

Az autofágia indukció eukarióta csoportok közötti összehasonlítása és egy autofágia szabályozási adatbázis összeállítása

Doktori értekezés tézisei

Biológia Doktori Iskola
vezető: Dr. Erdei Anna

Klasszikus és Molekuláris Genetika doktori program
vezető: Dr. Vellai Tibor

készítette:
Földvári-Nagy László

témavezető:
Dr. Korcsmáros Tamás, csoportvezető
Eötvös Loránd Tudományegyetem, Genetikai Tanszék
TGAC, The Genome Analysis Centre, Norwich, Egyesült Királyság

EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM
TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR
BIOLÓGIAI INTÉZET



Budapest, 2015

Bevezetés

Az autofágia kutatása a biológia nagyon gyorsan fejlődő területe. Ennek oka, hogy az autofágia számtalan alapvető életfolyamatban játszik kulcsszerepet, így pl. a sejteket érő stressz-hatásokra adott válaszokban (éhezés, oxidatív stressz stb.), a sejt homeosztázisának fenntartásában, az immunrendszer működésében, számos súlyos emberi betegségben (neurodegeneratív betegségek, rák, cukorbetegség stb.) valamint az élethossz szabályozásában. Éppen ezért nagy jelentőségű lenne, ha képesek volnánk az autofágia folyamatába kontrolláltan beavatkozni. Ehhez azonban az autofágia működésének és főként szabályozásának sokkal alaposabb ismeretére volna szükségünk. Bár óriási ismeretanyag halmozódott fel ezidáig, mégis összességében kevésbé feltárt terület az autofágia szabályozásának, illetve annak a sejtek jelátviteli hálózatában való elhelyezkedésének kérdése.

Doktori munkám során az autofágia szabályozásának vizsgálatával és a szabályozás kutatásának elősegítésével foglalkoztam. Az autofágia szabályozásának tanulmányozását evolúciósan közeli és távoli fajok autofágia szabályozásának összehasonlításával, az azonosságok és eltérések feltárásával végeztem. Az előbbieken túl, egy átfogó, az autofágia működésével és szabályozásával kapcsolatban a jelenleg elérhető minél teljesebb információt felölelő autofágia szabályozási kapcsolati hálózat létrehozásában vettem részt az Eötvös Loránd Tudományegyetem Genetikai Tanszékén működő NetBiol hálózatbiológiai csoportban. A létrehozott adatbázis lehetővé teszi autofágiával kapcsolatos elméletek kidolgozását és ellenőrzését, illetve segíti kísérletek tervezését és eredményeik értelmezését.

Autofágia az egysejtűek körében

Az elmúlt évtizedekben hatalmas információmennyiség gyűlt össze az autofágiáról az élesztő és többsejtű eukarióták esetében. Az utóbbi években azonban egyre nagyobb számú publikáció jelent meg az egysejtűek körében végzett kutatásokról. Számos fajban azonosítottak élesztő autofágia fehérje ortológokat. A munkák legnagyobb része parazita egysejtűekre fókuszált. Az autofágia kulcsfontosságúnak bizonyult ezen szervezetek életciklusában.

Az autofágia indukció szorosan kapcsolódik a metabolikus stresszhez (éhezéshez) az *Unikonta* (*Amoebozoa*, *Fungi*, *Metazoa*) csoport esetében. Az éhezés, valamennyi eddig vizsgált *Unikonta* fajban aktiválja az autofágiát, amit a TOR kináz közvetíti az autofágia felé az Atg1/ULK1 autofágia indukciós komplex gátlásával. Az indukciós folyamat az *Unikonta*-ban részleteiben ismert. Ezzel szemben csak nagyon korlátozott és ellentmondásos eredmények állnak rendelkezésre az éhezés és a TOR

autofágia indukcióban betöltött szerepéről a nem *Unikonta* egysejtűek esetében.

Több fajban sikerült valószínű autofagoszómákat kimutatni, az Atg8 fehérjével való jelölődésük azonban nem mindig volt igazolható. Számos esetben nem sikerült az autofágiát indukálni TOR gátlásával és éhezéssel. Mindezek alapján látható, hogy az éhezés hatására bekövetkező autofágia indukcióról nem csak meglehetősen kevés információval rendelkezünk a nem *Unikonta* egysejtűek körében, de azok igen ellentmondásosak is.

A közelmúltban több átfogó munka zajlott, amelyek keretében bioinformatikai módszerekkel igyekeztek azonosítani és elsző Atg homológokat egysejtűek genomjában. Egyetlen korábbi kutatás sem alkalmazott párhuzamosan két eltérő algoritmust használó elemző módszert, továbbá nem fókuszált az indukció kérdésére és vizsgálta az autofágia-indukciós komplex különbségeit az *Unikonta* és nem *Unikonta* egysejtűek között.

Autofágia szabályozása

Az autofágia felfedezése óta a szabályozásáról való tudásunk jelentősen bővült. Az autofágia legfontosabb poszt-transzlációs szabályozói jól ismertek, a transzkripcionális és poszt-transzkripcionális szabályozókhoz képest, amelyekről jelenleg csak korlátozott információ áll rendelkezésünkre. Mind az elégtelen, mind a hiperaktív autofágia veszélyeztetheti a túlélést. Mindezek miatt az autofágia kiemelkedő fontosságú és nagy orvosi jelentőséggel bír. Az autofágia több mint 30 indukáló és végrehajtó fehérje komplex együttműködése, ami a különböző szabályozási szintek szigorú és precíz ellenőrzése alatt kell, hogy álljon.

A szabályozók azonosításának szükségességét támasztja alá, hogy az autofágia ígéretes terápiás célpontnak tűnik számos kórkép, különösen a rák és a neurodegeneratív betegségek esetében. Mivel az autofágiának kettős szerepe van a rákban, a terápiáknak specifikusnak és környezetfüggőnek kell lennie. Az első lépés, ha az autofágia szabályozást, mint rendszert vizsgáljuk, hogy össze kell gyűjteni valamennyi hozzáférhető információt a szabályozási szintekről. Ezen tudástömeg egyes elemei jelenleg is elérhetőek igen nagyszámú tudományos cikkben és különféle bioinformatikai – fehérje-fehérje interakciós, transzkripciós vagy poszt-transzkripcionális szabályozási – adatbázisokban. Egy integrált, megfelelően összeállított interakciós hálózat lehetőséget ad 1) a szabályozás valamennyi szintjét átfogó visszacsatolási körök feltérképezésére; 2) a szövet-, fiziológiai állapot, betegség-, gyógyszerhatás- vagy éppen nemtől függő eltérések feltárására; 3) különböző matematikai eszközök felhasználásával felállított modellek kísérletes tesztelésére.

Korábban nem volt elérhető olyan, autofágiához kapcsolódó bioinformatikai adatbázis, amelyik teljeskörűen összegyűjtötte volna a hozzáférhető adatokat az irodalomból, a fehérje-fehérje interakciós adatbázisokból, kiegészítve jószolt kapcsolatokkal, és amelyik tartalmazza a szabályozás különböző szintjeit. Éppen ez a hiány indított minket arra, hogy kifejlesszünk egy integrált autofágia szabályozási adatbázist, az *Autophagy Regulatory Network*-öt (ARN; <http://autophagy-regulation.org>).

Célkitűzések

Kiinduló célunk az autofágia szabályozásának rendszerszintű tanulmányozása volt. Munkánk során ezt a célt két úton indulva kívántuk megvalósítani. Egyrészt azt tűztük ki célul, hogy megvizsgáljuk a sokat tanulmányozott modellszervezetek (és az ember) valamint az evolúciósan távoli egysejtű szervezetek autofágia működésének különbségeit és hasonlóságait, hogy a homológiák és analógiák felhasználásával tágabb összefüggéseiben vizsgálhassuk az autofágia szabályozás kérdését. Másrészt elhatároztuk, hogy az autofágia működésével és szabályozásával kapcsolatos hozzáférhető adatokat minél teljesebben összegyűjtve, egy valamennyi szabályozási szintet átfogó, rendszerszintű elemzéseket lehetővé tevő adatbázist hozunk létre. Céljaink szerint ez az adatbázis lehetővé tenné az autofágia szabályozás részletesebb feltérképezését, újabb szabályozási pontok feltárását. Az adatbázis lehetőséget ad továbbá a kísérletek pontosabb és hatékonyabb megtervezésére valamint megkönnyíti a kapott eredmények értelmezését.

Az autofágia folyamatának és szabályozásának pontosabb megértése érdekében az alábbi célokat tűztük ki:

1. Az eukarióta egysejtűek összehasonlító vizsgálatával kapcsolatban az alábbi vizsgálatok elvégzését tűztük ki célul:
 - Autofágia fehérjék jelenlétének vizsgálata: mennyire tekinthető általánosnak az eukarióta egysejtűek körében az autofágia, azaz megtalálhatóak-e az ismert (sarjadzó élesztő) autofágia fehérjék ortológjai bennük. Választott módszer: szekvencia-hasonlósági elemzések (BLAST, HMMER).
 - Az autofágia kulcslépésének, az indukciónak a vizsgálata. Választott módszer: szakirodalom kutatása.
 - Az *Unikonta* fajokban általános TOR–Atg1/ULK1-komplex útvonalon történő indukciótól való esetleges eltérések tanulmányozása. Választott módszer: szekvencia-hasonlósági elemzések (BLAST, HMMER).
 - A nem *Unikonta* egysejtűek esetében az Atg1-független autofágia indukciós lehetőségek felderítése. Választott módszerek:

szekvencia-hasonlósági elemzések (BLAST, HMMER), foszforilációs célszekvenciák és expressziós mintázatok elemzése.

2. Az autofágia szabályozási hálózatát felölelő adatbázis elkészítéséhez az alábbi lépések elvégzését tűztük ki célul:
 - Az autofágia folyamat fehérjéinek egymással és más – főként szabályozó – fehérjékkel való kísérletesen igazolt kapcsolatainak összegyűjtése a szakirodalomból, meghatározott protokoll szerint végzett kézi gyűjtéssel.
 - Az autofágia fehérjék és az azokat szabályozó fehérjéket szabályozó fehérjék, transzkripciós faktorok és miRNS-ek adatbázisának összeállítása. Az információk forrása: más kapcsolati adatbázisok valamint jóslások.
 - A teljes adatbázis összekapcsolása a korábban kifejlesztett Signalink 2 jelátviteli útvonal adatbázissal, amely hét fő jelátviteli útvonal (RTK, TGFB/TGF- β , WNT, Hedgehog, JAK/STAT, Notch, NHR) kézzel gyűjtött fehérje-fehérje kapcsolati adatait tartalmazó adatbázis.
 - Egy webes adatforrás-honlap létrehozása, amelyen keresztül felhasználóbarát felületen lehet lekérdezni, vagy akár letölteni a felhasználó igényei szerint testreszabott adatokat.

Módszerek

Unikonta és nem Unikonta összehasonlító vizsgálatok

Az egysejtűekkel kapcsolatos vizsgálatok során 40, nem *Unikonta* egysejtű faj genomját tanulmányoztuk. Az NCBI Genome adatbázisából kizárólag azokat az eukarióta, nem *Unikonta* egysejtű fajokat választottuk ki, amelyek teljesen megszekvenált genommal rendelkeztek az NCBI Genome adatbázis 2013. decemberi állapotja alapján.

Az egymáshoz hasonló fehérjeszekvenciák keresését a BLAST (heurisztikus algoritmuson, helyi szekvencia-illesztések) és a HMMER (valószínűségi módszerek, rejtett Markov modellek) alkalmazásokkal végeztük.

A szekvencia-keresések során általános kereső-szekvenciaként az élesztő fehérje szekvenciákat használtuk (*Saccharomyces Genome Database*). További keresőszekvenciák forrásai: *Dictyostelium discoideum*: dictyBASE; *Caenorhabditis elegans*: Wormbase; *Drosophila melanogaster*: Flybase; emberi fehérje szekvenciák: Ensembl.

Az expressziós adatok forrásaként az EuPathDB adatbázist használtuk, ami kórokozó egysejtűek interneten elérhető genomikai és funkcionális genomikai adatbázisainak gyűjteménye. Az irodalomban szokásos módon

akkor tekintettünk egy expressziós mintázatot differenciálisnak, ha két életciklus fázis között legalább kétszeres eltérést találtunk (ez alatt konstansnak tekintettük).

Autofágia szabályozási adatbázis

Kifejlesztettünk egy többrétegű adatbázis-struktúrát, hogy hatékonyan integrálhassuk az autofágia különböző szabályozási szintjeit külső adatbázisokból. A hálózat központi részét az autofágia fehérjék és kézzel gyűjtött fehérje-fehérje kapcsolatok alkotják.

A fehérje-fehérje kapcsolati adatok kézi gyűjtése

A kézi gyűjtéshez a kiindulópontot összefoglaló cikkek jelentették. Először minden egyes összefoglaló cikkben említett fehérje-fehérje kapcsolatot összegyűjtöttem. A következő lépésben felkutattam az eredeti cikket, amelyik elsőként írta le kísérletesen igazolva az adott kapcsolat létezését. Az összefoglaló cikkeken kívül használtam az iHOP és Chilibot webes alkalmazásokat. A kézi gyűjtés során összegyűjtöttem a központi autofágia fehérjék egymás közötti valamint a központi autofágia fehérjék és azok szabályozó fehérjéi közötti kapcsolatokat. Nagyon szigorúan ellenőrizve csak kísérletesen igazolt és kizárólag humán-humán kapcsolatok kerültek gyűjtésre.

Az Autophagy Regulatory Network felépítése

Az ARN a kézi gyűjtésű adatok mellett az autofágia fehérjékre és szabályozóikra (fehérjék, transzkripciós faktorok, miRNS-ek) vonatkozó importált és jósolt kapcsolati adatokat is tartalmaz. Az ARN-ben az egyes szabályozási rétegek hagymaszerű struktúrában épülnek egymásra.

Az első réteget az autofágia közvetlen fehérje szabályozói jelentik. A második réteg *in silico* módszerekkel jósolt, feltételezett szabályozó fehérjéket tartalmaz. A harmadik szabályozási réteg transzkripciós faktorokat, valamint a közöttük levő fehérje-fehérje kapcsolatokat tartalmazza (kézi gyűjtés, importált kapcsolatok). A negyedik rétegbe miRNS-mRNS kapcsolatokat importáltunk. Az ötödik réteg tartalmazza a miRNS-ek transzkripcionális szabályozóit (importált adatok). Ezután összekötöttük az eddigi rétegeket a jelátviteli útvonalakkal (Signalink 2). Végül, valamennyi eddigi fehérjére vonatkozóan további fehérje-fehérje kapcsolatokat jósoltunk, illetve adtunk hozzá (kapcsolati adatbázisokból importált adatok).

Valamennyi adatbázisból integráltuk a hozzáférhető megbízhatósági adatokat is. Ugyanakkor szemantikus hasonlósági mérőszámot is számoltunk minden fehérjepár *Gene Ontology Biological Processes* tulajdonságai között.

Minden egyes fehérje esetében betegségekkel és rákkal kapcsolatos információkat is megadtunk (GAD, OMIM és COSMIC adatbázisok).

Eredmények (tézisek)

A nem *Unikonta* egysejtűek autofágia indukciójának vizsgálatával kapcsolatos eredményeim

A disszertációban az autofágia szabályozását vizsgáltam bioinformatikai módszerekkel.

A munkám első felében 40 nem *Unikonta* eukarióta egysejtű faj genomjában vizsgáltam 33 autofágia fehérje és 3 autofágia szabályozó kináz jelenlétét szekvencia-hasonlósági keresésekkel. Megállapítottam, hogy valamennyi vizsgált faj rendelkezik autofágia fehérjékkel, de egyetlen esetben sem sikerült valamennyi élesztő fehérje ortológot megtalálni.

A disszertációm első felében bemutatott új tudományos eredmények a következők:

1. Rámutattam, hogy az Atg1 fehérje és az Atg1-komplex többi tagja (Atg13, Atg17, Atg29, Atg31) nem találhatóak meg a vizsgált nem *Unikonta* egysejtűekben.
2. Kimutattam, hogy a más publikációkban Atg1 ortológként azonosított fehérjék nem tekinthetők megfelelően megalapozottan Atg1 ortológoknak, mivel a kináz-doménon kívüli szekvencia-hasonlóság teljes hiánya miatt nagy valószínűséggel nem rendelkeznek az „Atg1 funkció” betöltéséhez szükséges fehérje régiókkal.
3. Bemutattam, hogy az Atg1/ULK1 indukciós komplextől független módokon is elképzelhető a nem *Unikonta* egysejtűekben az autofágia indukciója.

A 40 egysejtű faj fele esetében sikerült azonosítani Atg6/Beclin1 ortológokat, így ezen fajoknál lehetséges az autofágia poszttranszlációs szabályozása.

Bemutattam, hogy lehetséges az autofágia indukciója a nem *Unikonta* egysejtűekben az Atg1-komplex esetleges hiányában is: *Trypanosoma brucei*-ben az autofágia pusztán transzkripcionális szinten szabályozódhat a kulcsfehérjék differenciális expresszióján keresztül.

A disszertációban kapott eredmények rámutatnak arra, hogy az autofágia az eukarióták kialakulásának közvetlen közelében jelenhetett meg. Továbbá az autofágia metabolikus stressz általi indukciós szabályozása a nem *Unikonta* egysejtűekben valószínűleg nem az eddig ismert konvencionális úton működik. Ennek a kórokozó egysejtűek esetében van különösen nagy jelentősége, mivel a legtöbb egysejtű parazita

életciklusában létfontosságú az autofágia. Ha specifikusan befolyásolni tudjuk ezen fajokban az autofágiát – az emberi autofágia szabályozási folyamatok megzavarása nélkül – akkor új eszközünk lenne a korokozók elleni védekezésben.

Az autofágia szabályozási adatbázissal kapcsolatos eredményeim

Az autofágia főbb poszt-transzlációs szabályozói jól ismertek, bár átfogó összefoglalásuk nem történt meg. Az autofágia precíz szabályozásához további, transzkripcionális és poszt-transzkripcionális szabályozókra is szükség van, de ezek csak különböző adatbázisokban lelhetőek fel. Az autofágiával kapcsolatos rendszerszintű információk hiányára reagálva az irodalmi adatok kézi gyűjtésével és külső adatforrások integrálásával létrehoztunk egy átfogó autofágia adatbázist. Kifejlesztettünk egy on-line adatforrást, az *Autophagy Regulatory Network*-öt (ARN, <http://autophagy-regulation.org/>), amely egy átfogó, rendszerszintű autofágia adatbázis az autofágiával kapcsolatos kutatások támogatására.

A disszertációm második felében bemutatott új tudományos eredmények a következők:

1. Létrehoztunk egy autofágia szabályozási adatbázist, az *Autophagy Regulatory Network*-öt (ARN), amely tartalmazza az autofágia fehérjéket, azok poszt-transzlációs, transzkripciós és poszt-transzkripciós szabályozóit valamint ezek egymás közötti, ill. jelátviteli útvonalakhoz való kapcsolataikat. (Az ARN kézzel gyűjtött, jósolt valamint 23 külső forrásból integrált adatokat tartalmaz, összesen 6 262 fehérjét, 325 miRNS-t és 132 159 kapcsolatot.)
2. Bemutattam, hogy az ARN több autofágia fehérjét, autofágia szabályozót és közöttük levő kapcsolatot tartalmaz, mint más általános vagy autofágia specifikus fehérje-fehérje kapcsolati adatbázisok. Így jelenleg az ARN a legátfogóbb és legrészletesebb autofágia specifikus fehérje-fehérje (és fehérje-miRNS) kapcsolati adatbázis.

Az ARN lehetőséget teremt az autofágiával, különösen annak szabályozásával kapcsolatos kísérletek célzottabb megtervezésére, valamint a kísérleti eredmények hatékonyabb értelmezésére. Az ARN segítségével további autofágia szabályozó transzkripciós faktorok, miRNS-ek és jelátviteli utak azonosítására nyílik lehetőség. Újabb autofágia szabályozók fontosak lehetnek a rákkal és a neurodegeneratív betegségekkel kapcsolatos farmakológiai kutatásokban.

Következtetések

A 40 nem Unikonta egysejtű faj genomjának intenzív analízise alapján azt feltételezhetjük, hogy a metabolikus stressz általi autofágia indukciós szabályozás, nem működik az *Unikonta*-nál jól ismert konvencionális úton. További vizsgálatok szükségesek a nem *Unikonta* egysejtűek körében a TOR autofágia indukcióban betöltött szerepének tisztázására. Hasonlóan tisztázandó egy esetleges Atg1 független autofágia szabályozás lehetősége is. Az *Unikonta* fajokban megismert metabolikus stressz indukciós útvonal esetleges hiányában más, transzkripcionális vagy posztranszlációs szabályozási módok vehetnek részt az autofágia szabályozásában. Rámutattam, hogy egyes autofágia gének differenciális expressziója egy reálisan lehetséges módja az autofágia szabályozásának. Továbbá az Atg6/Beclin1 fehérjén keresztül más szignalizációs útvonalak is szerepet játszhatnak az autofágia szabályozásában.

Nem konvencionális autofágia indukciós útvonalak feltérképezése – különösen parazita egysejtűek esetében – lehetőséget teremtene kórokozó-specifikus gyógyszerek kifejlesztésére. Számos kórokozó és élősködő organizmus ellen léteznek már gyógyszerek, amelyek eredményessége éppen a gazdaszervezetre és parazitára gyakorolt eltérő hatásukon alapul. A kórokozó egysejtűek autofágiájának befolyásolása az emberi autofágia szabályozási folyamatoknak a megzavarása nélkül, komoly orvosi jelentőséggel bírna.

Az *Autophagy Regulatory Network* (ARN) egy új és átfogó bioinformatikai alkalmazás, ami az autofágia szabályozására fókuszál. Az ARN új lehetőségeket nyit meg a kísérletes és *in silico* autofágia-kutatás területén mind kisléptékű, mind rendszerszintű vizsgálatok esetén. Az ARN weboldalán (<http://autophagy-regulation.org/>) az autofágia lehetséges poszt-transzlációs, transzkripcionális és poszt-transzkripcionális szabályozói is könnyen tanulmányozhatóak. Az orvosi jelentőség kihangsúlyozására betegségekkel és rákkal kapcsolatos információk is szerepelnek az egyes fehérjéknél. Az érintett kutatók munkáját segítő az ARN adatbázis több különböző formátumban is letölthető egyben vagy a felhasználó által szűrt tartalommal. Az ARN egy hiánypótló, integráló alkalmazás, amely – reményeink szerint – lehetővé teszi az autofágiával kapcsolatos kutatások számára a jelenleg már hozzáférhető adatok könnyebb és hatékonyabb elemzését, új irányokat mutathat jövőbeli kutatási projektek számára és elősegítheti az autofágiával kapcsolatos orvosi kutatásokat is.

Saját publikációk jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. Türei D.*, **Földvári-Nagy L.***, Fazekas D., Módos D., Kubisch J., Kadlecsek T., Demeter A., Lenti K., Csermely P., Vellai T., Korcsmáros T. (2015) Autophagy Regulatory Network – a systems-level bioinformatics resource for studying the mechanism and regulation of autophagy *Autophagy 11:1*, 155--165; January 2015
IF: 11,753
2. **Földvári-Nagy L.**, Ari E., Csermely P., Korcsmáros T., Vellai T. (2014) Starvation-response may not involve Atg1-dependent autophagy induction in non-unikont parasites *Scientific Reports 2014 Jul 25;4:5829*
IF: 5,578
3. Kubisch J., Türei D., **Földvári-Nagy L.**, Dunai Zs. A., Zsákai L., Varga M., Vellai T., Csermely P., Korcsmáros T. (2013) Complex regulation of autophagy in cancer - integrated approaches to discover the networks that hold a double-edged sword. *Seminars in Cancer Biology 23 (2013) 252–261*
IF: 9,143 **Független idézetek száma:** 17

A disszertációhoz közvetlenül nem kapcsolódó közlemények

1. Türei D., Papp D., Fazekas D., **Földvári-Nagy L.**, Módos D., Lenti K., Csermely P., Korcsmáros T. (2013) NRF2-ome, an integrated web resource to discover protein interaction and regulatory networks of NRF2. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2013, Article ID 737591, 9 pages. PMID: 23710289*
IF: 3,363 **Független idézetek száma:** 7
2. Papp D., Lenti K., Módos D., Fazekas D., Dúl Z., Türei D., **Földvári-Nagy L.**, Nussinov R., Csermely P., Korcsmáros T. (2012) The NRF2-related interactome and regulome contain multifunctional proteins and fine-tuned autoregulatory loops. *FEBS Letters 586 (2012) 1795–1802. PMID: 22641035*
IF: 3,582 **Független idézetek száma:** 22

Könyvfejezet

1. Pálffy M., **Földvári-Nagy L.**, Módos D., Lenti K., Korcsmáros T. (2013) Reconstruction and Comparison of Cellular Signaling Pathway Resources for the Systems-level Analysis of Cross-Talks in Aleš Prokop, Béla Csukás (eds.) Systems Biology DOI 10.1007/978-94-007-6803-1_16, Springer Science+Business Media Dordrecht 2013

Konferencia absztrakt

1. **Földvári-Nagy L.**, Türei D., Papp D., Fazekas D., Módos D., Csermely P., Korcsmáros T., Lenti K. (2013) NRF2-OME – a novel resource for the anti-oxidant response field to facilitate systems-level analysis and experiment design in Proceedings of the Fifth International Scientific Conference "Actual problems of biology, nanotechnology and medicine" Rostov-on-Don, 3-5 october 2013, Rostov-on-Don, ISBN 978-5-9275-1144-0

Poszter

1. Türei D.*, **Földvári-Nagy L.***, Gul L.*, Fazekas D., Módos D., Kubisch J., Kadlecsek T., Demeter A., Lenti K., Csermely P., Vellai T., Korcsmáros T. Autophagy Regulatory Network A general resource and its application to analyze bacterial autophagy modulation. RECOMB/ISCB Conference on Regulatory & Systems Genomics, 9-14 November, 2014, San Diego, USA
<http://www.iscb.org/recomb-regsystgen2014-program/2014-posters/recomb-regsystgen2014-system-biology-posters>

Összesített publikációs adatok

Impakt faktor: 33,419

Független idézetek száma: 46

5 tudományos közlemény, 1 könyvfejezet, 1 konferencia absztrakt, 1 poszter