Bakteriális patogén es ember közötti molekuláris hálózatok vizsgálata

Horváth Balázs

2015

1. Tartalomjegyzék

2. Rövidítésjegyzék

3. Bevezetés

3.1. A bél mikrobióta fontosságának ismertetése

3.2. A szakirodalomban publikált gazda patogén hálózatok

3.3. A Humán-Salmonella kapcsolat ismertetése és hatása az autofágiára

3.4. Ökológiai hálózatok elemzésére használt topológiai mérőszámok

Miért van szükség topológiai mérőszámokra?

A konzervrációs biológia az élettudományok azon ága mely a Föld biodiverzitásának megőrzésével foglalkozik. Mivel az összes faj védelme nem megoldható, ezért szükségessé vált olyan fajok kiválogatása melyek kiemelt figyelmet igényelnek konzervációs biológiai szempontból. [Payton et al., 2002] Az 1990-es évek előtt a védelemre való kiválasztás fő szempontja a faj ritkasága volt. A fajok ilyen alapú szelekciója nem veszi figyelembe hogy például az adott taxon kulcsszerepet játszik-e az ökoszisztéma funkciók ellátásában. [Jordán et al., 2007]

Kulcsfajok

1966-ban Robert Paine megalkotta a kulcsfaj koncepciót(*keystone species*). Megfigyelte hogy ha kiesik a Kaliforniai sziklás tengerparti közösségből a *Piaster ochraceus* csúcsragadozó tengeri csillag akkor az egész közösség fajösszetétele összeomlik. A mai legelfogadottabb kulcsfaj definíció szerint ezek olyan fajok, melyek ökológiai hatása aránytalanul nagy az abundanciájukhoz képest. A fogalommal kapcsolatban azonban további kérdések merülnek fel: Milyen hatás számít nagynak? Pontosan mekkora biomassza hányad után mondható az adott faj ereje aránytalannak? [Payton et al., 2002] Ez utóbbi kérdések megválaszolásához szükség van olyan mérőszámokra, melyek segítségével kvantitatívvé tehető egy adott faj ökológiai fontossága. Másrészt így lehetővé válik a fajkiválasztás során a szubjektivitás csökkentése is. Az ilyen mérőszámok használatával objektív fontossági sorrendet lehet felállítani az adott élőhelyen előforduló taxonok között. [Jordán et al., 2007]

Rangsorolásra használt topológiai mérőszámok az ökológiában

Ma már a kulcsfajok kiválasztása részben ökológiai interakciós hálózatok elemzése alapján történik. A használt hálók kizárólag biotikus-biotikus (faj-faj) kapcsolatokat tartalmaznak. Erre azért van szükség, mert például minden élőlény összekötésben áll a detritusszal és ez eltorzítaná az analízis eredményét. Sőt ilyen esetben a detritusz maga is struktúrális kulcsfajnak számítana. Egy adott fajnak az ökológiai interakciós hálóban betöltött szerepét pozicionális fontossági mérőszámokkal, vagy más néven centralitási indexekkel lehet jellemezni. A konzervációs biológiában sokfajta ilyen mérőszámot használnak, melyeknek közös tulajdonsága, hogy mindegyik valamilyen egyedi tulajdonságra fekteti a hangsúlyt és az alapján rangsorolja a hálózatban szereplő fajokat. Ilyen eltérés lehet két index között például, az hogy az egyik egy adott pont lokális kapcsolati mintázatára, míg a másik az egész hálózatra vonatkozó hatását számszerűsíti. Adott hálóra különböző mérőszámok eltérő fajsorrendeket adnak, de a hasonló tulajdonságok figyelembevételén alapuló mérőszámok között felállíthatók konszenzus fák. [Jordán et al., 2007] !TODO: esetleg lehetne még kicsit írni arról, hogy sok ökológiai mérőszám igazából szociológiából jött →Wasserman, S., Faust, K., 1994. Social Network Analysis. Cambridge University Press, Cambridge.

Főbb topológiai mérőszámok

Normalised degree - D

Az adott ponttal kapcsolódó pontok száma elosztva a hálózat összes pontjának számával. [Baranyi et al., 2011]

Closeness centrality - CC vagy C

A pontok száma elosztva az adott pontból eredő azt minden más ponttal összekötő legrövidebb topológiai távolságok összegével. [Baranyi et al., 2011] Ez a mérőszám megmutatja, hogy egy adott pontnak mekkora az átlagos távolsága a hálózat összes többi pontjától. Az index kicsi szám olyan pontokra melyek rövid legrövidebb útvonalakon vannak a többi ponttal összekötve. Az ilyen pontok valószínűleg könnyebben elérnek más pontokat vagy nagyobb hatást tudnak gyakorolni más pontokra. Adott i pont átlagos legrövidebb távolságát a többi ponttól a következőképpen lehet kiszámolni: [Newman, 2010]

$$\ell_i = \frac{1}{n-1}\sum_j d_{ij} \qquad \text{vagy,} \qquad \ell_i = \frac{1}{n}\sum_{j(\neq i)} d_{ij} \tag{1}$$

Ahol:

ℓ_i : Az i pont átlagos legrövidebb távolsága a hálózat többi pontjától.

d_{ij} : Az az i pontot a j ponttal összekötő legrövidebb útvonal (geodézikus útvonal) pontjainak száma.

n: A hálózat pontjainak száma.

A két számítás között stratégiai különbség van. A baloldali egyenlet azt feltételezi, hogy adott pontnak önmagára mért hatása nem releváns a hálózat működésének szempontjából. Azonban még erre az esetre is jellemző, hogy mivel definíció szerint a d_{ii} távolság 0, ezért az összeget ez az érték nem növeli csupán az osztót. [Newman, 2010]
Az ℓ_i érték önmagában még nem centralitási index, mert kis számokat ad a magas központiságú pontokra. A megkapjuk a *Closeness Centrality*-t az ℓ_i inverzét kell vennünk: [Newman, 2010]

$$C = \frac{1}{\ell_i} \tag{2}$$

Betweenness centrality - BC

A vizsgálni kívánt ponton áthaladó a hálózat többi pontpárját összekötő legrövidebb utak összege elosztva a hálózat többi pontpárját összekötő összes legrövidebb út összegével. [Baranyi et al., 2011] Ez a mérőszám azt mutatja meg, hogy egy adott pont milyen arányban szerepel a többi pont között futó útvonalakban. A *betweenness centrality* vagy röviden *betweenness* olyan hálózatok jó jellemzője, melyekben valamilyen természetű „áramlás” folyik a pontok között. Ha feltételezzük, hogy egy ilyen hálózat minden kapcsolata között az áramlás során ugyanannyi kicserélődés történik egy egységnyi idő alatt és a kicserélődés a legrövidebb útvonalakon folyik, akkor az összes geodézikus útvonalon is azonos rátával történik az áramlás. Ez azt jelenti, hogy egy adott ponton átmenő áramlás mennyisége arányos azzal, hogy a hálózat legrövidebb útvonalainak milyen arányában szerepel. [Newman, 2010]

Information Centrality - IC !TODO

Topological importance - TI^n

Ez egy teljesen topológiai alapú mérőszám mely összegzi az egy adott pontból kiinduló összes lehetséges n lépéshosszúságú útvonal hatását. A hálózat összes direkt kapcsolatára kiszámítható azok topológiai erőssége:

$$d_{X,Y} = \frac{1}{x} \tag{3}$$

Ahol:

$d_{X,Y}$: Az Y pont hatása X pontra.

x : Az X pont első szomszédainak száma.

Az így kiszámolt közvetlen kapcsolatok hatását egy mátrixban lehet ábrázolni, melynek indexelése a populációdinamika konvencióit követi: d_{ij} jelenti a j pontnak az i pontra gyakorolt hatását. Adott direkt kapcsolat hatásának nagysága a kapcsolat irányától is függ, tehát d_{ij} nem feltétlenül ugyanakkora mint d_{ji}. Egy n lépés hosszú útvonal erejét az ezt alkotó direkt kapcsolatok hatásának szorzataként értelmezzük:

$$d^n_{p_{XY}} = \prod_{i=1}^{n-1} d^1_{i,i+1} \tag{4}$$

Ahol:

p_{XY}: Útvonal amire igaz hogy $p \in \{X$ és Y közötti n lépés hosszúságú útvonalak$\}$

$d^n_{p_{XY}}$: Az X és Y pontok közötti n lépés hosszú p útvonal ereje.

$d^1_{n,n+1}$: Az útvonal i és $i+1$-ik pontja közötti direkt kapcsolat erőssége

Ez alapján egy Y pont hatása X-ra n lépés távolságban:

$$d^n_{XY} = \sum d^n_{p_{XY}} \tag{5}$$

Ahol:

p_{XY}: Útvonal amire igaz hogy $p \in \{X$ és Y közötti n lépés hosszúságú útvonalak$\}$

d_{XY}^n: Az összes Y pontból eredő és X-ben végződő n hosszúságú útvonalak erejének összege.

Mivel a direkt kapcsolatok ereje függ a kapcsolat irányától, így a TI tükrözi a kapcsolat asszimmetrikusságát is. Egy adott pontra TI^{n} a következő képen számítható ki:

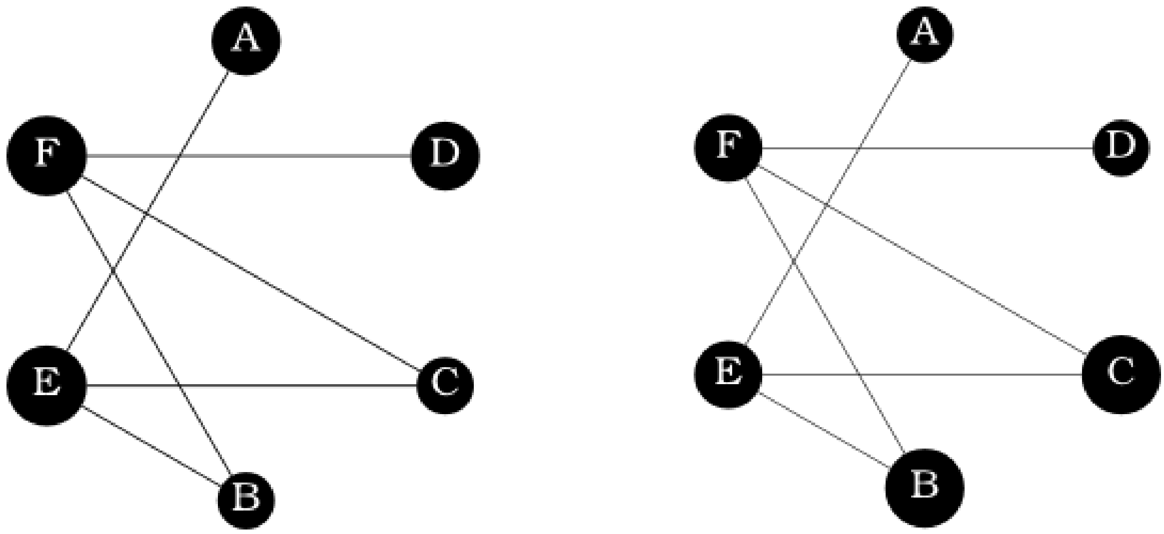
$$\mathrm{TI}_A^n = \sum d_{j,A}^n \tag{6}$$

Ahol:

TI_A^n: A pont n lépésre számított topológiai fontossága.

$d_{j,A}$: A és j pont közötti n hosszúságú útvonalak ereje.

A TI^n-t a hálózat összes pontjára ki lehet számítani és ez alapján sorrendet lehet felállítani a nódusok között.



1. ábra. d *(bal)* és TI^2 *(jobb)* szemléltetése ugyanazon a példagráfon
A pontok átmérője arányos az adott nódusra kiszámolt d (direkt vagy közvetlen topológiai kölcsönhatás) és TI^2 (topológiai fontosság két lépésre) értékekkel. [Jordán et al., 2003] alapján módosítva.

Az 1. ábrán látható példagráfra rendre felírhatóak a közvetlen kölcsönhatások (d) és a két lépésnyire közvetített indirekt kölcsönhatások (d^2) értékeit tartalmazó mátrixok:

$$
\begin{array}{c|cccccc}
 & A & B & C & D & E & F \\
\hline
A & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{3} & 0 \\
B & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{3} & \frac{1}{3} \\
C & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{3} & \frac{1}{3} \\
D & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{3} \\
E & 1 & \frac{1}{2} & \frac{1}{2} & 0 & 0 & 0 \\
F & 0 & \frac{1}{2} & \frac{1}{2} & 1 & 0 & 0
\end{array}
,\quad
\begin{array}{c|cccccc}
 & A & B & C & D & E & F \\
\hline
A & \frac{1}{3} & \frac{1}{6} & \frac{1}{6} & 0 & 0 & 0 \\
B & \frac{1}{3} & \frac{1}{3} & \frac{1}{3} & \frac{1}{3} & 0 & 0 \\
C & \frac{1}{3} & \frac{1}{3} & \frac{1}{3} & \frac{1}{3} & 0 & 0 \\
D & 0 & \frac{1}{6} & \frac{1}{6} & \frac{1}{3} & 0 & 0 \\
E & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{2}{3} & \frac{1}{3} \\
F & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{3} & \frac{2}{3}
\end{array}
$$

d értékek $\qquad$ d^2 értékek

Az ábrázolt mátrixok elrendezése követi a populációdinamikai konvenciókat, tehát például $d_{BF} = \frac{1}{2}$ azt jelenti, hogy F pont a B-re $\frac{1}{2}$ erővel hat. Mindkét mátrixra érvényes az, hogy az adott oszlop értékeinek összege egy. Ez a tulajdonság a d érték definíciójából fakad. d azt mutatja meg, hogy adott pont a cél pont kapcsolatainak hányad részét adja. Ezáltal minden pont egy egységnyi hatást kap ami eloszlik a vele kapcsolatban álló pontok között. [Jordán et al., 2003] Ezt a hatást jól szemlélteti az 1. ábra jobb oldali része amin látható, hogy B, C, D és A pontok kimenő hatása kisebb, mivel célpontjaik sok hatást fogadnak.

Ugyancsak mindkét mátrixra jellemző, hogy a sorok összege azt mutatja meg, hogy egy adott pont mennyire erős kölcsönható, tehát mekkora TI^n értéke. Például B pont két lépés távolságban összesen $\frac{4}{3}$ erővel hat, ez alapján erősebb kölcsönhatónak mondható mint az A pont a maga $\frac{2}{3}$ értékű összesített kimenő két lépés hosszú hatásaival. [Jordán et al., 2003]

Az 1. ábrán az is jól megfigyelhető, hogy C pont a gyengébb közvetlen kölcsönhatók közé tartozik. Ugyanakkor mivel a C-ből eredő két lépéses útvonalak erős elsődleges kölcsönhatókon keresztül érik el végpontjaikat, ezáltal két lépés távolság viszonylatában már C is az erős kölcsönhatók közé tartozik.

Az $n > 1$ lépésszámú d^n értékeket tartalmazó mátrixokban már egy adott pont indirekt hatása önmagára is kiterjedhet. Páros számú lépések esetén viszont mindenképpen felírhatók olyan útvonalak melyeken a pont eléri önmagát, [Jordán et al., 2003] vagyis $d^n_{X,X} \neq 0$ ha n $\in \{\ 2k : k \in \mathbb{Z}\ \}$. Az 1. ábrán látszik, hogy például az F pont két lépés távolságban a következű útvonalakon hat önmagára: $F \to B \to F$, $F \to C \to F$ és $F \to D \to F$.

Weighted Topological Importance - WI$^{\mathbf{n}}$!TODO

4. Források és módszertan

4.1. Adatbázisok

4.1.1. SLK3 Layer 0 összeállítása és ebből a Rho útvonal extrakciója

4.1.2. Arn Core

4.1.3. Salmonet

4.1.4. Predictions

4.2. Az adatbázisok egyesítése

4.2.1. Algoritmusok leírása

4.2.2. Módszerek és technológiák leírása

4.3. Az egyesített hálózat elemzésének módszere

4.3.1. Topológiai mérőszámok jellemzői

4.3.2. Algoritmusok, alkalmazott technológiák

5. Eredmények (A hálózat elemzése)

5.1. Főbb statisztikák

5.2. Kapott topológiai adatok és jelentésük

6. Diszkusszió

7. Összefoglalás

8. Summary

9. Hivatkozások jegyzéke

10. Köszönetnyilvánítás

11. Nyilatkozat

topological indices. *Ecological Indicators*.

[Jordán et al., 2007] Jordán, F., Benedek, Z., and Podani, J. (2007). Quantifying positional importance in food webs: A comparison of centrality indices. *Ecological modelling*.

[Jordán et al., 2003] Jordán, F., Liu, W.-C., and van Veen, F. (2003). Quantifying the importance of species and their interactions in a host-parasitoid community. *Community ecology*.

[Newman, 2010] Newman, M. E. J. (2010). *Networks: An Introduction*.

[Payton et al., 2002] Payton, I. J., Fenner, M., and Lee, W. G. (2002). Keystone species: the concept and its relevance for conservation management in New Zealand. *Science for canservation*.