

Hálózatok vizsgálata betegségekben

Vannak betegségeket, amelyek néhány vagy sok gén és a környezeti hatások révén alakulnak ki. Ezeket az ún. multifaktoriális vagy komplex betegségek, melyek általában nagyon gyakoriak, szemben a monogénes betegségekkel. Ide sorolhatók olyan népbetegségek, mint az allergia, az asztma, a rák, a magas vérnyomás, a cukorbetegség, a szív-érrendszeri megbetegedések és az Alzheimer-kór. Továbbá gyakorlatilag az összes külső és belső tulajdonság is multifaktoriális jellegű, melyek vizsgálata nem különbözik a betegségektől, és mivel sokszor szoros a kapcsolat közöttük, nem választjuk el őket élesen egymástól.

A komplex betegségeknek néhány jellemzője:

- **Általában gyakoriak.** Például az asztma gyakorisága 6–10% (Magyarországon 7,5%; a tüdőgondozók által nyilvántartott asztmások száma 250 000 körüli). Szintén nagyon gyakori a magas vérnyomás (20–30%), a kóros elhízás vagy obezitás (20%), a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM, 7%) vagy a depresszió (7–15%). A kardiovaszkuláris betegség következetben bekövetkező halál az összes halál 39%-áért felelős.
- **Családi halmozódás** figyelhető meg, de nem mutatható ki mendeli¹ öröklődés. Ez azt jelenti, hogy bizonyos betegségek egyes családokban sokkal gyakrabban fordulnak elő, mint az a populáció-gyakoriság alapján várható lenne, de a családfa alapján általában nem állapítható meg mendeli öröklődés (pl. domináns, recesszív, X-hez kötött stb.).
- **Gyakoribbak a poszt-reprodukciós korban.** Azaz, szemben a monogénes betegségek többségével, a kór akkor jelentkezik, amikor már az illetőnek megszülettek a gyermekei, sőt részben fel is nevelte őket, azaz nincs kiszelektálódás, a betegségre hajlamosító gének továbbörökölődnek.
- **Összgazdasági jelentőségű óriási.** Például a kardiovaszkuláris betegségek az Európai Unió országaiban >170 milliárd €/év, az Egyesült Államokban 300 milliárd \$/év költséget, az asztma az Egyesült Államokban 18 milliárd \$/év összeget emész fel. A 2-es típusú cukorbetegség kezelésére a teljes egészségügyi kiadások 12%-a megy, ami világszinten 376 milliárd \$-nak felel meg, és ez előreláthatólag 2030-ra 490 milliárd \$-ra nő.
- **Egyes betegségek gyakorisága** az elmúlt évtizedekben, főleg a fejlett országokban, jelentősen emelkedett (pl. elhízás, 2-es típusú cukorbetegség, magas vérnyomás, allergia, asztma stb.).
- **Gyakran tapasztalható több betegség együttes előfordulása** (komorbiditás).

Környezeti tényezők

A környezeti tényezők nagyon fontos szerepet játszanak a komplex betegségek kialakulásában, sőt, az esetek túlnyomó többségében *egy adott genetikai háttér csak bizonyos környezeti körülmények között hajlamosít valamilyen betegségre*. Környezeti tényezőnek nevezünk minden olyan faktort, ami nem genetikai. A teljeség igénye nélkül ide tartoznak például a ménben belüli hatások (az epigenetikai tényezőkön keresztül egész életre kihatnak), a tápi-

lálkozás, a stressz, a dohányzás, a fertőzések, az életmód, a nevelés és az éghajlat.

Rendszerbiológiai adatok és megközelítések

Az elmúlt években a molekuláris biológiai méréstechnikai módszerek, a számítógépek és a bioinformatika fejlődésével megnyílt a lehetőség arra, hogy az élőlényeket a valósághoz jobban közelítően, komplex rendszerekkel modellezzük és értelmezzük. Az új méréstechnikai módszerek elterjedésével soha nem tapasztalt teljességű és mennyiségi adathoz juthatunk. Ilyen módszer például a GWAS², mellyel egyszerre több millió genetikai variációt (SNP-t, vagy *single nucleotide polymorphism* ~ pontmutáció) tudunk vizsgálni. Vannak olyan ún. géneexpressziós csipek, amelyekkel az összes gén kifejeződését (szintjét) mérni tudjuk egy szöveiben vagy sejtcsoporthoz stb. Az ilyen módszerekkel, amelyekkel a teljes örökkítő anyagot, a genomot egyszerre tudjuk vizsgálni, *genomikai módszereknek* hívjuk.

Természetesen a különböző szinteken lévő mérési eredmények, adatpontok sem függetlenek egymástól, hanem egymással kapcsolatban, kölcsönhatásban állnak. Például egy genetikai variáció, amely egy gén szabályozó régiójában helyezkedik el, nemsak annak az adott génnek a kifejeződését változtathatja meg, hanem azokét is, amelyekkel az a gén, vagy terméke kölcsönhatásban áll. Továbbá, egy másik genetikai variáció befolyásolhatja ennek az genetikai variációknak a hatását pozitív és negatív irányban is. Egy élő szervezeten belül ezeket a kölcsönhatásokat több szinten is tapasztalhatjuk, és mára világossá vált, hogy egy szervezet működését, vagy például egy genetikai mutáció hatását csak akkor tudjuk értelmezni, ha átfogó módon, együttesen, rendszerszerűen vesszük figyelembe ezeket a kölcsönhatásokat. A biológián belül azt a tudományágot, amely ezeknek a hálózatszerűen ábrázolható kölcsönhatásoknak a feltérképezésével, és értelmezésével foglalkozik, *rendszerbiológiajának* hívjuk.

Bár általános rendszerelméleti megközelítés már Bertalanffy 1960-as évekbeli munkájában megjelent, azóta is számos különböző matematikai háttérű rendszerbiológiai megközelítés jött létre. Ezek főként sejtbiológiai ihletésűek voltak, de ide sorolhatóak a teljes szerv, vagy szervrendszer modellezését célzó komplex hibrid rendszerek, mint az immunrendszer vagy az idegejtek hálózatának különböző modelljei. A kölcsönhatások együttesének átfogó modellezéséhez a rendszerbiológiai megközelítéseket az alábbi alapvető feltevések szerint csoporthoz használjuk:

- az entitások/faktorok páronkénti kölcsönhatásai,
- az entitások/faktorok többváltozós összefüggései-függetlenségei,
- az entitások/faktorok oksági rendszerei.

■
¹ Gregor Mendel nevéről, aki borsókeresztezéssel kísérleteivel megteremtette a tudományos öröklődést és megeremtette a modern genetika alapjait.

² Genome wide association study ~ Teljes genom asszociációs vizsgálat.

Elsőként az első ponthoz tartozó legkisebb adat- és számításigényű, páronkénti kölcsönhatásokra építő „hálózati” megközelítést tekintjük át, majd a harmadik ponthoz tartozó valóságnőségi gráfos modelleket és végül az oksági rendszereken alapuló megközelítéseket.

Páronkénti kölcsönhatások modellezése és ábrázolása

A hálózati rendszerbiológiai megközelítésben a faktorok kölcsönhatásait páronkénti kölcsönhatásokként modellezük, amelyeket gráfok felhasználásával ábrázolhatunk. Ekkor minden egyes faktornak egy-egy *csmópontot*, angolul „node”-ot feleltetünk meg, a kölcsönhatást a faktorok között a két csomópontot összekötő vonallal ábrázoljuk, amit a gráf *éleinek*, angolul „edge”-eknek nevezünk. A legtöbb csomópontnak csak kevés kapcsolata van, azonban vannak csomópontok, amelyeknek nagyon sok. Ez utóbbiakat „hub”-oknak, magyarul *hálózati középpontoknak* nevezzük.

Ha sejtekben belüli molekuláris interakciókat modellezünk így, akkor a csomópontok lehetnek pl. metabolitok (kismolekulájú anyagcseretermékek), illetve olyan makromolekulák, mint a fehérjék, RNS-ek, DNS-szerek, míg az élek fizikai, biokémiai, vagy funkcionális interakciókat jelenthetnek.

Páronkénti kölcsönhatási hálózatok

Az elmúlt évtizedben rengeteg olyan eredmény született, amelyekkel ember-specifikus interakciós hálózatokat lehet felrajzolni. Ezek az egymásba fonódó hálózatok segítenek megérteni az emberi betegségek természetét, kialakulásának mechanizmusait. A molekuláris kölcsönhatások között megkülönböztethetünk *fehérje interakciós hálózatokat*, ahol az egyes csomópontokban fehérjék helyezkednek el, és az élek fizikai (kötő) kölcsönhatásokat jelentenek.

Az anyagszere, vagy *metabolikus hálózatok*, amelyekben az egyes csomópontokban metabolitok vannak, és akkor kapcsolódnak egymáshoz, ha ugyanabban a biokémiai reakcióban vesznek részt. Valószínűleg a metabolikus hálózatról eddig szerzett ismeretanyag a legátfogobb.

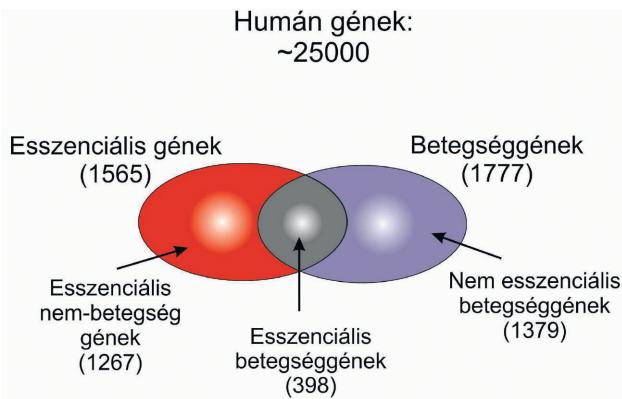
Az *RNS-hálózatok* RNS–RNS, vagy RNS–DNS interakciókat mutatnak, mint például a mikroRNS-ek génszabályozása. A mikroRNS-ek szerepét az utóbbi években ismertük meg részletesen.

A hálózati megközelítés a betegségek gyógyszereivel kapcsolatban is megjelent, amit a „hálózati gyógyszerkutatás” (*network pharmacology*) megközelítés is mutat, illetve a hatálmas méretű *hatóanyag-célpont* fehérje adatbázisok.

Betegség-gén a hálózatkutatásból

A különböző technikákkal megállapított interakciós hálózatokat a hálózatkutatás vizsgálja, amelyet orvos-biológiai hálózatoknál is sikeresen alkalmaztak. Ennek egy gyakori módja, hogy a különböző technikákkal megállapított interakciók hálózatánál, különböző módszerekkel azt vizsgálják, hogy a kapott hálózat mennyiben és miben tér el egy adott referenciának tekintett véletlenszerű hálózattípusról, és ezt hogyan lehet alkalmazni a biológiai folyamatokra.

Az előzőekben definiáltuk a hálózatokon belül a *hub*, vagyis a hálózati középpont fogalmát, amelyek olyan csomópontok, amelyekhez aránytalanul sok kapcsolat tartozik. Amikor a hub fehérjéket modell-szervezetekben megvizsgálták, azt tapasztalták, hogy általában esszenciális génkódolják őket és általában konzerváltabbak, mint a nem-hub fehérjék. A hub fehérjéket kódoló gének kiütése általában nagyobb változáshoz vezet, és hiányuk szá-



1. ábra. Az emberi gén kevesebb, mint 10%-a, 1777 asszociál valamelyen betegséggel. 1565 génünk van, amelyik in utero, vagyis az embrionális fejlődésben esszenciális. A két halmaz csak részben fed át egymással

mos más fehérje funkcióját is befolyásolja. Ez ahhoz a hipotézishöz vezetett, hogy a hub-oknak asszociálni kell a betegséggénekkel. Ezt támásztja alá az is, hogy amikor az OMIM adatbázisban³ szereplő betegséggéneket megvizsgálták, a kódolt fehérjék több fehérje-fehérje interakcióban vettek részt, mint a nem-betegségégen által kódolt fehérjék.

Azoknak a géneknek az erős hatású, a funkciót jelentősen módosító mutációi azonban, melyek a korai embrionális fejlődésben létfontosságúak, általában nem tudnak továbbörökölődni, így kiszelektálódnak a populációból. Ezzel szemben, a humán betegség- okozó mutációk többségét a hordozók sokáig, sokszor felnőtkorig elnyűlően tolerálni tudják. Ez azt jelenti, hogy emberben (illetve fejlett előlényekben) a betegséggének nem lehetnek mind esszenciális gén (1. ábra). A vizsgálatok alapján azt lehetett megállapítani, hogy emberben a hub proteineket kódoló gének esszenciális gének, míg a betegséggének inkább a periférián helyezkednek el a hálózatokban (2. ábra).

Viszont, ha a gyenge hatású genetikai polimorfizmusokat is figyelembe vesszük, melyek csak kicsit módosítják a gén által kódolt fehérje működését, számos hub proteinnel találkozhatunk, amelyek kishatású genetikai variációi több komplex betegséggel is asszociációt⁴ mutattak. Ilyen például a gyulladásos folyamatokban központi szerepet játszó tumor nekrózis faktor- α , mely génjének, a TNF-nek a variációi asztmával, obezitással, 1-es és 2-es típusú cukorbetegséggel, Alzheimer-kórral és érelmeszesedéssel is asszociálthatnak. Hasonló hub fehérje még a β_2 adrenerg receptor (*ADRB2*). Variációi fejlesztsék az asztmát, obezitást és szerepet játszik a vérnyomás szabályozásában is.

A *PPARG* gén tipikus hub fehérjét kódol, hiszen mutációja magas vérnyomást, elhízást, 2-es típusú cukorbetegséget okoz, a betegekben érelmeszesedés alakul ki.

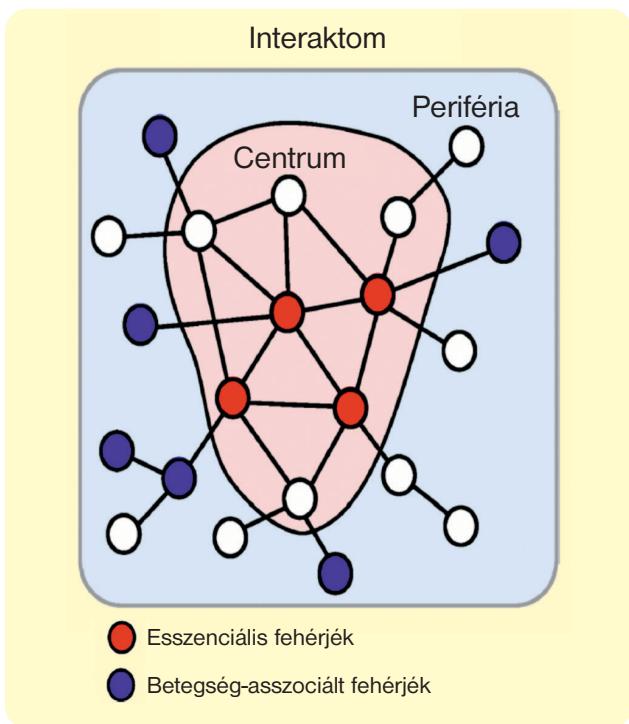
A rendszerbiológiai módszerek alkalmazása

A betegségekkel kapcsolatban azonosított gének és anyagszere- útvonalak mind potenciális gyógyszer és terápiás célpontok. Egy vizsgálatban, 1-es típusú cukorbetegségen (T1DM), a korábban nagy genomszűrések segítségével megismert gén által kódolt fehérjéknek megkeresték a velük interakcióban levő fehérje-partnereit, és 68 új T1DM gént sikerült azonosítani.

■

³ Online Mendelian Inheritance in Man; <http://www.omim.org/>

⁴ Az asszociáció itt egy statisztikai kijelentés, ami arra vonatkozik, hogy nagyobb a valószínűsége annak, hogy a genetikai variáció valamelyen kapcsolatban áll a betegséggel, mint annak, hogy nincs köztük kapcsolat.



2. ábra. Az esszenciális és a betegség-gének közötti különbség sematikus ábrázolása. Az embrionális fejlődésben esszenciális gének által kódolt fehérjék (piros) a hálózat centrumában helyezkednek, ezek általában hub-ok. A betegségeknek inkább a periférián találhatóak

Magas vérnyomásban az első nagy genomikai vizsgálatok nem vezettek eredményre. Viszont, amikor az eredményeket a rendszerbiológia eszközeivel elemezték, több olyan anyagcsere-útvonalat azonosítottak, amelyek szerepet játszanak a vérnyomás szabályozásában, de addig jelentőségit nem ismerték fel.

GWAS és génexpressziós mérési eredmények felhasználásával, rendszerbiológiai megközeléssel azonosítottak több új Parkinson-kórhoz kapcsolható anyagcsere-útvonalat.

Új eredményeket hozott az a rendszerbiológiai vizsgálat is, amelyben 5 multifaktoriális betegség GWAS-eredményei alapján létrehozott interakciós hálózatát tárta fel. Az 5 betegség közül két neurodegeneratív betegség (Alzheimer- és Parkinson-kór), és három autoimmun betegség (szklerózis multiplex, amely egyben neurodegeneratív is, rheumatoid arthritis és T1DM) volt. Először az öt betegségre a GWAS-eredmények alapján, adatbázisok segítségével egyenként anyagcsere-útvonalakat (pathway enrichment) végeztek. Azaz megnézték, hogy a GWAS-okban azonosított gének milyen anyagcsere-útvonalakkal kapcsolódnak. Majd páronként a közös útvonalakkal rendelkező betegségeket összekötötték. Az élekhez 3 és 30 között számokat rendeltek, ahol a kisebb szám jelölte a több közös anyagcsere-útvonalat. A **3. ábrán** látható hálózatból látszik, hogy mindegyik betegségnél vannak közös anyagcsere-útvonalai. Érdekes, és kissé váratlan módon, a legerősebb kapcsolat az Alzheimer-kór és a T1DM között volt. Az eredmények több, eddig nem ismert kapcsolatot, illetve betegséghez kapcsolható útvonalat tártak fel. Ezek közül csak egyet emlíünk. A vártnak megfelelően a B-sejt és a T-sejt aktivációs útvonalak minden autoimmun betegségen szerepeltek, azonban meglepő módon Alzheimer-kórban is. Eddig az adaptív immunrendszer szerepe a betegségen nem volt ismert, bár volt né-

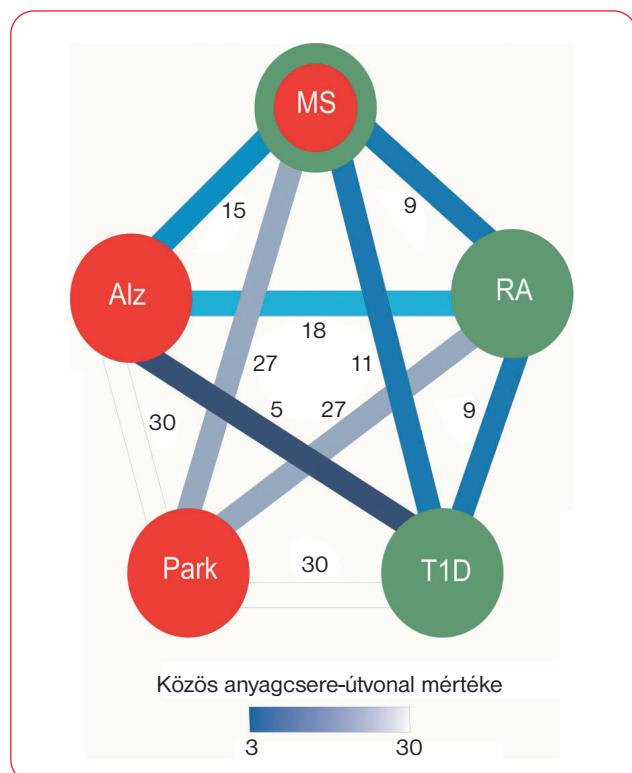
hány vizsgálat, amelyben megváltozott T-sejtválaszt tapasztaltak a betegekben. Illetve, ismert volt, hogy a gyulladáscsökkenők rendszeres használata csökkenti a betegség kialakulásának kockázatát. Az is érdekes, hogy a Parkinson-kór valamivel szorosabb kapcsolatban áll rheumatoid arthritissel és szklerózis multiplex-szel, mint Alzheimer-kórral.

A rendszerbiológia eszközeit a gyógyszerkutatásban is felhasználható. Olyan gyógyszerek, amelyek egy meghatározott célponttal rendelkeznek, sokszor javíthatják ugyan a betegség néhány hibáját, de más szomszédos, kapcsolt hálózatokat is megzavarhatnak, ami mellékhatásokhoz vezethet. A gyógyszerhatás hálózatszemléletű megközelítése alapján a legtöbb betegséget nem lehet mágikus lövedékkel (*magic bullet*) meggyógyítani, azaz olyan gyógyszerrel, amely egyetlen csomópontra hat. Erre példa a daganatok, vagy az AIDS terápiájában használt kombinált kezelések hatékonysága.

Szintén fontosak a gyógyszer-célpont-hálózatok, amelyek a forgalomban, vagy kísérleti fázisban levő gyógyszerek fehérjecélpontjait ábrázolják. Ennek elemzése alapján túlsúlyban vannak a palliatív gyógyszerek, amelyek nem közvetlenül a betegséget okozó fehérjére hatnak, hanem annak hálózati szomszédjára.

A rendszerbiológiai megközelítés alapján a racionális gyógyszerkutatásban fel kell tárni az adott betegséghöz tartozó betegséghálózatot, és elég olyan hatóanyagokat keresni, amelyek ebben a betegségmódulban okoznak detektálható változásokat. Ez jelenősen leszűkítheti a keresés térrét, és segíti a betegség diagnosztizálását. A hálózatban használható biomarkerek detektálását is, hiszen a betegség-modul komponenseinek aktivitásának változásai mutathatók a legérősebb korrelációt a betegség progressziójával.

3. ábra. 5 betegség (Alzheimer-kór (Alz), Parkinson-kór (Park), szklerózis multiplex (MS), rheumatoid arthritis (RA) és 1-es típusú cukorbetegség (T1D)) interakciós hálózata. A betegségeket összekötő élek színei, illetve a mellékül írt számok a közös anyagcsere-útvonalak mértékének rangsorát jelzik. A 3-as érték jelöli a legszorosabb, míg a 30-as a legalacsonyabb szintű rokonságot



■ Két fehérvérszín-típus, melyek az ún. adaptív immunrendszer főszereplői.

Páronkénti összefüggések től a többváltozós interakcióig

A gyakran esztétikai élményszámba menő színes interakciós gráfokat nézve, és az egyre gyarapodó élek mögötti tudásra gondolva, paradoxonnak tűnhet, hogy legalább ugyanilyen fontos az élek hiánya. Azonban az interakciós gráfokra, mint modellekre gondolva, a hálózatok ritkaságának a fontossága másról érthetővé válik, ha a gráf élsűrűségére mint a modellek egyszerűségének egy mértékére tekintünk. A faktorok többváltozós függetlenségeinek pontos reprezentálását és annak a tudásmodellezésben, induktív következetésben való felhasználását a valószínűségi gráfos modellek szolgáltatják. Az irányítatlan éleket használó Markov-hálók és az irányított éleket használó Bayes-hálók közül az utóbbi vált népszerűbbé a bioinformatikában, mivel oksági értelmezést és kiterjesztési lehetőségeket is kínál.

Többváltozós interakcióktól az oksági hálózatokig

A Bayes-hálók (BN) a valószínűségi gráfos modellek egyik alosztálya, amelyben irányított, körmentes gráfokat (*directed acyclic graph*: DAG) használunk a sokváltozós eloszlás függetlenségeinek és kvantitatív jellemzőinek bemutatására, illetve opcionálisan az eloszlást generáló oksági mechanizmusok reprezentálására is. Az értelmezés szerint a csomópontok a véletlen változókat, az élek pedig közvetlen oki ráhatást jelentenek, így definiálva a modell struktúráját. A struktúrát definiáló gráf lokális valószínűségi modellekkel van kiegészítve, nevezetesen minden csomóponthoz tartozik egy lokális modell, amely megadja az azon csomópont által reprezentált valószínűségi változó valószínűségi függését a gráfban szülőként⁶ jelenlévő valószínűségi változóktól. Ezen lokális modellek paramétereit a modell paramétereit.

A Bayes-háló modellosztályt több tudományterületen is felhasználják. A teljesség igénye nélkül ide tartozik a döntéstámogatás, a statisztikai adatelemzés, vagy éppen a biomarker kutatások. A Bayes-hálók sokoldalúsága abból a tényből következik, hogy három autonóm kutatási szintet kapcsol egybe: az oksági modellt, a valószínűségi modell függetlenségi struktúráját és a kvantitatív eloszlást, amit a **4. ábra** illusztrál. A gráfos modellek alkalmazása valószínűségi és oksági modellezésben visszavezethető az 1920-as évekig, Wright útvonal-diagramokat vizsgáló munkájáig, melyek rendszerbiológiai és genetikai alkalmazásai is nagyon széles körűek, de modern oksági kutatásokban is központi szerepet játszanak.

Hálózatok fúziója, az adat és a tudás fúziója

A nagy tömegű adatok megjelenése új korszakot nyitott a biológiában és az orvostudományban, azonban az adatok és ismeretek integrálása, az adat- és tudás-fúzió problémája továbbra is megoldatlan.

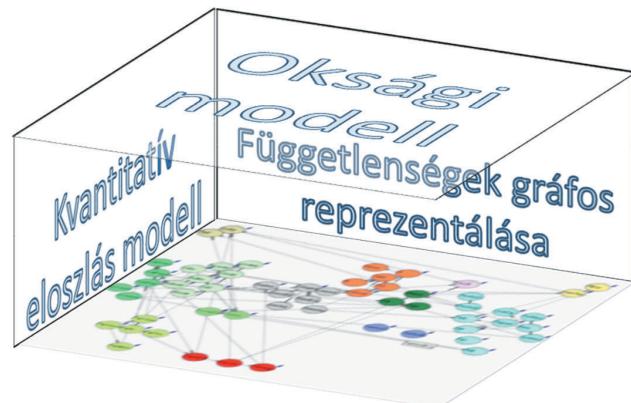
Évente kb. egymillió tudományos közlemény jelenik meg csak orvos-biológiai téma-körökben, de ez egy szűkebb területen is ezres nagyságrendet jelent. Ilyen mennyiségű cikk követése meghaladja az emberi képességek határait, pedig a heterogén ismeretek integrálása, a tudományos haladás záloga, így egyre sürgetőbben merül fel az igény arra, hogy akár egyéni szempontok szerinti szá-

⁶ Itt a szülő a csomópont, ahonnan az irányított él indul.

⁷ Szilfiumban, azaz: „a gépben” kifejezés arra a technikára utal, amikor a kísérlet nem az élő szervezetben, hanem a számítógépen, illetve számítógépes szimuláció során folyik.

⁸ Gyulladásos fehérverjejt, melynek szintje sok asztmásban magas

⁹ Allergiás megbetegedésekben fontos immunoglobulin, más néven antitest.

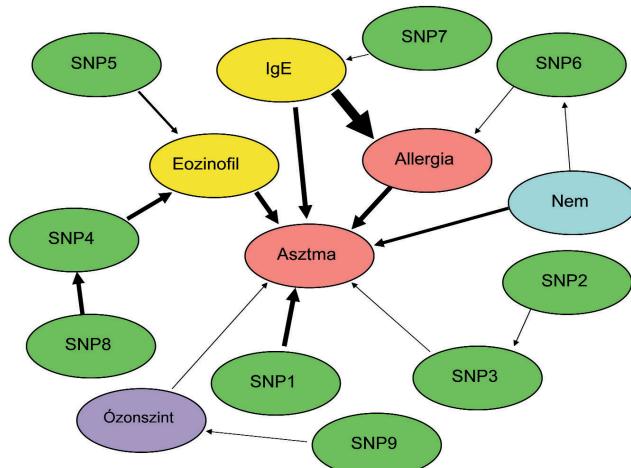


4. ábra. A Bayes-hálók nézetei: oksági, függetlenségi és parametrikus

mítási módszerek felhasználásával egyesítik ezt a rendkívül sokrétű információt. Ez kulcsfontosságú mind az egyéni megismerés gazdagítása, mind pedig a gyógyszer-innováció és a személyre szabott gyógysziszet céljainak elérése érdekében.

A komplex betegségek rendszerbiológiai vizsgálatában különösen fontosak a különböző megfigyelési szintek integrálásából származó vegyes hálózatok. Egy hálózatban szerepelhetnek például genetikai variációk (SNP-k), klinikai tünetek, környezeti tényezők, laborparaméterek stb. Ilyenkor a hálózat a különböző mérési eredményekből, bioinformatikai módszerekkel kiszámolt ok-okozati kölcsönhatásokat ábrázolhatja. Ebből megismerhetjük például, hogy melyik genetikai variáció befolyásolja közvetlenül, vagy más

5. ábra. Vegyes kölcsönhatási hálózat asztmában. A különböző jellegű csomópontokat (betegségeket, genetikai variációkat, laborparaméreket, környezeti faktorokat, egyéni jellemzőket) más-más színnel jelöltük. Az élek vastagsága arányos az összefüggés erősségevel. Látszik például, hogy az SNP1 közvetlenül befolyásolja az asztmára való hajlamot, míg az SNP2 csak az SNP3-mal kölcsönhatásban. A magas eozinofil-vagy IgE-szint is összefüggést mutat az asztmával, akárcsak az allergia. Az SNP5, vagy az SNP4 nem közvetlenül az asztmára hajlamosít, hanem befolyásolják az eozinofil-szintet és azon keresztül hatnak az asztmára. A levegő szennyezettsége (ózonszint a környezetben) szintén összefüggést mutat az asztmával. Az SNP9, amely például egy olyan útvonalon szereplő génben lehet, amely a levegőszennyezettség semlegesítéséért felel, az ózonszinten keresztül mutat összefüggést az asztmával



genetikai variációval, vagy egy környezeti tényezővel (vírusral vagy allergénnel) kölcsönhatásban a jelleg (betegség) kialakulását, vagy egy olyan laborparamétert (pl.koleszterinszintet), amely megnöveli a betegség kialakulásának esélyét (**5. ábra**).

Út a szingularitásba: adatgazdag szimuláció

Az adatok kutatásbeli szerepe több tudományterületen is megváltozott, sőt, ez a jelenség tudománytörténeti korszakhatárnak is tekinthető, amikor a XX. század második felére jellemző számítás-intenzív, szimulációs korszakot egy adat-intenzív, adatelemző korszak váltotta fel. A vizionált új kutatási paradigma központi eleme ezen nagy adattömegek léte és a hipotézismentes kutatás. Fontos felismerni azonban, hogy az adatgazdagság kiegészítője és nem kizárája a számítás-intenzív szimulációknak, sőt, az adatgazdagság és a szimuláció integrálása a hálózatkutatásnak is új szakaszát nyithatja meg, ugyanis az interakciós hálózatok bizonyos rendszerbiológiai modellezése lehetővé teszi a hálózatok dinamikai szimulációját is. Integrálásukkal egy önerősítő folyamat indulhat be, amelyben a rendszerbiológiai szimulációk adatgazdagsága növekszik, illetve az egyre jobb szimulációk eredményei maguk is a felhasználható, nagy adattömegeket gyarapítják. Ennek előjele, hogy az ismeretek gyarapodása miatt az utóbbi években egyre jobb kompromisszumok mellett lehetséges a „teljes sejt” vagy a „teljes szervrendszer” dinamikai szimulációja. A betegségek megismerését az ilyen beavatkozásokat, kísérleteket *in silico*⁷ lehetővé tevő modellek tehetik majd teljessé, amelyek gyógyszerkutatásban vagy akár egyéni terápiaválasztásban is felhasználhatóak lesznek.

Irodalom

- Barabási AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet*. 2011 Jan;12(1): 56–68.
Vidal M, Cusick ME, Barabási AL. Interactome networks and human disease. *Cell*. 2011 Mar 18;144(6): 986–98.
Barabási AL, Albert R. Emergence of scaling in random networks. *Science*. 1999 Oct 15;286(5439):509–12. PubMed PMID: 10521342.
Jeong H, Tombor B, Albert R, Oltvai ZN, Barabási AL. The large-scale organization of metabolic networks. *Nature*. 2000 Oct 5;407(6804): 651–4.
Albert R, Jeong H, Barabási AL. Error and attack tolerance of complex networks. *Nature*. 2000 Jul 27;406(6794): 378–82.
Edwards YJ, et al. Identifying consensus disease pathways in Parkinson's disease using an integrative systems biology approach. *PLoS One*. 2011 Feb 22; 6(2): e16917.
Gao S, Wang X. Predicting Type 1 Diabetes Candidate Genes using Human Protein-Protein Interaction Networks. *J Comput Sci Syst Biol*. 2009 Apr 1;2:133.
Menon R, Farina C. Shared molecular and functional frameworks among five complex human disorders: a comparative study on interactomes linked to susceptibility genes. *PLoS One*. 2011 April 21;6(4): e18660.
Binder CJ, et al. (2004) IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis. *J Clin Invest* 114: 427–437.
Taleb S, Tedgui A, Mallat Z (2010) Adaptive T cell immune responses and atherogenesis. *Curr Opin Pharmacol* 10: 197–202.)
Ludwig Von Bertalanffy: General System Theory: Foundations, Development, Applications, Penguin University Books, 1969
S. Wright: Correlation and causation, *J. of Agricultural Research*, 20, 557–585, 1921
N. Friedman: Inferring Cellular Networks Using Probabilistic Graphical Models, *Science*, 303, 5659, 799 – 805, 2004
E. E. Schadt et al.: An integrative genomics approach to infer causal associations between gene expression and disease, *Nature Genetics*, 37(7): 710–717, 2005.
R. Mourad et al: Probabilistic graphical models for genetic association studies, *Briefings in Bioinformatics*, 13, 1, 20–33, 2012.
J. Pearl: Causality: Models, Reasoning, and Inference, Cambridge University Press, 2000.
G. Bell et al.: Beyond the Data Deluge. *Science* 2009, 323(5919):1297–1298.
M. Tomita: Whole-cell simulation: a grand challenge of the 21st century, *Trends in Biotechnology* Vol.19 No.6, 2001.
J.R. Karr et al.: A whole-cell computational model predicts phenotype from genotype, *Cell*. 150(2):389–401, 2012.
V. Narang et al: Systems immunology: a survey of modeling formalisms, applications and simulation tools, *Immunol Res*, 53(1–3): 251–65, 2012.

Számunk szerzői