



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΛΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ**

**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
"ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ"**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

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

Ελευθέριος Ν. Ουζούνογλου

Επιβλέπων: Ηλίας Μανωλάκος, Αναπληρωτής Καθηγητής

ΑΘΗΝΑ

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2011

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

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

Application of Systems Biology methods
in the elucidation of alpha-synuclein's role
in the pathogenesis of Parkinson's Disease

Ελευθέριος Ν. Ουζούνογλου
Α.Μ.: ΠΙΒ032

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Ηλίας Μανωλάκος, Αναπληρωτής Καθηγητής

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: Κώστας Βεκρέλλης, Ερευνητής Γ', ΙΙΒΕΑΑ
Κάτια Καραλή, Ερευνήτρια Β', ΙΙΒΕΑΑ

Νοέμβριος 2011

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

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, in silico πειράματα.

ABSTRACT

Systems Biology is the most rapidly evolving field of Computational Biology. Its main objective is to make optimal use of the available qualitative knowledge and the increasing availability of a wide variety of heterogeneous biological data from the molecular level, in order to create mathematical and/or computational models that allow the study of the dynamical behavior of biological systems and also facilitate the more efficient research on these systems using in-silico methods, such as simulation and hypothesis testing.

In recent years, important findings regarding the molecular mechanisms involved in the development of Parkinson's Disease have appeared in the literature. Among them, key successes have to do with the elucidation of the contribution of alpha-synuclein (ASYN) and the consequences of its mutation or overexpression in neurodegeneration. This important protein has been genetically associated with Parkinson's Disease and experimental findings suggest that the central mechanism of pathogenesis is related to the creation of oligomeric molecular species of alpha-synuclein. A consequence of the abnormal function of ASYN is the death of neurons in which the protein is over-expressed, or expressed in a mutant form. Furthermore ASYN has also been found to affect in significant ways several key cell operations, most notably the proteolytic mechanism. However, the verification of the alpha-synuclein related biological phenomena that lead to neurodegeneration is a very difficult process, so the contribution of computer science, through systems biology, is crucial so as to make manageable the complexity of the problem and handle the heterogeneity of information on the observed phenomena.

In this Master's thesis, we take the first steps towards creating a Systems Biology oriented computational model, capable to simulate the alpha-synuclein over-expression related dynamic phenomena in the cell and especially those concerning its oligomerization, the degradation by different proteolytic mechanisms and the inhibition of those due to pathogenic behavior of this protein.

The developed biomolecular reactions model was trained by using available experimental data from the laboratory. Despite the relatively limited amount of data used, the model simulates particularly well the observed phenomena. An important accomplishment is the ability of the model to predict the dynamical behavior of the cell when various experimental interventions are applied, although no parameter learning procedure has been applied specific to these cases. This result is a positive indication for the accuracy of the model and for its predictive capabilities. Starting from this as a base, a multi-scale model that will simulate additional alpha-synuclein related phenomena (e.g. the secretion and uptake of the protein as well as its actions in the intercellular space) is planned, aiming to assist in the elucidation of ASYN's role in the development of Parkinson's Disease.

SUBJECT AREA: Systems Biology

KEYWORDS: Parkinson's Disease, alpha-synuclein, biochemical networks, modeling, in silico experiments.