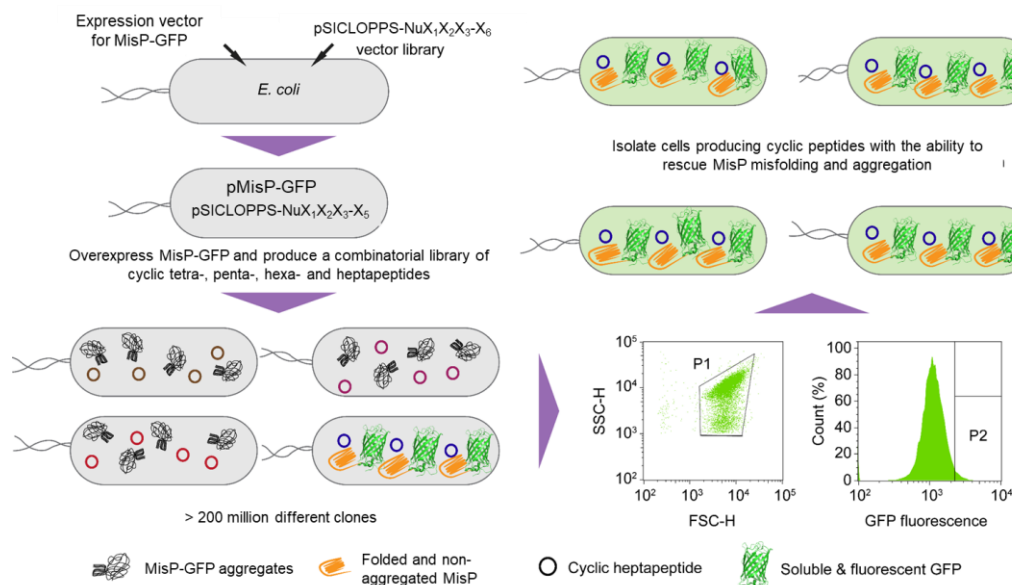


Ανοικτή πρόσκληση εκδήλωσης αρχικού ενδιαφέροντος για εκπόνηση διδακτορικής ή μεταδιδακτορικής έρευνας

Το Εργαστήριο Ενζυμικής και Συνθετικής Βιοτεχνολογίας στο Ινστιτούτο Χημικής Βιολογίας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών (<http://www.eie.gr/nhrf/institutes/ibrb/programmes/enzymology-gr.html>), προσκαλεί την εκδήλωση ενδιαφέροντος από πτυχιούχους ΑΕΙ με Μεταπτυχιακό δίπλωμα εξειδίκευσης (Msc) ή Διδακτορικό δίπλωμα στη Βιολογία, Χημεία, Χημική Μηχανική, Βιοτεχνολογία ή σε συναφείς ειδικότητες, για εκπόνηση διδακτορικής ή μεταδιδακτορικής έρευνας στο πλαίσιο χρηματοδοτούμενων ερευνητικών έργων από την Ελλάδα (Ερευνώ-Δημιουργώ-Καινοτομώ κ.α.) και την Ευρωπαϊκή Ένωση (European Research Council, ERC κ.α.) στις παρακάτω ερευνητικές κατευθύνσεις:

1. Ανακάλυψη δυνητικά θεραπευτικών μορίων κατά νευροεκφυλιστικών ή άλλων ασθενειών που προκαλούνται από προβληματική αναδίπλωση πρωτεϊνών με εφαρμογή μεθόδων συνθετικής βιολογίας και μοριακής εξέλιξης

Μελέτες των τελευταίων ετών έχουν δείξει ότι ένα πλήθος νευροεκφυλιστικών ασθενειών, όπως η νόσος Alzheimer, η νόσος Huntington, η νόσος Parkinson κ.α., χαρακτηρίζονται από ένα κοινό μοριακό φαινόμενο: την προβληματική αναδίπλωση συγκεκριμένων πρωτεϊνών και το σχηματισμό νευροτοξικών ολιγομερών/συσσωματωμάτων των πρωτεϊνών αυτών. Παρόλο το τεράστιο κοινωνικο-οικονομικό τους αντίκτυπο, οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις παραμένουν σήμερα ανίατες. Μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων κατά των σοβαρών αυτών καταστάσεων είναι η ανακάλυψη μικρών μορίων με την ικανότητα να αποτρέπουν τη δημιουργία νευροτοξικών πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων. Το Εργαστήριο Ενζυμικής και Συνθετικής Βιοτεχνολογίας κατασκεύασε πρόσφατα γενετικά τροποποιημένα βακτήρια που επιτυγχάνουν την εύκολη και γρήγορη ανακάλυψη εν δυνάμει θεραπευτικών μορίων κατά σοβαρών νευροεκφυλιστικών παθήσεων. Τα τροποποιημένα αυτά βακτήρια *Escherichia coli* έχουν την ικανότητα να βιοσυνθέτουν μεγάλες συνδυαστικές βιβλιοθήκες εκατοντάδων εκατομμυρίων διαφορετικών μακροκυκλικών πεπτιδίων και, ταυτόχρονα, να ανιχνεύουν τα βιοδραστικά μόρια με την ικανότητα να επιδιορθώνουν την προβληματική αναδίπλωση των πρωτεϊνών-στόχων χρησιμοποιώντας ένα σύστημα σάρωσης υπερυψηλής ρυθμαπόδοσης (Σχήμα 1). Η συγκεκριμένη τεχνολογία έχει ήδη εφαρμοστεί για την ανακάλυψη εν δυνάμει θεραπευτικών μορίων κατά της **νόσου Alzheimer** και της **πλάγιας μυοτροφικής σκλήρυνσης**. Σε τρέχουσες μελέτες, επεκτείνουμε περαιτέρω τις δυνατότητες της συγκεκριμένης τεχνολογίας και την χρησιμοποιούμε για την ανακάλυψη δυνητικά θεραπευτικών μορίων για επιπλέον ασθένειες, όπως ο **καρκίνος**, η **νόσος Huntington**, η **νόσος Parkinson** και η **συστημική αμυλοείδωση**.



Σχήμα 1: Αναπαράσταση του βακτηριακού συστήματος ανακάλυψης χημικών επιδιορθωτών της προβληματικής αναδίπλωσης και συσσωμάτωσης προβληματικά αναδίπλωμένων πρωτεϊνών που σχετίζονται με ανθρώπινες νευροεκφυλιστικές (και άλλες) παθήσεις (misfolding-prone proteins, MisP).

Σχετικές Αναφορές:

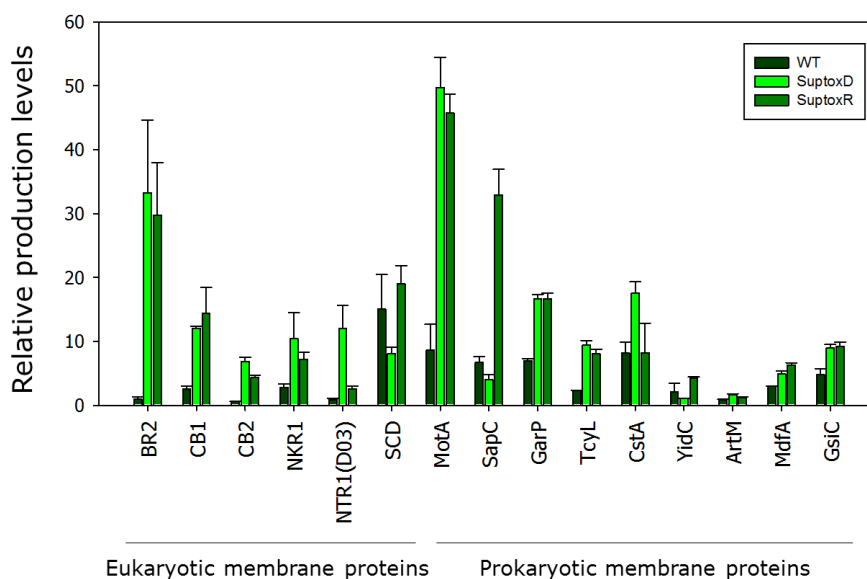
1. Delivoria, D. C., Chia S., Habchi, J., Perni, M., Matis, I., Papaevgeniou, N., Chondrogianni, N., Dobson, C. M., Vendruscolo, M., Skretas, G.* 2019. Bacterial production and direct functional screening of expanded molecular libraries for discovering inhibitors of protein aggregation. **Science Advances**. 5 : eaax5108.

2. Matis, I., Delivoria, D.C., Mavroidi, B., Papaevgeniou, N., Panoutsou, S., Bellou, S., Papavasileiou, K.D., Linardaki, Z., Stavropoulou, A.V., Vekrellis, K., Boukos, N., Kolisis, F.N., Gonos, E.S., Margarity, M., Papadopoulos, M.G., Efthimiopoulos, S., Pelecanou, M., Chondrogianni, N., Skretas, G*. 2017. An integrated bacterial system for the discovery of chemical rescuers of disease-associated protein misfolding. **Nature Biomedical Engineering**. 1(10): 838-852

3. Kostelidou, K., Matis, M., and Skretas, G*. 2018. Microbial genetic screens and selections for monitoring protein misfolding: tools for the identification of disease-relevant genes and the discovery of potential therapeutic compounds against neurodegenerative diseases. **Current Pharmaceutical Design**. 24(19):2055-2075.

2. Ανάπτυξη γενετικά τροποποιημένων βακτηριακών κυττάρων που επιτυγχάνουν την παραγωγή ανασυνδυασμένων μεμβρανοπρωτεϊνών σε υψηλές ποσότητες

Οι μεμβρανοπρωτεΐνες επιτελούν πλήθος κυτταρικών λειτουργιών ζωτικής σημασίας σε όλους τους οργανισμούς και αποτελούν υψίστης σημασίας πρωτεϊνικούς στόχους για την ανακάλυψη νέων φαρμάκων. Το βακτήριο *Escherichia coli* αποτελεί τον προτιμώμενο οργανισμό-ξενιστή για βιοχημικές και δομικές μελέτες ανασυνδυασμένων μεμβρανοπρωτεϊνών. Η βακτηριακή υπερέκφραση μεμβρανοπρωτεϊνών ωστόσο, χαρακτηρίζεται συχνά από πολύ μικρή κυτταρική παραγωγικότητα και έντονη κυτταροτοξικότητα, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνονται πολύ χαμηλά επίπεδα συσσώρευσης τελικής βιομάζας και πολύ χαμηλές αποδόσεις συνολικής πρωτεΐνης. Σε προηγούμενες ερευνητικές δραστηριότητες του Εργαστηρίου Ενζυμικής και Συνθετικής Βιοτεχνολογίας, επιτύχαμε να αναδιοργανώσουμε το μηχανισμό πρωτεϊνικής σύνθεσης του βακτηρίου *E. coli* ώστε να ανθίσταται στην κυτταροτοξικότητα που προκαλείται κατά την υπερέκφραση μεμβρανοπρωτεϊνών. Αποτέλεσμα της προσπάθειας αυτής ήταν να κατασκευαστούν γενετικά τροποποιημένα στελέχη *E. coli*, τα οποία ονομάστηκαν SuptoxD και SuptoxR, με την ικανότητα να επιτυγχάνουν θεαματικά αυξημένα επίπεδα κυτταρικού πολλαπλασιασμού και συσσώρευσης τελικής βιομάζας, και, ταυτόχρονα, να παράγουν δραματικά αυξημένες ποσότητες για μια ποικιλία ανασυνδυασμένων μεμβρανοπρωτεϊνών, τόσο προκαρυωτικών όσο και ευκαρυωτικής προέλευσης (Σχήμα 2). Ιδιαίτερως σημαντικό είναι το γεγονός ότι τα κύτταρα SuptoxD και SuptoxR ξεπέρασαν σε αποδόσεις τα εμπορικά διαθέσιμα βακτηριακά στελέχη που χρησιμοποιούνται συχνά για την υπερέκφραση ανασυνδυασμένων μεμβρανοπρωτεϊνών. Σε ρέχουσες μελέτες, συνδυάσαμε τεχνικές πρωτεϊνικής μηχανικής και κατευθυνόμενης εξέλιξης πρωτεϊνών μαζί με μεθόδους γενετικής μηχανικής, με στόχο την κατασκευή βελτιστοποιημένων βακτηριακών στελεχών *E. coli* SuptoxD και SuptoxR δεύτερης και τρίτης γενιάς, τα οποία να είναι ακόμα πιο αποτελεσματικά στην υπερέκφραση ανασυνδυασμένων μεμβρανοπρωτεϊνών και να επιτυγχάνουν την παραγωγή τέτοιων πρωτεϊνών, τόσο προκαρυωτικών όσο και ευκαρυωτικών, σε δραματικά αυξημένες αποδόσεις.

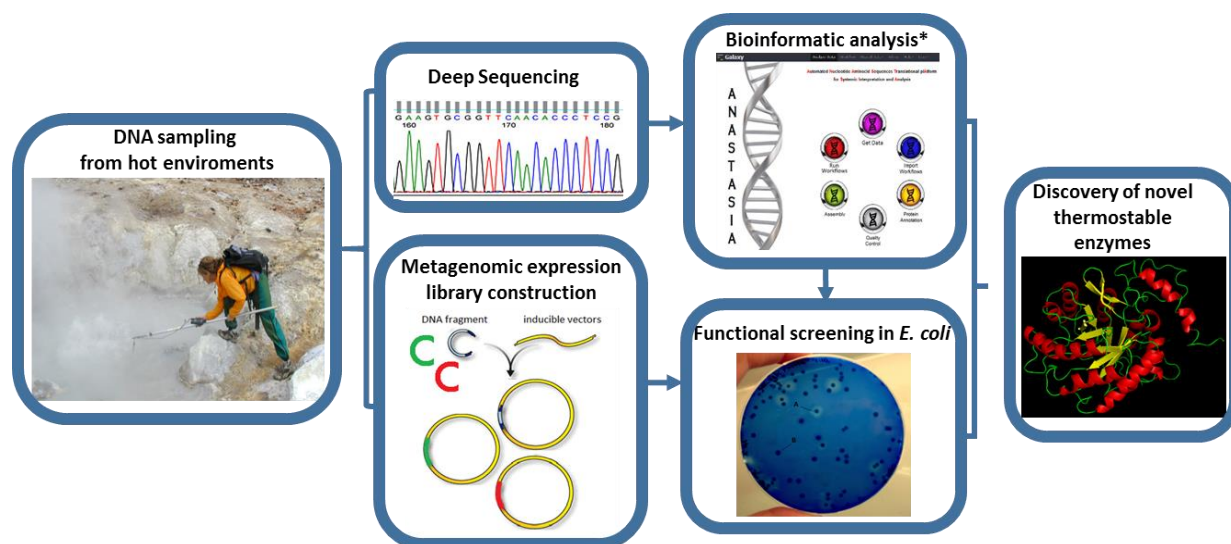


Σχήμα 2: Σύγκριση της αποδοτικότητας των γενετικά τροποποιημένων βακτηριακών στελεχών *E. coli* SuptoxD και SuptoxR στην παραγωγή μιας πληθώρας προκαρυωτικών και ευκαρυωτικών ανασυνδυασμένων μεμβρανοπρωτεϊνών με αυτή των κυττάρων αγρίου τύπου (wild-type, WT).

Σχετικές Αναφορές:

1. Michou, M., Stergios, A., Skretas, G.* 2020. SuptoxD2.0: A second-generation Escherichia coli strain achieving further enhanced recombinant membrane protein production. *Biotechnology and Bioengineering*. 117(8):2434-2445.
2. Michou, M., Kapsalis, C., Pliotas, C., Skretas, G.* 2019. Optimization of recombinant membrane protein overexpression in the engineered Escherichia coli strains SuptoxD and SuptoxR. *ACS Synthetic Biology*. 8(7):1631-1641.
3. Gialama, D., Kostelidou, K., Michou, M., Delivoria, D.C., Kolisis, F.N., Skretas, G*. 2017. Development of Escherichia coli strains that withstand membrane protein-induced toxicity and achieve high-level recombinant membrane protein production. *ACS Synthetic Biology*. 6(2): 284-300.
4. Gialama, D., Delivoria, D.C., Michou, M., Giannakopoulou, A., Skretas, G*. 2017. Functional requirements for DjIA- and RraA-mediated enhancement of recombinant membrane protein production in the engineered E. coli strains SuptoxD and SuptoxR. *Journal of Molecular Biology*. 429(12):1800-1816.

3. Ανακάλυψη νέων θερμοανθεκτικών υδρολυτικών ενζύμων βιομηχανικού ενδιαφέροντος μέσω βιοπληροφορικής και λειτουργικής σάρωσης γονιδιωμάτων/μεταγονιδιωμάτων που προέρχονται από ακραία χερσαία και θαλάσσια περιβάλλοντα



Σχετικές Αναφορές:

1. Zarafeta, D., Moschidi, D., Ladoukakis, E., Gavrillov, S., Chrysina, E.D., Chatziioannou, A., Kublanov, I., Skretas, G.*, Kolisis, F. N.*. 2016. Metagenomic mining for thermostable esterolytic enzymes uncovers a new family of bacterial esterases. *Scientific Reports*. 6: 38886.
2. Zarafeta, D., Szabo, Z., Moschidi, D., Phan, H., Chrysina, E.D., Peng, X., Ingham, C.J., Kolisis, F. N.*, Skretas, G.*. 2016. EstDZ3: a new esterolytic enzyme exhibiting remarkable thermostability. *Frontiers in Microbiology*. 7: 1779.
3. Zarafeta, D., Kissas, D., Sayer, C., Gudbergsdottir, S. R., Ladoukakis, E., Isupov, M. N., Chatziioannou, A., Peng, X., Littlechild, J. A.*, Skretas, G.*, and Kolisis, F. N.* 2016. Discovery and characterization of a thermostable and highly halotolerant GH5 cellulase from an Icelandic hot spring isolate. *PLoS ONE*. 11(1): e0146454.
4. Wohlgenuth, R.*, Littlechild, J., Monti, D., Schnorr, K., Siebers, B., Menzel, P., van Rossum, T., Kublanov, I., Rike, A.G., Skretas, G., Szabo, Z., Peng, X., Young, M. 2018. Discovery of Novel Hydrolases from Hot Environments. *Biotechnology Advances*. 36(8): 2077-2100.
5. Ladoukakis, E., Koutsandreas, T., Pilalis, E., Zarafeta, D., Kolisis, F.N., Skretas, G., Chatziioannou, A.* 2019. ANASTASIA: a distributed pipeline for automated integration, analysis and functional characterization of next-generation sequencing metagenomic datasets. *Frontiers in Genetics*. 10:469.

6. Zarafeta, D., Galanopoulou, A., Kaili, S., Chegkazi, M.S., Chrysina, E.D., Kolisis, F.N., Hatzinikolaou, D.G.*, Skretas, G.* 2020. XynDZ5: A new thermostable GH10 xylanase. *Frontiers in Microbiology*. 11:545.

7. Myrtollari, K., Katsoulakis, N., Zarafeta, D., Pavlidis, I., Skretas, G., Smonou, I.* 2020. Activity and specificity studies of the new thermostable esterase EstDZ2. *Bioorganic Chemistry*. 104:104214.

8. Giannakopoulou, A., Patila, M., Spyrou, K., Chalmpes, N., Zarafeta, D., Skretas, G., Gournis, D., Stamatis, H.* 2019. Development of a Four-Enzyme Magnetic Nanobiocatalyst for Multi-Step Cascade Reactions. *Catalysts*. 9: 995.

Απαραίτητα Προσόντα:

Ισχυρό κίνητρο, συνέπεια, εργατικότητα, δημιουργικότητα, φιλοδοξία για σημαντικά επιστημονικά επιτεύγματα, διάθεση για συνεργασία.

Για τους υποψήφιους διδάκτορες: Πτυχίο ΑΕΙ και μεταπτυχιακό δίπλωμα εξειδίκευσης (Msc) ή ισοδύναμο στη Βιολογία, Χημεία, Χημική Μηχανική, Βιοτεχνολογία ή σε συναφείς ειδικότητες.

Για τους μεταδιδάκτορες: Πτυχίο και Διδακτορικό δίπλωμα ΑΕΙ στη Βιολογία, Χημεία, Χημική Μηχανική, Βιοτεχνολογία ή σε συναφείς ειδικότητες. Πρόσφατο και πλούσιο δημοσιευμένο επιστημονικό έργο.

Επιθυμητά Προσόντα:

Γνώσεις και εργαστηριακή εμπειρία σε:

- τεχνολογίες ανασυνδυασμένου DNA
- υπερέκφραση και απομόνωση πρωτεϊνών
- βιοχημική και/ή βιοφυσική ανάλυση πρωτεϊνών
- καλλιέργεια και μελέτη μικροβιακών κυττάρων
- καλλιέργεια και μελέτη κυττάρων θηλαστικών
- high-throughput screening

Οι ενδιαφερόμενοι καλούνται να αποστείλουν βιογραφικό σημείωμα και στοιχεία επικοινωνίας για δύο συστατικές επιστολές ηλεκτρονικά στο **Δρ. Γεώργιο Σκρέτα** στη διεύθυνση gskretas@eie.gr με την ένδειξη: "Εκδήλωση ενδιαφέροντος για εκπόνηση διδακτορικής ή μεταδιδακτορικής έρευνας".