

Válasz ZIMÁNYI LÁSZLÓNAK

„Átfedő modulok molekuláris biológiai kölcsönhatási hálózatokban”

című MTA doktori értekezésem bírálatára

Köszönöm Zimányi Lászlónak a dolgozat alapos átolvasását, és a dolgozat kapcsán leírt pozitív véleményt. A dolgozat szokatlan **szerkezetét** és a fejezetekre történő szétválasztást a többféle témakör, biológiai megközelítés és kvantitatív eszköztár tette szükségesé. A bírálatban szereplő kérdésekre sorszámozva a következő **válaszokat** adom.

(1) A szövegben két helyen körkörös érvelés található: „elvárjuk a hálózatoktól a modulok méreteloszlásának hatványfüggvény-szerű lefutását, ezért olyan k paramétert választunk, ami biztosítja ezt a hatványfüggvény-szerű lefutást.”

Köszönöm a bírálónak, hogy felhívta a figyelmemet arra, hogy a dolgozatban 2 helyen körkörös érvelés található. A javításhoz tekintsük a két érvelés alapjaként használt definíciót (53. oldal, 1. bekezdés), és használjuk azt a k értéket, amelyekkel az első és a második modul méretének aránya a 2-höz a **lehető legközelebb** esik. Előfordulhat, hogy a 2-höz legközelebbi érték is távol van a 2-től, és így a modul méret eloszlás vége nem hatványfüggvény-szerű. Tehát az eredmény lehet a hatványfüggvénytől eltérő eloszlás.

(2) A fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatok tulajdonságai vajon megmaradnak akkor is, ha csak a membránfehérjéket vesszük számításba?

A dolgozatban használt Database of Interacting Proteins a fehérje annotációk helyett a fehérjéknek más adatbázisokban (RefSeq, UniProt, stb.) megtalálható azonosítóit tartalmazza. A UniProt adatbázis Swiss-Prot részében található 7904 élesztő (*S. cerevisiae*) fehérje közül a „membrane protein” kereső kifejezés 538 fehérjét talál meg. Ez a szám az élesztő membrán fehérjéinek számánál valószínűleg nagyobb, az érték a Gene Ontology segítségével pontosítható. Becslésem szerint az élesztő DIP fehérje-fehérje adatok közül a Gene Ontology segítségével történő membránfehérje szűrés, és a hálózati tulajdonságok elemzése egy 1 órás részletes megbeszélés után **1 fő 3 teljes munkanapi** munkájával elvégezhető. Mivel a DIP általános kölcsönhatás mérési módszerek eredményeit tartalmazza, ezért szerintem a szükséges megbeszélés központi biológiai kérdése az lehet, hogy biológiai szempontból milyen speciális hibái vannak a membránfehérjék kölcsönhatásait mérő általános módszereknek. Egy ettől eltérő lehetőség a **speciálisan membránfehérjékre** kifejlesztett fehérje-fehérje kölcsönhatás mérési módszerek eredményeinek használata. Egy ilyen módszer az MYTH (membrane based yeast two hybrid) [1].

(3) Mit tudunk a ZDS1 fehérje funkciójáról, esetleg szerkezetéről? „Mi lehet az oka, hogy éppen ennek a három funkciós modulnak a tagja, különös tekintettel a Set3C komplex modulra? Mi köze van egymáshoz a három felsorolt funkciónak?”

A fehérje neve a „zillion different screens” rövidítése. Ez arra utal, hogy többek között a sejtciklus [2, 3], a stressz és az RNS anyagcsere kapcsán sok helyen [2] felbukkant. A Protein Data Bank és az NCBI Structure felismeri a fehérje P50111 azonosítóját, de nem ad szerkezetet. Az 1.24 ábrán lévő Set3C egy hiszton deacetiláz komplex a transzkripció szabályozásában, a „Cell polarity, budding” komplex (számos Cdc fehérjével) a sejtciklus egy döntő lépésének szabályozását végzi, és a zöld színű PP2A egy foszfatáz komplex. A foszforiláció a jelátvitelben gyakori. Úgy gondolom, hogy a közös ezekben a sejtciklus során a transzkripció (Set3C, Cdc) és a jelátviteli (PP2A) információk integrálása, és így a kért ok lehet a **ZDS1 integráló szerepe a sejtciklus szabályozásában**.

(4) Figyelembe véve a kromoszóma szerveződés teljesen általános voltát, az e-gérben azonosított Hdac1 hiszton módosító fehérjéhez hasonló jelen van-e az emberben, és tartozik-e sok modulhoz?

Emberben is van Hdac1 fehérje. A DIP adatsor tartalmazza a **humán Hdac1** fehérjét, ami a dolgozat 1.26 ábráján vizsgált modulok közül **2 modulhoz tartozik**: (Aof2, Hdac1, Rcor1, Tal1) és (Hdac1, Hdac2, Tal1, Rb1). A dolgozatban használt Gene Ontology Term-Finder szerint a fehérjék legszignifikánsabb közös funkciója az első modulban a „histone deacetylation”, míg a második modulban a „fungiform papilla formation”.

(5) A dolgozat szerint a transzkripció hálózatok csúcspontjaiban lévő transzkripció faktor fehérjék egymás koncentrációját akár 6-7 szintet is tartalmazó „láncon” szabályozzák. „Ezt vajon úgy kell érteni, hogy a láncon első eleme csak a második elem transzkripcióját szabályozza, és így tovább az utolsóig, vagy akár az első az utolsóét közvetlenül is szabályozza?”

A bíráló által említett két lehetőség közül **az elsőre** gondoltam. A transzkripció faktor (TF) fehérjék hálózatában szokás „szinteket” azonosítani. Az 1. (legfelső) szinten vannak a más TF-ek által nem szabályozott fehérjék. A 2. szinten vannak azok a TF-ek, amiket csak az 1. szinten lévő TF-ek szabályoznak, és így tovább.

(6) „A 94. oldal 2.9 ábrája szerint a hálózat kutatás eredménye azt mutatja, hogy a mikroRNS-ek kapcsolaterősségének eloszlása bimodális, tehát két mikroRNS szabályozási feladatai vagy nagyon hasonlóak, vagy jól megkülönböztethetőek. „Van-e ennek magyarázata a megfelelő mikroRNS-ek szekvenciájában vagy térbeli konformációjában?”

A 2.9b ábrán látható bimodális eloszlás fő oka az, hogy a mikroRNS-ekben lévő, mRNS-eket (messenger RNS-eket) **„felismerő” 7-8bp rövid rész szekvenciák** a szekvencia hasonlóság szerint klaszterezve jól elkülönülő csoportokat adnak. Ezen túl természetesen a mikroRNS-ek térszerkezete is befolyásolhatja, hogy mik a modulok. Ennek az ellenőrzése már túlmutat a dolgozaton, mert az RNS-ek térszerkezetét a rövid felismerő szekvencia részeknél jóval hosszabb RNS tartományok határozzák meg.

Budapest, 2016. május 12.

Farkas Illés

Hivatkozott irodalom

A DOI számok a publikációkra mutató hiperlinkeket tartalmaznak.

- [1] J. Snider, et. al. Detecting interactions with membrane proteins using a membrane two-hybrid assay in yeast. Nature Protocols 5, 1281–1293 (2010)
doi:[10.1038/nprot.2010.83](https://doi.org/10.1038/nprot.2010.83).
- [2] E. Bi, J. R. Pringle. ZDS1 and ZDS2, genes whose products may regulate Cdc42p in Saccharomyces cerevisiae. Mol. Cell. Biol. 16, 5264–5275 (1996).
- [3] V. Rossio, S. Yoshida. Spatial regulation of Cdc55-PP2A by Zds1/Zds2 controls mitotic entry and mitotic exit in budding yeast. J. Cell. Biol. 193, 445–454 (2011)
doi:[10.1083/jcb.201101134](https://doi.org/10.1083/jcb.201101134).