

Komplex jelátviteli és szabályozási hálózatok összeállítása és vizsgálata

Doktori tézisek

Türei Dénes

Semmelweis Egyetem
Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Csermely Péter, egyetemi tanár,
az MTA levelező tagja

Hivatalos bírálók:

Dr. Ari Eszter,
egyetemi tanársegéd, PhD
Dr. Cserző Miklós,
tudományos főmunkatárs, PhD

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Tóth Sára,
egyetemi docens, PhD

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Káldi Krisztina,
egyetemi docens, PhD
Dr. Hetényi Csaba,
tudományos főmunkatárs, PhD

Budapest
2014

1. Bevezetés

A bioinformatikai eszközök tárháza és a rendelkezésre álló molekuláris biológiai adatok mennyisége gyorsuló ütemben növekszik. Az informatikai eszköztár kiterjedt használatát megköveteli a másképpen kezelhetetlen adatmennyiség, valamint az igény a matematikai módszerekkel történő predikcióra, mely támpontot adhat a további kutatás megtervezéséhez. A nagy számú molekuláris biológiai adatbázis között külön kategóriát képeznek az interakciós adatbázisok, melyek gyakran csak fehérjék, esetenként fehérjék és más molekulák (RNS-ek, lipidek, kis molekulák) közt létrejövő kölcsönhatásokat gyűjtik rendszerbe. Az interakciós adatbázisokat tekinthetjük hálózatoknak, amennyiben minden molekulát egy csomópontnak, és minden kölcsönhatást egy élnek tekintünk egy gráfban. Ez az absztrakció azért is előnyös, mert a gráfelmélet matematikai módszertana segítségével elemezhetjük a biológiai rendszereket.

Doktori munkámban három, általam összeállított interakciós adatbázist mutatok be. Időrendben az elsőként elkészült adatbázis a Signalink 2, melynek célja hét jelátviteli útvonal kapcsolatainak és szabályozásának feltérképezése. Ezután egy, az oxidatív stresszválasz szabályozásában és számos betegség pathomechanizmusában fontos szerepet játszó transzkripciós faktor, az NRF2 szabályozási hálózatáról készítettem egy adatbázist. Harmadikként a rákban és öregedésben, valamint neurodegeneratív betegségekben kulcsszerepet játszó folyamat, az autofágia szabályozási hálózatát gyűjtöttem egy adatbázisba.

A három adatbázist elsősorban kialakításuk alapelvei és módszertana köti össze. Ezen alapelvek közül az egyik legfontosabb a molekuláris szabályozás különböző módjainak – transzkripcionális, poszt-transzkripcionális és poszt-transzlációs szabályozás – egységes rendszerbe foglalása. A másik közös elem, hogy az általam összeállított adatbázisok eredeti irodalmi gyűjtés köré épülnek, mely jó minőségű, megbízható ismereteket jelent a fehérjék közti kölcsönhatásokról. A harmadik összekötő elem a jelátviteli hálózat, mely kapcsolatot teremt a sejt kommunikációs- és információfeldolgozó alrendszeri, valamint a vizsgált folyamatok szabályozása között.

Mindhárom adatbázis hiánypótló szerepet tölt be, mivel nem áll rendelkezésre más adatforrás, ahol ezek az adatok egységes rendszerben elérhetőek lennének – ami előfeltétele az ezeket felhasználó elemző

munkának. Hiba lenne azonban ezeket az adatbázisokat más adatbázisok összeömllesztésének tekinteni, hiszen az adatintegráló munka csak egy része céljaink megvalósításának. Egyfelől, mindegyik adatbázis saját irodalom feldolgozáson alapul, azaz a szövegekben fellelhető információkat kutatócsoportunk tagjai összegyűjtötték, és mint fehérje-fehérje kölcsönhatásokat, hozzáadták az adatbázishoz. Így tehát több ezer cikkből – mely hasonló mennyiségű kísérletet jelent – nyertünk egy fehérje interakciós hálózatot. Másfelől, a további adatok más adatbázisokból való átvételét is gondosan mérlegeltük, és ezeket az adatokat, a bioinformatikai szabványok közti eltéréseket áthidalva, egységes formátumra hoztuk. Továbbá, adatbázisaink tartalmaznak predikciókat és megbízhatósági mérőszámokat (*confidence score*) is, melyek kiszámítását részben saját magunk végeztük, részben pedig más forrásokból átvettük.

2. Célkitűzések

A jelátvitel és a molekuláris szabályozási hálózatok tanulmányozásának előbbiekben bemutatott új igényeinek kielégítését, valamint a modern kísérletes módszerek által szolgáltatott adatok lehető leghatékonyabb felhasználását szem előtt tartva, célul tűztem ki a Signalink 1 jelátviteli adatbázis többirányú kibővítését. Ez a bővítés az alábbi elemeket foglalja magában:

- a Signalink 1 adatbázis irodalmi gyűjtés alapján felépített jelátviteli hálózatának kiegészítése más adatbázisokból származó poszt-transzlációs szabályozási kapcsolatokkal
- domén-motívum interakciók alapján további poszt-transzlációs szabályozók prediktálása
- predikció készítése a *high-throughput* módszerekkel nyert, irányítatlan kapcsolatok irányának megállapítására, domén-domén interakciók alapján
- az előző pontokban felvázolt fehérje interakciós hálózat transzkripcionális, valamint poszt-transzkripcionális (mikro-RNS-ek általi) szabályozásának beépítése az adatbázisba, a mikro-RNS-ek transzkripcionális szabályozásával együtt

- az előző pontokban leírt szabályozási hálózat tárolására alkalmas, hatékony és bővíthető adatbázis struktúra létrehozása
- az adatok böngészésre lehetőséget biztosító, modern és interaktív weboldal kifejlesztése
- az adatok hozzáférhetővé tétele bioinformatikai elemzések céljából, több szabványos formátumban, az adatok szűrését megkönnyítő testreszabható letöltő felülettel.

Doktori munkám második részének célja egy nagy jelentőséggel bíró transzkripció faktor, az NRF2 szabályozási hálózatának felépítése. Ennek megvalósítása érdekében az alábbi célokat tűztem ki:

- egy irodalmi gyűjtésen alapuló, más adatbázisokból és predikciókból származó poszt-transzlációs, transzkripcionális és poszt-transzkripcionális szabályozókat magában foglaló adatbázis létrehozása
- az így létrejött, az NRF2 szabályozását leíró hálózat összekapcsolása a SignaLink 2-ben szereplő jelátviteli útvonalakkal
- az adatok böngészését és letöltését biztosító weboldal és letöltő modul elérhetővé tétele.

Munkám harmadik részében, hasonló módszertani alapokra építkezve, egy a kutatások fókuszpontjában álló, jelenleg is számos megválaszolatlan kérdést tartogató, és több betegség patomechanizmusában kulcsszerepet játszó sejtteni folyamat, az autofágia szabályozásának feltérképezését, és a jelátviteli hálózattal való összekapcsolását tűztem ki célul. Ennek megvalósítása során céлом volt:

- az autofágia végrehajtásában részt vevő fehérjék és szabályozók irodalmi gyűjtéssel összeállított hálózatának kiegészítése más adatbázisokból és predikciókból származó poszt-transzlációs szabályozókkal
- az így elkészült fehérje interakció hálózat transzkripcionális és poszt-transzkripcionális szabályozóinak beépítése az adatbázisba
- az adatok böngészését és letöltését biztosító weboldal és letöltő modul elérhetővé tétele.

3. Módszerek

A dolgozatomban bemutatott három adatbázis mindegyike irodalmi gyűjtés köré épül. Ezt az ARN esetében kutatócsoportunk tagja, Földvári-Nagy László végezte, kimondottan az adatbázis létrehozása érdekében.

A másik két adatbázis, a Signalink 2 és az NRF2ome nem előzmények nélkül született, hanem egy-egy korábban kutatócsoportom tagjai és témavezetőm, Prof. Csermely Péter által létrehozott adatforrás továbbfejlesztése.

A Signalink 2 fejlesztésének kiindulópontja az előző publikált verzió, a Signalink 1. A Signalink 1 nyolc jelátviteli útvonal 3 fajból származó kapcsolatainak irodalmi gyűjtése, mely az egyes útvonalakat receptoroktól és ligandumoktól az első érintett transzkripció faktorokig foglalja magában.

Az NRF2ome előzménye az NRF2 szabályozási hálózat. Az NRF2 és a KEAP1 közvetlen szabályozóit tartalmazó hálózat majdnem teljesen csillagpontos, azaz a kapcsolatok többségét az NRF2 partnerei alkotják. Ugyanakkor tartalmaz néhány, szubjektív szempontok alapján fontosnak ítélt további elemet is. Papp és mtsai (2012) mellékleteként, hat külön táblázatban érhető el. A hálózat 289 fehérje-fehérje interakcióból, 7.469 NRF2 által transzkripciósan szabályozott génből, és 63, az NRF2 translációját gátló mikro-RNS-ből, és 35, a miRNS génekre ható transzkripció faktorból áll.

A feldolgozott cikkek PubMed azonosítóit tároljuk az adatbázisban, és az egyes interakciókhoz hozzá vannak rendelve a cikkek, melyekben az adott interakciót leírták. Kutatócsoportunk irodalmi gyűjtést végző tagjai a PubMed adatbázisban keresték a fehérjék közötti kapcsolatokat leíró tanulmányokat. A Signalink 1 adatbázis esetében mind a nyolc útvonal, mind a három fajban (*C. elegans*, *D. melanogaster* és az ember) azonos módon, de egymástól függetlenül került feldolgozásra. A Signalink 2 készítésekor ez az irodalmi gyűjtés az időközben eltelt három évben megjelent cikkekből frissítésre, valamint az útvonalak tagjainak endocitotikus- és állvány-(*scaffold*-)fehérjékkel való kapcsolataival bővítve lett. Továbbá két útvonal, a MAPK és az IGF összevonásra került, és a Signalink 2-ben RTK (receptor-tirozinkináz) néven, egy útvonalként szerepel.

Az NRF2ome magját egyetlen kézi gyűjtés alkotja, mely az NRF2-vel közvetlenül kapcsolatba kerülő fehérjékre terjed ki. Tartalmaz tovább-

bá néhány fontosnak tűnő kapcsolatot ezen fehérjék között, illetve az NRF2 legfontosabb szabályozójának, a KEAP1-nek néhány fontos partnerét. Az így elkészült adatsor összesen 108 fehérje 146 interakcióját tartalmazza.

Az ARN adatbázis szintén fehérje-fehérje interakciók irodalmi gyűjtésén alapul, mely az autofágia végrehajtásában közvetlenül részt vevő 38 fehérjét (*autophagic machinery*) és az ezekkel közvetlenül kölcsönhatásba kerülő további fehérjéket tartalmazza.

Referencia adatbázisok A különböző típusú fehérje azonosítókat az UniProtKB azonosítóknak felettem meg. A SignalLink 2 tartalmazza ezen kívül az emberi fehérjék Ensembl, a *C. elegans* fehérjék Worm-Base és a *D. melanogaster* fehérjék FlyBase azonosítóit. A miRNS-ek elnevezéseit a miRBase éretlen miRNS-eket jelölő azonosítóira fordítottam.

Fehérje-fehérje interakciós adatbázisok A fehérje-fehérje kölcsönhatásokat gyűjtő általános adatbázisok közül a BioGRID-ből, a HPRD-ből, az InnateDB-ből és az IntActból vettem át kapcsolatokat.

Predikciók Domén-motívum interakciók alapján, az ELM Structure Filter szolgáltatásával készült fehérje-fehérje kapcsolati predikciókat is felhasználtam az adatbázisok kialakítása során.

Irány predikció A más adatbázisokból átvett fehérje-fehérje interakciók iránya legtöbbször ismeretlen, emiatt a Pfam (fehérjék domén összetétele), a DOMINE (domén-domén kölcsönhatások), a Reactome (pozitív tanuló adatsor) és a Negatome (negatív tanuló adatsor) adatbázisok felhasználásával megkíséreltük ezen interakciók irányának becslését. Végül ROC elemzés segítségével csökkentettük a hamis pozitívok számát a prediktált adatsorban.

Transzkripcionális szabályozás A TF-promóter kapcsolatokról kiegészítő adatokat tartalmazó adatbázisok közül az ABS, a DroiDB, az edgeDB, az ENCODE, a RedFly, az ORegAnno, a PAZAR és a wTF

adatait használtam fel az adatbázisokban szereplő fehérjék transzkripcionális szabályozásának összegyűjtésére. Ezenkívül a JASPAR predikciós algoritmus segítségével a start kodonoktól számított ± 2.000 bázispáron belül kerestünk ismert transzkripció faktor kötőhelyeket.

Poszt-transzkripcionális szabályozás A miRNS–mRNS interakciókat a microT v4, a miRanda, a miRDB, a PicTar és a TargetScan predikciós adatbázisokból és a miR2Disease, a miRDeathDB, valamint a TarBase kísérletes adatokat tartalmazó adatbázisokból vettem át. A miRNS-ek transzkripcionális szabályozását az ENCODE, a PuTmiR és a TransmiR adatbázisokból származó kapcsolatokat felhasználva építettem be az adatbázisokba.

Az interakciók tulajdonságai Az általam készített adatbázis struktúra szerint az interakciók lehetnek közvetlenek (pl. foszforiláció) vagy indirektek (pl. transzkripcionális szabályozás); lehetnek serkentők, gátlók, vagy ismeretlen hatásúak; valamint lehetnek irányítottak vagy irányítatlanok. Az egyes interakciókhoz különböző megbízhatósági mérőszámokat rendeltem. A fehérje-fehérje interakciók esetében a Gene Ontology Biological Process része alapján szemantikus hasonlóságot számoltunk a két fehérje GO tulajdonságai közt. Humán interakcióknál felhasználtam a PRINCESS komplex mérőszámot, mely domén összetételt, lokalizációt, expressziós adatokat, genomikus kontextust és hálózattopológiai adatokat is figyelembe vesz. A JASPAR féle predikció és a miRNS-mRNS illeszkedésre vonatkozó predikciós módszerek esetében ezen algoritmusok eredménye fejezi ki a predikció jóságát.

Informatikai háttér Az adatbázisok kezeléséhez MySQL adatbázis szervert használlok, melyet Linux operációs rendszeren futtatok. A weboldal elkészítéséhez PHP-t, jQuery-t, jQuery UI-t, valamint Cytoscape Webet használtam, az export modul pedig egy különálló, Python nyelven írt program.

4. Eredmények

Signalink 2 A Signalink 2 hét jelátviteli útvonal: a Hedgehog, a WNT/Wingless, a TGF- β , az RTK, a JAK/STAT, a Notch és az NHR

útvonalak szabályozását feldolgozó adatbázis. Az adatbázis tartalmazza a jelátviteli útvonalakat alkotó fehérjék közti kapcsolatokat, valamint feltérképezi ezen fehérjék poszt-transzláció, transzkripció és poszt-transzkripcionális szabályozását. A Signalink 2-ben három faj szerepel: két fontos modellorganizmusként a *Caenorhabditis elegans* fonálféreg és az ecetmuslica (*Drosophila melanogaster*), továbbá az ember.

A Signalink 2 a fehérjék és mikro-RNS-ek kapcsolatait kettős szempontrendszer alapján, hagyma-szerűen egymásra épülő rétegekbe sorolja. A rétegek megfelelnek a szabályozás molekuláris biológiai rendszerekben megfigyelhető különböző módjainak. Ezenkívül, a rétegek eltérnek az adatforrás típusában is. Ez az elkülönítés lehetőséget ad, hogy a Signalink 2-t elemzéseikben felhasználó kutatók dönthessenek a szabályozás különböző szintjeinek, illetve az eltérő megbízhatósági fokú és eltérő mennyiségű adatot szolgáltatató adatforrásoknak a felhasználásáról, vagy az elemzésből való kizárásáról.

NRF2ome Az NRF2ome-ban átvettem a Signalink 2 egymásra épülő, réteges felépítését, azonban néhány ponton módosítottam azt. A legbelső réteget itt is a kutatócsoportunk által végzett irodalmi gyűjtés alkotja, mely az NRF2 és a KEAP1 közvetlen szabályozóinak hálózatát tartalmazza. Ezt a fehérje interakciós hálózatot egészítik ki a más adatbázisokból átvett kapcsolatok, és a domén-domén, valamint domén-motívum interakciók alapján készült predikciók. A következő két réteg a transzkripcionális szabályozás és a poszt-transzkripcionális szabályozás kapcsolatait tartalmazza, a Signalink-kel megegyező forrásokból. A legkülső réteget az NRF2ome-ban a jelátviteli útvonalak alkotják. A jelátviteli fehérjéket mind fehérje-fehérje kapcsolatok, mind transzkripció faktorok – és ezeken keresztül miRNS-ek – által összekapcsoltam az NRF2 szabályozási hálózatával.

Az Autophagy Regulatory Network (ARN) Az ARN felépítése nagyban hasonlít az NRF2ome struktúrájára, azonban ez az adatbázis nem egyetlen, hanem 38 – az autofágia végrehajtásában közvetlenül érintett – fehérje szabályozási hálózatát tartalmazza.

1. táblázat. A SignaLink 2, az NRF2ome és az ARN összehasonlítása

	SignaLink 2	NRF2ome	ARN
Kapcsolatok	363.998	36.139	263.411
Fehérjék	33.105	7.891	4.034
mikro-RNS-ek	872	541	1.380
Források	59	47	59
Hivatkozások	8.446	2.846	2.023

4.1. Az adatbázisok mennyiségi tulajdonságai

Az adatbázisok internetes felületei Mindhárom adatbázis rendelkezik saját weboldallal. A SignaLink 2 a <http://signalink.org/> címen, az NRF2ome az <http://nrf2.elte.hu/> címen, az ARN pedig a <http://arn.elte.hu/> címen érhető el. A weboldalak lehetőséget adnak az adatbázis teljes tartalmának interaktív böngészésére, és a letöltő modul kezelésére. Az intelligens névkeresés lehetővé teszi, hogy a felhasználó sokféle név és azonosító alapján megtalálja a keresett fehérje vagy miRNS adatlapját. Ezek az adatlapok az interakciók listája rétegenkénti csoportosításban böngészhető. Összehasonlító módon áttekinthetők az egyes interakciók forrásai, a hozzájuk tartozó hivatkozások és megbízhatósági mérőszámok. Az adatlapokon az adott molekula közvetlen szomszédsági hálózatáról interaktív ábra is megjelenik. A weboldalon keresztül érhető el a letöltő modul, mely feldolgozza a felhasználó által beállított paramétereket; ezek alapján kiválogatja az adatbázisból a kért adatokat; végül ezeket megfelelő formátummá alakítja. Jelenleg hat féle, a molekuláris biológiában leggyakrabban használt, szabványos formátumot képes kiszolgálni: csv, BioPAX (level 3), PSIMI-TAB, PSIMI-XML, SBML és Cytoscape.

5. Következtetések

A molekuláris szabályozás poszt-transzlációs, transzkripcionális és poszt-transzkripcionális módjairól a molekuláris biológiai kísérletes

technikák és a bioinformatikai predikciós módszerek fejlődésének köszönhetően, egyre növekvő mennyiségű adat áll rendelkezésre. Ezeket az adatokat számos adatbázis gyűjti, és elérhetővé teszi tudományos közösség számára. Ezen adatbázisok eltérő, részben átfedő tartalma miatt nehézségekbe ütközik az olyan jellegű, kutatásban felmerülő igények kielégítése, ha például az összes rendelkezésre álló transzkripcionális szabályozási kapcsolatot szeretnénk felhasználni egy elemzésben. A különböző kísérletes módszerek és predikciók eltérő megbízhatósága miatt ugyanakkor bizonyos vizsgálatokban szükséges lehet az adatok szűrése. A legmegbízhatóbb adatokhoz irodalmi gyűjtéssel juthatunk, azonban ez igen munkaigényes folyamat, ráadásul az összehasonlíthatóság érdekében jól meghatározott gyűjtési protokoll szerint kell történnie.

A Signalink 2 megalkotásával olyan hiánypótló adatforrás jött létre, mely orvosolja a mindezeket a problémákat, egységes kapcsolati hálózatban integrálja a szabályozás különböző szintjeit, miközben lehetőséget biztosít az adatok több szempont alapján történő szűrésére. A dolgozatomban bemutatott másik két új adatforrás, az NRF2ome és az ARN két nagy jelentőséggel bíró molekuláris biológiai mechanizmus szabályozását térképezi fel. Az NRF2 az antioxidáns válasz mester transzkripciósi faktora, több mint 7.500 gén transzkripcióját szabályozza. Fontos szerepet játszik a méreganyagok elleni védekezésben, szív- és érrendszeri betegségekben, gyulladásban és daganatos betegségekben. Az autofágia szintén kulcsszereppel bír számos betegség patomechanizmusában, mint az *ischaemia-reperfúzió* okozta károsodás, a neurodegeneratív betegségek és a rák. Az NRF2 és az autofágia „kétélű kard” hasonlattal leírt, ellentmondásos szerepe jelzi a terápiás megközelítések kidolgozásában rejlő kihívásokat. Ezen folyamatok szabályozásáról eddig nem állt rendelkezésre rendszerszintű adatforrás, noha ez elengedhetetlen az elérhető tudás szintetizálásához, új összefüggések felderítése és a szabályozás kontextusfüggő működésének, valamint a gyógyszerhatóanyag hatásának modellezése érdekében.

A Signalink 2, az NRF2ome és az ARN többféle elemzési módszer alkalmazásához biztosít megfelelő kiindulási alapot. A különböző modellezési eljárásokkal különböző típusú problémák, különböző méretű rendszerek, eltérő részletességgel vizsgálhatók. A differenciálegyenlet rendszerek vagy a *rule-based* modellek kb. 100 molekulából álló interakciós hálózatok viselkedésének igen pontos leírására alkalmasak, míg

a modularizálás, a hálózati topológia elemzése vagy a perturbációs szimulációk segítségével nagy hálózatok tulajdonságairól kaphatunk átfogó képet. Egyes elemzések során az általam létrehozott adatbázisokban található általános interakciós hálózatokból szövet- és állapot-specifikus hálózatok nyerhetők, expressziós és mutációs adatok felhasználásával.

A Signalink 2, az NRF2ome és az ARN számottevő előrelépést jelent az adatok integrálása és a molekuláris szabályozási mechanizmusok feltérképezése terén. Az informatív és felhasználóbarát weboldalak, valamint a többféle szabványos formátumban biztosított letöltési lehetőség lehetővé teszi ezen korszerű bioinformatikai adatforrásoknak a széleskörű alkalmazását a kutatásban.

6. Saját publikációk jegyzéke

Kapcsolódó publikációk

1. Papp D., Lenti K., Módos D., Fazekas D., Dúl Z., **Türei D.**, Földvári-Nagy L., Nussinov R., Csermely P. és Korcsmáros T. (2012). The NRF2-related interactome and regulome contain multifunctional proteins and fine-tuned autoregulatory loops. *FEBS Lett*, 586(13): 1795–1802. (IF: 3,54)
2. Fazekas D.*, Koltai M.*, **Türei D.***, Módos D, Pálffy M, Dúl Z, Zsákai L, Szalay-Bekő M, Lenti K, Farkas I, Vellai T, Csermely P és Korcsmáros T (2013). Signalink 2 – a signaling pathway resource with multi-layered regulatory networks. *BMC Syst Biol*, 7: 7. (IF: 3,15)
3. **Türei D.**, Papp D., Fazekas D., Földvári-Nagy L., Módos D., Lenti K., Csermely P. és Korcsmáros T. (2013). NRF2-ome: an integrated web resource to discover protein interaction and regulatory networks of NRF2. *Oxid Med Cell Longev*, 2013: 737591. (IF: 2,84)
4. **Türei D.**, Földvári-Nagy L., Módos D., Fazekas D., Csermely P., Vellai T. és Korcsmáros T. (előkészület-

ben). Autophagy regulatory network – an integrated resource to identify novel regulations and interactions that control autophagy.

* – megosztott első szerzőség

Egyéb publikációk

1. Hufnagel L., Gaál M., Ladányi M., Cs S., Petrányi G., Aczél D., **Türei D.** és Zimmerman D. (2005). Klímaváltozás potenciális hatásai magyarország rovarfaunájára. *VII. magyar biometriai és biomatematikai konferencia: összefoglalók.* Szerk. Szenteleki K. és Szilágyi K.: 21.
2. Hufnagel L., Sipkay C., Drégelyi-Kiss Á., Farkas E., **Türei D.**, Gergócs V., Petrányi G., Baksa A., Gimesi L., Eppich B., Dede L. és Horváth L. (2008). *Klímaváltozás: környezet-kockázat-társadalom.* Szerk. Hufnagel L. Szaktudás Kiadó Ház, Budapest. Fejezet: Klímaváltozás, biodiverzitás és közösségökológiai folyamatok kölcsönhatásai.
3. Ferenczy A. and Eppich B., Varga R. D., Bíró I., Kovács A., Petrányi G., Hirka A., Szabóky C., Isépy I., Priszter S., **Türei D.**, Gimesi L., Á G., Homoródi R.

és Hufnagel L. (2009). Fenológiai jelenségek és meteorológiai indikátorok kapcsolatának összehasonlító elemzése rovar és növény adatsorok alapján. *LIII. georgikon napok: gazdaságosság és/vagy biodiverzitás?* Szerk. Szenteleki K. és Szilágyi K. Keszthely: 35.

4. Vadadi-Fülöp C., **Türei D.**, Sipkay C., Verasztó C., Drégelyi-Kiss Á. és Hufnagel L. (2009). Comparative assessment of climate change scenarios based on aquatic food web modeling. *Environ Model Assess*, 14(5): 563–576. (IF: 0,97)
5. Ferenczy A., Eppich B., Varga R. D., Bíró I., Kovács A., Petrányi G., Hirka A., Szabóky C., Isépy I., Priszter S., **Türei D.**, Gimesi L., Á G., Homoródi R. és Hufnagel L. (2010). Comparative analysis of the relationship between phenological phenomena and meteorological indicators based on insect and plant monitoring. *Appl Ecol Env Res*, 8(4): 367–376. (IF: 0,38)
6. Verasztó C., Kiss K. T., Sipkay C., Gimesi L., Vadadi-Fülöp C., **Türei D.** és Hufnagel L. (2010). Long-term dynamic patterns and diversity of phytoplankton communities in a large eutrophic river (the case of river

danube, hungary). *Appl Ecol Env Res*, 8(4): 329–349.
(IF: 0,38)

7. Hufnagel L., Kúti Z., Hlaszny E., Reiczigel Z., Molnár M., Homoródi R., Flórián N., Gergócs V., **Türei D.** és Ladányi M. (2012). A klímaváltozás közösségökológiai hatásainak elemzése. *Fenntartható fejlődés, élhető régió, élhető települési táj; tudományos közlemények III.* Szerk. Szenteleki K. és Szilágyi K. Budapesti Corvinus Egyetem, Budapest: 7–24.
8. Komoly C., **Türei D.**, Csathó A. I., Pifkó D., Juhász M., Somodi I. és Bartha S. (2012). Fűvetés hatása a parlagfű (*Ambrosia artemisiifolia* L.) tömegességére egy tiszaaipári fiatal parlagon. *Természetvédelmi Közlemények*, 18: 283–293.
9. **Türei D.** (2012). *A klímaváltozás hatása ökológiai folyamatokra és közösségekre.* Szerk. Hufnagel L. és Sipkay C. Budapesti Corvinus Egyetem, Budapest. Fejezet: Vízi és vizes élőhelyek specifikumai: 85–128.

7. Köszönetnyilvánítás

Ezúton köszönöm témavezetőmnek, Prof. Csermely Péternek, az MTA levelező tagjának a rendszeres konzultációkat, a publikációk és doktori munkám elkészítése során nyújtott értékes tanácsait, valamint munkám anyagi feltételeinek megteremtését.

Köszönöm Prof. Bánhegyi Gábornak, a Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet igazgatójának, és Prof. Mandl Józsefnek, az MTA rendes tagjának, a Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola vezetőjének, hogy doktori munkámat az általuk vezetett intézetben és doktori iskolában végezhettem.

Köszönettel tartozom a Semmelweis Egyetem LINK hálózatkutató csoportjának munkámat segítő tanácsaikért.

Köszönöm az ELTE NetBiol kutatócsoportjának, különösen Korcsmáros Tamásnak, Fazekas Dávidnak, Módos Dezsőnek, Papp Diánának, Földvári-Nagy Lászlónak, Kubisch Jánosnak, Farkas J. Illésnek és Dúl Zoltánnak a folyamatos együttműködést, számtalan elméleti és gyakorlati segítséget közös projektjeinkben, a Signalink 2, az NRF2ome és az ARN alapjául szolgáló irodalmi gyűjtésekben végzett munkájukat.

A dolgozatomban bemutatott eredményeket a TÁMOP 4.2.1./B-09/1/KMR-2010-0003 és 4.2.2/B-10/1-2010-0013 számú pályázata, az OTKA K83314, K75334 és NK78012 számú, és az NKTH 5LET-08-2-2009-0041 pályázatainak támogatásával valósíthattam meg.

A munkám során felhasznált tudományos publikációk internetes elérhetőségét a Semmelweis Egyetem Központi Könyvtára biztosította.

Hálával gondolok a szabad szoftver mozgalomban részt vevő sok ezer programozóra. Az általuk fejlesztett nagyszerű eszközök nélkül munkám informatikai része nem lett volna lehetséges.

Végül köszönöm családomnak, és a Lujza utcai kommuna lakóinak: Bezgödi Hajnalkának, Hódi Csillának, Kathrin Sharonnak, Krasznahorkai Emmának, Kremmer Saroltának és Lujzának, hogy mindvégig velem voltak, és támogattak munkám során.