

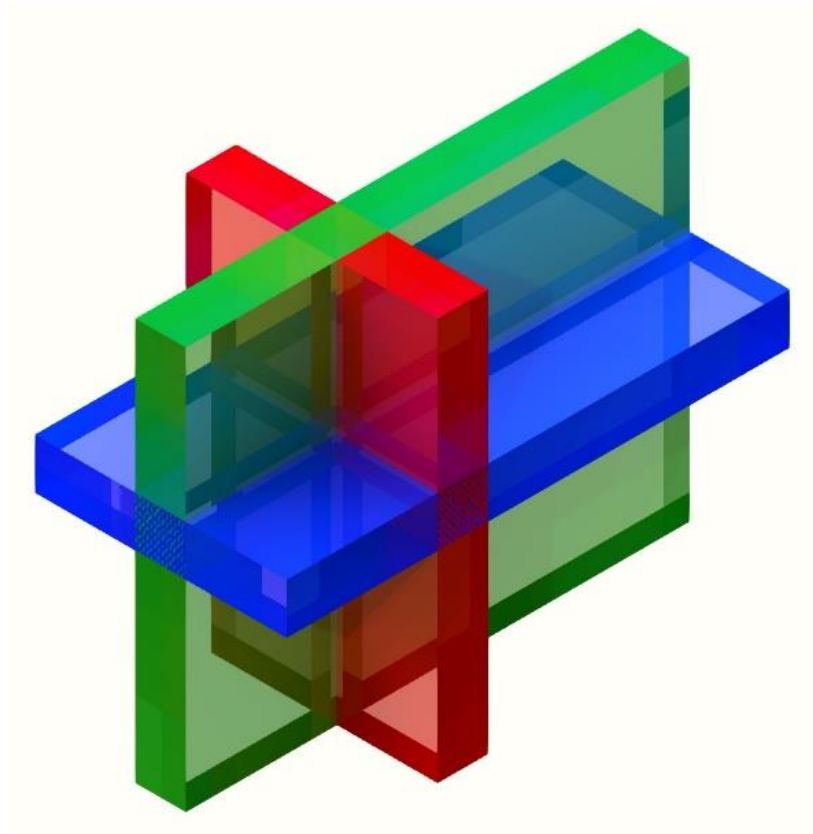


ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Τρισδιάστατη παλινδρόμηση δεδομένων γωνιακής έκφρασης με
τη χρήση γραμμικών και μη-γραμμικών συναρτήσεων**



Υπό:
Florida G. Piro

ΑΘΗΝΑ 2018

Επιβλέπων: Καθ. Δημήτριος Κουτσούρης

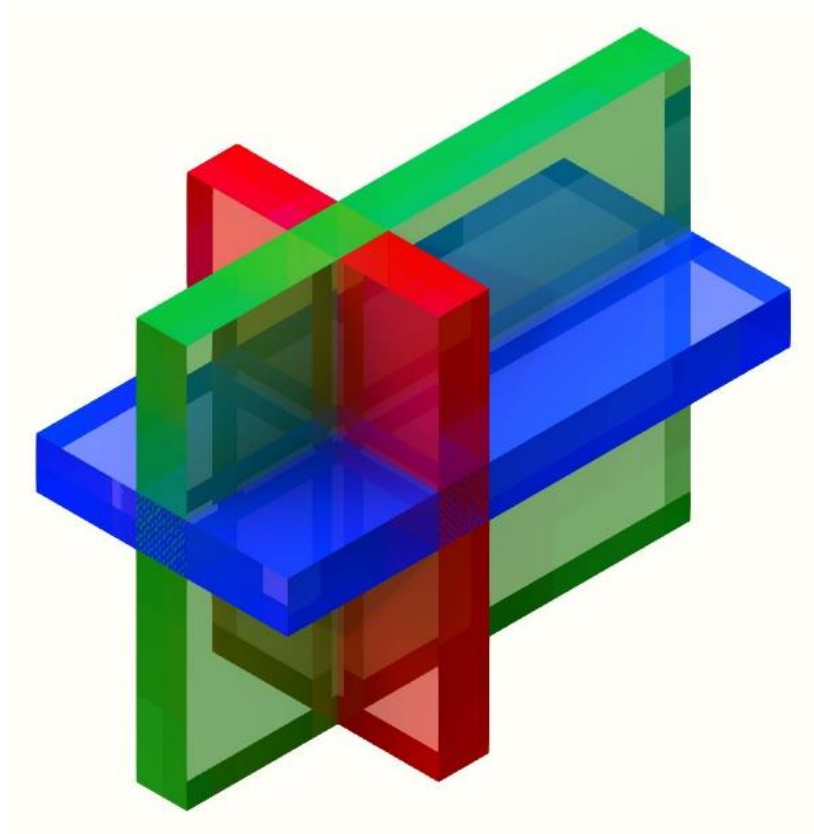


ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Τρισδιάστατη παλινδρόμηση δεδομένων γωνιακής έκφρασης με
τη χρήση γραμμικών και μη-γραμμικών συναρτήσεων**



Υπό:
Florida G. Piro

ΑΘΗΝΑ 2018

Επιβλέπων: Καθ. Δημήτριος Κουτσούρης



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Τρισδιάστατη παλινδρόμηση δεδομένων γωνιακής έκφρασης με τη χρήση γραμμικών και μη-γραμμικών συναρτήσεων

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Υπό:

Florida G. Piro

Επιβλέπων: Καθ. Δημήτριος Κουτσούρης

ΑΘΗΝΑ 2018

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την .../.../2018.

.....
Δ. Κουτσούρης
Καθηγητής ΕΜΠ

.....
Γ. Ματσόπουλος
Καθηγητής ΕΜΠ

.....
Π. Τσανάκας
Καθηγητής ΕΜΠ

.....
Florida G. Piro
Διπλωματούχος
Ηλεκτρολόγος Μηχανικός
και Μηχανικός
Υπολογιστών Ε.Μ.Π.



Η παρούσα εργασία τελεί υπό την άδεια **Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0)**. Για τη χρήση της εργασίας είναι απαραίτητη η αναφορά τόσο στη συγγραφέα (Florida G. Piro) όσο και στη Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Η/Υ του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου. Οι ενδιαφερόμενοι έχουν το δικαίωμα αντιγραφής, τροποποίησης και διανομής του υλικού με οποιοδήποτε μέσο, για κάθε σκοπό.

Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την άδεια, παραπέμπουμε στην ιστοσελίδα: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η τεχνολογία των μικροσυστοιχιών DNA βρίσκει ευρεία χρήση στην ανάλυση της συγκριτικής μελέτης μεγάλου αριθμού γονιδίων, συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό σε μία σφαιρικότερη θεώρηση των βιολογικών συστημάτων. Η προσέγγιση αυτή διευρύνει τους ορίζοντες της μοριακής έρευνας, προσφέροντας πολύτιμες πληροφορίες για τους μοριακούς μηχανισμούς που οδηγούν στην ανάπτυξη, διάγνωση και πρόγνωση ασθενειών. Ειδικότερα στη διερεύνηση της λευχαιμίας, η χρήση των μικροσυστοιχιών DNA θα μπορούσε να διευκολύνει την επίτευξη τόσο ερευνητικών, όσο και κλινικών στόχων.

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήσαμε δεδομένα από προηγούμενα πειράματα, που αφορούσαν στον προσδιορισμό των πρώιμων αποτελεσμάτων της γονιδιακής έκφρασης της πρεδνιζολόνης στην κυτταρική σειρά CCRF-CEM. Απώτερος σκοπός ήταν η αναγνώριση των υποψηφίων γονιδίων για μελλοντικούς μοριακούς στόχους φαρμάκων σε συνδυασμένη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, κατά μήκος με πρώιμους δείκτες για αντίσταση σε γλυκοκορτικοειδή.

Σαν επόμενο στάδιο, δημιουργήσαμε μια τρισδιάστατη δομή, αποτελούμενη από γονίδια, δείγματα και χρωμοσώματα, διαχωρίζοντας τα γονίδια ανά χρωμοσωμικό ζεύγος. Έπειτα πραγματοποιήσαμε τρεις πιθανές τομές του κύβου: (α) κατά τον άξονα των χρωμοσωμάτων, (β) κατά τον άξονα των γονιδίων και (γ) κατά τον άξονα των δειγμάτων. Στη συνέχεια εφαρμόσαμε την μέθοδο της απλής γραμμικής παλινδρόμησης στον καθένα από τους τρεις άξονες του τρισδιάστατου κύβου. Η μελέτη αφορούσε την ανάλυση των διαγραμμάτων διασποράς και την αναζήτηση μαθηματικών τύπων για την περιγραφή της σχέσης μεταξύ των δύο μεταβλητών που εξετάζονται κάθε φορά, έτσι ώστε να απομονώσουμε τις ομάδες γονιδίων που παρουσιάζουν κοινό προφίλ έκφρασης. Όλα τα παραπάνω υλοποιήθηκαν με χρήση της γλώσσας προγραμματισμού MATLAB®.

Στο τρίτο μέρος της εργασίας διαχωρίσαμε τα διαγράμματα διασποράς των παλινδρομήσεων με βάση τις τομές που πραγματοποιήθηκαν στον τρισδιάστατο κύβο. Όπως παρατηρήσαμε πολλά ήταν τα ζεύγη μεταβλητών που μελετήσαμε και είχαν μεγάλο βαθμό συσχέτισης μεταξύ τους.

Λέξεις κλειδιά: οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, ανάλυση μικροσυστοιχιών DNA, αντίσταση γλυκοκορτικοειδών, γονίδια, χρωμοσώματα, Matlab, τρισδιάστατη δομή, ανάλυση παλινδρόμησης, σειρά CCRF-CEM.

ABSTRACT

DNA microarray analysis finds widespread use in the analysis of the comparative study of a large number of genes, thus contributing to a more holistic view of biological systems. This approach expands the horizons of molecular research, providing valuable information on the molecular mechanisms that lead to the elaboration, diagnosis and prognosis of diseases. In particular, in the investigation of leukemia, the use of DNA microarrays could facilitate the achievement of both research and clinical purpose.

This senior thesis was based on data obtained previously, concerning the resistance or sensitivity of leukemia cells (ALL) to glucocorticoids. More specifically, the experimental purpose was to determine the early effects of prednisolone gene expression in the CCRF-CEM cell line. The ultimate intention was to identify candidate genes for future molecular drugs targets in combination with glucocorticoid therapy, along with early rates of glucocorticoid resistance.

As a next step, we created a three-dimensional structure, consisting of genes, samples and chromosomes, separating the genes by chromosomal pairing. We accomplished three possible sections of the cube: (a) along the axis of chromosome, (b) along the axis of the genes, and (c) along the axis of the samples. We then applied the simple linear regression method to the axes of the three-dimensional cube. We focused on the study of scatter diagrams and the search for mathematical formulas that will describe the relationship between the two variables examined each time, so as to isolate gene groups that share common expression profiles. All the above were implemented using the MATLAB® programming language.

In the third part of the work, we divided the variance plots of the regressions based on the sections made in the three-dimensional cube. Our analysis manifested several interesting results, which could be considered for further research.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, DNA microarray analysis, glucocorticoid resistance, genes, chromosomes, Matlab, three-dimensional structure, regression analysis, CCRF-CEM.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κο Δ. Κουτσούρη, διευθυντή του Εργαστηρίου Βιοϊατρικής Τεχνολογίας στο Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, για την ανάθεση της διπλωματικής αυτής εργασίας και την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υπεύθύνό μου, κ. Γιώργο. Λάμπρου, μέλος Ε.ΔΙ.Π. της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ) και ερευνητή του Χωρέμειου Ερευνητικού Εργαστηρίου της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, για την ανάθεση του θέματος της παρούσας εργασίας, καθώς επίσης και για την παροχή συγγραφικού υλικού τόσο του ίδιου όσο και ξένης βιβλιογραφίας πάνω στην οποία βασίστηκε η όλη ανάπτυξη της εργασίας. Τον ευχαριστώ ακόμη για όλες τις ευχάριστες συζητήσεις που είχαμε καθόλη την διάρκεια την εκπόνησης την εργασίας μου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Βησσαρίων Παππά, Αρχιτέκτων Μηχανικό, η βοήθεια του οποίου αποδείχτηκε πολύτιμη για την ολοκλήρωση της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας.

Τέλος, ευχαριστώ θερμά τους γονείς μου και τον αδερφό μου, για την χωρίς όρους συμπαράσταση τους, παρά τα χιλιόμετρα που μας χωρίζουν, σε κάθε μου βήμα και επιλογή.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	V
ABSTRACT	VI
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	VII
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	IX
ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	XII
ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΞΙΣΩΣΕΩΝ.....	XXI
ΜΕΡΟΣ Ι-ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
Εισαγωγικά Σχόλια.....	2
Σκοπός της Παρούσης Εργασίας.....	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1-ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ.....	5
1.1. Βιολογικό Υπόβαθρο (Το Ευκαρυωτικό Κύτταρο)	5
1.2. DNA.....	6
1.3. RNA.....	7
1.4. Χρωμοσώματα	8
1.5. Γονίδια	10
1.6. Μικροσυστοιχίες DNA	11
1.6.1. Τρόποι Ανάλυσης.....	13
1.6.2. Διαδικασία Κατασκευής.....	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2-ΘΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ	17
2.1. Στοιχεία για την Κυτταρική Σειρά CCRF-CEM.....	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3-ΤΑ ΓΛΥΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ ΚΑΙ Η ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΤΟΥΣ ΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ.....	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4-ΜΙΚΡΟΣΥΣΤΟΙΧΙΕΣ.....	20
4.1. Μικροσυστοιχίες (Microarrays)-Αρχή της Μεθόδου	20
4.2. Πειραματική Διάταξη.....	21
4.2.1. Πειραματικές Διαδικασίες Μικροσυστοιχιών	21

4.2.2. Σχεδιασμός Πειραμάτων Μικροσυστοιχιών	21
4.2.4. Παραγωγή Εκχυλίσματος προς Υβριδοποίηση.....	23
4.2.5. Άμεση Επισήμανση	24
4.2.6. Έμμεση Επισήμανση.....	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5-ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΥ ΚΥΒΟΥ	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6-ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ	29
6.1. Γραμμική και Μη-Γραμμική Παλινδρόμηση	29
ΜΕΡΟΣ ΙΙ-ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΜΕ ΜΙΚΡΟΣΥΣΤΟΙΧΙΕΣ ΑΠΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΕΠΩΑΣΗΣ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕ ΠΡΕΝΔΙΖΟΛΟΝΗ.	34
7.1. ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ	34
7.2. ΑΓΩΓΗ ΠΡΕΔΝΙΖΟΛΟΝΗΣ.....	34
7.3. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ ΚΥΤΤΑΡΩΝ.....	35
7.4. ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ.....	35
7.5. ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ RNA	35
7.6. ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΙΚΡΟΣΥΣΤΟΙΧΙΩΝ.....	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 - ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΩΝ ΣΤΟΝ ΚΥΒΟ ΜΑΣ	37
8.1. ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΑΞΟΝΑ ΤΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ.....	38
8.2. ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΑΞΟΝΑ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ	40
8.3. ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΑΞΟΝΑ ΤΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ.....	42
ΜΕΡΟΣ ΙΙΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9-ΠΡΩΤΗ ΤΟΜΗ.....	46
9.1. ΕΙΚΟΝΕΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΤΟΜΕΣ ΣΤΟΝ ΑΞΟΝΑ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ	46
9.2. ΕΙΚΟΝΕΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΞΟΝΑ ΤΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ	81

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10-ΔΕΥΤΕΡΗ ΤΟΜΗ	88
10.1. ΕΙΚΟΝΕΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΤΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΑ ΓΟΝΙΑΙΑ .	88
10.2. ΕΙΚΟΝΕΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΑ ΓΟΝΙΑΙΑ	97
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11-ΤΡΙΤΗ ΤΟΜΗ	108
11.1. ΕΙΚΟΝΕΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ	108
.....	108
11.2. ΕΙΚΟΝΕΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΓΟΝΙΑΙΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ	112
ΜΕΡΟΣ IV-ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	117
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	121

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

<i>Εικόνα 1.</i> Προκαρυωτικά και ευκαρυωτικά κύτταρα (πηγή: www.wikipedia.org).....	5
<i>Εικόνα 2.</i> Ευκαρυωτικά κύτταρα (πηγή: www.wikipedia.org).....	6
<i>Εικόνα 3.</i> Ζεύξη αδερίνης–θυμίνης (αριστερά), Ζεύξη γουανίνης–κυτοσίνης (δεξιά) (πηγή: https://www.biologyexams4u.com/2012/10/differences-between-dna-and-rna.html).....	7
<i>Εικόνα 4.</i> Καρυότυπος, σύνολο των χρωμοσωμάτων ενός ευκαρυωτικού κυττάρου (πηγή: http://www.intergenetics.eu).....	8
<i>Εικόνα 5.</i> Χρωμόσωμα. (1) χρωματίδιο - ένα από τα δύο ίδια μέρη του χρωμοσώματος μετά από φάση S. (2) κεντρομερίδιο - το σημείο όπου τα δύο χρωματίδια ενώνονται. (3) κοντός βραχίονας. (4) μακρύς βραχίονας (πηγή: https://el.wikipedia.org).....	9
<i>Εικόνα 6.</i> Απεικόνιση ενός γονιδίου σε σχέση με τη διπλή έλικα του DNA και ένα χρωμόσωμα (πηγή: http://www.hellenica.de/Biologia/Gene.html).....	10
<i>Εικόνα 7.</i> Κωδικοποίηση πρωτεϊνών (πηγή: www.basicmedicalkey.com).....	11
<i>Εικόνα 8.</i> Μικροσυστοιχία DNA (πηγή: www.el.wikipedia.org).....	12
<i>Εικόνα 9.</i> Διαγραμματική αναπαράσταση της αρχής των μικροσυστοιχιών (πηγή: https://en.wikipedia.org/wiki/DNA_microarray).....	12
<i>Εικόνα 10.</i> Η διαδικασία της μεθοδολογίας των μικροσυστοιχιών (πηγή: https://www.slideshare.net).....	15
<i>Εικόνα 11.</i> Η δισδιάστατη δομή της Prednisolone (αριστερά), και η τρισδιάστατη δομή της (δεξιά) (πηγή: https://commons.wikimedia.org/wiki).....	18
<i>Εικόνα 12.</i> Η 3D δομή του “κύβου”. Στον άξονα των y τα γονίδια ($g_i, i=1, \dots, n$), στον άξονα των x τα δείγματα ($x_j, j=1, \dots, n$) και στον άξονα των z τα χρωμοσώματα ($c_k, k=1, \dots, n$) (πηγή: http://artemis.cslab.ntua.gr/el_thesis/artemis.ntua.ece/DT2016-0121/DT2016-0121.pdf).....	26
<i>Εικόνα 13.</i> Τομή του τρισδιάστατου κύβου ως προς τον άξονα των γονιδίων (πηγή: http://artemis.cslab.ntua.gr/el_thesis/artemis.ntua.ece/DT2016-0121/DT2016-0121.pdf).....	27
<i>Εικόνα 14.</i> Τομή του τρισδιάστατου κύβου ως προς άξονα των δειγμάτων(πηγή: http://artemis.cslab.ntua.gr/el_thesis/artemis.ntua.ece/DT2016-0121/DT2016-0121.pdf).....	27
<i>Εικόνα 15.</i> Τομή του τρισδιάστατου κύβου ως προς άξονα των χρωμοσωμάτων (πηγή: http://artemis.cslab.ntua.gr/el_thesis/artemis.ntua.ece/DT2016-0121/DT2016-0121.pdf).....	27
<i>Εικόνα 16.</i> Η ευθεία απλής γραμμικής παλινδρόμησης (πηγή: http://www.icbs.gr).....	30
<i>Εικόνα 17.</i> Διάγραμμα διασποράς μη γραμμικής παλινδρόμησης (πηγή: http://www.icbs.gr).....	30
<i>Εικόνα 18.</i> Τρισδιάστατο διάγραμμα διασποράς (πηγή: http://docplayer.gr/342508-Eisagogi-stin-palindromisi.html).....	31
<i>Εικόνα 19.</i> Μη ύπαρξη σχέσης μεταξύ των δύο μεταβλητών (πηγή: http://docplayer.gr/342508-Eisagogi-stin-palindromisi.html).....	32
<i>Εικόνα 20.</i> Διάγραμμα διασποράς για μια ανεξάρτητη μεταβλητή x και μια εξαρτώμενη y.....	37
<i>Εικόνα 21.</i> Παλινδρόμηση κατά των άξονα των δειγμάτων S_n	39

Εικόνα 22. Διάγραμμα διασποράς δειγμάτων S_1 και S_2 .	40
Εικόνα 23. Παλινδρόμηση κατά των άξονα των γονιδίων G_n .	41
Εικόνα 24. Διάγραμμα διασποράς γονιδίων G_1 και G_2 .	41
Εικόνα 25. Παλινδρόμηση κατά των άξονα των χρωμοσωμάτων C_n .	43
Εικόνα 26. Διάγραμμα διασποράς δειγμάτων C_1 και C_2 .	43
Εικόνα 27. Τριδιάστατη απεικόνιση των τριών τομών, κατά τα γονίδια (G), κατά τα δείγματα (S), κατά τα χρωμοσώματα (C).	44
Εικόνα 28. Παλινδρόμηση στον άξονα των γονιδίων G_n ως προς τα χρωμοσώματα.	46
Εικόνα 29. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 1. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο HMGCL vs PTPRF ($R^2=0.99576$) (A). Γονίδιο HMGCL vs SELL ($R^2=0.99609$) (B). Γονίδιο DFFA vs LAMCI ($R^2=0.99678$) (C). Γονίδιο FGR vs GSTM4 ($R^2=0.99796$) (D). Γονίδιο TRAF5 vs AMPD2 ($R^2=0.99659$) (E). Γονίδιο AMPD2 vs DPYD ($R^2=0.99759$) (F). Γονίδιο CENPF vs GNAI3 ($R^2=0.9958$) (G). Γονίδιο CENPF vs IL24 ($R^2=0.99716$) (H). Γονίδιο CYR61 vs GTF2B ($R^2=0.99534$) (I). Γονίδιο RP11-265F14.1 vs HDGF ($R^2=0.99933$) (J). Γονίδιο GTF2B vs GBPI ($R^2=0.99518$) (K). Γονίδιο GNAI3 vs IL24 ($R^2=0.99917$) (L).	58
Εικόνα 30. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 2. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο CD8B vs SEPT2 ($R^2=0.98909$) (A). Γονίδιο CD8B vs SUMO1 ($R^2=0.99111$) (B). Γονίδιο XRCC5 vs ODC1 ($R^2=0.986$) (C). Γονίδιο XRCC5 vs STK25 ($R^2=0.99613$) (D). Γονίδιο XRCC5 vs STAT4 ($R^2=0.98552$) (E). Γονίδιο IGFBP2 vs STK25 ($R^2=0.9859$) (F). Γονίδιο IGFBP2 vs FBXO11 ($R^2=0.98806$) (G). Γονίδιο IL18RI vs ODC1 ($R^2=0.99336$) (H). Γονίδιο IL18RI vs SDC1 ($R^2=0.99854$) (I). Γονίδιο SEPT2 vs SUMO1 ($R^2=0.99882$) (J). Γονίδιο ODC1 vs STK25 ($R^2=0.98888$) (K). Γονίδιο ODC1 vs SDC1 ($R^2=0.99529$) (L).	59
Εικόνα 31. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 3. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο CD86 vs CXCR6 ($R^2=0.99067$) (A). Γονίδιο CXCR6 vs CFIT ($R^2=0.99005$) (B). Γονίδιο ATR vs DNASE1L3 ($R^2=0.9912$) (C). Γονίδιο ATR vs ITGB5 ($R^2=0.98604$) (D). Γονίδιο ATR vs XPC ($R^2=0.98931$) (E). Γονίδιο CHL1 vs GLB1 ($R^2=0.98662$) (F). Γονίδιο DNASE1L3 vs ITGB5 ($R^2=0.98856$) (G). Γονίδιο DNASE1L3 vs ($R^2=0.99412$) (H). Γονίδιο GSK3B vs ITGB5 ($R^2=0.98688$) (I). Γονίδιο MYD88 vs PA2G4PA ($R^2=0.99166$) (J). Γονίδιο PDCD10 vs UMPS ($R^2=0.9904$) (K). Γονίδιο RHOA vs UBA7 ($R^2=0.99686$) (L).	60
Εικόνα 32. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 4. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο GRSF1 vs SOD3 ($R^2=0.99695$) (A). Γονίδιο SH3BP2 vs IL15 ($R^2=0.97478$) (B). Γονίδιο SH3BP2 vs SOD3 ($R^2=0.97982$) (C). Γονίδιο FGFR3 vs IL8 ($R^2=0.99714$) (D). Γονίδιο GYPB vs NFKB1 ($R^2=0.98192$) (E). Γονίδιο IL15 vs PPBP ($R^2=0.96787$) (F). Γονίδιο IL15 vs SOD3 ($R^2=0.98701$) (G). Γονίδιο MGST2 vs ($R^2=0.99192$) (H). Γονίδιο CXCL9 vs PPBP ($R^2=0.9666$) (I). Γονίδιο PPBP vs SOD3 ($R^2=0.97117$) (J). Γονίδιο PDGFRA vs RHOH ($R^2=0.99242$) (K). Γονίδιο CXCL9 vs SODE ($R^2=0.96585$) (L).	61
Εικόνα 33. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 5. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο GRK6 vs HMMR ($R^2=0.98046$) (A). Γονίδιο GRK6 vs CDH6 ($R^2=0.99035$) (B). Γονίδιο GRK6 vs LNPEP ($R^2=0.99859$) (C). Γονίδιο NR3C1 vs HBEGF ($R^2=0.98911$) (D). Γονίδιο γονίδιο BHMT vs CHD1 ($R^2=0.9897$) (E). Γονίδιο BHMT vs MSH3 ($R^2=0.97872$) (F). Γονίδιο CDH18 vs FGFRA4 ($R^2=0.99389$) (G). Γονίδιο CDH18 vs LNPEP ($R^2=0.97623$) (H). Γονίδιο CDH18 vs MAN2A1 ($R^2=0.99504$) (I). Γονίδιο CDH18 vs THBSA ($R^2=0.98016$) (J). Γονίδιο CDH18 vs TGFBI ($R^2=0.98054$) (K). Γονίδιο CDH6 vs CHD1 ($R^2=0.97694$) (L).	62

Εικόνα 34. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 6. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *FYN* vs *ZNRD1ASP* ($R^2=0.99466$) (A). Γονίδιο *FYN* vs *TRIM26* ($R^2=0.99131$) (B). Γονίδιο *ZNRD1ASP* vs *GNL1* ($R^2=0.99915$) (C). Γονίδιο *BMP6* vs *THBS2* ($R^2=0.99229$) (D). Γονίδιο *ZNRD1ASP* vs *TRIM26* ($R^2=0.99315$) (E). Γονίδιο *ZNRD1ASP* vs *MAP3K4* ($R^2=0.99879$) (F). Γονίδιο *CTGF* vs *MAP3K4* ($R^2=0.99076$) (G). Γονίδιο *GNL1* vs *MAP3K4* ($R^2=0.97886$) (H). Γονίδιο *GNL1* vs *TRIM26* ($R^2=0.99076$) (I). Γονίδιο *HDAC2* vs *TPBG* ($R^2=0.99504$) (J). Γονίδιο *HLA-DPA1* vs *SGK1* ($R^2=0.99693$) (K). Γονίδιο *PLG* vs *SSR1* ($R^2=0.99597$) (L).63

Εικόνα 35. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 7. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *LRRC17* vs *INSIG1* ($R^2=0.98905$) (A). Γονίδιο *ABCB1* vs *EPHB4* ($R^2=0.98422$) (B). Γονίδιο *BCL7B* vs *IMPDH1* ($R^2=0.99847$) (C). Γονίδιο *BCL7B* vs *PDGFA* ($R^2=0.98295$) (D). Γονίδιο *EPHB4* vs *EGFR* ($R^2=0.98472$) (E). Γονίδιο *EPHB6* vs *COL1A2* ($R^2=0.98826$) (F). Γονίδιο *EPHB6* vs *LAMB1* ($R^2=0.99688$) (G). Γονίδιο *CDC2L5* vs *COL1A2* ($R^2=0.98955$) (H). Γονίδιο *CDC2L5* vs *EGFR* ($R^2=0.98127$) (I). Γονίδιο *COL1A2* vs *LAMB1* ($R^2=0.97996$) (J). Γονίδιο *INSIG1* vs *RAC1* ($R^2=0.9955$) (K). Γονίδιο *PDGRA* vs *RAC1* ($R^2=0.99323$) (L).64

Εικόνα 36. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 8. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *RBA2* vs *STK3* ($R^2=0.99915$) (A). Γονίδιο *RAB2* vs *TCEA1* ($R^2=0.88147$) (B). Γονίδιο *ADAM9* vs *TCEA1* ($R^2=0.97159$) (C). Γονίδιο *ANK1* vs *NSMAF* ($R^2=0.90846$) (D). Γονίδιο *BMP1* vs *NSMAF* ($R^2=0.91277$) (E). Γονίδιο *BMP1* vs *PPP3CC* ($R^2=0.98206$) (F). Γονίδιο *CDH17* vs *NSMAF* ($R^2=0.89556$) (G). Γονίδιο *MCM4* vs *YMHAZ* ($R^2=0.98236$) (H). Γονίδιο *NRG1* vs *PLAT* ($R^2=0.85007$) (I). Γονίδιο *NRG1* vs *PRKDC* ($R^2=0.87293$) (J). Γονίδιο *NSMAF* vs *PPP3CC* ($R^2=0.88202$) (K). Γονίδιο *PLAT* vs *PRKDC* ($R^2=0.90805$) (L).65

Εικόνα 37. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 9. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *FANCG* vs *FUBP3* ($R^2=0.98684$) (A). Γονίδιο *RAD23B* vs *TRAF2* ($R^2=0.98343$) (B). Γονίδιο *RAD23B* vs *CTSL1* ($R^2=0.99897$) (C). Γονίδιο *RAD23B* vs *NFIL3* ($R^2=0.98934$) (D). Γονίδιο *RAD23B* vs *OSTF1* ($R^2=0.97835$) (E). Γονίδιο *TRAF2* vs *CTSL1* ($R^2=0.98355$) (F). Γονίδιο *BCKDHA* vs *NFIL3* ($R^2=0.9781$) (G). Γονίδιο *BCKDHA* vs *SEMA4D* ($R^2=0.99642$) (H). Γονίδιο *CTSL1* vs *NFIL3* ($R^2=0.98647$) (I). Γονίδιο *DNAJC25-GNGIO* vs *PTCH1* ($R^2=0.98009$) (J). Γονίδιο *NFIL3* vs *OSTF1* ($R^2=0.96241$) (K). Γονίδιο *NFIL3* vs *SEMA4D* ($R^2=0.98954$) (L).66

Εικόνα 38. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 10. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *BNIP3* vs *CUL2* ($R^2=0.98795$) (A). Γονίδιο *BNIP3* vs *VIM* ($R^2=0.9916$) (B). Γονίδιο *ADD3* vs *PRDX3* ($R^2=0.99694$) (C). Γονίδιο *ADD3* vs *IFIT5* ($R^2=0.99457$) (D). Γονίδιο *ADD3* vs *FAS* ($R^2=0.98475$) (E). Γονίδιο *CASP7* vs *UROS* ($R^2=0.999371$) (F). Γονίδιο *CUL2* vs *VIM* ($R^2=0.99378$) (G). Γονίδιο *GSTO1* vs *NFKB2* ($R^2=0.99616$) (H). Γονίδιο *GDFIO* vs *FIT5* ($R^2=0.97971$) (I). Γονίδιο *NFKB2* vs *UROS* ($R^2=0.993$) (J). Γονίδιο *PRDX3* vs *FAS* ($R^2=0.99157$) (K). Γονίδιο *STAM* vs *VIM* ($R^2=0.98449$) (L).67

Εικόνα 39. Παλινδρομήσεις των μεταξύ γονιδίων στο χρωμόσωμα 11. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *MADD* vs *CASP1* ($R^2=0.99936$) (A). Γονίδιο *MADD* vs *MMP7* ($R^2=0.99489$) (B). Γονίδιο *MADD* vs *RRM1* ($R^2=0.9913$) (C). Γονίδιο *UVRAG* vs *LDHA* ($R^2=0.99157$) (D). Γονίδιο *BDNF* vs *RRM1* ($R^2=0.99032$) (E). Γονίδιο *CASP1* vs *MMP7* ($R^2=0.99402$) (F). Γονίδιο *CASP1* vs *RRM1* ($R^2=0.99536$) (G). Γονίδιο γονίδιο *GSTP1* vs *MMP13* ($R^2=0.9985$) (H). Γονίδιο *MMP3* vs *OPCML* ($R^2=0.99138$) (I). Γονίδιο *MMP3* vs *PAK1* ($R^2=0.99506$) (J). Γονίδιο *MMP3* vs *TYRL* ($R^2=0.99133$) (K). Γονίδιο *PAK1* vs *TYRL* ($R^2=0.99519$) (L).68

Εικόνα 40. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 12. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *GPR19* vs *NIACR2* ($R^2=0.99842$) (A). Γονίδιο *GRIP1* vs *EPS8* ($R^2=0.99124$) (B). Γονίδιο *ARHGDI* vs *ACVRL1* ($R^2=0.994$) (C). Γονίδιο *CCND2* vs *KRT5* ($R^2=0.99778$) (D). Γονίδιο *DYRK2* vs *KRT18P19* ($R^2=0.99444$) (E). Γονίδιο *DYRK2* vs *MLF2* ($R^2=0.99632$) (F). Γονίδιο *DYRK4* vs *VSAC0042412* ($R^2=0.99785$) (G). Γονίδιο *KRT18P19*

vs *MLF2* ($R^2=0.99522$) (**H**). Γονίδιο *KRT18P19* vs *VDR* ($R^2=0.99635$) (**I**). Γονίδιο *MMP19* vs *MDM2* ($R^2=0.99293$) (**J**). Γονίδιο *PRKAG1* vs *NIACR2* ($R^2=0.9997$) (**K**). Γονίδιο *TXNRD1* vs *TUBA1A* ($R^2=0.99936$) (**L**). 69

Εικόνα 41. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 13. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *DNAJCIS* vs *DLEU1* ($R^2=0.99634$) (**A**). Γονίδιο *DNAJCIS* vs *FLT1* ($R^2=0.97389$) (**B**). Γονίδιο *DNAJCIS* vs *TSC22D1* ($R^2=0.99407$) (**C**). Γονίδιο *BRCA2* vs *C13ORF18* ($R^2=0.98492$) (**D**). Γονίδιο *COL4A1* vs *C13ORF18* ($R^2=0.96268$) (**E**). Γονίδιο *DLEU1* vs *FLT1* ($R^2=0.98735$) (**F**). Γονίδιο *DLEU1* vs *TSC22D1* ($R^2=0.99731$) (**G**). Γονίδιο *FLT1* vs *KPNA3* ($R^2=0.996633$) (**H**). Γονίδιο *FLT1* vs *TSC22D1* ($R^2=0.99162$) (**I**). Γονίδιο *GAS6* vs *C13ORF18* ($R^2=0.97211$) (**J**). Γονίδιο *GAS6* vs *ING1* ($R^2=0.94953$) (**K**). Γονίδιο *POSTN* vs *TSC22D1* ($R^2=0.96159$) (**L**). 70

Εικόνα 42. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 14. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *BMP4* vs *CGRRF1* ($R^2=0.99453$) (**A**). Γονίδιο *BMP4* vs *GMFB* ($R^2=0.99545$) (**B**). Γονίδιο *BMP4* vs *ARID4A* ($R^2=0.99048$) (**C**). Γονίδιο *CGRRF1* vs *GMFB* ($R^2=0.98055$) (**D**). Γονίδιο *CGRRF1* vs *ARID4A* ($R^2=0.97439$) (**E**). Γονίδιο *DLK1* vs *PGF* ($R^2=0.99133$) (**F**). Γονίδιο *GMFB* vs *NFKBIA* ($R^2=0.96996$) (**G**). Γονίδιο *GMFB* vs *ARID4A* ($R^2=0.99786$) (**H**). Γονίδιο *MMPI4* vs *NP* ($R^2=0.9637$) (**I**). Γονίδιο *MMPI4* vs *AKT1* ($R^2=0.97451$) (**J**). Γονίδιο *NP* vs *PGF* ($R^2=0.92253$) (**K**). Γονίδιο *TGFB3* vs *FOS* ($R^2=0.97453$) (**L**). 71

Εικόνα 43. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 15. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *BCL2A1* vs *FGF7* ($R^2=0.97835$) (**A**). Γονίδιο *BCL2A1* vs *IL16* ($R^2=0.98887$) (**B**). Γονίδιο *BCL2A1* vs *NTRK3* ($R^2=0.96034$) (**C**). Γονίδιο *CSK* vs *FGF7* ($R^2=0.95888$) (**D**). Γονίδιο *CSK* vs *SPINT1* ($R^2=0.98056$) (**E**). Γονίδιο *CSK* vs *COPS2* ($R^2=0.96911$) (**F**). Γονίδιο *FGF7* vs *IL16* ($R^2=0.97706$) (**G**). Γονίδιο *FGF7* vs *NTRK3* ($R^2=0.96883$) (**H**). Γονίδιο *FGF7* vs *SPINT1* ($R^2=0.95361$) (**I**). Γονίδιο *MAPK6* vs *NEDD4* ($R^2=0.98506$) (**J**). Γονίδιο *NEDD4* vs *TP53BP1* ($R^2=0.95048$) (**K**). Γονίδιο *COPS2* vs *TP53BP1* ($R^2=0.97706$) (**L**). 72

Εικόνα 44. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 16. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *GSPT1* vs *LONP2* ($R^2=0.96162$) (**A**). Γονίδιο *GSPT1* vs *NUBP2* ($R^2=0.98985$) (**B**). Γονίδιο *LITAF* vs *CDH3* ($R^2=0.99057$) (**C**). Γονίδιο *APIG1* vs *NME4* ($R^2=0.98441$) (**D**). Γονίδιο *APIG1* vs *PLK1* ($R^2=0.98931$) (**E**). Γονίδιο *CDH1* vs *PKMYT1* ($R^2=0.97773$) (**F**). Γονίδιο *CDH1* vs *RBBP6* ($R^2=0.97766$) (**G**). Γονίδιο *CAD11* vs ($R^2=0.97074$) (**H**). Γονίδιο *CAD11* vs *NME4* ($R^2=0.99165$) (**I**). Γονίδιο *MMP2* vs ($R^2=0.964$) (**J**). Γονίδιο *PKMYT1* vs *RBBP6* ($R^2=0.96552$) (**K**). Γονίδιο *NME4* vs *PLK1* ($R^2=0.97932$) (**L**). 73

Εικόνα 45. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 17. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *AKAP1* vs *ITGB4* ($R^2=0.99505$) (**A**). Γονίδιο *ABCC3* vs *BIRC5* ($R^2=0.98985$) (**B**). Γονίδιο *ABCC3* vs *NGFR* ($R^2=0.99343$) (**C**). Γονίδιο *ABCC3* vs *PFN1* ($R^2=0.99653$) (**D**). Γονίδιο *KRT20* vs *STAT5B* ($R^2=0.99592$) (**E**). Γονίδιο *EVPL* vs *KRT13* ($R^2=0.99817$) (**F**). Γονίδιο *ITGB4* vs *MAPK7* ($R^2=0.99484$) (**G**). Γονίδιο *ITGB4* vs *TP53* ($R^2=0.99607$) (**H**). Γονίδιο *MAP2K6* vs *TP53* ($R^2=0.9973$) (**I**). Γονίδιο *MAP3K14* vs *PPM1D* ($R^2=0.99725$) (**J**). Γονίδιο *MAP3K14* vs *STAT5B* ($R^2=0.99666$) (**K**). Γονίδιο *PPM1D* vs *STAT5B* ($R^2=0.99552$) (**L**). 74

Εικόνα 46. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 18. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *BCL2* vs *SERPINB2* ($R^2=0.98117$) (**A**). Γονίδιο *BCL2* vs *ZFP161* ($R^2=0.98898$) (**B**). Γονίδιο *CDH2* vs *PMAIP1* ($R^2=0.95877$) (**C**). Γονίδιο *MAPK4* vs *NA* ($R^2=0.98761$) (**D**). Γονίδιο *MAPK4* vs *PMAIP1* ($R^2=0.99261$) (**E**). Γονίδιο *MAPK4* vs *ZFP161* ($R^2=0.96693$) (**F**). Γονίδιο *NA* vs *PMAIP1* ($R^2=0.996523$) (**G**). Γονίδιο *PMAIP1* vs *ZFP161* ($R^2=0.97293$) (**H**). Γονίδιο *PTPN2* vs *SERPINB2* ($R^2=0.9674$) (**I**). Γονίδιο *PTPN2* vs *YES1* ($R^2=0.95774$) (**J**). Γονίδιο *SERPINB2* vs *YES1* ($R^2=0.9404$) (**K**). Γονίδιο *SERPINB2* vs *ZFP161* ($R^2=0.95195$) (**L**). 75

Εικόνα 47. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 19. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *AXL* vs *IRF3* ($R^2=0.99186$) (**A**). Γονίδιο

DNMT1 vs CDC34 ($R^2=0.98679$) (B). Γονίδιο *FOSB vs IFI30* ($R^2=0.98906$) (C). Γονίδιο *FOSB vs NKG7* ($R^2=0.98799$) (D). Γονίδιο *PRMT1 vs BCAT2* ($R^2=0.99543$) (E). Γονίδιο *BCAT2 vs ERCC1* ($R^2=0.9866$) (F). Γονίδιο *CEACAM1 vs CEACAM6* ($R^2=0.99003$) (G). Γονίδιο *ERCC1 vs FPR1* ($R^2=0.98167$) (H). Γονίδιο *ERCC1 vs RELB* ($R^2=0.98538$) (I). Γονίδιο *FPR1 vs RELB* ($R^2=0.99347$) (J). Γονίδιο *IFI30 vs MAP2K2* ($R^2=0.98463$) (K). Γονίδιο *IFI30 vs NKG7* ($R^2=0.99399$) (L). 76

Εικόνα 48. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 20. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *CHGB vs HCK* ($R^2=0.98792$) (A). Γονίδιο *CHGB vs TOP1* ($R^2=0.96698$) (B). Γονίδιο *CHGB vs TFAP2C* ($R^2=0.9728$) (C). Γονίδιο *EDN3 vs GSS* ($R^2=0.9932$) (D). Γονίδιο *EDN3 vs JAG1* ($R^2=0.99671$) (E). Γονίδιο *EDN3 vs MMP9* ($R^2=0.97585$) (F). Γονίδιο *EIF2S2 vs SDC4* ($R^2=0.99345$) (G). Γονίδιο *GSS vs JAG1* ($R^2=0.99133$) (H). Γονίδιο *GSS vs MMP9* ($R^2=0.9937$) (I). Γονίδιο *HCK vs TFAP2C* ($R^2=0.99671$) (J). Γονίδιο *JAG1 vs MMP9* ($R^2=0.9792$) (K). Γονίδιο *STK4 vs MYBL2* ($R^2=0.9739$) (L). 77

Εικόνα 49. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 21. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *IFNAR1 vs* ($R^2=0.99778$) (A). Γονίδιο *IFNAR1 vs MX2* ($R^2=0.89334$) (B). Γονίδιο *IFNAR1 vs SOD1* ($R^2=0.90321$) (C). Γονίδιο *IFNGR2 vs SOD1* ($R^2=0.987143$) (D). Γονίδιο *MX1 vs MX2* ($R^2=0.87314$) (E). Γονίδιο *MX1 vs SOD1* ($R^2=0.90636$) (F). Γονίδιο *MX2 vs SOD1* ($R^2=0.82019$) (G). 78

Εικόνα 50. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 22. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *RAB36 vs DRG1* ($R^2=0.98733$) (A). Γονίδιο *RAB36 vs PLA2G6* ($R^2=0.96446$) (B). Γονίδιο *ADRBK2 vs GSTT1* ($R^2=0.98417$) (C). Γονίδιο *DRG1 vs MFNG* ($R^2=0.95209$) (D). Γονίδιο *DRG1 vs PLA2G6* ($R^2=0.99366$) (E). Γονίδιο *LIF vs XRCC6* ($R^2=0.96226$) (F). Γονίδιο *LIF vs TIMP3* ($R^2=0.95297$) (G). Γονίδιο *MFNG vs NF2* ($R^2=0.93986$) (H). Γονίδιο *MFNG vs PLA2G6* ($R^2=0.9481$) (I). Γονίδιο *NF2 vs PLA2G6* ($R^2=0.87564$) (J). Γονίδιο *NF2 vs PRAME* ($R^2=0.96785$) (K). Γονίδιο *XRCC6 vs TIMP3* ($R^2=0.98317$) (L). 79

Εικόνα 51. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα X. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *RRAGB vs DMD* ($R^2=0.93397$) (A). Γονίδιο *RRAGB vs PGK1* ($R^2=0.93266$) (B). Γονίδιο *RRAGB vs POLA1* ($R^2=0.93404$) (C). Γονίδιο *RRAGB vs SLC25A5* ($R^2=0.94737$) (D). Γονίδιο *DNASE1L1 vs IL13RA2* ($R^2=0.95622$) (E). Γονίδιο *DNASE1L1 vs SLC25A5* ($R^2=0.94592$) (F). Γονίδιο *DNASE1L1 vs USP9X* ($R^2=0.9577$) (G). Γονίδιο *DMD vs POLA1* ($R^2=0.9851$) (H). Γονίδιο *DMD vs SLC25A5* ($R^2=0.93871$) (I). Γονίδιο *IL13RA2 vs PGK1* ($R^2=0.92854$) (J). Γονίδιο *IL13RA2 vs USP9X* ($R^2=0.99698$) (K). Γονίδιο *PGK1 vs USP9X* ($R^2=0.93973$) (L). 80

Εικόνα 52. Παλινδρόμηση από τον άξονα των δειγμάτων S_n ως προς τα χρωμοσώματα. 81

Εικόνα 53. Παλινδρομήσεις μεταξύ των πειραμάτων στα χρωμοσώματα 1 έως 8. (λεζάντα: *Exp1: control vs. 10nM (4h)* (οριζόμενη ως *0vs1*), *Exp2: 10nM vs. 700μM (4h)* (οριζόμενη ως *1vs3*), *Exp3: control vs. 700μM (4h)* (οριζόμενη ως *0vs3*), *Exp4: 22μM vs. 700μM (72h)*, *Exp5: 0 vs 700μM(72h)*). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 1, *Exp1 vs. Exp3* ($R^2=0.49202$) (A). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 2, *Exp1 vs. Exp3* ($R^2=0.82104$) (B). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 2, *Exp4 vs. Exp5* ($R^2=0.10928$) (C). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 3, *Exp2 vs. Exp3* ($R^2=0.26827$) (D). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 4, *Exp1 vs. Exp3* ($R^2=0.11797$) (E). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 4, *Exp2 vs. Exp3* ($R^2=0.1311$) (F). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 6, *Exp1 vs. Exp2* ($R^2=0.20365$) (G). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 6, *Exp1 vs. Exp4* ($R^2=0.15173$) (H). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 7, *Exp1 vs. Exp3* ($R^2=0.24603$) (I). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 7, *Exp4 vs. Exp5* ($R^2=0.61109$) (J). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 8, *Exp2 vs. Exp3* ($R^2=0.48792$) (K). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 8, *Exp4 vs. Exp5* ($R^2=0.35319$) (L). 85

Εικόνα 54. Παλινδρομήσεις μεταξύ των πειραμάτων στα χρωμοσώματα 9 έως 16. (λεζάντα: *Exp1: control vs. 10nM (4h)* (οριζόμενη ως *0vs1*), *Exp2: 10nM vs. 700μM (4h)* (οριζόμενη ως *1vs3*), *Exp3: control vs. 700μM (4h)* (οριζόμενη ως *0vs3*), *Exp4: 22μM vs. 700μM (72h)*, *Exp5: 0 vs 700μM(72h)*). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο

χρωμόσωμα 9, Expr3 vs. Expr5 ($R^2=0.61967$) (A). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 10, Expr1 vs. Expr3 ($R^2=0.2172$) (B). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 10, Expr1 vs. Expr5 ($R^2=0.60954$) (C). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 11, Expr1 vs. Expr3 ($R^2=0.16866$) (D). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 12, Expr2 vs. Expr3 ($R^2=0.31501$) (E). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 13, Expr1 vs. Expr2 ($R^2=0.11558$) (F). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 13, Expr2 vs. Expr3 ($R^2=0.83605$) (G). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 14, Expr2 vs. Expr3 ($R^2=0.16594$) (H). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 15, Expr2 vs. Expr5 ($R^2=0.23775$) (I). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 15, Expr4 vs. Expr5 ($R^2=0.30945$) (J). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 16, Expr1 vs. Expr4 ($R^2=0.26009$) (K). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 16, Expr2 vs. Expr3 ($R^2=0.39913$) (L).86

Εικόνα 55. Παλινδρομήσεις μεταξύ των πειραμάτων στα χρωμοσώματα 17 έως X. (λεζάντα: Expr1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1), Expr2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), Expr3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), Expr4: 22μM vs. 700μM (72h), Expr5: 0 vs 700μM(72h)). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 17, Expr1 vs. Expr3 ($R^2=0.27768$) (A). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 17, Expr4 vs. Expr 5 ($R^2=0.46639$) (B). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 18, Expr2 vs. Expr5 ($R^2=0.85059$) (C). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 18, Expr3 vs. Expr5 ($R^2=0.25354$) (D). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 19, Expr2 vs. Expr5 ($R^2=0.51394$) (E). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 19, Expr4 vs. Expr5 ($R^2=0.27964$) (F). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 20, Expr1 vs. Expr3 ($R^2=0.3313$) (G). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 21, Expr2 vs. Expr5 ($R^2=0.43697$) (H). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 21, Expr4 vs. Expr5 ($R^2=0.30185$) (I). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 22, Expr1 vs. Expr3 ($R^2=0.35241$) (J). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα X, Expr1 vs. Expr2 ($R^2=0.25199$) (K). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα X, Expr2 vs. Expr3 ($R^2=0.68768$) (L).87

Εικόνα 56. Παλινδρόμηση στον άξονα των δειγμάτων S_n ως προς τα γονίδια.88

Εικόνα 57. Παλινδρομήσεις μεταξύ των δειγμάτων στο γονίδιο 1 έως 14. (λεζάντα: Expr1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1), Expr2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), Expr3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), Expr4: 22μM vs. 700μM (72h), Expr5: 0 vs 700μM(72h)). Τα γονίδια αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων.) Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο γονίδιο 4, Expr1 vs. Expr2, ($R^2=0.70047$) (A). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 8, Expr1 vs. Expr4, ($R^2=0.89017$) (B). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 9, Expr1 vs. Expr4, ($R^2=0.8248$) (C). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 10, Expr1 vs. Expr4, ($R^2=0.88128$) (D). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 11, Expr1 vs. Expr4, ($R^2=0.84983$) (E). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 11, Expr2 vs Expr4, ($R^2=0.82119$) (F). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 12, Expr1 vs. Expr4, ($R^2=0.88142$) (G). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 12, Expr2 vs. Expr3, ($R^2=0.45477$) (H). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 12, Expr3 vs. Expr5, ($R^2=0.5736$) (I). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 13, Expr1 vs. Expr4, ($R^2=0.89162$) (J). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 13, Expr2 vs. Expr4, ($R^2=0.91578$) (K). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 14, Expr1 vs. Expr4, ($R^2=0.89268$) (L).93

Εικόνα 58. Παλινδρομήσεις μεταξύ των δειγμάτων στο γονίδιο 14 έως 20. (λεζάντα: Expr1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1), Expr2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), Expr3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), Expr4: 22μM vs. 700μM (72h), Expr5: 0 vs 700μM(72h)). Τα γονίδια αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων.) Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο γονίδιο 14, Expr2 vs. Expr4, ($R^2=0.93801$) (A). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 15, Expr1 vs. Expr4, ($R^2=0.91267$) (B). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 15, Expr2 vs. Expr4, ($R^2=0.6948$) (C). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 16, Expr2 vs. Expr4, ($R^2=0.87598$) (D). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 17, Expr1 vs. Expr4, ($R^2=0.88986$) (E). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 17, Expr2 vs. Expr4, ($R^2=0.7904$) (F). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 18, Expr1 vs. Expr4, ($R^2=0.88489$) (G). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 18, Expr2 vs. Expr4, ($R^2=0.89243$) (H). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 19 Expr1 vs. Expr4, ($R^2=0.89102$) (I). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 19, Expr2 vs. Expr4, ($R^2=0.95057$) (J). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 20 Expr1 vs. Expr4, ($R^2=0.89893$) (K). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 20, Expr2 vs. Expr4, ($R^2=0.95288$) (L).94

Εικόνα 59. Παλινδρομήσεις μεταξύ των δειγμάτων στο γονίδιο 21 έως 28. (λεζάντα: Expr1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1), Expr2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), Expr3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), Expr4: 22μM vs. 700μM (72h), Expr5: 0 vs 700μM(72h)). Τα γονίδια

αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 21, Expr1 vs. Expr4, ($R^2=0.89855$) (A). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 22, Expr1 vs. Expr4, ($R^2=0.90087$) (B). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 22, Expr2 vs. Expr4, ($R^2=0.96061$) (C). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 23, Expr1 vs. Expr4, ($R^2=0.87942$) (D). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 23, Expr2 vs. Expr4, ($R^2=0.95597$) (E). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 24, Expr1 vs. Expr4, ($R^2=0.89109$) (F). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 24, Expr2 vs. Expr4, ($R^2=0.93058$) (G). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 25, Expr1 vs Expr3, ($R^2=0.85378$) (H). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 25, Expr2 vs. Expr4, ($R^2=0.93673$) (I). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 25, Expr3 vs. Expr4, ($R^2=0.63346$) (J). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 26, Expr2 vs. Expr4, ($R^2=0.92288$) (K). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 28, Expr1 vs. Expr3, ($R^2=0.83902$) (L).95

Εικόνα 60. Παλινδρομήσεις μεταξύ των δειγμάτων στο γονίδιο 28 έως 32. (λεζάντα: Expr1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1), Expr2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), Expr3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), Expr4: 22μM vs. 700μM (72h), Expr5: 0 vs 700μM(72h)). Τα γονίδια αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 28, Expr2 vs. Expr4, ($R^2=0.93837$) (A). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 28, Expr3 vs Expr4, ($R^2=0.6824$) (B). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 29, Expr1 vs. Expr5, ($R^2=0.94317$) (C). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 29, Expr2 vs. Expr4, ($R^2=0.97078$) (D). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 29, Expr 4 vs. Expr5, ($R^2=0.90516$) (E). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 30, Expr1 vs. Expr4, ($R^2=0.85423$) (F). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 30, Expr2 vs Expr5, ($R^2=0.83623$) (G). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 30, Expr3 vs. Expr5, ($R^2=0.8794$) (H). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 31, Expr1 vs. Expr 4, ($R^2=0.84032$) (I). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 31, Expr2 vs. Expr4, ($R^2=0.98003$) (J). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 32, Expr1 vs. Expr3, ($R^2=0.68559$) (K). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 32, Expr2 vs. Expr4, ($R^2=0.98792$) (L).96

Εικόνα 61. Παλινδρόμηση στον άξονα των χρωμοσωμάτων C_n ως προς τα γονίδια.97

Εικόνα 62. Παλινδρομήσεις μεταξύ των χρωμοσωμάτων στο γονίδιο 1 έως 4. (Τα γονίδια αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο γονίδιο 1, chr5 vs. chr6, ($R^2=0.99887$) (A). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 1, chr7 vs. chr10, ($R^2=0.99465$) (B). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 2, chr2 vs. chr11, ($R^2=0.99295$) (C). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 2, chr9 vs. chr13, ($R^2=0.99618$) (D). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 2, chr15 vs. chr19, ($R^2=0.99873$) (E). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 3, chr4 vs. chr13, ($R^2=0.99324$) (F). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 3, chr8 vs. chr13, ($R^2=0.99582$) (G). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 3, chr10 vs. chr11, ($R^2=0.99327$) (H). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 3, chr14 vs. chr16, ($R^2=0.99763$) (I). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 4, chr10 vs. chr13, ($R^2=0.99439$) (J). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 4, chr11 vs. chrX, ($R^2=0.99246$) (K). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 4, chr12 vs. chr16, ($R^2=0.99192$) (L).102

Εικόνα 63. Παλινδρομήσεις μεταξύ των χρωμοσωμάτων στο γονίδιο 5 έως 9. (Τα γονίδια αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο γονίδιο 5, chr3 vs. chrX, ($R^2=0.99969$) (A). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 5, chr11 vs. chr21, ($R^2=0.999$) (B). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 5, chr14 vs. chr19, ($R^2=0.99767$) (C). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 6, chr13 vs. chr20, ($R^2=0.99776$) (D). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 6, chr19 vs. chr20, ($R^2=0.99773$) (E). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 7, chr8 vs. chr19, ($R^2=0.99494$) (F). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 7, chr14 vs. chr18, ($R^2=0.99829$) (G). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 8, chr1 vs. chr12, ($R^2=0.99782$) (H). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 8, chr3 vs. chr18, ($R^2=0.99972$) (I). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 8, chr12 vs. chr17, ($R^2=0.99944$) (J). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 9, chr4 vs. chr10, ($R^2=0.999$) (K). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 9, chr13 vs. chr15, ($R^2=0.99942$) (L).103

Εικόνα 64. Παλινδρομήσεις μεταξύ των χρωμοσωμάτων στο γονίδιο 10 έως 13. (Τα γονίδια αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο γονίδιο 10, chr4 vs. chr22, ($R^2=0.99978$) (A). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 10, chr6 vs. chr22,

($R^2=0.99876$) (B). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 10, chr11 vs. chr18, ($R^2=0.98667$) (C). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 10, chr11 vs. chr22, ($R^2=0.998$) (D). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 11, chr3 vs. chr22, ($R^2=0.99682$) (E). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 11, chr6 vs. chr22, ($R^2=0.99705$) (F). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 11, chr11 vs. chr22, ($R^2=0.99652$) (G). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 12, chr9 vs. chr11, ($R^2=0.9991$) (H). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 12, chr9 vs. chrX, ($R^2=0.99696$) (I). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 12, chr11 vs. chrX, ($R^2=0.99956$) (J). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 13, chr9 vs. chrX, ($R^2=0.99925$) (K). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 13, chr12 vs. chr13, ($R^2=0.99784$) (L).104

Εικόνα 65. Παλινδρομήσεις μεταξύ των χρωμοσωμάτων στο γονίδιο 14 έως 19. (Τα γονίδια αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο γονίδιο 14, chr2 vs. chr19, ($R^2=0.99688$) (A). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 14, chr12 vs. chr19, ($R^2=0.99672$) (B). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 15, chr3 vs. chr11, ($R^2=0.99491$) (C). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 15, chr8 vs. chr10, ($R^2=0.99881$) (D). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 16, chr2 vs. chr5, ($R^2=0.99986$) (E). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 16, chr11 vs. chr17, ($R^2=0.99645$) (F). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 17, chr1 vs. chr19, ($R^2=0.99545$) (G). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 17, chr10 vs. chr16, ($R^2=0.99615$) (H). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 18, chr6 vs. chr9, ($R^2=0.99997$) (I). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 18, chr11 vs. chr16, ($R^2=0.99993$) (J). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 19, chr6 vs. chr12, ($R^2=0.99988$) (K). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 19, chr12 vs. chr19, ($R^2=0.99709$) (L).105

Εικόνα 66. Παλινδρομήσεις μεταξύ των χρωμοσωμάτων στο γονίδιο 20 έως 27. (Τα γονίδια αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο γονίδιο 20, chr12 vs. chr19, ($R^2=0.99533$) (A). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 21, chr4 vs. chr17, ($R^2=0.99119$) (B). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 22, chr2 vs. chr12, ($R^2=0.99831$) (C). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 22, chr4 vs. chr7, ($R^2=0.99646$) (D). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 23, chr3 vs. chr4, ($R^2=0.99913$) (E). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 23, chr4 vs. chr12, ($R^2=0.99886$) (F). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 24, chr2 vs. chr4, ($R^2=0.99764$) (G). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 24, chr4 vs. chr12, ($R^2=0.99744$) (H). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 25, chr5 vs. chr19, ($R^2=0.99893$) (I). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 25, chr11 vs. chr19, ($R^2=0.9949$) (J). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 26, chr1 vs. chr17, ($R^2=0.98388$) (K). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 27, chr6 vs. chr17, ($R^2=0.99877$) (L).106

Εικόνα 67. Παλινδρομήσεις μεταξύ των χρωμοσωμάτων στο γονίδιο 20 έως 27. (Τα γονίδια αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο γονίδιο 28, chr3 vs. chr6, ($R^2=0.99591$) (A). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 29, chr1 vs. chr11, ($R^2=0.99748$) (B). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 30, chr6 vs. chr12, ($R^2=0.99687$) (C). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 31, chr1 vs. chr6, ($R^2=0.97835$) (D). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 32, chr11 vs. chr17, ($R^2=0.98106$) (E). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 33, chr1 vs. chr11, ($R^2=0.97986$) (F). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 34, chr1 vs. chr17, ($R^2=0.99926$) (G). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 35, chr1 vs. chr12, ($R^2=0.99122$) (H). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 36, chr1 vs. chr12, ($R^2=0.95542$) (I). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 37, chr11 vs. chr12, ($R^2=0.96522$) (J). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 41, chr1 vs. chr12, ($R^2=0.90414$) (K). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 42, chr1 vs. chr12, ($R^2=0.91125$) (L).107

Εικόνα 68. Παλινδρόμηση κατά των άξονα των χρωμοσωμάτων C_n ως προς τα δείγματα.108

Εικόνα 69. Παλινδρομήσεις μεταξύ των χρωμοσωμάτων στο δείγμα 1. (λεζάντα: Exp1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1)). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο Exp1, chr3 vs. chr17 ($R^2=0.86557$) (A). Παλινδρόμηση στο Exp1, chr4 vs. chr19 ($R^2=0.83199$) (B). Παλινδρόμηση στο Exp1, chr6 vs. chr17 ($R^2=0.8478$) (C). Παλινδρόμηση για το Exp1, chr7 vs. chr19 ($R^2=0.91724$) (D). Παλινδρόμηση στο Exp1, chr8 vs. chr20 ($R^2=0.95646$) (E). Παλινδρόμηση στο Exp1, chr9 vs. chr14 ($R^2=0.91346$) (F). Παλινδρόμηση στο Exp1, chr10 vs. chr16 ($R^2=0.94022$) (G). Παλινδρόμηση στο Exp1, chr13 vs. chr9 ($R^2=0.92917$) (H). Παλινδρόμηση στο Exp1, chr14 vs. chr9 ($R^2=0.94209$) (I). Παλινδρόμηση στο Exp1, chr15 vs. chrX ($R^2=0.74174$) (J). Παλινδρόμηση στο Exp1, chr16 vs. chr10 ($R^2=0.94591$) (K). Παλινδρόμηση στο Exp1, chr17 vs. chr6 ($R^2=0.88347$) (L).110

Εικόνα 70. Παλινδρομήσεις μεταξύ των χρωμοσωμάτων στα δείγματα 1 έως 5. (λεζάντα: Expr1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1), Expr2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), Expr4: 22μM vs. 700μM (72h)). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο Expr1, chr19 vs. chr7 ($R^2=0.87345$) (A). Παλινδρόμηση στο Expr1, chr20 vs. chr8 ($R^2=0.91038$) (B). Παλινδρόμηση στο Expr1, chr20 vs. chr9 ($R^2=0.83038$) (C). Παλινδρόμηση στο Expr2, chr7 vs. chr4 ($R^2=0.70151$) (D). Παλινδρόμηση στο Expr2, chr8 vs. chr20 ($R^2=0.74563$) (E). Παλινδρόμηση στο Expr2, chr9 vs. chr13 ($R^2=0.74937$) (F). Παλινδρόμηση στο Expr2, chr15 vs. chr22 ($R^2=0.7573$) (G). Παλινδρόμηση στο Expr2, chr18 vs. chr22 ($R^2=0.77869$) (H). Παλινδρόμηση στο Expr2, chr19 vs. chr7 ($R^2=0.70537$) (I). Παλινδρόμηση στο Expr2, chr20 vs. chr9 ($R^2=0.70149$) (J). Παλινδρόμηση στο Expr2, chr22 vs. chr15 ($R^2=0.78665$) (K). Παλινδρόμηση στο Expr4, chr22 vs. chr18 ($R^2=0.89759$) (L).111

Εικόνα 71. Παλινδρόμηση κατά των άξονα των γονιδίων G_n ως προς τα δείγματα.112

Εικόνα 72. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο δείγμα 1. (λεζάντα: Expr1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1). Οι άξονες x-y αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι τα γονίδια μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο Expr1 με ($R^2=0,57223$) (A), Παλινδρόμηση στο Expr1 με ($R^2=0,72844$) (B), Παλινδρόμηση στο Expr1 με ($R^2=0,53081$) (C), Παλινδρόμηση στο Expr1 με ($R^2=0,71143$) (D), Παλινδρόμηση στο Expr1 με ($R^2=0,84396$) (E), Παλινδρόμηση στο Expr1 με ($R^2=0,83406$) (F), Παλινδρόμηση στο Expr1 με ($R^2=0,92219$) (G), Παλινδρόμηση στο Expr1 με ($R^2=0,8812$) (H), Παλινδρόμηση στο Expr1 με ($R^2=0,88399$) (I), Παλινδρόμηση στο Expr1 με ($R^2=0,96281$) (J), Παλινδρόμηση στο Expr1 με ($R^2=0,81621$) (K), Παλινδρόμηση στο Expr1 με ($R^2=0,9617$) (L).114

Εικόνα 73. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο δείγμα 2,3,4 και 5. (λεζάντα: Expr2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), Expr3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), Expr4: 22μM vs. 700μM (72h), Expr5: 0 vs 700μM(72h). Οι άξονες x-y αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι τα γονίδια μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων.) Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο Expr2 με ($R^2=0,53937$) (A), Παλινδρόμηση στο Expr2 με ($R^2=0,71741$) (B), Παλινδρόμηση στο Expr2 με ($R^2=0,87292$) (C), Παλινδρόμηση στο Expr2 με ($R^2=0,84227$) (D), Παλινδρόμηση στο Expr2 με ($R^2=0,87397$) (E), Παλινδρόμηση στο Expr2 με ($R^2=0,66112$) (F), Παλινδρόμηση στο Expr2 με ($R^2=0,91293$) (G), Παλινδρόμηση στο Expr2 με ($R^2=0,92137$) (H), Παλινδρόμηση στο Expr3 με ($R^2=0,53891$) (I), Παλινδρόμηση στο Expr4 με ($R^2=0,78935$) (J), Παλινδρόμηση στο Expr5 με ($R^2=0,57436$) (K), Παλινδρόμηση στο Expr5 με ($R^2=0,64178$) (L).115

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΞΙΣΩΣΕΩΝ

$\beta \cdot Y = F(X, \beta)$, Εξίσωση 1.....	2
$E(Y X) = f(X, \beta)$, Εξίσωση 2.....	2
$\rho = \frac{\sigma_{x,y}}{\sigma_x \sigma_y}$, Εξίσωση 3.....	3
$c_{i,j} = \log_2 \frac{R_{i,j}}{G_{i,j}}$, Εξίσωση 4.....	16
$\hat{Y} = b_0 + b_1 X$, Εξίσωση 5.....	29

ΜΕΡΟΣ Ι-ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Εισαγωγικά Σχόλια

Η μαθηματική μέθοδος την οποία εφαρμόσαμε στην παρούσα διπλωματική εργασία, ονομάζεται *παλινδρόμηση (regression analysis)*. Με την παλινδρόμηση, μια στατιστική τεχνική μοντελοποίησης, αναλύουμε τη σχέση μεταξύ δύο ή περισσότερων μεταβλητών έχοντας σκοπό την πρόβλεψη των τιμών της μιας, μέσω των τιμών της άλλης. Στα προβλήματα παλινδρόμησης διακρίνουμε δύο είδη μεταβλητών: τις ανεξάρτητες ή ελεγχόμενες ή επεξηγηματικές (independent, predictor, casual, input, explanatory variables) και τις εξαρτημένες ή απόκρισης (dependent, response variables). Όπως αναφέραμε, η Παλινδρόμηση (Regression), η οποία ανακαλύφθηκε από τον Galton, ερευνά την συσχέτιση μεταξύ μιας εξαρτώμενης μεταβλητής (Y) και μιας ή περισσότερων ανεξάρτητων μεταβλητών (X). Όλα τα μοντέλα παλινδρόμησης περιλαμβάνουν τις εξής μεταβλητές:

- Οι άγνωστες παράμετροι συσχέτισης β (διάνυσμα).
- Οι ανεξάρτητες μεταβλητές X (διάνυσμα).
- Η εξαρτώμενη μεταβλητή Y .

Ένα μοντέλο παλινδρόμησης συσχετίζει το Y σε μία συνάρτηση παλινδρόμησης των X , όπου:

$\beta. Y=F(X,\beta)$, **Εξίσωση 1.**

Η γενική μορφή των μοντέλων είναι:

$E(Y/X)=f(X,\beta)$, **Εξίσωση 2.**

Μέσω της παλινδρόμησης ψάχνουμε κάποια είδους συνάρτηση, από τις ήδη υπάρχουσες, με την οποία επιθυμούμε να περιγράψουμε και να ταιριάζουν τα δεδομένα που έχουμε καταχωρήσει.

Η *ανεξάρτητη μεταβλητή X* είναι η ελεγχόμενη μεταβλητή, δηλαδή εκείνη την οποία μπορούμε να καθορίσουμε εξ αρχής τις τιμές της. Η *εξαρτημένη μεταβλητή Y* είναι εκείνη στην οποία αναζητούμε να καθορίσουμε τις τιμές των ανεξάρτητων μεταβλητών μέσω της μεθόδου. Στις δειγματοληψίες, η διαφορά μεταξύ των ανεξάρτητων και των εξαρτημένων μεταβλητών κάποιες φορές δεν είναι διακριτή γιατί όλες οι μεταβλητές είναι τυχαίες και καμία δεν είναι ελεγχόμενη. Για αυτό το σκοπό συγκεντρώνονται όλα τα δεδομένα που αφορούν τις μεταβλητές που μας ενδιαφέρουν και μέσω της παλινδρόμησης υπολογίζεται η επίδραση των μεταβλητών στη μεταβλητή που επηρεάζουν. Μπορούμε επίσης να προβλέψουμε τη στατιστική σημασία μεταξύ των συσχετίσεων, δηλαδή τον *βαθμό εμπιστοσύνης (confidence)* που είναι το ποσοστό σύνδεσης της αληθινής συσχέτιση με την εκτιμώμενη συσχέτιση.

Δύο τυχαίες μεταβλητές X και Y μπορεί να συσχετίζονται δημιουργώντας την λεγόμενη *συσχέτιση* η οποία καταμετρά τον βαθμό συσχέτισης των μεταβλητών. Οι μεταβλητές μπορούν να είναι μεταξύ τους θετικά ή αρνητικά συσχετισμένες ή και ασυσχέτιστες. Ο *βαθμός της γραμμικής συσχέτισης* δύο τυχαίων μεταβλητών X και Y με διασπορά σ_x^2 και σ_y^2 αντίστοιχα και συν-διασπορά $\sigma_{x,y} = C_{ov}(X,Y) = E(X,Y) - E(X)E(Y)$, υπολογίζεται από τον *συντελεστή συσχέτισης (correlation coefficient)* ρ που ορίζεται ως:

$$\rho = \frac{\sigma_{x,y}}{\sigma_x \sigma_y}, \text{ Εξίσωση 3.}$$

Η $\sigma_{x,y}$ παίρνει τιμές από το πεδίο τιμών $D(f)$, των X και Y ενώ ο συντελεστής συσχέτισης ρ παίρνει τιμές στο διάστημα $[-1, 1]$. Οι τιμές που μπορεί να πάρει το ρ είναι οι εξής:

- $\rho=1$: βέλτιστη θετική συσχέτιση μεταξύ των X και Y ,
- $\rho=0$: μηδενική (γραμμική) συσχέτιση μεταξύ των X και Y ,
- $\rho=-1$: βέλτιστη αρνητική συσχέτιση μεταξύ των X και Y .

Όταν ο συντελεστής συσχέτισης έχει τιμές $\rho=\pm 1$ τότε γνωρίζουμε τις ακριβείς τιμές και των δύο τυχαίων μεταβλητών. Όταν ο συντελεστής συσχέτισης ρ έχει τιμές κοντά στο -1 ή 1 τότε έχουμε ισχυρή (θετική ή αρνητική) γραμμική συσχέτιση των δύο τ.μ. δηλαδή $|\rho| > 0.9$ ενώ για $|\rho| \sim 0$ οι τ.μ. είναι ασυσχέτιστες (1).

Σκοπός της Παρούσης Εργασίας

Μέχρι σήμερα, ένα από τα πιο συχνά είδη λευχαιμιών που επηρεάζουν τα παιδιά είναι η *οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL))*. Είναι ένα είδος αιματολογικής κακοήθειας που χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των άωρων λεμφοκυττάρων στο μυελό των οστών, στο αίμα και στους ιστούς. Οι έρευνες που γίνονται για την αντιμετώπιση της ALL έχουν δείξει πως η αντίσταση ή η ευαισθησία των κυττάρων στα γλυκοκορτικοειδή είναι ένα θέμα ζωτικής σημασίας για την πρόγνωση της παιδικής ALL. Ένα είδος γλυκοκορτικοειδούς είναι και η *πρεδνιζολόνη* την οποία χρησιμοποιήσαμε και στα πειράματά μας. Η πρεδνιζολόνη προκαλεί καθυστερημένες μιτογόνες και διφασικές επιδράσεις σε κύτταρα ανθεκτικά προς την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, μπορεί επίσης να είναι νεκρωτική σε χορήγηση χαμηλών δόσεων και αποπτωτική σε υψηλότερες δόσεις. Σε χαμηλές δόσεις έχει παρατηρηθεί ότι ασκεί μια προ-κυρίαρχη μιτογόνο επίδραση, παρά την επαγωγή της, στον ολικό κυτταρικό θάνατο. Από την άλλη πλευρά σε υψηλότερες δόσεις, οι αντιδράσεις της πρεδνιζολόνης του μιτογόνου και κυτταρικού θανάτου, αντισταθμίζονται. Τα μιτογόνα και διφασικά αποτελέσματα της πρεδνιζολόνης είναι ιδιαίτερης κλινικής σημασίας στην περίπτωση των ανθεκτικών λευχαιμικών κυττάρων. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να οδηγήσει στην αναγνώριση των υποψηφίων γονιδίων για μελλοντικούς μοριακούς στόχους φαρμάκων σε συνδυασμένη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, κατά μήκος με πρώιμους δείκτες για αντίσταση σε γλυκοκορτικοειδή. Σκοπός αυτής της εργασίας ήταν η διερεύνηση προτύπων γονιδιακής έκφρασης, μέσα από τη χρήση μιας τρισδιάστατης δομής δεδομένων. Ειδικότερα, διερευνήσαμε την ύπαρξη θετικών παλινδρομήσεων μεταξύ των γονιδιακών ομάδων με στόχο την πιθανή ταυτοποίηση αιτιακών συσχετίσεων (2).

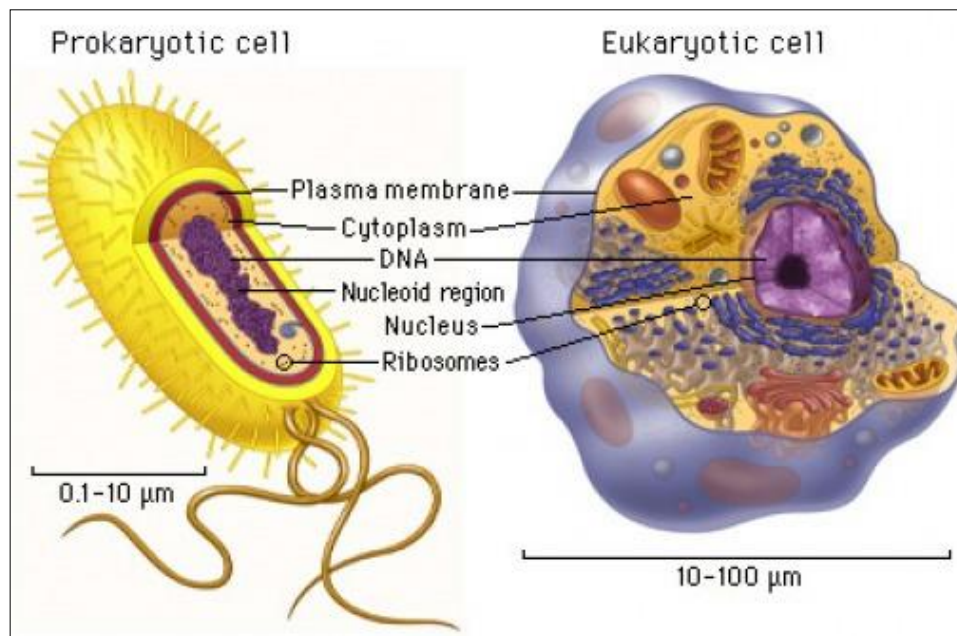
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1-ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

1.1. Βιολογικό Υπόβαθρο (Το Ευκαρυωτικό Κύτταρο)

Ένας από τους βασικούς στόχους των Φυσικών Επιστημών είναι να περιγράψουν και να εξηγήσουν τις ιδιότητες της ύλης, ξεκινώντας από τα μικρότερα δομικά συστατικά της. Η *Κυτταρική Θεωρία (Cell Theory)*, είναι η κύρια θεωρία για την περιγραφή της δομής και των ιδιοτήτων της έμβιας ύλης (3).

Το *κύτταρο* θεωρείται η βασική δομική και λειτουργική μονάδα της έμβιας ύλης. Το κύτταρο αποτελείται από μια δυναμική οργανωμένη ομάδα μορίων που αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους δυναμικά. Τα κύτταρα περιέχουν μοριακά και βιοχημικά συστήματα υψηλής οργάνωσης τα οποία έχουν την ικανότητα να αποθηκεύουν, μεταφράζουν τις πληροφορίες αυτές και να δημιουργούν κυτταρικά μεγαλομόρια από αυτές.

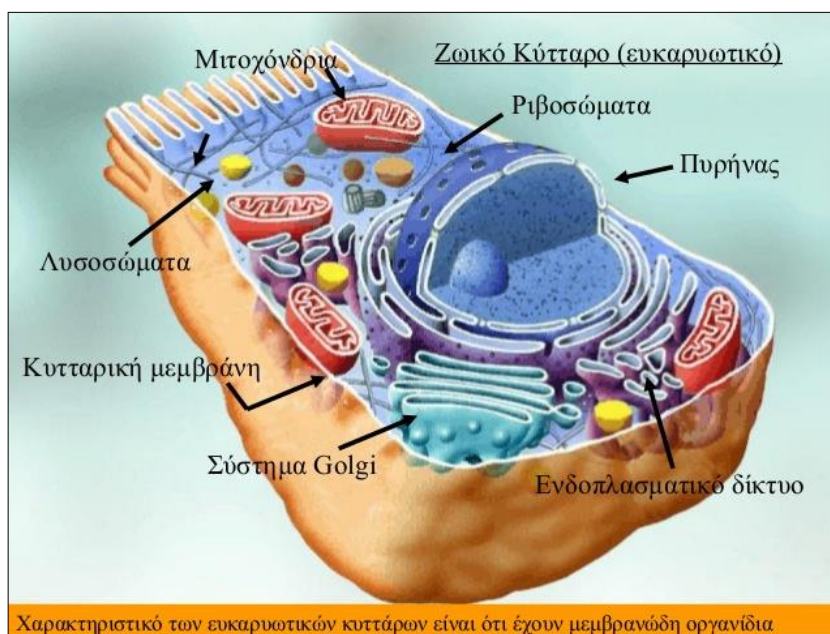
Τα φυτικά και ζωικά κύτταρα έχουν την ίδια οργάνωση. Σε κάθε κύτταρο υπάρχει ο πυρήνας σαν μία κεντρική δομή και ένας αριθμός μεμβρανικών διαμερισμάτων. Αυτή είναι η κατηγορία των *ευκαρυωτικών* κυττάρων. Μια απλοποιημένη κατηγορία κυττάρων είναι τα *προκαρυωτικά* τα οποία είναι τα βακτήρια (**Εικόνα 1**). Τα προκαρυωτικά κύτταρα είναι πολύ μικρότερα σε σχέση με τα ευκαρυωτικά και έχουν μόνο ένα είδος μεμβράνης την πλασματική. Το πυρηνικό υλικό των προκαρυωτικών κυττάρων βρίσκεται ελεύθερο στο κυτταρόπλασμα χωρίς μεμβράνη και ονομάζεται *νουκλεοειδές* (4).



Εικόνα 1. Προκαρυωτικά και ευκαρυωτικά κύτταρα (πηγή: www.wikipedia.org).

Τα ευκαρυωτικά κύτταρα από την άλλη ως πιο περίπλοκα στην δομή τους, αποτελούνται από την κυτταρική μεμβράνη, τον πυρήνα, τα ριβοσώματα, τα μιτοχόνδρια, το σύμπλεγμα *Golgi*

(5) (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Ευκαρυωτικά κύτταρα (πηγή: www.wikipedia.org).

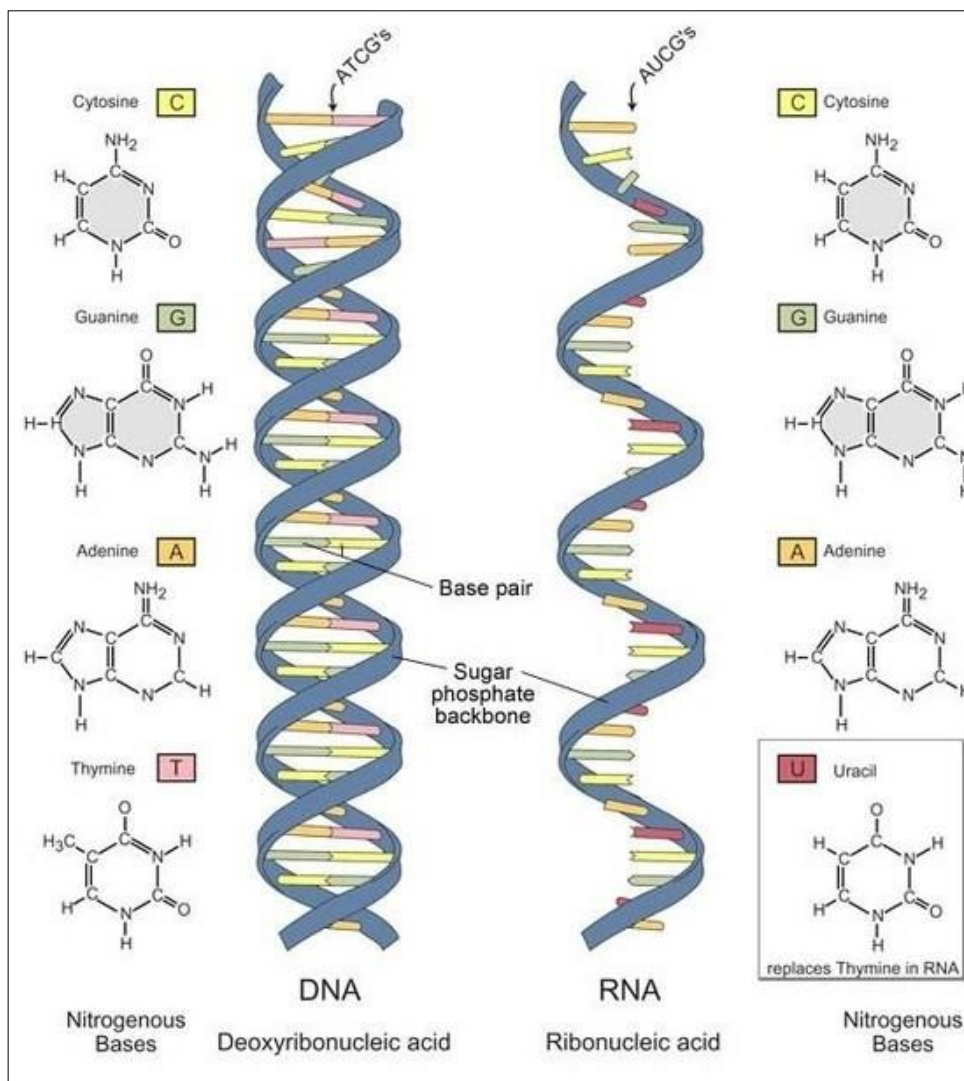
Γύρω από τον πυρήνα των ευκαρυωτικών κυττάρων υπάρχει μια διπλή μεμβράνη η λεγόμενη *πυρηνική μεμβράνη* η οποία περιβάλλεται από δύο δίκτυα πρωτεϊνικών ινιδίων. Το εσωτερικό δίκτυο ινιδίων ονομάζεται *πυρηνικός υμένας* στον οποίο υπάρχει και μια πρωτεΐνη, η λαμίνη. Επίσης στον πυρηνίσκο συγκεντρώνονται διάφορα τμήματα των χρωμοσωμάτων που περιέχουν γονίδια τα οποία κωδικοποιούν το ριβοσωμικό RNA (ή rRNA). Το εξωτερικό δίκτυο είναι λιγότερο οργανωμένο. Οι δομές που βρίσκεται το DNA λέγονται *χρωμοσώματα*. Τα χρωμοσώματα εκτός από DNA περιέχουν και ένα σύμπλοκο πρωτεϊνών με το DNA ονομάζεται *χρωματίνη*. Τα χρωμοσώματα σχηματίζονται όταν τα δίκτυα ινιδίων χρωματίνης αναδιπλώνονται και συσκευάζονται με την βοήθεια ειδικών πρωτεϊνών και είναι προσδεμένα στο πυρηνικό περίβλημα με την βοήθεια πρωτεϊνών (6).

1.2. DNA

Το DNA (δε(σ)οξυριβο(ζο)νουκλεϊ(νι)κό οξύ), μια μεγαλομοριακή ένωση που αποτελείται από αζωτούχες-πρωτεϊνικές βάσεις, φωσφορικές ρίζες και ένα σάκχαρο με πέντε άτομα άνθρακα (πεντόζη), την δε(σ)οξυριβόζη. Το γενετικό υλικό του κυττάρου αποτελείται από το σύνολο μορίων DNA. Η μορφή των δύο μεγάλων μορίων του DNA αποτελείται από δύο επιμηκών αλυσίδων, οι οποίες συστρέφονται ελικοειδώς μεταξύ τους. Οι *αζωτούχες βάσεις* στο DNA είναι οι: κυτοσίνη C, γουανίνη G, θυμίνη T, αδενίνη A (7).

Οι αζωτούχες βάσεις τοποθετούνται με σειρά αλληλουχίας σε τριάδες και κωδικοποιούν το

μήνυμα για τη σύνθεση των αμινοξέων του κυττάρου στα ριβοσώματα. Εκεί τα αμινοξέα συνδυάζονται, με τη σειρά κατά την οποία μεταφέρθηκαν στο ριβόσωμα και συντίθενται έτσι οι διαφορετικές πρωτεΐνες (8) (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Ζεύξη αδενίνης–θυμίνης (αριστερά), Ζεύξη γουανίνης–κυτοσίνης (δεξιά) (πηγή: <https://www.biologyexams4u.com/2012/10/differences-between-dna-and-rna.html>).

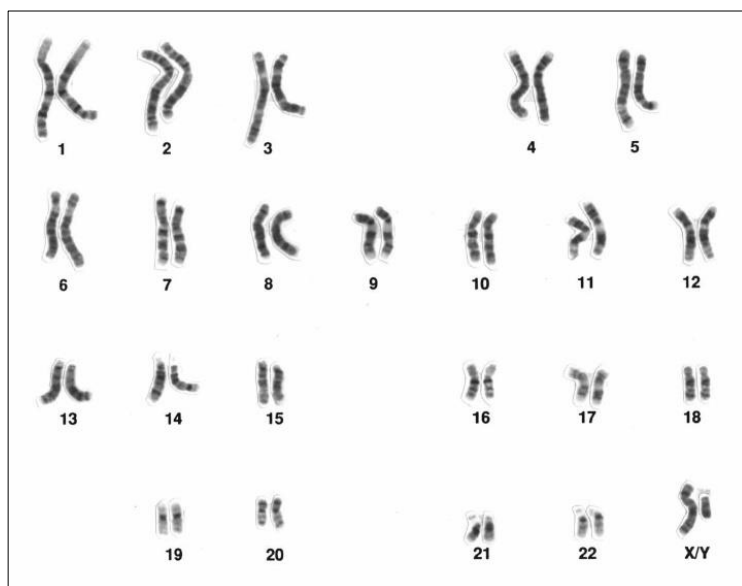
1.3. RNA

Το RNA (ριβονουκλεϊκό οξύ), αποτελείται από μονομερή νουκλεοτίδια. Το RNA περιλαμβάνει (όπως και το DNA), τέσσερις τύπους νουκλεοτιδίων που συνδέονται μεταξύ τους με 3'-5' φωσφοδιεστερικούς δεσμούς. Μια σημαντική διαφορά του RNA από το DNA είναι ότι το μόριο του είναι μονόκλωνο έναντι του δίκλωνου του DNA, οπότε αποτελείται από μια μόνο αλυσίδα, ανάλογη της μιας εκ των δύο εκείνων της διπλής έλικας του DNA. Βασική επίσης διαφορά είναι ότι το σάκχαρο στα νουκλεοτίδια του είναι η ριβόζη, εξ ου και

η ονομασία τους ριβονουκλεοτίδια, και ότι περιέχει την πυριμιδίνη ουρακίλη αντί της θυμίνης), χωρίς να είναι γνωστός ο λόγος της τελευταίας αυτής διαφοράς. Η μακρομοριακή πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα του RNA εμφανίζεται από ελικοειδής μέχρι ευθύγραμμη (9) (Εικόνα 3).

1.4. Χρωμοσώματα

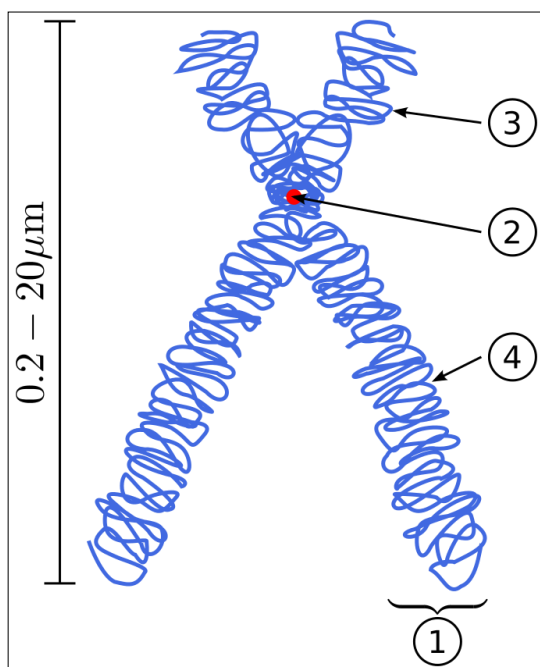
Το ανθρώπινο γονιδίωμα αποτελείται από 46 χρωμοσώματα. Τα χρωμοσώματα είναι οργανωμένες δομές του DNA και των πρωτεϊνών τα οποία και βρίσκονται στον πυρήνα κάθε ανθρώπινου κυττάρου. Τα γονίδια αποτελούνται από 22 ζεύγη ομόλογων χρωμοσωμάτων και από ένα ζεύγος φυλετικών χρωμοσωμάτων, τα οποία φαίνονται αναλυτικά στον καρυότυπο. Τα χρωμοσώματα που καθορίζουν το φύλο είναι δύο ειδών και τα συμβολίζουμε ως X και Y. Ο άνδρας διαθέτει 22 ζεύγη αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων, ένα X και ένα Y χρωμόσωμα. Η γυναίκα διαθέτει 22 ζεύγη αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων και άλλα δύο X χρωμοσώματα (10). Ο καρυότυπος είναι το σύνολο των χρωμοσωμάτων ενός ευκαρυωτικού κυττάρου και περιλαμβάνει ένα σύνολο ποσοτικών και ποιοτικών χαρακτηριστικών των χρωμοσωμάτων, στο οποίο τα χρωμοσώματα είναι ταξινομημένα με βάση το μέγεθός τους (από το μεγαλύτερο στο μικρότερο) (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Καρυότυπος, σύνολο των χρωμοσωμάτων ενός ευκαρυωτικού κυττάρου (πηγή: <http://www.intergenetics.eu>).

Ο διπλασιασμός των κυττάρων γίνεται με μια διαδικασία, την λεγόμενη *μίτωση* (11). Με τη μίτωση διπλασιάζονται και τα χρωμοσώματα, έτσι προκύπτει ότι κάθε κύτταρο περιέχει 46 χρωμοσώματα, όπως και το μητρικό κύτταρο. Έτσι, ξεκινώντας από το ζυγώτη (γονιμοποιημένο ωάριο), που είναι το αρχικό κύτταρο του οργανισμού, και με διαδοχικές διαιρέσεις, καταλήγουμε στον οργανισμό των δισεκατομμυρίων κυττάρων, που το καθένα από αυτά έχει στον πυρήνα του 46 χρωμοσώματα, δηλαδή, αντίγραφο του γενετικού υλικού. Το κάθε χρωμόσωμα περιέχει ένα μόριο DNA διπλής έλικας που είναι ενωμένο στον πυρήνα του κυττάρου με πρωτεΐνες που ονομάζονται *ιστόνες*. Οι πρωτεΐνες αυτές βοηθούν στο πακετάρισμα της αλυσίδας του DNA, ώστε να καταλαμβάνει μικρό χώρο μέσα στον πυρήνα. Επίσης, οι ιστόνες έχουν και λειτουργικό ρόλο στις διαδικασίες αντιγραφής και μεταγραφής. Τα χρωμοσώματα είναι εμφανή κατά τη φάση της κυτταρικής διαίρεσης και συγκεκριμένα στη μετάφαση, ενώ στην φάση της ηρεμίας δεν διακρίνονται κατά την μικροσκόπηση εξαιτίας του απακετάριστου DNA.

Όπως προαναφέραμε, κατά την κυτταρική διαίρεση, τα χρωμοσώματα έχουν διπλασιάσει το γενετικό τους υλικό. Σε κάθε χρωμόσωμα, οι δύο έλικες του DNA είναι ενωμένες μεταξύ τους σε ένα σημείο που ονομάζεται *κεντρομερίδιο*. Το κεντρομερίδιο χωρίζει το χρωμόσωμα σε δύο σκέλη, το *βραχύ* (που συμβολίζεται με το γράμμα p) και το *μακρό* (που συμβολίζεται με το γράμμα q) (**Εικόνα 5**).



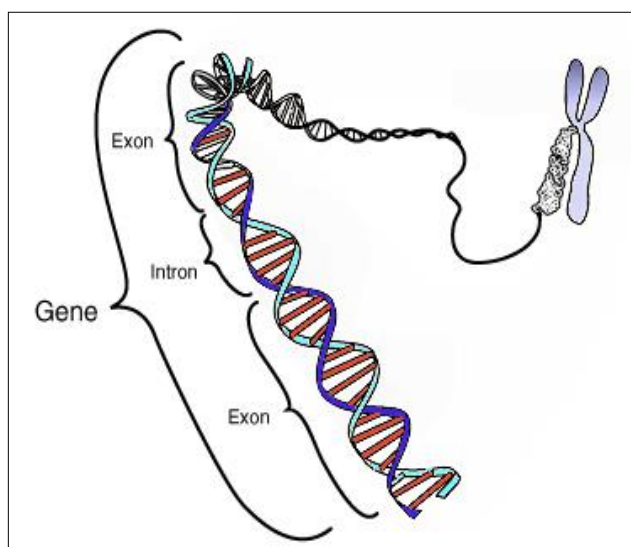
Εικόνα 5. Χρωμόσωμα. (1) χρωματίδιο - ένα από τα δύο ίδια μέρη του χρωμοσώματος μετά από φάση S. (2) κεντρομερίδιο - το σημείο όπου τα δύο χρωματίδια ενώνονται. (3) κοντός βραχίονας. (4) μακρύς βραχίονας (πηγή: <https://el.wikipedia.org>).

Ανάλογα με τη τοποθεσία του κεντρομεριδίου, τα χρωμοσώματα διακρίνονται σε *μετακεντρικά* (όπου το κεντρομερίδιο είναι στη μέση του χρωμοσώματος), *υπομετακεντρικά* (όπου το κεντρομερίδιο είναι σε μικρή απόσταση από το κέντρο) και *ακροκεντρικά* (ή τελοκεντρικά, όπου το κεντρομερίδιο είναι στο άκρο του χρωμοσώματος). Βάζοντας κατάλληλες χρώσεις, τα χρωμοσώματα βάφονται με χαρακτηριστικό τρόπο το καθένα (χαρακτηριστικές ταινίες) και αυτό βοηθά στην ταυτοποίηση τους, αλλά και στη χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος. Με αυτόν τον τρόπο, λέγοντας ότι ένα γονίδιο εντοπίζεται στη θέση 12q13, εννοούμε ότι βρίσκεται στο 12ο χρωμόσωμα, στο μακρό σκέλος στην περιοχή 1 και ταινία 3 (12).

Στα προκαρυωτικά κύτταρα υπάρχει ένα μικρό κυκλικό μόριο DNA το οποίο ονομάζεται *πλασμίδιο* ή μικρό χρωμόσωμα. Αυτά τα μικρά κυκλικά γονιδιώματα βρίσκονται επίσης στα μιτοχόνδρια και στους χλωροπλάστες δείχνοντας έτσι τη βακτηριακή προέλευσή τους. Τα απλούστερα χρωμοσώματα βρίσκονται στους ιούς: αυτά τα μόρια DNA ή RNA είναι κοντά γραμμικά ή κυκλικά χρωμοσώματα στα οποία συχνά δεν υπάρχουν δομικές πρωτεΐνες.

1.5. Γονίδια

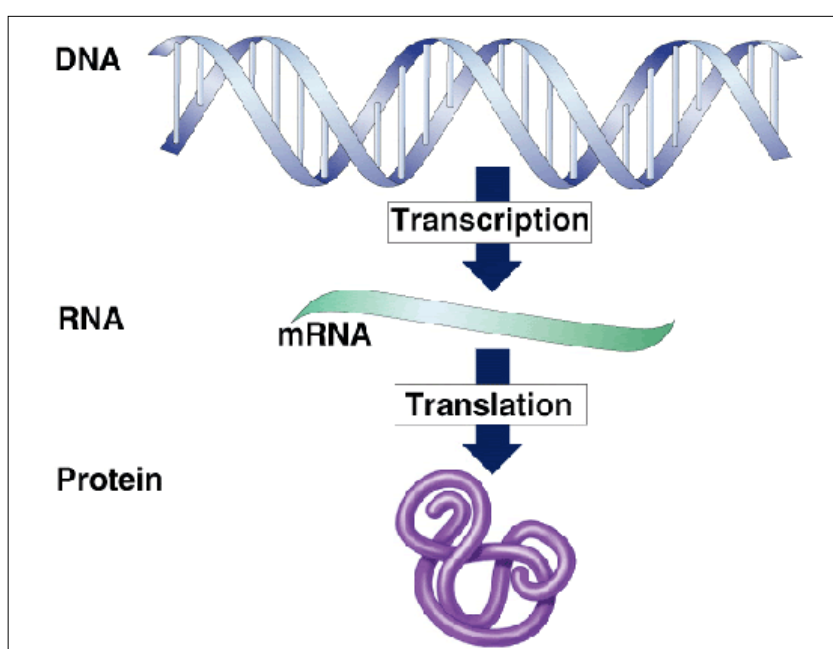
Γονίδια είναι συγκεκριμένες αλληλουχίες βάσεων του DNA, τα οποία περιέχουν αποθηκευμένη μία συγκεκριμένη γενετική πληροφορία. Υπάρχουν γονίδια τα οποία μεταγράφονται σε mRNA και μεταφράζονται σε πρωτεΐνες. Με τον τρόπο αυτό τα γονίδια καθορίζουν τη σειρά ή την αλληλουχία των αμινοξέων σε μία πολυπεπτιδική αλυσίδα, ενώ υπάρχουν γονίδια τα οποία μεταγράφονται σε tRNA, rRNA και snRNA (13) (**Εικόνα 6**).



Εικόνα 6. Απεικόνιση ενός γονιδίου σε σχέση με τη διπλή έλικα του DNA και ένα χρωμόσωμα (πηγή: <http://www.hellenica.de/Biologia/Gene.html>).

Η διαδικασία εκείνη που προκαλεί τη μεταφορά των κωδικοποιημένων πληροφοριών του γονιδίου στο λειτουργικό του προϊόν ονομάζεται γονιδιακή έκφραση και περιγράφεται από το *Κεντρικό Δόγμα της Μοριακής Βιολογίας* (Central dogma of molecular biology) (14).

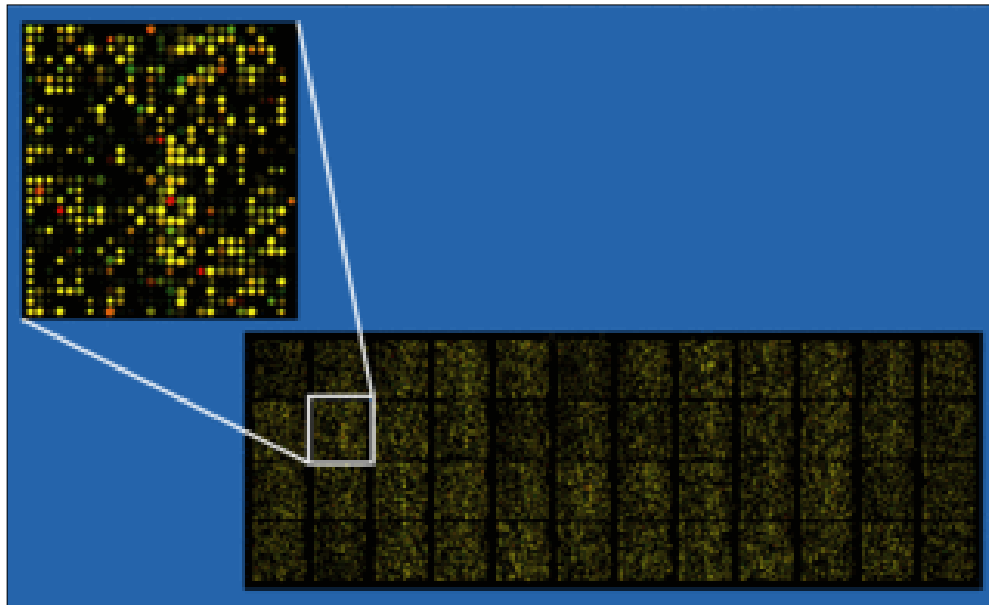
Το πρώτο στάδιο της γονιδιακής έκφρασης είναι η μεταγραφή (transcription), κατά την οποία η διπλή έλικα του DNA ανοίγει προσωρινά στο σημείο του γονιδίου κι έπειτα με τη βοήθεια ενζύμων δημιουργείται μια συμπληρωματική αλυσίδα RNA από την γενετική πληροφορία που βρίσκεται εκεί. Στην περίπτωση που το RNA που δημιουργείται είναι αγγελιοφόρο RNA (mRNA), τότε μόλις ολοκληρωθεί η μεταγραφή αυτό ταξιδεύει στα ριβοσώματα (κυτταρικά σωματίδια) για το δεύτερο στάδιο, τη μετάφραση (translation), κατά το οποίο κωδικοποιούνται οι πρωτεΐνες (15) (**Εικόνα 7**).



Εικόνα 7. Κωδικοποίηση πρωτεΐνων (πηγή: www.basicmedicalkey.com).

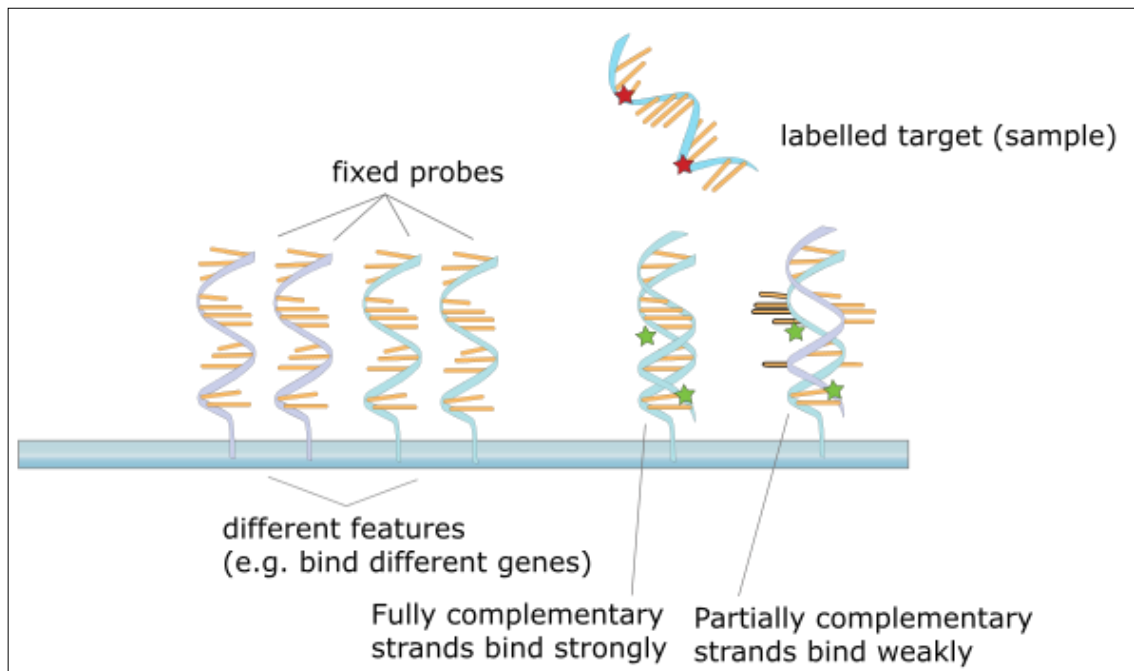
1.6. Μικροσυστοιχίες DNA

Μια *μικροσυστοιχία DNA* είναι μια συστοιχία από (συγκεκριμένης διάταξης) ακινητοποιημένα νουκλεϊκά οξέα, γνωστά ως ανιχνευτές (probes) ως αναφορές (reporters). Οι αναφορές έχουν κατασκευασθεί είτε με εναπόθεση είτε επιτόπια πάνω σε ένα επίπεδο, στερεό υπόστρωμα, συνήθως από γυαλί ή πυρίτιο. Οι ακριβείς θέσεις των αναφορών πάνω στη μικροσυστοιχία αναφέρονται ως *χαρακτηριστικά* (features) (16) (**Εικόνα 8**).



Εικόνα 8. Μικροσυστοιχία DNA (πηγή: www.el.wikipedia.org).

Η μικροσυστοιχία χρησιμοποιείται συνήθως για να τη μέτρηση της ποσότητας mRNA που βρίσκεται στο υπό μελέτη βιολογικό δείγμα μέσω ενός πειράματος υβριδοποίησης γνωστό ως εκχύλιση προς υβριδοποίηση (**Εικόνα 9**).



Εικόνα 9. Διαγραμματική αναπαράσταση της αρχής των μικροσυστοιχιών (πηγή: https://en.wikipedia.org/wiki/DNA_microarray).

Οι μικροσυστοιχίες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν με βάση τρία κριτήρια:

α) το μήκος των αναφορών,

β) τη μέθοδο κατασκευής,

γ) τον αριθμό των βιολογικών δειγμάτων, που υβριδοποιούνται ταυτόχρονα πάνω σε μια μικροσυστοιχία.

Επίσης μια μικροσυστοιχία μπορεί να κατασκευασθεί σε ένα εργαστήριο με ιδιόκτητο τεχνολογικό εξοπλισμό (in-house), είτε να προμηθευτεί από το εμπόριο.

Κάθε πείραμα μικροσυστοιχιών DNA χωρίζεται σε δύο βασικά μέρη: α) το εργαστηριακό μέρος (κατεργασία των υλικών και συλλογή δεδομένων), και β) το μέρος της επεξεργασίας και ανάλυσης των παραγόμενων δεδομένων (17).

1.6.1. Τρόποι Ανάλυσης

Υπάρχουν δύο αποδεκτοί τρόποι ανάλυσης των δεδομένων γονιδιακής έκφρασης, οι οποίοι είναι:

α) Με τον αλγόριθμο μηχανικής μάθησης χωρίς επιτήρηση που οδηγεί στη δημιουργία συσταδοποιήσεων (*unsupervised learning*), που περιλαμβάνει τη συσσώρευση ενός ετερογενούς συνόλου δεδομένων σε αθροίσματα, βασιζόμενο σε διαφορετικά χαρακτηριστικά σε ένα σύνολο δεδομένων. Το πλεονέκτημα αυτού του τρόπου ανάλυσης είναι ότι είναι αντικειμενική και επιτρέπει τη σκιαγράφηση ενός πολύπλοκου σετ δεδομένων, χωρίς να έχουν γίνει *a priori* υποθέσεις. Ωστόσο, επειδή μπορεί να είναι ποικίλες οι συσχετίσεις μέσα σε ένα σετ δεδομένων, τα αποτελέσματα μ' αυτό τον τρόπο ανάλυσης δεν ανταποκρίνονται αναγκαία σε ενδιαφέρουσες κλινικές ή βιολογικές διαφοροποιήσεις (18).

β) Με τον αλγόριθμο μηχανικής μάθησης με επιτήρηση (*supervised learning*), που χρησιμοποιεί την πληροφορία μιας γνωστής τάξης δεδομένων για να κάνει ενδιαφέρουσες διακρίσεις. Ωστόσο, αυτός ο τύπος μελέτης εξαρτάται από την ακρίβεια των δειγμάτων, το οποίο μπορεί να είναι πρόβλημα, δεδομένων των περιορισμών των ιστοπαθολογικών διαγνώσεων στους καρκίνους (18).

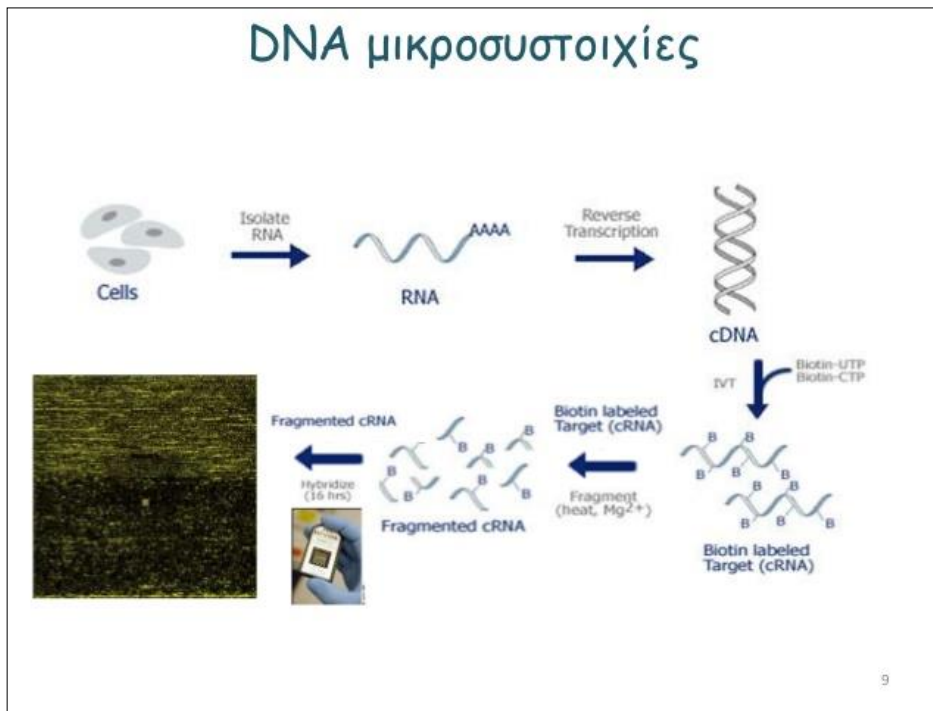
1.6.2. Διαδικασία Κατασκευής

Αν και πλέον χρησιμοποιούνται ποικίλες μέθοδοι για την κατασκευή των μικροσυστοιχιών DNA, η φιλοσοφία που διέπει αυτό το είδος πειραμάτων είναι θεμελιωδώς η ίδια. Τα βήματα της διαδικασίας περιγράφονται παρακάτω (**Εικόνα 10**) (19).

1. Αρχικά, συλλέγεται ένας αριθμός δειγμάτων ελέγχου (control samples) τα οποία αποτελούν το σημείο αναφοράς για το συγκεκριμένο πείραμα.
2. Έπειτα συλλέγονται τα δείγματα προς μελέτη (samples).

3. Όλα τα παραπάνω δείγματα αναμειγνύονται με κατάλληλα διαλυτικά μέσα ώστε να γίνει διαχωρισμός του RNA από τα υπόλοιπα συστατικά των κυττάρων (DNA, πρωτεΐνες, κλπ).
4. Τα μείγματα εισάγονται στον αναδεύτη (Vortex mixer) για να διαλυθεί ο ιστός, κι έπειτα στον φυγοκεντρητή (micro-centrifuge) ώστε να διαχωριστεί και να απομονωθεί το RNA.
5. Στη συνέχεια γίνονται διαδοχικές πλύσεις των δειγμάτων με ειδικές ουσίες ώστε να διατηρηθεί μόνο το mRNA και να απομακρυνθούν τα υπόλοιπα είδη RNA (tRNA, rRNA).
6. Έπειτα εισάγονται ειδικές φθορίζουσες ουσίες στα δείγματα (συνήθως πράσινο χρώμα για τα controls και κόκκινο για τα samples), διαδικασία η οποία έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή χρωματισμένου συμπληρωματικού DNA (cDNA) μέσω της αντίστροφης μεταγραφής.
7. Τα δείγματά μας εισάγονται στη μικροσυστοιχία DNA, η οποία σε κάθε κελί περιέχει ένα πλήθος πανομοιότυπων μονόκλωνων μορίων DNA, το καθένα από τα οποία αντιπροσωπεύει ένα συγκεκριμένο γονίδιο. Έτσι λαμβάνει χώρα η υβριδοποίηση του cDNA, διαδικασία κατά την οποία τμήματα του cDNA των δειγμάτων μας προσκολλώνται στα συμπληρωματικά μόρια DNA που βρίσκονται στη μικροσυστοιχία.
8. Γίνεται πλύση της μικροσυστοιχίας για την απομάκρυνση των μορίων cDNA που δεν υβριδοποιήθηκαν.
9. Στο τελικό βήμα η μικροσυστοιχία εισάγεται σε ειδικό σαρωτή (microarray scanner), όπου καθίσταται ορατή η διαφορά έκφρασης ανάμεσα στα δείγματα και γίνεται επεξεργασία της εικόνας για περαιτέρω υπολογιστική ανάλυση.

DNA μικροσυστοιχίες



Εικόνα 10. Η διαδικασία της μεθοδολογίας των μικροσυστοιχιών (πηγή: <https://www.slideshare.net>).

Η τελική εικόνα που λαμβάνουμε από το πείραμα παρέχει πολλαπλές πληροφορίες. Τα κελιά εκείνα που έχουν πιο έντονη πράσινη απόχρωση μαρτυρούν ότι τα γονίδια που περιέχουν εκφράζονται κυρίως στα δείγματα ελέγχου (*up-regulation*). Αντίστοιχα, τα κελιά με πιο έντονη κόκκινη απόχρωση δείχνουν ότι τα γονίδια που περιέχουν εκφράζονται κυρίως στα προς μελέτη δείγματα (*down-regulation*). Τέλος, τα κελιά με κίτρινη απόχρωση δείχνουν ότι τα συγκεκριμένα γονίδια εκφράζονται εξίσου σε όλα τα δείγματα, ενώ τα μη χρωματισμένα κελιά αποδεικνύουν την απουσία έκφρασης αυτών των γονιδίων σε όλα τα δείγματα.

Είναι σύνηθες κατά την προεπεξεργασία των δεδομένων για χρήση σε υπολογιστικές μεθόδους να εφαρμόζεται ο τύπος:

$$c_{i,j} = \log_2 \frac{R_{i,j}}{G_{i,j}}, \text{ Εξίσωση 4.}$$

όπου:

$c_{i,j}$ είναι η τελική τιμή της γονιδιακής έκφρασης στο κελί (i, j) της μικροσυστοιχίας

$R_{i,j}$ είναι η τιμή φθορισμού του κόκκινου χρώματος (sample)

$G_{i,j}$ είναι η τιμή φθορισμού του πράσινου χρώματος (control)

Με τον τρόπο αυτό γίνεται κανονικοποίηση (normalization) των δεδομένων ώστε να διευκολυνθεί η μετέπειτα επεξεργασία και ανάλυσή τους.

Τα βασικά πλεονεκτήματα αυτής της πειραματικής μεθόδου είναι το χαμηλό σχετικά κόστος και η δυνατότητα ταυτόχρονης μελέτης χιλιάδων γονιδίων σε πολλά δείγματα. Από την άλλη, όμως, πλευρά, τα πειράματα που βασίζονται στις DNA μικροσυστοιχίες συχνά εμφανίζουν δυσκολία στην αναπαραγωγή ή/και ανακρίβεια αποτελεσμάτων εξαιτίας προβλημάτων κατά την υβριδοποίηση (για παράδειγμα είναι σύνηθες το φαινόμενο της υβριδοποίησης τμημάτων του cDNA σε probes με τα οποία μοιράζονται πολλά συμπληρωματικά νουκλεϊκά οξέα αλλά όχι όλα, κάτι που στη βιβλιογραφία αναφέρεται ως cross-hybridisation). Ακόμη, ένας περιορισμός που θέτει η συγκεκριμένη μέθοδος είναι το γεγονός ότι ενώ διαπιστώνουμε τα επίπεδα έκφρασης των εκάστοτε γονιδίων, δεν αντλούμε καμία πληροφορία σχετικά με την παραγωγή ή μη πρωτεϊνών. Για παράδειγμα, υπάρχει πιθανότητα κάποιο γονίδιο να εκφράζεται τόσο στο control όσο και στο προς μελέτη δείγμα, αλλά τελικά λόγω κάποιας μετάλλαξης να παράγεται πρωτεΐνη μόνο στο control και όχι στο δείγμα. Τέλος, συχνά συναντώνται δυσκολίες στην ανταλλαγή και το διαμοιρασμό των δεδομένων εξαιτίας της απουσίας προτυποποίησης (standardisation) (20).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2-ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Ως *λευχαιμία* ορίζεται ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζεται από συσσώρευση κακοήθων λευκών αιμοσφαιρίων στον μυελό των οστών και στο περιφερικό αίμα. Η *λευχαιμία* μπορεί να είναι οξεία, με έντονα συμπτώματα, ταχεία εισβολή και εξέλιξη, ή χρόνια, με λιγότερο έντονα συμπτώματα και βραδεία εξέλιξη. Η *οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία ΟΛΛ ή ALL- Acute lymphoblastic leukemia*, ICD-10 C91.0 ή οξεία λεμφοειδής λευχαιμία ή οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία είναι μια οξεία μορφή λευχαιμίας, ή ο καρκίνος των λευκών κυττάρων του αίματος, που χαρακτηρίζεται από την υπερπαραγωγή καρκινικών, ανώριμων λευκοκυττάρων του αίματος γνωστά ως *λεμφοβλάστες*. Σε άτομα με ALL, οι λεμφοβλάστες υπερπαραγονται στο μυελό των οστών και συνεχώς πολλαπλασιάζονται, προκαλώντας αναστολή της παραγωγής των φυσιολογικών κυττάρων-όπως των ερυθρών, των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων στο μυελό των οστών και διασπορά σε άλλα όργανα (20).

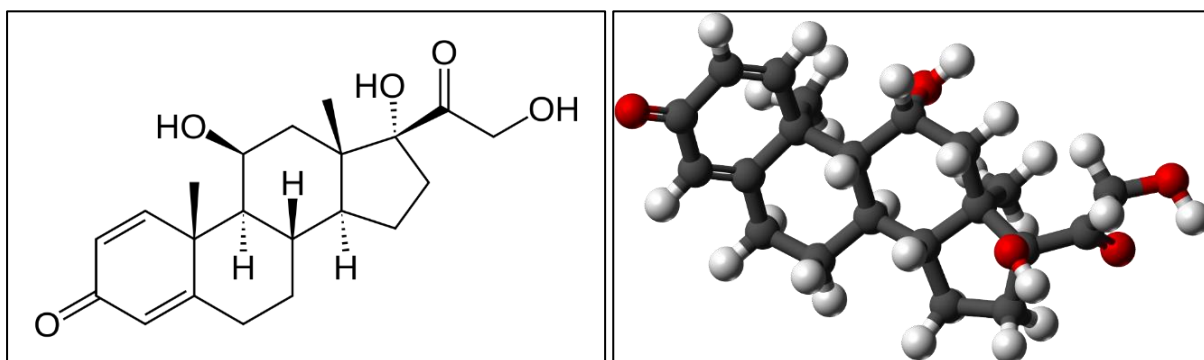
Η ΟΛΛ είναι πιο συχνή στην παιδική ηλικία, με αποκορύφωση της συχνότητας εμφάνισης στα 2-5 χρόνια, αλλά υπάρχει και μια άλλη αύξηση στην τρίτη ηλικία μετά τα 50 χρόνια. Η μεγάλη συχνότητα της, την κατατάσσει στην 20^η θέση ως αιτία θανάτου μεταξύ των καρκίνων όλων των ηλικιών, και ως την συχνότερη κακοήθη νόσο της παιδικής ηλικίας.

2.1. Στοιχεία για την Κυτταρική Σειρά CCRF-CEM

Ως σύστημα μελέτης για τις επιδράσεις της πρεδνιζολόνης στην μελέτη μας, επιλέχθηκε η κυτταρική σειρά CCRF-CEM. Η συγκεκριμένη κυτταρική σειρά (CCRF-CEM), εκφράζει τα αντιγόνα CD4⁺ (21) και CD34⁺ (22). Αρχικά είχε απομονωθεί από ένα καυκάσιο κορίτσι δύο ετών με καρυότυπο 46, XX. Η αρχική διάγνωση ήταν λεμφοσάρκωμα, το οποίο εξελίχθηκε αργότερα σε οξεία λευχαιμία (23). Η λήψη των κυττάρων και η μετέπειτα κατεργασία, έγινε μετά από χορήγηση των θεραπευτικών σχημάτων (23). Οι διάφορες μελέτες που έγιναν στην κυτταρική αυτή σειρά έδειξαν ότι η παρατεταμένη καλλιέργειά τους επέφερε μικρές αλλαγές στη μορφολογία και φαινότυπο με εξαίρεση την εμφάνιση μικρών σωματίων στον πυρηνίσκο (24). Επίσης η CCRF-CEM έχει φανεί να παρουσιάζει δραστηριότητα έκκρισης καταλάσης, κάτι το οποίο οδηγεί στο συμπέρασμα ότι χρησιμοποιείται μηχανισμός αυτοκρινούς σηματοδότησης με συμμετοχή στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (25).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3-ΤΑ ΓΛΥΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ ΚΑΙ Η ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΤΟΥΣ ΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Τα γλυκοκορτικοειδή χρησιμοποιούνται ως παράγοντες καταστολής του ανοσοποιητικού συστήματος και ως εκ τούτου χορηγούνται στη λευχαιμία. Η αντίσταση των κυττάρων στα γλυκοκορτικοειδή θεωρείται μεγάλης σημασίας για την έκβαση και πρόγνωση της λευχαιμίας. Επίσης έχει ειπωθεί ότι τα γλυκοκορτικοειδή έχουν επίδραση στην κυτταρική μεμβράνη, αλλάζοντας τη διαπερατότητα της και ως αποτέλεσμα μεταβάλλοντας την αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας (26). Τέλος, έχει αναφερθεί ότι τα γλυκοκορτικοειδή παίζουν σημαντικό ρόλο στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό με αντιφατικά αποτελέσματα, αφού κάποιες αναφορές τονίζουν την ενίσχυση τους στον πολλαπλασιασμό (27-29) και άλλες αναφέρονται στην αναστολή του πολλαπλασιασμού. Η *πρεδνιζολόνη*, ένα συνθετικό γλυκοκορτικοειδές (GC), είναι ένας από τους πιο σημαντικούς φαρμακευτικούς παράγοντες στη θεραπεία των οξέων λεμφοβλαστών της λευχαιμίας (ALL), ειδικά σε παιδικές νόσους (**Εικόνα 11**). Τα γλυκοκορτικοειδή (GCs) εισέρχονται στο κύτταρο παθητικά και δεσμεύονται στον υποδοχέα γλυκοκορτικοειδή (GR), μια πρωτεΐνη των 97 kD η οποία στη συνέχεια μετακινείται στο πυρήνα και ενεργοποιεί ή καταστέλλει συγκεκριμένα γονίδια. Οι ενέργειες στον υποδοχέα του γλυκοκορτικοειδή (GR), εξαρτώνται αποκλειστικά από τον τύπο του ιστού ή από το κύτταρο το οποίο επηρεάζει. Στην περίπτωση του ALL, είναι γνωστό ότι το GR ενεργοποιεί τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) αλλά ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός. Η αντίσταση ή η ευαισθησία των κυττάρων στην πρεδνιζολόνη θεωρείται ότι είναι ζωτικής σημασίας για την πρόγνωση της νόσου.



Εικόνα 11. Η δισδιάστατη δομή της Prednisolone (αριστερά), και η τρισδιάστατη δομή της (δεξιά) (πηγή: <https://commons.wikimedia.org/wiki/>).

Έχουν προταθεί αρκετές εξηγήσεις για την αντίσταση των λευχαιμικών κυττάρων στην

πρεδνιζολόνη. Μια από τις προτεινόμενες, είναι η παρουσία των σωματικών μεταλλάξεων στο γονίδιο του GR, που μπορεί να οδηγήσουν σε ανώμαλη ρύθμιση του υποδοχέα μέσω διαδρομών ενδοκυτταρικού σήματος. Η άλλη εξήγηση, που βασίζεται σε γενετικές παραλλαγές του γονιδίου GR, η οποία θεωρείται αντιφατική. Ένας από τους λόγους που θεωρείται αντιφατική είναι ό,τι έχουν βρεθεί πολλοί πολυμορφισμοί σε φυσιολογικούς και σε ALL πληθυσμούς, αλλά όχι σωματικές μεταλλάξεις, χωρίς να εξηγεί η ανθεκτικότητα ή η ευαισθησία είτε *in vivo* είτε *in vitro* (2).

Άλλες εξηγήσεις της αντοχής στο GC, αφορούν σε ελαττώματα στη σηματοδότηση του ενδοκυτταρικού σήματος που περιλαμβάνουν αλληλεπιδράσεις του GR με άλλους παράγοντες μεταγραφής, όπως ο AP-1 και του NFκB. Η αντίσταση των λευχαιμικών κυττάρων στα γλυκοκορτικοειδή, μπορεί επίσης να είναι συνέπεια ελαττωμάτων στην μεταγενέστερη σηματοδότηση συστατικών, όπως τα γονίδια που ρυθμίζονται με GC. Περαιτέρω μελέτες έδειξαν ότι η εισαγωγή ενός εκφρασμένου από όρους αναστολέα κίνησης p16 (INK4A) γονιδίου, μετατρέπει τα GC ανθεκτικά κύτταρα σε ευαίσθητα προς την λευχαιμία κύτταρα, προκαλώντας ανακοπή του κυτταρικού κύκλου. Έτσι, η απενεργοποίηση του p16 μπορεί να αλλάξει τα επίπεδα του GR, επηρεάζοντας τη ρύθμιση των γονιδίων που προκαλούνται από το GR και με αποτέλεσμα την αντοχή σε GCs.

Η εκκένωση των μηχανισμών της δράσης του GC μπορεί να οδηγήσει στην αναγνώριση των γονιδιακών στόχων που είναι υπεύθυνοι για την αντίσταση στο GC. Βασικά εργαλεία στην διαδικασία αυτή, είναι σύγχρονες τεχνολογίες όπως η ανάλυση μικροσυστοιχιών γονιδιακής έκφρασης (20).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4-ΜΙΚΡΟΣΥΣΤΟΙΧΙΕΣ

4.1. Μικροσυστοιχίες (Microarrays)-Αρχή της Μεθόδου

Η τεχνολογία των μικροσυστοιχιών DNA στηρίχθηκε πάνω στη βασική ιδιότητα των νουκλεϊκών οξέων, δηλαδή την εκλεκτική επανασύνδεση δύο συμπληρωματικών μονόκλωνων αλληλουχιών. Για την επίτευξη ανάλυσης της έκφρασης των γονιδίων ακολουθείται η εξής διαδικασία: απομονώνονται RNA μετάγραφα από τα κύτταρα, στη συνέχεια χρωματίζονται με φθορίζουσα χρωστική ουσία και υβριδίζονται σε μία DNA μικροσυστοιχία. Καθώς εξελίσσεται ο υβριδισμός, οι DNA αλληλουχίες των σταθεροποιημένων στοιχείων συγκρατούν τις υπόλοιπες αλληλουχίες στο μείγμα των φθορίζοντων κλώνων. Το φθορίζον σήμα που αντανακλάται από το σημείο-κηλίδα της συστοιχίας, που αντιπροσωπεύει κάθε γονίδιο χωριστά, παρέχει μία ποσοτική μέτρηση του επιπέδου έκφρασης του συγκεκριμένου γονιδίου στο δείγμα (30). Αυτή η διαδικασία παρέχει μία συστηματική, ποσοτική μέθοδο για την παρακολούθηση της έκφρασης δεκάδων χιλιάδων γονιδίων την ίδια στιγμή, αυτό είναι και το χαρακτηριστικό που διαφοροποιεί τις μικροσυστοιχίες DNA ως μέθοδο (31).

Η έκφρασης δεκάδων χιλιάδων γονιδίων κάθε φορά παρέχει ένα *προφίλ γονιδιακής έκφρασης ή αλλιώς προφίλ μεταγραφής*. Αυτή η ποσοτική αλλαγή στην κλίμακα των επιπέδων έκφρασης έχει οδηγήσει σε μία επιπλέον δυσκολία για την κατανόηση και αποκρυπτογράφηση των ρυθμιστικών διεργασιών σε κυτταρικό επίπεδο. Ως αποτέλεσμα οι μικροσυστοιχίες DNA θεωρούνται σήμερα ως η πρώτη μέθοδο επιλογής για την πλειοψηφία των υψηλού ρυθμού παραγωγής εφαρμογών.

Η *ευαισθησία* ορίζεται ως το ελάχιστο ανιχνεύσιμο σήμα φθορισμού που είναι δυνατό να αναπαραχθεί στις μικροσυστοιχίες cDNA, ή διαφορετικά, ως η ελάχιστη συγκέντρωση γνωστής σχετικής έκφρασης, που μπορεί να ανιχνευθεί κατ' εξακολούθηση (32). Γενικότερα, οι μεγαλύτερου μήκους αναφορές παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία γεγονός. Παρόλαυτα, η ευαισθησία είναι αρκετά πολύπλοκη και εξαρτάται από τους παρακάτω παράγοντες:

- (α) τις θερμοδυναμικές ιδιότητες αναφοράς,
- (β) την «προσβασιμότητα» της υπό εξέταση αλληλουχίας κατά την υβριδοποίηση,
- (γ) την επιφανειακή χημεία του υποστρώματος,
- (δ) την απόλυτη συγκέντρωση της αναφοράς στο αντίστοιχο χαρακτηριστικό της μικροσυστοιχίας (33).

Ο *θόρυβος (background)* ορίζεται ως η τυχαία διακύμανση του σήματος φθορισμού ενός συγκεκριμένου ζεύγους υβριδοποίησης ή ο *συντελεστής μεταβλητότητας* ενός συνόλου

επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (34). Ως γνωστό ότι ο θόρυβος μειώνεται καθώς αυξάνεται το μήκος των αναφορών, οπότε σε μικρού μήκους αναφορές, μια λύση αντιμετώπισης του θορύβου είναι η χρήση πολλαπλών ανεξάρτητων αναφορών, που εξετάζουν την ίδια αλληλουχία.

Τέλος, η *μεροληψία*, ορίζεται ως η συστηματική απόκλιση μιας μέτρησης από το πραγματικό σήμα φθορισμού λόγω φαινομένων, που συνδέονται με την αναφορά, ή διαφόρων τεχνικών περιορισμών. Γενικώς, η μεροληψία είναι αναγκαίο να μειωθεί, όμως με την τωρινή γνώση στο πεδίο η μεροληψία ενδεχομένως είναι δύσκολο να εξαλειφθεί εντελώς. Πάραυτα μπορεί να ελαττωθεί με διάφορους τρόπους, όπως με την μέτρησή της για κάθε αναφορά πειραματικά και εν συνεχεία τη διόρθωσή της κατά την περαιτέρω ανάλυση.

4.2. Πειραματική Διάταξη

4.2.1. Πειραματικές Διαδικασίες Μικροσυστοιχιών

Ο σκοπός κάθε πειράματος μικροσυστοιχιών DNA, αποτελείται από τη μέτρηση των ποσοτήτων των μορίων RNA σε ένα βιολογικό δείγμα μιας συγκεκριμένης κατάστασης. Επομένως, θεωρείται αρκετά σημαντικό, στην εργαστηριακή διαδικασία να εισάγεται όσο το δυνατό μικρότερος θόρυβος, και οι μετρήσεις στα επίπεδα έκφρασης να είναι πολύ κοντά στις πραγματικές. Έτσι ως αποτέλεσμα, εάν για παράδειγμα το εκχύλισμα προς υβριδοποίηση δεν αντιπροσωπεύει τις αρχικές ποσότητες RNA, τότε τα δεδομένα, που θα έχουμε, θα είναι πολύ μικρής αξίας (35).

4.2.2. Σχεδιασμός Πειραμάτων Μικροσυστοιχιών

Πρώτο βήμα σε κάθε πείραμα μικροσυστοιχιών DNA θα πρέπει να είναι ένας αναλυτικός σχεδιασμός, ώστε τα υπό διερεύνηση βιολογικά ερωτήματα να μπορούν να απαντηθούν πλήρως. Σκοπός του σχεδιασμού του πειράματος είναι η οικονομικότερη μελέτη, και ταυτόχρονα να εκμεταλλεύεται πλήρως την εγγενή πληροφορία των πειραματικών δεδομένων (35). Οπότε ένας καλός σχεδιασμός θεωρείται εκείνος που προσφέρει μέγιστη ποσότητα πληροφορίας με ελάχιστη και οικονομική προσπάθεια.

Από επιστημονικής πλευράς πρέπει να ληφθούν υπόψη οι παρακάτω παράγοντες κατά τον σχεδιασμό του πειράματος:

- (α) ο σκοπός της πειραματικής διαδικασίας,
- (β) τα βιολογικά ερωτήματα που μελετώνται με ακρίβεια, καθώς και η σειρά προτεραιότητάς τους,
- (γ) ο τρόπος λύσης των (α) και (β) (36).

Ιδιαίτερα στις διχρωματικές μικροσυστοιχίες (ανταγωνιστική υβριδοποίηση) είναι αναγκαίο να ληφθούν υπόψη οι παρακάτω παράγοντες:

(α) τα διαφορετικά δείγματα mRNA, π.χ. το δείγμα αναφοράς, τα δείγματα δοκιμής, κ.α., (β) οι αρχικές ποσότητες από το καθένα,

(γ) ο αριθμός και ο τύπος των διαθέσιμων μικροσυστοιχιών,

(δ) ο εξοπλισμός του εργαστηρίου.

Στα πλαίσια ενός ολοκληρωμένου σχεδιασμού ή μιας πειραματικής διαδικασίας, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη και ένας ελάχιστος αριθμός αντιγράφων (replicates), ο οποίος ελαττώνει τη μεταβλητότητα, και επιτρέπει τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων (36). Τα αντίγραφα μπορούν να είναι είτε τεχνικά, είτε βιολογικά.

Τα *τεχνικά αντίγραφα* (technical replicates) θα μπορούσαν να είναι πολλών ειδών. Να είναι είτε οι επαναλήψεις των ίδιων αναφορών πάνω σε ένα πλακίδιο, ή οι διαφορετικές αναφορές για το ίδιο γονίδιο, είτε οι επαναλήψεις της υβριδοποίησης σε διαφορετικά πλακίδια με το ίδιο βιολογικό δείγμα και κάτω από τις ίδιες συνθήκες. Τα τεχνικά αντίγραφα δίνουν πληροφορίες σχετικά με την εγγενή και συστηματική μεταβλητότητα, που θεωρείται χρήσιμη στην πειραματική διαδικασία (37).

Αντιθέτως, τα *βιολογικά αντίγραφα* (biological replicates) σχετίζονται με τις επαναλήψεις της υβριδοποίησης με RNA, που έχει προκύψει από διαφορετικό βιολογικό δείγμα, ενώ παρέχουν ένα μέτρο τόσο για την εγγενή βιολογική μεταβλητότητα, που υπάρχει στο υπό μελέτη βιολογικό σύστημα, όσο και για την όποια τυχαία διακύμανση κατά την προετοιμασία του δείγματος (37).

Για την διευκόλυνση των διαδικασιών, υπάρχουν αρκετοί τυποποιημένοι σχεδιασμοί στα πειράματα μικροσυστοιχιών. Επίσης έχουν προταθεί ορισμένες υπολογιστικές προσεγγίσεις με σκοπό την ελαχιστοποίηση των πόρων, που αυτά απαιτούν. Κυρίως στα πειράματα με διχρωματικές μικροσυστοιχίες, συνήθεις επιλογές αποτελούν ο σχεδιασμός αναφοράς (reference design), ο σχεδιασμός βρόχου (loop design) (38), ο σχεδιασμός εναλλαγής χρωστικών (dye-swap design), κ.α.

4.2.3. Συλλογή Δειγμάτων και Απομόνωση RNA

Το πρώτο βήμα της εργαστηριακής διαδικασίας είναι η συλλογή δειγμάτων και περιλαμβάνει βάσει του πειραματικού σχεδιασμού, την επιλογή του κατάλληλου ιστού από τον οργανισμό (ή την κυτταρική σειρά) ενδιαφέροντος, καθώς και των κατάλληλων συνθηκών κάτω από τις οποίες θα ληφθεί αυτός, και στη συνέχεια την απομόνωση του RNA. Η διάκριση του κατάλληλου ιστού (ή κυτταρικής σειράς) και των συνθηκών του πειράματος δεν αποτελούν πάντοτε εύκολη υπόθεση, και μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τα τελικά αποτελέσματα

του πειράματος ακόμη και να οδηγήσουν στην αποτυχία του στην περίπτωση, αν δε δοθεί η απαραίτητη προσοχή.

Από την απομόνωση του RNA στον τον υπό μελέτη ιστό (ή την κυτταρική σειρά) εξαρτάται η ποιότητα των τελικών δεδομένων των μικροσυστοιχιών, αφού οι μετρήσεις της γονιδιακής έκφρασης βασίζονται στην υπόθεση ότι το υπό μελέτη απομονωμένο δείγμα RNA είναι παρόμοιο με τα *in vivo* επίπεδα έκφρασης. Η διαδικασία της απομόνωσης του RNA απαιτεί γρήγορη κατεργασία και προσεκτικό χειρισμό, ώστε να μειωθεί στο ελάχιστο η αποδόμησή του (λόγω δράσης της ριβονουκλεάσης).

Διάφορες είναι οι μέθοδοι για την απομόνωση του RNA, ενώ η μέθοδος επιλογής εξαρτάται τόσο από το μέγεθος όσο και από τον τύπο του υπό μελέτη ιστού (ή την κυτταρική σειρά). Η τυπική μέθοδος έχει ως βάση την τεχνική, που αναπτύχθηκε από τους *Chomczynski & Sacchi* (1987) (39). Επίσης, λόγω του ότι ορισμένοι τύποι ιστών απαιτούν ειδικές προσαρμογές των βασικών πρωτοκόλλων, προτείνεται οι ερευνητές να καταφεύγουν στη βιβλιογραφία για την επιλογή της κατάλληλης μεθόδου απομόνωσης RNA για το συγκεκριμένο υπό μελέτη ιστό και οργανισμό. Μετά το πέρας του βήματος αυτού προτείνεται να ακολουθείται και αποτίμηση της ποιότητας του απομονωμένου RNA.

4.2.4. Παραγωγή Εκχυλίσματος προς Υβριδοποίηση

Καθώς έχουμε ολοκληρώσει το πρώτο στάδιο της απομόνωσης και της ποιοτικής αποτίμησης του RNA, ακολουθεί το δεύτερο στάδιο, η παραγωγή του επισημασμένου εκχυλίσματος προς υβριδοποίηση. Το βήμα αυτό, έχει ως σκοπό την δημιουργία ενός επισημασμένου RNA κατάλληλο για υβριδοποίηση (40), ενώ εξαρτάται από την τεχνολογία κατασκευής της χρησιμοποιούμενης μικροσυστοιχίας. Οπότε σε αυτό το στάδιο θα πραγματοποιηθεί η μετατροπή του απομονωμένου RNA σε cDNA ή σε συμπληρωματικό RNA (complementary RNA–cRNA), και την επισήμανσή του.

Συνήθως πλέον, προτιμάται η χρήση φθορίζουσών χρωστικών, ενώ στο παρελθόν γίνονταν χρήση ραδιενεργών ιχνηθετών για την επισήμανση. Οι δημοφιλέστερες φθορίζουσες χρωστικές για χρήση στις διχρωματικές μικροσυστοιχίες DNA, είναι η Cyanine-3 (Cy3) και η Cyanine-5 (Cy5), η ονοματοθεσία των οποίων έγινε από (41-44). Η Cy3 έχει μέγιστα απορρόφησης και εκπομπής στα 550nm και στα 570nm, αντίστοιχα, και διεγείρεται από πράσινο λέιζερ, ενώ η Cy5 έχει μέγιστα απορρόφησης και εκπομπής στα 649nm και στα 670nm, αντίστοιχα, και διεγείρεται από κόκκινο λέιζερ. Ο βασικότερος λόγος επιλογής των συγκεκριμένων φθορίζουσών χρωστικών, ιδιαίτερα στις διχρωματικές μικροσυστοιχίες, είναι η ελάχιστη αλληλοεπικάλυψη των φασμάτων απορρόφησης και εκπομπής μεταξύ τους. Επίσης, είναι και οι δύο υψηλά φθορίζουσες και υδατοδιαλυτές. Εντούτοις, είναι σημαντικό

να ληφθεί υπόψιν το ότι η Cy5 είναι αρκετά πιο ασταθής, δηλαδή πιο ευαίσθητη στην οξείδωση από το περιβαλλοντικό όζον (45), σε συγκρίσει με τη Cy3. Οπότε, ίσως να πρέπει να ληφθούν κάποια μέτρα ρύθμισης των επιπέδων του όζοντος. Επίσης, χρησιμοποιούνται οι φθορίζουσες χρωστικές Alexa555 και Alexa647, που αποτελούν τα «φασματικά ανάλογα» των Cy3 και Cy5, αντίστοιχα. Υπάρχουν αρκετές και διάφορες διαθέσιμες μέθοδοι επισήμανσης και οι τρεις πιο εφαρμοζόμενες είναι:

(α) η άμεση επισήμανση (direct labeling),

(β) η έμμεση επισήμανση (indirect labeling) και

(γ) η in vitro μεταγραφής επισήμανση (In Vitro Transcription labeling – IVT labeling).

Η τελευταία κατηγορία μεθόδων, αποτελεί συνήθως την κύρια επιλογή σε πειράματα με επιτόπια σύνθεσης μικροσυστοιχίες, χωρίς όμως αυτό να είναι δεσμευτικό. Έτσι, η επιλογή του πρωτοκόλλου επισήμανσης σε ένα πείραμα μικροσυστοιχιών DNA, και επομένως η παραγωγή του εκχυλίσματος προς υβριδοποίηση γενικότερα, είναι απαραίτητο να συμβαδίζει με τις αναφορές της μικροσυστοιχίας ως προς τη συμπληρωματικότητα, όπως επίσης και με τη διαθεσιμότητα της αρχικής ποσότητας RNA.

4.2.5. Άμεση Επισήμανση

Η *άμεση επισήμανση* αποτελεί την πιο απλή και γρήγορη μέθοδο επισήμανσης που αφορά στην απευθείας ενσωμάτωση της φθορίζουσας χρωστικής στα μόρια cDNA κατά την αντίστροφη μεταγραφή του RNA (46). Συγκεκριμένα, κατά την αντίστροφη μεταγραφή του RNA σε cDNA χρησιμοποιώντας το ένζυμο αντίστροφη μεταγραφάση, και εκτός των τεσσάρων τριφωσφορικών δεοξυριβοζονουκλεοσιδίων (dATP, dGTP, dCTP, dTTP), προστίθεται και ένα ποσοστό dCTP (ή ορισμένες φορές εναλλακτικά και dUTP) στο οποίο συνδέεται μέσω ομοιοπολικού δεσμού ένα μόριο της φθορίζουσας χρωστικής, όπως π.χ. της Cy3 ή της Cy5, δηλαδή προστίθεται ένα μέρος Cy3-dCTP ή Cy5-dCTP (γενικά Cy-dCTP). Τέλος προκύπτει cDNA στο οποίο φέρει ένα ποσοστό των C βάσεων τη φθορίζουσα χρωστική. Η ποσότητα της φθορίζουσας χρωστικής που θα ενσωματωθεί και το μέγεθος του προκύπτον cDNA, εξαρτώνται από τους παρακάτω παράγοντες:

(α) το λόγο του επισημασμένου προς το μη επισημασμένο dCTP,

(β) τη θερμοκρασία, και

(γ) τη διάρκεια της αντίδρασης αντίστροφης μεταγραφής.

Τα πλεονεκτήματα της άμεσης επισήμανσης είναι η ταχεία και εύκολη διεξαγωγή τους, κάνοντας λίγα βήματα. Αυτό τα καθιστά εύκολα για εφαρμογές υψηλού ρυθμού παραγωγής δεδομένων. Παρόλα αυτά, υπάρχουν και κάποια μειονεκτήματα, όπως για παράδειγμα απαιτούν σχετικά μεγάλη ποσότητα αρχικού RNA (ολικού RNA ή mRNA) γεγονός, που τις

καθιστά απαγορευτικές όταν τα υπό μελέτη δείγματα προέρχονται από περιορισμένες πηγές. Επίσης, η απόδοση ενσωμάτωσης των μορίων Cy-dCTP από την αντίστροφη μεταγραφάση είναι μειωμένη, εξαιτίας του μεγάλου όγκου τους. Εκτός αυτού, είναι το γεγονός ότι η χρωστική Cy5 αποτελεί μεγαλύτερο μόριο από τη Cy3, και συνεπώς το Cy5-dCTP ενσωματώνεται με μικρότερη απόδοση εν συγκρίσει με το Cy3-dCTP. Το αποτέλεσμα αυτού είναι η πιθανή εμφάνιση μεροληψίας στις διχρωματικές μικροσυστοιχίες, όπου τα επισημασμένα cDNA δεν είναι ισοδύναμα για τις δύο χρωστικές.

4.2.6. Έμμεση Επισήμανση

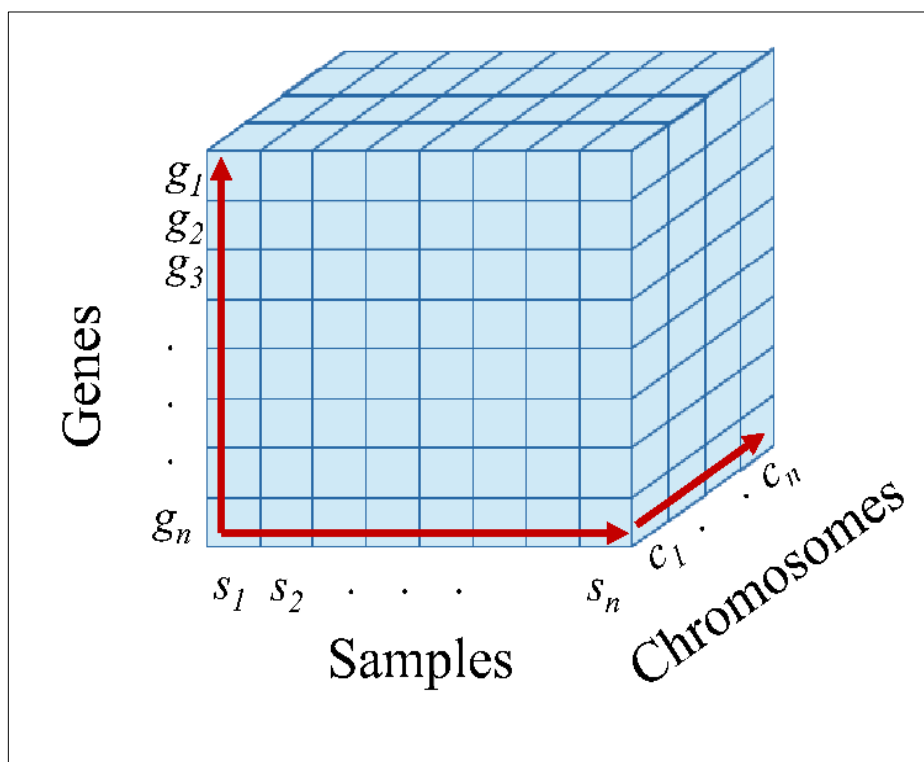
Η *έμμεση επισήμανση* αποτελεί μια εναλλακτική μέθοδο της άμεσης επισήμανσης, η οποία προσπαθεί να αντιμετωπίσει το μειονέκτημα της άμεσης επισήμανσης ως προς τη διαφορά στην απόδοση ενσωμάτωσης των τροποποιημένων με φθορίζουσα χρωστική νουκλεοτιδίων (19). Στη μέθοδο αυτή, αποτελούμενη από δύο βήματα, τα ογκώδη και διαφορετικών μεγεθών τροποποιημένα με φθορίζουσα χρωστική νουκλεοτίδια αντικαθίστανται από τροποποιημένα με αμινο-αλλυλική ομάδα νουκλεοτίδια (aminoallyl-dNTP). Στο πρώτο βήμα, κατά την αντίδραση της αντίστροφης μεταγραφής, προστίθενται τα αμινο-αλλυλο-dNTP, ώστε να παραχθεί μονόκλωνο cDNA. Στη συνέχεια, στο δεύτερο βήμα, το cDNA αντιδρά με ένα δραστικό εστέρα της φθορίζουσας χρωστικής, ώστε ο τελευταίος να συνδεθεί με τα αμινο-αλλυλο-dNTP, επισημαίνοντάς το cDNA.

Τα κύρια πλεονεκτήματα των πρωτοκόλλων έμμεσης επισήμανσης, σε σύγκριση με την άμεση επισήμανση, είναι η μεγάλη απόδοση ενσωμάτωσης, όσο και ο κοινός ρυθμός ενσωμάτωσης των δύο χρωστικών, άρα ως αποτέλεσμα και η αποφυγή πιθανής μεροληψίας στις διχρωματικές μικροσυστοιχίες.

Επίσης, τα πρωτόκολλα έμμεσης επισήμανσης είναι περισσότερο ευαίσθητα σε σχέση με αυτά της άμεσης επισήμανσης, και κατά συνέπεια απαιτούν, περίπου πέντε φορές, λιγότερη ποσότητα του αρχικού RNA. Παρόλα αυτά ένα μειονεκτήματά τους είναι ότι απαιτούν πολλά παραπάνω βήματα, άρα και μεγαλύτερη πιθανότητα διακυμάνσεων, και έχουν ελαφρώς μεγαλύτερο συνολικό κόστος, λόγω των επιπλέον βημάτων καθαρισμού.

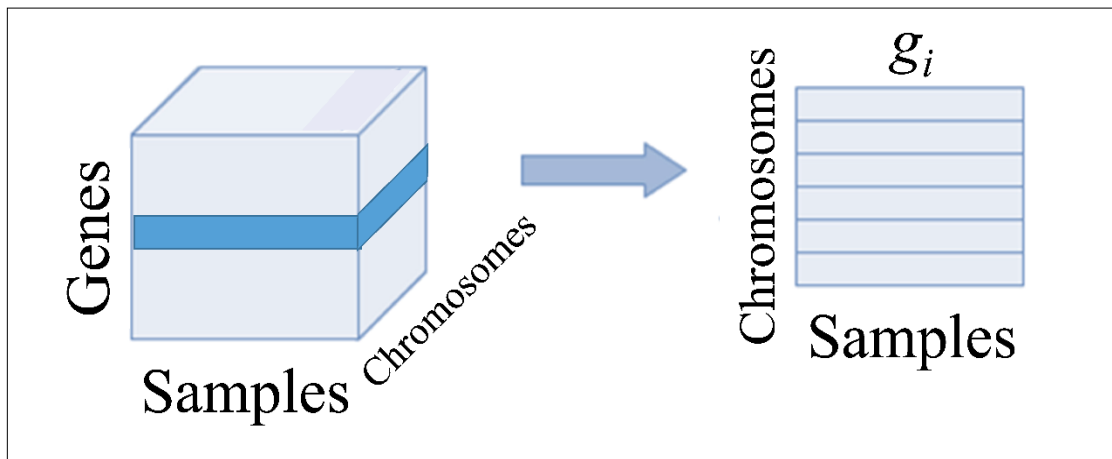
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5-ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΥ ΚΥΒΟΥ

Θεωρώντας απαραίτητο να έχουμε συγκεντρωμένα όλα τα γονίδια, τα χρωμοσώματα και τα δείγματα μας για διευκόλυνση της έρευνας μας, χρησιμοποιήθηκε η ιδέα της τρισδιάστατης δομής ενός κύβου με τα αρχικά μας δεδομένα (47). Στην συνέχεια θα πραγματοποιηθούν τρεις τομές κατά τους τρεις άξονες (x, y, z) στον ήδη υπάρχοντα κύβο. Έστω X ο αρχικός πίνακας με τα αποτελέσματα από τα πειράματα των μικροσυστοιχιών, διαστάσεων $G \times S$ (όπου G ο αριθμός των γονιδίων και S ο αριθμός των δειγμάτων). Το πρώτο βήμα ήταν να διαχωρίσουμε τα γονίδια ανά χρωμόσωμα, απ' όπου προέκυψαν 23 ομάδες (για τα 23 ζεύγη των ανθρώπινων χρωμοσωμάτων). Έπειτα συνενώσαμε τις ομάδες αυτές κατά άξοντα αριθμό χρωμοσώματος σε μια νέα διάσταση, καταλήγοντας τελικά σε μια δομή $G \times S \times C$ (όπου G το πλήθος των γονιδίων στο ζεύγος χρωμοσωμάτων με τα περισσότερα γονίδια, S το πλήθος των δειγμάτων και C το πλήθος των χρωμοσωμικών ζευγών) (**Εικόνα 12**).

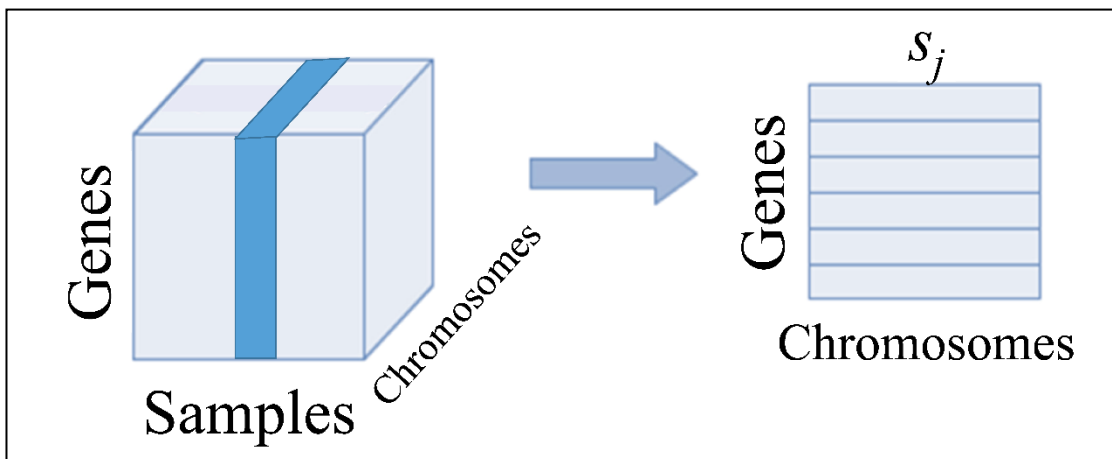


Εικόνα 12. Η 3D δομή του “κύβου”. Στον άξονα των y τα γονίδια ($g_i, i=1, \dots, n$), στον άξονα των x τα δείγματα ($x_j, j=1, \dots, n$) και στον άξονα των z τα χρωμοσώματα ($c_k, k=1, \dots, n$) (πηγή: http://artemis.cslab.ntua.gr/el_thesis/artemis.ntua.ece/DT2016-0121/DT2016-0121.pdf).

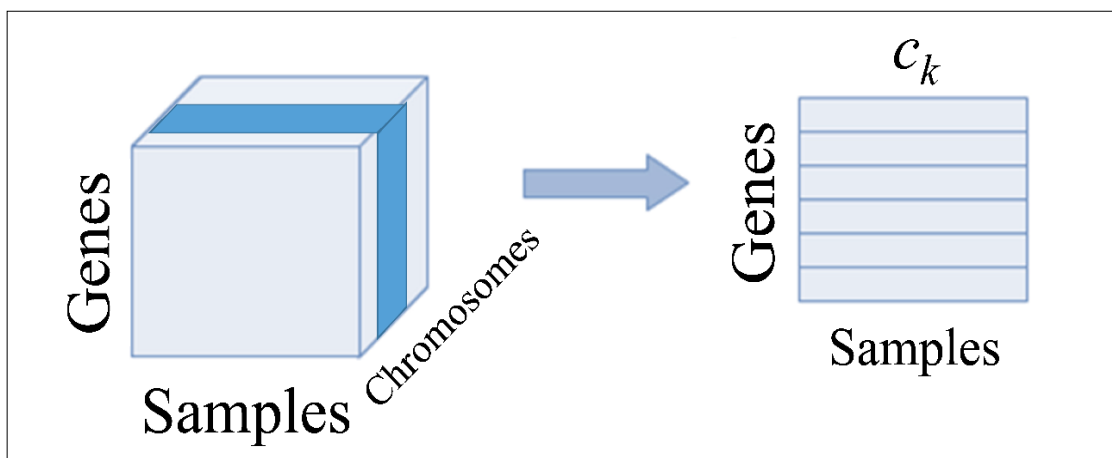
Στη νέα αυτή δομή μπορούν να δημιουργηθούν τριών ειδών τομές, όπως φαίνεται στις παρακάτω εικόνες (**Εικόνα 13**, **Εικόνα 14**, **Εικόνα 15**), οι οποίες θα μας διευκολύνουν για να έχουμε πιο γρήγορα και ευκολότερα τα επιθυμητά μας αποτελέσματα. Μια τομή ως προς τον άξονα των γονιδίων, μια τομή ως προς τον άξονα των δειγμάτων και μία τομή ως προς τον άξονα των χρωμοσωμάτων (47).



Εικόνα 13. Τομή του τρισδιάστατου κύβου ως προς τον άξονα των γονιδίων (πηγή: http://artemis.cslab.ntua.gr/el_thesis/artemis.ntua.ece/DT2016-0121/DT2016-0121.pdf)



Εικόνα 14. Τομή του τρισδιάστατου κύβου ως προς άξονα των δειγμάτων(πηγή: http://artemis.cslab.ntua.gr/el_thesis/artemis.ntua.ece/DT2016-0121/DT2016-0121.pdf).



Εικόνα 15. Τομή του τρισδιάστατου κύβου ως προς άξονα των χρωμοσωμάτων (πηγή: http://artemis.cslab.ntua.gr/el_thesis/artemis.ntua.ece/DT2016-0121/DT2016-0121.pdf).

Κατά τη δημιουργία της τρισδιάστατης αυτής δομής προέκυψαν τα εξής προβλήματα: (α) Με ποια σειρά θα τοποθετηθούν τα γονίδια σε κάθε χρωμόσωμα, και (β) πώς θα αντιμετωπιστούν οι “κενές” θέσεις, δεδομένου ότι το πλήθος των γονιδίων μειώνεται σταθερά από το πρώτο ως το τελευταίο ζεύγος χρωμοσωμάτων (δηλ. $G_i \geq G_j$, όπου $1 \leq i < j \leq 23$). Μεγάλη σημασία έχει η σχέση τους με τα γονίδια άλλων ζευγών χρωμοσωμάτων που γειτονεύουν με αυτά στον τρισδιάστατο πίνακα, και όχι η σειρά των γονιδίων μέσα στο ίδιο το ζεύγος χρωμοσωμάτων. Έτσι, λοιπόν, καταλήξαμε ότι η βέλτιστη πρακτική είναι η τοποθέτηση γονιδίων με παρόμοιο γονιδιακό προφίλ κατά μήκος του άξονα των χρωμοσωμάτων.

Πιο συγκεκριμένα, με την βοήθεια του Matlab για την δημιουργία του τρισδιάστατου κύβου μας, ξεκινήσαμε κατηγοριοποιώντας τα γονίδια με βάση τα 23 μας χρωμοσώματα. Έχοντας ως αποτέλεσμα 573 γονίδια σε αύξουσα σειρά και ομαδοποιημένα στο κάθε χρωμόσωμα, το ίδιο ισχύει και για τα 5 δείγματα.

Γνωρίζοντας, όπως αναφέραμε, ότι το πλήθος των γονιδίων μειώνεται σταθερά από το πρώτο προς το τελευταίο ζεύγος χρωμοσωμάτων, προκύπτουν πίνακες διαφορετικών διαστάσεων. Τα 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων είναι διατεταγμένα σύμφωνα με το μέγεθος τους. Το χρωμόσωμα 1 είναι το μεγαλύτερο και ως αποτέλεσμα θα εμπεριέχει και το μεγαλύτερο πλήθος γονιδίων. Στην δική μας περίπτωση το χρωμόσωμα 1 αποτελείται από 59 γονίδια, άρα και για τα 5 δείγματα θα έχω έναν δισδιάστατο πίνακα (59×5). Οπότε θα δημιουργήσουμε 23 πίνακες διαστάσεων όσο και ο πρώτος πίνακας του χρωμοσώματος 1. Για την δημιουργία του κύβου χρειαζόμαστε 23 δισδιάστατους πίνακες ίδιων διαστάσεων. Για τον λόγο αυτό θα πρέπει να συμπληρώσουμε τα κενά των δισδιάστατων πινάκων για να είναι όλοι ίδιων διαστάσεων (59×5). Όσον αφορά στις κενές θέσεις που θα συμπληρώσουμε, αποφασίσαμε να δημιουργήσουμε πίνακες των διαστάσεων που υπολείπονται σε κάθε πίνακα αντίστοιχα για να φτάσει στην επιθυμητή διάσταση. Οι πίνακες αυτοί θα αποτελούνται από τον μέσο όρο του κάθε πίνακα αντίστοιχα. Στην πορεία θα ενώσουμε τους αρχικούς μας πίνακες με τους πίνακες μέσης τιμής και θα έχουμε ως αποτέλεσμα 23 πίνακες με ίδιες διαστάσεις με τους οποίους θα φτιάξαμε και τον τρισδιάστατο κύβο μας, ο οποίος θα είναι πλέον τριών διαστάσεων ($59 \times 5 \times 23$).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6-ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ

Όπως αναφέραμε και στην αρχή της εργασίας, ο κλάδος της Στατιστικής που εξετάζει τη σχέση μεταξύ δύο ή περισσότερων μεταβλητών με απώτερο σκοπό την πρόβλεψη μιας από αυτές μέσω των άλλων χαρακτηρίζεται με την ονομασία *ανάλυση παλινδρόμησης (regression analysis)*. Η μεταβλητή που θέλουμε να εκτιμήσουμε ή να προβλέψουμε λέγεται εξαρτημένη (dependent Y) και οι μεταβλητές που θεωρούνται δεδομένες λέγονται ανεξάρτητες (independents X). Η ανεξάρτητη μεταβλητή δε θεωρείται τυχαία αλλά παίρνει καθορισμένες τιμές που διαλέγουμε εμείς ή δίνονται από το πρόβλημα που μελετάμε. Ενώ λοιπόν η συσχέτιση είναι συμμετρική ως προς τα X και Y , στην παλινδρόμηση η εξαρτώμενη μεταβλητή Y καθοδηγείται από την ανεξάρτητη μεταβλητή X . Γι' αυτό και στην παρούσα ανάλυση, έχει σημασία ο ορισμός των μεταβλητών ως προς τη χρήση τους ως ανεξάρτητες ή εξαρτημένες μεταβλητές (1).

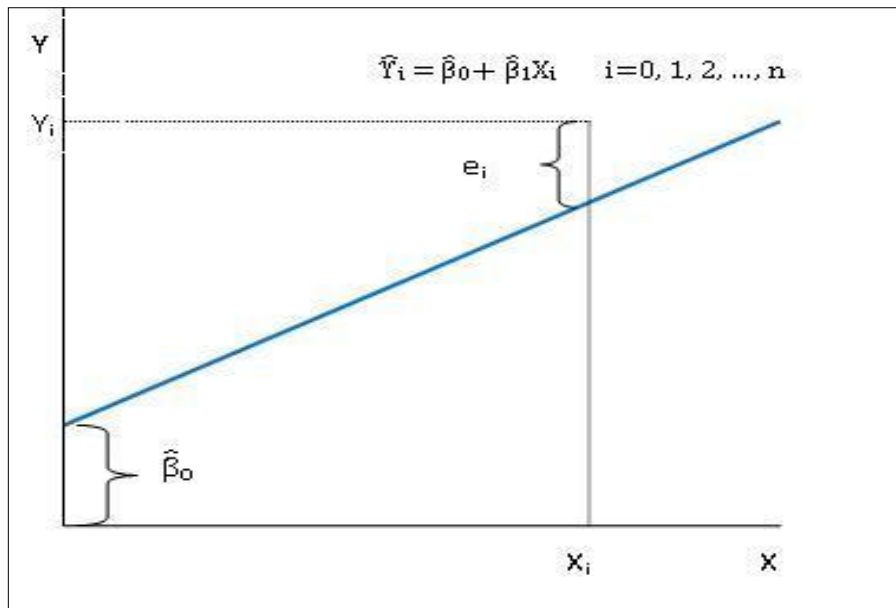
6.1. Γραμμική και Μη-Γραμμική Παλινδρόμηση

Αν παραστήσουμε τα ζεύγη (X_i, Y_i) των παρατηρήσεων δύο μεταβλητών σε ένα καρτεσιανό σύστημα συντεταγμένων, παρατηρούμε ότι προκύπτει μια διασπορά των σημείων που αντιστοιχούν στις μεταβλητές που εξετάζουμε. Η παράσταση αυτή των σημείων καλείται *στικτό διάγραμμα ή διάγραμμα διασποράς (scatter diagram, scatter plot)* και μπορεί να μας δώσει σημαντικές πληροφορίες για τη σχέση εξάρτησης που ενδεχομένως υπάρχει μεταξύ των μεταβλητών τις οποίες εξετάζουμε. Η απλούστερη περίπτωση παλινδρόμησης είναι η *απλή γραμμική παλινδρόμηση (simple linear regression)*, κατά την οποία υπάρχει μόνο μια ανεξάρτητη μεταβλητή X και η εξαρτημένη μεταβλητή Y , η οποία μπορεί να προσεγγιστεί ικανοποιητικά από μία γραμμική συνάρτηση του X (παλινδρόμηση του Y πάνω στο X). Στο παρακάτω σχήμα δίνεται ένα διάγραμμα διασποράς και έχει χαραχτεί μια γραμμή (στην περίπτωσή μας ευθεία) που φαίνεται πως περνάει από το μέσο του νέφους των σημείων αυτών. Η ευθεία αυτή έχει τη μορφή:

$$\hat{Y} = b_0 + b_1 X, \text{ Εξίσωση 5.}$$

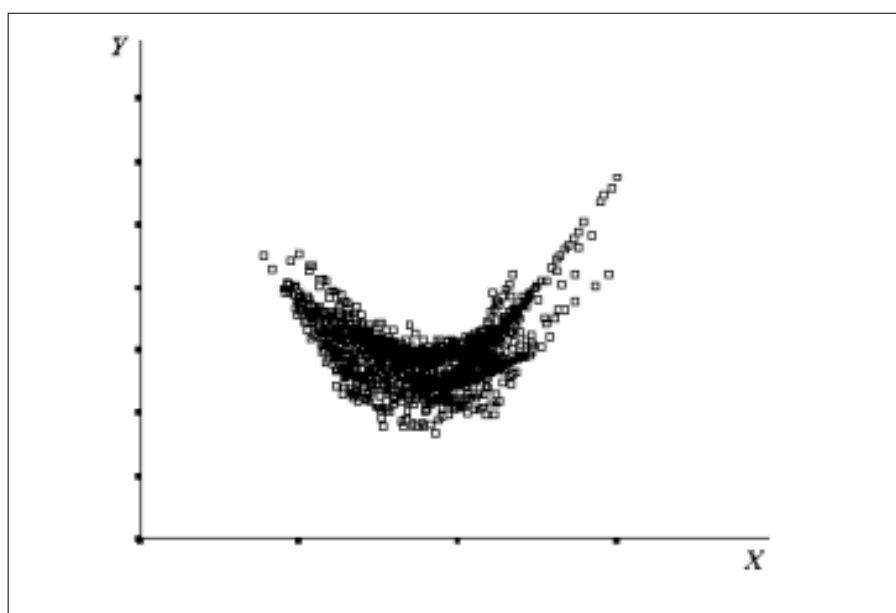
, όπου \hat{Y} είναι η εκτιμώμενη (estimated), ή προβλεφθείσα predicted), ή προσαρμοσθείσα (adjusted, fitted), ή θεωρητική (theoretical), ή αναμενόμενη (expected) τιμή του Y για δεδομένη τιμή της X . Η κάθε τιμή Y_i δίνεται από τη σχέση $Y = b_0 + b_1 X + e$, όπου β_0 και β_1 είναι οι (πραγματικοί) συντελεστές παλινδρόμησης (regression coefficients) και e το σφάλμα (error) ή υπόλοιπο (residual), δηλαδή η διαφορά $Y - \hat{Y}$. Τα b_0 και b_1 στην ευθεία

παλινδρόμησης είναι οι εκτιμητές των συντελεστών παλινδρόμησης (regression estimators) β_0 και β_1 (Εικόνα 16).



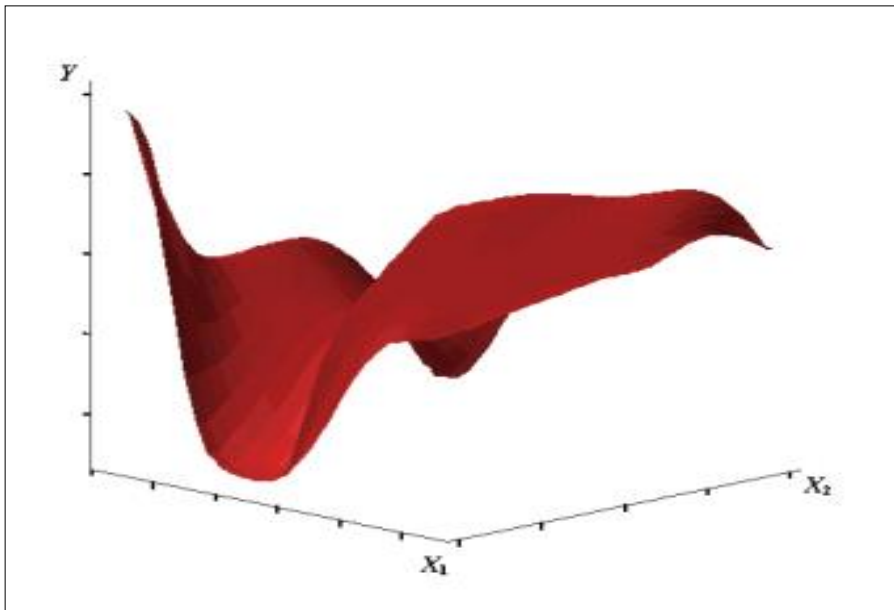
Εικόνα 16. Η ευθεία απλής γραμμικής παλινδρόμησης (πηγή: <http://www.icbs.gr>).

Αν η γραμμή παλινδρόμησης που φαίνεται πως περνάει από το μέσο του νέφους των τιμών ενός διαγράμματος διασποράς δεν είναι ευθεία, τότε θα πρέπει να εκτιμήσουμε μια γραμμή μη γραμμικής παλινδρόμησης (*nonlinear regression*), όπως για παράδειγμα αυτή στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 17).

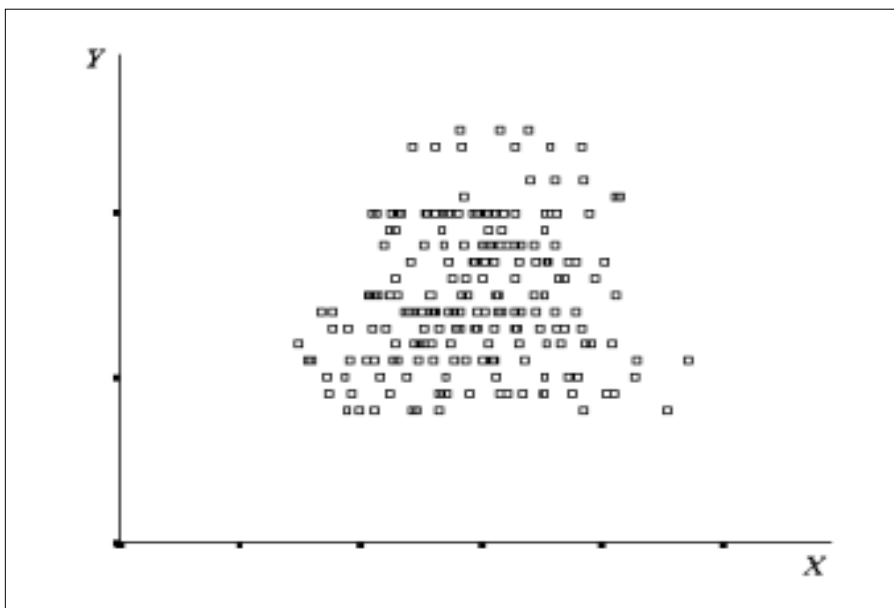


Εικόνα 17. Διάγραμμα διασποράς μη γραμμικής παλινδρόμησης (πηγή: <http://www.icbs.gr>).

Στην περίπτωση που οι ανεξάρτητες μεταβλητές είναι παραπάνω από μια (πολλαπλή παλινδρόμηση, multiple regression), τότε θα έχουμε ένα n -διάστατο διάγραμμα διασποράς, με αριθμό διαστάσεων n ίσο με τον αριθμό των ανεξάρτητων μεταβλητών συν ένα, το οποίο καλείται και επιφάνεια παλινδρόμησης (regression surface) ή επιφάνεια απόκρισης (response surface). Ένα παράδειγμα τρισδιάστατου διαγράμματος (δηλαδή με δύο ανεξάρτητες μεταβλητές X_1 και X_2) δίνεται στην **Εικόνα 18**. Τέλος, στο τελευταίο σχήμα δίνεται ένα διάγραμμα διασποράς, όπου δε φαίνεται να υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ των δύο μεταβλητών (48) (**Εικόνα 19**).



Εικόνα 18. Τρισδιάστατο διάγραμμα διασποράς (πηγή: <http://docplayer.gr/342508-Eisagogi-stin-palindromisi.html>).



Εικόνα 19. Μη ύπαρξη σχέσης μεταξύ των δύο μεταβλητών (πηγή: <http://docplayer.gr/342508-Eisagogi-stin-palindromisi.html>).

ΜΕΡΟΣ ΙΙ-ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΜΕ ΜΙΚΡΟΣΥΣΤΟΙΧΙΕΣ ΑΠΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΕΠΩΑΣΗΣ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕ ΠΡΕΔΝΙΖΟΛΟΝΗ.

Για την μελέτη του κυτταρικού πληθυσμού, πραγματοποιήθηκε μια σειρά μετρήσεων με δείγματα κυτταρικής σειράς CCRF-CEM, που καλλιεργήθηκαν σε 6 διαφορετικές συγκεντρώσεις πρεδνιζολόνης (Prednisolone) (Pharmacia, Boston, MA). Κάθε πείραμα πραγματοποιήθηκε σε τρεις επαναλήψεις. Τα παρόντα δεδομένα ελήφθησαν από τα αποτελέσματα πειραματικών διατάξεων, που πραγματοποιήθηκαν στο Χωρέμιο Ερευνητικό Εργαστήριο της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και όπως αυτά έχουν δημοσιευθεί σε προηγούμενες αναφορές (2, 49-51).

7.1. ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ

Η κυτταρική σειρά CCRF-CEM αποκτήθηκε από την Ευρωπαϊκή Κυτταρική Συλλογή Καλλιιεργειών (ECACC). Τα κύτταρα αναπτύχθηκαν σε φιάλες των 25 cm² με συμπλήρωμα μέσου RPMI-1640 με 2mM 1-γλουταμίνη και 100 U / ml στρεπτομυκίνη / πενικιλίνη (Gibco), 20% FBS (Gibco) στους 37 ° C, 5% CO₂ και ~ 100% υγρασία. Σε διάστημα 24 ωρών πριν από την εφαρμογή της πρεδνιζολόνης (-24 ώρες απο το χρονικό σημείο), τα κύτταρα συλλέχθηκαν με την μέθοδο της φυγοκέντρωσης στις 1000 rpm για 10 λεπτά. Τα κύτταρα ενοφθαλμίστηκαν σε αρχική συγκέντρωση από 0,9x10³ έως 1,3x10³ κύτταρα/μl σε τελικό όγκο μέσου 10 ml (2).

7.2. ΑΓΩΓΗ ΠΡΕΔΝΙΖΟΛΟΝΗΣ

Οι συγκεντρώσεις της πρεδνιζολόνης επελέγησαν με βάση τον μέσο όρο της *in vivo* που χορηγείται ενδοφλεβίως σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 1 μηνών και 12 χρονών. Επίσης, η βιοδραστικότητα σε ισοδύναμα κορτιζόλης εκτιμάται ότι είναι στην περιοχή από 40-200 nM. Για να διασφαλιστεί ότι η μελέτη καλύπτει αυτές τις περιοχές, η πρεδνιζολόνη αραιώθηκε στις ακόλουθες 12 συγκεντρώσεις: ελέγχος, 10 nM, 100 nM, 1 μM, 5.5 μM, 11 μM, 22 μM, 44 μM, 88 μM, 175 μM, 350 μM και 700 μM (2).

7.3. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Οι αριθμοί του κυτταρικού πληθυσμού προσδιορίστηκαν με τη χρήση του αιματολογικού αναλυτή NIHON KOHDEN CellTaq-α. Τα κύτταρα μετρήθηκαν στο χρονικό διάστημα των 24 ωρών, καθώς επίσης και στις 0 ώρες, 4 ώρες, 24 ώρες, 48 ώρες και 72 ώρες μετά την έναρξη της έκθεσης τους στην πρεδνιζολόνη. Για το σκοπό αυτό, 200 μl κυτταρικών αιωρημάτων ελήφθησαν από κάθε φιάλη και μετρήθηκαν απευθείας με τον αναλυτή (2).

7.4. ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ

Η κυτομετρία ροής πραγματοποιήθηκε σε κυτταρόμετρο ροής FlowCount XL (Beckman Coulter). Η κυτταροτοξικότητα, δηλαδή η απόπτωση / νέκρωση προσδιορίστηκε μέσω του AnnexinV /Propidium Iodide (PI). Η κατανομή του κυτταρικού κύκλου και η περιεκτικότητα της σε DNA προσδιορίστηκε με την τυπική PI χρώση. Όλα τα πειράματα εκτελέστηκαν εις τριπλούν. Τα αναφερόμενα δεδομένα αποτελούν τον μέσο όρο τριών ανεξάρτητων πειραμάτων (2).

7.5. ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ RNA

Το RNA απομονώθηκε με Trizol (Invitrogen Inc.) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η ποσότητα του απομονωθέντος RNA μετρήθηκε με Bio Rad SmartSpec 3000 φασματοφωτόμετρο και η ακεραιότητα του RNA εκτιμάται με ηλεκτροφόρηση πηκτής αγαρόζης 2%. Χρησιμοποιήθηκαν τουλάχιστον 40 μg RNA από κάθε δείγμα. Ακολουθείται θεραπεία Dnase (RQ1 DNase, Promega), όπως περιγράφεται από τον κατασκευαστή. Επιλέχθηκαν δείγματα με αναλογία 1.8–2.0 A260/A280 (2).

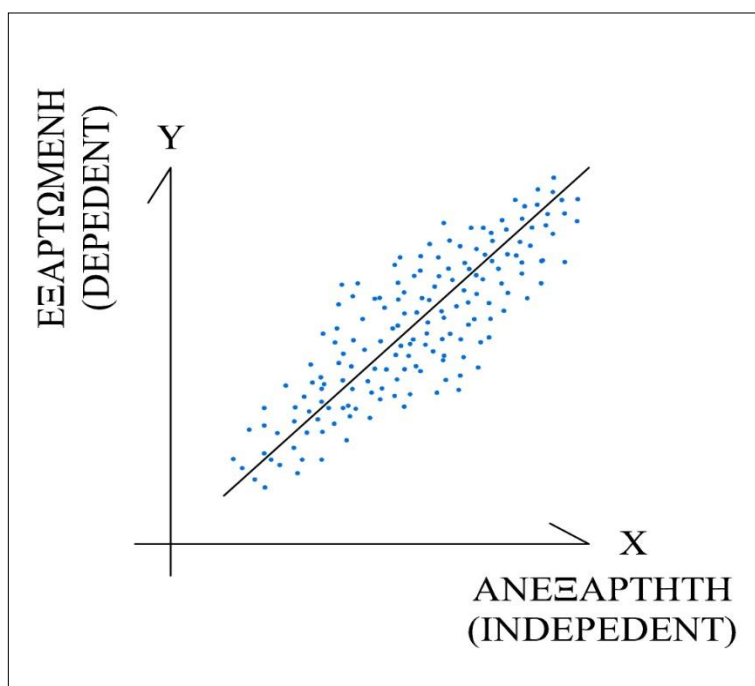
7.6. ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΙΚΡΟΣΥΣΤΟΙΧΙΩΝ

Τα chips μικροσυστοιχιών cDNA (1200 γονίδια) ελήφθησαν από την TAKARA (Human Cancer Chip v.40). Διεξήχθη υβριδοποίηση με τη CyScribe Post-Labeling kit (RPN 5660, Amersham) όπως περιγράφεται από τον κατασκευαστή, χρησιμοποιώντας τις παρακάτω χρωστικές φθορίζουσες ουσίες Cy3 και Cy5. Οι διαφάνειες σαρώθηκαν με σαρωτή μικροσυστοιχιών (ScanArray 4000XL). Οι εικόνες δημιουργήθηκαν με το λογισμικό απόκτησης Microarray ScanArray (GSI Lumonics, USA). Χρησιμοποιήθηκαν cDNAs από τρεις πειραματικές ρυθμίσεις, η καθεμία αποτελείται από τρία ανεξάρτητα πειράματα. Οι πειραματικές αυτές ρυθμίσεις αποτελούνται από τα τρία ακόλουθα ζεύγη: έλεγχος κατά 10

nM πρεδνιζολόνη (οριζόμενη ως 0vs1), 10 nM πρεδνιζολόνη κατά 700 μM πρεδνιζολόνης (οριζόμενη ως 1vs3), έλεγχος κατά 700 μM πρεδνιζολόνη (ορισμένη ως 0vs3). Αυτό είναι ένα πειραματικό σχέδιο «απλού βρόχου», λαμβάνοντας υπόψη όλους τους πιθανούς συνδυασμούς μεταξύ δειγμάτων, όπως περιεγράφηκε προηγουμένως. Τα ακατέργαστα σύνολα δεδομένων πάρθηκαν από το Omnibus γονιδιακής έκφρασης (GEO) του NCBI, και έχουν πρόσβαση μέσω του αριθμού πρόσβασης της σειράς GEO [GEO: GSE28154]. Από τα στοιχεία αυτά χρησιμοποιήθηκαν 600 γονίδια για το πείραμα που επεξεργαζόμαστε (2).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 - ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΩΝ ΣΤΟΝ ΚΥΒΟ ΜΑΣ

Σκοπός της εργασίας είναι η ανάλυση των δεδομένων από τις μικροσυστοιχίες cDNA (Κεφάλαιο 7), που αφορούν τα χρωμοσώματα, τα γονίδια και τα δείγματα. Για τον λόγο αυτό επιλέξαμε την μέθοδο *ανάλυσης παλινδρόμησης* την οποία πραγματοποιήσαμε στους τρεις άξονες (G,S,C) του κύβου. Σε κάθε επανάληψη της μεθόδου παλινδρόμησης θα έχουμε δύο μεταβλητές, μια ανεξάρτητη (independent) που θα παραμένει ίδια και μια εξαρτώμενη (dependent) η οποία θα μεταβάλλεται σε κάθε σύγκριση. Η ύπαρξη μόνο δύο μεταβλητών μας βοηθάει στο να επιλέξουμε την πιο απλή μέθοδο παλινδρόμησης, την *απλή γραμμική παλινδρόμηση*. Κάθε διάγραμμα που προκύπτει από τις δύο μεταβλητές, σε ένα σύστημα ορθογώνιων αξόνων, θα μας δίνει μια διασπορά των σημείων που αντιστοιχούν στις μεταβλητές που εξετάζουμε, το αντίστοιχο *διάγραμμα διασποράς*. Από το διάγραμμα αυτό λαμβάνουμε χρήσιμες πληροφορίες για κάθε ζεύγος μεταβλητών που εξετάζουμε. Η ικανοποιητικότερη προσέγγιση που μπορούμε να έχουμε ως αποτέλεσμα από τα διαγράμματα διασποράς είναι μία απλή ευθεία με συντελεστή συσχέτισης R^2 όσο το δυνατόν πιο κοντά στην τιμή 1 (Εικόνα 20).



Εικόνα 20. Διάγραμμα διασποράς για μια ανεξάρτητη μεταβλητή x και μια εξαρτώμενη y .

8.1. ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΑΞΟΝΑ ΤΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

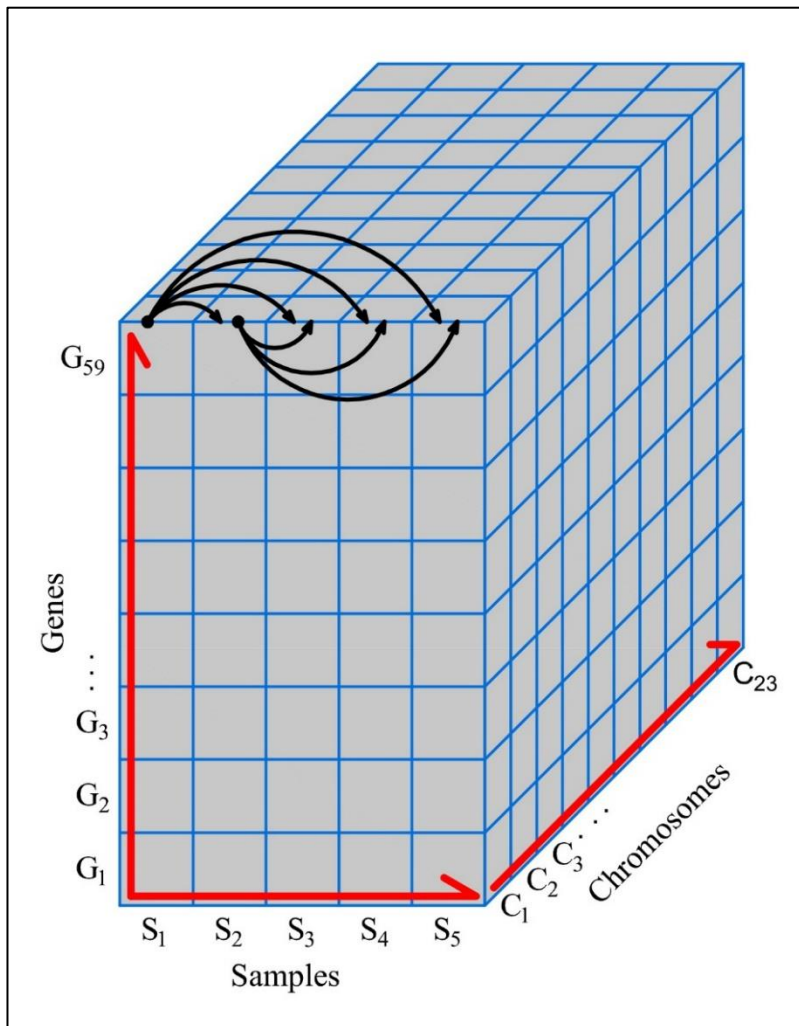
Στην συγκεκριμένη περίπτωση θα μελετήσουμε αναλυτικότερα τις παλινδρομήσεις στον άξονα των δειγμάτων. Αρχικά πραγματοποιούμε 5 τομές στον άξονα των δειγμάτων, όσα είναι και τα δείγματα στον ήδη υπάρχοντα κύβο μας (S_1, S_2, S_3, S_4, S_5). Όπως αναφέραμε και πρωτύτερα (Ενότητα 1.5) στις τομές του κύβου στον άξονα των δειγμάτων, η τομή αυτή συμπεριλαμβάνει όλα τα στοιχεία των γονιδίων (G) και των χρωμοσωμάτων (C) για κάθε δείγμα ξεχωριστά. Οι παλινδρομήσεις σε αυτόν τον άξονα θα είναι 10 αφού τα δείγματά μας είναι 5. Η διαδικασία αυτή της παλινδρόμησης στα δείγματα, θα επαναληφθεί μία φορά ως προς τον άξονα των χρωμοσωμάτων, από το πρώτο χρωμόσωμα (C_1) και φτάνοντας στο τελευταίο (C_{23}) και μία φορά ως προς τον άξονα των γονιδίων, από το πρώτο γονίδιο (G_1) έως το τελευταίο (G_{59}).

Όπως παρατηρούμε και στην (Εικόνα 21) το δείγμα S_1 εξετάζει την σχέση του με τα υπόλοιπα δείγματα S_2, S_3, S_4, S_5 . Αντίστοιχα το δείγμα S_2 εξετάζει την σχέση του με τα δείγματα S_3, S_4, S_5 , στην συνέχεια το δείγμα S_3 εξετάζει την σχέση του με τα δείγματα S_4, S_5 και τέλος το δείγμα S_4 την σχέση του με το S_5 . Το τελευταίο στοιχείο δεν μπορεί να κάνει κάποια είδους συσχέτισης, διότι δεν υπάρχει κάποιο δείγμα με το οποίο να μην έχει ελεγχθεί πρωτύτερα.

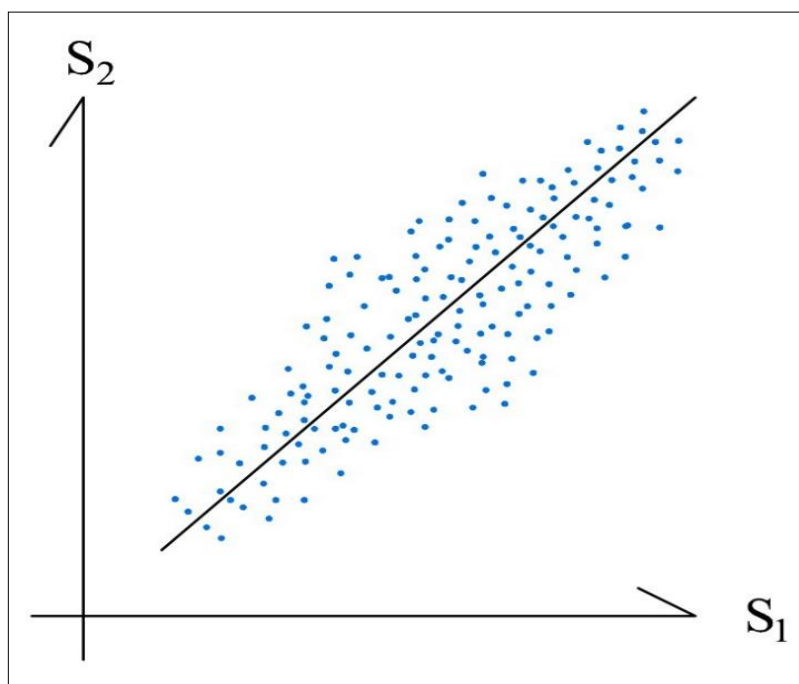
Κάθε φορά που ένα δείγμα εξετάζει την σχέση του με όλα τα υπόλοιπα, προκύπτουν ζευγάρια δειγμάτων στα οποία εφαρμόζουμε την απλή μέθοδο παλινδρόμησης. Για παράδειγμα, στην περίπτωση που το δείγμα S_1 εξετάζει μέσω της παλινδρόμησης την σχέση του με όλα τα άλλα δείγματα, έχουμε το S_1 ως ανεξάρτητη μεταβλητή και όλα τα υπόλοιπα ως εξαρτώμενες μεταβλητές από αυτό. Στην κάθε έρευνα συσχέτισης μεταξύ δύο δειγμάτων S_i και S_j παίρνουμε ένα διάγραμμα διασποράς. Από κάθε διάγραμμα διασποράς περιμένουμε τα σχετικά δεδομένα που μας δίνει για το κάθε ζεύγος, να ταιριάζουν σε κάποιο γνωστό είδος συνάρτησης και μετά να καθορίσουμε το είδος της συνάρτησης που μοντελοποιεί τα συγκεκριμένα δεδομένα. Το βέλτιστο αποτέλεσμα για την επιλογή μιας συνάρτησης από διάγραμμα διασποράς, είναι όλα τα νέφος των σημείων να παρουσιάζουν μια απλή ευθεία της μορφής: $f(\hat{S}_2, \hat{S}_2) = a\hat{x} + b$ (Εικόνα 22).

Η διαδικασία αυτή θα επαναληφθεί 23 φορές για τον άξονα των χρωμοσωμάτων και 59 φορές για τον άξονα των γονιδίων για να πετύχουμε όλους τους πιθανούς συνδυασμούς των αξόνων x,y,z. Σύνολο θα έχουμε 10 διαγράμματα για κάθε χρωμόσωμα, άρα 230 διαγράμματα διασποράς της παλινδρόμησης των δειγμάτων ως προς τα χρωμοσώματα και 590 διαγράμματα διασποράς της παλινδρόμησης των δειγμάτων ως προς τα γονίδια. Με την

βοήθεια του Matlab θα ξεχωρίσουμε μόνο εκείνα τα διαγράμματα διασποράς τα οποία ταιριάζουν σε κάποια γνωστή χαρακτηριστική εξίσωση.



Εικόνα 21. Παλινδρόμηση κατά των άξονα των δειγμάτων S_n .



Εικόνα 22. Διάγραμμα διασποράς δειγμάτων S_1 και S_2 .

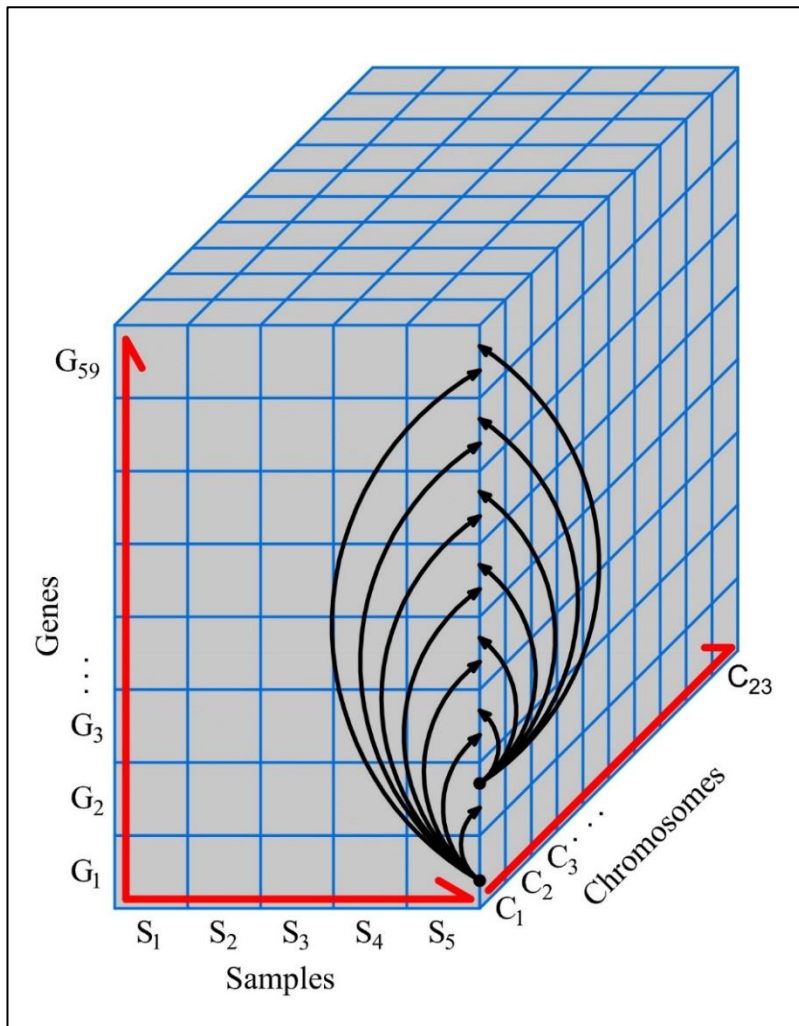
8.2. ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΑΞΟΝΑ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ

Στην δεύτερη τομή του κύβου μας θα μελετήσουμε την απλή μέθοδο παλινδρόμησης στον άξονα των γονιδίων. Στην περίπτωση αυτή θα πραγματοποιηθούν 59 τομές στον άξονα των γονιδίων όσα είναι και τα γονιδια στον τρισδιάστατο κύβο μας ($G_1, G_2, G_3, \dots, G_{58}, G_{59}$). Η συγκεκριμένη τομή συμπεριλαμβάνει όλα τα στοιχεία των δειγμάτων (S) και των χρωμοσωμάτων (C) για κάθε γονίδιο ξεχωριστά. Οι παλινδρομήσεις σε αυτόν τον άξονα θα είναι 1711 αφού τα γονιδια μας είναι 59. Η διαδικασία αυτή της παλινδρόμησης στα γονιδια, θα επαναληφθεί μία φορά ως προς τον άξονα των δειγμάτων, από το πρώτο δείγμα (S_1) και φτάνοντας στο τελευταίο (S_5) και μία φορά ως προς τον άξονα των χρωμοσωμάτων, από το πρώτο χρωμόσωμα (C_1) έως το τελευταίο (C_{23}).

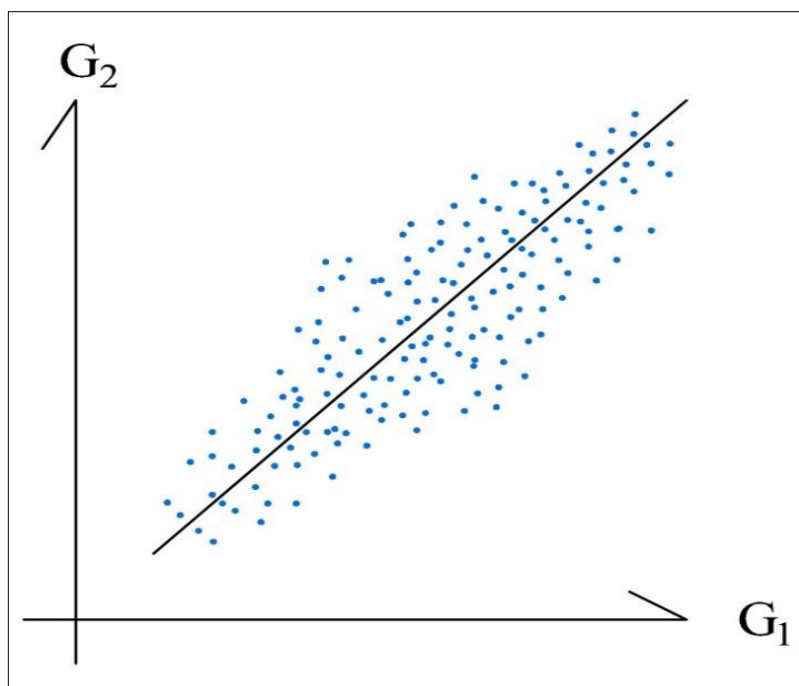
Όπως παρατηρούμε και στην (**Εικόνα 23**) το γονίδιο G_1 εξετάζει την σχέση του με τα υπόλοιπα γονιδια $G_2, G_3, G_4, \dots, G_{58}, G_{59}$ (το γονίδιο G_1 θεωρείται μη εξαρτώμενο). Αντίστοιχα το γονίδιο G_2 εξετάζει την σχέση του με τα γονιδια $G_3, G_4, G_5, \dots, G_{58}, G_{59}$ (το γονίδιο G_2 θεωρείται μη εξαρτώμενο). Τελευταία συσχέτιση θα είναι το γονίδιο G_{58} το οποίο θα εξετάσει την σχέση του με το γονίδιο G_{59} . Το στοιχείο G_{59} δεν μπορεί να κάνει κάποια είδους συσχέτιση, διότι δεν υπάρχει κάποιο γονίδιο με το οποίο να μην έχει ελεγχθεί όπως αναφέραμε και στην προηγούμενη τομή.

Σε κάθε έλεγχο συσχέτισης μεταξύ δύο μεταβλητών που στην περίπτωση αυτή θα είναι πάντα ένα ζεύγος γονιδίων (G_i και G_j), θα παίρνουμε ως αποτέλεσμα ένα διάγραμμα διασποράς που θα περιέχει όλες τις πληροφορίες που χρειαζόμαστε. Σε κάθε διάγραμμα θα έχουμε ένα γονίδιο G_1 το οποίο θα είναι στον άξονα των x ως ανεξάρτητη μεταβλητή και ένα γονίδιο G_2, G_3, \dots, G_{59} όπου θα είναι οι εξαρτώμενες μεταβλητές στον άξονα των y . Στόχος μας είναι τα στοιχεία στα διαγράμματα διασποράς να περιγράφουν μια γνωστή συνάρτηση και να έχουμε ως βέλτιστο αποτέλεσμα μια απλή ευθεία της μορφής: $f(\hat{G}_1, \hat{G}_2) = a\hat{x} + b$ (**Εικόνα 24**).

Η διαδικασία αυτή θα επαναληφθεί 23 φορές για τον άξονα των χρωμοσωμάτων και 5 φορές για τον άξονα των δειγμάτων για να πετύχουμε όλους τους πιθανούς συνδυασμούς των αξόνων x, y, z . Στην τομή αυτή θα έχουμε 1711 διαγράμματα διασποράς για κάθε χρωμόσωμα και άλλα 1711 για κάθε δείγμα. Με την βοήθεια του Matlab θα ξεχωρίσουμε μόνο εκείνα τα διαγράμματα διασποράς τα οποία ταιριάζουν σε κάποια γνωστή χαρακτηριστική εξίσωση.



Εικόνα 23. Παλινδρόμηση κατά των άξονα των γονιδίων G_n .



Εικόνα 24. Διάγραμμα διασποράς γονιδίων G_1 και G_2 .

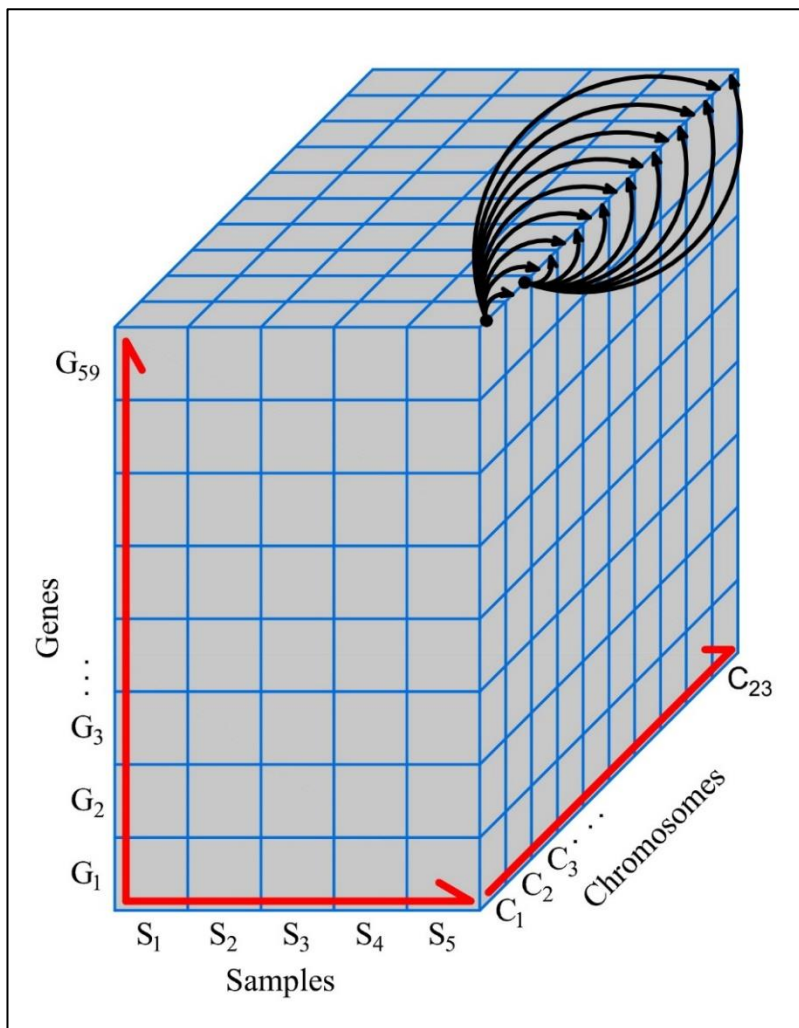
8.3. ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΑΞΟΝΑ ΤΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ

Στην τρίτη τομή του κύβου μας θα μελετήσουμε την απλή μέθοδο παλινδρόμησης στον άξονα των χρωμοσωμάτων. Στην περίπτωση αυτή θα πραγματοποιηθούν 23 τομές στον άξονα των χρωμοσωμάτων όσα είναι και τα χρωμοσώματα στον τρισδιάστατο κύβο μας ($C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, \dots, C_{22}, C_X$). Η συγκεκριμένη τομή συμπεριλαμβάνει όλα τα στοιχεία των δειγμάτων (S) και των γονιδίων (G) για κάθε χρωμόσωμα ξεχωριστά. Οι παλινδρομήσεις σε αυτόν τον άξονα θα είναι 253 αφού τα γονίδια μας είναι 23. Η διαδικασία αυτή της παλινδρόμησης στα χρωμοσώματα, θα επαναληφθεί μία φορά ως προς τον άξονα των δειγμάτων, από το πρώτο δείγμα (S_1) και φτάνοντας στο τελευταίο (S_5) και μία φορά ως προς τον άξονα των γονιδίων, από το πρώτο γονίδιο (G_1) έως το τελευταίο (G_{23}).

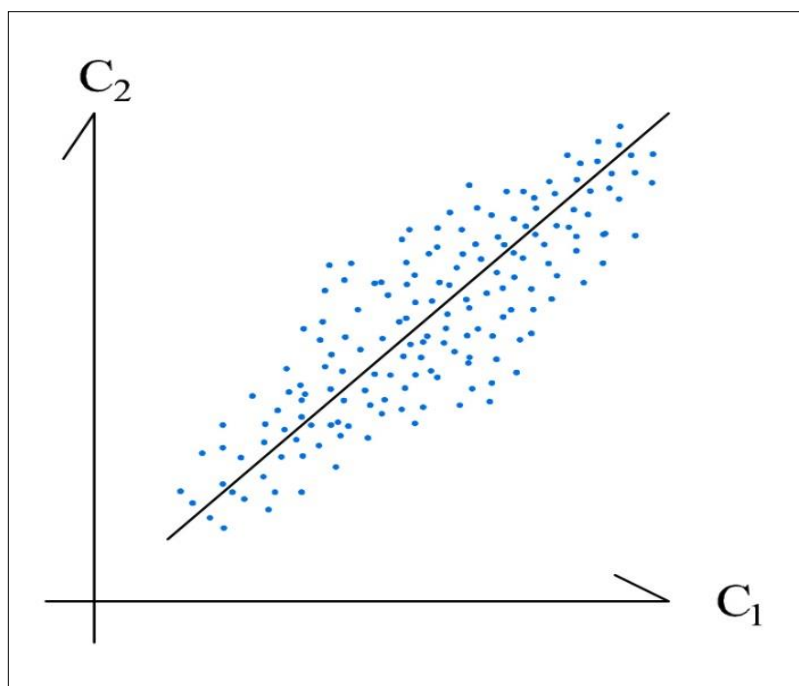
Όπως παρατηρούμε και στην **(Εικόνα 25)** το χρωμόσωμα C_1 εξετάζει την σχέση του με τα χρωμοσώματα $C_2, C_3, \dots, C_{22}, C_X$. Αντίστοιχα το χρωμόσωμα C_2 εξετάζει την σχέση του με τα $C_3, C_4, C_5, \dots, C_{22}, C_X$. Τελευταία συσχέτιση θα είναι το χρωμόσωμα C_{22} το οποίο θα εξετάσει την σχέση του με το γονίδιο χρωμόσωμα C_X . Το στοιχείο C_X δεν μπορεί να κάνει κάποια είδους συσχέτιση, διότι δεν υπάρχει κάποιο χρωμόσωμα με το οποίο να μην έχει ελεγχθεί. Η διαδικασία αυτή θα επαναληφθεί 5 φορές για όλα τα δείγματα και άλλες 59 φορές για όλα τα γονίδια.

Σε κάθε έλεγχο συσχέτισης μεταξύ δύο μεταβλητών που στην περίπτωση αυτή θα είναι πάντα ένα ζεύγος χρωμοσωμάτων (S_i και S_j), θα λαμβάνουμε ως αποτέλεσμα ένα διάγραμμα διασποράς που θα περιέχει όλες τις πληροφορίες που χρειαζόμαστε. Σε κάθε διάγραμμα θα έχουμε ένα χρωμόσωμα C_1 το οποίο θα είναι στον άξονα των x ως ανεξάρτητη μεταβλητή και ένα χρωμόσωμα $C_2, C_3, \dots, C_{22}, C_X$ όπου θα είναι οι εξαρτώμενες μεταβλητές στον άξονα των y . Στόχος μας είναι τα στοιχεία στα διαγράμματα διασποράς να περιγράφουν μια γνωστή συνάρτηση και να έχουμε ως βέλτιστο αποτέλεσμα μια απλή ευθεία της μορφής: $f(\hat{C}_1, \hat{C}_2) = a\hat{x} + b$ **(Εικόνα 26)**.

Η διαδικασία αυτή θα επαναληφθεί 59 φορές για τον άξονα των γονιδίων και 5 φορές για τον άξονα των δειγμάτων για να πετύχουμε όλους τους πιθανούς συνδυασμούς των αξόνων x, y, z . Στην τομή αυτή θα έχουμε 253 διαγράμματα διασποράς για κάθε χρωμόσωμα και άλλα 253 για κάθε δείγμα. Με την βοήθεια του Matlab θα ξεχωρίσουμε μόνο εκείνα τα διαγράμματα διασποράς τα οποία ταιριάζουν σε κάποια γνωστή χαρακτηριστική εξίσωση.

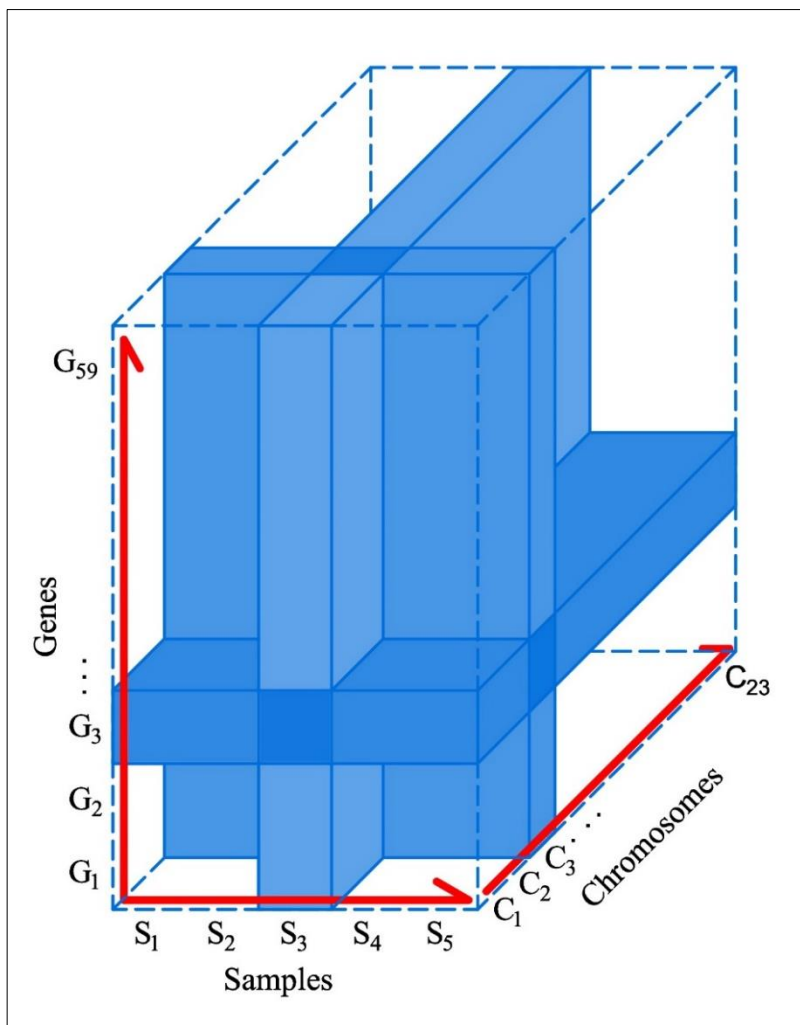


Εικόνα 25. Παλινδρόμηση κατά των άξονα των χρωμοσωμάτων C_n .



Εικόνα 26. Διάγραμμα διασποράς δειγμάτων C_1 και C_2 .

Στην παρακάτω εικόνα (**Εικόνα 27**) διακρίνουμε συγχρόνως και τις τρεις τομές της τρισδιάστατης δομής του κύβου ως προς τους άξονες της.



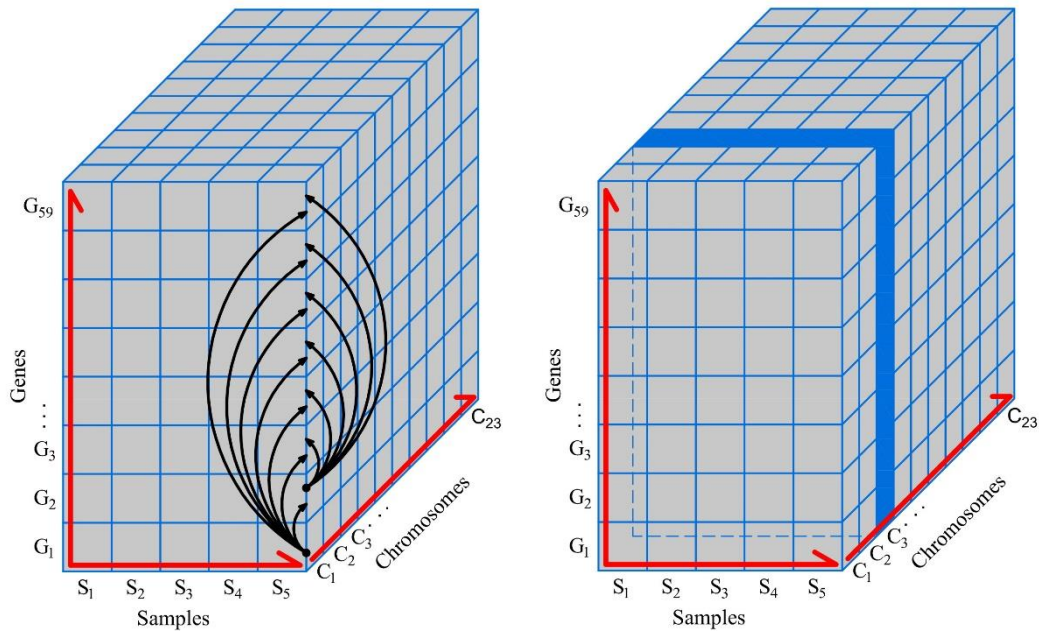
Εικόνα 27. Τρισδιάστατη απεικόνιση των τριών τομών, κατά τα γονίδια (G), κατά τα δείγματα (S), κατά τα χρωμοσώματα (C).

ΜΕΡΟΣ ΙΙΙ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9-ΠΡΩΤΗ ΤΟΜΗ

9.1.ΕΙΚΟΝΕΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΤΟΜΕΣ ΣΤΟΝ ΑΞΟΝΑ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ



Εικόνα 28. Παλινδρόμηση στον άξονα των γονιδίων G_n ως προς τα χρωμοσώματα.

Από τις παλινδρομήσεις στον άξονα των γονιδίων ως προς τα χρωμοσώματα, με κριτήριο επιλογής τον συντελεστή συσχέτισης R^2 , θεωρήθηκαν ως οι πιο σημαντικές οι παρακάτω:

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 1

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 1. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο HMGCL vs PTPRF με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99576$. (Εικόνα 30A). Γονίδιο HMGCL vs SELL με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99609$ (Εικόνα 29B). . Γονίδιο DFFA vs LAMCI με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99678$ (Εικόνα 29C). Γονίδιο FGR vs GSTM4 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99796$ (Εικόνα 29D). Γονίδιο TRAF5 vs AMPD2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99659$ (Εικόνα 29E). Γονίδιο AMPD2 vs DPYD με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99759$ (Εικόνα 29F). Γονίδιο CENPF vs GNAI3 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9958$ (Εικόνα 29G). Γονίδιο CENPF vs IL24 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99716$ (Εικόνα 29H). Γονίδιο CYR61 vs GTF2B με συντελεστή συσχέτισης

$R^2=0.99534$ (**Εικόνα 29I**). Γονίδιο RP11-265F14.1 vs HDGF με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99933$ (**Εικόνα 29J**). Γονίδιο GTF2B vs GBPI με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99518$ (**Εικόνα 29K**). Γονίδιο GNAI3 vs IL24 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99917$. (**Εικόνα 29L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 2

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 2. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο CD8B vs SEPT2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98909$ (**Εικόνα 30A**). Γονίδιο CD8B vs SUMO1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99111$ (**Εικόνα 30B**). Γονίδιο XRCC5 vs ODC1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.986$ (**Εικόνα 30C**). Γονίδιο XRCC5 vs STK25 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99613$ (**Εικόνα 30D**). Γονίδιο XRCC5 vs STAT4 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98552$ (**Εικόνα 30E**). Γονίδιο IGFBP2 vs STK25 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9859$ (**Εικόνα 30F**). Γονίδιο IGFBP2 vs FBXO11 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98806$ (**Εικόνα 30G**). Γονίδιο ILI8RI vs ODC1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99336$ (**Εικόνα 30H**). Γονίδιο ILI8RI vs SDC1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99854$ (**Εικόνα 30I**). Γονίδιο SEPT2 vs SUMO1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99882$ (**Εικόνα 30J**). Γονίδιο ODC1 vs STK25 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98888$ (**Εικόνα 30K**). Γονίδιο ODC1 vs SDC1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99529$ (**Εικόνα 30L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 3

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 3. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο CD86 vs CXCR6 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99067$ (**Εικόνα 31A**). Γονίδιο CXCR6 vs CFIT με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99005$ (**Εικόνα 31B**). Γονίδιο ATR vs DNASE1L3 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9912$ (**Εικόνα 31C**). Γονίδιο ATR vs ITGB5 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98604$ (**Εικόνα 31D**). Γονίδιο ATR vs XPC με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98931$ (**Εικόνα 31E**). Γονίδιο CHL1 vs GLB1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98662$ (**Εικόνα 31F**). Γονίδιο DNASE1L3 vs ITGB5 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98856$ (**Εικόνα 31G**). Γονίδιο DNASE1L3 vs XPC με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99412$ (**Εικόνα 31H**). Γονίδιο GSK3B vs ITGB5 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98688$ (**Εικόνα 31I**). Γονίδιο MYD88 vs PA2G4PA με συντελεστή συσχέτισης

$R^2=0.99166$ (**Εικόνα 31J**). Γονίδιο PDCD10 vs UMPS με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9904$ (**Εικόνα 31K**). Γονίδιο RHOA vs UBA7 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99686$. (**Εικόνα 31L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 4

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 4. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο GRSF1 vs SOD3 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99695$ (**Εικόνα 32A**). Γονίδιο SH3BP2 vs IL15 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97478$ (**Εικόνα 32B**). Γονίδιο SH3BP2 vs SOD3 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97982$ (**Εικόνα 32C**). Γονίδιο FGFR3 vs IL8 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99714$ (**Εικόνα 32D**). Γονίδιο GYPB vs NFkB1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98192$ (**Εικόνα 32E**). Γονίδιο IL15 vs PPBP με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.96787$ (**Εικόνα 32F**). Γονίδιο IL15 vs SOD3 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98701$ (**Εικόνα 32G**). Γονίδιο MGST2 vs CXCL13 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99192$ (**Εικόνα 32H**). Γονίδιο CXCL9 vs PPBP με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9666$ (**Εικόνα 32I**). Γονίδιο PPBP vs SOD3 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97117$ (**Εικόνα 32J**). Γονίδιο PDGFRA vs RHOH με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99242$ (**Εικόνα 32K**). Γονίδιο CXCL9 vs SOD3 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.96585$ (**Εικόνα 32L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 5

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 5. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο GRK6 vs HMMR με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98046$ (**Εικόνα 33A**) Γονίδιο GRK6 vs CDH6 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99035$ (**Εικόνα 33B**). Γονίδιο GRK6 vs LNPEP με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99859$ (**Εικόνα 33C**). Γονίδιο NR3C1 vs HBEGF με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98911$ (**Εικόνα 33D**). Γονίδιο BHMT vs CHD1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9897$ (**Εικόνα 33E**). Γονίδιο BHMT vs MSH3 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97872$ (**Εικόνα 33F**). Γονίδιο CDH18 vs FGFR4 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99389$ (**Εικόνα 33G**). Γονίδιο CDH18 vs LNPEP με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97623$ (**Εικόνα 33H**). Γονίδιο CDH18 vs MAN2A1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99504$ (**Εικόνα 33I**). Γονίδιο CDH18 vs THBSA με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98016$ (**Εικόνα 33J**). Γονίδιο CDH18 vs TGFBI με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98054$ (**Εικόνα 33K**). Γονίδιο CDH6 vs CHD1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97694$ (**Εικόνα**

33L).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 6

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 6. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο FYN vs ZNRD1ASP με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99466$ (**Εικόνα 34A**). Γονίδιο FYN vs TRIM26 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99131$ (**Εικόνα 34B**). Γονίδιο ZNRD1ASP vs GNL1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99915$ (**Εικόνα 34C**). Γονίδιο BMP6 vs THBS2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99229$ (**Εικόνα 34D**). Γονίδιο ZNRD1ASP vs TRIM26 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99315$ (**Εικόνα 34E**). Γονίδιο ZNRD1ASP vs MAP3K4 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99879$ (**Εικόνα 34F**). Γονίδιο CTGF vs MAP3K4 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99076$ (**Εικόνα 34G**). Γονίδιο GNL1 vs MAP3K4 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97886$ (**Εικόνα 34H**). Γονίδιο GNL1 vs TRIM26 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99076$ (**Εικόνα 34I**). Γονίδιο HDAC2 vs TPBG με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99504$ (**Εικόνα 34J**). Γονίδιο HLA-DPA1 vs SGK1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99693$ (**Εικόνα 34K**). Γονίδιο PLG vs SSR1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99597$ (**Εικόνα 33L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 7

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 7. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο LRRC17 vs INSIG1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98905$ (**Εικόνα 35A**). Γονίδιο ABCB1 vs EPHB4 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98422$ (**Εικόνα 35B**). Γονίδιο BCL7B vs IMPDH1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99847$ (**Εικόνα 35C**). Γονίδιο BCL7B vs PDGFA με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98295$ (**Εικόνα 35D**). Γονίδιο EPHB4 vs EGFR με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98472$ (**Εικόνα 35E**). Γονίδιο EPHB6 vs COL1A2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98826$ (**Εικόνα 35F**). Γονίδιο EPHB6 vs LAMB1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99688$ (**Εικόνα 35G**). Γονίδιο CDC2L5 vs COL1A2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98955$ (**Εικόνα 35H**). Γονίδιο CDC2L5 vs EGFR με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98127$ (**Εικόνα 35I**). Γονίδιο COL1A2 vs LAMB1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97996$ (**Εικόνα 35J**). Γονίδιο INSIG1 vs RAC1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9955$ (**Εικόνα 35K**). Γονίδιο PDGRA vs RAC1 με συντελεστή συσχέτισης

$R^2=0.99323$ (**Εικόνα 35L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 8

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 8. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο RBA2 vs STK3 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99915$ (**Εικόνα 36A**). Γονίδιο RAB2 vs TCEA1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.88147$ (**Εικόνα 36B**). Γονίδιο ADAM9 vs TCEA1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97159$ (**Εικόνα 36C**). Γονίδιο ANK1 vs NSMAF με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.90846$ (**Εικόνα 36D**). Γονίδιο BMP1 vs NSMAF με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.91277$ (**Εικόνα 36E**). Γονίδιο BMP1 vs PPP3CC με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98206$ (**Εικόνα 36F**). Γονίδιο CDH17 vs NSMAF με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.89556$ (**Εικόνα 36G**). Γονίδιο MCM4 vs YMHAZ με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98236$ (**Εικόνα 36H**). Γονίδιο NRG1 vs PLAT με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.85007$ (**Εικόνα 36I**). Γονίδιο NRG1 vs PRKDC με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.87293$ (**Εικόνα 36J**). Γονίδιο NSMAF vs PPP3CC με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.88202$ (**Εικόνα 36K**). Γονίδιο PLAT vs PRKDC με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.90805$ (**Εικόνα 36L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 9

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 9. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο FANCG vs FUBP3 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98684$ (**Εικόνα 37A**). Γονίδιο RAD23B vs TRAF2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98343$ (**Εικόνα 37B**). Γονίδιο RAD23B vs CTSL1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99897$ (**Εικόνα 37C**). Γονίδιο RAD23B vs NFIL3 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98934$ (**Εικόνα 37D**). Γονίδιο RAD23B vs OSTF1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97835$ (**Εικόνα 37E**). Γονίδιο TRAF2 vs CTSL1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98355$ (**Εικόνα 37F**). Γονίδιο BCKDHA vs NFIL3 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9781$ (**Εικόνα 37G**). Γονίδιο BCKDHA vs SEMA4D με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99642$ (**Εικόνα 37H**). Γονίδιο CTSL1 vs NFIL3 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98647$ (**Εικόνα 37I**). Γονίδιο DNAJC25-GNGIO vs PTCH1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98009$ (**Εικόνα 37J**). Γονίδιο NFIL3 vs OSTF1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.96241$ (**Εικόνα 37K**). Γονίδιο NFIL3 vs SEMA4D με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98954$ (**Εικόνα**

37L).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 10

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 10. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο BNIP3 vs CUL2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98795$ (**Εικόνα 38A**). Γονίδιο BNIP3 vs VIM με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9916$ (**Εικόνα 38B**). Γονίδιο ADD3 vs PRDX3 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99694$ (**Εικόνα 38C**). Γονίδιο ADD3 vs IFIT5 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99457$ (**Εικόνα 38D**). Γονίδιο ADD3 vs FAS με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98475$ (**Εικόνα 38E**). Γονίδιο CASP7 vs UROS με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.999371$ (**Εικόνα 38F**). Γονίδιο CUL2 vs VIM με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99378$ (**Εικόνα 38G**). Γονίδιο GSTO1 vs NFKB2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99616$ (**Εικόνα 38H**). Γονίδιο GDF10 vs FIT5 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97971$ (**Εικόνα 38I**). Γονίδιο NFKB2 vs UROS με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.993$ (**Εικόνα 38J**). Γονίδιο PRDX3 vs FAS με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99157$ (**Εικόνα 38K**). Γονίδιο STAM vs VIM με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98449$ (**Εικόνα 38L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 11

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 11. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο MADD vs CASP1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99936$ (**Εικόνα 39A**). Γονίδιο MADD vs MMP7 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99489$ (**Εικόνα 39B**). Γονίδιο MADD vs RRM1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9913$ (**Εικόνα 39C**). Γονίδιο UVRAG vs LDHA με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99157$ (**Εικόνα 39D**). Γονίδιο BDNF vs RRM1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99032$ (**Εικόνα 39E**). Γονίδιο CASP1 vs MMP7 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99402$ (**Εικόνα 39F**). Γονίδιο CASP1 vs RRM1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99536$ (**Εικόνα 39G**). Γονίδιο GSTP1 vs MMP13 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9985$ (**Εικόνα 39H**). Γονίδιο MMP3 vs OPCML με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99138$ (**Εικόνα 39I**). Γονίδιο MMP3 vs PAK1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99506$ (**Εικόνα 39J**). Γονίδιο MMP3 vs TYRL με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99133$ (**Εικόνα 39K**). Γονίδιο PAK1 vs TYRL με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99519$ (**Εικόνα 39L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 12

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 12. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο GPR19 vs NIACR2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99842$ (**Εικόνα 40A**). Γονίδιο GRIP1 vs EPS8 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99124$ (**Εικόνα 40B**). Γονίδιο ARHGDIB vs ACVRL1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.994$ (**Εικόνα 40C**). Γονίδιο CCND2 vs KRT5 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99778$ (**Εικόνα 40D**). Γονίδιο DYRK2 vs KRT18P19 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99444$ (**Εικόνα 40E**). Γονίδιο DYRK2 vs MLF2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99632$ (**Εικόνα 40F**). Γονίδιο DYRK4 vs VSAC0042412 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99785$ (**Εικόνα 40G**). Γονίδιο KRT18P19 vs MLF2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99522$ (**Εικόνα 40H**). Γονίδιο KRT18P19 vs VDR με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99635$ (**Εικόνα 40I**). Γονίδιο MMP19 vs MDM2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99293$ (**Εικόνα 40J**). Γονίδιο PRKAG1 vs NIACR2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9997$ (**Εικόνα 40K**). Γονίδιο TXNRD1 vs TUBA1A με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99936$ (**Εικόνα 40L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 13

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 13. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο DNAJCIS vs DLEU1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99634$ (**Εικόνα 41A**). Γονίδιο DNAJCIS vs FLT1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97389$ (**Εικόνα 41B**). Γονίδιο DNAJCIS vs TSC22D1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99407$ (**Εικόνα 41C**). Γονίδιο BRCA2 vs C13ORF18 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98492$ (**Εικόνα 41D**). Γονίδιο COL4A1 vs C13ORF18 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.96268$ (**Εικόνα 41E**). Γονίδιο DLEU1 vs FLT1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98735$ (**Εικόνα 41F**). Γονίδιο DLEU1 vs TSC22D1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99731$ (**Εικόνα 41G**). Γονίδιο FLT1 vs KPNA3 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.996633$ (**Εικόνα 41H**). Γονίδιο FLT1 vs TSC22D1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99162$ (**Εικόνα 41I**). Γονίδιο GAS6 vs C13ORF18 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97211$ (**Εικόνα 41J**). Γονίδιο GAS6 vs ING1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.94953$ (**Εικόνα 41K**). Γονίδιο POSTN vs TSC22D1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.96159$ (**Εικόνα 41L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 14

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 14. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο BMP4 vs CGRRF1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99453$ (**Εικόνα 42A**). Γονίδιο BMP4 vs GMFB με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99545$ (**Εικόνα 42B**). Γονίδιο BMP4 vs ARID4A με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99048$ (**Εικόνα 42C**). Γονίδιο CGRRF1 vs GMFB με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98055$ (**Εικόνα 42D**). Γονίδιο CGRRF1 vs ARID4A με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97439$ (**Εικόνα 42E**). Γονίδιο DLK1 vs PGF με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99133$ (**Εικόνα 42F**). Γονίδιο GMFB vs NFKBIA με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.96996$ (**Εικόνα 42G**). Γονίδιο GMFB vs ARID4A με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99786$ (**Εικόνα 42H**). Γονίδιο MMPI4 vs NP με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9637$ (**Εικόνα 42I**). Γονίδιο MMPI4 vs AKT1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97451$ (**Εικόνα 42J**). Γονίδιο NP vs PGF με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.92253$ (**Εικόνα 42K**). Γονίδιο TGFB3 vs FOS με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97453$ (**Εικόνα 42L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 15

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 15. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο BCL2A1 vs FGF7 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97835$ (**Εικόνα 43A**). Γονίδιο BCL2A1 vs IL16 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98887$ (**Εικόνα 43B**). Γονίδιο BCL2A1 vs NTRK3 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.96034$ (**Εικόνα 43C**). Γονίδιο CSK vs FGF7 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.95888$ (**Εικόνα 43D**). Γονίδιο CSK vs SPINT1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98056$ (**Εικόνα 43E**). Γονίδιο CSK vs COPS2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.96911$ (**Εικόνα 43F**). Γονίδιο FGF7 vs IL16 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97706$ (**Εικόνα 43G**). Γονίδιο FGF7 vs NTRK3 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.96883$ (**Εικόνα 43H**). Γονίδιο FGF7 vs SPINT1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.95361$ (**Εικόνα 43I**). Γονίδιο MAPK6 vs NEDD4 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98506$ (**Εικόνα 43J**). Γονίδιο NEDD4 vs TP53BP1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.95048$ (**Εικόνα 43K**). Γονίδιο COPS2 vs TP53BP1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97706$ (**Εικόνα 43L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 16

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 16. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που

παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο GSPT1 vs LONP2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.96162$ (**Εικόνα 44A**). Γονίδιο GSPT1 vs NUBP2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98985$ (**Εικόνα 44B**). Γονίδιο LITAF vs CDH3 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99057$ (**Εικόνα 44C**). Γονίδιο AP1G1 vs NME4 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98441$ (**Εικόνα 44D**). Γονίδιο AP1G1 vs PLK1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98931$ (**Εικόνα 44E**). Γονίδιο CDH1 vs PKMYT1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97773$ (**Εικόνα 44F**). Γονίδιο CDH1 vs RBBP6 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97766$ (**Εικόνα 44G**). Γονίδιο CAD11 vs MMP2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97074$ (**Εικόνα 44H**). Γονίδιο CAD11 vs NME4 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99165$ (**Εικόνα 44I**). Γονίδιο MMP2 vs NME4 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.964$ (**Εικόνα 44J**). Γονίδιο PKMYT1 vs RBBP6 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.96552$ (**Εικόνα 44K**). Γονίδιο NME4 vs PLK1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97932$ (**Εικόνα 44L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 17

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 17. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο AKAP1 vs ITGB4 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99505$ (**Εικόνα 45A**). Γονίδιο ABCC3 vs BIRC5 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98985$ (**Εικόνα 45B**). Γονίδιο ABCC3 vs NGFR με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99343$ (**Εικόνα 45C**). Γονίδιο ABCC3 vs PFN1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99653$ (**Εικόνα 45D**). Γονίδιο KRT20 vs STAT5B με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99592$ (**Εικόνα 45E**). Γονίδιο EVPL vs KRT13 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99817$ (**Εικόνα 45F**). Γονίδιο ITGB4 vs MAPK7 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99484$ (**Εικόνα 45G**). Γονίδιο ITGB4 vs TP53 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99607$ (**Εικόνα 45H**). Γονίδιο MAP2K6 vs TP53 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9973$ (**Εικόνα 45I**). Γονίδιο MAP3K14 vs PPM1D με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99725$ (**Εικόνα 45J**). Γονίδιο MAP3K14 vs STAT5B με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99666$ (**Εικόνα 45K**). Γονίδιο PPM1D vs STAT5B με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99552$ (**Εικόνα 45L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 18

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 18. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο BCL2 vs SERPINB2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98117$ (**Εικόνα 46A**). Γονίδιο BCL2 vs ZFP161 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98898$ (**Εικόνα 46B**). Γονίδιο CDH2 vs

PMAIP1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.95877$ (**Εικόνα 46C**). Γονίδιο MAPK4 vs NA με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98761$ (**Εικόνα 46D**). Γονίδιο MAPK4 vs PMAIP1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99261$ (**Εικόνα 46E**). Γονίδιο MAPK4 vs ZFP161 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.96693$ (**Εικόνα 46F**). Γονίδιο NA vs PMAIP1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.996523$ (**Εικόνα 46G**). Γονίδιο PMAIP1 vs ZFP161 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97293$ (**Εικόνα 46H**). Γονίδιο PTPN2 vs SERPINB2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9674$ (**Εικόνα 46I**). Γονίδιο PTPN2 vs YES1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.95774$ (**Εικόνα 46J**). Γονίδιο SERPINB2 vs YES1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9404$ (**Εικόνα 46K**). Γονίδιο SERPINB2 vs ZFP161 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.95195$ (**Εικόνα 46L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 19

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 19. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο AXL vs IRF3 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99186$ (**Εικόνα 47A**). Γονίδιο DNMT1 vs CDC34 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98679$ (**Εικόνα 47B**). Γονίδιο FOSB vs IFI30 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98906$ (**Εικόνα 47C**). Γονίδιο FOSB vs NKG7 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98799$ (**Εικόνα 47D**). Γονίδιο PRMT1 vs BCAT2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99543$ (**Εικόνα 47E**). Γονίδιο BCAT2 vs ERCC1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9866$ (**Εικόνα 47F**). Γονίδιο CEACAM1 vs CEACAM6 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99003$ (**Εικόνα 47G**). Γονίδιο ERCC1 vs FPR1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98167$ (**Εικόνα 47H**). Γονίδιο ERCC1 vs RELB με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98538$ (**Εικόνα 47I**). Γονίδιο FPR1 vs RELB με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99347$ (**Εικόνα 47J**). Γονίδιο IFI30 vs MAP2K2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98463$ (**Εικόνα 47K**). Γονίδιο IFI30 vs NKG7 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99399$ (**Εικόνα 47L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 20

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 20. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο CHGB vs HCK με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98792$ (**Εικόνα 48A**). Γονίδιο CHGB vs TOP1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.96698$ (**Εικόνα 48B**). Γονίδιο CHGB vs TFAP2C με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9728$ (**Εικόνα 48C**). Γονίδιο EDN3 vs GSS με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9932$ (**Εικόνα 48D**). Γονίδιο EDN3 vs JAG1 με συντελεστή

συσχέτισης $R^2=0.99671$ (**Εικόνα 48E**). Γονίδιο EDN3 vs MMP9 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97585$ (**Εικόνα 48F**). Γονίδιο EIF2S2 vs SDC4 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99345$ (**Εικόνα 48G**). Γονίδιο GSS vs JAG1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99133$ (**Εικόνα 48H**). Γονίδιο GSS vs MMP9 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9937$ (**Εικόνα 48I**). Γονίδιο HCK vs TFAP2C με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99671$ (**Εικόνα 48J**). Γονίδιο JAG1 vs MMP9 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9792$ (**Εικόνα 48K**). Γονίδιο STK4 vs MYBL2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9739$ (**Εικόνα 48L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 21

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 21. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο IFNAR1 vs MX1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99778$ (**Εικόνα 49A**). Γονίδιο IFNAR1 vs MX2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.89334$ (**Εικόνα 49B**). Γονίδιο IFNAR1 vs SOD1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.90321$ (**Εικόνα 49C**). Γονίδιο IFNGR2 vs SOD1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.987143$ (**Εικόνα 49D**). Γονίδιο MX1 vs MX2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.87314$ (**Εικόνα 49E**). Γονίδιο MX1 vs SOD1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.90636$ (**Εικόνα 49F**). Γονίδιο MX2 vs SOD1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.82019$ (**Εικόνα 49G**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 22

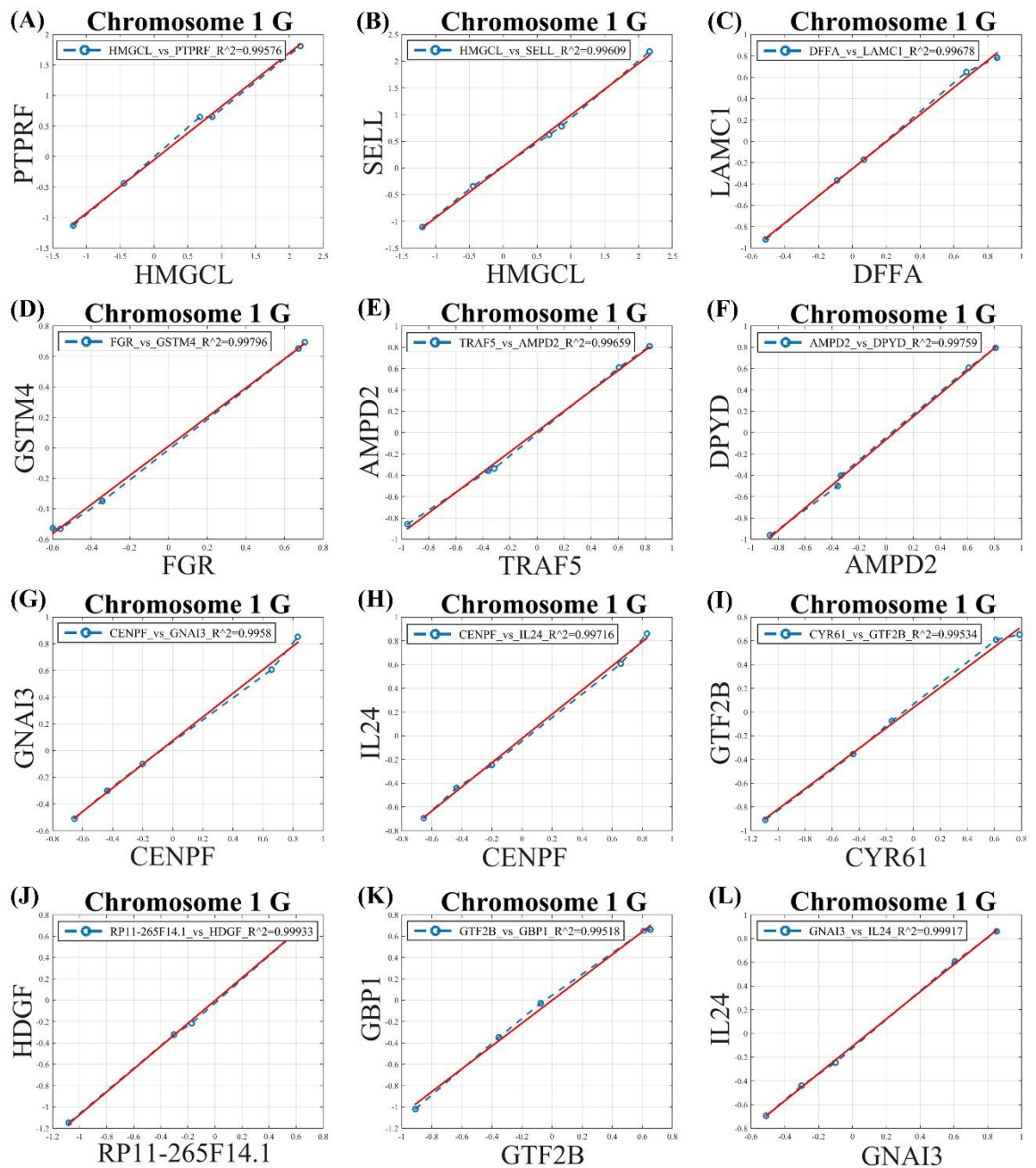
Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα 22. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Γονίδιο RAB36 vs DRG1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98733$ (**Εικόνα 50A**). Γονίδιο RAB36 vs PLA2G6 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.96446$ (**Εικόνα 50B**). Γονίδιο ADRBK2 vs GSTT1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98417$ (**Εικόνα 50C**). Γονίδιο DRG1 vs MFNG με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.95209$ (**Εικόνα 50D**). Γονίδιο DRG1 vs PLA2G6 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99366$ (**Εικόνα 50E**). Γονίδιο LIF vs XRCC6 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.96226$ (**Εικόνα 50F**). Γονίδιο LIF vs TIMP3 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.95297$ (**Εικόνα 50G**). Γονίδιο MFNG vs NF2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.93986$ (**Εικόνα 50H**). Γονίδιο MFNG vs PLA2G6 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9481$ (**Εικόνα 50I**). Γονίδιο NF2 vs PLA2G6 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.87564$ (**Εικόνα 50J**). Γονίδιο NF2 vs PRAME με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.96785$ (**Εικόνα 50K**). Γονίδιο XRCC6 vs TIMP3 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98317$ (**Εικόνα 50L**).

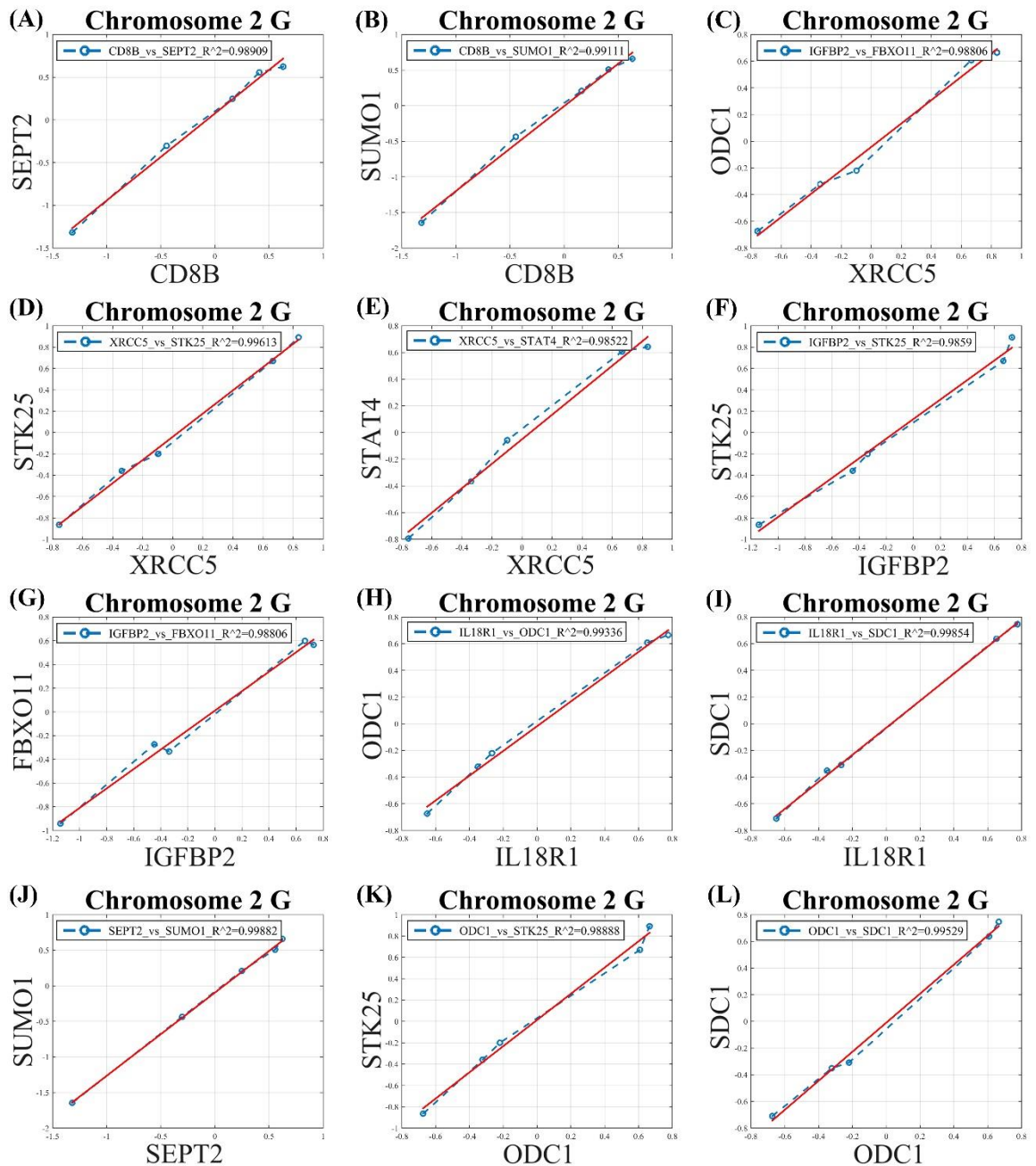
ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ Χ

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των γονιδίων για το χρωμόσωμα Χ. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

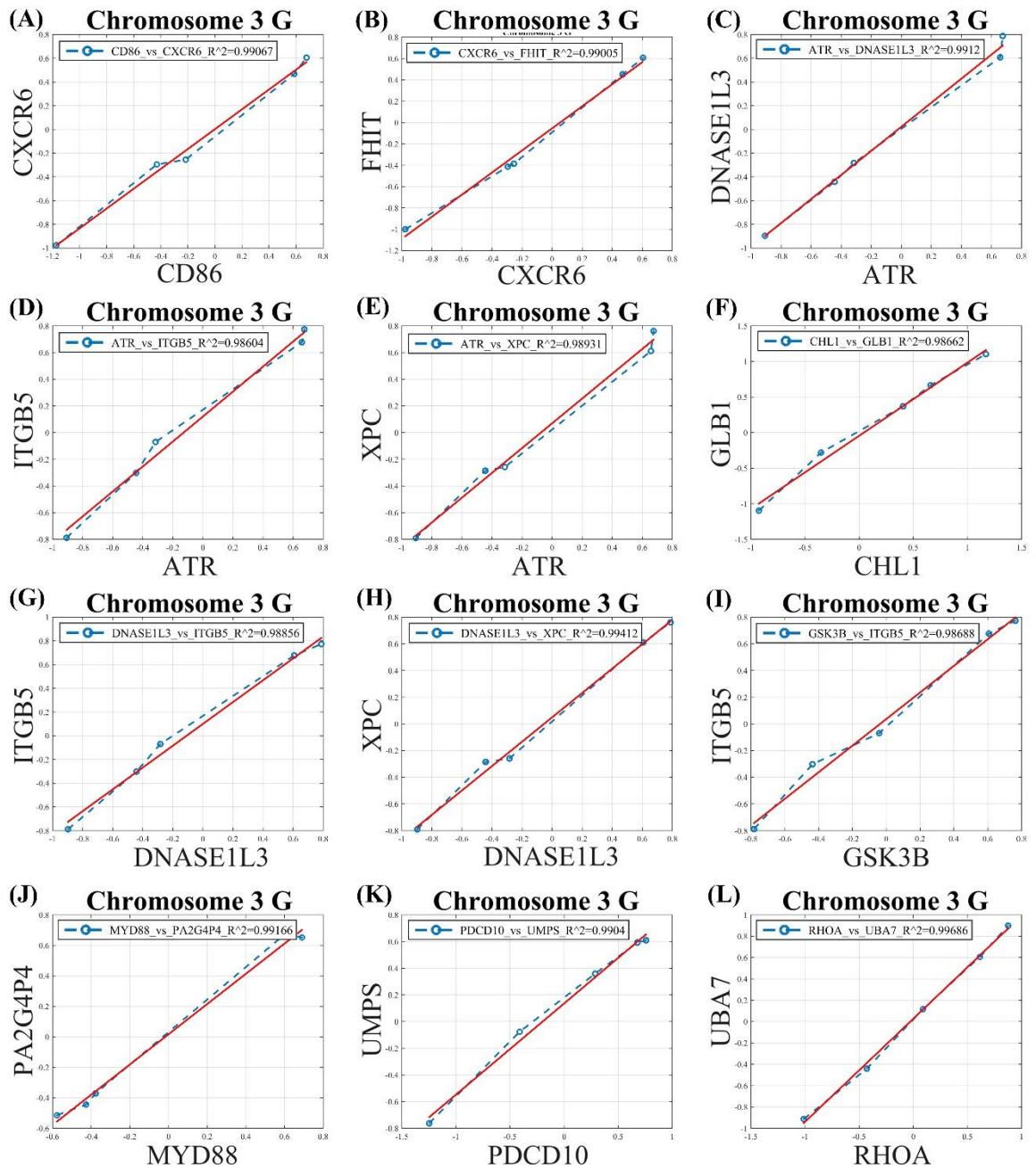
Γονίδιο RRAGB vs DMD με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.93397$ (**Εικόνα 51A**). Γονίδιο RRAGB vs PGK1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.93266$ (**Εικόνα 51B**). Γονίδιο RRAGB vs POLA1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.93404$ (**Εικόνα 51C**). Γονίδιο RRAGB vs SLC25A5 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.94737$ (**Εικόνα 51D**). Γονίδιο DNASE1L1 vs IL13RA2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.95622$ (**Εικόνα 51E**). Γονίδιο DNASE1L1 vs SLC25A5 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.94592$ (**Εικόνα 51F**). Γονίδιο DNASE1L1 vs USP9X με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9577$ (**Εικόνα 51G**). Γονίδιο DMD vs POLA1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9851$ (**Εικόνα 51H**). Γονίδιο DMD vs SLC25A5 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.93871$ (**Εικόνα 51I**). Γονίδιο IL13RA2 vs PGK1 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.92854$ (**Εικόνα 51J**). Γονίδιο IL13RA2 vs USP9X με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99698$ (**Εικόνα 51K**). Γονίδιο PGK1 vs USP9X με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.93973$ (**Εικόνα 51L**).



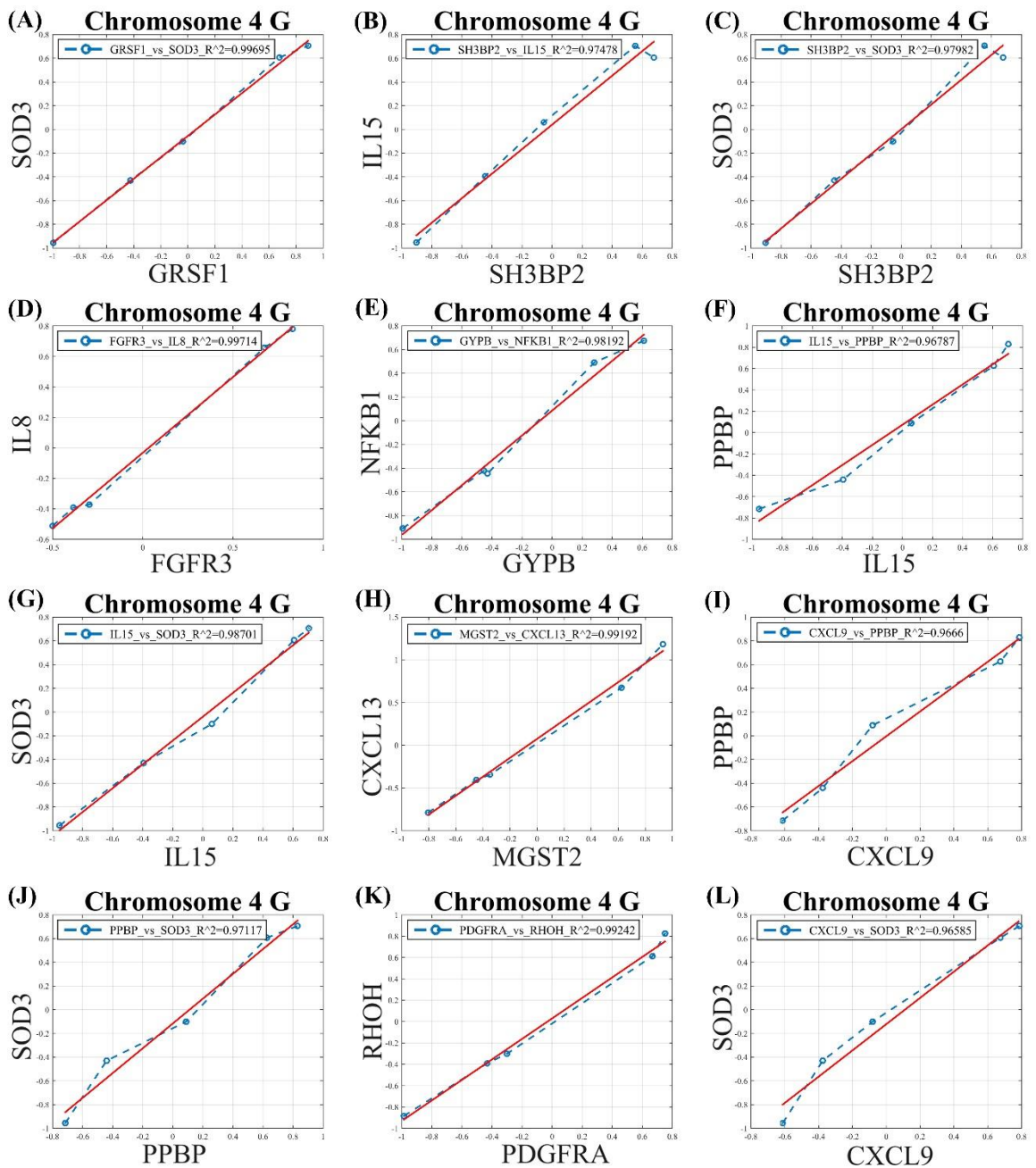
Εικόνα 29. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 1. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο HMGCL vs PTPRF ($R^2=0.99576$) (A). Γονίδιο HMGCL vs SELL ($R^2=0.99609$) (B). Γονίδιο DFFA vs LAMC1 ($R^2=0.99678$) (C). Γονίδιο FGR vs GSTM4 ($R^2=0.99796$) (D). Γονίδιο TRAF5 vs AMPD2 ($R^2=0.99659$) (E). Γονίδιο AMPD2 vs DPYD ($R^2=0.99759$) (F). Γονίδιο CENPF vs GNAI3 ($R^2=0.9958$) (G). Γονίδιο CENPF vs IL24 ($R^2=0.99716$) (H). Γονίδιο CYR61 vs GTF2B ($R^2=0.99534$) (I). Γονίδιο RP11-265F14.1 vs HDGF ($R^2=0.99933$) (J). Γονίδιο GTF2B vs GBPI ($R^2=0.99518$) (K). Γονίδιο GNAI3 vs IL24 ($R^2=0.99917$) (L).



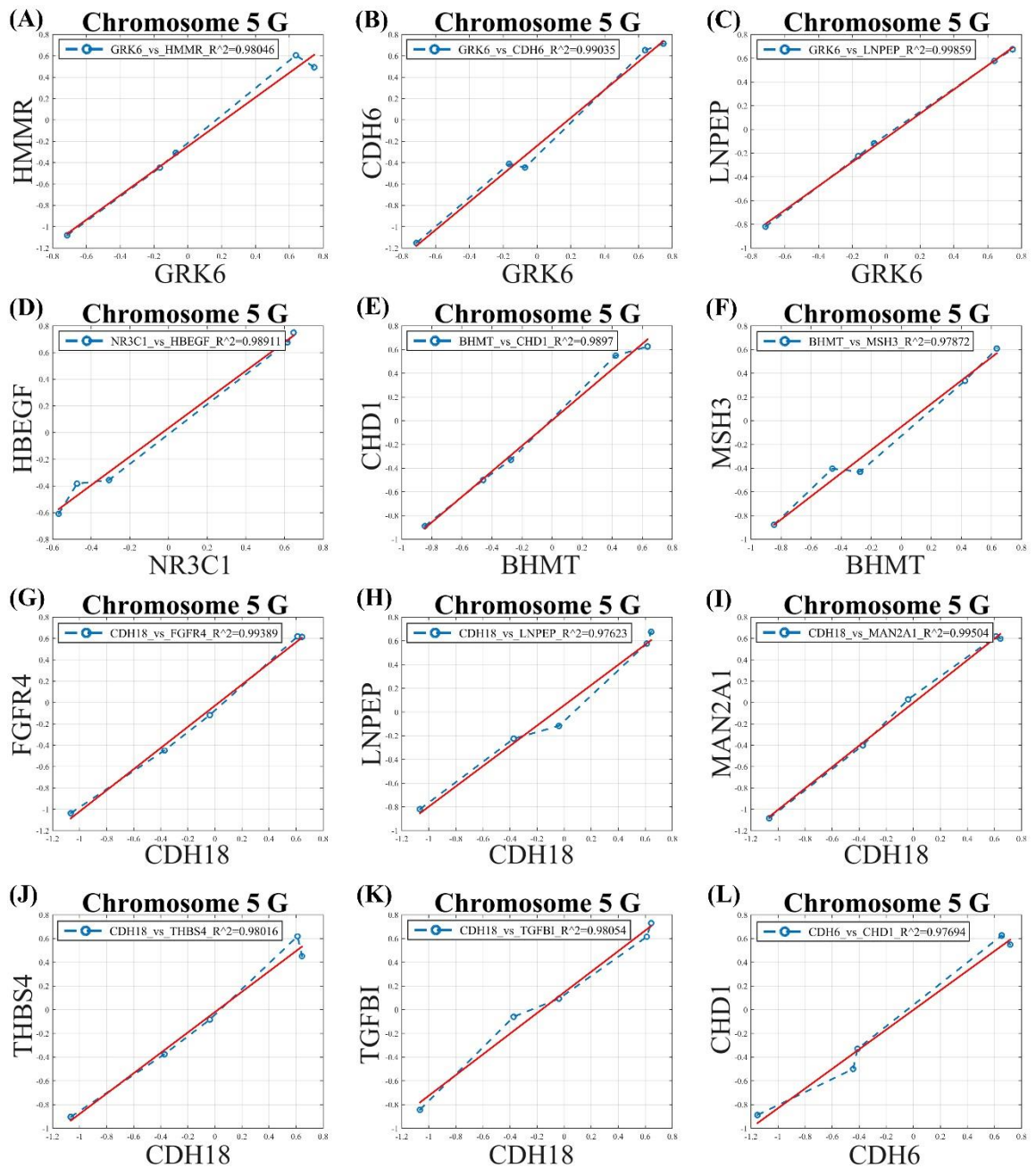
Εικόνα 30. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 2. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο CD8B vs SEPT2 ($R^2=0.98909$) (A). Γονίδιο CD8B vs SUMO1 ($R^2=0.99111$) (B). Γονίδιο XRCC5 vs ODC1 ($R^2=0.986$) (C). Γονίδιο XRCC5 vs STK25 ($R^2=0.99613$) (D). Γονίδιο XRCC5 vs STAT4 ($R^2=0.98522$) (E). Γονίδιο IGFBP2 vs STK25 ($R^2=0.9859$) (F). Γονίδιο IGFBP2 vs FBXO11 ($R^2=0.98806$) (G). Γονίδιο IL18R1 vs ODC1 ($R^2=0.99336$) (H). Γονίδιο IL18R1 vs SDC1 ($R^2=0.99854$) (I). Γονίδιο SEPT2 vs SUMO1 ($R^2=0.99882$) (J). Γονίδιο ODC1 vs STK25 ($R^2=0.98888$) (K). Γονίδιο ODC1 vs SDC1 ($R^2=0.99529$) (L).



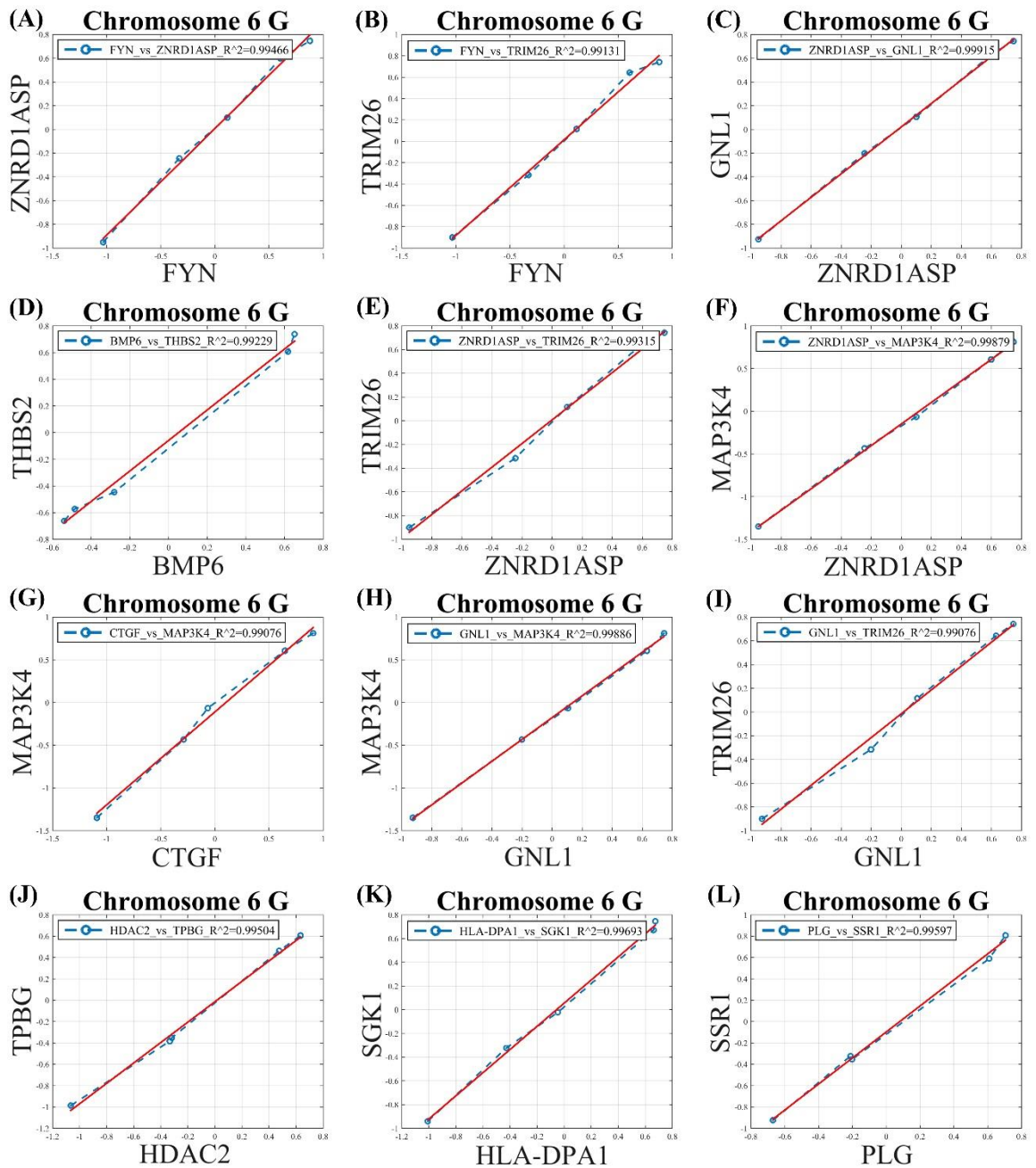
Εικόνα 31. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 3. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο CD86 vs CXCR6 ($R^2=0.99067$) (A). Γονίδιο CXCR6 vs FHIT ($R^2=0.99005$) (B). Γονίδιο ATR vs DNASE1L3 ($R^2=0.9912$) (C). Γονίδιο ATR vs ITGB5 ($R^2=0.98604$) (D). Γονίδιο ATR vs XPC ($R^2=0.98931$) (E). Γονίδιο CHL1 vs GLB1 ($R^2=0.98662$) (F). Γονίδιο DNASE1L3 vs ITGB5 ($R^2=0.98856$) (G). Γονίδιο DNASE1L3 vs XPC ($R^2=0.99412$) (H). Γονίδιο GSK3B vs ITGB5 ($R^2=0.98688$) (I). Γονίδιο MYD88 vs PA2G4PA ($R^2=0.99166$) (J). Γονίδιο PDCD10 vs UMPS ($R^2=0.9904$) (K). Γονίδιο RHOA vs UBA7 ($R^2=0.99686$) (L).



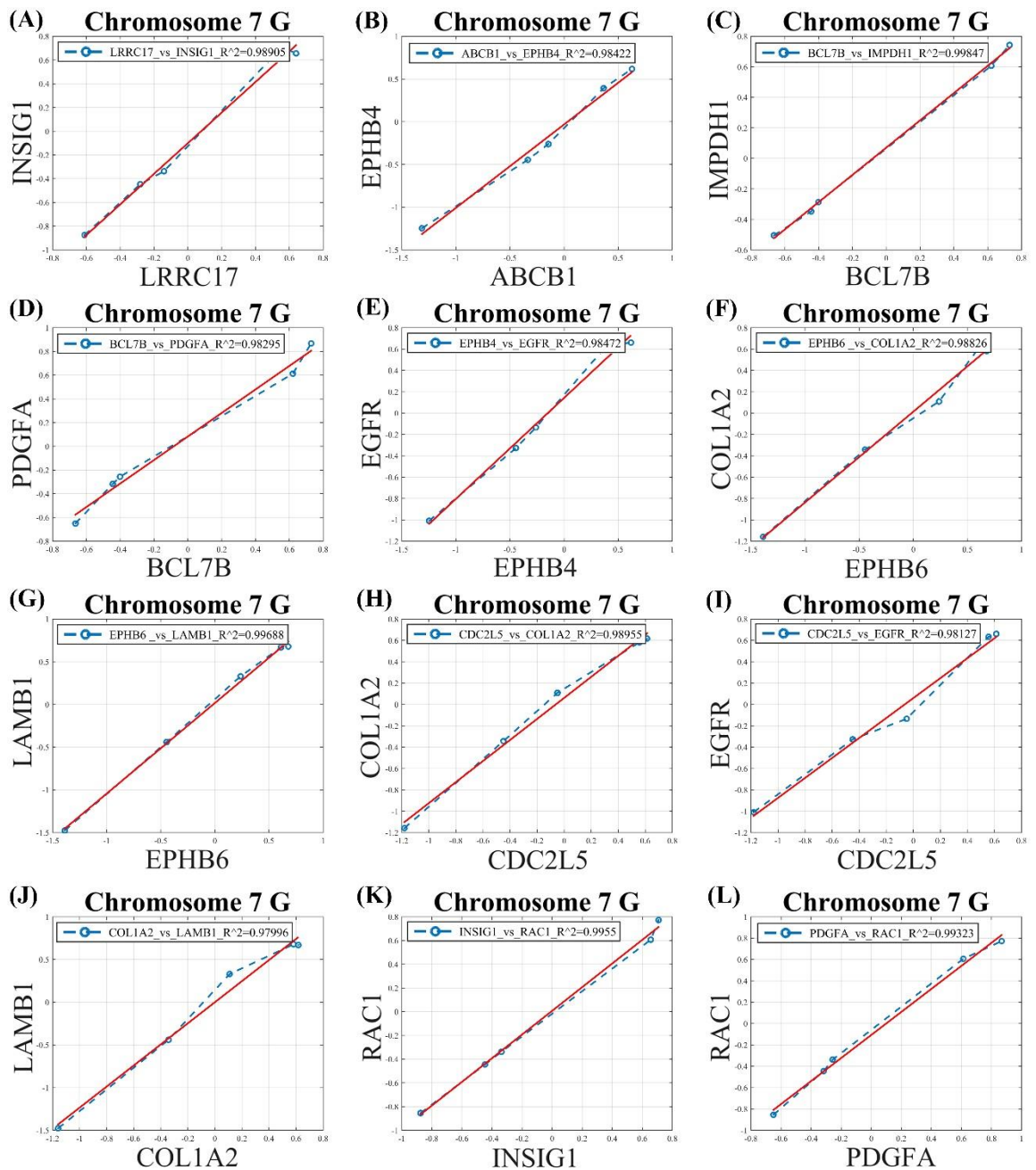
Εικόνα 32. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 4. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *GRSF1* vs *SOD3* ($R^2=0.99695$) (A). Γονίδιο *SH3BP2* vs *IL15* ($R^2=0.97478$) (B). Γονίδιο *SH3BP2* vs *SOD3* ($R^2=0.97982$) (C). Γονίδιο *FGFR3* vs *IL8* ($R^2=0.99714$) (D). Γονίδιο *GYPB* vs *NFKB1* ($R^2=0.98192$) (E). Γονίδιο *IL15* vs *PPBP* ($R^2=0.96787$) (F). Γονίδιο *IL15* vs *SOD3* ($R^2=0.98701$) (G). Γονίδιο *MGST2* vs *CXCL13* ($R^2=0.99192$) (H). Γονίδιο *CXCL9* vs *PPBP* ($R^2=0.9666$) (I). Γονίδιο *PPBP* vs *SOD3* ($R^2=0.97117$) (J). Γονίδιο *PDGFRA* vs *RHOH* ($R^2=0.99242$) (K). Γονίδιο *CXCL9* vs *SODE* ($R^2=0.96585$) (L).



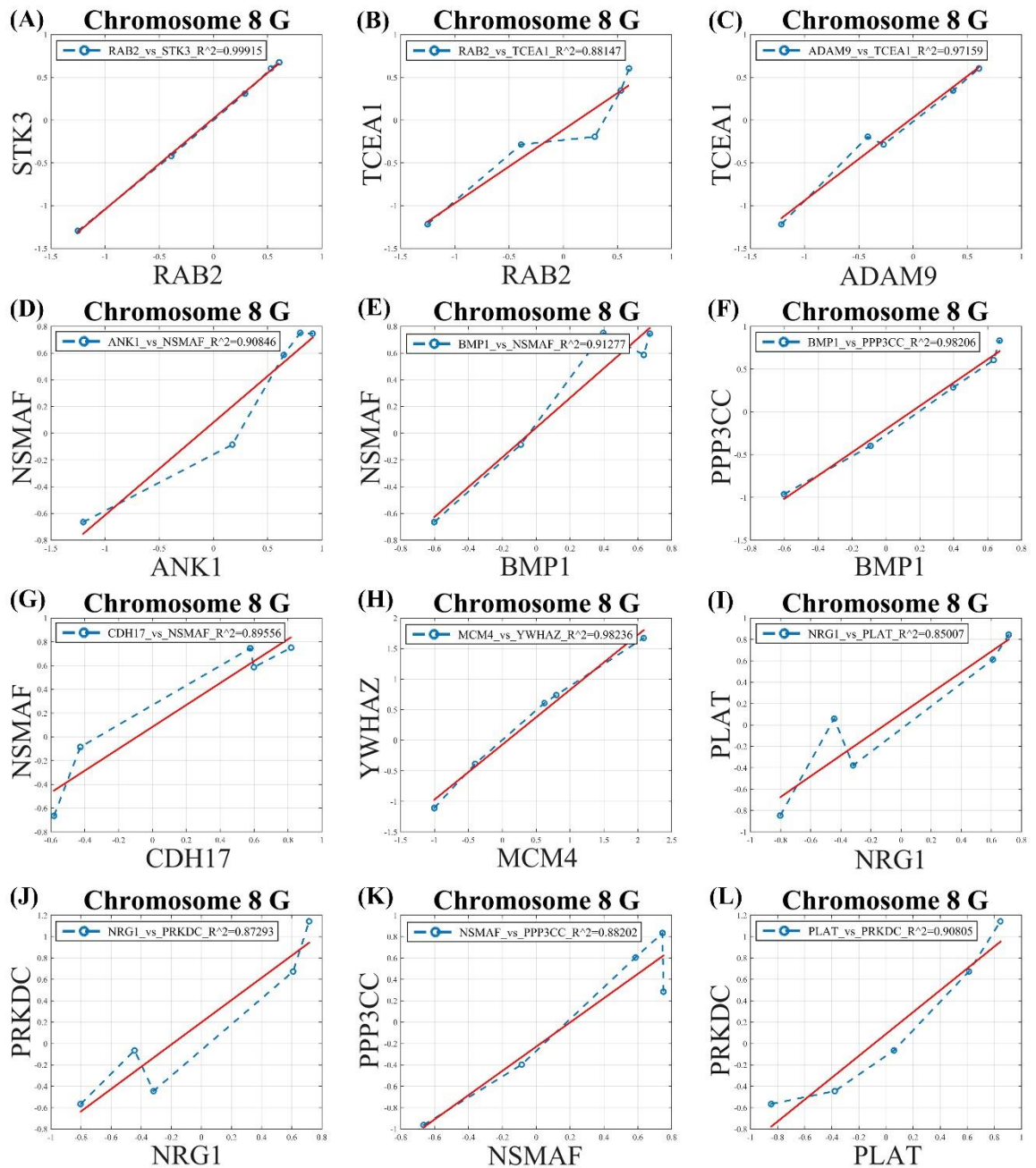
Εικόνα 33. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 5. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο GRK6 vs HMMR ($R^2=0.98046$) (A). Γονίδιο GRK6 vs CDH6 ($R^2=0.99035$) (B). Γονίδιο GRK6 vs LNPEP ($R^2=0.99859$) (C). Γονίδιο NR3C1 vs HBEGF ($R^2=0.98911$) (D). Γονίδιο γονίδιο BHMT vs CHD1 ($R^2=0.9897$) (E). Γονίδιο BHMT vs MSH3 ($R^2=0.97872$) (F). Γονίδιο CDH18 vs FGFR4 ($R^2=0.99389$) (G). Γονίδιο CDH18 vs LNPEP ($R^2=0.97623$) (H). Γονίδιο CDH18 vs MAN2A1 ($R^2=0.99504$) (I). Γονίδιο CDH18 vs THBSA ($R^2=0.98016$) (J). Γονίδιο CDH18 vs TGFBI ($R^2=0.98054$) (K). Γονίδιο CDH6 vs CHD1 ($R^2=0.97694$) (L).



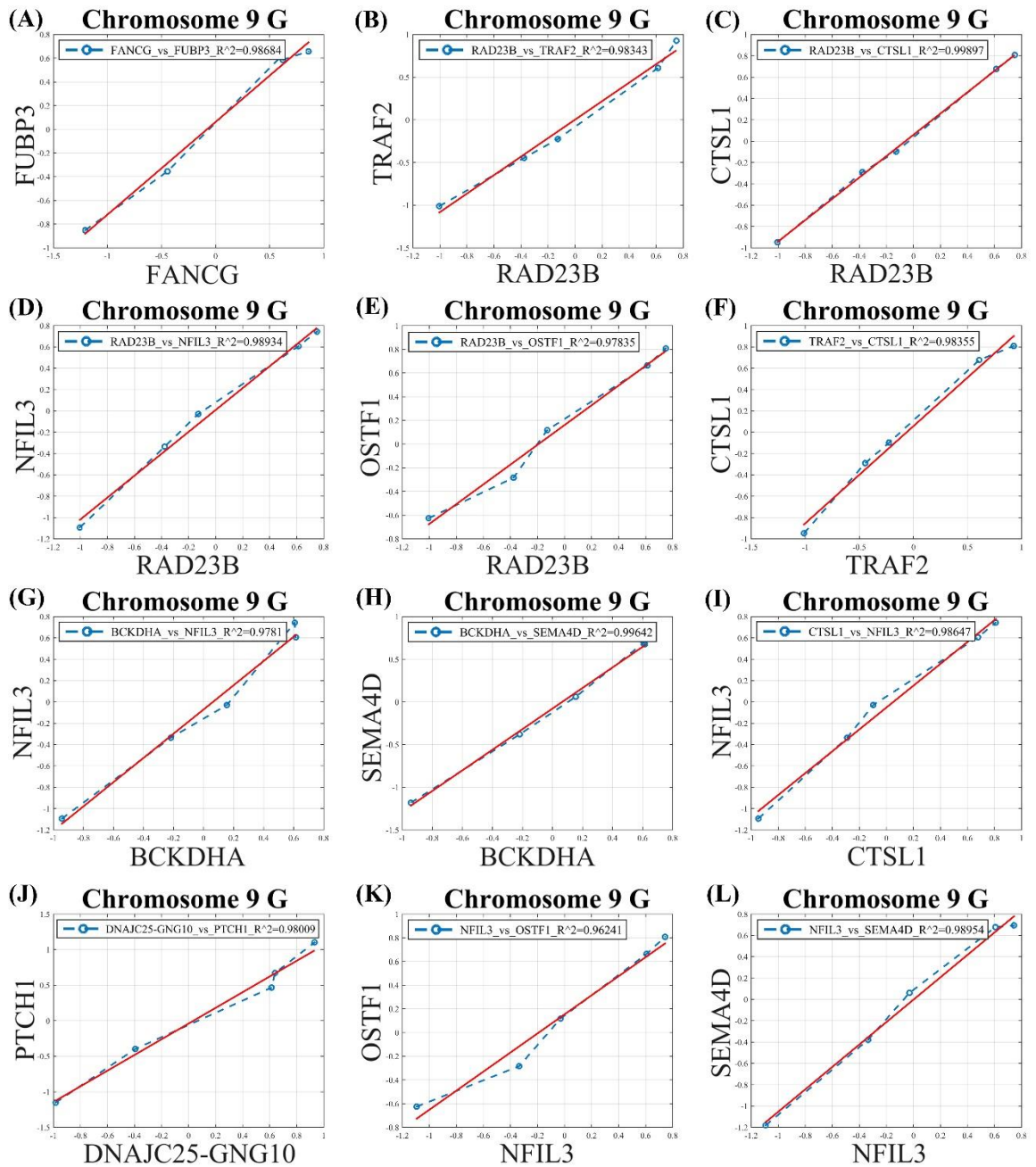
Εικόνα 34. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 6. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *FYN* vs *ZNRD1ASP* ($R^2=0.99466$) (A), Γονίδιο *FYN* vs *TRIM26* ($R^2=0.99131$) (B), Γονίδιο *ZNRD1ASP* vs *GNL1* ($R^2=0.99915$) (C), Γονίδιο *BMP6* vs *THBS2* ($R^2=0.99229$) (D), Γονίδιο *ZNRD1ASP* vs *TRIM26* ($R^2=0.99315$) (E), Γονίδιο *ZNRD1ASP* vs *MAP3K4* ($R^2=0.99879$) (F), Γονίδιο *CTGF* vs *MAP3K4* ($R^2=0.99076$) (G), Γονίδιο *GNL1* vs *MAP3K4* ($R^2=0.97886$) (H), Γονίδιο *GNL1* vs *TRIM26* ($R^2=0.99076$) (I), Γονίδιο *HDAC2* vs *TPBG* ($R^2=0.99504$) (J), Γονίδιο *HLA-DPA1* vs *SGK1* ($R^2=0.99693$) (K), Γονίδιο *PLG* vs *SSR1* ($R^2=0.99597$) (L).



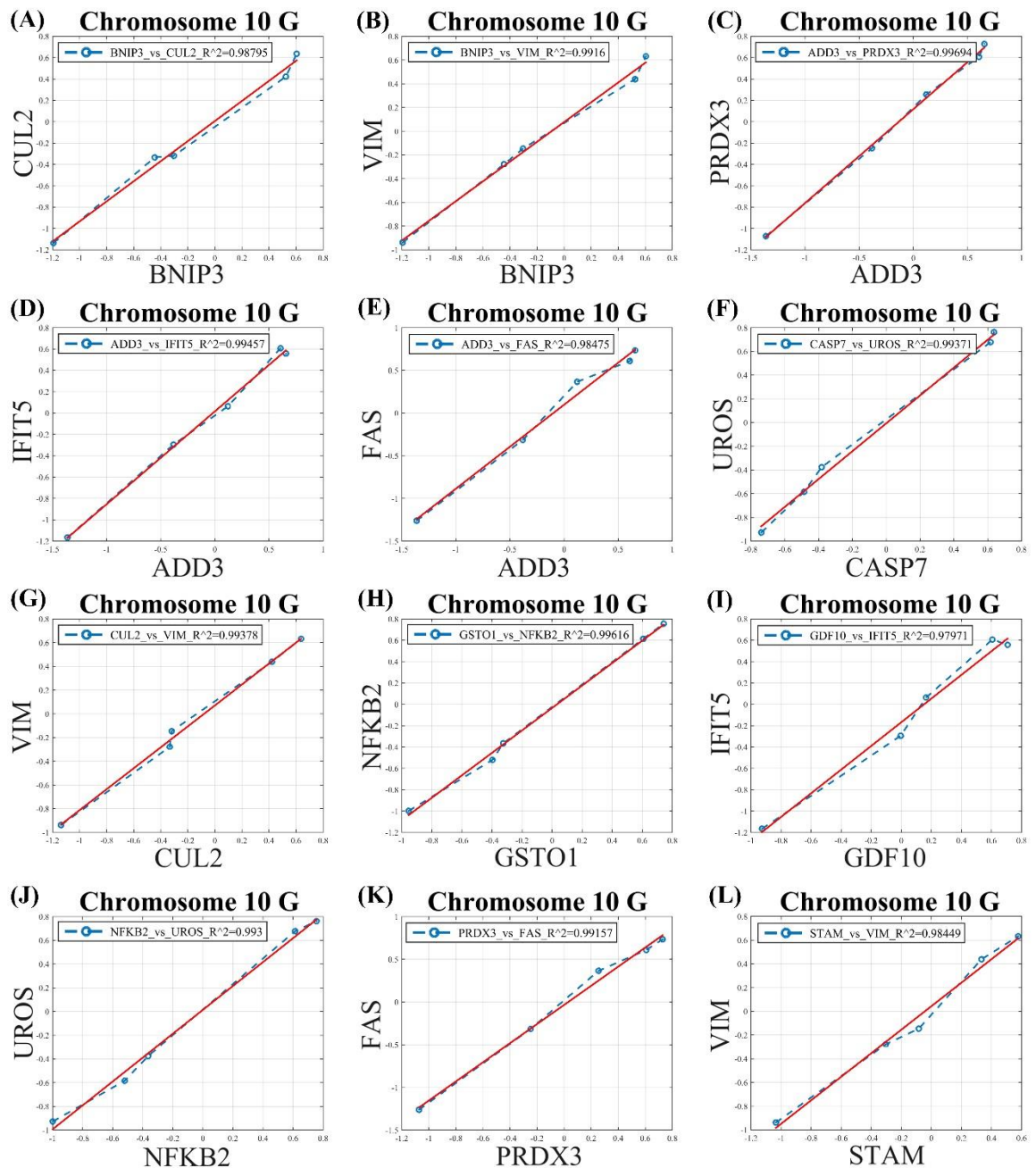
Εικόνα 35. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 7. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *LRRC17* vs *INSIG1* ($R^2=0.98905$) (A), Γονίδιο *ABCB1* vs *EPHB4* ($R^2=0.98422$) (B), Γονίδιο *BCL7B* vs *IMPDH1* ($R^2=0.99847$) (C), Γονίδιο *BCL7B* vs *PDGFA* ($R^2=0.98295$) (D), Γονίδιο *EPHB4* vs *EGFR* ($R^2=0.98472$) (E), Γονίδιο *EPHB6* vs *COL1A2* ($R^2=0.98826$) (F), Γονίδιο *EPHB6* vs *LAMB1* ($R^2=0.99688$) (G), Γονίδιο *CDC2L5* vs *COL1A2* ($R^2=0.98955$) (H), Γονίδιο *CDC2L5* vs *EGFR* ($R^2=0.98127$) (I), Γονίδιο *COL1A2* vs *LAMB1* ($R^2=0.97996$) (J), Γονίδιο *INSIG1* vs *RAC1* ($R^2=0.9955$) (K), Γονίδιο *PDGFA* vs *RAC1* ($R^2=0.99323$) (L).



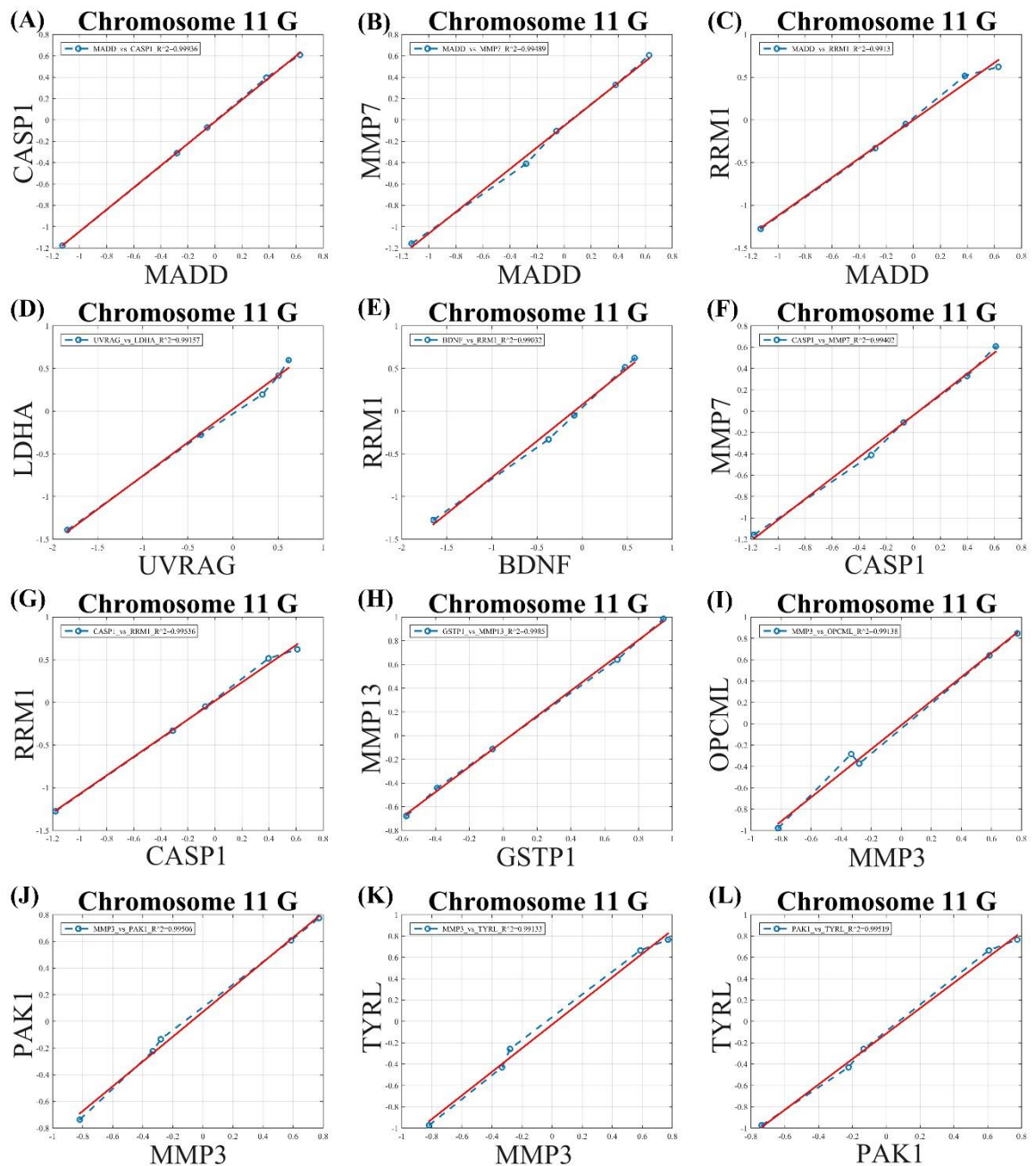
Εικόνα 36. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 8. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *RBA2* vs *STK3* ($R^2=0.99915$) (A). Γονίδιο *RAB2* vs *TCEA1* ($R^2=0.88147$) (B). Γονίδιο *ADAM9* vs *TCEA1* ($R^2=0.97159$) (C). Γονίδιο *ANK1* vs *NSMAF* ($R^2=0.90846$) (D). Γονίδιο *BMP1* vs *NSMAF* ($R^2=0.91277$) (E). Γονίδιο *BMP1* vs *PPP3CC* ($R^2=0.98206$) (F). Γονίδιο *CDH17* vs *NSMAF* ($R^2=0.89556$) (G). Γονίδιο *MCM4* vs *YWHAZ* ($R^2=0.98236$) (H). Γονίδιο *NRG1* vs *PLAT* ($R^2=0.85007$) (I). Γονίδιο *NRG1* vs *PRKDC* ($R^2=0.87293$) (J). Γονίδιο *NSMAF* vs *PPP3CC* ($R^2=0.88202$) (K). Γονίδιο *PLAT* vs *PRKDC* ($R^2=0.90805$) (L).



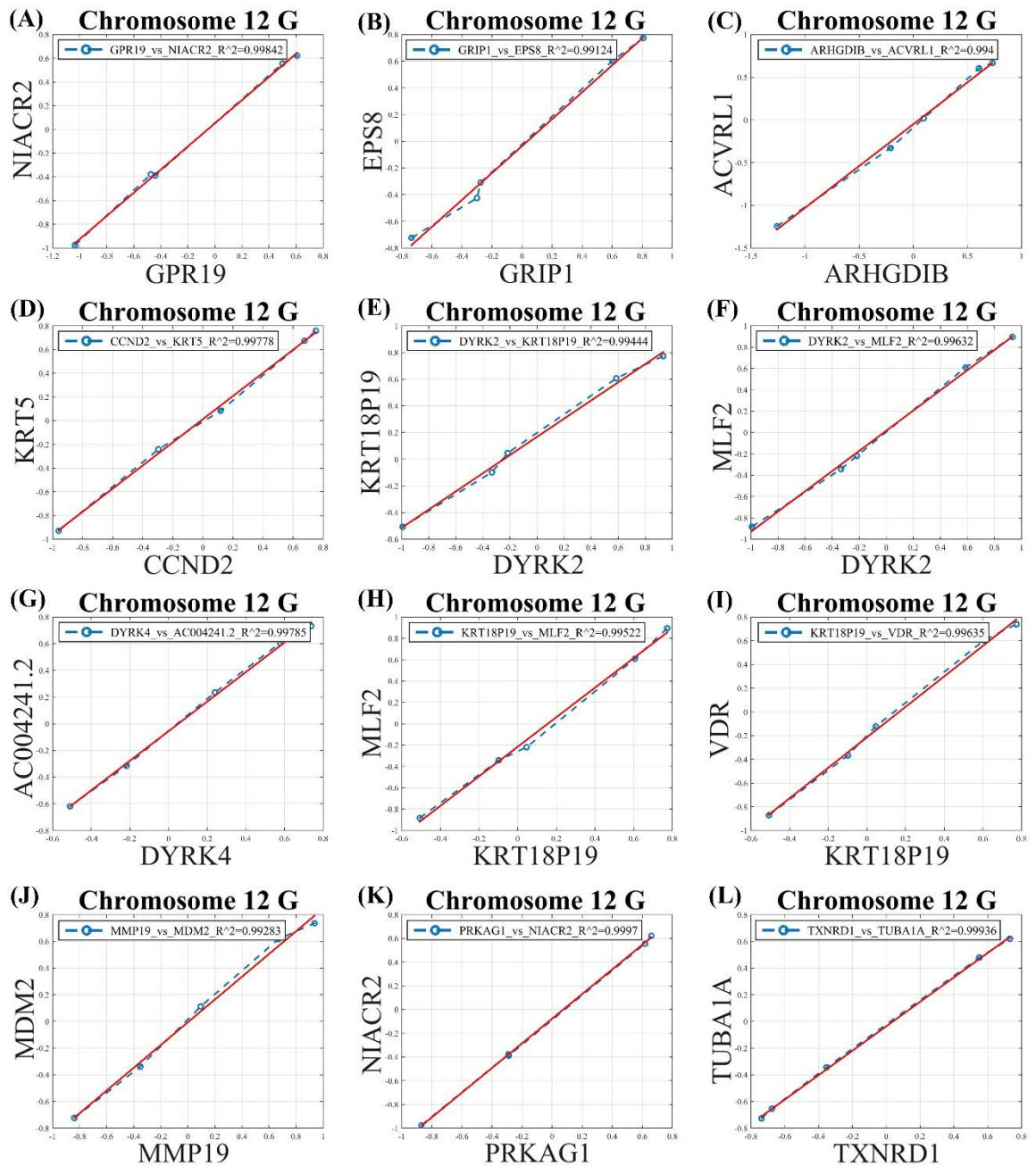
Εικόνα 37. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 9. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο FANCG vs FUBP3 ($R^2=0.98684$) (A), Γονίδιο RAD23B vs TRAF2 ($R^2=0.98343$) (B), Γονίδιο RAD23B vs CTSL1 ($R^2=0.99897$) (C), Γονίδιο RAD23B vs NFIL3 ($R^2=0.98934$) (D), Γονίδιο RAD23B vs OSTF1 ($R^2=0.97835$) (E), Γονίδιο TRAF2 vs CTSL1 ($R^2=0.98355$) (F), Γονίδιο BCKDHA vs NFIL3 ($R^2=0.9781$) (G), Γονίδιο BCKDHA vs SEMA4D ($R^2=0.99642$) (H), Γονίδιο CTSL1 vs NFIL3 ($R^2=0.98647$) (I), Γονίδιο DNAJC25-GNG10 vs PTCH1 ($R^2=0.98009$) (J), Γονίδιο NFIL3 vs OSTF1 ($R^2=0.96241$) (K), Γονίδιο NFIL3 vs SEMA4D ($R^2=0.98954$) (L).



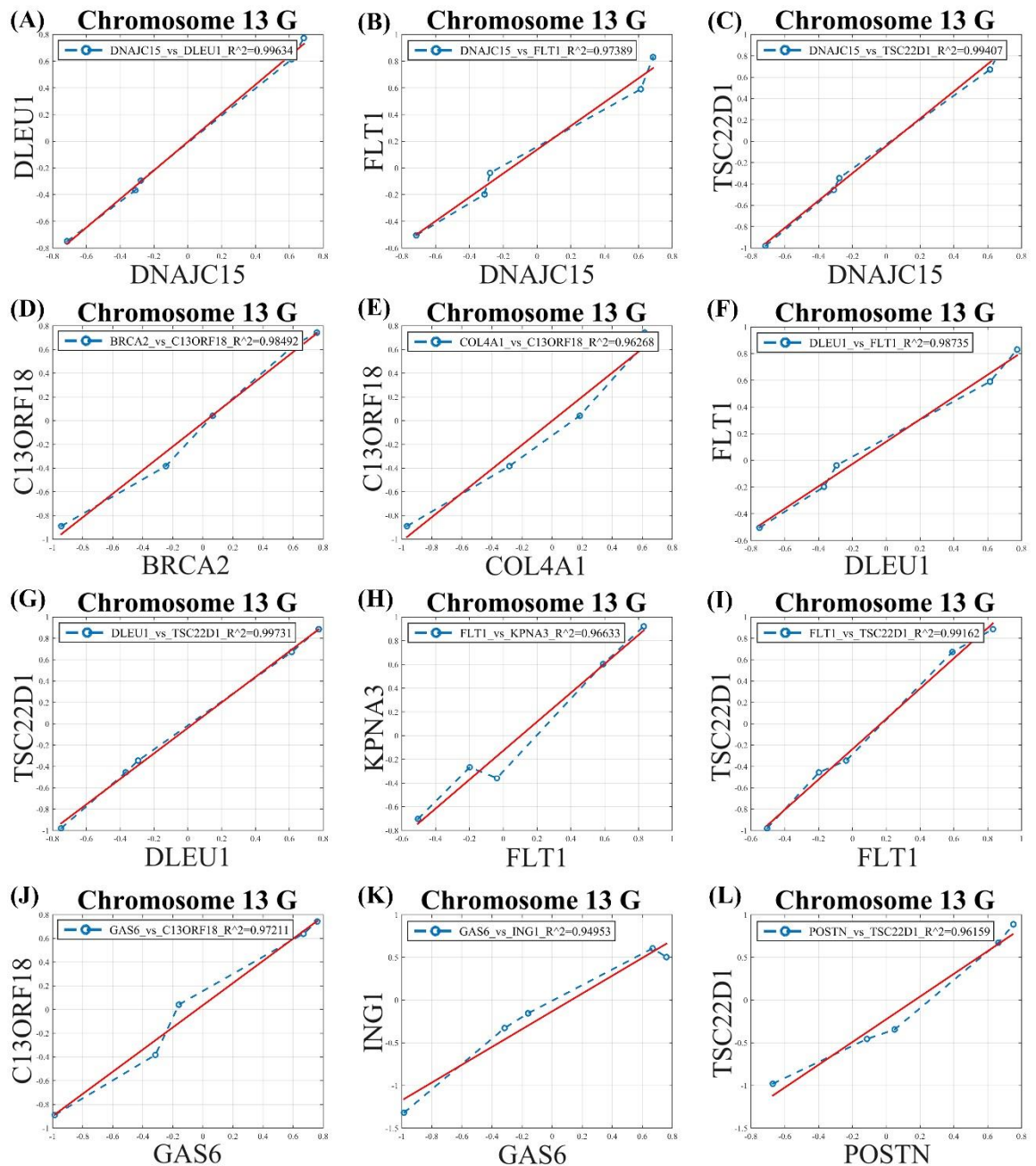
Εικόνα 38. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 10. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο BNIP3 vs CUL2 ($R^2=0.98795$) (A). Γονίδιο BNIP3 vs VIM ($R^2=0.9916$) (B). Γονίδιο ADD3 vs PRDX3 ($R^2=0.99694$) (C). Γονίδιο ADD3 vs IFIT5 ($R^2=0.99457$) (D). Γονίδιο ADD3 vs FAS ($R^2=0.98475$) (E). Γονίδιο CASP7 vs UROS ($R^2=0.99371$) (F). Γονίδιο CUL2 vs VIM ($R^2=0.99378$) (G). Γονίδιο GSTO1 vs NFKB2 ($R^2=0.99616$) (H). Γονίδιο GDF10 vs IFIT5 ($R^2=0.97971$) (I). Γονίδιο NFKB2 vs UROS ($R^2=0.993$) (J). Γονίδιο PRDX3 vs FAS ($R^2=0.99157$) (K). Γονίδιο STAM vs VIM ($R^2=0.98449$) (L).



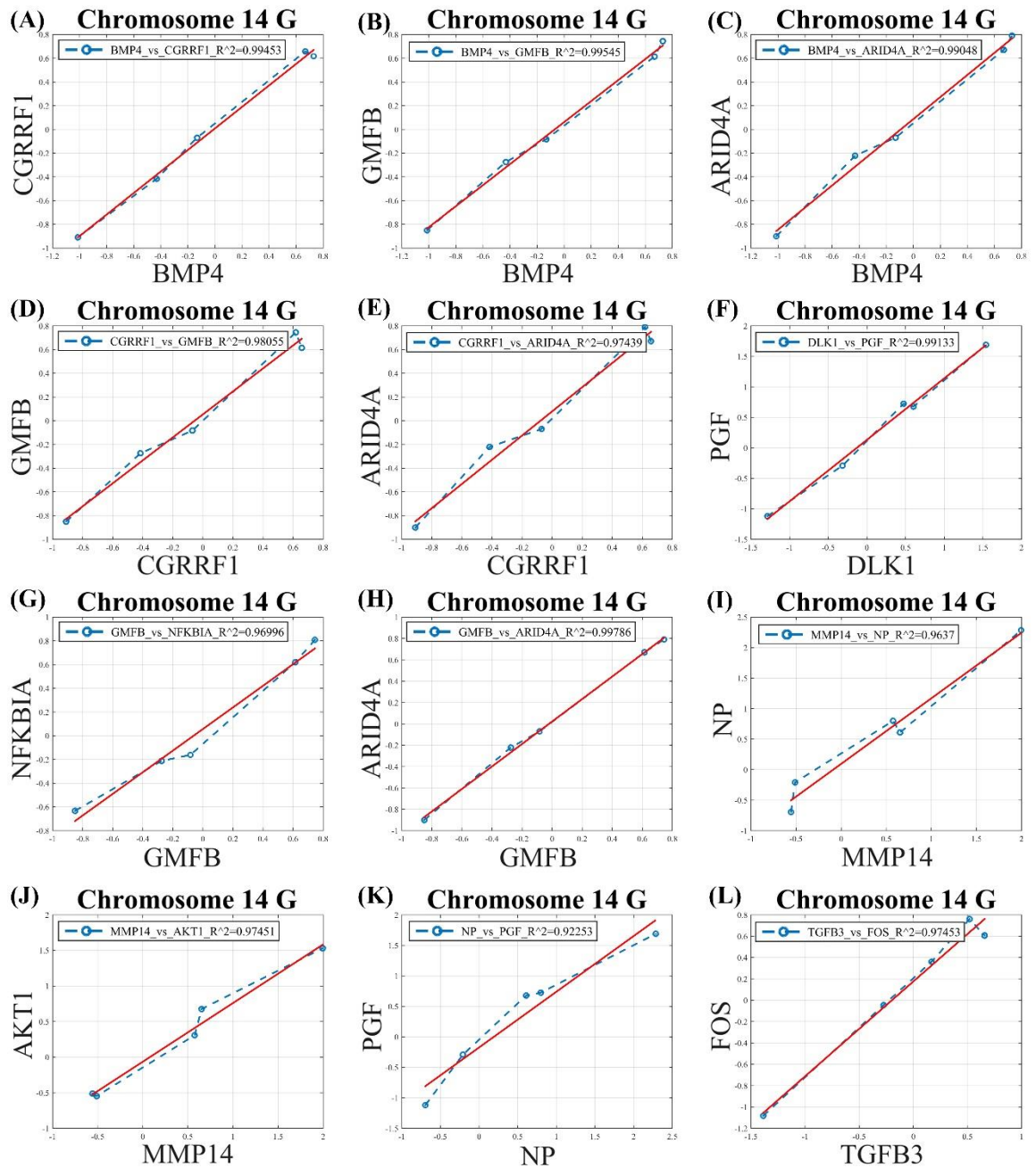
Εικόνα 39. Παλινδρομήσεις των μεταξύ γονιδίων στο χρωμόσωμα 11. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο MADD vs CASP1 ($R^2=0.99936$) (A). Γονίδιο MADD vs MMP7 ($R^2=0.99489$) (B). Γονίδιο MADD vs RRM1 ($R^2=0.9913$) (C). Γονίδιο UVRAG vs LDHA ($R^2=0.99157$) (D). Γονίδιο BDNF vs RRM1 ($R^2=0.99032$) (E). Γονίδιο CASP1 vs MMP7 ($R^2=0.99402$) (F). Γονίδιο CASP1 vs RRM1 ($R^2=0.99536$) (G). Γονίδιο γονίδιο GSTP1 vs MMP13 ($R^2=0.9985$) (H). Γονίδιο MMP3 vs OPCML ($R^2=0.99138$) (I). Γονίδιο MMP3 vs PAK1 ($R^2=0.99506$) (J). Γονίδιο MMP3 vs TYRL ($R^2=0.99133$) (K). Γονίδιο PAK1 vs TYRL ($R^2=0.99519$) (L).



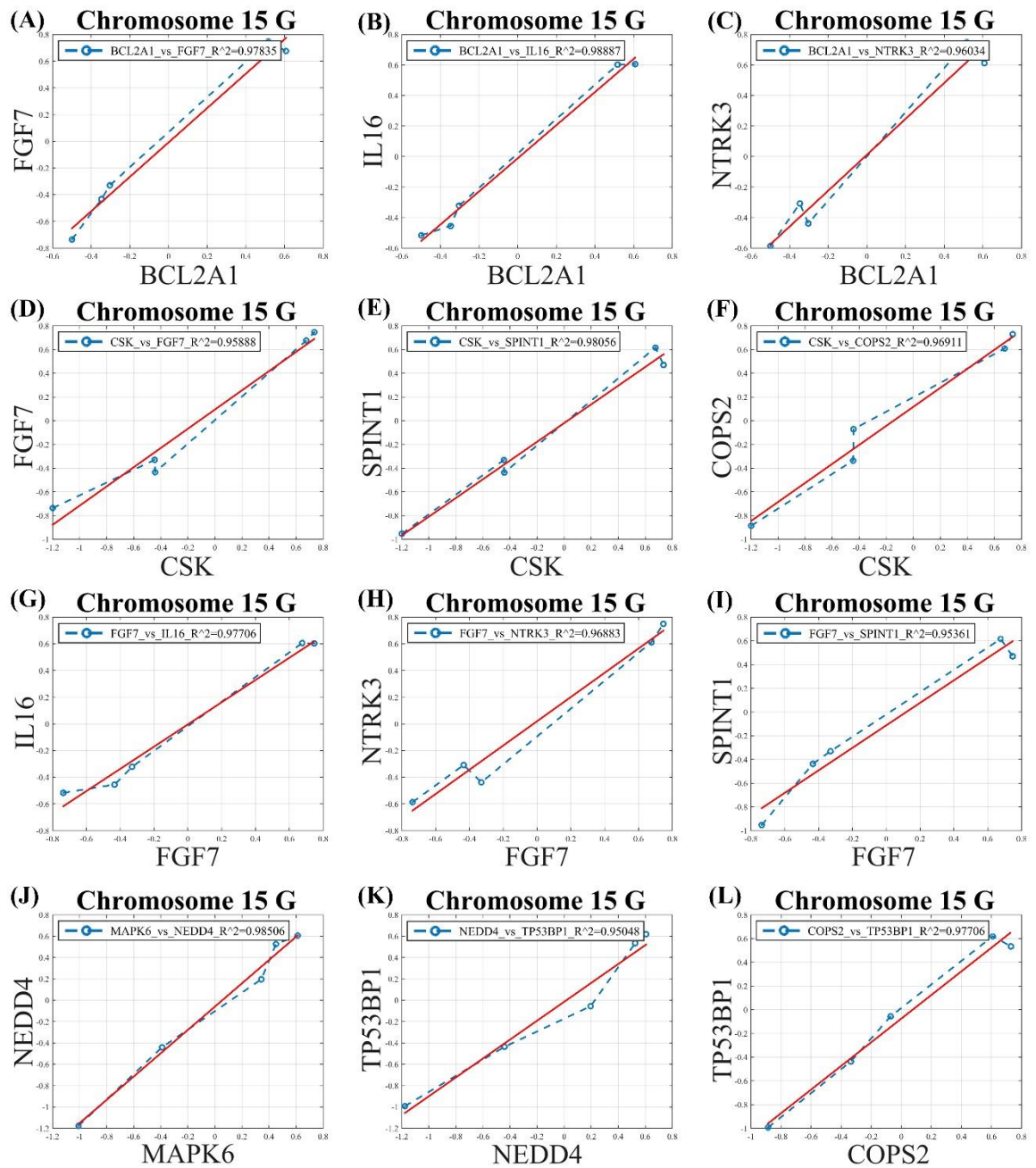
Εικόνα 40. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 12. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *GPR19* vs *NIACR2* ($R^2=0.99842$) (A), Γονίδιο *GRIP1* vs *EPS8* ($R^2=0.99124$) (B), Γονίδιο *ARHGDI1* vs *ACVRL1* ($R^2=0.994$) (C), Γονίδιο *CCND2* vs *KRT5* ($R^2=0.99778$) (D), Γονίδιο *DYRK2* vs *KRT18P19* ($R^2=0.99444$) (E), Γονίδιο *DYRK2* vs *MLF2* ($R^2=0.99632$) (F), Γονίδιο *DYRK4* vs *VSAC0042412* ($R^2=0.99785$) (G), Γονίδιο *KRT18P19* vs *MLF2* ($R^2=0.99522$) (H), Γονίδιο *KRT18P19* vs *VDR* ($R^2=0.99635$) (I), Γονίδιο *MMP19* vs *MDM2* ($R^2=0.99293$) (J), Γονίδιο *PRKAG1* vs *NIACR2* ($R^2=0.9997$) (K), Γονίδιο *TXNRD1* vs *TUBA1A* ($R^2=0.99936$) (L).



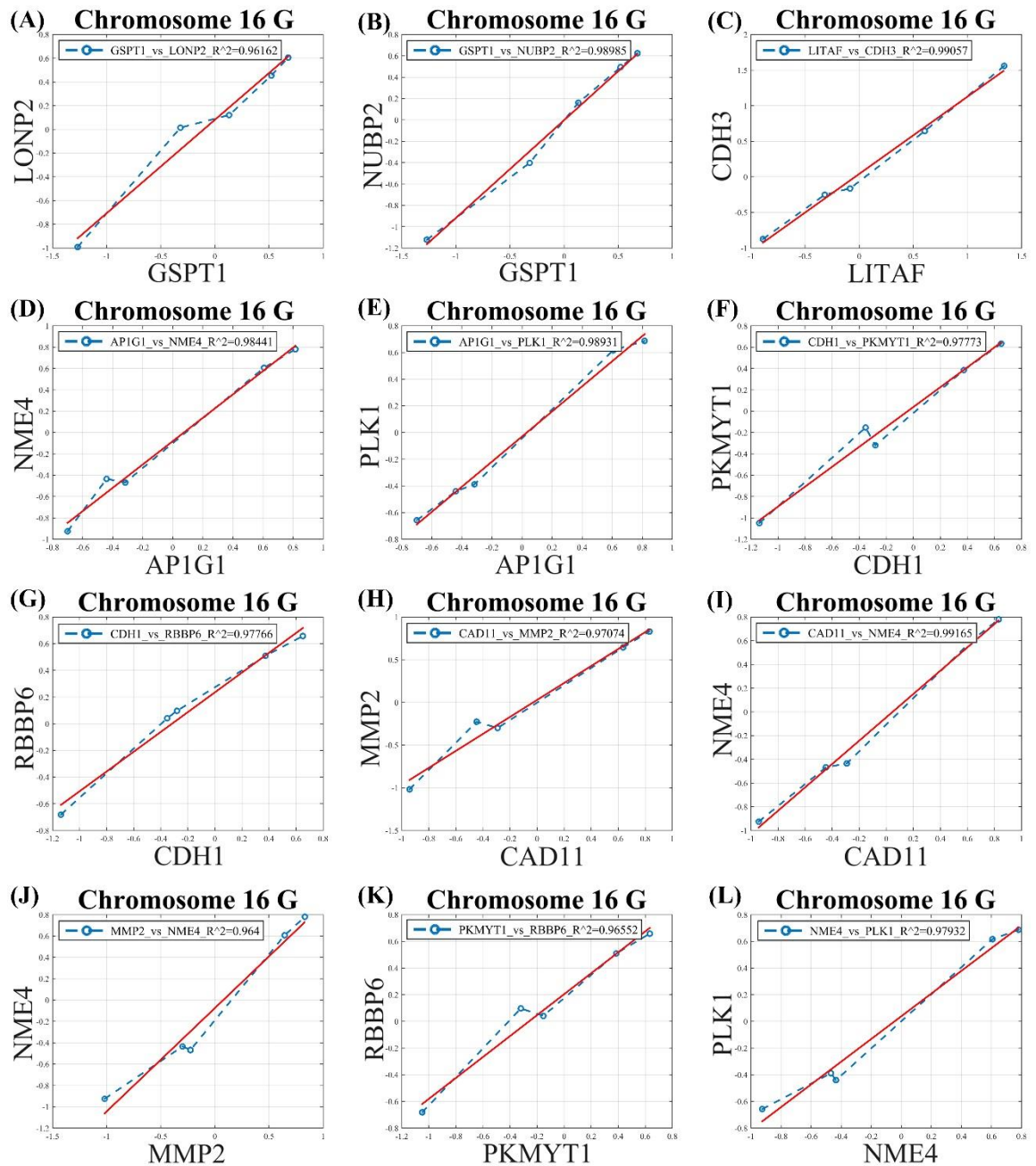
Εικόνα 41. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 13. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο DNAJC15 vs DLEU1 ($R^2=0.99634$) (A). Γονίδιο DNAJC15 vs FLT1 ($R^2=0.97389$) (B). Γονίδιο DNAJC15 vs TSC22D1 ($R^2=0.99407$) (C). Γονίδιο BRCA2 vs C13ORF18 ($R^2=0.98492$) (D). Γονίδιο COL4A1 vs C13ORF18 ($R^2=0.96268$) (E). Γονίδιο DLEU1 vs FLT1 ($R^2=0.98735$) (F). Γονίδιο DLEU1 vs TSC22D1 ($R^2=0.99731$) (G). Γονίδιο FLT1 vs KPNA3 ($R^2=0.996633$) (H). Γονίδιο FLT1 vs TSC22D1 ($R^2=0.99162$) (I). Γονίδιο GAS6 vs C13ORF18 ($R^2=0.97211$) (J). Γονίδιο GAS6 vs ING1 ($R^2=0.94953$) (K). Γονίδιο POSTN vs TSC22D1 ($R^2=0.96159$) (L).



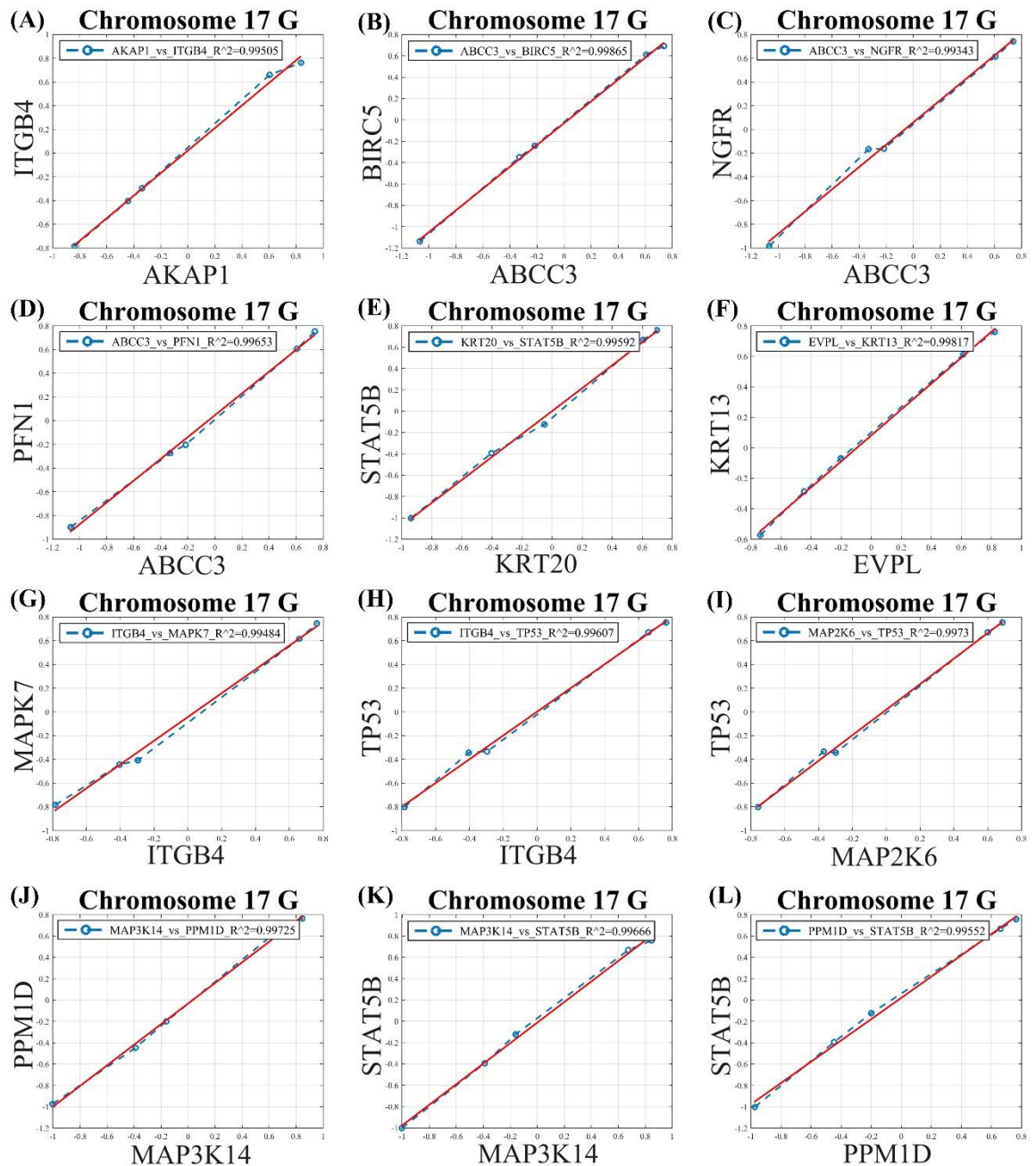
Εικόνα 42. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 14. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο BMP4 vs CGRRF1 ($R^2=0.99453$) (A). Γονίδιο BMP4 vs GMFB ($R^2=0.99545$) (B). Γονίδιο BMP4 vs ARID4A ($R^2=0.99048$) (C). Γονίδιο CGRRF1 vs GMFB ($R^2=0.98055$) (D). Γονίδιο CGRRF1 vs ARID4A ($R^2=0.97439$) (E). Γονίδιο DLK1 vs PGF ($R^2=0.99133$) (F). Γονίδιο GMFB vs NFKBIA ($R^2=0.96996$) (G). Γονίδιο GMFB vs ARID4A ($R^2=0.99786$) (H). Γονίδιο MMP14 vs NP ($R^2=0.9637$) (I). Γονίδιο MMP14 vs AKT1 ($R^2=0.97451$) (J). Γονίδιο NP vs PGF ($R^2=0.92253$) (K). Γονίδιο TGFB3 vs FOS ($R^2=0.97453$) (L).



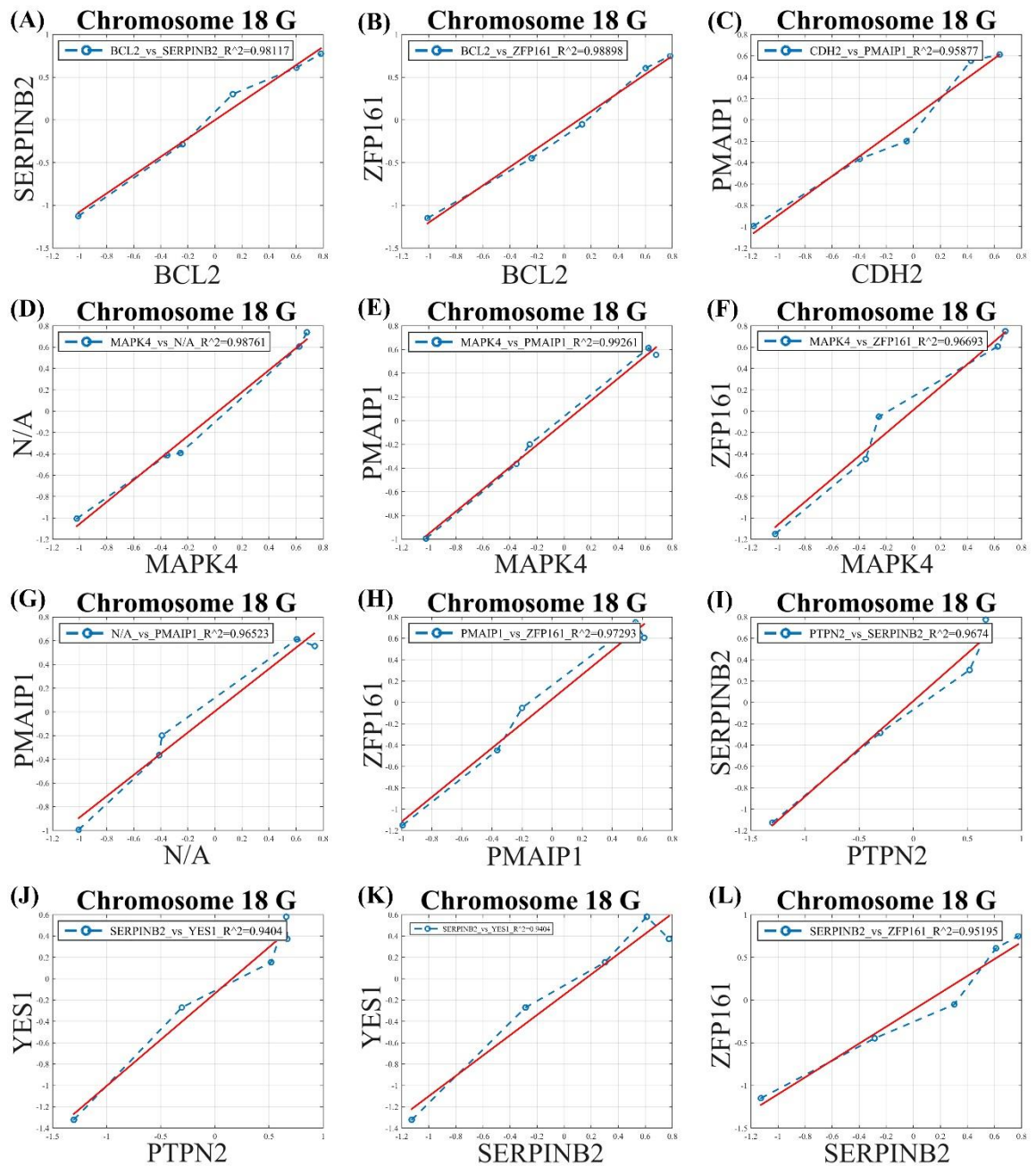
Εικόνα 43. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 15. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *BCL2A1* vs *FGF7* ($R^2=0.97835$) (A). Γονίδιο *BCL2A1* vs *IL16* ($R^2=0.98887$) (B). Γονίδιο *BCL2A1* vs *NTRK3* ($R^2=0.96034$) (C). Γονίδιο *CSK* vs *FGF7* ($R^2=0.95888$) (D). Γονίδιο *CSK* vs *SPINT1* ($R^2=0.98056$) (E). Γονίδιο *CSK* vs *COPS2* ($R^2=0.96911$) (F). Γονίδιο *FGF7* vs *IL16* ($R^2=0.97706$) (G). Γονίδιο *FGF7* vs *NTRK3* ($R^2=0.96883$) (H). Γονίδιο *FGF7* vs *SPINT1* ($R^2=0.95361$) (I). Γονίδιο *MAPK6* vs *NEDD4* ($R^2=0.98506$) (J). Γονίδιο *NEDD4* vs *TP53BP1* ($R^2=0.95048$) (K). Γονίδιο *COPS2* vs *TP53BP1* ($R^2=0.97706$) (L).



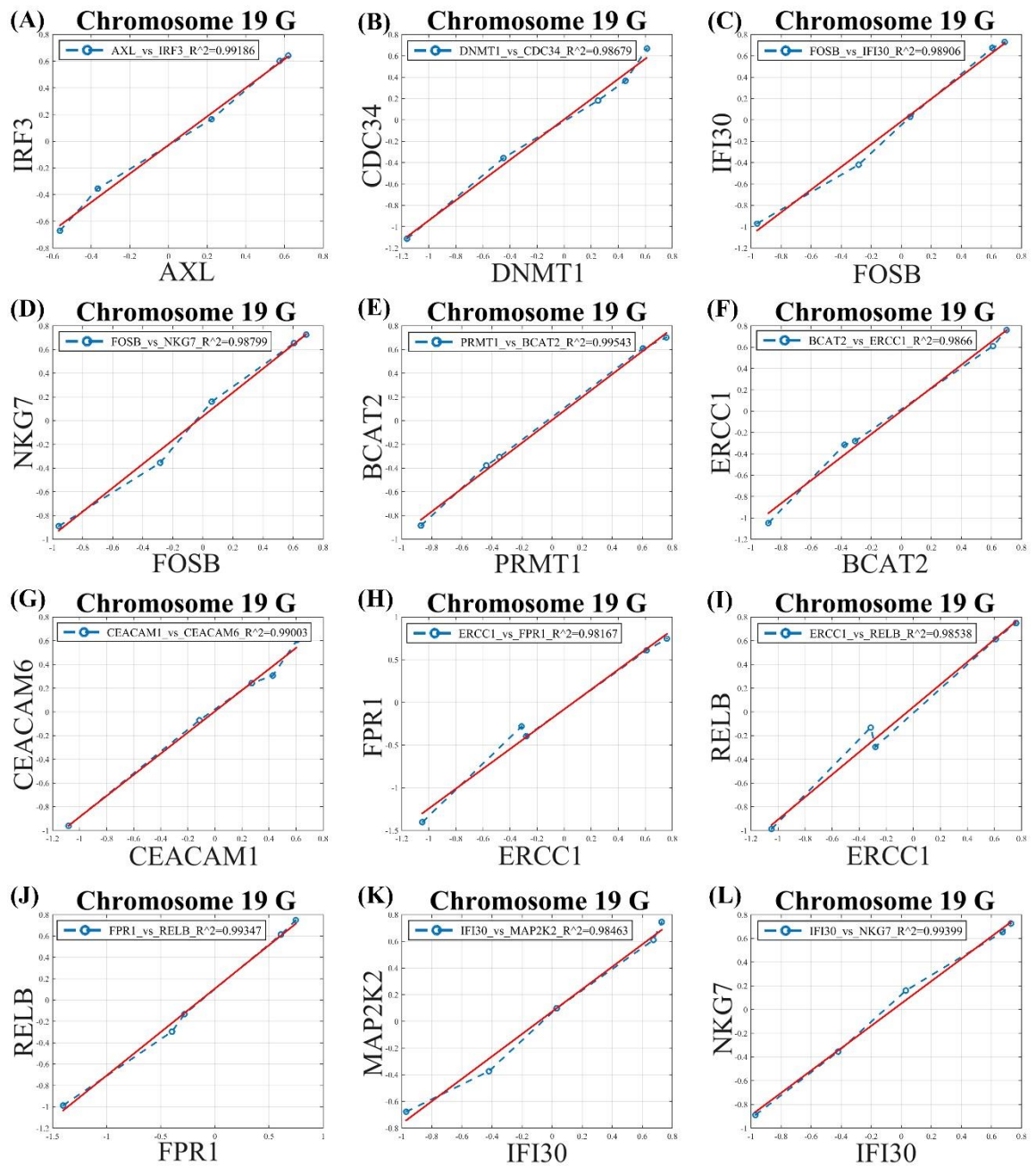
Εικόνα 44. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 16. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *GSPT1* vs *LONP2* ($R^2=0.96162$) (A). Γονίδιο *GSPT1* vs *NUBP2* ($R^2=0.98985$) (B). Γονίδιο *LITAF* vs *CDH3* ($R^2=0.99057$) (C). Γονίδιο *APIG1* vs *NME4* ($R^2=0.98441$) (D). Γονίδιο *APIG1* vs *PLK1* ($R^2=0.98931$) (E). Γονίδιο *CDH1* vs *PKMYT1* ($R^2=0.97773$) (F). Γονίδιο *CDH1* vs *RBBP6* ($R^2=0.97766$) (G). Γονίδιο *CAD11* vs *MMP2* ($R^2=0.97074$) (H). Γονίδιο *CAD11* vs *NME4* ($R^2=0.99165$) (I). Γονίδιο *MMP2* vs *NME4* ($R^2=0.964$) (J). Γονίδιο *PKMYT1* vs *RBBP6* ($R^2=0.96552$) (K). Γονίδιο *NME4* vs *PLK1* ($R^2=0.97932$) (L).



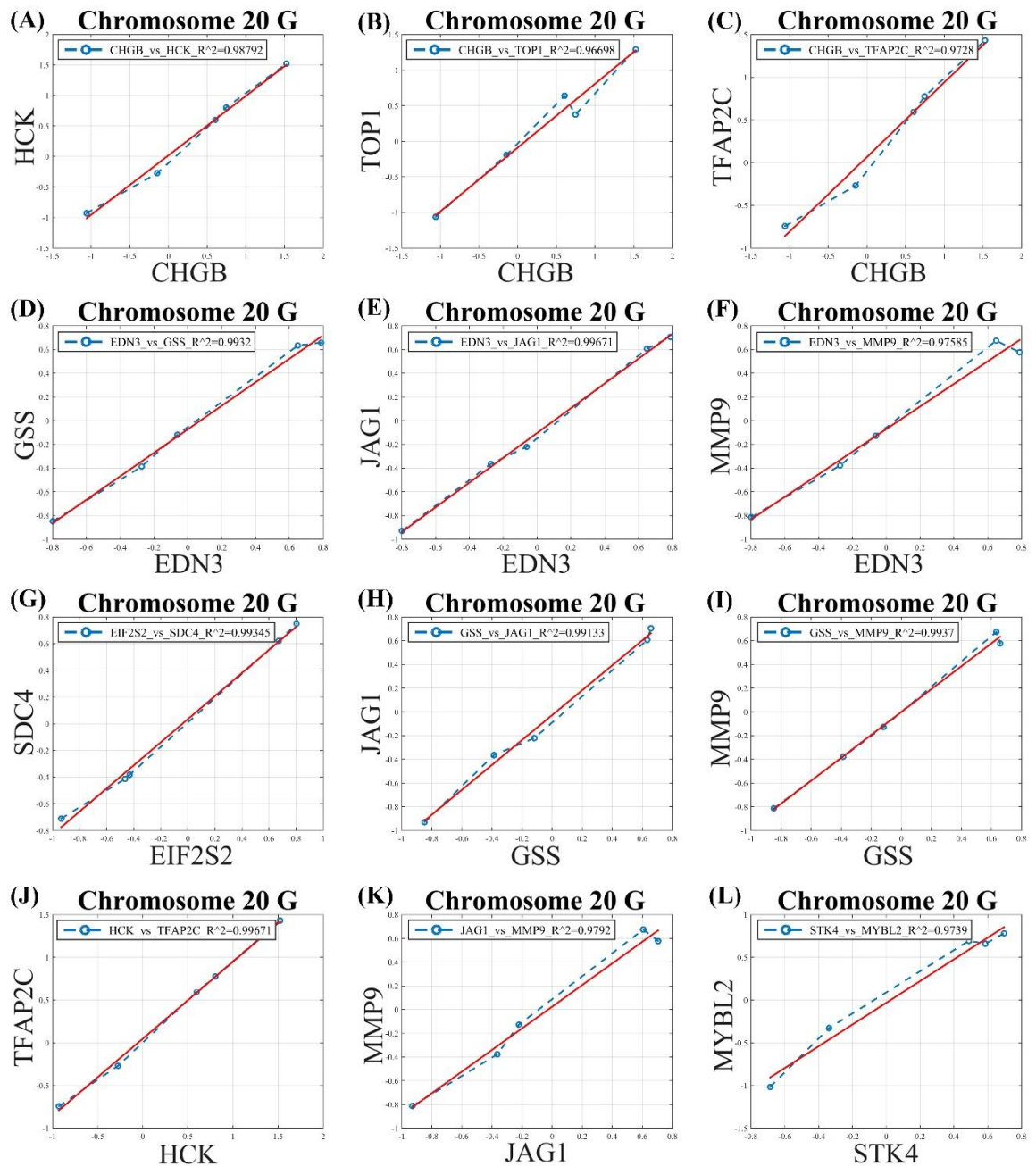
Εικόνα 45. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 17. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο AKAP1 vs ITGB4 ($R^2=0.99505$) (A). Γονίδιο ABCC3 vs BIRC5 ($R^2=0.99865$) (B). Γονίδιο ABCC3 vs NGFR ($R^2=0.99343$) (C). Γονίδιο ABCC3 vs PFN1 ($R^2=0.99653$) (D). Γονίδιο KRT20 vs STAT5B ($R^2=0.99592$) (E). Γονίδιο EVPL vs KRT13 ($R^2=0.99817$) (F). Γονίδιο ITGB4 vs MAPK7 ($R^2=0.99484$) (G). Γονίδιο ITGB4 vs TP53 ($R^2=0.99607$) (H). Γονίδιο MAP2K6 vs TP53 ($R^2=0.9973$) (I). Γονίδιο MAP3K14 vs PPM1D ($R^2=0.99725$) (J). Γονίδιο MAP3K14 vs STAT5B ($R^2=0.99666$) (K). Γονίδιο PPM1D vs STAT5B ($R^2=0.99552$) (L).



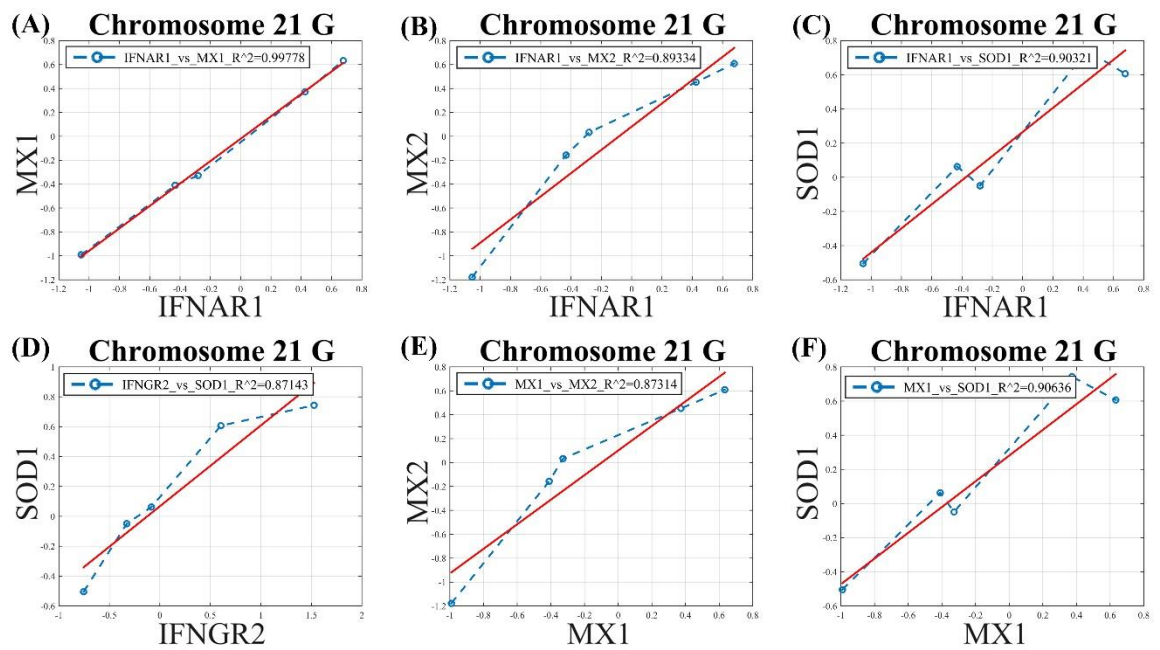
Εικόνα 46. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 18. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *BCL2* vs *SERPINB2* ($R^2=0.98117$) (A). Γονίδιο *BCL2* vs *ZFP161* ($R^2=0.98898$) (B). Γονίδιο *CDH2* vs *PMAIP1* ($R^2=0.95877$) (C). Γονίδιο *MAPK4* vs *NA* ($R^2=0.98761$) (D). Γονίδιο *MAPK4* vs *PMAIP1* ($R^2=0.99261$) (E). Γονίδιο *MAPK4* vs *ZFP161* ($R^2=0.96693$) (F). Γονίδιο *NA* vs *PMAIP1* ($R^2=0.96523$) (G). Γονίδιο *PMAIP1* vs *ZFP161* ($R^2=0.97293$) (H). Γονίδιο *PTPN2* vs *SERPINB2* ($R^2=0.9674$) (I). Γονίδιο *PTPN2* vs *YES1* ($R^2=0.95774$) (J). Γονίδιο *SERPINB2* vs *YES1* ($R^2=0.9404$) (K). Γονίδιο *SERPINB2* vs *ZFP161* ($R^2=0.95195$) (L).



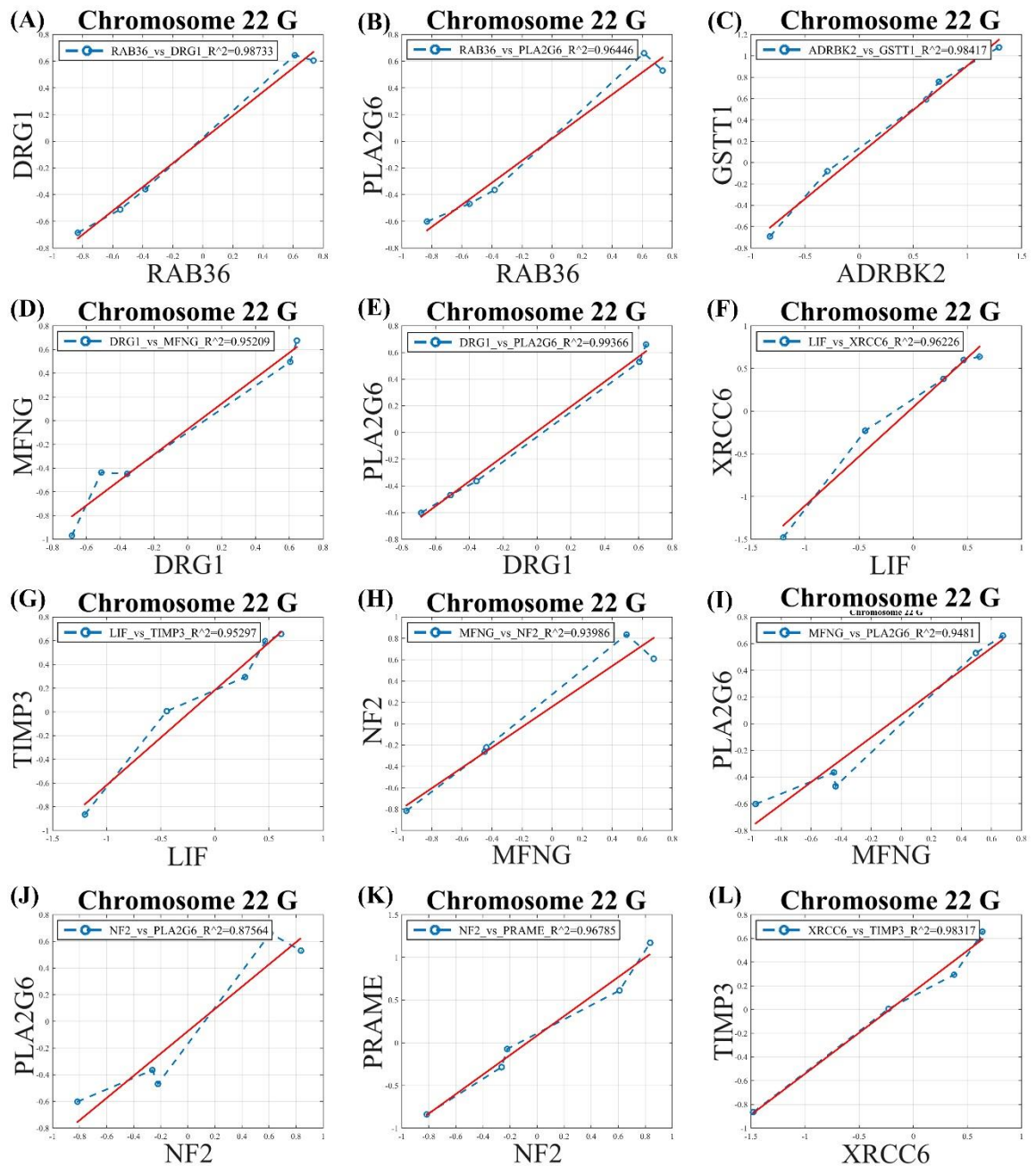
Εικόνα 47. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 19. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο AXL vs IRF3 ($R^2=0.99186$) (A). Γονίδιο DNMT1 vs CDC34 ($R^2=0.98679$) (B). Γονίδιο FOSB vs IFI30 ($R^2=0.98906$) (C). Γονίδιο FOSB vs NKG7 ($R^2=0.98799$) (D). Γονίδιο PRMT1 vs BCAT2 ($R^2=0.99543$) (E). Γονίδιο BCAT2 vs ERCC1 ($R^2=0.9866$) (F). Γονίδιο CEACAM1 vs CEACAM6 ($R^2=0.99003$) (G). Γονίδιο ERCC1 vs FPR1 ($R^2=0.98167$) (H). Γονίδιο ERCC1 vs RELB ($R^2=0.98538$) (I). Γονίδιο FPR1 vs RELB ($R^2=0.99347$) (J). Γονίδιο IFI30 vs MAP2K2 ($R^2=0.98463$) (K). Γονίδιο IFI30 vs NKG7 ($R^2=0.99399$) (L).



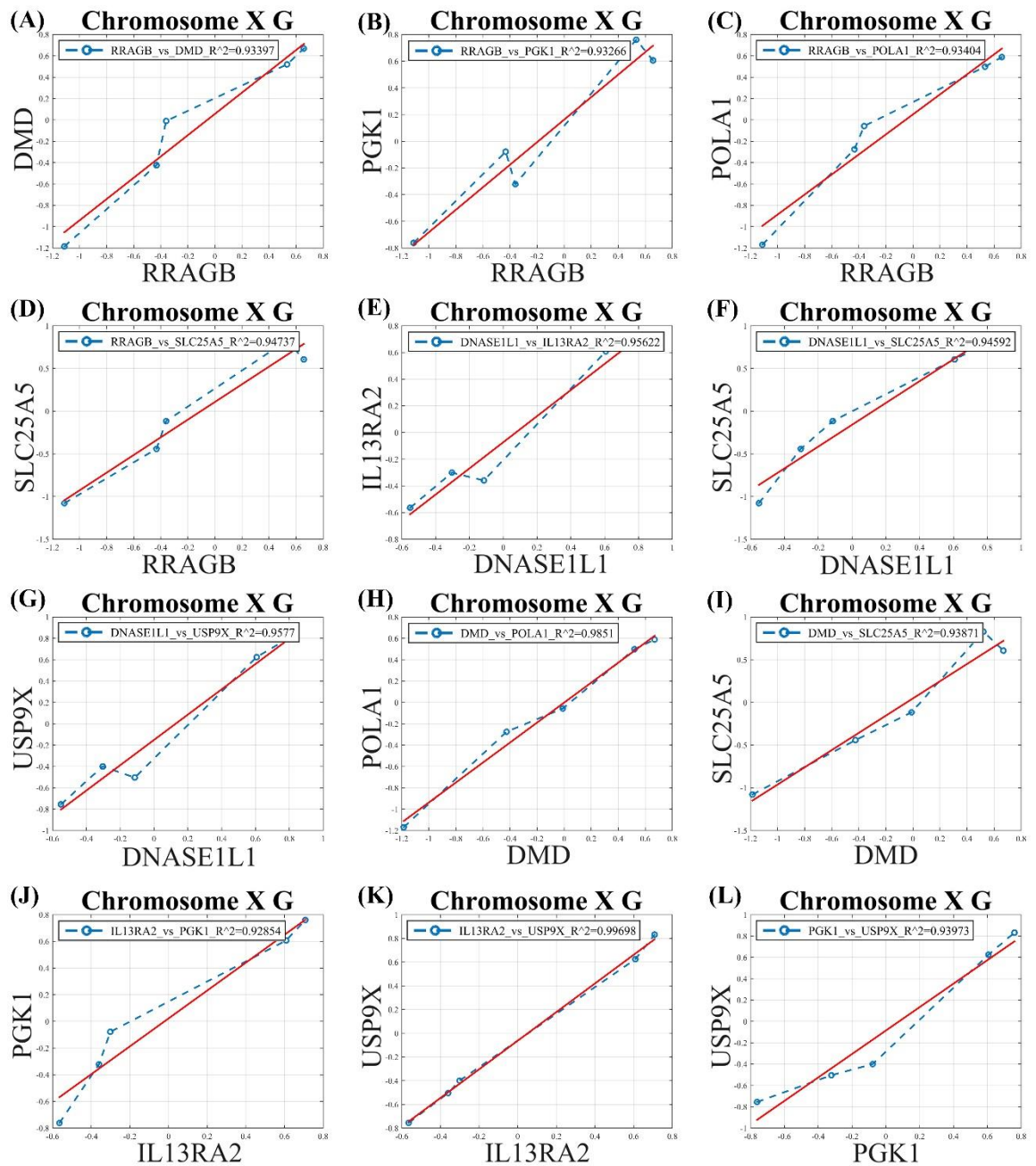
Εικόνα 48. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 20. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *CHGB* vs *HCK* ($R^2=0.98792$) (A). Γονίδιο *CHGB* vs *TOP1* ($R^2=0.96698$) (B). Γονίδιο *CHGB* vs *TFAP2C* ($R^2=0.9728$) (C). Γονίδιο *EDN3* vs *GSS* ($R^2=0.9932$) (D). Γονίδιο *EDN3* vs *JAG1* ($R^2=0.99671$) (E). Γονίδιο *EDN3* vs *MMP9* ($R^2=0.97585$) (F). Γονίδιο *EIF2S2* vs *SDC4* ($R^2=0.99345$) (G). Γονίδιο *GSS* vs *JAG1* ($R^2=0.99133$) (H). Γονίδιο *GSS* vs *MMP9* ($R^2=0.9937$) (I). Γονίδιο *HCK* vs *TFAP2C* ($R^2=0.99671$) (J). Γονίδιο *JAG1* vs *MMP9* ($R^2=0.9792$) (K). Γονίδιο *STK4* vs *MYBL2* ($R^2=0.9739$) (L).



Εικόνα 49. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 21. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *IFNAR1* vs ($R^2=0.99778$) (A). Γονίδιο *IFNAR1* vs *MX2* ($R^2=0.89334$) (B). Γονίδιο *IFNAR1* vs *SOD1* ($R^2=0.90321$) (C). Γονίδιο *IFNGR2* vs *SOD1* ($R^2=0.87143$) (D). Γονίδιο *MX1* vs *MX2* ($R^2=0.87314$) (E). Γονίδιο *MX1* vs *SOD1* ($R^2=0.90636$) (F). Γονίδιο *MX2* vs *SOD1* ($R^2=0.82019$) (G).

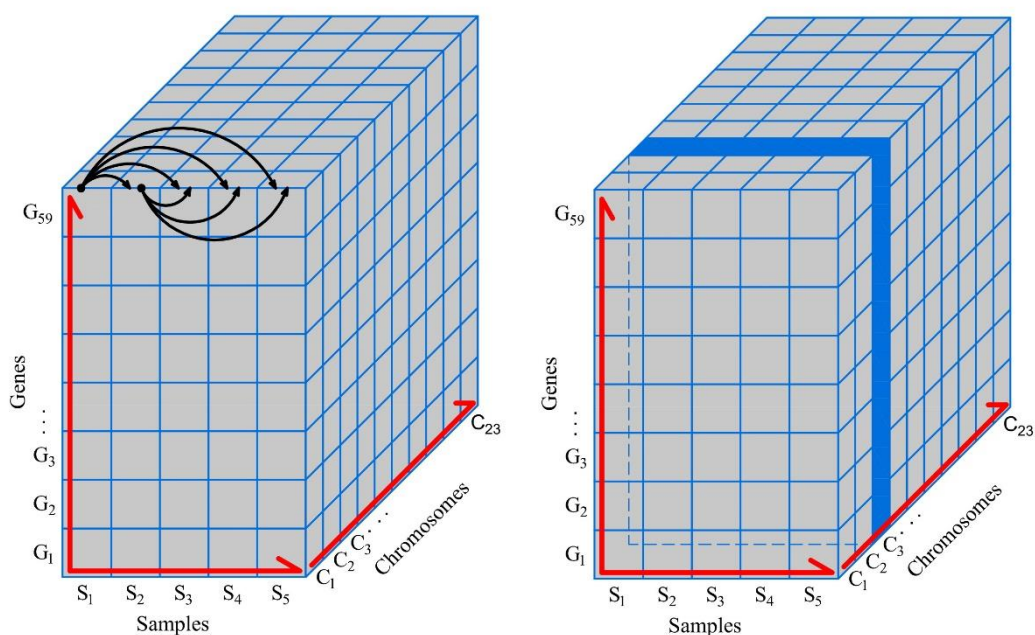


Εικόνα 50. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα 22. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο RAB36 vs DRG1 ($R^2=0.98733$) (A). Γονίδιο RAB36 vs PLA2G6 ($R^2=0.96446$) (B). Γονίδιο ADRBK2 vs GSTT1 ($R^2=0.98417$) (C). Γονίδιο DRG1 vs MFNG ($R^2=0.95209$) (D). Γονίδιο DRG1 vs PLA2G6 ($R^2=0.99366$) (E). Γονίδιο LIF vs XRCC6 ($R^2=0.96226$) (F). Γονίδιο LIF vs TIMP3 ($R^2=0.95297$) (G). Γονίδιο MFNG vs NF2 ($R^2=0.93986$) (H). Γονίδιο MFNG vs PLA2G6 ($R^2=0.9481$) (I). Γονίδιο NF2 vs PLA2G6 ($R^2=0.87564$) (J). Γονίδιο NF2 vs PRAME ($R^2=0.96785$) (K). Γονίδιο XRCC6 vs TIMP3 ($R^2=0.98317$) (L).



Εικόνα 51. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο χρωμόσωμα X. Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Γονίδιο *RRAGB* vs *DMD* ($R^2=0.93397$) (A). Γονίδιο *RRAGB* vs *PGK1* ($R^2=0.93266$) (B). Γονίδιο *RRAGB* vs *POLA1* ($R^2=0.93404$) (C). Γονίδιο *RRAGB* vs *SLC25A5* ($R^2=0.94737$) (D). Γονίδιο *DNASE1L1* vs *IL13RA2* ($R^2=0.95622$) (E). Γονίδιο *DNASE1L1* vs *SLC25A5* ($R^2=0.94592$) (F). Γονίδιο *DNASE1L1* vs *USP9X* ($R^2=0.9577$) (G). Γονίδιο *DMD* vs *POLA1* ($R^2=0.9851$) (H). Γονίδιο *DMD* vs *SLC25A5* ($R^2=0.93871$) (I). Γονίδιο *IL13RA2* vs *PGK1* ($R^2=0.92854$) (J). Γονίδιο *IL13RA2* vs *USP9X* ($R^2=0.99698$) (K). Γονίδιο *PGK1* vs *USP9X* ($R^2=0.93973$) (L).

9.2. ΕΙΚΟΝΕΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΞΟΝΑ ΤΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ



Εικόνα 52. Παλινδρόμηση από τον άξονα των δειγμάτων S_n ως προς τα χρωμοσώματα.

Από τις παλινδρομήσεις στον άξονα των δειγμάτων ως προς τα χρωμοσώματα, με κριτήριο επιλογής τον συντελεστή συσχέτισης R^2 , θεωρήθηκαν ως οι πιο σημαντικές οι παρακάτω:

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΣΤΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ 1 ΕΩΣ 8

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των δειγμάτων για το χρωμόσωμα 1 έως 8. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 1, Experiment 1: control vs.10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.49202$ (**Εικόνα 53A**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 2, Experiment 1: control vs.10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.82104$ (**Εικόνα 53B**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 2, Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h) VS Experiment 5: 0 vs 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.10928$ (**Εικόνα 53C**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 3, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3) VS Experiment 3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3) με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.26827$ (**Εικόνα 53D**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 4, Experiment 1: control vs.10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1)

VS Experiment 3: control vs. 700 μ M (4h) (οριζόμενη ως 0vs3) με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.11797$ (**Εικόνα 53E**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 4, Experiment 2: 10nM vs. 700 μ M (4h) (οριζόμενη ως 1vs3) VS Experiment 3: control vs. 700 μ M (4h) (οριζόμενη ως 0vs3) με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.1311$ (**Εικόνα 53F**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 6, Experiment 1: control vs.10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 2: 10nM vs. 700 μ M (4h) (οριζόμενη ως 1vs3) με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.20365$ (**Εικόνα 53G**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 6, Experiment 1: control vs.10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 4: 22 μ M vs. 700 μ M (72h) με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.15173$ (**Εικόνα 53H**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 7, Experiment 1: control vs.10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 3: control vs. 700 μ M (4h) (οριζόμενη ως 0vs3) με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.24603$ (**Εικόνα 53I**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 7, Experiment 4: 22 μ M vs. 700 μ M (72h) Experiment 5: 0 vs 700 μ M (72h) με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.61109$ (**Εικόνα 53J**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 8, Experiment 2: 10nM vs. 700 μ M (4h) (οριζόμενη ως 1vs3) VS Experiment 3: control vs. 700 μ M (4h) (οριζόμενη ως 0vs3) με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.48792$ (**Εικόνα 53K**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 8, Experiment 4: 22 μ M vs. 700 μ M (72h) VS Experiment 5: 0 vs 700 μ M (72h) με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.35319$ (**Εικόνα 53L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΣΤΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ 9 ΕΩΣ 16

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των δειγμάτων για το χρωμόσωμα 9 έως 16. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 9, Experiment 3: control vs. 700 μ M (4h) (οριζόμενη ως 0vs3) VS Experiment 5: 0 vs 700 μ M (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.61967$ (**Εικόνα 54A**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 10, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 3: control vs. 700 μ M (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.2172$ (**Εικόνα 54B**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 10, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 5: 0 vs 700 μ M (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.60954$ (**Εικόνα 54C**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 11, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 3: control vs. 700 μ M (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.16866$ (**Εικόνα 54D**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 12, Experiment 2: 10nM vs. 700 μ M (4h) (οριζόμενη ως 1vs3) VS Experiment 3: control vs. 700 μ M (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.31501$ (**Εικόνα 54E**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 13, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 2: 10nM vs. 700 μ M (4h)

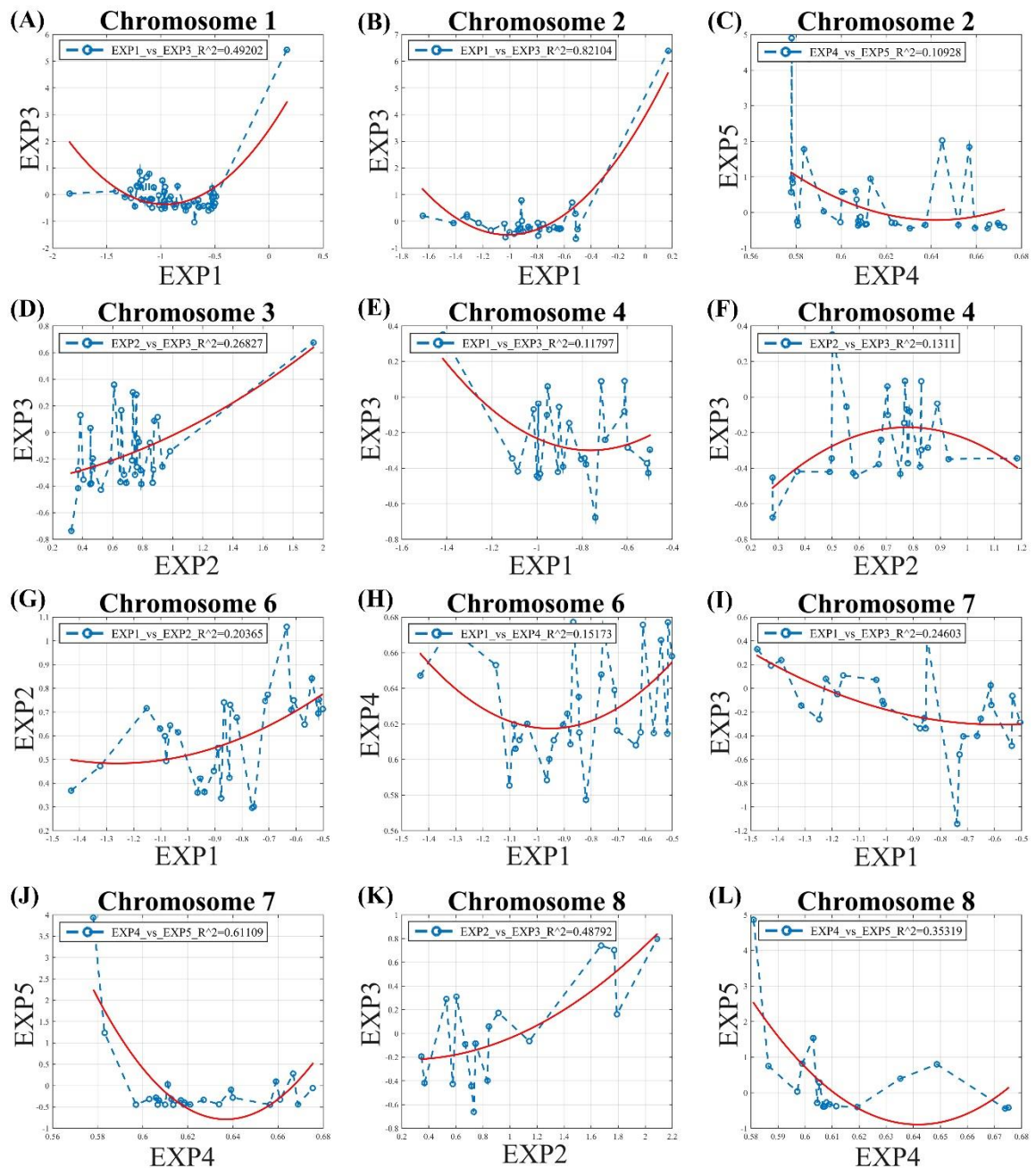
(οριζόμενη ως 1vs3), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.11558$ (**Εικόνα 54F**) . Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 13, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3) VS Experiment 3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.83605$ (**Εικόνα 54G**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 14, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3) VS Experiment 3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.16594$ (**Εικόνα 54H**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 15, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3) VS Experiment 5: 0 vs 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.23775$ (**Εικόνα 54I**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 15, Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h) VS Experiment 5: 0 vs 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.30945$ (**Εικόνα 54J**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 16, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.26009$ (**Εικόνα 54K**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 16, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3) VS Experiment 3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.39913$ (**Εικόνα 54L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΣΤΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ 17 ΕΩΣ X

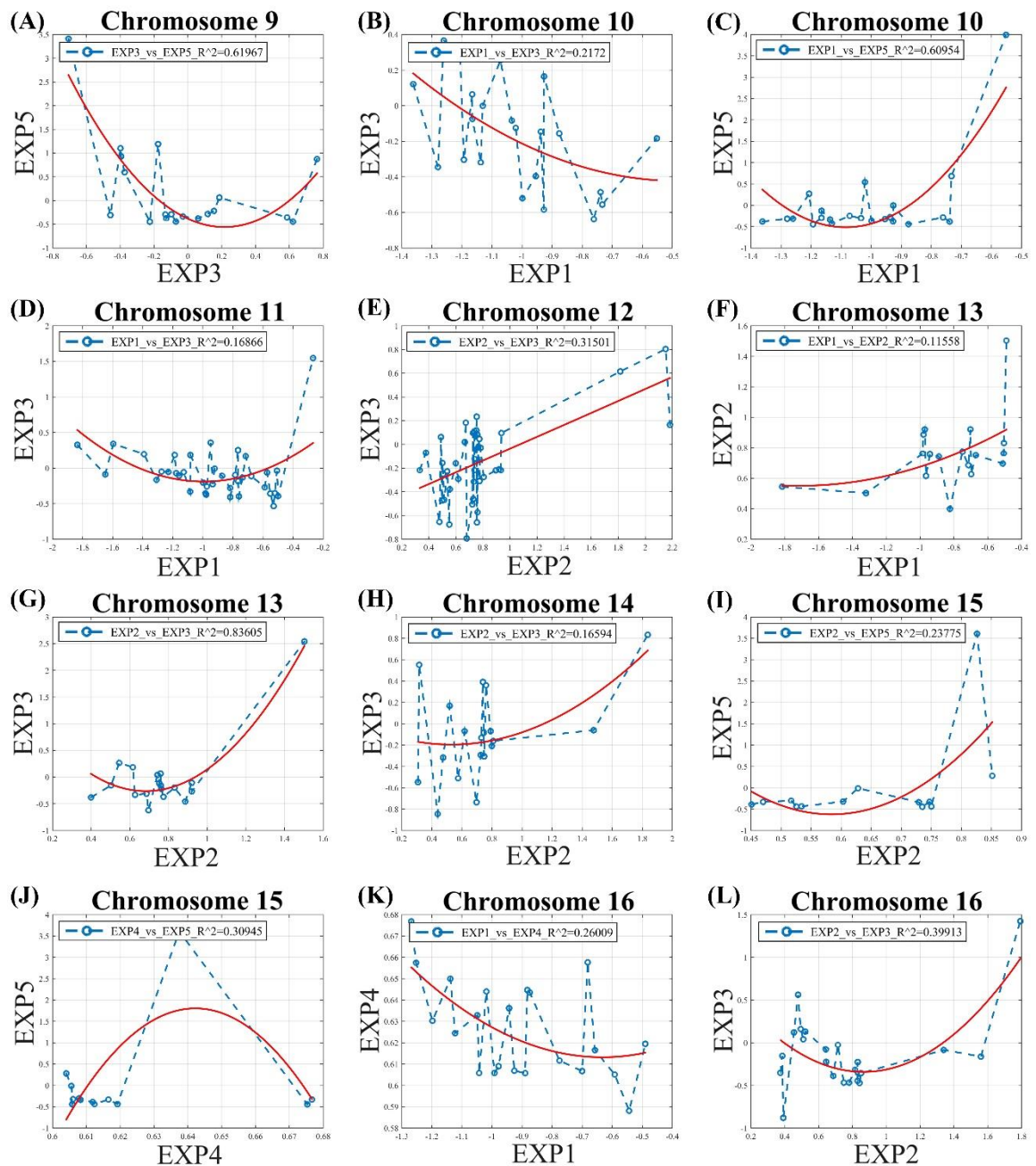
Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των δειγμάτων για το χρωμόσωμα 17 έως X. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 17, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.27768$ (**Εικόνα 55A**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 17, Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h) VS Experiment 5: 0 vs 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.46639$ (**Εικόνα 55B**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 18, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3) VS Experiment 5: 0 vs 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.85059$ (**Εικόνα 55C**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 18, Experiment 3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3) VS Experiment 5: 0 vs 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.25354$ (**Εικόνα 55D**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 19, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3) VS Experiment 5: 0 vs 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.51394$ (**Εικόνα 55E**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 19, Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h) VS Experiment 5: 0 vs 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.27964$ (**Εικόνα 55F**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 20, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.3313$ (**Εικόνα 55G**).

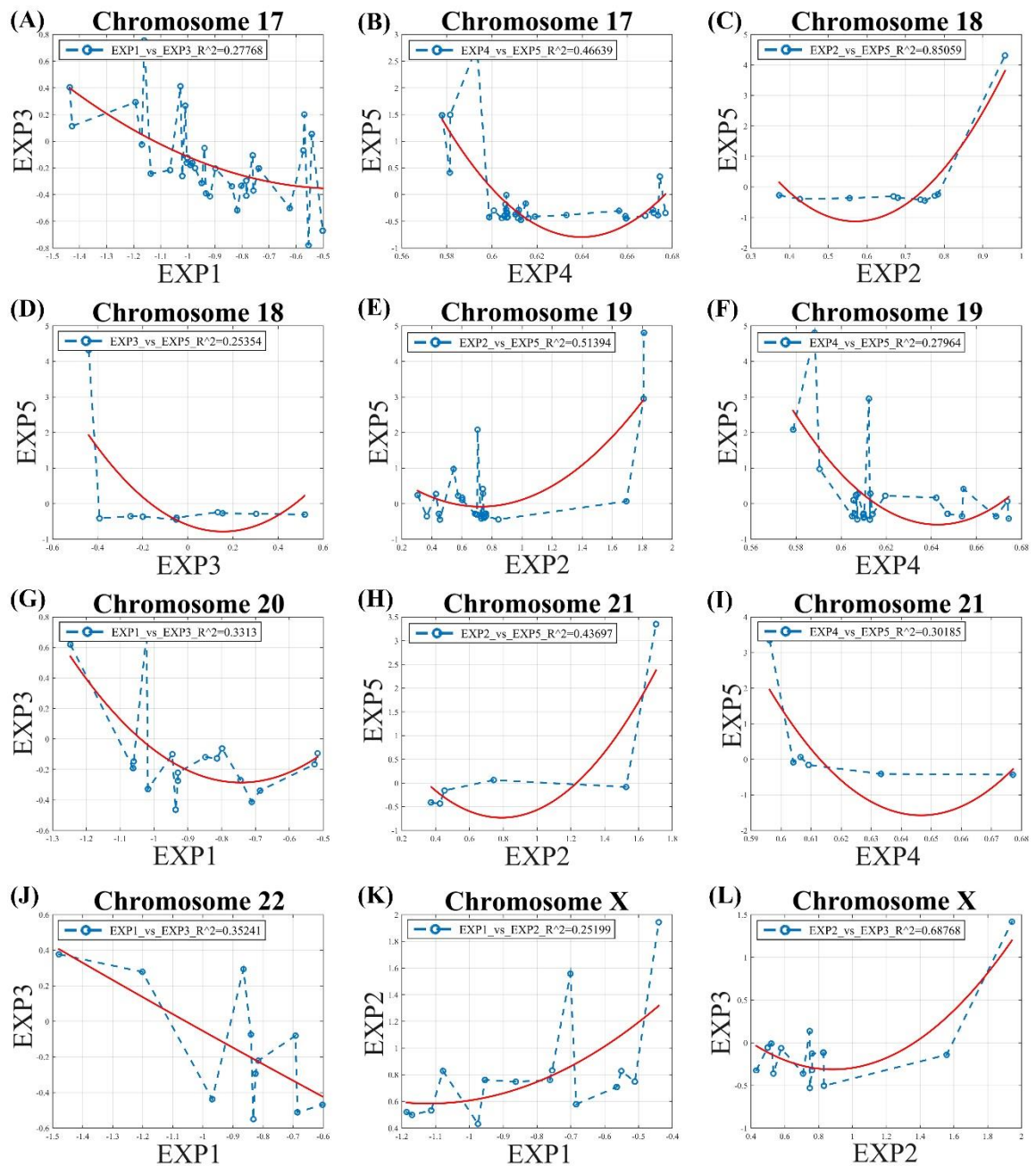
Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 21, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3) VS Experiment 5: 0 vs 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.43697$ (**Εικόνα 55H**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 21, Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h) VS Experiment 5: 0 vs 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.30185$ (**Εικόνα 55I**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 22, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.35241$ (**Εικόνα 55J**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα X, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.25199$ (**Εικόνα 55K**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα X, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3) VS Experiment 3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.68768$ (**Εικόνα 55L**).



Εικόνα 53. Παλινδρομήσεις μεταξύ των πειραμάτων στα χρωμοσώματα 1 έως 8. (λεζάντα: *Exp1*: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως *ovs1*), *Exp2*: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως *lvs3*), *Exp3*: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως *ovs3*), *Exp4*: 22μM vs. 700μM (72h), *Exp5*: 0 vs 700μM(72h)). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 1, *Exp1* vs. *Exp3* ($R^2=0.49202$) (A). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 2, *Exp1* vs. *Exp3* ($R^2=0.82104$) (B). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 2, *Exp4* vs. *Exp5* ($R^2=0.10928$) (C). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 3, *Exp2* vs. *Exp3* ($R^2=0.26827$) (D). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 4, *Exp1* vs. *Exp3* ($R^2=0.11797$) (E). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 4, *Exp2* vs. *Exp3* ($R^2=0.1311$) (F). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 6, *Exp1* vs. *Exp2* ($R^2=0.20365$) (G). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 6, *Exp1* vs. *Exp4* ($R^2=0.15173$) (H). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 7, *Exp1* vs. *Exp3* ($R^2=0.24603$) (I). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 7, *Exp4* vs. *Exp5* ($R^2=0.61109$) (J). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 8, *Exp2* vs. *Exp3* ($R^2=0.48792$) (K). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 8, *Exp4* vs. *Exp5* ($R^2=0.35319$) (L).



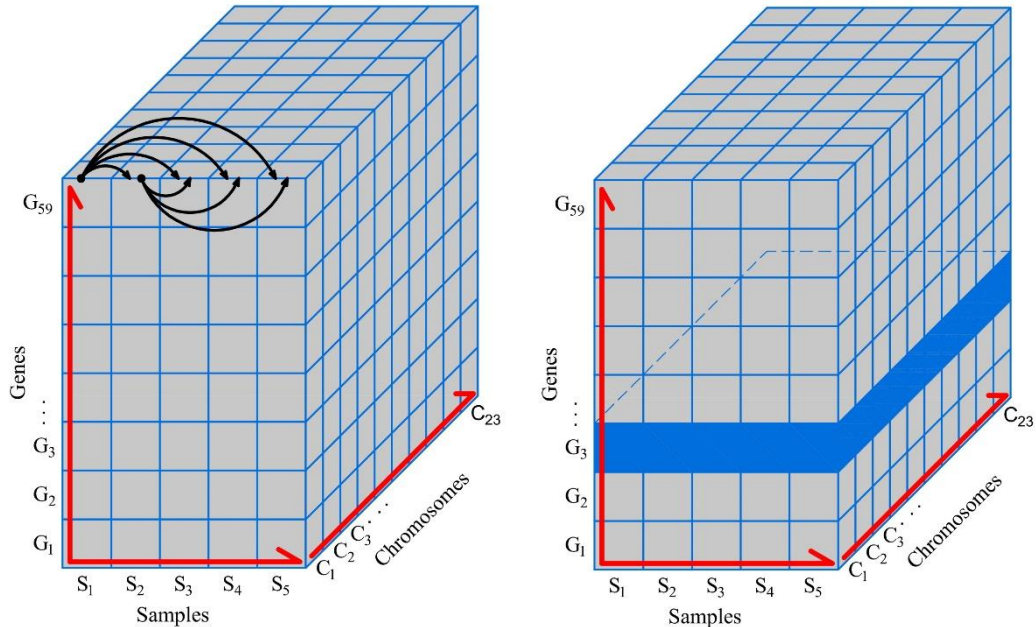
Εικόνα 54. Παλινδρομήσεις μεταξύ των πειραμάτων στα χρωμοσώματα 9 έως 16. (λεζάντα: *Exp1*: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως *ovs1*), *Exp2*: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως *lvs3*), *Exp3*: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως *ovs3*), *Exp4*: 22μM vs. 700μM (72h), *Exp5*: 0 vs 700μM(72h)). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 9, *Exp3* vs. *Exp5* ($R^2=0.61967$) (A). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 10, *Exp1* vs. *Exp3* ($R^2=0.2172$) (B). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 10, *Exp1* vs. *Exp5* ($R^2=0.60954$) (C). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 11, *Exp1* vs. *Exp3* ($R^2=0.16866$) (D). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 12, *Exp2* vs. *Exp3* ($R^2=0.31501$) (E). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 13, *Exp1* vs. *Exp2* ($R^2=0.11558$) (F). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 13, *Exp2* vs. *Exp3* ($R^2=0.83605$) (G). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 14, *Exp2* vs. *Exp3* ($R^2=0.16594$) (H). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 15, *Exp2* vs. *Exp5* ($R^2=0.23775$) (I). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 15, *Exp4* vs. *Exp5* ($R^2=0.30945$) (J). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 16, *Exp1* vs. *Exp4* ($R^2=0.26009$) (K). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 16, *Exp2* vs. *Exp3* ($R^2=0.39913$) (L).



Εικόνα 55. Παλινδρομήσεις μεταξύ των πειραμάτων στα χρωμοσώματα 17 έως X. (λεζάντα: *Exp1*: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως *ovs1*), *Exp2*: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως *lvs3*), *Exp3*: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως *ovs3*), *Exp4*: 22μM vs. 700μM (72h), *Exp5*: 0 vs 700μM(72h)). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 17, *Exp1* vs. *Exp3* ($R^2=0.27768$) (A). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 17, *Exp4* vs. *Exp5* ($R^2=0.46639$) (B). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 18, *Exp2* vs. *Exp5* ($R^2=0.85059$) (C). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 18, *Exp3* vs. *Exp5* ($R^2=0.25354$) (D). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 19, *Exp2* vs. *Exp5* ($R^2=0.51394$) (E). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 19, *Exp4* vs. *Exp5* ($R^2=0.27964$) (F). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 20, *Exp1* vs. *Exp3* ($R^2=0.3313$) (G). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 21, *Exp2* vs. *Exp5* ($R^2=0.43697$) (H). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 21, *Exp4* vs. *Exp5* ($R^2=0.30185$) (I). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 22, *Exp1* vs. *Exp3* ($R^2=0.35241$) (J). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα X, *Exp1* vs. *Exp2* ($R^2=0.25199$) (K). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα X, *Exp2* vs. *Exp3* ($R^2=0.68768$) (L).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10-ΔΕΥΤΕΡΗ ΤΟΜΗ

10.1. ΕΙΚΟΝΕΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΤΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ



Εικόνα 56. Παλινδρόμηση στον άξονα των δειγμάτων S_n ως προς τα γονίδια.

Από τις παλινδρομήσεις στον άξονα των δειγμάτων ως προς τα γονίδια, με κριτήριο επιλογής τον συντελεστή συσχέτισης R^2 , θεωρήθηκαν ως οι πιο σημαντικές οι παρακάτω:

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΣΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ΚΑΙ 14

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των δειγμάτων για τα γονίδια. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής: Παλινδρόμηση στο γονίδιο 4, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.70047$ (**Εικόνα 57A**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 8, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.89017$ (**Εικόνα 57B**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 9, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.8248$ (**Εικόνα 57C**). Παλινδρόμηση στο

γονίδιο 10, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.88128$ (**Εικόνα 57D**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 11, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.84983$ (**Εικόνα 57E**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 11, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.82119$ (**Εικόνα 57F**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 12, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.88142$ (**Εικόνα 57G**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 12, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), VS Experiment 3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.45477$ (**Εικόνα 57H**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 12, Experiment 3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), VS Experiment 5: 0 vs 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.5736$ (**Εικόνα 57I**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 13, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.89162$ (**Εικόνα 57J**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 13, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.91578$ (**Εικόνα 57K**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 14, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.89268$ (**Εικόνα 57L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΣΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ 14, 15, 16, 17, 18, 19 ΚΑΙ 20

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των δειγμάτων για τα γονίδια. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Παλινδρόμηση στο γονίδιο 14, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.938018$ (**Εικόνα 58A**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 15, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.91267$ (**Εικόνα 58B**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 15, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.6948$ (**Εικόνα 58C**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 16, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.87598$ (**Εικόνα 58D**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 17, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με

συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.88986$ (**Εικόνα 58E**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 17, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.7904$ (**Εικόνα 58F**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 18, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.88489$ (**Εικόνα 58G**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 18, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.89243$ (**Εικόνα 58H**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 19 Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.89102$ (**Εικόνα 58I**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 19, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.95057$ (**Εικόνα 58J**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 20 Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.89893$ (**Εικόνα 58K**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 20, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.95288$ (**Εικόνα 58L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΣΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ 21, 22, 23, 24, 25, 26 ΚΑΙ 28

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των δειγμάτων για τα γονίδια. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 21, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.89855$ (**Εικόνα 59A**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 22, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.90087$ (**Εικόνα 59B**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 22, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.96061$ (**Εικόνα 59C**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 23, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.87942$ (**Εικόνα 59D**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 23, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.95597$ (**Εικόνα 59E**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 24, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.89109$ (**Εικόνα 59F**).

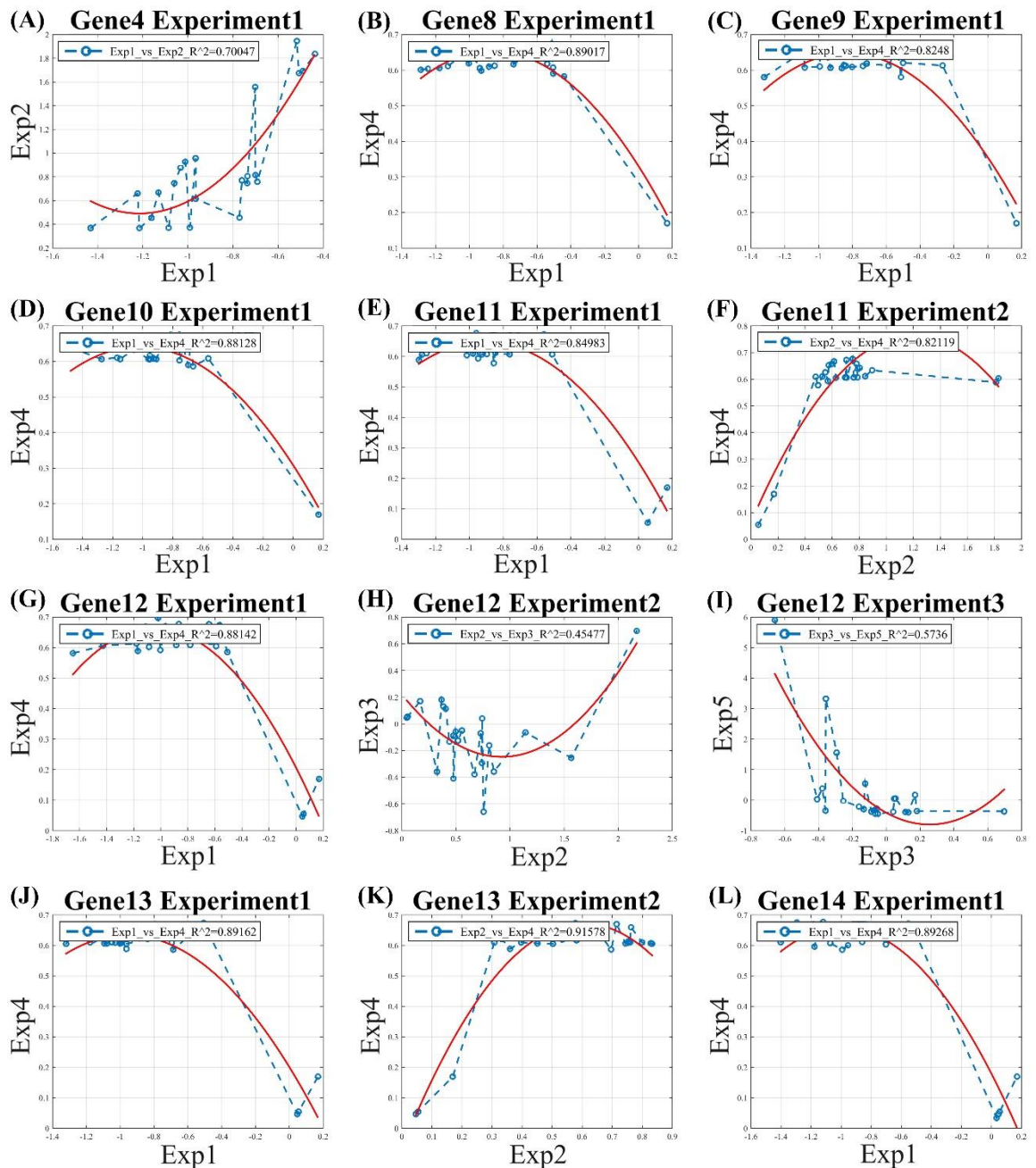
Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 24, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.93058$ (**Εικόνα 59G**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 25, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.85378$ (**Εικόνα 59H**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 25, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.93673$ (**Εικόνα 59I**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 25, Experiment 3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.63346$ (**Εικόνα 59J**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 26, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.92288$ (**Εικόνα 59K**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 28, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.83902$ (**Εικόνα 59L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΣΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ 28, 29, 30, 31 ΚΑΙ 32

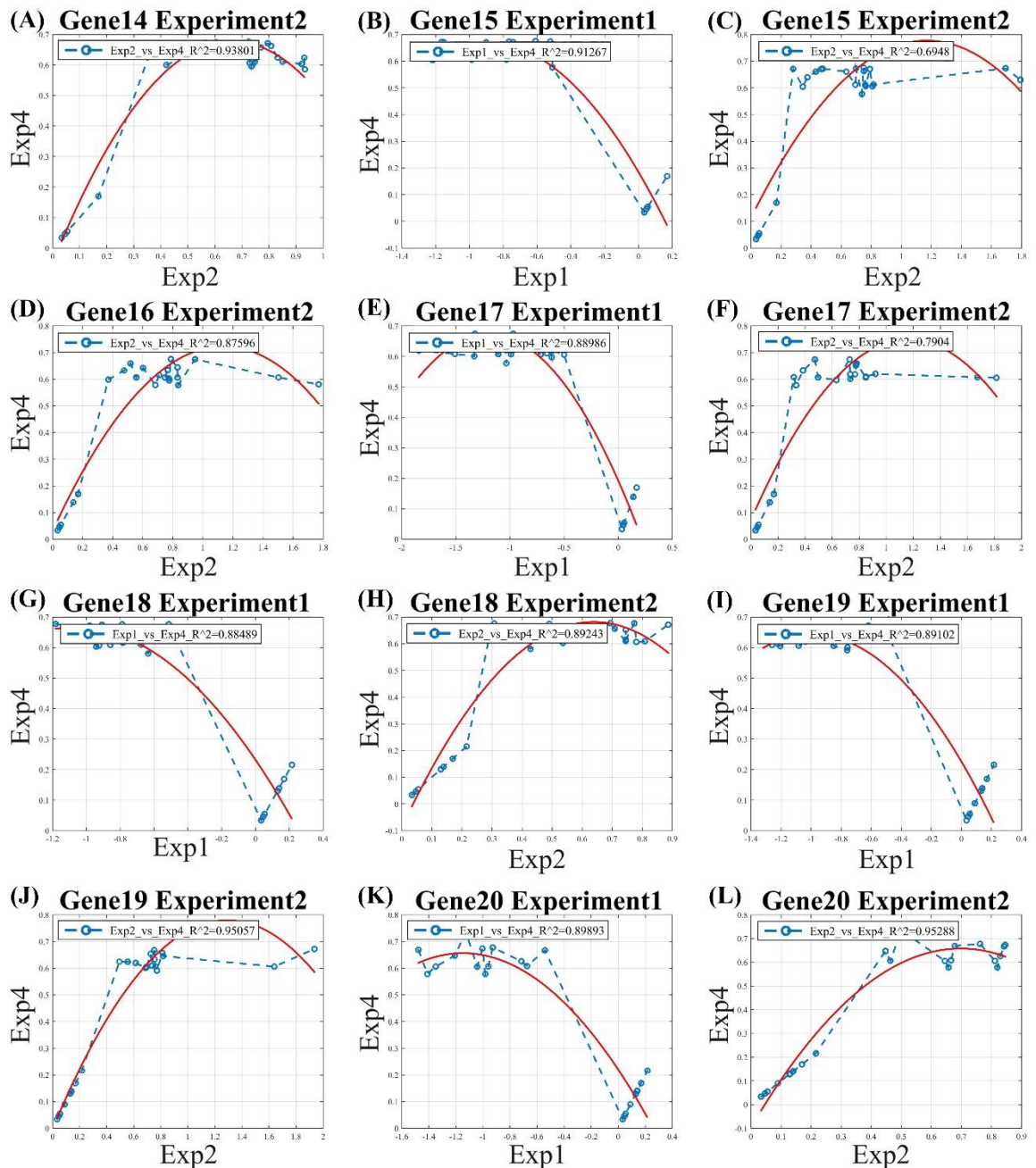
Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των δειγμάτων για τα γονίδια. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 28, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3) VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.93837$ (**Εικόνα 60A**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 28, Experiment 3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3) VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.6824$ (**Εικόνα 60B**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 29, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 5: 0 vs 700μM (72h) με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.94317$ (**Εικόνα 60C**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 29, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3) VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97078$ (**Εικόνα 60D**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 29, Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h) VS Experiment 5: 0 vs 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.90516$ (**Εικόνα 60E**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 30, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.85423$ (**Εικόνα 60F**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 30, Experiment 2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), VS Experiment 5: 0 vs 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.83623$ (**Εικόνα 60G**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 30, Experiment 3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3) VS Experiment

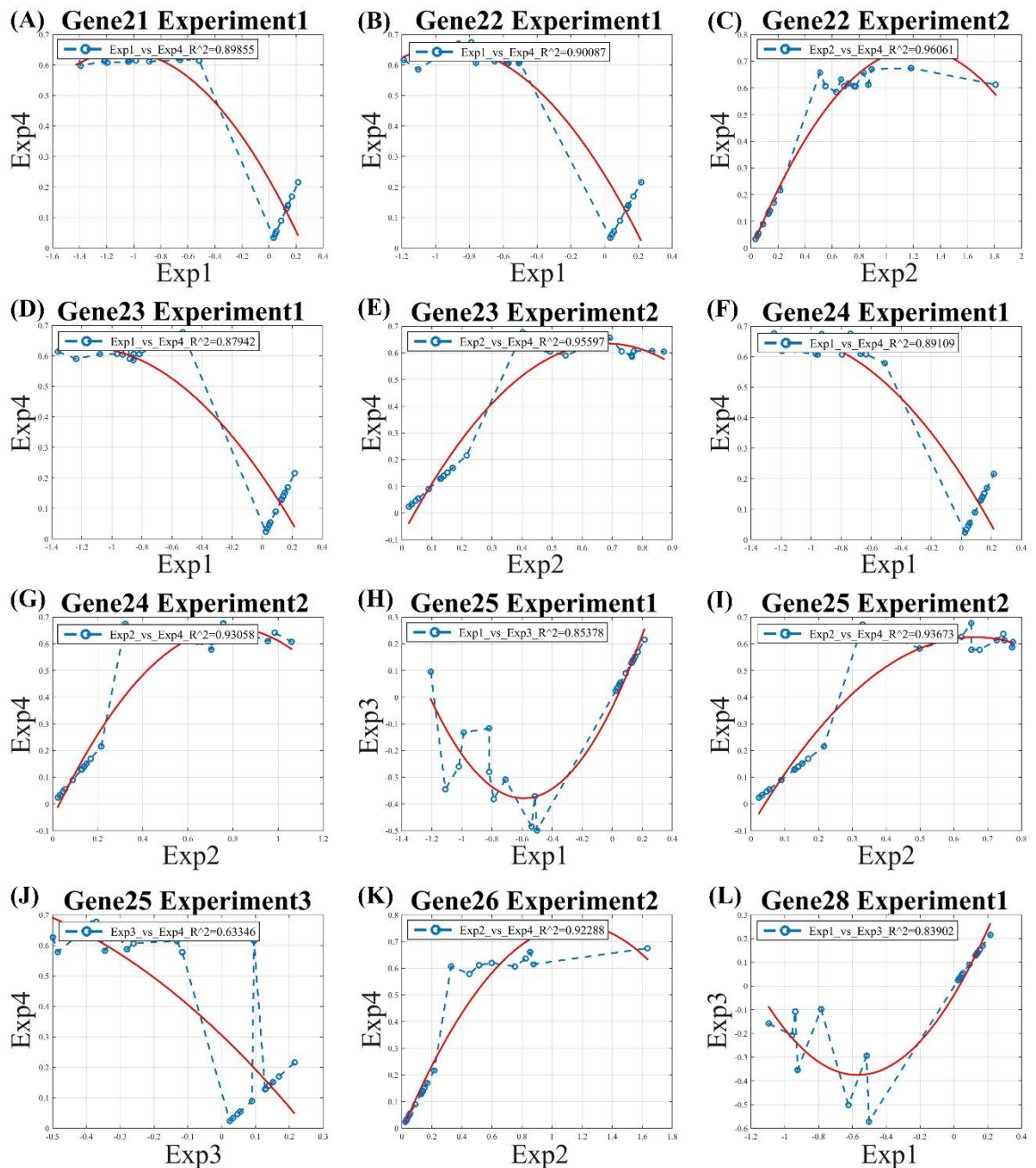
5: 0 vs 700 μ M (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.8794$ (**Εικόνα 60H**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 31, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 4: 22 μ M vs. 700 μ M (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.84032$ (**Εικόνα 60I**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 31, Experiment 2: 10nM vs. 700 μ M (4h) (οριζόμενη ως 1vs3) VS Experiment 4: 22 μ M vs. 700 μ M (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98003$ (**Εικόνα 60J**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 32, Experiment 1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1) VS Experiment 3: control vs. 700 μ M (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.68559$ (**Εικόνα 60K**). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 32, Experiment 2: 10nM vs. 700 μ M (4h) (οριζόμενη ως 1vs3) VS Experiment 4: 22 μ M vs. 700 μ M (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98792$ (**Εικόνα 60L**).



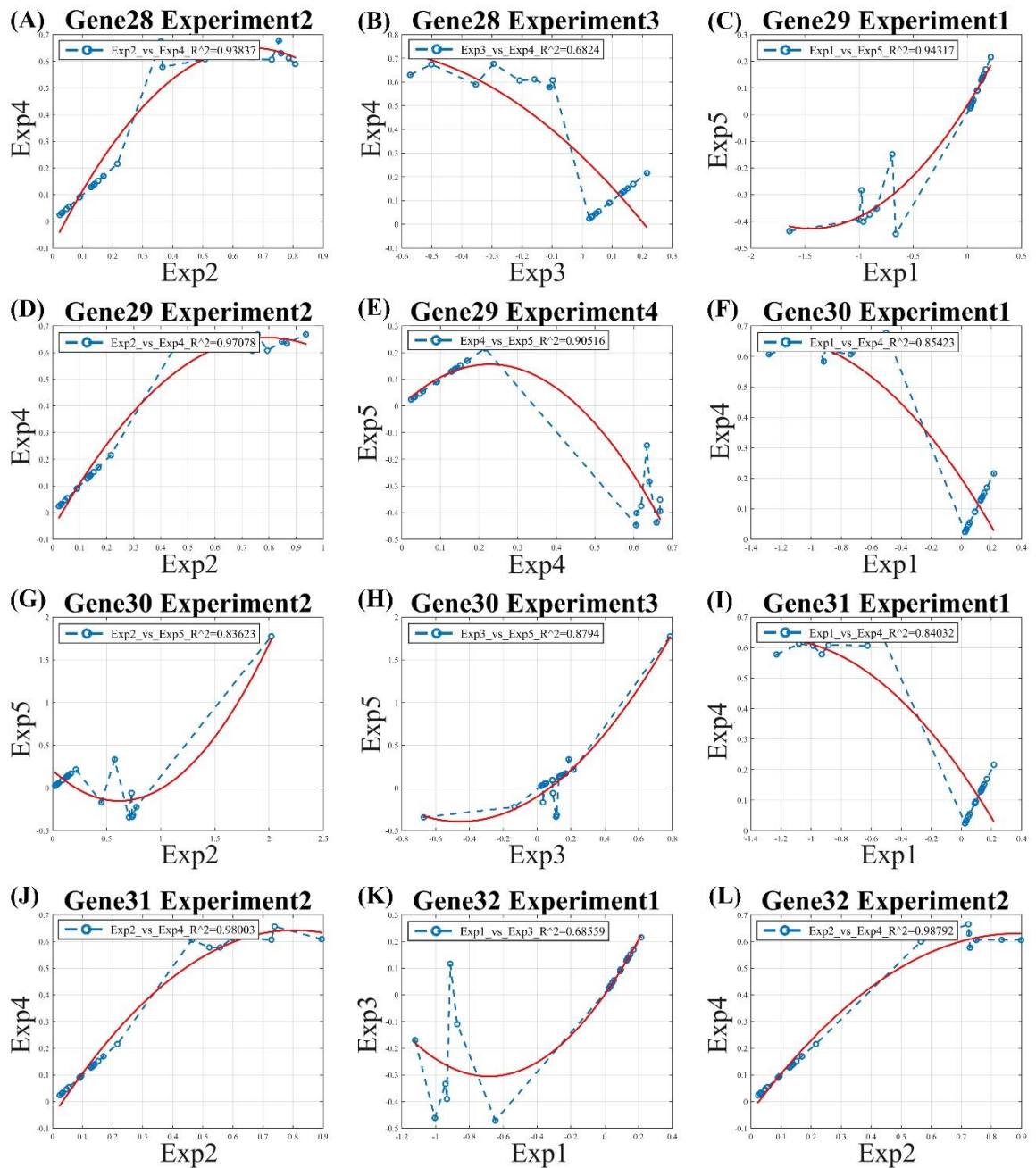
Εικόνα 57. Παλινδρομήσεις μεταξύ των δειγμάτων στο γονίδιο 1 έως 14. (λεξάντα: *Exp1*: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως *0vs1*), *Exp2*: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως *1vs3*), *Exp3*: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως *0vs3*), *Exp4*: 22μM vs. 700μM (72h), *Exp5*: 0 vs 700μM(72h)). Τα γονίδια αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων.) Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο γονίδιο 4, *Exp1* vs. *Exp2*, ($R^2=0.70047$) (A). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 8, *Exp1* vs. *Exp4*, ($R^2=0.89017$) (B). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 9, *Exp1* vs. *Exp4*, ($R^2=0.8248$) (C). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 10, *Exp1* vs. *Exp4*, ($R^2=0.88128$) (D). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 11, *Exp1* vs. *Exp4*, ($R^2=0.84983$) (E). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 11, *Exp2* vs *Exp4*, ($R^2=0.82119$) (F). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 12, *Exp1* vs. *Exp4*, ($R^2=0.88142$) (G). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 12, *Exp2* vs. *Exp3*, ($R^2=0.45477$) (H). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 12, *Exp3* vs. *Exp5*, ($R^2=0.5736$) (I). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 13, *Exp1* vs. *Exp4*, ($R^2=0.89162$) (J). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 13, *Exp2* vs. *Exp4*, ($R^2=0.91578$) (K). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 14, *Exp1* vs. *Exp4*, ($R^2=0.89268$) (L).



Εικόνα 58. Παλινδρομήσεις μεταξύ των δειγμάτων στο γονίδιο 14 έως 20. (λεξάντα: Exp1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1), Exp2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), Exp3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), Exp4: 22μM vs. 700μM (72h), Exp5: 0 vs 700μM(72h). Τα γονίδια αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο γονίδιο 14, Exp2 vs. Exp4, ($R^2=0.93801$) (A). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 15, Exp1 vs. Exp4, ($R^2=0.91267$) (B). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 15, Exp2 vs. Exp4, ($R^2=0.6948$) (C). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 16, Exp2 vs. Exp4, ($R^2=0.87598$) (D). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 17, Exp1 vs. Exp4, ($R^2=0.88986$) (E). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 17, Exp2 vs. Exp4, ($R^2=0.7904$) (F). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 18, Exp1 vs. Exp4, ($R^2=0.88489$) (G). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 18, Exp2 vs. Exp4, ($R^2=0.89243$) (H). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 19 Exp1 vs. Exp4, ($R^2=0.89102$) (I). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 19, Exp2 vs. Exp4, ($R^2=0.95057$) (J). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 20 Exp1 vs. Exp4, ($R^2=0.89893$) (K). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 20, Exp2 vs. Exp4, ($R^2=0.95288$) (L).

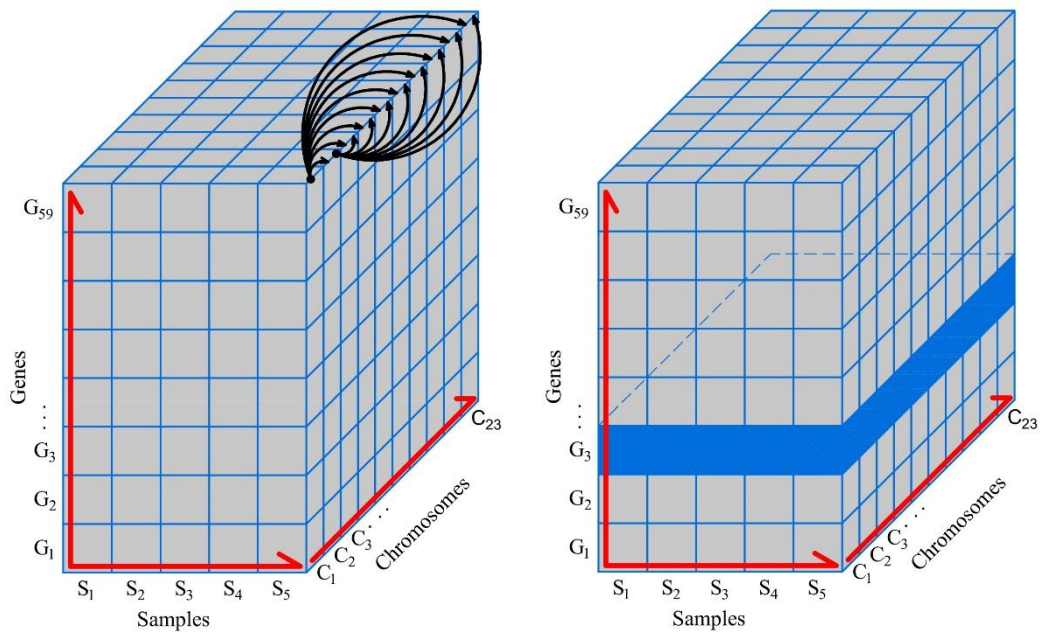


Εικόνα 59. Παλινδρομήσεις μεταξύ των δειγμάτων στο γονίδιο 21 έως 28. (λεζάντα: Exp1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1), Exp2: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), Exp3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), Exp4: 22μM vs. 700μM (72h), Exp5: 0 vs 700μM(72h)). Τα γονίδια αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 21, Exp1 vs. Exp4, ($R^2=0.89855$) (A). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 22, Exp1 vs. Exp4, ($R^2=0.90087$) (B). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 22, Exp2 vs. Exp4, ($R^2=0.96061$) (C). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 23, Exp1 vs. Exp4, ($R^2=0.87942$) (D). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 23, Exp2 vs. Exp4, ($R^2=0.95597$) (E). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 24, Exp1 vs. Exp4, ($R^2=0.89109$) (F). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 24, Exp2 vs. Exp4, ($R^2=0.93058$) (G). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 25, Exp1 vs. Exp3, ($R^2=0.85378$) (H). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 25, Exp2 vs. Exp4, ($R^2=0.93673$) (I). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 25, Exp3 vs. Exp4, ($R^2=0.63346$) (J). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 26, Exp2 vs. Exp4, ($R^2=0.92288$) (K). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 28, Exp1 vs. Exp3, ($R^2=0.83902$) (L).



Εικόνα 60. Παλινδρομήσεις μεταξύ των δειγμάτων στο γονίδιο 28 έως 32. (λεζάντα: *Exp1*: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως *0vs1*), *Exp2*: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως *1vs3*), *Exp3*: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως *0vs3*), *Exp4*: 22μM vs. 700μM (72h), *Exp5*: 0 vs 700μM(72h)). Τα γονίδια αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 28, *Exp2* vs. *Exp4*, ($R^2=0.93837$) (A). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 28, *Exp3* vs *Exp4*, ($R^2=0.6824$) (B). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 29, *Exp1* vs. *Exp5*, ($R^2=0.94317$) (C). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 29, *Exp2* vs. *Exp4*, ($R^2=0.97078$) (D). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 29, *Exp4* vs. *Exp5*, ($R^2=0.90516$) (E). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 30, *Exp1* vs. *Exp4*, ($R^2=0.85423$) (F). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 30, *Exp2* vs *Exp5*, ($R^2=0.83623$) (G). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 30, *Exp3* vs. *Exp5*, ($R^2=0.8794$) (H). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 31, *Exp1* vs. *Exp4*, ($R^2=0.84032$) (I). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 31, *Exp2* vs. *Exp4*, ($R^2=0.98003$) (J). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 32, *Exp1* vs. *Exp3*, ($R^2=0.68559$) (K). Παλινδρόμηση στο χρωμόσωμα 32, *Exp2* vs. *Exp4*, ($R^2=0.98792$) (L).

10.2. ΕΙΚΟΝΕΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ



Εικόνα 61. Παλινδρόμηση στον άξονα των χρωμοσωμάτων C_n ως προς τα γονίδια.

Από τις παλινδρομήσεις στον άξονα των χρωμοσωμάτων ως προς τα γονίδια, με κριτήριο επιλογής τον συντελεστή συσχέτισης R^2 , θεωρήθηκαν ως οι πιο σημαντικές οι παρακάτω:

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ 1,2,3 ΚΑΙ 4

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των χρωμοσωμάτων για τα γονίδια. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Παλινδρόμηση στο γονίδιο 1, chromosome 5 vs. chromosome 6 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99887$ (**Εικόνα 62A**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 1, chromosome 7 vs. chromosome 10 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99465$ (**Εικόνα 62B**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 2, chromosome 2 vs. chromosome 11 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99295$ (**Εικόνα 62C**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 2, chromosome 9 vs. chromosome 13 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99618$ (**Εικόνα 62D**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 2, chromosome 15 vs. chromosome 19 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99873$ (**Εικόνα 62E**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 3, chromosome 4 vs. chromosome 13 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99324$ (**Εικόνα 62F**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 3, chromosome 8 vs. chromosome 13 με συντελεστή συσχέτισης

$R^2=0.99582$ (**Εικόνα 62G**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 3, chromosome 10 vs. chromosome 11 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99327$ (**Εικόνα 62H**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 3, chromosome 14 vs. chromosome 16 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99763$ (**Εικόνα 62I**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 4, chromosome 10 vs. chromosome 13 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99439$ (**Εικόνα 62J**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 4, chromosome 11 vs. chromosome X με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99246$ (**Εικόνα 62K**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 4, chromosome 12 vs. chromosome 16 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99192$ (**Εικόνα 62L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ 5,6,7,8 ΚΑΙ 9

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των χρωμοσωμάτων για τα γονίδια. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Παλινδρόμηση στο γονίδιο 5, chromosome 3 vs. chromosome X με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99969$ (**Εικόνα 63A**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 5, chromosome 11 vs. chromosome 21 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.999$ (**Εικόνα 63B**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 5, chromosome 14 vs. chromosome 19 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99767$ (**Εικόνα 63C**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 6, chromosome 13 vs. chromosome 20 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99776$ (**Εικόνα 63D**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 6, chromosome 19 vs. chromosome 20 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99773$ (**Εικόνα 63E**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 7, chromosome 8 vs. chromosome 19 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99494$ (**Εικόνα 63F**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 7, chromosome 14 vs. chromosome 18 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99829$ (**Εικόνα 63G**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 8, chromosome 1 vs. chromosome 12 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99782$ (**Εικόνα 63H**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 8, chromosome 3 vs. chromosome 18 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99972$ (**Εικόνα 63I**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 8, chromosome 12 vs. chromosome 17 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99944$ (**Εικόνα 63J**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 9, chromosome 4 vs. chromosome 10 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.999$ (**Εικόνα 63K**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 9, chromosome 13 vs. chromosome 15 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99942$ (**Εικόνα 63L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ 10, 11, 12 ΚΑΙ 13

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των χρωμοσωμάτων για τα γονίδια. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Παλινδρόμηση στο γονίδιο 10, chromosome 4 vs. chromosome 22 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99978$ (**Εικόνα 64A**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 10, chromosome 6 vs. chromosome 22 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99876$ (**Εικόνα 64B**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 10, chromosome 11 vs. chromosome 18 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98667$ (**Εικόνα 64C**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 10, chromosome 11 vs. chromosome 22 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.998$ (**Εικόνα 64D**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 11, chromosome 3 vs. chromosome 22 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99682$ (**Εικόνα 64E**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 11, chromosome 6 vs. chromosome 22 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99705$ (**Εικόνα 64F**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 11, chromosome 11 vs. chromosome 22 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99652$ (**Εικόνα 64G**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 12, chromosome 9 vs. chromosome 11 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9991$ (**Εικόνα 64H**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 12, chromosome 9 vs. chromosome X με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99696$ (**Εικόνα 64I**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 12, chromosome 11 vs. chromosome X με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99956$ (**Εικόνα 64J**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 13, chromosome 9 vs. chromosome X με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99925$ (**Εικόνα 64K**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 13, chromosome 12 vs. chromosome 13 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99784$ (**Εικόνα 64L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ 14, 15, 16, 17, 18 ΚΑΙ 19

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των χρωμοσωμάτων για τα γονίδια. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Παλινδρόμηση στο γονίδιο 14, chromosome 2 vs. chromosome 19 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99688$ (**Εικόνα 65A**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 14, chromosome 12 vs. chromosome 19 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99672$ (**Εικόνα 65B**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 15, chromosome 3 vs. chromosome 11 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99491$ (**Εικόνα 65C**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 15, chromosome 8 vs. chromosome 10 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99881$ (**Εικόνα 65D**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 16, chromosome 2 vs. chromosome 5 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99986$ (**Εικόνα 65E**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 16, chromosome 11 vs. chromosome 17 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99645$ (**Εικόνα 65F**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 17, chromosome 1 vs. chromosome 19 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99545$ (**Εικόνα 65G**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 17, chromosome 10 vs. chromosome 16 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99615$ (**Εικόνα 65H**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 18, chromosome 6 vs. chromosome 9 με

συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99997$ (**Εικόνα 65I**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 18, chromosome 11 vs. chromosome 16 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99993$ (**Εικόνα 65J**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 19, chromosome 6 vs. chromosome 12 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99988$ (**Εικόνα 65K**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 19, chromosome 12 vs. chromosome 19 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99709$ (**Εικόνα 65L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 ΚΑΙ 27

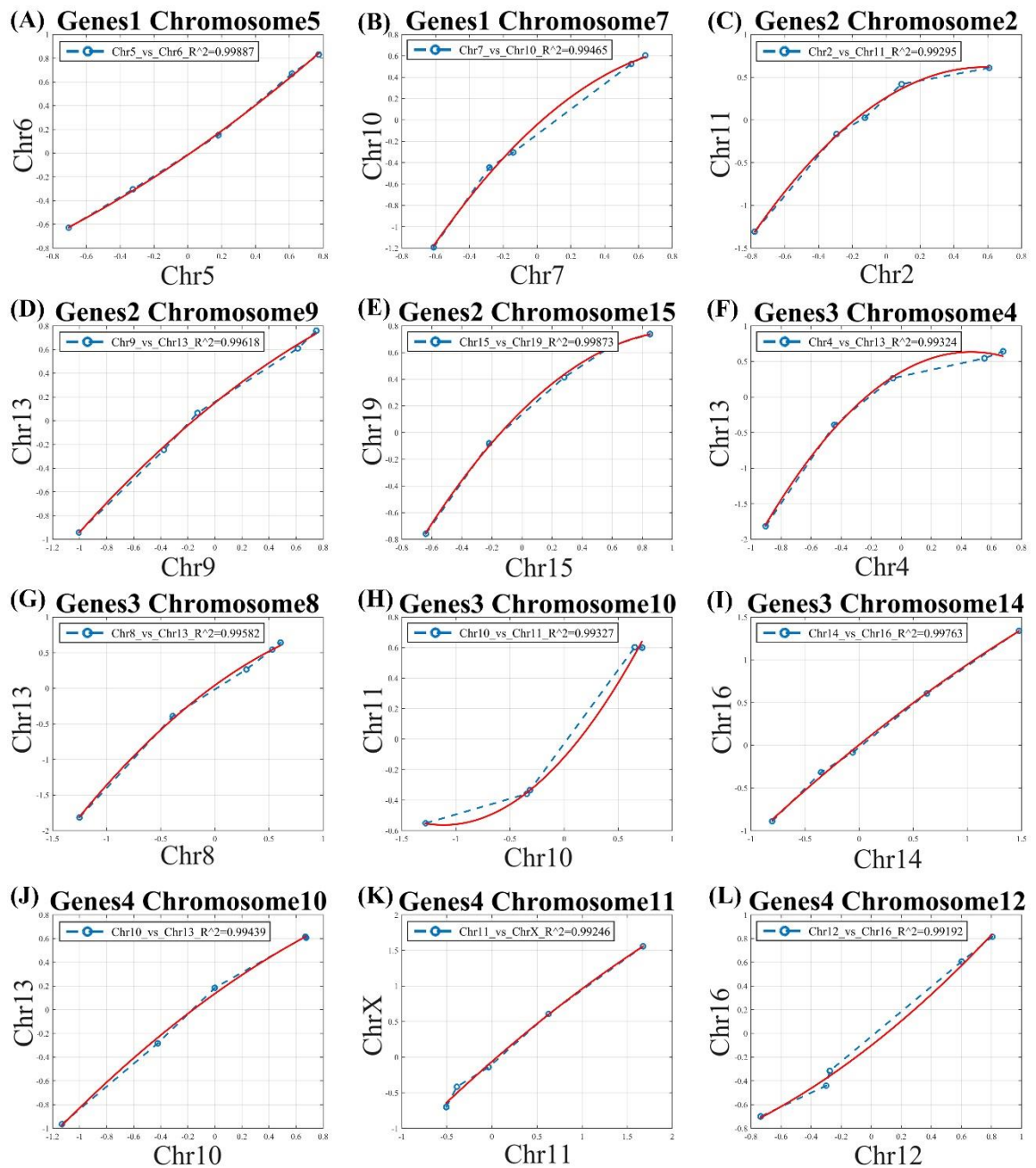
Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των χρωμοσωμάτων για τα γονίδια. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Παλινδρόμηση στο γονίδιο 20, chromosome 12 vs. chromosome 19 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99533$ (**Εικόνα 66A**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 21, chromosome 4 vs. chromosome 17 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99119$ (**Εικόνα 66B**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 22, chromosome 2 vs. chromosome 12 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99831$ (**Εικόνα 66C**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 22, chromosome 4 vs. chromosome 7 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99646$ (**Εικόνα 66D**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 23, chromosome 3 vs. chromosome 4 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99913$ (**Εικόνα 66E**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 23, chromosome 4 vs. chromosome 12 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99886$ (**Εικόνα 66F**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 24, chromosome 2 vs. chromosome 4 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99764$ (**Εικόνα 66G**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 24, chromosome 4 vs. chromosome 12 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99744$ (**Εικόνα 66H**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 25, chromosome 5 vs. chromosome 19 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99893$ (**Εικόνα 66I**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 25, chromosome 11 vs. chromosome 19 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9949$ (**Εικόνα 66J**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 26, chromosome 1 vs. chromosome 17 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98388$ (**Εικόνα 66K**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 27, chromosome 6 vs. chromosome 17 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99877$ (**Εικόνα 66L**).

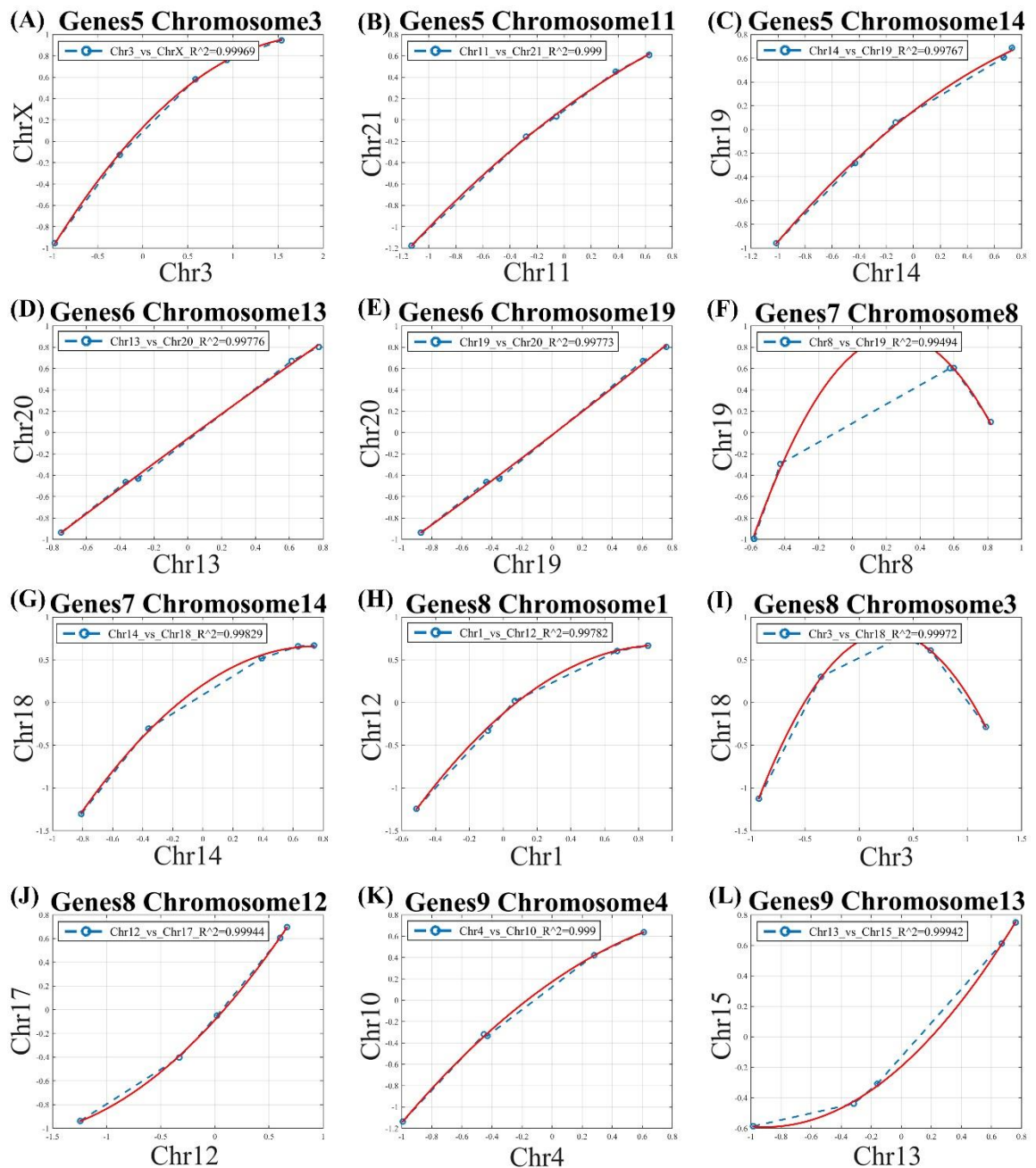
ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 41 ΚΑΙ 42

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των χρωμοσωμάτων για τα γονίδια. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

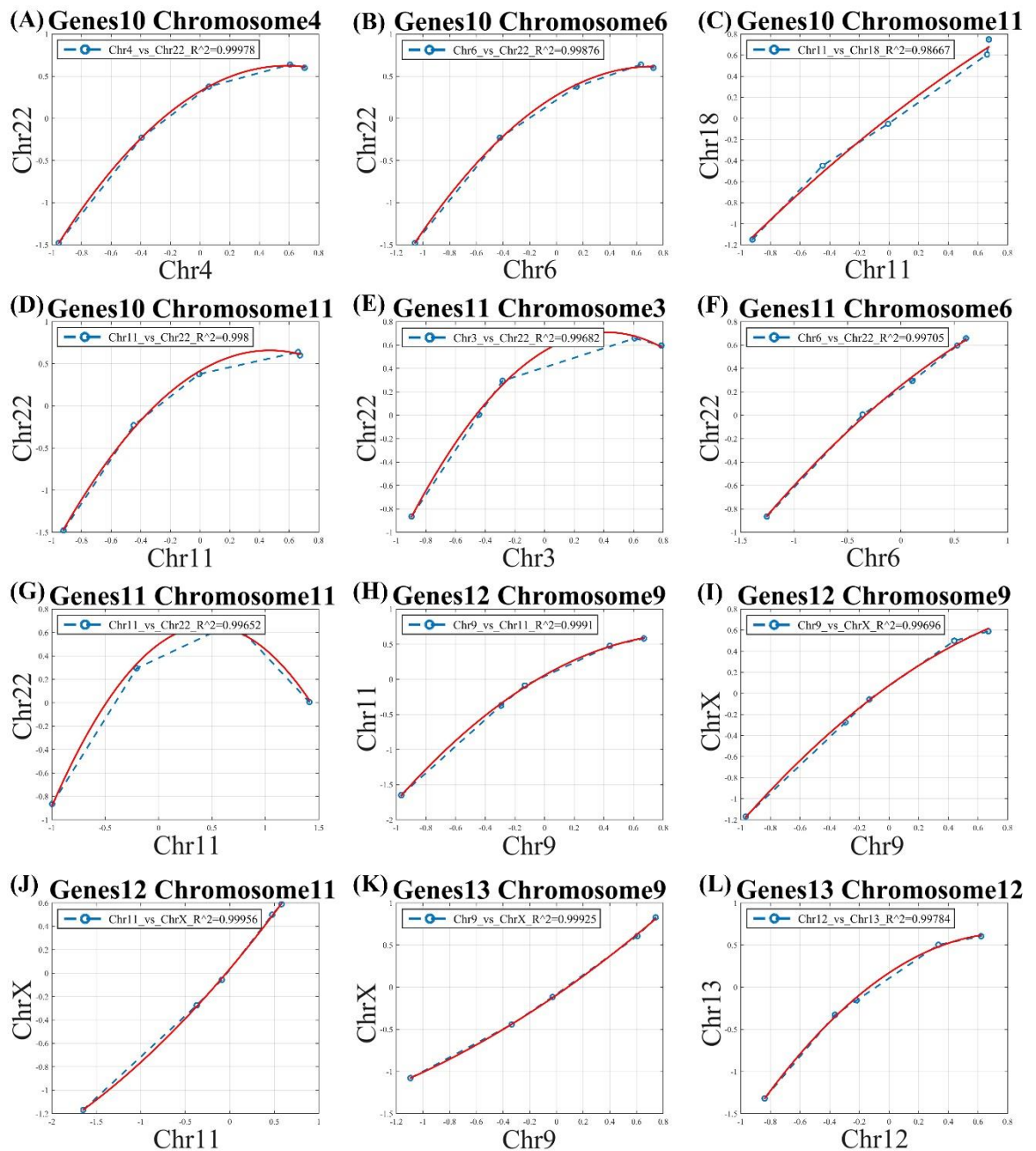
Παλινδρόμηση στο γονίδιο 28, chromosome 3 vs. chromosome 6 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99591$ (**Εικόνα 67A**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 29, chromosome 1 vs. chromosome 11 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99748$ (**Εικόνα 67B**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 30, chromosome 6 vs. chromosome 12 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99687$ (**Εικόνα 67C**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 31, chromosome 1 vs. chromosome 6 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97835$ (**Εικόνα 67D**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 32, chromosome 11 vs. chromosome 17 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.98106$ (**Εικόνα 67E**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 33, chromosome 1 vs. chromosome 11 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.97986$ (**Εικόνα 67F**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 34, chromosome 1 vs. chromosome 17 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99926$ (**Εικόνα 67G**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 35, chromosome 1 vs. chromosome 12 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99122$ (**Εικόνα 67H**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 36, chromosome 1 vs. chromosome 12 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.95542$ (**Εικόνα 67I**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 37, chromosome 11 vs. chromosome 12 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.96522$ (**Εικόνα 67J**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 41, chromosome 1 vs. chromosome 12 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.90414$ (**Εικόνα 67K**). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 42, chromosome 1 vs. chromosome 12 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.91125$ (**Εικόνα 67L**).



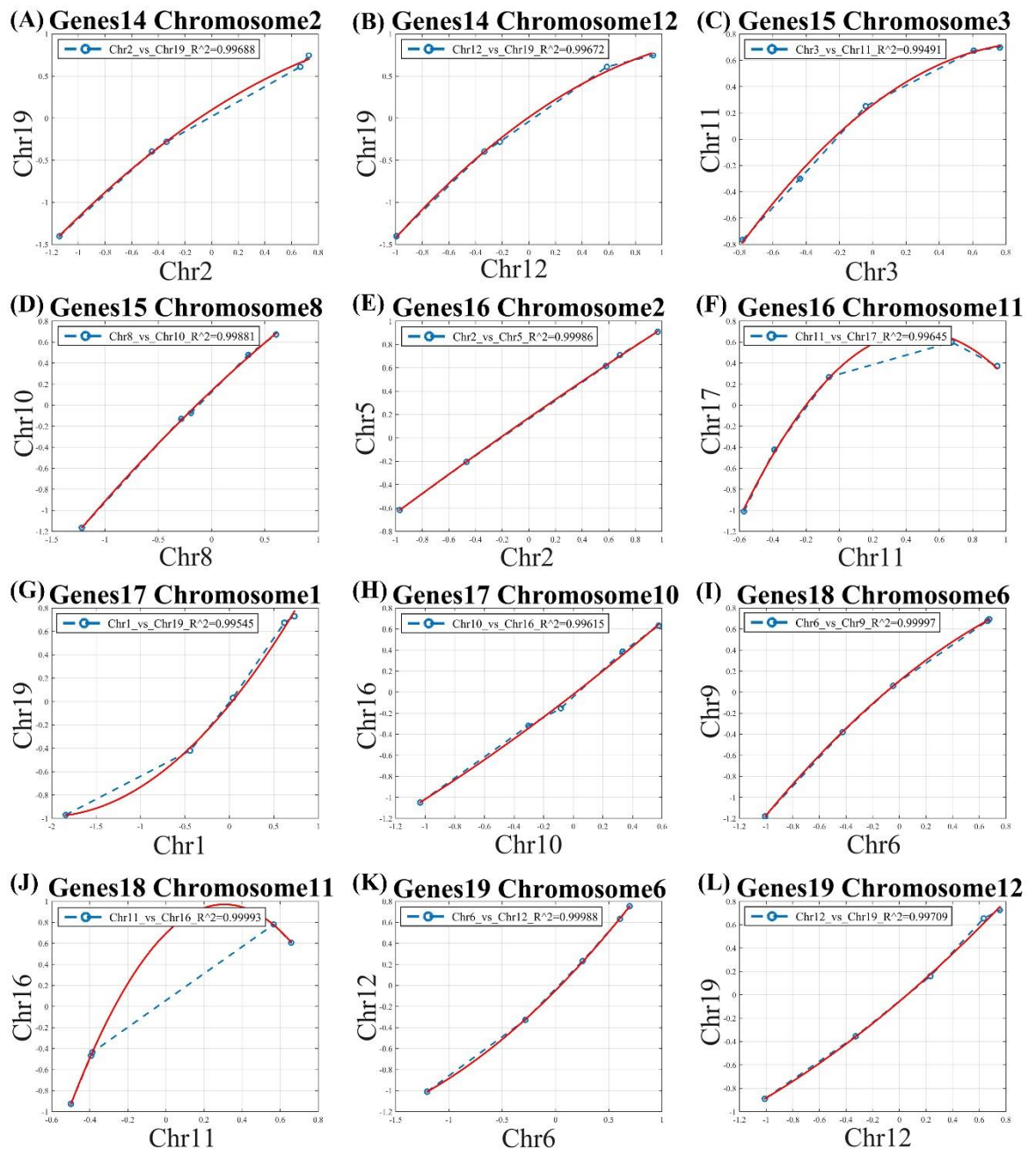
Εικόνα 62. Παλινδρομήσεις μεταξύ των χρωμοσωμάτων στο γονίδιο 1 έως 4. (Τα γονίδια αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο γονίδιο 1, chr5 vs. chr6, ($R^2=0.99887$) (A). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 1, chr7 vs. chr10, ($R^2=0.99465$) (B). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 2, chr2 vs. chr11, ($R^2=0.99295$) (C). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 2, chr9 vs. chr13, ($R^2=0.99618$) (D). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 2, chr15 vs. chr19, ($R^2=0.99873$) (E). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 3, chr4 vs. chr13, ($R^2=0.99324$) (F). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 3, chr8 vs. chr13, ($R^2=0.99582$) (G). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 3, chr10 vs. chr11, ($R^2=0.99327$) (H). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 3, chr14 vs. chr16, ($R^2=0.99763$) (I). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 4, chr10 vs. chr13, ($R^2=0.99439$) (J). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 4, chr11 vs. chrX, ($R^2=0.99246$) (K). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 4, chr12 vs. chr16, ($R^2=0.99192$) (L).



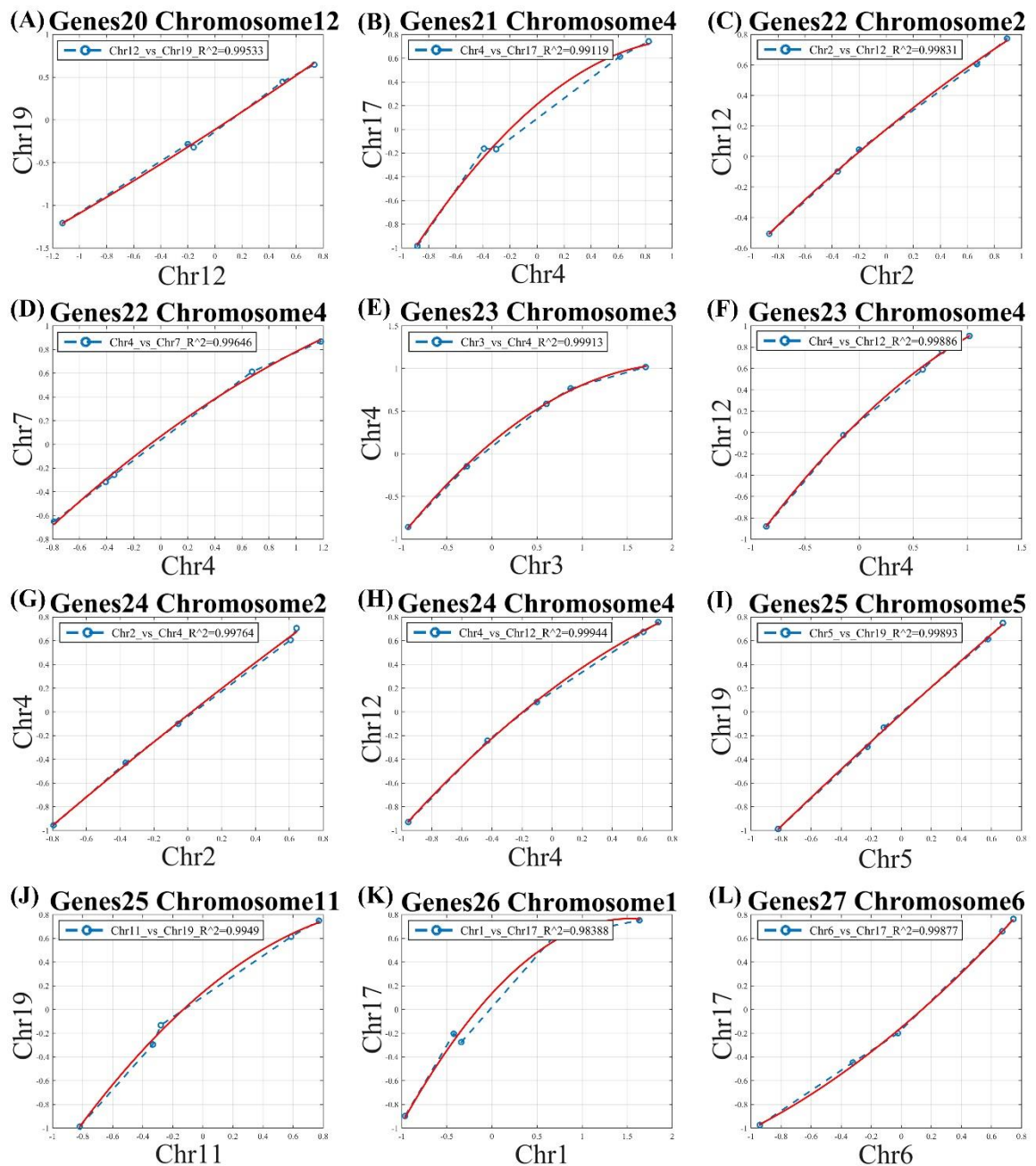
Εικόνα 63. Παλινδρομήσεις μεταξύ των χρωμοσωμάτων στο γονίδιο 5 έως 9. (Τα γονίδια αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο γονίδιο 5, chr3 vs. chrX, ($R^2=0.99969$) (A). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 5, chr11 vs. chr21, ($R^2=0.999$) (B). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 5, chr14 vs. chr19, ($R^2=0.99767$) (C). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 6, chr13 vs. chr20, ($R^2=0.99776$) (D). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 6, chr19 vs. chr20, ($R^2=0.99773$) (E). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 7, chr8 vs. chr19, ($R^2=0.99494$) (F). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 7, chr14 vs. chr18, ($R^2=0.99829$) (G). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 8, chr1 vs. chr12, ($R^2=0.99782$) (H). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 8, chr3 vs. chr18, ($R^2=0.99972$) (I). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 8, chr12 vs. chr17, ($R^2=0.99944$) (J). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 9, chr4 vs. chr10, ($R^2=0.999$) (K). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 9, chr13 vs. chr15, ($R^2=0.99942$) (L).



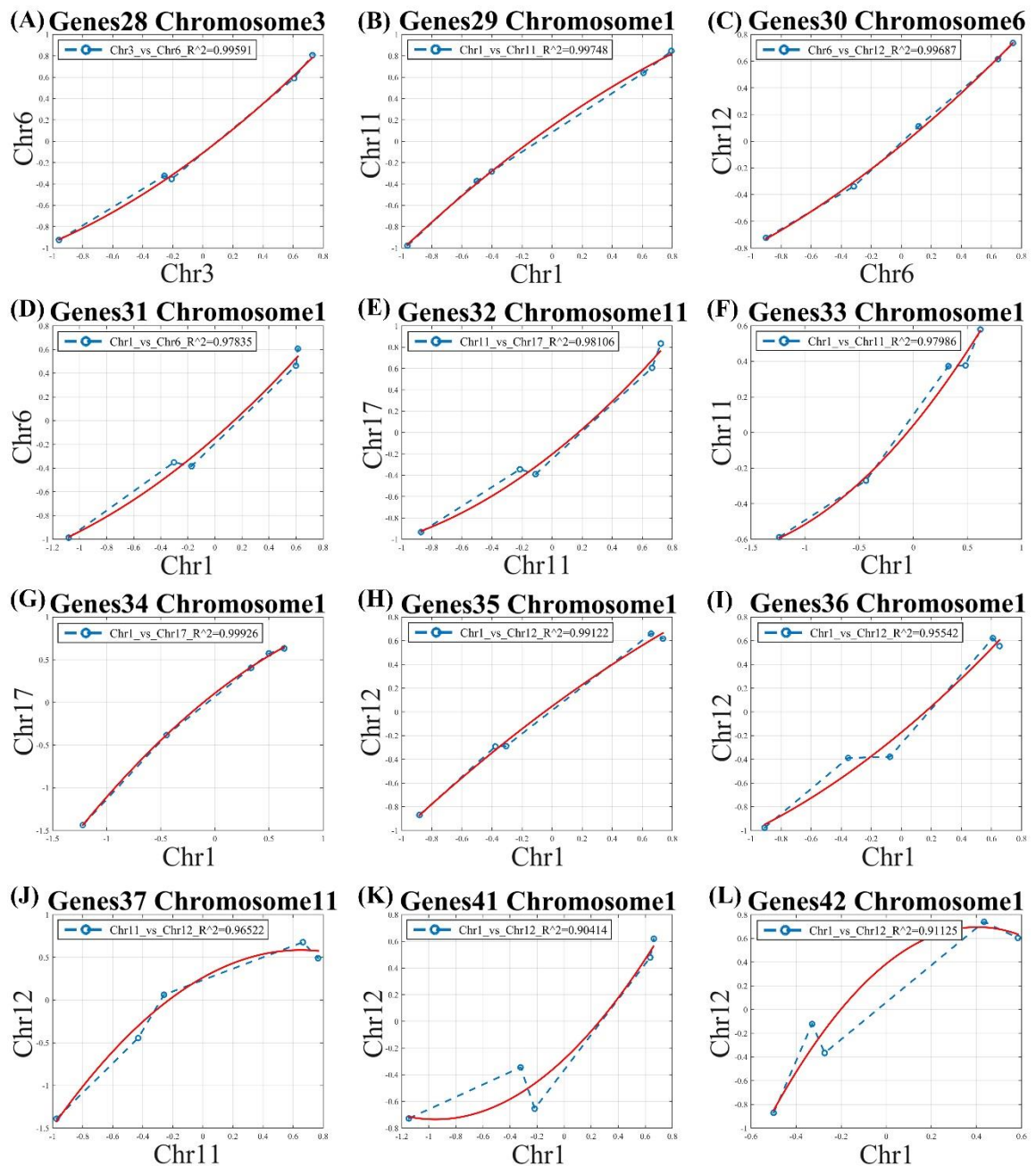
Εικόνα 64. Παλινδρομήσεις μεταξύ των χρωμοσωμάτων στο γονίδιο 10 έως 13. (Τα γονίδια αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο γονίδιο 10, chr4 vs. chr22, ($R^2=0.99978$) (A). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 10, chr6 vs. chr22, ($R^2=0.99876$) (B). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 10, chr11 vs. chr18, ($R^2=0.98667$) (C). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 10, chr11 vs. chr22, ($R^2=0.998$) (D). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 11, chr3 vs. chr22, ($R^2=0.99682$) (E). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 11, chr6 vs. chr22, ($R^2=0.99705$) (F). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 11, chr11 vs. chr22, ($R^2=0.99652$) (G). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 12, chr9 vs. chr11, ($R^2=0.9991$) (H). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 12, chr9 vs. chrX, ($R^2=0.99696$) (I). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 12, chr11 vs. chrX, ($R^2=0.99956$) (J). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 13, chr9 vs. chrX, ($R^2=0.99925$) (K). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 13, chr12 vs. chr13, ($R^2=0.99784$) (L).



Εικόνα 65. Παλινδρομήσεις μεταξύ των χρωμοσωμάτων στο γονίδιο 14 έως 19. (Τα γονίδια αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο γονίδιο 14, chr2 vs. chr19, ($R^2=0.99688$) (A). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 14, chr12 vs. chr19, ($R^2=0.99672$) (B). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 15, chr3 vs. chr11, ($R^2=0.99491$) (C). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 15, chr8 vs. chr10, ($R^2=0.99881$) (D). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 16, chr2 vs. chr5, ($R^2=0.99986$) (E). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 16, chr11 vs. chr17, ($R^2=0.99645$) (F). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 17, chr1 vs. chr19, ($R^2=0.99545$) (G). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 17, chr10 vs. chr16, ($R^2=0.99615$) (H). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 18, chr6 vs. chr9, ($R^2=0.99997$) (I). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 18, chr11 vs. chr16, ($R^2=0.99993$) (J). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 19, chr6 vs. chr12, ($R^2=0.99988$) (K). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 19, chr12 vs. chr19, ($R^2=0.99709$) (L).



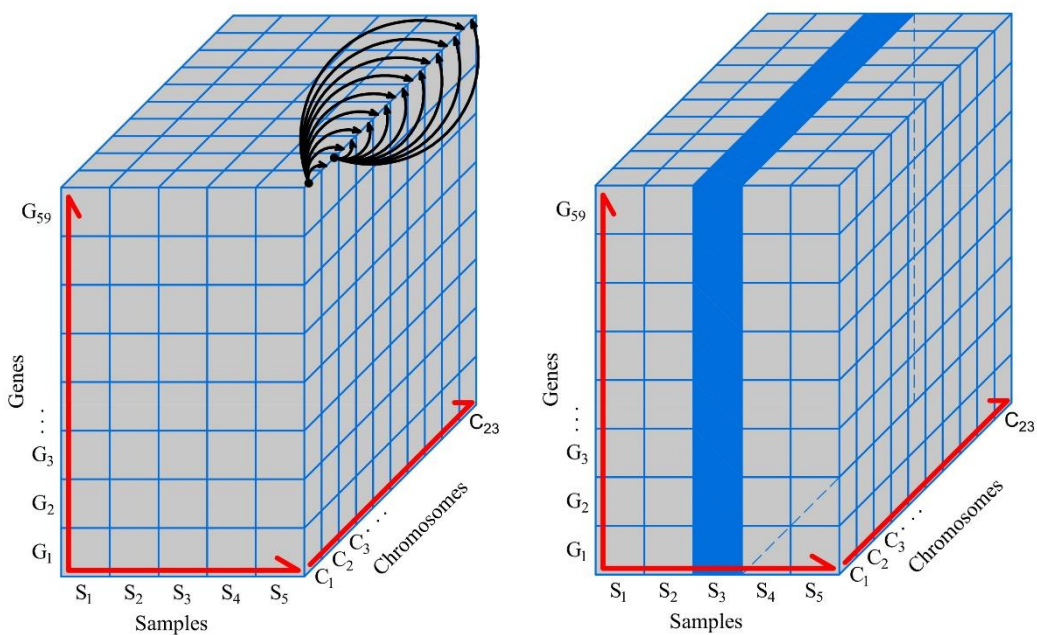
Εικόνα 66. Παλινδρομήσεις μεταξύ των χρωμοσωμάτων στο γονίδιο 20 έως 27. (Τα γονίδια αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο γονίδιο 20, chr12 vs. chr19, ($R^2=0.99533$) (A). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 21, chr4 vs. chr17, ($R^2=0.99119$) (B). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 22, chr2 vs. chr12, ($R^2=0.99831$) (C). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 22, chr4 vs. chr7, ($R^2=0.99646$) (D). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 23, chr3 vs. chr4, ($R^2=0.99913$) (E). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 23, chr4 vs. chr12, ($R^2=0.99886$) (F). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 24, chr2 vs. chr4, ($R^2=0.99764$) (G). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 24, chr4 vs. chr12, ($R^2=0.99744$) (H). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 25, chr5 vs. chr19, ($R^2=0.99893$) (I). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 25, chr11 vs. chr19, ($R^2=0.9949$) (J). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 26, chr1 vs. chr17, ($R^2=0.98388$) (K). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 27, chr6 vs. chr17, ($R^2=0.99877$) (L).



Εικόνα 67. Παλινδρομήσεις μεταξύ των χρωμοσωμάτων στο γονίδιο 20 έως 27. (Τα γονίδια αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο γονίδιο 28, chr3 vs. chr6, ($R^2=0.99591$) (A). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 29, chr1 vs. chr11, ($R^2=0.99748$) (B). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 30, chr6 vs. chr12, ($R^2=0.99687$) (C). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 31, chr1 vs. chr6, ($R^2=0.97835$) (D). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 32, chr11 vs. chr17, ($R^2=0.98106$) (E). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 33, chr1 vs. chr11, ($R^2=0.97986$) (F). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 34, chr1 vs. chr17, ($R^2=0.99926$) (G). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 35, chr1 vs. chr12, ($R^2=0.99122$) (H). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 36, chr1 vs. chr12, ($R^2=0.95542$) (I). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 37, chr11 vs. chr12, ($R^2=0.96522$) (J). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 41, chr1 vs. chr12, ($R^2=0.90414$) (K). Παλινδρόμηση στο γονίδιο 42, chr1 vs. chr12, ($R^2=0.91125$) (L).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11-ΤΡΙΤΗ ΤΟΜΗ

11.1. ΕΙΚΟΝΕΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ



Εικόνα 68. Παλινδρόμηση κατά των άξονα των χρωμοσωμάτων C_n ως προς τα δείγματα.

Από τις παλινδρομήσεις στον άξονα των χρωμοσωμάτων ως προς τα δείγματα, με κριτήριο επιλογής τον συντελεστή συσχέτισης R^2 , θεωρήθηκαν ως οι πιο σημαντικές οι παρακάτω:

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΔΕΙΓΜΑ 1

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των χρωμοσωμάτων για το δείγμα 1. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM ,chromosome 3 vs. chromosome 17 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.86557$ (**Εικόνα 69A**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, chromosome 4 vs. chromosome 19 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.83199$ (**Εικόνα 69B**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, chromosome 6 vs. chromosome 17 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.8478$ (**Εικόνα 69C**). Παλινδρόμηση για το Experiment 1: control vs. 10nM, chromosome 7 vs. chromosome 19 με συντελεστή

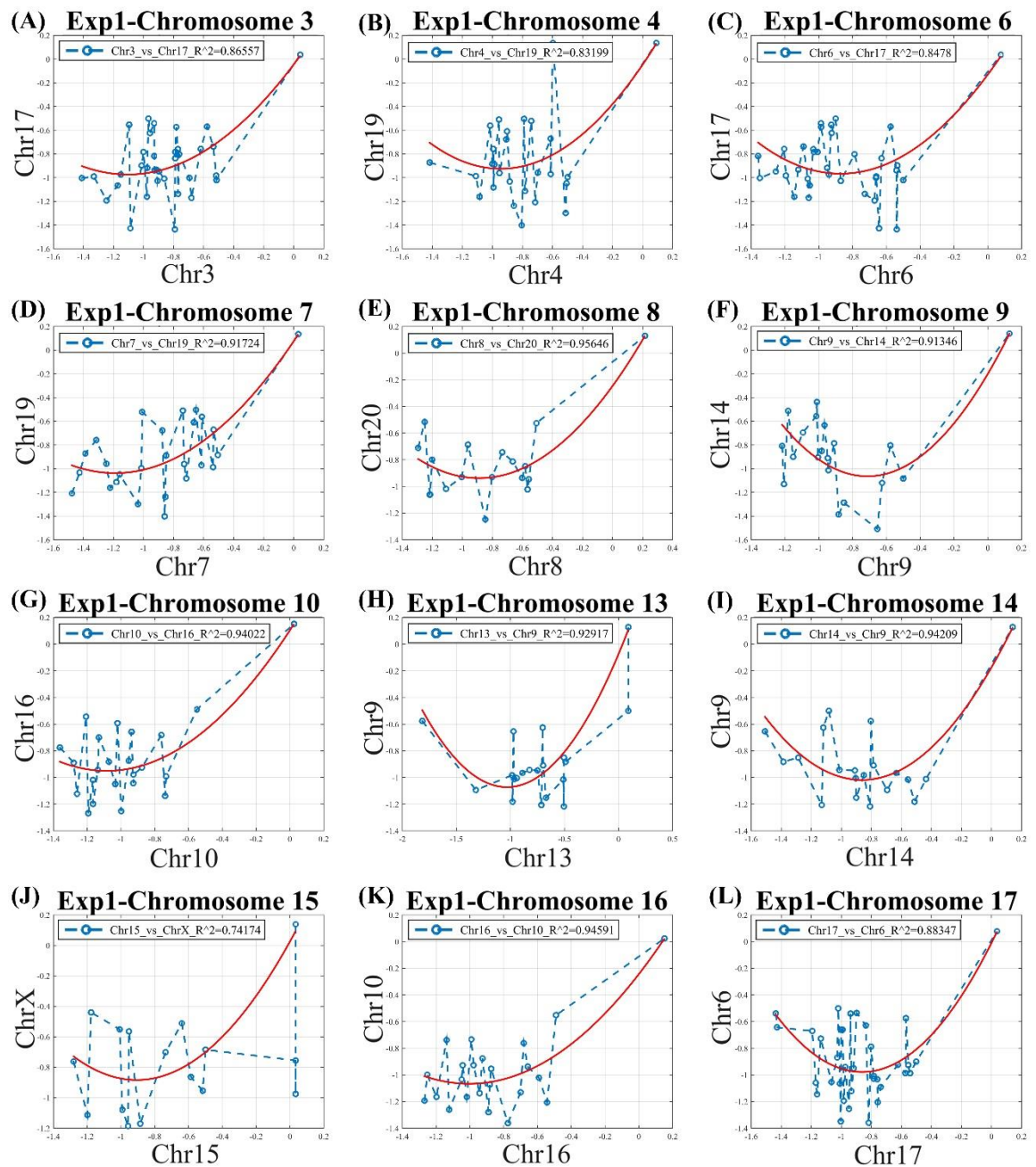
συσχέτισης $R^2=0.91724$ (**Εικόνα 69D**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, chromosome 8 vs. chromosome 20 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.95646$ (**Εικόνα 69E**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, chromosome 9 vs. chromosome 14 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.91346$ (**Εικόνα 69F**). Παλινδρόμηση για το Experiment 1: control vs. 10nM, chromosome 10 vs. chromosome 16 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.94022$ (**Εικόνα 69G**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, chromosome 13 vs. chromosome 9 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.92917$ (**Εικόνα 69H**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, chromosome 14 vs. chromosome 9 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.94209$ (**Εικόνα 69I**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, chromosome 15 vs. chromosome X με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.74174$ (**Εικόνα 69J**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, chromosome 16 vs. chromosome 10 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.94591$ (**Εικόνα 69K**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, chromosome 17 vs. chromosome 6 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.88347$ (**Εικόνα 69L**).

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΔΕΙΓΜΑ 1,2 ΚΑΙ 4

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των χρωμοσωμάτων για το δείγμα 1,2 και 4. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

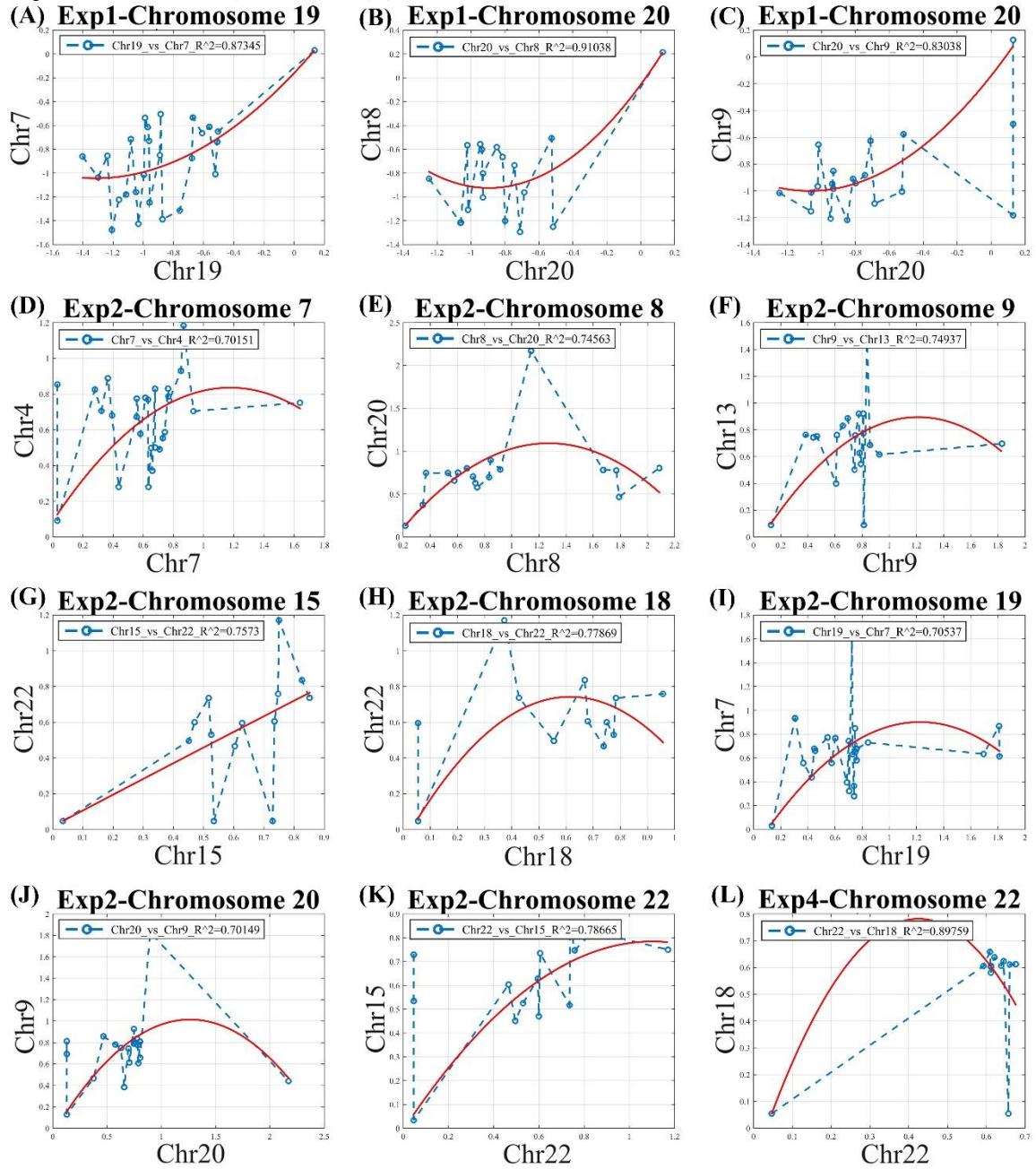
Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, chromosome 19 vs. chromosome 7 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.87345$ (**Εικόνα 70A**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, chromosome 20 vs. chromosome 8 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.91038$ (**Εικόνα 70B**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, chromosome 20 vs. chromosome 9 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.83038$ (**Εικόνα 70C**). Παλινδρόμηση στο Experiment 2: 10nM vs. 700μM, chromosome 7 vs. chromosome 4 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.70151$ (**Εικόνα 70D**). Παλινδρόμηση στο Experiment 2: 10nM vs. 700μM, chromosome 8 vs. chromosome 20 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.74563$ (**Εικόνα 70E**). Παλινδρόμηση στο Experiment 2: 10nM vs. 700μM, chromosome 9 vs. chromosome 13 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.74937$ (**Εικόνα 70F**). Παλινδρόμηση στο Experiment 2: 10nM vs. 700μM, chromosome 15 vs. chromosome 22 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.7573$ (**Εικόνα 70G**). Παλινδρόμηση στο Experiment 2: 10nM vs. 700μM, chromosome 18 vs. chromosome 22 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.77869$ (**Εικόνα 70H**). Παλινδρόμηση στο Experiment 2: 10nM vs. 700μM, chromosome 19 vs. chromosome 7 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.70537$ (**Εικόνα 70I**). Παλινδρόμηση στο Experiment 2: 10nM vs. 700μM, chromosome 20 vs. chromosome 9 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.70149$ (**Εικόνα 70J**).

Παλινδρόμηση στο Experiment 2: 10nM vs. 700μM, chromosome 22 vs. chromosome 15 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.78665$ (Εικόνα 70K). Παλινδρόμηση στο Experiment 4: 22μM vs. 700μM, chromosome 22 vs. chromosome 18 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.89759$ (Εικόνα 70L).



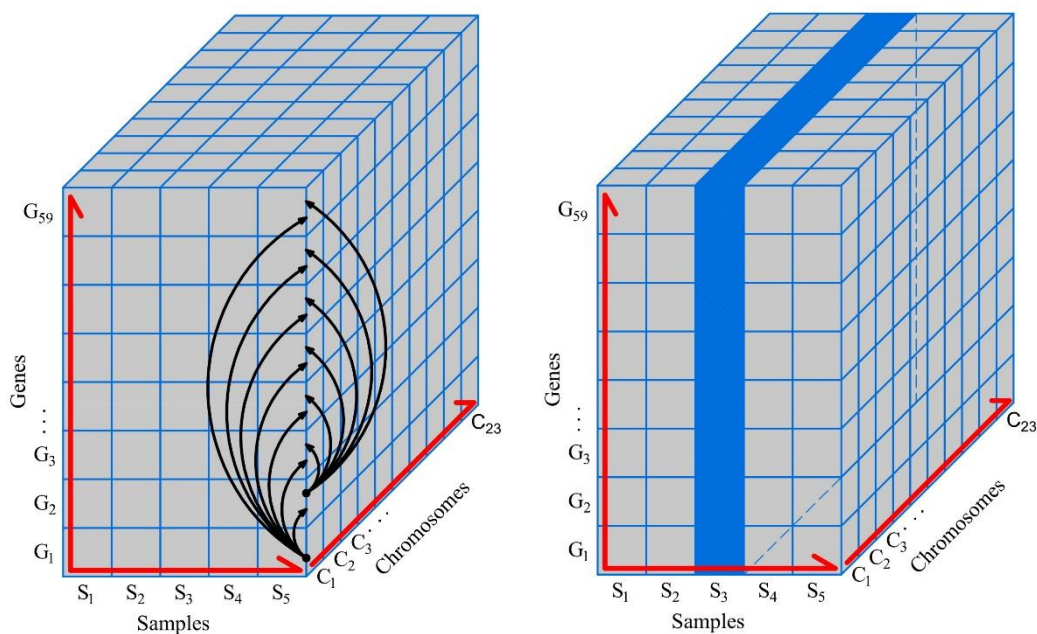
Εικόνα 69. Παλινδρομήσεις μεταξύ των χρωμοσωμάτων στο δείγμα 1. (λεζάντα: Exp1: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0nvs1)). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο Exp1, chr3 vs. chr17 ($R^2=0.86557$) (A). Παλινδρόμηση στο Exp1, chr4 vs. chr19 ($R^2=0.83199$) (B). Παλινδρόμηση στο Exp1, chr6 vs. chr17 ($R^2=0.8478$) (C). Παλινδρόμηση για το Exp1, chr7 vs. chr19 ($R^2=0.91724$) (D). Παλινδρόμηση στο Exp1, chr8 vs. chr20 ($R^2=0.95646$) (E). Παλινδρόμηση στο Exp1, chr9 vs. chr14 ($R^2=0.91346$) (F). Παλινδρόμηση στο Exp1, chr10 vs. chr16 ($R^2=0.94022$) (G). Παλινδρόμηση στο Exp1, chr13 vs. chr9 ($R^2=0.92917$) (H). Παλινδρόμηση στο Exp1, chr14 vs. chr9 ($R^2=0.94209$) (I). Παλινδρόμηση στο Exp1, chr15 vs. chrX

($R^2=0.74174$) (J). Παλινδρόμηση στο *Exp1*, *chr16* vs. *chr10* ($R^2=0.94591$) (K). Παλινδρόμηση στο *Exp1*, *chr17* vs. *chr6* ($R^2=0.88347$) (L).



Εικόνα 70. Παλινδρομήσεις μεταξύ των χρωμοσωμάτων στα δείγματα 1 έως 5. (λεζάντα: *Exp1*: control vs. 10nM (4h) (οριζόμενη ως 0vs1), *Exp2*: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 1vs3), *Exp4*: 22μM vs. 700μM (72h)). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο *Exp1*, *chr19* vs. *chr7* ($R^2=0.87345$) (A). Παλινδρόμηση στο *Exp1*, *chr20* vs. *chr8* ($R^2=0.91038$) (B). Παλινδρόμηση στο *Exp1*, *chr20* vs. *chr9* ($R^2=0.83038$) (C). Παλινδρόμηση στο *Exp2*, *chr7* vs. *chr4* ($R^2=0.70151$) (D). Παλινδρόμηση στο *Exp2*, *chr8* vs. *chr20* ($R^2=0.74563$) (E). Παλινδρόμηση στο *Exp2*, *chr9* vs. *chr13* ($R^2=0.74937$) (F). Παλινδρόμηση στο *Exp2*, *chr15* vs. *chr22* ($R^2=0.7573$) (G). Παλινδρόμηση στο *Exp2*, *chr18* vs. *chr22* ($R^2=0.77869$) (H). Παλινδρόμηση στο *Exp2*, *chr19* vs. *chr7* ($R^2=0.70537$) (I). Παλινδρόμηση στο *Exp2*, *chr20* vs. *chr9* ($R^2=0.70149$) (J). Παλινδρόμηση στο *Exp2*, *chr22* vs. *chr15* ($R^2=0.78665$) (K). Παλινδρόμηση στο *Exp4*, *chr22* vs. *chr18* ($R^2=0.89759$) (L).

11.2. ΕΙΚΟΝΕΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ



Εικόνα 71. Παλινδρόμηση κατά των άξονα των γονιδίων G_n ως προς τα δείγματα.

Από τις παλινδρομήσεις στον άξονα των γονιδίων ως προς τα δείγματα, με κριτήριο επιλογής τον συντελεστή συσχέτισης R^2 , θεωρήθηκαν ως οι πιο σημαντικές οι παρακάτω:

ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των δειγμάτων για τα γονίδια. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

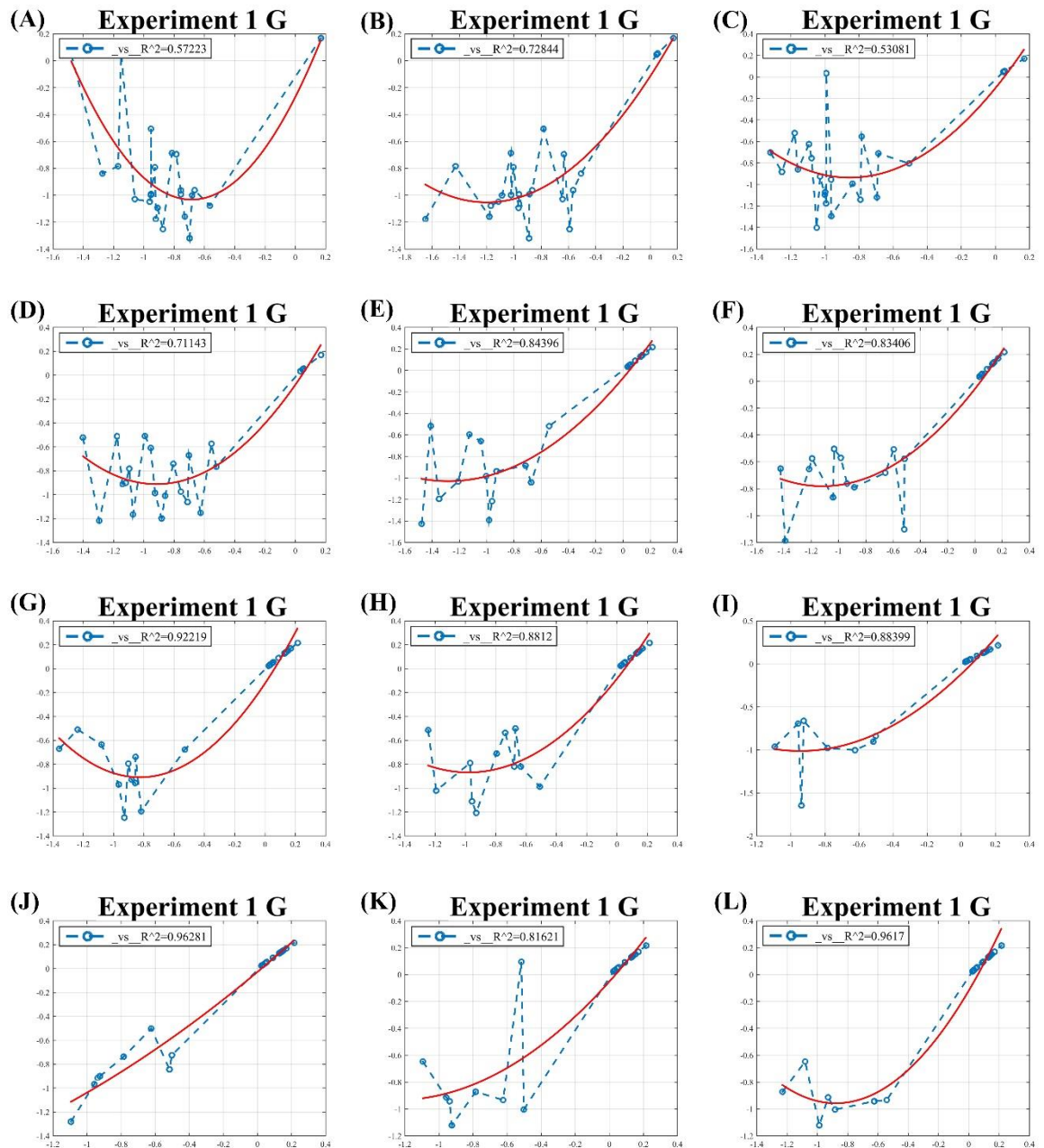
Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.57223$ (**Εικόνα 72A**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.72844$ (**Εικόνα 72B**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.53081$ (**Εικόνα 72C**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.71143$ (**Εικόνα 72D**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.84396$ (**Εικόνα 72E**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.83406$ (**Εικόνα 72F**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.92219$ (**Εικόνα 72G**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.8812$ (**Εικόνα 72H**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1:

control vs. 10nM, με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.88399$ (**Εικόνα 72I**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.96281$ (**Εικόνα 72J**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.81621$ (**Εικόνα 72K**). Παλινδρόμηση στο Experiment 1: control vs. 10nM, με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9617$ (**Εικόνα 72L**).

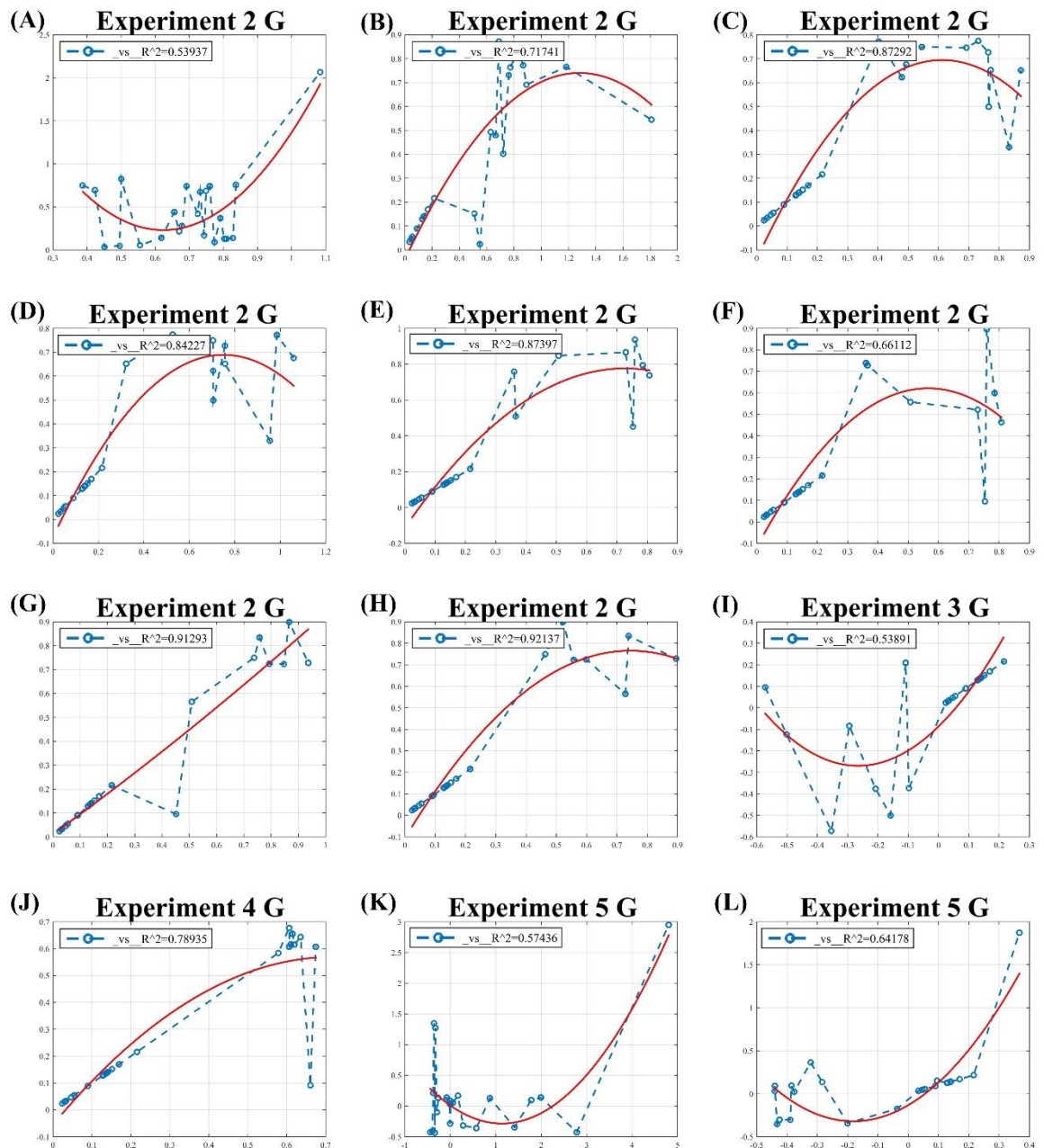
ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΙΣ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ

Στην παρούσα ενότητα εξετάζουμε τις συσχετίσεις των τιμών έκφρασης των δειγμάτων για τα γονίδια. Ειδικότερα τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι εξής:

Παλινδρόμηση στο Experiment 2: 10nM vs. 700μM, με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.53937$ (**Εικόνα 73A**). Παλινδρόμηση στο Experiment 2: 10nM vs. 700μM, με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.71741$ (**Εικόνα 73B**). Παλινδρόμηση στο Experiment 2: 10nM vs. 700μM, με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.8722$ (**Εικόνα 73C**). Παλινδρόμηση στο Experiment 2: 10nM vs. 700μM, με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.84227$ (**Εικόνα 73D**). Παλινδρόμηση στο Experiment 2: 10nM vs. 700μM, με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.87397$ (**Εικόνα 73E**). Παλινδρόμηση στο Experiment 2: 10nM vs. 700μM, με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.66112$ (**Εικόνα 73F**). Παλινδρόμηση στο Experiment 2: 10nM vs. 700μM, με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.91293$ (**Εικόνα 73G**). Παλινδρόμηση στο Experiment 2: 10nM vs. 700μM, με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.92137$ (**Εικόνα 73H**). Παλινδρόμηση στο Experiment 3: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως 0vs3), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.53891$ (**Εικόνα 73I**). Παλινδρόμηση στο Experiment 4: 22μM vs. 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.78935$ (**Εικόνα 73J**). Παλινδρόμηση στο Experiment 5: 0 vs 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.57436$ (**Εικόνα 73K**). Παλινδρόμηση στο Experiment 5: 0 vs 700μM (72h), με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.64178$ (**Εικόνα 73L**).



Εικόνα 72. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο δείγμα 1. (λεζάντα: *Exp1: control vs. 10nM (4h)* (οριζόμενη ως *0ns1*). Οι άξονες x-y αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι τα γονίδια μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων). Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο *Exp1* με ($R^2=0,57223$) (A), Παλινδρόμηση στο *Exp1* με ($R^2=0,72844$) (B), Παλινδρόμηση στο *Exp1* με ($R^2=0,53081$) (C), Παλινδρόμηση στο *Exp1* με ($R^2=0,71143$) (D), Παλινδρόμηση στο *Exp1* με ($R^2=0,84396$) (E), Παλινδρόμηση στο *Exp1* με ($R^2=0,83406$) (F), Παλινδρόμηση στο *Exp1* με ($R^2=0,92219$) (G), Παλινδρόμηση στο *Exp1* με ($R^2=0,8812$) (H), Παλινδρόμηση στο *Exp1* με ($R^2=0,88399$) (I), Παλινδρόμηση στο *Exp1* με ($R^2=0,96281$) (J), Παλινδρόμηση στο *Exp1* με ($R^2=0,81621$) (K), Παλινδρόμηση στο *Exp1* με ($R^2=0,9617$) (L).



Εικόνα 73. Παλινδρομήσεις μεταξύ των γονιδίων στο δείγμα 2,3,4 και 5. (λεζάντα: *Exp2*: 10nM vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως *1vs3*), *Exp3*: control vs. 700μM (4h) (οριζόμενη ως *0vs3*), *Exp4*: 22μM vs. 700μM (72h), *Exp5*: 0 vs 700μM(72h). Οι άξονες x-y αντιστοιχούν στα επίπεδα έκφρασης γονιδίων, διότι τα γονίδια μεταβάλλονται κατά την σειρά των χρωμοσωμάτων.) Ειδικότερα παρουσιάζονται παλινδρομήσεις μεταξύ των ακόλουθων συνδυασμών: Παλινδρόμηση στο *Exp2* με ($R^2=0,53937$) (A), Παλινδρόμηση στο *Exp2* με ($R^2=0,71741$) (B), Παλινδρόμηση στο *Exp2* με ($R^2=0,87292$) (C), Παλινδρόμηση στο *Exp2* με ($R^2=0,84227$) (D), Παλινδρόμηση στο *Exp2* με ($R^2=0,87397$) (E), Παλινδρόμηση στο *Exp2* με ($R^2=0,66112$) (F), Παλινδρόμηση στο *Exp2* με ($R^2=0,91293$) (G), Παλινδρόμηση στο *Exp2* με ($R^2=0,92137$) (H), Παλινδρόμηση στο *Exp3* με ($R^2=0,53891$) (I), Παλινδρόμηση στο *Exp4* με ($R^2=0,78935$) (J), Παλινδρόμηση στο *Exp5* με ($R^2=0,57436$) (K), Παλινδρόμηση στο *Exp5* με ($R^2=0,64178$) (L).

ΜΕΡΟΣ ΙV-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα εργασία δημιουργήθηκε μια τρισδιάστατη παλινδρόμηση δεδομένων γονιδιακής έκφρασης με τη χρήση γραμμικών και μη-γραμμικών συναρτήσεων από δεδομένα μικροσυστοιχιών DNA. Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από προηγούμενα πειράματα που αφορούσαν τον προσδιορισμό των πρώιμων αποτελεσμάτων της γονιδιακής έκφρασης της πρεδνιζολόνης στην κυτταρική σειρά CCRF-CEM. Σκοπός μας ήταν η εύρεση ύπαρξης θετικών παλινδρομήσεων μεταξύ γονιδιακών ομάδων με απώτερο στόχο την πιθανή ταυτοποίηση αιτιακών συσχετίσεων.

Αρχικά με την βοήθεια του Matlab κατασκευάστηκε μια τρισδιάστατη δομή της μορφής ενός κύβου τοποθετώντας στους τρεις άξονες τα δεδομένα από τις μικροσυστοιχίες DNA: γονίδια, χρωμοσώματα και δείγματα. Στην συνέχεια έγιναν τρεις τομές στους άξονες, κρατώντας κάθε φορά έναν άξονα ως αναφορά όπως προαναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 8, κάνοντας παλινδρομήσεις στους άλλους δύο άξονες. Πιο συγκεκριμένα θα αναλύσουμε την τομή στον άξονα των χρωμοσωμάτων τον οποίο θέτουμε και ως άξονα αναφοράς. Σε αυτή την περίπτωση γίνονται δύο είδη παλινδρομήσεων: μια σειρά παλινδρομήσεων σε όλα τα γονίδια ως προς τα χρωμοσώματα και μια σειρά παλινδρομήσεων σε όλα τα δείγματα ως προς τα χρωμοσώματα. Η ίδια διαδικασία επαναλαμβάνεται και στις τρεις τομές με απώτερο σκοπό να βρούμε κάποιο είδος συσχέτισης μεταξύ των μεταβλητών που εξετάζουμε για να αποδείξουμε αν υπάρχει ταυτοποίηση αιτιότητας στη γονιδιακή έκφραση.

Η ολοκλήρωση της διαδικασίας των παλινδρομήσεων μας έδωσε χιλιάδες διαγράμματα διασποράς, τα οποία μας παρουσίαζαν ένα είδος συσχέτισης μεταξύ των μεταβλητών μας. Αρκετές είναι οι παλινδρομήσεις που παρουσίασαν μεγάλο ενδιαφέρον και άλλες πάλι που μας έδειξαν μηδενική ή ελάχιστη συσχέτιση.

Στην περίπτωση της τομής του άξονα των χρωμοσωμάτων Ενότητα 9.1, τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά όχι μόνο ως προς τον συντελεστή συσχέτισης αλλά και ως προς την μορφή της συνάρτησης που περιέγραφε αυτή τη σχέση. Όλες οι σχέσεις μεταξύ των γονιδίων ως προς τα χρωμοσώματα παρουσιάστηκαν με την βέλτιστη συνάρτηση, μια απλή ευθεία. Πολλά ήταν τα ζεύγη γονιδίων τα οποία είχαν αρκετά υψηλό συντελεστή συσχέτισης. Συγκεκριμένα στο χρωμόσωμα 1, η παλινδρόμηση μεταξύ των γονιδίων RP11-265F14.1 vs. HDGF είχε συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99933$ (Εικόνα 28J). Επίσης και στο χρωμόσωμα 12 η παλινδρόμηση μεταξύ των γονιδίων PRKAG1 vs NIACR2 με συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.9997$ (Εικόνα 39K).

Στην περίπτωση της τομής του άξονα των γονιδίων οι συσχετίσεις των μεταβλητών περιεγράφηκαν με συναρτήσεις δευτέρου και τρίτου βαθμού. (Ενότητα 10.2). Μεγάλης σημασίας φάνηκαν να είναι οι παρακάτω παλινδρομήσεις: παλινδρόμηση ως προς τα γονίδια, μεταξύ του χρωμοσώματος 6 vs. χρωμοσώματος 9 είχε συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99997$

(**Εικόνα 64I**), παλινδρόμηση μεταξύ του χρωμοσώματος 11 vs. χρωμοσώματος 16 είχε συντελεστή συσχέτισης $R^2=0.99993$ (**Εικόνα 64J**).

Πολλές είναι οι έρευνες που ασχολήθηκαν με την γονιδιακή έκφραση λευχαιμικών κυττάρων (ALL) και την ευαισθησία τους ως προς γλυκοκορτικοειδή. Σε προηγούμενη έρευνα, μελετήθηκε ότι η μετατόπιση του ενεργειακού μεταβολισμού που προκαλείται από τα γλυκοκορτικοειδή αυξάνει την επίδραση των κυτταροτοξικών αντικαρκινικών φαρμάκων έναντι των κυττάρων οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (52). Η μελέτη ήταν βασισμένη στα γονίδια της κυτταρικής σειράς CCRF-CEM αντίστοιχα όπως και η δική μας.

Έχει αναφερθεί και σε άλλη μελέτη η ανθεκτικότητα στη θεραπεία με πρεδνιζολόνη στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) της παιδικής ηλικίας και η διερεύνηση περαιτέρω μηχανισμών πίσω από την αντίσταση στην πρεδνιζολόνη. Σε αυτή την περίπτωση η μελέτη έχει διεξαχθεί μέσω μίας διαφορική μονάδας ηλεκτρονικού δικτύου που προσδιορίζεται οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) της παιδικής ηλικίας και στην αντοχή στην πρεδνιζολόνη μέσω κατασκευής διαφορικού δικτύου συνεκφράσεως (DCN) και του αλγόριθμου EgoNet (53).

Επίσης μια έρευνα στην οποία και βασιστήκαμε, ήταν μια προσπάθεια μελέτης της γονιδιακής έκφρασης σε τρεις διαστάσεις με την βοήθεια μεθοδολογιών μηχανικής μάθησης και του αλγόριθμου k-Means (47).

Παρόλες τις ποικίλες μελέτες ως προς την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) της παιδικής ηλικίας και την ευαισθησία τους στα γλυκοκορτικοειδή, πρώτη φορά στη βιβλιογραφία η μελέτη αυτή γίνεται σε μια τρισδιάστατη δομή με την βοήθεια παλινδρόμησης δεδομένων γονιδιακής έκφρασης με τη χρήση γραμμικών και μη-γραμμικών συναρτήσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chou YH, Tiu CM, Hung GS, Wu SC, Chang TY, Chiang HK. Stepwise logistic regression analysis of tumor contour features for breast ultrasound diagnosis. *Ultrasound in medicine & biology*. 2001;27(11):1493-8.
2. Lambrou GI, Vlahopoulos S, Papathanasiou C, Papanikolaou M, Karpusas M, Zoumakis E, et al. Prednisolone exerts late mitogenic and biphasic effects on resistant acute lymphoblastic leukemia cells: Relation to early gene expression. *Leukemia research*. 2009;33(12):1684-95.
3. Mazzarello P. A unifying concept: the history of cell theory. *Nature cell biology*. 1999;1(1):E13-5.
4. Satir P, Christensen ST. Structure and function of mammalian cilia. *Histochemistry and cell biology*. 2008;129(6):687-93.
5. Fabene PF, Bentivoglio M. 1898-1998: Camillo Golgi and "the Golgi": one hundred years of terminological clones. *Brain research bulletin*. 1998;47(3):195-8.
6. Sandman K, Pereira SL, Reeve JN. Diversity of prokaryotic chromosomal proteins and the origin of the nucleosome. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 1998;54(12):1350-64.
7. Chaudhry R, Bhimji SS. *Biochemistry, DNA Replication*. StatPearls. Treasure Island FL: StatPearls Publishing LLC.; 2018.
8. Irobalieva RN, Fogg JM, Catanese DJ, Jr., Sutthibutpong T, Chen M, Barker AK, et al. Structural diversity of supercoiled DNA. *Nature communications*. 2015;6:8440.
9. Higgs PG. RNA secondary structure: physical and computational aspects. *Quarterly reviews of biophysics*. 2000;33(3):199-253.
10. Burt DW. Origin and evolution of avian microchromosomes. *Cytogenetic and genome research*. 2002;96(1-4):97-112.
11. De Souza CP, Osmani SA. Mitosis, not just open or closed. *Eukaryotic cell*. 2007;6(9):1521-7.
12. Goday C, Esteban MR. Chromosome elimination in sciarid flies. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*. 2001;23(3):242-50.
13. Noble D. Genes and causation. *Philosophical transactions Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences*. 2008;366(1878):3001-15.
14. Crick F. Central dogma of molecular biology. *Nature*. 1970;227(5258):561-3.
15. Knowles DG, McLysaght A. Recent de novo origin of human protein-coding genes. *Genome research*. 2009;19(10):1752-9.
16. Moran G, Stokes C, Thewes S, Hube B, Coleman DC, Sullivan D. Comparative genomics using *Candida albicans* DNA microarrays reveals absence and divergence of virulence-associated genes in *Candida dubliniensis*. *Microbiology (Reading, England)*. 2004;150(Pt 10):3363-82.
17. Lambrou GI, Chatziioannou A, Sifakis EG, Prentza A, Koutsouris D, Koultouki E, et al. SETTING A RATIONAL FRAMEWORK FOR EXPERIMENTAL DESIGN AND ANALYSIS OF HIGH-THROUGHPUT DNA MICROARRAY EXPERIMENTS AND DATA. In: Charalambopoulos A, Fotiadis DI, Polyzos D, editors. *Advanced Topics in Scattering Theory and Biomedical Engineering: Proceedings of the 9th International Workshop on Mathematical Methods in Scattering*

Theory and Biomedical Engineering, Patras, Greece, 9-11 October 2009. London: World Scientific; 2009.

18. Ramaswamy S, Golub TR. DNA microarrays in clinical oncology. *J Clin Oncol*. 2002;20(7):1932-41.

19. Σηφάκης Ε. Ανάπτυξη Μεθοδολογιών Υπολογιστικής Νοημοσύνης για την Επεξεργασία και Ανάλυση Δεδομένων Γονιδιακής Έκφρασης Μικροσυστοιχιών cDNA [Διδακτορική Διατριβή]. Αθήνα: Εθνικό Μετσόβειο Πολυτεχνείο; 2012.

20. Sifakis EG, Lambrou GI, Prentza A, Vlahopoulos S, Koutsouris D, Tzortzatos-Stathopoulou F, et al. Elucidating the identity of resistance mechanisms to prednisolone exposure in acute lymphoblastic leukemia cells through transcriptomic analysis: A computational approach. *Journal of clinical bioinformatics*. 2011;1:36.

21. Miranda L, Wolf J, Pichuanes S, Duke R, Franzusoff A. Isolation of the human PC6 gene encoding the putative host protease for HIV-1 gp160 processing in CD4+ T lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(15):7695-700.

22. Naujokat C, Sezer O, Zinke H, Leclere A, Hauptmann S, Possinger K. Proteasome inhibitors induced caspase-dependent apoptosis and accumulation of p21WAF1/Cip1 in human immature leukemic cells. *European journal of haematology*. 2000;65(4):221-36.

23. Foley GE, Lazarus H, Farber S, Uzman BG, Boone BA, McCarthy RE. Continuous Culture of Human Lymphoblasts from Peripheral Blood of a Child with Acute Leukemia. *Cancer*. 1965;18:522-9.

24. Uzman BG, Foley GE, Farber S, Lazarus H. Morphologic variations in human leukemic lymphoblasts (CCRF-CEM cells) after long-term culture and exposure to chemotherapeutic agents. A study with the electron microscope. *Cancer*. 1966;19(11):1725-42.

25. Sandstrom PA, Buttke TM. Autocrine production of extracellular catalase prevents apoptosis of the human CEM T-cell line in serum-free medium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1993;90(10):4708-12.

26. Hinkerohe D, Wolfkuhler D, Haghikia A, Meier C, Faustmann PM, Schlegel U. Dexamethasone differentially regulates functional membrane properties in glioma cell lines and primary astrocytes in vitro. *Journal of neuro-oncology*. 2011;103(3):479-89.

27. Langeveld CH, van Waas MP, Stoof JC, Sutanto W, de Kloet ER, Wolbers JG, et al. Implication of glucocorticoid receptors in the stimulation of human glioma cell proliferation by dexamethasone. *Journal of neuroscience research*. 1992;31(3):524-31.

28. McLean JS, Frame MC, Freshney RI, Vaughan PF, Mackie AE, Singer I. Phenotypic modification of human glioma and non-small cell lung carcinoma by glucocorticoids and other agents. *Anticancer research*. 1986;6(5):1101-6.

29. Piette C, Munaut C, Foidart JM, Deprez M. Treating gliomas with glucocorticoids: from bedside to bench. *Acta neuropathologica*. 2006;112(6):651-64.

30. Eisen MB, Brown PO. DNA arrays for analysis of gene expression. *Methods in enzymology*. 1999;303:179-205.

31. Diehn M, Alizadeh AA, Brown PO. Examining the living genome in health and disease with DNA microarrays. *Jama*. 2000;283(17):2298-9.

32. Kane MD, Jatkoe TA, Stumpf CR, Lu J, Thomas JD, Madore SJ. Assessment of the sensitivity and specificity of oligonucleotide (50mer) microarrays. *Nucleic acids research*. 2000;28(22):4552-7.

33. Draghici S, Khatri P, Eklund AC, Szallasi Z. Reliability and reproducibility issues in DNA microarray measurements. *Trends in genetics : TIG*. 2006;22(2):101-9.
34. Kreil DP, Russell RR, Russell S. Microarray oligonucleotide probes. *Methods in enzymology*. 2006;410:73-98.
35. Scherer A, Gwinner W, Mengel M, Kirsch T, Raulf F, Szustakowski JD, et al. Transcriptome changes in renal allograft protocol biopsies at 3 months precede the onset of interstitial fibrosis/tubular atrophy (IF/TA) at 6 months. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(8):2567-75.
36. Yang YH, Speed T. Design issues for cDNA microarray experiments. *Nature reviews Genetics*. 2002;3(8):579-88.
37. Quackenbush J. Microarray data normalization and transformation. *Nature genetics*. 2002;32 Suppl:496-501.
38. Kerr MK, Churchill GA. Experimental design for gene expression microarrays. *Biostatistics (Oxford, England)*. 2001;2(2):183-201.
39. Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Analytical biochemistry*. 1987;162(1):156-9.
40. Russel S, Meadows L, Russel RR. *Microarray Technology in Practice*. London: Elsevier Inc.; 2009.
41. Ernst LA, Gupta RK, Mujumdar RB, Waggoner AS. Cyanine dye labeling reagents for sulfhydryl groups. *Cytometry*. 1989;10(1):3-10.
42. Mujumdar RB, Ernst LA, Mujumdar SR, Waggoner AS. Cyanine dye labeling reagents containing isothiocyanate groups. *Cytometry*. 1989;10(1):11-9.
43. Lee K, Kohane IS, Butte AJ. PGAGENE: integrating quantitative gene-specific results from the NHLBI programs for genomic applications. *Bioinformatics (Oxford, England)*. 2003;19(6):778-9.
44. Stekel D. *Microarray Bioinformatics*: Cambridge University Press; 2003.
45. Fare TL, Coffey EM, Dai H, He YD, Kessler DA, Kilian KA, et al. Effects of atmospheric ozone on microarray data quality. *Analytical chemistry*. 2003;75(17):4672-5.
46. Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science (New York, NY)*. 1995;270(5235):467-70.
47. Σδράκα Μ, Sdraka M. Τρισδιάστατη ταξινόμηση δεδομένων γονιδιακής έκφρασης με τη χρήση μεθοδολογιών μηχανικής μάθησης: Χρωμοσωμικές ταξινομήσεις σε δύο στάδια. 2016.
48. Bakker DP, Busscher HJ, van Zanten J, de Vries J, Klijnstra JW, van der Mei HC. Multiple linear regression analysis of bacterial deposition to polyurethane coatings after conditioning film formation in the marine environment. *Microbiology (Reading, England)*. 2004;150(Pt 6):1779-84.
49. Lambrou GI, Sifakis EG, Prentza A, Chatziioannou A, Koutsouris D, Koultouki E, et al. Comparative computational methods for identification of inherent or acquired mechanisms of resistance to prednisolone in acute lymphoblastic leukemia cells. *ITAB 2009 9th International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine IEEE; Larnaca, Cyprus*. Larnaca, Cyprus2009. p. 1-5.
50. Lambrou GI, Zaravinos A, Adamaki M, Vlahopoulos S. Studying Non-Linear Phenomena of Tumour Cell Populations under Chemotherapeutic Drug Influence. *Chaotic Modeling and Simulation*

(CMSIM). 2012;2:371-85.

51. Lambrou GI, Chatziioannou A, Adamaki M, Moschovi M, Koulouki E, Karakonstantakis T, et al. Studying the nonlinearities of T-cell leukemia growth and the underlying metabolism upon glucocorticoid treatment through the application of dynamic mathematical methodologies. 10th IEEE International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine, Corfu, 2010; Corfu, Greece. Corfu, Greece2010. p. 1-6.

52. Aoki S, Morita M, Hirao T, Yamaguchi M, Shiratori R, Kikuya M, et al. Shift in energy metabolism caused by glucocorticoids enhances the effect of cytotoxic anti-cancer drugs against acute lymphoblastic leukemia cells. *Oncotarget*. 2017;8(55):94271-85.

53. Jiang J, Yin XY, Song XW, Xie D, Xu HJ, Yang J, et al. EgoNet identifies differential ego-modules and pathways related to prednisolone resistance in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2017:1-7.