



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 / Γ. Λειτουργικό σύστημα HDX-MS

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

Γ. Λειτουργικό σύστημα HDX-MS, Εκθέσεις αρχικών πειραμάτων HDX, Προδημοσιεύσεις αποτελεσμάτων

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Γ. Λειτουργικό σύστημα HDX-MS, Εκθέσεις αρχικών πειραμάτων HDX, Προδημοσιεύσεις αποτελεσμάτων (Muthahari et al & Sarafoglou et al.).

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΥΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΕ – ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η προσθήκη του HDX-MS ενίσχυσε σημαντικά τις δυνατότητες του εργαστηρίου στη μελέτη πρωτεϊνικών δομικών μεταβολών και αλληλεπιδράσεων. Τα δεδομένα HDX-MS, σε συνδυασμό με θερμοδυναμικές μετρήσεις (ITC) και υπολογισμούς, παρέχουν κατανόηση λεπτομερούς σε καθοριστικές αλλοστερικές προσαρμογές, με εφαρμογές στην έρευνα φαρμάκων. Η υποβολή αποτελεσμάτων σε bioRxiv και η επερχόμενη δημοσίευση επιβεβαιώνουν την επιτυχή υλοποίηση αυτής της υποδομής. Αναλυτικά: Το λογισμικό ανάλυσης HDX-MS αποτελεσμάτων (HDExaminer) εγκαταστάθηκε και λειτούργησε παραγωγικά, παρέχοντας χαρτογράφηση ανταλλαγής δευτερίου σε πεπτιδικό/υπολειμματικό επίπεδο, δηλαδή απευθείας μέτρηση δυναμικής/ευκαμψίας και αλλοστερικής σύζευξης υπό φυσιολογικές συνθήκες. Σε συνδυασμό με ITC και SEC-/ MALS, η υποδομή αποδίδει θερμοδυναμικές παραμέτρους και ολιγομερικές κατανομές που «δένουν» τη δομή με τη λειτουργία. Τα πρώτα δεδομένα τεκμηριώνουν ευνοϊκή εντροπική συνεισφορά στη δέσμευση υποστρωμάτων (π.χ. MalE), με αυξημένη ενσωμάτωση D σε απομακρυσμένα, ελαστικά τμήματα κατά τη δέσμευση—σήμα αλλοστερικής αποσύζευξης/επαναζύγισης. Τα αποτελέσματα έχουν κατατεθεί σε bioRxiv. Κρίσιμα, η εργασία Muthahari et al. εισάγει ένα θερμοδυναμικό πλαίσιο όπου η λειτουργία δεν ρυθμίζεται μόνο από τοπικούς δεσμούς αλλά από διανεμημένα allosteric modules (ICs), τα οποία επαναβαρύνουν την ελεύθερη ενέργεια ($\Delta G_{bind} / \Delta G_{func}$) και μετατοπίζουν πληθυσμούς σε FEL—δηλαδή μηχανιστικό χάρτη για allosteric φάρμακα (state-reweighting αντί για blocking). Η HDX-MS είναι το κορυφαίο εργαλείο για να εντοπίσει τέτοιες διαδρομές σύζευξης, να επικυρώσει selectivity hot-spots και να μετρήσει off-target δράσεις σε πραγματικές πρωτεϊνικές επιφάνειες. Οφέλη ανά φορέα. Α. IMBB-ITE/PROFI: Εθνική ικανότητα HDX-MS συνδεδεμένη με θερμοδομετρία/χρωματογραφία-MALS· άμεση αξιοποίηση σε έργα allostery/εξελικτικής προσαρμοστικότητας και υποστήριξη βιοδεικτών. Β. Ακαδημαϊκοί εταίροι: Πρόσβαση σε residue-level αποτυπώματα για δομικο-λειτουργικές υποθέσεις σε μοντέλα Alzheimer/Parkinson. Γ. Παραγωγικός ιστός/SMEs-Pharma: Footprinting για hit triage/lead-optimization, κατάδειξη αλλοστερικών τόπων με δυνατότητα εκλεκτικότητας, μηχανιστική τεκμηρίωση structure–kinetics–function που μειώνει τεχνικό ρίσκο και επιταχύνει αποφάσεις «προχωρά/σταματά».

ΛΟΙΠΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Τα παραπάνω εργαλεία/ευρήματα υπηρετούν τους κεντρικούς άξονες του BrainPrecision: (1) κατανόηση γενετικής/μοριακής βάσης & βιοδείκτες, (2) νέα υπολογιστικά/βιοφυσικά μοντέλα για ιατρική ακριβείας, (3) προκλινικές θεραπευτικές προσεγγίσεις με στοχοποίηση ενδιάμεσων/αλλοστερικών δικτύων σε πρωτεΐνες που εμπλέκονται σε Alzheimer & Parkinson.