

Hálózatok sejtműködésben és gyógyszertervezésben

Hegedűs Tamás

tamas@hegelab.org



MTA-SE Molekuláris Biofizikai Kutatócsoport
SE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet

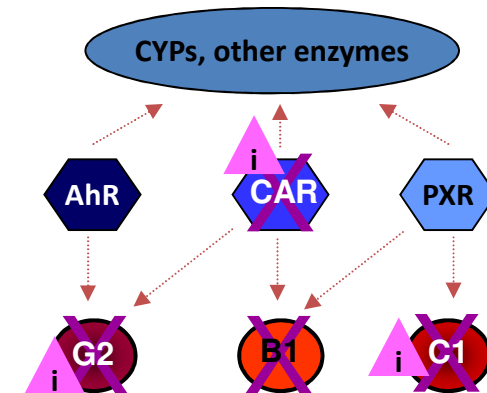
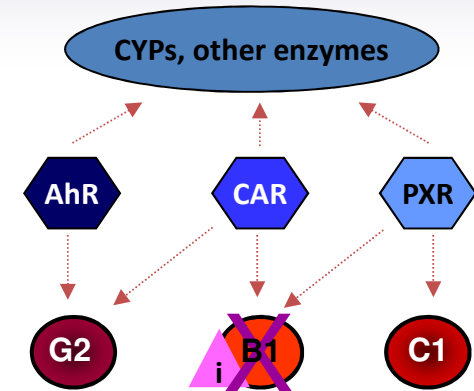
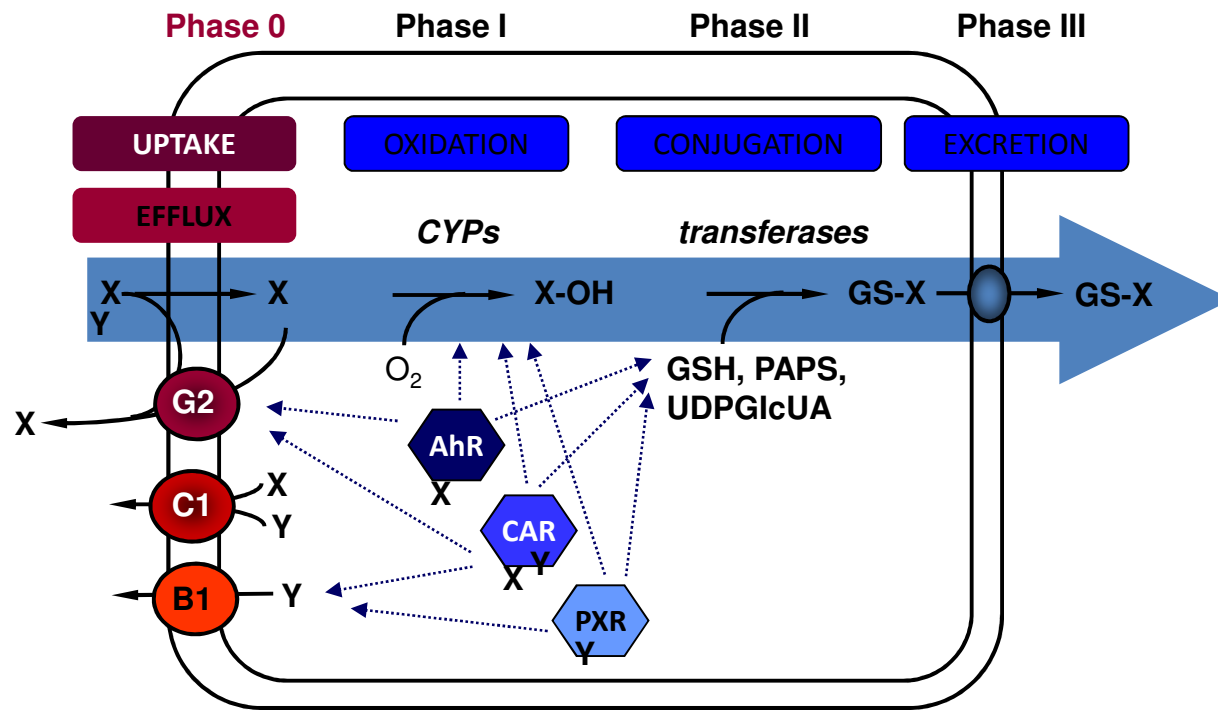


Hálózatok – fehérje hálózatok

- **Rendszerbiológia**
- **Fehérjék-fehérjék kölcsönhatási hálózata**
- **Gének-fehérjék-drogok kölcsönhatása**
- **Kapcsolatok aminosavak mozgásaiban**

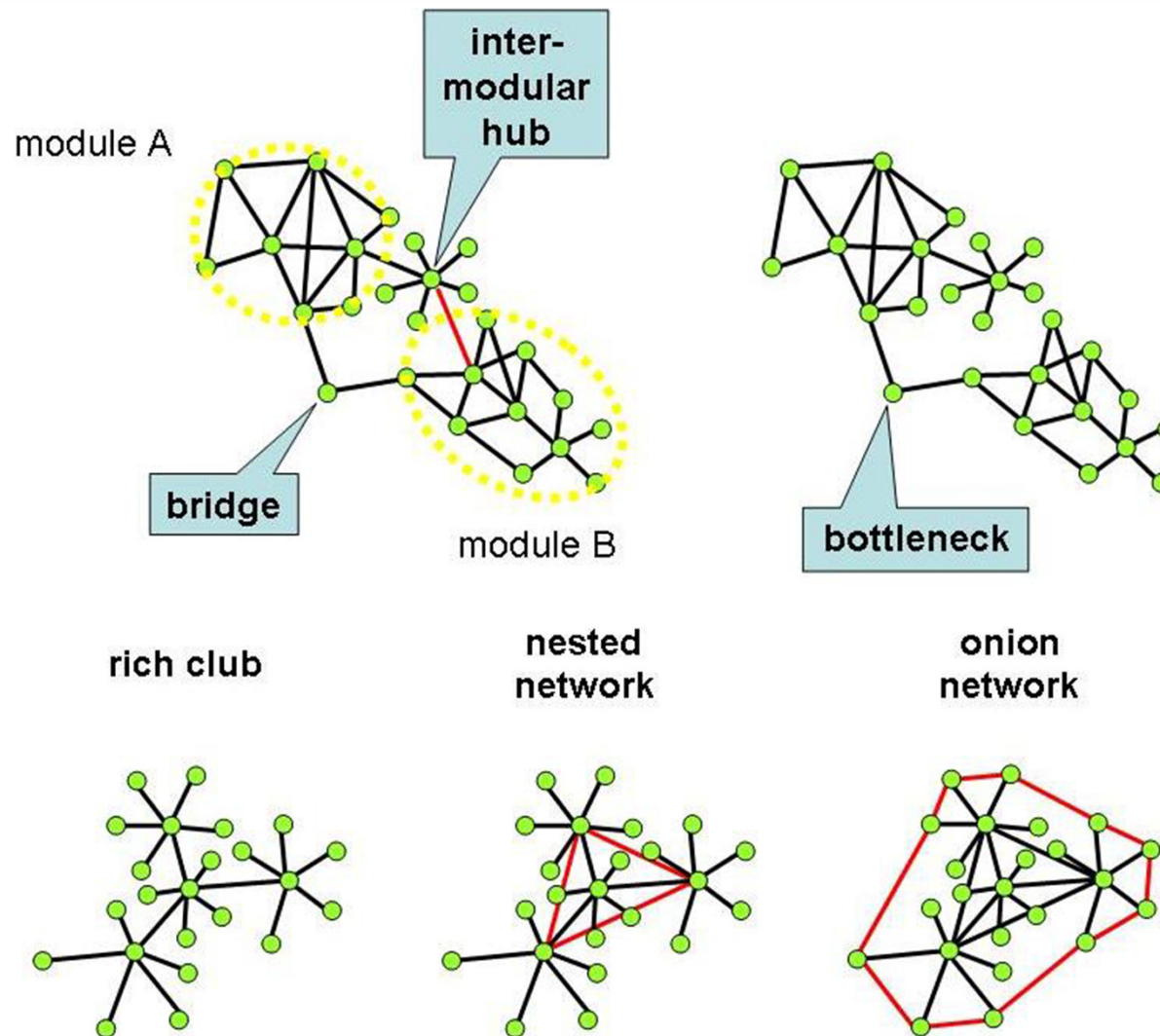
Csermely P. *et al.* 2012, <http://arxiv.org/abs/1210.0330>

A sejt vegyvédelse (sejtszintű immunitás)

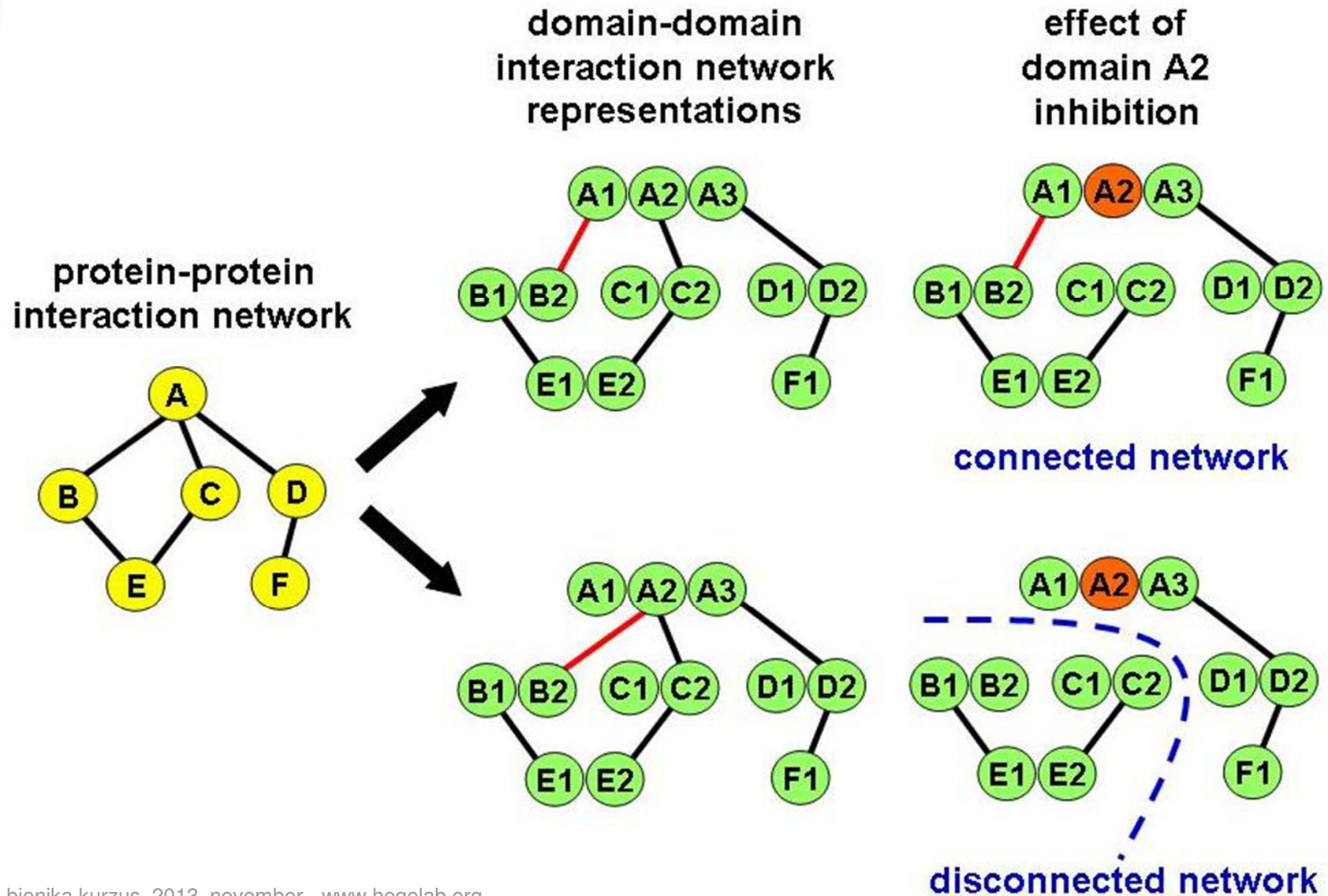


multi-target drugs

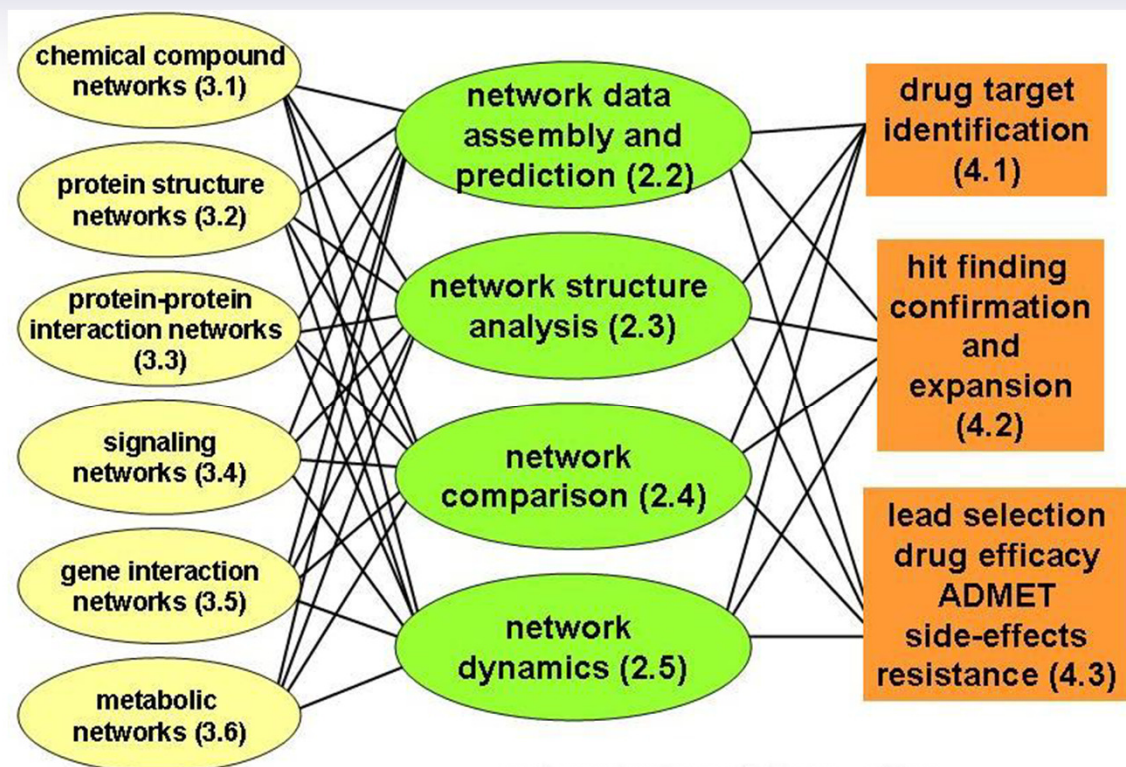
Hálózatok szerkezete



Fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatok



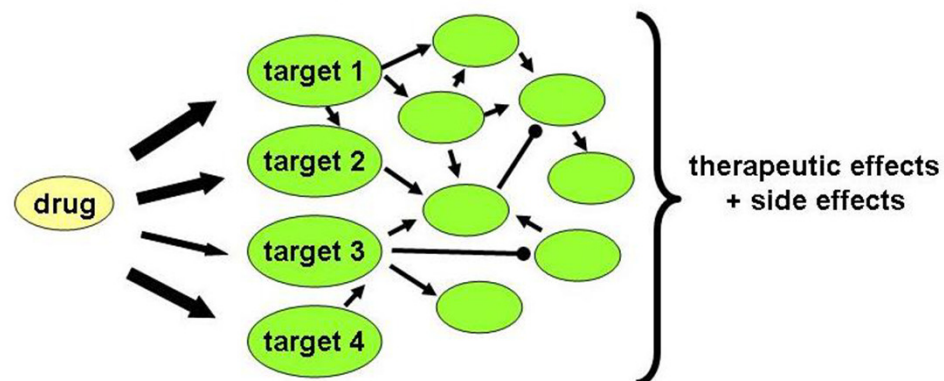
Hálózatok és gyógyszertervezés



classic view of drug action

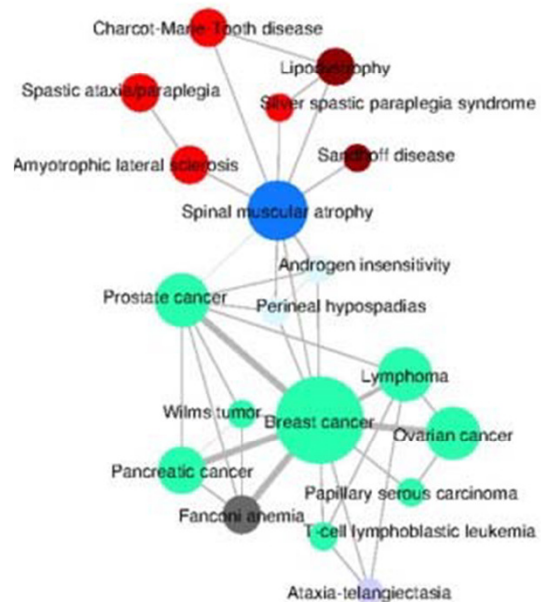


network view of drug action



Network assembly

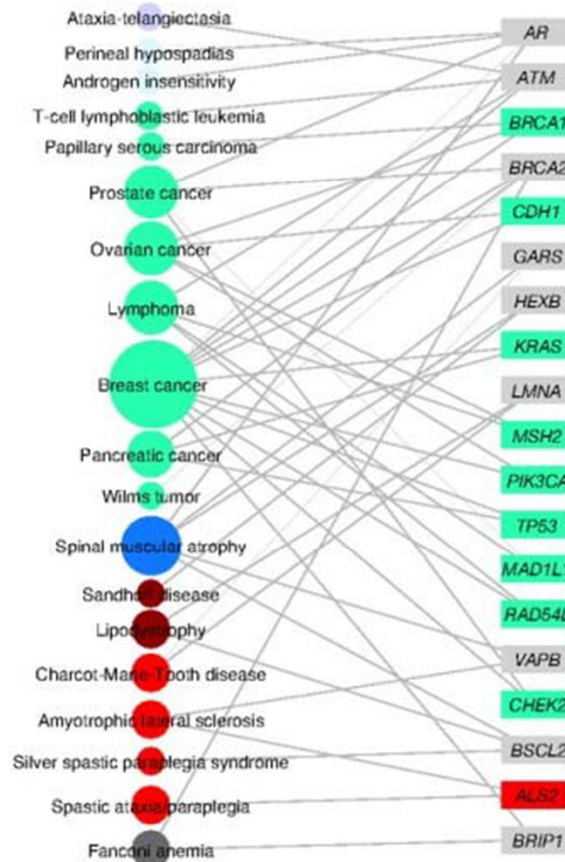
*Human Disease Network
(HDN)*



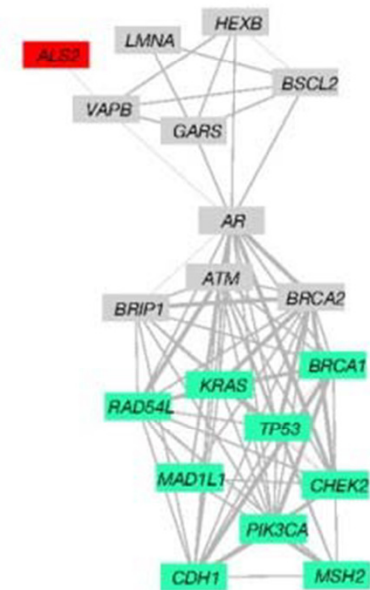
DISEASOME

disease phenotype

disease genome

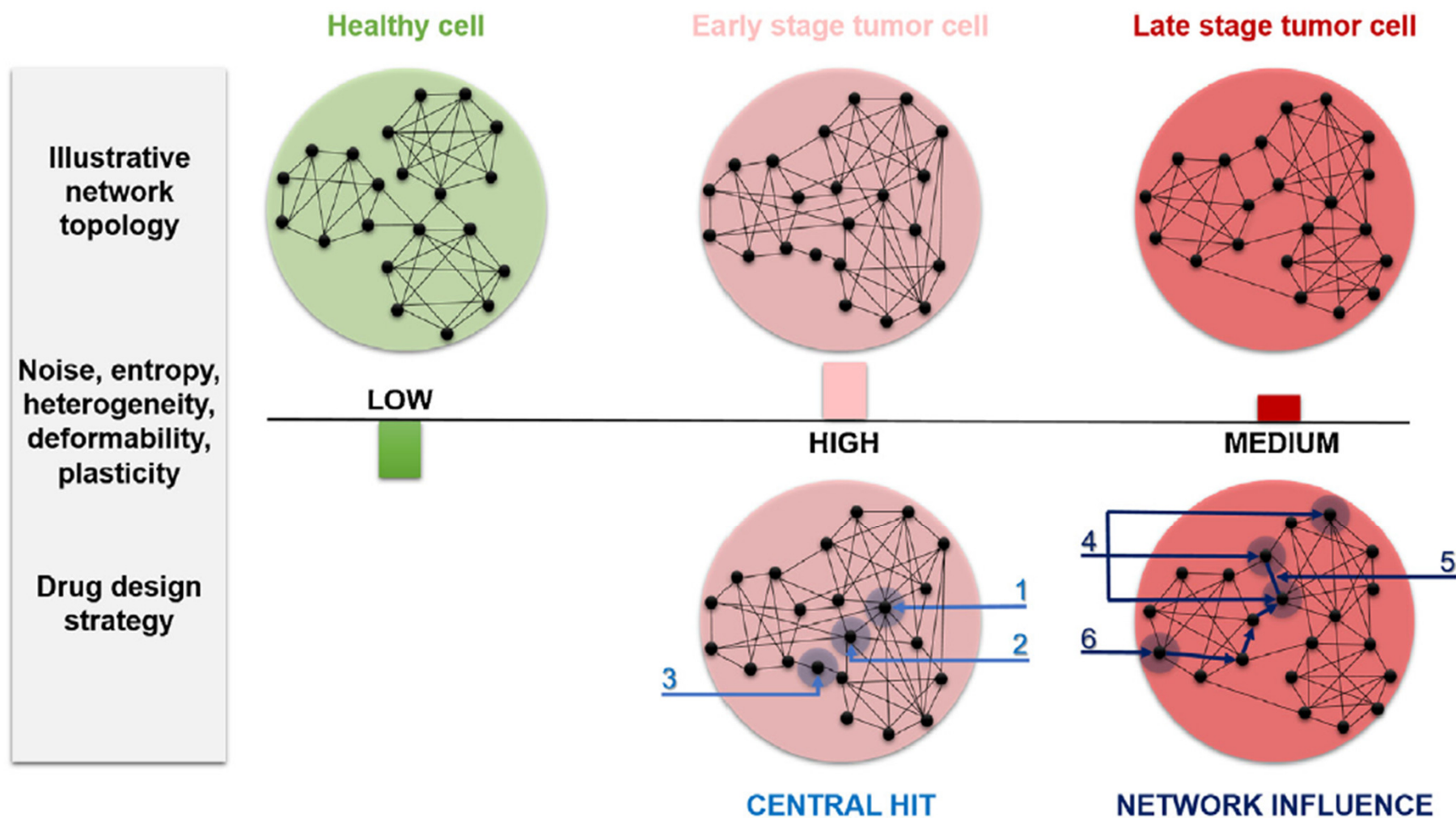


*Disease Gene Network
(DGN)*



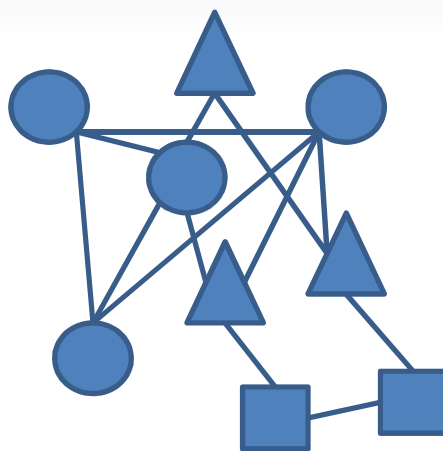
Rákos sejtek hálózatai

D.M. Gyurkó et al. / Seminars in Cancer Biology 23 (2013) 262–269

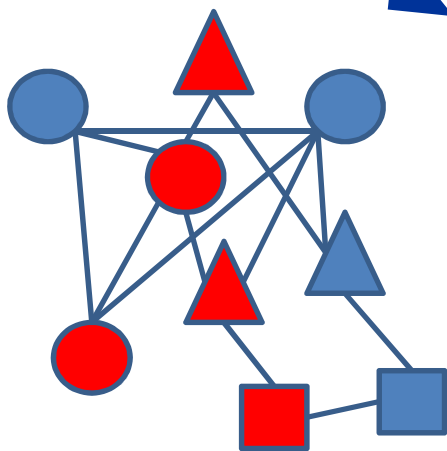


Hálózatok működésének feltérképezése

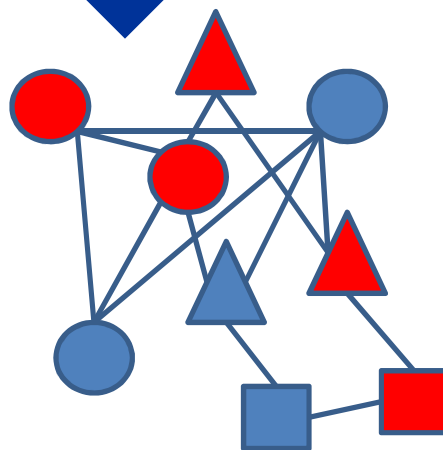
s_i - sejtvonali vagy drog vagy...



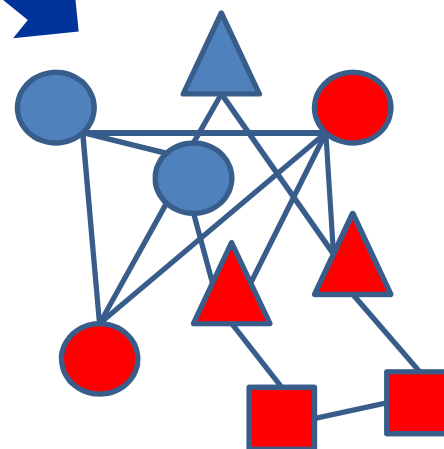
s_1



s_2



s_3



Pipeline of analysis

- Human samples treated with drugs
- NCBI Gene Expression Omnibus (GEO) database
- Preprocessed (by GEO) data & quality check

	our interest	example(s)
DataSet (GDS) ¹	180 (1 335 human)	Anti-cancer agent sapphyrin PCI-2050 effect on lung cancer cell line: dose response (GDS2499)
Experiment ²	883 (2786 cont.+treat.)	treatment: 1) Actinomycin-D 5 ug/ml 2-3) Sapphyrin PCI-2050 1.25 ug/ml, 2.5 ug/ml
Tissue/cell	132	lung cancer cell line, MCF-7, HUVEC, primary fetal astrocytes, tumor biopsies ...
Drug or xenobiotic	222	actinomycin D, sapphyrin PCI-2050, thapsigargin, tunicamycin, doxorubicin ...
Microarray platform (GPL)	26	Affymetrix - Human Genome U133 Plus 2.0 Array (GPL570)

¹Collection of coherent experiments (by GEO)

²One celltype, one agent, one timecourse, one dose

Pipeline of analysis

- Calculate the expression changes
 - Discretization

	Expression change (fold)	Discret value
upregulated	>2x	1
downregulated	<0,5x	-1
no change	-	0
no probe on chip	-	2

– Vectors

[illegible]

Data

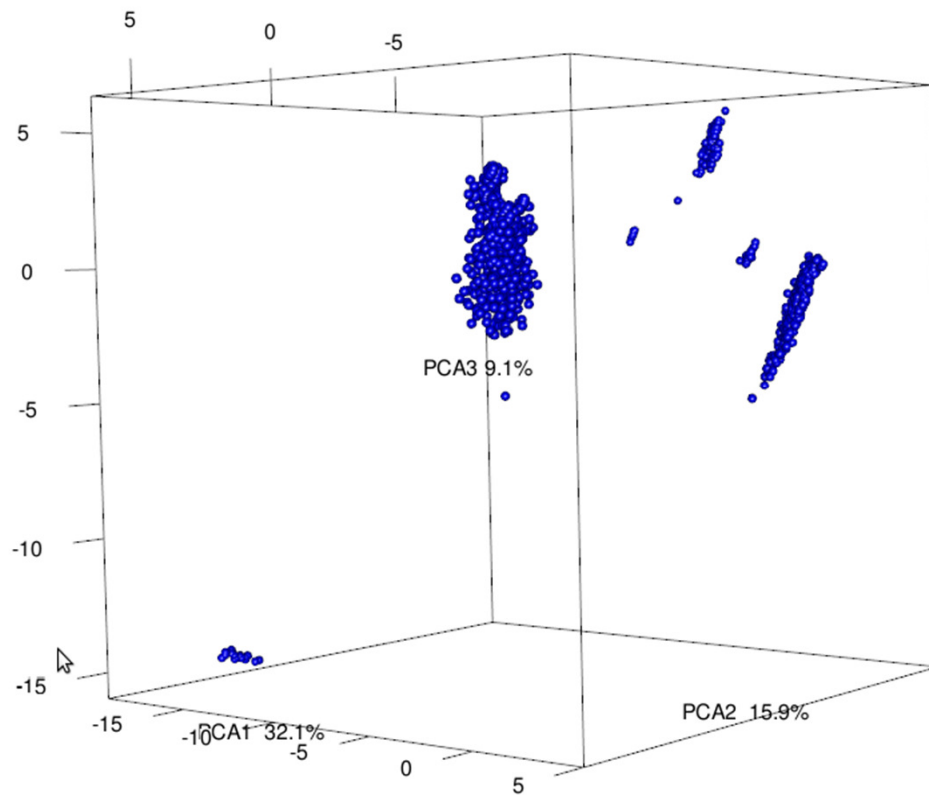
Expression-
changes

Expression-
patterns

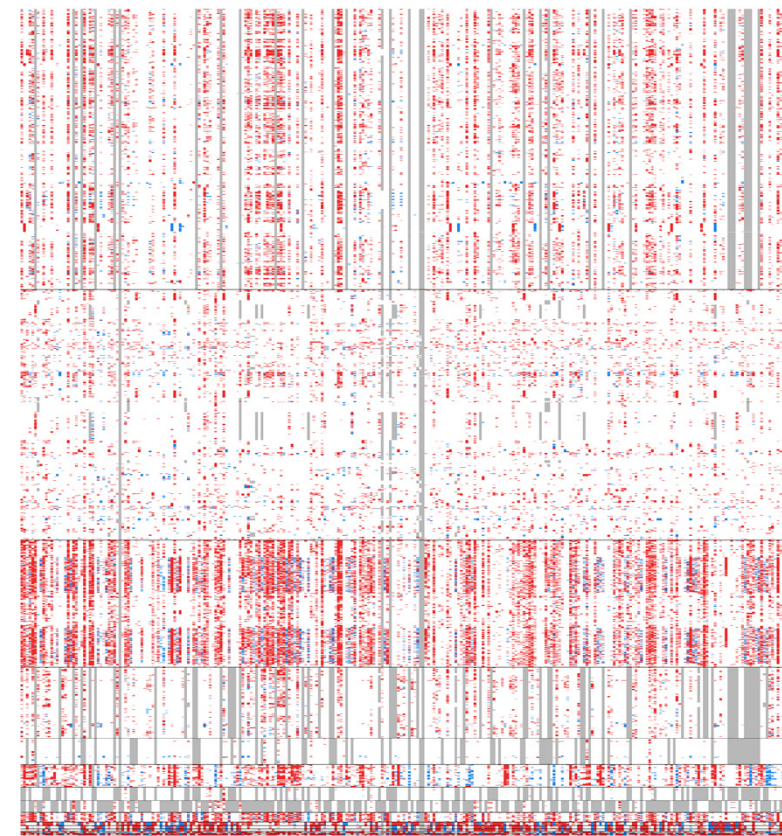
Biochemical
pathways

Whole dataset

PCA analysis (the first 3 component)



Heatmap (result of clustering)



experiments (883)

proteins (280)

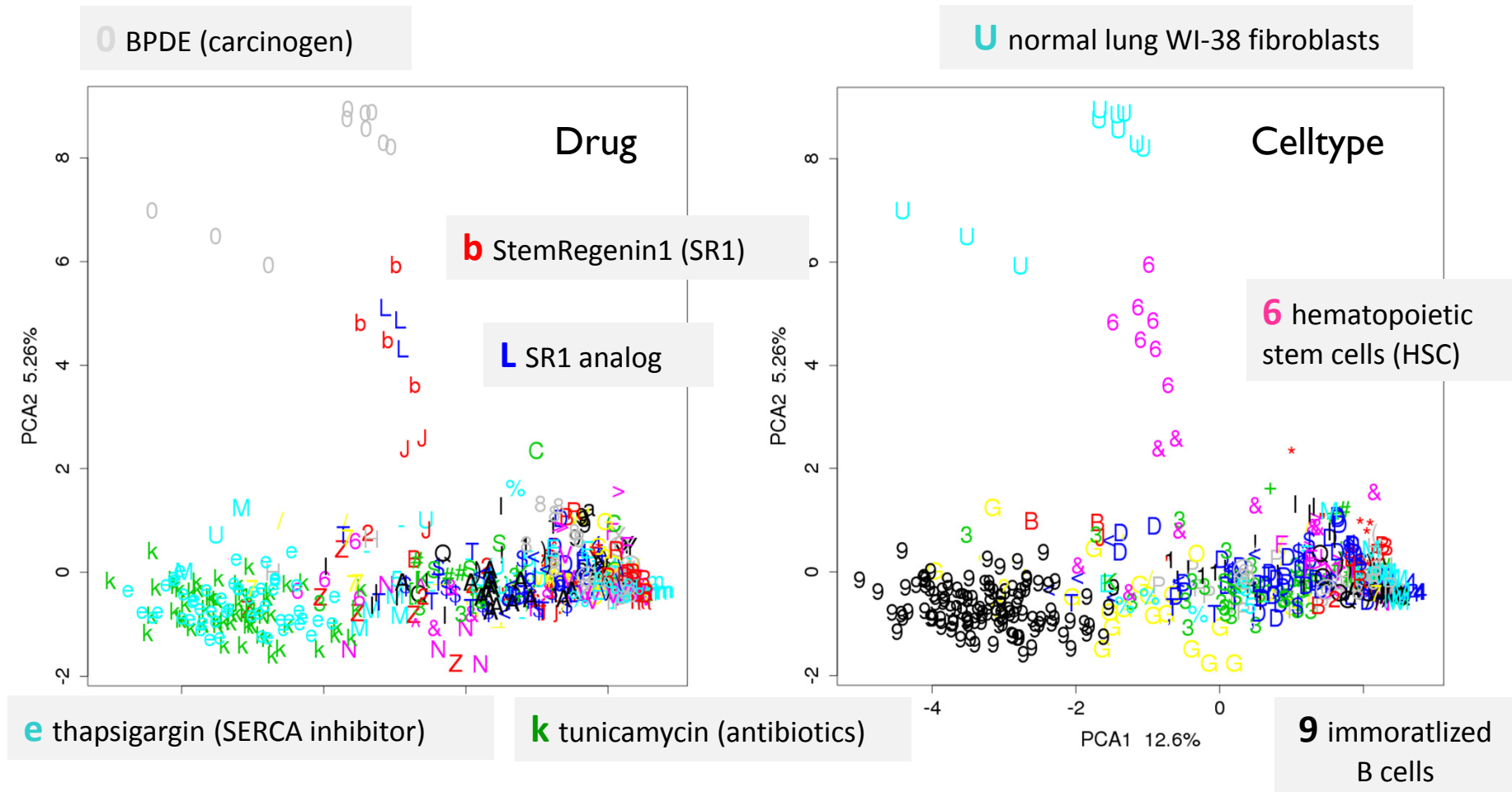
Data

Expression-
changes

Expression-
patterns

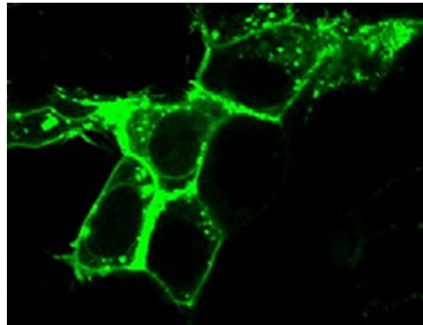
Biochemical
pathways

PCA analysis





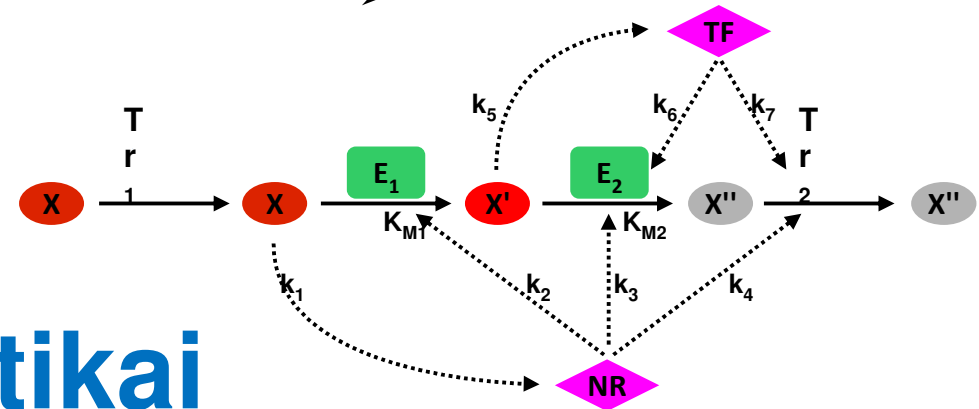
kísérletes kutatások



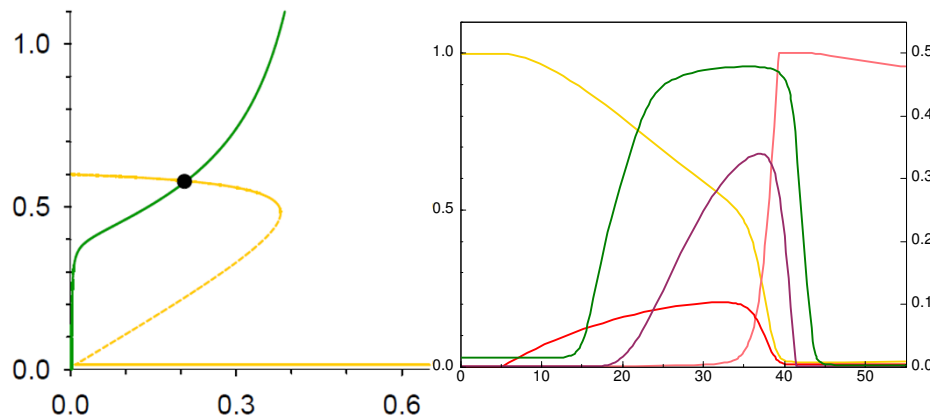
fiziológia

fázissík analízis

Kinetikai modellezés



hálózati diagram



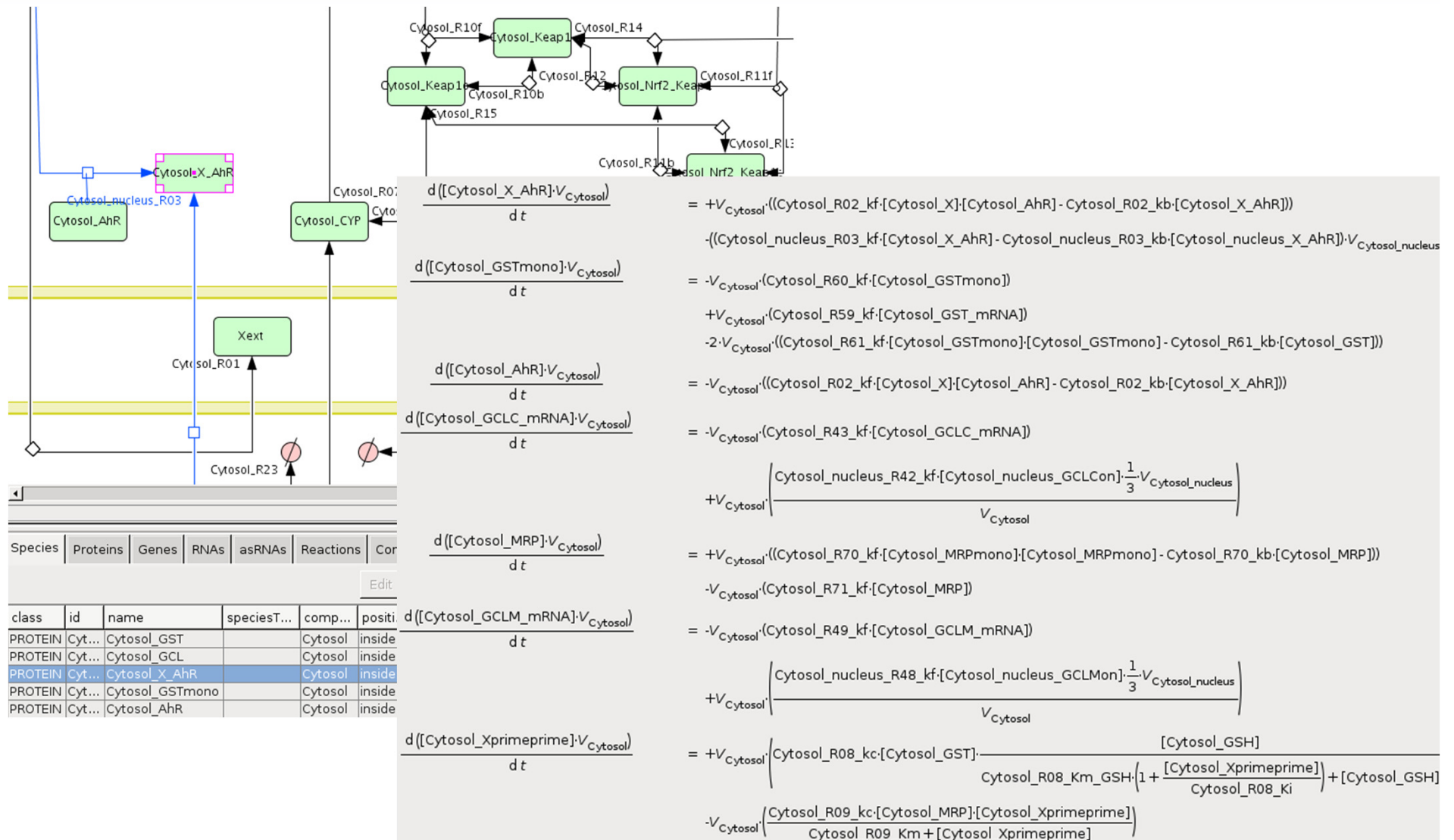
numerikus szimulációk



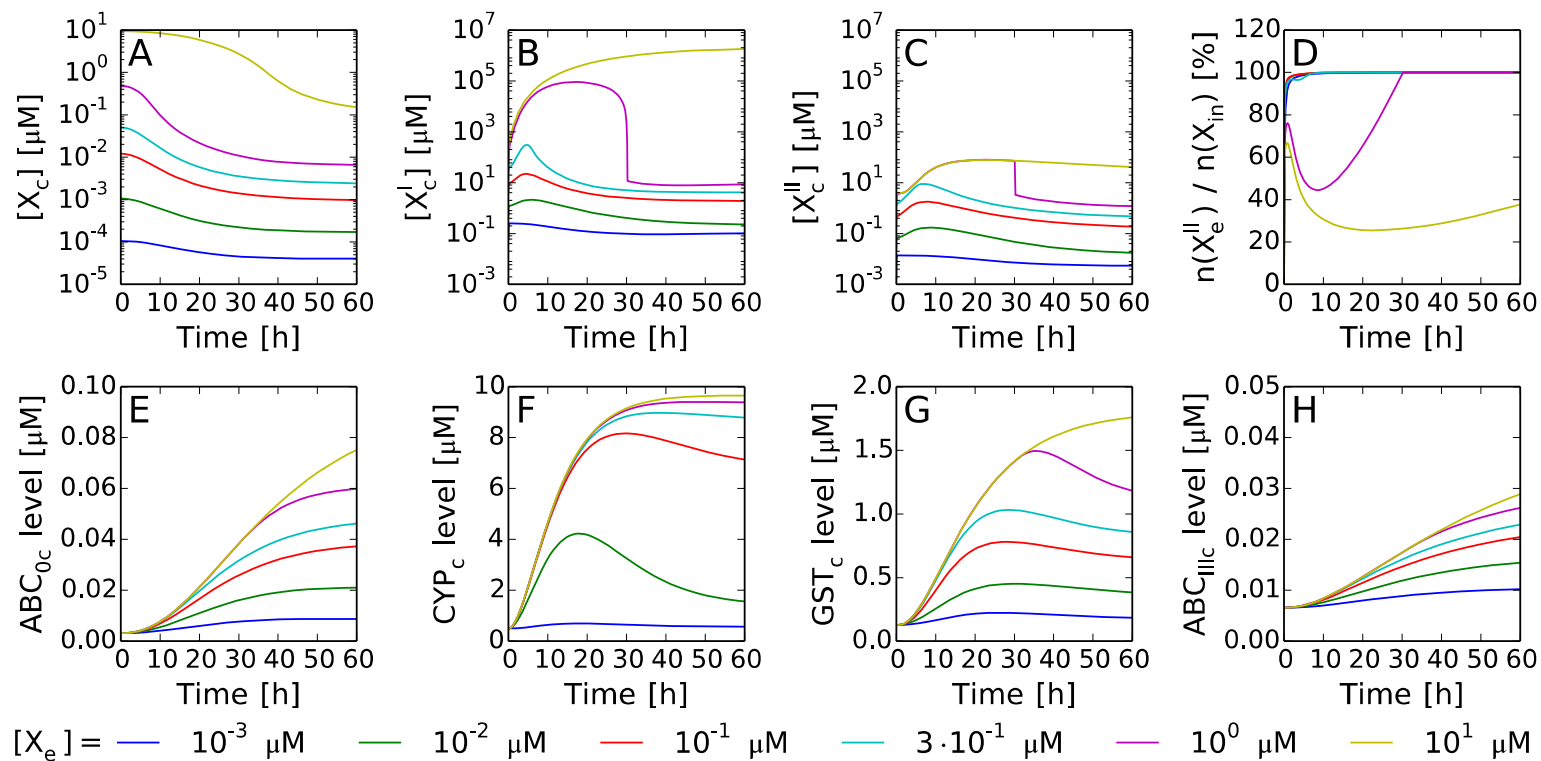
$$\begin{aligned} \frac{dX'}{dt} &= k_1 X - \frac{k_2 E_2 X'}{K_{M2} + X'} \\ \frac{dX''}{dt} &= \dots \\ \frac{dNR}{dt} &= \dots \\ \frac{dTF}{dt} &= \dots \end{aligned}$$

matematikai modell

Mathematical modeling to understand relationships in the chemodefense network

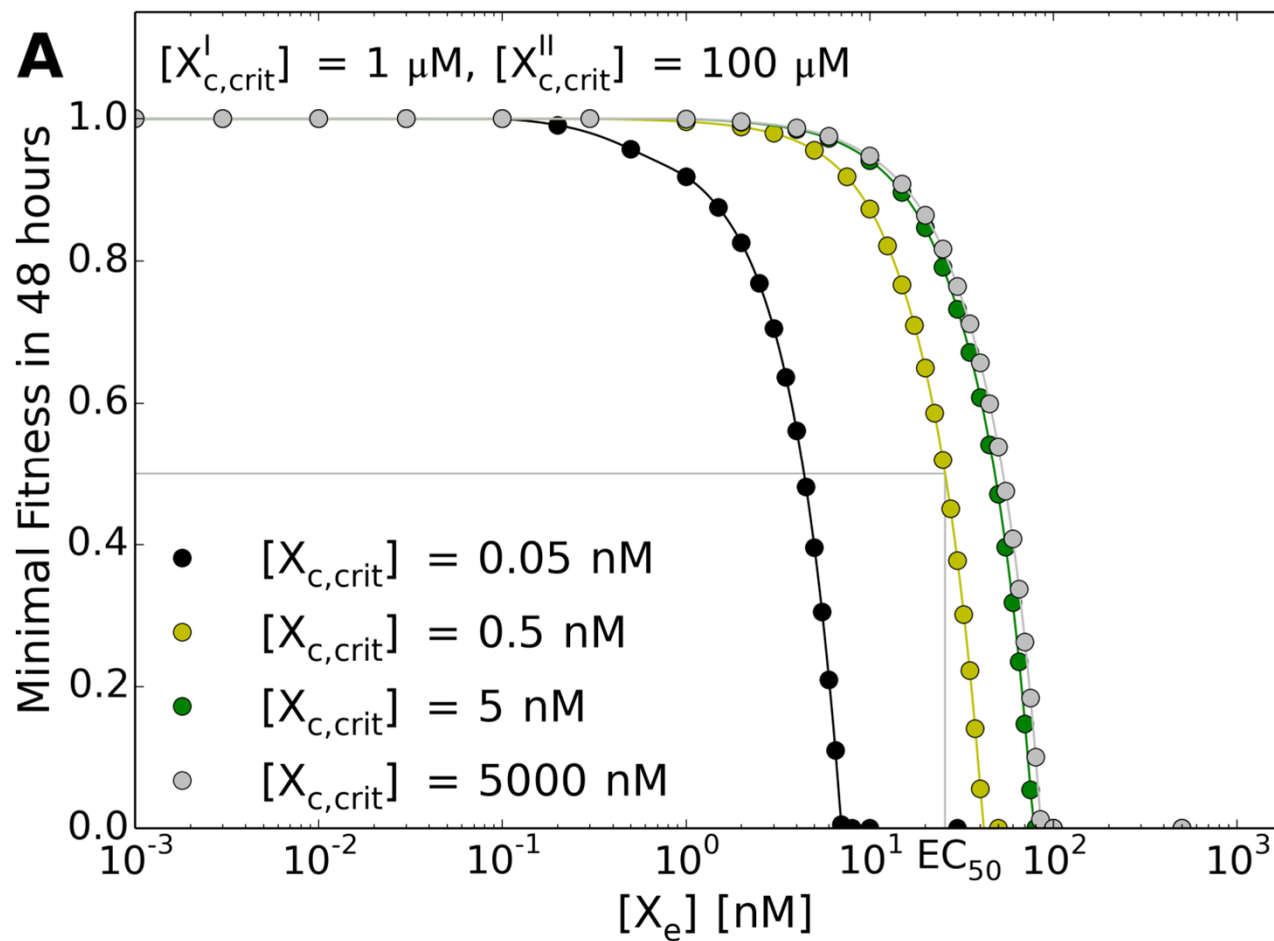


A rendszer kinetikai modellezése



A rendszer kinetikai modellezése

Ismeretlen vegyület mit csinál?



Összefoglalás

- **Bevezetés – a fehérje dinamika és a szimulációk jelentősége**
- **Fehérjék jellemzése bioinformatikai eszközökkel**
- **Fehérjék dinamikájának modellezése**
- **Fehérjék feltekeredésének szimulációja**
- **Informatikai eszközök – biológus szempontból**
- **Hálózatok, gének, fehérjék, drogok**