



Информация за финансиран проект

| |
|--|
| Наименование на конкурса: |
| Конкурс за финансиране на фундаментални научни изследвания – 2018 г. |
| Основна научна област или обществен приоритет: |
| Медицински науки |
| Входящ № на проект: |
| № Н 23/8 |
| Заглавие на проекта: |
| Асоциация на бестрофин-1 с мембранни домени в моделни монослое и епителни клетки - предпоставка за иновативни терапии за дегенерации на ретината |
| Базова организация: |
| Софийски университет „Св. Климент Охридски“ |
| Партньорски организации: |
| Институт по полимери, БАН |
| Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име): |
| доц. д-р Йордан Атанасов Думанов |
| Общ размер на отпуснатото финансиране: |
| 120 000 лева |
| Разпределение на сумата по проекта между базовата организация и партньорите |
| Организация: |
| СУ „Св. Климент Охридски“ - Базова организация |
| Сума: 84 000 лева |
| Организация: |
| Институт по полимери, БАН - Партньорска организация |
| Сума: 36 000 лева |
| Организация: |
| Сума: |
| Организация: |
| Сума: |



Резюме на проекта:

Молекулярните взаимодействия в клетъчните мембрани при физиологични условия са фундаментални за преноса на материя, енергия и информация, за поддържане целостта и жизнения цикъл на клетките. Познанията за структурата, организацията и топологията на мембранните белтъци и липиди са предпоставка за установяване на динамиката на междуклетъчните взаимодействия, специфичността и механизмите на сигналните пътища в клетките. Човешкият бестрофин-1 (hBest1) е трансмембранен белтък, представител на Ca^{2+} -зависимите анионни транспортни канали, който се експресира главно в мембраните на ретиналния пигментен епител (РПЕ) и нервни клетки, с все още ненапълно изяснена и дискуссионна функция. Мутации в гена *BEST1*, кодиращ **hBest1** в ретиналния пигментен епител, са отговорни за генерализирани увреждания на ретината, известни като **бестрофинопатии**, едно от които е **Болестта на Бест** (BVMD – вителиформна макулна дегенерация на Бест) – втората най-разпространена и все още nelечима форма на наследствена дегенерация на макулата в младежка възраст. **Нова биологична роля** на hBest1 като невротрансмитерен канал с голям социален ефект е предположена през 2017 г., когато е установено участието му в патологията на различни невродегенеративни заболявания като болестите на Алцхаймер и Паркинсон, епилепсия и др. **До момента не са изяснени:** функционално активната организация и структура на hBest1; конформационната му динамика и ориентация; механизмите на взаимодействие, сортиране и специфично свързване с липидни домени в епителните клетъчни мембрани; участието в клетъчната поляризация; влиянието върху пролиферацията и диференцията на клетките; взаимодействия с други екстра- и интрацелуларни белтъци и фармакологично активни агенти, отключващи различни сигнални пътища и тяхната регулация; молекулярните механизми на патологичните състояния, и др., което определя **интереса, значимостта и актуалността на фундаменталните изследванията с йонния канал hBest1 в световен мащаб**. Поради експресията на hBest1 основно в ретинални пигментни клетки, този тип изследвания станаха възможни едва след използването на молекулярно-биологичен подход от нашата група, състоящ се в създаване и въвеждане на **оригинална методика за получаване и пречистване** на функционално активен човешки рекомбинантен hBest1 от стабилно трансфектирани еукариотни клетки. **Основната цел** на проекта е изследване на взаимодействията на hBest1 и негови мутантни форми, причиняващи BVMD с мембранни домени (рафтови и нерафтови липиди и белтъци) и фармакологично активни агенти, както чрез клетъчни култури, така и чрез моделни мембранни системи, което предоставя необходимите фундаментални познания за прилагане на иновативни терапии чрез използване на наноструктури, представляващи бислойни полимер-липидни дискове, липозоми и биконтинуални структури или полимерни наноразмерни частици за интеркалиране на hBest1 в клетъчната мембрана и възстановяване на транспортните й функции. **Интердисциплинарният подход** в настоящия изследователски проект изисква и използва: **биохимични, молекулярни и клетъчнобиологични експерименти**, чрез които ще се изследват механизма на сортиране и свързване на hBest1 и негови мутантни форми с липидните рафтове в еукариотни клетки, участието им в клетъчната поляризация, пролиферацията и диференциацията на епителни клетки (в присъствие/отсъствие на различни йони, биологично и фармакологично активни агенти) и ролята им за патогенезата на болестта на Бест. Ще се изследват сортиращите сигнали на hBest1, отговорни за правилния транспорт на белтъка в полярни клетки, и промените в клетъчната локализация на различните мутанти на hBest1. Експериментите с **моделни мембранни системи** (монослойни и бислойни моделни мембрани, в комбинация с физични и физикохимични методи - BAM, AFM, PM-



IRRAS и др.), ще позволят количествено да се изследват и характеризират: селективните взаимодействия на hBest1 (и негови мутантни форми) с "рафтови" и "нерафтови" липиди; конформационните състояния и функционалната динамика на hBest1 в мембраните при различен липиден състав, температура, липидно фазово състояние, присъствие на йони и биологично и фармакологично активни агенти. **Оригиналните резултати** и успешното реализиране на изследователски проект, ще предоставят актуален модел за молекулярния механизъм на действие на hBest1, който ще открие възможности, както за изследване на патогенезата на болестта на Бест, така и за използването на нанотехнологиите за подобряване качеството на живот на засегнатите индивиди.



Членове на научния колектив

| Организации/участници ¹ | Бележка ² |
|---|----------------------|
| Базова организация: | |
| Биологически факултет, Софийски университет "Св. Климент Охридски" | |
| Ръководител на научния колектив | |
| Доц. д-р Йордан Атанасов Думанов | |
| Участници: | |
| 1. Проф. д-р Светла Димитрова Петрова-Чанкова | |
| 2. Доц. д-р Таня Иванова Топузова-Христова | |
| 3. Доц. д-р Веселина Светославова Москова-Думанова | ПД |
| 4. Проф. Силвия Здравкова Чернинкова, дмн - УМБАЛ „Александровска“, Клиника по Неврология, Медицински университет – София | |
| 5. Доц. д-р Тоня Димитрова Андреева - Институт по биофизика и биомедицинско инженерство, БАН | |
| 6. Гл. ас. д-р Кирилка Стефанова Младенова | МУ, ПД |
| 7. Ас. Павел Веселинов Видев | МУ, ДО |
| 8. Ас. Никола Йорданов Младенов – катедра „Биология“, Медицински факултет, Медицински университет – София, докторант в БФ, СУ | МУ, ДО |
| 9. Д-р Кунка Николова Каменарова- Център по молекулна медицина, Катедра по „Клинична химия и биохимия“, Медицински факултет, Медицински университет - София | |
| 10. Юлия Георгиева Пецева | МУ, ДО |
| 11. Ралица Крумчева Велева | МУ, ДО |
| 12. Член кор. проф. д-р Здравко Иванов Лалчев, дбн-консултант | ПН |
| 13. Prof. Dr. Lutz Graeve - University of Hohenheim, Германия | УЧ |
| 14. Shomi Bhattacharya - CABIMER, Terapia Celular y Medicina Regenerativa, Avda., Sevilla, Spain | УЧ |
| 15. Веселин Валериев Дойчинов | СТ |
| 16. Георги Велеславов Аврамов | СТ |

¹ Отбележете академичната длъжност, научната степен, име и фамилия на всеки участник

² Отбележете дали участникът в колектива е млад учен (МУ), постдокторант (ПД), докторанти (ДО) или студенти (СТ), пенсионер (ПН) или учен от чужбина (УЧ) и съответната бройка.



| | |
|---|----|
| Партньорска организация: | |
| Институт по полимери, Българска академия на науките | |
| Участници: | |
| 1. Проф. дхн Станислав Милетиев Рангелов | |
| 2. Доц. д-р Ивайло Владимиров Димитров | |
| 3. Доц. д-р Христо Петров Новаков | |
| 4. Доц. д-р Еми Радославова Халаджова | |
| 5. Гл. ас. д-р Наталия Тончева-Мончева | |
| 6. Гл. ас. д-р Радостина Генова Калинова | |
| 7. Гл. ас. д-р Мария Кирилова Кюлавска | |
| 8. Ас. д-р Павел Борисов Бакърджиев | |
| 9. Ас. Димитрина Георгиева Бабикова | |
| 10. Ас. Емилия Любомирова Велева-Костадинова | |
| 11. Мирослава Ангелова Вълчанова | ДО |
| 12. Златина Николова Генова | ДО |
| 13. Лилия Андрианова Ерменкова | СТ |
| 14. Акад. дхн Христо Борисов Цветанов - консултант | ПН |

Общ брой млад учен (МУ): 5

Общ брой постдокторант (ПД): 2

Общ брой докторанти (ДО): 6

Общ брой студенти (СТ): 3