

생물정보학 기반 암세포 내 DNA 복구 저해를 위한 최적 단백질 도메인 선정

Selection of optimal protein domains for DNA repair inhibition in cancer cells based on bioinformatics

조시향, 김학용
충북대학교

Si Hyang Jo, Hak Yong Kim
Chungbuk National University

요약

최근 DNA 복구 기작 저해가 암 전이를 억제한다는 연구결과가 발표되었다. 이번 연구에서는 DNA 복구 기작을 효율적으로 저해시킬 수 있는 단백질을 선정하고자 했다. 먼저 HPRD에서 59개의 DNA repair 단백질 정보를 얻고 각각의 도메인 정보를 추출하였다. 이 단백질과 상호작용하는 단백질을 KEGG로 부터 추출하고 추출한 단백질의 도메인 정보는 HPRD에서 얻었다. Cytoscape를 통하여 DNA 복구 단백질 상호작용 단백질 도메인의 네트워크를 시각화하였다. 네트워크 상에서 보존적이며 핵심적인 단백질 후보 및 도메인 후보를 선정 하였다. KEGG에서 제공하는 암의 경로(pathways in cancer)을 이용하여 후보의 적용 가능성을 확인하였다. 선정된 최종 후보들은 향후 암 전이 억제에 사용될 수 있는 타겟이 될 수 있을 것으로 기대한다.

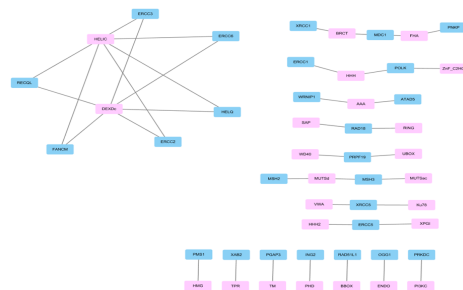
I. 서론

암의 전이란 암세포가 처음 발생한 부위를 떠나 다른 장기로 이동하여 성장하는 것을 말한다. 이렇게 암세포의 전이 시 좁은 세포와 세포 사이를 통과할 때 받게 되는 높은 압력 때문에 핵막이 파열되고, 핵막속의 DNA가 세포질로 노출되면서 DNA에 double strand break가 일어나게 된다[1, 2]. 또한 그렇게 손상된 DNA를 치유할 수 없도록 복구에 관련된 유전자의 발현을 억제할 수 있는 siRNA를 처리할 경우 암세포가 사멸하게 된다[1]. 따라서 이번 연구에서는 암의 DNA 복구 기작을 저해할 수 있다면 전이를 억제할 수 있을 것이라 가정하고 DNA 복구 기작의 핵심 단백질을 찾아 효율적으로 저해할 수 있는 타겟을 선정하고 그에 관한 약물후보를 찾아보았다.

II. 본론

1. DNA 복구 단백질의 도메인 정보 추출

HPRD(Human Protein Reference Database)에서 59개의 DNA 복구 단백질을 추출한 후 각각의 도메인 정보를 확인하였다. 총 59개의 단백질 중 도메인 정보를 얻을 수 있는 단백질은 25개였고, cytoscape를 이용해 단백질 간의 도메인의 공통성을 시각화 하였다(그림1).



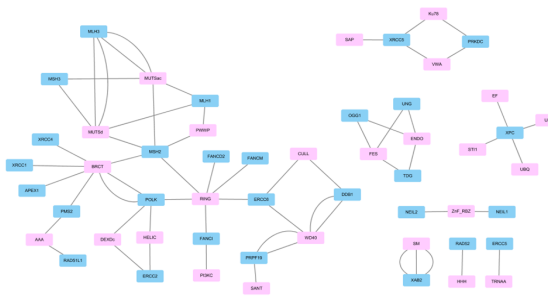
▶▶ 그림 1. DNA 복구 단백질이 가지는 공통 도메인 파악 노드 : DNA 복구 단백질(25개), 분홍 노드 : 도메인 종류(25개)

그 결과 HELIC과 DEXDc 도메인이 각각 링크가 6개씩으로 DNA 복구 단백질들에서 가장 공통적으로 나타나는 도메인으로 선정되었다.

2. DNA 복구 단백질과 상호작용 하는 단백질 정보 추출

DNA 복구 단백질과 상호작용하는 단백질의 정보를 얻기 위해 KEGG pathway를 이용하였다. 총 59개의 DNA 복구 단백질 중 pathway 정보가 있는 단백질은 35개를 확인하였으며 pathway는 22종류가 확인되었다. 따라서 이를 바탕으로 DNA 복구 단백질과 상호작용하는 단백질 리스트를 얻고, 그 도메인 정보를 확인하였다. 그런 뒤 cytoscape를 이용해 DNA 복구 단백질과 상호작용하는 단백질의 도메인은 각각 파랑과 분홍색의 노드로 표시하였고, 그 사이를 잇는 링크의 경우 DNA 복구 단

백질과 상호작용하는 단백질을 나타낸다(그림2). 그 결과 DNA복구 단백질과 상호작용하는 단백질이 가장 많이 가지는 도메인은 BRCT 도메인이고, 그 뒤로는 RING 도메인이 두 번째로 많음을 확인할 수 있었다. BRCT 도메인의 경우 breast cancer susceptibility protein의 C_terminal 도메인으로 DNA 손상을 인지하여 cell cycle checkpoint의 기능을 한다.



▶▶ 그림 2. DNA 복구 단백질과 상호작용하는 단백질 도메인의 관계

파랑 노드 : DNA 복구 단백질(28개), 분홍 노드 : 상호작용 단백질의 도메인(25개), 링크 : 상호작용 단백질(62개)

표 1. DNA 복구 단백질과 상호작용 단백질의 도메인

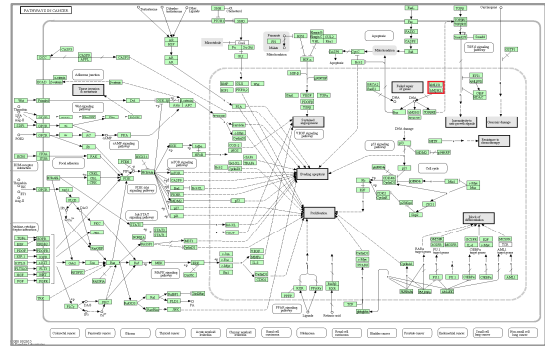
순위	상호작용 단백질의 도메인	상호작용 단백질 수	DNA 복구 단백질
1	BRCT	7	APEX1, MSH2, PMS2, POLK, XRCC1, XRCC4
2	RING	6	ERCC6, FANCI, ANCD2, FANCM, MSH2, POLK
3	MUSTSd	5	MLH1, MLH3, MSH2, MSH3
3	MUTSac	5	MLH1, MLH3, MSH2, MSH3
3	WD40	5	DDB1, PRPF19

[표 1]과 같이 순위의 상위에 위치하면서, 가장 많은 상호작용 단백질을 가지는 DNA 복구 단백질은 각각 5개의 단백질들과 상호작용하는 MSH2와 POLK4임을 확인할 수 있었고, 두 번째로는 MLH3가 4개의 상호작용 단백질을 가지는 것을 확인하였다. MSH2와 MLH3의 경우 DNA의 mismatch를 인지하는 역할을 한다. POLK4의 경우 Polymerase DNA kappa라는 의미로 DNA의 복구 시 DNA를 합성하는 역할을 한다.

3. 사람의 암 경로에서의 후보 적용 가능성 확인

KEGG에서 제공하는 사람의 암 경로를 이용하여 선정된 후보의 적용 가능성을 확인해 보았다. 그 결과 POLK2의 경우 암의 경로를 따르지 않음을 확인할 수 있었고, 나머지 MSH2와 MLH3의 경우 암에서도 마찬가지로 DNA repair에 관련되어 있었다(그림3). 따라서 DNA 복구 기작을 효율적으로 저해하여 암의 전이를 억제할

수 있는 단백질 후보는 MSH2와 MLH3로 선정되었다.



▶▶ 그림 3. Pathways in cancer (human)
빨간 박스 : MSH2, MLH3

4. 최종 도메인 및 단백질 선정과 약물의 확인

Therapeutic Target Database(TTD)를 이용하여 최종 선별된 도메인과 단백질의 약물 후보를 확인하였다.

표 2. TTD에서 제공하는 후보 단백질 정보

단백질	TTD ID	약물
MSH2	TTDR00809	없음
MLH3	TTDI02598	없음

그 결과 후보 단백질을 타겟으로 하는 약물은 아직까지 개발되지 않았기 때문에 아주 강력한 후보군이 될 수 있을 것으로 판단된다.

III. 결론

이번 연구에서는 DNA repair system을 효율적으로 저해시킬 수 있는 단백질 및 도메인을 선정하여 암 전이 억제에 효율적으로 저해할 수 있는 타겟을 찾고자 하였다. HPRD와 KEGG를 통해 단백질들의 도메인 정보와, 상호 작용 하는 단백질의 도메인 정보들을 얻었고, cytoscape를 통해 시각화를 진행하였고, 사람의 암 경로에서의 후보 적용 가능성을 확인하였다. 그 결과 중요 도메인으로는 HELIC과 DEXDc가 선정되었고, 중요 단백질로는 MSH2와 MLH3가 선정되었다. 현재 후보 단백질을 직접적으로 저해하는 약물은 밝혀져 있지 않지만, 이는 향후 암 전이 억제 약물 개발에 타겟이 될 수 있을 것으로 기대한다.

■ 참고 문헌 ■

[1] C.M. Denais et al., "Nuclear envelope rupture and repair during cancer cell migration", Science 10.1126/science .aad 7297, 2016
 [2] M. piel et al., "ESCRT III repairs nuclear envelope ruptures during cell migration to limit DNA damage and cell death", Science 10.1126/science .aad7611 , 2016