보도자료

미래를 개척하는 지식 공동체
서울대학교
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY

보도일시	즉시 보도
	2022. 6. 2.(목)
문의	담당자: 김미진(02-880-6566)
	연구책임자 박태성 교수(02-880-8924) / 교신저자
	연구진 박찬우 연구원 / 제1저자

딥 러닝 기반 패스웨이 분석 방법론 개발

■ 요약

연구 필요성	**패스웨이(Pathway)는 단백질, 유전자, 세포 등 생체 요소간의 상호작용과 역학관계를 세밀하게 설명할 수 있는 생물학적 심층지식**을 말한다. 패스웨이 (pathway) 분석은 유전자와 단백질과 같은 생물학적 인자를 기반으로 질병과 관련된 패스웨이를 식별하는 데 사용되어 왔다. 이러한 **질병 연관 패스웨이의 발견**은 생물학적 인자들이 어떠한 생물학적 현상을 통해 질병에 영향을 미치는지에 대한 해석에 도움을 주어 향후 질병의 기작 이해에 도움을 줄 수 있다는 장점이 있다. 그러나 기존의 패스웨이 분석 방법론은 대부분 생물학적 인자와 패스웨이 사이의 복잡한 비선형적 관계를 고려하지 못한다는 한계점이 있어 생물학적 복잡성을 반영하지 못하고 있다. 박태성 교수 연구팀에서는 **이러한 한계점을 개선하기 위해 딥 러닝을 활용한 모델 DeepHisCoM을 개발**하였다. DeepHisCoM은 패스웨이에 대한 생물학적 인자의 복합적이고 비선형적인 기여를 딥 러닝을 활용하여 성공적으로 반영하였으며 동시에 계층적인 생물학적 구조를 반영한 창의적인 통계학적 모델이다.
연구성과/ 기대효과	본 연구에서는 DeepHisCoM을 네 가지 종류의 오믹스 자료와 두 가지 종류의 질병에 대해 적용하여 질병 연관 패스웨이를 찾았으며, 특히 영국의 대규모 UK Biobank의 유전체 SNP 자료를 이용한 COVID-19 환자들의 중증도에 대한 패스웨이 분석을 통해 기존에 COVID-19 연관 패스웨이로 알려진 다수의 패스웨이 및 질병의 이해에 도움을 줄 수 있는 후보 패스웨이를 성공적으로 찾았다. 또한 시뮬레이션 분석을 통하여 기존의 비선형적 관계를 고려하지 않는 모델과 비교하였을 때 DeepHisCoM이 더 높은 성능을 보이는 것을 확인하였다. 이를 통해 본 연구에서는 DeepHisCoM의 다양한 오믹스 자료 및 질병에 대한 적용 가능성을 확인하였으며, 향후 질병 연관 패스웨이 발굴을 통해 질병에 대한 생물학적 기전을 해석하는데 기여할 수 있을 것으로 기대한다.

■ 본문

□ 문단 1

o 서울대학교 통계학과 박태성 교수는 김보람 연구원, 박찬우 연구원과 공동으로 딥 러닝에 기반하여 유전자, 단백질 등과 같은 생물학적 인자의 복잡한 비선형적 상호작용을 반영하여 패스웨이 분석을 할 수 있는 방법론 'DeepHisCoM'을 개발하였다.

o 패스웨이 분석은 질병 연관 패스웨이를 찾음으로써 생물학적 인자가 어떠한 생물학적 상호작용, 즉 패스웨이를 통하여 질병에 영향을 미치는지 그 기전을 해석하는데 도움을 줄 수 있다. 기존의 패스웨이 분석 방법론은 생물학적 인자간의 비선형적 관계를 반영하지 못한다는 한계를 가지고 있었다. 박태성 교수 연구팀은 이러한 한계를 극복하기 위하여 딥 러닝을 활용한 새로운 패스웨이 방법인 'DeepHisCoM'을 개발하였다. 'DeepHisCoM'은 비선형적 관계를 반영할 뿐 아니라 생물학적 인자에서 패스웨이, 질병으로 흐르는 계층적인 생물학적 구조를 반영하며 동시에 대량의 생물학적 인자를 입력받아 수십, 수백 개의 패스웨이를 동시에 분석할 수 있는 딥 러닝 기반의 새로운 패스웨이 분석 방법이다.

□ 문단 2

o 박태성 교수 연구팀은 DeepHisCoM의 다양한 생물학적 자료 및 질병에 대한 효용성을 확인하기 위하여 네 가지 종류의 오믹스 자료와 두 가지 종류의 질병에 대해 적용하여 각 질병과 유의미하게 연관된 패스웨이를 찾았다.

o 영국 UK Biobank의 COVID-19 환자들의 유전체 (SNP) 자료를 이용하여 중증도와 연관된 패스웨이를 분석한 결과 MAPK signaling pathway, GnRH signaling pathway, hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy와 그 외 기존 COVID-19와 연관된 것으로 밝혀진 다수의 패스웨이를 찾았다. COVID-19 기전의 이해에 도움을 줄 수 있는 다수의 후보 패스웨이를 찾아 향후 감염병 연구에의 활용 가능성을 제시하였다.

o 박태성 교수 연구팀은 간암 환자의 대사체 자료를 분석하여 lysine degradation, valine, leucine, and isoleucine biosynthesis, phenylalanine, tyrosine, and tryptophan 등 간암 연관 패스웨이를 찾았고, 전사체 및 메타지놈 자료에서 결과의 재현성을 확인하였다. 또한 추가적인 시뮬레이션 분석을 통하여 기존의 비선형적 관계를 고려하지 않는 모델과 비교하였을 때 DeepHisCoM이 더 높은 성능을 보이는 것을 확인하였다.

o 박태성 교수 연구팀은 DeepHisCoM의 다양한 오믹스 자료 및 질병에 대한 적용 가능성을 확인하였으며, 향후 질병 연관 패스웨이 발굴을 통해 질병에 대한 생물학적 기전을 해석하는데 기여할 수 있을 것으로 기대하고 있다. 이번 연구는 **생물정보학 분야의 세계적인 저널인 Briefings in Bioinformatics 최근호에 게재**되었다.

□ 연구결과

DeepHisCoM: Deep learning pathway analysis using hierarchical structural component models

Chanwoo Park[1], Boram Kim[2] and Taesung Park[1,2,*]

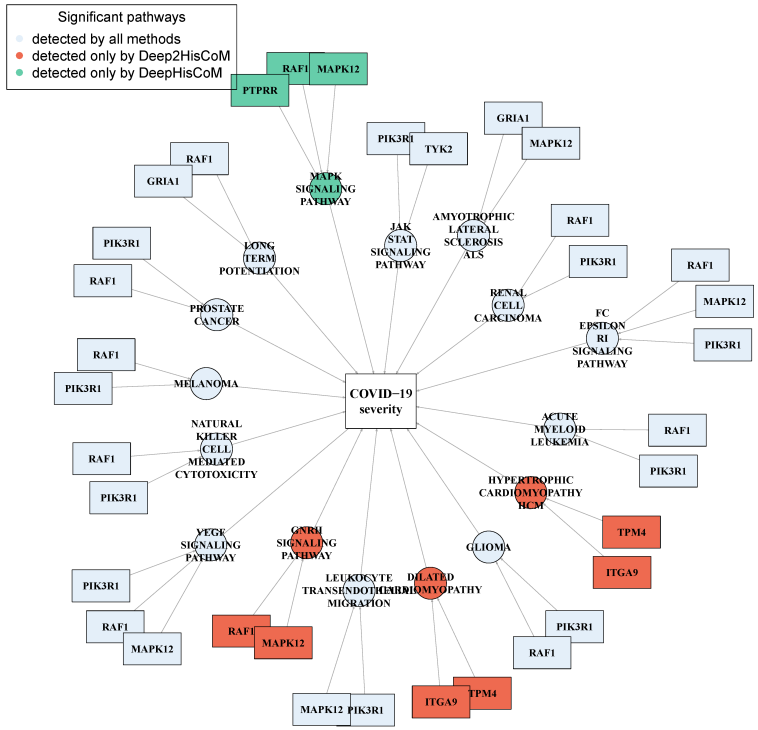
[1]Department of Statistics, Seoul National University, Seoul 08826, Korea
[2]Interdisciplinary Program in Bioinformatics, Seoul National University, Seoul 08826, Korea
* Correspondence

유전자와 단백질과 같은 생물학적 인자는 서로간의 복잡한 상호작용, 즉 패스웨이를 통하여 질병에 영향을 끼치게 된다. 따라서 이러한 생물학적 인자의 패스웨이에 대한 복잡한 비선형적 영향을 반영하기 위하여 본 연구에서는 딥 러닝을 활용한 패스웨이 분석 방법론인 DeepHisCoM을 개발하였다.
DeepHisCoM의 성능을 확인하기 위하여 간암 환자의 대사체, 전사체, 그리고 메타지놈 자료에 모델을 적용하여 간암과 연관된 패스웨이를 성공적으로 찾았으며, 특히 COVID-19 환자의 중증도와 연관된 패스웨이를 찾기 위해 UK Biobank의 SNP 자료를 활용하여 MAPK signaling pathway, GnRH signaling pathway, hypertrophic cardiomyopathy, and dilated cardiomyopathy와 같은 기존에 COVID-19과 연관이 있는 것으로 밝혀진 다수의 패스웨이를 찾았다.

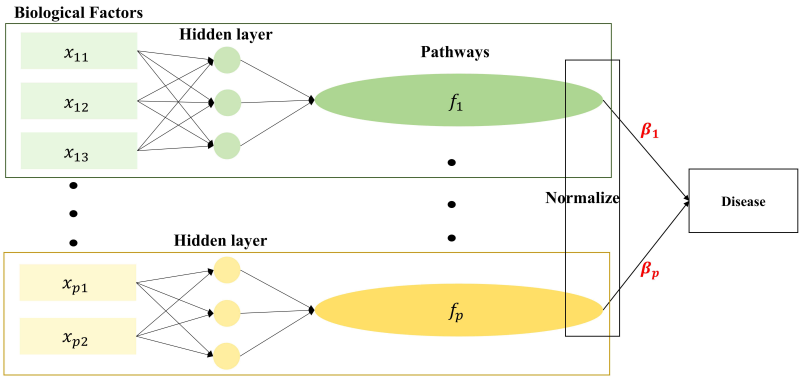
□ 용어설명

SNP: DNA 염기서열에서 하나의 염기서열(A,T,G,C)의 차이를 보이는 유전적 변화 또는 변이를 **단일 핵산염기 다형현상**(Single Nucleotide polymorphism, SNP)이라고 하며, 스닙이라고 읽는다. 인구집단에서 1% 이상의 빈도로 존재하는 2개 이상의 대립 염기서열이 발생하는 위치를 SNP이라고 하며 대립유전자형이 5%이상의 빈도로 존재하는 경우 common polymorphism이라고 하며, 1~5%인 경우 rare polymorphism으로 분류한다.

□ 그림설명



COVID-19 중증도 연관 패스웨이 및 유전자의 시각화



DeepHisCoM 모형의 구조. 직사각형은 바이오마커 원은 hidden layer, 그리고 타원은 패스웨이를 의미

□ **연구자**

○ 성　명 : 박태성

○ 소　속 : 서울대학교 통계학과 교수

○ 연락처 : 02-880-8924, tspark@stats.snu.ac.kr