

## Информация за изпълнение на етап на проект

<b>Наименование на конкурса:</b>
Конкурс за финансиране на научни изследвания-2017г.
<b>Основна научна област:</b>
Физически науки
<b>№ на договор:</b>
ДН 18/15/2017г.
<b>Начална и крайна дата на проекта:</b>
15.12.2017-14.12.2020
<b>Заглавие на проекта:</b>
<b>Механистичен подход за разкриване на молекулните механизми на действие на окислените липиди върху 2D и 3D липидната организация в моделни мембрани</b>
<b>Базова организация:</b>
Институт по биофизика и биомедицинско инженерство-БАН
<b>Партньорски организации:</b>
Институт по физика на твърдото тяло-БАН
<b>Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име):</b>
Проф. Галя Станева, д-р
<b>Общ размер на отпуснатото финансиране за първи етап:</b>
60 000лева
<b>Интернет страница на проекта (ако има такава):</b>
-
<b>Научни публикации по проекта:</b>
1. <b>Staneva, G., N. Puff, T. Tochev, M.I. Angelova, M. Seigneuret</b> , <i>The Alzheimer's disease amyloid-beta peptide affects the size-dynamics of raft-mimicking Lo domains in GM1-containing lipid bilayers</i> , <i>Soft Matter</i> , 14 (47), 9609-9618, 2018, ISSN: 1744683X, IF 3.863, Q1
2. <b>Mitkova D., K. Antonova, V. Vitkova</b> , <i>Mechanical and electrical properties of biomimetic membranes in the presence of sweeteners</i> , <i>AIP Conference Proceedings</i> 2075, 170009, 2019, ISSN 0094243X, SJR 0.165.

**Описание на очакваните резултати по проекта (до 1 стр. в рамките на полето по-долу):**

В продължение на много години, фосфолипидите (PLs) се считаха основно като структурен елемент на клетъчните мембрани с много ниска биологична активност. През последните няколко години беше издигната хипотезата, че мембранните липиди се организират в домени с различни размери и с определено време на живот, които са способни да включват и изключват определени белтъци, за да изпълняват строго определени клетъчни функции. Липидите, обаче, проявяват чувствителност към окисление и тяхната структура се модифицира от реактивните кислородните видове (ROS). Вече окислените фосфолипиди (OxPLs) придобиват нови структурни и функционални свойства, които не са характерни за техните неокислени прекурсори. Как OxPLs повлияват формирането на домени в мембраните и контролират техните клетъчни функции са все още неизяснени явления, което представлява научна ниша за изследователска работа. Най-широко застъпеният клас окислени липиди са окислените фосфатидилхолини (OxPCs), които са отговорни за патолофизиологичното им действие.

Научният проект се фокусира върху два вида окислени липида, които са главно застъпени в оксидативно-модифицираните ниско-плътностни липопротеини (OxLDLs) и в различни клетъчни мембрани. Интердисциплинарният проект се очаква да изясни молекулните механизми на действие на OxPCs върху липидното подреждане и организация в мембраните чрез използването на „интелигентните“ биомиметични системи и физико-химични методи. Мембрани, обогатени на фосфатидилхолини (моно и полиненаситени), сфингомиелин (SM) и холестерол (Chol) ще моделират на липидно ниво специализирани плазмено-мембранни домени от вида „rafts“. Потенциалът на OxPCs да преструктурират *rafts*, обогатени на SM и Chol, ще бъде анализиран. Така, способността на тези липиди да модулират сортиращите и сигнални събития на клетъчно ниво ще бъде оценен. Ензимната активност на фосфолипаза A2 и сфингомиелиназа ще бъде определена в мембрани съдържащи *rafts* в присъствие на окислен липид, за да се оцени потенциала на окислените липиди като евентуални про-възпалителни и про-апоптотични агенти. Промените в 2D фазовото разделяне на липидите и 3D трансформациите във формата на везикулните мембрани вследствие езимното действие ще бъдат описани. Модулът на огъване на мембрани, съдържащи OxPCs, ще бъде измерен, тъй като се счита, че механичните свойства на бислоевите определят до голяма степен тяхната способност да се огъват и да участват в мембранното преструктуриране и везикулизация. Възможен механизъм, обясняващ как тези промени в мембраните се свързват с положителните ефекти на полиненаситените мастни киселини като докозахексаеновата и отрицателните такива на арахидоновата и OxPCs в човешкото тяло, ще бъде дискутиран. Разбирането на клетъчното функциониране в нормално и патологично състояние представлява най-добрия ключ за разрешаването на трудностите свързани с лечението и ранната диагностика на заболяванията при човека.

## Членове на научния колектив

<b>Организации/участници<sup>1</sup></b>	<b>Бележка<sup>2</sup></b>
<b>Базова организация:</b>	
Институт по биофизика и биомедицинско инженерство-БАН	
<b>Ръководител на научния колектив</b>	
Проф. Галя Станева, д-р	
<b>Участници:</b>	
1. Проф. Албена Момчилова, дбн 2. Гл. ас. Русина Хазаросова, д-р 3. Гл. ас. Анелия Костадинова, д-р 4. Гл. ас. Мариана Хаджилазова, д-р 5. Докторант Ралица Велева 6. Спец. Катерина Колева 7. Ненко Иванов 8. Спец. Весела Йорданова	ПД  ДО МУ СТ МУ
<b>Партньорска организация:</b>	
Институт по физика твърдото тяло-БАН	
<b>Участници:</b>	
Доц. Виктория Виткова, д-р Докторант Деница Бранкова	ДО
<b>Партньорска организация:</b>	
Университет Дени Дидро, Париж, Франция Лаборатория "Материя и комплексни системи"	
<b>Участници:</b>	
Проф. Миглена Ангелова	УЧ

1

<sup>1</sup> Отбележете академичната длъжност, научната степен, име и фамилия на всеки участник като включите и участниците, които са работили по проекта не през целия период за изпълнение на проекта

2

<sup>2</sup> Отбележете дали участникът в колектива е млад учен (МУ), постдокторант (ПД), докторанти (ДО) или студенти (СТ), или учен от чужбина (УЧ).

***Постигнати резултати от изпълнението на проекта и кратък анализ на тяхната приложимост (до 1 стр. в рамките на полето по-долу)***

Докозахексаеновата киселина се свързва с правилното функциониране на мозъка, най-вече с неговите когнитивни функции. Протичането на окислителни процеси и генерирането на окислени липиди, обаче, се свързват с развитието на патологични процеси в централната нервна система и съответно в невродегенеративните заболявания. Ние показахме, че окислените липиди, POVPC и PGPC, участват в процесите на мембранно ремоделиране чрез промяна на флуидитета на мембраните, размера на рафт домените и тяхната динамика, модулите на еластичност на мембраните, линейното напрежение на мембраните, което определя размера на рафт домените и тяхната способност да пъпкуват. Окислените липиди повлияват в по-голяма степен физико-химичните свойства на мембраните и домените в холестерол съдържащ мононенаситен матрикс в сравнение с полиненаситен такъв, което демонстрира модел на протективна роля на докозахексаеновата мастна киселина от фамилията на омега 3 мастните киселини срещу присъствието на окислените липиди. Окисленият липид POVPC променя в по-голяма степен флуидитета на мембраните богати на холестерол в сравнение с PGPC. Обратна тенденция се наблюдава при мембрани без холестерол, PGPC индуцира много по-големи промени в мембранното пакетирание за разлика от POVPC. Двата изследвани окислени липиди демонстрират тенденция за увеличаване на размера на рафт домените, като POVPC стимулира формирането на по-големи рафт домени в сравнение с PGPC. Окислените липиди са способни да контролират взаимодействията на амилоид-бета пептида с мембраните и мембранните домени, което изяснява частично тяхната роля във възпалителните процеси и развитието на болестта на Алцхаймер. Коалесценцията на нанодомени от вида "рафт" в микродомени е инструментариум за пренос на сигнали на клетъчно ниво. Много от сигналните процеси в невроните се засягат при различни нива на заболяването на Алцхаймер, основен белег в развитието на патологията. Нашите резултати доказват тезата, че такива нарушения в сигналните пътища могат да се свързват с ефекта на A $\beta$  и окислените липиди върху формирането на холестерол-съдържащи домени ("рафт").

През първи период на проекта са публикувани 2 статии в международни списания, една, от които с висок импакт фактор (3,863) и най-висок квартил за областта Q1, като третата също се подготвя за изпращане в списание с импакт фактор (Yordanova, V., R. Hazarsova, V. Vitkova, A. Momchilova, M. Angelova, G. Staneva, Remodeling of the membrane organization by oxidized lipids). Резултатите по проекта са представени на общо 11 Европейски международни участия в България (7), Хърватия, Франция (2) и Португалия. Научното представяне на резултатите на конференция, проведена в Институт Пастьор, Франция спечели награда за най-добър постер. Ръководителят на проекта, проф. Галя Станева, е участвала в 2 от международните конференции като поканен лектор. 9 са постерните презентации на екипа на проекта в тези международни конференции. Ръководителят на проекта Галя Станева представи част от резултатите по проекта на семинар на Института по биофизика и биомедицинско инженерство, като поканата за семинара беше разпространена в социалните мрежи чрез официалната Фейсбук страница на Института, чрез електронните страници на института и на БАН, за да привлече по-широк кръг от интересувачи се по темата.

