



„КОНКУРС ЗА ФИНАНСИРАНЕ НА НАУЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ – 2017 г.“

Наименование на конкурса:
Конкурс за финансиране на научни изследвания – 2017 г.
Основна научна област/тематично направление, в което проектът кандидатства:
Биологически науки
Допълнителни научни области/тематични направления при интердисциплинарни проекти:
Математически науки и информатика
Заглавие на проекта:
Комплексен подход за създаване на нови имуномодулиращи биотерапевтици
Институт по молекулярна биология „Академик Румен Цанев“ (ИМБ), Българска академия на науките
Партньорски организации:
Софийски университет „Св. Кл. Охридски“ Институт по информационни и комуникационни технологии (ИИКТ) – Българска академия на науките
Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име):
доц. д-р Геновева Атанасова Начева
Сума за изпълнение на проекта:
120 000 лв. (сто и двадесет хиляди)



Резюме на проекта:

Съществуват значителни доказателства, че патогенезата на много аутоимунни заболявания като множествена склероза, алопекция ареата, аутоимунен увеит, миастения гравис, системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит и дори атеросклероза и пост-трансплантна атеросклероза е свързана със свръхпроизводство на човешки интерферон-гама (hIFN γ). Понастоящем не съществува ефективна терапия за тези заболявания. Предложеният проект има за цел разработването на нови имуномодулиращи биотерапевтици за потискане на активността на свръхекспресирания ендогенен hIFN γ . Те ще се основават на структурни аналози на нативния цитокин със сравним афинитет към рецептора, но лишени от естествена hIFN γ активност. Те ще се конкурират с ендогенния hIFN γ за свързване с рецептора. Като резултат, активността на hIFN γ ще бъде потисната, като по този начин ще се постигне частично намаляване на неговия биологичен ефект, без организмът да бъде напълно лишен от него. Нашите предварителни проучвания посочиха някои обещаващи hIFN γ мутанти, които проявяват желаните свойства. С настоящия проект ние се стремим да разширим и задълбочим нашите изследвания, като комбинираме *in silico* моделиране и нови експериментални подходи. Използването на *in silico* моделиране на мутантите на hIFN γ и тяхното взаимодействие с рецептора значително ще улесни разбирането на нагънатата конформация на тези белтъци и следователно подбора на най-обещаващите антагонисти, които ще бъдат тествани експериментално. Избраните мутанти ще бъдат експресирани и пречистени до хомогенност и техните биологични свойства ще бъдат изследвани *in vivo* върху човешки клетъчни култури и *in vitro* чрез най-чувствителните и надеждни техники за измерване на афинитета на свързване и термодинамиката на биомолекулните взаимодействия. Предвиждаме също да изследваме взаимодействието на С-краищата на hIFN γ с гликозаминогликани, тъй като това взаимодействие влияе върху активността, физико-химичните свойства и протеолитичната хидролиза на цитокина.

Предложеният проект има интердисциплинарен характер. Ще бъдат получени ценни фундаментални познания за мутантните аналози на hIFN γ и тяхното свързване към клетъчния рецептор. Изследванията ще подпомогнат намирането на подходящи молекули, които да бъдат използвани като инхибитори на ендогенния hIFN γ за лечение на аутоимунни заболявания. Чрез моделиране на взаимодействието на С-краищата на hIFN γ с производни на хепарина олигозахариди ще проектираме олигозахариди, способни да модулират активността на ендогенния hIFN γ .

Разпределение на сумата по проекта между базовата организация и партньорите

Организация:

Институт по молекулярна биология „Академик Румен Цанев“ (ИМБ) – Българска академия на науките

Сума: 52 200.00 лв.

Организация:

Софийски университет „Св. Кл. Охридски“

Сума: 34 500,00 лв.

Организация:

Институт по информационни и комуникационни технологии (ИИКТ) – Българска академия на науките

Сума: 33 300.00 лв.

Обща сума за изпълнение на проекта:

120 000 лв.

**Членове на научния колектив**

Организации/участници¹	Бележка²
Базова организация:	
Институт по молекулярна биология „Академик Румен Цанев” (ИМБ), Българска академия на науките	
Ръководител на научния колектив	
Доц. д-р Геновева Атанасова Начева	
Участници:	
Акад. Иван Георгиев Иванов	
Доц. д-р Анастас Георгиев Господинов	
Инж. Елена Божидарова Кръчмарова, химик	ДО
Инж. Милена Христофорова Тилева, химик	ДО
Проф. Юг Лортат-Жакоб (Институт по структурна биология, Гренобъл, Франция)	УЧ
Дипломант (ще бъде привлечен към проекта допълнително)	СТ
Партньорска организация:	
Софийски университет „Св. Кл. Охридски“	
Участници:	
Доц. дфмн Леандър Борисов Литов	
Гл. асист. д-р Пейчо Стоев Петков	
Доц. д-р Борислав Атанасов Павлов	
Росица Венциславова Маринова	ДО
Елисавета Любомирова Миладинова	ДО
Партньорска организация:	
Институт по информационни и комуникационни технологии (ИИКТ) – Българска академия на науките	
Участници:	
Доц. д-р Невена Петрова Илиева	
Д-р Елена Боянова Лилкова, програмист	МУ, ПД
Цвета Любенова Лазарова	СТ
Проф. Волфганг Шрайнер (Институт по биосимулации и биоинформатика, Медицински университет – Виена, Австрия)	УЧ