

Информация за финансиран на проект

Наименование на конкурса:
Институт по органична химия с Център по фитохимия (ИОХЦФ), БАН
Основна научна област:
Химически науки
№ на договор:
КП-06-Н59/1
Начална дата на проекта и срок на договора:
36 месеца
Заглавие на проекта:
Перспективни G4-специфични хетероциклени лиганди за биомедицински цели
Базова организация:
Институт по органична химия с Център по фитохимия (ИОХЦФ), БАН
Партньорски организации:
Институт по Биофизика и Биомедицинско инженерство (ИБФБМИ), БАН
Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име):
Доцент д-р Снежанка Бакалова
Общ размер на договореното финансиране:
170 000 лв.

Резюме на проекта (до 1 стр. в рамките на полето по-долу):

Гуаниновите квадруплекси, Г4, познати четворно-верижни форми на нуклеиновите киселини, са обект на значителен биомедицински интерес поради тяхното участие в множество генетични превръщания в практически всички типове живи организми. Свойството на Г4, което привлича най-силен интерес е способността им да образуват притъкмителни комплекси с малки молекули, което дава възможност да се влияе върху множеството биохимични процеси, които те регулират. Конкретно, структурната стабилизация на Г4-комплекси може да потиска протеинов синтез, поради което може да се използва за биомедицински цели.

Ние разработихме модел на Г4, достъпен за молекулно моделиране на високо ниво, който включва неемпирични пресмятания с теорията на функционала на плътността, както и пресмятания с пряко отчитане на електронната корелация MP2 и/или RI-MP2 на молекулни структури, енергии и физикохимични свойства. Енергиите на стабилизация на комплексите на Г4 с малки молекули могат да бъдат изчислени с достатъчна точност, за да служат за мярка на влиянието им върху регулираните биологични процеси и с това да дадат конкретен принос в търсенето на нови молекули с желана биологична активност.

Важна област на интерес за биомедицинските стратегии, насочени към Г4, е терапията на рака. Съвременният дизайн на молекули, потенциално свързващи се с Г4, вече е довел до няколко обещаващи кандидати, които са в напреднала фаза на клинични изпитания срещу рак. Познаването на различните типове рак и специфично насочените към тях лекарства е от значителна важност в личен и обществен смисъл. Нашето намерение е да изследваме подбрани хетероциклени молекули от достъпни бази данни, разработени с изкуствен интелект с цел идентифициране на кандидати с противоракова активност. За избраната извадка ние предлагаме да се изчислят енергиите на стабилизация на хипотетичните им комплекси с Г4, след което да се изберат най-активните от тях за *in vitro* тестове, които трябва едновременно да докажат и съществуването на техни Г4-комплекси. За целта няколко линии ракови и нормални клетки ще бъдат подложени на третиране с вещества от изчислителната извадка, като количествените експериментални резултати ще бъдат съпоставени със съответните изчислени стабилизации на Г4. Очакваме това сравнение да предостави количествени съотношения структура - активност - селективност, които да определят приложимостта на предлаганата методология за бъдещ дизайн на противоракови молекули.

Членове на научния колектив

Организации/участници¹	Бележка²
Базова организация:	
Институт по органична химия с Център по фитохимия (ИОХЦФ), БАН	
Ръководител на научния колектив	
Доцент д-р Снежанка Бакалова	
Участници:	
Проф. д-р Ваня Куртева	Учен
Проф. дн Хозе Канети	Пенсионер
Доц. д-р Силвия Ангелова	Учен
Гл. ас. д-р Симеон Стоянов	Учен
Гл. ас. д-р Николета Кирчева	МУ, постдок
Ас. Николай Лумов	Млад учен
Докторант Мария Аргирова	МУ, докторант
Бак. Стефан Добрев, студент магистратура	Студент
Партньорска организация:	
Институт по Биофизика и биомедицинско инженерство (ИБФБИ), БАН	
Участници:	
Доц. д-р Наталия Александрова Кръстева	Учен
Гл. ас. д-р Милена Керемидарска-Маркова	МУ, постдок
Докторант Траяна Каменска	МУ, докторант
Докторант Харилаос Ксенодохидис	МУ, докторант
Докторант Пеньо Иванов	МУ, докторант
Бак. Бонка Лозанска, студент магистратура	Студент

1 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 Отбележете дали участникът в колектива е млад учен (МУ), постдокторант (ПД), докторанти (ДО) или студенти (СТ), или учен от чужбина (УЧ).

1. Обоснован финансов план на проекта

1.1. Описание на финансовия план и разпределение на разходите между базовата организация и партньорските организации

1.1.1. ИОХЦФ – разпределени 60% от средствата

1.1.2. ИБФБМЕ – разпределени 40% от средствата

1.2. Обосновка на преките допустими разходи по пера

Базова организация – ИОХЦФ

Разходи за персонал – по-малко от на допустимите. Групата се състои от двама професори, двама доценти, трима асистенти и един студент магистратура. Средствата за персонал са предвидени като допълнения към основните заплати в съответствие с работните пакети и участието в тях.

Средства за командировки - намалени са значително спрямо допустимите. Поради пандемията се очакват ограничения, които ще ограничат съществено разпространението на проектните резултати.

Разходи за външни услуги – Средствата ще се използват в значителна степен за закупуването на кандидатите активни вещества. В тази категория спадат разходите за онлайн научни прояви, както и за интернет страница на проекта.

Разходи за материали и консумативи – ще бъдат използвани в значителна степен за купуване на кандидатите – активни съединения. Предвидени са суми за публикации с отворен достъп и публични представяния. Например, публикацията в списанието *Molecules* с висок импакт фактор е на цена 2 000 CHF, приблизително 3 600 BGN.

Средства за ДМА и ДНМА от основия бюджет на ИОХЦФ се планират като допълнителни към цената на описаната по-горе работна станция. В допълнение се предвижда и закупуване на персонален компютър или лаптоп.

https://ardes.bg/configurator?cpu=193153&cpu-cooler=195734&mb=207517&ram=183728&ram_2=183728&gpu=127501&hdd=72032&hdd_second=187419&psu=136810&fans=83057&fans_2=196846&rgb=206806&paste=145727&wifi=63220&assembly=87069&monitor=123939&keyboard=45532&mouse=52380

Партньорска организация ИМББМЕ

Разходи за персонал – групата се състои от един доцент, един постдокторант, трима докторанти и един студент магистратура. Средствата за персонал са предвидени като допълнения към основните заплати в съответствие с работните пакети и участието в тях.

Средства за командировки – предвидени са участия в национални и международни научни срещи за разпространение на проекта и обмяна на познания.

Разходи за външни услуги – създаване на моделни клетъчни линии, поддръжка на апаратурата, анализи с ESM, услуги за секвениране на целеви региони на геномни НК.

Разходи за материали и консумативи – човешки клетъчни линии и консумативи за култивирането им, както и метаболитен анализ; компоненти и добавки за хранителни среди; багрила

(MTT, DAPI, TMRM, Neutral red), охлаждащи системи.

Материали и консумативи за ДНК, РНК и протеинов анализ: китове за изолиране и пречистване на ДНК и РНК. Китове за количесвено определяне и цялост на извлечената РНК; консумативи за гел-електрофореза и седващи анализи: буферни компоненти, агароза, молекулни стълбици и маркери, мембрани, антитела, и т.н.

Материали и консумативи за кометен анализ: ЕДА, Трис, ниско-гелна агароза, стандартна агароза, ензими (Proteinase K, Micrococcal Nuclease MNase, DNase I) и т.н.

Материали за FACS анализ: калибрационен кит, FACS разтвори и епруветки, РНАза А, порпидиев йодид, кит за детекция на апоптоза и т.н.

Консумативи и материали за видима и флуоресцентна микроскопия: лампа, багрила, микроскопски и покривни стъкла

Лабораторна стъклария и еднократни пластмасови консумативи: плочки за клетъчни култури, върхове за микропети, стерилизационни филтри, и т.н. Лични предпазни средства

Средства за разпространение на резултатите: публикации с отворен достъп

Средства за ДМА и ДНМА от основия бюджет - предвиждат се средства за закупуване на лаптоп, посочени са оферти:

2в1 ASUS ZenBook UX434FQC-WB711T 14.0 " - 1999лв

<https://www.technopolis.bg/bg/Laptopi/Laptop-2v1-ASUS-ZenBook-UX434FQC-WB711T/p/519208>

Lenovo IdeaPad 5 14IIL05 - 81YH00CSBM – 1849лв

<https://ardes.bg/product/lenovo-ideapad-5-14iil05-81yh00csbm-174951>

Lenovo IdeaPad 5 15ITL05 - 82FG0094BM – 1899лв

<https://ardes.bg/product/lenovo-ideapad-5-15itl05-82fg0094bm-194162>

ASUS VivoBook S15 S533EQ-WB727T - 90NB0SE3-M02970 – 1899лв

<https://ardes.bg/product/asus-vivobook-s15-s533eq-wb727t-90nb0se3-m02970-199704>

Предвидени са средства за закупуване на камери за флуоресцентен микроскоп. Нужни са за прецизното визуализиране на взаимодействията на предлаганите хетероциклически молекули с определени области на генома. Предоставен е линк:

<https://www.levenhuk.bg/katalog/prinadlezhnosti/tsifrova-kamera-za-mikroskop-bresser-mikrocam-ii-12mp-usb-3-0/s>

1.3. Обосновка на искания допълнителен бюджет за ДМА

Допълнителните средства за ДМА ще бъдат използвани от Базовата организация ИОХЦФ за закупуване на нова компютърна работна станция с 64 процесорни ядра, посочена в приложената оферта, с. 82 и сл. Тази станция е необходима от започването на проекта за повишаване на разполагаемата производителност на наличните ресурси и като осигуровка за случаи с застаряващата система Авитохол, която често аварира и е извън строя за месеци годишно. Последното би било катастрофално за проекта.

Средствата от допълнителния бюджет за ДМА ще бъдат използвани от Патнърската организация ИБФБМЕ за закупуване на компактен УВ спектрометър за областта 190 – 1100 нм, BioDrop Duo (Biochrom): <http://biochrom.co.uk/product/118/biodrop-duo+.html>.

Приложени са оферта и описание на BioDrop. Инструментът е необходим за точни количествени анализи на НК, олигонуклеотиди и протеини в микрообемни, както и за сканрана, провеждане на кинетики и измерване оптичната плътност на клетъчни култури. Ключово за успешните експерименти в работната програма е бързото и много точно определяне на количеството и чистотата на анализирани ДНК, РНК и протеини в минимални обеми.