

네트워크 기반 면역관련 유전자의 DNA 메틸화 모티프 분석

Analysis of DNA Methylation Motif for Immune Related Genes Based on Networks

이지 후, 류 제 운, 김 학 용
충북대학교 생화학과

Jihoo Lee, Jea Woon Ryu, Hak Yong Kim
Chungbuk National Univ.

요약

후성유전은 DNA 염기서열이 변화하지 않은 상태에서 특별한 후성적 조절 기전에 의해 유전자의 발현 양상이 변하는 현상이다. 후성적 조절 기전에는 DNA의 메틸화(methylation)와 히스톤 단백질의 변형(modification), non coding RNA에 의한 조절 등이 포함되는데, 이 중 DNA 메틸화 정도에 대한 패턴 분석은 후성유전을 이해하는 중요한 접근방법 중 하나이다. 네트워크와 DNA 메틸화 분석을 위하여 면역관련 264개 유전자들의 -2000bp ~ +200bp 사이에 있는 DNA 염기 서열 정보를 추출하였다. 또한 면역관련 단백질들의 상호작용 정보를 이용하여 네트워크를 구축하고 여기에 메틸화 정보를 적용하여 상호작용과 메틸화 모티프와의 관계를 분석하였다. 메틸화 모티프 정보를 적용한 단백질 네트워크에서는 기존 단백질 네트워크보다 더 복잡한 구조를 이루고 있었다. 이러한 구조는 동일한 메틸화 모티프들이 여러 유전자들의 활성을 조절할 것으로 사료된다. 단백질 상호작용 네트워크에 모티프를 적용한 분석은 새로운 후성유전학적 연구를 위한 접근 방법으로 이용될 수 있을 것이다.

I. 서론

후성유전적 조절 중의 하나인 DNA 메틸화는 DNA 염기의 시토신(Cytosine)에 메틸기가 붙는 과정으로 메틸화가 일어나게 되면 유전자의 발현을 억제한다. DNA 염기서열에서 CpG 아일랜드 및 프로모터 영역의 메틸화 경향성은 유전자의 발현에 큰 영향을 미치며 메틸화가 잘 일어나는 모티프(MP- α , - β , - γ , - δ , - ε)와 잘 일어나지 않는 모티프(MR- α , - β , - γ , - δ , - ε , - ζ , - η , - θ) 간의 구조적 차이가 있다 [1].

면역은 생체의 내부 환경이 외부인자인 항원에 대하여 방어하는 현상이다. 면역은 방어를 목적으로 하기 때문에 다양한 단백질들이 상호작용하는 복잡한 시스템을 하고 있다. 후성유전적 요인들은 면역반응과 관련된 신호전달 과정에 관여하여 면역반응에 대한 영향을 줄 수 있다[2].

우리는 후성유전 분석의 일환으로 면역관련 단백질 상호작용 네트워크에 DNA메틸화 모티프 정보를 적용하여 분석하였다. 이러한 방법을 이용하여 기존 후성유전적 분석 방법 또는 단백질 상호작용 네트워크에서 발견하지 못한 생물학적 의미를 도출하고자 한다.

II. 본론

1. 면역관련 유전자 추출

면역과 관련 있는 유전자 정보는 면역에 특이적으로 관여하는 유전자들의 정보를 제공하는 Immunome

Knowledge Base(IKB, <http://bioinf.uta.fi/Immunome/>)에서 264개에 대한 유전자 리스트를 얻었다.

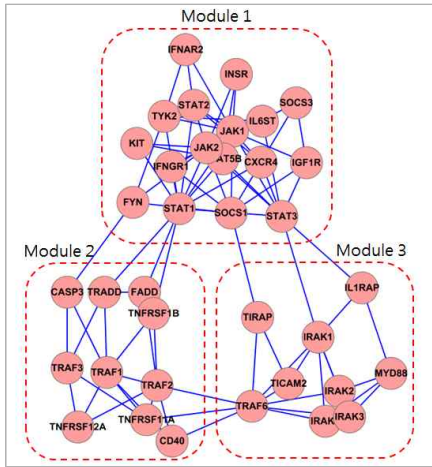
2. 연구방법 및 연구결과

면역관련 단백질-단백질 상호작용 네트워크를 구축하기 위해 Human Protein Reference Database (HPRD, <http://www.hprd.org/>)로부터 246개의 단백질 상호작용 정보를 추출하고 Cytoscape(<http://www.cytoscape.org/>)를 이용하였다. 면역관련 단백질들의 복잡한 네트워크 구조를 단순화하고 의미를 도출하기 위해 K-core 알고리즘을 사용하였다. K-core 알고리즘을 적용한 결과 3-core 네트워크에서 3개의 모듈구조가 나타났다 (그림 1).

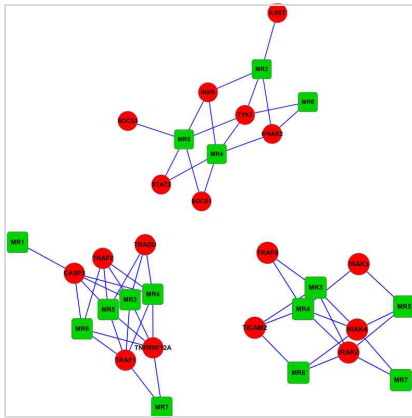
DNA 서열에는 메틸화 성향 모티프(5개)와 메틸화 저항 모티프(8개)가 존재한다.

면역관련 단백질들의 모듈 구조와 DNA 메틸화 모티프 사이의 관계를 알아보기 위해 면역관련 유전자의 -2000bp ~ +200bp 사이에 있는 DNA 염기 서열 정보를 추출하였다.

그림 1에서 나타난 단백질에 13개 모티프 정보를 적용한 결과 5종류의 메틸화 성향 모티프와 메틸화 저항 모티프 중 MR- β 는 발견되지 않았으며, 각 모듈에 따라 메틸화 저항 모티프들의 구성에 차이가 있었다 (그림 2).



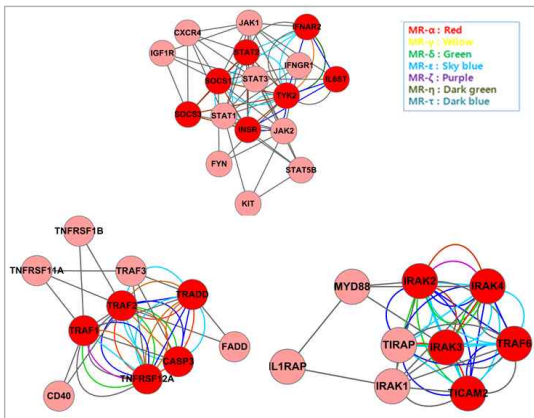
▶▶ 그림 1. 3-core network



▶▶ 그림 2. 유전자-모티프 네트워크

다음에 모듈 구조의 면역관련 단백질 상호작용 네트워크에 DNA 메틸화 모티프 정보를 적용하여 새로운 네트워크를 구축하였다(그림3).

이 네트워크는 기존의 면역관련 단백질 상호작용 네트워크보다 훨씬 더 복잡한 양상을 가지며 긴밀한 구조를 가지고 있는 것을 확인하였다.



▶▶ 그림 3. 모듈과 DNA 모티프 정보

III. 결론

본 연구에서는 면역관련 단백질 상호작용 네트워크에 메틸화 정보를 적용하여 단백질 상호작용 기반 메틸화 모티프 네트워크를 구축하였다. 상호작용만을 알 수 있는 기존 단백질-단백질 네트워크에 메틸화 정보를 적용하여 기존의 네트워크에서 발견하지 못한 새로운 생물학적 의미를 도출하고자 하였다. 면역관련 단백질을 기반으로 하는 메틸화 모티프 네트워크의 경우 단순한 상호작용 네트워크 수준보다 더 복잡한 형태를 가지고 있었으며 대부분의 단백질들이 하나 이상의 모티프와 대응되어 연결되는 것을 확인하였다. 이러한 구조는 서로 상관관계가 없어 보이는 단백질들이라도 후성유전학적으로 동일한 메틸화 모티프들에 의하여 여러 유전자들의 활성이 조절되어 단순성과 복잡성을 동시에 부여해줄 수 있을 것으로 사료된다.

■ 참고 문헌 ■

- [1] F. Alex Feltus, Eva K. Lee, Joseph F. Costello, Christoph Plass, Paula M. Vertino, "DNA motifs associated with aberrant CpG island methylation", Genomics, Vol. 87, pp. 572-579, 2006
- [2] Steven L. Reiner, "Epigenetic control in the immune response", Human Molecular Genetics, Vol. 14, R41-R46, 2005.