

# **Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο Αθηνών**

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα: Μαθηματική Προτυποποίηση στις Σύγχρονες Τεχνολογίες και τα  
Χρηματοοικονομικά

Τμήμα Εφαρμοσμένων Μαθηματικών & Φυσικών Επιστημών



## **Μαθηματικά Μοντέλα Επιδιόρθωσης Διπλών Θραύσεων του DNA**

Διπλωματική

της

**Βασιλική-Γεωργίας Μπιλάλη**

**Επιβλέπων Καθηγητής: Αλέξανδρος Γεωργακίλας**  
**Αναπληρωτής Καθηγητής**

Σεπτέμβριος, 2017



# Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο Αθηνών

Τμήμα Εφαρμοσμένων Μαθηματικών & Φυσικών Επιστημών



## Μαθηματικά Μοντέλα Επιδιόρθωσης Διπλών Θράυσεων του DNA

Διπλωματική Εργασία  
της  
**Βασιλική-Γεωργία Μπιλάλης**

**Επιβλέπων Καθηγητής: Αλέξανδρος Γεωργάκιλας**  
**Επίκουρος Καθηγητής**

Εγκρίθηκε από τρία μέλη της επιτροπής πρώτη Σεπτέμβρη 2017.

---

Αλέξανδρος Γεωργάκιλας

---

Κωνσταντίνος Αναγνωστόπουλος

---

Ιάσωνας Καραφύλλης

Αναπληρωτής Καθηγητής

Αναπληρωτής Καθηγητής

Επίκουρος Καθηγητής

.....  
ΒΑΣΙΛΙΚΗ-ΓΕΩΡΓΙΑ ΜΠΙΛΆΛΗ  
ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΥΧΟΣ ΕΦΑΡΜΟΣΜΈΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΣΕΜΦΕ-ΕΜΠ

©2015, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο. All rights reserved.

**Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς το συγγραφέα. Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.**

## Ευχαριστίες

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους ανθρώπους που συνέβαλλαν με κάθε τρόπο στην εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας και με άφησαν να εισαχθώ στον τομέα τους. Συγκεκριμένα τον Κύριο Αλέξανδρο Γεωργακίλα και τον κύριο Κωνσταντίνο Αναγνωστόπουλο, οι καθηγητές μου και οι μεντορές μου που υπομονετικά με βοήθησαν στο επιστημονικό ταξίδι στη μαθηματική μοντελοποίηση των βιολογικών συστημάτων. Επιπλέον, θέλω να ευχαριστήσω τους καθηγητές Hooshang Nkjoο και Reza Taleei που μου έδωσαν τη δυνατότητα να αναπαράγω τα μοντέλα τους και να χρησιμοποιήσω τα πειραματικά τους δεδομένα, κάτι το οποίο με εξέληξε επιστημονικά και μου έδωσε τροφή για μελλοντική έρευνα. Τελευταίο αλλά όχι αίσχατο θέλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και να τονίσω ότι χωρίς την πολύτιμή βοήθειά τους δεν θα είχα καταφέρει τίποτα. Οφείλω να αναγνωρίσω την πνευματική και έμπρακτη βοήθειά τους κατά τη διάρκεια των σπουδών μου , όπως και μέχρι το τέλος της διπλωματικής μου εργασίας. Κλείνοντας, θέλω να δανειστώ την αγαπημένη μου ρήση:

Τίποτα στη ζωή δεν είναι να το φοβόμαστε, είναι μόνο να το κατανοούμε. Τώρα ήρθε η ώρα να κατανοήσουμε παραπάνω, ώστε να φοβόμαστε λιγότερο.

**Marie Curie**

## Summary

The theme of dissertation is the reproduction of Reza Tallei and Hooshang Nikjoo biochemical kinetic models for the repair damages of DNA induced by ionizing radiation.

The study of ionizing radiation included in the branch of Radiobiology. In the first chapter we will describe the definitions of radiobiology, which could help us understand the base of our problem, as well as the biology description of our model. In the second chapter we will quote the principles of mathematical modelling, the differential equations, the biochemical processes and how these equations solved by the computer. The damages creation are a chemical process. Chemical reactions with reactants and products expressed by the mass kinetics. Also, chemical process which is defined in our mathematical model express the binding of enzyme in the site of damage. The above system described by non-linear differential equations and scalling methods, and the computational language that we utilize for the solution of the mathematical system is C++ used in Cygwin platform. In the third chapter we will analyze the results and the graphs of models and how they differ from the expected results. In the last chapter we will say our results, and there will be a discussion about future plans and goals that we want to face.

# Περίληψη

Το θέμα της διπλωματικής εργασίας είναι η αναπαραγωγή βιοχημικών κινητικών μοντέλων του Reza Taleei και Hooshang Nikjoo, που αναφέρονται στην επιδιόρθωση βλαβών του DNA, οι οποίες προκαλούνται από ιονίζουσα ακτινοβολία.

Η μελέτη της ιονίζουσας ακτινοβολίας υπάγεται στο πεδίο μελέτης της Ραδιοβιολογίας. Στο πρώτο κεφάλαιο θα περιγραφούν οι ορισμοί ραδιοβιολογίας, που μπορούν να θέσουν τις βάσεις για την κατανόηση και την περιγραφή του προβλήματός μας. Στο δεύτερο κεφάλαιο θα παραθέσουμε τις αρχές της μαθηματικής μοντελοποίησης, τις διαφορικές εξισώσεις, τις βιολογικές διαδικασίες και πως αυτές οι εξισώσεις επιλύονται από τον υπολογιστή. Η δημιουργία βλαβών είναι μια χημική διαδικασία. Οι χημικές αντιδράσεις μαζί με τα αντιδρώντα και τα προϊόντα εκφράζονται μέσα από τη κινητική μαζών (mass kinetics). Η χημική διεργασία του μαθηματικού μας μοντέλου στηρίζεται στο τρόπο που το ένζυμο προσδένεται στη θραύση. Το σύστημα των χημικών μας αντιδράσεων εκφράζεται από μη γραμμικές συνήθεις διαφορικές εξισώσεις, οι οποίες επιλύονται από τη γλώσσα προγραμματισμού C++ στο παραθυρικό περιβάλλον του Cygwin. Η επιδιόρθωση των θραύσεων θα μελετηθεί στο βιοχημικό μονοπάτι για τη μη ομόλογη ένωση άκρων, για τρεις περιπτώσεις απλές θραύσεις, σύνθετες και τις θραύσεις στην ετεροχρωματίνη. Στο τρίτο κεφάλαιο θα αναλύσουμε τα αποτελέσματα και τις γραφικές παραστάσεις των 3 διαφορετικών μοντέλων και θα δούμε ομοιότητες και διαφορές των αναμενόμενων αποτελεσμάτων. Επίσης θα παραθέσουμε στα ήδη υπάρχοντα μοντέλα δικές μας σταθερές και θα συζητήσουμε τα συμπεράσματα που λαμβάνουμε, με μια διάθεση αναζητήσεως προσδοκιών για το μέλλον και στόχους που θέλουμε να αντιμετωπίσουμε.





# Contents

<b>1</b>	<b>Εισαγωγή</b>	<b>1</b>
1.1	Εισαγωγή . . . . .	1
1.2	Βασικοί Ορισμοί της Ραδιοβιολογίας . . . . .	2
1.3	Φάσεις του Κυτταρικού Κύκλου . . . . .	7
<b>2</b>	<b>Μοντέλα-Μέθοδοι</b>	<b>11</b>
2.1	Υποθέσεις . . . . .	11
2.2	Μη ομόλογη ένωση άκρων για κάθε φάση του κυτταρικού κύκλου . . . . .	13
2.3	Προσυναπτική Διαδικασία και απλή επιδιόρθωση δίκλωνων θραύσεων . . . . .	18
2.4	Επιδιόρθωση Διπλών Θραύσεων στην Ετεροχρωματίνη . . . . .	24
2.5	ΜΜΕJ . . . . .	30
<b>3</b>	<b>Αποτελέσματα</b>	<b>37</b>
3.1	Αποτελέσματα πρώτου μοντέλου . . . . .	37
3.2	Αποτελέσματα δεύτερου μοντέλου . . . . .	40
3.3	Αποτελέσματα τρίτου μοντέλου . . . . .	44
3.4	Συμπεράσματα . . . . .	47
	<b>Bibliography</b>	<b>49</b>

# Chapter 1

## Εισαγωγή

### 1.1 Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες, ένα φαινόμενο που μας προβληματίζει είναι η έκθεση στην ιονίζουσα ακτινοβολία. Η ιονίζουσα ακτινοβολία χαρακτηρίζεται από περίσσια ποσότητα ενέργειας που καταλήγει στα ελεύθερα άτομα και μόρια και τα ιονίζει. Η Ραδιοβιολογία είναι ένας τομέας της επιστήμης που ασχολείται με τη δράση της ιονίζουσας ακτινοβολίας στους βιολογικούς ιστούς και τους ζωντανούς οργανισμούς, είναι ένας συνδυασμός από δυο τομείς: τη ραδιοφυσική και τη βιολογία. Όλα τα ζωντανά πλάσματα είναι φτιαγμένα από πρωτόπλασμα, το οποίο αποτελείται από 7 ανόργανα και οργανικά συστατικά, τα οποία διαλύονται ή παραμένουν διαθέσιμα μέσα στο νερό. Η μικρότερη μονάδα του πρωτοπλάσματος που μπορεί να υπάρξει και να επιβιώσει αυτόνομα είναι το κύτταρο.

Η έκθεση στην ιονίζουσα ακτινοβολία προκαλεί βλάβη στους ιστούς και σαν αποτέλεσμα μπορεί να προκαλέσει μεταλλάξεις, ασθένειες στο δέρμα, καρκίνο και θάνατο. Παρόλο που η ιονίζουσα ακτινοβολία είναι γενικώς επιβλαβής και δύναται να γίνει θανάσιμη στους ζωντανούς οργανισμούς, μπορεί να παράξει πλεονεκτήματα όπως η ραδιοθεραπεία για την θεραπεία του καρκίνου και την θυροτοξίκωση. [2].

Παρόλο που η ακτινοβολία μπορεί να οδηγήσει τα κύτταρα στο θάνατο, αυτά μπορούν να προστατευθούν χρησιμοποιώντας Επιδιορθωτικούς Μηχανισμούς. Αυτοί οι Επιδιορθωτικοί Μηχανισμοί, είναι κάποιες βιοχημικές διαδικασίες που αναμειγνύουν συγκεκριμένα ένζυμα και πρωτεΐνες που εντοπίζουν συγκεκριμένες βλάβες των κυττάρων και καταλείγουν σε πλήρεις επιδιορθώσεις χωρίς λάθη (error-free repair) ή σε πλήρεις επιδιορθώσεις με λάθη (error-prone). Για την πλήρη κατανόηση των βιοχημικών διαδικασιών της επιδιόρθωσης του DNA αναπαράγουμε ήδη γνωστά μαθηματικά μοντέλα, όπως τα μαθηματικά μοντέλα του Cucinota και του Reza Taleei.

## 1.2 Βασικοί Ορισμοί της Ραδιοβιολογίας

Σε αυτό το υποκεφάλαιο θα αναφερθούμε στους ορισμούς της Ραδιοβιολογίας, όπως επίσης και σε γενικούς ορισμούς που θα χρησιμοποιηθούν στην εξήγηση των μαθηματικών προβλημάτων. Η ακτινοβολία που προκαλεί βλάβες είναι ουσιαστικά φωτόνια. Ένα φωτόνιο είναι ένα στοιχειώδες σωματίδιο, το κβάντο του ηλεκτρομαγνητικού πεδίου συμπεριλαμβανομένου την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία όπως το φως, και τη δύναμη μεταφοράς της ηλεκτρομαγνητικής δύναμης. Το φωτόνιο έχει μηδενική μάζα και πάντα κινείται προς την ταχύτητα του φωτός.[17]

### Αλληλεπιδράσεις Φωτονίων:

Ανακαλούμαι ότι τα φωτόνια είναι ατομικά σωματίδια ενέργειας. Όταν μια ακτίνα x-ray ή γάμμα ακτινοβολίας διαπερνάει ένα αντικείμενο, τρεις είναι οι πιθανοί προορισμοί για το κάθε φωτόνιο: [18]

- Μπορούν να διεισδύσουν στον τομέα του υλικού χωρίς αλληλεπίδραση.
- Μπορούν να αλληλεπιδράσουν με το υλικό και να απορροφηθούν πλήρως, εναποθέτοντας την ενέργειά τους.
- Μπορούν να αλληλεπιδράσουν ή να αντανάκλαστούν από την αρχική τους πορεία και με αυτό τον τρόπο να εναποθέσουν αλλού ένα κομμάτι της ενέργειά τους.

Υπάρχουν δυο είδη αλληλεπιδράσεων διαμέσου τα φωτόνια αναποθέτουν την ενέργειά τους, και το ίδιο ισχύει με τα ηλεκτρόνια. Στην πρώτη κατηγορία τα φωτόνια χάνουν την ενέργειά τους και στη δεύτερη χάνουν έναν μέρος από αυτήν, και η υπομείνουσα ενέργεια διαμεριάζεται. Αυτές οι δυο αλληλεπιδράσεις φαίνονται παρακάτω.

Στις φωτοηλεκτρονικές αλληλεπιδράσεις (φωτόνια-ηλεκτρόνια), όπως φαίνεται και παραπάνω, ένα φωτόνιο μεταφέρει όλη του την ενέργεια σε ένα ηλεκτρόνιο που έχει τοποθετηθεί σε ένα από τα ατομικά κελιά του ατόμου. Το ηλεκτρόνιο αποβάλλεται από το άτομο από την προαναφερθείσα ενέργεια και ξεκινάει να διαπερνάει στις γύρω υλικές περιοχές. Το ηλεκτρόνιο γρήγορα χάνει την ενέργεια του και μετακινείται σε σχετικά κοντινή απόσταση από την αρχική του θέση. Η ενέργεια μεταφέρεται μέσα από μια διαδικασία δυο βημάτων. Την φωτοηλεκτρονική αλληλεπίδραση, στην οποία το φωτόνιο μεταφέρει την ενέργεια στο ηλεκτρόνιο εξ'αρχής και το δεύτερο στάδιο είναι η

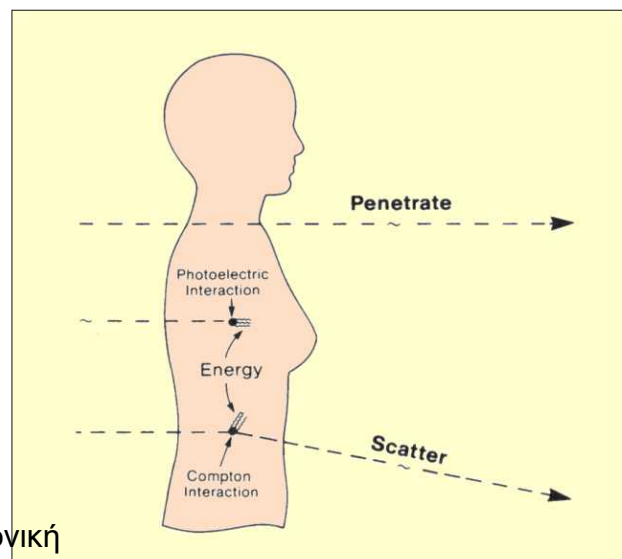


Figure 1.1: Η εικόνα υιοθετήθηκε από "Interaction of Radiation with Matter- Perry Sprawls- The Physical Principles of Medical Imaging, 2nd Ed.

εναποθέτηση της ενέργειας στις γύρω υλικές περιοχές.

Φωτοηλεκτρονικές αλληλεπιδράσεις συμβαίνουν με ηλεκτρόνια που δένονται άτομα, τα οποία έχουν υψηλή ενέργεια δεσμών. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις συνήθως συμβαίνουν όταν η ενέργεια δεσμού του ηλεκτρονίου είναι ελαφρώς μικρότερη από την ενέργεια του φωτονίου. Όταν η ενέργεια του δεσμού είναι μεγαλύτερη από την ενέργεια του φωτονίου, η φωτοηλεκτρονική αλληλεπίδραση δεν μπορεί να συμβεί. Αυτή η αλληλεπίδραση είναι δυνατή μόνο όταν το φωτόνιο έχει αρκετή ενέργεια να ανταπεξέλθει την ενέργεια του δεσμού και να μετακινήσει το ηλεκτρόνιο από το άτομο.

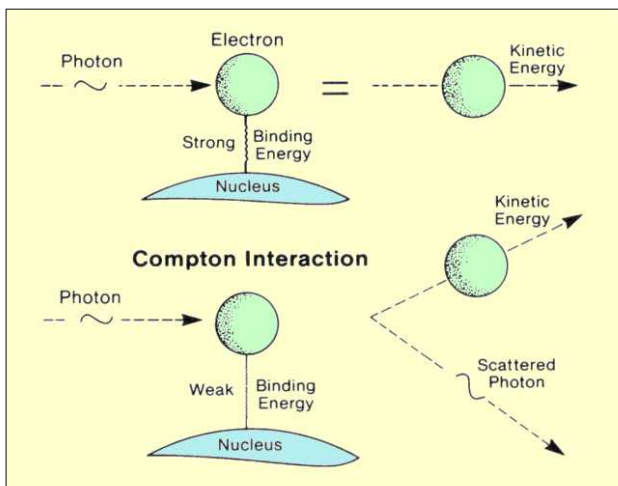


Figure 1.2: Η εικόνα υιοθετήθηκε από "Interaction of Radiation with Matter- Perry Sprawls- The Physical Principles of Medical Imaging, 2nd Ed.

Μια αλληλεπίδραση Compton είναι μια αλληλεπίδραση στην οποία μόνο ένα κομμάτι ενέργειας απορροφάται και ένα φωτόνιο παράγεται με μειωμένη ενέργεια. Αυτό το φωτόνιο αφήνει τον ιστό της αλληλεπίδρασης σε μια διεύθυνση διαφορετική από το αρχικό φωτόνιο, όπως φαίνεται στην προηγούμενη φωτογραφία. Εξαιτίας της αλλαγής της διεύθυνσης του φωτονίου, αυτό το είδος αλληλεπίδρασης ονομάζεται διαδικασία του διασκορπισμού (scattering process). Ως επίδραση, ένα κομμάτι από το δείγμα της ραδιενέργειας αναπηδάει ή ακόμα διασκορπίζεται από το υλικό. Αυτό είναι σημαντικό σε κάποιες περιστάσεις, διότι το υλικό μέσα στο οποίο είναι η αρχική ακτίνα x-ray γίνεται μια δευτεροταγής πηγή ραδιενέργειας. Το πιο σημαντικό αντικείμενο το οποίο παράγει

αυτό το είδος αλληλεπίδρασης, είναι το σώμα ενός ασθενή.

#### Πιθανότητα Αλληλεπίδρασης Compton

- είναι ανάλογη του αριθμού των εξωτερικών κελιών των ηλεκτρονίων, όπως η πυκνότητα των ηλεκτρονίων, η φυσική πυκνότητα και το υλικό.
- αντιστρόφως αναλόγως στην ενέργεια των φωτονίων
- δεν εξαρτώνται στον ατομικό αριθμό (αντιθέτως με την φωτοηλεκτρική δράση και την παραγωγή ζευγών)

Με άλλα λόγια, η πιθανότητα της επίδρασης Compton εξαρτάται στον αριθμό των ηλεκτρονίων του απορροφητικού υλικού στο οποίο σχεδόν όλα τα στοιχεία είναι περίπου τα ίδια ανά μονάδα μάζας. Έτσι, η επίδραση Compton είναι ανεξάρτητη του ατομικού αριθμού (Z) του προσροφητή.

#### Γραμμική Ενέργεια Μεταφοράς(LET) :

Η ενέργεια που μεταφέρεται στον ιστό από την ιονίζουσα ακτινοβολία ανά μονάδα μήκους έχει τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

- Είναι μια συνάρτηση φορτίου και ταχύτητας της ιονίζουσας ακτινοβολίας.
- Αυξάνεται όσο το φορτίο της ιονίζουσας ακτινοβολίας αυξάνεται και η ταχύτητά του μειώνεται.
- Τα άλφα(α) σωματίδια είναι αργά και έχουν θετικό φορτίο. Από την άλλη τα βήτα(β) σωματίδια είναι γρήγορα και αρνητικά φορτισμένα. Παρόλα αυτά, η γραμμική ενέργεια μεταφοράς(LET) ενός άλφα σωματιδίου είναι μεγαλύτερη από ενός β σωματιδίου.
- Θνήσιμες επιδράσεις αυξάνονται καθώς η γραμμική ενέργεια μεταφοράς(LET) αυξάνεται.
- Οι μονάδες της γραμμικής ενέργειας μεταφοράς (LET) είναι keV/μm.

Δόση, Απορροφίσιμη Δόση, Ισοδύναμη Δόση: Τρεις κύριοι ορισμοί που πρέπει να παραθέσουμε για την κατανόηση της διαδικασίας είναι οι Δόση, Απορροφίσιμη Δόση, Ισοδύναμη Δόση.[3]



Figure 1.3: Σχέση μεταξύ δόση έκθεσης και ισοδύναμης δόσης "Comprises three sections covering the essential aspects of radiation physics, radiobiology, and clinical radiation oncology-Murat Beyzadeoglu, Gokham Ozyigit, Cuneyt Ebruli-Basic Radiation Oncology, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, (2010) "[3]

**Δόση:** Αυτή είναι η δόση που μεταφέρεται ανά μονάδα του χρόνου. Άμα η δόση της ακτινοβολία που προκαλεί ανεπανόρθωτη ζημιά όταν μεταφέρεται σε ένα σύντομο χρονικό διάστημα, μεταφέρεται σε μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα τότε ίσως το κύτταρο ή ο οργανισμός μπορεί να επιβιώσει.

**Απορροφημένη Δόση:** Η βασική ποσότητα μέτρησης της ακτινοβολίας στην ραδιοθεραπεία είναι η "απορροφίσιμη δόση". Αυτός ο όρος προσδιορίζει την ποσότητα της ενέργειας που απορροφάται από μια ακτίνα ραδιενέργειας ανά μονάδα μάζας ενός απορροφίσιμου υλικού. Η μονάδα της απορροφίσιμης δόσης είναι Gray (Gy). Αλλάζει συνεχώς κατά μήκος της ακτινοβολίας, διότι η ακτινοβολία μειώνεται καθώς διασχίζει μια απόσταση.

**Ισοδύναμη Δόση:** Διαφορετικές ακτινοβολίες προκαλούν διαφορετικές βλάβες στους ανθρώπινους ιστούς. Η απορροφημένη δόση δεν είναι η κατάλληλη για τις μελέτες για την προστασίας της ακτινοβολίας. Έτσι η απορροφημένη δόση στους ιστούς πρέπει να πολλαπλασιαστεί με το "Παράγοντα βάρους ακτινοβολίας" (radiation weighting factor), έναν παράγοντα για αυτό ακριβώς τον τύπο της ακτινοβολίας. Το υπολογισμένο αποτέλεσμα ορίζεται ως ισοδύναμη δόση. Άμα η μέση δόση (Gy) της απορροφημένης ακτινοβολίας στον ιστό ή σε ένα όργανο πολλαπλασιαστεί με τον κατάλληλο παράγοντα βάρους ακτινοβολίας (WR), το αποτέλεσμα μας δίνει την απορροφημένη δόση (HT). Ο παράγοντας βάρους ακτινοβολίας (WR) αποφασίζεται έτσι ώστε να συγκρίνει το βιολογικό αποτέλεσμα διαφορετικών τύπων ακτινοβολίας. Αυτοί οι παράγοντες βάρους επίσης καλούνται παράγοντες ποιότητας (QF).

### Περιγραφή του Βιολογικού Αποτελέσματος

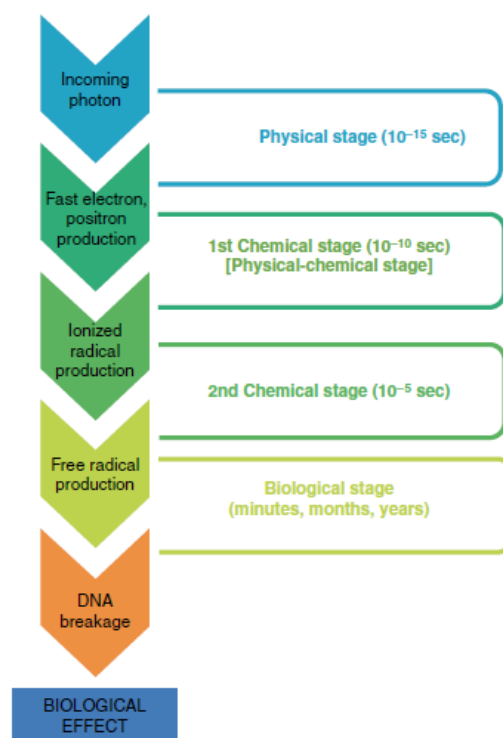


Figure 1.4: Διάρκεια όλων των σταδίων μέχρι το Βιολογικό Αποτέλεσμα. Η εικόνα υιοθετήθηκε από "Comprises three sections covering the essential aspects of radiation physics, radiobiology, and clinical radiation oncology-Murat Beyzadeoglu, Gokham Ozyigit, Cuneyt Ebruli-Basic Radiation Oncology, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, (2010) "[3]

Τα κύτταρα που έχουν ακτινοβοληθεί μπορεί να έχουν τα παρακάτω αποτελέσματα [2]

- Καμία επίδραση
- Καθυστέρηση της διαίρεσης: τα κύτταρα καθυστερούν να βγουν από την διαδικασία της διαίρεσης.
- Απόπτωση: τα κύτταρα πεθαίνουν πριν μπορέσουν να διαιρεθούν ή κατόπιν θριματίζονται σε μικρότερα τμήματα και απορροφούνται από τα γειτονικά κύτταρα.
- Αναπαραγωγική αποτυχία: τα κύτταρα πεθαίνουν όταν επιδιώκουν την πρώτη φορά να αναπαραχθούν, δηλαδή στην μίτωση.

## 1.3 Φάσεις του Κυτταρικού Κύκλου

Στα κύτταρα με πυρήνα, όπως τα ευκαρυωτικά, ο κυτταρικός κύκλος διαχωρίζεται επίσης σε τρεις περιόδους: ενδιάμεση φάση(I), μιτωτική φάση(M) και την κιτοκίνεση. Κατά τη διάρκεια της interphase, τα κύτταρα μεγαλώνουν συγκεντρώνοντας θρεπτικά συστατικά που χρειάζονται για την μίτωση, προετοιμάζοντας το κύτταρο για διαίρεση καθώς διπλασιάζει και το DNA του. Κατά τη διάρκεια της μιτωτικής φάσης, τα χρωμοσώματα διαχωρίζονται. Τέλος, στο τελικό στάδιο της κιτοκίνεσης, τα χρωμοσώματα και το κυτόπλασμα διαχωρίζονται σε δυο καινούργια θυγατρικά κύτταρα. Για να επιβεβαιώσουν τον κατάλληλο διαχωρισμό του κυττάρου, υπάρχουν μηχανισμοί ελέγχου γνωστοί ως σημεία ελέγχου του κυτταρικού κύκλου(checkpoints). Κατά τη διάρκεια της ζωής του ένα κύτταρο διανύει μια μεγάλη περίοδο ή αλλιώς ενδιάμεση φάση (interphase), όπου δεν συμβαίνει καμία διαίρεση και καμία φάση διαίρεσης. Αυτό καλείται κυτταρικός κύκλος. Ο κυτταρικός κύκλος επαναλαμβάνεται σε κάθε κυτταρικό στάδιο, και ο χρόνος που ανταποκρίνεται ένας κυτταρικός κύκλος ποικίλει με τον τύπο του κυττάρου. Σε κάποια κύτταρα η interphase είναι μια πολύ μεγάλη χρονική περίοδος, όπως στο νεύρο το οποίο δεν διαιρείται κατά τη διάρκεια της ζωής ενός οργανισμού. Γενικώς, τα κύτταρα μεγαλώνουν μέχρι να φτάσουν ένα συγκεκριμένο μέγεθος και έπειτα διαχωρίζονται. [6]

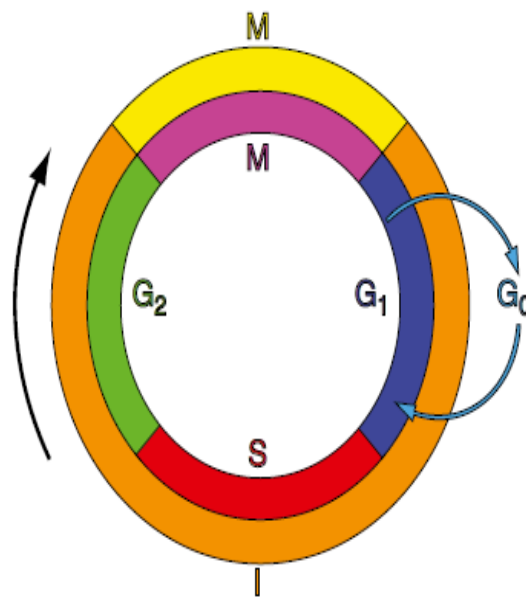


Figure 1.5: Κυτταρικός Κύκλος, Η εικόνα υιοθετήθηκε από "Comprises three sections covering the essential aspects of radiation physics, radiobiology, and clinical radiation oncology- Murat Beyzadeoglu, Gokham Ozyigit, Cuneyt Ebruli-Basic Radiation Oncology, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, (2010)."[3]

### Το στάδιο της Μίτωσης

- Η μίτωση είναι η διαίρεση του κυττάρου σε δυο κύτταρα διαμέσου του ζευγαρώματος



του κάθε γονιδίου. Η μίτωση παρατηρείται μόνο στα ευκαρυωτικά κύτταρα. Τα σωματικά κύτταρα σχηματίζονται μέσω της μίτωσης, όπου τα κύτταρα του δέρματος σχηματίζονται με μειωτική διαίρεση.[2]

## Το στάδιο της Ενδιάμεσης Φάσης(I)

- Προφάση: Η πυρηνική μεμβράνη και το ενδοπλασματικό δίκτυο εξαφανίζεται. Τα χρωμοσώματα κονταίνουν και παχαίνουν.
- Μεταφάση: Τα χρωμοσώματα κονταίνουν και παχαίνουν και άλλο και οι αδερφές χρωματίδες συγκρατούνται μαζί μέσω του κεντρομερές. Τα χρωμοσώματα οργανώνονται το ένα δίπλα στο άλλο σε μια γραμμή σε σφαιρικό σχήμα.
- Ανάφαση: Οι κινήσεις συμβολής και χαλάρωσης των σπίντλ κυττάρων σπάνε το κεντρομερές που συγκρατεί τις χρωματίδες μαζί. Οι αδερφές χρωματίδες διαχωρίζονται αναμεταξύ τους και κινούνται προς τους αντίθετους πόλους.
- Τελική Φάση: Τα χρωμοσώματα σταματούν να κινούνται και ακινοποιούν τους ελικές τους και γίνονται χρωματίδες. Ο πυρήνας εμφανίζεται, το RNA και η πρωτεϊνοσύνθεση ξεκινάει. Τα σπίντλ κύτταρα εμφανίζονται. Η πυρηνική μεμβράνη σχηματίζεται και το ενδοπλασματικό δίκτυο σχηματίζεται ξανά. Γεγονότα ζωτικής φύσης ξαναξεκινούν στο κύτταρο. Κυτοκίνηση παίρνει μέρος και η διαίρεση φτάνει στο τέλος της.

Ακόμα ένα σημαντικό κομμάτι του κυτταρικού κύκλου, κυτταρικός πολλαπλασιασμός, ορίζεται από δυο καλά ορισμένες χρονικές περιόδους:

- τη μίτωση (M), όπου συμβαίνει η διαίρεση
- τη περίοδο της σύνθεσης του DNA (S).

Τα *S* και *M* μέρη του κυτταρικού κύκλου μπιράζονται σε δυο περιόδους *G1* και *G2*. Η *G1* ή *Gap1* φάση είναι η πρώτη από τις φάσεις της ενδιάμεσης φάσης. Σε αυτό το κομμάτι της ενδιάμεσης φάσης, το κύτταρο συνθέτει το mRNA, και προετοιμάζει τις πρωτεΐνες για τα επακόλουθα βήματα που θα οδηγήσουν στην μίτωση, καταλήγει εκεί όταν το κύτταρο μπαίνει στην *S* φάση της ενδιάμεσης φάσης. Η *S* της ενδιάμεσης φάσης είναι το δεύτερο "βήμα" μεταξύ των φάσεων *G1*, *G2*. Η *G2* φάση ή *Gap2* φάση είναι η τρίτη και τελευταία επακόλουθη φάση της *interphase*, στην οποία το DNA των κυττάρων ολοκληρώνουν τον διπλασιασμό τους. Η *G2* τελειώνει και η μίτωση ξεκινάει, στην οποία μίτωση οι χρωματίνες συντήθονται στα χρωμοσώματα. Επιπλέον, ο χρόνος μεταξύ των επιτυχημένων διαιρέσεων(μίτωσης) αποκαλούνται χρονική περίοδος κυτταρικού κύκλου. Για τα θυλαστικά κύτταρα τα οποία μεγαλώνουν σε καλλιέργειες η *S*-φάση είναι συνήθως εύρους 6-8 ωρών, η *M* φάση λιγότερο από ώρα, η *G2* φάση εύρους 2-4 ωρών, και *G1* από 1-8 ώρες, φτιάχνοντας έναν ολόκληρο κυτταρικό μέσα σε 10-20 ώρες. Σε αντίθεση, ο κυτταρικός κύκλος από τα βλαστοκύτταρα σε συγκεκριμένους ιστούς θέλουν περίπου 10 μέρες.

Στις διπλές θραύσεις των αλυσίδων του  $DNA(DSB's)$  ο μηχανισμός επιδιόρθωσης ποικίλει ως προς τις φάσεις του κυτταρικού κύκλου που συμβαίνει η επιδιόρθωση. Οι φάσεις του κυτταρικού είναι  $G_0, G_1, G_2, M$ . Οι  $G_1, G_2, M$  φάσεις συνθέτουν μια μεγάλη περίοδο κυτταρικής εξέλιξης, το οποίο προαναφέραμε και λέγεται ενδιάμεση φάση. Πιο αναλυτικά ας δούμε τις φάσεις :

Φάση  $G_0$ : Η Φάση  $G_0$  ή μηδενική Φάση ή Φάση χαλάρωσης, στην οποία τα κύτταρα υπάρχουν σε ησυχία, επίσης είναι επέκταση της  $G_1$  φάσης, στην οποία τα κύτταρα διαχωρίζονται ή προετοιμάζονται να διαχωριστούν. Αναμφίβολα, είναι διακριτά η πιο ήρεμη φάση μέσα στον κυτταρικό κύκλο.

Φάση  $G_1$ : Θεωρείται η πρώτη από τις τέσσερις φάσεις του κυτταρικού κύκλου. Κατά τη διάρκεια της  $G_1$  φάσης τα κύτταρα μεγαλώνουν σε μέγεθος και συντήθουν το mRNA και τις πρωτεΐνες (χιστίνες), τα οποία είναι απαραίτητα συστατικά για την σύνθεση του DNA. Από τη στιγμή που οι απαραίτητες πρωτεΐνες έχουν ολοκληρωθεί, το κύτταρο μεταβαίνει στην  $S$  Φάση.

Φάση  $G_2$ : Η  $G_2$  Φάση είναι η τρίτη και τελευταία υποφάση της ενδιάμεσης φάσης την στιγμή πριν ακριβώς την μίτωση και συνεπώς την διαίρεση του κυττάρου. Με αυτόν τον τρόπο, η  $S$  Φάση ολοκληρώνεται, όπου το DNA διπλασιάζεται. Τελικά, η  $G_2$  Φάση φτάνει στο τέλος της, όταν ξεκινάει η Πρόφαση, την πρώτη Φάση της Μίτωσης, όπου οι χρωματίνες του κυττάρου συνθέτουν τα χρωμοσώματα. Αυτή η φάση χαρακτηρίζεται ως η γρήγορη περίοδος εξέλιξης και σύνθεσης του κυττάρου και των πρωτεϊνών. Σε πολλούς τύπους κυττάρων η  $G_2$  φάση δεν είναι υποχρεωτική, έτσι η μεταφορά του διπλασιασμού του DNA σ την μίτωση συμβαίνει αμέσως.

Φάση  $M$ : Η  $M$  Φάση ή αλλιώς η διάρκεια της μίτωσης, τα χρωμοσώματα που έχουν δημιουργηθεί στην  $G_2$  φάση διασωρίζονται. Στο τελευταίο στάδιο κυτοσίνης, χρωμοσώματα και κυτόπλασμα διαχωρίζονται σε δυο νέα θυγατρικά κύτταρα. Για την επιβεβαίωση της σωστής διαδικασίας και ρύθμισης της διαίρεσης, υπάρχουν μηχανισμοί που ελέγχουν κάποια σημεία του κυτταρικού κύκλου.



# Chapter 2

## Μοντέλα-Μέθοδοι

### 2.1 Υποθέσεις

Τα μοντέλα που θα συζητηθούν αντιπροσωπεύουν βιοχημικούς μηχανισμούς ή αλλιώς βιοχημικά μονοπάτια της επιδιόρθωσης των δίκλωνων θραύσεων του DNA (DSB's). Συγκεκριμένα, σε τρεις περιπτώσεις στις απλές θραύσεις στις θραύσεις στην ετεροχρωματίνη και στις σύνθετες θραύσεις. Σε αυτό το κεφάλαιο θα παραθέσουμε τις μαθηματικές εξισώσεις των μαθηματικών συστημάτων, την προσομοιωτική διαδικασία όπως και τον υπολογιστικό κώδικα. Το βασικό μοντέλο επιδιόρθωσης που θα μελετηθεί είναι η μη ομόλογη ένωση άκρων NHEJ. Μια μηχανική περιγραφή των διπλών θραύσεων του DNA είναι σημαντική για να κατανοήσουμε τα αποτελέσματα της ιοντίζουσας ακτινοβολίας, όπως κυτταρικός θάνατος, μεταλλάξεις, γονιδιακή αστάθεια και καρκινογένεση. Τα μαθηματικά μοντέλα της επιδιόρθωσης των δίκλωνων θραύσεων του DNA είναι σημαντικά για την περιγραφή των λειτουργιών της ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Επειδή οι θραύσεις του DNA σχηματίζονται από τις εξισώσεις αλληλεπίδρασης μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την μαζική κινητική (mass kinetics) [12]: λειτουργίες που δεν είναι εφικτές με πειραματικά μέσα και για πιθανή πρόβλεψη. Το παρακάτω μοντέλο στηρίζεται στην Cuccinotta και Reza Talle τα μαθηματικά μοντέλα για την επιδιόρθωση των δίκλωνων θραύσεων του DNA.[4] Ένα από τα πιο σημαντικά κομμάτια της μαθηματικής προσομοίωσης είναι οι σωστές παραδοχές ή αλλιώς υποθέσεις. Οι υποθέσεις δεν λειτουργούν κάθε φορά, γι αυτό είναι σημαντικό να διαλέγουμε τις πιο κατάλληλες για το πρόβλημά μας.

- Αρχικά, υποθέτουμε ότι η ποσότητα των πρωτεϊνών είναι άφθονη και σταθερή στο σύστημα. Άμα οι συνολικές πρωτεΐνες μετακινούνται ή είναι λιγότερες το μοντέλο δεν λειτουργεί.
- Δεύτερον, υποθέτουμε ότι η διαδικασία κάθε πρωτεΐνης-ένζυμου γίνεται η μια μετά την άλλη, με τη σωστή σειρά, κάθε ένζυμο τελειώνει την επιδιόρθωτική του διαδικασία και μετά συνεχίζει το επόμενο επιδιορθωτικό ένζυμο. Άμα οι θραύσεις επιδιορθωθούν νωρίτερα, το μοντέλο δεν μπορεί να πάει στο επόμενο βήμα.
- Επιπλέον, χρησιμοποιούμε κλιμακωτή μέθοδο (scaling method), η οποία συμβάλει σημαντικά στην μείωση του παραμετρικού χώρου αφού κατά την προσομοίωση δεν χρειάζεται να

υπολογίσουμε τις συνολικές κυτταρικές συγκεντρώσεις των ενζύμων, οι οποίες αποτελεσματικά αντικαθιστώνονται από την σταθερά H1.

- Επιπρόσθετα, υποθέτουμε ότι την στιγμή μηδέν έχουμε τη μέγιστη ποσότητα θραύσεων. Κάτι το οποίο δεν είναι απολύτως σωστό στα πραγματικά πειράματα, αφού καινούργιες θραύσεις μπορούν να δημιουργηθούν κατά το πέρασμα της επιδιόρθωσης και έτσι να ξεπεράσουν τον αριθμό των αρχικών θραύσεων.
- Τέλος, υποθέτουμε πως κάθε Gy προκαλεί 35-45 DSB/cel.

## 2.2 Μη ομόλογη ένωση άκρων για κάθε φάση του κυτταρικού κύκλου

Η επιδιορθωτική διαδικασία αποτελείται από 3 επιλογές NHEJ,HR,MMEJ επιδιορθωτικούς μηχανισμούς ή αλλιώς επιδιορθωτικά μονοπάτια, παρόλα αυτά, θα επικεντρωθούμε στην μη ομόλογη ένωση άκρων (NHEJ). Η NHEJ διαιρείται πάλι σε τρία μονοπάτια σε σχέση με τον τύπο θραύσης που προκαλείται. Για παράδειγμα, άμα η θραύση προκλυφθεί στην ετεροχρωματίνη, το κύτταρο θα ακολουθήσει διαφορετικό επιδιορθωτικό μονοπάτι σε αντίθεση για την επιδιόρθωση μιας σύνθετης θραύσης (clustered damage-complex damage).

### Προσέγγιση Μοντελοποίησης

Οι μη γραμμικές διαφορικές εξισώσεις περιγράφουν τη μεταβολή επιδιόρθωσης της θραύσης, μέσα από διαδοχικές προσδέσεις ενζύμων στη θραύση.

$$\frac{dY_1}{dt} = a \frac{dD}{dt} - V_1 \quad V_1 = K_1[Ku70/80]Y_1 \quad (2.1)$$

$$\frac{dY_2}{dt} = V_1 - V_2 \quad V_2 = K_2[DNAPKcs]Y_2 \quad (2.2)$$

$$\frac{dY_3}{dt} = V_2 - V_3 \quad V_3 = K_3Y_3 \quad (2.3)$$

$$\frac{dY_4}{dt} = V_3 - V_4 \quad V_4 = K_4Y_4 \quad (2.4)$$

$$\frac{dY_5}{dt} = V_4 - V_5 - V_8 - V_{12} \quad V_5 = K_5[Polymerase\lambda - \mu]Y_5, \quad V_8 = K_8[Artemis/ATM]Y_5 \quad (2.5)$$

$$\frac{dY_6}{dt} = V_5 - V_6 \quad V_6 = K_6[XLF/XRCC4/LIGIV]Y_6 \quad (2.6)$$

$$\frac{dY_7}{dt} = V_6 - V_7 \quad V_7 = K_7Y_7 \quad (2.7)$$

$$\frac{dY_9}{dt} = V_8 - V_9 \quad V_9 = K_9[Polymerase\lambda - \mu]Y_9 \quad (2.8)$$

$$\frac{dY_{10}}{dt} = V_8 - V_9 \quad V_{10} = K_{10}[XLF/XRCC4/LIGIV]Y_{10} \quad (2.9)$$

$$\frac{dY_{11}}{dt} = V_{10} - V_{11} \quad V_{11} = K_{11}Y_{11} \quad (2.10)$$

$$\frac{dY_{13}}{dt} = V_{12} - V_{13} \quad V_{13} = K_{13}[PARP - 1]Y_{13} \quad (2.11)$$

$$\frac{dY_{14}}{dt} = V_{13} - V_{14} \quad V_{14} = K_{14}[FEN1]Y_{13} \quad (2.12)$$

$$\frac{dY_{15}}{dt} = V_{14} - V_{15} \quad V_{15} = K_{15}[Polymerase\beta]Y_{15} \quad (2.13)$$

$$\frac{dY_{16}}{dt} = V_{15} - V_{16} \quad V_{16} = K_{16}[XRCC1 LIGIII]Y_{16} \quad (2.14)$$

$$\frac{dY_{17}}{dt} = V_{16} - V_{17} \quad V_{17} = K_{17}Y_{17} \quad (2.15)$$

$$[C0] \rightarrow Ku70/80$$

- [C1]  $\rightarrow$  DNA – PKcs  
 [C2]  $\rightarrow$  ABCDE sites  
 [C3]  $\rightarrow$  PQR sites  
 [C4]  $\rightarrow$  Artemis  
 [C5]  $\rightarrow$  Polymerase $\lambda$  –  $\mu$   
 [C6]  $\rightarrow$  MRN  
 [C7]  $\rightarrow$  PARP – 1  
 [C8]  $\rightarrow$  FEN – 1 sites  
 [C9]  $\rightarrow$  Polymerase $\beta$  sites  
 [C10]  $\rightarrow$  XRCCIV/LigaseIII

### Κλιμακωτές Μεταβλητές

$$H_i = [E_i] + \sum_{n=1}^n [C_j] = \text{constant}$$

$$h_i = \frac{\sum_{n=1}^n [C_i]}{H_i}$$

$$c_i(t) = \frac{[C_i]}{H_i}$$

$$K_i = \frac{k_i}{H_i}$$

$$[Ku70/Ku80] = \frac{E_1}{H_i} = 1 - h_1(t)$$

$$[DNAPKcs] = \frac{E_2}{H_i} = 1 - h_2(t)$$

$$[XLF]/[LIGIV]/[XRCC4] = \frac{E_4}{H_i} = 1 - h_4(t)$$

$$[Artemis] = \frac{E_7}{H_i} = 1 - h_7(t)$$

$$[Polymerase\lambda - \mu] = \frac{E_8}{H_i} = 1 - h_8(t)$$

$$[XLF]/[LIGIV]/[XRCC4] = \frac{E_9}{H_i} = 1 - h_9(t)$$

$$[MRN] = \frac{E_{11}}{H_i} = 1 - h_{11}(t)$$

$$[PARP - 1] = \frac{E_{12}}{H_i} = 1 - h_{12}(t)$$

$$[FEN - 1] = \frac{E_{13}}{H_i} = 1 - h_{13}(t)$$

$$[Polymerase\beta] = \frac{E_{14}}{H_i} = 1 - h_{14}(t)$$

$$[XRCCI]/[LigaseIII] = \frac{E_{15}}{H_i} = 1 - h_{15}(t)$$

Οι παραπάνω εξισώσεις είναι ουσιαστικά η πιθανότητα κάθε προτεΐνης να προσδεθεί στο σημείο της θραύσης. Επιπλέον, αντικαθιστώντας τις παραπάνω εξισώσεις της μαζικής κινητικής του συστήματος οδηγούμαστε στο παρακάτω παραμετρικό σύστημα, με ανεξάρτητη μεταβλητή τον χρόνο  $t$ . Επίσης, αντικαθιστούμε όπως προείπαμε στις υποθέσεις τις συγκεντρώσεις των ενζύμων με κλιμακωτές μεταβλητές, εστί ώστε να αποφύγουμε τον ακριβή υπολογισμό τους.

$$\frac{dc_0}{dt} = a \frac{dD}{H_i dt} - k_1 c_0(t) [1 - h_1(t)] \quad (2.16)$$

$$\frac{dc_1}{dt} = k_1 c_0(t) [1 - h_1(t)] - k_2 c_1(t) [1 - h_2(t)] \quad (2.17)$$

$$\frac{dc_2}{dt} = k_2 c_1(t) [1 - h_2(t)] - K_3 c_2(t) \quad (2.18)$$

$$\frac{dc_3}{dt} = K_3 c_2(t) - K_4 c_3(t) \quad (2.19)$$

$$\frac{dc_4}{dt} = K_4 c_3(t) - k_5 [1 - h_4(t)] c_4(t) - k_8 [1 - h_7(t)] c_4(t) - k_{12} [1 - h_{11}(t)] c_4(t) \quad (2.20)$$

$$\frac{dc_5}{dt} = k_5 c_4(t) [1 - h_4(t)] - k_6 c_5(t) [1 - h_5(t)] \quad (2.21)$$

$$\frac{dc_6}{dt} = k_6 c_5(t) [1 - h_5(t)] - K_7 c_6(t) \quad (2.22)$$

$$\frac{dc_7}{dt} = K_7 c_6(t) - k_8 c_4(t) [1 - h_7(t)] \quad (2.23)$$

$$\frac{dc_8}{dt} = k_8 c_4(t) [1 - h_7(t)] - k_9 c_8(t) [1 - h_8(t)] \quad (2.24)$$

$$\frac{dc_9}{dt} = k_9 c_8(t) [1 - h_8(t)] - k_{10} [1 - h_9(t)] c_9(t) \quad (2.25)$$

$$\frac{dc_{10}}{dt} = k_{10} [1 - h_9(t)] c_9(t) - K_{11} c_{10}(t) \quad (2.26)$$

$$\frac{dc_{11}}{dt} = K_{11} c_{10}(t) - k_{12} [1 - h_{11}(t)] c_4(t) \quad (2.27)$$

$$\frac{dc_{12}}{dt} = k_{12} [1 - h_{11}(t)] c_4(t) - k_{13} [1 - h_{12}(t)] c_{12}(t) \quad (2.28)$$

$$\frac{dc_{13}}{dt} = k_{13} [1 - h_{12}(t)] c_{12}(t) - k_{14} [1 - h_{13}(t)] c_{12}(t) \quad (2.29)$$

$$\frac{dc_{14}}{dt} = k_{14} [1 - h_{13}(t)] c_{12}(t) - k_{15} [1 - h_{14}(t)] c_{14}(t) \quad (2.30)$$

$$\frac{dc_{15}}{dt} = k_{15} [1 - h_{14}(t)] c_{14}(t) - k_{16} [1 - h_{15}(t)] c_{15}(t) \quad (2.31)$$

$$\frac{dc_{16}}{dt} = k_{16} [1 - h_{15}(t)] c_{15}(t) - K_{17} c_{16}(t) \quad (2.32)$$



$$\frac{dc_0}{dt} = \frac{adD}{H_1 dt} - k_1 c_0 (1 - c_0 - c_1 - \dots - c_{15} - c_{16}) \quad (2.33)$$

$$\frac{dc_1}{dt} = k_1 c_0 (1 - c_0 - c_1 \dots - c_{15} - c_{16}) - k_2 c_1 (1 - c_1 - \dots - c_{15} - c_{16}) \quad (2.34)$$

$$\frac{dc_2}{dt} = k_2 c_1 (1 - c_1 - \dots - c_{15} - c_{16}) - K_3 c_2 \quad (2.35)$$

$$\frac{dc_3}{dt} = K_3 c_2 - K_4 c_3 \quad (2.36)$$

$$\frac{dc_4}{dt} = K_4 c_3 - k_5 c_4 (1 - c_4 \dots - c_{16}) - k_8 c_4 (1 - c_7 \dots - c_{16}) c_4 - k_{12} c_4 (1 - c_{11} \dots - c_{16}) \quad (2.37)$$

$$\frac{dc_5}{dt} = k_5 c_4 (1 - c_4 \dots - c_{16}) - k_6 c_5 (1 - c_5 \dots - c_{16}) \quad (2.38)$$

$$\frac{dc_6}{dt} = k_6 c_5 (1 - c_5 \dots - c_{16}) - K_7 c_6 \quad (2.39)$$

$$\frac{dc_7}{dt} = K_7 c_6 - k_8 c_4 (1 - c_7 \dots - c_{16}) \quad (2.40)$$

$$\frac{dc_8}{dt} = k_8 c_4 (1 - c_7 \dots - c_{16}) - k_9 c_8 (1 - c_8 \dots - c_{16}) \quad (2.41)$$

$$\frac{dc_9}{dt} = k_9 c_8 (1 - c_8 \dots - c_{16}) - k_{10} c_9 (1 - c_9 \dots - c_{16}) \quad (2.42)$$

$$\frac{dc_{10}}{dt} = k_{10} c_9 (1 - c_9 \dots - c_{16}) - K_{11} c_{10} \quad (2.43)$$

$$\frac{dc_{11}}{dt} = -K_{11} c_{10} - k_{12} c_4 (1 - c_{11} \dots - c_{16}) \quad (2.44)$$

$$\frac{dc_{12}}{dt} = k_{12} c_4 (1 - c_{11} \dots - c_{16}) - k_{13} c_{12} (1 - c_{12} \dots - c_{16}) \quad (2.45)$$

$$\frac{dc_{13}}{dt} = k_{13} c_{12} (1 - c_{12} \dots - c_{16}) - k_{14} c_{12} (1 - c_{13} \dots - c_{16}) \quad (2.46)$$

$$\frac{dc_{14}}{dt} = k_{14} c_{13} (1 - c_{13} \dots - c_{16}) - k_{15} c_{14} (1 - c_{14} \dots - c_{16}) \quad (2.47)$$

$$\frac{dc_{15}}{dt} = k_{15} c_{14} (1 - c_{14} \dots - c_{16}) - k_{16} c_{15} (1 - c_{15} - c_{16}) \quad (2.48)$$

$$\frac{dc_{16}}{dt} = k_{16} c_{15} (1 - c_{15} - c_{16}) - K_{17} c_{16} \quad (2.49)$$

rate constants	Complex Path	rate constants	Complex Path
a	16	k9	2
k1	350	k10	0.8
k2	500	k11	0.5
K3	50	k12	3
K4	20	k13	1
k5	25	k14	0.7
k6	18	k15	0.75
k7	3	k16	0.5
k8	9	k17	0.15

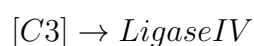
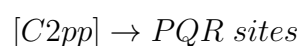
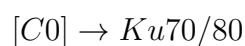
Table 2.1: Το τραπέζι των σταθερών αποτελείται από δυο στήλες, η πρώτη στήλη έχει τις σταθερές  $i$  ( $constant_i$ ), και η δεύτερη στήλη τον αριθμό των σταθερών (αριθμός). Οι σταθερές υιοθετήθηκαν από[14]

## 2.3 Προσυναπτική Διαδικασία και απλή επιδιόρθωση δίκλωνων θραύσεων

### Βιολογική Περιγραφή

Η μη ομόλογη ένωση άκρων (NHEJ) είναι ο βιοχημικός μηχανισμός για την επιδιόρθωση των απλών θραύσεων του DNA. Η επιδιόρθωση ξεκινάει όταν Ku70/80 (πρεσυναπτική διαδικασία) εντοπίζει τις θραύσεις, έπειτα συστρατεύει τις κατάλληλες πρωτεΐνες-ένζυμα (MRN, PARP-1) για κάθε θραύση. Το καθήκον της Ku70/80 είναι να ενωποιηθεί με το επόμενο ένζυμο (DNA-PKcs) και να σχηματίσουν το DNA-PK σύμπλοκο (DNA-PK complex). Οι DNA-PKcs εμπλέκονται σε πολλά υπολείμματα σερίνης και θρεονίνης που αυτοφωσφοριλιώνονται. Η διαδικασία της αυτοφωσφοριλίωσης είναι πολύ σε πολλά υποσύνολα θραύσεων, διότι ρυθμίζει την επιλογή μεταξύ της μη-ομόλογης ένωσης άκρων (NHEJ) ή της ομόλογης επανασύνδεσης (HR). DNA-PKcs είναι ο "έλεγχος" του κυττάρου για την πρόωρη λιγάση της θραύσης και επομένως την λάθος επιδιόρθωση στο σημείο της βλάβης μας. Η αυτοφωσφοριλίωση των υπολειμμάτων της σερίνης(PQR) και της θρεονίνης (ABCDE) απαιτείται για την διαδικασία της λιγάσης. Άμα η διαδικασία της αυτοφωσφοριλίωσης του ABCDE δεν επιτευχθεί, το κύτταρο δεν αφήνει τα άκρα να επιδιορθωθούν από τον βιοχημικό μηχανισμό. Σε αντίθεση άμα η αυτοφωσφοριλίωση του PQR δεν επιτευχθεί το κύτταρο διακόπτει τη διαδικασία και βρίσκουν εναλλακτικό μονοπάτι. Κατά το στάδιο της λιγάσης (LigIV) και έπειτα όλες οι επιδιορθώσεις ενώνονται μαζί και η διαδικασία της επιδιόρθωσης έρχεται στο τέλος της.

Χρησιμοποιούμε την μαζική κινητική προσέγγιση για να περιγράψουμε το δέσιμο των ενζύμων στις διπλές θραύσεις DNA με πολλά ενδιάμεσα στάδια σύμπλοκων επιδιόρθωσης οδηγώντας στην επανασύνδεση του DNA:



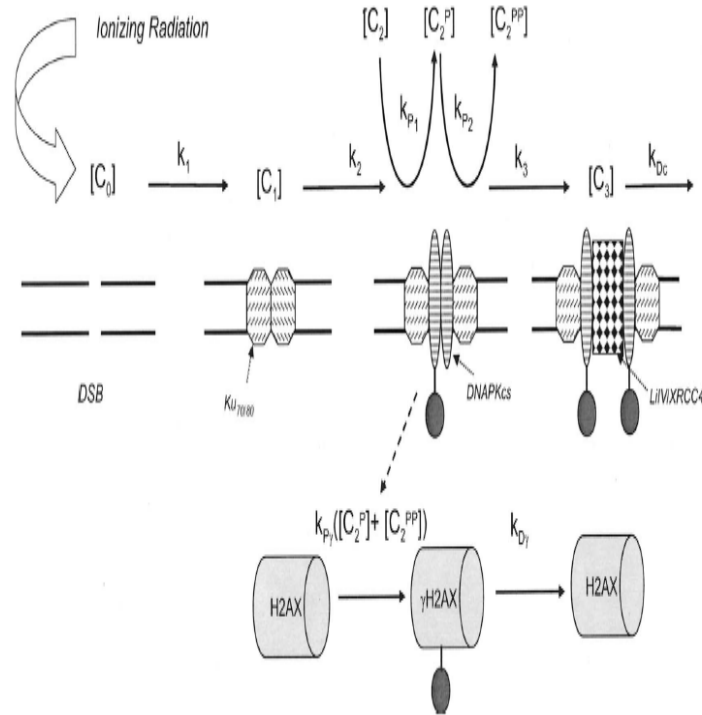


Figure 2.1: Γραφική αναπαράσταση της μη ομόλογης ένωσης άκρων(NHEJ), με τα λειτουργικά ένζυμα να πέρνουν μέρος στην διαδικασία της επιδιόρθωσης, Ku70/80, DNAPKcs, LiIV/XRCC4. Την εικόνα την πήραμε από[4]

$$\frac{dC_0}{dt} = a \frac{dD}{dt} - K_1[Ku70/80][C_0] \quad (2.50)$$

$$\frac{dC_1}{dt} = K_1[C_0][Ku70/80] - K_2[DNAPKcs][C_1] \quad (2.51)$$

$$\frac{dC_2}{dt} = K_2[DNAPKcs][C_1] - K_{p1}[C_2] \quad (2.52)$$

$$\frac{dC_{2p}}{dt} = K_{p1}[C_2] - K_{p2}[C_{2p}] - K_{res}[C_{2p}] \quad (2.53)$$

$$\frac{dC_{2pp}}{dt} = K_{p2} - K_3[LiIV][C_{2pp}] \quad (2.54)$$

$$\frac{dC_3}{dt} = K_3[LiIV][C_{2pp}] - K_{Dc}[C_3] \quad (2.55)$$

$$(2.56)$$

### Κλιμακωτές Μεταβλητές

$$H_i = [E_i] + \sum_{n=1}^n [C_j] = constant$$

$$h_i = \frac{\sum_{n=1}^n [C_i]}{H_i}$$

$$c_i(t) = \frac{[C_i]}{H_i}$$

$$K_i = \frac{k_i}{H_i}$$

Αντικαθιστώντας τις εξισώσεις μαζικής κινητικής του συστήματος οδηγούμαστε στο παραμετρικό εξισώσεις, με αναξάρτητη μεταβλητή  $t$ . Επίσης, αντικαθιστούμε τις συγκεντρώσεις των ενζύμων, όπως είπαμε στις υποθέσεις, με κλιμακωτές μεταβλητές. Συγκεκριμένα:

$$[Ku70/Ku80] = \frac{E_1}{H_i} = 1 - h_1(t)$$

$$[DNAPKcs] = \frac{E_2}{H_i} = 1 - h_2(t)$$

$$[LIGIV]/[XRCC4] = \frac{E_3}{H_i} = 1 - h_3(t)$$

$$\frac{dc_0}{dt} = a \frac{dD}{H_i dt} - k_1 c_0(t) [1 - h_1(t)] \quad (2.57)$$

$$\frac{dc_1}{dt} = k_1 c_0(t) [1 - h_1(t)] - k_2 c_1(t) [1 - h_2(t)] \quad (2.58)$$

$$\frac{dc_2}{dt} = k_2 c_1(t) [1 - h_2(t)] - K_{p1} c_2(t) \quad (2.59)$$

$$\frac{dc_{2p}}{dt} = K_{p1} c_2(t) - (K_{p2} + K_{res}) c_{2p}(t) \quad (2.60)$$

$$\frac{dc_{2pp}}{dt} = K_{p2} c_{2p}(t) - k_3 c_{2pp}(t) [1 - h_3(t)] \quad (2.61)$$

$$\frac{dc_3}{dt} = k_3 c_{2pp}(t) [1 - h_3(t)] - K_{Dc} c_3(t) \quad (2.62)$$

$$\frac{dDSBs}{dt} = K_{res} c_{2p}(t) \quad (2.63)$$

$$(2.64)$$

$$\frac{dc_0}{dt} = \frac{adD}{H_1 dt} - k_1 c_0 (1 - c_0 - c_1 - c_2 - c_{2p} - c_{2pp} - c_3 - c_{res}) \quad (2.65)$$

$$\frac{dc_1}{dt} = k_1 c_0 (1 - c_0 - c_1 - c_2 - c_{2p} - c_{2pp} - c_3 - c_{res}) - k_2 c_1 (1 - c_1 - c_2 - c_{2p} - c_{2pp} - c_3 - c_{res}) \quad (2.66)$$

$$\frac{dc_2}{dt} = k_2 c_1 (1 - c_1 - c_2 - c_{2p} - c_{2pp} - c_3 - c_{res}) - K_{p1} c_2 \quad (2.67)$$

$$\frac{dc_{2p}}{dt} = K_{p1} c_2 - (K_{p2} + K_{res}) c_{2p} \quad (2.68)$$

$$\frac{dc_{2pp}}{dt} = K_{p2} c_{2p} - k_3 c_{2pp} (1 - c_3) \quad (2.69)$$

$$\frac{dc_3}{dt} = k_3 c_{2pp} (1 - c_3) - K_{Dc} c_3 \quad (2.70)$$

$$\frac{dc_{res}}{dt} = K_{res} c_{2p} \quad (2.71)$$

$$(2.72)$$

Ορίζουμε ως  $H_i$  το νόμμερο των πρωτεΐνων που παραμένουν σταθερές στο σύστημα( βάση των υποθέσεων):  $H_1 = H_2 = H_3 = 3000$  [4][12], όπως και η αρχική ποσότητα των

## 2.3. ΠΡΟΣΥΝΑΠΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΚΑΙ ΑΠΛΗ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗ ΔΙΚΛΩΝΩΝ ΘΡΑΥΣΕΩΝ 21

διπλών θραύσεων του DNA είναι η μεγαλύτερη ποσότητα θραύσεων μέσα στο σύστημα  $a \frac{dD}{dt} \gg k_1[E][DSB]$  [12]

rate constants	Complex Paths	Simple Paths
a	25	25
k3	0.5	8
Kp1	10	10
Kp2	0.5	10
KDc	4	4
kDγ	2	2
kM	0.5	0.5
kres	0.05	0

Table 2.2: Το τραπέζι των σταθερών έχει 3 στήλες, η πρώτη στήλη αναπαριστά  $constant_i$  του μοντέλου, η δεύτερη στήλη αναπαριστά το αριθμό των σταθερών στα σύνθετα μονοπάτια και το τρίτο στα απλά μονοπάτια.[4]

Η μέθοδος που χρησιμοποιείται είναι η Runge-Kuta και η πλατφόρμα των προσομοιώσεων και των γραφημάτων είναι η Cygwin του περιβάλλοντος Linux και χρησιμοποιείται από την προγραμματιστική γλώσσα C++. [22]

```

/=====
//Program to solve an ODE system using Runge-Kutta Method
//=====
// Compile with the commands:
// gfortran -O2 -c rksuite/rksuite.f;
// g++ -O2 dna.cpp rksuite.o -o dna -lgfortran
#include <iostream>
#include <fstream>
#include <cstdlib>
#include <string>
#include <cmath>
using namespace std;
//-----
// Parameteral conditions:
const double H1 = 3000.0;
const double dDdt = 1.0;
const double kappa1 = 100.0;
const double kappa2 = 100.0;
const double kappa3 = 8;
const double kP1 = 10.0;
//----- V79 cells
//const double alpha = 16;
//const double kP2 = 10;
//const double kDc = 4.0;
//const double kres = 0;
//----- HF19 cell
const double alpha = 25.0;
const double kP2 = 10.0;
const double kDc = 4.0;
const double kres = 0.0;
const double adDdt = alpha*dDdt/H1; //first term in c0 equation
//-----
double c0 = 0.0; //alpha*dDdt/H1;
double c1=0.0,c2=0.0,c3=0.0,c2P=0.0,c2PP=0.0,cres=0.0, c7=0.0;
//-----
const int NEQ = 8;

```

```

const int LENWRK = 32*NEQ;
const int METHOD = 2;
//-----
extern "C" {
    void setup_(const int& NEQ,
                double& TSTART,double* YSTART, double& TEND,
                double& TOL ,double* THRES ,
                const int& METHOD, const char& TASK,
                bool & ERRASS,double& HSTART, double* WORK,
                const int& LENWRK, bool& MESSAGE);
    void ut_ (void f(double& t,double* Y , double* YP ),
             double& TWANT, double& TGOT, double* YGOT,
             double* YPGOT, double* YMAX, double* WORK,
             int& UFLAG);
}
//-----
//Function that computes derivatives
void f(double& t,double* Y, double* YP){
    double x1,x2,x3,v1,v2,v3;
    c0 = Y[0]; c3 = Y[3];
    c1 = Y[1]; c2P = Y[4];
    c2 = Y[2]; c2PP = Y[5]; cres = Y[6]; c7=Y[7];
    //derivatives:
    YP[0] = alpha*dDdt/3000-kappa1*c0*(1.0-c0-c1-c2-c3-c2P-c2PP-cres); //c0
    YP[1] = kappa1*c0*(1.0-c0-c1-c2-c3-c2P-c2PP-cres)-kappa2*c1*(1.0-c1-c2-c3-c2P-c2PP-cres); //c1
    YP[2] = kappa2*c1*(1.0-c1-c2-c3-c2PP-c2P-cres)-kP1*c2; //c2
    YP[3] = kappa3*c2PP*(1.0-c3-cres-c2PP-c2P)-kDc*c3; //c3
    YP[4] = kP1*c2-(kP2+kres)*c2P; //c2P
    YP[5] = kP2*c2P-kappa3*c2PP*(1.0-c3-c2PP-cres); //c2PP
    YP[6] = kres*c2P; //cres
    YP[7]=(c2P+c2PP+c3)/(0.5+c2P+c2PP+c3)-c7 ; //foci
}

int main(){
    string buf;
    double T0,TF,X10,X20,X30,V10,V20,V30;
    double t,dt,tstep;
    int STEPS, i;
    // rksuite variables:
    double TOL,THRES[NEQ],WORK[LENWRK],HSTART;
    double Y[NEQ],YMAX[NEQ],YP[NEQ],YSTART[NEQ];
    bool ERRASS, MESSAGE;
    int UFLAG;
    const char TASK = 'U';
    //Input:
    cout << "# Enter c0, STEPS,T0,TF:\n";
    cin >> c0 >> STEPS >> T0 >> TF;getline(cin,buf);
    cout << "# c0 = " << c0 << endl;
    cout << "# No. Steps= " << STEPS << endl;
    cout << "# Time: Initial T0 =" << T0
        << " Final TF=" << TF << endl;
    //Initial Conditions:
    dt = (TF-T0)/STEPS;
    YSTART[0] = c0;
    YSTART[1] = c1;
    YSTART[2] = c2;
    YSTART[3] = c3;
    YSTART[4] = c2P;
    YSTART[5] = c2PP;
    YSTART[6] = cres;
    YSTART[7]=c7;
    //Set control parameters:
    TOL = 5.0e-6;
    for( i = 0; i < NEQ; i++)
        THRES[i] = 1.0e-10;
    MESSAGE = true;
    ERRASS = false;
    HSTART = 0.0;
}

```

```

//Initialization:
setup_(NEQ,T0,YSTART,TF,TOL,THRES,METHOD,TASK,
      ERRASS,HSTART,WORK,LENWRK,MESSAGE);
ofstream myfile("dna.dat");
myfile.precision(16);
myfile << T0<< " "
      << YSTART[0] << " " << YSTART[1] << " "
      << YSTART[2] << " " << YSTART[3] << " "
      << YSTART[4] << " " << YSTART[5] << " "
      <<YSTART[6]<< " " << YSTART[7] << " "
      << '\n';
//The calculation:
for(i=1;i<=STEPS;i++){
  t = T0 + i*dt;
  ut_(f,t,tstep,Y,YP,YMAX,WORK,UFLAG);
  if(UFLAG > 2) break; //error: break the loop and exit
  myfile << tstep << " "
        << Y[0] << " " << Y[1] << " "
        << Y[2] << " " << Y[3] << " "
        << Y[4] << " " << Y[5] << " "
        << Y[6] <<" " <<Y[7]<< " "
        << '\n';
}
myfile.close();
}

```

```
file = "dna.dat"
```

```
H1 = 3000
```

```
set xlabel "t"
```

```
plot file using 1:(H1*$2) with lines title "[C_0]",\
```

```
file u 1:(H1*$3) w l t "[C_1]",\
```

```
file u 1:(H1*$4) w l t "[C_2]",\
```

```
file u 1:(H1*$5) w l t "[C_3]",\
```

```
file u 1:(H1*$6) w l t "[C_2^P]",\
```

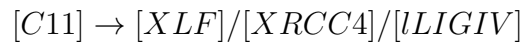
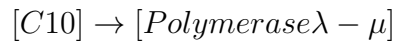
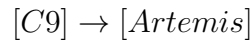
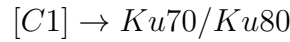
```
file u 1:(H1*$7) w l t "[C_2^{PP}]",\
```

```
file u 1:(H1*$8) w l t "[C_{res}]",\
```

```
file u 1:(H1*( $2+$3+$4+$5+$8)) w l t "DSB_{remaining}"
```



## 2.4 Επιδιόρθωση Διπλών Θραύσεων στην Ετεροχρωματίνη



$$\frac{dC_1}{dt} = a \frac{dD}{dt} - V_1 \quad V_1 = K_1[Ku70/80][C_1] \quad (2.73)$$

$$\frac{dC_2}{dt} = V_1 - V_2 \quad V_2 = K_2[DNAPKcs][C_2] \quad (2.74)$$

$$\frac{dC_3}{dt} = V_2 - V_3 \quad V_3 = K_3[C_3] \quad (2.75)$$

$$\frac{dC_4}{dt} = V_3 - V_4 \quad V_4 = K_4[C_4] \quad (2.76)$$

$$\frac{dC_5}{dt} = V_4 - V_5 - V_7 \quad V_5 = K_5[XRCC1, LigIII][C_5], \quad V_7 = K_7[Artemis][C_5] \quad (2.77)$$

$$\frac{dC_6}{dt} = V_5 - V_6 \quad V_6 = K_6[C_6] \quad (2.78)$$

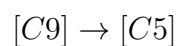
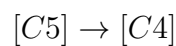
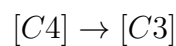
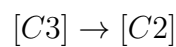
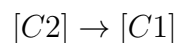
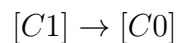
$$\frac{dC_7}{dt} = V_7 - V_8 \quad V_8 = K_8[Polymerase\lambda - \mu][C_7] \quad (2.79)$$

$$\frac{dC_8}{dt} = V_8 - V_9 \quad V_9 = K_9[LigI][C_8] \quad (2.80)$$

$$\frac{dC_9}{dt} = V_9 - V_{10} \quad V_{10} = K_{10}[C_9] \quad (2.81)$$

$$(2.82)$$

Αντικαθιστούμε κάθε συγκέντρωση με την κλιμακωτή μέθοδο όπως αναφέραμε στις υποθέσεις.



$$[C10] \rightarrow [C6]$$

$$[C11] \rightarrow [C7]$$

### Scaling Variables

$$H_i = [E_i] + \sum_{n=1}^n [C_j] = \text{constant}$$

$$h_i = \frac{\sum_{n=1}^n [C_i]}{H_i}$$

$$c_i(t) = \frac{[C_i]}{H_i}$$

$$K_i = \frac{k_i}{H_i}$$

Αντικαθιστώντας τις παραπάνω εξισώσεις στην μαζική κινητική του συστήματος οδηγούμαστε σε ένα παραμετρικό σύστημα, με εξαρτημένη μεταβλητή το  $t$ . Επιπλέον αντικαθιστούμε τα ένζυμα όπως έχουμε αναφέρει στις υποθέσεις με κλιμακωτές μεταβλητές για να αποφύγουμε τον υπολογισμό κάθε πρωτεϊνικής συγκέντρωσης ξεχωριστά. Αναλυτικά:

$$[Ku70/Ku80] = \frac{E_1}{H_i} = 1 - h_1(t)$$

$$[DNAPKcs] = \frac{E_2}{H_i} = 1 - h_2(t)$$

$$[XLF]/[LIGIV]/[XRCC4] = \frac{E_4}{H_i} = 1 - h_4(t)$$

$$[Artemis] = \frac{E_6}{H_i} = 1 - h_6(t)$$

$$[Polymerase\lambda - \mu] = \frac{E_7}{H_i} = 1 - h_7(t)$$

$$[XLF]/[LIGIV]/[XRCC4] = \frac{E_8}{H_i} = 1 - h_8(t)$$

$$\frac{dc_0}{dt} = a \frac{dD}{H_1 dt} - k_1 c_0(t)[1 - h_1(t)] \quad (2.83)$$

$$\frac{dc_1}{dt} = k_1 c_0(t)[1 - h_1(t)] - k_2 c_1(t)[1 - h_1(t)] \quad (2.84)$$

$$\frac{dc_2}{dt} = k_2 c_1(t)[1 - h_2(t)] - K_3 c_2(t) \quad (2.85)$$

$$\frac{dc_3}{dt} = K_3 c_2(t) - K_4 c_3(t) \quad (2.86)$$

$$\frac{dc_4}{dt} = K_4 c_3(t) - k_5[1 - h_4(t)]c_4(t) - k_7[1 - h_6(t)]c_4(t) \quad (2.87)$$

$$\frac{dc_5}{dt} = k_5[1 - h_4(t)]c_4(t) - K_6 c_5(t) \quad (2.88)$$

$$\frac{dc_6}{dt} = k_7[1 - h_6(t)]c_4(t)[1 - h_7(t)] - k_8[1 - h_7(t)]c_6(t) \quad (2.89)$$

$$\frac{dc_7}{dt} = k_8[1 - h_7(t)]c_6(t) - k_9[1 - h_8(t)]c_7(t) \quad (2.90)$$

$$\frac{dc_8}{dt} = k_9[1 - h_8(t)]c_7(t) - k_{10}c_8(t) \quad (2.91)$$

$$(2.92)$$

$$\frac{dc_0}{dt} = \frac{adD}{H_1 dt} - k_1(1 - c_0 - c_1 - c_2 - c_3 - c_4 - c_5 - c_6 - c_7 - c_8)c_0 \quad (2.93)$$

$$\frac{dc_1}{dt} = k_1(1 - c_0 - c_1 - c_2 - c_3 - \dots - c_8)c_0 - k_2(1 - c_1 - c_2 - c_3 - \dots - c_8)c_1 \quad (2.94)$$

$$\frac{dc_2}{dt} = k_2 c_1(1 - c_1 - c_2 - c_3 - c_4 - c_5 - c_6 - c_7 - c_8)c_1 - K_3 c_2 \quad (2.95)$$

$$\frac{dc_3}{dt} = K_3 c_2 - K_4 c_4 \quad (2.96)$$

$$\frac{dc_4}{dt} = K_4 c_3 - k_5(1 - c_4 - c_5 - c_6 - c_7 - c_8)c_4 - k_7(1 - c_6 - c_7 - c_8)c_4 \quad (2.97)$$

$$\frac{dc_5}{dt} = k_5(1 - c_4 - c_5 - c_6 - c_7 - c_8)c_4 - K_6 c_5 \quad (2.98)$$

$$\frac{dc_6}{dt} = k_7(1 - c_6 - c_7 - c_8)c_4 - k_8(1 - c_7 - c_8)c_6 \quad (2.99)$$

$$\frac{dc_7}{dt} = k_8(1 - c_7 - c_8)c_6 - k_9(1 - c_8)c_7 \quad (2.100)$$

$$\frac{dc_8}{dt} = k_9(1 - c_8)c_7 - K_{10}c_8 \quad (2.101)$$

$$(2.102)$$

rate constants	Complex Paths
a	25
k1	350
k2	500
k3	50
k4	20
k5	15
k6	5
k7	3.6
k8	8
k9	0.25
k10	0.55

Table 2.3: Το τραπέζι των σταθερών αποτελείται από δυο στήλες, η πρώτη στήλη έχει τις σταθερές  $i$  ( $constant_i$ ), και η δεύτερη στήλη τον αριθμό των σταθερών (αριθμός) [14]

```
//=====
//Program to solve an ODE system using Runge-Kutta Method
//=====
// Compile with the commands:
// gfortran -O2 -c rksuite/rksuite.f;
// g++ -O2 dna.cpp rksuite.o -o dna -lgfortran
#include <iostream>
#include <fstream>
#include <cstdlib>
#include <string>
#include <cmath>
using namespace std;
//-----
// Parameteral conditions:
const double H1 = 3000.0;
const double dDdt = 80.00;
const double kappa1 = 350.0;
const double kappa2 = 500.0;
const double kappa3 = 50.0;
const double kappa4 = 20.0;
const double kappa5 = 15.0;
const double kappa6 = 5.0;
const double kappa7 = 3.6;
const double kappa8 = 8.0 ;
const double kappa9 = 0.25;
const double kappa10 = 0.55;
const double alpha = 25.0;
const double adDdt = alpha*dDdt/H1; //first term in c0 equation
//-----
double c0=0.93; //alpha*dDdt/H1;
double c1=0.0,c2=0.0,c3=0.0,c4=0.0,c5=0.0,c6=0.0, c7=0.0, c8=0.0;
//-----
const int NEQ = 9 ;
const int LENWRK = 32*NEQ;
const int METHOD = 2;
//-----
```

```

//-----
extern "C" {
void setup_(const int& NEQ,
            double& TSTART,double* YSTART, double& TEND,
            double& TOL ,double* THRES ,
            const int& METHOD, const char& TASK,
            bool & ERRASS,double& HSTART, double* WORK,
            const int& LENWRK,    bool& MESSAGE);
void ut_ (void f(double& t,double* Y , double* YP ),
          double& TWANT, double& TGOT, double* YGOT,
          double* YPGOT, double* YMAX, double* WORK,
          int& UFLAG);
}
//-----
//Function that computes derivatives
void f(double& t,double* Y, double* YP){
double x1,x2,x3,v1,v2,v3;
c0 = Y[0]; c3 = Y[3];
c1 = Y[1]; c4 = Y[4];
c2 = Y[2]; c5= Y[5]; c6 = Y[6]; c8=Y[8]; c7=Y[7];
//derivatives:
YP[0] = (alpha*dDdt)/H1-kappa1*c0*(1.0-c0-c1-c2-c3-c4-c5-c6-c7-c8); //c0
YP[1] = kappa1*c0*(1.0-c0-c1-c2-c3-c4-c5-c6-c7-c8)-kappa2*c1*(1.0-c1-c2-c3-c4-c5-c6-c7-c8); //c1
YP[2] = kappa2*c1*(1.0-c1-c2-c3-c4-c5-c6-c7-c8)-kappa3*c2; //c2
YP[3] = kappa3*c2-kappa4*c3; //c3
YP[4] = kappa4*c3-kappa5*(1.0-c4-c5-c6-c7-c8)*c4-kappa7*c4*(1.0-c6-c7-c8); //c4
YP[5] = kappa5*c4*(1.0-c4-c5-c6-c7-c8)-kappa6*c5; //c5
YP[6] = kappa7*c4*(1.0-c6-c7-c8)-kappa8*(1.0-c7-c8)*c6; //c6
YP[7] = kappa8*c6*(1.0-c7-c8)-kappa9*(1-c8)*c7; //c7
YP[8] = kappa9*c7*(1-c8)-kappa10*c8 ; //c8
}

```

```

int main(){
string buf;
double T0,TF,X10,X20,X30,V10,V20,V30;
double t,dt,tstep;
int STEPS, i;
// rksuite variables:
double TOL,THRES[NEQ],WORK[LENWRK],HSTART;
double Y[NEQ],YMAX[NEQ],YP[NEQ],YSTART[NEQ];
bool ERRASS, MESSAGE;
int UFLAG;
const char TASK = 'U';
//Input:
cout << "# Enter c0, STEPS,T0,TF:\n";
cin >> c0 >> STEPS >> T0 >> TF;getline(cin,buf);
cout << "# c0 = " << c0 << endl;
cout << "# No. Steps= " << STEPS << endl;
cout << "# Time: Initial T0 =" << T0
<< " Final TF=" << TF << endl;
cout << "# kappa1= " << kappa1 << " kappa2= " << kappa2 << endl;
cout << "# kappa3= " << kappa3 << " kappa4= " << kappa4 << endl;
cout << "# kappa5= " << kappa5 << " kappa6= " << kappa6 << endl;
cout << "# kappa7= " << kappa7 << " kappa8= " << kappa8 << endl;
cout << "# kappa9= " << kappa9 << " kappa10= " << kappa10 << endl;
//Initial Conditions:
dt = (TF-T0)/STEPS;
YSTART[0] = c0;
YSTART[1] = c1;
YSTART[2] = c2;
YSTART[3] = c3;
YSTART[4] = c4;
YSTART[5] = c5;
YSTART[6] = c6;
YSTART[7] = c7;
YSTART[8] = c8;
}

```

```

//Set control parameters:
TOL = 5.0e-6;
for( i = 0; i < NEQ; i++)
  THRES[i] = 1.0e-10;
MESSAGE = true;
ERRASS = false;
HSTART = 0.0;
//Initialization:
setup_(NEQ,T0,YSTART,TF,TOL,THRES,METHOD,TASK,
      ERRASS,HSTART,WORK,LENWRK,MESSAGE);
ofstream myfile("dna1.dat");
myfile.precision(16);
myfile << T0<< " "
      << YSTART[0] << " " << YSTART[1] << " "
      << YSTART[2] << " " << YSTART[3] << " "
      << YSTART[4] << " " << YSTART[5] << " "
      << YSTART[6] << " " << YSTART[7] << " "
      << YSTART[8] << " " <<'\n';
//The calculation:
for(i=1;i<=STEPS;i++){
  t = T0 + i*dt;
  ut_(f,t,tstep,Y,YP,YMAX,WORK,UFLAG);
  if(UFLAG > 2) break; //error: break the loop and exit
  myfile << tstep << " "
        << Y[0] << " " << Y[1] << " "
        << Y[2] << " " << Y[3] << " "
        << Y[4] << " " << Y[5] << " "
        << Y[6] << " " << Y[7] << " "
        <<Y[8] << " " << '\n';
}
myfile.close();
}

```

## 2.5 MMEJ

[C1] → *Ku70/Ku80*

[C2] → [*DNA – PKcs*]

[C3] → [*DNA – PK*]

[C4] → *ABCDE sites*

[C5] → *PQR sites*

[C13] → [*MRN*]

[C14] → [*PARP – 1*]

[C15] → [*FEN1*]

[C16] → [*Polymeraseβ*]

[C17] → [*XRCC11*]

$$\frac{dC_1}{dt} = a \frac{dD}{dt} - V_1 \quad V_1 = K_1[Ku70/80][C_1] \quad (2.103)$$

$$\frac{dC_2}{dt} = V_1 - V_2 \quad V_2 = K_2[DNAPKcs][C_2] \quad (2.104)$$

$$\frac{dC_3}{dt} = V_2 - V_3 \quad V_3 = K_3[C_3] \quad (2.105)$$

$$\frac{dC_4}{dt} = V_3 - V_4 \quad V_4 = K_4[C_4] \quad (2.106)$$

$$\frac{dC_5}{dt} = V_4 - V_{12} \quad V_{12} = K_5[XRCC1, LigIII][C_5] \quad (2.107)$$

$$\frac{dC_{13}}{dt} = V_{12} - V_{13} \quad V_{13} = K_6[C_6] \quad (2.108)$$

$$\frac{dC_{14}}{dt} = V_{13} - V_{14} \quad V_{14} = K_8[Polymerase\lambda - \mu][C_7] \quad (2.109)$$

$$\frac{dC_{15}}{dt} = V_{14} - V_{15} \quad V_{15} = K_9[LigI][C_8] \quad (2.110)$$

$$\frac{dC_{16}}{dt} = V_{15} - V_{16} \quad V_{16} = K_{10}[C_9] \quad (2.111)$$

$$\frac{dC_{17}}{dt} = V_{16} - V_{17} \quad V_{17} = K_{17}[C_{17}] \quad (2.112)$$

$$(2.113)$$

Θέτουμε τις συγκεντρώσεις όπως φαίνεται παρακάτω

[C1] → [C0]

[C2] → [C1]

[C3] → [C2]

$$[C4] \rightarrow [C3]$$

$$[C5] \rightarrow [C4]$$

$$[C13] \rightarrow [C5]$$

$$[C14] \rightarrow [C6]$$

$$[C15] \rightarrow [C7]$$

$$[C16] \rightarrow [C8]$$

$$[C17] \rightarrow [C9]$$

### Κλιμακωτές Μεταβλητές

$$H_i = [E_i] + \sum_{n=1}^n [C_j] = \text{constant}$$

$$h_i = \frac{\sum_{n=1}^n [C_i]}{H_i}$$

$$c_i(t) = \frac{[C_i]}{H_i}$$

$$K_i = \frac{k_i}{H_i}$$

$$[Ku70/Ku80] = \frac{E_1}{H_i} = 1 - h_1(t)$$

$$[DNAPKcs] = \frac{E_2}{H_i} = 1 - h_2(t)$$

$$[PARP - 1] = \frac{E_5}{H_i} = 1 - h_5(t)$$

$$[FEN1] = \frac{E_6}{H_i} = 1 - h_6(t)$$

$$[Polymerase\beta] = \frac{E_7}{H_i} = 1 - h_7(t)$$

$$[XRXC1] = \frac{E_8}{H_i} = 1 - h_8(t)$$



$$\frac{dc_0}{dt} = a \frac{dD}{Hidt} - k_1 c_0(t)[1 - h_1(t)] \quad (2.114)$$

$$\frac{dc_1}{dt} = k_1 c_0(t)[1 - h_1(t)] - k_2 c_1(t)[1 - h_2(t)] \quad (2.115)$$

$$\frac{dc_2}{dt} = k_2 c_1(t)[1 - h_2(t)] - K_3 c_2(t) \quad (2.116)$$

$$\frac{dc_3}{dt} = K_3 c_2(t) - K_4 c_3(t) \quad (2.117)$$

$$\frac{dc_4}{dt} = K_4 c_3(t) - k_{12}[1 - h_5(t)]c_4(t) \quad (2.118)$$

$$\frac{dc_5}{dt} = k_{12}[1 - h_5(t)]c_4(t) - k_{13}[1 - h_5(t)]c_5(t) \quad (2.119)$$

$$\frac{dc_6}{dt} = k_{13}[1 - h_5(t)]c_5(t)[1 - h_7(t)] - k_{14}[1 - h_6(t)]c_6(t) \quad (2.120)$$

$$\frac{dc_7}{dt} = k_{14}[1 - h_6(t)]c_6(t) - k_{15}[1 - h_7(t)]c_7(t) \quad (2.121)$$

$$\frac{dc_8}{dt} = k_{15}[1 - h_7(t)]c_7(t) - k_{16}[1 - h_8(t)]c_8(t) \quad (2.122)$$

$$\frac{dc_9}{dt} = k_{16}[1 - h_8(t)]c_8(t) - K_{17}c_9(t) \quad (2.123)$$

$$(2.124)$$

$$\frac{dc_0}{dt} = \frac{adD}{H_1dt} - k_1(1 - c_0 - c_1 - c_2 - c_3 - c_4 - c_5 - c_6 - c_7 - c_8)c_0 \quad (2.125)$$

$$\frac{dc_1}{dt} = k_1(1 - c_0 - c_1 - c_2 - c_3 - \dots - c_8)c_0 - k_2(1 - c_1 - c_2 - c_3 - \dots - c_8)c_1 \quad (2.126)$$

$$\frac{dc_2}{dt} = k_2 c_1(1 - c_1 - c_2 - c_3 - c_4 - c_5 - c_6 - c_7 - c_8)c_1 - K_3 c_2 \quad (2.127)$$

$$\frac{dc_3}{dt} = K_3 c_2 - K_4 c_3 \quad (2.128)$$

$$\frac{dc_4}{dt} = K_4 c_3 - k_{12}(1 - c_5 - c_6 - c_7 - c_8 - c_9)c_4 \quad (2.129)$$

$$\frac{dc_5}{dt} = k_{12}(1 - c_5 - c_6 - c_7 - c_8 - c_9)c_4 - k_{13}(1 - c_5 - c_6 - c_7 - c_8 - c_9)c_5 \quad (2.130)$$

$$\frac{dc_6}{dt} = k_{13}(1 - c_5 - c_6 - c_7 - c_8 - c_9)c_5 - k_{14}(1 - c_6 - c_7 - c_8 - c_9)c_6 \quad (2.131)$$

$$\frac{dc_7}{dt} = k_{14}(1 - c_6 - c_7 - c_8 - c_9)c_6 - k_{15}(1 - c_7 - c_8 - c_9)c_7 \quad (2.132)$$

$$\frac{dc_8}{dt} = k_{15}(1 - c_7 - c_8 - c_9)c_7 - k_{16}(1 - c_8 - c_9)c_8 \quad (2.133)$$

$$\frac{dc_9}{dt} = k_{16}(1 - c_8 - c_9)c_8 - K_{17}c_9 \quad (2.134)$$

$$(2.135)$$

rate constants	Complex Paths
a	25
k1	350
k2	500
K3	50
K4	20
k12	3
k13	1
K14	0.7
k15	0.75
k16	0.5
k17	0.15

Table 2.4: Το τραπέζι των σταθερών αποτελείται από δυο στήλες, η πρώτη στήλη έχει τις σταθερές  $i$  ( $constant_i$ ), και η δεύτερη στήλη τον αριθμό των σταθερών (αριθμός) [8]

```
//=====
//Program to solve an ODE system using Runge-Kutta Method
//=====
// Compile with the commands:
// gfortran -O2 -c rksuite/rksuite.f;
// g++ -O2 dna.cpp rksuite.o -o dna -lgfortran
#include <iostream>
#include <fstream>
#include <cstdlib>
#include <string>
#include <cmath>
using namespace std;
//-----
// Parameteral conditions:
const double H1 = 3000.0;
const double dDdt = 1.0;
const double kappa1 = 350.0;
const double kappa2 = 500.0;
const double kappa3 = 50.0;
const double k4 = 20.0;
const double k12 = 3.0 ;
const double k13 = 1.0 ;
const double k14 = 0.7 ;
const double k15 = 0.75;
const double k16 = 0.5 ;
const double k17 = 0.15;
const double alpha = 40;
const double adDdt = alpha*dDdt/H1; //first term in c0 equation
//-----
double c0 =0.08; //alpha*dDdt/H1;
double c1=0.0,c2=0.0,c3=0.0,c4=0.0,c5=0.0,c6=0.0,c7=0.0,c8=0.0,c9=0.0;
//-----
const int NEQ = 10;
const int LENWRK = 32*NEQ;
const int METHOD = 2;
//-----
```

```

extern "C" {
void setup_(const int& NEQ,
            double& TSTART,double* YSTART, double& TEND,
            double& TOL ,double* THRES ,
            const int& METHOD, const char& TASK,
            bool & ERRASS,double& HSTART, double* WORK,
            const int& LENWRK, bool& MESSAGE);
void ut_ (void f(double& t,double* Y , double* YP ),
         double& TWANT, double& TGOT, double* YGOT,
         double* YPGOT, double* YMAX, double* WORK,
         int& UFLAG);
}
//-----
//Function that computes derivatives
void f(double& t,double* Y, double* YP){
double x1,x2,x3,v1,v2,v3;
c0 = Y[0]; c3 = Y[3]; c6=Y[6]; c9=Y[9];
c1 =Y[1] ; c4 = Y[4]; c7=Y[7];
c2 = Y[2]; c5 = Y[5]; c8=Y[8];
//derivatives:
YP[0] = adDdt-kappa1*c0*(1.0-c1-c2-c3-c4-c5-c6-c7-c8-c9); //c0
YP[1] = kappa1*c0*(1.0-c1-c2-c3-c4-c5-c6-c7-c8-c9)-kappa2*c1*(1.0-c2-c3-c4-c5-c6-c7-c8-c9);//c1
YP[2] = kappa2*c1*(1.0-c2-c3-c4-c5-c6-c7-c8-c9)-kappa3*c2; //c2
YP[3] = kappa3*c2*(1.0-c3-c4-c5-c6-c7-c8-c9)-k4*c3; //c3
YP[4] = k4*c3-k12*(1-c5-c6-c7-c8-c9)*c4; //c4
YP[5] = k12*(1-c5-c6-c7-c8-c9)*c4-k13*c5*(1.0-c5-c6-c7-c8-c9); //c5
YP[6] = k13*c5*(1.0-c5-c6-c7-c8-c9)-k14*c6*(1.0-c6-c7-c8-c9) ; //c6
YP[7] = k14*c6*(1.0-c6-c7-c8-c9)-k15*c7*(1.0-c7-c8-c9) ; //c7
YP[8]= k15*c7*(1.0-c7-c8-c9)-k16*c8*(1.0-c8-c9) ; //c8
YP[9]= k16*c8*(1.0-c8-c9)-k17*c9 ; //c9
}
//-----
int main(){
string buf;

double T0,TF,X10,X20,X30,V10,V20,V30;
double t,dt,tstep;
int STEPS, i;
// rksuite variables:
double TOL,THRES[NEQ],WORK[LENWRK],HSTART;
double Y[NEQ],YMAX[NEQ],YP[NEQ],YSTART[NEQ];
bool ERRASS, MESSAGE;
int UFLAG;
const char TASK = 'U';
//Input:
cout << "# Enter c0, STEPS,T0,TF:\n";
cin >> c0 >> STEPS >> T0 >> TF;getline(cin,buf);
cout << "# c0 = " << c0 << endl;
cout << "# No. Steps= " << STEPS << endl;
cout << "# Time: Initial T0 =" << T0
<< " Final TF=" << TF << endl;
//Initial Conditions:
dt = (TF-T0)/STEPS;
YSTART[0] = c0;
YSTART[1] = c1;
YSTART[2] = c2;
YSTART[3] = c3;
YSTART[4] = c4;
YSTART[5] = c5;
YSTART[6] = c6;
YSTART[7] = c7;
YSTART[8] = c8;
YSTART[9] = c9;
//Set control parameters:
TOL = 5.0e-6;
for( i = 0; i < NEQ; i++)
THRES[i] = 1.0e-10;
MESSAGE = true;
ERRASS = false;
HSTART = 0.0;
//Initialization:

```

```

//-----
setup_(NEQ,T0,YSTART,TF,TOL,THRES,METHOD,TASK,
      ERRASS,HSTART,WORK,LENWRK,MESSAGE);
ofstream myfile("dna3.dat");
myfile.precision(16);
myfile << T0<< " "
      << YSTART[0] << " " << YSTART[1] << " "
      << YSTART[2] << " " << YSTART[3] << " "
      << YSTART[4] << " " << YSTART[5] << " "
      << YSTART[6] << " " << YSTART[7] << " "
      << YSTART[8] << " " << YSTART[9] <<" "
      << '\n';
//The calculation:
for(i=1;i<=STEPS;i++){
  t = T0 + i*dt;
  ut_(f,t,tstep,Y,YP,YMAX,WORK,UFLAG);
  if(UFLAG > 2) break; //error: break the loop and exit
  myfile << tstep << " "
        << Y[0] << " " << Y[1] << " "
        << Y[2] << " " << Y[3] << " "
        << Y[4] << " " << Y[5] << " "
        << Y[6] << " " << Y[7] << " "
        <<Y[8] << " " << Y[9] << " "
        <<'\n';
}
myfile.close();
}

```



# Chapter 3

## Αποτελέσματα

### 3.1 Αποτελέσματα πρώτου μοντέλου

Το πρόβλημα της επιδιόρθωσης του DNA εκτελέστηκε με την βοήθεια της γλώσσας προγραμματισμού  $C++$ , με τη βοήθεια της μεθόδου Runge-Kuta. Όπως αναφέρεται στις δημοσιεύσεις που στηριχτήκαμε και όπως παρατηρήσαμε στο υπολογιστικό σύστημα, η μορφή των εξισώσεων είναι ελαφρώς stiff. Αυτό εξαρτάται κυρίως από την επιλογή των σταθερών μεταβλητών  $k_i$ . Αρχικά, για το υπολογιστικό κομμάτι εγκαταστήσαμε την επιφάνεια εργασίας MATE στο Cygwin και χρησιμοποιήσαμε το εργαλείο Gnuplot. Σε κάθε μοντέλο αναπαράγεται το γράφημα συγκεντρώσεων πρωτεϊνών-ενζύμων συναρτήσει του χρόνου, η μη επιδιορθωμένες θραύσεις του DNA. Οι συνολικές θραύσεις του DNA αποτελούνται από δυο υποσύνολα, τις επιδιορθωμένες και της μη επιδιορθωμένες θραύσεις:

$$N_{tot} = N_{rep} + N_{unrep}$$

το ποσοστό μη επιδιορθωμένων θραύσεων(fraction unrejoined):

$$P_{unrep} = \frac{N_{unrep}}{N_{tot}} \Leftrightarrow$$
$$P_{unrep} = \frac{N_{tot} - N_{rep}}{N_{tot}} \approx \text{fraction unrejoined}$$

Η κορυφή κάθε καμπύλης της επιδιόρθωσης των ενζύμων μέσω του μοντέλου συλλέγονται και συγκρίνονται με της δημοσίευσης τα δεδομένα [4]. Τα αποτελέσματα που εξάγονται από το μοντέλο που αναπαράγαμε, επιβεβαιώνουν εξαιρετικά την αριθμητική εγκυρότητα του μοντέλου αφού δεν αποκλείουν σημαντικά αριθμητικά. Η μεγαλύτερη απόκλισή τους είναι κοντά στις 2 μονάδες και προς το τέλος ταυτίζονται οι δυο καμπύλες.

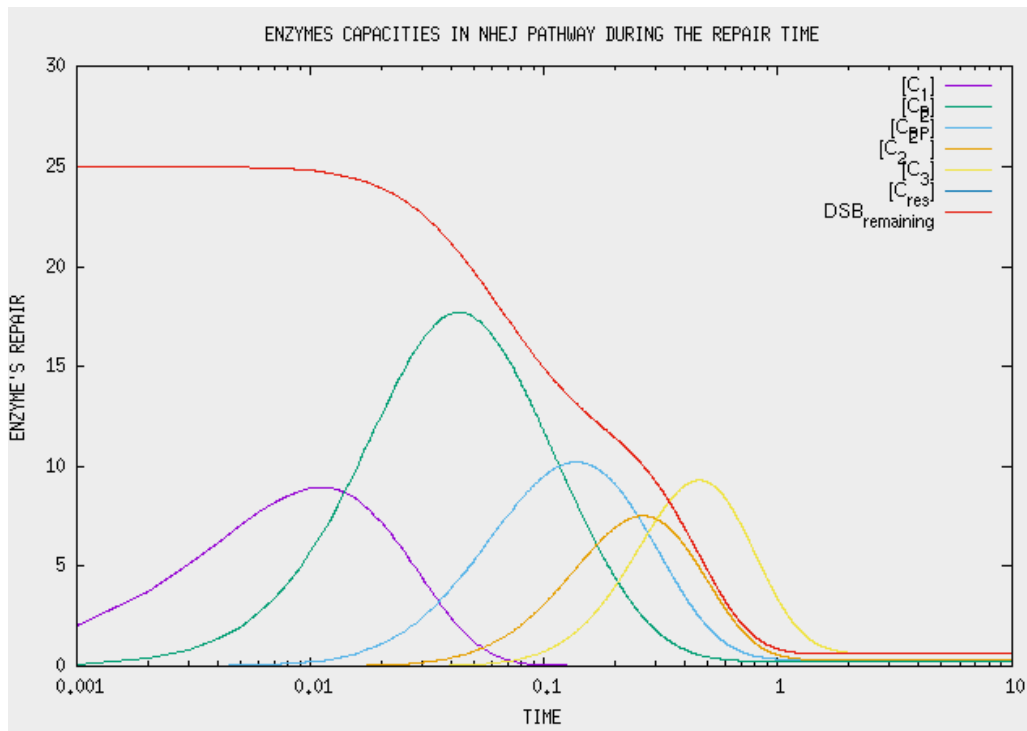


Figure 3.1: Το γράφημα απεικονίζει τις ποσότητες των επιδιορθωτικών ενζύμων-πρωτεϊνών, με  $D=1\text{Gy}$  και  $a=25$ , που παίρνουν μέρος στη μη-ομογενής ένωση άκρων (NHEJ) για τις απλές θραύσεις. Ορίζουμε τις ποσότητες  $C1$  ως DNA-PKcs,  $C2$  ως DNA-PK,  $C2p$  ως ABCDE cites,  $C2pp$  ως PQR cites,  $C3$  ως LigaseIV

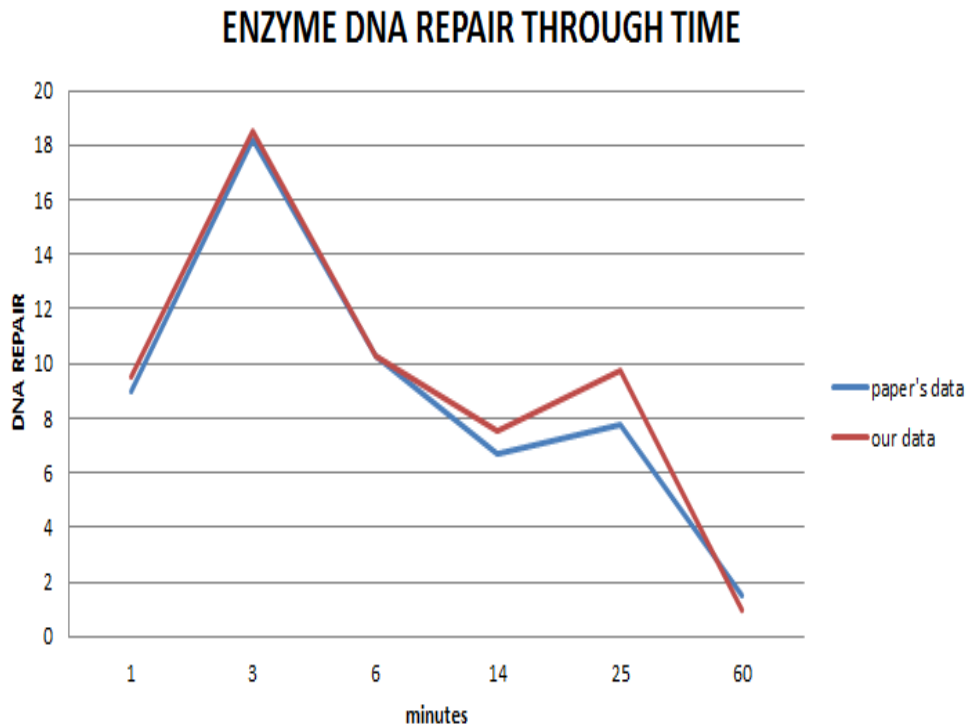


Figure 3.2: Το γράφημα συγκρίνει τα αποτελέσματα του απλού μονοπατιού NHEJ μεταξύ του μαθηματικού μοντέλου και των μαθηματικών μοντέλων της δημοσίευσης[4]. Για το γράφημα χρησιμοποιήσαμε τις κορυφές των ποσοτήτων των ενζύμων.

time(minutes)	Paper's Results	Our Results
1	9	9.5
3	18.2	18.5
6	10.3	10.3
14	6.7	7.5
25	7.8	9.75
60	1,5	1

Table 3.1: Το τραπέζι των σταθερών έχει τρεις στήλες, η πρώτη δείχνει τον χρόνο, η δεύτερη τα αποτελέσματα τη δημοσίευσης [4] και η τρίτη δείχνει τα αποτελέσματα της and Runge-Kuta μεθόδου.



## 3.2 Αποτελέσματα δεύτερου μοντέλου

Οι 9 μη γραμμικές διαφορικές εξισώσεις λύθηκαν αριθμητικά με τις αριθμητικές σταθερές που αναφέρονται στο Κεφάλαιο 1.4. Τα αποτελέσματα του μονοπατιού επιδιόρθωσης στην ετεροχρωματίνη δίνονται παρακάτω: Χρησιμοποιούμε  $E_i=3000$ ,  $D=1$  και  $a=25$  και συγκρίνουμε τα αποτελέσματα του μοντέλου μας με τα [20].

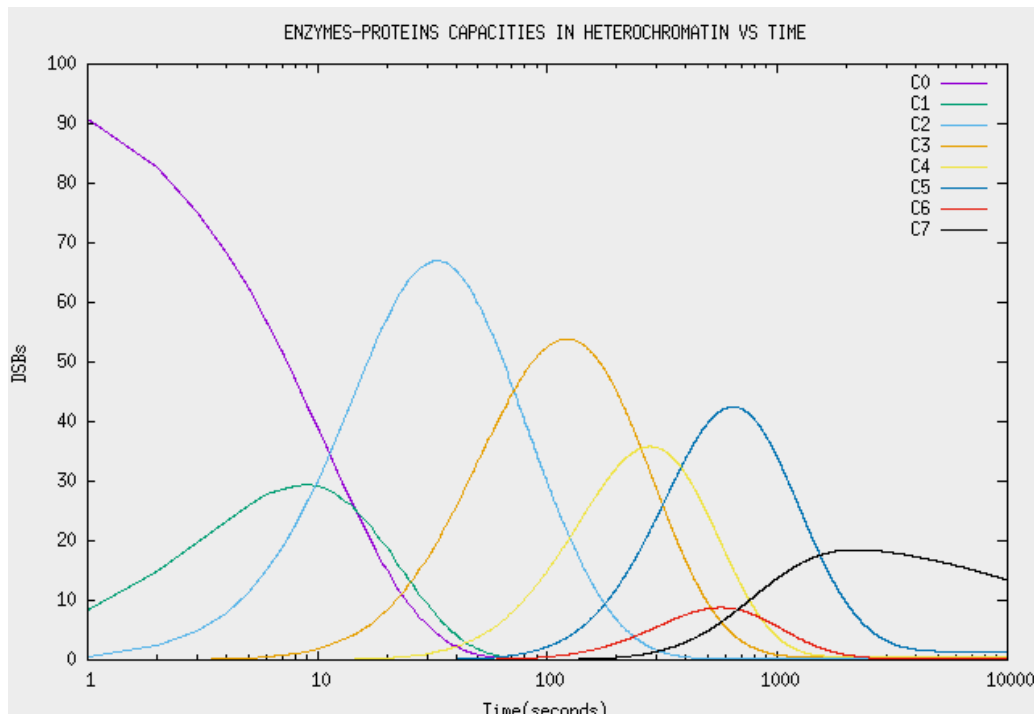


Figure 3.3: Το γράφημα απεικονίζει τις ποσότητες των επιδιορθωτικών ενζύμων-πρωτεϊνών, με  $D=1\text{Gy}$  και  $a=25$ , που παίρνουν μέρος στη μη-ομογενής ένωση άκρων (NHEJ) για τις θραύσεις στην ετεροχρωματίνη. Ορίζουμε τις ποσότητες Ku70/Ku80 ως C0, DNA-PKcs ως C1, DNA-PK ως C2, ABCDE ctes ως C3, PQ ctes ως C4 Artemis ως C5, Polymerase ως C6, XLF/XRCC4/Ligase ως C7

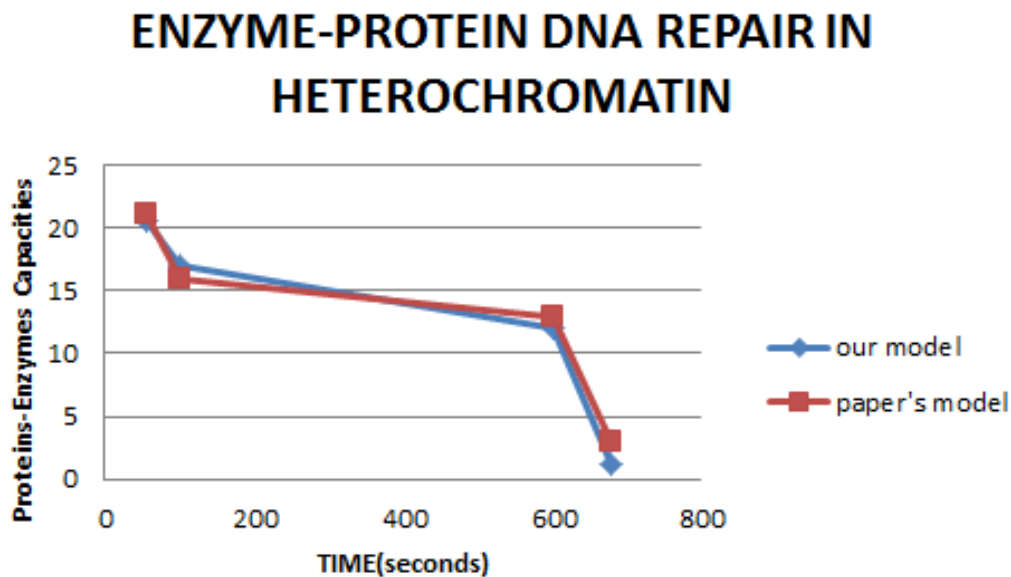


Figure 3.4: Τα συγκρινόμενα αποτελέσματα βρίσκονται στο μονοπάτι επιδιόρθωσης των πρωτεϊνών-ενζύμων στην ετεροχρωματίνη. Η εικόνα υιοθετήθηκε από: 'The Non-homologous End-Joining(NHEJ) Mathematical Model for the Repair of Double-Strand Breaks:II.Application to Damage Induced by Ultrasoft X Rays and Low- Energy Electrons- Reza Taleei, Hooshang Nikjoo, Krishnaswami Sankaranarayanan-Radiation Research 179,000-000,(2013)."[20]

time(seconds)	Our Model	Paper's Model
55	20.5	21
100	17	16
600	12	13
680	1.25	3

Table 3.2: Το τραπέζι των σταθερών έχει τρεις στήλες, η πρώτη δείχνει τον χρόνο, η δεύτερη τα αποτελέσματα τη δημοσίευσης, και η τρίτη δείχνει τα αποτελέσματα της and Runge-Kuta μεθόδου.[22]

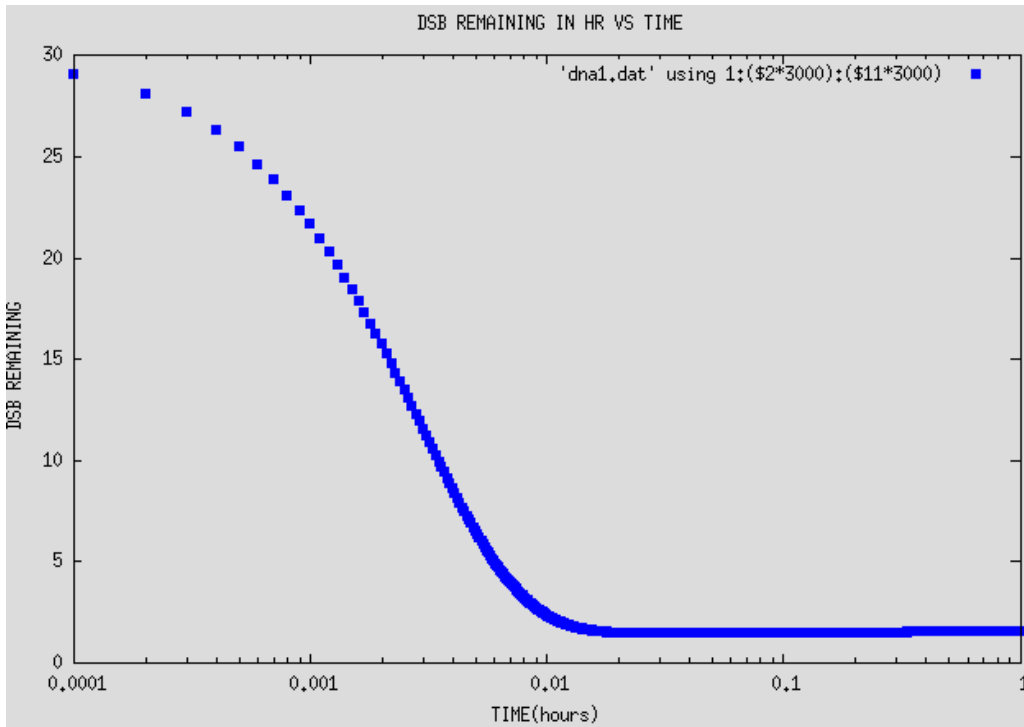


Figure 3.5: Το γράφημα δείχνει τις διπλές θραύσεις του DNA που έχουν απομείνει στο μονοπάτι της ετεροχρωματίνης,  $Dose=80$  Gy,  $a=25$ ,  $H_i=3000$ . Τα δεδομένα που προστέθηκαν υπήρχαν στο τραπέζι 2.3 και το μοντέλο εκτελέστηκε μια ώρα μόνο διότι το σύστημά μας αντιμετωπίζει προβλήματα *stiffness*.

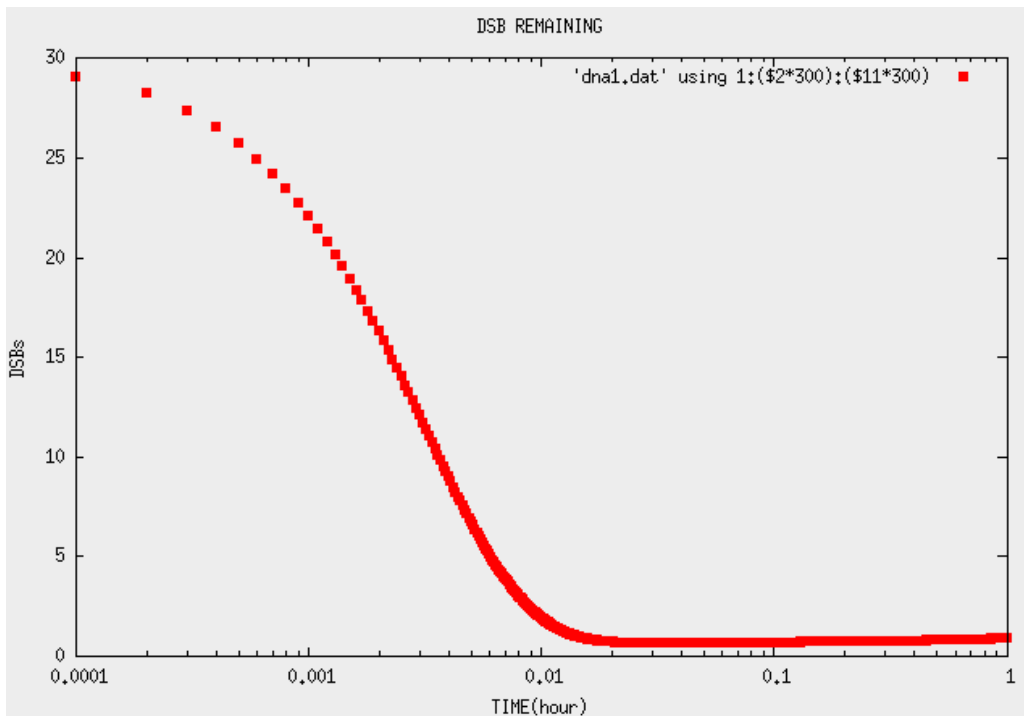


Figure 3.6: Το γράφημα δείχνει τις διπλές θραύσεις του DNA στην ετεροχρωματίνη που έχουν παραμείνει με  $Dose=80$  Gy,  $a=35$ ,  $H_i=3000$ . Τα δεδομένα που προστέθηκαν βρέθηκαν στο τραπέζι 1.3 και το μοντέλο εκτελέστηκε μέχρι μια ώρα εξαιτίας του συστήματος (πρόβλημα *stiffness*)

time(Seconds)	Our Results
0	1
36	0.18
180	0.14

Table 3.3: Το τραπέζι των σταθερών έχει δυο στήλες, η πρώτη δείχνει τον χρόνο, η δεύτερη το ποσοστό μη επιδιορθωμένων θραύσεων *fraction unrejoined*

Επειδή το προηγούμενο μοντέλο αντιμετωπίζει προλήματα stiffness, θα φτιάξουμε το μοντέλο μας , και συγκεκριμένα τις σταθερές του μοντέλου μας πιο κατάλληλες. Αρχικά το μοντέλο μας εκτελέσθηκε για δέκα ώρες και η επιδιόρθωσή του έγινε πιο αργά από την πραγματικότητα. Για αυτή την προσομοίωση χρησιμοποιήσαμε τις σταθερές,  $k_1 = 250$  ,  $k_2 = 100$  ,  $k_3 = 50$  ,  $k_4 = 20$  ,  $k_5 = 15$  ,  $k_6 = 5$  ,  $k_7 = 3.6$  ,  $k_8 = 8$  ,  $k_9 = 1.5$  ,  $k_{10} = 1.02$

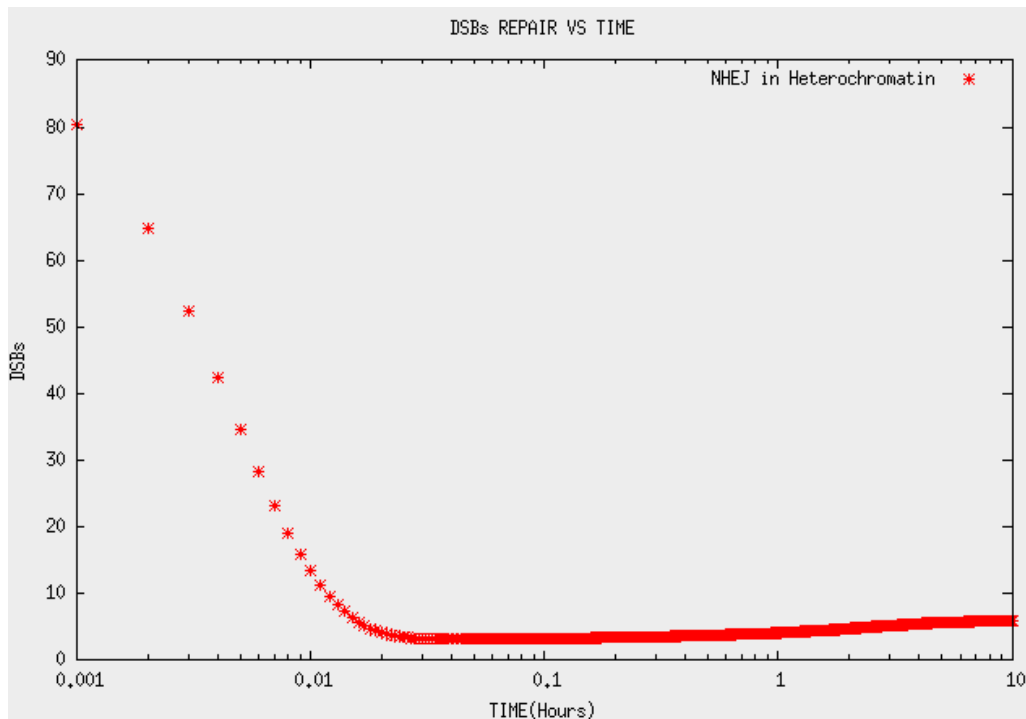


Figure 3.7: Μη επιδιορθωμένες δίκλωνες θραύσεις του DNA στην ετεροχρωματίνη, με  $D=80\text{Gy}$ ,  $a=25$  και σταθερές  $k_1 = 250$  ,  $k_2 = 100$  ,  $k_3 = 50$  ,  $k_4 = 20$  ,  $k_5 = 15$  ,  $k_6 = 5$  ,  $k_7 = 3.6$  ,  $k_8 = 8$  ,  $k_9 = 1.5$  ,  $k_{10} = 1.02$

### 3.3 Αποτελέσματα τρίτου μοντέλου

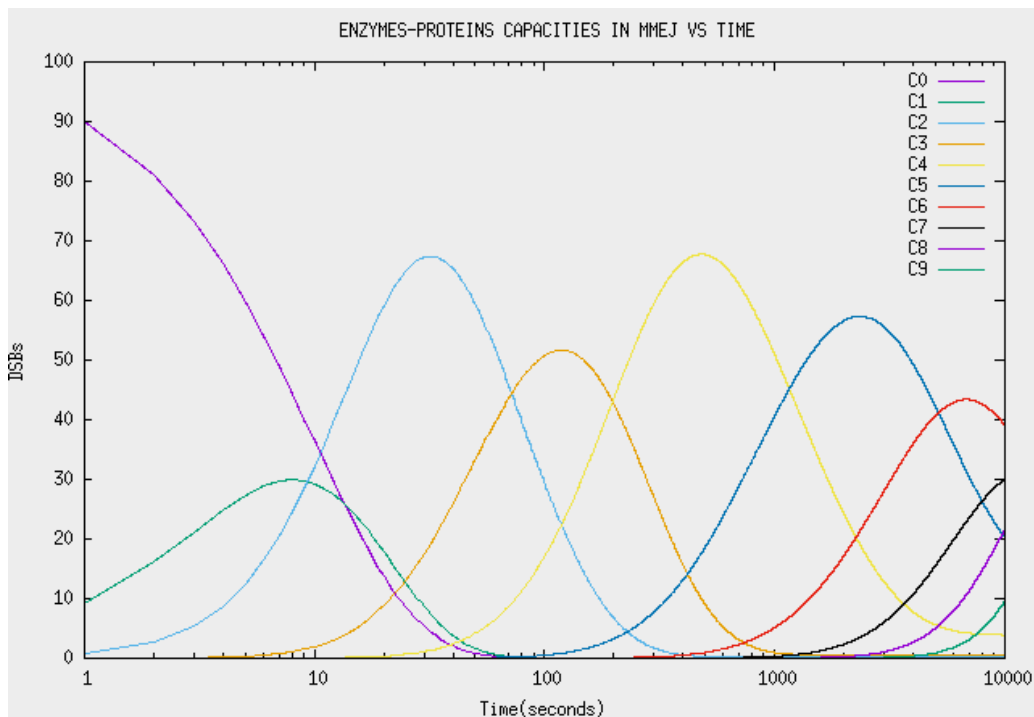


Figure 3.8: Το γράφημα απεικονίζει τις ποσότητες των επιδιορθωτικών ενζύμων-πρωτεϊνών, με  $D=1\text{Gy}$  και  $a=25$ , που παίρνουν μέρος στη μη-ομογενής ένωση άκρων (NHEJ) για τις σύνθετες θραύσεις. Ορίζουμε τις ποσότητες Ku70/Ku80 ως C0, DNA-PKcs ως C1, DNA-PK ως C2, ABCDE cites ως C3, PQ cites ως C4, MRN ως C5, PARP-1 ως C6, FEN1 ως C7, Polymerase ως C8, XRCC1/Ligaselll ως C9

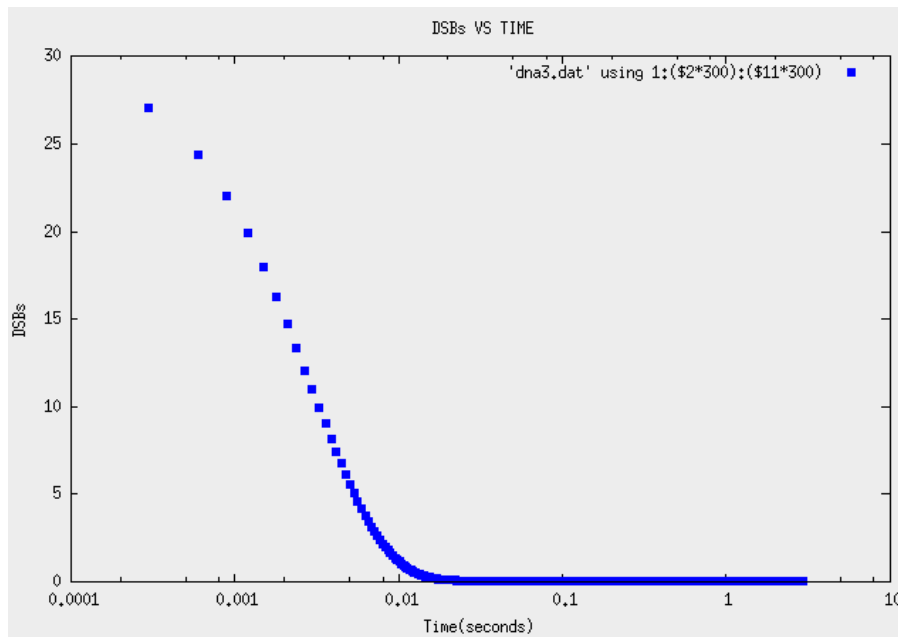


Figure 3.9: Οι δίκλωνες θραύσεις του DNA που προκλήθηκαν από  $D=1\text{Gy}$ ,  $a=45$  και επιδιόρθθηκαν από το εναλλακτικό μονοπάτι (MMEJ ή alt-NHEJ). Οι μη γραμμικές διαφορικές εξισώσεις του συστήματος εκτελέστηκαν χωρίς προβλήματα stiffness μέχρι τις 2 ώρες. Τις σταθερές της πήραμε από το table 1.4. Όπως παρατηρούμε το επιδιορθωτικό σύστημα είναι ταχύτατο μέχρι  $t=0.01\text{ h}$ , με άλλα λόγια τα πρώτα 36 sec. Έπειτα, το σύστημα παραμένει στο μηδέν.

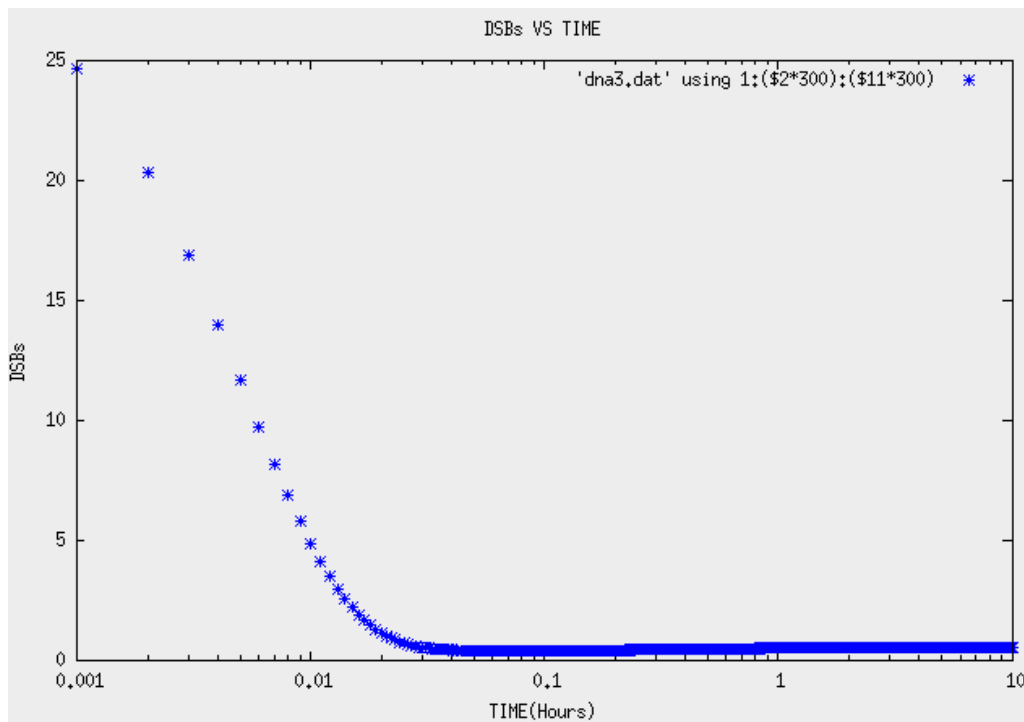


Figure 3.10: Στην προσπάθειά μας να κάνουμε το μοντέλο μας εκτελέσιμο για δέκα ώρες, αλλάξαμε τις σταθερές. Οι μη γραμμικές διαφορικές εξισώσεις του συστήματος εκτελέστηκαν χωρίς προβλήματα *stiffness* μέχρι τις δέκα ώρες και έχει 2% θραύσεων. Για αυτή την προσομοίωση χρησιμοποιήσαμε τις σταθερές  $k_1 = 200$ ,  $k_2 = 100$ ,  $k_3 = 50$ ,  $k_4 = 20$ ,  $k_{12} = 12.5$ ,  $k_{13} = 10$ ,  $k_{14} = 7.6$ ,  $k_{15} = 5.00$ ,  $k_{16} = 2.25$ ,  $k_{17} = 1.55$

### 3.4 Συμπεράσματα

Τέλος, συγκρίνουμε τα τρία μονοπάτια της μη ομόλογης ένωσης άκρων με τις δικές μας σταθερές. Αρχικά, θα συγκρίνουμε την επιδιόρθωση απλών θραύσεων με την επιδιόρθωση στην ετεροχρωματίνη και έπειτα την επιδιόρθωση απλών θραύσεων σε σύγκριση με τις σύνθετες θραύσεις(εναλλακτικό μονοπάτι NHEJ). Τα αποτελέσματα των παρακάτω εικόνων είναι αρκετά καλά αφού τα μοντέλα έχουν λογική συμπεριφορά, βάσει των βιολογικών μηχανισμών κατά τη διάρκεια της επιδιόρθωσης και το ποσοστό των μη επιδιορθωμένων βάσεων. Η μη ομόλογη ένωση άκρων (NHEJ) στην ετεροχρωματίνη επιδιορθώνεται πιο δύσκολα από το NHEJ στις απλές θραύσεις. Επίσης σαν γενική παρατήρηση, τα υπόλοιπα των θραύσεων δεν ξεπερνάνε το 5% των συνολικών θραύσεων. Τέλος, είναι πολύ σημαντικό και πολύ κοντά στη γενική θεωρία να δούμε την προσομείωση μέχρι τις δέκα ώρες, αφού η επιδιόρθωση είναι μια διαδικασία που διαρκεί.

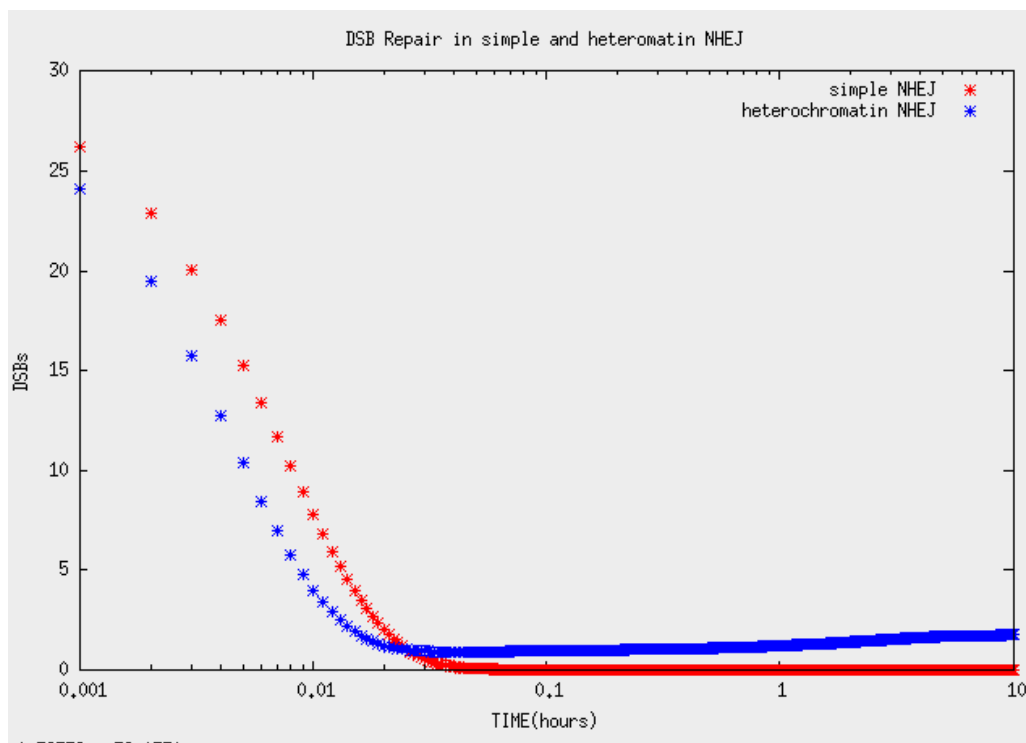


Figure 3.11: Το γράφημα απεικονίζει τη σύγκριση των μονοπατιών μη ομόλογης ένωσης άκρων. Η επιδιόρθωση απλών θραύσεων σε σύγκριση με την επιδιόρθωση της ετεροχρωματίνης. Και τα δυο μοντέλα έχουν τρέξει με  $Dose= 80$ ,  $a=25$ ,  $E=3000$ . Για την προσομοίωση των απλών θραύσεων χρησιμοποιήσαμε τις σταθερές της δημοσίευσης [4]. Και για την προσομοίωση της επιδιόρθωσης στην ετεροχρωματίνη χρησιμοποιήσαμε τις σταθερές  $k_1 = 250$ ,  $k_2 = 100$ ,  $k_3 = 50$ ,  $k_4 = 20$ ,  $k_5 = 15$ ,  $k_6 = 5$ ,  $k_7 = 3.6$ ,  $k_8 = 8$ ,  $k_9 = 1.5$ ,  $k_{10} = 1.02$



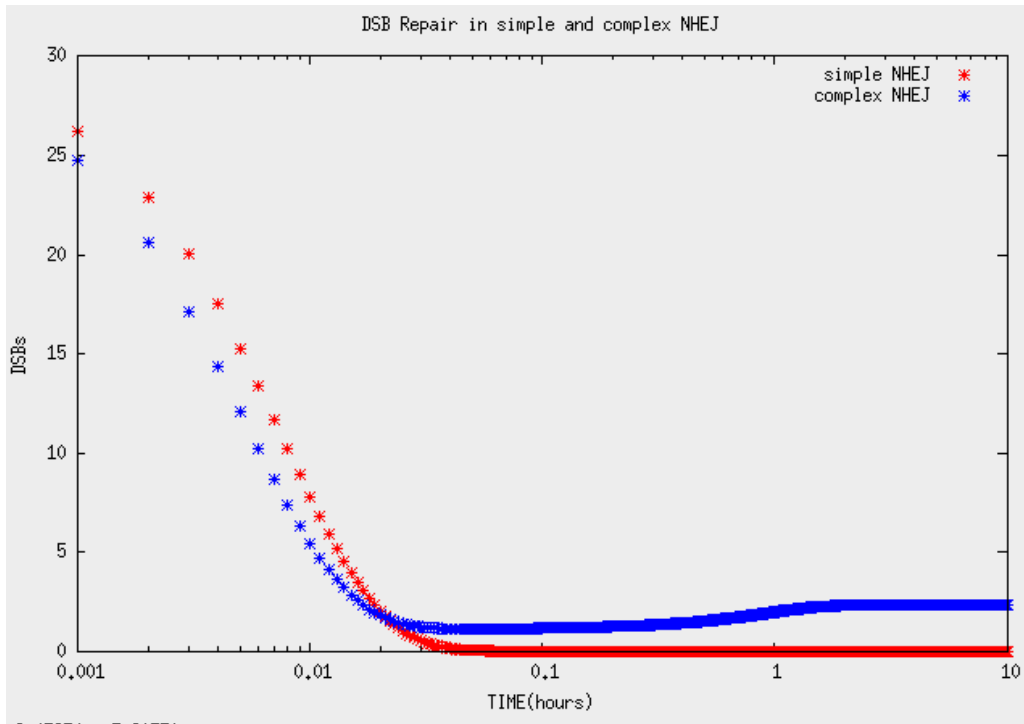


Figure 3.12: Το γράφημα απεικονίζει τη σύγκριση των μονοπατιών μη ομόλογης ένωσης άκρων. Η επιδιόρθωση απλών θραύσεων σε σύγκριση με την επιδιόρθωση σύνθετων θραύσεων. Και τα δυο μοντέλα έχουν τρέξει με  $Dose= 80$ ,  $a=25$ ,  $E=3000$ . Για την προσομοίωση των απλών θραύσεων χρησιμοποιήσαμε τις σταθερές της δημοσίευσης [4]. Και για την προσομοίωση της επιδιόρθωσης σύνθετων θραύσεων, χρησιμοποιήσαμε τις σταθερές  $k_1 = 200$ ,  $k_2 = 100$ ,  $k_3 = 50$ ,  $k_4 = 20$ ,  $k_{12} = 12.5$ ,  $k_{13} = 10$ ,  $k_{14} = 7.6$ ,  $k_{15} = 5.00$ ,  $k_{16} = 2.25$ ,  $k_{17} = 1.55$

# Bibliography

- [1] A glow in the dark and a lesson in Scientific Peril- Grady Denise- The New York Times,(2009).
- [2] Radiation Oncology Physics:A Handbook for Teachers and Students-E.B Podgorsak Technical editor-International Atomic Energy Agency -Vienna, (2005).
- [3] Comprises three sections covering the essential aspects of radiation physics, radiobiology, and clinical radiation oncology-Murat Beyzadeoglu,Gokham Ozyigit,Cuneyt Ebruli-Basic Radiation Oncology, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, (2010)
- [4] Biochemical Kinetics of DSB Repair and Induction of  $\gamma$ -H2AX Foci by Non-homologous End Joining- Francis A.Cucinota, Janice M.Pluth, Jeniffer A.Anderson, Jane V.Harper and Peter O'Neill-Radiation Research 169, 214-220,(2008).
- [5] Stability Analysis for Systems of Differential Equations- David Eberly-Geometric Tools, LLC, (2003).
- [6] Metabolism, cell growth and the bacteria's cycle- Wang JD, Levin PA-Nature Reviews, Microbiology,(2009).
- [7] Radiation induced base excision repair(BER):A mechanistic ,mathematical approach- Rahmanian Shirin, Taleei Reza , Nikjoo Hooshang,(2014).
- [8] Biochemical DSB- repair model for mammalian cells in G1 and early S phases of the cell cycle-Reza Taleei, Hooshang Nikjoo- Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis- Mutation Research 756,206– 212 - (2013).
- [9] Optimality in DNA repair-Morgiane Richard, Matthew Fryett, Samantha Miller, Ian Booth, Celso Grebogi, Alessandro Moura-Journal of Theoretical Biology, (2012).
- [10] DSB repair model for mammalian cells in early S and G1 phases of the cell cycle :Application to damage induced by ionizing radiation of different quality, Reza Taleei, Peter M.Girard, Hooshang Nikjoo-Mutation Research 779, 5-14, (2015).
- [11] Biochemical DSB-repair model for mammalian cells in G1 and early S phases of cell cycle- Mutation research 756,206-212, (2013).

- [12] Kinetics of DSB rejoining and formation of simple chromosome exchange aberrations- F.A Cucinotta, H.Nikjoo, P.O'Neil, D.T. Goodhead- INT.J. RADIAT.BIOL VOL.76,NO 11, 1463-1474 , (2000).
- [13] Spectrum of Radiation-Induced Clustered Non-DSB Damage/A Monte Carlo Track Structure Modelling and Calculations, Ritsuko Watanabe, Shirin Rahmanian and Hooshang Nikjoo- MEDLINE, (2015).
- [14] The Non-homologous End-Joining(NHEJ) Pathway for the Repair of DNA Double-Strand Breaks: I.A Mathematical Model-Reza Taleei, Hooshang Nikjoo-Radiation Research 179,000-000,(2013).
- [15] The conservation and evolutionary modularity of metabolism/Genome Biology/Jose M Peregrín-Alvarez, Chris Sanford,John Parkinson.
- [16] Radiation Chemistry:From Basics to Applications in Material and Life Sciences- Spothem Maurizot. M, Mostafavi.M, Douki.T- EDP Sciences,(2008).
- [17] Review of Particle Physics:Gauge and Higgs bossons- Amsler C, Particle Data Group(PDG) -Physics Letters-(2008)
- [18] Interaction of Radiation with Matter- Perry Sprawls-The Physical Principles of Medical Imaging, 2nd Ed.
- [19] Induction and processing of complex DNA damage in human breast cancer cells MCF-7 and nonmalignant MCF-10A cells- Dave C.Francisco, Prakash Peddi, Jessica M.Hair, Brittany A.Flood, Angela M.Cecil, Peter T.Kalogerinis, George Sigounas, Alexandros G.Georgakilas.-Free Radical Biology and Medicine,(2007).
- [20] The Non-homologous End-Joining(NHEJ) Mathematical Model for the Repair of Double-Strand Breaks:II.Application to Damage Induced by Ultrasoft X Rays and Low- Energy Electrons-Reza Taleei, Hooshang Nikjoo, Krishnaswami Sankaranarayanan-Radiation Research 179,000-000,(2013).
- [21] B.Stenerlow,K.H. Karlsson, B.Cooper and B.Rydberg- Measurement of prompt DNA double strand breaks in mammalian cells with-out inducing heat-labile sites: Results for cells deficient in nonhomologous end joining-Radiation Research 159,502-510, (2003).
- [22] R.W. Brankin, I. Gladwell and L.F. Shampine, "RKSUITE a suite of Runge-Kutta codes for the initial value problem for ODEs", Release 1.0, 1991, Softreport 92-S1, Department of Mathematics, Southern Methodist University, Dallas, Texas, U.S.A (1992). Available at [www.netlib.org/ode/rksuite](http://www.netlib.org/ode/rksuite).