



# 네트워크 분석으로 효과적인 약물 조합 분석

12/22(수) 바이오 네트워크 발표

조시현, 박준하, 지스민

# 질병 타겟

## • 심장질환

✓부정맥

✓심근경색

✓고혈압

✓심부전

메디포뉴스

### “코로나19 인한 소아청소년 '병적 비만' 현실화됐다”

특히 고지혈증 환자의 증가가 두드러진다. 2021년 한 해 동안 고지혈증 진료를 받은 소아 청소년은 코로나 유행 이전인 2019년 대비 각각 약 2.3배,...

2022. 10. 10.



헬스조선

### 고혈압은 성인병? '어린이'도 생길 수 있어

오는 17일은 '세계 고혈압의 날'이다. 고혈압은 특별한 증상 없이 혈관을 손상시키는 '침묵의 살인자'라 불린다. 보통 성인에게 나타나 소아청소년기...

2022. 5. 11.



경남신문 | 2022.03.27.

### 갑자기 쓰러진 아이, 부모 속도 쓰린다... 소아·청소년 실신 원인과...

소아·청소년 모두에게서 실신이 발생할 수 있으며, 남학생보다는 여학생에게 더 많이 발생하고 재발률은 약... 검사(부정맥 여부 확인), 운동 부하 검사(운동 중 실신...



한국일보 | 2022.12.06. | 네이버뉴스

### '뇌졸중·심근경색 예방 수칙', 10년 만에 개정됐는데...

소아·청소년 비만은 성인 비만으로 이어지기 쉬우므로 적극적으로 관리해야 한다. 스트레스를 잘 관리해 즐거운 마음으로 생활하기 스트레스로 혈압이 상승하면 ...



한스경제 | 2022.12.06.

### 우리 아이 비만 관리 필수...방치하면 성인병 위험

현재까지 발표된 연구에 따르면 소아·청소년 비만 환자의 약 80%가 성인 비만으로 이어지며, 성인 비만으로 이어지는 과정에서 비알콜성 지방간, 당뇨병, 고혈압, 고...



글로벌경제 | 2022.12.06.

### [건강만담] 초중고교 학생 30.8% 과체중·비만..방치 시 성인병 위험

현재까지 발표된 연구에 따르면 소아·청소년 비만 환자의 약 80%가 성인 비만으로 이어지며, 성인 비만으로 이어지는 과정에서 비알콜성 지방간, 당뇨병, 고혈압, 고...



강원도민일보 | 2022.03.30. | 네이버뉴스

### [건강칼럼] 코로나19 백신 접종 후 발생할 수 있는 '소아 심근염'

부정맥 또한 흔히 동반된다. 대개 치료 예후는 양호하며 대부분의 환자는 급성기를 지나고 완전히 회복된다. 그러나 약 10%의 일부 환자에게는 바이러스로 인한 ...



# 효과적인 약물 조합탐색 과정

---

- 네트워크 특징 파악
  - ✓ Degree distribution
  - ✓ Node Betweenness Centrality
  - ✓ PageRank
- 네트워크 특징 순위 조합으로 중요 단백질 추출
- 효과적인 약물 파악

# 사용된 데이터 베이스

---

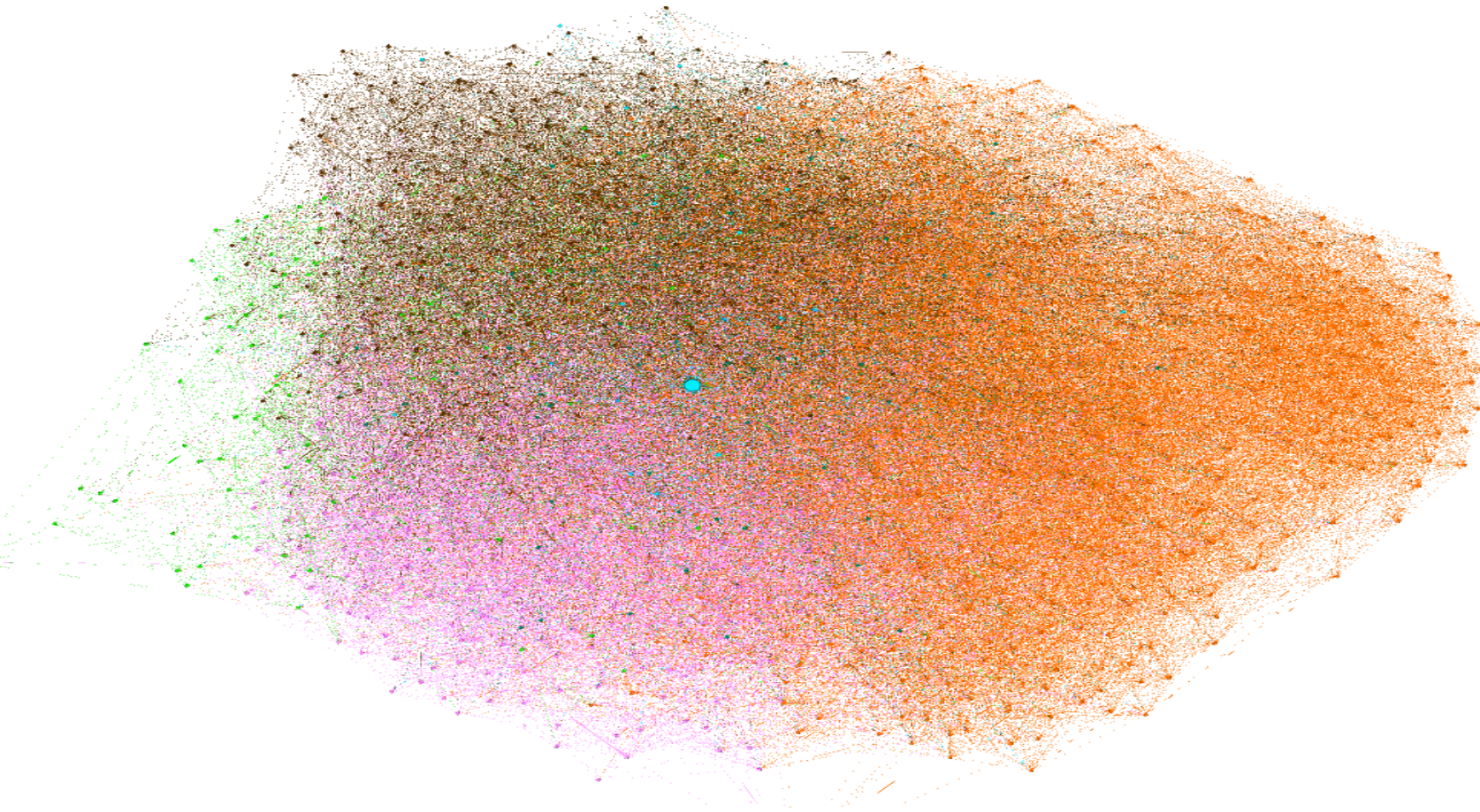
- Network-based prediction of drug combinations

데이터 이름	풀네임
HPRD	The Human Protein Reference Database
IntAct	IntAct Molecular Interaction Database
InnateDB	InnateDB: Systems Biology of the Innate Immune Response
BioGRID	Biological General Repository for Interaction Datasets
NCBI	The National Center for Biotechnology Information
DrugBank	DrugBank를 통해 약물 검색
GeneCards	GeneCards를 통해 단백질이 유발하는 질병 탐색



# 생물 데이터

---



- Node

- ✓단백질

- ✓16,677개

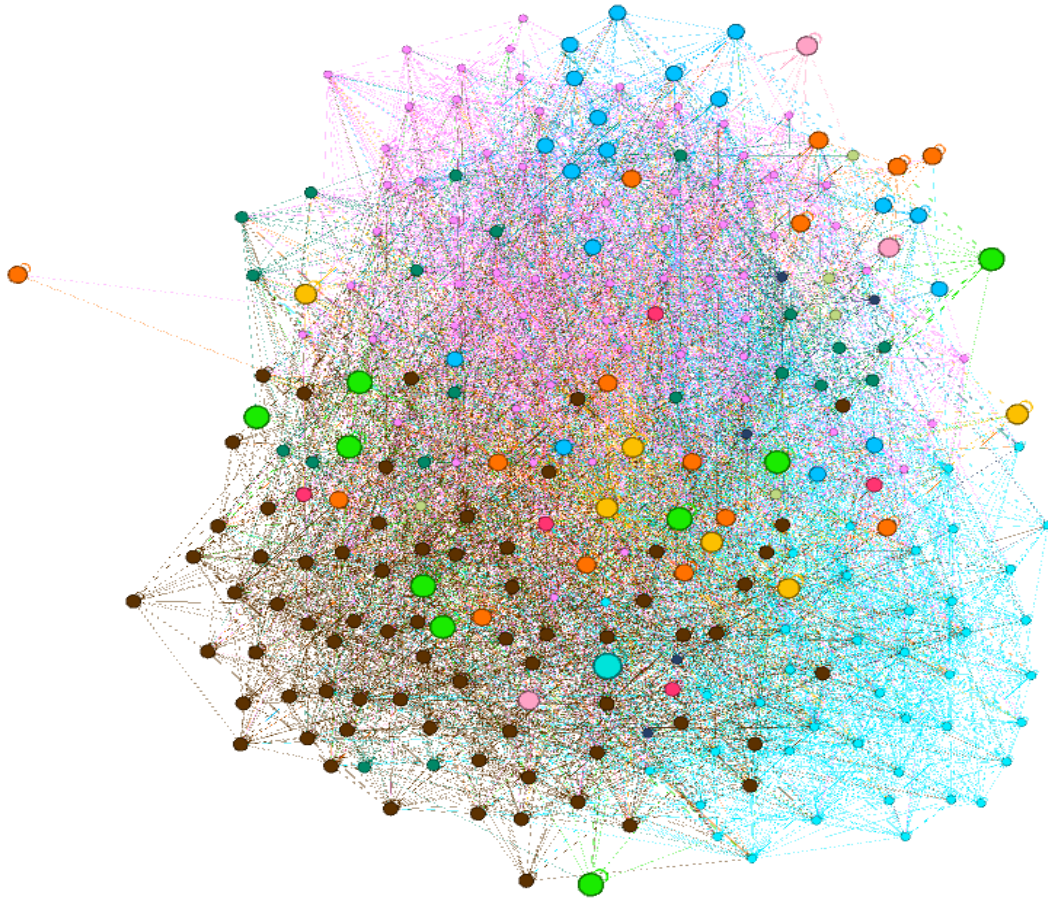
- Edge

- ✓단백질 상호작용

- ✓243,603개

# 심장 질병 단백질 상호작용 추출 데이터

---



- Node

- ✓단백질

- ✓11,701

- Edge

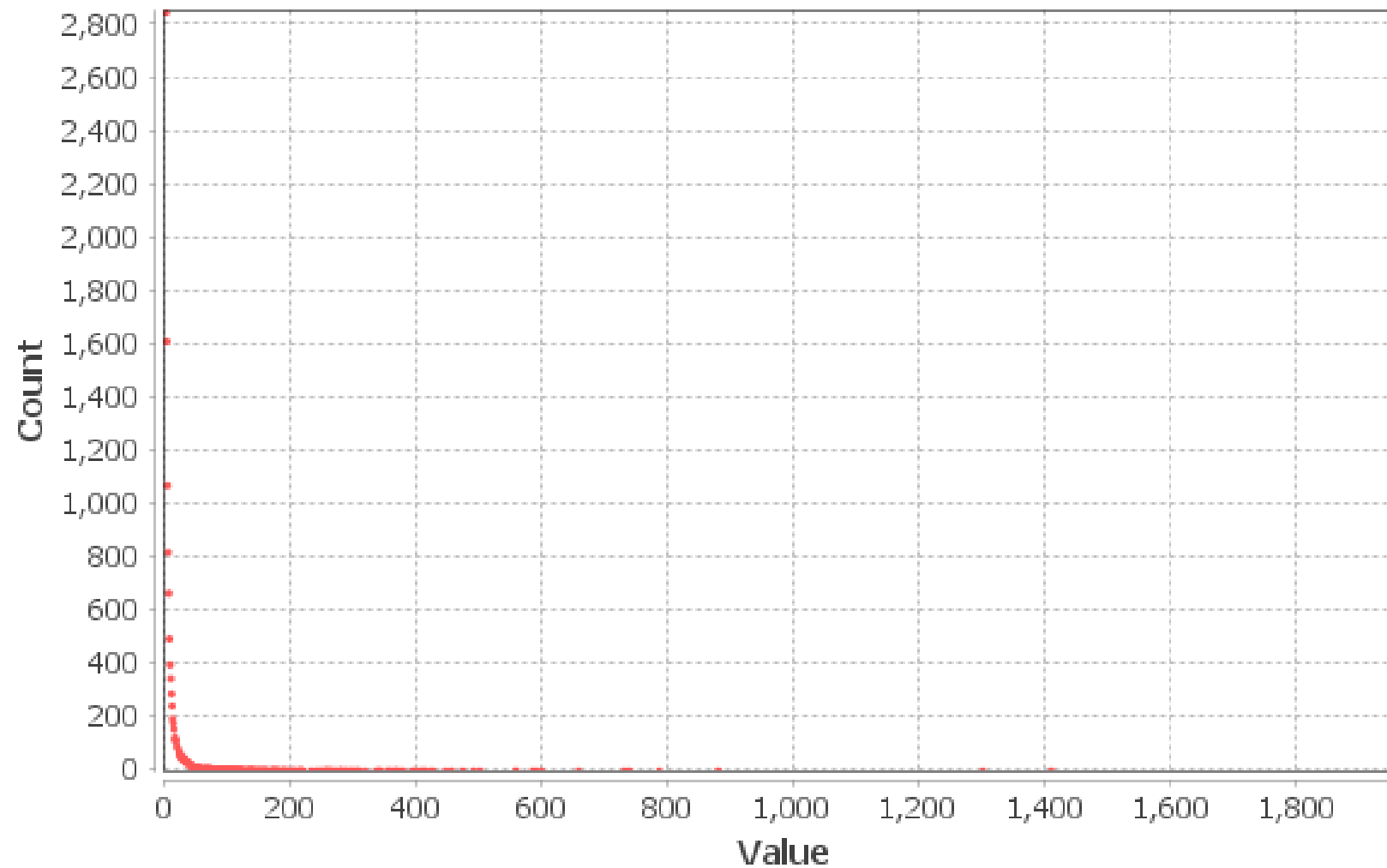
- ✓단백질 상호작용

- ✓81,367

# Degree 분포

---

**Degree Distribution**



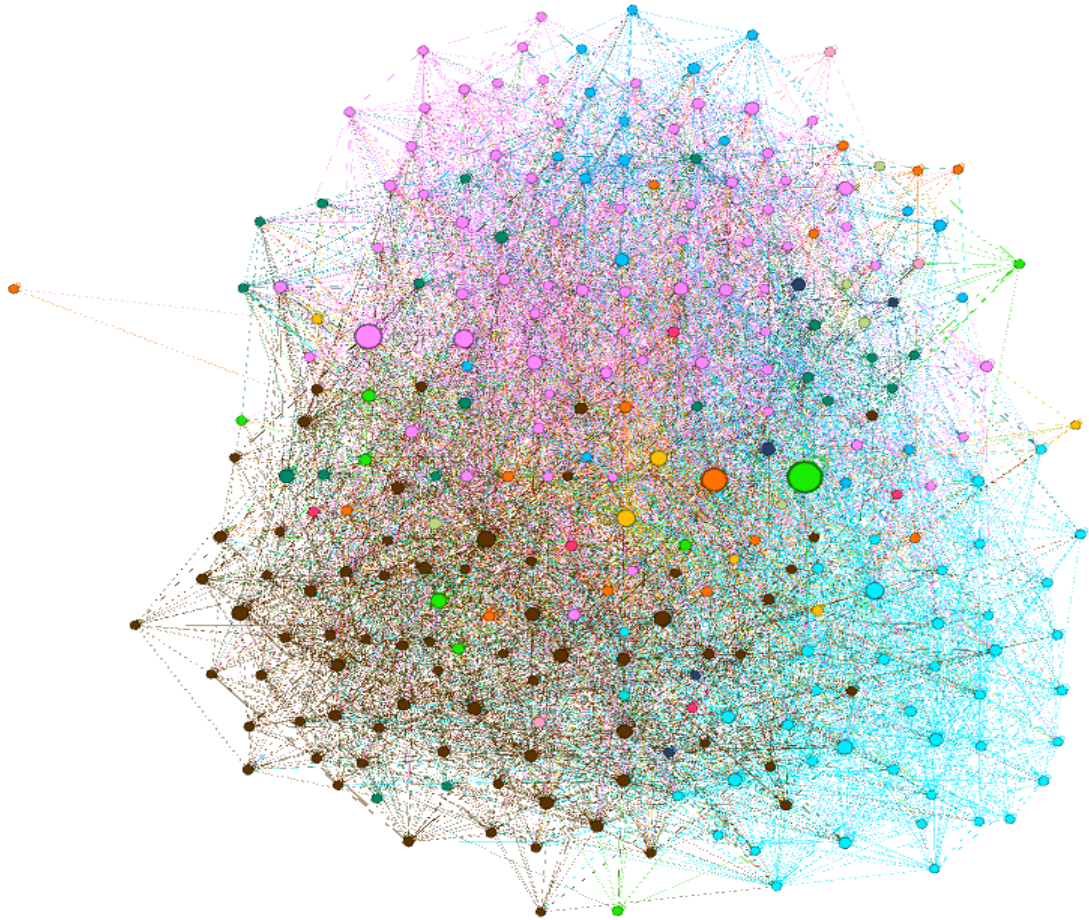
# 네트워크 성질 파악

---

- Degree: 근접한 노드와의 연결개수
- Node Betweenness Centrality: 노드의 부하정도
- PageRank: 상대적 중요도에 따라 가중치를 부여하는 방법

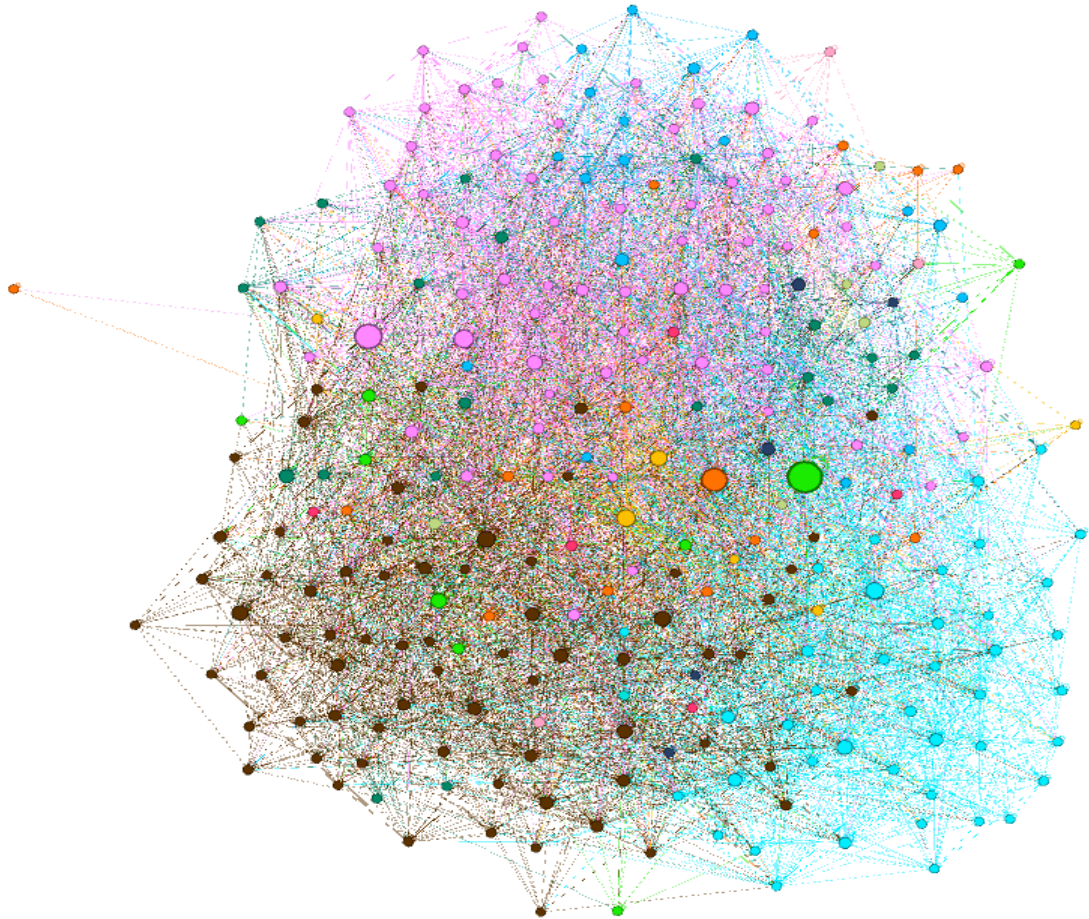


# Degree Rank



NCBI Number	gene	질병 (GeneCards)
351	APP	알츠하이머
3725	JUN	악성 종양, 유방암
7316	UBC	발열, 기침, 호흡곤란, 코로나바이러스
1017	CDK2	유방암, 망막모세포종
3320	HSP90AA1	칸디다증 (장기 감염)
1956	EGFR	폐암, 코로나바이러스
2099	ESR1	유방암, 무월경
3326	HSP90AB1	Powassan 뇌염
5566	PRKACA	심장 결손, 짧은 사지
3065	HDAC1	망막모세포종

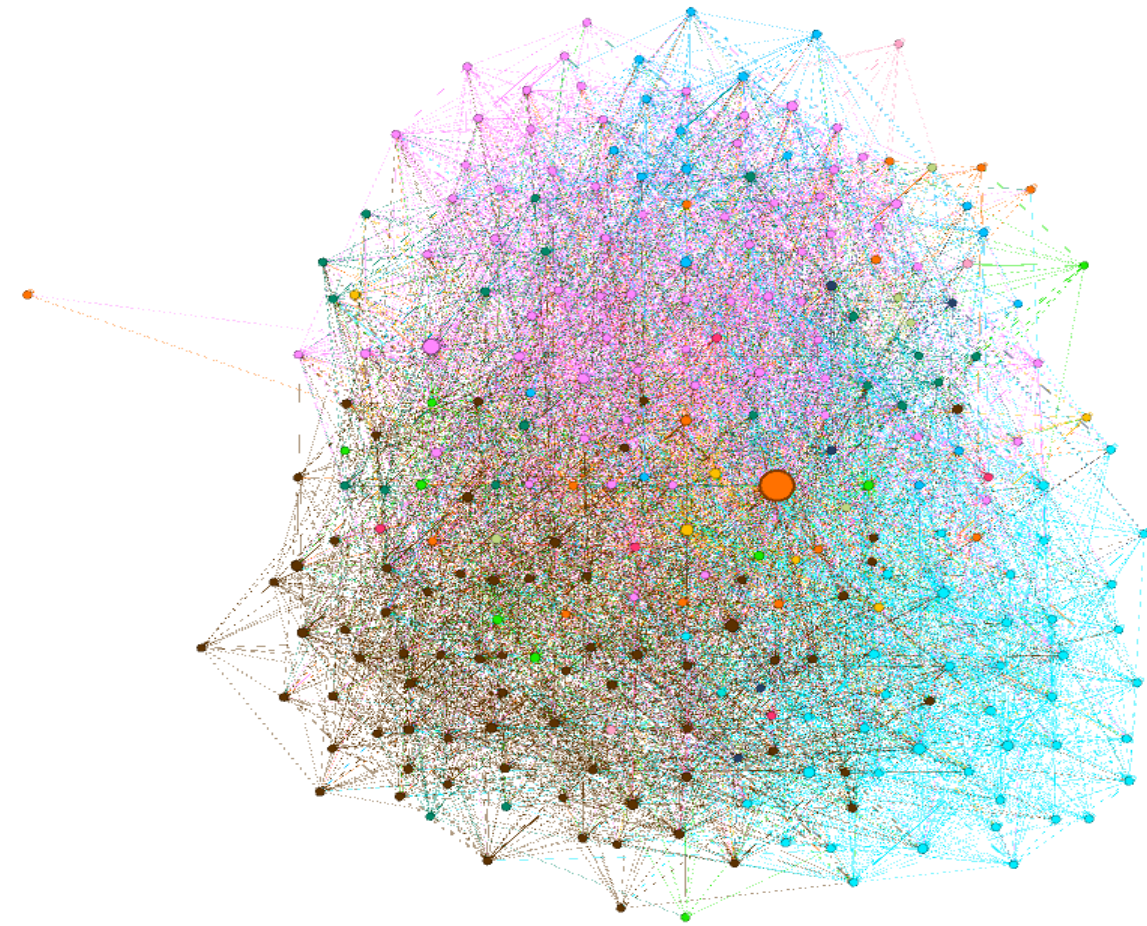
# Degree Rank



NCBI Number	gene	질병 (GeneCards)
351	APP	알츠하이머
3725	JUN	악성 종양, 유방암
7316	UBC	발열, 기침, 호흡곤란, 코로나바이러스
1017	CDK2	유방암, 망막모세포종
3320	HSP90AA1	칸디다증 (장기 감염)
1956	EGFR	폐암, 코로나바이러스
2099	ESR1	유방암, 무월경
3326	HSP90AB1	Powassan 뇌염
5566	PRKACA	심장 결손, 짧은 사지
3065	HDAC1	망막모세포종

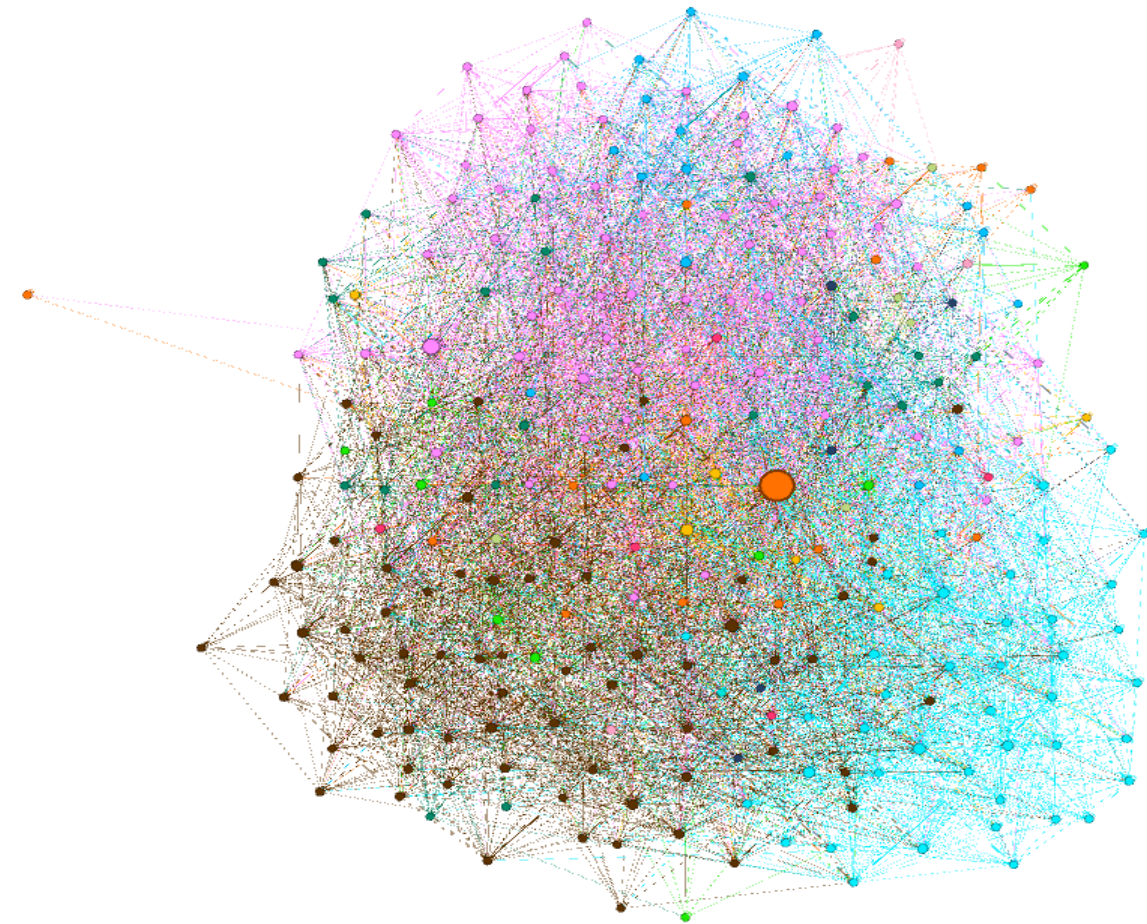


# Betweenness centrality



NCBI Number	gene	질병 (GeneCards)
7316	UBC	호흡기 증후군
3725	JUN	유방암
5566	PRKACA	심장 결함, 부신피질 질환
6714	SRC	혈소판 감소증
3320	HSP90AA1	칸디다증 (장기 감염)
5578	PRKCA	위경련, 통증, 메스꺼움
4869	NPM1	급성 골수성 백혈병
23028	KDM1A	구개 이상, 정신 지체, 발달 지연
1956	EGFR	코로나바이러스
3326	HSP90AB1	SARS

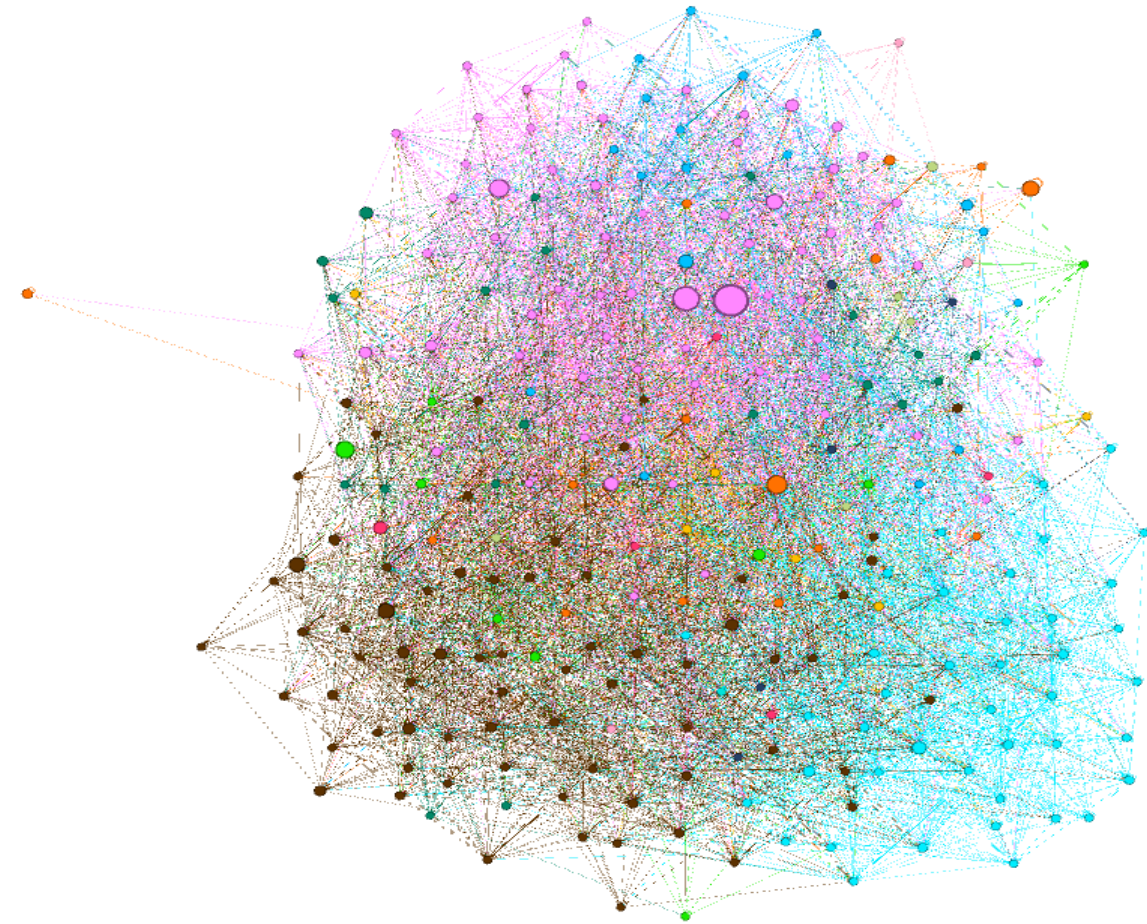
# Betweenness centrality



NCBI Number	gene	질병 (GeneCards)
7316	UBC	호흡기 증후군
3725	JUN	유방암
5566	PRKACA	심장 결함, 부신피질 질환
6714	SRC	혈소판 감소증
3320	HSP90AA1	칸디다증 (장기 감염)
5578	PRKCA	위경련, 통증, 메스꺼움
4869	NPM1	급성 골수성 백혈병
23028	KDM1A	구개 이상, 정신 지체, 발달 지연
1956	EGFR	코로나바이러스
3326	HSP90AB1	SARS



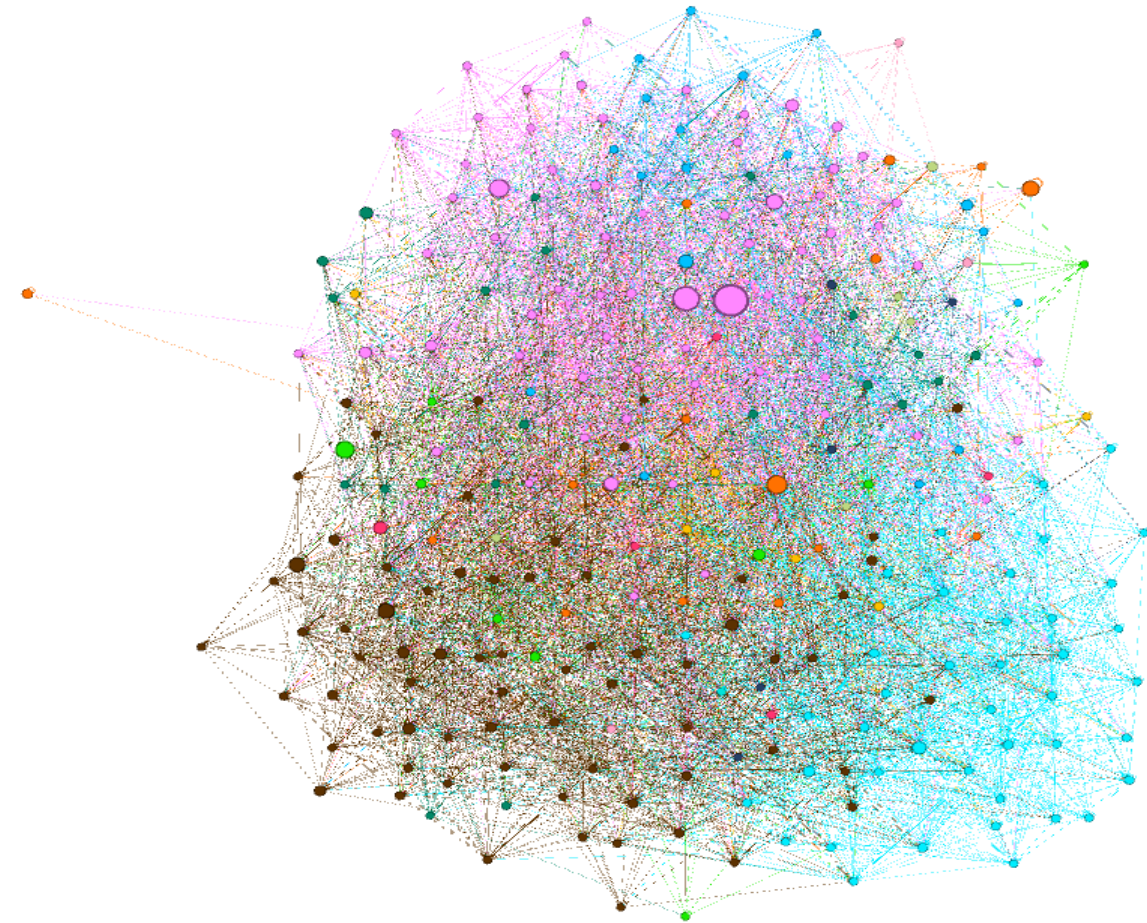
# PageRank



NCBI Number	gene	질병 (GeneCards)
120892	LRRK2	파킨슨병
203068	TUBB	신경 이동 장애, 소두증
7316	UBC	발열, 기침, 호흡곤란, 코로나바이러스
55781	RIOK2	맹장 암종
79885	HDAC11	T-림프 세포 죽음
393156	PAQR5	섬유 근염 (근육 약화)
23411	SIRT1	노화, 치주염
23028	KDM1A	구개 이상, 정신 지체, 발달 지연
347733	TUBB2B	피질 뇌 발달 이상
9641	IKBKE	유방암, 발암유전자



# PageRank



NCBI Number	gene	질병 (GeneCards)
120892	LRRK2	파킨슨병
203068	TUBB	신경 이동 장애, 소두증
7316	UBC	발열, 기침, 호흡곤란, 코로나바이러스
55781	RIOK2	맹장 암종
79885	HDAC11	T-림프 세포 죽음
393156	PAQR5	섬유 근염 (근육 약화)
23411	SIRT1	노화, 치주염
23028	KDM1A	구개 이상, 정신 지체, 발달 지연
347733	TUBB2B	피질 뇌 발달 이상
9641	IKBKE	유방암, 발암유전자

# 중요도 단백질 순위 계산

• 네트워크 특성 포인트

PageRank	Point
120892	30
203068	29
7316	28
55781	27
79885	26
...	
9641	1

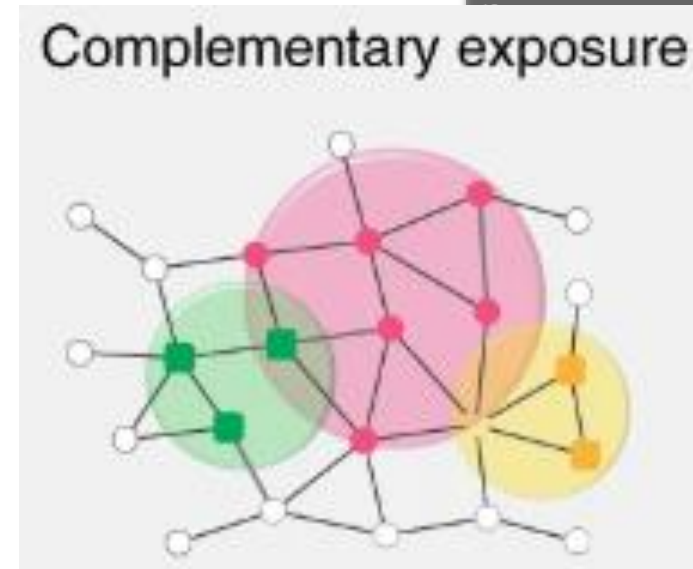
Degree	Point
351	30
3725	29
7316	28
1017	27
3320	26
...	
3065	1

NCBI Number	gene	질병 (GeneCards)
7316	UBC	발열, 기침, 호흡곤란, 코로나바이러스
6714	SRC	혈소판 감소증
5566	PRKACA	심방 또는 방실 중격 결손
3725	JUN	유방암, 육종 (뼈, 근육, 종양)
3320	HSP90AA1	칸디다증 (내부 장기 감염)
1956	EGFR	폐암, 염증성 피부
23028	KDM1A	발달 지연 증후군
3326	HSP90AB1	SARS, Powassan 바이러스 (두통, 발열)
120892	LRRK2	파킨슨병, 간세포 암
4869	NPM1	백혈병, 급성 골수성

# 단백질에 작용되는 약물 파악

- 10개의 중요 Protein에 작용하는 약물 파악 (195개)
  - 서로 부작용을 일으키는 약물 제거 (12가지)
  - 중복 약물 타깃 제외 (38가지)
- = 145가지 약물 조합 (조합 수: 10440)

	Interaction_A(DrugBank_ID)	Interaction_B(DrugBank_ID)
0	DB05294	DB06616
1	DB05294	DB08916
2	DB01259	DB01254
3	DB01259	DB06616
4	DB01259	DB08916
5	DB08865	DB08877
6	DB08865	DB01254
7	DB08865	DB06616
8	DB08865	DB08916
9	DB08916	DB00570
10	DB08916	DB01268
11	DB08916	DB04868
12	DB00530	DB01254
13	DB06616	DB01268
14	DB06616	DB04868
15	DB06616	DB01254
16	DB00570	DB00072
17	DB00570	DB01254
18	DB00398	DB00072
	DB08877	DB00072
	DB08877	DB01254
	DB01254	DB00072
	DB01254	DB01268
	DB01254	DB00317
	DB01254	DB04272
	DB01268	DB00072
	DB04868	DB00072



# 결과

- 10440개의 조합을 찾았으나 검증된 데이터 내의 조합은 없음
- 145개 약물 중 FDA 승인된 약물 1개는 추출함('예: DB01029')
- 논문에서 추출한 조합과는 겹치는 데이터가 존재

```
[('DB00002', 'DB00072'), ('DB00002', 'DB00281'), ('DB00002', 'DB00317'), ('DB00002', 'DB01269'), ('DB00002', 'DB01645'), ('DB00002', 'DB01809'), ('DB00002', 'DB02984'), ('DB00002', 'DB03044'), ('DB00002', 'DB04879'), ('DB00002', 'DB07602'), ('DB00002', 'DB08009'), ('DB00002', 'DB08094'), ('DB00002', 'DB00615'), ('DB00002', 'DB00716'), ('DB00002', 'DB02359'), ('DB00002', 'DB03080'), ('DB00002', 'DB03093'), ('DB00002', 'DB03137'), ('DB00002', 'DB03504'), ('DB00002', 'DB03809'), ('DB00002', 'DB03899'), ('DB00002', 'DB04054'), ('DB00002', 'DB04254'), ('DB00002', 'DB04505'), ('DB00002', 'DB06958'), ('DB00002', 'DB07100'), ('DB00002', 'DB07317'), ('DB00002', 'DB07319'), ('DB00002', 'DB07324'), ('DB00002', 'DB07325'), ('DB00002', 'DB07502'), ('DB00002', 'DB08194'), ('DB00002', 'DB08197'), ('DB00002', 'DB08436'), ('DB00002', 'DB08442'), ('DB00002', 'DB08443'), ('DB00002', 'DB08557'), ('DB00002', 'DB08786'), ('DB00002', 'DB03758'), ('DB00002', 'DB08045'), ('DB00002', 'DB08153'), ('DB00002', 'DB08292'), ('DB00002', 'DB08293'), ('DB00002', 'DB08346'), ('DB00002', 'DB08464'), ('DB00002', 'DB08465'), ('DB00002', 'DB01029'), ('DB00002', 'DB01169'), ('DB00002', 'DB08005'), ('DB00002', 'DB01919'), ('DB00002', 'DB01940'), ('DB00002', 'DB02155'), ('DB00002', 'DB02440'), ('DB00002', 'DB02482'), ('DB00002', 'DB02611'), ('DB00002', 'DB03374'), ('DB00002', 'DB04098'), ('DB00002', 'DB04522'), ('DB00002', 'DB04530'), ('DB00002', 'DB04707'), ('DB00002', 'DB06959'), ('DB00002', 'DB06977'), ('DB00002', 'DB07107'), ('DB00002', 'DB07124'), ('DB00002', 'DB07204'), ('DB00002', 'DB07235'), ('DB00002', 'DB07458'), ('DB00002', 'DB07583'), ('DB00002', 'DB07854'), ('DB00002', 'DB07855'), ('DB00002', 'DB07856'), ('DB00002', 'DB07857'), ('DB00002', 'DB07858'), ('DB00002', 'DB07859'), ('DB00002', 'DB07860'), ('DB00002', 'DB07947'), ('DB00002', 'DB07995'), ('DB00002', 'DB07996'), ('DB00002', 'DB07997'), ('DB00002', 'DB08070'), ('DB00002', 'DB08073'), ('DB00002', 'DB08113'), ('DB00002', 'DB08114'), ('DB00002', 'DB08148'), ('DB00002', 'DB08149'), ('DB00002', 'DB08150'), ('DB00002', 'DB08162'), ('DB00002', 'DB08231'), ('DB00002', 'DB08569'), ('DB00002', 'DB08756'), ('DB00002', 'DB00131'), ('DB00002', 'DB00317'), ('DB00002', 'DB01678'), ('DB00002', 'DB01809'), ('DB00002', 'DB01866'), ('DB00002', 'DB01893'), ('DB00002', 'DB01908'), ('DB00002', 'DB01947'), ('DB00002', 'DB01962'), ('DB00002', 'DB02175'), ('DB00002', 'DB02336'), ('DB00002', 'DB02432'), ('DB00002', 'DB02762'), ('DB00002', 'DB02908'), ('DB00002', 'DB03023'), ('DB00002', 'DB03078'), ('DB00002', 'DB03104'), ('DB00002', 'DB03114'), ('DB00002', 'DB03217'), ('DB00002', 'DB03268'), ('DB00002', 'DB03298'), ('DB00002', 'DB03306'), ('DB00002', 'DB03525'), ('DB00002', 'DB03591'), ('DB00002', 'DB03628'), ('DB00002', 'DB03712'), ('DB00002', 'DB03828'), ('DB00002', 'DB03902'), ('DB00002', 'DB04080'), ('DB00002', 'DB04272'), ('DB00002', 'DB04495'), ('DB00002', 'DB04739'), ('DB00002', 'DB04751'), ('DB00002', 'DB06882'), ('DB00002', 'DB06883'), ('DB00002', 'DB06999'), ('DB00002', 'DB07138'), ('DB00002', 'DB07249'), ('DB00002', 'DB07253'), ('DB00002', 'DB07264'), ('DB00002', 'DB07266'), ('DB00002', 'DB07326'), ('DB00002', 'DB07514'), ('DB00002', 'DB07528'), ('DB00002', 'DB07537'), ('DB00002', 'DB07966'), ('DB00002', 'DB08039'), ('DB00002', 'DB08056'), ('DB00002', 'DB08144'), ('DB00002', 'DB08192'), ('DB00002', 'DB08597'), ('DB00002', 'DB08780'), ('DB00002', 'DB02665'), ('DB00002', 'DB08183'),
```