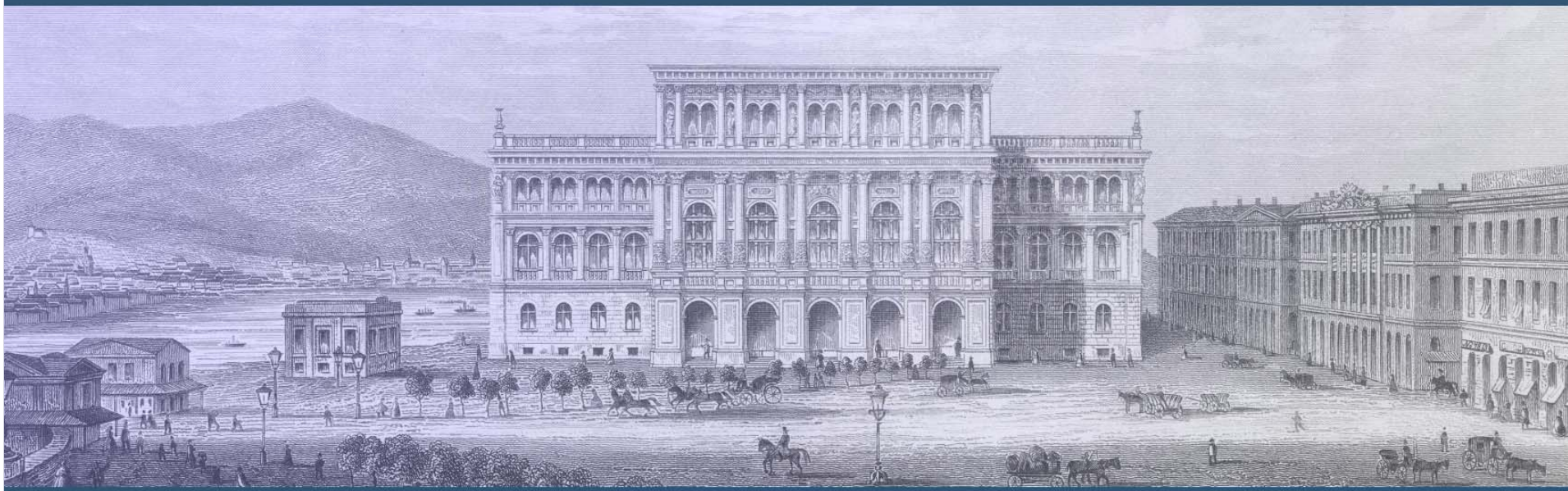


MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA



Javasolt székfoglalási szabályok:

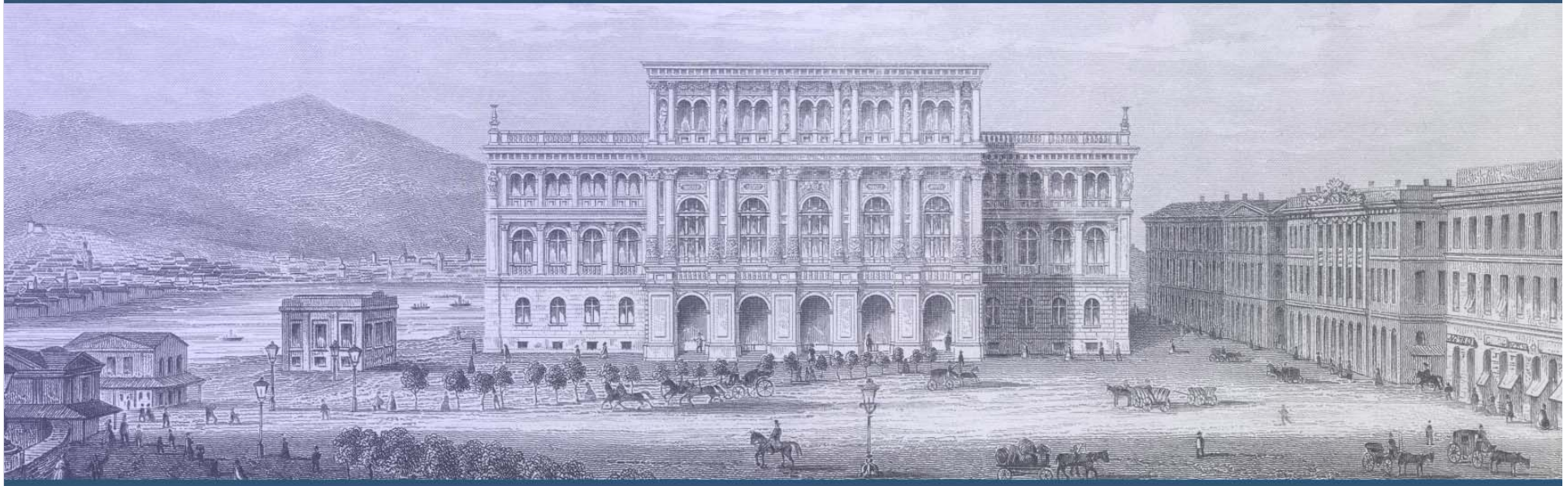
- ne hagyjanak ki a sorokban helyeket
- a fiatalabbak üljenek a sorok szélére, és engedjék át helyüket az idősebbeknek

SZÉKFOGLALÓ ELŐADÁS

Köszönöm! Csermely Péter



MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA



SZÉKFOGLALÓ ELŐADÁS



Hálózatok tanulási és döntéshozatali mechanizmusai

Csermely Péter

LINK-csoport, Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani,
Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet
(linkgroup.hu, csermelynet@gmail.com)



1. Mik a hálózatok? Hogyan tanulnak és hogyan hoznak döntéseket?

2. Néhány szó a bölcsességről



Mik a hálózatok? (definíció)

1. nódusok: azonos identitású rendszerelemek
(azért egyformák a nódusok, mert az ember „kategóriaképző állat”)

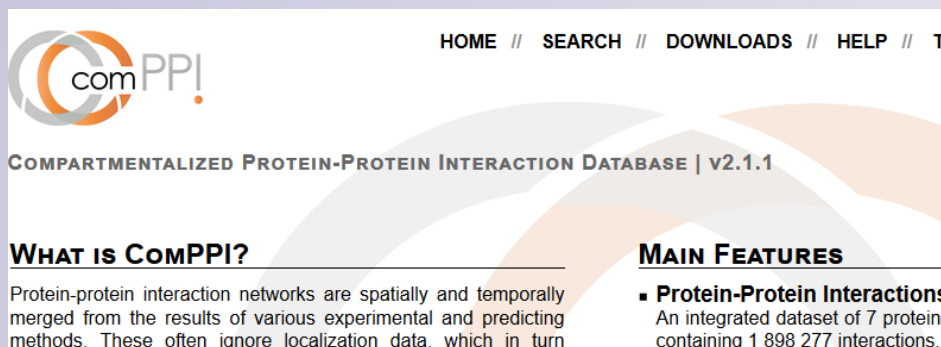
2. élek: súly, irány, előjel, „színes” élek
(a definíció/adat MINDEN – a hálózatos technika semmi...)

elképesztő mértékű adatvesztés:

csak azt érdemes hálózatosan vizsgálni, amiről
igen megalapozott, részletes háttértudásunk van



Saját hozzájárulásunk az adatokhoz I.



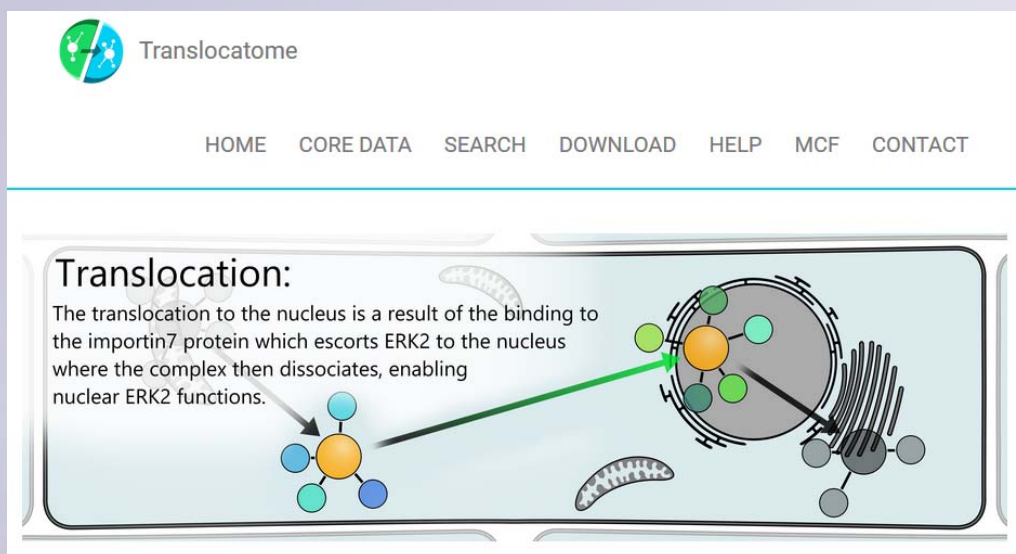
**Nucleic Acid Res.
43, D845-D893**

~150 ezer fehérje kompartmentalizált kölcsönhatási hálózata:

- **hibás kapcsolatok kiszűrése** (pl. egyik fehérje a sejtmagban van, a másik pedig a citoszolban...)
- **a szomszédokból jóslt új funkciók új lokalizációkban** (pl. mitokondriális enoíl-CoA-hidratáz/krotonáz a citoplazma apoptózisában)



Saját hozzájárulásunk az adatokhoz II.

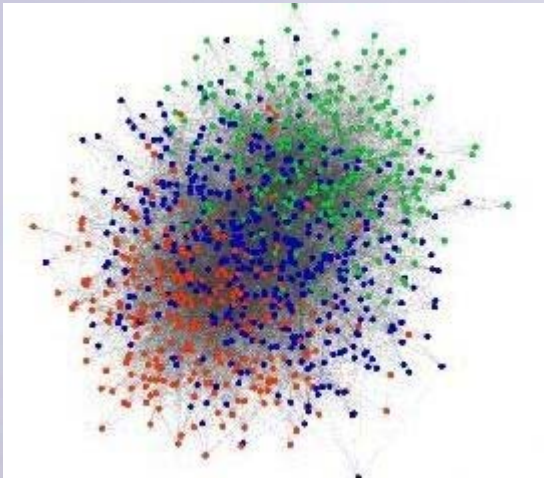


**Nucleic Acid Res.
47, D495-D505**

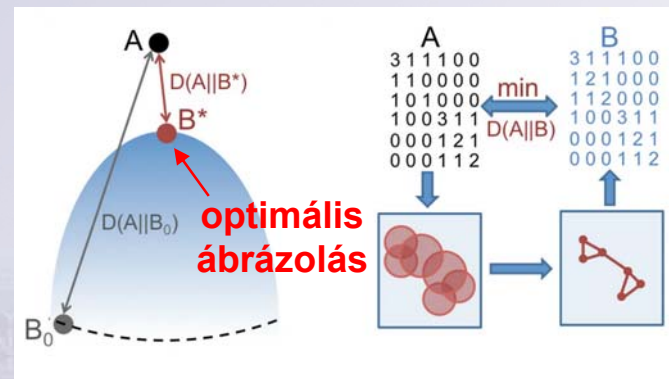
- ~10 ezer humán fehérje transzlokációs valószínűsége**
213 biztosan és 139 sehogyan sem transzlokálódó fehérje alapján
- **1133 magas valószínűséggel transzlokálódó fehérje**
 - **3268 alacsony valószínűséggel transzlokálódó fehérje**



A hálózatok láthatóvá teszik az adatokat -- vagy sem... I.



modellhálózat, 3 modul
hagyományos ábrázolás
adatveszteség 37%



Kovács
István

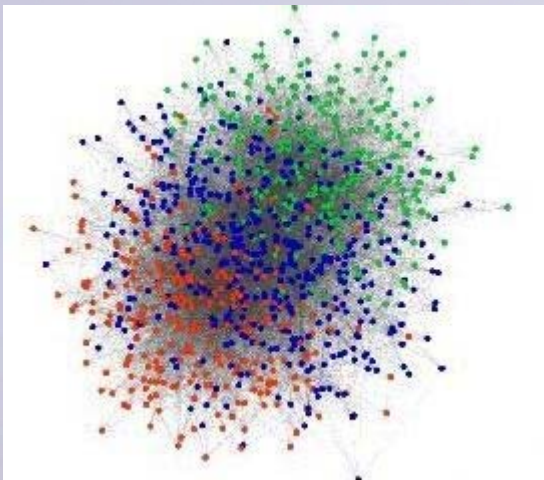
az **optimális ábrázolás** megkeresése

- nódus nem pont $\rightarrow$ eloszlásfüggvény
- Kullback-Leibler relatív entrópia minimum

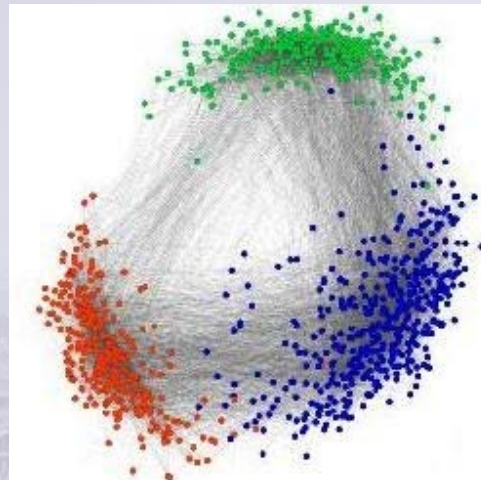
Sci. Rep. 5, 13786



A hálózatok láthatóvá teszik az adatokat -- vagy sem... I.



modellhálózat, 3 modul
hagyományos ábrázolás
adatveszteség 37%



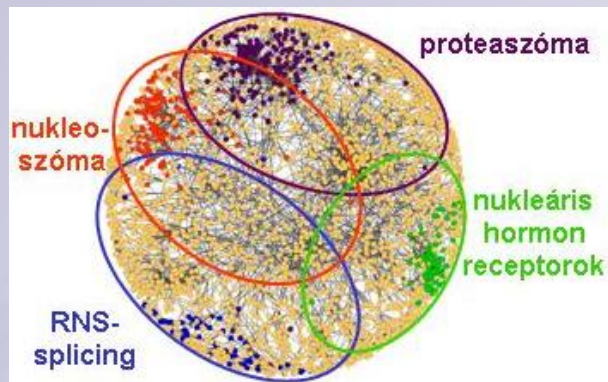
entrópia-optimalizált ábrázolás
adatveszteség 8%
<http://apps.cytoscape.org/apps/entoptlayout>

Bioinformatics
35, 4490-4492

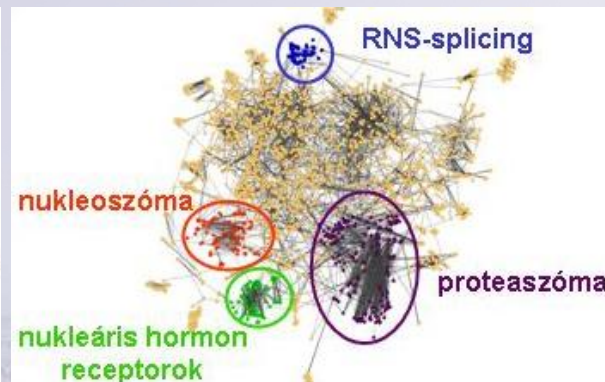
6000 letöltés
2019 óta



A hálózatok láthatóvá teszik az adatokat -- vagy sem... II.



humán interaktóm
hagyományos ábrázolás
adatveszteség 30%



humán interaktóm
entrópia-optimalizált ábrázolás
adatveszteség 8%

<http://apps.cytoscape.org/apps/entoptlayout>

Bioinformatics
35, 4490-4492

6000 letöltés
2019 óta



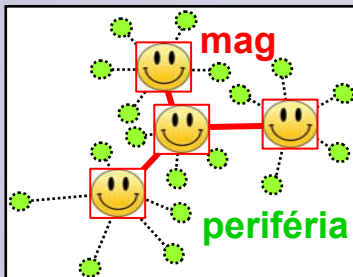
Hogyan lehet jó döntéseket hozni?



Hogyan lehet jó döntéseket hozni?

Három indító megjegyzés

1. Hálózat = **mag** + **periféria**



a **mag** evolúciósan
konzervált, elzárt;
a **periféria** innováció
forrása (a szociális
nyomástól szabad híd
a külvilág felé)

2. A komplex rendszerek meglepően kevés attraktort alkotnak



Stuart
Kauffman



John
Hopfield

ez a kevés attraktor
tanulásra elmélyül

3. Az attraktorokat a hálózat **magja** kódolja



Réka
Albert

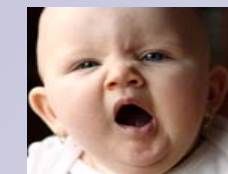


Atsushi
Mochizuki

az attraktorokat a
hálózat erősen össze-
kötött komponense
(magja) kódolja

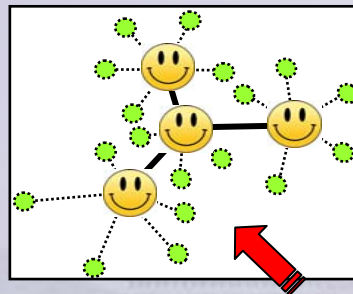


A hálózatos döntéshozatal két módja

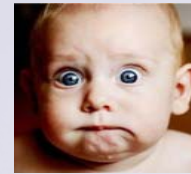


szokványos
információ

A mag
véleményformálói
egyetértenek

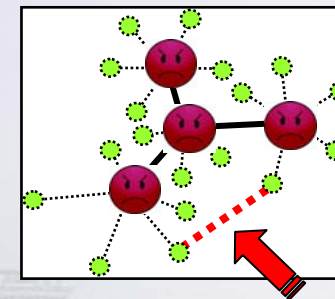


gyors és
erős válasz



nagyon új
információ

A véleményformálók
nem értenek egyet



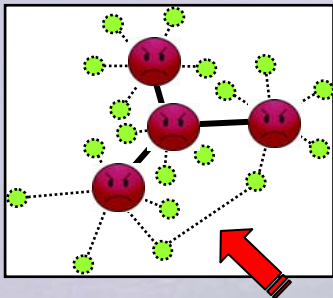
az egész közösség
egyeztetését igénylő
lassú (demokratikus) válasz

Csermely BioEssays 40, 201700150
Magyar Tudomány 179, 615

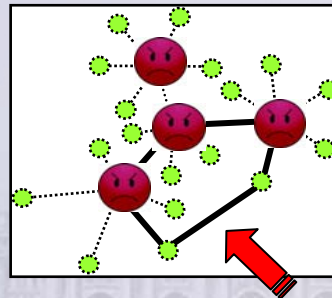


A hálózatos innováció a legtöbbször a periferiáról jön!

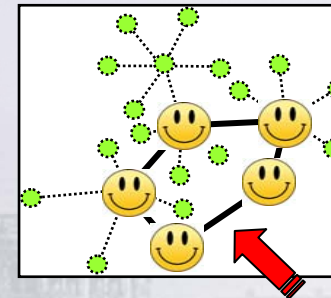
1. A periféria
távoli nódusai
összekötődnek



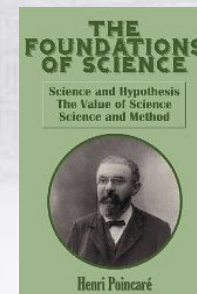
2. A kapcsolat
köztük erősebbé
válík (Hebb-szabály)



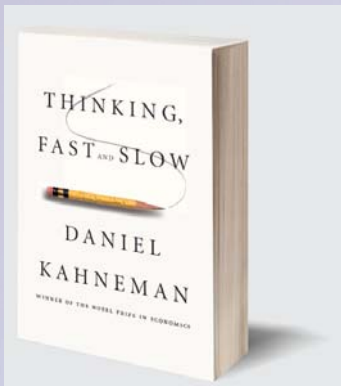
3. Új mag alakul ki
kódolva az új
választ (attraktort)



A korábban egymástól távoli nódusok (a periféria!)
összekötése ad kreatív megoldásokat (Poincaré 1913)



Ez a döntési forma általános



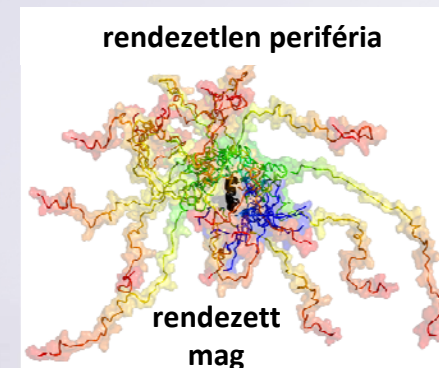
Mit döntünk?

- a.) ismert helyzet
„reflexek” döntenek
- b.) nem ismert helyzet
„wisdom of the crowd”



Hol vagyunk?

- a.) ismert helyen
„a mag” dönt
- b.) nem ismert helyen
„wisdom of the crowd”



Fehérje alakváltozás

- a.) ismert hatás
„a mag” dönt
- b.) nem ismert hatás
„wisdom of the crowd”

A sejtek hálózatai nemcsak hasonlóan döntenek, hanem hasonlóan is tanulnak mint az agyunk

“When an axon of cell A is near enough to excite a cell B and repeatedly or persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells such that A's efficiency, as one of the cells firing B, is increased.”

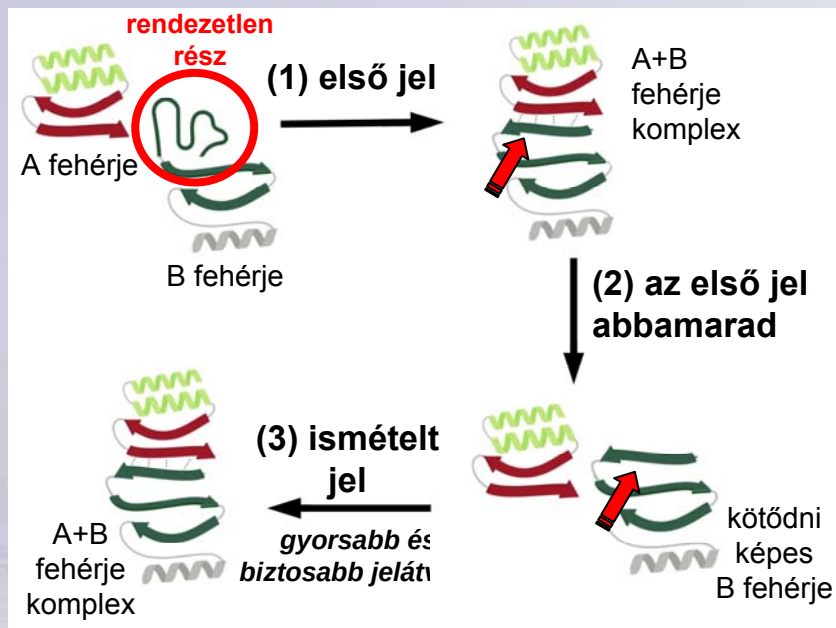
D. O. Hebb, 1949



Hebb-féle tanulási szabály:
a kölcsönható idegsejtek közötti kapcsolat
megerősödik a tanulás hatására



A jelátviteli hálózatok tanulása I.

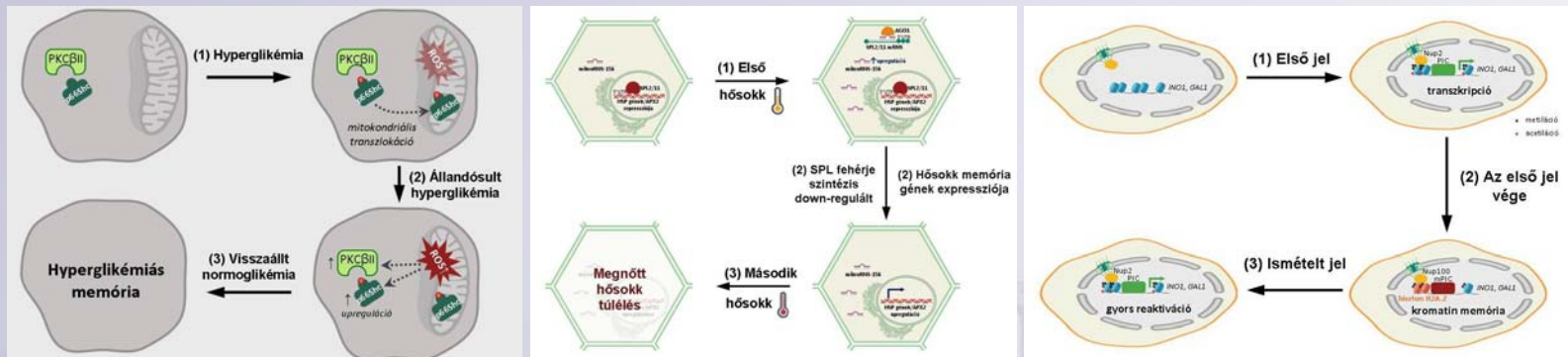


**erősebb fehérje-fehérje
kapcsolatok ismételt
jel (aktiváció) esetén:
a Hebb-féle tanulási szabály
érvényesülése a jelpályák
aktiválódása során**

Csermely és mtsai TiBS, nyomtatás alatt



A jelátviteli hálózatok tanulása II.

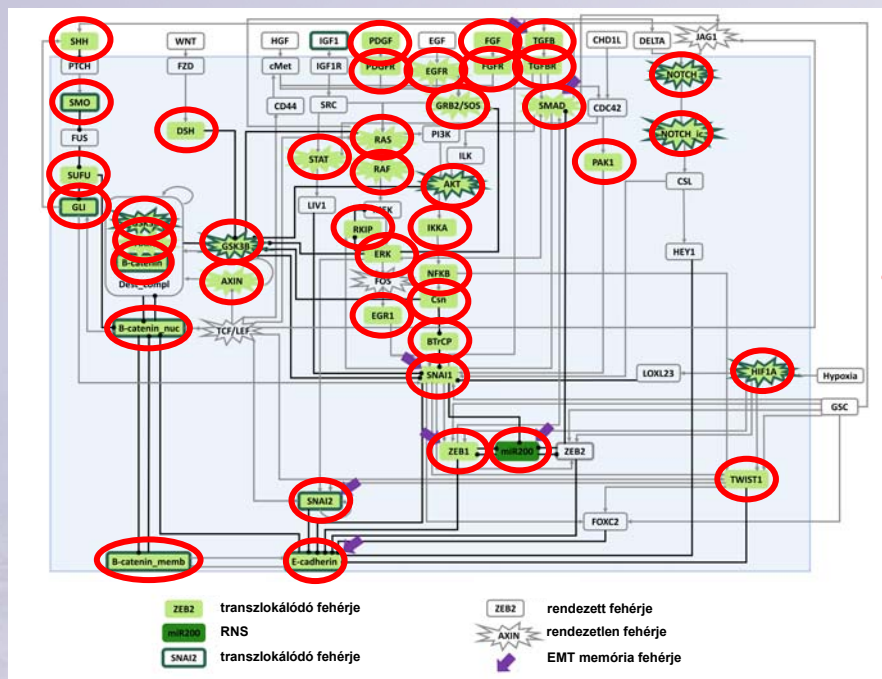


**erősebb kapcsolatok ismételt jel esetén a transzlokációban,
mikroRNS szabályozásban és kromatinszerkezetben:
a Hebb-féle tanulási szabály érvényesülése**

Csermely és mtsai TiBS nyomtatás alatt



A jelátviteli hálózatok tanulása III.



potenciális tanulási pontok
a rákos metasztázisok
epiteliális-mezenchimális
átmenetének jelátvitelében:
sok, de nem mindegyik nódus



a 2020. áprilisi
**Trends in
Biochemical
Sciences**
címlapsztorija

Albert és mtsai (Cancer Res. 74, 5963) Nina Kunsic által módosított hálózata



Az eredmények hasznosítása I.

Pharmacology & Therapeutics 138 (2013) 333–408



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Pharmacology & Therapeutics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pharmthera



Structure and dynamics of molecular networks: A novel paradigm of drug discovery
A comprehensive review

Peter Csermely ^{a,*}, Tamás Korcsmáros ^{a,b}, Huba J.M. Kiss ^{a,c}, Gábor London ^d, Ruth Nussinov ^{e,f}

Új gyógyszerfejlesztési hálózatos paradigma
több mint 400 Web-of-Science (650 Google Scholar)
idézet hat év alatt



Hot Paper



Highly Cited Paper

**F1000Prime
RECOMMENDED**

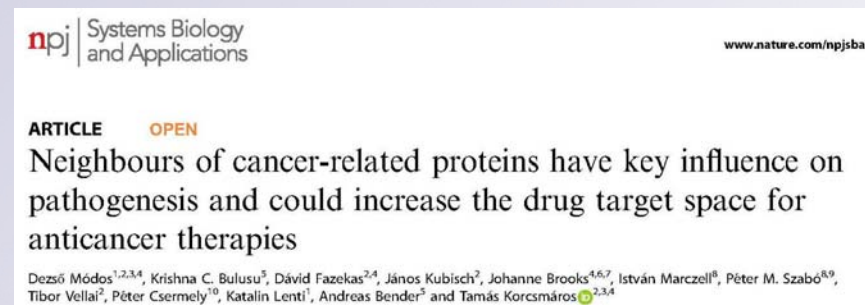


Az eredmények hasznosítása II.



**A gyógyszertergetek
hálózatos magok
(ez mellékhatásokhoz
is vezet sajnos...)**

Sci. Rep. 5, 10182



**A hálózatos magok szomszédjai
is igen fontos gyógyszertergetek
(az elnök feleségének telefonszáma
sokszor fontosabb, mint az elnöké...)**

Syt. Biol. Appl. 3, 2



Az eredmények hasznosítása III.



Turbine: rákos jelátviteli dinamika + AI → innováció-gyorsítás, biomarkerek, új targetek → új gyógyszerek; Csermely Péter, Fekete Iván, Nagy Szabolcs, Szalay Kristóf és Veres V. Dániel által 2015-ben alapított **52 fős közép vállalat**; Bayer, Johnson & Johnson és Roche díjazott, 2017-ben Közép-Kelet Európa legjobb startupja, vezetői az MIT és a Forbes International díjazottjai, 2019: második befektetői kör (3 mEUR) <http://turbine.ai>



Az elmúlt hat év számokban

43 közlemény (33 Q1-es, 26 D1-es lapban, 26-ban első/utolsó szerző; közlő lapok összesített impaktja 200 feletti)

Web-of-Science független idézettség: 5100 → 9.900

Google Scholar idézettség: 8500 → 18.000

h-index: 41 → 53

25 TDK díj

10 szakdolgozat

Section Editor: PLoS ONE (2013-17); Sem. Cell Developm. Biol. (invited editor, 2016); Rockefeller Foundation Bellagio Selection Panel (2015-19);
bíráló: ~50 pályázatban és ~50 lapban (pl. Nature Comm., PNAS, Science)

Hálózatos szabadon választott kurzus: 430 → 512 → 600 hallgató/félév

Díjak: Széchenyi-díj, Cell Stress Society: Senior Fellow, International Award for Creativity, Tehetségek Szolgálatáért és Bonis Bona életműdíjak



Az elmúlt hat év képekben



Sőti Csaba, 2014
az MTA doktora



Szalay-Bekő Máté 2014, PhD



Türei Dénes 2014, PhD



Szalay Kristóf 2015, PhD



Gyurkó Dávid 2016, PhD



Veres V. Dániel 2018, PhD



Magyar Templeton Program
320 kiemelkedő tehetség



Európai Tehetségtanács
két ciklusban elnök (2012-2020)



Európai Tehetséghálózat
>50 ország; alapító



1. Mik a hálózatok? Hogyan tanulnak és hogyan hoznak döntéseket?

2. Néhány szó a bölcsességről



KIBŐCSÁTÓ HEGYVEZÉSE / AUTHORITY		OKTATÁSI HIVATAL	
HAZOLÁVANY KIÁLLÍTÁSÁNAK NAPJA / DATE OF ISSUE		2018.03.07.	
HAZOLÁVANY ERŐSÍTVÉSE / VALIDITY UNTIL		2027.	
JOGVISZONYT HAZOLÓ INTÉZMÉNY / INSTITUTION NAME			
EVANGELIKUS HITTUDOMÁNYI EGYESÜLET BUDAPEST KIV. KÖRLET			
KÁRTYA BIRTOKOSÁNAK NÉVE / ADDRESS OF CARD HOLDER			
1149 BUDAPEST DÖNGÖ UTCA R. 1 E. 3 AJTÓ			
		NEMZETI EGYSÉGES KÁRTYARENDSZER	
		19.20 2018.03.07. 2.1262	

egy (majdnem) rendes tag...



Kurzusok Összesítő Mintatantervek Rövidítések

[illegible]

Balogh János akadémikus a kutató diák táborban 1998-ban:
„Péterkém! Te itt nem tudományra oktatsz.” „**Emberségre!**”

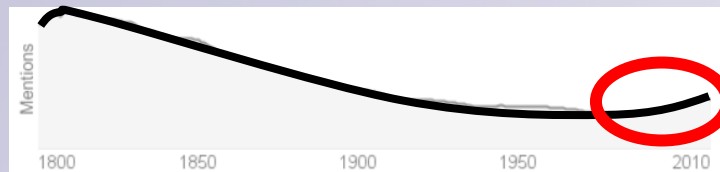
„A lelkes szakma nem olyan, amit unatkozó hatvan éves emberek az OKJ-jegyzékre rábökve, találomra választanak ki, hogy legyen mivel elverniük az időt... **Ehhez elhívás kell.**” (volt diákom a Semmelweis Egyetemről)

„**A lelkeszi munka szerintem tökéletes lesz a számodra;**
minden labormegbeszélés vagy négyszemközti projekt-megbeszélés után úgy jöttem ki tőled, mint akinek szárnyai nőttek.
Hirtelen minden könnyebbnek, megvalósíthatóbbnak tűnt.
Ebben (is) példaképem vagy, igyekszem olyan mentorrá válni, mint te voltál nekem.
Lelkeszként rengeteg embernek tudod majd megérinteni az életét hasonlóképpen, ez hatalmas áldás.” (volt PhD hallgatónőm Kanadából)

„Apa! Elképesztően sokat változtál az elmúlt három év alatt.
És hidd el, **mind előnyödre.**” (István fiam)



Mi minden nem bölcsesség?



a „wisdom” szó említési gyakorisága 1800-tól

az okosság **NEM** bölcsesség

a 180 fokos fordulat (a tagadás) **NEM** bölcsesség

a „bölcsebb” követése **SEM** bölcsesség:

„És látá az asszony, hogy jó az a fa eledelre, s hogy kedves a szemnek, és kívánatos az a fa **a bölcsességéért**, szakaszta azért annak gyümölcséből és evék, és ada vele lévő férjének is, és az is evék.” (1Móz 3,6; Károli fordítás)

a bölcsesség **NEM** elvehető, hanem megkapható (Salamon)



A bölcsesség néhány arca

bölcsesség → 1/egó

saját nézőpont → perspektíva

saját idő → Isten ideje (CSEND)

a **feltöltődés** és az **adás** ritmusa:
az arany „közép”; Márta → **Mária**

EGÉSZ-ség és integritás



„monda néki Jézus: Mártha, Mártha, szorgalmas vagy és sokra igyekezel: de egy a szükséges dolog; és Mária a jobb részt választotta, amely el nem vétetik tőle.” (Lk 10,41-41; Károli ford.)



Miért fontos mindez?

Földpusztító és innováció-szegény korban élünk, amely nem gondolkodik a benső növekedés útjairól

Változzunk meg! Engedjük a perifériának a komfortzónánkból kimozdító gondolatait a társadalmi gondolkodás közepére!



**„Nem, mi nem születtünk reformátoroknak.
Előbb mi magunkat kell megreformálnunk.
Látogatnunk kell az alázat, az önmegtagadás iskoláját.”**

(Széchenyi István, 1826. december 10)



Köszönetnyilvánítás I.

Ajánlóim: Borhidi Attila, Fésüs László, Falus András, Freund Tamás, Gráf László, Podani János, Pócs Tamás, Vígh László

Tanáraim, Mestereim: Szüleim, Holics László, Somogyi János, C. Ronald Kahn, Anthony Martonosi, Varga Ernő

Társszerzőim (2014-től): Hans-Olov Adami, Andrei Alexeyenko, Twana Alkasalias, Arányi Tamás, Ari Eszter, Ágg Bence, Baranyai Tamás, Barna János, Andreas Bender, Michael Bretthauer, Johanne Brooks, Krishna C. Bulusu, Buszlai Donát, Csályi Kitty, Császár Andrea, Demeter Amanda, Dobronyi Levente, Lars Egevad, Louise Emilsson, Faragó Nóra, Faragó Teodóra, Fazekas Dávid, Ferdinandy Péter, Földvári-Nagy László, Giricz Zoltán, Gul Leila, Hayrettin Guven, Gyurkó Dávid, Hári Ferenc, Hódsági János, Horváth Balázs, Hyunbum Jung, Kadlecsek Tamás, Mette Kalager, Vladimir Kashuba, Kerepesi Csaba, Kerestély Márk, George Klein, Korcsmáros Tamás, Kovács A. István, Kubisch János, Nina Kunsic, Lenti Katalin, Magnus Loberg, Leonardo Maia-Moco, Makkos András, Marczell István, Mendik Péter, Módos Dezső, Mizsei Réka, Ruth Nussinov, Tatiana Pavlova, Pápai Nóra, Perez Lopez Áron, Puskás G. László, Xianwen Ren, Helene Rundqvist, Sőti Csaba, Steták Attila, Duanchen Sun, Szabó M. Péter, Szalay Z. Kristóf, Szalay-Bekő Máté, Székely László, Thaler Benedek, Tompa Péter, Chung-Yung Tsai, Türei Dénes, Varga Máté, Varga V. Zoltán, Vellai Tibor, Veres V. Dániel, Vető Borbála, Peter Wiklund, Ling-Yun Wu, Xian-Sun Zhang, Zvara Ágnes

A munkánkat támogató szervezetek (2014-től): Emberi Erőforrások Minisztériuma (Semmelweis Egyetem kiválósági program), NKFIH (K83314, K115378, K131458; TKP/ITM), Semmelweis Egyetem



Köszönetnyilvánítás II.

LINK-group

news members projects publications education links contact

Members of the LINK-group

Cambridge

Oxford

Oberlin, OH

Davidson, NC

Harvard

Chicago

New York

Cambridge

Porto

MIT

Cambridge

<http://linkgroup.hu>

és családomnak



Köszönetnyilvánítás III.



Köszönet a bizonyosságért, hogy

- soha nem maradok egyedül
- össze vagyok kötve mindennel
- ami összeköt: az a szeretet

az Isten: szeretet

(János apostol első levele 4,8b)

Köszönöm a figyelmet!

Csermely Péter

