

Μεταπτυχιακός φοιτητής: Ελευθέριος Ουζούνου

Τίτλος διπλωματικής εργασίας:

## **Εφαρμογή μεθόδων Συστημικής Βιολογίας για την κατανόηση του ρόλου της α-συνουκλεΐνης στην παθογένεση της νόσου του Πάρκινσον**

Περίληψη:

Η Συστημική Βιολογία, αποτελεί τον πλέον ραγδαία αναπτυσσόμενο κλάδο της Υπολογιστικής Βιολογίας και ως κύριο στόχο έχει την αξιοποίηση της διαθέσιμης ποιοτικής γνώσης αλλά και της αυξανόμενης διαθεσιμότητας πολυποίκιλων βιολογικών δεδομένων από το μοριακό επίπεδο, για την δημιουργία κατάλληλων μαθηματικών και υπολογιστικών μοντέλων που να επιτρέπουν την μελέτη της δυναμικής συμπεριφοράς των βιολογικών συστημάτων, αλλά και την αποδοτικότερη έρευνα επί αυτών μέσω των μεθόδων προσομοίωσης και δοκιμής υποθέσεων.

Τα τελευταία χρόνια, έχουν παρουσιαστεί σημαντικά ευρήματα σχετικά με τους μοριακούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της Νόσου του Πάρκινσον. Μεταξύ αυτών, οι κυριότερες επιτυχίες αφορούν στην εύρεση της συμμετοχής της πρωτεΐνης α-συνουκλεΐνης αλλά και των συνεπειών της μετάλλαξης ή της υπερ-έκφρασής της. Η συγκεκριμένη πρωτεΐνη έχει συσχετιστεί γενετικά με την Νόσο του Πάρκινσον ενώ τα εργαστηριακά ευρήματα συγκλίνουν στο ότι βασικός μηχανισμός της έκφρασης της παθογενούς συμπεριφοράς της αποτελεί η δημιουργία ολιγομερών μοριακών οντοτήτων της α-συνουκλεΐνης. Συνέπεια της μη φυσιολογικής λειτουργίας της α-συνουκλεΐνης αποτελεί ο κυτταρικός θάνατος των νευρώνων στους οποίους αυτή υπερ-εκφράζεται ή εκφράζεται μεταλλαγμένη ενώ έχει βρεθεί ότι εμφανίζονται σημαντικές επιπτώσεις σε διάφορους ζωτικούς μηχανισμούς των κυττάρων, κυρίως τους πρωτεολυτικούς. Η εξακρίβωση, των σχετικών με την α-συνουκλεΐνη, βιολογικών μηχανισμών που οδηγούν στον συγκεκριμένο νευροεκφυλισμό είναι μία ιδιαίτερα δύσκολη διαδικασία και έτσι, η συμβολή της επιστήμης της Πληροφορικής, μέσω της Συστημικής Βιολογίας, κρίνεται αναγκαία ώστε να καταστεί εφικτή η διαχείριση της πολυπλοκότητας του προβλήματος αλλά και της ετερογένειας των πληροφοριών σχετικά με τα παρατηρούμενα φαινόμενα.

Στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας, επιχειρήθηκαν τα πρώτα βήματα για την δημιουργία ενός υπολογιστικού μοντέλου Συστημικής Βιολογίας το οποίο θα είναι ικανό να προσομοιώνει τα σχετικά με την υπερ-έκφραση της α-συνουκλεΐνης δυναμικά φαινόμενα και ειδικότερα αυτά του ολιγομερισμού, της αποδόμησής από τους διάφορους πρωτεολυτικούς μηχανισμούς του κυττάρου αλλά και την καταπίεση αυτών λόγω της παθογενούς συμπεριφοράς της συγκεκριμένης πρωτεΐνης.

Το δίκτυο βιοχημικών αντιδράσεων που αναπτύχθηκε, εκπαιδεύτηκε με τη χρήση εργαστηριακών δεδομένων. Παρά τη σχετικά περιορισμένη ποσότητα δεδομένων, το μοντέλο προσομοιώνει ιδιαίτερα ικανοποιητικά τα παρατηρούμενα φαινόμενα. Ιδιαίτερα σημαντικό επίτευγμα αποτελεί η ικανότητα του δικτύου να προβλέπει την δυναμική συμπεριφορά του βιολογικού συστήματος όταν σε αυτό έχουν γίνει διάφορες εργαστηριακές παρεμβάσεις, παρότι δεν είχε προηγηθεί καμία εκπαίδευση των παραμέτρων του σχετικά με αυτές τις περιπτώσεις. Το αποτέλεσμα αυτό αποτελεί θετική ένδειξη όσον αφορά την ορθότητα και ικανότητα προβλέψεων του μοντέλου. Έχοντας ως βάση το συγκεκριμένο μοντέλο σχεδιάζεται η δημιουργία ενός πολυεπίπεδου μοντέλου που θα προσομοιώνει και άλλα σχετικά με την α-συνουκλεΐνη φαινόμενα (π.χ. την έκκριση της πρωτεΐνης, την δράση της στον μεσοκυττάριο χώρο κτλ.), με τελικό στόχο την συνδρομή στις αναζητήσεις των μηχανισμών ανάπτυξης της Νόσου του Πάρκινσον.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Συστημική Βιολογία

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Νόσος του Πάρκινσον, α-συνουκλεΐνη, δίκτυα βιοχημικών αντιδράσεων, μοντελοποίηση, insilico πειράματα.

### Εξεταστική Επιτροπή

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

Δρ. Καραλή Κάτια, Ερευνήτρια Β', Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

Δρ. Κώστας Βεκρέλλης, Ερευνητής Γ, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών