

Μεταπτυχιακός Φοιτητής: Δημήτρης Χριστοδούλου

Τίτλος Διπλωματικής Εργασίας:

Υπολογιστική Μοντελοποίηση της Δυναμικής του μεταγραφικού μηχανισμού της Ιντερφερόνης - β (IFNβ) μέσω της συγκρότησης του Ενισχυοσώματος

Περίληψη:

Τα τελευταία χρόνια, έχουν παρουσιαστεί σημαντικά ευρήματα σχετικά με την έκφραση του ανθρώπινου γονιδίου της Ιντερφερόνης - β (IFNβ). Οι κυριότερες επιτυχίες αφορούν την αποσαφήνιση του μηχανισμού συγκρότησης του Ενισχυοσώματος (enhanceosome) του γονιδίου, μηχανισμός που έχει στοχαστικά χαρακτηριστικά και λειτουργία και παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην μεταγραφή του γονιδίου της IFNβ. Η ενεργοποίηση της μεταγραφής της IFNβ, είναι μια ιδιαίτερα οργανωμένη διαδικασία, η οποία περιλαμβάνει πολλές πρωτεΐνες που συνδέονται με έναν “συνεργατικό” τρόπο στον υποκινητή του γονιδίου, συγκροτώντας το Ενισχυοσώμα. Αυτό λειτουργεί ως ένας μεταγραφικός διακόπτης, που οδηγεί στην μεταγραφή του γονιδίου της IFNβ. Αν ένα κύτταρο δεν έχει σε αφθονία όλες τις απαιτούμενες για τη συγκρότηση του Ενισχυοσώματος πρωτεΐνες, τότε δεν είναι σε θέση να μεταγράψει την IFNβ. Η στοχαστικότητα του φαινομένου είναι διττής φύσης: ενδογενής και εξωγενής. Η διαδικασία συγκρότησης του Ενισχυοσώματος είναι ενδογενώς στοχαστική, ενώ σε επίπεδο πληθυσμού κυττάρων, κάθε κύτταρο έχει κάθε πρωτεΐνη σε διαφορετική συγκέντρωση. Τελικά, μόνο ένα μικρό υποσύνολο των κυττάρων ενός πληθυσμού καταφέρνει να μεταγράψει την IFNβ αρχικά. Αυτό το ποσοστό διπλασιάζεται μετά από μερικές ώρες, κάτι που υποδεικνύει ότι τα κύτταρα που εκφράζουν την IFNβ αρχικά, πιθανά επηρεάζουν τα γειτονικά τους κύτταρα, οδηγώντας τα στην έκφραση της IFNβ.

Στα πλαίσια της παρούσας Διπλωματικής εργασίας, έγιναν τα πρώτα βήματα για την δημιουργία ενός υπολογιστικού μοντέλου Συστημικής Βιολογίας, ικανού να προσομοιώσει τη λειτουργία και δυναμική του μεταγραφικού μηχανισμού της IFNβ, τόσο σε επίπεδο ενός κυττάρου όσο και σε επίπεδο πληθυσμού κυττάρων, δεδομένης της μόλυνσης του κυττάρου από κάποιο ιό. Το υπολογιστικό μοντέλο σε επίπεδο ενός κυττάρου, που αναπτύξαμε, είναι ικανό να προσομοιώσει τη στοχαστική διαδικασία μεταγραφής της IFNβ, κάτι που επιτυγχάνεται μέσω της συγκρότησης του Ενισχυοσώματος. Το συγκεκριμένο μοντέλο αποτέλεσε το δομικό λίθο, για να κινηθούμε προς ένα πραγματικά ενδιαφέρον, χρήσιμο και ισχυρό υπολογιστικό μοντέλο στο επίπεδο του πληθυσμού κυττάρων, ικανό να προσομοιώσει όχι μόνο τη δυναμική και τη στοχαστικότητα του συστήματος, αλλά και τους ενδοκρινείς και παρακρινείς μηχανισμούς και αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων.

Το υπολογιστικό μοντέλο στο επίπεδο ενός κυττάρου αναπτύχθηκε ως ένα μοντέλο βιοχημικών αντιδράσεων, και εκπαιδεύτηκε αξιοποιώντας εργαστηριακά δεδομένα. Παρά τη σχετικά περιορισμένη ποσότητα δεδομένων, το μοντέλο μας καταφέρνει να προσομοιώσει ιδιαίτερα ικανοποιητικά τα παρατηρούμενα φαινόμενα. Το μοντέλο όμως που πραγματικά ξεχωρίζει, μέσω των αποτελεσμάτων του, είναι το υπολογιστικό μοντέλο που αναπτύξαμε στο επίπεδο του πληθυσμού. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον αποτέλεσμα αποτελεί η ικανότητα του συγκεκριμένου μοντέλου να προβλέπει τη δυναμική και στοχαστική συμπεριφορά ενός πληθυσμού κυττάρων σε διάφορες περιπτώσεις, καταφέροντας να επιβεβαιώσει κάποιες ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες υποθέσεις σχετικά με το βιολογικό σύστημα, οι οποίες μόλις πρόσφατα επιβεβαιώθηκαν και πειραματικά. Καταφέρνει και φτάνει σε αυτά τα αποτελέσματα παρότι δεν είχε προηγηθεί καμία εκπαίδευση των παραμέτρων του σχετικά με αυτές τις περιπτώσεις. Αυτά τα αποτελέσματα αποτελούν θετική ένδειξη όσον αφορά την ορθότητα και ικανότητα προβλέψεων και των δύο μοντέλων. Τα υπολογιστικά μοντέλα που αναπτύξαμε δεν είναι ικανά να αναπαράξουν μόνο τη δυναμική και τα χαρακτηριστικά του μεταγραφικού μηχανισμού της IFNβ, αλλά και να αποτελέσουν εργαλείο για την κατανόηση και την περεταίρω εξερεύνηση των μηχανισμών πολύπλοκων συστημάτων, εργαλείο για την δημιουργία και δοκιμή νέων πρωτότυπων υποθέσεων με τη χρήση υπολογιστών.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Συστημική Βιολογία

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Μεταγραφή της IFNβ, Συγκρότηση του Ενισχυοσώματος, υπολογιστική μοντελοποίηση, δίκτυα βιοχημικών αντιδράσεων, in-silico πειράματα, εκτίμηση παραμέτρων.

Εξεταστική Επιτροπή:

Δημήτρης Θάνος, Ερευνητής Α', Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ)

Ηλίας Μανωλάκος, Αν. Καθηγητής, Τμήμα Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (Επιβλέπων)

Αριστοτέλης Χατζιωάννου, Ερευνητής Γ', Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών (ΕΙΕ)