

2021.1.22.(금) 조간 <온라인은 1.21(목) 14:00> 부터 보도해 주시기 바랍니다.



보도자료



(자료문의) 퇴행성뇌질환연구그룹 주재열 선임연구원 (053-980-8412, joojy@kbri.re.kr)

한국뇌연구원, 딥러닝 기반 splice-AI로 치매 예측

- 주재열 박사 연구팀, 세계적인 국제 학술지 「미국과학원회보」 발표
- 유전자의 숨겨진 변이체 첫 보고, 향후 뇌질환 진단·예방에 활용 기대

□ 한국뇌연구원(KBRI, 원장 서관길)은 주재열 박사 연구팀이 변이체-인공지능(Splice-AI)을 이용해 치매 모델의 특정 유전자에서 숨겨진 새로운 변이체 최초로 발견했다고 21일(목) 밝혔다.

○ 이번 연구성과는 세계적 수준의 국제 학술지 ‘미국국립과학원회보(PNAS)’에 게재되었으며, 논문명과 저자는 다음과 같다.

* (논문명) Prediction of Alzheimer's disease-specific phospholipase c gamma-1 SNV by deep learning-based approach for high-throughput screening

* (저자) (공동 제1저자) 김성현, 양수민, 임기환 / (교신저자) 주재열

□ 스플라이스 변이체(alternative splicing)는 유전자의 발현을 조절할 뿐만 아니라 다양한 표현형에 영향을 준다. 특히, RNA 가공작업 중 하나인 RNA 이어 맞추기(스플라이싱)은 다양한 염기의 변화에 의해 영향을 받으며 특히 퇴행성 뇌질환에서 다양하게 발견되고 있다.

□ 이에 연구팀은 인간 전사체의 숨겨진 스플라이싱의 다양한 현상을 딥러닝 기반 변이체-인공지능(Splice-AI)을 통해 치매모델에 적용하였다.

○ 딥러닝을 통해 신호 전달 기작의 핵심요소인 인간 PLC γ 1 유전자에서 14곳에 숨겨진 스플라이싱 변이체들 위치를 예측하였으며, 특히 인간과 동일한 마우스의 PLC γ 1 유전자 위치에서 변이체가

나타남을 확인하였다(인간의 PLC γ 1 유전자 26번째 엑손은 마우스의 동일 유전자 27번째 엑손과 아미노산 서열이 100% 일치함).

※ (스플라이싱, splicing) 유전자 정보를 매개로 유전자 발현을 조절하는 RNA 가공방법 중 하나

※ (PLC γ 1, phospholipase c gamma-1) 세포 신호 전달과정에 관여하는 필수적인 매개 단백질로 인간의 세포 성장 및 사멸 등에 관여

※ (엑손, exon) 단백질 합성 정보를 가지고 있는 유전자의 한 부분

□ 또한, 알츠하이머 모델 마우스의 뇌속의 PLC γ 1 유전자의 27번째 엑손에 1개의 염기가 비정상적으로 삽입이 되면서 비정상적인 RNA 가공 현상을 확인하였다.

○ 이때, 염기서열의 변화가 단백질의 아미노산 변화를 유발하게 되며, 즉, 인체의 항상성을 유지에 필요한 단백질이 변화되는 것으로 이러한 변이체는 치매 특이적 현상임을 최초로 밝혀내었다.

※ (아미노산) 단백질을 구성하는 기본단위

□ 이번 연구는 인간 유전자 데이터를 기반으로 Splice-AI를 적용하여 아직 밝혀지지 않은 스플라이싱 변이체의 유발 가능성을 수치화 하고, 이를 통해 얻은 분석 정보를 동물 질환 모델에서 적용가능함을 밝힌 것에 큰 의의가 있다.

□ 주재열 박사는 “최근 변종 코로나19 바이러스도 염기의 변화를 통해 전염력이 증가된다는 연구가 보고되고 있다” 라고 말하며, “4차 산업혁명 시대의 핵심 기술인 인공지능과 뇌연구를 접목하여 치매 질환 뿐만 아니라 뇌질환 및 다양한 질환에도 응용하여 새로운 진단 및 치료 전략에 중요한 정보를 제공할 수 있을 것”이라고 밝혔다.

□ 본 연구는 과학기술정보통신부가 지원하는 한국뇌연구원 기관고유사업, 한국연구재단 이공분야기초연구사업과제의 도움으로 수행되었다.

❖ 붙임자료

1. 사진자료
2. 연구의 주요 내용
3. 연구내용 그림 설명
4. 연구자 이력사항(교신저자, 제1저자)



<사진1> (좌측부터) 임기환 연구원, 주재열 선임연구원, 양수민 연구원과 김성현 연구원이 스플라이싱 현상 데이터를 확인하고 있다.



<사진2> (좌측부터) 주재열 선임연구원, 김성현, 양수민, 임기환 연구원이 실험실에서 기념촬영을 하고 있다.

□ 논문명, 저자정보

논문명	Prediction of Alzheimer's disease-specific phospholipase c gamma-1 SNV by deep learning-based approach for high-throughput screening (딥러닝 기반 유전체 고처리 스크리닝을 이용한 알츠하이머 특이적 PLC γ 1 유전자의 단일염기 다양성 예측)
저널명	미국국립과학원회보 (Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA)
저자정보	주재열(교신저자), 김성현(공동 제1저자), 양수민(공동 제1저자), 임기환(공동 제1저자)

□ 논문의 주요 내용

1. 연구 배경

- 최근 몇 년 동안 딥러닝(Deep-learning)의 발전에 따라 사회 각 분야에서 인공지능(AI) 연구의 관심도가 점점 높아지고 있음. 딥러닝은 주제의 분류, 생성, 예측, 모델링 또는 학습 등에서 발생하는 어려운 문제들을 해결하는 다층 신경망(multilayer neural networks)을 구축하기 위한 방법임.
- 세포 신호 전달과정에 관여하는 필수적인 매개 단백질인 PLC는 세포 성장 및 사멸 등에 관여하고 생체활성인자를 생성하여 세포의 항상성을 유지함. 최근 연구결과에 따르면, PLC γ 1은 뇌에서 발현이 높게 되는 것으로 나타났으며, 시냅스 전달 뿐 만 아니라 다양한 신경 세포의 기능을 조절한다고 밝혀짐. 또한, 간질, 우울증, 헌팅턴병, 알츠하이머병과 같은 다양한 뇌질환에서 PLC γ 1의 비정상적인 발현과 활성이 나타난다고 알려져 있음
- 전유전체연관분석(Genome-wide association studies, GWAS)은 유전자형과 표현형의 연관성을 식별하기 위해 수많은 유전자 내에서 발생하는 변형을 발굴하는데 많이 사용. 10여년 전 부터, 알려지지 않았던 질병 특이적 유전체의 변이를 밝혀내는 연구 분야에서 두각을 나타냈고, 이를 통한 연구들은 인간의 복잡한 유전적 특징과 질병에 연관성을 현재도 활발하게 제공하고 있음.
- 전유전체연관분석과 딥러닝을 동시에 적용하여 질병 특이적 유전체 변이를 발굴해 내는 일이 향후 질병진단 및 예측분야에서 강력한 연구방법으로 제시되어 왔지만, 현재까지 완벽하게 구현해낸 연구는 많지 않음
- 따라서, 본 연구는 치매와 같은 퇴행성뇌질환 특이적으로 발현하는 PLC γ 1 단백질의 유전자 변이들을 전유전체연관분석을 통하여 발굴하였고, 인간 유전체를 대상으로한 딥러닝 분석방법을 사용하여 정확한 치매예측이 가능하다는 사실을 밝혀내고자 함

2. 연구 내용

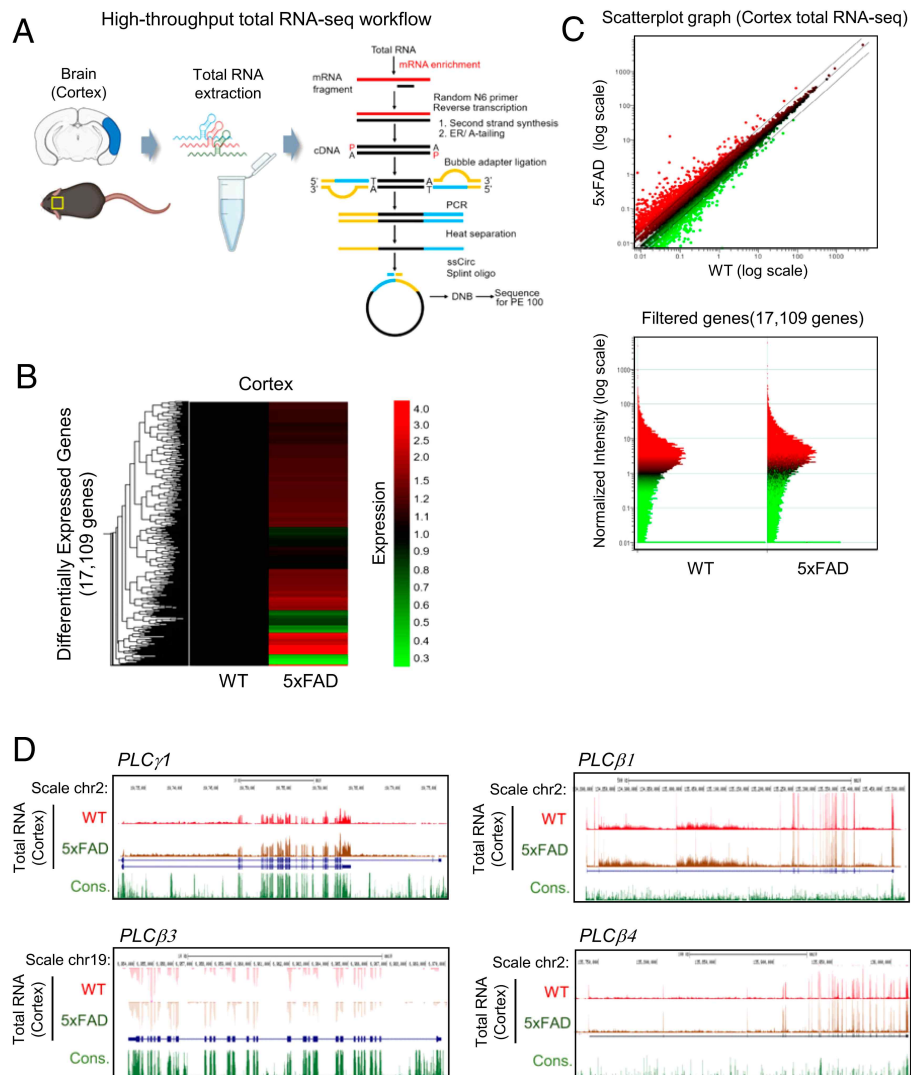
- 인간의 지놈 시퀀스(pre-mRNA sequence)로부터 딥러닝 트레이닝을 수행하여 신호전달 기작의 핵심요소인 인간의 PLC γ 1 유전자에서 14곳의 숨겨진 스플라이싱 변이체들 (cryptic splice variants)의 위치를 예측함
- 전유전체 분석을 통하여 알츠하이머 질환 모델 마우스의 뇌에서 PLC γ 1 및 PLC β 1,2,3의 발현 및 단일염기다양성을 새롭게 동정하며,
- 특히 인간의 PLC γ 1 유전자의 26번째의 엑손은 마우스의 PLC γ 1 유전자의 엑손 27번과 아미노산 서열이 100%일치 하는 것으로 확인함.
- PLC γ 1 유전자의 엑손 27번에 1개의 염기가(아데닌) 알츠하이머 모델 마우스에게서 특이적으로 삽입이 되면서 염기서열의 프레임이 변화(frameshift)를 유발하여 아이소루이신이 아스파라긴으로

변환됨. 해당 아이소루이신은 인간, 영장류, 포유류 조류, 어류등에서 동일하게 보전이 되는 곳으로서 인간의 항상성 유지에 중요한 영역인데, 알츠하이머 질환에서 단일염기 다양성에 의해 PLC γ 1 유전자의 비정상적인 스플라이싱이 나타남.

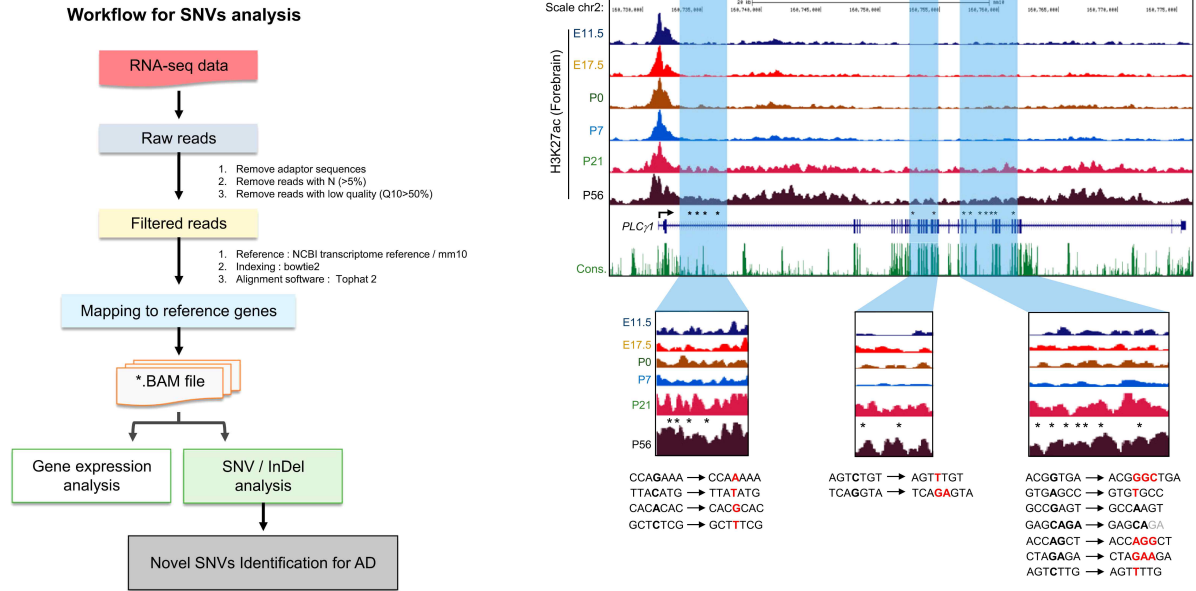
- 알츠하이머 의존적으로 동정된 단일염기다양성은 뇌의 발달과정동안 일부 단백질(히스톤)의 아세틸화가 증가하는 영역에 많이 분포함. 또한 해당 단일염기다양성이 일어나는 영역은 다양한 전사인자들이 결합할 수 있는 부위가 존재하는 것을 확인.

3. 연구 성과 및 기대효과

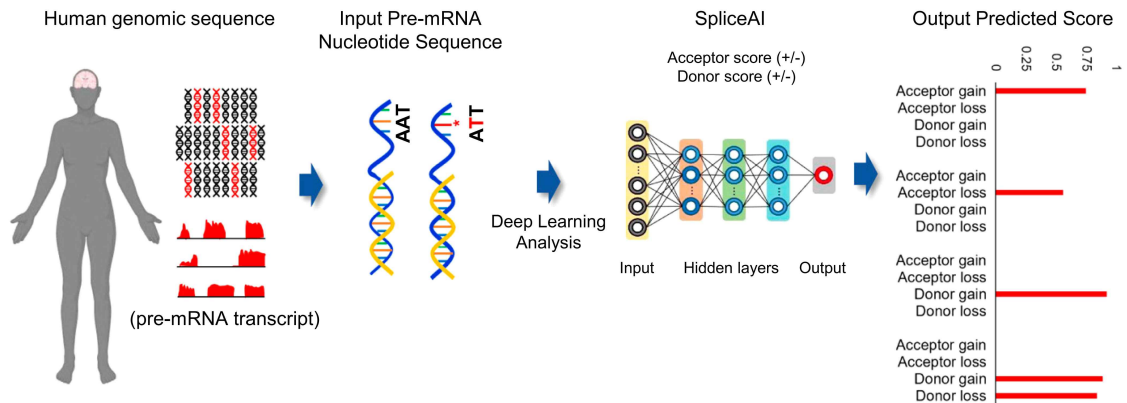
- 딥러닝 기반 splice-AI를 이용해 치매 모델 내 PLC γ 1 유전자에서 숨겨진 새로운 변이체 및 단일염기 다양성에 의해 RNA 가공에 문제가 생긴다는 사실을 최초 제시
- 인간 지놈 정보로부터의 splice-AI분석을 동물 모델에서 적용 가능함을 밝힌 것에 의의가 있으며 알츠하이머 질환을 비롯한 다양한 인간의 뇌질환치료 및 진단에 대한 새로운 접근 방법으로 활용이 될 수 있음을 최초로 제시
- 뇌연구와 인공지능을 접목하여 뇌질환 치료 및 진단에 대한 새로운 패러다임 및 정보를 제공 할 수 있음. 따라서 본 연구는 알츠하이머 질환이외의 다양한 뇌질환에서도 응용되어 뇌질환 극복에 한걸음 더 나아 갈 수 있을 것이 기대됨.
- 이는 빅데이터-AI융합 뇌연구를 통한 퇴행성 뇌질환에 대한 새로운 진단 및 치료 전략에 중요한 정보를 제공.
- 최근 변종 코로나19 바이러스도 염기의 변화로 614번째의 아미노산이 아스파르트산에서 글리신으로 바뀌면서 전염력이 증가된 연구 보고에 본 연구의 단일염기다양성 연구와 RNA 성숙과 가공과 관련 splice-AI 기술을 이용하여 뇌 질환 이외의 분야에서도 적용이 가능 할 것으로 기대가 됨



[그림1] High-throughput total RNA-seq분석을 통한 알츠하이머 의존적 유전자 변화 분석



[그림2] 알츠하이머 특이적으로 변화하는 단일염기다양성 분석



$$\Delta Score (accpetor\ gain) = \max(a_{alt} - a_{ref}),$$

$$\Delta Score (acceptor\ loss) = \max(a_{ref} - a_{alt}),$$

$$\Delta Score (donor\ gain) = \max(d_{alt} - d_{ref}),$$

$$\Delta Score (donor\ loss) = \max(d_{ref} - d_{alt}),$$

[그림3] 인간의 지놈 시퀀스 (pre-mRNA sequence)로 부터 딥러닝 트레이닝 (Splice-AI)을 통해 질환관련 유전자들의 숨겨진 변이체 예측 분석



1. 인적사항

- 이 름 : 주 재 열
- 소 속 : 한국뇌연구원 퇴행성 뇌질환연구그룹
- 전 화 : 053-980-8412
- 전자우편 : joojy@kbri.re.kr

2. 학력 및 경력사항

- 2016. 12 ~ 현재 한국뇌연구원 퇴행성 뇌질환연구그룹 선임연구원
- 2016. 10 미국 University of Texas
Southwestern Medical center 박사후 연구원
- 2012 일본 동경대학교 의학계연구과 박사

3. 전문 연구분야

- 뇌질환에서 Enhancer RNA 및 non-coding RNA 기능연구
- 유전체 분석을 통한 뇌질환 유발 유전자의 Genetic variation 과 기능연구
- 전사체 분석을 통한 신경세포내의 enhancer RNA의 유전자 조절 메카니즘 및 생체내에서의 기능 연구
- AI와 뇌과학과의 융합연구로 다양한 뇌질환 및 난치병 관련 새로운 유전자들의 동정 및 역할 해명

	<p><인적사항></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 이름 : 김 성 현 ○ 소속 : 한국뇌연구원 퇴행성 뇌질환연구그룹 ○ 전화 : 053-980-8308 ○ 전자우편 : butterfly224@kbri.re.kr <p><경력사항></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 2020 ~ 현재 한국뇌연구원 연구원 ○ 2018 ~ 2020 국립 공주대학교 특수동물학과 석사
	<p><인적사항></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 이름 : 양 수 민 ○ 소속 : 한국뇌연구원 퇴행성뇌질환연구그룹 ○ 전화 : 053-980-8621 ○ 전자우편 : suminyang.v@kbri.re.kr <p><경력사항></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 2020 ~ 현재 한국뇌연구원 연구원 ○ 2020 경북대학교 약학과 석사
	<p><인적사항></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 이름 : 임 기 환 ○ 소속 : 한국뇌연구원 퇴행성뇌질환연구그룹 ○ 전화 : 053-980-8415 ○ 전자우편 : khlim@kbri.re.kr <p><경력사항></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 2018 ~ 현재 한국뇌연구원 연구원 ○ 2016 ~ 2018 아주대학교 약학대학 연구조교수 ○ 2015 ~ 2016 아주대학교 약학대학 박사후연구원 ○ 2015 차의과학대학교 의생명과학과 박사
<p><전문 연구분야></p>	
<ul style="list-style-type: none"> ○ GWAS를 통한 뇌질환에서 Genetic variation 연구 ○ 뇌질환에서 Enhancer RNA 및 non-coding RNA 기능연구 ○ 뇌질환 특이적 단백질분해조절기전 연구 	