

## Информация за финансиран на проект

<b>Наименование на конкурса:</b>
Конкурс за финансиране на фундаментални научни изследвания на млади учени и постдокторанти – 2020 г.
<b>Основна научна област:</b>
Химически науки
<b>№ на договор:</b>
КП-06-М49/1
<b>Начална дата на проекта и срок на договора:</b>
26.11.2020
<b>Заглавие на проекта:</b>
<b>Електрични свойства на S-протеина на SARS-CoV-2 вируса при точкови мутации и посттранслационни модификации при хипергликемия</b>
<b>Базова организация:</b>
Медицински университет – София
<b>Партньорски организации:</b>
Няма
<b>Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име):</b>
Асистент д-р Светлана Христова Христова
<b>Общ размер на договореното финансиране:</b>
<b>30 000 лв.</b>

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

Вирусът SARS-CoV-2, причиняващ инфекциозното заболяване COVID 19, предизвика пандемия с около 30 милиона заразени и почти 1 милион жертви. Сравняването на структурата му с появилия се през 2003 г. SARS-CoV показва точкови мутации в новия вирус, една от които е довела до появата на лизинов остатък в S-протеина, с който вирусът се свързва към ACE2 клетъчния рецептор на епителните клетки на дихателния тракт. Така замяната на един незареден с положително зареден аминокиселинен остатък е довела до 7,5-кратно повишаване на константата на асоциация поради електростатично привличане с отрицателен заряд в рецептора в мястото на свързване, и съответно до по-високата вирулентност на новия вирус.

Нивото на глюкоза в лигавичния секрет при диабетно болни е повишено до 5 пъти, което рязко усилва неензимното гликиране на лизиновите и аргининовите аминокиселинни остатъци на ACE2-рецептора, при което изчезват техните положителни заряди и сумарният заряд става отрицателен; това улеснява свързването на положително заредения S-протеин към рецептора, и съответно усилва вирулентността; с това, поне частично, може да се обясни 3-кратно по-високата смъртност от COVID-19 при диабетно болни.

Проектът има за цел да изясни: (1) заменената аминокиселина с друга при дадена точкова мутация къде се намира в нативната структура на S-протеина, като *in silico* се реконструира неговата 3D-структура; (2) какво е разпределението на електростатичния потенциал по повърхността на мутантните S-протеини, особено в мястото на свързване с ACE2 рецептора, изчислен с метода на белтъчната електростатика; (3) каква е кинетиката и степента на гликиране на ACE2 рецептора, проследени по отместването на изоелектричната му точка; (4) каква е константата на свързване на S-протеина към ACE2 рецептора. За целта ще бъдат използвани рекомбинантни ACE2 и S-протеини, изследвани с: (а) компютърни технологии; (б) физикохимични методи; (в) биохимични методи. Изоелектричната точка на ACE2 и S-протеина ще бъде изчислена *in silico* и измерена с четири експериментални метода: (а) електрофореза с динамично светоразсейване на свободни протеинови глобули във воден разтвор, (б) изоелектрично фокусиране в гел с амфолити; (в) микроелектрофореза на наночастици с адсорбирани протеини; (г) електрооптично измерване на електрическата поляризуемост на същите частици. Константата на свързване ще бъде определена по нарастване на масата на нанопластинки с адсорбиран S-протеин при асоцииране с ACE2 чрез измерване интензитета на светоразсейване.

Изследването на промените в рН-зависимите електростатични свойства на SARS-CoV-2 S-протеина, причинени от генетични мутации, и на ACE2 рецептора при посттранслационни модификации при диабетици, ще позволят да се предскаже повишена или понижена е вирулентността при мутантите, изхождайки от аминокиселинната последователност на полипептидните им вериги, и влиянието на повишено ниво на кръвната захар, както и да подскаже структурата на антивирусни химиотерапевтици, които блокирайки мястото на свързване на S-протеина към ACE-2 рецептора, могат да имат протективно действие против корона-вируса.

## Членове на научния колектив

<i>Организации/участници<sup>1</sup></i>	<i>Бележка<sup>2</sup></i>
<b><i>Базова организация:</i></b>	
Медицински университет – София	
<b><i>Ръководител на научния колектив</i></b>	
д-р Светлана Христова Христова	ПД
<b><i>Участници:</i></b>	
Д-р Десислава Валентинова Нешева	ПД
Елица Христова Ботева	ДО
Венелин Димитров Денчев	СТ
Кристиян Валентинов Тодоров	СТ

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).