

DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Jelátviteli útvonalak rendszerszintű adatbázisa és elemzése: új fehérjefunkciók, jelátviteli keresztbeszélgetések és gyógyszercélpont-jelöltek meghatározása

Korcsmáros Tamás

Témavezetők:

Dr. Csermely Péter egyetemi tanár

Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani Intézet

Dr. Vellai Tibor egyetemi docens

Eötvös Loránd Tudomány Egyetem, Genetikai Tanszék

Dr. Papp Balázs tudományos főmunkatárs

Magyar Tudományos Akadémia, Szegedi Biológiai Központ, Biokémiai Intézet

Biológus Doktori Iskola

Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar



Szeged
2011

Bevezetés:

A jelátviteli útvonalak (más néven szignáltranszdukciós pályák) alapvető szerepet játszanak számos sejtteni folyamat szabályozásában, mint amilyen a sejtosztódás, differenciáció, sejtpusztulás és anyagcsere. Továbbá fontos szerepük van az immun- és hormonrendszer működésének, valamint a stressz-adaptáció és az öregedési folyamat szabályozásában. A jelátviteli rendszerek orvosi biológiai fontosságát jelzi, hogy hibás működésük sokféle rendszerszintű betegség (pl. rák, cukorbetegség, neurodegeneratív elváltozások) kiváltó oka lehet.

A jelátviteli útvonalak sejten kívülről érkező jeleket érzékelnek és továbbítanak a sejtmag felé. E kívülről érkező jelek (ligandumok) specifikus receptorokhoz kötődnek, majd jelerősítő és jeltovábbító molekulák segítségével az általuk közvetített biológiai információ a sejtmagba jut, ahol specifikus génexpressziós mintázatot generál. Érdekes módon a jelátviteli pályák száma (típusa) viszonylag alacsony, és egy-egy pályát csupán néhány – max. 10-20 – fehérje alkotja. Ez látszólagos ellentmondásban áll a jelátviteli útvonalak által meghatározott sejt típusok sokféleségével.

A jelátviteli útvonalakat alkotó fehérjékről és azok működéséről ma már nagy mennyiségű adat áll rendelkezésre. Többféle olyan adatbázis létezik, amely ezeket az információkat tartalmazza és rendszerezi. Az útvonal adatbázisok egy része speciális, meghatározott szempontok és vizsgálati célok alapján készültek, így rendszerszintű elemzésre vagy összehasonlításra általában nem alkalmasak (pl.: KEGG, Reactome). Az adatbázisok másik típusát általános céllal hozták létre; nagyrészt az elmúlt években ún. nagy áteresztőképességű (*high-throughput*; *HTP*) módszerekkel generált adatokat tartalmaz. A HTP vizsgálatok molekuláris kapcsolatok ezreit képesek kimutatni, így a hálózat kutatások során gyakran használják ezeket az adatbázisokat. Ugyanakkor jelentős részük a jelátvitel szempontjából fontos (extracelluláris, membránkött, illetve sejtmagi) fehérjéket módszertani okokból nem tartalmazzák. További módszertani probléma ezen adatbázisoknál, hogy általában irányítatlan kapcsolatokat tartalmaznak. E tulajdonságok miatt a kézi gyűjtéssel készült adatbázisok nélkülözhetetlenek. A kézi gyűjtésű jelátviteli adatbázisok általában kevesebb információt tartalmaznak, de az adatok részletesebbek és megbízhatóbbak. A legtöbb ilyen manuális jelátviteli adatbázis azonban pontos útvonal-definíció és szabványosított gyűjtési feltételek nélkül készült. Ennek egyik következménye az, hogy még egy adott adatbázison belül sem lehet (vagy

szabad) az ott lévő útvonalakat összehasonlítani vagy a közöttük lévő kapcsolatokat vizsgálni.

A jelátviteli útvonalak kutatása nemrégiben egy komoly paradigmaváltáson esett át. Egy évtizeddel ezelőtt még a fejlett eukarióták esetében is a jelátviteli útvonalakat önálló, egymástól jól elkülönülő lineáris molekuláris (genetikai vagy fehérje) kaszkádokként kezelték. A kísérleti módszerek fejlődésének köszönhetően egyre több jelátviteli keresztbeszélgetést (ún. *signaling cross-talk*) írtak le az egyes útvonalak között. Ennek következtében ma már a jelátviteli rendszereket egységes jelátviteli hálózatként kezelik, amelynek a sűrűn kapcsolt útvonalak a főbb építőkövei. Mivel az egyes útvonalak által továbbítható jelek száma és kombinációja véges és korlátozott, az útvonalak közötti keresztbeszélgetések jelentősen képesek növelni a lehetséges fenotípusok és továbbítható információk számát. A keresztbeszélgetések képesek megnövelni a jelátviteli útvonalak által közvetített jelek kombinációs képességét azáltal, hogy új bemenet/kimenet lehetőségeket teremtenek. A keresztbeszélgetések vizsgálatához pontos útvonal és útvonalhatár definícióra van szükség. Több tanulmány is rámutatott, hogy a különböző rendszereken, különböző céllal készített útvonalak együttes vizsgálata nem megfelelő a keresztbeszélgetések vizsgálatához. Ehhez a megváltozott szemlélethez és a keresztbeszélgetések rendszerszintű vizsgálatához új típusú útvonal-adatbázisokra van szükség.

Célkitűzések:

Egy olyan jelátviteli útvonal adatbázis elkészítését tűztem ki célul:

- amely hiánypótló adatbázisként tud szolgálni a modern jelátvitel kutatáshoz és megfelel a legmodernebb hálózatos szemléletnek,
- amely objektíven rendszerezett útvonalakra épül és általánosítható eredményeket ad,

Egy ilyen adatbázis elkészítése, ábrázolása, ellenőrzése és összehasonlítása a már létező adatbázisokkal új módszerek kidolgozását is igényli. Ezért szintén célul tűztem ki:

- olyan élőlények és jelátviteli útvonalak kiválasztását, amelyek jelátviteli adatai megfelelő minőségben és mennyiségben állnak rendelkezésre,

- egy olyan gyűjtési módszer kidolgozását, amely összehasonlítható, reprodukálható és objektív módon biztosítja a jelátviteli adatokat adatbázisba kerülését,
- több olyan újszerű ábrázolási mód kidolgozását, amely a kapott eredmények megjelenítését a leginkább biztosítja,

Az adatbázis elkészítése mellett célul tűzttem ki olyan vizsgálatok elvégzését a létrehozott jelátviteli útvonal adatbázison, amelyekre korábban nem nyílt lehetőség. Ezért céлом volt annak illusztrálása és bizonyítása, hogy a létrehozott adatbázis:

- rendszerszintű összehasonlító és elemző vizsgálatok elvégzésére alkalmas,
- segítségével a különböző fajok jelátviteli útvonalainak összehasonlítása során új fehérjék és funkciók azonosíthatóak,
- alkalmazásával az összes útvonalat egyszerre lehet vizsgálni, így elemezhetővé válnak a jelátviteli útvonalak átfedésében lévő (ún. több-útvonalas, *multi-pathway*) fehérjék,
- az elméleti kutatások mellett az alkalmazott kutatás és fejlesztés (pl. rák- és gyógyszerkutatás) számára is hasznosítható eredményeket ad.

Alkalmazott módszerek:

A jelátviteli hálózat készítéséhez egy egységes gyűjtési eljárást dolgoztunk ki. Ez az eljárás a kísérletes adatok pontosan meghatározott kézi gyűjtésén alapul. Az így elkészített adatbázist Signalinknek neveztük el, és három többsejtű élőlény (a *Caenorhabditis elegans* fonálféreg, a *Drosophila melanogaster* gyümölcslégy és az ember *Homo sapiens*) nyolc, kanonikusnak nevezett útvonalait tartalmazza. Ezek az útvonalak mind az egyedfejlődés, mind a felnőtt élet során funkcióval rendelkeznek. A hálózatok irányított kapcsolatokat tartalmaznak, és mindegyik kapcsolatnál feltüntettük az azt leíró irodalmi hivatkozásokat. A gyűjtési eljárás során feltüntetésre kerültek a több útvonalban is szerepet játszó fehérjék, valamint az útvonalak közötti keresztbeszélgetések.

Signalink adatbázist, három ismert és sokat használt adatbázis humán adataival hasonlítottuk össze: a KEGG, Reactome és NetPath adatbázisokkal. Referenciaként ezt a három adatbázist egymással is összehasonlítottuk.

A SignaLink adatbázisban lévő útvonalakat és keresztbeszélgetés hálózatot a hagyományos hálózatábrázolással és új (általunk kidolgozott) megközelítéssel is ábráztuk. Erre az adatok értelmezése és illusztrálása miatt volt szükség. Összesen 7 különböző ábrázolási módot alkalmaztunk a vizsgálatok során, amelyek a hálózat jelátviteli, ortológiai és keresztbeszélgetés tulajdonságain alapultak.

Mindhárom vizsgált faj (*C. elegans*, *D. melanogaster* és *H. sapiens*) esetében felsoroltuk azokat a fehérjéket, amelyeknek nincs jelátviteli kapcsolatuk, de legalább egy másik fajban ismert olyan ortológjuk, amely a vizsgált 8 útvonal valamelyikében funkcióval rendelkezik. Hasonlóan a funkcionális ortológia koncepcióhoz, minden ilyen fehérjénél feltételeztem, hogy útvonal annotációt (jelátviteli szerepet) jósolhatjuk (áthelyezhetjük) a fajok között. Más szóval ezen fehérjék esetében azt az útvonal tagságot jósoltam, amely az ortológjáról ismert valamelyik másik fajban.

A keresztbeszélgetések szövet- és betegség-specifikus megjelenésének vizsgálata céljából expressziós adatokat töltöttem le az eGenetics és az Oncomine adatbázisból. A betegség-specifikus megjelenés elemzésénél a keresztbeszélgetésben résztvevő fehérjék expresszióváltozását néztem az egészséges máj expressziós adataihoz képest. Annak a fehérjét kódoló mRNS-nek a mennyiségét tekintettem változónak, amelynek a májrákos expressziója az egészséges expresszióval összehasonlítva a t-próba teszt p-értéke 0,05 alatt volt.

A gyógyszer-célpont-jelöltek azonosításához abból indultunk ki, hogy a jelenleg forgalomban lévő gyógyszer-célpontokra milyen tulajdonságok a leginkább jellemzőek. A fehérjékről ezeket a tulajdonságokat a DAVID nevű internetes szolgáltatás segítségével gyűjtöttem össze. A betegségekkel kapcsolatos annotációkat az OMIM, GAD és Orthodisease adatbázisokból, a doménszerkezeti információkat az InterPRO adatbázisból, valamint a molekuláris funkció és sejttér elhelyezkedési adatokat a GO adatbázisból töltöttem le. A jelenleg ismert és használt gyógyszer-célpontok listáját a DrugBank adatbázisból töltöttem le, és további elemzésükhöz pedig a PharmaGKB adatbázis internetes felületét használtam.

Eredmények:

1. A SignaLink adatbázis

A fonálféreg *Caenorhabditis elegans*, a gyümölcsleány *Drosophila melanogaster* és az ember főbb jelátviteli útvonalainak egységes gyűjteményét készítettem el. A sok elérhető osztályozási rendszer közül Pires-daSilva és Sommer összefoglalója alapján választottuk ki azt a nyolc jelátviteli útvonalat, amelyet az adatbázisba rendeztünk. Ezek az útvonalak – EGF/MAPK (*Epidermal Growth Factor/Mitogen-Activated Protein Kinase*), TGF- β (*Transforming Growth Factor-beta*), *Wingless/WNT*, *Hedgehog* (Hh), inzulin/IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*), JAK/STAT (*Janus Activating Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription*), Notch és a nukleáris hormon receptor útvonalak – központi jelentőségűek az egyedfejlődés és a felnőtt élet során egyaránt. A SignaLink jelátviteli útvonal gyűjteménynek 5 olyan főbb tulajdonsága van, amelyek együttes jelenléte megkülönbözteti a többi útvonal-adatbázistól:

- A teljes adatbázis egységes gyűjtési módszerek alapján készült (minden faj, minden útvonala esetén).
- Az útvonalak biokémiai mechanizmusok és evolúciós rokonság alapján definiáltak, és tartalmazzák a sejtekben előforduló legtöbb jelátviteli mechanizmusokat (pl.: kinázok, peptidázok).
- Egy adott útvonal komponens több útvonalhoz is tartozhat.
- Egy jelátviteli útvonal komponens három tulajdonsággal rendelkezik: (1) mely útvonal(ak) tagja; (2) az útvonal(ak)on belül a jel terjedése szempontjából esszenciális vagy nem; (3) az útvonalakon belül a rá jellemző jelátviteli pozíció (pl.: ligandum, receptor, mediátor)
- A fehérjék közötti kapcsolatok irányítottak, tartalmazzák a kapcsolat hatás-információját (aktiválás, gátlás), valamint rendelkeznek az eredeti kísérletes irodalmi forrás Pubmed azonosítójával.

A SignaLink 2010-ben publikált verziója 442 *C. elegans* fehérjét, 211 *D. melanogaster* fehérjét és 525 emberi fehérjét tartalmaz, amelyek között rendre 237, 233 és 991 kapcsolat található. A SignaLink adatbázis a <http://signalink.org> weboldalon érhető el (ingyenes).

2. A Signalink adatbázis összehasonlítása más útvonal adatbázisokkal

Mivel jelenleg nincs elérhető *standard* jelátviteli útvonal adatbázis, amivel validálni lehetne a Signalink adatbázist, három ismert és sokat használt adatbázis humán adataival hasonlítottuk össze: a KEGG, Reactome és NetPath adatbázisokkal. Az adatbázisok összehasonlítása során az alábbi főbb konklúziókat tudjuk levonni a Signalink adatbázisról:

- Pontos definiált útvonalakat tartalmaz.
- A letölthető fájlok struktúrája és információi alapján lehetséges az útvonalak egységes, rendszerszintű vizsgálata, beleértve a keresztbeszélgetések vizsgálatát is.
- Az elemzett útvonalakból a legtöbb fehérjét és kapcsolatot tartalmazza.
- A legtöbb keresztbeszélgetésben résztvevő fehérjét és keresztbeszélgetést tartalmazza.
- A legnagyobb az átfedése a másik három útvonal-adatbázissal.
- A legtöbb irodalmi forrást tartalmazza.

3. A Signalink adatbázis adatainak ábrázolása

Összesen 7 különböző ábrázolási módot alkalmaztam a vizsgálataim során, amelyek a hálózat jelátviteli, ortológia és keresztbeszélgetés tulajdonságain alapultak. A hagyományos fehérje-fehérje alapú hálózat-elrendezés esetében a legfontosabb különbség a színezés volt. A fehérjéket és a közöttük lévő kapcsolatokat a jelátviteli tulajdonságaik (útvonaltagság vagy pozíció), illetve az ortológia információjuk alapján színeztem. Itt a 3 vizsgált faj 8-8 útvonalát együttesen és külön-külön is ábrázoltam. Minden így készített hálózatkép dinamikusan *zoomolható* formában elérhető a <http://signalink.org> honlapon. A keresztbeszélgetések hálózatát 3 megközelítéssel ábrázoltuk:

- A pontok az útvonalak és a közöttük lévő kapcsolatok irányított keresztbeszélgetések. A színezés – hasonlóan az előző megközelítéshez – akár a jelátviteli, akár az ortológiai információk alapján történhet.

- Egy másik keresztbeszélgetés vizsgálat során kapcsolati mátrixot készítettünk, ahol a kapcsolódó útvonalak közötti keresztbeszélgetések találhatóak a mátrix egyes celláiban. Ennél a megjelenítésnél az expresszió fokának megfelelően színeztük a kapcsolatokat.
- Végül, a több útvonalban is szerepet játszó több-útvonalas fehérjéket ábráztuk úgy, hogy ezeket útvonalanként „összejtettük”, és az egyezést az útvonalak közötti kapcsolattal jelöltük.

4. A Signalink adatbázison végzett vizsgálatok eredményei

A létrehozott Signalink adatbázis olyan – más adatbázisokban nem elérhető – minőségi és mennyiségi tulajdonságokkal rendelkezik, amelyek lehetővé teszik új, rendszerszintű elemzések elvégzését.

4/a Új génfunkciók azonosítása és elemzése

A Signalink adatbázis fajok közötti összehasonlítása során sikerült új jelátviteli komponenseket azonosítanom. Összesen 88 *C. elegans*, 92 *D. melanogaster* és 73 emberi fehérjét találtam, amelyek jelátviteli szerepe eddig nem volt ismert, de valamelyik másik fajban létezik olyan ortológjuk, amely jelátviteli funkcióval rendelkezik. Feltételeztem, hogy ez a 253 fehérje ugyanabban az útvonalban funkcionál, mint az ismert ortológja. Az ortológiai tulajdonság alapján azonosított új jelátviteli fehérjéket szignológoknak neveztem el. A szignológok teljes listája megtalálható a <http://signalink.org> honlapon. Újdonságvizsgálatokkal igazoltam, hogy szignológok jelentős része új jelátviteli komponens.

4/b A jelátviteli útvonalak fajokon belüli és fajok közötti összehasonlítása

Mindhárom fajban a 8 útvonalból csak néhány tartalmaz a többihez képest jelentősen több fehérjét. Az összes fehérje közül 26-38% között van azoknak a száma, amelyek az EGF/MAPK és a WNT útvonalakban vesznek részt.

A fajokon belüli útvonal régió összehasonlítás során azt láthatjuk, hogy a *C. elegans*-ban a legtöbb útvonal esetében a fehérjék egyenlő arányban vannak jelen az útvonalak esszenciális (gerinc) és perifériás régióiban. Ez alól a Notch és az NHR útvonalak a kivételek. Előbbiben a központi, utóbbiban a perifériás régió van túlsúlyban. Ezzel szemben a másik két fajban a gerinc és a perifériás régiójú fehérjék aránya minden útvonal esetében 1,5. Féregben a transzkripciós faktorok a legnépesebb pozíciójú csoport (39%-kal). A másik két fajban pedig a kofaktorok (32 és 42%-kal).

A fajok közötti útvonal régió összehasonlítás szerint az ember EGF/MAPK útvonalának gerinc régiója jelentősen több fehérjét tartalmaz a másik két fajhoz képest (a nagyszámú párhuzamos MAPK kaszkádok miatt). Ugyanezt a jelenséget láthatjuk az emberi JAK/STAT útvonal központi régiója esetén is. Itt a nagyszámú receptor és ligandum növeli meg ennek a régióknak a méretét. A Notch útvonalnál mindhárom faj esetén megfigyelhető, hogy a szabályozó, perifériás régió nagyobb méretű, mint a gerinc. A többi útvonal esetében a régiók aránya teljesen egyforma.

4/c A több-útvonalas fehérjék azonosítása és összehasonlító elemzése

Azokat a fehérjéket, amelyek nemcsak egy, hanem több útvonalra is hatnak, azaz keresztbeszélgetésben vesznek részt, több-útvonalas fehérjéknek neveztük el. Ezzel a definícióval *C. elegans*-ban, *D. melanogaster*-ben és emberben rendre, 6, 12 és 62 több-útvonalas fehérjét azonosítottunk. Az emberi útvonalakban a több-útvonalas fehérjék aránya, amely több útvonalban is funkcionál 5%-tól (Notch útvonal) 46%-ig (IGF) terjedt. Fontos megjegyezni, hogy a 62 több-útvonalas fehérje 45%-át (28 fehérjét) leírták már, hogy valamilyen betegségben nem megfelelően működik. Ezen betegséghez köthető fehérjék aránya az összes jelátviteli fehérjét nézve csak 25,5% (165 a 646-ból), míg az összes ismert fehérjét nézve csak 20% (3.929 fehérje a 19.534-ből). Azaz a több-útvonalas fehérjék között szignifikánsan gyakoribbak a betegséghez köthető fehérjék (khi négyzet próba, $p < 0,001$).

4/d A keresztbeszélgetések összehasonlító elemzése

C. elegans-ban a 8 vizsgált útvonalból 6 aktív, és ezek közül a Notch útvonal nincs kapcsolatban más útvonalakkal (nem rendelkezik keresztbeszélgetésekkel). A feregben az útvonalak között csak kevés (5 darab) keresztbeszélgetést találunk (a lehetséges $6 \times 5 = 30$ -ból). *D. melanogaster*ben mind a 8 útvonal aktív, de az NHR és a JAK/STAT útvonal izolált (nincs keresztbeszélgetésük). A 6 aktív útvonal között a gyümölcsleányban már több mint a lehetséges keresztbeszélgetések fele, 16 keresztbeszélgetés típus van jelen. Ezzel szemben az emberben már mind a 8 útvonal aktív, és az összes lehetséges keresztbeszélgetés is jelen van, azaz minden útvonal kapcsolatban van a másikkal.

A keresztbeszélgetések nagy és növekvő száma a már meglévő fehérjék hatékony felhasználását is jelzi: az evolúció során meglévő útvonalfehérjék alakultak át úgy, hogy képessé váltak egy másik útvonal fehérjéjével is kapcsolatba lépni. A keresztbeszélgetés típusok növekedése mellett a jelátviteli komplexitás másik fontos indikátora maguknak a keresztbeszélgetések számának az aránya az összes jelátviteli kapcsolathoz képest. Míg a férgek keresztbeszélgetései az összes jelátviteli kapcsolat 4,6%-át alkotják, addig ez a szám a gyümölcsleányban már 10,5%, emberben pedig 30,3%. Azaz az emberben jelenlévő jelátviteli kapcsolatok egyharmada útvonalak közötti kapcsolat.

4/e A keresztbeszélgetések szövet-, és betegség-specifikus elemzése

A keresztbeszélgetések szövet-specifikus megjelenésének vizsgálata során azt találtuk, hogy az alábbi útvonalak keresztbeszélgetései az átlagnál kevésbé voltak aktívak: EGF/MAPK-IGF, IGF-JAK/STAT, EGF/MAPK-JAK/STAT, IGF- TGF- β és IGF-WNT. Három nagyobb és több kisebb útvonal keresztbeszélgetései ezzel szemben az átlagnál gyakrabban aktívak: EGF/MAPK-NHR, NHR-TGF- β és NHR-WNT.

A fehérje-fehérje és a jelátviteli kapcsolatokra nemcsak az jellemző, hogy jelentős részük szövet-specifikus, hanem az is, hogy betegség (pl.: rák), esetén ezek megváltoznak. Hepatocelluláris karcinóma sejtek keresztbeszélgetéseinek expressziós vizsgálata során azt találtam, hogy a 8 vizsgált útvonalból három (a WNT, az NHR és a JAK/STAT) fehérjéinek mindössze a 30%-a esetében változik meg az expresszió májkarcinómában, míg a másik 5 útvonal esetében ez a szám 50% körül volt.

Az expressziós vizsgálatok során 3 keresztbeszélgetés mintázattípust azonosítottam:

- Az EGF/MAPK útvonal kapcsolatai a legtöbb vizsgált szövetben expresszálódnak, és ezek a kapcsolatok a májkarcinómában megváltoznak.
- A JAK/STAT útvonal kapcsolatai szintén gyakran expresszálódnak a szövetekben, de csak kissé változnak meg májkarcinómában.
- A Notch útvonal kapcsolatai ritkán vannak jelen a szövetekben, és nem is nagyon változnak meg májkarcinómában.

4/f Új gyógyszercélpont-jelöltek azonosítása

A hálózat-elemzések a rendszerszintű adatforrások felhasználásával jelentősen hozzájárulhatnak új gyógyszercélpontok felfedezéséhez. A SignaLink segítségével lehetőségem volt gyógyszercélpont-jelölteket azonosítani a jelátviteli hálózatban. Ehhez két különböző elemzés eredményeként létrejött listát alkalmaztam: (1) a jóslott jelátviteli fehérjék (szignológok) listáját; (2) a keresztbeszélgetés elemzésben kapott ún. több-útvonalas fehérjék és rákban megváltozó keresztbeszélgetésekben résztvevő fehérjék listáját. Ezek közül néhány fehérje megfelelően specifikus és alkalmazható célpontként, de néhány túl központi vagy aspecifikus.

A szignológok elemzésével rámutattam arra, hogy az eddig nem ismert jelátviteli funkcióval rendelkező fehérjék között sok lehetséges új gyógyszercélpont van. A tulajdonságaik vizsgálatával sikerült 14 szignológ fehérjére leszűkítenünk az ígéretes jelöltek listáját, amelyek új terápiás célpontok (útvonalak új blokkolási helyei) is lehetnek. Továbbá sikerült öt, már jelenleg is alkalmazott gyógyszercélpontnak útvonal-annotációt rendelnem, amivel mellékhatások és egyéb gyógyászati tulajdonságok elemzése vált lehetővé.

A több-útvonalas fehérjék és a rákban megváltozó keresztbeszélgetésekben résztvevő fehérjék elemzése során 4 ígéretes célpont-jelöltet azonosítottam. Közülük egyről, a ROR2-ről a vizsgálataimmal párhuzamosan jelent meg egy közlemény, ahol kemoterápiás célpontnak javasolják.

Összefoglalás:

1. Összeállítottunk egy egységes gyűjtési szabályrendszert, amely megalapozza a jelátviteli adatok rendszerszintű és összehasonlítható elemzéseit. Ezen szabályok alapján elkészítettük három faj, a *C. elegans*, a *D. melanogaster* és a *H. sapiens* 8 jelátviteli útvonalának hálózatát, létrehoztuk a SignaLink adatbázist.
2. Megállapítottuk, hogy a SignaLink adatbázis minőségi és mennyiségi szempontból is jobb, mint a korábban publikált hasonló adatforrások.
3. Kidolgoztunk több új megjelenítési lehetőséget a jelátviteli hálózatok ábrázolására.
4. Azonosítottunk és igazoltunk 253 új jelátviteli komponenst (szignológot).
5. Összehasonlítottuk a jelátviteli útvonalakat a vizsgált fajokon belül és között, és azonosítottuk az útvonalak átfedéseiben jelen lévő, több útvonalban is szerepet játszó fehérjéket. Rendszerszinten elemeztük a jelátviteli keresztbeszélgetéseket, és rámutattunk a keresztbeszélgetések szövet- és betegség-specifikus tulajdonságaira.
6. Megvizsgálva a szignológok és a keresztbeszélgetésekben fontos fehérjék tulajdonságait, sikerült kiemelnünk ígéretes, új gyógyszercélpont-jelölteket.

Saját publikációk jegyzéke:

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. **Korcsmaros T ***, Farkas IJ *, Szalay MS, Rovó P, Fazekas D, Spiro Z, Böde C, Lenti K, Vellai T, Csermely P (2010) Uniformly curated signaling pathways reveal tissue-specific cross-talks and support drug target discovery. *Bioinformatics* **26**:2042-2050
IF: 4,9 **Független idézetek száma: 3**
2. **Korcsmaros T ***, Szalay MS *, Rovó P, Palotai R, Fazekas D, Lenti K, Farkas I J, Csermely P, Vellai T (2011) Signalogs: orthology-based identification of novel signaling pathway components in three metazoans. *PLoS ONE* **6**(5), e19240
IF: 4,4

A disszertációtól független közlemények

1. Nardai G, **Korcsmaros T**, Csermely P (2002) Reduction of the endoplasmic reticulum accompanies the oxidative damage of diabetes mellitus, In: *Redox regulation* (eds.: A. Pompella, G. Banhegyi and M. Wellman-Rousseau), NATO Science Series, **I/347**, 281-289
2. Nardai G, **Korcsmaros T**, Papp E, Csermely P (2003) Reduction of the endoplasmic reticulum accompanies the oxidative damage of diabetes mellitus. *Biofactors* **17**, 259-267
IF: 1,9 **Független idézetek száma: 12**
3. Papp E, **Korcsmaros T**, Nardai G, Csermely P (2004) Changes of cellular redox homeostasis and protein folding in diabetes, In: *Cellular dysfunction in atherosclerosis and diabetes - Reports from bench to bedside* (eds.: M. Simionescu, A. Sima, D. Popov), Plenum Press, 228-235
4. Nardai G, Stadler K, Papp E, **Korcsmaros T**, Jakus J, Csermely P (2005) Diabetic changes in the redox status of the microsomal protein folding machinery. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **334**, 787-795
IF: 3,0 **Független idézetek száma: 14**
5. Nardai G, Papp E, **Korcsmaros T**, Stadler K, Jakus J, Csermely P (2005) Possible links between metabolism and oxidative protein folding. Consequences of a diabetes study, In: *Redox regulation* (eds.: A. Pompella, G. Banhegyi and M. Wellman-Rousseau), NATO Science Series, **363**, 101-109
6. Papp E, Nardai G, Sreedhar AS, **Korcsmaros T**, Csermely P (2005) Effects of unfolded protein accumulation on the redox state of the endoplasmic reticulum, In: *Redox regulation* (eds.: A. Pompella, G. Banhegyi and M. Wellman-Rousseau), NATO Science Series, **363**, 111-119

7. Papp E, Szaraz P, **Korcsmaros T**, Csermely P (2006) Changes of endoplasmic reticulum chaperone complexes, redox state, and impaired protein disulfide reductase activity in misfolding alfa-1-antitrypsin transgenic mice. *FASEB Journal* **20** (7): 1018-20
IF: 6,7 **Független idézetek száma: 12**
8. **Korcsmaros T**, Kovacs IA, Szalay MS, Csermely P (2006) Molecular chaperones: The modular evolution of cellular networks. *Journal of Bioscience* **32** (3): 441-446
IF: 1,0 **Független idézetek száma: 15**
9. Szalay MS, Kovács IA, **Korcsmaros T**, Böde C, Csermely P (2007) Stress-induced rearrangements of cellular networks: consequences for protection and drug design. *FEBS Lett.* **581**(19):3675-80
IF: 3,4 **Független idézetek száma: 15**
10. Böde C, Kovacs IA, Szalay MS, Palotai R, **Korcsmaros T**, Csermely P (2007) Network analysis of protein dynamics. *FEBS Lett.* **581**(15):2776-82
IF: 3,4 **Független idézetek száma: 21**
11. Csermely P, **Korcsmaros T**, Sulyok K (eds., 2007) Stress Responses in Biology and Medicine: Stress of Life in Molecules, Cells, Organisms, and Psychosocial Communities. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1113**, pp. 366
Független idézetek száma: 1
12. **Korcsmaros T**, Szalay MS, Böde C, Kovács IA, Csermely P (2007) How to design multi-target drugs: Target-search options in cellular networks. *Exp. Op. Drug Discovery* **2** (6): 799-808
Független idézetek száma: 22
13. Kovacs I, Csermely P, Korcsmaros T, Szalay MS (2007) *WO patent application* WO 2007093960
Független idézetek száma: 1
14. Csermely P, **Korcsmaros T**, Kovács IA, Szalay MS, Söti C (2008) Systems biology of molecular chaperone networks. In: The biology of extracellular molecular chaperones. *Novartis Foundation Symposium Series* **291**, Wiley, pp. 45-58
Független idézetek száma: 5
15. Farkas IJ, **Korcsmaros T**, Kovács IA, Mihalik Á, Palotai R, Simkó GI, Szalay KZ, Szalay-Bekő M, Vellai T, Wang S, Csermely P (2011). Network-based tools in the identification of novel drug-targets. *Sci. Signal.* **4**, pt3

Összesítés

Tudományos publikációk:

11 cikk, 4 könyvfejezet, 1 könyvszerkesztés, 1 szabadalmi bejelentés

Impakt faktorok száma: **28,7** Független idézetek száma: **132** (ISI, Scopus, Google Scholar alapján; 2011. áprilisi állapot)

Köszönettel tartozom az alábbi személyeknek

- Prof. Csermely Péter
- Dr. Vellai Tibor
- Dr. Papp Balázs
- Dr. Farkas Illés
- Szalay-Bekő Máté
- Fazekas Dávid
- Rovó Petra
- Spiró Zoltán
- Zsákai Lilian
- Dr. Böde Csaba
- Palotai Robin
- Szuromi Gábor
- Dr. Lenti Katalin
- Dr. Jordán Ferenc
- Prof. Vicsek Tamás
- Prof. Vattay Gábor
- Dr. Csabai István
- Az ELTE Genetikai Tanszékén működő Vellai-labor és Hálózatbiológiai-csoport összes tagjának
- A Semmelweis Egyetem Központi Könyvtárának
- Feleségemnek, Papp Diának valamint családomnak és egyéb állatfajtáinknak

Társszerzői nyilatkozat

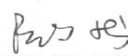
Alulírott, Szalay-Bekő Máté, mint Korcsmáros Tamás doktori értekezésében felhasznált egyik publikáció (Korcsmáros és mtsai, *PLoS ONE*, 6(5), e19240) megosztott első szerzője kijelentem, hogy a közleményben közölt adatok létrehozásában és az eredmények elérésében Korcsmáros Tamás jelentős mértékben részt vett. A publikációban bemutatott tudományos eredményeket fokozat megszerzéséhez sem én, sem más szerző nem használta fel, és nem is tervezi.


.....
Szalay-Bekő Máté

Budapest, 2011. május 24.

Társszerzői nyilatkozat

Alulírott Dr. Farkas Illés József, mint Korcsmáros Tamás doktori értekezésében felhasznált egyik publikáció (Korcsmáros és mtsai, *Bioinformatics* 26:2042-2050, 2010) megosztott első szerzője kijelentem, hogy a közleményben közölt adatok létrehozásában és az eredmények elérésében Korcsmáros Tamás jelentős mértékben részt vett. A publikációban bemutatott tudományos eredményeket fokozat megszerzéséhez más szerző nem használta fel.


.....
Dr. Farkas Illés József

Budapest, 2011. május 24.

Tudományos főmunkatárs
MTA-ELTE Statisztikus és Biológiai Fizika Kutatócsoport