

간염 바이러스 감염이 NF-κB pathway에 끼치는 영향의 수학적 모델링

이태형⁰ 박근수
 서울대학교 전기,컴퓨터공학부
 {thlee⁰, kpark}@theory.snu.ac.kr

Mathematical Modeling of the Influence of HBV on the NF-κB signaling pathway

Taehyung Lee⁰ Kunssoo Park
 School of Computer Science & Engineering, Seoul National University

요 약

생명 현상을 시스템적으로 이해하기 위해서는 현상에 대한 수학적 모델링이 필수적이다. 여러 가지 수학적 모델 가운데 상미분 방정식(ODE) 모델은 여러 가지 생화학 반응을 모델링 하는데 널리 사용되고 있다. 본 논문에서는 신호전달 경로에 B형 간염 바이러스가 미치는 영향을 ODE로 모델링하고, 이를 시뮬레이션 한 결과를 보인다. 또한, ODE 모델을 설계하는데 있어 보다 유연하고 확장 가능한 새로운 표현 방식을 제안한다.

1. 서론

시스템 생물학(Systems Biology)은 생명 현상을 시스템적으로 이해하는 데 그 목적을 두고 있다. 이를 위해 세포 및 기관이 가지는 기능에 대한 구조적 분석 및 동역학적 이해가 필수적이다.[1] 일반적으로 시스템 생물학 연구는 생명 현상에 대한 수학적 모델을 설정하고, 이 모델에서 발견되는 구조적, 동역학적 특성을 실험을 통해 검증하는 방식으로 이루어진다.

여러 가지 수학적 모델 가운데 상미분 방정식(Ordinary Differential Equation, ODE) 모델은 세포 내 여러 가지 생화학 반응을 모델링 하는데 광범위하게 사용되고 있다.[2] 이 모델은 생명 현상에 관여하는 물질들의 시간에 따른 농도 변화를 미분 방정식을 통해 정량적으로 나타내고 있다. 특히, 이 모델을 이용하면 모델의 동역학적 특성을 이해하는데, 수학적으로 잘 정의된 분석 방법과 수치 해석 패키지를 효과적으로 활용할 수 있다.

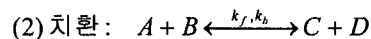
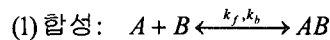
최근에는 간단한 생화학 반응 모델을 조합하여, 보다 복잡한 신호전달 경로에 대한 ODE 모델을 구성하고, 이를 시스템적으로 분석하려는 시도들이 나타나고 있다.[3, 4] 특히, Cho et al.[4]는 간단한 효소 반응 모델을 바탕으로, 세포의 성장과 사멸에 관계된 NF-κB 신호전달 경로에 대한 ODE 모델을 설계하고, 시뮬레이션을 통해 이 모델을 정량적으로 분석하는 방법을 보였다.

본 논문에서는 NF-κB 신호전달 경로에 B형 간염 바이러스(HBV)의 감염이 미치는 영향을 ODE 모델로 모델링하고, MATLAB을 이용한 시뮬레이션을 통해 동역학적 특성을 분석한다. 또한, 신호전달 경로 내 단백질 간의 연결 구조를 나타내는 그래프 표현과 이에 대한 ODE 수식 표현을 분리하여, 확장성과 재사용성, 수정의 용이성을 갖는 모델 명세 언어를 제안한다

2. 모델 설계

2.1. ODE 모델의 개요

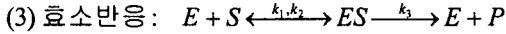
신호전달 경로 상에서 발생하는 생화학 반응은 기본적으로 효소 반응과 같은 단백질 간의 상호작용 또는 전달자 단백질의 생성 또는 소멸 등의 형태로 나타난다. 이러한 기본적인 생화학 반응들은 다음과 같은 형태로 나타낼 수 있다.[3]



위와 같은 단백질 간의 상호작용을 모델링 하기 위해, 반응 상수(k_f, k_b)와 반응 물질의 농도(A, B, C, D)로 이루어진 미분 방정식을 다음과 같이 구성할 수 있다.

$$d[A]/dt = k_b[C][D] - k_f[A][B]$$

기본적인 Michaelis-Menten 효소 반응 모델은 두 반응이 다음과 같이 연달아 일어나는 과정으로 표현된다.



이 모델에서는 효소-기질 복합체(ES)에서 효소(E)와 반응산물(P)이 분리되는 과정은 비가역적임을 가정한다.

2.2. NF-κ B 신호전달 경로

NF-κ B 신호전달 경로는 세포의 사멸과 성장을 조절하는 중요한 경로로 알려져 있다.[5] 본 논문에서는 Cho et al.[4]이 제시한 18개의 상미분 방정식으로 구성된 모델을 확장하여, Transcription Factor인 LTα 와 TNFα 에 의해 조절되는 NF-κ B 신호전달 경로를 구성하고, 여기에 B형 간염바이러스의 바이러스 단백질(HBx)이 미치는 영향을 모델링 하였다. 그 결과 43개의 방정식과 83개의 반응 상수[표 1]로 표현된 ODE 모델 [그림 1]을 구성하였다.

| 생성 | 소멸 | 합성 | 분해 | 활성/이동 |
|-------|---------|---------------------|-------|-------|
| 0.139 | 0.00556 | 0.0096 (*0.0192) | 0.004 | 0.1 |

[표 1] 모델에 사용된 상수 (*는 LTα :TNFR1 합성 시 사용)

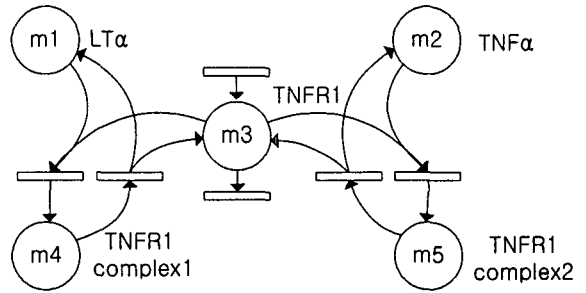
바이러스 단백질 HBx는 신호 전달 경로 상의 TRAF2와 NiK 단백질에 영향을 주어 NF-κ B의 activity를 증가시킨다고 알려져 있다. 이 현상은 바이러스 감염 시간에 따른 TRAF2, NiK 단백질 생성 반응 상수의 변화로 모델링 되었다.

2.3. 시뮬레이션

주어진 ODE 모델에 대한 컴퓨터 시뮬레이션은 다음과 같은 과정으로 진행된다.

- ① 반응 구조 설계 : 신호전달 경로 상의 물질들의 반응 구조를 그래프의 형태로 나타낸다.[그림 1]
- ② 방정식 구성 : 미분방정식의 형태로 ODE 모델을 나타낸다.
- ③ 반응 상수 및 초기값 설정 : 모델을 구성하는 각 물질의 초기 농도와 반응 상수를 결정한다.
- ④ 명세 : MATLAB 등의 수치해석 패키지에 방정식을 입력한다.
- ⑤ 시뮬레이션 : Runge-Kutta Method[6] 등 수치해석적 방법을 이용해, 주어진 ODE의 시간에 따른 해를 구한다.

모델에 대한 시뮬레이션은 2.4 GHz Pentium 4 PC에서 MATLAB 6.0을 사용하여 이루어졌다.

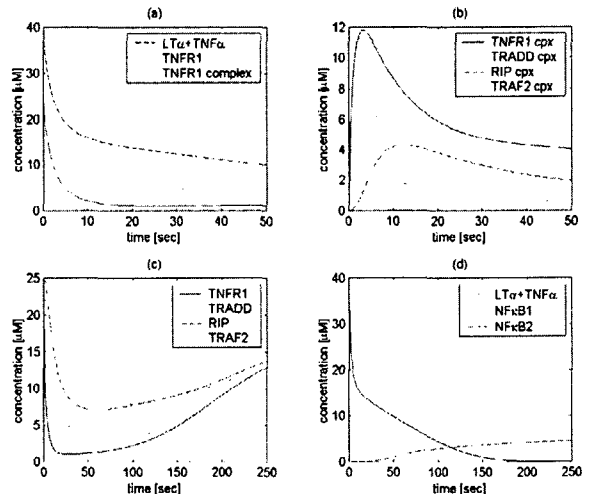


[그림 1] NFκB 신호전달 경로 모델 (부분)

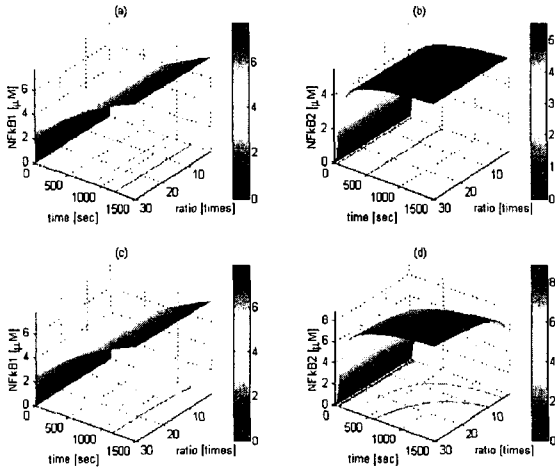
3. 시뮬레이션 결과

3.1. Time plot 분석

[그림 2]는 신호전달 경로 상 반응 물질들의 시간에 따른 농도 변화를 나타낸 Time plot 이다. (a) 세포 외부로부터 들어오는 Transcription factor(LTα, TNFα)는 세포막에 위치한 receptor(TNFR1)와 결합하여, 세포 내 신호전달 과정을 유발시킨다. (b) 세포막에서 핵까지 이르는 신호전달 과정은 세포질 내 단백질들의 연쇄적인 결합/분해로 나타나는데, 단백질 중합체의 농도 변화 peak가 경로 하단으로 내려올수록 지연되는 모습이 이를 잘 설명해주고 있다. (c) 또한, 신호전달에 참가한 세포질 내 단백질들은 반응 이후에 원래의 안정 상태로 돌아가고 있다. (d)는 Transcription factor의 유입이 신호전달 경로를 통해 최종적으로 NF-κ B1, 2의 증가를 일으키고 있음을 보이고 있다.



[그림 2] 시간에 따른 단백질 농도 변화



[그림 3] 바이러스 감염으로 인한 NFκ B activity 증가

3.2. HBV 바이러스의 영향 분석

바이러스 단백질 HBx로 인해 TRAF2, NiK의 생성률이 증가될 때, NFκ B1, 2 농도의 시간에 따른 변화량을 3D 그래프로 그려 보았다.[그림 3] (a), (b) TRAF2의 생성률을 1~30배로 증가시켜 보았으나, NFκ B1, 2 농도 변화는 변함 없이 일정하다. (d) 그러나 NiK의 생성률이 증가됨에 따라 NFκ B2는 1500초 경과를 기준으로 약 1.5배 증가되는 것을 확인할 수 있다.

4. ODE 모델 명세 언어

ODE 모델에 대한 그래프 표현[그림 1]은 신호전달 경로 상의 단백질 반응 구조를 직관적으로 설계하는데 유용하다. 그러나 시뮬레이션을 위해서는 이를 컴퓨터가 이해할 수 있는 방정식 표현으로 변환해야만 한다. 그래프에 비해 모델에 대한 방정식 표현은 모델의 확장 및 수정이 어렵고, 반응 물질들 간의 관계를 직관적으로 이해하기 불가능하다는 단점을 가지고 있다. 이러한 차이로 인해, 모델의 크기가 커지고 단백질 간의 반응 구조가 복잡해질수록 그래프에서 방정식으로의 변환은 점점 더 곤란하게 된다.

객체지향 패러다임에서 “추상화”를 통해 설계와 구현을 분리하여, 유연성과 확장성을 얻듯이 ODE 모델 명세 언어라는 추상화 단계를 추가함으로써 그래프 표현(설계)과 방정식 표현(구현)을 분리하여, 위와 같은 문제점을 극복할 수 있다. 본 논문에서 제안하는 ODE 모델 명세 언어는 다음과 같은 특성을 지닌다.

- ① 단백질 간의 반응 구조를 다음과 같은 관계 연산으로 나타냄으로써 직관적으로 이해하기 쉽고, 수정이 용이하다.

관계연산자: $relation(ENTITY1, ENTITY2, K)$

- ② 각 관계 연산마다 해당하는 반응 방정식 모델을 설정할 수 있도록 한다.

[그림 4] ODE 모델 명세 언어

[그림 4]는 ODE 모델 명세 언어가 적용되는 예를 보여준다. [그림 1]에서 나타나는 모든 그래프 구조는 위와 같은 명세 언어로 표현될 수 있다.

모델 명세 언어를 MATLAB 언어로 번역하는 자동화된 프로그램을 도입한다면, ODE 모델을 보다 빠르고 이해와 수정이 용이하도록 구성할 수 있을 것이다.

5. 결론

본 논문에서는 B형 간염 바이러스의 감염이 NF-κ B 신호전달 경로에 미치는 영향을 ODE 모델을 사용하여 모델링하고, 시뮬레이션을 통해 모델의 유효성을 검증하였다. 또한 모델을 설계하는데 보다 유연하고 확장 가능한 모델 명세 언어를 제안하였다.

참고 문헌

- [1] H. Kitano, " Systems Biology: A Brief Overview ", Science 295, 1662-1664, 2002.
- [2] C. P. Fall, E. S. Marland, J. M. Wagner and J. J. Tyson, " Computational Cell Biology ", Springer-Verlag, New York 2002.
- [3] U. S. Bhalla and R. Iyengar, " Emergent Properties of Networks of Biological Signaling Pathways ", Science 283, 381-387, 1999.
- [4] K. Cho, S. Shin, H. Lee and O. Wolkenhauer, " Investigations Into the Analysis and Modeling of the TNF α -Mediated NF-κ B-Signaling Pathway ", Genome Research 13(11), 2413-2422, 2003
- [5] A. Swaroop and L. N. David, " NF-κ B signaling and human disease ", Curr. Opin. Genet. Dev. 11, 300-306, 2001.
- [6] W. Press, S. Teukolsky, W. Vetterling and B. Flannery, " Numerical Recipes in C : The Art of Scientific Computing 2nd ed. ", Cambridge Univ. Press, 710-714, 1992.