

Characterization of the Alzheimer's disease-related network based on the dynamic network approach

김만선 · 김정래[†]
Man-Sun Kim and Jeong-Rae Kim[†]

서울시립대 수학과
Department of Mathematics, University of Seoul

요 약

지금까지 생체 네트워크 분석 연구는 정적(static)인 개념으로만 다루어졌다. 그러나 실제 생명현상이 발생하는 세포 내에서는 세포의 상태 및 외부 환경에 따라 일부 단백질과 그 상호작용만이 선택적으로 활성화된다. 따라서 생체 네트워크의 구조가 시간의 흐름에 따라 변화하는 동적(dynamic)인 개념이 적용되어야 하며, 이런 개념은 질병의 진행 추이를 분석하는데 효율적이다. 본 논문에서는 동적인 네트워크 방법을 알츠하이머 질병에 적용하여 질병이 진행되는 단계에 따라 변화하는 단백질 상호작용 네트워크의 구조적, 기능적 특성에 대하여 분석하고자 한다. 우선, 유전자 발현데이터를 기반으로 각 질병의 진행 상태에 따른 부분 네트워크(정상, 초기, 중기, 말기)를 구축하였다. 이를 기반으로, 네트워크의 구조적 특성 분석을 수행하였다. 또한 기능적 특성 분석을 위해 유전자 군집(module)을 탐색하고, 군집별 유전자 기능(Gene Ontology) 분석을 수행했다. 그 결과, 네트워크의 특성들은 각 질병의 단계와 잘 대응되며, 동적 네트워크 분석법이 중요한 생물학적 이벤트를 설명하는데 이용될 수 있음을 보였다. 결론적으로 제안된 연구 방법을 통하여 그동안 알려지지 않았던 질병유발에 관련된 주요 네트워크 변화를 관측할 수 있고, 질병에 관여하는 복잡한 분자 수준의 발생 기작과 진행 과정을 이해하는데 중요한 정보를 획득할 수 있다.

키워드 : 단백질 상호작용 네트워크, 알츠하이머 질병, 동적 네트워크 분석, 시스템 생물학.

Abstract

Biological networks have been handled with the static concept. However, life phenomena in cells occur depending on the cellular state and the external environment, and only a few proteins and their interactions are selectively activated. Therefore, we should adopt the dynamic network concept that the structure of a biological network varies along the flow of time. This concept is effective to analyze the progressive transition of the disease. In this paper, we applied the proposed method to Alzheimer's disease to analyze the structural and functional characteristics of the disease network. Using gene expression data and protein-protein interaction data, we constructed the sub-networks in accordance with the progress of disease (normal, early, middle and late). Based on this, we analyzed structural properties of the network. Furthermore, we found module structures in the network to analyze the functional properties of the sub-networks using the gene ontology analysis (GO). As a result, it was shown that the functional characteristics of the dynamics network is well compatible with the stage of the disease which shows that it can be used to describe important biological events of the disease. Via the proposed approach, it is possible to observe the molecular network change involved in the disease progression which is not generally investigated, and to understand the pathogenesis and progression mechanism of the disease at a molecular level.

Key Words : Protein-protein interaction network, Alzheimer's disease, Dynamic network analysis, Systems biology.

Received: Sep. 1, 2015
Revised : Oct. 3, 2015
Accepted: Oct. 7, 2015
[†]Corresponding author
jrkim@uos.ac.kr

본 논문은 한국연구재단 일반연구지원사업(2012R1A1A2007188)에서 지원하여 연구하였음.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

1. 서 론

현대 생명과학 분야에서의 측정기술의 발달로 유전체나 단백질체 등 세포내 분자들의 특성을 집단적으로 관측하는 것이 가능하다. 이러한 오믹스(omics) 기술의 발전에 힘입어 생체 분자들 간 상호작용을 거대한 네트워크로 모사하고, 집합적 조절작용을 시스템 차원에서 분석 및 이해하고자 하는 시도가 이어지고 있다[1].

네트워크는 노드(node)와 링크(link)로 구성된다. 생체 분자 네트워크는 대표적으로 단백질 상호작용 네트워크(PPIN: protein-protein interaction network), 유전자 조절 네트워크

(TRN: transcriptional regulatory network)가 있는데, 단백질 상호작용 네트워크는 단백질 간의 물리적 접촉 관계, 그리고 유전자 조절 네트워크는 전사조절인자와 표적유전자 간의 조절 관계에 집중된 네트워크이다. 단백질 상호작용 네트워크에서 노드는 단백질을 의미하고 링크는 단백질간의 상호작용 (protein-protein interaction)을 나타낸다[2]. 단백질은 생물체 내의 여러 기능성 분자들 중에서도 가장 중요한 역할을 담당하고 있는데, 예를 들면, 대사경로의 화학반응들이 단백질에 의하여 조절된다. 따라서 이들을 대상으로 수집된 네트워크는 매우 유용하다.

생물학적 네트워크를 이해하는 다양한 방법들이 연구되고 있으나, 지금까지의 연구는 보통 시험관(*in vitro*) 실험을 통하여 얻어진 상호작용의 집합체인 하나의 고정된 네트워크를 대상으로 다루어져 왔다. 그러나 실제 생명현상이 발생하는 세포 내에서는 세포의 상태 및 외부 환경에 따라 일부 단백질과 그 상호작용만이 선택적으로 활성화된다. 따라서 고정된 네트워크를 분석하는 연구 방법으로는 시간의 흐름에 따라 진행되는 질병의 기작이나 생물학적 발달과정(developmental process)을 이해하기 어렵다. 본 논문에서는 동적인 개념을 적용하여 특정 시간대에서만 활성화되는 네트워크를 재구성함으로써 네트워크가 변화하는 동적 특성에 대하여 분석한다.

그 결과, 거대 네트워크의 일부분만이 특정 시간대의 조절 작용에 기여함을 밝혔고, 알츠하이머 질병의 진행단계에 따라 임상 증상과 잘 대응됨을 밝혀냈다.

2. 관련연구

시스템 생물학에서 특히 네트워크의 구축과 이의 생물학적 응용에 집중하는 연구 분야를 네트워크 생물학(network biology)이라 한다. 관련연구에서는 정적, 동적 분석법을 적용한 최근의 연구 사례를 소개한다.

Kim *et al*은 단백질 네트워크를 기반으로 3개의 생물학적 종(species)에 대해 2-노드 피드백이 갖는 특성에 관하여 연구하였다[3]. 그 결과 진화적으로 서로 다른 생체 네트워크의 제작 원리(design principle)을 찾아냈다. 이런 연구가 정적인 개념으로 네트워크를 분석한 한 예이다. 동적인 개념을 네트워크에 적용한 연구는 다음과 같은 연구가 있다[4-6]. 이들의 연구에서는 초파리의 발달 단계마다 특이적으로 발현하는 유전자(differentially expressed gene)를 선별해 부분 네트워크를 재구성했다. 그러나, 유전자 조절 네트워크(gene regulatory network)를 이용했기 때문에 매우 작은 네트워크에 적용된 사례라 할 수 있다.

최근, 알츠하이머 질병을 시스템차원에서 이해하기 위하여 동적 네트워크를 재구성하여 분석하고자 하는 연구가 시도되었다. Milenkovic *et al*의 연구에서는 연령대별로 네트워크를 재구성해 주요하게 작동하는 유전자를 찾았고, 이를 토대로 단백질 네트워크의 구조적 특성을 분석해 노화(aging)를 이해하려 하였다[7]. Lei *et al*의 연구에서는 노화와 알츠하이머

질병간의 상호작용을 이해하고자 단백질 상호작용 네트워크를 분석한 바 있으나[8], 현재까지 알츠하이머 질병을 이해하기 위해 질병 발달 단계에 따른 단백질 상호작용 네트워크의 구조적, 기능적 변화를 상세히 분석한 연구는 미비하다.

3. 연구 방법 및 실험 결과

본 논문에서는 알츠하이머 질병 데이터를 활용하여 단백질 상호작용 네트워크의 변화를 이해하고자 한다. 알츠하이머 질병은 기억력의 점진적인 퇴행으로 뇌에 이상을 유발하는 질병이다. 이 질병은 매우 서서히 발병하여 점진적으로 경과가 진행되므로, 동적 네트워크 분석을 적용하기에 적절한 질병이다.

1. 연구 방법

1) 흐름도

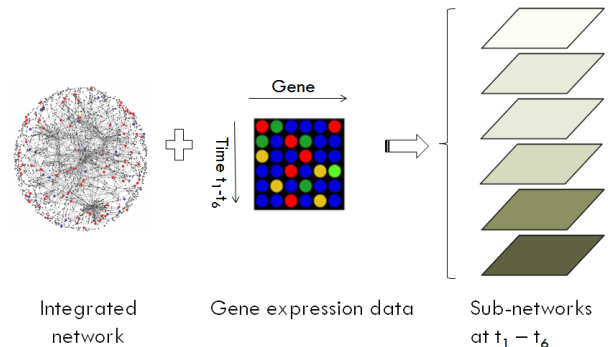


그림 1. 부분 네트워크의 재구성 방법

Fig. 1. The reconstruction method of sub-networks

본 논문은 단백질 상호작용 네트워크와 유전체 발현 데이터를 통합하여, 알츠하이머 질병 진행 상태에 따라 특이적인 부분 네트워크(Alzheimer's-specific sub network)를 발굴한다. 그림 1에 간단히 흐름도를 정리하였다. 정적인 네트워크(static network)와 시간대별 측정된 유전자 발현 데이터(gene expression data)를 활용해 시간대별로 네트워크를 재구성할 수 있다.

2) 실험 데이터 및 방법

(1) 네트워크 재구성

우리는 네트워크를 재구성하기 위하여 다음과 같은 두 가지 공개된 데이터베이스를 이용했다. 단백질 상호작용 네트워크로는 잘 알려진 데이터베이스를 참조하였다 (HPRD: Human Protein Reference Database). 알츠하이머 질병 진행 상태에 따른 유전체 발현 데이터는 GEO (Gene Expression Omnibus) 데이터베이스를 참조하였다 (GSE 28146). 이 데이터는 질병 발달에 따라 4 단계로 데이터를 제공하는데, 알츠하이머 질병 환자가 아닌 데이터(control stage)와 질병 진행 단계에 따른 데이터(incipient, moderate and severe stage)로 구분된다. 본 연구는 각 질병상태에 특이적인 단백질 상호작용

용 네트워크를 추출하기 위해서 유전체 데이터에서 특별히 발견된다고 판단되는 유전자를 추출하였고, HPRD 네트워크의 링크 중 두 유전자가 모두 발견되었을 경우에만 활성화된 링크로 간주하고 각 단계별 특이적인 네트워크를 추출하였다(그림 2). 그 결과, 정상 단계에서는 단백질 상호작용 네트워크의 노드(9617개) 중 3130개(32.54%)만이 발견되는 유전자로 선별되었고, 재구성된 네트워크의 크기는 노드 1350개, 링크 2910개이다. 초기, 중기, 말기 네트워크의 노드는 각각 1312, 1217, 875개, 링크는 2790, 2618, 1613개를 갖는다.

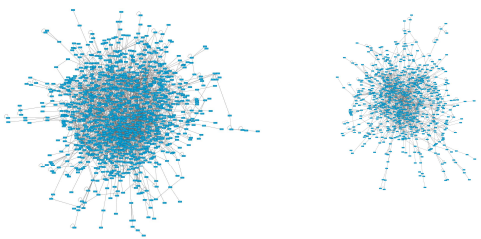


그림 2. 초기, 말기 단계의 부분 네트워크
Fig. 2. Sub-networks of incipient (left) and severe (right) stages

(2) 유전자 기능(Gene Ontology) 분석

GO 주석(GO Annotation)은 유전자 또는 단백질의 특성을 나타내는데 사용된다(<http://geneontology.org/>). GO 분석은 소규모 및 대규모 분석 모두를 위한 유용한 도구이다. GO의 기능성(functional) 주석은 GO 데이터베이스에서 얻었다[9].

(3) 모듈성 구하기

거대한 생물학적 네트워크는 여러 개의 기능 단위체인 모듈로 분해될 수 있다. 우리는 다음과 같은 측정 계수로 모듈성(M , modularity)를 구한다[11].

$$M = \sum_{s=1}^N [(l_s/L) - (k_s/2L)^2]$$

여기에서, N 은 모듈의 개수, L 은 네트워크 내의 링크의 개수이며, l_s 는 모듈 s 안의 링크들의 수, k_s 는 모듈 s 내 노드들의 차수(degree)의 합이다. 담금질기법(simulated annealing algorithm)이 네트워크의 최대 모듈성을 찾기 위해 사용되었다. 네트워크는 구획화가 잘 되어 있을수록 높은 모듈성을 갖는데, 이는 각 모듈 사이의 링크 수는 적고 모듈 내의 링크 수는 많다는 것을 의미한다.

2. 실험 결과 분석 결과

1) 네트워크의 구조적(topological) 특성 분석

우리는 네트워크 분석 도구인 Cytoscape에 내재되어 있는 NetworkAnalyzer를 이용하여 생물학적 네트워크의 분석(<http://med.bioinf.mpi-inf.mpg.de/netanalyzer/help/2.7/>)을 수행하고, 네트워크의 직경, 이웃의 평균 개수 및 노드의 연결된 쌍의 수, 평균 클러스터링 계수, 위상 계수, 및 최단 경로의 길이와 같은 복잡한 네트워크 파라미터의 분포를 계산

하였다.

(1) 복잡한 네트워크의 특성 지표

알츠하이머 질병 특이적 부분 네트워크에 관한 구조적 특성을 가능할 수 있는 몇 가지 지표에 대한 표 1에 정리했다.

Network heterogeneity는 네트워크 내 각 노드의 degree가 얼마나 다양한지에 대한 척도로서 이 값이 커진다는 의미는 노드들 간의 연결이 불규칙(irregular)해진다고 볼 수 있다. network centralization은 네트워크의 모든 노드가 서로 동등한 중심도(centrality)를 가질수록 0에 가까운 값을 갖고, 하나의 노드가 매우 중요하지만 나머지 노드는 중요하지 않는 네트워크(예를 들어 star graph)의 경우 1에 가까운 값을 갖는다. 질병이 진행될수록 이 값이 증가한다는 의미는, 각 중요도가 개별 노드에 각각 분산되어(distributed) 있는 것이 아니라, 중요한 몇 개 노드에 집중(centralized)되어 있음을 의미한다. 알츠하이머 질병 특이적 부분 네트워크 부분 네트워크에서는 두 지표가 질병이 진행되면서 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 마지막으로, clustering coefficient는 네트워크 내에 삼각형으로 연결되어 있는 모티프의 수, 얼마나 서로 강하게 연결되어 있는지에 대한 잣대로, 이 값이 작아질수록 네트워크는 모듈성이 사라지고 느슨하게 연결되어 있다고 해석할 수 있다.

표 1. 알츠하이머 질병 특이적 부분 네트워크에 관한 특성 지표
Table 1. Characteristics of AD-specific sub-networks

Characteristics	early	middle	severe
number of nodes	1312	1217	875
number of links	2790	2618	1613
network heterogeneity	1.408	1.432	1.434
network centralization	0.052	0.056	0.061
clustering coefficient	0.063	0.064	0.049

이 결과를 종합하면, 말기에 분자간 상호작용이 많이 사라져 느슨하게 연결될 뿐만 아니라, 모듈성이 감소하며, 중심도 관점에서의 네트워크 안정성이 분산되어 있었던 정상 상태의 네트워크가 질병이 진행됨에 따라 일부 유전자에 집중됨으로써 외부의 섭동에 매우 취약해질 수 있음을 유추할 수 있다. 이러한 특성은 질병이 진행됨에 따라 생체 네트워크가 갖는 고유의 강건성(robustness)이 감소하는 것으로 여겨진다.

역합수 분포를 따르는 네트워크는 그 네트워크의 특징을 갖는 척도가 없기 때문에 이를 척도 없는 네트워크라 부른다 [12]. 이것의 특징으로는 많은 수의 노드들은 적은 연결(connection)을 갖지만, 일부 허브 노드는 많은 수의 연결을 가지는 경향이 있다. 이런 네트워크 구조의 특징은 시스템의 조직 구조가 강건(robust) 하다고 한다. 허브노드가 아닌 노드가 사라지더라도 시스템의 조직에는 큰 영향을 받지 않게 된다. 시간별 동적 네트워크를 분석한 결과, 정상, 초기 중기 보다 말기에서 degree 분포가 줄어드는 것을 확인했다(그림 3). 이 결과는 질병 말기에 많은 링크가 사라졌다는 것을 의미한다.

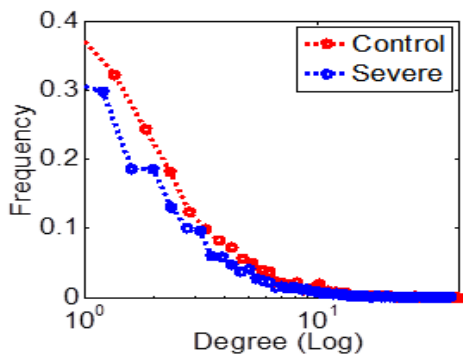


그림 3. 정상 및 말기 단계에서의 degree 분포
 Fig. 3. Degree distributions of the control and severe stage

degree 분포에서 연결수가 많은 노드를 허브라고 하는데, 이것의 중요성에 대해 연구가 많이 진행되어 왔다. 알츠하이머 질병 특이적 부분 네트워크에서는 어떤 허브의 역할이 중요할지에 대한 풀기 위해, degree 10 이상의 허브에 대해 두 가지 관점에서 분석해 보았다. 정상단계에서는 존재하는 허브지만, 치매의 3 단계에서 볼 수 없는 허브가 존재하는지, 특히 말기 단계에서만 사라지는 허브가 존재하는지에 대해 알아보고자 한다. 전자에서는 12개의 노드, 후자에서는 22개의 노드를 확인했다. 우리는 이들의 유전자 기능 분석을 통해 신경계에 중요한 인자라는 것을 확인했다. 전자는 nervous system development (GO7399), neuron development (GO48666)들이 통계적으로 유의하게 나왔다. 이것은 치매의 증상이 시작된 후부터 신경시스템 발달에 문제가 있을 확률이 높다고 생각할 수 있다. 후자에서는 글루코 코르티코이드(Glucocorticoid)와 관련된 수용체 시그널링 패스웨이(receptor signaling pathway (GO42921, GO31958))와 연관이 있었다. 글루코 코르티코이드는 호르몬의 일종으로 해마(hippocampus), 전두엽(frontal lobe)에서 작용할 때 행동과 인식에 큰 변화를 초래하는 것으로 알려져 있다. 여기에서 이들은 (NR3C1, YWHAH, NCOA6) 인식 기능의 감소 특히 기억력과 집중력 감소를 일으키는 중요한 요인이기도 하다. 알츠하이머 질병이 서서히 진행되는 질병임을 감안할 때, 말기 단계에서 이런 인자들이 사라진 것을 확인한 것은 동적 네트워크 분석이 매우 효율적임을 말해준다.

최근에는 허브의 크기(degree의 개수에 따라 큰 허브, 중간, 작은 허브)별로 서로 다른 역할이 있다는 연구가 수행되었다. 본 논문에서는 degree가 20-29개인 허브를 중간허브라 간주하고, 그보다 작으면 작은 허브, 30개 이상이면 큰 허브라고 간주하였다. 이들은 상대적으로 작은 허브가 중기로 가면서 사라지는 경향을 보이고, 큰 허브는 보존되는 경향을 보였다. 큰 허브로 남아있는 노드는 질병에 매우 중요한 요인일 확률이 높을 것이며, 실제로 아래의 7가지 단백질은 다른 단백질보다 과발현되어 있음을 확인할 수 있었다. 각 모듈에서 보존된 유전자 리스트(YWHAG, PRKCA, SMAD2,

MAPK1, YWHAB, YWHAZ, ACTB)는 다음과 같은 특징을 갖는다. ACTB는 중앙 허브 노드로 알려져 있고(8,13), YWHAZ, YWHAG, YWHAB는 중추신경계에 생기는 종양으로 알려진 아교 모세포종(Glioblastoma)에서 중요한 인자로 알려져 있다(14). 또한 PRKCA와 MAPK의 증가는 APP α 의 증가에 영향을 미치는데, 이는 알츠하이머 질병의 원인물질인 베타 아밀로이드(A β)의 증가를 진행시키게 된다(15).

2) 네트워크의 기능적(functional)특성 분석

4 단계의 알츠하이머 질병 특이적 부분 네트워크의 구조적 특성 분석만으로는 네트워크의 숨겨진 의미를 찾기 힘들다. 이를 극복하기 위해, 방대한 데이터를 쪼개서 분석하는 연구로는 네트워크 모티프(network motif)와 네트워크 모듈(network module) 분석이 많이 이용되어 왔다(16). 네트워크 모티프는 작은 크기의 (보통 2 혹은 3개의 노드 단위) 네트워크 구조로서 랜덤 네트워크보다 더 많이 발생(occurred)되는 패턴이라 할 수 있는데 일반적으로 방향성이 있는 네트워크에서 동역학적 특성을 연구하기 위해 주로 사용되는 방법이다. 우리의 단백질 상호작용 네트워크에서는 방향성이 없어서 동역학적 특성을 볼 수 없고, 네트워크 모티프의 결과를 해석하기가 매우 어렵다. 모듈분석은 몇 개의 모듈이나 클러스터(cluster)로 분류할 수 있는데, 클러스터 내부에서는 긴밀한 연결을 갖고, 외부 클러스터와는 그렇지 못한 관계를 갖게 된다. 네트워크 모듈성(network modularity)을 최대화시키는 방법으로서 모듈을 찾아낼 수 있다.

본 연구에서는 HPRD의 정적 네트워크에서 모듈을 찾은 후, 알츠하이머 질병 특이적 부분네트워크에 이 모듈 결과를 투영시켜 어떠한 기능적 특성이 있는지 살펴본다.

(1) HPRD의 10개 모듈

그림 1에서 사용한 HPRD의 정적 네트워크에서는 13개의 모듈을 확인할 수 있었다. 통계적으로 의미를 부여하기 위해, 랜덤 네트워크 생성을 100번 수행하여 얻은 모듈성을 비교분석하였다(z 스코어: M 0.617305, M.RAND 0.528427, sigma 0.003393). 노드의 개수가 10개 이상인 모듈은 13개이나, 상위 10개 모듈이 전체 노드의 95%(9129 개/9617 개)를 대표하기 때문에 본 연구에서는 10개 모듈에 대해서만 연구한다. 모듈성은 0.617305이며, 각 모듈의 크기의 비중은 19.83, 13.70, 12.19, 10.77% (가장 큰 4개 모듈)를 차지한다. 상위 4개의 모듈이 전체 노드의 55%를 차지한다. 여기에서 모듈 7, 8은 알츠하이머 질병과 매우 관련 있는 모듈로서, 신경세포의 발달 및 세포사멸(apoptosis)에 관한 중요한 특징들을 잘 보여준다. 아래 표 2에서 각 모듈별 유전자 기능 분석 결과를 정리하였다.

표 2. 10개 모듈에 대한 유전자 기능 분석
Table 2. GO enrichment analysis for 10 modules

Module	GO terms
1	RNA metabolic process (GO:0016070) regulation of RNA metabolic process (GO:0051252) nucleic acid metabolic process (GO:0090304)
2	cellular nitrogen compound metabolic process (GO:0034641) nucleobase-containing compound metabolic process (GO:0006139) heterocycle metabolic process (GO:0046483)
3	mRNA metabolic process (GO:0016071) cellular metabolic process (GO:0044237) cellular nitrogen compound metabolic process (GO:0034641)
4	response to stimulus (GO:0050896) cellular response to stimulus (GO:0051716) response to organic substance (GO:0010033)
5	immune system process (GO:0002376) regulation of immune system process (GO:0002682) regulation of immune response (GO:0050776)
6	extracellular matrix organization (GO:0030198) extracellular structure organization (GO:0043062) extracellular matrix disassembly (GO:0022617)
7	nervous system development (GO:0007399) system development (GO:0048731) neuron development (GO:0048666)
8	programmed cell death (GO:0012501) cell death (GO:0008219) death (GO:0016265)
9	small GTPase mediated signal transduction (GO:0007264) Ras protein signal transduction (GO:0007265) intracellular signal transduction (GO:0035556)
10	vesicle-mediated transport (GO:0016192) transport (GO:0006810) protein transport (GO:0015031)

(2) 정상, 말기 단계에서의 모듈 특성분석

위에서 얻은 10개의 모듈을 알츠하이머 질병 특이적 부분 네트워크에 투영시켰다. 우리는 두 가지 측면에서 분석을 수행했다(표 3, 4).

두 단계에서 공통으로 존재하는 노드들의 주요 유전자 기능분석을 표 3에 정리하였다. 각 모듈은 각기 다른 기능적 역할을 하는 것으로 확인되었다. 두 단계에서 공통으로 존재하는 노드는 표 3과 같이 다양한 GO term을 갖는다. 각 모듈은 서로 다른 기능적 역할을 하는 것으로 확인되었다. 특히, 가장 큰 1번 모듈은 대사 관련 기능을 담당하는 역할을 하는데, 단백질은 생물체내의 여러 기능성 분자들 중에서도 가장 중요한 역할들을 담당하고 있고 대부분의 세포대사경로 (cellular metabolic pathway) 화학반응들이 단백질들에 의하여 수행되어지고 있음을 잘 보여준다.

표 3. 정상, 말기 단계에서 공통으로 존재하는 노드의 유전자 기능 분석 결과

Table 3. GO enrichment analysis for common nodes between the two stages

Modules	Number of common nodes	GO terms
1	213	metabolic process
2	118	mRNA processing, RNA processing
3	201	catabolic process
4	156	signaling
5	53	response to stimulus
6	43	organization
7	94	localization
8	89	apoptotic process
9	56	signal transduction
10	68	transport

아래 표 4에는 각각 두 단계에서만(control and severe) 등장하는 모듈의 특성을 정리하였다. 이 두 단계에서는 많은 변화가 있으므로 차이점을 쉽게 비교할 수 있다. 우선, 정상 단계에서만 존재하는 노드 중에서 모듈 2의 결과는 주목할 만하다. 알츠하이머 질병 초기에 후각과 관련된 후두 장애가 있다는 결과가 보고된 바 있다[17]. 알츠하이머 질병은 후각을 담당하는 뇌 부위에서 미세한 병변이 나타나며 시작되는 것으로 알려져 있다. 즉, 냄새를 판별하는 능력이 감소하면 뇌세포 기능에 손실을 가져와 알츠하이머 질병이 진행된다는 것을 말해준다. 정상 단계 대상자의 평균연령은 83세이기 때문에, 이들의 후각 기능이 저하되어 있다면 알츠하이머 질병을 예방하기 위해 후각 기능의 치료를 고려해볼 만하다. 반대로, 말기 단계에서만 존재하는 노드들은 세포의 항상성을 유지하기 위한 동시다발적인 결과를 보여준다. 그 중에서 모듈 3, 8은 세포 주기 이상과 매우 밀접한 관련이 있다. 알츠하이머 질병의 신경 세포는 세포 주기 조절의 이상이 있어 세포 주기가 DNA 합성전기(G1)로 진입하더라도 DNA 합성기(S), DNA 합성후기(G2), 핵분열기(M)로 세포 분열을 완수하지 못하고 세포 주기 검사점(check point) 특히, DNA 합성전기/DNA 합성기(G1/S) 검사점(check point)에서 세포사멸에 이르게 된다. 아래의 두 가지 항목(negative regulation of G1/S transition of mitotic cell cycle (GO:2000134), negative regulation of cell cycle G1/S phase transition (GO:1902807))의 작용이 이런 결과를 잘 설명해 준다. 또한 말기 단계에서는 바이러스 관련 모듈 (모듈 1, 2), 세포의 이동성 증가(모듈 5, 6), 다양한 시그널링(4, 7) 등의 특징이 관측되었다. 아래에서는 각 모듈별 차이점이 잘 드러나도록 유전자 기능 분석결과를 정리했다.

표 4. 정상, 말기 단계에서만 존재하는 노드들의 유전자 기능 분석 결과

Table 4. GO enrichment analysis on the nodes which are active only on the control or the severe stage

Module	GO terms of the active nodes in the control stage	GO terms of the active nodes in the severe stage
1	biosynthetic process	viral process
2	olfactory bulb	viral protein processing
3	metabolic process	cell cycle (check point)
4	single-organism process	receptor signaling pathway
5	response to stimulus	cell adhesion
6	The chemical reactions and pathways involving dCDP and CDP	cell migration
7	localization, organization	Wnt signaling pathway
8	protein metabolic process	neuron apoptotic process, neuron death
9	cell junction	cell morphogenesis
10	localization, transport	ion homeostasis and transport

4. 결론

DNA 마이크로어레이 기술의 발달과 함께 이를 활용한 질병 진단 및 치료 예후 확인을 목적으로 하는 연구가 활발히 진행 되고 있다[18-20]. 거대한 생물학적 네트워크는 일부분만이 특정 시간대만 조절작용에 기여하기 때문에 정적인 (static) 네트워크 분석만으로는 특성을 분석하기 어렵다. 본 논문에서는 단백질 상호작용 네트워크(PPIN)를 동적으로 (dynamic) 분석하였고, 그들의 구조적, 기능적 네트워크의 특성을 분석하였다. 네트워크의 구조적 특성을 분석한 결과, 질병 네트워크의 질병 추이를 관측하는데 매우 유용함을 알아 냈고, 시간의 흐름에 따라 네트워크의 링크가 많이 사라졌음에도 불구하고 강건성(robustness)이 유지됨을 관측했다. 또한, 네트워크의 기능적 특성을 분석하기 위하여 모듈을 찾고, 각 모듈이 어떤 생물학적 프로세스(biological process)와 관련이 있는지 유전자기능분석을 통해 분석하였다. 그 결과 10 개의 모듈은 잘 알려진 연구 결과들과 많은 관련성을 찾을 수 있었다. 단계별 특성 분석을 수행하고자 했으나, 정상 단계와 질병의 초기단계에는 큰 차이점이 없었으나, 정상 단계와 말기 단계에 확연히 드러나는 기능적 차이점을 확인할 수 있었다.

References

- [1] Barabasi AL, Oltvai ZN, "Network biology: understanding the cell's functional organization." *Nature reviews Genetics*, 5(2):101-113, 2004.
- [2] Jeong H, Tombor B, Albert R, Oltvai ZN, Barabasi AL, "The large-scale organization of metabolic networks." *Nature*, 407(6804):651-654, 2000.
- [3] Kim TH, Kim J, Heslop-Harrison P, Cho KH, "Evolutionary design principles and functional characteristics based on kingdom-specific network motifs." *Bioinformatics*, 27(2):245-251, 2011.
- [4] Seo CH, Kim JR, Kim MS, Cho KH, "Hub genes with positive feedbacks function as master switches in developmental gene regulatory networks." *Bioinformatics*, 25(15):1898-1904, 2009.
- [5] Kim MS, Kim JR, Cho KH, "Dynamic network rewiring determines temporal regulatory functions in Drosophila melanogaster development processes." *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, 32(6):505-513, 2010.
- [6] Kim MS, Kim JR, Kim D, Lander AD, Cho KH, "Spatiotemporal network motif reveals the biological traits of developmental gene regulatory networks in Drosophila melanogaster." *BMC systems biology*, 6:31, 2012.
- [7] Faisal FE, Milenkovic T, "Dynamic networks reveal key players in aging." *Bioinformatics*, 30(12):1721-1729, 2014.
- [8] Liang D, Han G, Feng X, Sun J, Duan Y, Lei H, "Concerted perturbation observed in a hub network in Alzheimer's disease." *PLoS one*, 7(7):e40498, 2012.
- [9] Ashburner M, Ball CA, Blake JA, Botstein D, Butler H, Cherry JM, Davis AP, Dolinski K, Dwight SS, Eppig JT et al, "Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium." *Nature genetics*, 25(1):25-29, 2000.
- [10] Carbon S, Ireland A, Mungall CJ, Shu S, Marshall B, Lewis S, Ami GOH, Web Presence Working G, "AmiGO: online access to ontology and annotation data." *Bioinformatics*, 25(2):288-289, 2009.
- [11] Guimera R, Nunes Amaral LA, "Functional cartography of complex metabolic networks." *Nature*, 433(7028):895-900, 2005.
- [12] Barabasi AL, "Scale-free networks: a decade and beyond." *Science*, 325(5939):412-413, 2009.
- [13] Talwar P, Silla Y, Grover S, Gupta M, Agarwal R, Kushwaha S, Kukreti R, " Genomic convergence and network analysis approach to identify candidate genes

- in Alzheimer's disease." *BMC genomics*, 15:199, 2014.
- [14] Com E, Clavreul A, Lagarrigue M, Michalak S, Menei P, Pineau C, "Quantitative proteomic Isotope-Coded Protein Label (ICPL) analysis reveals alteration of several functional processes in the glioblastoma." *Journal of proteomics*, 75(13):3898-3913, 2012.
- [15] Kim T, Hinton DJ, Choi DS, "Protein kinase C-regulated abeta production and clearance." *International journal of Alzheimer's disease*, 2011:857368, 2011.
- [16] Rogev A, Bandyopadhyay S, Zofall M, Zhang K, Fischer T, Collins SR, Qu H, Shales M, Park HO, Hayles J *et al*, "Conservation and rewiring of functional modules revealed by an epistasis map in fission yeast." *Science*, 322(5900):405-410, 2008.
- [17] Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I, Arnold SE, Attems J, Beach TG, Bigio EH *et al*, "Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging." *Acta neuropathologica*, 128(6):755-766, 2014.
- [18] Choi SW, Lee CH, "Disease Classification using Random Subspace Method based on Gene Interaction Information and mRMR Filter", *Journal of the Korean Institute of Intelligent Systems*, 22(2): 192-197, 2012.
- [19] Lee SA, Lee KM, Lee SJ, Kim WJ, Kim YJ, Bae SC, "Gene filtering based on fuzzy pattern matching for whole genome microarray data analysis", *Journal of the Korean Institute of Intelligent Systems*, 18(4): 471-475, 2008.
- [20] Ha KS, Lim JM, Kim HG, "Integrated Model Design of Microarray Data Using miRNA, PPI, Disease Information", *Journal of the Korean Institute of Intelligent Systems*, 22(6): 786-792, 2012.

저자 소개



김만선(Man-Sun Kim)

2000년 : 홍익대학교 전자전기공학부 공학사
2002년 : 공주대학교 전자계산학과 이학석사
2005년 : 공주대학교 컴퓨터공학과 공학박사
2006년~2008년 : 전남대학교 박사후연구원
2008년~2011년 : KAIST 바이오및뇌공학과 박사후연구원

2014년~현재 : 서울시립대학교 수학과 연구교수

관심분야 : Network Dynamics, Systems Biology, Data Mining

E-mail : mskim77@uos.ac.kr



김정래(Jeong-Rae Kim)

1995년 : 서울대학교 수학과 이학사
1997년 : 서울대학교 수리과학부 이학석사
2004년 : 서울대학교 수리과학부 이학박사
2005년~2007년 : 서울대학교 생명공학공동연구원(Bio-MAX Institute) 선임연구원

2007년~2010년 : KAIST 바이오및뇌공학과 연구교수

2010년~현재 : 서울시립대학교 수학과 교수

관심분야 : Genetic Algorithm, Network Dynamics, Systems Biology, Optimization

E-mail : jrkim@uos.ac.kr