



ХИМИКОТЕХНОЛОГИЧЕН И МЕТАЛУРГИЧЕН УНИВЕРСИТЕТ

70
ХТМУ
години



Проект **BiOrgaMST** (Биоактивни органични и неорганични авангардни материали и чисти технологии) по процедура „Създаване на мрежа от изследователски висши училища в България“

Научноизследователска група

3.1.3. Биологичноактивни молекули - дизайн, синтез, екстракция и изследване



Научноизследователска група

3.1.3. Биологичноактивни молекули - дизайн, синтез, екстракция и изследване

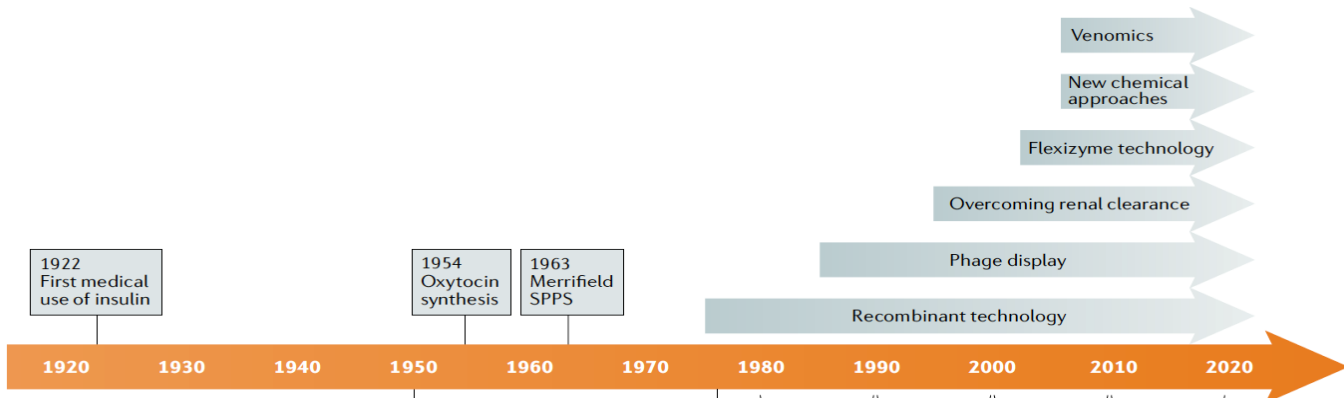
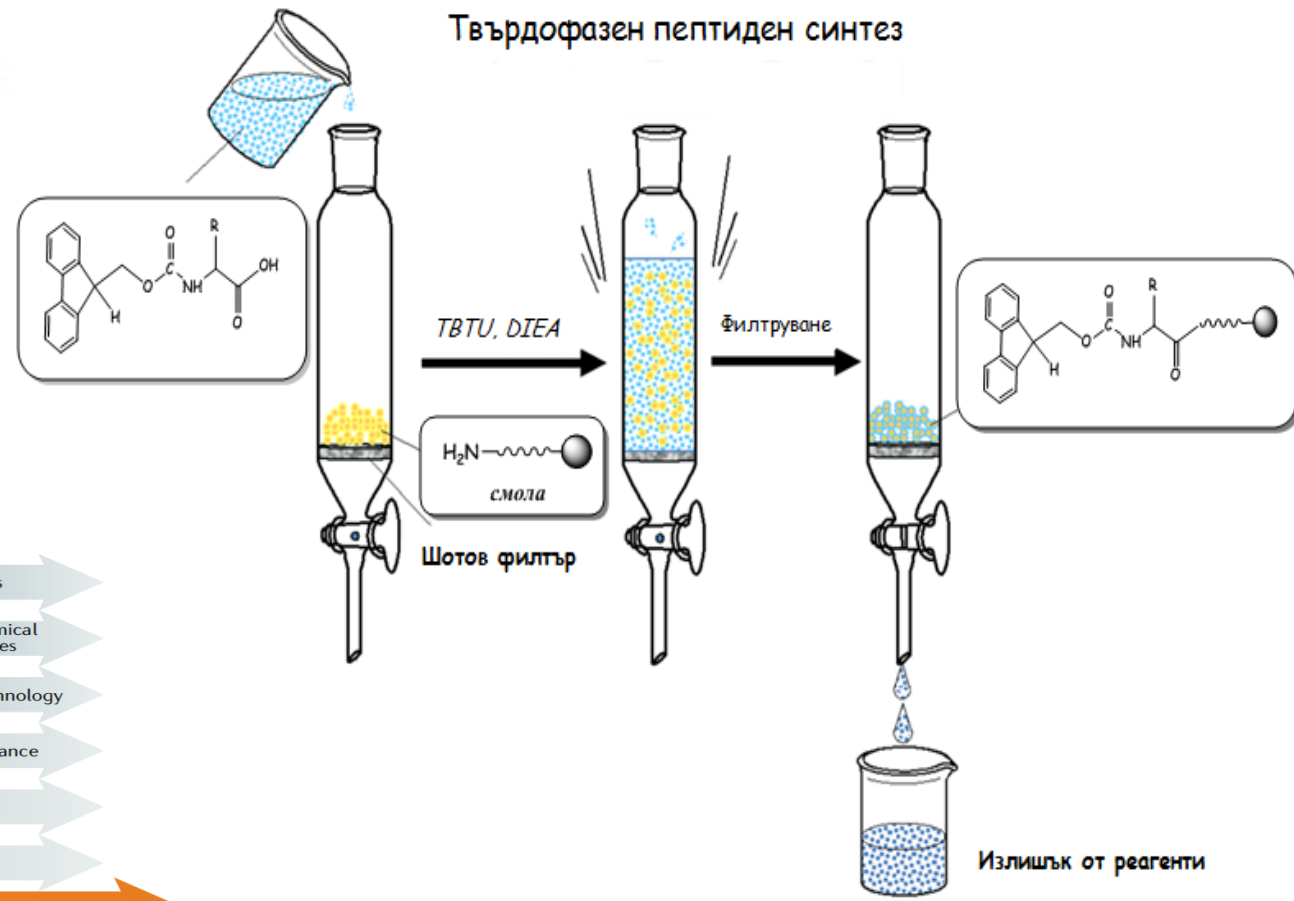
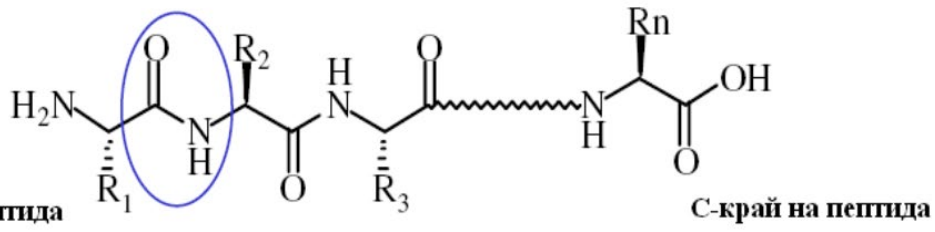
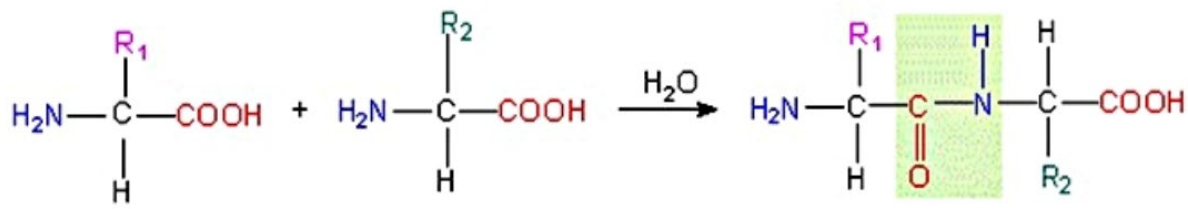
WP 1. Пептидни миметици и биоконюгати с потенциално приложение в медицината



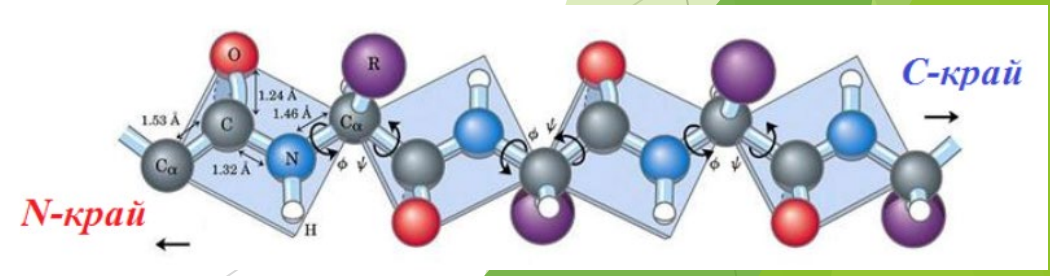
WP 2. Мултифункционални хеморфин-хибридни биомолекули

WP 3. Хетероциклични съединения и повърхностно активни вещества на биологична основа

WP 4. Получаване и пречистване на биологично активни вещества от лечебни и ароматни растения чрез мембранно разделяне

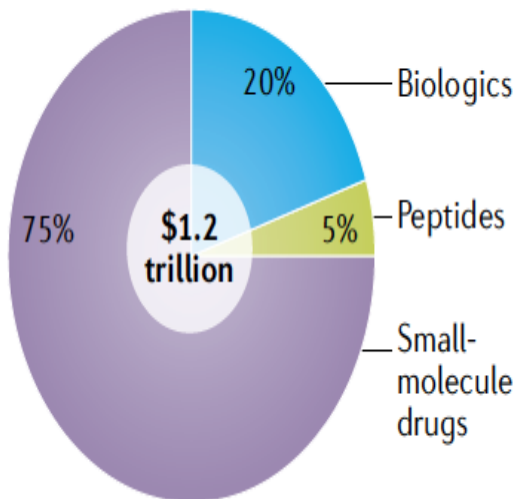


- Human hormones
- Nature derived
- Medicinal chemistry/rational design
- Serendipitous discovery
- Overcoming renal clearance
- Display technologies

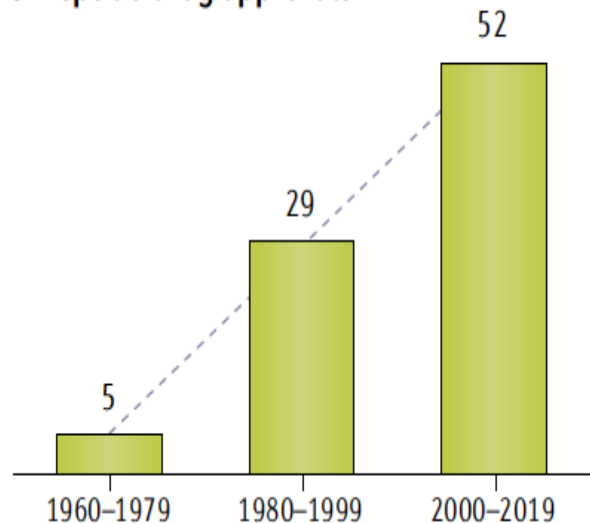




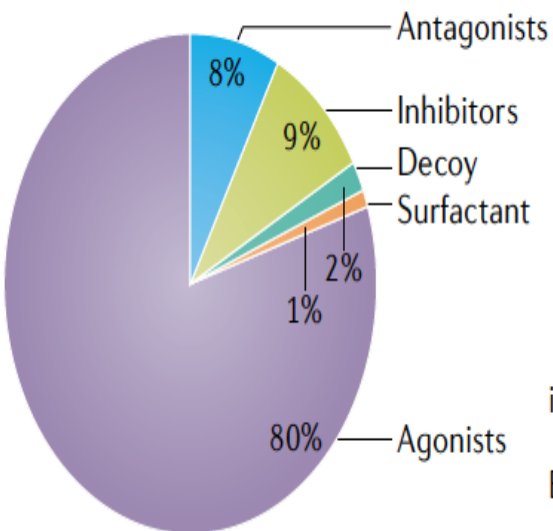
a Global pharmaceutical market (2019)



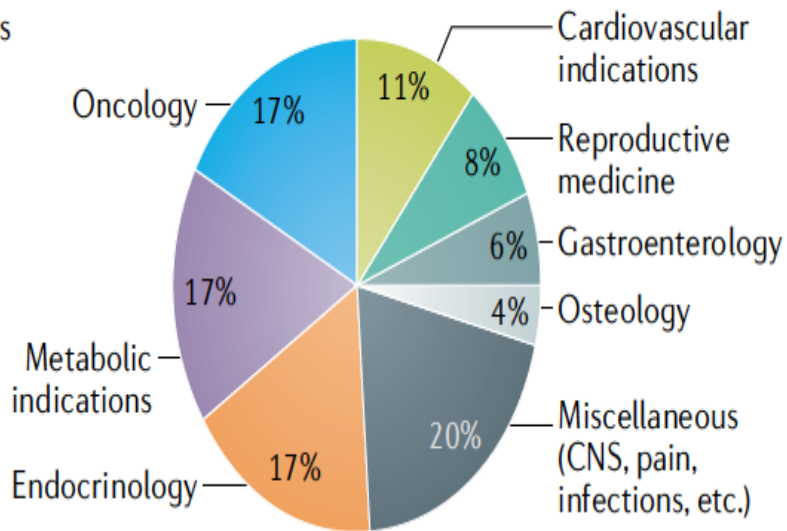
b Peptide drug approvals



c Distribution of function



d Therapeutic indications



Ограничени
ти технологии

Пазарът на пептидни лекарства заема отделна ниша във фармацевтичното пространство измежду нискомолекулните лекарства и биологичните продукти.

a) Те представляват 5% от световния фармацевтичен пазар, с глобални продажби, надхвърлящи 50 милиарда щатски долара през 2019 г.

b) Одобренията на пазара пептидни молекули непрекъснато се увеличават. Инсулина и неговите аналози заемат ~50% от приходите от пептидни лекарства (\$25 милиарда), следвани от глюкагон-подобен пептид 1 (GLP1) рецепторен агонист, продаван като Trulicity за лечение на диабет (4,4 милиарда долара), освобождаването на синтетичен гонадотропин хормонален аналог Леупролид, предлаган на пазара като Lupron и Eligard за лечение на рак (\$2 милиарда) и други.

c,d) Понастоящем по-голяма част от одобрените пептидни терапевтици са агонисти, а най-често таргетните индикации са свързани с ендокринологията, метаболизма, онкологията, както и ЦНС.



Финансирано от
Европейския съюз
NextGenerationEU



BiOrgaMST

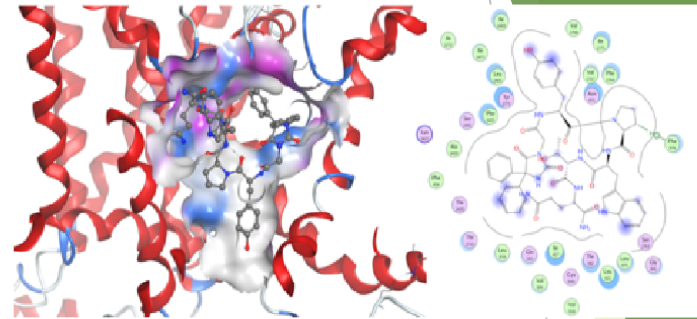
Биоактивни органични и неорганични
авангардни материали и чисти технологии



МИНИСТЕРСТВО
НА ОБРАЗОВАНИЕТО
И НАУКАТА



Хроматография



Дизайн на нови
пептидни молекули

Твърдофазен
пептиден синтез

Пречистване

Охарактеризиране
на съединенията

Тестове за биологична
активност

Смола

Деблокиране

Аминокиселина

Активиране

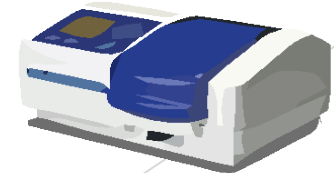
Цикъл на
пептидният синтез

Свързване

Отстраняване
на защитни групи

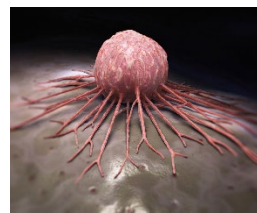
Желан пептид

Спектрални измервания:
(UV-Vis; FT-IR, NMR, Флуориметрия);
маспектрометрия;
Електроанализ

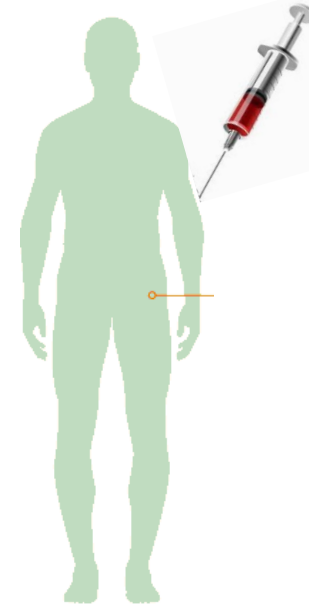


WP 1. Пептидни миметици и биоконюгати с потенциално приложение в медицината.

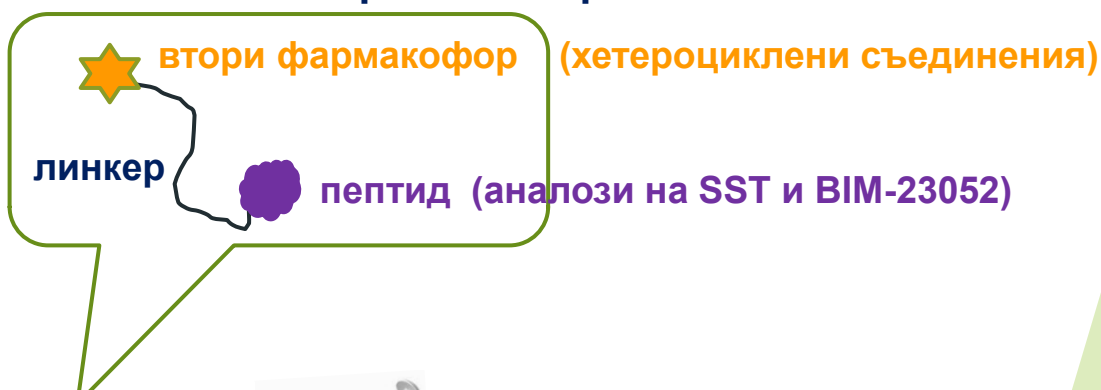
1.1. Дизайн и синтез на нови аналози и биоконюгати на SST и BIM-23052 чрез включване на неприродни аминокиселини в структурата им с цел подобряване на тяхната фармакодинамика, търсене на синергичен ефект между пептидният фрагмент и допълнителния фармакофор.



Ракови клетки



таргетна терапия



биоконюгат



първична структура на пептида



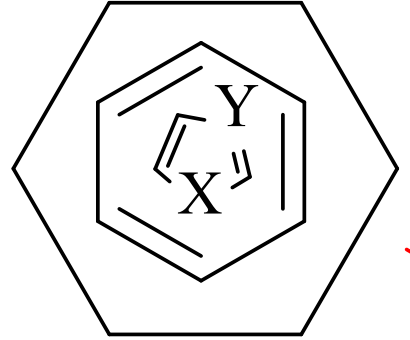
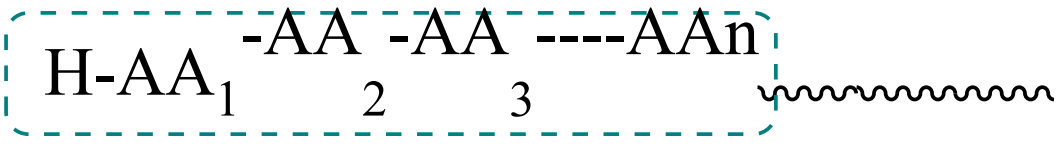
микроорганизми

1.2. Дизайн, синтез и охарактеризиране на антимикробни пептиди с доказани допълнителни антитуморни свойства чрез въвеждане на неприродни аминокиселини и втори фармакофор в структурата им с цел подобряване на фармакодинамиката на получените молекули

възпаление и болка

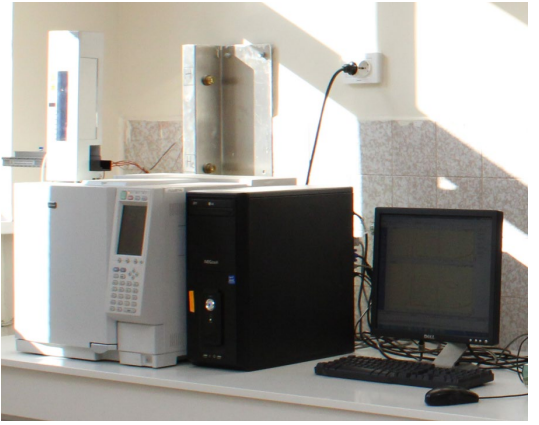
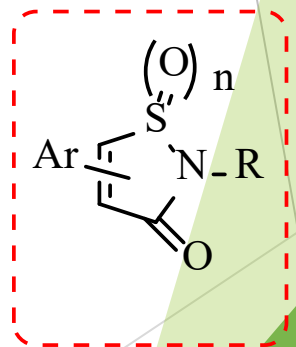
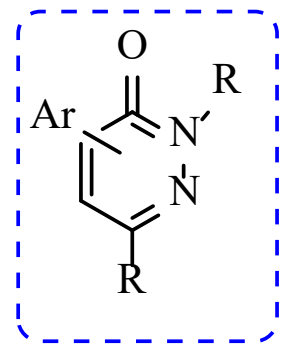
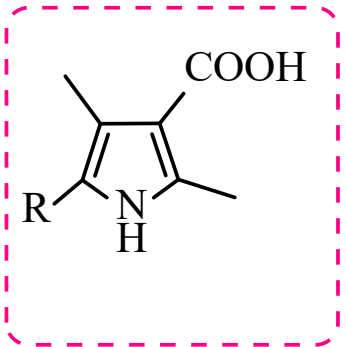
WP 1. Пептидни миметици и биоконюгати с потенциално приложение в медицината.

1.3. Дизайн, синтез и охарактеризиране на пептиди с противовъзпалителна и опиоидна активност.



2.3. Изследване на стабилността на получените съединения в експериментална и реална биологична среда

Създаване на моделни системи, имитиращи отделни части от човешкия организъм pH 1.2 (стомах), pH 7 (кръвна плазма) и pH 9 (тънки черва), максимално доближаващи се до реалната биологична среда с цел изследване на фармакодинамиката на новосинтезираните молекули



WP 1. Пептидни миметици и биоконюгати с потенциално приложение в медицината.

1.4. Синтез и охарактеризиране на метални комплекси с пептиден лиганд, съдържащ биоактивни метали

Синтез на серия от метални комплекси с органичен пептиден лиганд

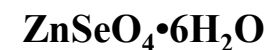
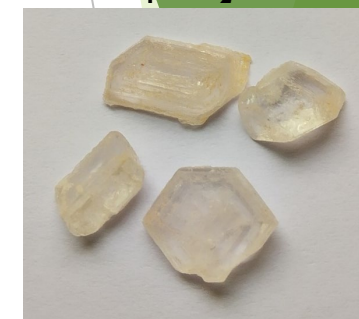
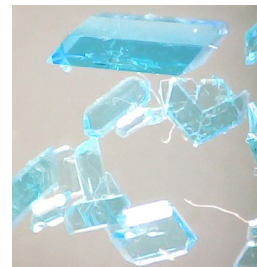
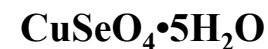
Охарактеризиране на получените комплекси чрез съвременни методи

Изследване на получените комплекси в различно стехиометричното съотношение и на тяхното комплексообразуване в съответния разтворител чрез съвременни методи:

- Елементен анализ посредством ICP (атомно емисионна спектрофотометрия с индуктивно свързана плазма) и ААА (Атомно-абсорбционният анализ);
- Спектроскопски методи: Инфрачервена (ИЧ) и Раман спектроскопия, UV-VIS, Масспектрометрия;
- Рентгеноструктурен анализ и/или прахова рентгенова дифракция;
- Сканиращ електронен микроскоп (SEM)

Изучаване разтворимостта на соли, съдържащи метални йони в различни разтворители

Синтез на:



WP 1. Пептидни миметици и биоконюгати с потенциално приложение в медицината.

1.5. Биологично изследване на молекули с противоракови, антимикробни, противовъзпалителни свойства и опоидна активност



Тестване на получените нови молекули за антимикробна активност

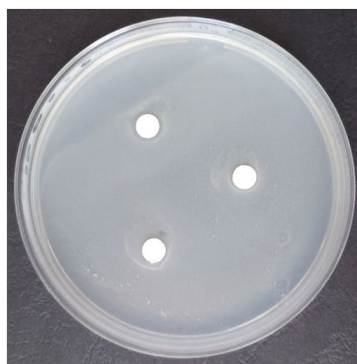
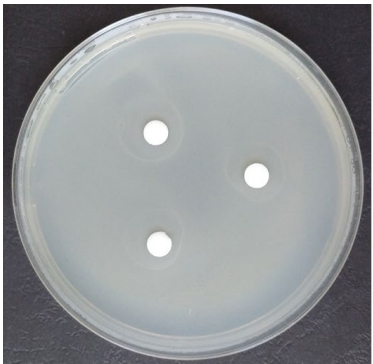


Дисково-дифузионен метод за определяне на антимикробна активност

Референтни сертифицирани щамове *Escherichia coli* NBIMCC 8785

Bacillus subtilis NBIMCC 3562

Candida albicans NBIMCC 74

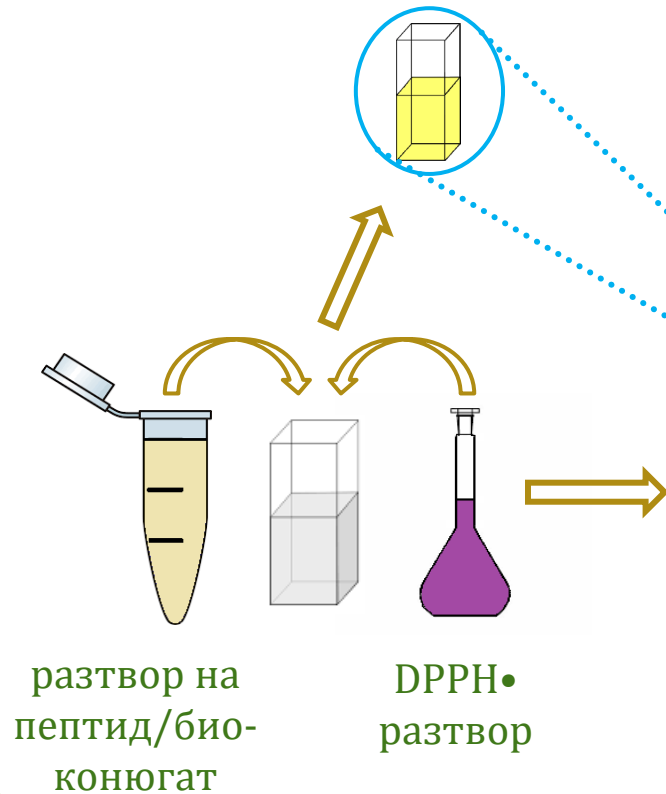


WP 1. Пептидни миметици и биоконюгати с потенциално приложение в медицината.

1.6. Изследване на антиоксидантния и ензимно-инхибиращ потенциал на пептидни миметици и биоконюгати

АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНОСТ - DPPH• метод

пептид/биоконюгат + DPPH• разтвор

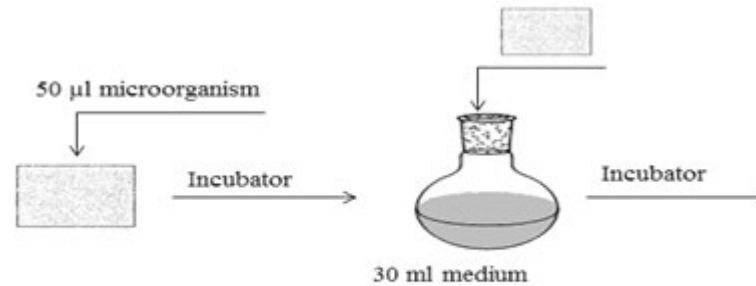


UV/Vis - Спектрофотометър

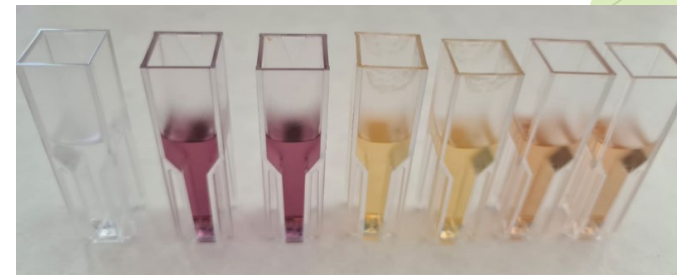


Тестване на получените нови молекули за антимикробна активност

Метод на микроразреждане в бульон (Microdilution in Broth) провеждан с помощта на Microplate Reader



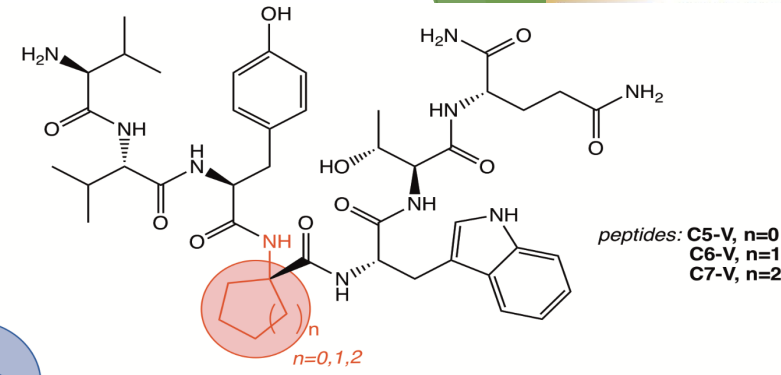
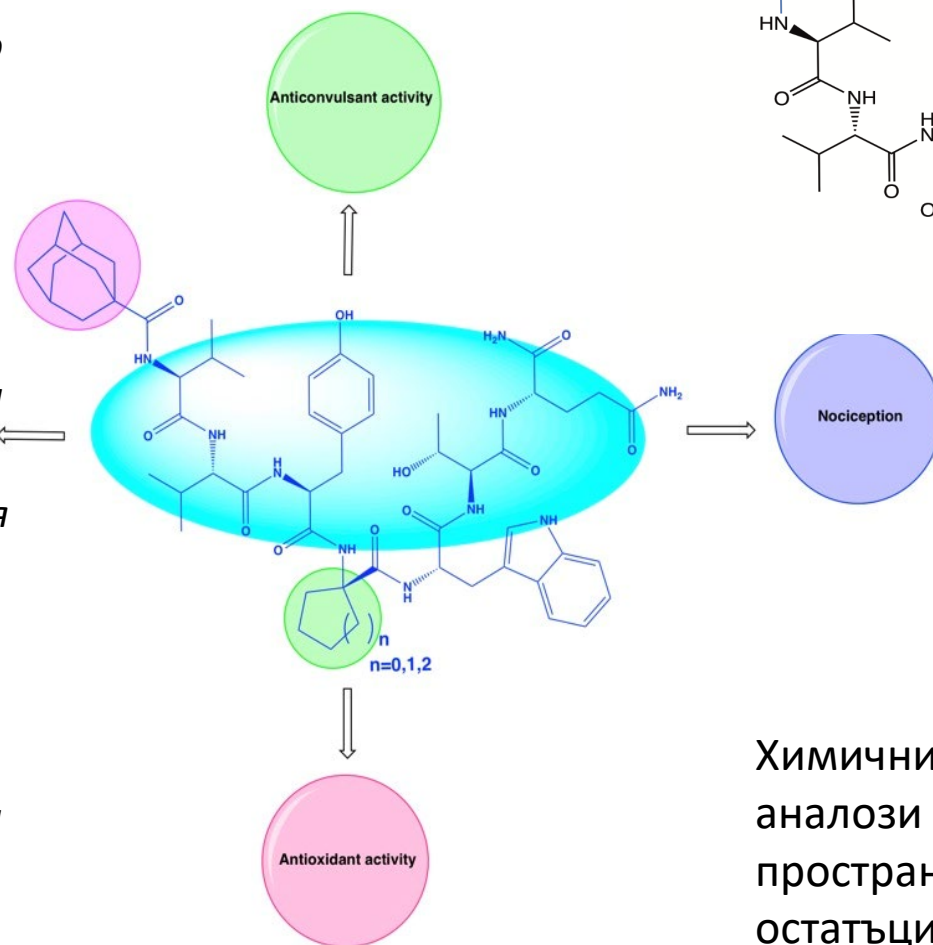
$$\% \text{ неутрализиран } DPPH \bullet = \frac{(A_{\text{празна проба}} - A_{\text{проба}})}{A_{\text{празна проба}}} 100 \quad (1)$$
$$\% \text{ нереагирал } DPPH \bullet = 100 - \% \text{ неутрализиран } DPPH \bullet \quad (2)$$



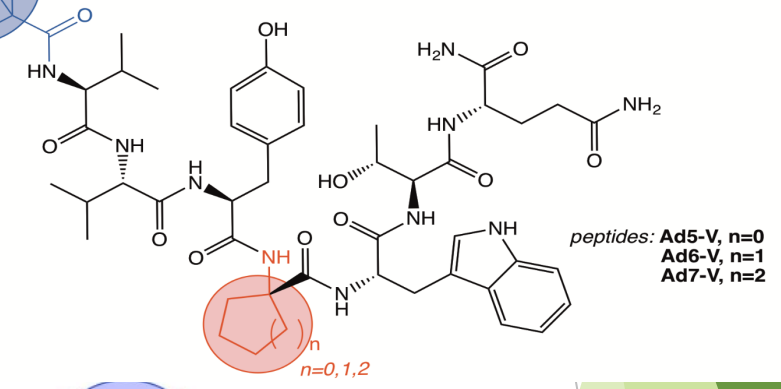


WP 2. Мултифункционални хеморфин-хибридни биомолекули:

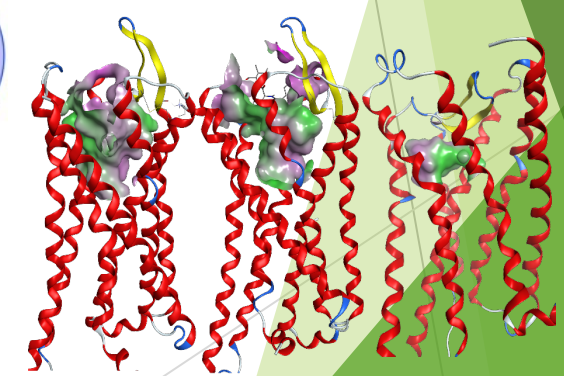
- 2.1. Синтез и охарактеризиране на нови N-модифицирани аналози на хеморфина, съдържащи непротеиногенни аминокиселини и/или флуорофорни остатъци;
- 2.2. Изследване на редокс поведението на новите хеморфинови аналози в различни електролитни среди (pH 1,2–12,8) чрез прилагане на волтаметрични техники;
- 2.3. Изследване на стабилността на получените съединения в експериментална и реална биологична среда;
- 2.4. Неврофармакологични изследвания на новосинтезираните съединения по отношение на потенциални антиконвулсивни, опиоидни, аналгетични и поведенчески дейности в експериментални модели на мишки;
- 2.5. Изследване на антиоксидантната активност на новосинтезираните аналози на хеморфина.



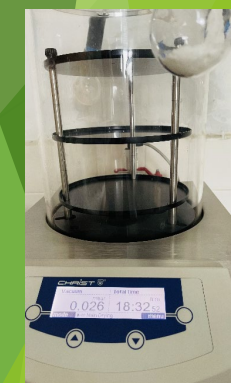
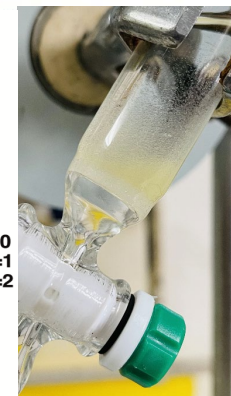
peptides: C5-V, n=0
C6-V, n=1
C7-V, n=2



peptides: Ad5-V, n=0
Ad6-V, n=1
Ad7-V, n=2



Химични структури на новосинтезираните аналози на VV-хеморфин-5, съдържащи пространствено запречени аминокиселинни остатъци





BiOrgaMST

Биоактивни органични и неорганични
авангардни материали и чисти технологии

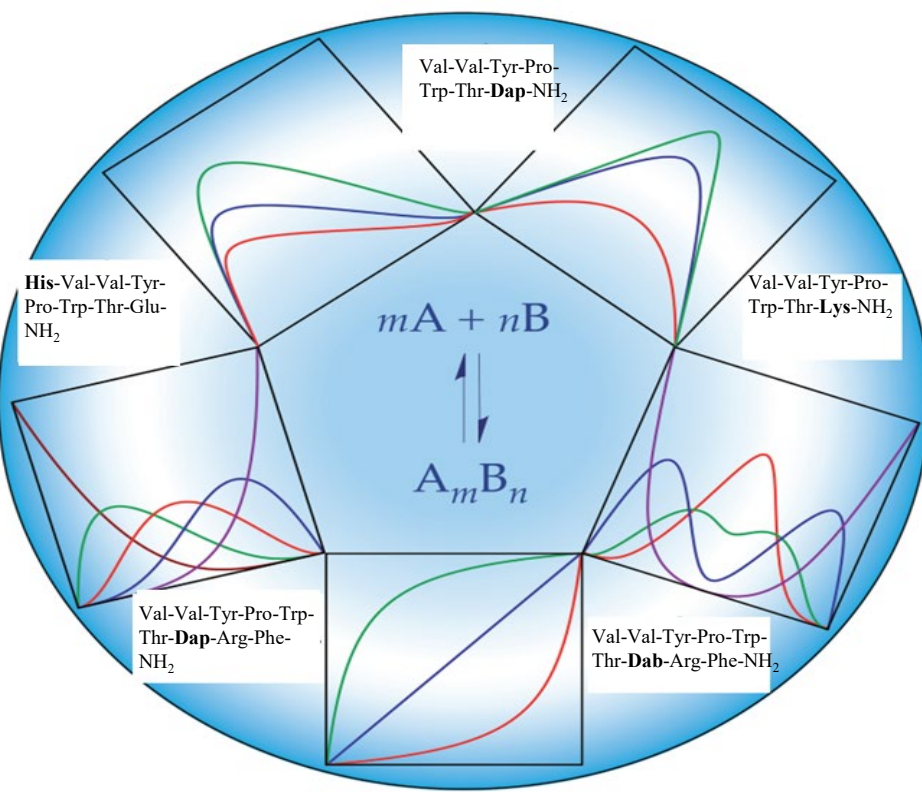


МИНИСТЕРСТВО
НА ОБРАЗОВАНИЕТО
И НАУКАТА

WP2. Мултифункционални хеморфин-хибридни биомолекули

Допълнителни дейности:

Изследване на комплексобразователни процеси в моделни разтвори между хеморфинови лиганди и йони на преходни метали.



Методи и техники на анализ

Методи за определяне на състав на комплексно съединение (чрез електрохимични и спектрални техники)

- Метод на Остромисленски-Джоб (метод на изомоларните серии)
- Метод на моларното съотношение
- Метод на наклона (Garvey–Manning slope ratio method)
- Метод за изменение на баланса (balance method)

Определяне на стабилност на комплексни съединения (изчисляване на стабилитетна константа β_n): чрез електрохимични и спектрални техники)

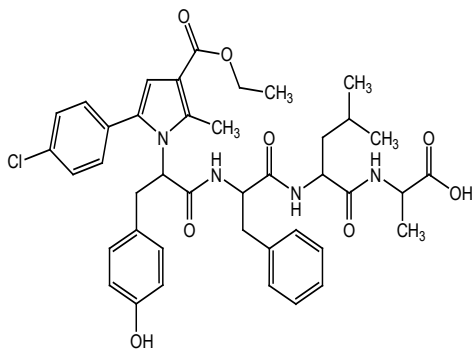
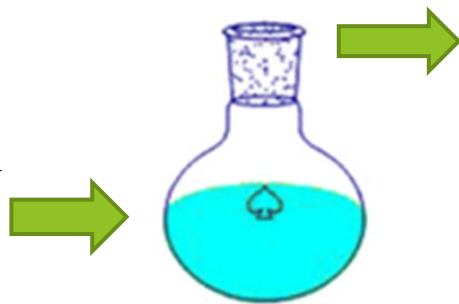
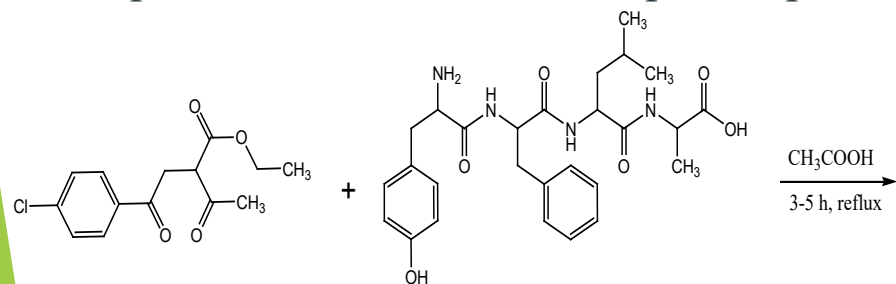
- Приложение на метода на изомоларните серии за определяне на стабилитетна константа
- Метод на Адамович
- Метод на разреждането
- Метод на Клотц



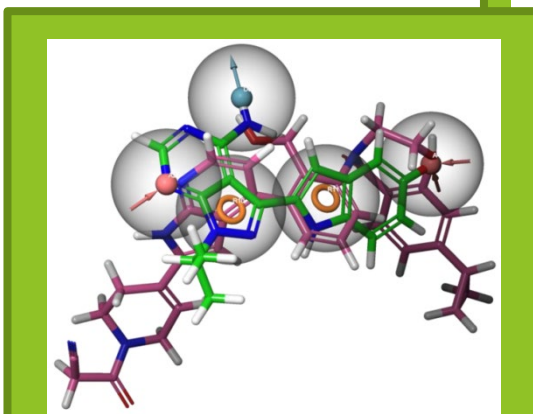
WP 3. Хетероциклични съединения и повърхностно активни вещества на биологична основа

3.1. Синтез и охарактеризиране на нови съединения, съдържащи в своята структура бензимидазол и/или пирилов хетероцикъл с потенциална противовъзпалителна и аналгетична активност.

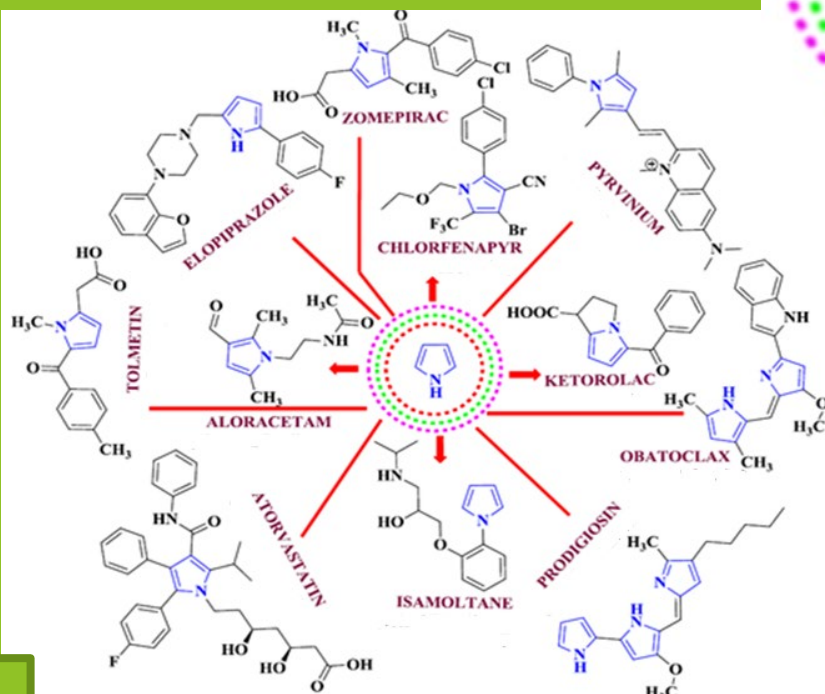
3.2. Синтез и охарактеризиране на нови хибридни молекули, съдържащи в структурата си пептиден фрагмент и пирилов хетероцикъл с потенциална противоракова активност.



моделна реакция на Паал-Кнор



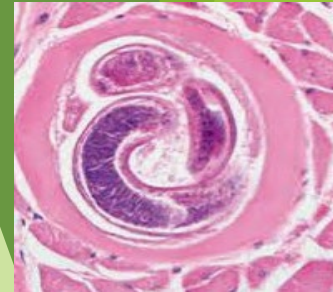
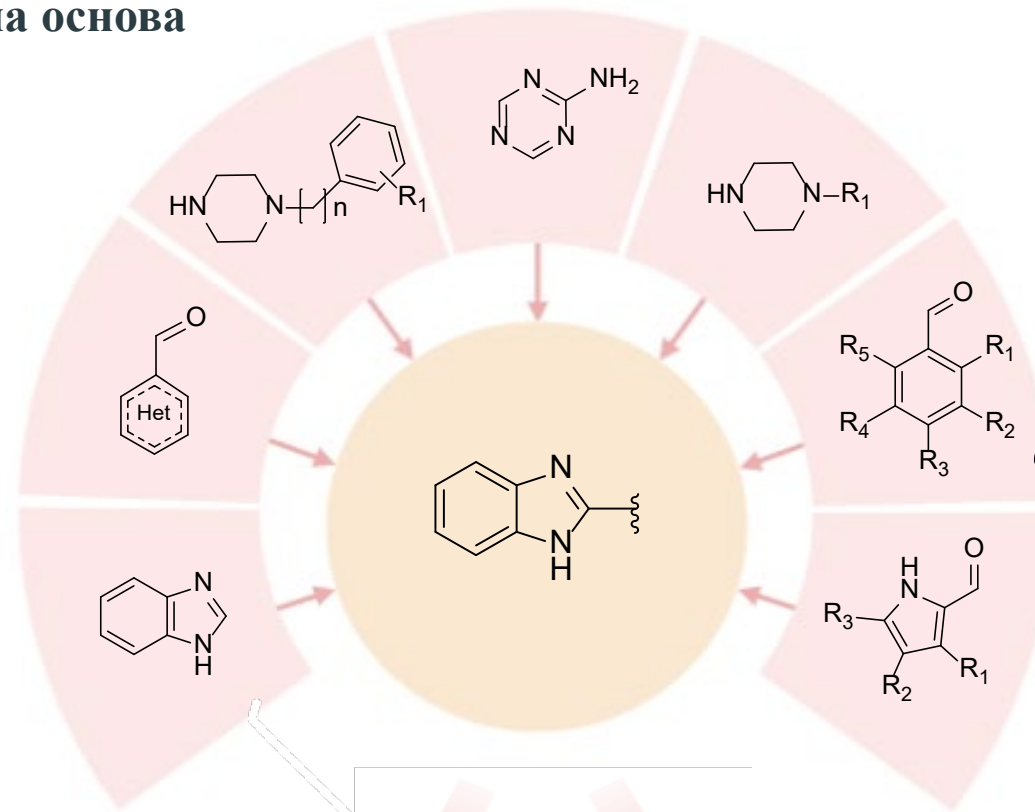
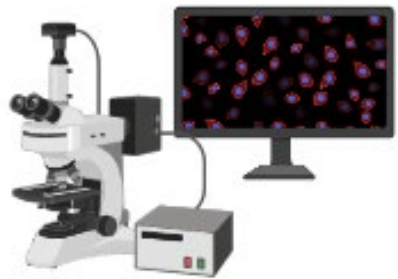
Пириловият хетероцикъл като активно структурно звено в лекарствени молекули



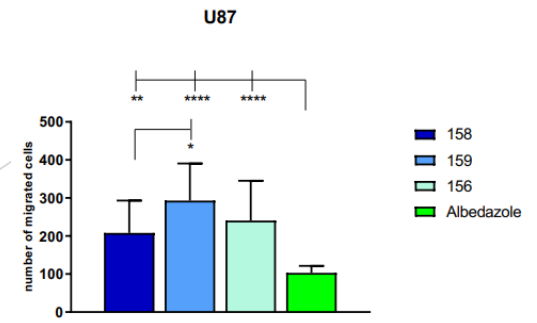
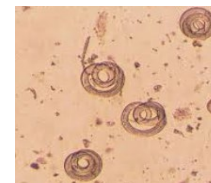


WP 3. Хетероциклични съединения и повърхностно активни вещества на биологична основа

3.1. Синтез и охарактеризиране на нови съединения, съдържащи в своята структура бензимидазол и/или пирилов хетероцикъл



3.4. Фармакологични изследвания за потенциална антиоксидантна, противоракова или антихелминтна активност на новосинтезирани хетероцикли и хибридни молекули



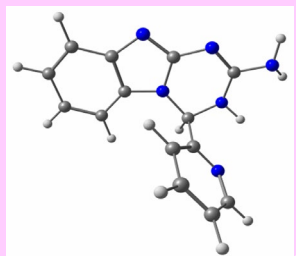


1

Постигнати резултати

Осъществен е синтез, изолиране и пречистване на серия от **4-арил/хетерил-[1,3,5]триазино-[1,2-а]бензимидазоли**.

Теоретично изследване на молекулната структура чрез квантово-химични пресмятания



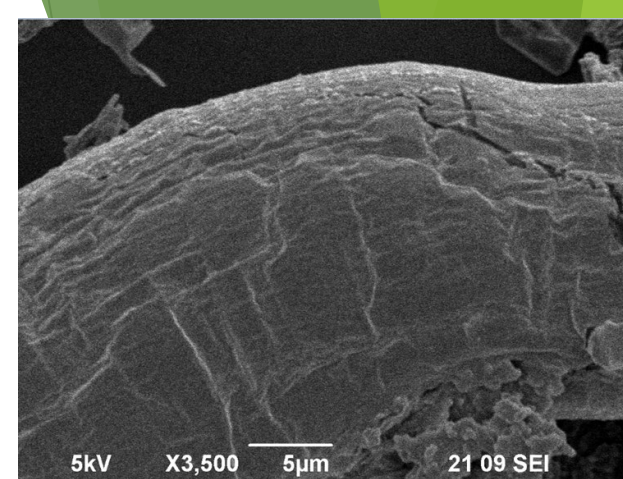
2

Изследвания за антипаразитна активност

In vitro срещу *Trichinella spiralis*

64 % ларвоциден ефект при 50 $\mu\text{g/mL}$ след 24 ч;
11% ларвоциден ефект - albendazole

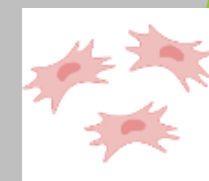
3



Ларва *T. spiralis*, третирана с едно от съединения, наблюдавана на сканиращ електронен микроскоп

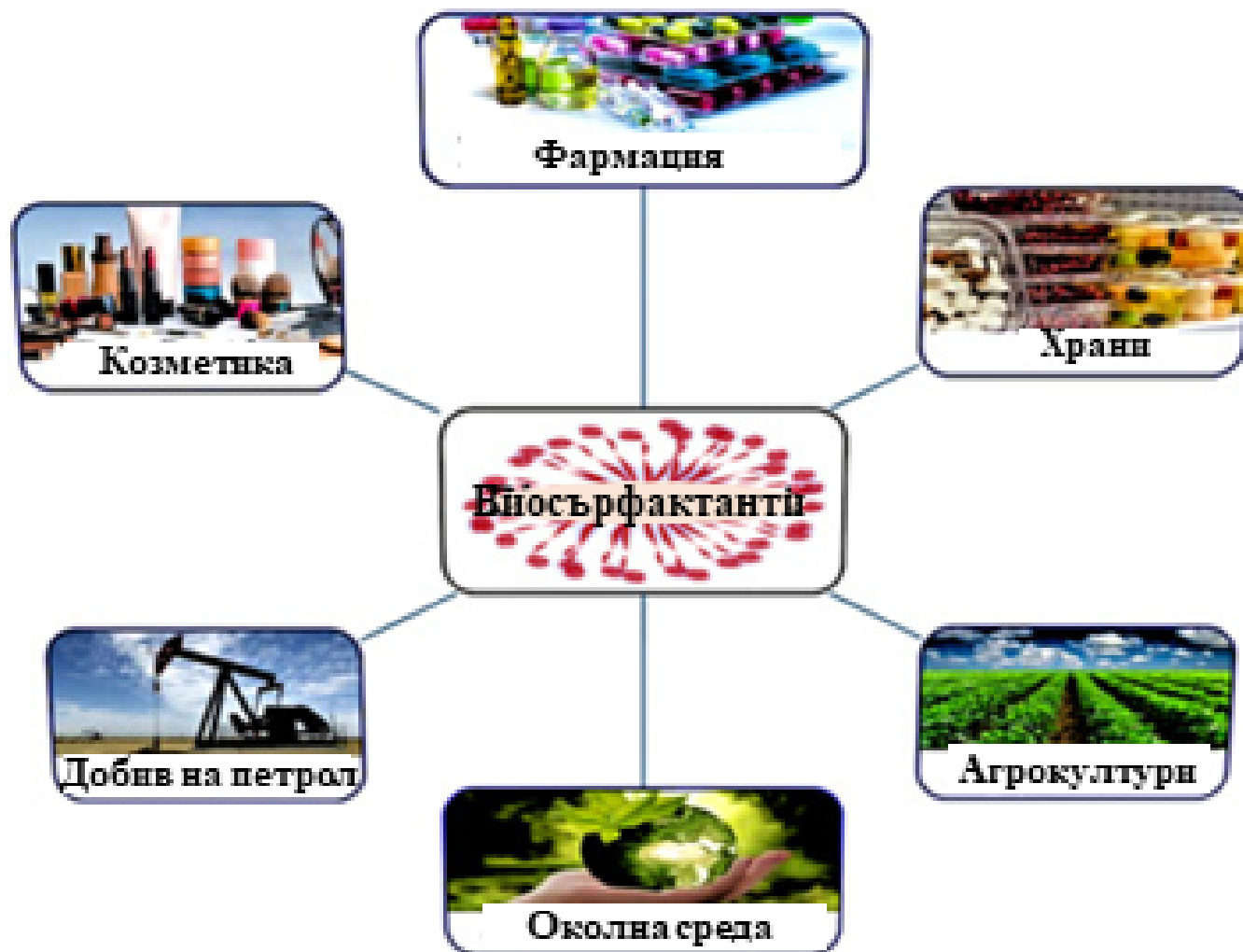
4

Предстоят *In vitro* изследвания за антинеопластична активност





WP 3. Хетероциклични съединения и повърхностно активни вещества на биологична основа



Области на приложение на биосърфактантите

3.3. Синтез и изследване на свойствата на нови аминокиселинни биоповърхностно активни вещества като добавки и носители на биологично активни агенти, както и ДНК вектори

Биосърфактанти, производни на аминокиселини

1. Дизайн и синтез на нови мономерни биосърфактанти, съдържащи в молекулата си аминокиселини и остатъци на висши мастни киселини с допълнителни функционални групи в молекулата, които да придават и допълнителни свойства.

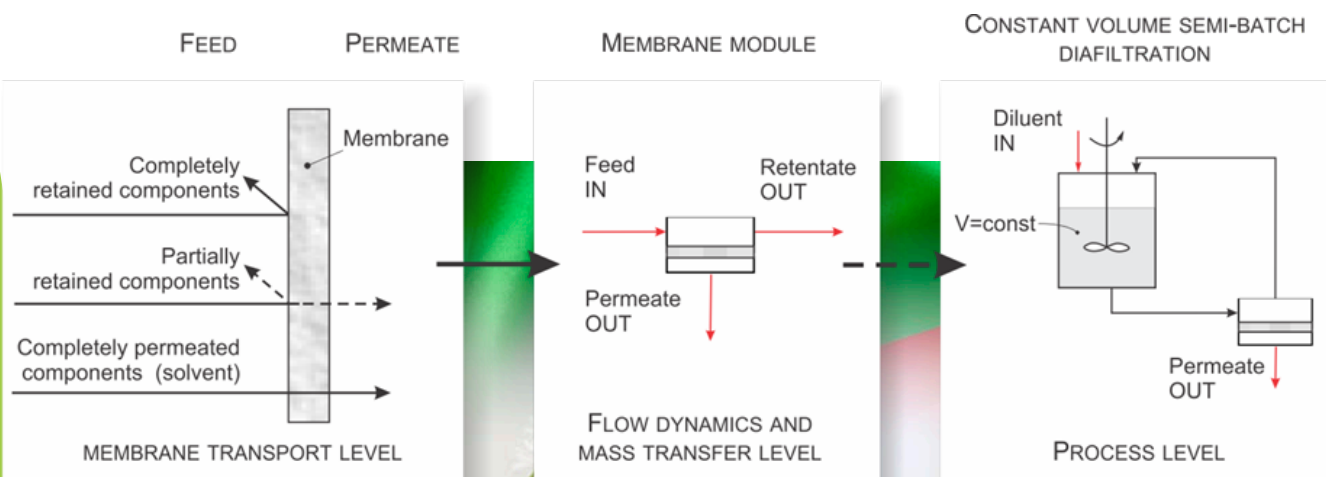
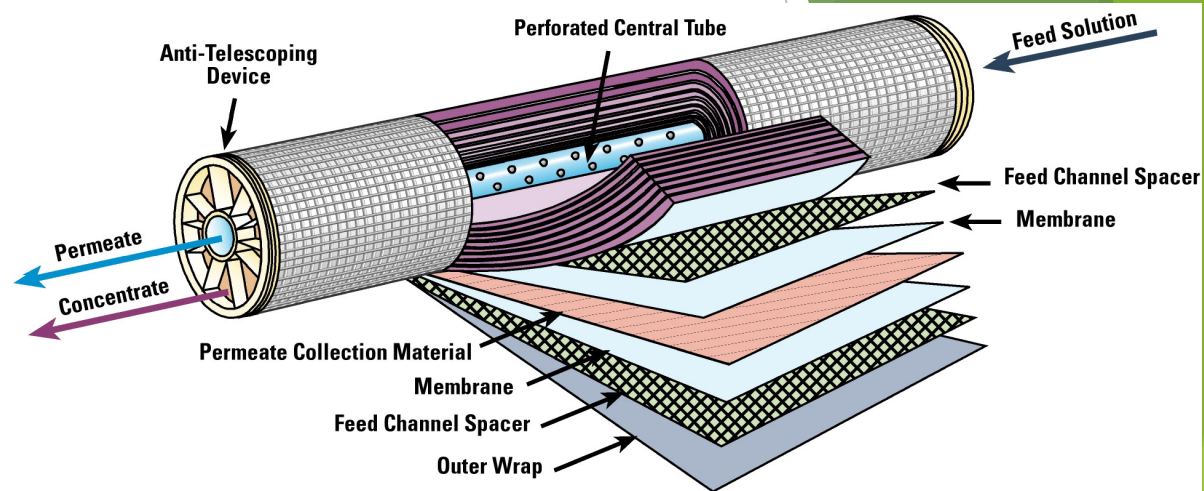
2. Дизайн и синтез на димерни (близначни) биосърфактанти и охарактеризирането им чрез определяне на размерите на мицели и/или агрегати в разтвори, съдържащи в молекулата си аминокиселини и остатъци на киселини, с допълнителни функционални групи в молекулата.

3. Охарактеризиране на получените в т 1 и т 2 сърфактанти с критични концентрации на мицелообразуване (или агрегиране) и чрез определяне на размерите на мицели и/или агрегати в разтвори.

4. Определяне на тяхната токсичност и цитотоксичност



WP 4. Получаване и пречистване на биологично активни вещества от лечебни и ароматни растения чрез мембранно разделяне.

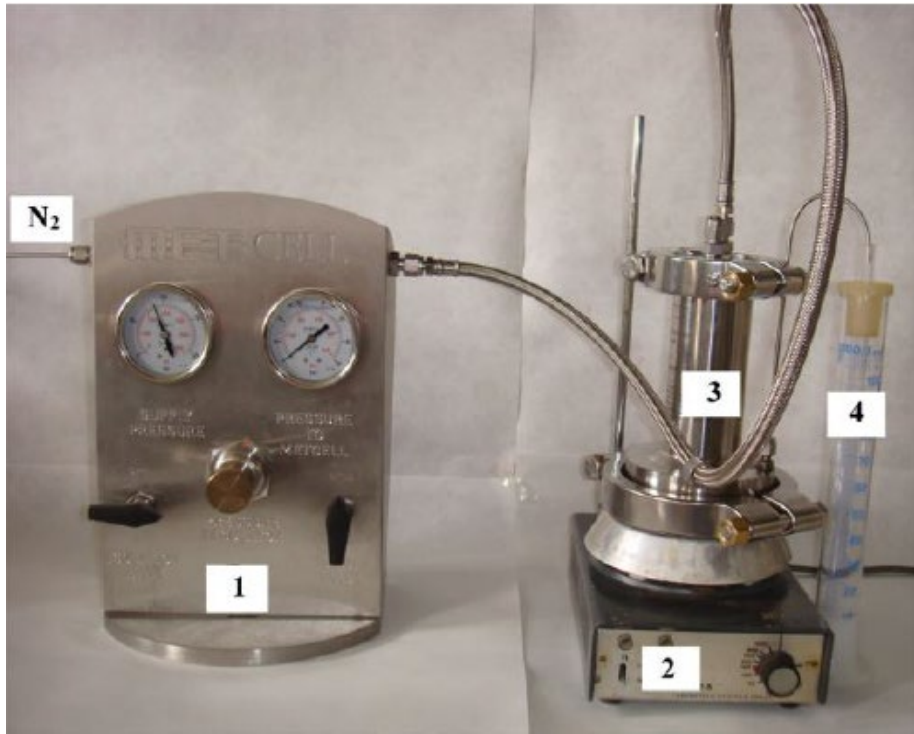


4.1. Проучване на нови алтернативи за валоризиране на отпадъчните продукти при производството на етерични масла от ароматни растения и билки с помощта на наномембранно разделяне.

4.2. Разработване на мембрани за обратна осмоза и нанофилтрация с повишена устойчивост на замърсяване от биологично активни компоненти на лечебни и ароматни растения.

4.3. Разработване на високо интензивен мембранен модул

НАНОФИЛТРУВАНЕ



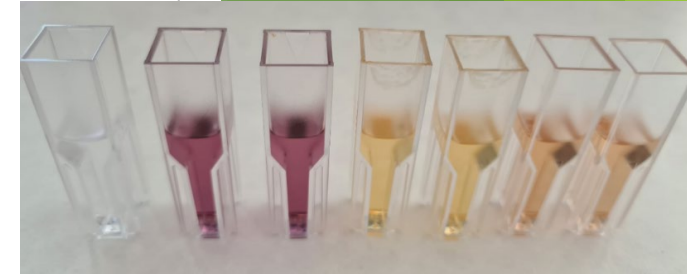
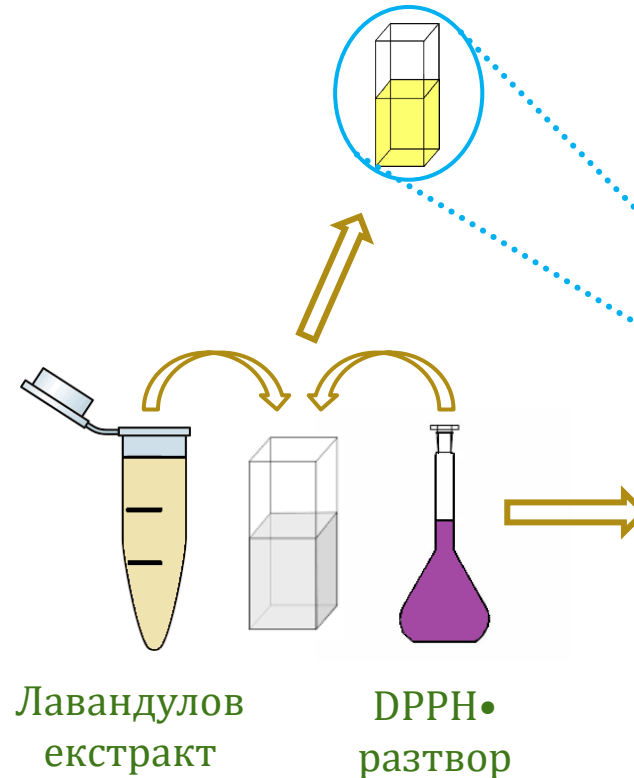
Експериментите по нанofilтρουване се провеждат с помощта на клетка за мембранно филтρουване показана на фигурата, в условията на нормален поток, с обем 270 mL (METcell, Evonik Membrane Extraction Technology, London, UK), мембранна повърхност 54 cm², и максимално работно налягане 69 бар, приложено чрез сгъстен азот.

Лабораторна инсталация за нанofilтρουване в условията на нормален поток: 1 - блок за управление на налягането; 2 - електромагнитна бъркалка; 3- нанofilтρουционна клетка (METcell); 4 - съд за пермеат

ИЗСЛЕДВАНЕ НА БИОЛОГИЧНА АКТИВНОСТ НА ОТПАДЪЧНИТЕ ФРАКЦИИ

АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНОСТ - DPPH• метод

Лавандулов екстракт + DPPH• разтвор

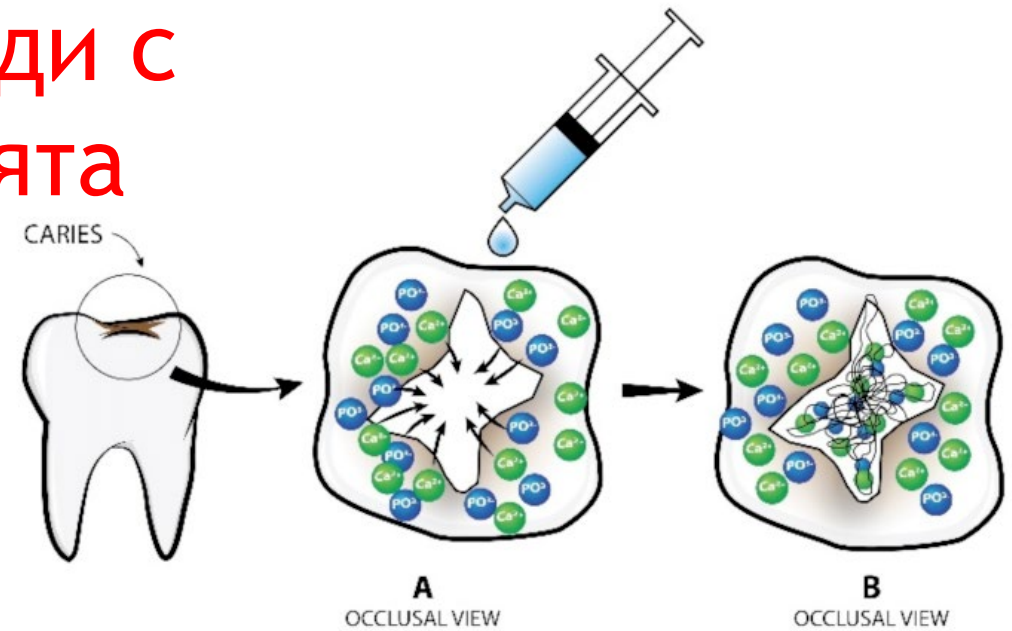


UV/Vis - Спектрофотометър

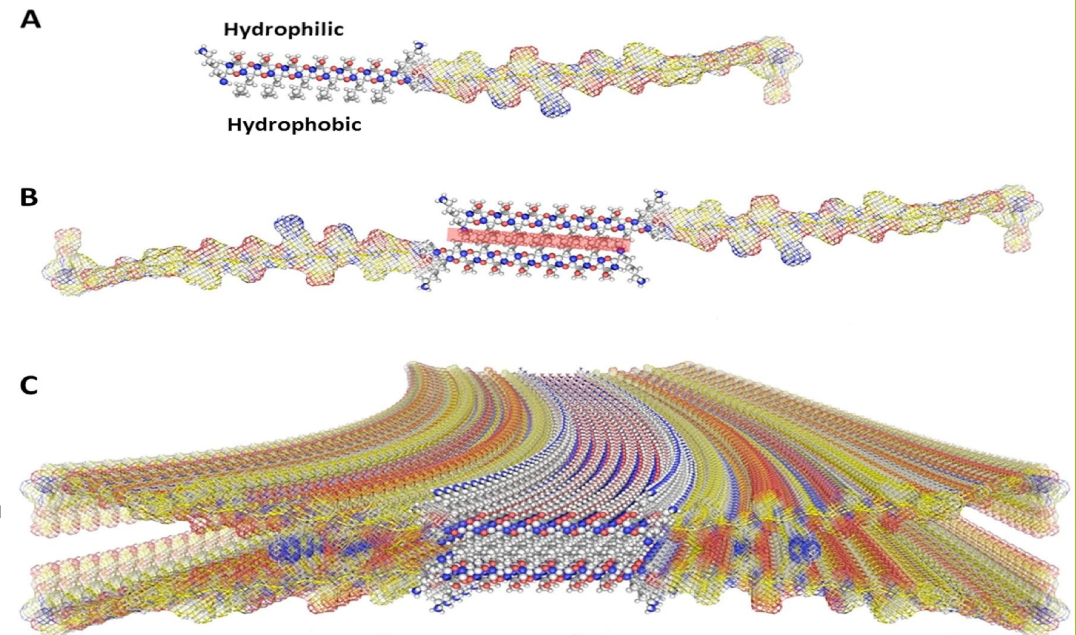
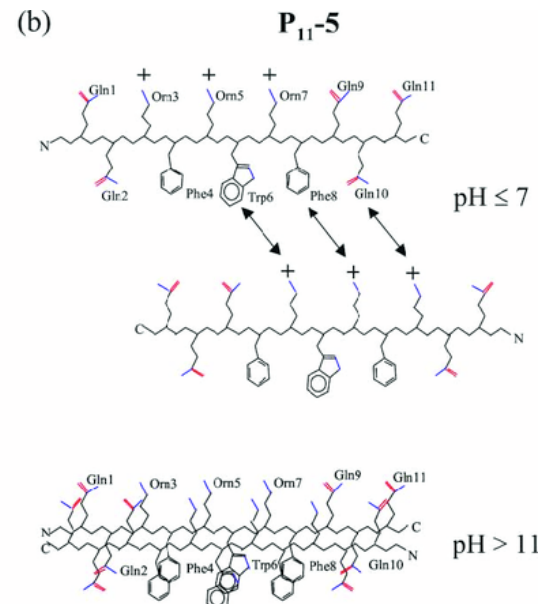
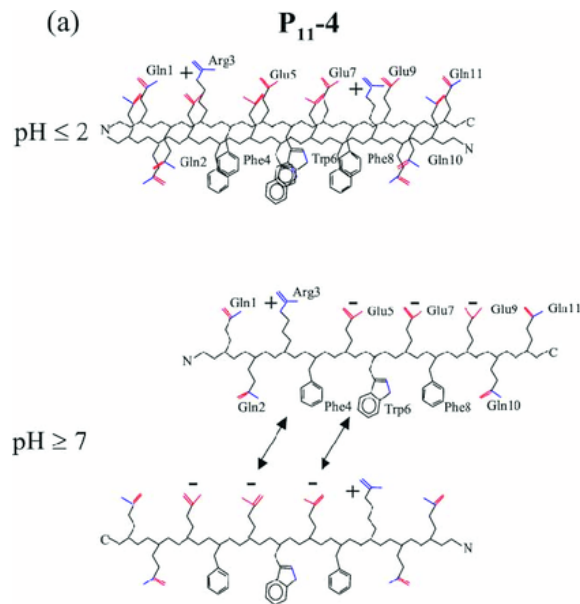
Изследване на проби за антиоксидантна активност с помощта на DPPH- метод

Самоорганизиращи се пептиди с приложение в стоматологията

Code	Structure	Molecular formula	MM _{exact}	[M+H] ⁺ Observed	t _R (min)	M.p. [°C]	α ₅₄₆ ^D [°]*
IU1	Ac-Gln-Gln-Arg-Phe-Glu-Trp-Glu-Phe(4-F)-Glu-Gln-Gln-N _H ²	C ₇₂ H ₉₇ FN ₂₀ O ₂₂	1612.71	1613.75	2.011	225-226	+42
IU2	Ac-Gln-Gln-Arg-Phe(4-F)-Glu-Trp-Glu-Phe(4-F)-Glu-Gln-Gln-NH ₂	C ₇₂ H ₉₆ F ₂ N ₂₀ O ₂₂	1630.70	1631.70	2.020	224-225	-52

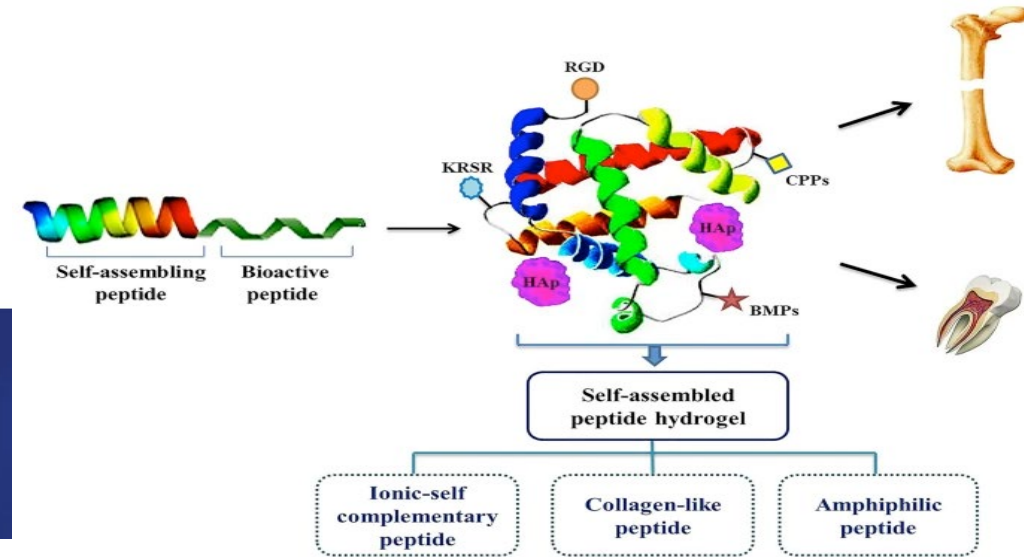
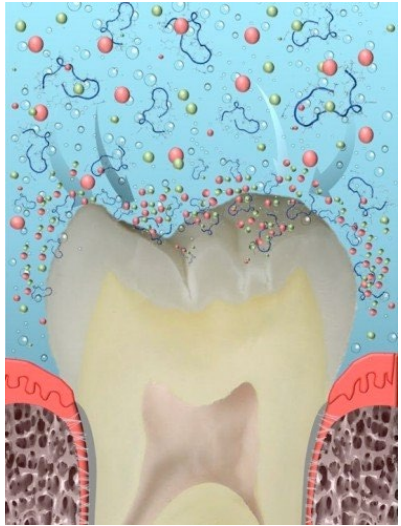


KLSLSLSLSLSLK-G-TDLQERGDNDISPFGDGQPFKD
 Peptide framework Dentonin



Договор №: BG-RRP-2.004-0002-C01, „BiOrgaMCT“ (Биоактивни органични и неорганични авангардни материали и чисти технологии) по процедура: BG-RRP-2.004 - Създаване на мрежа от изследователски висши училища в България по Национален план за възстановяване и устойчивост

Самоорганизираци се пептиди с приложение в стоматологията





Благодаря Ви за вниманието

В колектива на Работна група-3 от страна на ХТМУ в Дейности 1 и 2 участват учени и докторанти от катедри Аналитична химия, Биотехнология, Инженерна химия, Обща и Неорганична химия, Органичен синтез и Органична химия

В колектива на Работна група-3 като партньори в Дейност 2 участват учени от ИНБ, ИЕМПА с музей, ИОХЦФ на БАН, МУ-София и Пловдив

БЛАГОДАРИМ ЗА ПОДКРЕПАТА!

Проект **BiOrgaMST** (Биоактивни органични и неорганични авангардни материали и чисти технологии) по процедура „Създаване на мрежа от изследователски висши училища в България“