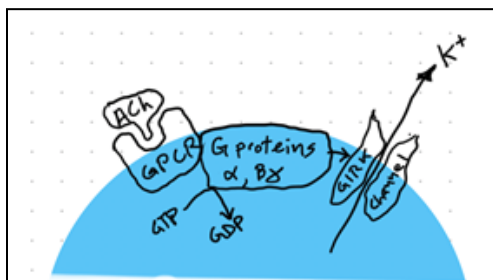


My Life's Journey through Science (Diomedes E. Logothetis)

Since I can remember, my affinity towards a profession was always to become a teacher. Growing up in Greece, and beginning in elementary school, I wanted to become an elementary school teacher. After entering high school, I wanted to become a high-school teacher. I moved to the United States for college, and while growing into my responsibilities as an undergraduate student at Northeastern University, I aspired to become a University Professor. As my journey continued, and as a Physics student, I discovered research – the process of acquiring new knowledge that better defines the path guiding us on the never-ending journey toward 'truth'. The satisfaction I derived from mastering existing knowledge to recognize patterns and gaps, refine understanding, and identify new knowledge – to thereby get closer to 'truth' – was unparalleled. Thus, I decided to pursue a research career at Harvard Medical School in the field of biophysics, which applies the principles of physics to biology. My attraction to apply my studies to human health came from my upbringing, which instilled in me the desire for my work and my expertise to eventually serve humanity and to benefit the individual person.

My 40-year career in biophysics in four universities (two in Boston, one in New York and one in Richmond, VA) has given me expertise in the structure and function of a special class of proteins that are found on the surface of many cells in our body. Specifically, this group of proteins includes G protein-gated inwardly rectifying K⁺ channels, which we call GIRKs for short. Proteins are macromolecules that are highly specialized to individual functional units



At the surface of a heart cell (at the plasma membrane) there are several proteins, the GPCR, the G proteins and the GIRK Channel. A neurotransmitter such as Acetylcholine (ACh) binds the GPCR and activates the GIRK channel by enabling the exchange of nucleotides (GDP for GTP) on the G α subunit and liberating the G $\beta\gamma$ dimer to interact directly with the channel.

ranging from a single cell to an entire organism. The GIRKs are special to the plasma membrane of neurons, heart cells, endocrine and epithelial cells. By conducting K⁺ ions, they regulate critical functions, such as the cell's membrane polarity and excitability. While this is something that other Ion Channel proteins (ICs) do as well, what makes GIRKs special is the way their activity is regulated.

As their name indicates, GIRKs are gated/opened by G (or GTP-binding) proteins for only K ions to pass. G proteins transduce signals received by G protein-coupled receptors (GPCRs) that come from outside of the cell, such as neurotransmitters, hormones, and physical stimuli. This transfer of information then stimulates signals inside the cell to control its function and ultimately effect a wide variety of cell processes and behaviors, including gene regulation, proliferation, movement, and metabolism. G proteins (heterotrimers of G α and the G $\beta\gamma$ dimer) interact with effectors, like GIRKs, to regulate cell function. Accordingly, GPCRs, and ICs are very important in determining health or the development of disease. Today, half of the current drugs on the market target these two classes of proteins. My

studies over three decades have focused on understanding how GPCRs-G proteins-GIRKs function as a unit.

Over the last decade, I have focused on turning this expertise into practical uses. I am currently pursuing small molecule drug discovery to generate therapeutics and diagnostics that target GIRK channels. Indications that can benefit from this research encompass diverse health problems, ranging from epilepsy, pain & addiction, atrial fibrillation and stroke to breast cancer. Moreover, our approaches to producing small molecule therapeutics and diagnostics are applicable to many ICs, and we aspire to extend these approaches also to GPCRs. This rich research program aims at one goal, to enable the design of small molecules through the development of new knowledge for the benefit of the individual person, their diagnosis and treatment of disease.

My long journey distills to the same message as that which can be found on the journeys of many others who have also devoted their lifetimes to scholarship and its professional expertise: *we all learn how to efficiently navigate our journey toward the elusive truth, learning to seek and embrace ongoing scrutiny as we strive for excellence.* Essential to the impact our journey will have to others is its foundation on three ethical principles that ground our pursuit of truth: a) our respect to free-will (our own as that of others), b) humility in approaching a tall task, and c) to love, which is exhibited through our passion for seeking new knowledge as well as by our tenacity to stay to the course, as we aim to accomplish our task at hand. My teaching has evolved to mentoring others on how to acquire new knowledge – grounded both scientifically and with ethical integrity – that will guide them closer to the "truth".

Το Ταξίδι της Ζωής μου δια Μέσου της Επιστήμης (Διομήδης Η. Λογοθέτης)

Από τότε που μπορώ να θυμηθώ, η κλίση μου προς ένα επάγγελμα ήταν πάντα να γίνω δάσκαλος. Μεγαλώνοντας στην Ελλάδα, και ξεκινώντας από το δημοτικό σχολείο, ήθελα να γίνω δάσκαλος δημοτικού. Μετά την είσοδό μου στο λύκειο, ήθελα να γίνω καθηγητής δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης. Μετακόμισα στις Ηνωμένες Πολιτείες για σπουδές, και καθώς αναπτυσσόμουν στις ευθύνες μου ως προπτυχιακός φοιτητής στο Northeastern University, ευελπιστούσα να γίνω Καθηγητής Πανεπιστημίου. Καθώς συνεχίστηκε το ταξίδι μου, και ως φοιτητής Φυσικής, ανακάλυψα την έρευνα – τη διαδικασία απόκτησης νέας γνώσης που καθορίζει καλύτερα την πορεία που μας οδηγεί στο ατελείωτο ταξίδι προς την «αλήθεια». Η ικανοποίηση που αποκόμιζα από την κατάκτηση υπάρχουσας γνώσης για την αναγνώριση προτύπων και κενών προς καθαρότερη κατανόηση και αναγνώριση νέας γνώσης – για να προσεγγίσουμε έτσι την «αλήθεια» – ήταν ανυπέρβλητη. Αποφάσισα λοιπόν να ακολουθήσω μια καριέρα έρευνας στη Σχολή Ιατρικής του Χάρβαρντ στον τομέα της βιοφυσικής, που εφαρμόζει τις αρχές της φυσικής στη βιολογία. Η έλξη μου να εφαρμόσω τις σπουδές μου στην ανθρώπινη υγεία προήλθε από την ανατροφή μου, που μου εμφύσησε την επιθυμία να υπηρετήσω την ανθρωπότητα μέσω της δουλειάς και της ειδικότητάς μου προς όφελος του ατόμου.

Η 40χρονη καριέρα μου στη βιοφυσική σε τέσσερα πανεπιστήμια (δύο στη Βοστώνη, ένα στη Νέα Υόρκη και ένα στο Ρίτσμοντ, VA) μου έχει δώσει γνώση για τη δομή και τη λειτουργία μιας ειδικής κατηγορίας πρωτεϊνών που βρίσκονται στην επιφάνεια πολλών κυττάρων στο σώμα μας. Συγκεκριμένα, αυτή η ομάδα πρωτεϊνών περιλαμβάνει τα κανάλια καλίου (K^+) που ενεργοποιούνται από πρωτεΐνες G, εν συντομία «GIRKs». Οι πρωτεΐνες είναι μακρομόρια εξαιρετικά ειδικευμένα σε λειτουργικές μονάδες που κυμαίνονται από ένα μόνο κύτταρο έως έναν ολόκληρο οργανισμό. Τα GIRKs εκφράζονται στην πλασματική μεμβράνη των νευρώνων, των κυττάρων της καρδιάς, των ενδοκρινικών και επιθηλιακών κυττάρων. Μεταφέροντας ιόντα καλίου (K^+), ρυθμίζουν κρίσιμες λειτουργίες, όπως την πόλωση και διεγερσιμότητα της μεμβράνης του κυττάρου. Ενώ αυτό είναι κάτι που κάνουν και άλλες πρωτεΐνες καναλιών ιόντων (ICs), αυτό που ξεχωρίζει τα GIRKs είναι ο τρόπος που ρυθμίζεται η δραστηριότητά τους.

Όπως υποδηλώνει το όνομά τους, τα GIRKs ανοίγουν τις πύλες τους για να περάσουν τα ιόντα K^+ επηρεασμένα από πρωτεΐνες G (ή GTP-συνδεδεμένες). Οι πρωτεΐνες G μεταφέρουν σήματα που λαμβάνουν από υποδοχείς συνδεδεμένους με G- πρωτεΐνες (GPCRs) που προέρχονται από το εξωτερικό του κυττάρου, όπως οι νευροδιαβιβαστές, οι ορμόνες και τα φυσικά ερεθίσματα. Αυτή η μεταφορά πληροφορίας ενισχύει σήματα εντός του κυττάρου για να ελέγξει ενδοκυτταρικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένων της ρύθμισης γονιδίων, του πολλαπλασιασμού, της κίνησης και του μεταβολισμού. Οι ετεροτριμερείς πρωτεΐνες G (Ga με το διμερές Gβγ) αλληλεπιδρούν με πρωτεϊνικούς εκτελεστές, όπως τα GIRKs, για να ρυθμίσουν τη λειτουργία του κυττάρου. Συνακόλουθα, οι GPCRs και τα ICs είναι πολύ σημαντικοί παράγοντες για την υγεία ή την ανάπτυξη νόσων. Σήμερα, τα μισά από τα τρέχοντα φάρμακα στην αγορά στοχεύουν αυτές τις δύο κατηγορίες πρωτεϊνών. Για τρεις δεκαετίες, οι μελέτες μου επικεντρώθηκαν στην κατανόηση του πώς οι GPCRs-πρωτεΐνες G-GIRKs λειτουργούν ως μονάδα.

Στην τελευταία δεκαετία, έχω επικεντρωθεί στο να μετατρέψω αυτή την εξειδίκευση σε πρακτικές εφαρμογές. Τωρινά, επιδιώκω την ανακάλυψη φαρμάκων μικρών μορίων για τη δημιουργία θεραπευτικών και διαγνωστικών που στοχεύουν τα κανάλια GIRKs. Οι ενδείξεις που μπορεί να επωφεληθούν από αυτήν την έρευνα καλύπτουν ποικιλία προβλημάτων υγείας, από την επιληψία, τον πόνο και την εξάρτηση, την κολπική μαρμαρυγή και το εγκεφαλικό, μέχρι τον καρκίνο του μαστού. Επιπλέον, οι προσεγγίσεις μας για την παραγωγή θεραπευτικών και διαγνωστικών μικρών μορίων είναι εφαρμόσιμες και σε πολλά άλλα ICs, και επιδιώκουμε να επεκτείνουμε αυτές τις προσεγγίσεις και σε GPCRs. Αυτό το πλούσιο ερευνητικό πρόγραμμα στοχεύει σε έναν σκοπό, να επιτρέψει το σχεδιασμό μικρών μορίων μέσω της ανάπτυξης νέας γνώσης προς όφελος του ατόμου, με την διάγνωση και την θεραπεία νόσων του.

Το μακρύ μου ταξίδι αναδιπλώνεται στο ίδιο μήνυμα με εκείνο που μπορεί να αποκομίσει κανείς κι από τα ταξίδια πολλών άλλων που έχουν επίσης αφιερώσει τη ζωή τους στη μελέτη και στην επαγγελματική τους ειδικότητα: όλοι μαθαίνουμε πώς να πλοηγούμε αποτελεσματικά στο ταξίδι μας προς την απροσδιόριστη αλήθεια, μαθαίνοντας να αναζητούμε και να αγκαλιάζουμε τη συνεχιζόμενη κριτική ενώ επιδιώκουμε την αριστεία. Ουσιαστικό για τον αντίκτυπο που θα έχει το ταξίδι μας στους άλλους είναι η βάση του σε τρία ηθικά θεμέλια που εδραιώνουν την αναζήτησή μας για την αλήθεια: α) ο σεβασμός μας στην ελεύθερη βούληση (τη δική μας καθώς και αυτή των άλλων), β) η ταπεινοφροσύνη στην προσέγγιση ενός δύσκολου έργου, και γ) η αγάπη, η οποία εκφράζεται μέσα από το πάθος μας για την αναζήτηση νέας γνώσης καθώς και από την επιμονή μας να παραμείνουμε στο στόχο, καθώς στοχεύουμε να ολοκληρώσουμε το έργο που έχουμε αναλάβει. Η διδασκαλία μου έχει εξελιχθεί στο να καθοδηγώ άλλους στο να αποκτούν νέα γνώση – βασισμένη και επιστημονικά και με ηθική ακεραιότητα – που θα τους καθοδηγήσει πιο κοντά στην «αλήθεια».