

단백질 상호작용 네트워크와 KEGG 경로 흐름 네트워크의 비교

Correlation Between Protein-Protein Interaction Network and KEGG Path Flow Network

조 성 진, 김 학 용
충북대학교 생화학과

Cho, Sung Jin and Kim, Hak Yong
Chungbuk National Univ.

요약

단백질 상호작용 네트워크에 대한 분석은 거시적인 생물학적 현상을 이해하는 하나의 수단으로써 보편적인 연구방법으로 활용하고 있다. 매우 복잡한 단백질 상호작용 네트워크로부터 유용한 정보를 도출하는 연구의 일환으로 우리는 단백질 네트워크에 있는 단백질들이 KEGG 경로에 있는 생체대사와의 연관성을 분석하였다. 여기서 구축된 네트워크를 KEGG 경로 흐름 네트워크로 명명하고 두 네트워크 사이의 연관성을 분석하였다. 이를 위해 피루브산 탈수소 효소 및 알파-케토글루탐산 탈수소 효소 2차 상호작용 네트워크의 전체 단백질 목록을 기반으로 각각의 KEGG 경로들을 추출하였다. 각 KEGG 경로들에 나타난 단백질들을 통해 KEGG 경로 흐름 네트워크를 구축하였고 이 흐름 네트워크에 포함된 단백질의 분류를 통하여 유용한 정보를 추출하였다.

I. 서론

단백질은 세포를 구성하는 거대분자들 중의 하나로 생체 화학반응을 포함한 생명현상을 조절하고 수행하는 역할을 하고 있다. 이러한 현상은 네트워크로 표현이 가능하며 단백질의 연구에 있어서 단백질 상호작용 네트워크는 생물학적으로 매우 중요한 방법으로 사용되고 있다. 동시에 단백질 상호작용 네트워크를 분석하는 기법 또한 다양해지고 있다 [1].

현재 알려진 대부분의 단백질은 세포내의 경로에 관여하고 있으며 매우 복잡하다. 그러나 KEGG 경로 데이터베이스(KEGG pathway database)의 경우 복잡한 생체 경로를 분석하여 데이터베이스화 하였고 시각적으로 표현되어있어 경로 상에 있는 단백질을 분석하기에 용이하다 [2].

이를 이용하여 우리는 단백질 상호작용 네트워크를 이용한 KEGG 데이터 베이스에 있는 관련 경로를 이용하여 흐름 네트워크를 구축하였다. 이 방법을 이용하여 기존 단백질 상호작용 네트워크나 KEGG 경로에서 발견하지 못한 생물학적 의미를 도출하고자 한다.

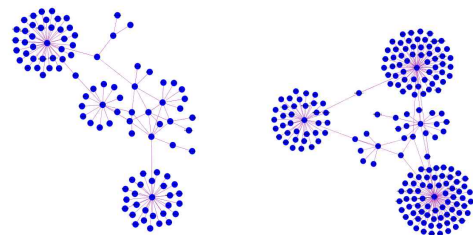
II. 본론

1. 단백질 상호작용 네트워크 및 단백질-질병 상호작용 네트워크

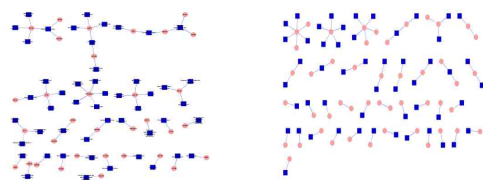
단백질 상호작용 네트워크는 인간 피루브산 탈수소 효소 복합체 및 알파-케토 글루탐산 탈수소 효소 복합체 기반으로 하였다. 이들 효소 복합체와 2차 상호작용하는 단백질 데이터에서 단백질 상호작용 네트워크를 구축하였으며 피루브산 탈수소 효소 복합체와 알파-케토글루탐

산 효소 복합체를 중심으로 모듈적 구조를 이루고 있음을 확인하였다 (그림 1).

단백질-질병 상호작용 네트워크의 경우 단백질 상호작용 네트워크를 기반으로 각각의 단백질들이 어떤 질병에 관련되어있는지를 네트워크로 나타내어 대사 단백질과 관련된 질병들을 발굴하였다. 이들 단백질 상호작용 네트워크와는 달리 질병은 몇몇의 특정 단백질과 상호작용하는 경향성을 가지고 있었으며 구조적으로 다른 형태를 가졌다 (그림 2).



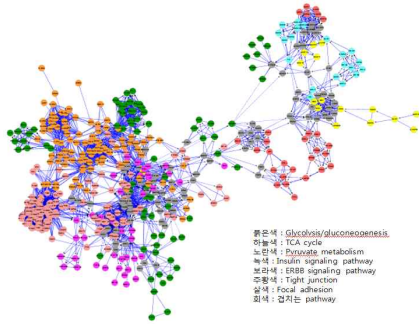
▶▶ 그림 1. 피루브산 탈수소 효소 복합체와 알파-케토 글루탐산 탈수소 효소 복합체의 단백질 상호작용 네트워크



▶▶ 그림 2. 피루브산 탈수소 효소 복합체와 알파-케토 글루탐산 탈수소 효소 복합체의 단백질-질병 상호작용 네트워크

2. KEGG 경로 흐름 네트워크

피루브산 탈수소 효소 복합체와 알파-케토글루탐산 탈수소 효소 복합체에서 이들과 2차 상호작용하는 단백질 데이터로 구성된 공통 KEGG 경로를 추출하였다.



▶▶ 그림 3. 피루브산 탈수소 효소 복합체와 알파-케토 글루탐산 탈수소 효소 복합체 기반 KEGG 경로 흐름 네트워크

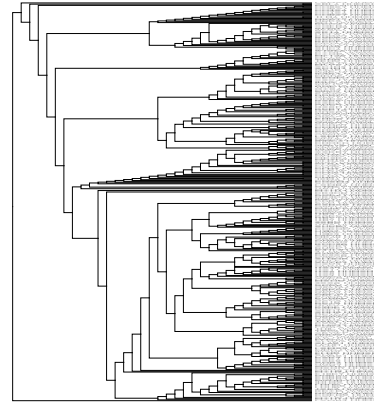
여기서 일정 P-value 이상의 KEGG 경로 7개 (Glycolysis/gluconeogenesis, TCA cycle, Pyruvate metabolism, Insulin signaling pathway, ERBB signaling pathway, Tight junction, Focal adhesion)를 재추출하여 각 경로의 흐름 네트워크를 구축한 후 7개 경로의 통합 흐름 네트워크를 구축하였다 (그림 3).

이 네트워크는 단백질 상호작용 네트워크, 단백질-질병 상호작용 네트워크와는 달리 링크(Link)에 방향성을 부여했기 때문에 경로가 시작되는 단백질에서부터 경로가 끝나는 단백질 사이의 흐름을 확인 할 수 있었다. KEGG 경로 흐름 네트워크는 크게 대사와 신호 경로로 나뉘어 졌으며 경로의 흐름은 신호 경로에서 대사 경로로 흐르는 경향성을 보였다. 신호 경로에서 대사 경로로 흐르는데, FOXO1과 SREBF1 단백질이 두 경로를 이어주는 역할을 하고 있는 것을 확인하였다. 이 흐름이 진화적인 선후의 관계를 의미하는 것은 아니며, 오히려 현 시점에서 외부 환경에 관여하는 신호들이 신호전이뿐만 아니라 대사경로도 조절할 가능성이 있는 것으로 추정된다.

KEGG 경로 흐름 네트워크에 관여하는 전체 단백질을 포함하는 계통수 (Phylogenetic tree)를 구축하고 각 단백질들의 기능별 분포 특성을 조사하였다 (그림 4). 이는 흐름 네트워크와 단백질 기능간의 상관관계를 분석하기 위함이다.

이 흐름 네트워크에 포함 단백질 크게 대사와 신호전이에 관여하는 것으로 나타났다. 이들 단백질을 분류하였을 때, 신호전이 관련 단백질은 이들 단백질끼리 모여있으며 대사에 관여하는 단백질들은 이들 단백질끼리 모여있는 경향성을 나타냈다. 일부 대사 또는 신호전이 기능을 가진 일부 단백질들은 혼재되어 있는 양상을 보였는데, 아마도 이들 단백질들이 진화하는 과정에서 그 역할이 분담된 것으로 판단된다 [3]. 그러나 현 시점에서 이를 명확하게 할 수는 없었다. 흐름 네트워크에서 신호전이 경로와 대사경로를 연결해주는 두 단백질인 FOXO1과

SREBF1 중 FOXO1은 신호전이에 관여하는 단백질들로 구성되어 있었으나 SREBF1은 신호전이와 대사 경로에 관여하는 단백질들과 혼재해 있었다. 이 단백질이 대사와 신호전이 경로로 분류되는 시점에 어떤 역할을 수행한 지는 현 시점에서는 알 수 없지만, 진화적인 측면에서 더 의미 있는 단백질이 SREBF1으로 추정된다.



▶▶ 그림 4. KEGG 경로 흐름 네트워크에 있는 단백질의 계통 분류

III. 결론

본 연구에서는 단백질 상호작용 네트워크로부터 KEGG 경로 흐름 네트워크를 구축하여 기존의 단백질 상호작용 네트워크에서 발견하지 못한 새로운 생물학적인 의미를 도출하고자 하였다. 7개의 KEGG 경로를 기반으로 한 네트워크의 경우 전체적인 흐름은 신호경로에서 대사경로로 흐르는 경향성을 보였다. 7개 두드러진 KEGG 경로에 관여하는 단백질들은 주로 대사 및 신호전이에 관여하였는데, 대사에 관여하는 단백질과 신호전이에 관여하는 단백질이 구분되었으며 일부 단백질들이 서로 혼재하여 두 경로를 연결해주는 고리 역할을 수행하였다. 이러한 현상은 단백질 상호작용 네트워크에서는 발견하기 어려운 것으로 KEGG 경로 흐름 네트워크로 전환함으로써 가능하였다.

■ 참고 문헌 ■

- [1] 류제운, 강태호, 유재수, 김학용, "단백질 상호작용 네트워크에서 필수 단백질의 견고성 분석," 한국콘텐츠학회논문지, Vol. 8, pp. 74-81, 2008.
- [2] Hiroyuki Ogata, Susumu Goto, Wataru Fujibuchi, Minoru Kanehisa, "Computation with KEGG pathway database," Biosystems, Vol. 47, pp. 119-128, 1998.
- [3] T. Makino, T. Gojobori, "Evolution of Protein-Protein Interaction Network," Genome Dynamics, Vol. 3, pp. 13-29, 2007.

* 본 논문은 교육과학기술부의 "지역거점연구단육성사업/충북BIT연구중심대학사업단"의 지원을 받아 수행되었음.