

*Εφαρμογή στη γενετική
μαθηματικών μοντέλων μέσω
αλγορίθμων*

Δημήτρης Α. Γκούσης

*Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών
και Φυσικών Επιστημών*



Σκοπός έρευνας

Μελέτη προβλημάτων γενετικής

πολλαπλών χρονοκλιμάκων που

παρουσιάζουν μηχανισμό *αλληλοεπιπέδωσης* περιφορά:

κυτταρικής λειτουργίας

- Αναγνώριση μηχανισμών

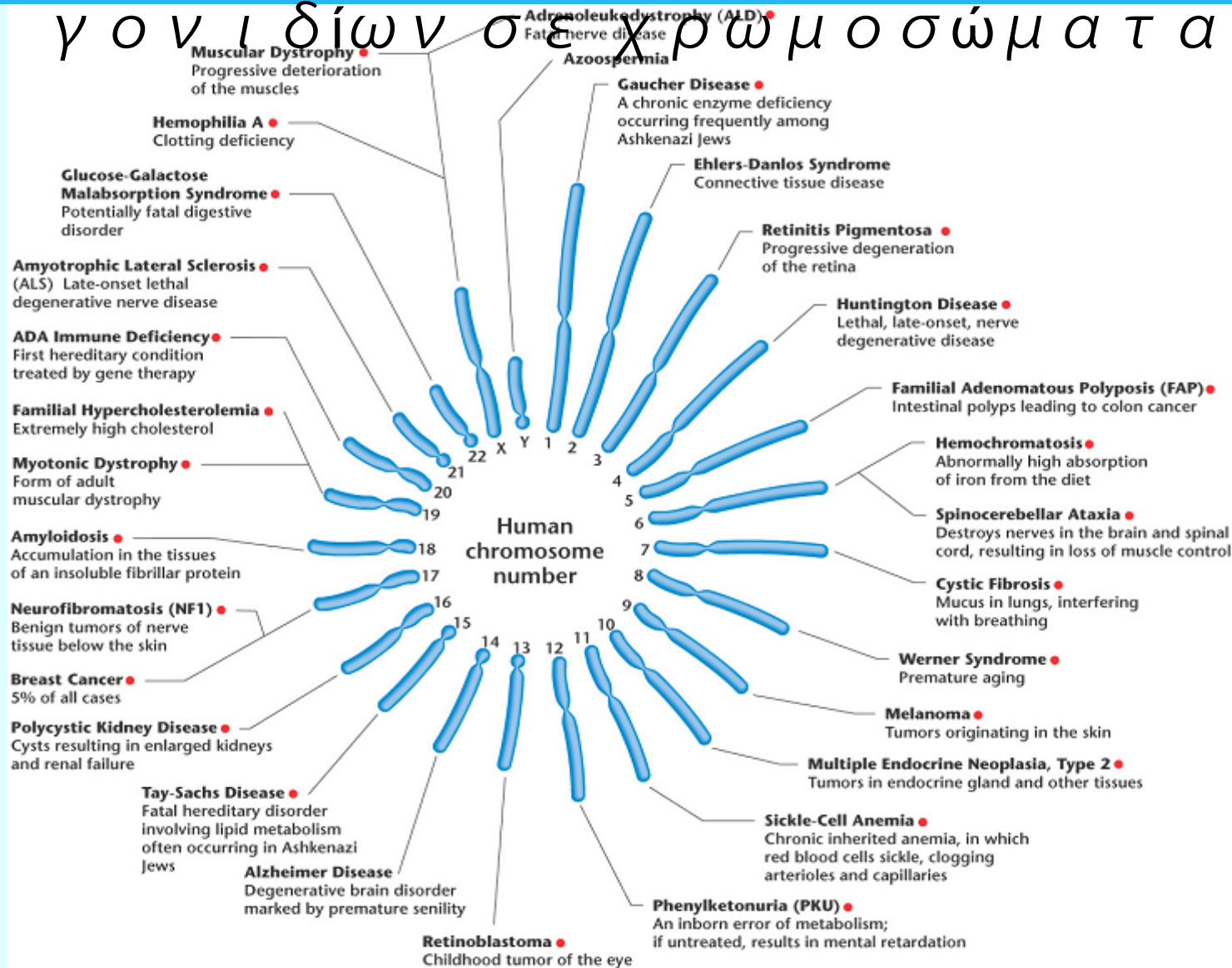
ανάδρασης (feedback)

- Κατάστροση

Fessarad A., “*Proprietés Rythmiques de la Matière Vivante*” (Hermann, Paris **1936**)
αλληλοεπιπέδωση των μεθυσμένων



Χαρτογράφηση παθολογικών γονιδίων σε χρωμοσώματα



Μελέτη γονιδιακών μεταλλάξεων

Οργανισμοί:

Κολοβακτηρίδια (E. coli)

Μύκητες (Yeast)

Μύγες Drosophila

Κλωστρίδια Elegans (C. elegans)

Zebrafish

Ποντίκι (Mouse)

Ασθένειες:

Επιδιόρθωση DNA: Καρκίνος
μαστού, παχέως εντέρου

Λειτουργία κυτταρικού
κύκλου: Σύνδρομο Werner

Κυτταρικά σήματα: Διάφορα
καρκινικά σύνδρομα

Κυτταρικά σήματα: Διαβήτης

Αναπτυξιακές οδοί: Καρδιακά
νόσηματα

Γονιδιακή έκφραση· Κυστική



Βασική αρχή γενετικής

- DNA μεταγράφεται σε RNA
- RNA μεταφράζεται σε πρωτεΐν
- Πολύπλοκα μαθηματικά μοντ
- Αβεβαιότητα στις τιμές των τ

Blue Gene/L IBM

1 petaFLOPS (10^{15} FLOPS)

294,912 πυρήνες (nodes)

1 επεξεργαστής = 4 πυρήνες PowerPC, 850
MHz (3.4 GFlops)



4,096 nodes/rack

Συγχρονισμός κιρκαδιανού (circadian)

mRNA $\frac{dX_i}{dt} = \frac{v_1 \kappa_1}{\kappa_1^4 + Z_1^4} - \frac{v_2 X_i}{\kappa_2 + X_i} + \frac{v_3 \kappa F(V)}{\kappa_c + \kappa F(V)} + \text{Light}$

πρωτεΐνη $\frac{dY_i}{dt} = \kappa_3 X_i - \frac{v_4 Y_i}{\kappa_4 + Y_i}$

αναστολέας $\frac{dZ_i}{dt} = \kappa_5 Y_i - \frac{v_6 Z_i}{\kappa_6 + Z_i}$

νευροπεπτιδίου $\frac{dV_i}{dt} = \kappa_7 X_i - \frac{v_8 V_i}{\kappa_8 + V_i}$

i : αριθμός κυττάρων κ_j, v_j : προσπροσδιορισμένοι



Αλγοριθμική κατάστρωση απλοποιημένων μοντέλων

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ \vdots \\ \vdots \\ \vdots \\ y_N \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} g_1(\mathbf{y}) \\ g_2(\mathbf{y}) \\ \vdots \\ \vdots \\ \vdots \\ \vdots \\ g_N(\mathbf{y}) \end{bmatrix}$$

→

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} z_1 \\ z_2 \\ \vdots \\ \vdots \\ z_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} h_1(\mathbf{z}) \\ h_2(\mathbf{z}) \\ \vdots \\ \vdots \\ h_n(\mathbf{z}) \end{bmatrix}$$

$n \ll N$

Μέθοδος: Computational Singular

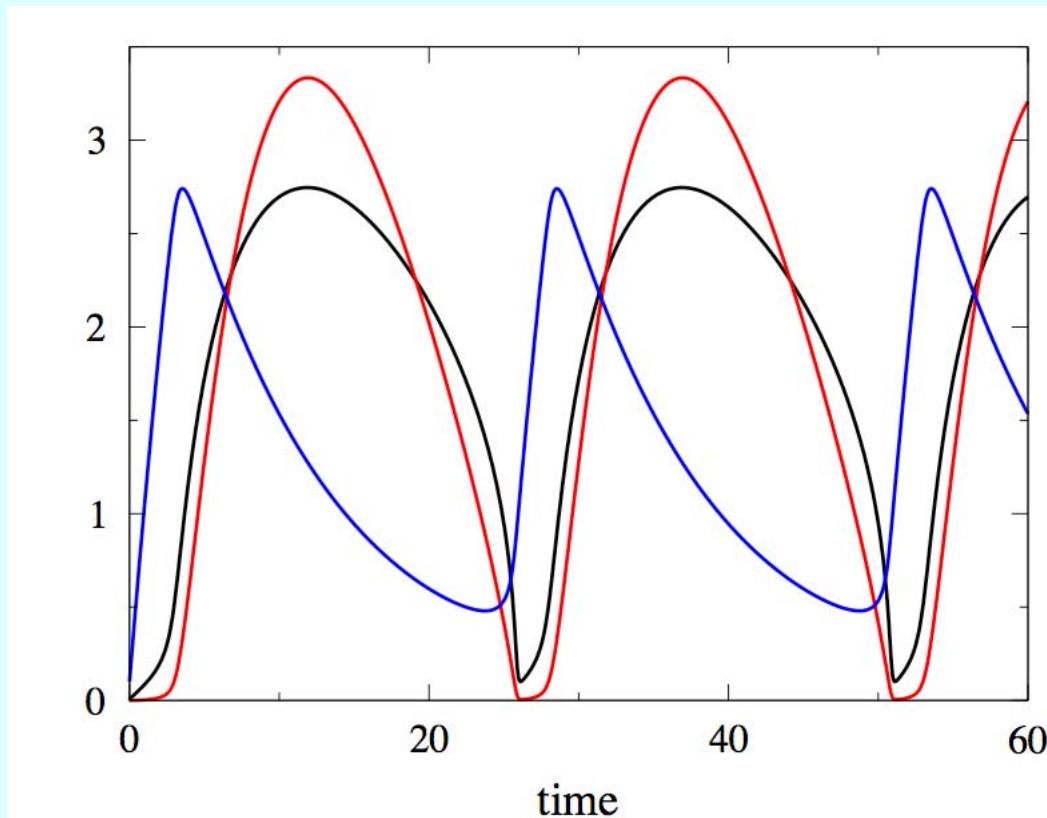
Perturbation Υπόθεση: Γρήγορες

χρονοκλίμακες σε

ισορροπία

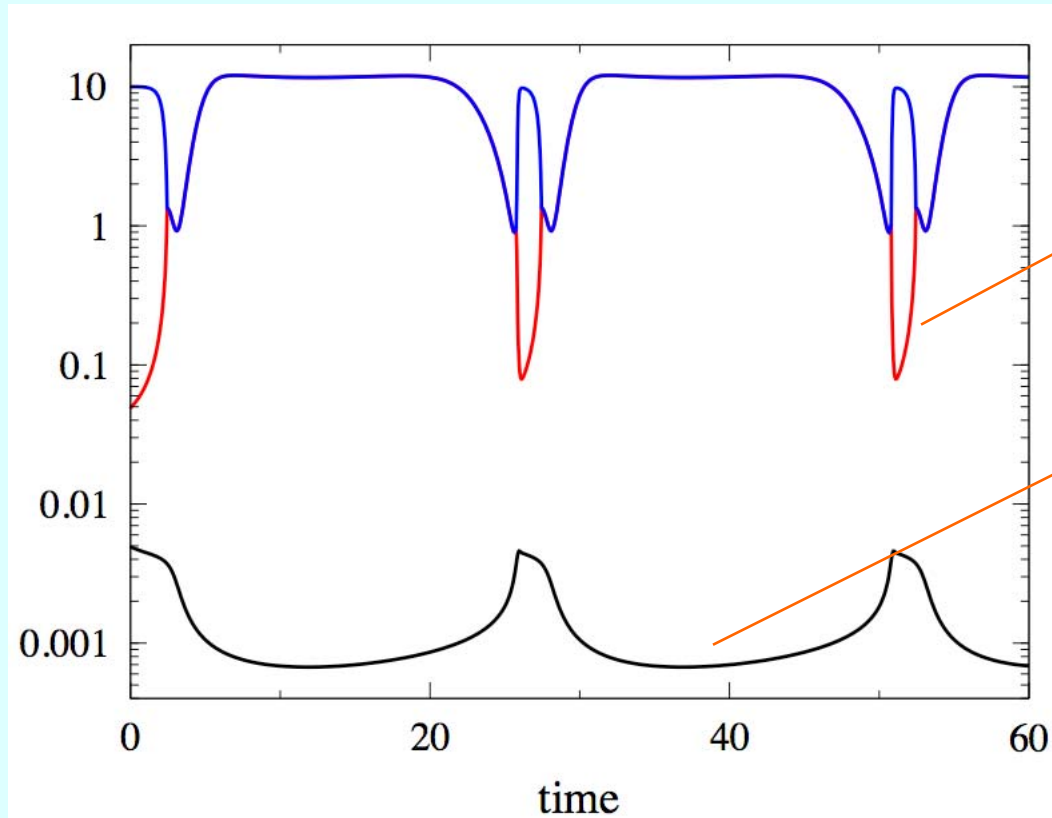


Κιρκαδιανός μηχανισμός σε ένα κύτταρο



mRNA
πρωτεΐνη
αναστολέας

..... χρονοκλίμακες



αναστολέας = $f(\text{mR}$

πρωτεΐνη = $f(\text{mRNA})$

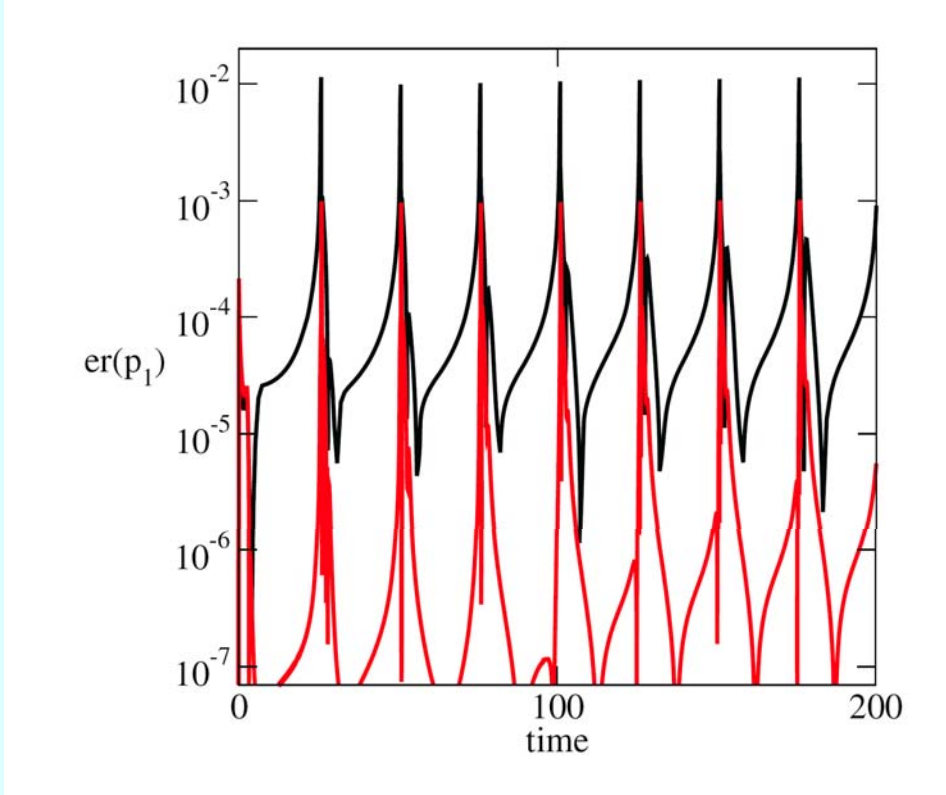
αναστολέας =

$f(\text{πρωτεΐνης})$

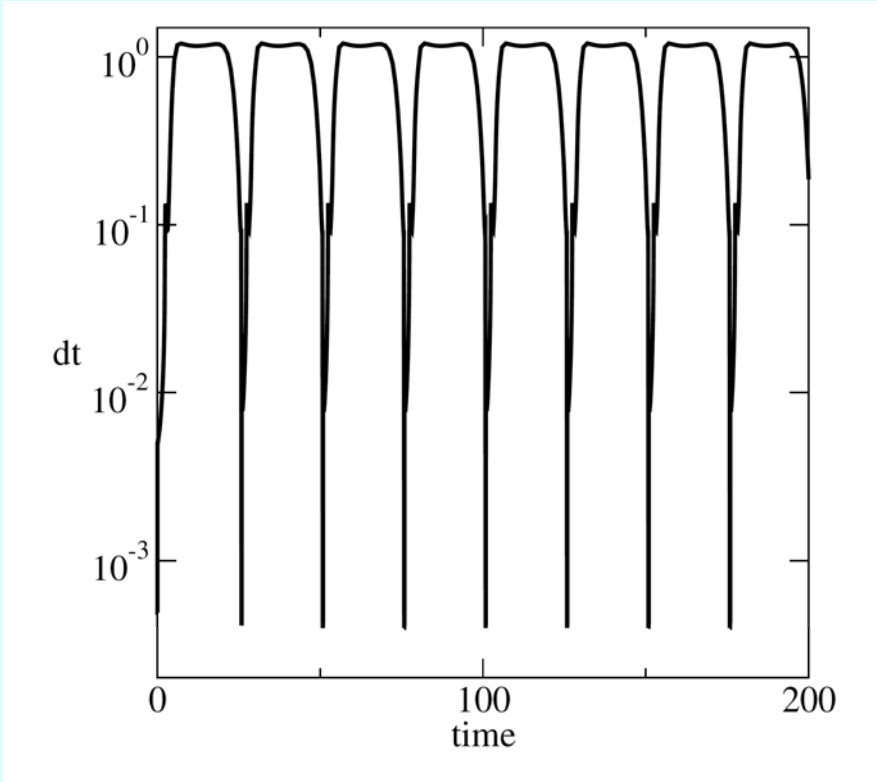
1-D 2-D 1-D



..... απλοποιημένο μοντέλο



σφάλμα



βήμα ολοκλήρωσης



Πεδία έρευνας

Κιρκαδιανός κύκλος σε *Drosophila* (Sandia Labs CA,
Humboldt Univ., Berlin)

Γενετικός κύκλος μυκήτων (NIH)

Κύκλος ασβεστίου ηπατοκυττάρων

