

메디컬패스웨이 병합을 통한 생물학적 모델 연구

A biological model research based on merging Medical-pathways

전 선 희, 최 윤 수, 서 동 민, 유 석 중, 이 민 호
한국과학기술정보연구원

Sun-hee Jeon, Yunsoo Choi, Dongmin Seo,
Seok Jong Yu, Min-ho Lee
Korea Institute of Science and Technology Information

요약

알츠하이머병은 뇌에 비이상적으로 베타아밀로이드 단백질의 축적으로 인해 신경세포가 손상되는 질병으로 아직까지 명확한 질병의 메커니즘이 밝혀지지 않고 있다. 새로운 알츠하이머병의 생물학적 모델을 제시하기 위해, KEGG의 알츠하이머병의 신호전달패스웨이와 문헌정보를 기반으로 구축된 신호전달 네트워크를 병합함으로써 새로운 질병의 모델을 생성하였다. 분석결과 로바스타틴하부경로를 포함하는 새로운 알츠하이머 생물학적 경로 모델을 제시하고자 한다. 향후 메디컬 패스웨이의 병합기술을 통해 보다 다양한 질병의 원인 기작을 연구하는데 활용하고자 한다.

I. 서론

고령화 사회에서 알츠하이머병을 비롯한 치매의 급격한 발병률 증가는 사회적·국가적으로 문제가 되고 있지만, 질병의 원인규명과 치료방법도 명확하지 않아 시급히 해결해야 할 문제이다¹⁾. 치매의 70%이상을 차지하는 알츠하이머병의 경우 세포내의 베타아밀로이드 단백질의 축적과 이를 통한 타우(Tau)단백질의 응집을 통해 신경세포가 패사하면서 발생한다고 알려져 있으나 신호전달(Signal transduction)패스웨이에 대해서는 명확하게 2개의 단백질간의 관계가 알려져 있지 못하다²⁾. 본 연구는 생물정보 및 신호전달패스웨이 수집을 통해서 알츠하이머 질병정보를 갖는 메디컬패스웨이를 구성하고, KEGG의 신호전달 네트워크와 문헌분석을 통해 구축된 메디컬패스웨이를 병합하여 단편적인 구조로 제공하는 신호전달패스웨이를 계층적 구조로 표현하는 패스웨이 병합 시스템 구축하였다. 최종적으로 분석을 통해 구축된 알츠하이머 메디컬패스웨이를 활용하여 질병의 새로운 생성모델을 제시하고자 한다.

II. 관련연구

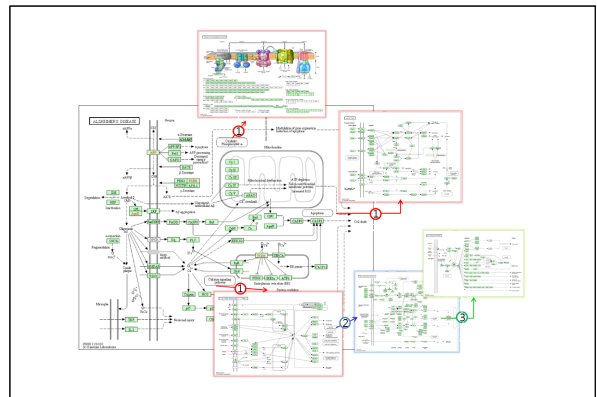
1. 생물정보 데이터베이스 종류 및 특성

생물정보는 WIKIpathway, REACTOME, BioCyc, KEGG pathway 등의 데이터베이스에 존재하고 있다. 그 중, WIKIpathway는 패스웨이의 수정, 편집, 생성 등이 가능하지만 표현 방식의 일관성이 없고, REACTOME은 SBML형식의 정보를 제공하고, 노드와 에지의 다양한 표

현의 방식에도 불구하고 패스웨이 확인이 불편한 단점이 있다. BioCyc은 다양한 종(species)에 대한 정보이나, 대부분이 대사경로이며 유료 서비스이다. KEGG pathway는 다양한 종(species)의 대사경로, 세포주기, 세포자살 등의 신호전달패스웨이, 쉬운 검색, 많은 사용자를 보유한 서비스라는 장점을 갖고 있다. 본 연구에서는 비교적 많은 장점을 갖고 있는 KEGG 데이터베이스의 정보를 이용하기로 하였다³⁾⁴⁾.

2. 신호전달패스웨이의 구조

일반적으로 신호전달패스웨이 정보는 아래의 그림1. KEGG에 존재하는 알츠하이머병 패스웨이(has05010)처럼 단편적으로 세포내 정보를 표현하고 있다. 하나의 신호전달패스웨이에는 생략되어 표기 되어있는 하위 패스웨이가 최소 2개 이상, 연속해서 존재하고 있음을 확인할 수 있다.



▶▶ 그림 1. 알츠하이머병 패스웨이
[KEGG: has05010 pathway]

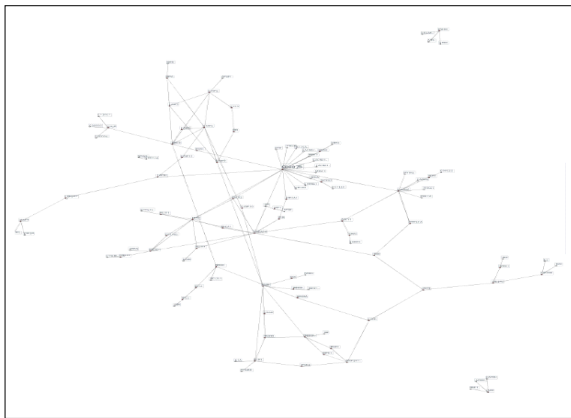
이것은 세포내 생명현상을 표현하는 신호전달패스웨이의 정보는 계층적인 구조로 존재하고 있음을 나타내고 있는 것이다.

3. KEGG와 메디컬패스웨이의 병합

KEGG에서 인간의 알츠하이머병, 노화(aging), 암, 염증, 항염증관련약물 등 몇 개를 선택하여 신호전달패스웨이와 메타정보를 크롤러로 자동 수집하고, SBML(The Systems Biology Markup Language)로 표준화 하였다[5]. 이러한 질병정보 중심의 메디컬패스웨이를 기반으로 신호전달의 패스웨이와 패스웨이를 연결하여 하나의 계층적 구조로 네트워크를 표현하는 병합 시스템을 개발 하였다.

III. 결과

기존의 신호전달패스웨이는 단편적 구조로 정보를 제공하기 때문에 세포내의 생명현상을 전체적으로 이해하는 어려움의 단점을 해결하기 위해 신호전달패스웨이들을 연결해서 하나의 그림으로 볼 수 있도록 패스웨이 병합 시스템을 개발하였고, 그 결과 아래의 그림들을 확인할 수 있었다. 그림2.는 KEGG의 알츠하이머병(hsa05010 pathway)의 신호전달패스웨이와 하위 신호전달패스웨이들을 병합하여 나타낸 결과이다.

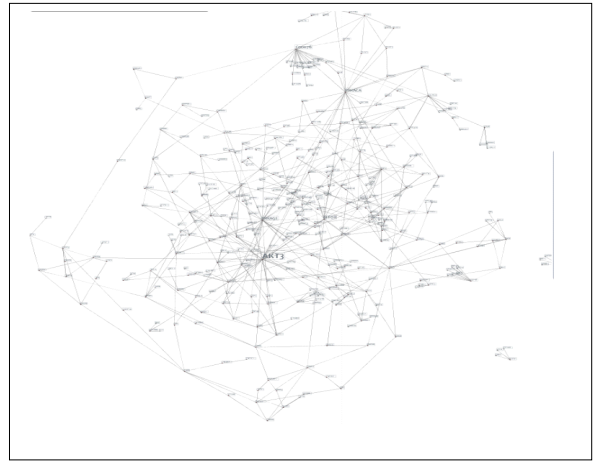


▶▶ 그림 2. 알츠하이머병 패스웨이 병합

그리고, 그림3은 알츠하이머병과 동맥경화 약물중의 하나인 로바스타틴의 하위정보를 포함하는 신호전달패스웨이들을 병합하여 형성한 패스웨이의 네트워크를 구축 하였다.

그림2, 그림3.에서와 같이 형성된 패스웨이의 네트워크는 알츠하이머병에 대한 새로운 신호전달 모델로 Cap3와 mTOR, Akt 단백질이 주요한 허브 단백질 역할을 수

행하는 것으로 나타났다.



▶▶ 그림 3. 알츠하이머병과 로바스타틴의 패스웨이 병합

이러한 결과는 기존 연구에서도 로바스타틴이 신경세포보호에 관여하고 있음을 보고한 논문을 통해 검증할 수 있었으며, 향후 관련된 세부적인 메커니즘연구에 모델로 활용될 가능성을 제시하였다[6].

IV. 결론

본 연구는 인간의 알츠하이머병 및 노화관련 신호전달 패스웨이의 단편적인 정보를 IT기술을 활용하여 패스웨이를 병합하는 시스템을 개발하여, 트리형식의 계층적 구조 갖는 패스웨이의 네트워크를 표현 하는 병합 시스템을 개발 하였다. 또한 알츠하이머 질병의 신호전달패스웨이 정보를 통합하고 KEGG와 문헌분석을 통한 신호전달 네트워크를 병합하여 새로운 알츠하이머 질병의 모델을 제시하고자 하였다. 기반기술을 통해 향후 다양한 질병의 메커니즘연구에 활용될 가능성을 제시한다.

■ 참고 문헌 ■

- [1] Joanna L.Richens etc., "Reverse engineering of Alzheimer's disease based on biomarker pathways analysis", *Neurobiology of Aging*, 1-10, 2014.
- [2] Eungdamrong NJ, Lyengar R., "Modeling cell signaling networks", *Biol Cell*, 96(5), 335-362, 2004.
- [3] KEGG <http://www.genome.jp/kegg/>
- [4] 도진환, 정은아., 시스템생물학의 기초, 아진출판사.
- [5] 서동민 외. 바이오 패스웨이 다차원 분석 시스템 개발, 한국콘텐츠학회논문지, 제14권, 제11호, 2014.
- [6] Amalia M Dolga et al., "Lovastatin Induces Neuroprotection Through Tumor Necrosis Factor Receptor 2 Signaling Pathways", *Journal of Alzheimer's Disease*, 13, 2, 111-122, 2008.

* 본 연구는 한국과학기술정보연구원의 [초고성능 컴퓨팅 기반의 건강한 고령사회 대응 빅데이터 기술 개발 (K-15-L03-C02-S02)]과 한국연구재단의 [여성과학기술인 R&D경력복귀지원사업]으로부터 지원받아 수행된 연구이다.