

## 생물정보학기반 치쿤구니아 바이러스 항원결정부위의 예측 Prediction of Epitope for Chikungunya Virus based on Bioinformatics

이지 후, 김 학 용  
충북대학교

Jihoo Lee, Hak Yong Kim  
Chungbuk National University

### 요약

치쿤구니아열은 치쿤구니아 바이러스(chikungunya virus)에 감염된 매개 모기(열대숲모기 및 흰줄숲모기)에 물려 감염되는 급성 열성 질환으로 잠복기가 짧고 치료제가 없기 때문에 조기 진단이 매우 중요한 급성전염병이다. 아열대기후로 진입하는 우리나라에서도 흰줄숲모기가 자주 발견되기 때문에 이 질병으로부터 결코 자유롭지가 않다. 치쿤구니아 바이러스 감염을 진단하기 위한 진단키트를 개발하기 위해 먼저 타깃 유전자 부위 선정이 매우 중요하다. 본 연구에서는 생명정보학을 기반으로 이 바이러스만을 검출할 수 있는 epitope를 예측하고자 한다. 이 바이러스의 capsid 유전자를 찾고 유사한 바이러스의 유전자들과 multiple alignment를 수행하여 이 바이러스만이 가지고 있는 독특한 부위를 추출하였다. 이후 ProtScale Tool 프로그램으로 선택한 단백질의 친수성(hydrophilicity), 접근성(accessibility), 유연성(flexibility), 회전( $\beta$ -turns) 등의 특성을 모두 만족하는 부위를 선별하여 진단키트 제작을 위한 epitope를 제시하고자 한다.

## I. 서론

치쿤구니아열(Chikungunya fever)은 모기를 매개로 전파되는 열성질환으로서 치쿤구니아 바이러스(Chikungunya virus; CHIKV)에 의해 감염된다. 현재까지 가용할 만한 백신이나 치료제가 없기 때문에 조기 진단이 매우 중요하다. 치쿤구니아열은 바이러스의 분포지역이 텡기열과 상당부분 겹치고 있고 이를 매개하는 모기종 또한 동일하다는 점에서 한 지역 내에서 두 질환이 동시에 창궐할 가능성이 크다. 더욱이 환자의 진단에 있어서는 텡기열 및 일본뇌염과 거의 비슷한 임상증상(고열, 근육통, 발진)을 보이고 있어 조기 감별진단이 절대적으로 필요한 실정이다.

현재 항원결정부위(epitope) 예측 분석 도구의 개발은 유럽과 미국을 중심으로 활발히 이루어지고 있다. 각 분석도구의 결과는 각 알고리즘의 특징과 목적에 따라 차이가 나타난다. 따라서 본 연구에서는 치쿤구니아 바이러스에만 특이적인 항원부위를 선별하기 위해 치쿤구니아 바이러스 감염증과 비슷한 임상증상을 보이는 유사한 바이러스 유전자들과 multiple alignment를 수행하여 이 바이러스만이 가지고 있는 독특한 부위를 추출하고, 친수성(hydrophilicity), 접근성(accessibility), 유연성(flexibility), 회전( $\beta$ -turns) 등을 분석하여 특이 항원결정부위를 선별하였다.

## II. 본론

### 1. 유전자 서열 추출 및 분석

치쿤구니아 바이러스, 텡기바이러스 및 일본뇌염 바이러스의 유전자 정보들은 NCBI에서 수집하였고, 친수성, 접근성, 유연성, 회전 특성은 ExPASy ProtScale (<http://web.expasy.org/protscale/>)을 이용하여 분석하였다.

### 2. 연구방법 및 연구결과

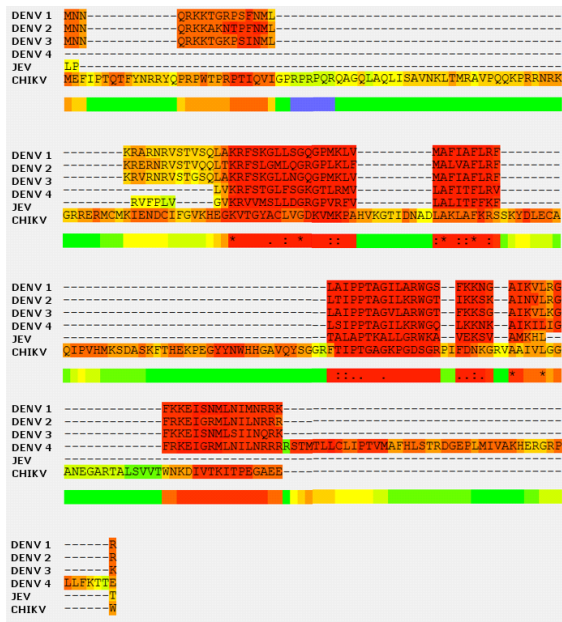
문헌조사를 통해 진단을 위한 타깃 단백질은 외부경로와 직접적으로 상호작용하거나 환자의 혈액에 높은 농도로 존재해야하기 때문에 치쿤구니아 바이러스의 경우 외피 단백질이 진단에 중요한 마커로 사용될 가능성이 높다는 것이 보고되었다. 치쿤구니아에 특이적인 서열을 선별하기 위해 치쿤구니아 바이러스와 임상증상이 비슷한 일본뇌염 바이러스와 텡기 바이러스의 외피 단백질에 대한 아미노산서열을 이용하여 multiple alignment를 수행하였다. 이 바이러스들은 16-28, 120-138, 149-157, 201-231, 245-258번 서열에서 유사성을 보였으며, 81%의 상동성이 있었다(그림1).

항원결정부위는 수용성의 항체와 직접 결합하기 때문에 친수성(hydrophilicity) 잔기가 차지하는 비율이 높은 부분에 존재할 가능성이 있으며, 면역계가 쉽게 인지할 수 있도록 노출(accessibility)되어 있어야한다. 또한 긴 선상의 폴리펩티드 단백질이 전형적인 구상(globular form)을 형성하기 위해서는 이들 표면들에 사슬의 방향전환을 요구하는데, 이러한 완전한 방향전환에는 회전(beta-turn)이 동반되며 이 부분에서 유연성(flexibility)이 나타난다 [1, 2]. 이 같은 특성을 모두 만족하는 부위를 선별하기 위하여 인터넷상의 ProtScale tool 프로그램을 통해 항원

결정부위를 분석하였다. 친수성 잔기가 높게 분포하며 회전하는 부위에 위치하고 접근성과 유연성이 높은 부분은 14-23, 29-38, 57-101, 159-172, 177-186번째 아미노산 서열부위였다(그림2, 표1). 14-23번째 서열은 뎅기 바이러스 및 일본뇌염 바이러스와 상동성이 있는 서열이기 때문에 항원결정부위 후보군에서 제외하였다. 또한 진단을 위한 펩티드 합성의 경우 아미노산 길이가 10~15 mer 이기 때문에 5 mer 씩 겹치게 하여 최종적으로 치쿤구니아 바이러스에만 특이적인 10개 후보군을 선별하였다. 각 후보군은 아래의 식을 이용하여 우선순위를 부여하였다.

$$E_p = \frac{\sum_{k=l}^n (0.15 \cdot t_l + 0.3 \cdot a_l + 0.4 \cdot h_l + 0.15 \cdot f_l)}{n-l+1}$$

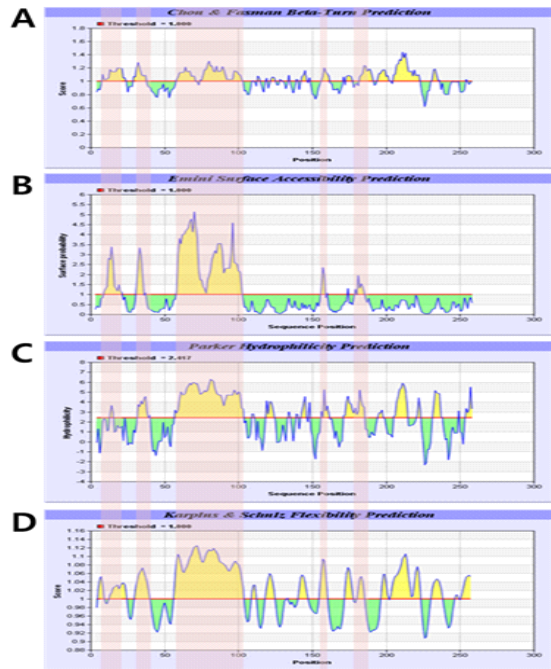
t;  $\beta$ -turn score, a; accessibility score, h; hydrophilicity score, f; flexibility score, l; start position, n; end position



▶▶그림 1. 뎅기 바이러스, 일본뇌염 바이러스 및 치쿤구니아 바이러스 외피 단백질의 multiple alignment 결과

표 1. 치쿤구니아 바이러스에 특이적인 항원결정부위

Rank	Start Position	End Position	Peptide	Peptide Length	Score (E <sub>p</sub> )
1	62	76	RRNRKKNKQKQKQQA	15	3.578
2	57	71	PQQKPRNRKKNKQK	15	3.412
3	82	96	NQKKQPPKKPAQKK	15	3.159
4	77	91	PQNNNTNQQKPPKKK	15	3.149
5	67	81	NKKQKQKQAPQNNNT	15	3.112
6	87	101	PPKKKPAQKKKPPGR	15	3.016
7	72	86	QKQAPQNNNTNQQKQ	15	2.723
8	29	38	GPRPRPQRQA	10	2.043
9	177	186	KFTHEKPEGY	10	1.984
10	159	172	KYDLECAQIPVHMK	14	1.037



▶▶그림 2. 항원부위 예측 결과

A; 회전( $\beta$ -turns), B; 접근성(accessibility), C; 친수성(hydrophilicity), D; 유연성(flexibility)

### III. 결론

국내에 치쿤구니아열을 매개할 수 있는 흰줄숲모기가 전국에 서식하고 있어 주의가 필요하며, 유사 질환인 일본뇌염 및 뎅기열과의 감별진단 등 지속적인 감시와 관리 조치가 필요하다. 하지만 현재 치쿤구니아 바이러스에 대한 연구가 미비한 상태이며 조기진단을 위한 진단 키트가 없다. 따라서 본 연구에서는 생물정보학을 기반으로 치쿤구니아 바이러스에만 특이적인 항원결정부위를 선별하였다. 이러한 실험을 통해 발굴된 peptide나 domain은 진단 시약 및 백신개발에 활용될 수 있을 것으로 예상된다. 또한 현재까지 알려진 항원결정부위 예측도구의 결과 및 정확성은 알고리즘의 특징에 따라 차이가 있지만, 이들의 장점을 취합하여 복합적으로 분석하고 적용한다면 효율적이고 높은 정확성을 나타낼 것으로 사료된다.

### 참고 문헌

[1] Hopp TP, Woods KR, "Prediction of protein antigenic determinants from amino acid sequences" Proc Natl Acad Sci USA, 1981, 78:3824-3828.  
 [2] Emini EA, Hughes JV, Perlow DS, Boger J, "Induction of hepatitis A virus-neutralizing antibody by a virus-specific synthetic peptide" J Virol 1985, 55:836-839.