

# 감염경로 탐색을 위한 사람 및 뎅기 바이러스 단백질 상호작용 네트워크 분석

## Analysis of Human and Dengue Viral Proteins Interaction Network for Understanding Viral Pathogenesis

이 지 후, 김 학 용  
충북대학교

Jihoo Lee, Hak Yong Kim  
Chungbuk National University

### 요약

바이러스는 RNA나 DNA의 유전물질과 그것을 둘러싸고 있는 최소한의 단백질들만으로 구성되어 있기 때문에 바이러스가 증식하기 위해서는 숙주세포에 침투하여 전적으로 숙주의 복제 기구를 이용해야만 한다. 하지만 아직까지 뎅기 바이러스의 감염 및 복제 기전은 명확하게 밝혀지지 않았다. 이에 본 연구에서는 바이러스의 감염 및 복제기전에 대한 유용한 정보를 도출하기 위하여 사람 단백질과 뎅기 바이러스 단백질의 상호작용(Hu-DV PPI) 네트워크를 분석하였다. 우선 문헌조사를 통하여 실험적으로 검증된 뎅기 바이러스 단백질(9개)과 상호작용하는 사람 단백질(149개)을 추출하였으며, 이 정보를 이용하여 사람-뎅기 바이러스 단백질 상호작용 네트워크를 구축하였다. 이 네트워크를 기반으로 바이러스 감염 전/후의 네트워크 구조 및 특성을 분석하였으며, 이 정보를 바탕으로 감염경로를 탐색하였다.

## I. 서론

바이러스는 자신의 유전물질과 최소한의 단백질들로만 구성되어 있으며, 생존에 필요한 모든 효소를 가지고 있지 않기 때문에 독립적인 생활이 불가능하다. 따라서 바이러스가 증식하기 위해서는 숙주에 침투하여 그들의 효소와 같은 기능을 하는 단백질들을 이용해야만 한다. 세포 내의 단백질들은 각각 서로 다른 분자를 인지할 수 있고, 적절한 상황에서 서로 결합해 공동 작업을 펼치기 때문에 단백질들이 어떠한 역동적인 기능을 하는지, 이들이 질병과 어떻게 관련되어 있는지를 밝히려면 단백질 사이의 상호작용(PPI)을 규명해야한다. 그러므로 사람의 단백질과 바이러스의 단백질간의 상호작용(Hu-DV PPI)에 대한 규명은 바이러스 증식과 질병 발현에 중요한 요인을 파악하는 도구가 될 수 있다.

본 연구에서는 아직까지 감염 및 복제 기전이 명확하게 밝혀지지 않았지만, 매년 5천 만 명 이상을 감염시키고 이중 2만 명 이상을 사망에 이르게 하는 뎅기 바이러스의 감염경로에 관한 유용한 정보를 도출하기 위하여 사람 단백질과 뎅기 바이러스 단백질의 상호작용 네트워크를 분석하였다.

## II. 본론

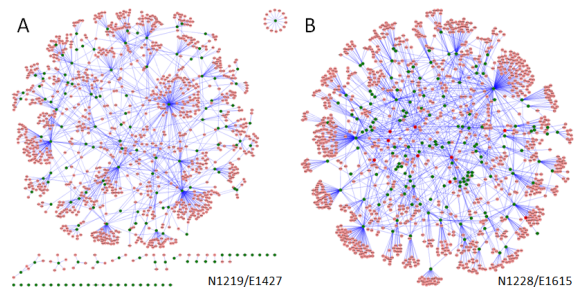
### 1. 단백질 상호작용 정보 추출

뎅기 바이러스 단백질(9개)과 상호작용 하는 사람의 단백질(뎅기 바이러스 표적 단백질, 149개) 정보는 문헌 조사를 통하여 실험적으로 검증된 것만을 추출하였다<sup>1</sup>,

2. 또한 HPRD([www.hprd.org](http://www.hprd.org))로부터 단백질 상호작용 정보를 추출하여 Hu-DV PPI 네트워크를 구축하였다. 네트워크는 cytoscape([www.cytoscape.org](http://www.cytoscape.org))를 이용하여 시각화하였다.

### 2. 연구방법 및 연구결과

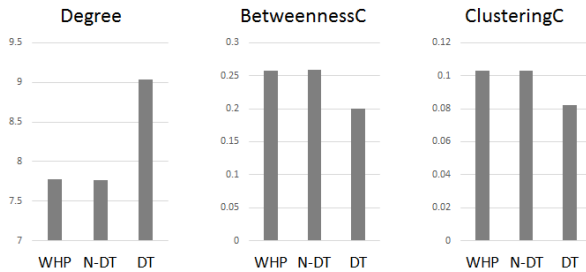
뎅기 바이러스 감염 전 뎅기 바이러스 관련 단백질 네트워크는 1,219개의 노드와 1,427개의 링크로 구성되어 있었고, 뎅기 바이러스 표적 단백질 149개 중 104개는 거대요소(giant component) 부분에 위치했으며 45개는 주변요소(peripheral component) 부분에 위치해 있었다 [그림 1A]. 감염 후에는 뎅기 바이러스 단백질들의 유입으로 인하여 주변요소 부분들이 거대요소 부분으로 연결된 네트워크 구조(노드 1,228, 링크 1,615)로 변화하였다.



▶▶ 그림 1. 뎅기 바이러스 감염 전(A)과 후(B)의 네트워크

뎅기 표적 단백질은 초록색,  
뎅기 바이러스 단백질은 붉은색으로 나타냄

네트워크 구조인자 중 연결수(degree)는 네트워크에서 하나의 노드가 다른 노드들과 직접적으로 연결되어 있는 정도를 나타낸다. Hu-DV PPI 네트워크에서 뎡기바이러스 표적 단백질(DT)들의 평균 연결수는 전체 단백질(WHP) 또는 표적이 아닌 단백질(N-DT)들의 평균보다 높게 나타났는데(그림 2), 이것은 뎡기 바이러스 표적 단백질이 다른 단백질들과 많은 상호작용을 하고 있음을 나타낸다. 뭉침 계수(clustering coefficient)는 네트워크를 구성하는 노드들이 서로 뭉쳐있는 정도를 나타내는 척도이며, 매개 중심성(betweenness centrality)은 네트워크 내 정보의 흐름을 측정할 수 있는 척도이다. 뎡기 바이러스 표적 단백질들은 뭉침 계수와 매개중심성이 비교적 낮은 편인데, 이는 이들이 연결수는 높지만 서로 얽혀 있지 않고 분산되어 있으며 이들을 통한 정보의 흐름이 느리다는 것을 의미한다.

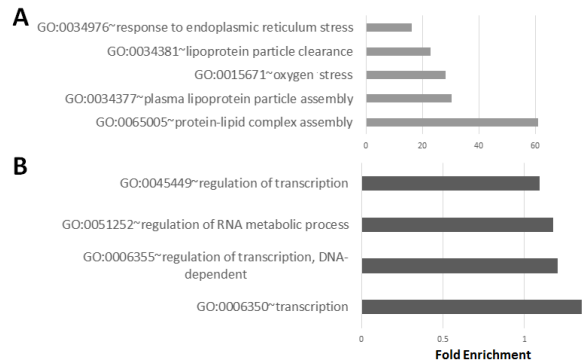


▶▶ 그림 2. Hu-DV PPI 네트워크의 구조인자 분석

[그림 3]은 뎡기 바이러스 표적들의 유전자 온톨로지 분석결과이다. 뎡기 바이러스 표적 단백질 149개 중 거대요소 부분에 위치한 104개 단백질들은 단백질-지질 복합체 형성 또는 지질단백질의 조립 등과 관련이 있는데, 이는 바이러스가 숙주 세포 내로의 침투, 세포 내에서 증식 후 조립 및 세포 밖으로의 방출과 관련 있는 것으로 생각된다. 또한 선행 연구들에 따르면 바이러스가 세포 항상성을 저하시켜 원활한 바이러스 증식을 유도한다는 것이 밝혀졌는데[3], 본 연구의 결과에서 뎡기 바이러스 표적 단백질들이 소포체 스트레스와 산화적 스트레스를 포함하는 다양한 스트레스 반응과 관련되어 있는 것으로 보아, 이로 인하여 세포 항상성에 매우 중요한 역할을 담당하는 미토콘드리아의 동역학(mitochondrial dynamics)에 변형을 일으켜서 바이러스 증식을 유도할 것으로 예측해 볼 수 있다.

네트워크 주변요소 부분에 위치한 45개 뎡기 바이러스 표적 단백질들은 대부분 유전자와 결합하는 기능을 갖거나 전사를 조절하는 기능을 담당하고 있다. 앞서 설명한 바와 같이 바이러스가 유전자를 증식하기 위해서는 반드시 숙주의 효소들을 이용해야만 하는데, 이때 이 단백질들을 이용할 것으로 판단된다. 또한 이들 단백질들은 감염 전 네트워크에서 다른 단백질들과 상호작용을 형성하지 않고 독립적으로 존재하는데(그림 1A), 이는 평상시에

는 작동을 하지 않다가 바이러스가 감염되면 작동을 하는 on/off 스위치 역할을 하는 것으로 가정해 볼 수 있다.



▶▶ 그림 3. 거대요소 부분(A)과 주변요소 부분(B)에 위치한 뎡기 바이러스 표적의 유전자 온톨로지 분석

### III. 결론

본 연구에서는 뎡기 바이러스의 감염 및 복제기전에 대한 유용한 정보를 도출하기 위해 사람 단백질과 뎡기 바이러스 단백질의 상호작용 네트워크를 분석하였다. 뎡기 바이러스는 증식을 위해 숙주의 항상성을 무너뜨리고, 숙주가 평상시에 사용하는 단백질 조립 시스템을 이용할 것으로 생각된다. 뎡기 바이러스 유전자의 전사는 숙주가 평상시에 사용하지 않는 단백질로서 바이러스 감염 시에만 작용하는 전사인자들을 이용할 것으로 예측하였다. 본 연구방법은 바이러스와 같은 외부 감염원에 대한 감염경로 뿐만 아니라 신약개발 또는 진단을 위한 바이오 마커 발굴에도 유용한 정보를 제공할 것이다.

### ■ 참고 문헌 ■

- [1] Mairiang D et al., "Identification of New Protein Interactions between Dengue Fever Virus and Its Hosts, Human and Mosquito", PLoS One, 2013, 8(1):e53535.
- [2] Khadka S et al., "A physical interaction network of dengue virus and human proteins", Mol Cell Proteomics, 2011, 10(12):1-16.
- [3] Mohsin Khanet et al., "Mitochondrial dynamics and viral infections", Molecular Cell Research, 2015, 2822-3.