

ΘΕΜΑ:	Πρόταση για την διεξαγωγή Διδακτορικής Διατριβής στο Τμήμα Μηχανικών Βιοϊατρικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής
--------------	---

Αιτών: Σπυρίδων Μάριος Γιατρό

Προτεινόμενος Επιβλέπων: Μίνως Ματσούκας, Τμήμα Μηχανικών Βιοϊατρικής, ΠΑΔΑ

Τίτλος: Υπολογιστικές μέθοδοι για την μελέτη της κυτταρικής αποδιαφοροποίησης και των επιγενετικών μηχανισμών της γήρανσης.

Θεματική Περιοχή: βιοπληροφορική, χημειοπληροφορική, μοριακή μοντελοποίηση, μηχανική μάθηση

Λέξεις κλειδιά: γήρανση, κυτταρική διαφοροποίηση, αλληλεπιδράσεις πρωτεϊνών, μοριακή δυναμική, μοριακή πρόσδεση, εικονική σάρωση

Περίληψη ερευνητικής πρότασης

Η κυτταρική διαφοροποίηση είναι η διαδικασία με την οποία τα κύτταρα εξελίσσονται σε εξειδικευμένους κυτταρικούς τύπους με διακριτές λειτουργίες. Είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που περιλαμβάνει τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης και την ενεργοποίηση συγκεκριμένων οδών σηματοδότησης. Οι επιγενετικές τροποποιήσεις, όπως η μεθυλίωση του DNA και οι τροποποιήσεις των ιστονών, διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη διαδικασία γήρανσης ρυθμίζοντας την έκφραση γονιδίων και την κυτταρική γήρανση.¹ Τέτοιες αλλαγές έχουν συνδεθεί με τη διαδικασία γήρανσης και ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία, όπως ο καρκίνος, ο νευροεκφυλισμός και οι καρδιαγγειακές παθήσεις.² Από την άλλη πλευρά, η αποδιαφοροποίηση είναι μια κυτταρική διαδικασία με την οποία τα κύτταρα αναπτύσσονται αντίστροφα, από ένα μερικώς ή τελικώς διαφοροποιημένο στάδιο σε ένα λιγότερο διαφοροποιημένο στάδιο εντός της δικής τους γενεαλογίας.³

Η κατανόηση των μοριακών μηχανισμών στους οποίους βασίζεται η κυτταρική διαφοροποίηση και αποδιαφοροποίηση είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη νέων θεραπειών για ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία και τη βελτίωση της ανθρώπινης υγείας. Οι υπολογιστικές μέθοδοι έχουν αναδειχθεί ως ένα ισχυρό εργαλείο για τη διερεύνηση αυτών των πολύπλοκων βιολογικών διεργασιών,⁴ επιτρέποντας την ανάλυση συνόλων δεδομένων μεγάλης κλίμακας και την εξαγωγή βιολογικών γνώσεων, καθώς και την εξέταση μηχανισμών-μοριακού επιπέδου

¹ Wang, K., Liu, H., Hu, Q., Wang, L., Liu, J., Zheng, Z., ... & Liu, G. H. (2022). Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 374.

² Ren, J., & Zhang, Y. (2018). Targeting autophagy in aging and aging-related cardiovascular diseases. *Trends in pharmacological sciences*, 39(12), 1064-1076.

³ Yao, Y., & Wang, C. (2020). Dedifferentiation: inspiration for devising engineering strategies for regenerative medicine. *NPJ Regenerative medicine*, 5(1), 14.

⁴ Katsila, T., Spyroulias, G. A., Patrinos, G. P., & Matsoukas, M. T. (2016). Computational approaches in target identification and drug discovery. *Computational and structural biotechnology journal*, 14, 177-184.

βιοενεργά μόρια. Τέτοιες μεθοδολογίες μπορούν να βελτιστοποιηθούν με τη χρήση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης.⁵

Ένας από τους στόχους αυτής της διατριβής είναι η διερεύνηση των μοριακών μηχανισμών που σχετίζονται με την πρόκληση κυτταρικής αποδιαφοροποίησης⁶ και η διερεύνηση του χημικού επαναπρογραμματισμού.⁷ Επιπλέον, θα γίνει διερεύνηση του ρόλου των ειδικών αλληλεπιδράσεων πρωτεΐνης-πρωτεΐνης που εμπλέκονται στην αποδιαφοροποίηση των κυττάρων.³ Αυτό θα επιτευχθεί με την ανάλυση δεδομένων αλληλεπίδρασης πρωτεϊνών για τη μελέτη πρωτεϊνικών συμπλόκων και του ρόλου τους στη ρύθμιση τέτοιων διαδικασιών. Επιπλέον, θα μελετηθεί η χρήση χημικού επαναπρογραμματισμού για την πρόκληση κυτταρικής αποδιαφοροποίησης και τη διερεύνηση των σχετικών μοριακών μηχανισμών χρησιμοποιώντας υπολογιστικά εργαλεία όπως εικονική σάρωση μεγάλων βάσεων δεδομένων σε συγκεκριμένους πρωτεϊνικούς στόχους και προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής σχετικών βιολογικών συστημάτων.

Ένας ακόμη στόχος είναι να μελετηθούν οι επιγενετικές τροποποιήσεις σε μοριακό επίπεδο, αναπτύσσοντας συγκεκριμένα υπολογιστικά μοντέλα για την κατανόηση των μηχανισμών που σχετίζονται με τη διατήρηση των επιγενετικών πληροφοριών μέσω σιρτουϊνών, όπως η τροποποίηση ιστονών⁸ ή η ρύθμιση της επιδιόρθωσης των βλαβών του DNA από σχετικές πρωτεΐνες,⁹ για τη διερεύνηση των μηχανισμών επιγενετικού θορύβου κατά τη γήρανση.¹⁰ Αυτοί οι μηχανισμοί θα μελετηθούν μέσω μελετών προσομοιώσεων μοριακής δυναμικής και επιλεγμένες πρωτεΐνες θα στοχευθούν μέσω εικονικών σαρώσεων για την ταυτοποίηση μικρών μορίων που να μπορούν να ρυθμίσουν αυτούς τους μηχανισμούς.^{11,12}

Συνολικά, η έρευνα που παρουσιάζεται σε αυτή τη διατριβή στοχεύει να συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση των μοριακών αλληλεπιδράσεων που εμπλέκονται στην κυτταρική αποδιαφοροποίηση και στους επιγενετικούς μηχανισμούς γήρανσης. Οι προτεινόμενες υπολογιστικές μέθοδοι και αναλύσεις θα παρέχουν γνώσεις για τις αλληλεπιδράσεις σε επίπεδο πρωτεΐνης-πρωτεΐνης, τον χημικό επαναπρογραμματισμό και τις επιγενετικές τροποποιήσεις σε μοριακό επίπεδο, με τη δυνατότητα να οδηγήσουν σε νέες θεραπευτικές παρεμβάσεις για ασθένειες που σχετίζονται με τη γήρανση.

⁵ Vamathevan, J., Clark, D., Czodrowski, P., Dunham, I., Ferran, E., Lee, G., ... & Zhao, S. (2019). Applications of machine learning in drug discovery and development. *Nature reviews Drug discovery*, 18(6), 463-477.

⁶ Browder, K. C., Reddy, P., Yamamoto, M., Haghani, A., Guillen, I. G., Sahu, S., ... & Izpisua Belmonte, J. C. (2022). In vivo partial reprogramming alters age-associated molecular changes during physiological aging in mice. *Nature Aging*, 2(3), 243-253.

⁷ Guan, J., Wang, G., Wang, J., Zhang, Z., Fu, Y., Cheng, L., ... & Deng, H. (2022). Chemical reprogramming of human somatic cells to pluripotent stem cells. *Nature*, 605(7909), 325-331.

⁸ Jing, H., & Lin, H. (2015). Sirtuins in epigenetic regulation. *Chemical reviews*, 115(6), 2350-2375.

⁹ Lagunas-Rangel, F. A. (2019). Current role of mammalian sirtuins in DNA repair. *DNA repair*, 80, 85-92.

¹⁰ Sen, P., Shah, P. P., Nativio, R., & Berger, S. L. (2016). Epigenetic mechanisms of longevity and aging. *Cell*, 166(4), 822-839.

¹¹ Matsoukas, M. T., & Spyroulias, G. A. (2017). Dynamic properties of the growth hormone releasing hormone receptor (GHRHR) and molecular determinants of GHRH binding. *Molecular BioSystems*, 13(7), 1313-1322.

¹² Matsoukas, M. T., Aranguren-Ibáñez, Á., Lozano, T., Nunes, V., Lasarte, J. J., Pardo, L., & Pérez-Riba, M. (2015). Identification of small-molecule inhibitors of calcineurin-NFATc signaling that mimic the PxIxIT motif of calcineurin binding partners. *Science Signaling*, 8(382), ra63-ra63.

Cellular differentiation is the process by which cells develop into specialized cell types with distinct functions. It is a complex process that involves the regulation of gene expression and the activation of specific signaling pathways. Epigenetic modifications, such as DNA methylation and histone modifications, play a critical role in the aging process by regulating gene expression and cellular senescence.¹ Such changes have been linked to the aging process and age-related diseases such as cancer, neurodegeneration, and cardiovascular disease.² On the other hand, dedifferentiation is a cellular process by which cells grow in reverse, from a partially or terminally differentiated stage to a less differentiated stage within their own lineage.³

Understanding the molecular mechanisms underlying cellular differentiation and dedifferentiation is crucial for developing new therapies for age-related diseases and improving human health. Computational methods have emerged as a powerful tool for investigating these complex biological processes,⁴ allowing for the analysis of large-scale datasets and the extraction of biological insights, as well as looking into molecular level mechanisms and attempting to modulate such processes with small bioactive molecules. Such methodologies can be optimized with the use of machine learning algorithms.⁵

One of the objectives of this thesis is to investigate chemical reprogramming to induce cellular dedifferentiation⁶ and investigate the molecular mechanisms underlying this process.⁷ Furthermore, study the role of specific protein-protein interactions involved in cell dedifferentiation.³ This will be accomplished by analyzing protein interaction data to study key protein complexes and their roles in regulating such processes. In addition, the thesis will explore the use of chemical reprogramming to induce cellular dedifferentiation and investigate the molecular mechanisms using computational tools such as virtual screening of large databases to specific protein targets and molecular dynamics simulations of such biological systems.

Another objective is to study epigenetic modifications at the molecular level, by specifically developing computational models to understand the mechanisms related to the maintenance of epigenetic information through sirtuins, such as histone modification⁸ or regulation of DNA damage repair by related proteins,⁹ to explore the mechanisms of epigenetic noise during

¹ Wang, K., Liu, H., Hu, Q., Wang, L., Liu, J., Zheng, Z., ... & Liu, G. H. (2022). Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 374.

² Ren, J., & Zhang, Y. (2018). Targeting autophagy in aging and aging-related cardiovascular diseases. *Trends, in pharmacological sciences*, 39(12), 1064-1076.

³ Yao, Y., & Wang, C. (2020). Dedifferentiation: inspiration for devising engineering strategies for regenerative medicine. *NPJ Regenerative medicine*, 5(1), 14.

⁴ Katsila, T., Spyroulias, G. A., Patrinos, G. P., & Matsoukas, M. T. (2016). Computational approaches in target identification and drug discovery. *Computational and structural biotechnology journal*, 14, 177-184.

⁵ Vamathevan, J., Clark, D., Czodrowski, P., Dunham, I., Ferran, E., Lee, G., ... & Zhao, S. (2019). Applications of machine learning in drug discovery and development. *Nature reviews Drug discovery*, 18(6), 463-477.

⁶ Browder, K. C., Reddy, P., Yamamoto, M., Haghani, A., Guillen, I. G., Sahu, S., ... & Izpisua Belmonte, J. C. (2022). In vivo partial reprogramming alters age-associated molecular changes during physiological aging in mice. *Nature Aging*, 2(3), 243-253.

⁷ Guan, J., Wang, G., Wang, J., Zhang, Z., Fu, Y., Cheng, L., ... & Deng, H. (2022). Chemical reprogramming of human somatic cells to pluripotent stem cells. *Nature*, 605(7909), 325-331.

⁸ Jing, H., & Lin, H. (2015). Sirtuins in epigenetic regulation. *Chemical reviews*, 115(6), 2350-2375.

⁹ Lagunas-Rangel, F. A. (2019). Current role of mammalian sirtuins in DNA repair. *DNA repair*, 80, 85-92.

aging.¹⁰ These mechanisms will be studied through simulation studies, and selected proteins will be targeted through virtual screenings for the identification of small molecules that may modulate these mechanisms.^{11,12}

Overall, the research presented in this thesis aims to contribute to a better understanding of the molecular interactions involved in cellular dedifferentiation and epigenetic mechanisms of aging. The proposed computational methods and analyses will provide valuable insights into protein-protein interactions, chemical reprogramming, and epigenetic modifications at the molecular level, with the potential to lead to new therapeutic interventions for age-related diseases.

¹⁰ Sen, P., Shah, P. P., Nativio, R., & Berger, S. L. (2016). Epigenetic mechanisms of longevity and aging. *Cell*, *166*(4), 822-839.

¹¹ Matsoukas, M. T., & Spyroulias, G. A. (2017). Dynamic properties of the growth hormone releasing hormone receptor (GHRHR) and molecular determinants of GHRH binding. *Molecular BioSystems*, *13*(7), 1313-1322.

¹² Matsoukas, M. T., Aranguren-Ibáñez, Á., Lozano, T., Nunes, V., Lasarte, J. J., Pardo, L., & Pérez-Riba, M. (2015). Identification of small-molecule inhibitors of calcineurin-NFATc signaling that mimic the PxIxIT motif of calcineurin binding partners. *Science Signaling*, *8*(382), ra63-ra63.