



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: Ανάπτυξη φαρμακολογικών αναστολέων της φλεγμονής στο κεντρικό νευρικό σύστημα ζωικών μοντέλων.

ΕΝΟΤΗΤΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ 6: Ανάπτυξη καινοτόμων προκλινικών θεραπευτικών παρεμβάσεων κατά της πρόωρης εμφάνισης νευροεκφυλιστικών νοσημάτων Alzheimer και Parkinson.

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (ΦΟΡΕΑΣ): ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΣΠΗΛΙΑΝΑΚΗΣ (ΙΤΕ)

Ανάπτυξη φαρμακολογικών αναστολέων της φλεγμονής στο κεντρικό νευρικό σύστημα ζωικών μοντέλων.

Σύντομη Περιγραφή

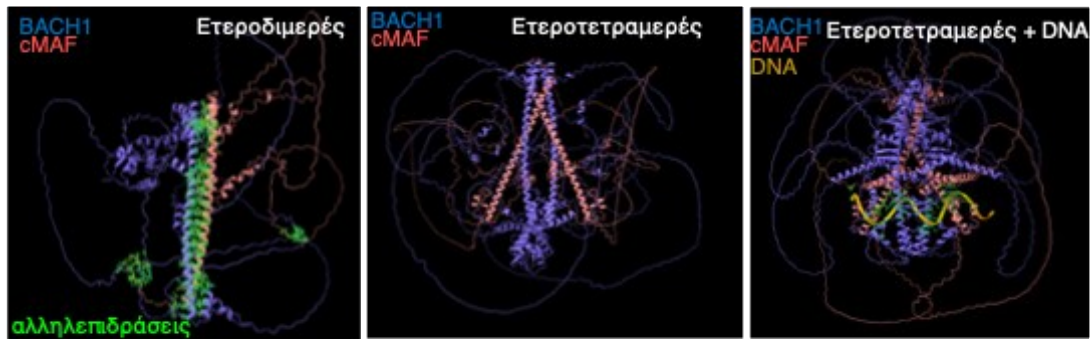
Η ερευνητική ομάδα διαθέτει γενετικά τροποποιημένα ποντίκια με ιστοειδική απαλοιφή του γονιδίου *Satb1* τα οποία εμφανίζουν εκτεταμένο νευροεκφυλιστικό φαινότυπο και γενικευμένη φλεγμονή σε πλείστα όργανα συμπεριλαμβανομένου του κεντρικού νευρικού συστήματος. Είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον το γεγονός ότι μύες με διπλή απαλοιφή των γονιδίων *Satb1* και *Bach1* εμφανίζουν εξαιρετική μείωση των φλεγμονοδών κυτοκινών στο πλάσμα του αίματος και σύγχρονη ίαση του φλεγμονώδους και νευροεκφυλιστικού φαινοτύπου. Προτείνουμε τη μελέτη των επικρατειών αλληλεπίδρασης μεταξύ των πρωτεϊνών SATB1 και BACH1 προκειμένου μετά από μοντελοποίηση των τρισδιάστατων διαμορφώσεων των επικρατειών αλληλεπίδρασης να σχεδιαστούν εξειδικευμένα μικρά μόρια που θα αποτρέπουν την αλληλεπίδραση των δύο πρωτεϊνών με σκοπό την αποτίμηση της εξειδίκευσης των αναστολέων στα ζωικά μοντέλα που διαθέτει η ερευνητική ομάδα. Στόχος μας είναι ο σχεδιασμός και η λειτουργική αποτίμηση της δράσης των μικρών αναστολέων στην εξειδικευμένη δράση τους για αναστροφή του νευροεκφυλιστικού φαινοτύπου.

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση με τον αλγόριθμο AlphaFold-3 προκειμένου να προβλεφθεί η διεπιφάνεια αλληλεπίδρασης μεταξύ των πρωτεϊνών BACH1 και cMAF προκειμένου να σχεδιαστούν μικρά μόρια αναστολείς της αλληλεπίδρασης των δύο πρωτεϊνών. (Εικ.1) Η παραπάνω πληροφορία χρησιμοποιήθηκε για την εύρεση μικρών χημικών μορίων από βάση δεδομένων προκειμένου να επιλεγεί μικρός αριθμός αναστολέων που θα ελεγχθούν σε *in vivo* πειράματα αναστολής αλληλεπιδράσεων της πρωτεΐνης BACH1 με άλλες πρωτεΐνες. Παρακάτω (Εικ.2) φαίνεται αριθμός μικρών χημικών ενώσεων που ομοιάζουν χημικά με την αίμη, χημική ένωση που είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρά με το BACH1 *in vivo* και τον απομακρύνει από τη χρωματίνη και τον κυτταρικό πυρήνα.

Δημιουργήθηκαν πλασμιδιακές κατασκευές και αναπτύχθηκαν πρωτόκολλα για την έκφραση των πρωτεϊνών BACH1 και cMAF σε βακτηριακές καλλιέργειες μεγάλης κλίμακας και τον καθαρισμό τους.

Αναπτύσσονται δοκιμασίες που έχουν στόχο τη μελέτη της κινητικής της αλληλεπίδρασης των πρωτεϊνών με συγκεκριμένες αλληλουχίες DNA, οι οποίες θα χρησιμοποιηθούν για τη μελέτη της δράσης των χημικών μορίων - αναστολέων που θα αναπτυχθούν.

Παράλληλα, πραγματοποιήθηκε σύνθεση μιας βιβλιοθήκης 29 νέων χημικών ενώσεων με στόχο την παραγωγή καινοτόμων χημικών μορίων που πιθανώς αλληλεπιδρούν με την πρωτεΐνη BACH1. Ο σχεδιασμός τους βασίστηκε σε βιβλιογραφική μελέτη σχετικά με γνωστούς αναστολείς της πρωτεΐνης αυτής, για τον εντοπισμό των δομικών χαρακτηριστικών που σχετίζονται με τη βιολογική τους δράση και δίνοντας έμφαση σε λειτουργικές ομάδες που ευνοούν τη πρόσδεση σε περιοχές-κλειδιά του στόχου. Η βιβλιοθήκη αποτελείται από βενζιμιδαζολυλοϊσοφθαλικούς και (2E)-2-αιθυλιδανο-(1H)-πυριδινοκαρβοξυλικούς εστέρες (Εικ.3, 1A), ιμιδαζο-[1,2-(α)]-πυριδινο-ετεροκυκλικές ενώσεις (Εικόνα 3, 1B), παράγωγα ινδολίου και γλυκίνης ενώσεις (Εικ.3, 1B) και αζοθειοφαίνια (Εικόνα 3, 1C).

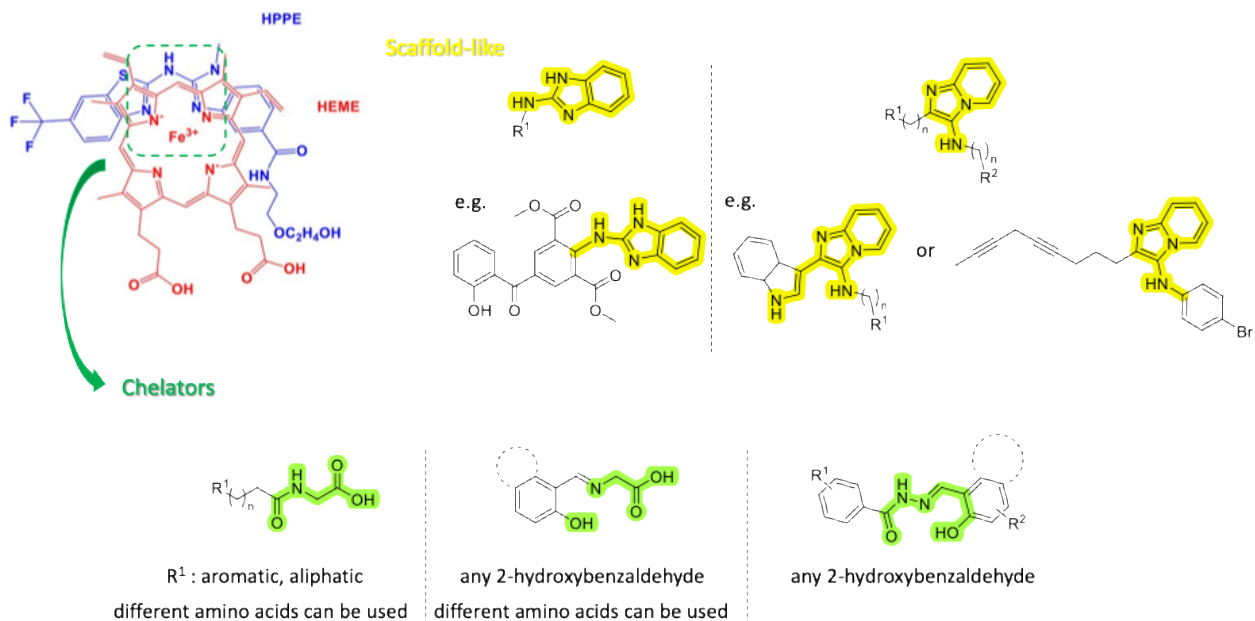


BACH1
 chain A 1 MSVSES AVFAYE SSVHSTNVLLSLNDQRKKDVLCDVTVLVEGQRFRAHR SVLAAC
 chain A 56 SSYFH5RI VGGTDAELTVTLPEEVTVKGF EPLIQFAY TAKL ILSKDNVDEVCRCV
 chain A 111 EFLSVHNI EESC FQFLKFKFLDSTSEQQECARKKCF S5HCQKADF KFSF SEQKDL
 chain A 166 EIDEADEFLEK KRVQTPQCDSRRCCQGSVKAS PPLQDSVSQACQSLCTDKD GALAL
 chain A 221 PSLCPK YRKFQKAFGTDK IRTL ESGVRDVHTASVQPNETSEL ECFGGAQGCADLH
 chain A 276 VILKCEGMKAAMESEDTEGQDPS PQC PAEQPQGTPL PQDSAGPHGLYSLSALHTY
 chain A 331 EQSGDVAFAGVQSKTVKTEKPLSRPDAQDEKPS ENQDLYL KSSMGPKEDSSSLAS
 chain A 386 EDRSSVEREVAEHLAKGFWS DICTSDSPCQMQLSPTVANDGPEQGY SQRRES ECPW
 chain A 441 LGIRI SESPKPGQRTFTT LSSVNC PFI STL SSEGCSNLEI GNYDYVSE PQQEP
 chain A 496 PYACV I SLGDDS ETD EGDSESCSAREQDC EVKLPFNAQR I I SL SRNDFQSL LKM
 chain A 551 HKLTPEQLDCI HDIRRRS KNRI AAQR CRKRKLD CIQNLESEIEK LQSEKES LLLKE
 chain A 606 RDHILSTLGETKQNL TGLCQOVCKE AAL SPEQIQTL AKYSASDCPLSFLISEK GK
 chain A 661 STPDGELAF TSVF SVSDVPPTAPPP CGRGS5AASQELVQES PPTTAAAP EQATLL
 chain A 716 EPCRQ SAGI SDFCQQMSDKCTTDE

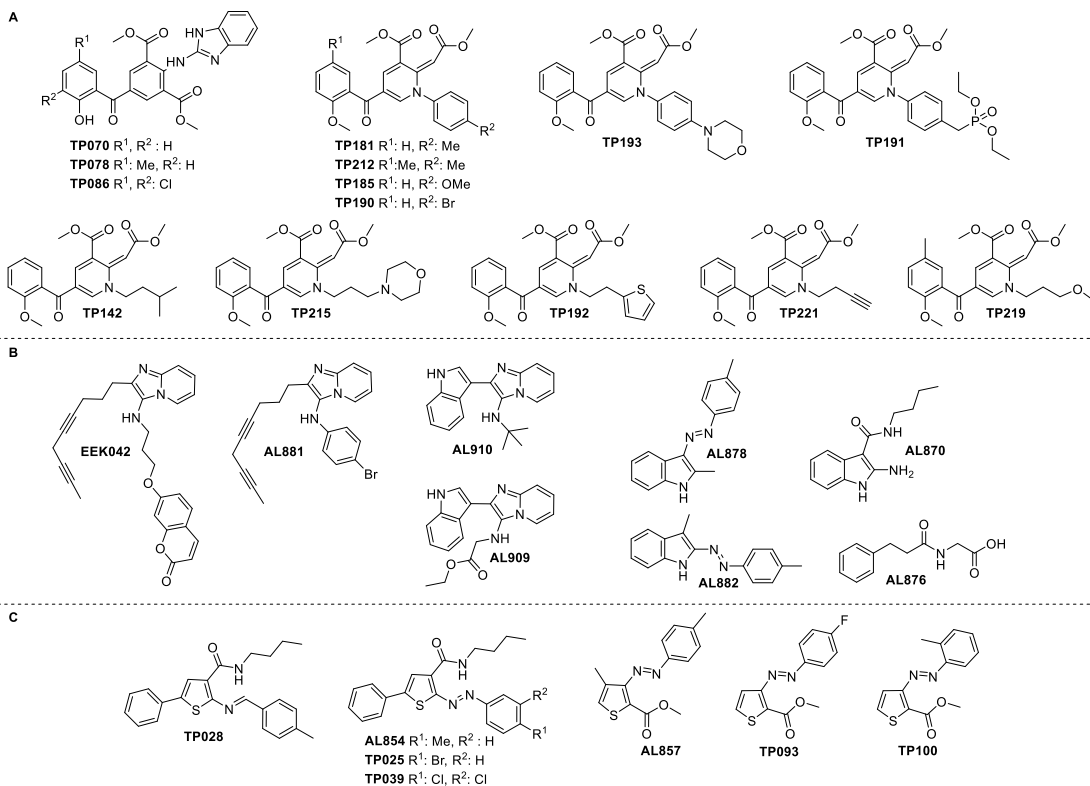
cMAF
 chain B 1 MASELAMNNSDLPT SPLAMEYVND FDLMKF EVKKEPVETDRI ISQCGRL IAGGSL
 chain B 56 SSTPMTSPCS SVPSPSPF SAPSPGSGSEQAHLEDYWM TGYPQQLNPEALGFSP
 chain B 111 EDAVEAL I SNSHQ LQGGFDGYARGAQL AAAAGAGAGASL GSGSEEMG PAAAVV S
 chain B 166 AVIAAAAQSGAAPHYHHHHHHAAGHHHPTAGAPGAAGGASASASGAGGAGGGG
 chain B 221 PASAGGGGGGGGGGTAGAGGALHPHHAAGLHFDDRFSDEQLVTMSVRELNRQL
 chain B 276 RGVSKEEVIRL KQKRRTLKNRGYAQS CRFKRVRQQRH VLESEKNQLLQVDHLKQE
 chain B 331 ISRLVREDAYKEKY EKLVSNGERENGSSDNPPSPEFFM

Τα αλληλεπιδρώντα αμινοξέα υποδεικνύονται με πράσινο.

Εικόνα 1 απεικόνιση πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ BACH1 και cMAF που προβλέπει ο αλγόριθμος AlphaFold-3 – Αμινοξική αλληλουχία της πρωτεΐνης BACH1



Εικόνα 2 Γνωστές χημικές ενώσεις που προβλέπεται ότι αλληλοεπιδρούν με το BACH1



Εικόνα 3 : Βιβλιοθήκη ενώσεων με πιθανή αλληλεπίδραση με τη BACH1.

Είδος Παραδοτέου:

1. Πιλοτικό κατασκευή (σχεδιασμός μικρών μορίων/αναστολέων)

Παράδοση (μήνας):

24