



Δράση «Εμβληματικές δράσεις σε διαθεματικές επιστημονικές περιοχές με ειδικό ενδιαφέρον για την σύνδεση με τον παραγωγικό ιστό» ID 16618

Εθνικό δίκτυο έρευνας για την ανάδειξη της γενετικής βάσης των νευροεκφυλιστικών νόσων Alzheimer και Parkinson, την ανίχνευση αξιόπιστων βιοδεικτών και την ανάπτυξη καινοτόμων υπολογιστικών τεχνολογιών και θεραπευτικών στρατηγικών στη βάση της ιατρικής ακριβείας (BRAIN PRECISION, TAEDR-0535850)

ΤΙΤΛΟΣ ΠΑΡΑΔΟΤΕΟΥ: Η αποκρυπτογράφηση της μοριακής αιτιολογίας νευροεκφυλιστικών ασθενειών με τη χρήση βιοφυσικών εργαλείων / Α. Πλήρες λογισμικό NEXT-FRET για ανάλυση smFRET, χειριστήρια προσομοίωσης, τεκμηρίωση μεθόδου (τεχνικό αναφοράς), προδημοσίευση αποτελεσμάτων

ΕΝΟΤΗΤΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ 4: Ανάπτυξη κυτταρικών και ζωικών μοντέλων, καθώς και νέων βιοδεικτών για τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες Alzheimer και Parkinson.

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (ΦΟΡΕΑΣ): ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΓΚΟΥΡΙΔΗΣ (ΙΤΕ)

Η αποκρυπτογράφηση της μοριακής αιτιολογίας νευροεκφυλιστικών ασθενειών με τη χρήση βιοφυσικών εργαλείων

A. Πλήρες λογισμικό NEXT-FRET για ανάλυση smFRET, χειριστήρια προσομοίωσης, τεκμηρίωση μεθόδου (τεχνικό αναφοράς), προδημοσίευση αποτελεσμάτων.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

A. Πλήρες λογισμικό NEXT-FRET για ανάλυση smFRET, χειριστήρια προσομοίωσης, τεκμηρίωση μεθόδου (τεχνικό αναφοράς), προδημοσίευση αποτελεσμάτων.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΥΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΕ – ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά την ΕΕ4/Α αναπτύχθηκε πρωτότυπος αλγόριθμος ανάλυσης smFRET βάσει της μεθόδου NEXT-FRET. Η μεθοδολογία αυτή συνδυάζει δεδομένα smFRET ελεύθερων μορίων με επεκτεινόμενο Gaussian mixture modeling που κυμαίνεται στον χρόνο, επιτρέποντας τη διάκριση και ποσοτικοποίηση ενδιάμεσων καταστάσεων που δεν εμφανίζονται στο ισορροπιακό (equilibrium) πλαίσιο. Στο εργαστήριο πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις και πειραματικές επικυρώσεις της NEXT-FRET σε δείγματα MBP/Δέκτη μαλτόζης, επιβεβαιώνοντας την ύπαρξη του σύντομου «κλειστού» ενδιάμεσου κατάστασης που ανιχνεύθηκε. Το λογισμικό υλοποιήθηκε πλήρως, με τεκμηριωμένο κώδικα και διαδραστικά εργαλεία ανάλυσης. Ολοκληρώθηκε η συγγραφή της αντίστοιχης επιστημονικής δημοσίευσης: η εργασία έχει προδημοσιευθεί στο bioRxiv (DOI:10.1101/2025.07.30.666321) και βρίσκεται υπό κρίση στο περιοδικό PNAS (minor revisions required for publication).

Η ΕΕ4/Α παρήγαγε ένα ισχυρό εργαλείο ανάλυσης δυναμικών smFRET με συνέπειες για την κατανόηση των μηχανισμών πρωτεϊνικής αναδίπλωσης. Το νέο λογισμικό διευκολύνει τη διερεύνηση σύνθετων βιομοριακών διεργασιών σε συνθήκες «εκτός ισορροπίας», προσφέροντας πλεονέκτημα στα πειράματα ιατρικής ακριβείας. Η δημοσίευση των αποτελεσμάτων ενισχύει τη διεθνή αναγνώριση του ερευνητικού προγράμματος BrainPrecision. Αναλυτικά: Η ΕΕ4/Α παρήγαγε μια ώριμη, γενικής χρήσης υπολογιστική/πειραματική πλατφόρμα (NEXT-FRET) που «χαρτογραφεί» σε πραγματικό χρόνο την αναδίπλωση οποιασδήποτε πρωτεΐνης σε διάλυμα, χωρίς μικρορροές, χωρίς επιφανειακή ακινητοποίηση και με ελάχιστες τεχνητές παρεμβάσεις; κρίσιμο για τη μελέτη ασταθών ή αγγειοπαθογόνων μορφών που σχετίζονται με νευροεκφυλισμό. Η μέθοδος συνδυάζει smFRET σε ελεύθερα διαχεόμενα μόρια με time-varying Gaussian mixture modeling (tvGMM), ώστε να ανακτά κατανομές καταστάσεων και μετατροπές εκτός ισορροπίας, επιλύοντας βραχύβια ενδιάμεσα που δεν ανιχνεύονται σε ισορροπία και παραμένουν ορατά ακόμη και παρουσία συνοδών (chaperones) ή σε πρόδρομες, επιρρεπείς σε συσσωμάτωση μορφές πρωτεϊνών. Η συμβολή στην παθοβιολογία των “conformational diseases” είναι άμεση: οι νευροεκφυλιστικές νόσοι (Alzheimer, Parkinson) συνδέονται με δυσλειτουργικές ενδιάμεσες στερεοδιαμορφώσεις και αποτυχία πρωτεόστασης; η NEXT-FRET απομονώνει ακριβώς αυτά τα μετασταθή ενδιάμεσα και τα τοποθετεί σε ενεργειακή τοπογραφία (FEL), επιτρέποντας να αναγνωρισθούν κινητικά “στενώματα” και να τεκμηριωθεί η επίδραση μοριακών συνοδών ή μεταλλάξεων στην εξέλιξη προς παθολογικά σύνολα. Η στόχευση τέτοιων ενδιάμεσων έχει μεταφραστικό αποτύπωμα: όπου τα ενδιάμεσα λειτουργούν ως «υποχρεωτικά σημεία ελέγχου», καθίστανται φαρμακολογικοί στόχοι· η σταθεροποίηση/αποσταθεροποίησή τους από μικρά μόρια δύναται να τροποποιήσει λειτουργία χωρίς απευθείας παρέμβαση στο ενεργό κέντρο. Στο BrainPrecision, η πλατφόρμα συνδέεται με τους πυλώνες (α) «νέα υπολογιστικά μοντέλα και τεχνολογίες για έγκαιρη διάγνωση» και (β) «καινοτόμες προκλινικές θεραπευτικές παρεμβάσεις»: προσφέρει μηχανιστική φασματοσκοπία ακριβείας για πρωτεΐνες-κλειδιά και παθολογικές παραλλαγές, και δίνει ποσοτικό αναγνώστη για screening υποψηφίων μορίων (read-out = επαναβαρύθμιση πληθυσμών καταστάσεων/φραγμών), με μικρό δείγμα και προσβάσιμη οργανολογία. Στην πράξη, η ίδια ανάλυση που ανέδειξε το «κλειστό ενδιάμεσο» στην MBP



επεκτείνεται σε συναρμολόγηση/αποσυναρμολόγηση, μεταφορά, αλλοστερία, καθιστώντας την πλατφόρμα οριζόντιο εργαλείο για τα πακέτα εργασίας του δικτύου. Οφέλη ανά φορέα. Α. IMBB-ITE: Διεθνώς ανταγωνιστική τεχνογνωσία/λογισμικό NEXT-FRET, εκπαιδευμένα στελέχη και υποδομή για ανάλυση εκτός ισορροπίας. Β. Ακαδημαϊκοί εταίροι: Πρόσβαση σε πρωτόκολλα για «δύσκολους» στόχους (αγγειοπαθγόνα ενδιάμεσα, IDPs), δυνατότητα διασύνδεσης με –omics/βιοδείκτες για εξατομικευμένα μονοπάτια. Γ. Παραγωγικός ιστός/SMEs-Pharma: Ενσωματώσιμος, μη διαταρακτικός βιοφυσικός read-out για hit validation/lead optimization σε state-targeted στρατηγικές (allosteric/kinetic modulators).

