

**Hálózati modellek alkalmazása a molekuláris biológia  
néhány problémájára**

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Ágoston Vilmos

Témavezető:  
Dr. Pongor Sándor

SZEGED  
2007



## Konferencia-részvétel:

Ágoston, V., P. Csermely, and S. Pongor. *Stability of biological networks and pharmacoin design*, SZBK Straub- napok. 2004. Szeged.

Ágoston, V. *Multiple attacks on biological networks*, *GKEE Bioinformatics*. 2005. Balatonfüred.

Ágoston, V., P. Csermely, and S. Pongor. *Multiple weak hits confuse transcriptional regulatory networks*, *FEBS*. 2005. Budapest.

Pongor, S., Netotea, S. And Ágoston, V: *Modelling robust system topologies*, International Conference of Immunogenomics and Immunomics. 2006. Budapest.

## Bevezetés

A hálózati modellek megjelenése napjaink egyik meghatározó tudományos eseménye, melynek révén megismerhetjük különböző technikai, számítógépes és biológiai rendszerek kölcsönhatási viszonyainak közös vonásait. Ez a folyamat elsősorban azért jelentős, mert általa új alapokon tudjuk rendszerezni a különböző szakterületek rokon-jelenségeit, másrészt nagymértékben fel is gyorsította a szakterületek közötti információcserét. A hálózati modellek topológiája, a hálózatokon áttérjedő jel- és anyagáramok ugyanis sok közös tulajdonsággal rendelkeznek, a hálózati rendszerek topológiai és fluxus-plaszticitása magyarázatul szolgálhat a biológiai rendszerek stabilitásának megértéséhez.

Munkám célja az volt, hogy az újonnan megjelent hálózati modellek általános tulajdonságait megismerjem, és megkíséreljem alkalmazni azokat a biológiai problémák néhány újabb területén.

Munkám során három területen próbálkoztam meg a

hálózati modellek alkalmazásával. Az első a hálózatok stabilitásának, robusztusságának területe. Itt azt a kérdést vizsgáltam, hogy vajon a több ponton való gyengébb támadás hatékonyabb lehet-e, mint az egy ponton való erős támadás. Második alkalmazási területem az oxidatív folding intermedierjei által alkotott hálózatok feltérképezése és ábrázolása volt. Harmadik alkalmazási területem az volt, hogy meghatározzam a fehérjék hasonlósági hálózatainak néhány jellemző paraméterét.

### **Módszerek**

A számításokhoz szükséges programokat C nyelven írtam meg és Linux operációs rendszer alatt működő, 6 processzoros PC hálózaton futtattam le.

A stabilitásvizsgálatok és a hasonlósági hálózatok vizsgálatánál a programokban felhasználtam a boost programkönyvtár gráfelmélethez kapcsolódó objektumait. A gráfok ábrázolását a graphviz program segítségével végeztem.

### **Könyvfejezetek:**

Ágoston, V., Kaján, L., Carugo, O., Hegedűs, Z., Vlahovicek, K. and Pongor, S. (2005) Concepts of similarity in bioinformatics In: Moss DS, Jelaska S and Pongor S., editors. Essays in Bioinformatics. IOS Press, Amsterdam, pp11-31.

Ágoston, V., Čemažar M., Pongor, S. (2005) Graph Representations of Oxidative Folding Pathways. In: Moss DS, Jelaska S and Pongor S., editors. Essays in Bioinformatics. IOS Press, Amsterdam, pp209-219

Kaján, L., Vlahovicek, K., Carugo, O., Ágoston, V., Hegedűs, Z. and Pongor, S. (2005) Comparison of sequences, protein 3D structures and genomes. In: Moss DS, Jelaska S and Pongor S., editors. Essays in Bioinformatics. IOS Press, Amsterdam, pp32-45.

## Publikációk jegyzéke

Cikkek:

Ágoston, V., Csermely, P. and Pongor S. (2005) Weak hits confuse complex systems. *Physical Review E, Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2005 May; 71 (5Pt1):051909. Epub 2005 May 26.

Csermely, P. Ágoston, V., and Pongor S. (2005). The efficiency of multi-target drugs: The network approach may help drug design. *Trends in the Pharmacological Sciences*, **26**, 178-182.

Ágoston, V., Čemažar M., Kaján, L. and Pongor S. (2005) Graph representation of oxidative folding pathways. *BMC Bioinformatics*, **6**, 19.

Vlahovicek K., Kaján L, Ágoston V. and Pongor, S. (2005) The SBASE protein domain sequence resource, release 12.0: Prediction of Protein Domain Architecture using Support Vector Machines, *Nucleic Acids Res.*, 33, D223-225.

Az oxidatív folding folyamatát szemléltető ábrák a Tulip program segítségével készültek, a hálózatot felépítő programok saját készítésűek.

A stabilitásvizsgálatban a kárt a hálózati efficiencia csökkenésével jellemeztem. A támadásokkal egy csúcs és az összes abba futó él eliminálását hasonlítom össze az egy csúcsból induló élek számának felezésével, az egy csúcsból induló élek súlyának növelésével, illetve egyes élek eliminálásával illetve súlyának duplázásával. Minden esetben mohó stratégiát alkalmaztam, vagyis azt az elemet károsítottam, amelyik a legnagyobb hatással volt az egész hálózatra.

## Eredmények

1. Vizsgáltam a biológiai (gén-regulációs) hálózatok stabilitását többpontos támadással szemben. Számítógépes modelleket dolgoztam ki a hálózatok pontjainak (génjeinek) és a közöttük lévő kapcsolatoknak a kiiktatására illetve részleges gátlására.
2. Megállapítottam, hogy a rendszer több ponton való gyenge perturbációja révén ugyanaz a hatás könnyebben érhető el, mint a hálózat egy elemének (például egy központi génjének) kiiktatásával. Ez az eredmény felhívja a figyelmet arra, hogy a többhatású, több célpontra ható gyógyszerek, koktéltérapiák hatásosabbak lehetnek, mint a mai racionális gyógyszertervezés által fejlesztett nagyspecifitású, egy adott génre vagy fehérjére ható szerek.
3. Hálózati modellt állítottam fel a fehérjék diszulfid hídjainak keletkezésére, az oxidatív folding folyamatának ábrázolására. Ez a folyamat nagyszámú, kísérletesen is tanulmányozható intermedieren keresztül zajlik.

4. Az általam kifejlesztett hálózati modell révén az intermedierek és a lehetséges átalakulások hálózati térképe megrajzolható, és a kísérletesen meghatározott intermedierek révén megjeleníthetők rajta a folding-útvonalak.
5. Elvégeztem a fehérjék (szekvenciák, térszerkezetek) hasonlósági viszonyait megjelenítő hasonlósági hálózatok topológiájának vizsgálatát. Ezek a hálózatok viszonylag magas klaszterezettséggel bíró ún. kis-világ hálózatok, amelyekben a hasonlósági csoportok sűrűbben összekötött együttesekként jelennek meg.
6. A fehérjék szerkezeti adatbázisainak hierarchikus volta megnyilvánul a szerkezeti hasonlóságok topológiájában, de ugyanez nem mutatkozik meg a szekvenciák közötti hasonlóságokban.
7. A vizsgált hasonlósági hálózatok fokszám-eloszlása közel áll a skálamentes modelléhez, de azzal nem egyezik meg.