율표에 있는 100여개의 원자의 조합으로 이루어져 있고, 원자 또한 궁극적으로 양성자, 중성자, 전자로 해체해 볼 수 있다. 하지만 이들 조합을 통해 빚어지는 다양한 물리 및 생명현상의 근원은 원자나 분자의 구조를 정확하게 안다고 자명해지는 것은 아니다.

부분과 전체에 관련된 수많은 비유가 있겠지만 나무 한그루의 특성을 잘 안다고 해서 숲 전체의 특성이 저절로 밝혀지진 않는다. 마찬가지로 생명체의 대표적 구성물질인 단백질이 20개의 아미노산의 조합으로 구성되어 있다는 사실 자체가 신진대사, 자가복제 혹은 종족번식의 특성을 지닌 생물을 무생물에서 구분해 줄 수 있는 실마리를 주지는 않는다. 생명체에서 뿐만 아니라 우리가 보는 많은 현상들은 구성요소들 사이의 상호작용이 만들어내는 복잡한 관계 속에서 정의가 되는 경우가 많다. 미시적으로는 단순한 개별요소들 사이의 특성이 개별요소 다수로 구성이 된 집합체에서는 전혀 예상치 못한 새로운 특성으로 발현되는 경우가 많다. 생물계는 이런 특성을 지닌 복잡계의 전형적인 예다.

슈뢰딩거가 지적한대로 생물계 역시 원자나 분자로 이루어져 있지만 생물과 무생물 사이에는 미시적 수준에서부터 엄연한 차이가 존재한다. 본 글에서는 생물계를 구성하는 기본물질인 생체고분자가 갖는 동역학의 특성에 대한 소개를 통해, 어떤 실험적 사실들이 알려져 있으며, 어떤 해석이 존재하는 지, 그리고 이들 물질이 어떻게 생물계와 무생물계를 구분 짓는 중요한 요인으로 작용하는 지에 대해 독자들이 엿볼 수 있는 기회를 제공하고자한다.

¹ Erwin Schrodinger, *What is Life?: The Physical Aspect of the Living Cell*. Cambridge: Cambridge University Press, 1944

생체고분자 동역학의 가역성

생명체를 구성하는 물질 중 20종류의 아미노산의 특수한 서열로 조합된 단백질은 핵산과 함께 생체고분자(biopolymers)로 통칭된다. 세포 내에 존재하는 리보솜이라는 단백질 합성분자는 mRNA에 전사된 DNA의 유전정보를 읽어내어, 세포 질에 존재하는 낱개의 아미노산들을 한 가닥의 긴 진주목걸이처럼 엮어낸다. 새로 합성된 아미노산 사슬은 아미노산 간의 상호작용을 통해서 특정 삼차원구조로 자기조립을 하는데, 이러한 자기조립의 동역학적 과정을 단백질 접힘(protein folding)이라고 일컫는다. 생체고분자는 빠르고 가역적으로 자기조립할 수 있는 능력을 지니며, 자기조립과정을 통해 얻어진 구조는 효소작용과 같이 생명체 유지에 없어서는 안 될 중요한 기능을 제공한다.

1961년에 안핀센(C.B. Anfinsen)은 RNaseA라는 리보핵산분해효소 단백질은 요산(urea)을 가하거나 온도를 올리면 바로 효소작용이 사라지지만, 다시 요산을 제거하고 온도를 낮추면 금세 효소작용을 되찾는다는 것을 발견했다.² 이러한 현상은 물질계가 가진 일반적인 특성이 아니다. 특히 일반적인 사슬분자들은 한번 변형 되고나면 원래 형태로 복구되지 못하는 경우가 많다. 외부조건을 변화시켰다가 다시 원래 조건으로 되돌렸을 때 원상태로 돌아갈 수 있는 과정을 가역과정이라고 일컫는다. 일단 깨져버린 잔을 다시 원래대로 돌려놓는 것은 거의 불가능하다. 500피스짜리 조각퍼즐을 완성하려면 많은 시간과 노력을 투자해야 하지만 그걸 무작위로 흩뜨리는 것은 쉽다. 한번 퍼진 소문은 다시 걷어 들일 수 없다. 이렇듯 우리가 아는 많은 과정들은 비가역과정인 것이 많다.

같은 조건이면 계를 구성하는 입자의 수가 많을수록 관측하는 계의 동역학은 비가역적으로 진행이 되는 경우가 흔하다. 예를 들어 처음에 모두 앞면인 동전이 여러 개가 든 상자를 몇 초간 심하게 흔들고 나서 다시 확인했을 때 모든 동전이 여전히 앞면을 가질 확률은 2^N 분의 1로 동전의 개수(N)가 많으면 많을수록 희박해진다. 계가 일정한 에너지를 가지는 경우에 거시적 계의 동역학적 과정은 항상 확률이 작은 곳에서 큰 곳으로 진행이 된다. 하지만 세포를 구성하는 단백질이나 핵산은 계의 크기가 비교적 큼에도 불구하고 - 보통 수천 개 이상의 원자들로 이루어져 있다 - 개별분자 수준에서는 목표하는 구조에 도달하는 접힘동역학(folding dynamics)이 (1) 빠른 시간 (< 1 초) 내에 (2) 가역적으로 일어난다. 이것은 당연하다기보다는 경이로운 발견이다.

아주 단순하게 다음과 같은 시나리오를 생각해 보자. 각 아미노산이 10개의 미시적 상태를 가질 수 있다고 가정했을 때 100개의 아미노산으로 구성이 된 단백질이 가질 수 있는 총 상태 수는 10^{100} 이다. 그럼 임의의 상태에서 출발하여 그 중에서 특별한 한 상태에 도달하려면 얼마나 걸리겠냐는 문제인데, 두 임의의 상태 사이의 전이시간이 10^{-15} 초로 아주 짧다고 가정하더라도 전체 상태를 살살이 수색하려면 약 10^{77} 년이 걸린다. 따라서 단백질사슬이 목표하는 구조에 도달하려면 아주 오랜 시간이 걸리지 않겠냐는 것이다. 넓은 모래사장의 임의의 장소에 작은 바늘 하나를 떨어뜨려 놓고 1초안에 찾아내는 것은 거의 불가능지만, 단백질은 어떤 상태에서 출발하든 상관없이 목표하는 구조를 1초보다도 더 짧은 시간에 실수 없이 찾아낼 수 있다는 얘기다. 이는 단백질 접힘에서 "Levinthal의 역설"로 알려져 있다.

또한 생체고분자의 접힘동역학은 가역적으로 일어난다. 물에 열을 가하면 수증기가 되고 수증기를 식히면 물이 된다. 이러한 과정은 수백 번 반복해도 항상 일어난다. 물론 생명현상도 거시적 수준에서 오랜 시간을 거쳐 관측해 보면 항상 비가역적으로 진행이 된다. 누구나 세월이 지나면 늙게 마련이고, 시간이 지나면 세포도 늙는다. 검은 머리가 희어지고, 윤

² C. B. Anfinsen, E. Haber, M. Sela, F. White Jr., "The kinetics of formation of native ribonuclease during oxidation of the reduced polypeptide chain." Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 47(9), 1961, pp. 1309-1314

기가 나던 피부도 광택을 잃는다. 환경의 변화에 단백질이나 핵산 혹은 이들의 집합체가 노출되었을 때 가역적으로 적응하지 못한다는 것은 이들이 가진 생물학적 기능의 재연성이 상실되었음을 의미한다. 생체고분자에서 생물학적 기능의 재연성이 상실되는 순간 전체 계의 반응성은 무너지고 어느 새 정지해 버린다.

생명체의 미시적 구성요소인 단백질이나 핵산이 생물학적 기능을 가진 구조 즉 천연상태(native state)에 빠르고 가역적으로 도달할 수 있음은 생명체가 항상성을 유지하는 데 있어서 매우 중요한 성질이다. 안핀센은 단백질이 형성하는 천연상태는 구조적으로 유일하고 (uniqueness), 다른 가능한 상태보다 훨씬 안정한 에너지 최저점에 존재하며 (stability), 빠르고 쉽게 접근할 수 (kinetic accessibility) 있어야한다는 가설을 내놓았다. 분자생물학에서는 흔히들 “안핀센의 도그마” 혹은 “열역학적 가설”(thermodynamic hypothesis)이라고 불린다. 비록 단백질 접힘의 미시적 기작에 대한 이해는 그 후로도 오랫동안 수수께끼로 남았지만, 리보핵산분해효소가 갖는 접힘동역학의 놀라운 특성을 실험적으로 확인하고 단백질 연구에 새로운 방향을 제시한 공로로 안핀센은 1972년에 노벨화학상을 수상한다.

생체고분자, 진화, 그리고 에너지 랜드스케이프.

아미노산으로 구성할 수 있는 가능한 서열의 총갯수에 비해 실제 생명체에 유용한 단백질로 접힐 수 있는 아미노산 서열은 극히 일부분에 지나지 않는다. 예를 들어 길이가 $N=100$ 인 단백질을 인공적으로 합성한다고 가정해보자. 이 경우 20개의 아미노산을 이용하여 만들 수 있는 사슬의 종류는 20의 100제곱 (20^{100}) 가지로 천문학적 숫자에 달한다.

하지만 이렇게 무작위로 급조된 사슬분자는 대부분이 안핀센의 도그마를 충족시키지 못하기 때문에 그러한 아미노산 서열은 단백질이 되기 위한 후보에 낄 수가 없다. 새로 합성된 단백질이 제대로 접히지 못해 생명체에 필요한 기능을 제공해 주지 못한다면, 그러한 단백질은 프로테아제라는 단백질분해효소의 표적이 되고 다시 아미노산 조각으로 분해가 되어 버린다. 단백질로 불리는 아미노산으로 이루어진 사슬분자는 가능한 아미노산 서열의 모든 조합 중에서도 지극히 일부분에 해당하는 선택된 분자들인 셈이다. 생체고분자는 빠른 속도로 자기조립화할 수 있는 특성을 지닌 분자 중에 지난 수십억 년 동안 진화의 과정을 통해서 선택이 된 분자들이다. 그런 특성을 지니지 못한 분자들은 “자연선택”의 과정을 통해서 생명을 이루는 물질로부터 배제된다.

인간 게놈에 담겨 있는 유전정보에 따르면 인간의 성장과 생명유지에 필요한 단백질은 2만 여종이다. “진화를 고려하지 않고서는 생물학을 이해하는 것은 불가능하다 (Nothing in Biology Makes Sense Except in the Light of Evolution)”이라는 도브잔스키의 말³처럼 생명체가 왜 하필이면 이런 분자들로 이루어져 있냐는 질문의 답은 50여억년에 걸친 진화를 생각하지 않고 답을 할 수 없다. 생체고분자가 갖는 접힘동역학의 가역성 및 재연성과 속도에 대한 이해를 돕기 위해 에너지 랜드스케이프(energy landscape)라는 추상적 그림을 통해 생체고분자의 접힘동역학에 대해 사유해 볼 수 있다. 여기서 에너지 랜드스케이프라함은 생체고분자의 접힘동역학이 일어나는 경로를 시각화하기 위한 고분자 구조가 갖는 에너지의 지도라고 이해하면 되겠다. 물이 높은 위치에서 낮은 위치로 흐르듯이 생체고분자도 높은 에너지 값을 가진 구조에서 낮은 에너지 값을 가진 구조로 옮겨간다. 에너지 랜드스케이프에서 가장 낮은 에너지 상태(기저상태)에 상

³ Theodosius Dobzhansky, J. Peter Zetterberg ed., “Nothing in Biology Makes Sense Except in the Light of Evolution”. American Biology Teacher vol. 35 (March 1973) reprinted in Evolution versus Creationism, Phoenix AZ; ORYX Press, 1983.

응하는 구조가 생체고분자가 목표하는 천연상태의 구조라고 상상을 해보자. 천연상태에 도달하기 위해서 언덕이 나오면 넘어야 할 것이고, 골짜기가 나오면 잠시 거기에 빠져서 허우적거려야 할 것이다. 어디서 출발하든지 상관없이 천연상태에 재연성있게 도달할 수 있으려면, 첫째로 목표하는 천연상태가 유일하게 존재해야 하고 에너지 랜드스케이프의 경사면이 전체적으로 목표하는 천연상태 쪽으로 기울어있어야 할 것이다. 만약에 천연상태가 유일한 에너지 최저점이 아니고 비슷한 에너지를 가진 구조가 에너지 랜드스케이프의 또 다른 최저점으로 존재한다면 에너지 값만으로 자신의 위치를 판단하고 그 다음 위치를 선택하여 옮겨가는 고분자의 입장에서는 출발점이 어디냐에 따라서 서로 다른 에너지 최저점에 도착할 것이다. 둘째로 설명 목표하는 천연상태가 유일하게 존재한다고 하더라도, 그에 이르는 에너지 랜드스케이프의 표면이 너무 거칠면 한 지점에서 다른 지점으로 옮겨가는 것이 어려워진다. 등산을 하는 경우 울퉁불퉁한 너덜지대를 지날 때는 이동 시간이 오래 걸리는 것과 같은 이치다.

언급한 두 조건이 충족되어 있을 때만이 천연상태로의 접힘동역학이 가역적이고 빠른 속도로 구현이 될 수 있다. 보통 유리, 고분자 용매, 혹은 플라스틱과 같은 비결정성 물질은 동역학적 과정이 매우 느린 것으로 잘 알려져 있다. 그들 물질은 수천 년에서 수만 년을 걸쳐 천천히 흐르며 특별히 유일하게 안정하다고 할 만한 천연상태가 존재하지도 않는다. 거칠은 에너지 랜드스케이프를 가진 경우는 열을 가했다가 다시 식히는 과정을 반복할 때마다 전혀 다른 미시구조에 도달하기 때문에 동역학적 과정에 재연성이 없다.

요컨대 생체고분자가 가역적이고 빠른 접힘동역학을 구현할 수 있기 위해서는 생체고분자의 천연상태는 모든 방향에서 접근할 수 있도록 에너지 랜드스케이프의 경사면이 형성되어 있어야 하고, 그 경사면 또한 매끈해야 할 것이라고 가정해 볼 수 있다. 사실 위에서 언급한 “Levinthal의 역설”은 도달하려는 목표상태에 대한 경사나 표지판이 전혀 마련되어 있지 않은 말하자면 평평한 골프장과 같은 에너지 랜드스케이프를 사그했기 때문에 생긴 역설이다. 지금 언급하는 에너지 랜드스케이프 얘기는 순전히 사유에 의한 것이고 현상을 설명하고 시각화하기 위해서 만들어낸 개념화된 모델로 치부할 수도 있을 것이다. 생체고분자가 가지는 내부에너지를 실험적으로 측정하는 것도 어려울 뿐더러 생체고분자의 접힘동역학의 경로를 시간에 따라 따라간다는 것도 생체고분자의 덩치를 생각해 보면 불가능한 얘기다. 하지만 컴퓨터를 이용해 생체고분자의 모형을 만든다면, 그 모형의 움직임과 각 구조에 해당하는 에너지를 계산해 낼 수는 있기 때문에 단백질의 에너지 랜드스케이프를 논하는 것이 전혀 허황된 얘기는 아니다.

생체고분자는 가역성과 빠르게 접힐 수 있는 좋은 동역학적 성질을 가지고 있지만 구조가 가지는 복잡성 때문에 단백질이 어떤 경로를 통해서 접히는 지를 실험적으로 관측하는 것은 여전히 어렵다. 계의 크기가 크더라도 계의 특성이 모든 방향에 대해서 규칙적이고 균일하면 이런 복잡한 문제가 생기지 않지만 생체고분자는 계의 크기가 작은 것도 아니면서 구조적으로 매우 불균일하기 때문에 동역학 해석에 어려움이 많다.

현대생물학이 탄생한지 50년이 넘는 지금도 장님이 코끼리를 묘사하는 것과 같은 상황이 심심치 않게 벌어진다. 어떤 연구자들은 코끼리 코를 관찰하면서 결론을 내리고 또 다른 연구자들은 코끼리 다리를 관찰하면서 코끼리의 특성을 논한다. 어떤 실험도구를 가지고 단백질의 어떤 부분을 보느냐에 따라서 약간씩 다른 결론에 도달하는 경우가 비일비재하다. 단백질 접힘 실험을 해석할 때 단백질이 한 경로를 따라서 순차적으로 접히는 지 서로 다른 다수의 경로를 따라 평행하게 접히는 지에 대한 학문적인 논쟁은 여전히 계속 제기되는 단골메뉴다. 복잡한 계일수록 현상의 핵심을 정확히 찌를 수 있는 질문이 무엇인지를 제대로 파악하는 것조차 어려운 경우가 많다. 많은 학문들이 비슷하겠지만 질문만 제대로 한다면 답은 이미 50%가 얻어진 셈이다.

생체고분자의 계층구조에 대한 이해.

개별 원자의 운동을 지배하는 시간과 생체분자의 접힘동역학을 지배하는 시간 사이에는 엄청난 간극이 존재한다. 수소결합과 같은 분자간 결합은 피코(10^{-12})초 영역에서 매우 빠르게 진동하지만 아미노산끼리 상호작용을 통한 알파나선구조의 형성은 수십 나노(10^{-9})초의 시간이 걸린다. 그리고 단백질 사슬이 천연상태에 완전히 도달하려면 최소한 1 마이크로(10^{-6})초의 시간이 걸린다. 가장 빨리 접힐 수 있는 시간이 1 마이크로 초 정도이고 단백질의 크기가 크거나 구조 자체가 복잡한 경우에는 접힘동역학의 시간은 수초에서 수분까지도 연장된다.

거대사슬분자가 물속에서 움직이는 것을 관찰해 보면, 일반적으로 작은 움직임은 빨리 일어나고 커다란 움직임은 천천히 일어난다. 바람에 흔들리는 나무를 보면, 나뭇가지를 덮은 나뭇잎은 바람에 빠른 속도로 떨리지만 나무기둥은 그에 비해 천천히 움직인다. 생체고분자는 앙스트롱 단위의 원자 수천 개가 모여 형성된 불균일체이기 때문에 어떤 스케일에 초점을 맞추냐에 따라 전혀 다른 광경이 포착된다.

원칙적으로 미시계에서 일어나는 운동은 거시계에서 일어나는 현상의 근원이 된다. 따라서 특정 동역학을 “제대로” 이해하기 위해서 모든 거리와 시간영역을 들여다 봐야한다는 주장을 펼칠 수가 있겠다. 매우 정밀한 실험기구를 이용해서 펨토(10^{-15})초 영역에서 얻어지는 단백질 동역학의 정보를 바탕으로 1초의 시간영역에서 관찰되는 현상에 대해 연구를 한다고 하자. 펨토초에 담긴 기본 정보량이 1바이트면 펨토초 정보의 축적물인 1초간의 정보는 1000 테라 (1 페타) 바이트이다. 요즘 시중에 나오는 하드드라이브의 용량이 수 테라바이트정도가 되는데, 이 많은 정보가 단백질의 운동을 “제대로” 이해하는 데 과연 얼마나 필요한지는 회의적이다. 아마도 대부분 삭제하고 1밀리초 단위로만 얻어도 1초의 시간영역에서 관찰되는 접힘동역학과 관련된 단백질의 전체적 운동을 연구하는 데 충분할 것이라는 것이 필자의 의견이다. 거시적 스케일에서 일어나는 자연현상의 근원을 찾기위해 미시계를 아무리 들여다보아도 해답이 나오지 않은 경우가 있다. 사실 너무 복잡해서가 아니라 미시계의 빠르고 극소적인 운동과 거시계의 전체적인 운동사이에 상관관계가 전혀 없기 때문인 경우가 많다.

사람은 사물을 이해할 때 경우에 따라 뭉뚱그려서 이해한다. 현상이 주어졌을 때 인간은 자신이 먼저 이해할 수 있는 스케일에서 사물을 관찰하고 이성에 입각해서 현상을 설명할 수 있는 이론을 세운다. 여전히 이해가 되지 않은 부분을 위해 현미경을 사용하고 망원경을 사용하지만, 새로운 스케일을 들여다 본 순간 전혀 다른 세계를 발견하게 된다. 각 스케일에는 거기에 상응하는 현상이 존재하고, 그 현상을 기술하기에 가장 적절하고 경제적인 언어가 있기 마련이다.

노벨 물리학 수상자인 앤더슨(P. W. Anderson)은 “More Is Different”라는 제목의 에세이를 통해 암모니아와 같이 작은 분자에는 평균적으로 존재하는 대칭성이 분자의 크기가 커짐에 따라서 깨질수 밖에 없는 이유에 대해 설명하면서 왜 우리가 관찰하는 스케일에 따라 전혀 다른 과학적 언어와 방법론을 사용해야 하는 지에 대해 기술한 바 있다. 우리가 관찰을 하는 자연현상은 그 현상에 고유한 시간의 영역에서 정의가 되고 관측이 된다. 만약 두 현상이 전혀 다른 스케일에서 일어난다면 실질적으로 전혀 다른 기술방법이 요구된다. 과학의 계층구조를 거슬러 올라가면서 입자물리학이나 단순한 분자에서 보이는 아름다운 “대칭성”은 깨지고 복잡성이 하나 둘씩 증가한다. 그 구성요소로의 환원이 불가능한 복잡성은 생물계의 특성이다. 복잡계는 다수의 개별특성들의 유기적 연결관계속에서 정의가 되기 때문에 독립적인 개별자에 대한 연구 자체만으로는 전체 계의 특성을 파악해 내기가 어렵다. 생물계와 같은 복잡계에서는 물리학에서처럼 모든 것을 원리적으로 설명할 수 있는 뉴턴방정식이나 맥스웰방정식과 같은 주요 방정식을 세우기가 어렵다. 복잡계로서의 생물계를 궁극적으로 어떻게 이해하며 제어할 것인가 하는 문제는 현대과학의 주요한 화두다.

생체고분자 동역학의 전산모사, 그리고 환원주의와 비환원주의.

지난 수십년사이에 놀라운 속도로 발전한 컴퓨터는 인간의 두뇌로 사고하기에 너무 스케일이 크거나 복잡한 상황을 모사하기에 적절한 도구로 이제는 연구활동에 없어서는 안 될 도구가 되었다. 컴퓨터의 속도가 매년 빠르게 증가한다는 데에 이의는 없으나, 단백질의 원자모형을 사용하는 경우에는 접힘 동역학의 전과정을 주변의 물분자와 함께 컴퓨터를 이용해서 모사하기에는 역부족인 실정이다.

단백질의 접힘동역학을 물과 함께 모사하려면 보통의 경우 수에서 수십만 개에 해당하는 원자의 위치 및 속도를 개별적으로 모두 추적해야하고 모든 원자들 사이에 상호작용하는 짝힘을 매 펨토초마다 계산해 내야한다. 수초에 이르는 단백질의 동역학을 전산모사하고 해석하려면 컴퓨터의 속도도 문제려니와 방대한 양의 데이터의 저장 및 처리의 문제도 생긴다. 원자모형을 기본으로 한 단백질의 동역학을 기술하는 경우에, 현재 가장 좋은 컴퓨터를 가지고 계산할 수 있는 시간의 상한선은 아미노산 100개 정도로 만들어진 단백질의 경우 수 밀리초 정도라고 보면 되겠다.⁴ 펨토초와 밀리초사이에는 10의 12승이라는 어마어마한 간극이 존재한다. 흔히 단백질 접힘에 관련된 문제는 원자모형을 이용한 전산모사를 하는 것이 가장 자연스럽고 정확한 방법인 것으로 많은 사람들이 생각하는 경향이 있다. 아마도 시뮬레이션하기에 편리하게 패키징된 소프트웨어 사용의 유혹에 저항하기 어려운 점도 없지 않을 것이다. 하지만 이러한 접근 방식이 가지고 있는 가장 큰 문제점은 항상 단백질 동역학의 시간스케일 중 아주 짧은 시간만을 관측할 수 있게 해준다는 점이다. 실험도 마찬가지다. 단백질 접힘과 같이 넓은 시간의 스펙트럼을 걸쳐서 일어나는 과정은 한가지 실험도구를 통해서 모든 영역의 동역학적 특성을 관측할 수 없고, 비록 느린 동역학적 과정이 빠른 동역학적 과정의 축적물이라는 원칙적인 사실을 바탕으로 해서 모든 시간 영역에서 일어나는 사건들을 기록해 놓는다고 하더라도 빠르게 일어나는 미시적 동역학적 과정이 느리게 일어나는 거시적 과정에 대한 명쾌한 해답을 주지는 않는다.

자연과학은 복잡한 현상을 이해하고 그 본질을 포착하려는 이성적 노력의 산물이다. 물이 섭씨 100도에서 수증기로 비등하는 상전이현상, 초유체, 초전도 현상을 이해하려는 응집물리학의 역사를 돌이켜 보면, 현상에 대한 깊은 통찰력은 대부분의 경우에 현상의 본질을 간결하게 포착할 수 있는 모델의 수립과 그에 따른 해석을 통해서 얻어진 경우가 많았다. 최초의 고전 분자동역학 전산모사는 액체분자의 자세한 화학구조를 염두해 두지 않은 원형구슬들의 집합을 통해 수행되었다. 정육면체의 박스안에 많은 구슬들을 뺑뺑하게 넣고 구슬들에 임의로 초기 속도를 주었을 때 이후에 벌어지는 구슬의 움직임을 뉴턴방정식을 풀어서 표현했다. 무작위로 충돌하면서 속도와 위치를 바꾸는 구슬들의 움직임을 총체적인 특성을 정량화함으로써, 액체상태의 매질이 갖는 특성에 대한 연구를 할 수 있었다. 또한 생체고분자연구의 역사를 돌이켜 보면 현재 우리가 알고 있는 단백질과 핵산의 동역학에 대한 기본적인 이해는 원자모형을 단순화한 낱알변환모델(coarse-grained model)을 통해 마련되었다. 이는 낱알변환모델이 생체고분자와 같이 계층적인 구조를 가진 계에서 파생되는 현상을 설명 할 수 있는 중요한 방법임을 분명히 하고있다.

⁴ 현재 이와 같은 계산을 수행해 낼 수 있는 컴퓨터 인프라를 가진 연구그룹은 데이비드 쇼 (David E. Shaw) 그룹이 유일하다. 쇼는 원래 컴퓨터공학을 전공했고 중간에 뉴욕의 월가에서 주식으로 백만장자가 되었다. 그렇게 번 돈으로 생각해 낸 아이디어가 분자동역학 전산모사를 가장 빠르게 수행하는데 적합한 하드웨어를 특수 제작해서 그동안 기술력의 부족으로 수행할 수 없었던 단백질 접힘 동역학의 전 과정을 원자모형을 이용해 전산모사해 보자는 것이었다. 쇼 그룹은 최근 몇년 사이에 수 밀리초의 전산모사 시간 동안에 단백질 원자 모형이 접힘과 풀림을 여러번 반복하는 것을 직접 보여줌으로써 계산생물학에서 단백질 동역학의 문제에 굽직한 기여를 했다.

풍경화를 그리는 방법은 여러가지다. 사진을 찍은 것과 구별할 수 없을 정도로 자세하게 그리는 방법도 있겠지만 풍경이 주는 인상만을 간결하게 표현할 수도 있다. 생체고분자를 원자모형을 통해서만 이해하려는 극사실주의가 있고, 단백질질을 진주목걸이처럼 단순화해서 현상의 핵심만을 포착하려는 인상주의적 접근법이 있다. 원칙론을 제외하고 환원주의의 이론적 근거와 우월성이 무엇인지 애매한 경우가 많지만, 확실한 것은 서로 다른 연구문화에서 훈련을 받은 과학자들이 만나면 환원주의 대 비환원주의에 기반을 둔 논쟁이 종종 벌어진다.⁵

세포 안 환경에서의 생체고분자 동역학.

지금까지는 생체고분자의 자기조립과정이 외부에서 아무런 도움을 받지 않고 일어난다는 전제를 바탕으로 기술하였으나, 실제로 플라스크에 단백질을 넣고 실험을 해보면 모든 단백질이 자발적인 과정을 통해 기저상태에 도달하는 것은 아니다. 종류에 따라서는 수득률이 1%미만인 단백질도 있고, 접히는 과정에서 다른 단백질과 서로 엉켜서 응고물을 형성하는 경우도 있다. 세포안에서 일어난다면 큰 문제가 될 일들이 플라스크에서는 일어난다.

사실 세포안 환경은 실험실의 플라스크가 제공하는 환경과 전혀 다르다. 전체 세포질 부피의 20%는 단백질을 비롯하여 여러 물질들로 채워져 있다. 수용액상에 고립시켰을 때의 생체고분자의 열역학적/동역학적 특성과 세포 안 환경처럼 뭉쳐있을 때의 특성이 전혀 다르다. 밀집된 환경은 생체고분자가 자유롭게 움직일 수 있는 공간을 제한하고 생체고분자의 구조가 팽창하는 것을 방해하는 데 기여하기 때문에 오히려 생체고분자가 천연상태에 이르는 데 도움이 되기도 한다. 사람들로 뭉쳐있는 출퇴근 시간의 지하철과 그렇지 않은 경우를 보면 사람들이 서 있는 자세에 차이가 있는데, 이런 경험에 비추보면 주위환경의 밀집정도가 어떤 생체고분자의 구조동역학에 어떤 영향을 줄 지 쉽게 이해가 될 것이다.

또한 세포 내에는 단백질이나 핵산이 천연상태에 도달할 수 있도록 도와주는 분자샤페론이라고 불리는 단백질들이 존재한다. 흔히 분자샤페론은 세포 내에서 제대로 접히지 못한 단백질이나 핵산을 인식하고 이들 분자들을 격리시키거나 상호작용을 통해 잘못 형성된 구조를 풀어헤쳐놓는다. 핵산샤페론인 경우에는 잘못 형성된 핵산의 나선구조—와이셔츠 단추를 잘못끼우면 모든 단추를 풀어야하는 상황과 비슷하다.—를 완전 분해를 통해서 핵산에게 이전에 잘못 형성했던 구조를 다시 접을 수 있는 기회를 제공한다. 이를 에너지 랜스케이프의 언어를 통해 설명하자면 천연상태가 아닌 잘못된 에너지 최저점에 빠져 있는 생체고분자를 구해내서 다시 천연상태로 찾아갈 수 있는 기회를 마련해 주는 것과 같다. 천연상태가 에너지적으로 다른 상태보다 훨씬 안정하더라도 에너지 랜스케이프가 울퉁불퉁하면 자꾸 잘못된 곳에 빠지게 마련인데 분자샤페론은 이렇게 잘못된 곳에 빠진 생체고분자들만을 인식함으로써 이들 생체고분자들이 열역학적으로 가장 안정한 천연상태에 이를 수 있게 돕는다.

생체고분자를 통한 세포환경의 조직화.

⁵ 자연연구방법론에서 환원주의 대 비환원주의 논쟁에 관심 있는 독자에게 참고가 될 두 에세이를 소개한다.
P. W. Anderson. "More is Different" Science, 1972, 177: 393.
S. Weinberg. "Newtonianism, reductionism and the art of congressional testimony" Nature, 1987, 330: 433.

거시적으로 봤을 때 생명체를 무생물로부터 구분하는 가장 중요한 특징 중 하나는 생명체가 항상 비평형상태를 유지한다는 점이다. 우리가 음식을 먹고 배출을 하듯이 생명체는 외부로부터 에너지를 공급받고 에너지를 사용하고 난 후 생기는 노폐물을 배출한다. 앞에서 잠시 언급한 효소작용을 통해 생체고분자는 세포 내에 존재하는 다양한 물질의 화학반응을 촉진시킨다. 새로운 화학결합을 만들 수 있도록 도와주거나 화학결합을 끊어서 커다란 분자를 작은 조각들로 분해하기도 한다. 세포내에 있는 많은 효소 단백질 중에는 화학물의 분해를 목적이 아닌 수단으로 사용하여 자신의 구조를 바꾸는 단백질들이 있다. 흔히 분자모터라고 불리는 단백질은 ATP와 같은 작은 화학물 분해의 효소작용에서 수반되는 자기자신의 구조적 변화를 이용해 외부에 역학적인 힘을 가할 수 있다. 마이오신이라는 단백질은 근육수축에 필요한 힘을 제공하고, 세포분열 시 마치 대륙을 이동시키는 것처럼 세포를 두쪽으로 나누는 과정에 참가한다. 알려진 것 중 가장 크기가 작은 분자모터인 키네신은 기다란 꼬리 끝에 온갖 물건들을 매달고서 세포 곳곳에 뻗어있는 도로망을 따라 마치 사람이 두 다리로 걷는 것처럼 이동한다. 키네신을 비롯한 분자모터가 담당하는 세포 내 물질수송 활동은 세포가 정돈된 내부구조를 가질 수 있게해 줌으로써 세포의 성장 및 기능조절에 중요한 역할을 한다. 열역학적으로는 ATP 분해에서 생기는 화학에너지가 역학적 에너지로 바뀌고 세포내부의 엔트로피를 감소시킨다고 볼 수 있다. 이외에도 리보핵산(RNA)를 통해서 DNA의 유전정보를 읽어 단백질 합성에 참여하는 리보핵산중합효소, 리보솜과 같은 단백질, 핵산-단백질 복합체(ribonucleoprotein complex)들을 모두 분자모터로 구분할 수 있다.

수용액 상에서 단백질은 주변 용매로부터 끊임없는 가격을 받는 열적 요동에 시달리지만,—거시적 기계장치에서 열적 요동과 같은 외부력은 정밀도를 떨어뜨리는 요인이 되지만, 열적요동이 분자모터의 작동에는 필수요소다.—에너지 효율만 따졌을 때, 세포내 분자모터들은 인류가 현재까지 개발한 어떤 기계장치보다도 훨씬 더 좋은 효율을 갖는다. 분자모터는 열적요동을 효과적으로 이용할 수 있는 방향으로 진화되어 왔다. 최근들어서 제안된 기초적인 인공나노로봇 역시 열적요동을 근간으로 작동하는 분자모터의 원리를 차용하고 있다.

맺음말

미시적 수준에서 생물과 무생물을 구분하는 기본특성으로서 생체고분자의 동역학에 대한 기술을 통해 안핀센의 도그마, 에너지 랜드스케이프, 생체고분자가 지닌 계층구조, 그를 이해하기 위한 연구방법론에 대한 소개를 하였고, 마지막으로 개별 생체고분자의 동역학을 세포라는 좀 더 커다란 스케일과 연결짓기 위해서 분자샤페론과 분자모터에 대해 짚막하게 기술하였다. 이전까지의 생체고분자 동역학에 대한 연구가 플라스크에 들어있는 아보가드로수($\sim 10^{23}$)에 해당하는 분자들의 평균적인 정보를 기반으로 한 것이었다면, 최근 10년 사이에는 단일분자실험(single molecule experiments) 덕분에 개별 생체고분자의 실시간 관측을 통해 생체고분자의 동역학에 대한 더 깊고 다양한 시각을 얻는 것이 가능해졌다. 50여년 전 안핀센의 관측 이후로 현재까지 얻어진 생체고분자에 대한 수많은 연구 결과가 앞으로 개발될 다양한 방법론과 더불어 생명현상과 질병에 대한 보다 더 깊은 이해를 줄 수 있을 것으로 기대해 본다.