

단백질 네트워크 기반 후성유전학적 암 발생 기전 예측 Prediction of epigenetic carcinogenesis based on protein network

진혜정, 이지후, 김학용
충북대학교

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

요약

DNA 염기서열 자체에는 변화가 없으나 크로마틴의 변형을 통하여 유전자의 발현 양상이 변하는 현상을 후성유전이라 한다. 최근에 이런 후성유전학적 변이가 암 발생과 밀접한 연관이 있는 것으로 알려졌다. 본 연구에서는 암 관련 단백질과 암 관련 후성유전 단백질 상호작용 네트워크를 통하여 암과 후성 유전적 관계를 분석하고자 하였다. 먼저 상호작용 네트워크를 기반으로 허브에 해당하는 히스톤 변형 단백질 20개를 추출하였다. 추출한 20개 단백질을 KEGG pathway에 적용하여 암 관련 단백질과의 상관관계를 분석하였다. 암 관련 단백질 발현양상을 확인할 수 있는 Expression Atlas로부터 발현이 증가하거나 감소하는 단백질을 분류하고, 발현 정보를 KEGG pathway 위에 있는 단백질에 적용함으로써 후성유전학적 암 발생 기전을 도출하였다.

I. 서론

최근 들어 사람의 성장, 노화, 질병 등과 같은 생명현상들이 오로지 선천적으로 얻어진 유전자 정보에 의해서만 결정되는 것이 아니라 유전자들이 어떻게 조절되고 발현하는지에 따라 달라질 수 있다는 후성유전이 각광받고 있다. 즉, 부모로부터 똑같은 DNA를 얻고 태어난 일란성 쌍둥이 일지라도 어떤 환경에 살고 어떻게 생활하느냐에 따라 서로 다른 유전형질을 지닐 수 있다[1]. 이처럼 유전자 발현을 조절하는 후성유전학적 기작에는 DNA 메틸화, 히스톤 변형과 비암호화 RNA에 의한 조절 등이 있으며 이러한 주요 기작들에 의한 후성유전적 변이가 암을 포함한 다양한 질환의 발병과도 연관이 있다고 알려져 있다. 여러 질병들 중에서도 암은 발생, 성장 및 전이 과정에서 매우 다양한 후성 유전적 변화가 일어나며 후성유전학 연구에 가장 좋은 질병모델로 이용되고 있다.

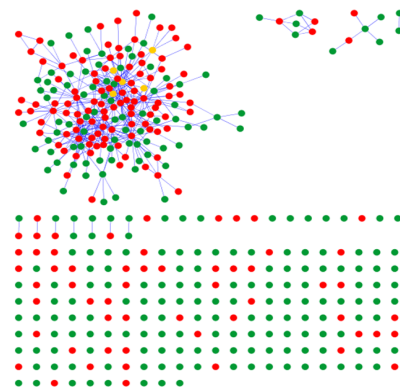
따라서 본 연구에서는 암과 관련된 단백질들과 암에서 후성유전적 변이가 일어나는 단백질들을 추출하여 네트워크 및 중심 경로를 분석하고 이들의 상관관계와 암 발생 기전을 예측하고자 한다.

II. 본론

1. 단백질 상호작용 네트워크 구축 및 분석

암 관련 단백질 171개를 HPRD (Human Protein Reference Database)로부터 추출하고, 암에서 특이적으로 히스톤 변형이 일어나는 단백질 251개를 HHMD

(Human Histone Modification Database)로부터 추출하였다. 이 단백질들의 상호작용 정보를 이용하여 암 관련 단백질과 히스톤 변형 단백질 네트워크를 구축한 후 Cytoscape 프로그램을 이용하여 시각화하였다(그림 1). 417개의 노드와 444개의 링크로 이루어진 네트워크가 형성되었고, 이 네트워크로부터 Degree가 높은 암 관련 히스톤 변형 단백질 20개를 선별하였다(표 1).



▶▶ 그림 1. 암 관련 단백질 상호작용 네트워크

빨강: 암 관련 단백질,
초록: 히스톤 변형 단백질,
노랑: 중복 단백질

2. 히스톤 변형 단백질 발현 양상 분석

앞서 추출한 허브에 해당하는 20개의 히스톤 변형 단백질들을 분석하기 위해 암 관련 단백질 발현 양상 데이터베이스인 Expression Atlas를 이용하여 발현이 증가

(up-regulation)하거나 감소(down-regulation)하는 단백질을 분류하였다(표1).

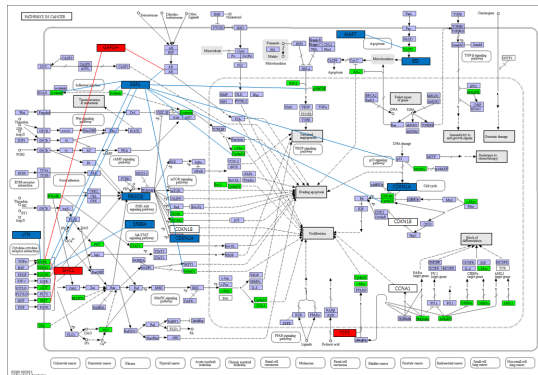
표 1. 암 관련 히스톤 변형 단백질 Degree 순위 및 발현양상

순위	Protein	Degree	발현양상
1	SHC1	22	Up
2	ESR1	20	Down
3	LYN	10	Down
4	CDKN1A	8	Down
5	TCF3	7	Up
6	RBL1	7	- *
7	CDKN1B	7	-
8	MDFI	6	Up
9	CCNA1	6	-
10	ACTB	6	Up
11	ERBB4	5	Down
12	RBL2	4	Down
13	PIK3CG	4	Down
14	PGR	4	Down
15	MEIS1	4	Down
16	MAPT	4	Down
17	GAPDH	4	Up
18	CTLA4	4	Up
19	BMPR2	4	Up
20	BID	4	Down

* : 암 종류에 따라 발현 양상이 달라짐

3. 경로 중심의 핵심 단백질 상관관계 파악

KEGG pathway를 통하여 도출한 암 경로(pathway in cancer)에서 핵심이 되는 암 관련 단백질을 파악한 후, 발현 양상을 분석한 히스톤 변형 단백질들의 정보를 추가하였다(그림 2). 그 결과 10개의 히스톤 변형 단백질(SHC1, ESR1, LYN, CDKN1A, TCF3, ERBB4, PIK3CG, MAPT, GAPDH, BID)들이 여러 개의 핵심 암 관련 단백질과 상관관계가 있음을 확인하였다.



▶▶ 그림 2. 암 관련 단백질-히스톤변형 단백질 상관관계 경로

초록: 암 관련 핵심 단백질,
빨강: 발현 증가 히스톤 변형 단백질,
파랑: 발현 감소 히스톤 변형 단백질

III. 결론

본 연구에서는 후성유전 요인 중 가장 중요한 역할로 알려진 히스톤 변형 단백질을 중심으로 암 관련 네트워크를 구축하고, 암 발생의 후성유전 핵심 단백질을 선별하였다. 그 후, 선별한 단백질들을 분석하고 암 중심 경로에 적용하여 후성유전학적 암 발생 관련 정보를 파악하였다. 향후 이를 중심으로 추가적인 암 연구가 진행되어진다면 생물학 및 의학 분야에 좋은 해결책을 제시할 것이다. 이처럼 후성유전학적 변화와 관련된 질환의 기작을 정확히 밝혀내면 해당 질병의 조기 진단 마커로 이용하거나 적합한 치료 가능성을 기대 할 수 있다.

■ 참고 문헌 ■

- [1] Kang Kyung Hoon, "Epigenetics: Understandings about DNA methylation in carcinogenesis", 2nd edition, Korea medical, Seoul, 2010.
- [2] Yan Zhang, "HHMD: the human histone modification database", Nucleic Acids Research, 2010, Vol. 38, Database issue, D149-154.