

# 지카 바이러스 및 뎅기 바이러스의 외피 단백질을 구성하는 도메인의 생물정보학적 분석

## Bioinformatic Analysis of Envelope Protein Domains of Zika Virus and Dengue Virus

최재원, 김학용  
충북대학교 생화학과

Jae-Won Choi(jwchoi0211@gmail.com), Hak Yong Kim(hykim@chungbuk.ac.kr)

### 요약

최근 지구 기후의 변화, 해외 여행객의 증가 및 국가 간 물류 이동의 증가 등과 같은 요인으로 인해 모기와 같은 절지동물이 매개하는 아보바이러스(arthropod-borne virus, arbovirus) 감염으로 인한 대규모의 피해가 전 세계적으로 끊임없이 발생하고 있다. 그 중에서도 플라비바이러스 속에 해당하는 지카 바이러스와 뎅기 바이러스에 의한 피해가 대표적이다. 본 연구에서는 다양한 생물정보학 데이터베이스를 바탕으로 지카 바이러스 및 뎅기 바이러스가 숙주 감염에 필수적인 기능을 수행하는 외피 단백질에 대한 심층적인 분석을 수행했다. 외피 단백질을 구성하는 도메인들에 대한 분석을 통해 도메인의 종류, 위치 및 기능을 파악했으며 각 도메인별 상동성을 분석했다. 이로부터 낮은 상동성을 보이는 도메인인 EDIII를 도출하였으며, EDIII를 구성하는 펩타이드에 대한 상동성 및 면역원성 분석과 3차원 구조 모델링을 수행했다. 더 나아가 이들이 갖는 생물학적 의미와 활용 방안에 대해 논의했다.

■ 중심어 : | 지카 바이러스 | 뎅기 바이러스 | 외피 단백질 | 도메인 분석 | 생물정보학 |

### Abstract

In recent years, large scale damages from arbovirus infections by mosquitoes have been reported worldwide due to factors such as change in global climate, increased overseas travel, and increased logistics movement between countries. Among them, Zika virus and dengue virus belonging to genus *Flavivirus* are representative. In this study, we performed in-depth analyses of the envelope (E) protein that perform essential functions for host infection of Zika virus and dengue virus based on bioinformatics databases. The domain analysis of E protein was performed to determine the type, location, and function, and homology analysis for each domain. From these results, EDIII showing low homology was identified. The homology and immunogenicity of each peptide constituting EDIII were analyzed and three-dimensional structures were modeled. Furthermore, we discussed their biological meaning and how they could be used.

■ keyword : | Zika Virus | Dengue Virus | Envelope Protein | Domain Analysis | Bioinformatics |

\* 본 연구는 정부(과학기술정보통신부 및 교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2017R1A2B4009918, No. 2018R1A6A3A01012076).

접수일자 : 2019년 10월 23일  
수정일자 : 2019년 11월 04일

심사완료일 : 2019년 11월 04일  
교신저자 : 김학용, e-mail : hykim@chungbuk.ac.kr

## I. 서론

### 1. 연구 배경

지카 바이러스(Zika virus)와 뎅기 바이러스(dengue virus)는 모두 플라비비리데 과(*Flaviviridae* family)의 하위 속(genus)인 플라비바이러스 속(*Flavivirus* genus)에 해당하는 바이러스다. 플라비바이러스 속에는 이들 외에도 황열 바이러스(yellow fever virus), 웨스트 나일 바이러스(West Nile virus), 일본 뇌염 바이러스(Japanese encephalitis virus) 등이 비교적 잘 알려져 있다. 플라비바이러스는 모기(mosquito)나 진드기(tick)와 같은 절지동물이 매개하는 바이러스(arthropod-borne virus)이기 때문에, 생태학적으로 아보바이러스(arbovirus)로 불리기도 한다[1][2].

지난 수십 년 동안 과학기술과 의료기술은 끊임없이 발전해왔음에도 불구하고, 플라비바이러스의 감염으로 인한 인류의 피해는 끊임없이 증가하고 있다. 이러한 피해의 주요 원인으로는 지구 기후의 변화로 인한 모기 서식지의 확대가 대표적이다. 이 외에도 교통수단의 발달로 인한 해외 여행객의 증가나 국가 간 물류 이동의 증가와 같은 환경적인 요인을 들 수 있다[3][4].

특히 공중보건학적 측면에서 큰 골칫거리인 지카 바이러스와 뎅기 바이러스는 흰줄 숲모기(*Aedes albopictus*)나 이집트 숲모기(*Aedes aegypti*)와 같은 각다귀 속(*Aedes* genus) 모기를 공통의 숙주(host)로 이용하고 있다. 2015년 브라질을 시작으로 전 세계 80 개국으로 퍼져 나가 대유행(outbreaks)을 유발해 수조 원대의 사회·경제적인 피해를 안겨다 준 바 있는 지카 바이러스는 1947년에 최초로 분리되었다. 또한 매년 1억 명에 가까운 감염 환자를 발생시키는 것으로 알려져 있는 뎅기 바이러스는 1943년에 최초로 분리되었다 [5][6]. 이 바이러스들이 최초로 분리된 시점으로부터 약 70여 년이 지난 현재까지도 바이러스 감염을 치료하기 위한 항바이러스제(antiviral agent)나 감염을 예방하기 위한 효과적인 백신이 없는 상황이다. 물론 프랑스 사노피(Sanofi) 사가 개발한 ‘뎅그박스아(Dengvaxia®)’ 백신이 있지만, 뎅기열 주요 발병 국가 중의 하나인 필리핀에서 이 백신을 사용한 결과 일부 사망자가 발생했다. 비록 백신이 2019년 5월 미국에서

FDA의 판매 허가를 받는데 성공했지만, 안정성 문제로 인해 백신 투여 연령을 9-16세의 청소년으로 제한하고 있으며, 투여 대상도 과거에 뎅기열(dengue fever) 확진을 받았던 사람들로만 한정된 상황이다[7].

또 다른 문제는 지카 바이러스와 뎅기 바이러스의 감염으로 인한 증상이 현저하게 다르다는 점이다. 감염 초기에는 발열, 발진, 구토, 안구 충혈 등의 공통 증상이 나타나는 것으로 알려져 있다. 그러나 병증이 심해질 경우, 지카 바이러스의 경우에는 신경에서 염증이 발생하고 근육이 약해지는 길랑-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome) 및 정상 신생아보다 뇌의 크기가 훨씬 작은 신생아 소두증(microcephaly) 등과 같은 신경계 질환을 유발할 수 있는데 반해, 뎅기 바이러스의 경우에는 20%의 높은 사망률을 보이는 뎅기 출혈열(dengue hemorrhagic fever)이나 뎅기 쇼크 증후군(dengue shock syndrome)을 유발할 수 있다[5-7]. 이 바이러스들에 의한 감염에 노출되어 있는 인구는 전 세계에서 약 25억 명 이상으로 추정되며, 아시아-태평양 지역의 국가들을 넘어 전 세계적으로 확대되고 있다 [7][8]. 따라서 이 바이러스들에 대한 항바이러스제, 백신 및 조기 진단(early diagnosis)을 위한 기반 기술이 절실히 필요한 상황이다. 이러한 상황에 비해 바이러스에 대한 이해가 부족한 상황이기 때문에, 바이러스를 구성하고 있는 단백질의 종류를 바탕으로 이들의 구조 및 기능에 대한 심층적인 이해를 위한 연구들이 진행되고 있다.

지카 바이러스와 뎅기 바이러스는 모두 공통의 구조를 가지고 있다. 이들은 전자현미경으로 관찰했을 때 약 40-65 나노미터(nm)의 직경을 가지고 있는 구(spherical) 형태다. 유전체는 양성(+)의 단일가닥 리보핵산(positive-sense single-stranded RNA, (+)ssRNA)이며, 약 11,000개 내외의 염기로 구성되어 3,400개 내외의 아미노산을 암호화하는 것으로 알려져 있다. 여기서 (+)ssRNA 바이러스란, 바이러스의 유전물질이 단일가닥으로 구성된 리보핵산이라는 것을 의미하는 동시에, 이 리보핵산을 messenger RNA로 사용하여 숙주 세포 내에서 단백질로 번역(translation)될 수 있는 바이러스를 의미한다. 이들을 구성하는 단백질은 총 10 종류로, 3종류의 구조 단백질(structural proteins)과

7종류의 비구조 단백질(non-structural proteins)로 분류할 수 있다. 구조 단백질에는 캡시드 단백질(capsid protein, C), 막 단백질(membrane protein, M) 및 외피 단백질(envelope protein, E)이 포함되며, 비구조 단백질에는 비구조 단백질 1(NS1), 비구조 단백질 2A(NS2A), 비구조 단백질 2B(NS2B), 비구조 단백질 3(NS3), 비구조 단백질 4A(NS4A), 비구조 단백질 4B(NS4B) 및 비구조 단백질 5(NS5)가 포함된다[1][9][10].

여러 종류의 단백질 중에서도 구조 단백질에 해당하는 외피 단백질(E)은 플라비바이러스의 가장 바깥쪽에 위치하는 단백질로, 숙주 세포와의 부착(attachment)을 통한 감염에 결정적인 역할을 하는 단백질로 알려져 있다[11]. 따라서 외피 단백질(E)은 항바이러스제 개발 및 백신 후보물질 도출을 위한 중요한 타겟(target)으로 여겨지고 있다[12][13]. 최근 몇 년 동안의 지카 바이러스와 뎅기 바이러스와 같은 플라비바이러스의 대유행 과정을 겪으면서, 외피 단백질(E)을 대상으로 이들의 감염 및 병태생리학적 기작(mechanism)을 규명하기 위한 연구들이 많이 수행됐다[11-15]. 이 과정에서 외피 단백질(E)의 구조와 기능에 대한 이해도가 일부 높아졌으며, 그 결과 서로 구분될 수 있는 3가지의 중추적인 도메인(domain)과 이들을 보조하는 도메인으로 구성되어 있는 것으로 알려져 있다[11]. 여기서 도메인이란 단백질 내에 특정 기능을 수행하기 위해 필요한 일부분을 의미하며, 수십 개에서 수백 개의 아미노산으로 이루어져 있으며 3차원 구조를 하고 있는 것이 일반적이다. 중추적인 기능을 수행하는 도메인으로는 도메인 I(envelope protein domain I, EDI), 도메인 II(EDII), 도메인 III(EDIII)가 있으며, EDI은 효과적인 바이러스의 생산 및 pH 감수성에 대응과 관련된 단백질의 안정화를 통해 전체적인 외피 단백질(E)의 안정화 기능을 수행하는 것으로 알려져 있다. EDII는 감염 숙주 세포의 세포막과 융합(membrane fusion)에 있어 필수적인 기능을 수행하는 것으로 알려져 있으며, EDIII는 숙주세포의 세포막에 존재하는 수용체(receptor)의 인지(recognition) 기능을 수행하는 것으로 알려져 있다[11][14][15].

## 2. 관련 연구

본 연구에서는 여러 종류의 생물정보학(bioinformatics) 데이터베이스(database, DB)를 바탕으로, 지카 바이러스 및 뎅기 바이러스를 구성하는 외피 단백질(E)에 대한 심층적인 분석을 수행하고자 한다. 생물정보학은 대량으로 생산되는 생물학 관련 데이터를 컴퓨터로 분석하는 학문 분야를 의미하며, 생물정보학 관련 데이터는 핵산, 단백질 및 대사체와 같은 단순 정보뿐만 아니라 이들의 구조와 기능 등에 대한 다양한 정보를 포함한다. 또한 이러한 정보들은 전 세계의 연구자들에 의해 동시다발적으로 구성되어 축적되고 있으며, 정보들에 대한 근거를 논문 정보와 연결시켜 신빙성 및 활용 가치를 높이고 있다. 이러한 측면에서 생물정보학 DB는 본 연구에서 비교·분석하고자하는 지카 바이러스 및 뎅기 바이러스의 단백질에 대한 정보를 파악하기 위한 중요한 도구이며, 더 나아가 관련 데이터의 수집 및 가공을 통한 상동성(homology)·면역원성(immunogenicity) 분석 및 부분적인 3차원 구조의 예측을 통한 모델링이 가능하다는 이점이 있다.

본 연구자들은 선행 연구를 통해 생물정보학 DB를 바탕으로 플라비바이러스를 구성하는 여러 종류의 단백질에 대한 상동성을 분석하고, 항체(antibody)를 이용한 진단 기술 개발을 위해 유용한 펩타이드(peptide)를 선별한 바 있다[10]. 그러나 선행 연구는 외피 단백질(E)에 대한 도메인 분석은 수행되지 않았기 때문에, 최근 중요시되고 있는 외피 단백질(E)에 대한 심층적인 이해에는 한계가 있다.

다른 연구들에서는 생물정보학 DB를 이용해 지카 바이러스나 뎅기 바이러스 각각에 대한 단백질을 통합적으로 분석하거나 유전자 서열을 포함한 유전체(genome) 수준에서의 상동성을 분석한 바 있다[16-18]. 이러한 연구들은 지카 바이러스 및 뎅기 바이러스의 외피 단백질(E)에 대한 상동성 및 도메인 분석이나 단백질 수준에서의 분석이 수행되지 않았기 때문에, 이들 역시 최근 중요시되고 있는 외피 단백질(E)에 대한 심층적인 이해에는 한계가 있다.

따라서 본 연구자들은 생물정보학 DB를 이용한 지카 바이러스 및 뎅기 바이러스의 외피 단백질(E)을 구성하는 도메인들에 대한 분석을 바탕으로 심층적인 분석을

수행했다. 더 나아가 최근 바이러스 연구에 있어 관심과 중요도가 점점 증가하고 있는 도메인인 EDIII에 대해 펩타이드 수준에서 구조(structure)·기능(function)·상동성·면역원성의 관점에서 분석을 수행했으며, 도출된 분석 결과들을 종합하여 이들이 내포하는 의미에 대해 논의하고자 한다.

## II. 연구 방법

### 1. 연구대상의 선정

연구대상으로는 2015년 이후 대유행의 발생 빈도가 빈번했던 동시에, 서로 같은 숙주 모기인 각다귀 속의 모기에 의해 매개되는 플라비바이러스인 지카 바이러스와 뎅기 바이러스를 선정했다. 각각의 바이러스를 구성하는 단백질을 확인하기 위해, 단백질 분석을 위한 대표적인 생물정보학 DB 중의 하나인 스위스 생물정보학 연구소(Swiss Institute of Bioinformatics, SIB)에서 제공하는 ExPASy(Expert Protein Analysis System, <https://www.expasy.org/>)의 ViralZone (<https://viralzone.expasy.org/>)을 이용했다. 또한 유럽 생물정보학 연구소(The European Bioinformatics Institute, EMBL-EBI), 미국 단백질 정보 자원(Protein Information Resource, PRI) 및 스위스 생물정보학 연구소(SIB)의 정보를 바탕으로 구축된 Universal Protein Resource(UniProt, <https://www.uniprot.org/>)를 이용했다. 이 DB들을 활용하여 여러 데이터로부터 신뢰도가 높은 바이러스들에 대한 정보를 포함하고 있는 엔트리(entry)를 선정했다. 엔트리는 UniProt DB에 등록되어 있는 고유 번호를 의미하며, 같은 단백질이라 할지라도 종(species)이나 유전적 변이체(genetic variants) 등에 따라 서로 다른 엔트리가 부여될 수 있다. 지카 바이러스는 엔트리로는 'Q32ZE1'을 선정했으며, 뎅기 바이러스는 엔트리로는 'P29990'을 선정했다.

### 2. 외피 단백질(E)의 아미노산 서열 확인

UniProt 및 ExPASy ViralZone DB를 이용하여 지카 바이러스 및 뎅기 바이러스를 구성하는 단백질의 종

류 및 구조를 확인했다. UniProt DB는 이름에서 유추할 수 있는 것처럼, 보편적인 단백질(universal protein)에 대한 정보를 제공한다. 기본적으로 각 엔트리별 단백질을 구성하는 아미노산 서열 정보를 제공하며, 이를 바탕으로 ① BLAST (Basic Local Alignment Search Tool), ② 2가지 혹은 그 이상의 다중 서열간의 분석을 위한 'Align', ③ 검색 및 맵핑을 위한 'Retrieve/ID Mapping', ④ 특정 아미노산 서열의 검색을 위한 'Peptide Search' 등을 수행할 수 있는 4가지 핵심 기능을 제공한다.

ExPASy ViralZone DB는 단순히 바이러스의 구조와 단백질의 종류 및 기능에 대한 간단한 제공하기 때문에, 지카 바이러스와 뎅기 바이러스 외피 단백질(E)의 바이러스 내 위치를 확인하기 위해 이용했다. UniProt DB를 이용하여 지카 바이러스의 엔트리 Q32ZE1 및 뎅기 바이러스 엔트리 P29990으로부터 각각 외피 단백질(E)에 대한 아미노산 서열을 확인했다. 단순히 외피 단백질(E)을 구성하는 각각의 아미노산 서열에 대한 정보를 확인하기 위함이기 때문에, UniProt DB에서 제공하는 별다른 기능을 사용하지 않았다. 지카 바이러스는 전체 3,419개의 아미노산 중에서 291번부터 790번까지의 500개 아미노산으로 구성된 부분이 외피 단백질(E)임을 확인할 수 있었으며, 뎅기 바이러스는 전체 3,391개의 아미노산 중에서 281번부터 775번까지의 495개의 아미노산으로 구성된 부분이 외피 단백질(E)임을 확인할 수 있었다.

### 3. 외피 단백질(E)을 구성하는 도메인의 분석

지카 바이러스 및 뎅기 바이러스의 외피 단백질(E)을 구성하는 도메인은 미국 국립생물공학정보센터(National Center for Biotechnology Information, NCBI)의 DB를 바탕으로 분석했다. NCBI DB는 유전자, 유전체, 단백질, 구조, 분류체계(taxonomy) 등의 생명 정보뿐만 아니라, 바이오 프로젝트(BioProject), 논문(PubMed), 웹사이트(NCBI Website) 등과 같은 생명과학 연구 분야와 관련된 방대한 정보를 제공한다. 이 중에서도 단백질 정보 분석에 유용한 NCBI의 단백질 DB(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/>)를 바탕으로, 지카 바이러스 및 뎅기 바이러스에 대한

UniProt 엔트리를 입력하여 도메인에 대한 정보를 분석했다. NCBI의 단백질 DB와 UniProt DB의 엔트리는 서로 연동되어 있기 때문에, UniProt DB로부터 획득한 단백질 정보를 바탕으로 NCBI의 단백질 DB에 구축되어 있는 데이터에 근거한 각 바이러스의 외피 단백질(E)에 대한 도메인의 위치와 기능에 대한 분석이 가능하다.

#### 4. 외피 단백질(E)의 도메인별 아미노산 서열에 대한 동일성 분석

지카 바이러스 및 뎅기 바이러스의 외피 단백질을 구성하는 여러 종류의 도메인에 대해, 도메인별로 아미노산 서열에 대한 동일성을 분석했다. UniProt DB에서 확인된 지카 바이러스 및 뎅기 바이러스의 외피 단백질(E)에 대한 아미노산 정보와 NCBI 단백질 DB에서 분석된 외피 단백질(E)에 대한 도메인을 구성하는 아미노산 서열 정보로 이루어진 데이터를 바탕으로 동일성을 분석했다. 동일성은 UniProt DB에서 제공되는 4가지 핵심 기능 중의 하나인 다중 서열 분석 도구(multiple sequence alignment tool) 'Align'을 이용했다.

#### 5. EDⅢ를 구성하는 펩타이드의 상동성 분석

지카 바이러스 및 뎅기 바이러스의 외피 단백질을 구성하는 도메인Ⅲ인 EDⅢ를 구성하는 펩타이드에 대한 상동성 분석은 UniProt DB에서 제공되는 다중 서열 분석 도구인 'Align'을 이용했으며, 동일성(identity)과 유사성(similarity)을 바탕으로 상동성(homology)을 분석했다.

#### 6. EDⅢ를 구성하는 펩타이드의 면역원성 분석

지카 바이러스 및 뎅기 바이러스의 EDⅢ를 구성하는 펩타이드에 대한 면역원성은 미국의 국립 알레르기 및 감염병 연구소(National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID)에서 제공하는 IEDB (Immune Epitope Database and Analysis Resource, <https://www.iedb.org/>)를 이용하여 분석했다. IEDB는 숙주, 질병(disease), 항원(antigen), 항원결정기와 관련된 단백질 및 아미노산 서열에 대한 정

보와 B-세포 및 T-세포에 의한 항원결정기 예측 도구를 제공한다. 본 연구는 항체 및 백신과 같은 B-세포에 의해 매개되는 면역 반응과 밀접한 관련이 있기 때문에, 면역원성 분석은 면역세포 중 B-세포에 대한 선형의 항원결정기의 분석이 가능한 'BepiPre Linear Epitope' 모드로 수행했다. 항원결정기는 항원의 일부분으로, B-세포 및 T-세포와 같은 면역세포 및 항체가 항원을 식별하게 해 주는 항원의 특정한 부분을 의미한다. 면역원성 분석 결과는 최저 -2.0에서 최대 +2.0의 값으로 표기되며, 중간 값인 0.0보다 큰 양(+)의 값을 갖는 경우 항원(antigen)으로의 활용 가능성이 높은 것으로 판단했다.

#### 7. EDⅢ를 구성하는 펩타이드의 3차원 구조 모델링

지카 바이러스 및 뎅기 바이러스의 EDⅢ를 구성하는 펩타이드는 구조 생물정보학(structural bioinformatics) DB인 프랑스 RPBS (Ressource Parisienne en Bioinformatique Structurale)에서 제공하는 PEP-FOLD 3.5를 이용하여 3차원 구조를 모델링했다. 일반적으로 아미노산의 3차원 구조는 기능과 매우 밀접한 관련이 있기 때문에, 3차원 구조가 유사한 펩타이드는 기능이 유사할 것으로 예측했다.

### III. 연구 결과 및 논의

#### 1. 외피 단백질(E)의 아미노산 서열 및 도메인에 대한 정보 분석

지카 바이러스 및 뎅기 바이러스를 구성하는 아미노산 서열에 대한 정보는 UniProt DB에서 검색되는 여러 건의 결과 중에서, 주석 점수(annotation score)가 5점인 데이터를 기반으로 했다. 주석 점수는 최저 1점부터 최고 5점까지 총 5단계로 분류되는데, 최고점인 5점은 단백질 구조의 단순 예측이나 시뮬레이션이 아닌 실제 실험을 통해 단백질 수준에서 검증된('Reviewed') 데이터를 의미한다. 즉, 단백질 수준에서 검증된 데이터는 바이러스를 구성하는 아미노산 서열 정보의 정확도가 높다는 것을 의미하며, 이는 결과적으로 높은 신뢰도를 보일 수 있는 도메인 분석 결과 및 상동성 분석 결

과를 제공할 수 있다는 것을 의미한다.

위와 같은 내용에 근거하여 [표 1]에 나타난 바와 같이 지카 바이러스는 UniProt 엔트리 'Q32ZE1'을 선정했으며, 뎅기 바이러스는 'P29990'을 선정했다. 지카 바이러스는 전체 3,419개의 아미노산으로 구성되어있는 것으로 파악되었으며, 이 중에서 본 연구의 심층 분석 대상인 외피 단백질(E)은 291번부터 790번에 걸쳐 위치하며 총 500개의 아미노산으로 구성된 것을 확인할 수 있었다. 뎅기 바이러스는 총 3,391개의 아미노산으로 구성되어있는 것으로 파악되었으며, 외피 단백질(E)은 281번부터 775번에 걸쳐 위치하며 총 495개의 아미노산으로 구성된 것을 확인할 수 있었다.

표 1. 지카 바이러스 및 뎅기 바이러스에 대한 정보

| 바이러스    | UniProt Entry | 바이러스의 아미노산 개수         | 외피 단백질(E)의 아미노산 개수  |
|---------|---------------|-----------------------|---------------------|
| 지카 바이러스 | Q32ZE1        | 3,419개<br>(1번-3,419번) | 500개<br>(291번-790번) |
| 뎅기 바이러스 | P29990        | 3,391개<br>(1번-3,391번) | 495개<br>(281번-775번) |

다음은 외피 단백질(E) 서열 정보를 바탕으로, NCBI 단백질 DB에 지카 바이러스와 뎅기 바이러스의 엔트리를 각각 입력한 뒤에 외피 단백질(E)을 구성하는 도메인에 대한 분석을 수행했다. 흩어져 있는 정보들을 수집해 정리해본 결과 지카 바이러스와 뎅기 바이러스의

외피 단백질(E)은 모두 [그림 1]에 나타난 바와 같이, 숙주 세포와의 부착 및 융합에 결정적인 역할을 하는 것으로 파악되고 있는 ED I, ED II 및 ED III와 같은 3가지의 중추적인 도메인과 바이러스 막과 외피 단백질을 연결하는 Stem/Anchor 도메인을 공통적으로 가지고 있는 것으로 나타났다.

ED I/ED II 이량체(dimer), ED I과 ED II를 연결하는 부위, ED III 및 Stem/Anchor 도메인이 모두 포함되어야만 성숙한(mature) 외피 단백질(E)을 구성할 수 있는 것으로 분석되었다. 각각의 도메인의 위치와 정확한 아미노산 개수에 대해서는 [표 2]에 나타내었다. 도메인 분석에서 ED I과 ED II를 명확하게 세분화할 수는 없었지만, NCBI DB의 도메인에서 ED I과 ED II 사이에 'Region of interest'로 분류되는 도메인이 도출되었다. 'Region of interest'는 도메인으로 추측되는 부분이지만 아직까지 어떤 기능을 수행하는지 명확하게 규명되지 않은 도메인을 의미한다. 이 도메인은 지카 바이러스의 388번부터 401번까지의 아미노산 및 뎅기 바이러스의 378번부터 391번까지의 아미노산으로 두 바이러스에서 모두 14개의 아미노산으로 구성된 부분이며, 100.0% 동일한 것을 확인할 수 있었다[표 2]. 'Region of interest'로 분류되는 이 도메인은 ED I과 ED II 이량체의 중간 부근에 위치하기 때문에, 플라비바이러스 속에 해당하는 바이러스들이 ED I/ED II 이량체를 형성하기 위해 서로 다른 종 간에 보존되어있는 연결부(hinge)로 유추할 수 있는 도메인이다 [11].

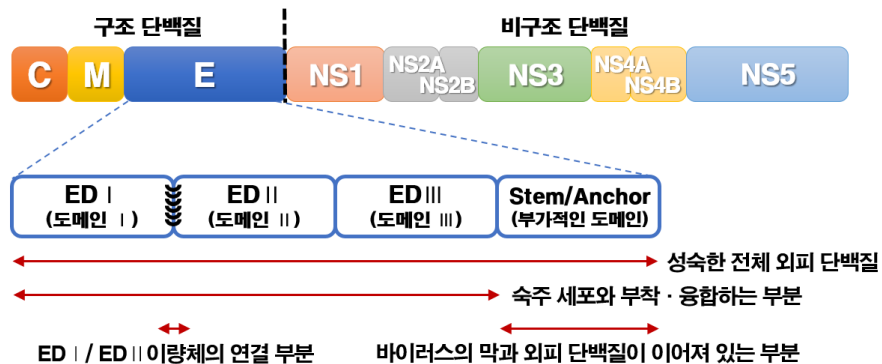


그림 1. 플라비바이러스의 구조 및 외피 단백질(E)의 도메인 분석

표 2. 외피 단백질(E)의 도메인별 아미노산 위치 및 기능

| 바이러스    | 도메인               | 도메인의 아미노산 개수 및 위치 | 기능 및 특징         |                      |
|---------|-------------------|-------------------|-----------------|----------------------|
| 지카 바이러스 | ED I /ED II 이량체   | 297개 (292번-588번)  | 숙주 세포와의 부착 및 융합 | 성숙한 전체 길이의 외피 단백질(E) |
|         | ED I /ED II 연결 부분 | 14개 (388번-401번)   |                 |                      |
|         | ED III            | 93개 (597번-689번)   | 막과 외피단백질연결      |                      |
|         | Stem/Anchor       | 97개 (694번-790번)   |                 |                      |
| 멧기 바이러스 | ED I /ED II 이량체   | 295개 (282번-576번)  | 숙주 세포와의 부착 및 융합 | 성숙한 전체 길이의 외피 단백질(E) |
|         | ED I /ED II 연결 부분 | 14개 (378번-391번)   |                 |                      |
|         | ED III            | 90개 (585번-674번)   | 막과 외피단백질연결      |                      |
|         | Stem/Anchor       | 97개 (679번-775번)   |                 |                      |

## 2. 외피 단백질(E)의 도메인별 아미노산 서열에 대한 동일성 분석

지카 바이러스와 멧기 바이러스의 외피 단백질(E)을 구성하는 여러 종류의 도메인들이 어떤 공통점과 차이점이 있는지를 파악하기 위해 도메인별 동일성 분석을 수행했다. UniProt DB의 핵심 기능 중의 하나인 다중 서열 분석 도구를 이용하여 [표 3]에 나타난 바와 같이, 전체 길이(full-length)의 외피 단백질(E)을 시작으로 명확한 도메인으로 파악이 가능한 숙주 세포와의 부착 및 융합 부분(ED I /ED II /ED III), ED I /ED II 이량체, ED I /ED II의 연결 부분, ED III, Stem/Anchor 도메인에 대한 동일성을 분석했다. 그 결과 지카 바이러스와 멧기 바이러스의 전체 길이의 외피 단백질(E)은 54.2%, 숙주 세포와의 부착 및 융합 부분(ED I /ED II /ED III)은 54.3%, ED I /ED II 이량체는 57.2%, ED I /ED II의 연결 부분은 100.0%, ED III는 44.1%의 동일성을 보였으며, Stem/Anchor 도메인은 53.6%의 동일성을 보였다.

특징적인 점은 ED I /ED II 이량체의 동일성이 다른 도메인과 비교했을 때, 상대적으로 높다는 점이다. 이는 해당 도메인이 바이러스의 외피 단백질(E) 안정화 및 숙주 세포와의 세포막 융합 관련 기능을 수행하기 때문에, 서로 다른 종에서 동일한 기능의 수행을 위해 도메인 간에 보존된 부분이기 때문일 것으로 생각된다. 또한 14개의 아미노산으로 이루어진 100.0%의 동일성을 보이는 ED I /ED II의 연결 부분이 포함된 부분이기 때문에, ED I /ED II 이량체의 동일성이 상대적으로 높은 것으로 생각된다.

또 다른 특징적인 점은 지카 바이러스와 멧기 바이러스의 ED III가 다른 도메인들과는 달리 유일하게 50.0% 미만의 동일성인 44.1%의 동일성을 갖는 것으로 분석되었다는 점이다. 이러한 특징은 ED III의 기능이 숙주 세포의 세포막에 존재하는 수용체의 인지하는 도메인이라는 점에서 다소 의문이 들 수 있는 부분이다. 그러나 최근 플라비바이러스의 ED III를 타깃으로, 다른 플라비바이러스들로부터 특정 바이러스만을 구분지어 특이적으로 반응하는 단일클론항체의 개발과 관련된 연구 결과들이 증가하는 이유를 설명할 수 있는 부분이기도 하다[14][15]. 이에 대한 궁금증을 해결하기 위해 ED III에 대한 심층적인 분석을 수행했다.

표 3. 외피 단백질(E)의 도메인별 동일성 분석

| 도메인                                      | 도메인의 아미노산 개수 및 위치 |                  | 동일성             |
|--|-------------------|------------------|-----------------|
| 전체 길이의 외피 단백질(E)                         | 지카                | 500개 (291번-790번) | 54.2% (271개 일치) |
|  | 멧기                | 495개 (281번-775번) |                 |
| 숙주 세포와의 부착 및 융합 부분 (ED I /ED II /ED III) | 지카                | 398개 (292번-689번) | 54.3% (216개 일치) |
|  | 멧기                | 393개 (282번-674번) |                 |
| ED I /ED II 이량체                          | 지카                | 297개 (292번-588번) | 57.2% (170개 일치) |
|  | 멧기                | 295개 (282번-576번) |                 |
| ED I /ED II 연결 부분                        | 지카                | 14개 (388번-401번)  | 100.0% (14개 일치) |
|  | 멧기                | 14개 (378번-391번)  |                 |
| ED III                                   | 지카                | 93개 (597번-689번)  | 44.1% (41개 일치)  |
|  | 멧기                | 90개 (585번-674번)  |                 |
| Stem/Anchor                              | 지카                | 97개 (694번-790번)  | 53.6% (52개 일치)  |
|  | 멧기                | 97개 (679번-775번)  |                 |

### 3. EDⅢ를 구성하는 펩타이드의 종합적인 분석

지카 바이러스와 뎅기 바이러스의 EDⅢ를 대상으로 UniProt DB의 다중 서열 분석 도구를 이용하여 상동성(homology)을 분석했다. 상동성을 판단함에 있어, 동일한 위치에 동일한 아미노산이 존재하는 경우와 동일한 위치에 성질이 유사한 아미노산이 존재하는 경우를 상동성이 있는 것으로 보았다. 반면에 단순히 극성이 유사한 아미노산이 위치하거나 전혀 다른 아미노산이 위치하는 경우에는 상동성이 없는 것으로 보았다. [그림 2]에 나타낸 바와 같이 10개 이상의 아미노산으로 구성된 비교적 상동성이 높은 부분(상동성이 65%를 초과하는 부분)을 구성하는 펩타이드(homologous peptide) 4종류를 선별하였으며, 이들을 각각 H1, H2, H3, H4로 명명했다. 또한 10개 이상의 아미노산으로 구성된 비교적 상동성이 낮은 부분(상동성이 50% 이하인 부분)을 구성하는 펩타이드(non-homologous peptide) 3종류를 선별하였으며, 이들을 각각 N1, N2, N3로 명명했다. 10개의 아미노산을 최소 기준으로 설정한 이유는 면역원성(immunogenicity) 및 3차원 구조 모델링에 요구되는 최소의 아미노산 개수이기 때문이다.

상동성이 높은 4종류의 펩타이드와 상동성이 낮은 3종류의 펩타이드에 대해서는 추가적으로 IEDB를 이용하여 면역원성을 분석했으며, PEP-FOLD 3.5를 이용하여 펩타이드의 3차원 구조를 모델링했다. 먼저 상동성이 높은 4종류의 펩타이드에 대해 살펴보면, H1-H4 중에서 H4가 100.0%의 가장 높은 상동성을 보였으며, H2가 다른 3종류의 펩타이드와는 달리 유일하게 양(+)의 면역원성을 갖는 것으로 분석되었다[표 4]. 지카 바

이러스와 뎅기 바이러스의 H2가 4종류의 펩타이드 중에서는 상동성이 가장 낮았지만, 3차원 구조적인 측면에서는 이들의 구조가 가장 유사한 것으로 나타났다[그림 3]. 도출된 결과들을 EDⅢ가 숙주 세포의 세포막에 존재하는 수용체와 결합하는 도메인이라는 점에서 바라보면 두 가지를 생각해 볼 수 있다. 첫 번째는 서로 다른 종간에 동일하게 보존되어 있는 H4가 직접적으로 결합하는 부분일 가능성이 높을 것으로 판단된다는 점이며, 두 번째는 상동성은 H4보다 다소 낮지만 3차원 구조로 보았을 때 매우 유사한 H2 역시 숙주 세포의 수용체와 직접 결합할 가능성이 높은 부분으로 판단된다는 점이다.

다음으로 상동성이 낮은 3종류의 펩타이드에 대해 살펴보면, N1-N3 중에서 N2와 N3가 상동성이 41.7%로 가장 낮았다. 또한 뎅기 바이러스의 N2와 지카 바이러스의 N3가 각 바이러스의 펩타이드들과는 달리 유일하게 양(+)의 면역원성을 갖는 것으로 분석되었다[표 5]. 3차원 구조적인 측면에서는 뎅기 바이러스의 N2를 제외한 모든 펩타이드가 3차원 구조를 형성하는 것으로 분석되었다[그림 4]. 도출된 결과들을 바탕으로 EDⅢ를 타깃으로 특정 바이러스에 대해서만 특이적으로 반응하는 단일클론항체의 개발이 가능하다는 연구결과들이 존재한다는 점에서 바라보면, 뎅기 바이러스의 N2 및 지카 바이러스의 N3와 같은 특징적인 부분이 항원 결정기로 작용하여 각 바이러스를 특이적으로 구분할 수 있는 단일클론항체의 생성이 가능한 부분으로 유추할 수 있다.



그림 2. 지카 바이러스 및 뎅기 바이러스의 EDⅢ에 대한 상동성 분석



표 4. ED III 내 상동성이 높은 펩타이드에 대한 분석

| 펩타이드 | ED III 내에서의 아미노산 개수 및 위치 | 상동성    | 면역원성   | 3차원 구조 |
|------|--------------------------|--------|--------|--------|
| H1   | 지카 14개 (9번-22번)          | 78.6%  | -0.017 | ×      |
|      | 덴기 14개 (9번-22번)          |        | -0.257 | ○      |
| H2   | 지카 13개 (20번-32번)         | 69.2%  | +1.019 | ○      |
|      | 덴기 13개 (20번-32번)         |        | +1.202 | ○      |
| H3   | 지카 13개 (45번-57번)         | 92.3%  | -0.188 | ○      |
|      | 덴기 13개 (44번-56번)         |        | -0.568 | ×      |
| H4   | 지카 12개 (70번-81번)         | 100.0% | -0.081 | ×      |
|      | 덴기 12개 (67번-78번)         |        | -0.208 | ×      |

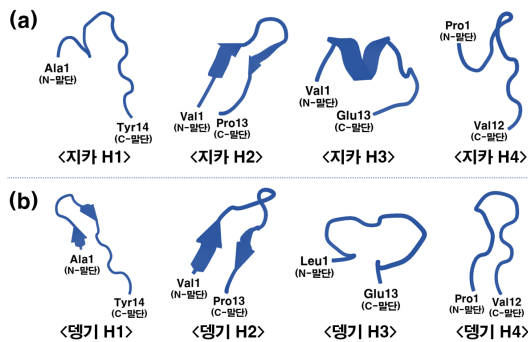


그림 3. ED III 내 상동성이 높은 4종의 펩타이드에 대한 3차원 구조 모델링. (a) 지카 바이러스, (b) 덴기 바이러스

#### IV. 결론

본 연구에서는 전 세계적으로 인류에 대한 지속적인 피해를 유발하고 있는 아보바이러스인 플라비바이러스를 대상으로, 여러 종류의 생물정보학 DB를 활용해 상동성 및 구조적인 측면에서 심층적인 분석을 수행했다. 먼저 ExPASy ViralZone DB와 지카 바이러스 및 덴기 바이러스 각각의 UniProt 엔트리 Q32ZE1 및 P29990을 바탕으로, 바이러스의 구조와 외피 단백질(E)을 구성하는 아미노산을 파악했다. 또한 NCBI 단백질 DB를 활용하여 각 바이러스의 외피 단백질(E)을 구성하는 도메인의 종류와 기능에 대한 심층적인 분석을 수행했다.

지카 바이러스와 덴기 바이러스 사이의 공통점 및 차

표 5. ED III 내 상동성이 낮은 펩타이드에 대한 분석

| 펩타이드 | ED III 내에서의 아미노산 개수 및 위치 | 상동성   | 면역원성   | 3차원 구조 |
|------|--------------------------|-------|--------|--------|
| N1   | 지카 12개 (33번-44번)         | 50.0% | -0.235 | ○      |
|      | 덴기 11개 (33번-43번)         |       | -0.667 | ○      |
| N2   | 지카 12개 (58번-69번)         | 41.7% | -0.121 | ○      |
|      | 덴기 10개 (57번-66번)         |       | +0.983 | ×      |
| N3   | 지카 12개 (82번-93번)         | 41.7% | +0.127 | ○      |
|      | 덴기 12개 (79번-90번)         |       | -0.147 | ○      |

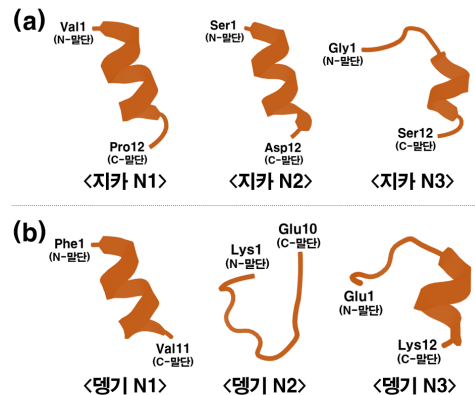


그림 4. ED III 내 상동성이 낮은 3종의 펩타이드에 대한 3차원 구조 모델링. (a) 지카 바이러스, (b) 덴기 바이러스

이점에 바탕을 두고 도메인을 분석했기 때문에, 바이러스들에 대한 단일클론항체, 항바이러스제 및 백신과 같은 생물학적 제제 개발을 위한 최적의 펩타이드를 도출하는 것이 가능할 것이다. 도메인별 분석 결과에 따르면, 아미노산 서열에 대한 동일성이 44.1%로 다른 도메인에 비해 상대적으로 낮은 ED III가 각각의 바이러스에 특이적인 생물학적 제제를 개발하는데 유리할 것이다 [표 3]. 왜냐하면 서로 다른 바이러스 간에 동일성이 낮은 부위를 항원으로 사용한다면, 지카 바이러스와 덴기 바이러스를 각각 특이적으로 인식할 수 있는 가능성이 높기 때문이다. 또한 ED III가 숙주 세포의 세포막에 존재하는 수용체와 결합하는 도메인이기 때문이기도 하다.

지카 바이러스와 덴기 바이러스의 ED III를 구성하는

아미노산 서열을 바탕으로, 상동성 및 면역원성을 분석하여 3차원 구조를 모델링함으로써 보다 자세한 분석이 가능할 것이다. 두 바이러스를 동시에 인식하는 생물학적 제제의 개발을 위해서는 상동성이 가장 높은 H4 펩타이드 및 면역원성이 높은 H2 펩타이드가 항원 후보로서 최적이다[표 4]. 또한 3차원 구조 모델링 결과로 볼 때, 두 바이러스의 H2 펩타이드 및 H4 펩타이드는 보존된 3차원 구조를 보이는 것으로 보아 숙주 세포 감염 시에 세포막의 수용체와 결합하는 부분일 가능성이 높다. 따라서 지카 바이러스 및 뎅기 바이러스에 공통적으로 적용 가능한 생물학적 제제 개발을 위한 중요한 펩타이드로 파악되었다[그림 3].

두 종류의 바이러스를 명확하게 서로 구별하기 위한 진단용 제제의 개발을 위해서는 비교적 상동성이 낮고, 면역원성이 높으며 수용체에 결합하기 위해 최적의 3차원 구조를 가지고 있는 부위는 뎅기 바이러스의 N2와 지카 바이러스의 N3다[표 5 및 그림 4]. 따라서 이들 두 펩타이드를 두 종류의 바이러스 구별이 가능한 면역진단기술 개발을 위한 면역원(immunogen)으로써 활용 가치가 높을 것이다.

본 연구는 지카 바이러스와 뎅기 바이러스 외피 단백질(E)을 구성하는 EDIII에 대한 이해를 바탕으로, 항바이러스제, 백신 및 진단 시약과 같은 생물학적 제제 개발에 유용한 펩타이드와 관련하여 의미있는 정보를 제공하고 있다. 그러나 제안된 펩타이드는 어디까지나 생물정보학 DB를 활용한 정보 수집 및 데이터 가공을 통한 분석이기 때문에, 실제 생물학적 연구와는 차이가 있을 수 있다. 따라서 항바이러스제, 백신 및 진단 시약 등과 같은 효과적인 생물학적 제제의 개발을 위해서는 제안된 연구 결과를 바탕으로 검증이 이루어져야 한다는 한계점이 존재한다.

최근 생물정보학과 관련된 기술들이 발달함에 따라 컴퓨터 모의실험 또는 가상실험을 뜻하는 용어인 인실리코(*in silico*)를 기반으로 하는 화학적 또는 생물학적 제제의 개발에 대한 관심이 높다. 실제 플라비바이러스와 관련된 항바이러스제 개발을 위해서도 인실리코 연구를 기반으로 몇몇 시도들이 이루어지고 있는 상황이다[19-21]. 따라서 본 연구결과들을 실제 생물학적인 연구로 활용해 지카 바이러스와 뎅기 바이러스 치료제,

백신 및 진단 시약 등의 생물학적 제제를 개발한다면, 막연하게 생물학적 제제를 개발하는 것보다 성공 확률을 높이고 보다 효과적일 수 있을 것으로 기대된다. 더 나아가 본 연구는 플라비바이러스들이 인류에 미치는 피해에 대해 신속하게 대응할 수 있는 동시에 그 피해로 인한 손실을 최소화 할 수 있는 기술로 활용 가치가 높을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

- [1] M. R. Holbrook, "Historical Perspectives on Flavivirus Research," *Viruses*, Vol.9, No.5, p.E97, 2017.
- [2] N. M. Byers, A. C. Fleshman, R. Perera, and C. R. Molins, "Metabolomic Insights into Human Arboviral Infections: Dengue, Chikungunya, and Zika Viruses," *Viruses*, Vol.11, No.3, p.E225, 2019.
- [3] J. Liu-Helmersson, Å. Brännström, M. O. Sewe, J. C. Semenza, and J. Rocklöv, "Estimating Past, Present, and Future Trends in the Global Distribution and Abundance of the Arbovirus Vector *Aedes aegypti* Under Climate Change Scenarios," *Front. Public Health*, Vol.7, p.148, 2019.
- [4] P. S. Pandit, M. M. Doyle, K. M. Smart, C. C. W. Young, G. W. Drape, and C. K. Johnson, "Predicting Wildlife Reservoirs And Global Vulnerability To Zoonotic Flaviviruses," *Nat. Commun.*, Vol.9, No.1, p.5425, 2018.
- [5] S. Hasan, S. Saeed, R. Panigrahi, and P. Choudhary, "Zika Virus: A Global Public Health Menace: A Comprehensive Update," *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.*, Vol.9, No.4, pp.316-327, 2019.
- [6] J. P. Messina, O. J. Brady, T. W. Scott, C. Zou, D. M. Pigott, K. A. Duda, S. Bhatt, L. Katzelnick, R. E. Howes, K. E. Battle, C. P. Simmons, and S. I. Hay, "Global Spread of Dengue Virus Types: Mapping the 70 Year History," *Trends Microbiol.*, Vol.22, No.3,

- pp.138-146, 2014.
- [7] S. B. Halstead and L. F. Dans, "Dengue Infection And Advances in Dengue Vaccines for Children," *Lancet Child Adolesc. Health*, Vol.3, No.10, pp.734-741, 2019.
- [8] M. E. Sobhia, K. Ghosh, A. Singh, K. Sul, M. Singh, R. Kumar, Sandeep, S. Merugu, and S. Donempudi, "A Multi-Perspective Review on Dengue Research," Vol.20, No.15, pp.1550-1562, 2019.
- [9] Y. Hu and L. Sun, "Systematic Analysis of Structure Similarity between Zika Virus and Other Flaviviruses," *ACS Infect. Dis.*, Vol.5, No.7, pp.1070-1080, 2019.
- [10] 최재원, 조병관, 김민정, 박수지, 김학용, "아시아 국가 내에서 감염빈도가 높은 플라비바이러스의 구별: 생물정보학적 접근을 통한 항원결정기 예측," *한국콘텐츠학회논문지*, 제18권, 제4호, pp.99-113, 2018.
- [11] X. Zhang, R. Jia, H. Shen, M. Wang, Z. Yin, and A. Cheng, "Structures and Functions of the Envelope Glycoprotein in Flavivirus Infections," *Viruses*, Vol.9, No.11, p.E338, 2017.
- [12] C. Yang, R. Gong, and N. de Val, "Development of Neutralizing Antibodies against Zika Virus Based on Its Envelope Protein Structure," *Virol. Sin.*, Vol.34, No.2, pp.168-174, 2019.
- [13] A. Urakami, M. M. Ngwe Tun, M. L. Moi, A. Sakurai, M. Ishikawa, S. Kuno, R. Ueno, K. Morita, and W. Akahata, "An Envelope-Modified Tetravalent Dengue Virus-Like-Particle Vaccine Has Implications for Flavivirus Vaccine Design," *J. Virol.*, Vol.91, No.23, pp.e01181-17, 2017
- [14] E. N. Gallichotte, E. F. Young, T. J. Baric, B. L. Yount, S. W. Metz, M. C. Begley, A. M. de Silva, and R. S. Baric, "Role of Zika Virus Envelope Protein Domain III as a Target of Human Neutralizing Antibodies," *MBio*, Vol.10, No.5, pp.e01485-19, 2019.
- [15] S. Akhras, M. L. Herrlein, F. Elgner, T. Holzhauser, and E. Hildt, "ZIKV Envelope Domain-Specific Antibodies: Production, Purification and Characterization," *Viruses*, Vol.11, No.8, p.E748, 2019.
- [16] P. Scaturro, A. L. Kastner, and A. Pichlmair, "Chasing Intracellular Zika Virus Using Proteomics," *Viruses*, Vol.11, No.9, p.E878, 2019.
- [17] G. Bergamaschi, E. M. A. Fassi, A. Romanato, I. D'Annessa, M. T. Odinolfi, D. Brambilla, F. Damin, M. Chiari, A. Gori, G. Colombo, and M. Cretich, "Computational Analysis of Dengue Virus Envelope Protein (E) Reveals an Epitope with Flavivirus Immunodiagnostic Potential in Peptide Microarrays," *Int. J. Mol. Sci.*, Vol.20, No.8, p.E1921, 2019.
- [18] V. Fonseca, P. J. K. Libin, K. Theys, N. R. Faria, M. R. T. Nunes, M. I. Restovic, M. Freire, M. Giovanetti, L. Cuyppers, A. Nowé, A. Abecasis, K. Deforche, G. A. Santiago, I. C. Siqueira, E. J. San, K. C. B. Machado, V. Azevedo, A. M. B. Filippis, R. V. D. Cunha, O. G. Pybus, A. M. Vandamme, L. C. J. Alcantara, and T. de Oliveira, "A Computational Method for The Identification of Dengue, Zika and Chikungunya Virus Species And Genotypes," *PLoS Negl. Trop. Dis.*, Vol.13, No.5, p.e0007231, 2019.
- [19] A. S. Rathore, A. Sarker, and R. D. Gupta, "Designing Antibody against Highly Conserved Region of Dengue Envelope Protein by In Silico Screening of scFv Mutant Library," *PLoS One*, Vol.14, No.1, pp.e0209576, 2019.
- [20] S. K. Chellasamy and S. Devarajan, "Identification of Potential Lead Molecules for Zika Envelope Protein from In Silico Perspective," *Avicenna J. Med. Biotechnol.*, Vol.11, No.1, pp.94-103, 2019.
- [21] S. Priya, N. S. Kumar, and S. Hemalatha, "Antiviral Phytocompounds Target Envelope Protein to Control Zika Virus," *Comput. Biol. Chem.*, Vol.77, pp.402-412, 2018.

저 자 소 개

최 재 원(Jae-Won Choi)

정회원



- 2010년 2월 : 충북대학교 생화학과 (이학사)
- 2012년 2월 : 충북대학교 생화학과 (이학석사)
- 2018년 2월 : 충북대학교 생화학과 (이학박사)
- 2018년 3월 ~ 현재 : 충북대학교

생명과학부(생화학전공) 강사

〈관심분야〉 : 나노바이오융합기술, 바이오칩, 단백질체학, 면역진단

김 학 용(Hak Yong Kim)

중신회원



- 1985년 2월 : 충북대학교 농화학과 (농학사)
- 1987년 2월 : 충북대학교 화학과 (이학석사)
- 1994년 5월 : 미국 코네티컷대학교 분자세포생물학과 (이학박사)
- 1998년 3월 ~ 현재 : 충북대학교

생화학과 교수

〈관심분야〉 : 시스템생물학, 유전체학, 차세대 염기서열분석, 단백질 네트워크, 바이오칩, 진단키트