

네트워크 기반 면역 및 발생관련 최적 miRNA 예측

Prediction of highly reliable miRNAs related immune and development based on network

이 지 후, 이 현 재, 김 학 용
충북대학교 생화학과

Jihoo Lee, Hyun Jae Lee, and Hak Yong Kim
Chungbuk National University

요약

MicroRNA(miRNA)는 단일가닥 RNA 분자로서 유전자 발현을 제어하는 조절인자이다. miRNA에 의해 조절되는 대부분 유전자는 다수의 miRNA에 의하여 조절되어질 수 있기 때문에 최적 miRNA의 선별은 매우 중요하다. 본 연구에서는 먼저 면역 및 발생관련 유전자 상호작용 네트워크를 구축하였다. 이 네트워크에 miRNA 정보를 추가함으로써 유전자간의 상호작용 뿐만아니라 유전자와 miRNA의 상호작용을 분석할 수 있는 기반을 조성하였다. 복잡한 네트워크를 단순화시켜 기능 모듈과 구조 모듈을 도출하고 이로부터 핵심 유전자를 조절하는 최적 miRNA를 예측하였다.

I. 서론

MicroRNA는 유전 정보를 저장하지 않는 RNA분자로서 21~25개의 단일 염기가닥으로서 면역, 발생, 세포 사멸, 신호전이 등 다양한 과정에서 유전자의 발현을 조절한다. miRNA 발현이상은 암이나 면역 질환 등의 발병에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 지속적인 연구들을 통해 miRNA와 타깃 유전자와의 상호작용 정보뿐만 아니라 miRNA의 타깃 유전자의 예측정보까지 웹상에서 제공되고 있다.

본 연구에서는 효율적으로 유전자들을 조절할 수 있는 최적 miRNA를 선별하기 위하여 네트워크를 구축하고 이를 기반으로 기능 모듈과 구조 모듈을 확보하였다. 이 모듈을 중심으로 핵심 유전자를 조절하는 최적의 miRNA를 예측하였다.

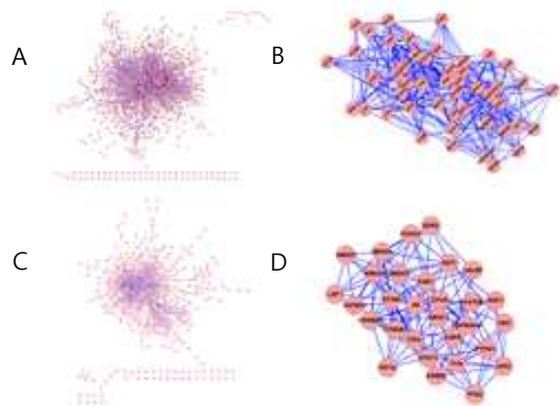
2. 연구결과

본 연구에서는 복잡한 네트워크를 구축하고 이로부터 핵심 유전자를 도출하기위해 k-core 알고리즘을 이용하였다. K-core 알고리즘은 네트워크에서 링크 수가 적은 노드를 순차적으로 제거해 나가기 때문에 네트워크를 단순화 시키면서 각 단계에서 core가 되는 노드와 링크를 얻을 수 있다. 유전자-유전자 상호작용 네트워크에 k-core 알고리즘을 적용한 결과이다(그림 1). 면역관련 네트워크의 경우(그림 1A) 최종 9-core까지의 서브네트워크를 형성하였으며, 9-core 서브 네트워크에서 48개의 핵심 유전자가 남아있었다(그림 1B). 발생관련 네트워크의 경우(그림 1C) 최종 6-core의 서브네트워크를 형성하였으며 30개의 핵심 유전자가 남아(그림 1D).

II. 본론

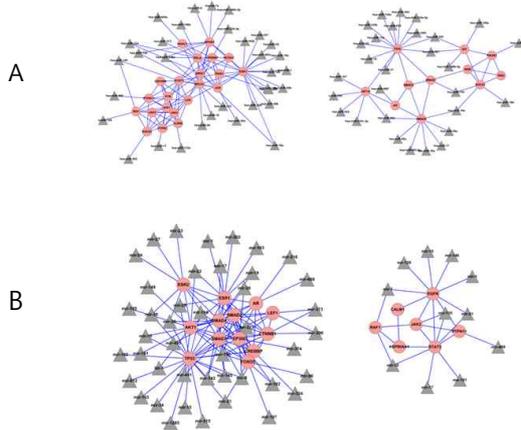
1. 유전자, miRNA, 및 상호작용 DB 구축

질병 정보와 각 질병과 관련 있는 유전자들의 데이터는 GAD(<http://geneticassociationdb.nih.gov/>)에서 얻었다. 면역과 관련 있는 유전자 2,342개와 발생관련 유전자 1,054개를 추출한 후 Human Protein Reference Database (HPRD, <http://www.hprd.org/>)로부터 각각의 단백질 상호작용 정보를 추출하였다. miRNA 정보는 mir2Disease, miRTarBase, TransmiR 세 개의 데이터베이스를 이용하였고, 네트워크 구축 및 시각화는 Cytoscape를 이용하였다.



▶▶ 그림 1. 면역 및 발생 관련 유전자 상호작용 네트워크 및 core 네트워크

일반적으로 여러 개의 구조 모듈이 모여서 네트워크가 형성되는데, 비교적 덜 중요한 링크를 제거하여 구조 모듈을 찾고자 cytoscape의 MCODE를 적용하였다. 면역 및 발생관련 core 네트워크는 각각 3개 구조 모듈로 구성되어 있는데, 이 모듈에 miRNA 정보를 추가하여 bipartate 네트워크를 구축하였다(그림 2).



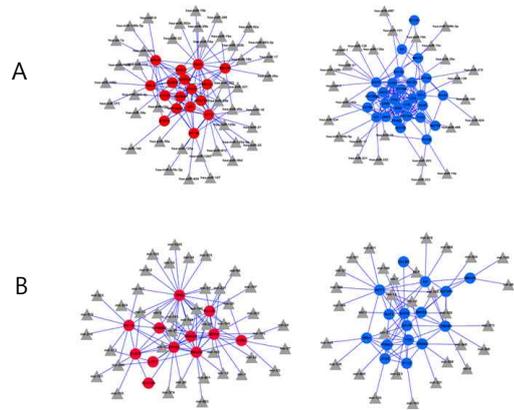
▶▶ 그림 2. miRNA를 적용한 면역관련 상호작용 네트워크의 구조적 모듈(A)과 발생관련 네트워크의 구조 모듈(B)

유전자-유전자 상호작용 네트워크에서 연결이 밀집된 부분은 기능이 유사한 유전자들이 뭉치는 경향이 있다. 본 연구에서는 유전자의 기능과 네트워크와의 관계를 통해서 기능 모듈을 도출하기 위하여 네트워크에 기능 정보를 추가하였다. 면역 및 발생관련 core 네트워크의 기능은 대사 및 신호전이 경로 관련 유전자가 대부분이었으며 단 2개 유전자 만이 서로 다른 기능을 하고 있었다. 따라서 본 연구에서는 이를 제거하고 면역 및 발생 관련 각각 2개 모듈에 miRNA정보를 추가하여 bipartate 네트워크를 구축하였다(그림 3).

네트워크를 기반으로 최적 miRNA를 선별하기 위하여 구조 모듈(그림 2)과 기능 모듈(그림 3)로부터 면역 및 발생에 관여하는 핵심 유전자를 조절하는 최적의 타겟 miRNA인 mir-146a와 mir-155를 각각 예측하였다.

III. 결론

유전자의 발현을 조절하는 miRNA에 관한 연구가 활발히 이루어짐과 더불어 컴퓨터 예측 프로그램을 통하여 miRNA와 타겟 유전자와의 상호작용 정보가 대량으로 밝혀지고 있다. 일반적으로 하나의 miRNA는 여러 타겟 유전자를 조절하며, 하나의 유전자는 서로 다른 miRNA에 의해 조절될 수 있다. 따라서 핵심 유전자를 조절하는 최적 miRNA를 예측하는 것은 이 분야의 핵심 과제이다.



▶▶ 그림 3. miRNA를 적용한 면역 관련 상호작용 네트워크의 기능 모듈(A)과 발생 관련 네트워크의 기능 모듈(B)

본 연구에서는 핵심유전자와 그 유전자를 조절하는 miRNA를 선별하여 여러 유전자들을 효과적으로 조절할 수 있는 방법을 네트워크적 관점에서 수행하였다. 네트워크에서 서로 밀집되어 연결된 구조 모듈과 서로 같은 생물학적 기능을 공유하는 기능 모듈을 통하여 효과적으로 유전자 상호작용을 조절할 수 있는 miRNA 선별함으로써 실험자가 원하는 유전자들을 조절할 수 있는 miRNA를 선택할 수 있는 새로운 접근 방식을 제시하였다. 이를 토대로 면역이나 발생이외의 다른 생물학적 현상을 조절하는 miRNA선별이 가능해짐에 따라 질병예방과 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 본다.

■ 참고 문헌 ■

- [1] Pereira-Leal JB, Enright AJ, Ouzounis CA: Detection of functional modules from protein interaction networks. *Proteins* 2004, 54(1):49-57
- [2] Newman ME: Modularity and community structure in networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006, 103(23):8577-8582
- [3] Platzer A, Perco P, Lukas A, Mayer B: Characterization of protein-interaction networks in tumors. *BMC Bioinformatics* 2007, 8:224.