도메인 조합 기반 단백질-단백질 상호작용 확률 예측 틀

(A Domain Combination-based Probabilistic Framework for Protein-Protein Interaction Prediction)

한 동 수 † 서 정 민 †† 김 홍 숙 †† 장 우 혁 †††
(Dong-Soo Han) (Jung-Min Seo) (Hong-Soog Kim) (Woo-hyuk Jang)

요 약 최근 단백질 및 도메인과 관련된 방대한 양의 데이타들이 인터넷상에 공표되고 축적됨에 따라, 단백질 간의 상호작용에 대한 예측 시스템의 필요성이 제기되고 있다. 본 논문에서는 이러한 데이타를 이용하여 계산적으로 도메인 조합 쌍에 기반하여 단백질의 상호작용 확률을 예측하는 새로운 단백질 상호작용 예측 시스템을 제안한다. 제안된 예측 시스템에서는 기존의 도메인 쌍(domain pair)의 제약성을 극복하기 위하여 도메인 조합(domain combination)과 도메인 조합 쌍(domain combination pair)의 개념이 새롭게 도입하였다. 그리고 도메인 조합 쌍(domain combination pair 또는 *dc-pair*)을 단백질 상호작용의 기본 단위로 간주하고 예측을 시도한다. 예측 시스템은 크게 예측 준비 과정과 서비스 과정으로 구성되어 있다. 예측 준비 과정에서는 상호작용이 있는 것으로 알려진 단백질 쌍 집합과 상호작용이 없는 것으로 추정되는 단백질 도메인 쌍 집합으로부터 각각 도메인 조합 정보와 그 출현 빈도를 추출한다. 추출된 정보들은 출현 확률 배열(Appearance Probability Matrix 또는 AP matrix)로 불리는 배열 구조에 저장된다. 논문에서는 출현 확률 배열에 기반을 두어, 단백질-단백질 상호작용을 예측하는 확률식 PIP(Primary Interaction Probability)를 고안하고, 고안된 확률식을 이용하여, 상호작용이 있는 것으로 알려진 단백질 쌍 집합과 상호작용이 없는 것으로 추정되는 단백질 도메인 쌍 집합의 확률 값 분포를 생성시킨다. 예측 서비스 과정에서는 예측 준비 과정에서 얻어진 분포와 확률식을 이용하여 임의의 단백질 쌍의 상호작용 확률을 계산한다. 예측 모델의 유효성은 효모(yeast)에서 상호작용이 있는 것으로 보고된 단백질 쌍 집합과 상호작용이 없는 것으로 추정되는 단백질 쌍 집합을 이용하여 검증하였다. DIP(Database of Interacting Proteins)의 상호작용이 있는 것으로 알려진 효모 단백질 쌍 집합의 80%를 학습 집단으로 사용했을 때, 86%의 sensitivity와 56%의 specificity를 나타내어, 도메인을 기반으로 한 기존의 예측 시스템에 비해서 우월한 예측 정확도를 보여주었다. 이와 같은 예측 정확도의 개선은 본 예측 시스템이 상호작용의 기본 단위로 *dc-pair*를 채택한 점과 분류를 위하여 새롭게 고안하여 사용한 PIP식이 유효했던 것으로 판단된다.

키워드 : 단백질-단백질 상호작용, 도메인 조합, 도메인 조합 쌍, 예측 모델, AP matrix, Primary interaction probability

Abstract In this paper, we propose a probabilistic framework to predict the interaction probability of proteins. The notion of domain combination and domain combination pair is newly introduced and the prediction model in the framework takes domain combination pair as a basic unit of protein interactions to overcome the limitations of the conventional domain pair based prediction systems. The framework largely consists of prediction preparation and service stages. In the prediction preparation stage, two appearance probability matrices, which hold information on appearance frequencies of domain combination pairs in the interacting and non-interacting sets of protein pairs, are constructed. Based on the appearance probability matrix, a probability equation is devised. The equation maps a

† 종신회원 : 한국정보통신대학원대학교 공학부 교수
dshan@icu.ac.kr
†† 비 회 원 : 한국정보통신대학원대학교 공학부
jmseo@icu.ac.kr
kimkk@icu.ac.kr
††† 학생회원 : 한국정보통신대학원대학교 공학부
torajim@icu.ac.kr
논문접수 : 2003년 10월 11일
심사완료 : 2004년 4월 2일

protein pair to a real number in the range of 0 to 1. Two distributions of interacting and non-interacting set of protein pairs are obtained using the equation. In the prediction service stage, the interaction probability of a protein pair is predicted using the distributions and the equation. The validity of the prediction model is evaluated for the interacting set of protein pairs in Yeast organism and artificially generated non-interacting set of protein pairs. When 80% of the set of interacting protein pairs in DIP database are used as learning set of interacting protein pairs, very high sensitivity(86%) and specificity(56%) are achieved within our framework.

Key words : Protein-protein interaction, Domain combination, Domain combination pair, Prediction, model, AP matrix, Primary interaction probability

1. 서 론

인터넷을 통한 단백질 정보의 축적으로, 단백질-단백질 상호작용을 계산적으로 예측하는 것이 가능하게 되었다[1-3]. 단백질-단백질 상호작용을 실험을 통하지 않고 계산적으로 예측함으로써 기대할 수 있는 혜택은 다양하다. 첫째로 기대할 수 있는 장점은 낮은 가격에 대량의 단백질-단백질 상호작용 예측이 가능하다는 점이다. 또한 예측된 정보를 이용하여 생물학자들은 수많은 후보 단백질 중에 실험을 하지 않고도 어떤 단백질부터 실험에 착수할 것인지에 대한 우선순위 부여가 가능하게 된다. 또한 예측된 단백질 상호작용 정보들은 장차 미지의 단백질의 기능 예측에 기본적인 데이타로 활용될 수 있다[4].

단백질-단백질 상호작용을 계산적으로 예측하는 다양한 기법이 제안되고 있다[5-8]. 가공하지 않은 단백질 서열로부터 직접 단백질-단백질 상호작용에 영향을 끼치는 요소들을 발견하고 분석하는 것이 한 가지 접근 방법이며[9], 단백질의 구조나 물리화학적 특성을 분석함으로써 단백질 상호작용을 예측하는 방법도 알려져 있다[10].

도메인에 기반한 단백질-단백질 상호작용 예측도 또 하나의 접근 방법이 될 수 있으며, 현재 여러 연구진들에 의하여 활발히 연구되어지고 있다[5,8,11]. 대부분의 도메인 기반 단백질-단백질 상호작용 예측 모델들은 단백질-단백질 상호작용이 도메인-도메인 상호작용의 결과물이라는 추측에서 출발한다. 이 방법들은 단백질-단백질 상호작용 데이타로부터 도메인-도메인 상호작용 정보를 추측하고, 이를 토대로 단백질의 상호작용을 예측하는 것이 일반적이다. 그리고 도메인에 기반한 대부분의 기존 연구들은 계산의 편의상, 단백질의 상호작용이 독립적으로 발생하는 단일 도메인 쌍(single domain pair)의 결합에 의해 유발된다고 가정하고 있다. 그 결과 기존의 도메인에 기반한 단백질 상호작용 예측 기법의 예측 정확도가 높지 않은 것이 현실이다. 이와 같이 도메인에 기반한 단백질 상호작용 예측 기법이 낮은 예측 정확도를 보이는 것은 많은 이유가 있을 수 있겠지만 위에서 언급한 단백질의 상호작용이 독립적으로 발생하는 단일 도메인 쌍(single domain pair)의 결합에 의해 유발된다는 가정에 문제가 있는 것으로 생각된다. 즉 단일 도메인 쌍 보다는 복수의 도메인들이 합동으로 단백질 상호작용에 영향을 미친다고 가정하는 것이 적절할 것으로 판단된다. 이러한 문제점을 극복하기 위하여, 본 논문에서 도메인 조합(domain combination)과 도메인 조합 쌍(domain combinations pair 또는 *dc-pair*)의 개념을 도입한다. 도메인 조합이란 용어는 하나의 도메인 집합에서 생성 가능한 도메인 부분 집합을 의미한다. 즉 본 논문에서 제시하는 확률 예측 모델은 단백질-단백질 상호작용은 복수의 도메인 쌍이나 도메인 조합 간의 상호작용의 결과로 인식하며, *dc-pair*를 단백질 상호작용의 기본 단위로 해석한다.

본 논문에서는 상호작용이 있는 단백질 쌍 집합과 상호작용이 없는 것으로 가정된 단백질 쌍 집합에 대해서 각각 *dc-pair*의 출현 빈도를 측정하여 출현 확률 배열 구조에 저장한다. 그리고 이 배열을 토대로 단백질-단백질 상호작용 확률 예측 모델을 구축한다. 본 논문에서 사용한 접근 방법에서는 도메인 쌍에 대한 정보가 *dc-pair* 정보 안에 포함되어 있으므로, 종래의 도메인 쌍에 기반한 방법에 비교할 때 더 포괄적이다. 또한, 종래의 기술은 주로 계산식(scoring system)을 고안하고 계산 값을 제공하는데 반해서, 본 방법은 상호작용 가능성에 대한 확률 값을 제시함으로써 좀 더 실질적인 정보를 생물학자에게 제공하는 것이 가능하다. 또한 기존의 방법은 단백질 상호작용이 있는 것으로 보고된 단백질 쌍의 집합만을 사용하는 데 반하여, 본 예측 틀은 그것과 임의의 상호작용이 없는 것으로 추정되는 단백질 집합(non-interacting set)에 대한 정보도 같이 사용한다는 점에서도 기존의 방식과 구별된다.

예측 모델의 유효성은 효모(yeast)에서 상호작용이 있는 것으로 알려진 단백질 쌍 집합과 상호작용이 없는 것으로 추정되는 단백질 쌍 집합을 대상으로 검증하였다. DIP 데이타 베이스[3,12]의 상호작용이 있는 것으로

알려진 단백질 쌍 집합의 80%를 학습 집단으로 사용했을 때, 제안된 예측 시스템은 매우 높은 sensitivity (86%)와 specificity(56%)를 보여 주어 제안된 예측 시스템의 유용성을 입증하였다.

본 논문은 구성은 다음과 같다. 먼저, 2장에서는 단백질-단백질 상호작용 예측에 관한 관련 연구를 상술한다. 3장에서는 예측 시스템 구조를 상술하고 4장에서는 예측 시스템의 유효성 검증 결과를 기술한다. 마지막으로 5장에서 결론을 내린다.

2. 관련 연구

그 동안 많은 다양한 단백질 상호작용 예측 방법들이 제안되어 왔다. Bock[10]은 단백질-단백질 상호작용을 예측하기 위하여, 단백질 서열의 물리화학적 특성을 사용하는 방법을 제안하였다. 단백질의 기능과 상호작용은 단백질의 구조에 의존하며, 이러한 구조는 1차 구조(primary structure)에 의해 규정된다. 이들은 전하(charge), 소수성(hydrophobicity), 표면 장력(surface tension)과 같은 아미노산 서열의 물리화학적 특성을 조사하여 DIP[9]의 상호작용 단백질 쌍으로부터 support vector machine을 이용하여 단백질 상호작용을 예측하였다.

일반적으로 단백질 구조와 서열의 기본 단위로서 도메인이 알려져 있으며, SCOP, CATH, FSSP와 같은 다양한 분류 시스템에서 도메인의 개념이 사용되고 있다[13-15]. Wojcik[11]은 *H. pylori*의 서열유사도(sequence similarity)와 상호작용하는 도메인(interacting domains) 정보를 이용하여, 상호작용하는 클러스터(interacting clusters)를 생성한 다음 상호작용 도메인 프로파일 쌍(interacting domain profile pairs) 정보를 추출하여 상호작용 지도(interaction map)를 작성하였으며, 이 지도를 바탕으로 다른 종의 정보를 비교하여 다시 *E. coli*에서의 interaction map을 예측하는 방법을 제시하였다. Marcotte[7]은 지놈(genome) 정보를 이용하여 단백질의 기능을 예측하는 방법을 제시하였으며, domain fusion method[6,7]를 고안하였다. 즉 동일한 도메인을 가지는 단백질은 기능적으로 관련이 있으므로 단백질 상호작용 연계(linkage)를 구성할 수 있어, 이 링크를 이용하여 새로운 경로(pathway)나 복합체(complex)를 확인하는데 이용하였다.

Park[16]은 효모(yeast)의 지놈(genome)과 PDB (Protein Data Bank)[2]를 조사하여, 진화학적으로 관련 있는 도메인 사이 상호작용이라는 관점에서 단백질 도메인 간의 상호작용을 검토하여, SCOP(Structural Classification of Proteins)[13] 패밀리의 상호작용 타입을 구분하였으며, 단백질 패밀리간의 상호작용은 1, 2개 정도의 한정된 패밀리 간에서 주로 발생하는 것으로 주장하였다.

Han[17]은 인간 단백질 서열과 PDB를 조사하여, 구조적으로 알려져 있는 단백질 정보를 이용하여, PSI-MAP[16]을 통해, 인간 지놈 상에서 알려진 인간 단백질 도메인 상호작용을 조사하였으며, Ju[18]는 대규모 단백질 상호작용 망을 그려주는 InterViewer를 개발하였다(http://wilab.inha.ac.kr/ protein).

Deng[5]은 Pfam(http://www.sanger.ac.uk/Software/Pfam/index.shtml) 데이타베이스에 정의된 도메인을 이용하여, 도메인 쌍 간의 상호작용 확률을 추정하였다. 그의 방법은 maximum likelihood estimation을 적용하여, 관측된 단백질-단백질 상호작용과 일치하는 상호작용 도메인을 추론한다. 즉, 모든 도메인 쌍 간의 상호작용 확률을 추론하여, 단백질 수준에서 그들의 예측 정확도를 측정하였다.

Kim[19]도 Deng의 방식과 유사하게 상호작용을 일으키는 단백질 쌍 집단의 정보와 도메인 정보를 이용하여 상호작용을 유발시키는 잠재적인 도메인 쌍의 출현 빈도를 측정하고 이것에 기반하여 미지의 단백질 쌍에 대한 상호작용 가능성을 예측하는 계산식을 제시하였다. Deng의 방식과 Kim의 방식 모두 도메인 조합에 관한 정보는 사용하지 않고 단일 도메인 쌍을 단백질 상호작용을 일으키는 기본 요소로 간주하는 점에서는 공통된 특징을 가지고 있어 도메인 조합 쌍을 단백질 상호 작용을 일으키는 기본 요소로 간주하는 본 논문의 방식과는 구분된다.

Ng[14]는 DIP 데이타와 protein complex, rosetta stone sequence 등을 이용하여 종합하여 도메인-도메인 상호작용을 유추하였으며, InterDom이라는 데이타베이스를 개발하였다(http://interdom.lit.org. sg). Goffard [20]는 단백질 상호작용 유추를 위한 웹기반 서버인 IPPRED(http://cbi.labri.fr/outils/ippred/IS_part_simple.php)를 개발하였으며, 만일 protein A와 B 간의 상호작용을 알고 싶은 경우라면, 기존에 상호작용이 알려진 protein C, D와 protein A, B를 비교하여, 각각 유사성이 있는 경우에 protein A와 B 간에는 상호작용이 있다고 유추하였다.

3. 예측 틀(Prediction Framework)

3.1 도메인 조합(Domain Combination)과 도메인 조합 쌍(Domain Combination Pair)

본 논문에서 제안하고 있는 예측 모델을 설명하기 전에 도메인 조합(Domain Combination)과 도메인 조합 쌍(Domain Combination Pair)의 개념을 설명한다. 기술의 편의상 Domain Combination은 간단히 dc, Do-

main Combination Pair는 *dc-pair*로 표기하기로 한다.

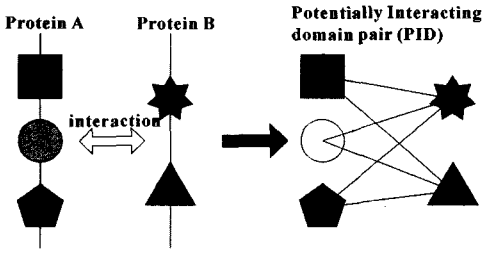
어떤 단백질 p가 복수의 도메인을 가지고 있다면, 도메인 조합(dc)은 단백질 p의 도메인 집합으로부터 만들어질 수 있는 모든 가능한 도메인 그룹이 된다. 여기서 그룹은 적어도 하나 이상의 도메인을 반드시 포함하는 것으로 한다. 즉, 단백질 p의 모든 가능한 도메인 조합의 집합은 다음과 같이 정의된다.

$$dc(p) = PowerSet(\text{domain}(p)) - \{\varnothing\} \quad (1)$$

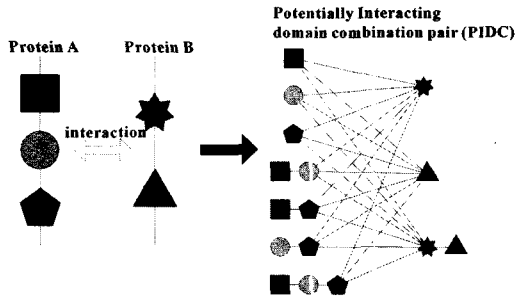
여기에서, $domain(p)$는 단백질 p의 도메인 집합을 나타낸다. 식 (1)에서 공집합이 제거되므로 단백질이 n개의 서로 다른 domain을 가지고 있다면, 2n-1개의 도메인 조합이 얻어진다. 본 논문에서 제시하는 예측 모델에서는 도메인 조합 쌍(*dc-pair*)을 단백질 상호작용의 기본 단위로 간주하며, 동일 단백질 안의 하나 이상의 복수의 도메인 조합 쌍이 연합하여 단백질 상호작용에 영향을 주는 것으로 가정한다. 두 단백질 p, q에서 모든 가능한 도메인 조합 쌍의 집합의 정의는 다음과 같다.

$$dc\text{-}pair(p, q) = \{\langle dc1, dc2\rangle \mid \langle dc1, dc2\rangle \in dc(p)\times dc(q) \text{ or } dc(q)\times dc(p)\} \quad (2)$$

두 단백질 p, q가 각각 n, m개의 다른 도메인을 가지고 있을 경우, $2n$-1, $2m$-1개의 서로 다른 *dc-pair*를 얻게 된다. 그림 1(b)에서는 각각 3개와 2개의 도메인을 갖는 단백질이 상호작용하는 경우, 잠재적인 상호작용 *dc-pair*를 보여주고 있다. 또한, 기존 방법에서 사용했던 도메인 쌍 기반 방법과 도메인 조합 쌍 기반 접근 방법의 차이점을 보여준다.



(a) Conventional domain pair based approach



(b) Proposed domain combination pair approach

그림 1 (a)도메인 쌍에 기반한 기존의 예측 접근방법과 (b)도메인 조합에 기반한 새로운 예측 접근방법

그러나, 이것은 두 단백질간의 상호작용이 관찰된 경우에라도 어떤 *dc-pair* 혹은 *dc-pair*들이 상호작용을 일으키는 결정적인 역할을 담당하는 지에 관한 충분한 정보를 제공하지는 않는다. 향후 인터넷을 통한 상호작용 단백질 쌍의 정보가 축적이 되면, 중요한 *dc-pair*를 추출하는 것이 가능할 것으로 예상된다. 또한 *dc-pair*의 기여도를 정확히 결정하기 위해서는 적절한 가중치(weight) 부여가 매우 중요할 것으로 판단되며 이것에 관한 자세한 사항은 3.3에서 설명하기로 한다.

3.2 전체 구조

본 논문에서 제안된 예측 시스템은 크게 두 과정으로 구성된다. 그림 2는 본 예측 시스템의 전체 구조를 보여준다. 첫 번째 과정은 예측을 준비하는 과정이며 두 번째 과정에서는 예측을 수행하는 서비스 과정이다. 예측 준비 과정은 다시 세 개의 단계를 포함한다. 첫 번째 단계에서는 상호작용이 있는 것으로 알려진 단백질 쌍 집합과 상호작용이 없는 것으로 추정되는 단백질 도메인 쌍 집합으로부터 각각 도메인 조합 정보와 그 출현 빈도를 추출한다. 이 정보들은 출현 확률 배열(Appearance Probability Matrix;AP matrix)라고 불리는 배열 구조에 저장된다.

두 번째 단계에서는 AP matrix를 기반으로 단백질-단백질 상호작용 예측 확률식을 정의한다. 이 확률식은 미 정의된 상수 k를 포함하게 되며 이 상수는 maximum likelihood estimation 적용을 통하여 결정한다. 마지막 세 번째 단계에서는 상호작용이 있는 것으로 알려진 단백질 쌍 집합과 상호작용이 없는 것으로 추정되는 단백질 도메인 쌍 집합의 확률 값 분포를 얻게 된다.

두 번째 과정에서는 첫 번째 과정에서 얻어진 분포에 기초하여, 단백질-단백질 상호작용을 예측하는 또 다른 확률식이 정의되며, 이 확률식을 이용하여 단백질-단백질 상호작용을 예측하는 최종 확률을 계산한다. 각 단계의 세부사항은 다음 절에서 설명한다.

3.3 출현 확률 배열(Appearance Probability matrix; AP matrix)

예측 준비 과정의 첫 과정으로서 출현 빈도 배열을 생성한다. 주어진 단백질 쌍 집합에서, n개의 서로 다른 단백질 $\{p_1, p_2, ..., p_n\}$이 있을 때, 단백질의 도메인 조합은, $dc(p_1)$, $dc(p_2)$, ..., $dc(p_n)$이 되며 이 조합의 합집합은 m개의 서로 다른 도메인 조합 $\{dc_1, dc_2, ..., dc_m\}$을 구성하게 되어, m-by-m **AP** matrix가 생성된다. 배열에서 원소 AP_{ij}는 주어진 단백질 쌍 집합에서 도메인 조합 $\langle dc_a, dc_b\rangle$ 출현 확률을 대표한다.

AP matrix를 만들기 위하여, 먼저 WF(Weighted Frequency) 배열을 먼저 생성한다. 이때 각 행과 열은 도메인 조합을 나타내며, 배열의 각 원소는 *dc-pair*를 나타낸다. WF matrix에서는, 주어진 단백질 쌍의 집합에서의 도메인 조합 출현 빈도가 등록된다. 원소 **WF***ab*는 도메인 조합 <*a, b*>의 weighted appearance frequency를 가지게 되며, 다음 식에 의하여 계산된다.

$$\sum_{\forall (p_i, q_i) such that \langle a, b \rangle \in dc-pair(p_i, q_i)} \frac{1}{|dc(p_i)| \times |dc(q_j)|} \quad (3)$$

즉 *dc-pair* <*a, b*>를 포함하는 모든 단백질 쌍 <p_i q_i>에서 $1/(|dc(p_i)|\times|dc(q_i)|)$값을 계산하여 더함으로써 이 식의 최종결과가 계산된다. 식 (3)에 의해서, *dc-pair* <*a, b*>의 잠재적인 기여 가중치가 계산된다. 가중치 부여의 의미는 상호작용하는 단백질 쌍으로부터 얻어지는 가능한 도메인 조합 쌍의 수가 적으면 적을수록, 각 *dc-pair*에 의한 상호작용에서의 기여도는 더 클 것이라는 가정에서 출발한다. *dc-pair*의 출현 빈도에 가중치를 주는 방법에 대하여 많은 다른 방법이 있겠지만, 이 논문에서는 이것에 관한 더 이상의 논의는 생략하기로 한다.

식 (3)을 {<*A,B*>,<*A,C*>,<*B,C*>}로 주어진 단백질 쌍 집합의 각 단백질의 도메인이 *domain*(*A*)= {*a1,a2*}, *domain*(*B*) = {*b1*}, *domain*(*C*) = {*a1,c1*}로 구성되어 있는 예에 적용하면, 도메인 조합 <{*b1*},{*a2*}>은 *dc-pair*(*A,B*)에서만 출현하므로 그 값은 $1/(|dc(B)|\times|dc(A)|)$가 된다. 그리고 *dc*(*A*) = {{*a1*},{*a2*},{*a1,a2*}}, *dc*(*B*) = {{*b1*}}, |*dc*(*A*)| = 3, |*dc*(*B*)| = 1이므로, 최종적으로 $1/(|dc(B)|\times|dc(A)|)$의 값은 1/3이 된다. 이런 방법으로 WF matrix 모든 요소들을 계산할 수 있다. WF matrix가 생성된 후에 출현 확률 배열(AP matrix)의 각 원소 값의 계산은 다음 식에 따른다.

$$AP_{ij} = \frac{WF_{ij}}{\sum_{i,j} WF_{ij}} \quad (4)$$

즉, 도메인 조합 배열의 모든 원소 값을 더한 값으로 원소 값을 나누어서 출현 확률 배열(AP matrix)을 얻는다. 이와 같이 얻어진 배열의 각 원소 값은 특정 도메인 조합이 해당 공간에서 출현할 확률을 나타내게 된다. 상호작용이 있는 것으로 알려진 단백질 쌍 그룹과 상호작용이 없는 것으로 추정되는 그룹 각각에 대해서 출현 확률을 구할 수 있으며, 이 때 얻어진 출현 확률 배열을 AP^i, AP^r 배열로 표시하고 이들의 공통 부분 $AP^i \cap AP^r$은 AP^c 배열로 나타낸다. 각 배열에 대한 자세한 정의는 다음과 같다.

- AP^r: 상호작용이 없는 것으로 추정되는 단백질 쌍 집합으로부터 얻어지는 AP 배열
- AP^i : 상호작용이 있는 단백질 쌍 집합으로부터 얻어지는 AP 배열
- AP^c : $AP^i \cap AP^r$

일단, 상호작용이 있는 것으로 알려진 쌍과 없는 것으로 추정되는 AP 배열이 얻어지면 *dc-pair*를 각각 그들이 속하는 그룹으로 분류할 수 있으며, AP^i, AP^r, AP^c 개념을 이용하여 각 범주(category)를 명명할 수 있게 된다. AP^i 배열을 구성하는 모든 *dc-pair*는 AP^i *dc-pair* 공간을 구성하며, 같은 방법으로, AP^r *dc-pair* 공간, AP^c *dc-pair* 공간이 정의된다.

3.4 Primary Interaction Probability

두 번째 단계에서는 첫 과정에서 얻어진 두 개의 출현 확률 배열을 기반으로, 상호작용을 모르는 단백질 쌍

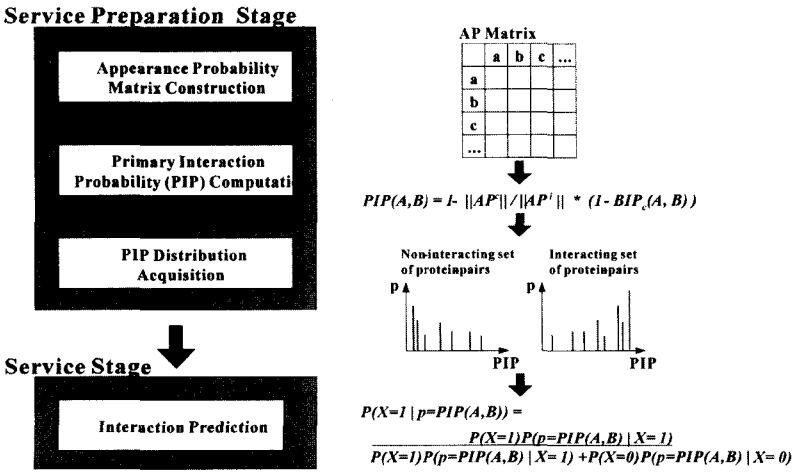


그림 2 예측 시스템의 전체 구조

<A,B>에 대한 확률을 예측하는 확률식이 정의되며, 이 확률식에 포함되는 미지의 상수가 결정된다. 먼저, 단백질 쌍 <A,B>로부터 식 (2)를 이용하여, 이들의 도메인 조합 *dc-pair*를 산출한다. *dc-pair* 공간에는 여러 개의 카테고리가 있으므로, 그 카테고리에 따라 다음과 같이 *dc-pair*를 분류한다.

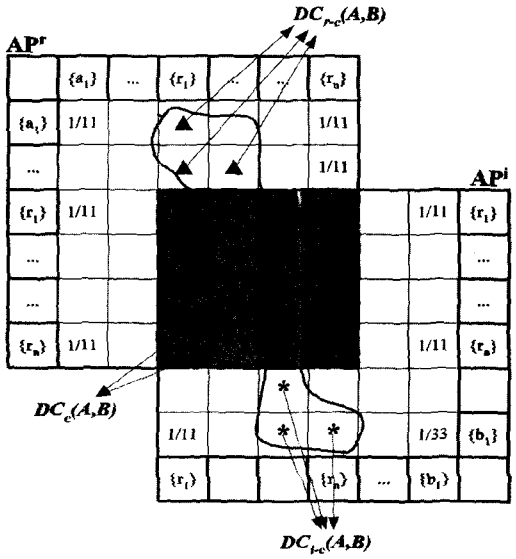


그림 3 AP 공간 상에서의 도메인 조합 분류

- $DCc(A,B)$ = {*dc-pair* | *dc-pair*∈*dc-pair*(*A,B*) and appears in AP^c *dc-pair* space}
- $DC_{r-c}(A,B)$ = {*dc-pair* | *dc-pair*∈*dc-pair*(*A,B*) and appears in AP^r - AP^c space}
- $DC_{i-c}(A,B)$ = {*dc-pair* | *dc-pair*∈*dc-pair*(*A,B*) and appears in AP^i - AP^c space}

그림 3은 AP^i, AP^r 공간에서 *dc-pair*(*A,B*)가 만들어질 때, 각 원소들이 어느 카테고리에 속하는지를 보여준다. 위 *dc-pair*(A,B)의 각 원소들은 특수 기호(*, △,×)로 표시된다.

AP^c *dc-pair* 공간에서 발견되는 $DCc(A,B)$ 도메인 조합을 대상으로 상호작용 확률식을 아래와 같이 정의할 수 있다. 이 확률은 $DCc(A,B)$가 AP^c *dc-pair* 공간에서 발견될 때 단백질 쌍 <A,B>가 서로 상호작용할 확률을 의미한다. 상호작용이 일어나는 사건과 일어나지 않는 사건을 표현하기 위하여 확률 변수 X를 도입하였다. 1 값은 상호작용이 일어나는 사건, 0 값은 상호작용이 없는 사건을 나타낸다.

$P(X = 1 \mid DCc(A,B))$ =

$$\frac{P(X=1)P(DC_c(A,B) \mid X=1)}{P(X=1)P(DC_c(A,B) \mid X=1) + P(X=0)P(DC_c(A,B) \mid X=0)} \quad (5)$$

그리고, $P(X = 1)$, $P(X = 0)$, $P(DCc(A,B) \mid X = 1)$, $P(DCc(A,B) \mid X = 0)$의 정의는 다음과 같다.

$P(X = 1)$ =

$$\frac{k \cdot I_{total} \cdot \sum_{i,j}(AP_I^c)_{ij}}{k \cdot I_{total} \cdot \sum_{i,j}(AP_I^c)_{ij} + (1-k) \cdot R_{total} \cdot \sum_{ij}(AP_R^c)_{ij}}$$

$P(X = 0)$ =

$$\frac{(1-k) \cdot R_{total} \cdot \sum_{i,j}(AP_R^c)_{ij}}{k \cdot I_{total} \cdot \sum_{i,j}(AP_I^c)_{ij} + (1-k) \cdot R_{total} \cdot \sum_{ij}(AP_R^c)_{ij}}$$

$P(DCc(A,B) \mid X = 1)$ =

$$|DCc(A,B)|! \prod_{\{i,j\} (i,j) \in DCc(A,B)} \frac{(AP_I^c)_{ij}}{\sum_{i,j}(AP_I^c)_{ij}}$$

$P(DCc(A,B) \mid X = 0)$ =

$$|DCc(A,B)|! \prod_{\{i,j\} (i,j) \in DCc(A,B)} \frac{(AP_R^c)_{ij}}{\sum_{i,j}(AP_R^c)_{ij}}$$

이 때, $P(X = 1)$는 AP^c에 존재하는 총 *dc-pair* 공간에서 상호작용이 있는 단백질 쌍으로부터 만들어진 *dc-pair* 공간을 나타내며, $P(X = 1)$은 AP^c의 도메인 조합 공간에서 상호작용이 없다고 추정되는 단백질 쌍으로부터 생성된 *dc-pair* 공간을 나타낸다. I_{total}과 R_{total}은 상호작용이 있는 단백질 쌍과 상호작용이 없는 것으로 간주되고 있는 단백질 쌍의 총 개수를 각각 나타낸다. 식에서 상수 k는 자연계에서 I_{total}과 R_{total}의 비율을 나타내며 이 값을 정확하게 알 수 없으므로, 추후에 maximum likelihood estimation 적용을 통하여 결정한다.

$P(DCc(A,B) \mid X = 1)$는 AP^i 공간에서 $DCc(A,B)$에 속하는 *dc-pair* 집합이 만들어질 확률이고, $P(DCc(A,B) \mid X = 0)$는 AP^r 공간에서 $DCc(A,B)$에 속하는 *dc-pair* 집합이 만들어질 확률이다. AP_I^c와 AP_R^c는 각각 상호작용이 있는 *dc-pair* 공간과 상호작용이 없는 것으로 간주되고 있는 *dc-pair* 공간에서의 AP^c를 각각 의미한다. 동일하게, $DCi\text{-}c(A,B)$ 도메인 조합을 대상으로 얻어질 확률식은 다음과 같다.

$P(X = 1 \mid DCi\text{-}c(A,B))$ =

$$\frac{P(X=1)P(DC_{i-c}(A,B) \mid X=1)}{P(X=1)P(DC_{i-c}(A,B) \mid X=1) + P(X=0)P(DC_{i-c}(A,B) \mid X=0)} \quad (6)$$

위 식에서, $P(X = 1)$, $P(X = 0)$는 각각 1, 0이 되어 최종적으로 얻어지는 확률은 1이 된다. 식 (5), (6)을 이용하여, $DCc(A,B)$ *dc-pair*s를 갖는 (A, B) 단백질 쌍의 상호작용 가능성 확률(Primary Interaction Probability; PIP)은 다음 식에 의하여 계산된다.

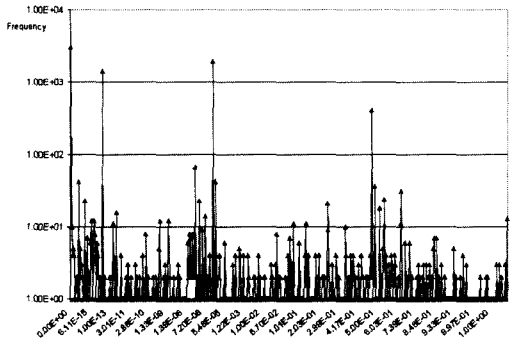
$$PIP(A,B) = 1 - \frac{\|AP^{i}\|}{\|AP^{r}\|}(1 - P(X = 1 \mid DCc(A,B)) \quad (7)$$

3.5 PIP 분포와 상호작용 예측

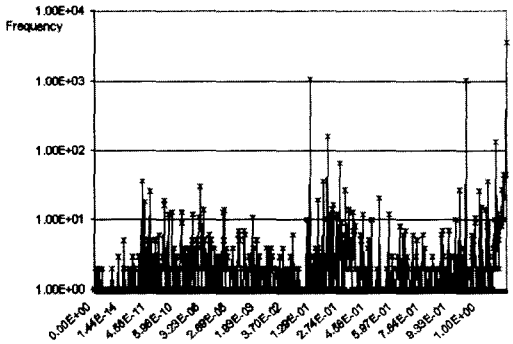
일단 두 번째 단계에서 PIP 최종식이 얻어지면, 식(7)에 따라 상호작용이 있는 단백질 쌍과 없는 것으로 간주된 단백질 쌍 집합에 대한 PIP 값을 계산할 수 있다. 때때로, 그들을 비교하기 위하여, 분포를 정규화한다. 한편 PIP 함수는 단백질 쌍을 실수 0~1 범위 안에 전사시키는 함수의 일종으로 해석할 수 있다. 단백질 상호작용 예측 분포가 얻어지면, 이 분포에 대한 2-카테고리 분류(two-category classification) 기법 적용이 가능하다. 즉, 임의로 주어진 단백질 쌍에 대하여, 상호작용 가능성을 예측하기 위해서는 그 단백질 쌍의 PIP 값이 어느 분포에 속할지를 결정해야 한다. 2-카테고리 분류(two-category classification)의 많은 기법이 있지만, 이를 확률적으로 표현하기 위하여, 단백질 쌍의 조건부 확률을 계산하여 어떤 카테고리에 속하는지를 결정하였다.

4. 검증(Validation)

제안된 예측시스템의 검증을 위하여, 다음과 같은 2개의 단백질 쌍 데이타를 준비하였다. 상호작용이 알려진 단백질 쌍 집합은 DIP 데이타베이스(http://dip.doe-mbi.ucla.edu)의 효모(yeast)에서 총 15,174개의 상호작용이 보고된 단백질 쌍(yeast20030202.1st)을 준비하였다. 반면에, 상호작용이 없다고 추정되는 단백질 쌍은 도메인 정보가 알려진 단백질 쌍 집단에서, 상호작용이 알려진 단백질 쌍 집단을 제거하는 방식을 통하여, 임의로 생성되었다. 총 단백질 각각에 대한 도메인의 정보는 PDB(http://www.ebi.ac.uk/proteome/)[2]에서 추출하였다. 입증의 편의를 위하여, 상호작용이 없는 것으로 추정된 단백질 쌍의 경우에는 상호작용이 보고된 단백질 쌍과 같은 수의 단백질 쌍을 준비하였다. 현재까지 모든 단백질에 대한 상호작용이 밝혀진 것이 아니므로, 이상의 방법을 통해서, 상호작용이 없다고 추정되는 집단 안에 상호작용이 있는 단백질 쌍이 완전히 제거되지는 않을 것이다. 그러나, 만일 전체 단백질 쌍 공간 안에 상호작용하는 단백질 쌍이 아주 드물다고 추측한다면, 본 예측 모델에서 사용된 상호작용이 없다고 추정되는 집단으로도 충분할 것이며, 입증 결과가, 이러한 방법으로 상호작용이 없다고 추정되는 집단을 생성하고 사용하는 것이 적절하다는 것을 보일 것으로 예상된다. 이상의 방법으로 2개의 집단을 준비한 후, 각각을 학습 집단과 검증 집단으로 나누었다. 학습 집단으로 상호작용이 있는 것으로 알려진 전체 단백질 쌍의 80%를 사용했을 때, 12861*12861 크기의 AP^{i}와 14470*14470 크기의 AP^{r}이 생성되었다. 그림 4는 두 집단을 대상으로 한 PIP 값의 분포를 보여 주고 있다.



(a) 상호작용이 없는 것으로 추정되는 단백질 쌍의 PIP 분포



(b) 상호작용이 있는 단백질 쌍의 PIP 분포

그림 4 단백질 쌍의 PIP 분포(log scale)

각 집단의 PIP 값은 0~1 사이에 중복되어 위치한다. 그러나 상호작용이 보고된 집단의 PIP 값들(b)은 대부분 1 가까이 있으며 상호작용이 없다고 추정되는 집단의 PIP 값(a)은 0 주위에 위치한다. 이것은 PIP 값이 상호작용이 보고된 집단과 상호작용이 없다고 추정되는 집단을 나누는 좋은 분류자(classifier)가 됨을 나타낸다. PIP 값의 분포를 다양한 2-카테고리 분류(2-category classification)방식을 적용하여 분류할 수 있다. 본 논문에서는 예측 모델의 유효성을 검사하기 위하여, hybrid classification을 고안하였으며, 에러 확률식 값을 최소화하는 새로운 hybrid classification 방식을 고안하여 분류한 후 예측에 사용하였다. 에러 확률식은 다음과 같다.

$$P(e) = \sum_{\{i,j \mid PIP_i^x = PIP_j^y\}} Min[p_i^x, p_j^y]$$

$$P_i^x = \frac{freq_i^x}{\sum_{i=1}^{m} freq_i^x}$$

$$P_i^y = \frac{freq_i^y}{\sum_{j=1}^{20} freq_j^y}$$

Hybrid classification 방법은 기본적으로 상호작용이 보고된 단백질 쌍과, 그렇지 않은 쌍의 PIP 값이 분포 상에서 0과 1쪽으로 분리되어 나오는 성질을 이용한 것이다. 그러나, 상호작용이 보고된 단백질 쌍 중에 예외적으로 낮은 PIP 값을 가지는 경우와 높은 값을 가지면서도 상호작용이 일어나지 않는 단백질 쌍이 존재하므로, 이들을 효과적으로 분리하기 위하여 여러 가지 classification 방법을 조합하였다.

먼저 상호작용이 알려진 단백질 쌍과 없다고 추정되는 단백질 쌍의 학습 집단을 이용하여, 단백질 쌍 전체 수 중 80%을 학습 집단으로 PIP 값을 계산하여 PIP 값의 분포를 그리고, 나머지 20%를 검증 집단으로 이용하여 PIP 값을 계산한 후, 학습 집단의 PIP 분포에서 검색한다. 이 때 허용한계는 0.00005로 결정하였다. 검증 집단의 PIP 값과 학습 집단의 PIP 값이 허용한계 범위의 PIP 값과 일치할 때, 상호작용을 한다고 보고된 단백질 쌍의 것과 같은 PIP 값인 경우는 상호작용이 있다고 결정하였다. 그러나, 주어진 PIP 값에 상호작용 쌍과 상호작용이 없는 쌍으로 추정되는 쌍이 모두 존재하면, frequency의 차이가 적을 경우에는 상호작용 한다고 결정하며, 차이가 큰 경우에는 큰 값에 따라 상호작용 여부를 결정하였다.

만약 일치하는 PIP 값이 없을 경우에는 다음 단계인 조건부 확률(conditional probability)을 계산한다. 조건부 확률 계산을 위하여, 1부터 누적된 frequency의 합을 전체 상호작용 단백질 쌍의 frequency로 나눈 값과, 0부터 누적된 frequency의 합을 상호작용이 없는 전체 단백질 쌍의 frequency로 나눈 값의 균형점을 찾는다. 이 균형점을 기준으로, 이 기준 이하에 속하면, 상호작용이 없다고 판단하였다.

일치하는 PIP값이 없으며, 조건부 확률 결정을 통하여서도 상호작용 여부가 결정되지 않은 단백질 쌍에 대해서는 k-nearest-neighbor estimation을 수행하였다. 주어진 PIP 값을 기준으로 가변적인 윈도우를 설정하고 기존의 PIP 분포에서 이 윈도우에 속하는 단백질 쌍의 frequency를 비교하며, frequency가 같은 경우에는 윈도우 사이즈를 늘려가며 상호작용 여부를 결정하였다.

이와 같이 classification 방법을 변화시켜 나가는 과정에서 sensitivity와 specificity가 조금씩 올라가는 것을 살펴볼 수 있었다. 이에 비추어 볼 때, 본 논문에서 제시하는 hybrid classification 역시 개선의 여지가 있으며, 향후 연구를 통해 향상될 것이다.

hybrid classification 수행 결과, 상호작용이 알려진 단백질 쌍 전체 수 중 80%의 단백질 쌍을 학습 집단으로 사용하였을 때 약 86%의 sensitivity와 약 56%의 specificity가 얻어져 기존의 방식에 비하여 현저하게 예측의 정확도가 개선되는 것이 확인되었다. 여기서 sensitivity라 함은 전체 테스트 샘플에서 상호작용이 있는 것에 대해서 상호작용이 있는 것으로 예측하는 비율을 의미하고 specificity라 함은 전체 테스트 샘플에서 상호작용이 없는 것에 대해서 상호작용이 없는 것으로 예측하는 비율을 의미하는 것으로 이 값이 높을수록 예측의 정확도가 좋음을 의미한다. 현재까지 상호작용이 있다고 보고된 단백질 쌍 집단과 본 논문에서 사용한 상호작용이 없다고 추정되는 단백질 쌍 집단 안에는 실험적인 에러가 포함되어 있을 수 있기 때문에, 얼마나 많은 데이타가 오류인지는 단정하기 어렵다. 그러나, 본 논문의 테스트 결과로 볼 때, 에러 데이타는 많은 부분을 차지하지 않는 것으로 추정되며, 본 예측 모델이 유효하다고 결론지을 수 있다. 이러한 결과는 상호작용의 기본 단위로 *dc-pair*를 채택한 점과 분류를 위하여 PIP 식을 사용한 것이 주효한 것으로 판단된다.

5. 결 론

본 연구에서는 단백질-단백질 상호작용을 예측하는 확률 시스템을 제안하였으며, 유효성 테스트를 실시하였다. 제안된 확률 틀에서는 단백질의 상호작용 기본 단위로서 *dc-pair*를 채택하였으며, 확률식 PIP은 단백질 쌍을 실수 0~1 범위에 투사시킴으로써, 그 분류 능력이 증명되었다.

인터넷을 통한 단백질 상호작용 데이타가 축적될수록 본 예측 틀의 예측 능력은 더 향상될 것이라 기대된다. 제안된 예측 틀의 효과는 4가지로 요약할 수 있다. 첫째로, 본 예측 틀을 이용하여, 생물학자로 하여금, 많은 용과 시간이 소요되는 단백질 상호작용 실험을 통하지 않고 단백질 상호작용에 대해서 시간과 비용 측면에서 획기적인 기여를 할 것으로 기대된다. 둘째 본 예측 틀에서 사용한 계산적 방법에 의한 단백질 상호작용 예측은 단시간 내에 대규모 단백질 쌍에 대해서 상호작용 가능성을 예측할 수 있어 이를 기반으로 대규모 단백질 상호작용 네트워크 구성이 용이하고 다시 이를 기반으로 수많은 단백질 중에서 중요한 단백질을 추정하고 검증하는 데 활용할 수 있을 것으로 기대된다. 셋째 본 시스템은 미지의 단백질에 대한 기능을 추정하는 것과 같은 단백질 동정(identification)시에 기본적인 계산적 접근방법으로 활용될 수 있다. 넷째 본 연구에서 제안하고 있는 예측 틀은 생물학자들이 그들의 연구 분야에서 유사한 경우를 만났을 때 참고 모델로 이용될 수 있다. 향후에는 쥐와 인간과 같은 다른 종의 단백질 집단에 본 예

측 틀을 적용할 예정이다. 다음 단계에는 단백질 상호작용 네트워크 구축이나 예측된 상호작용 데이타에 기반한 시각화(visualization)를 통하여 생물학자들이 객관적으로 유용한 단백질 정보를 손쉽게 추출할 수 있도록 할 계획이다.

참 고 문 헌

[1] R. Apweiler, T. K. Attwood, A. Bairoch, A. Bateman, E. Birney, M. Biswas, P. Bucher, L. Cerutti, F. Corpet, M. D. Croning, R. Durbin, L. Falquet, W. Fleischmann, J. Gouzy, H. Hermjakob, N. Hulo, I. Jonassen, D. Kahn, A. Kanapin, Y. Karavidopoulou, R. Lopez, B. Marx, N. J. Mulder, T. M. Oinn, M. Pagni and F. Servant, The InterPro database, an integrated documentation resource for protein families, domains and functional sites. *Nucleic Acids Res.*, 29, 37-40, 2001.

[2] H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T. N. Bhat, H. Weissig, I. N. Shindyalov and P. E. Bourne, The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res.*, 28, 235-242, 2000.

[3] I. Xenarios and D. Eisenberg, Protein interaction databases. *Curr. Opinion in Biotechnology*, 12, 334-339, 2001.

[4] E. Sprinzak and H. Margalit, Correlated sequence-signatures as markers of protein-protein inter- action. *J. Mol. Biol.*, 311, 681-692, 2001.

[5] M. Deng, S. Metah, F. Sun and T. Chen, Inferring Domain-Domain Interactions from Protein-Protein Interactions. *Genome Research*, 12, 1540-1548, 2002.

[6] A. J. Enright, I. Iliopoulos, N. C. Kyrpides and C. A. Ouzounis, Protein interaction maps for complete genomes based on gene fusion events. *Nature*, 402, 86-90, 1999.

[7] E. M. Marcotte, M. Pellegrini, H. L. Ng, D. W. Rice, T. O. Yeates and D. Eisenberg, Detecting protein function and protein-protein interactions from genome sequences. *Science*, 285, 751-753, 1999.

[8] S. Ng, Z. Zhang and S. Tan, Integrative approach for computationally inferring protein domain interactions. *Bioinformatics*, 19, 923-929, 2003.

[9] A.J. Enright and C.A. Ouzounis, Chapter 33: Protein-Protein Interactions-A Molecular Cloning Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold spring Harbor, NY, 2002.

[10] J. R. Bock. and D. A. Gough, Prediction of protein-protein interaction from primary structure. *Bioinformatics*, 17, 455-460, 2001.

[11] J. Wojcik and V. Schächter, Protein-Protein interaction map inference using interacting domain profile pairs. *Bioinformatics*, 17 Suppl., S296-S305, 2001.

[12] I. Xenarios, E. Fernandez, L. Salwinski, X. J. Duan, M. J. Thompson, E. M. Marcotte and D. Eisenberg, DIP: The Database of Inter acting Proteins: 2001 update. *Nucleic Acids Res.*, 29, 239-241, 2001.

[13] A. G. Murzin, S. E. Brenner, T. Hubbard and C. Chothia, SCOP: a structural classification of proteins database for the investigation of sequences and structures. *J. Mol. Biol.*, 247, 536-540, 1995.

[14] F. M. G. Pearl, D. Lee, J. E. Bray, I. Sillitoe, A. E. Todd, A. P. Harrison, J. M. Thornton and C. A. Orengo, Assigning genomic sequences to CATH. *Nucleic Acids Research*, 28, 277-282, 2000.

[15] L. Holm, and C. Sander, The FSSP database: fold classification based on structure-structure alignment of proteins. *Nucleic Acids Res.*, 24, 206-210, 1996.

[16] J. Park, M. Lappe and S. A. Teichmann, Mapping protein family interactions: intramolecular and intermolecular protein family interaction repertoires in the PDB and yeast. *J. Mol. Biol.*, 307, 929-938, 2001.

[17] K. Han, B. Park, H. Kim, H, J. Kim and J. Park, Protein Interactions in the Whole Human Genome, *Genome Informatics*, 13, 318-319, 2002.

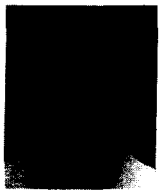
[18] B. H. Ju, B. Park, J. H. Park, and K. Han, Visualization and Analysis of Protein Interactions, *Bioinformatics*, 19, 317-318, 2003.

[19] W. K. Kim, J. Park, J. K. Suh, Large Scale Statistical Prediction of Protein-Protein Interaction by Potentially Interacting Domain (PID) Pair, Genome Informatics, No. 13, 2002.

[20] N. Goffard, V. Garcia, F. Iragne, A. Groppi and A. de Daruvar, IPPRED: Server for Proteins Interactions Inference. *Bioinformatics*, 19, 903-904, 2003.

한 동 수

1989년 서울대학교 계산통계학과(학사) 1991년 서울대학교 계산통계학과(석사) 1996년 일본 교토대학교 정보공학과(박사). 1996년 4월~1996년 7월 일본 NEC C&C 중앙연구소 연구원. 1996년 9월~1997년 10월 ㈜현대정보기술 정보기술연구소 책임연구원. 1997년 11월~현재 한국정보통신대학교 공학부 부교수

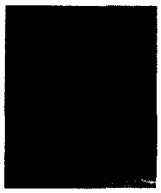


서 정 민

1993년 경북대학교 생물학과(학사). 1997년 경북대학교 의과대학 분자생물학(석사). 2000년 경북대학교 의과대학 분자생물학(박사). 2001년 3월~2002년 1월 한국생명공학연구원 유전체연구센터 박사후연구원. 2002년 8월~2003년 9월 한국정보통신대학교 공학부 Bioinformatics 박사후연구원. 2003년 10월~현재 한국생명공학연구원 국가유전체정보센터 박사후연구원

김 홍 숙

1994년 서강대학교 컴퓨터학과(학사). 1996년 서강대학교 컴퓨터학과(석사). 1996년 3월~1998년 2월 현대정보기술㈜ 정보기술연구소 선임연구원. 2003년 한국정보통신대학교 공학부(박사). 2001년 2월~현재 엔솔테크㈜ 기술연구소 개발실장



장 우 혁

2003년 충남대학교 컴퓨터공학교육학과(학사). 2003년 2월~현재 한국정보통신대학교 공학부. Bioinformatics and Information Management track 석사과정