

단백질 네트워크 기반 골다공증 진단을 위한 핵심 모듈 확정

Identification of core modules for diagnosis of the osteoporosis based on protein network

진혜정, 이지후, 김학용
충북대학교

Hye Jeong Jin, Jihoo Lee, Hak Yong Kim
Chungbuk National University

요약

노령화 사회와 함께 대두된 골다공증을 가정에서 저렴하고도 손쉽게 조기 진단할 필요성이 대두되고 있다. 본 연구에서는 네트워크 기반 골다공증을 손쉽게 진단하기 위해 관련 단백질을 추출하고 네트워크로부터 핵심 모듈을 찾아 조기 진단키트의 타겟을 제공하고자 하였다. 먼저 골다공증 관련 유전자를 OMIM database로부터 추출하고 HPRD로부터 단백질 상호작용 정보를 추가하여 골다공증 관련 단백질 네트워크(1,594 노드 및 2,160 링크)를 구축하였다. 네트워크상 Degree가 높은 단백질을 선별하고, 복잡한 네트워크를 단순화하는 알고리즘인 MCODE를 사용하여 핵심 모듈을 추출하여 핵심 단백질을 확보하였다. 또한 네트워크 자체를 KEGG PATHWAY에 적용시켜 골다공증 관련 단백질의 경로 중심의 핵심단백질을 추출하였다. 이러한 연구 결과를 비교하여 공통적으로 나타나는 핵심 단백질을 타겟으로 골다공증을 손쉽고 간편하게 조기 진단할 수 있는 살마리를 제공하고자 한다.

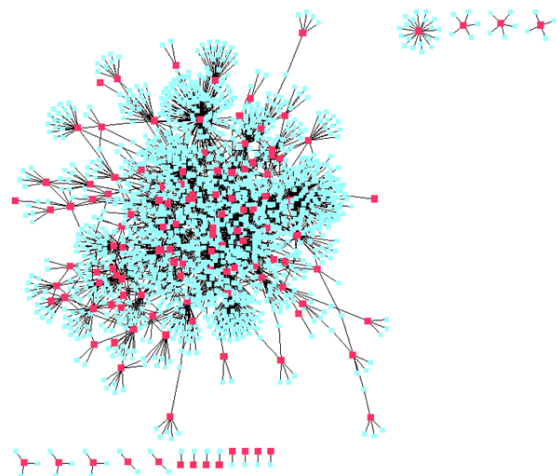
I. 서론

현재 의학발달과 생활환경의 개선 등으로 인간의 수명이 연장됨에 따라 노령화 사회로 진행되어가는 시점에서 다양한 질병이 발생 가능하지만 노인성 질병에 대표되는 골다공증에 주의를 기울여야 한다[1-2]. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 정의에 의하면 골다공증은 골량의 감소와 미세 구조의 이상을 특징으로 하는 전신적인 골격계 질환으로, 결과적으로 뼈가 약해져서 부러지기 쉬운 상태가 되는 질환으로 알려져 있다 [1]. 우리의 몸을 이루고 있는 뼈는 평생 동안 지속적으로 변하는 장기로 1년마다 10%의 뼈가 교체되고 10년이 지나면 우리 몸의 뼈는 모두 새로운 뼈로 교체된다. 20대에서 30대 까지 골밀도가 가장 높고 그 이후로는 조금씩 감소하다가 노년기에 이르면 뼈의 생리적인 노화현상이 일어나서 영양분, 호르몬, 활동의 감소 등 여러 가지 변화와 특히 여성의 경우 폐경 첫 5년간 급속도로 골밀도가 약해진다[1]. 이처럼 골량과 골밀도가 낮아져 골절 위험이 높아지는 질환 골다공증 진단을 가정에서 손쉽게 조기 진단하기 위해 골다공증 관련 유전자를 추출하여 네트워크 및 경로 중심을 파악하여 조기 진단 키트 제작을 위한 타겟 핵심 단백질을 파악하고자 한다.

II. 본론

1. 골다공증관련 단백질 네트워크 구축

OMIM database로부터 골다공증 관련 유전자 175개를 추출하였다. 이 유전자들을 HPRD로부터 단백질 상호작용 정보를 추가하여 골다공증 관련 단백질 네트워크를 구축한 후, CYTOSCAPE 프로그램을 이용하여 시각화하였다(그림 1). 1,594개의 노드와 2,160개의 링크로 이루어진 복잡한 네트워크가 형성되었고, 이 네트워크로부터 Degree가 높은 순위 10개를 선별하여 골다공증 핵심 단백질 후보자로 선별하였다(표 1).



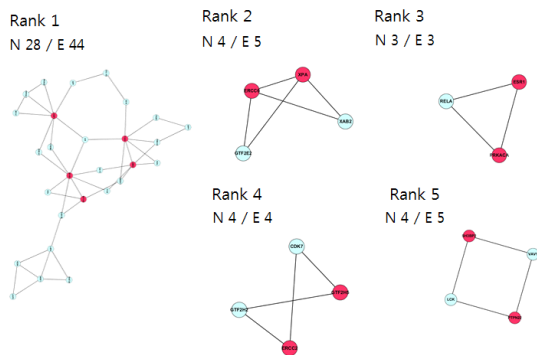
▶▶ 그림 1. 골다공증 관련 단백질 상호작용 네트워크

표 1. 골다공증 네트워크의 단백질 degree 순위

순위	Protein	Degree
1	ESR1	188
2	PRKACA	145
3	CASP3	130
4	STAT3	101
5	TRAF6	90
6	NFkB1	72
7	HRAS	69
8	PTK2B	67
9	FLNA	62
10	BTK	56

2. 핵심 모듈 파악

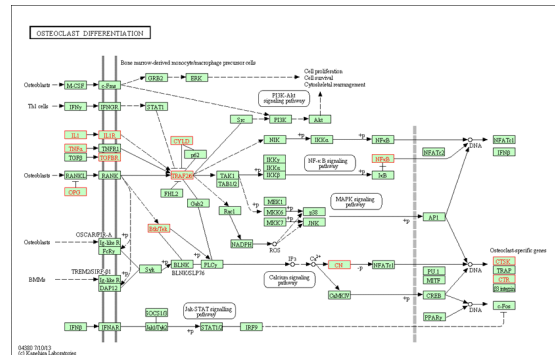
복잡한 네트워크를 단순화하는 MCODE 알고리즘을 이용하여 핵심 모듈을 파악하였다. Rank에 따른 5개의 모듈을 추출하였으며(그림 2), 모듈에 포함되는 단백질들 중에서 골다공증과 관련 있는 13개의 단백질 LMNA, NFkB1, NOTCH1, FLNA, CASP3, ERCC6, XPA, ESR1, PRKACA, ERCC2, GTF2H5, SH3BP2, PTPN22를 확보하였다.



▶▶ 그림 2. 골다공증 단백질 핵심 모듈
(closed circle은 골다공증 관련 단백질)

3. 경로중심의 핵심 단백질 파악

KEGG pathway를 통하여 경로중심의 핵심단백질을 선별하였다. 골다공증과 관련있는 파골세포 분화 경로(Osteoclast differentiation pathway)는 골조직의 파괴 및 흡수가 진행되는 경로로서 이 경로에서 가장 많은 상호작용을 하는 단백질은 TRAF2, TRAF6이었다. 우리는 이를 pathway hub라고 명명하였다. 또한 데이터 기반으로 추출한 골다공증 관련 유전자 175개를 KEGG pathway에 적용시킨 결과 13개의 단백질(IL1, IL1R, TNF α , TGFBR, OPG, CYLD, TRAF2, TRAF6, BTK, CN, NFkB, CTSK, CTR)들이 파골세포 분화 경로(Osteoclast differentiation pathway)에 연관성이 있었다(그림 3).



▶▶ 그림 3. 골다공증 단백질 파골세포 분화 경로사

4. 연구결과 분석

네트워크 분석, MCODE를 이용한 핵심 모듈 파악, KEGG Pathway 분석과 같은 3가지 연구 방법을 통해 얻은 결과를 분석하여 공통적으로 포함되는 단백질들을 파악하였다. 각각의 연구방법에 따른 결과에 모두 포함되는 단백질로는 NFkB였으며, 이 외 2가지 연구 방법 결과에 포함되는 단백질로는 BTK, CASP3, ESR1, FLNA, PRKACA, TRAF6이 선별되었다. 이러한 2가지 이상 공통적인 특성을 가진 7개의 단백질을 골다공증 target 핵심 단백질로 선별하였다.

Ⅲ. 결론

진단을 위한 바이오마커는 환자의 혈중이나 체액에 다량으로 존재하여야 하며, 외부경로와 직접적으로 작용하여야 한다. 따라서 우리는 골다공증 진단 키트 제작에 기반이 될 핵심 단백질을 선별하기 위해 여러 가지 연구방법으로 접근하여 target 핵심 단백질을 발굴하였다. 향후 생화학 실험 연구에서는 앞에서 예측한 7개의 단백질 중에서 골다공증 환자의 혈액이나 체액에서 특이적으로 존재하는 단백질의 양을 우선 실험적으로 점검할 예정이다. 혈액이나 체액에 다량 존재하는 단백질을 선별하여 대장균에서 대량 발현 할 것이며 필요하다면 단백질을 중 일부 부위를 절단하여 사용할 것이다. 본 연구실에서 구축된 신속 진단 키트 시스템(Rapid Diagnosis Test, RDT)을 이용하여 진단 키트를 개발할 것이다.

■ 참고 문헌 ■

- [1] Ye-soo Park MD, "Diagnosis and treatment of osteoporosis", J Korean Med Assoc 2012 November; 55(11): 1083-1094 pISSN: 1975-8456 eISSN: 2093-5951
- [2] <골다공증백과> 저자 김영설 외, 서음출판사