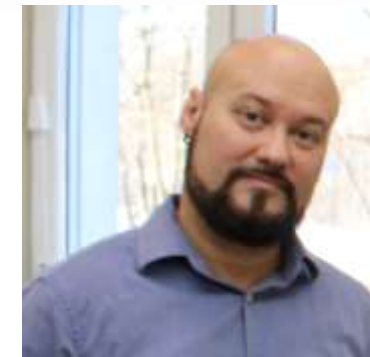


Научноизследователски Химикотехнологичен и Металургичен Университет

проект №BG-RRP-2.004-0002, "BiOrgaMCT"



проф. Д. Даналев проф. Я. Чекаларова



проф. П. Тодоров

Научноизследователски групи

- 3.1.3. Биологичноактивни молекули - дизайн, синтез, екстракция и изследване
- и 3.2.2. Изследване на биологична активност на биомолекули

Биологично-активни вещества



Приложение



Ракови клетки



Възпаление и болка



Бактериални инфекции



Биосърфактанти

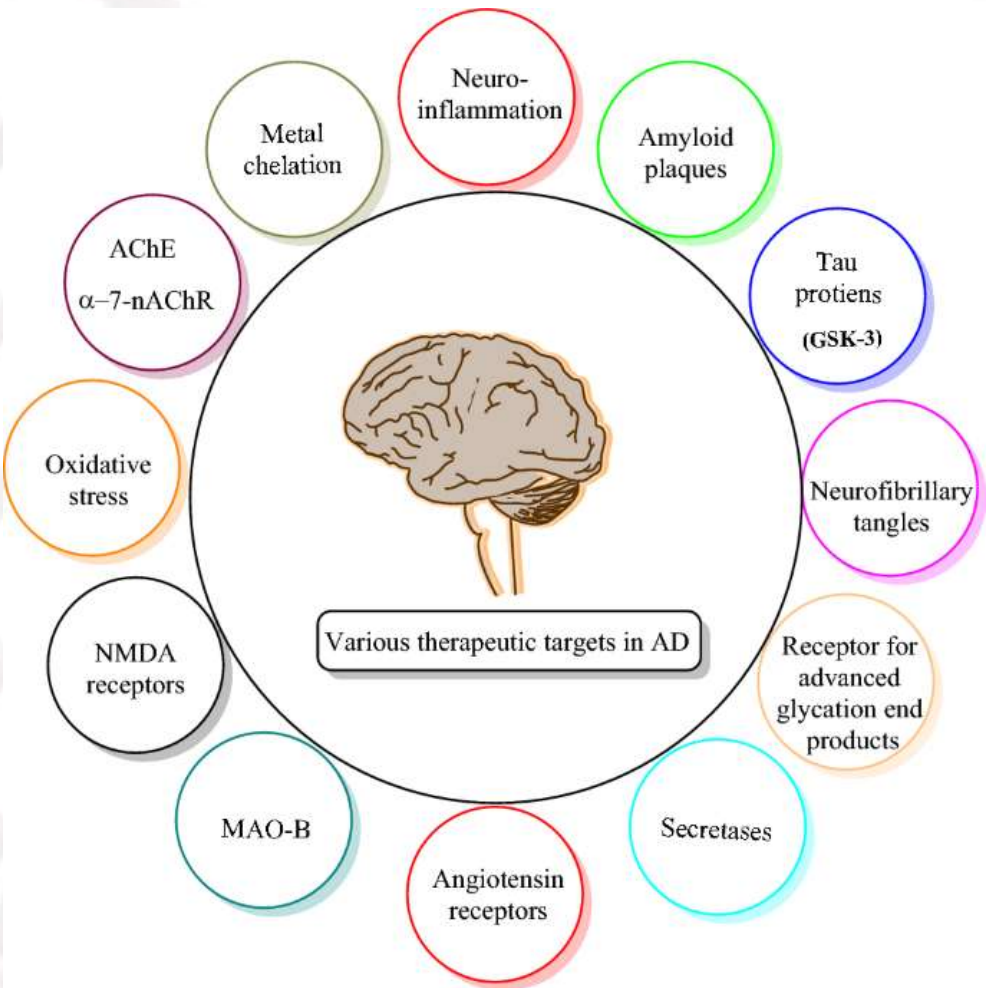


Таргетна терапия

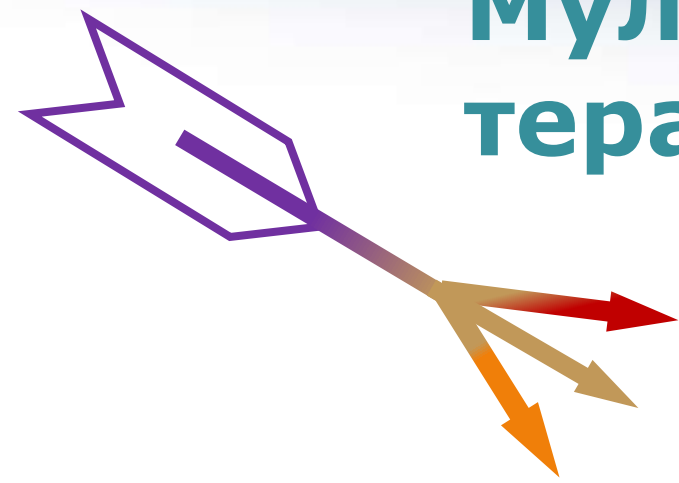
Нови молекули

- Храни
- Козметика
- Фармация
- Петролна индустрия
- Околна среда
- Химическа промишленост
- Медицина

Мултифакторни заболявания



Мултитаргетна терапия



Рак
Болест на Алцхаймер
Сърдечно-съдови заболявания
Диабет



Мотив А
фармакофор

- Пептид
- Синтетични съединения
- Доказани активни вещества

Мотив Б
пептид

**Биологично-активни
съединения с
различни действия и
синергичен ефект**

Биоконюгат





Дейности	Очаквани научни резултати
<p>WP 1. Пептидни миметици и биоконюгати с потенциално приложение в медицината</p>	
<p>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</p>	<p>синтез на нови аналози и биоконюгати на SST и BIM-23052, включващи неприродни аминокиселини и втори фармакофор в тяхната първична структура с подобрена фармакодинамика</p>
<p>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</p>	<p>синтез и охарактеризиране на пептиди с антимикробна и противоракова активност, включително неприродни аминокиселини и втори фармакофор в тяхната структура с подобрена фармакодинамика</p>
<p>1.3. Дизайн, синтез и охарактеризиране на пептиди с противовъзпалителна и опиоидна активност</p>	<p>синтез и охарактеризиране на пептиди с противовъзпалителна и опиоидна активност</p>
<p>1.4. Синтез и охарактеризиране на метални комплекси с пептиден лиганд, съдържащ биоактивни метали</p>	<p>Синтез и охарактеризиране на метални комплекси с пептиден лиганд, съдържащ биоактивни метали</p>
<p>1.5. Биологично изследване на молекули с противоракови, антимикробни, противовъзпалителни свойства и опиоидна активност</p>	<p>Получаване на важни изводи относно връзката структура-биологична активност</p>
<p>1.6. Изследване на антиоксидантен и ензимно-инхибиращ потенциал на пептидни миметици и биоконюгати</p>	<p>Получаване на важни изводи относно връзката структура-биологична активност</p>



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 пептидния фрагмент и допълнителния фармакофор.



аналози на BIM-23052

Table 1. Structures, data and constants of newly synthesized analogs of BIM-23052.

Code	Structure	Molecular Formula	Mw Exact	[M + H] ⁺ Found	RT (min)	M.p. (°C)	α_{355}^{β}
D11	D-Tyr ¹ -Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH ₂	C ₆₁ H ₇₅ N ₁₁ O ₁₁	1137.57	1138.70	3.531	121–123	+8
DD8	D-Phe-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Tyr ⁷ -Thr-NH ₂	C ₆₁ H ₇₅ N ₁₁ O ₁₁	1137.57	1138.65	6.845	108–110	-10
D101	D-Phe-Tyr ² -Tyr ³ -D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH ₂	C ₆₁ H ₇₅ N ₁₁ O ₁₂	1153.56	1154.60	4.322	118–120	-74
D61	D-Phe-Tyr ² -Tyr ³ -D-Trp-Lys-Thr-Tyr ⁷ -Thr-NH ₂	C ₆₁ H ₇₅ N ₁₁ O ₁₃	1169.55	1170.80	4.009	123–125	+2
D91	D-Tyr ¹ -Tyr ² -Tyr ³ -D-Trp-Lys-Thr-Tyr ⁷ -Thr-NH ₂	C ₆₁ H ₇₅ N ₁₁ O ₁₄	1185.55	1186.80	3.420	125–127	-46

Table 2. Structures, data and constants of newly synthesized analogs of BIM-23052 containing L-amino acid at position 1.

Code.	Structure	Molecular Formula	Mw Exact	[M + H] ⁺ Found	RT (min)	M.p. (°C)	α_{355}^{β}
D6	L-Tyr ¹ -Tyr ² -Tyr ³ -D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH ₂	C ₆₁ H ₇₅ N ₁₁ O ₁₃	1169.56	1170.60	3.567	110–112	-20
D7	L-Tyr ¹ -Tyr ² -Phe-D-Trp-Lys-Thr-Tyr ⁷ -Thr-NH ₂	C ₆₁ H ₇₅ N ₁₁ O ₁₃	1169.56	1170.65	1.869	81–83	-28
D9	L-Tyr ¹ -Tyr ² -Tyr ³ -D-Trp-Lys-Thr-Tyr ⁷ -Thr-NH ₂	C ₆₁ H ₇₅ N ₁₁ O ₁₄	1185.55	1186.65	1.606	78–80	-16

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



доц. И. Илиев



д-р И. Суликовска



д-р Р. Христова

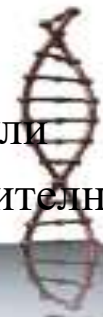


Dancho Danalev, Ivan Iliev, Stefan Dobrev, Silvia Angelova, Stoiko Petrin, Tatyana Dzimbova, Elena Ivanova, Dessislava Borisova, Emilia Naydenova, Synthesis, antiproliferative effect and in silico logP prediction of BIM-23052 analogs containing Tyr instead of Phe, *Pharmaceutics*, 2023, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041123> (i.f. 6.52, Q1)

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

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

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

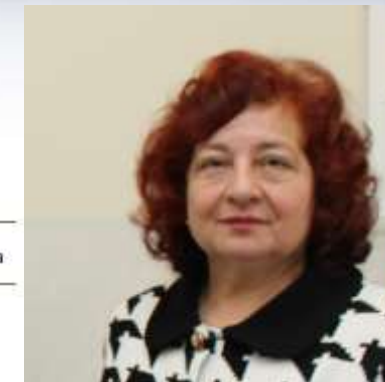


аналози и биоконюгати на AMP (KLAKLAK)₂-NH₂

Table 3. Structure and analytical data for newly synthesized compounds.

Code	Structure	Molecular formula	MM _{exact}	[M+H] ⁺ observed	[M+nNa] ⁺ observed	t _R (min)	M.p. [°C]	α ₅₄₆ ²⁰ [°]
SI16	(KNleAKNleAK) ₂ -NH ₂	C ₇₁ H ₁₃₅ N ₂₁ O ₁₅	1522.05	1723.30	1545.25	1.116	123–126	+10
SI17	1,8-NphtG-(KNleAKNleAK) ₂ -NH ₂	C ₈₅ H ₁₄₂ N ₂₂ O ₁₈	1759.09	1760.30	1782.85	4.567	116–119	-54
SI18	Caf-(KNleAKNleAK) ₂ -NH ₂	C ₈₁ H ₁₄₅ N ₂₁ O ₁₇	1684.11	-	1729.35	1.122	95–98	-72

^a(c = 1, water).



проф. Н. Георгиева



гл.ас. Ц. Фотева

Table 5. Antimicrobial activity against microorganisms.

Code	Structures	Zones of inhibition (mm)		
		<i>E. coli</i> K12 407	<i>B. subtilis</i> 3562	<i>C. albicans</i> 74
SI16	(KNleAKNleAK) ₂ -NH ₂	14.66 ± 0.26	13.83 ± 0.21	2.50 ± 0.03
SI17	1,8-NphtG-(KNleAKNleAK) ₂ -NH ₂	12.66 ± 0.16	14.50 ± 0.26	18.33 ± 0.36
SI18	Caf-(KNleAKNleAK) ₂ -NH ₂	12.00 ± 0.13	14.16 ± 0.23	5.33 ± 0.07



The experiments were conducted in triplicate for each sample and the diameters of the obtained zones represent the average value of the three results ± SD.

Table 4. Antiproliferative activity of the studied substances expressed by IC₅₀ values of the mean (± SD).

Code	IC ₅₀ of Mean ± SD (µmol/L)		
	MCF-10A	MCF-7	MDA-MB-231
SI16	349.7 ± 6.11	321.5 ± 38.12	724.9 ± 4.52
SI17	56.44 ± 2.19	54.1 ± 1.85	161.1 ± 3.33
SI18	128.7 ± 5.35	173.4 ± 7.48	314.7 ± 12.3



доц. И. Илиев



гл.ас. В. Немска

Sirine Jaber, Veronica Nemska, Ivan Iliev, Elena Ivanova, Tsvetelina Foteva, Nelly Georgieva, Ivan Givechev, Dimiter Tanev, Emilia Naydenova, Dancho Danalev, Synthesis, antiproliferative and antimicrobial activities of (KLAKLAK)₂-NH₂ analogue containing nor-Leu and its conjugates with a second pharmacophore, *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 2023, 151-158, <https://doi.org/10.1080/13102818.2022.2162965> (i.f. 1.762, Q3)

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

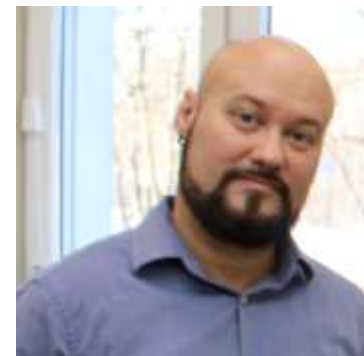
1.2. Дизайн, синтез и охарактеризиране на антимикробни пептиди с доказани допълнителни антитуморни свойства чрез въвеждане на неприродни аминокиселини и втори фармакофор в структурата им с цел подобряване на фармакодинамиката на получените молекули



аналози и биоконюгати на AMP (KLAKLAK)₂-NH₂

Направени са редица изследвания върху влияние на новосинтезирани аналози на (KLAKLAK)-NH₂ съдържащи в молекулата си неприродната аминокиселина β-Ala върху параметрите на моделна фосфолипидна мембрана, с което да се изясни механизма на проникване на пептидите в клетката. В ход е оформянето на две научни публикации по темата с работни заглавия:

1. Structural characterization of KLAKLAK-NH₂ interactions with phosphatidylcholine membrane models, Velizar Georgiev, Victoria Vitkova, Angelina Stoyanova-Ivanova, Dancho Danalev, Sirine Jaber, Vladislava Ivanova, Emilia Naydenova, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2024 (Q2, i.f. 4.4)
2. KLAKLAK-NH₂ pro-apoptotic peptide with low mammalian cytotoxicity and new analogues: interaction with phospholipid model membranes, Velizar Georgiev, Victoria Vitkova, Angelina Stoyanova-Ivanova, Dancho Danalev, Sirine Jaber, Vladislava Ivanova, Emilia Naydenova, Pharmaceutics, 2024 (i.f. 6.52, Q1)



проф. Д. Даналев



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



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



аналози на АМР темпорин А

Направен е дизайн и до момента са синтезирани и охарактеризирани 8 аналози на антимикробния пептид Темпорин А с обща структура: Phe/Tyr-Leu-Pro-Leu-Ile-Gly-Aaa-Val-Leu-Bbb-Gly-Ile-NH₂, където Аaa са различни базични аминокиселини Arg, Lys, Orn, Dab, Dap, а Bbb са ОН-съдържащите аминокиселини Ser, Thr и Tyr.

Entry	Structure	Chemical Formula	MM _{exact} g/mol	[M+H] ⁺ observed g/mol	[M+Na] ⁺ observed g/mol	RT min	Yield [mg]
TA	Phe-Leu-Pro-Leu-Ile-Gly-Arg-Val-Leu-Ser-Gly-Ile-Leu-NH ₂	C ₆₈ H ₁₁₇ N ₁₇ O ₁₄	1395.90	1397.00	1418.95	4.513	226.4
TF	Phe-Leu-Pro-Leu-Ile-Gly-Lys-Val-Leu-Ser-Gly-Ile-Leu-NH ₂	C ₆₈ H ₁₁₇ N ₁₅ O ₁₄	1367.89	1368.80	1390.75	4.501	199.7
TCit	Phe-Leu-Pro-Leu-Ile-Gly-Cit-Val-Leu-Ser-Gly-Ile-Leu-NH ₂	C ₆₈ H ₁₁₆ N ₁₆ O ₁₅	1396.88	1397.75	1419.75	5.793	164.2
TOrn	Phe-Leu-Pro-Leu-Ile-Gly-Orn-Val-Leu-Ser-Gly-Ile-Leu-NH ₂	C ₆₇ H ₁₁₅ N ₁₅ O ₁₄	1353.87	1354.70	1376.70	4.364	96.4
TDab	Phe-Leu-Pro-Leu-Ile-Gly-Dab-Val-Leu-Ser-Gly-Ile-Leu-NH ₂	C ₆₆ H ₁₁₂ N ₁₄ O ₁₅	1340.84	1340.75	1362.70	4.191	199.1
TDap	Phe-Leu-Pro-Leu-Ile-Gly-Dap-Val-Leu-Ser-Gly-Ile-Leu-NH ₂	C ₆₅ H ₁₁₀ N ₁₄ O ₁₅	1326.83	1326.65	1348.70	4.077	164.7
TThr	Phe-Leu-Pro-Leu-Ile-Gly-Arg-Val-Leu-Thr-Gly-Ile-Leu-NH ₂	C ₆₉ H ₁₁₉ N ₁₇ O ₁₄	1409.91	1410.75	1432.70	4.486	188.5
TTyr4	Phe-Leu-Pro-Leu-Ile-Gly-Arg-Val-Leu-Tyr-Gly-Ile-Leu-NH ₂	C ₇₄ H ₁₂₁ N ₁₇ O ₁₄	1471.93	1472.70	1494.70	4.712	181.8
TTyr13	Tyr-Leu-Pro-Leu-Ile-Gly-Arg-Val-Leu-Ser-Gly-Ile-Leu-NH ₂	C ₆₈ H ₁₁₇ N ₁₇ O ₁₅	1411.89	1412.60		4.177	131.8



докт. Д. Димитрова

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

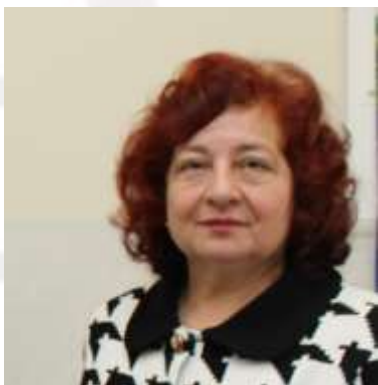


1.5. Биологично изследване на молекули с противоракови, антимикробни, противовъзпалителни свойства и опиоидна активност



анализи на AMP темпорин

Всички новосинтезирани аналози на антимикробния пептид Темпорин са изследвани за антибактериална активност спрямо моделни щамове Грам+ (*Bacillus subtilis* №3562), Грам- (*Escherichia coli* NBIMCC 8785) микроорганизми и гъбички (*Candida albicans* NBIMCC 74).



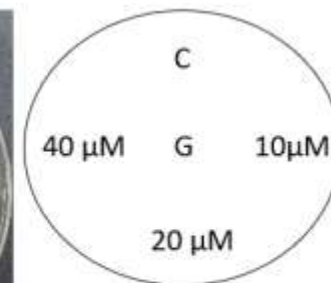
проф. Н. Георгиева



гл.ас. Ц. Фотева

Резултати - Темпорин Dab

21.09.23	Temporin A						Control		Antibiotic	
#	10 μ M		20 μ M		40 μ M		10% EtOH/H ₂ O		Gentamicin [10 μ g]	
	BS [mm]	BC [mm]	BS [mm]	BC [mm]	BS [mm]	BC [mm]	BS [mm]	BC [mm]	BS [mm]	BC [mm]
1	11	0	11	0	8	0	11	0	18	14
2	14	0	10	0	12	0	15	0	18	14
3	0	7	15	7	16	7	18	7	19	15
Average	8.3	2.3	12.0	2.3	12.0	2.3	14.7	2.3	18.3	14.3



микроорганизми – *E. coli*

докт. Д. Димитрова



гл. ас. В. Немска





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

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



аналози на Аурин 1.2

Направен е дизайн и до момента са синтезирани и охарактеризирани 7 нови аналози на антимикробния пептид Ауреин 1.2:

- **Aurein 1.2/Orn 7/Orn 8/Orn 7,8**



- **Aurein [Dab 7/Dab 8/ Dab 7,8**



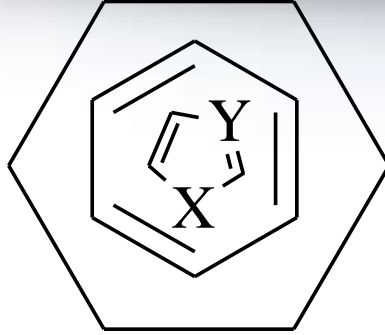
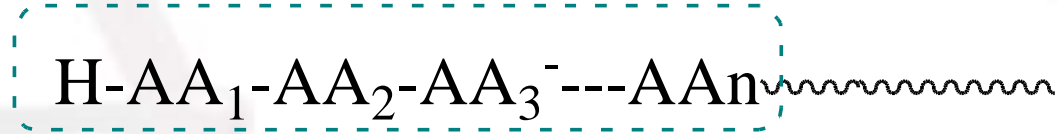
проф. Е. Найденова



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

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

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



Две от сериите новисинтезирани аналози на пептида FELL са изпитани за противоболкова активност като са използвани експериментални животни плъхове и стандартен Paw pressure тест.

Направен е дизайн и са синтезирани и охарактеризирани 19 нови аналози на тетрапептида FELL с обща формула: Aaa-Glu-Bbb-Bbb-X, където Aaa = L/D-Phe, L/D-Tyr, Phe(4-F), Bbb = Leu, Nle, Ile или Val, a Z = OH, NH₂ или Leu-NH₂.

Част от получените резултати са публикувани:

Boryana Borisova, Hristina Nocheva, Stéphane Gérard, Marie Cochard, Stefan Dobrev, Silvia Angelova, Stoyko Petrin and Dancho Danalev, Synthesis, In Silico LogP Study, and In Vivo Analgesic Activity of Analogs of Tetrapeptide FELL, Pharmaceuticals, 2023, 16(8), 1183; <https://doi.org/10.3390/ph16081183> (i.f. 4.6, Q1)



докт. Б. Борисова



доц. Х. Ночева

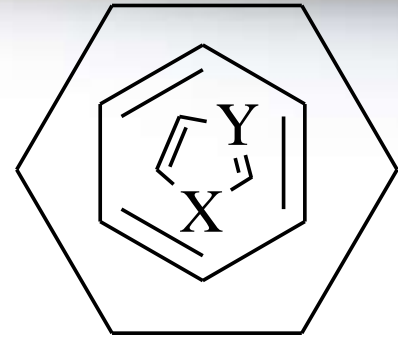
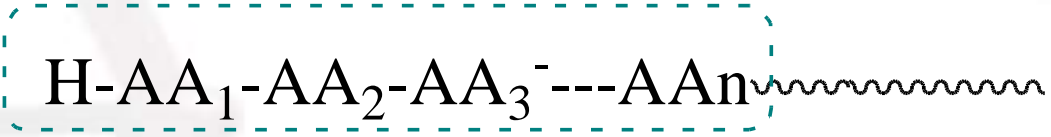




WP 1. Пептидни миметици и биоконюгати с потенциално приложение в медицината.

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

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



Две от сериите новисинтезирани аналози на пептида FELL са изпитани върху експериментални животни плъхове за противовъзпалителна активност спрямо карагенан предизвикано възпаление.

Направен е дизайн и са синтезирани и охарактеризирани 5 нови аналози на октапептида TDIFELLK с обща формула: Thr-Asp-Ile-Phe-Glu-Leu-Leu-Aaa-NH₂, където Aaa = Lys, Dab и Dar

Противовъзпалителна активност

Еднократно и многократно (14-дневно) приложение

Карагенанов оток

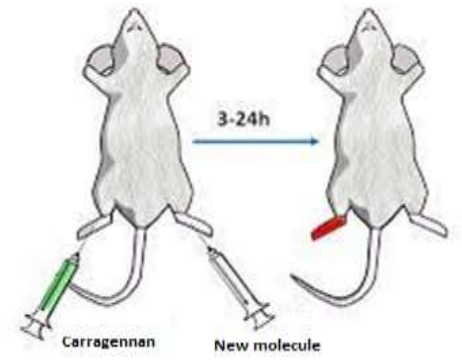


докт. Б. Борисова

Противовъзпалително действие (Wistar rat)



Модел на carragennan-индуциран модел на възпаление



проф. Р. Николов

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

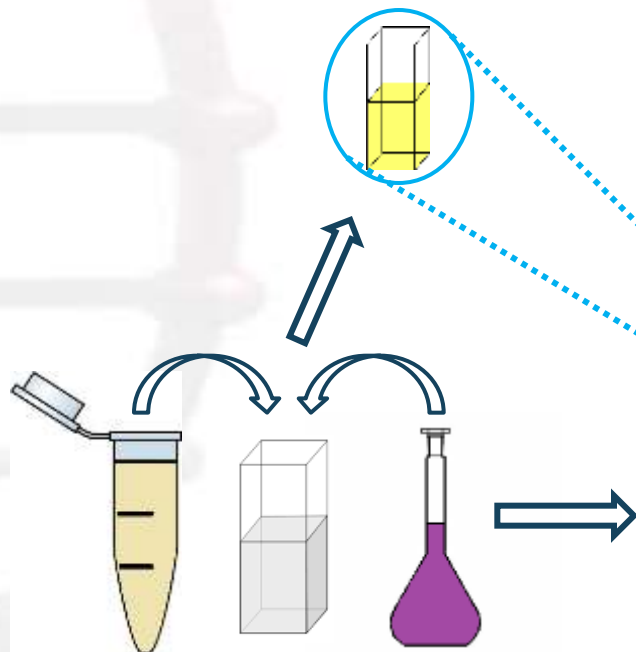


1.6. Изследване на антиоксидантен и ензимно-инхибиращ потенциал на пептидни миметици и биоконюгати

биоконюгати на AMP (KLAKLAK)₂-NH₂ с канелена киселина

АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНОСТ - DPPH• метод

пептид/биоконюгат + DPPH• разтвор



разтвор на пептид/биоконюгат

DPPH• разтвор



UV/Vis - Спектрофотометър

Проведени са изследвания за определяне на антиоксидантния потенциал на новосинтезираните биоконюгати на (KLAKLAK)-NH₂ с кафеена киселина. В ход е оформянето на научна публикация по темата с работно заглавие:

Radical scavenger potential of bioconjugates of amphipathic peptide (KLAKLAK)-NH₂ с автори Yoana Stoyanova, Sirine Jaber, Nelly Georgieva, Emilia Naydenova, Dancho Danalev, J. Pept. Sci. (Q2, i.f. 2.1)



ас. Й. Стоянова



гл.ас. Н. Лазарова

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

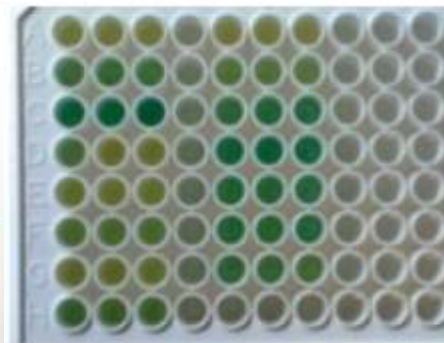
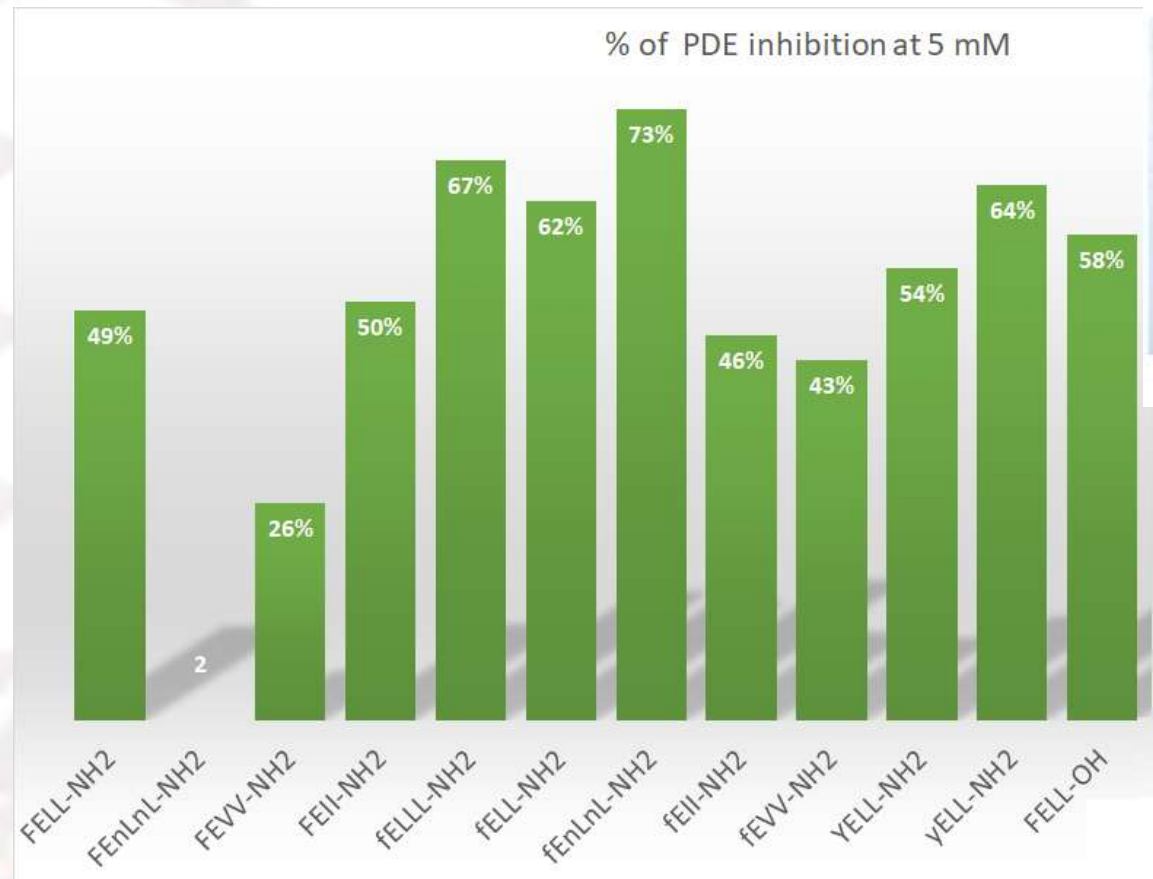


WP 1. Пептидни миметици и биоконюгати с потенциално приложение в медицината.

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

Аналози и биоконюгати на FELL с пиролови производни

Всички новосинтезирани 19 аналози на пептида FELL и 4 от техните биоконюгати, съдържащи пиролов хетероцикъл са изпитани за инхибиторна активност спрямо ензима PDE4



проф. S. Gérard

двумесечна специализация в
Медицински Университет в Реймс,
01.05-30.06.2023



гл. ас. В. Немска



докт. Б. Борисова

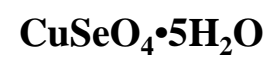
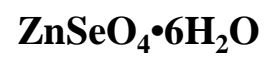
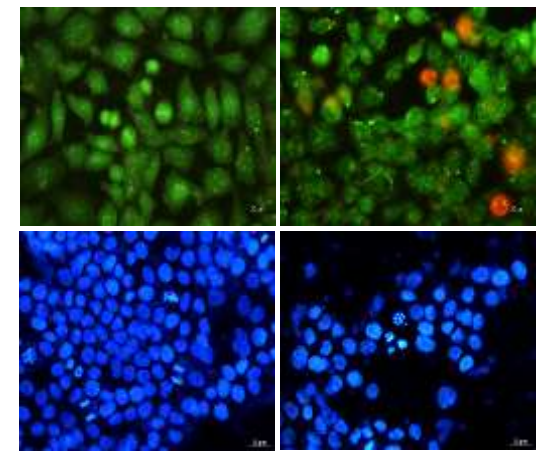
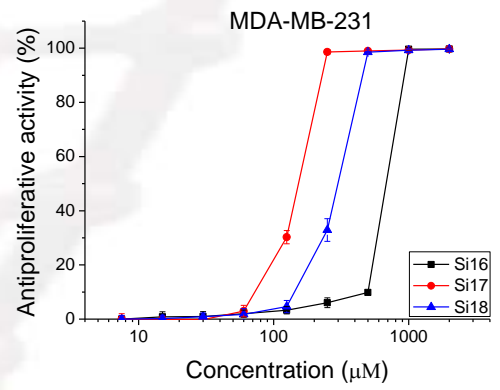
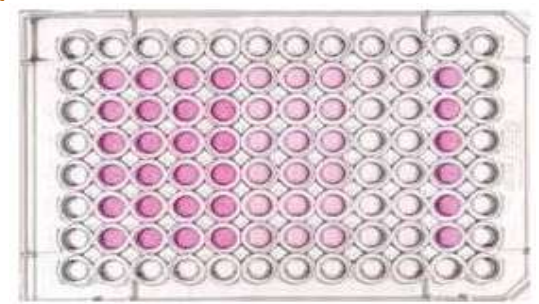
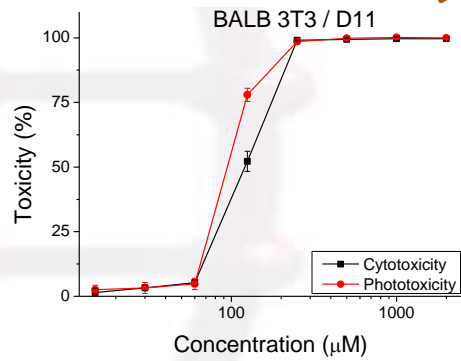
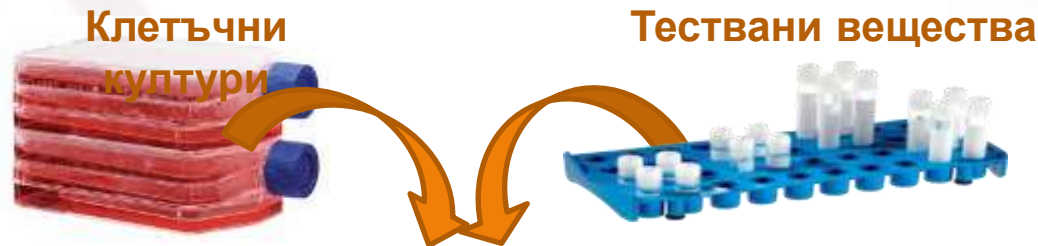
WP 1. Пептидни миметици и биоконюгати с потенциално приложение в медицината.

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

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

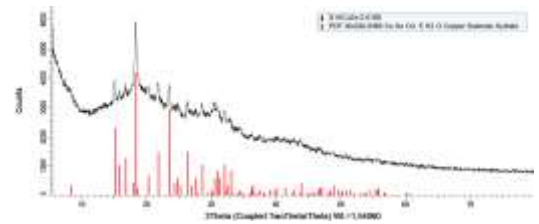
Изследвана е разтворимостта на соли, съдържащи метални йони в различни разтворители за нуждите на целевия синтез на метални комплекси с пептиден лиганд включващи аналози на VIM-23052

Синтезирани и напълно охарактеризирани са следните неорганични соли за въвеждане на биогенни метали в комплексите:



Синтез на серия от метални комплекси с органичен пептиден лиганд

Охарактеризиране на получените комплекси чрез съвременни методи



доц. В. Караджова



хим. А. Шопов

Определена е цитотоксичността и антипролиферативния ефект на новосинтезираните метални комплекси

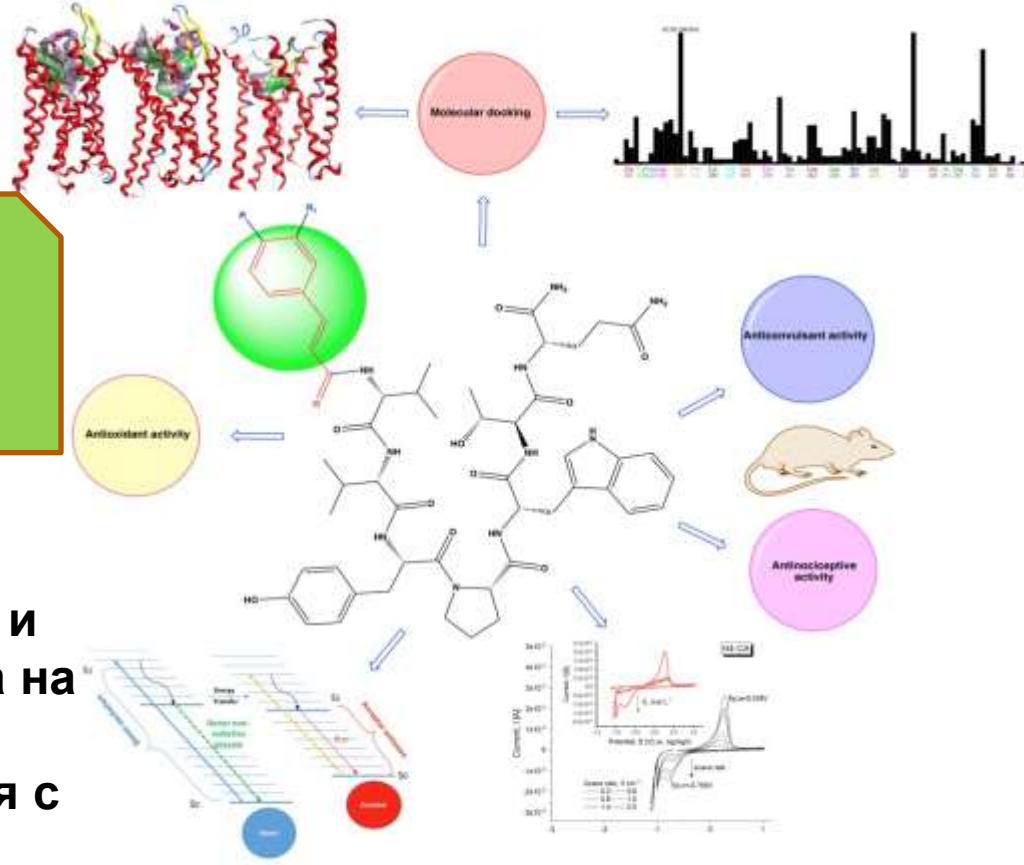


Дейности	Очаквани научни резултати
WP 2. Мултифункционални хеморфин-хибридни биомолекули	
2.1. Синтез и охарактеризиране на нови N-модифицирани аналози на хемоморфина, съдържащи непротеиногенни аминокиселини и/или флуорофорни остатъци	Синтез и охарактеризиране на нови N-модифицирани аналози на хемоморфина, 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	Получаване на важни данни за редокс поведението на новите хеморфинови аналози в различни електролитни среди (pH 1.2–12.8)
2.3. Изследване на стабилността на получените съединения в експериментална и реална биологична среда	Получаване на важни данни за 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	Получаване на важни данни за потенциала на новосинтезираните съединения като антиконвулсанти, опиоиди, аналгетици и тяхното влияние върху поведенческите дейности в експериментални модели на мишки
2.5. Изследване на антиоксидантната активност на новосинтезираните аналози на хеморфин	Получаване на важни данни относно връзката структура-биологична активност на новосинтезираните хеморфинови аналози



WP 2. Мултифункционални хеморфин-хибридни биомолекули

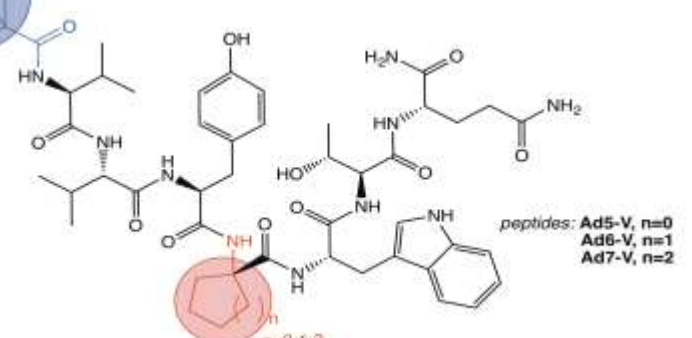
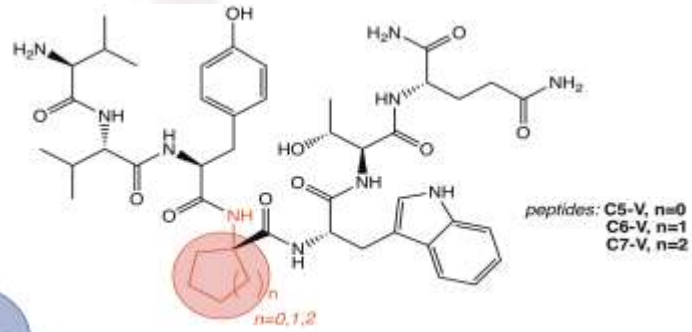
2.1. Синтез и охарактеризиране на нови N-модифицирани аналози на хеморфина, съдържащи непротеиногенни аминокиселини и/или флуорофорни остатъци



Синтезирани са и няколко прекурсорни съединения, необходими за нуждите на изследванията.

Синтезирани и охарактеризирани са 12 нови N-модифицирани аналози на хеморфина, съдържащи непротеиногенни аминокиселини.

Всички синтезирани хеморфинови пептиди са лиофилизирани, пречистени и охарактеризирани с помощта на съвременни методи: инфрачервена спектроскопия с Фурие трансформация, УВ-спектроскопия, флуоресцентен анализ, обратно-фазова високоефективна течна хроматография, електроспрей-йонизационна мас-спектрометрия, определяне на ъглите на оптично въртене на поляриметър, електрохимичен анализ и др.



проф. П. Тодоров

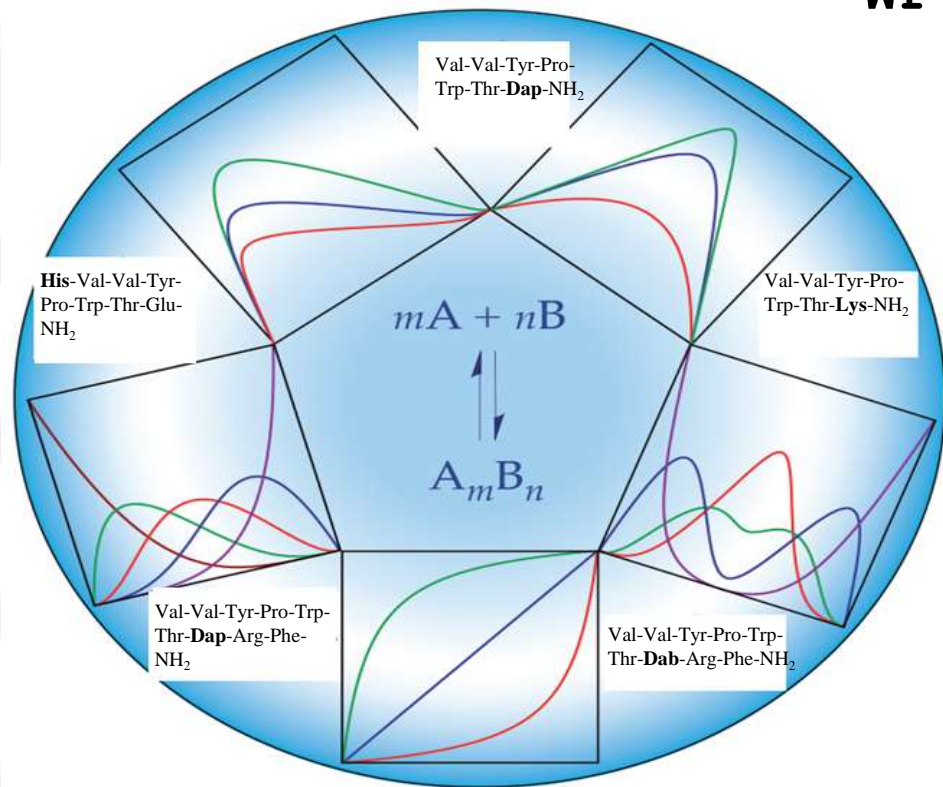


доц. С. Георгиева



гл. ас. П. Пенева

WR 2. Мултифункционални хеморфин-хибридни биомолекули



2.2. Изследвано е редокс поведението на новосинтезираните молекули в различни електролитни среди (pH 1.2-12.8) чрез прилагане на волтаметрични техники

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

Допълнителни дейности:

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



доц. С. Георгиева

Създадени са 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 чрез въвеждане на специфични за отделните pH ензими с цел изследване на фармакодинамиката на новосинтезираните молекули и са изследвани свойствата на голяма част от аналозите на тетрапептида FELL и 4 от техните биоконюгати с пиролов хетероцикъл.

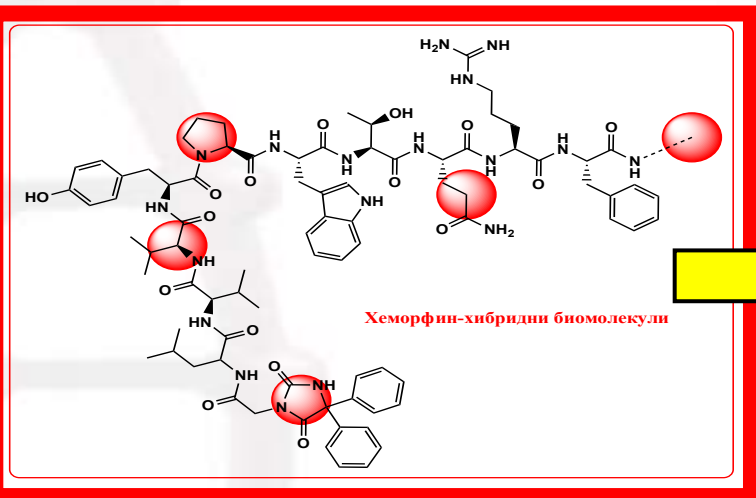
гл. ас. С. Петрин





WP 2. Мултифункционални хеморфин-хибридни биомолекули

2.4. Неврофармакологични изследвания на новосинтезираните съединения по отношение на потенциални антиконвулсивни, опиоидни, аналгетични и поведенчески дейности в експериментални модели на мишки



Проф. Яна Чекаларова



гл.ас. П. Матеева



гл. ас. Д. Стоянова

Антиконвулсивен ефект



Противоболков ефект



Поведенчески ефекти



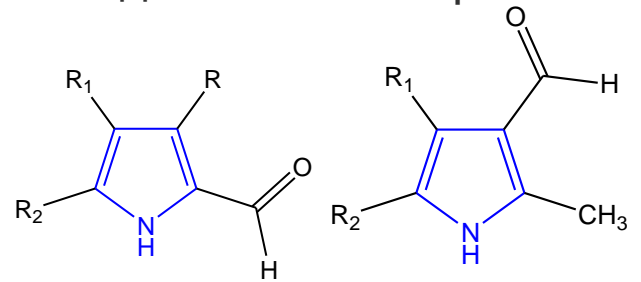
Изведени са важни зависимости структура-биологичен ефект, които са оформени в 5 публикации в реномирани списания с висок и.ф., реферирани в световната база данни WoS с Q1



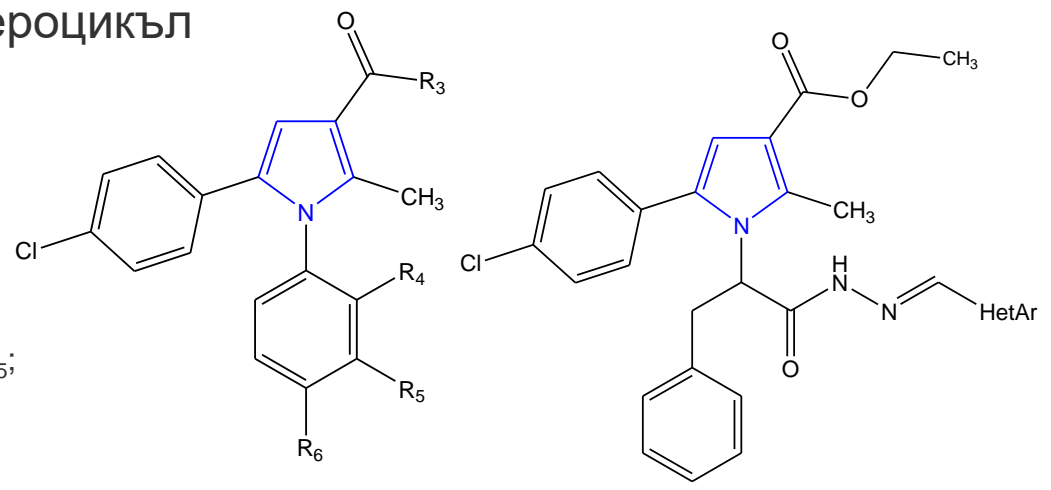
Дейности	Очаквани научни резултати
WP 3. Хетероциклични съединения и повърхностно активни вещества на биологична основа	
3.1. Синтез и охарактеризиране на нови съединения, съдържащи в своята структура бензимидазол и/или пиролов хетероцикъл	Синтез и охарактеризиране на новополучените съединения, съдържащи в своята структура бензимидазол и/или пиролов хетероцикъл
3.2. Синтез и охарактеризиране на нови хибридни молекули, съдържащи в структурата си пептиден фрагмент и пиролов хетероцикъл с потенциална противоракова активност	Синтез и охарактеризиране на нови хибридни молекули, съдържащи в структурата си пептиден фрагмент и пиролов хетероцикъл с потенциална противоракова активност
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	Синтез и структурно-активни данни относно свойствата на новите аминокиселинни био-повърхностно активни вещества като добавки и носители на биологично активни агенти, както и ДНК вектори
3.4. Фармакологични изследвания за потенциална противовъзпалителна, аналгетична, антиоксидантна, противоракова или антихелминтна активност на новосинтезирани хетероцикли и хибридни молекули	Изводи относно връзката структура-биологична активност на новосинтезираните съединения

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

Дейност 3.1: Синтез и охарактеризиране на нови съединения, съдържащи в своята структура бензимидазол и/или пиолов хетероцикъл

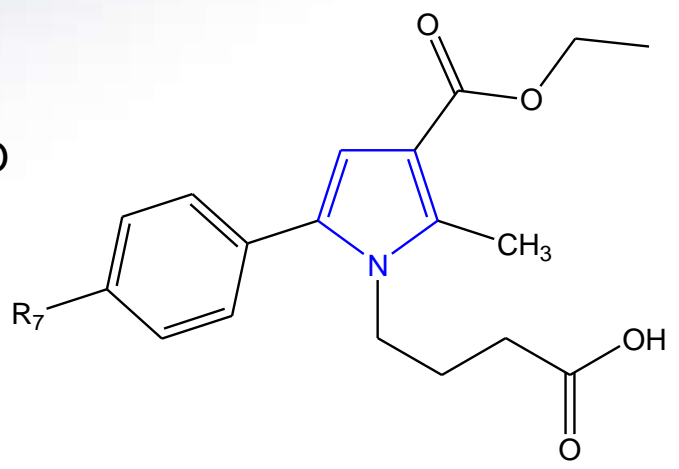
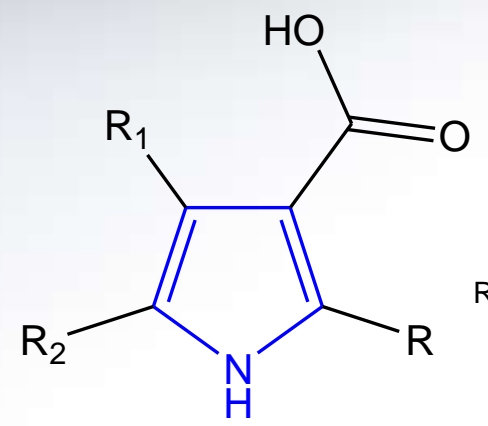
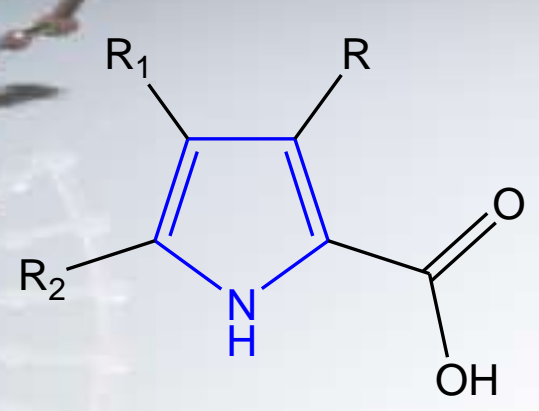


R, R₁, R₂ = CH₃ or COOC₂H₅; R₃ = CH₃ or OC₂H₅;
R₄ = H or Cl; R₅ = H or OCH₃; R₆ = Cl or CH₃;
R₇ = Cl, F or CH₃



7 съединения

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



5 съединения

доц. С. Владимирова



WP 3. Хетероциклические соединения и поверхностно активные вещества на биологическая основа



3.4. Фармакологические исследования за потенциална противовъзпалителна, аналгетична, антиоксидантна, противоракова или антихелминтна активност на новосинтезирани хетероцикли и хибридни молекули

Експериментални субстанции

1-[1,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl]-ethanone (**1a**)

1-[5-(4-chloro-phenyl)-1-(2,4-dichloro-phenyl)-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl]-ethanone (**1b**)

1-[5-(4-chloro-phenyl)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl]-ethanone (**1c**)

1,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid ethyl ester (**2a**)

5-(4-chloro-phenyl)-1-(2,4-dichloro-phenyl)-2-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid ethyl ester (**2b**)

5-(4-chloro-phenyl)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid ethyl ester (**2c**)

✓ Предстои подаване на готовите резултати в:

International Journal of Molecular Sciences (IJMS)-Molecular Pharmacology, Special Issue: Recent Advances: Heterocycles in Drugs and Drug Discovery 2.0, (i.f. 6.208, Q1)

Експериментални модели

1. Tail-flick

2. Плантарен тест

3. Формалинов модел

4. Отток на лапата, предизвикан от карагенан

Резултатите показват, че шестте новосинтезирани пиролови съединения имат аналгетична активност срещу химични стимули при експериментални обстоятелства. Те не притежават противовъзпалителна активност, нито антиноцицептивни свойства срещу термични стимули.



гл. ас. Х. Златанова

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



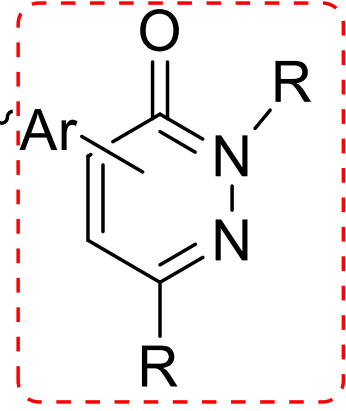
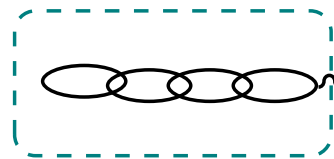
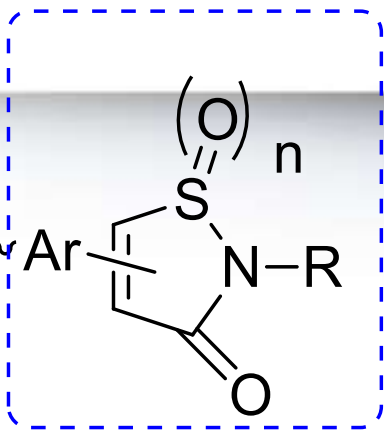
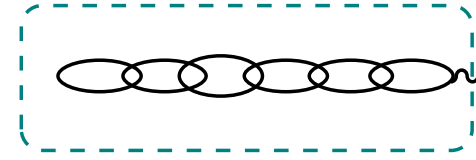
Anti-cancer activity

4 съединения

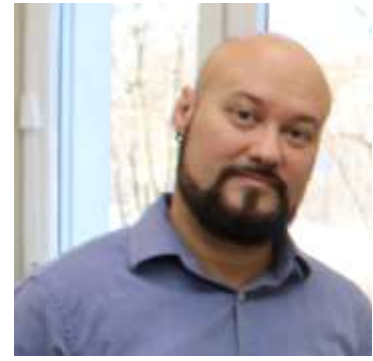
Предстои синтез

PDE 4 inhibitors

Anti-inflammatory activity
and
Potent pain killers



проф. S. Gérard



проф. Д. Даналев



докт. Б. Борисова

По темата е изготвено Ревю, което ще бъде изпратено за публикуване с работно заглавие: **Therapeutic journey of isothiazolone scaffold, Boryana Borisova, Marie Cochard, Dancho Danalev, Stephane Gérard, European Journal of Medicinal Chemistry, 2024 (Q1, i.f. 6.7)**



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

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

1

СИНТЕЗ

Осъществен е синтез, изолиране и пречистване на **24 нови хетероциклични съединения**:

- 4-хетерил-[1,3,5]триазино[1,2-а]бензимидазоли - **6 броя**
- 4-арил-[1,3,5]триазино[1,2-а]бензимидазоли – **13 броя**
- бензимидазол-пиолови съединения – **5 броя**

2

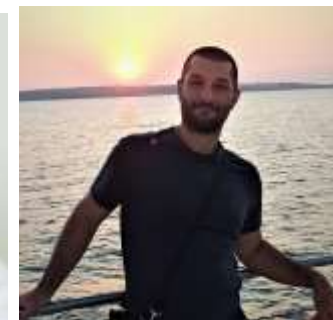
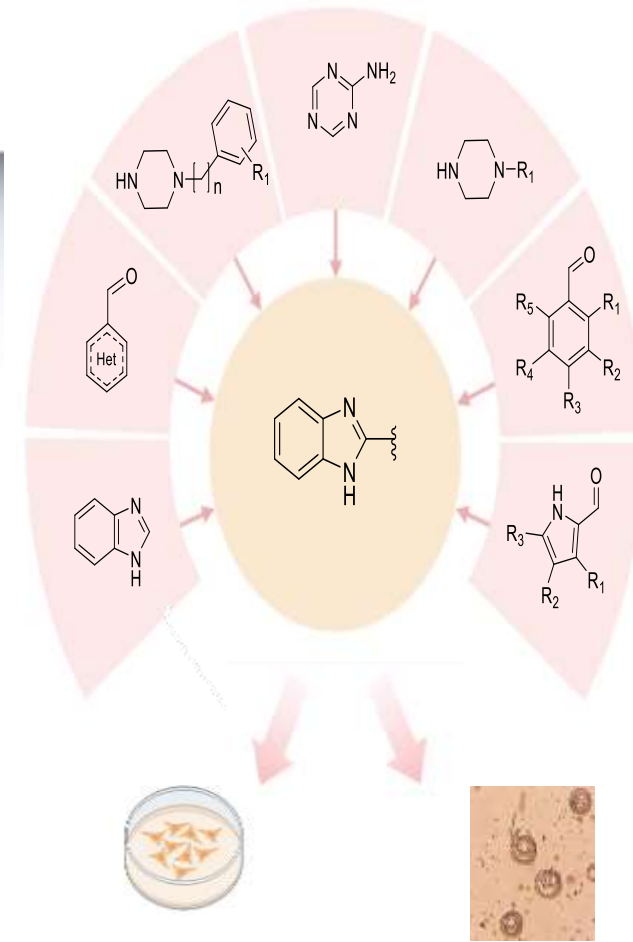
СТРУКТУРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

- Доказване на структурата на с-ята чрез УВ-, ИЧ- и ЯМР спектроскопия и елементен анализ.
- Изчислена е оптималната геометрия на структурата на триазинобензимидазолите чрез Gaussian, с хибриден функционал B3LYP и базисен набор 6-311+G.

3

ФАРМАКОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

- Триазинобензимидазолите са тествани за анти-туморна и антихелминтна активност.
- В ход са изследвания за антиоксидантна активност.
- В ход са изследвания за антитуморна активност на бензимидазол-пиоловите съединения.





WP 3. Хетероциклични съединения и повърхностно

активни вещества на биологична основа

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



доц. Д. Цекова-Начева

Синтезирани и охарактеризирани са две **серии** от нови биосърфактанти, производни на глутаминовата киселина и хексанова и деканова киселина. Това включва **10 нови съединения**, по 5 в серия. Във всяка серия нови съединения има по един прекурсор (Woc-MG6 и Woc-G6), два нейногенни сърфактанта (MG6N6, MG6N10, G6N6, G6N10) и два анион активни сърфактанта – крайни продукти (MG6N6C, MG6N10C, G6N6C, G6N10C).



докт. В. Кондова

Предстои - Охарактеризиране на получените дотук 4 анионактивни сърфактанти с рКа и критични концентрации на мицелообразуване (или агрегиране) при колаборация с проф. Хуан Миравет от Университета „Хауме 1“ в Кастельон, Испания. Планирано пътуване 3-10.12.2023 г.

- Определяне на токсичност и цитотоксичност на новите съединения и техни соли в колаборация с колеги от БАН.

- Определяне на размерите на мицели и/или агрегати в разтвори. Има предварителни данни, но основните изследвания са предвидени да започнат до края на годината.



проф. J. Miravet

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



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

Самоорганизиращите се пептиди (SAP) са олигомерни β -пластообразуващи пептиди. Изследванията показват, че самоорганизиращите се пептиди претърпяват добре характеризирано йерархично самосглобяване в триизмерни фибриларни скелета в отговор на специфични действия на околната среда, предлагайки ново поколение добре дефинирани биополимери с потенциално приложение в денталната медицина. При експеримент е установено, че при определени концентрации при $pH < 7,4$, в присъствието на катиони (условия на кариесна лезия), самоорганизиращият се пептид P_{11-4} (Ac-Gln-Gln-Arg-Phe-Glu-Trp-Glu-Phe-Glu-Gln-Gln-NH₂) се превръща от изотропна течност с нисък вискозитет в еластомерен нематичен гел. В редица *in vitro* и *in vivo* експерименти, сглобените P_{11-4} влакна са показали, че притежават голяма биосъвместима способност с ниска имуногенност и възможност за регенериране на зъбната повърхност чрез специфично омрежване.

Code	Structure	Molecular formula	MM _{exact}	[M+H] ⁺ Observed	t _R (min)	M.p. [°C]	α_{5}^{20} _[D] *
IU1	Ac-Gln-Gln-Arg-Phe-Glu-Trp-Glu-Phe(4-F)-Glu-Gln-Gln-NH 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

Получените пептиди са тествани за противогъбична активност, фото- и цитотоксичност, които са задължителни за тяхното евентуално бъдещо приложение в денталната медицина за неинвазивно лечение на кариесни лезии.



доц. И. Илиев



д-р Р. Христова



гл. ас. В. Немска



гл.ас. Ц. Фотева



Дейности	Очаквани научни резултати
<p>WP 4. Получаване и пречистване на биологично активни вещества от лечебни и ароматни растения чрез мембранно разделяне</p>	
<p>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.</p>	<p>Ще бъде разработен и експериментално валидиран в лабораторни условия модел на технология за валоризация, включваща нанофилтрация. Тъй като производството на етерични масла е емблематично за българската икономика, тези изследвания имат голям потенциал за индустриално приложение</p>
<p>4.2 Разработване на мембрани за обратна осмоза и нанофилтрация с повишена устойчивост на замърсяване от биологично активни компоненти на лечебни и ароматни растения.</p>	<p>Използвайки опита на чуждестранните партньори, ще бъдат синтезирани мембрани с модифициран полиамиден селективен слой с регулирана хидрофилност или със селективен слой от алтернативен полимер. Така ще се положат основите на ново научно-изследователско направление за ХТМУ</p>
<p>4.3. Разработване на високо интензивен мембранен модул</p>	<p>По време на изпълнението на проекта екипът на ХТМУ ще създаде поне един мембранен модул с поне един порядък по-високи коефициенти на масов трансфер на повърхността на мембраната, по отношение на типичен промишлен спирално-навит модул (Spiral-Wound Module) . Интензивният модул ще бъде тестван с моделна смес, предоставена от иновативната компания Exactmer, Великобритания (https://exactmer.com/), основана от проф. Ливингстън. Ако изпитанията са успешни, моделът ще бъде патентован</p>

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.

Таблица 1 Обобщение на проведените експерименти и получените резултати по оползотворяване на биологично активни отпадъчни продукти (Захранване) от производството на етерични масла с помощта на търговски нанофилтрационни мембрани (NP030, DL, X201).

Захранване	NP030 (Microdyn Nadir)	DL (Veolia)	X201 (TriSep)
Джибри от <i>Rosa x damascena</i>	Рафиниране на полифенолна фракция	Рафиниране на полифенолна фракция – филтруване при рН 6 и рН 10	
Водно-алкохолен (40об.% етанол) екстракт от отпадъчен растителен материал от <i>Lavandula angustifolia</i> ;	-	-	Концентриране на полифенолни съединения /розмаринова киселина/
Екстракт от хидродестилация на <i>Syzygium aromaticum</i>	-	Фракционирание – получаване на пермеат богат на евгенол и ретентат, богат на полифенолни съединения /галова киселина/	Концентриране на ретентат от филтруване на екстракт с NP03 и DL
Хидрозол от хидродестилация на <i>Syzygium aromaticum</i>	-	Концентриране на евгенол – неуспешно, мембраната деструктира	Концентриране на евгенол – неуспешно, мембраната деструктира

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.

Публикации, подготвени за публикуване:

Y. Stoyanova, N. Lazarova-Zdravkova, D. Peshev, Processing of antioxidant residual water form the hydrodistillation of rose essential oil via Nanofiltration, International Journal of Chemical Engineering, being submitted (Q2, i.f. 2.7);

Ch. Chilev, D. Peshev, Experimental optimization of clove oil production, Chemical Engineering Research and Design, being submitted (Q2, i.f. 3.9).



доц. Ч. Чилев



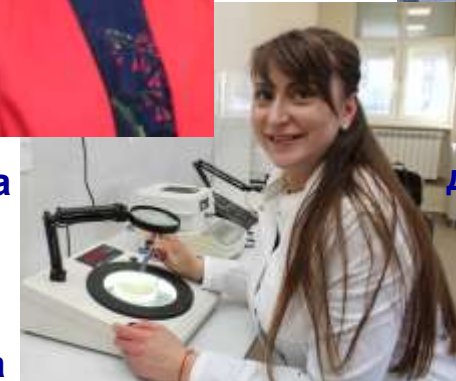
доц. Д. Пешев



гл.ас. Н. Лазарова



д-р Л. Пеева



ас. Й. Стоянова



Излезли публикации по темата на проекта за периода 2023г.



1. Sirine Jaber, Veronica Nemska, Ivan Iliev, Elena Ivanova, Tsvetelina Foteva, Nelly Georgieva, Ivan Givechev, Dimiter Tanev, Emilia Naydenova, Dancho Danalev, Synthesis, antiproliferative and antimicrobial activities of (KLAKLAK)₂-NH₂ analogue containing nor-Leu and its conjugates with a second pharmacophore, *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 2023, 151-158, <https://doi.org/10.1080/13102818.2022.2162965> (i.f. 1.762, **Q3**)
2. Dancho Danalev, Ivan Iliev, Stefan Dobrev, Silvia Angelova, Stoiko Petrin, Tatyana Dzimbova, Elena Ivanova, Dessislava Borisova, Emilia Naydenova, Synthesis, antiproliferative effect and in silico logP prediction of BIM-23052 analogs containing Tyr instead of Phe, *Pharmaceutics*, 2023, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041123> (i.f. 6.52, **Q1**)
3. Boryana Borisova, Hristina Nocheva, Stéphane Gérard, Marie Cochard, Stefan Dobrev, Silvia Angelova, Stoyko Petrin and Dancho Danalev, Synthesis, In Silico LogP Study, and In Vivo Analgesic Activity of Analogs of Tetrapeptide FELL, *Pharmaceutics*, 2023, 16(8), 1183; <https://doi.org/10.3390/ph16081183> (i.f. 4.6, **Q1**)
4. Petar Todorov, Stela Georgieva, Jana Tchekalarova, Petia Peneva, Polina Mateeva, Borislav Assenov, Elena Dzhambazova, Daniela Pechlivanova. Synthesis, characterization and evaluation of anti-hyperalgesia, anticonvulsant and antioxidant activity of novel VV-hemorphin-5 analogs. *Archiv der Pharmazie*, DOI: 10.1002/ardp.202300267, 2023, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ardp.202300267> (i.f. 5.1, **Q1**).
5. Todorov, P.; Assenov, B.; Angelov, D.; Dzhambazova, E.; Pechlivanova, D. Behavioral Effects and Analgesic Profile of Hemoglobin-Derived Valorphin and Its Synthetic Analog in Rodents. *Biomedicines* 2023, 11, 2783. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102783>, (i.f. 4.7, **Q1**).
6. Jana Tchekalarova, Petar Todorov, Miroslav Rangelov, Tsveta Stoyanova, Nadezhda Todorova. "Additive Anticonvulsant Profile and Molecular Docking Analysis of 5,5'-Diphenylhydantoin Schiff Bases and Phenytoin, *Biomedicines*, 2023; 11(11):2912. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11112912>, (i.f. 4.7, **Q1**).

Излезли публикации по темата на проекта за периода 2023 г.



7. Jana Tchekalarova, Petar Todorov, Tsveta Stoyanova, Milena Atanasova. “Comparative Analysis of Anticonvulsant Activity of Trans and Cis 5,5 -Diphenylhydantoin Schiff Bases”, *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(22):16071, <https://doi.org/10.3390/ijms242216071>, (i.f. 5.6, **Q1**).
8. Petar Todorov, Stela Georgieva, Petia Peneva, Spas Nikolov, Miroslav Rangelov, Nadezhda Todorova, Daniela Pechlivanova, Jana Tchekalarova. "Synthesis, molecular docking, electrochemical and fluorimetric analysis of new caffeic and cinnamic acid-conjugated hemorphin derivatives designed as potential anticonvulsant and antinociceptive agents “, *Bioorganic chemistry*, (i.f. 5.1, **Q1**) – *in press*.
9. Kameliya Anichina, Nikolai Georgiev, Nikolay Lumov, Dimitar Vuchev, Galya Popova-Daskalova, Georgi Momekov, Emiliya Cherneva, Rositsa Mihaylova, Anelia Mavrova, Stela Atanasova-Vladimirova, Iskra Piroeva, Denitsa Yancheva, Fused Triazino-benzimidazoles Bearing Heterocyclic Moiety: Synthesis, Structure Investigations, In silico and In vitro Biological activity, *Molecules* 2023, 28, 5034, <https://doi.org/10.3390/molecules28135034> (i.f. 4.6, **Q1**)
10. Jana Tchekalarova, Desislava Krushovlieva, Petya Ivanova, Lidia Kortenska, Spontaneously hypertensive rats vs. Wistar Kyoto and Wistar rats: An assessment of anxiety, motor activity, memory performance, and seizure susceptibility, *Physiology & Behavior*, 269, 2023, 114268, ISSN 0031-9384, <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114268>, (i.f. 3.742, **Q2**)
11. K. Anichina, et al. Synthesis of 2-Substituted Benzimidazole Derivatives as a Platform for Development of UV Filters and Radical Scavengers in Sunscreens, *Organics* (ISSN 2673-401X) – *in press*.

Общо 11 излезли от печат публикации за периода 2023 г. по тематики разработвани от научната група

Подготвени за подаване публикации по темата на проекта през периода 2023 г.



1. Boryana Borisova, Stanislava Vladimirova, Hristina Nocheva, Marie Cochard, Stéphane Gérard, Stoyko Petrin, Dancho Danalev, Synthesis, hydrolytic stability and in-vivo biological study of bioconjugates of the tetrapeptides FELL containing pyrrole moiety, Biomedicines, 2023, (i.f. 4.7, **Q1**) – *очаква финално решение за публикуване*
2. Boryana Borisova, Marie Cochard, Dancho Danalev, Stephane Gérard, Therapeutic journey of isothiazolone scaffold, European Journal of Medicinal Chemistry, 2024 (i.f. 6.7, **Q1**) – *готова за подаване*
3. Hristina Zlatanova, Stanislava Vladimirova, International Journal of Molecular Sciences (IJMS)-Molecular Pharmacology, Special Issue: Recent Advances: Heterocycles in Drugs and Drug Discovery 2.0, (i.f. 6.208, Q1) – *в процес на изготвяне*
4. Velizar Georgiev, Victoria Vitkova, Angelina Stoyanova-Ivanova, Dancho Danalev, Sirine Jaber, Vladislava Ivanova, Emilia Naydenova, Structural characterization of KLAFLAK-NH₂ interactions with phosphatidylcholine membrane models, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2024 (i.f. 4.4, **Q2**) – *в процес на изготвяне*
5. Velizar Georgiev, Victoria Vitkova, Angelina Stoyanova-Ivanova, Dancho Danalev, Sirine Jaber, Vladislava Ivanova, Emilia Naydenova, KLAFLAK-NH₂ pro-apoptotic peptide with low mammalian cytotoxicity and new analogues: interaction with phospholipid model membranes, Pharmaceutics, 2024 (i.f. 6.52, Q1) – *в процес на изготвяне*
6. Yoana Stoyanova, Sirine Jaber, Nelly Georgieva, Emilia Naydenova, Dancho Danalev, Radical scavenger potential of bioconjugates of amphipathic peptide (KLAFLAK)-NH₂, J. Pept. Sci. (i.f. 2.1, **Q2**) – *в процес на изготвяне*
7. Y. Stoyanova, N. Lazarova-Zdravkova, D. Peshev, Processing of antioxidant residual water form the hydrodistillation of rose essential oil via Nanofiltration, International Journal of Chemical Engineering, being submitted (i.f. 2.7, **Q2**) – *готова за подаване*

Подготвени за подаване публикации по темата на проекта през периода 2023 г.



8. Kameliya Anichina, Nikolay Kaloyanov, Diana Zasheva, Rusi Rusew, Rositsa Nikolova, Denitsa Yancheva, Nikolai Georgiev, Self-Assembled Molecular Complexes of 1,10-Phenanthroline and 2-Aminobenzimidazoles: Synthesis, Structure Investigations, and Cytotoxic Properties, *Molecules* – *подадена* (i.f. 4.6, **Q1**)
9. Atanas Shopov, Veronika Karadjova, Ivan Iliev, Rositsa Hristova, Vladislava Ivanova, Dancho Danalev, Synthesis and biological study on new metal complexes of monofluorinated BIM-23052 - *в процес на изготвяне*
10. Ch. Chilev, D. Peshev, Experimental optimization of clove oil production, *Chemical Engineering Research and Design*, being submitted (i.f. 3.9, **Q2**)) – *в процес на изготвяне*
11. Yana Evstatieva, Dilyana Nikolova, Sirine Jaber, Emilia Naydenova, Nelly Georgieva, Dancho Danalev, Antibacterial activity of (KLAFLAK)-NH₂ analogs against model pathogenic test strains microorganisms, *Pharmaceutics*, (i.f. 6.52, **Q1**)
– *готова за подаване*

Общо 11 публикации подготвени за изпращане в реномирани списания реферирани в световната база данни WoS

Работни посещения и специализации по проекта



1. Гл. ас. д-р Вероника Немска - специализация в Медицински Университет в Реймс, 01.05-30.06.2023 (изследване на ензиминхибиращ потенциал на нови аналози на **FELL** и техни биоконюгати с пиролов хетероцикъл срещу **PDE4**)
2. Проф. Данчо Даналев, проф. Нели Георгиева, проф. Емилия Найденова - работно посещение в Медицински Университет на гр. Монпелие, Франция, 29.05-04.06.2023 (запознаване с работните тематики на колективите и обсъждане на възможности за съвместна дейност в рамките на проекта)
3. Гл. ас. д-р Цветелина Фотева - специализация в Медицински Университет в Реймс, 15.06-22.06.2023 (изследване на ензиминхибиращ потенциал на нови аналози на **FELL** и техни биоконюгати с пиролов хетероцикъл срещу **PDE4**)
4. Проф. Stephane Gerard – работно посещение в ХТМУ, 20 – 23.11.2023 г. (запознаване с работните тематики на колективите и обсъждане на резултатите от съвместна дейност в рамките на проекта и бъдещи възможности за сътрудничество)
5. Проф. Andrew Livingston - работно посещение в ХТМУ, 19 – 21.11.2023 г (запознаване с работните тематики на колективите и обсъждане на резултатите от съвместна дейност в рамките на проекта и бъдещи възможности за сътрудничество)

Участия в Научни форуми по проекта



1. Проф. д-р Петър Тодоров, проф. д-р Яна Чекаларова, доц. д-р Стела Георгиева - 17-ти Международен симпозиум по макроциклична и надмолекулна химия (ISMSC–2023), Рейкявик, Исландия, 24.06. - 30.06.2023 (постери)
2. Доц. Станислава Владимирова, доц. Камелия Аничина-Заркова - 23-ти Tetrahedron Symposium, Гьотеборг, Швеция, 27-30.06.2023 (постери)
3. Проф. д-р Петър Тодоров, проф. д-р Яна Чекаларова, доц. д-р Стела Георгиева – Международна конференция по химична термодинамика, Осака, Япония, 30.07-04.08.2023 (постери)
4. Доц. Камелия Аничина - 16th International Conference on Trichinellosis, Белград, Сърбия, 30.08-01.09.2023 (постер)
5. Доц. Камелия Аничина - WORKSHOP WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION, “Drug-molecule: stages in the discovery and development” Hisarya, 17.07-21.07.2023 (доклад)
6. Jana Tchekalarova, Petar Todorov, Stela Georgieva, Petia Peneva Neuropharmacology study of new bioconjugates opioid peptides THE ISMSC CONFERENCE 2023 Reykjavík, Iceland | 25-29 June 2023 (постер)
10. Jana Tchekalarova, Stela Georgieva, Petia Peneva, Petar Todorov Synthesis, Electrochemical And Fluorimetric analysis of new caffeic cinnamic and acid-conjugated hemorphin derivatives designed as potential anticonvulsant agents. International Conference on Pharmacy and Pharmacology ICPP, 2023 Netherlands (постер)
11. Petar Todorov, Stela Georgieva, Petia Peneva, Jana Tchekalarova. "Synthesis and characterization of new self-assembling bioconjugates of N-modified hemorphins", Abstract No: T139. 17th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry (ISMSC–2023) Reykjavik, **Iceland**, 25-29 June 2023 (постер)
12. Stela Georgieva, Spas Nikolov, Petar Todorov, Petia Peneva. "Spectral and electrochemical investigation of metal-induced peptide self-assembly", Abstract No: T90. 17th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry (ISMSC–2023) Reykjavik, Iceland, 25-29 June 2023 (постер)

Участия в Научни форуми по проекта



13. Jana Tchekalarova, P Todorov, Stela Georgieva, Petia Peneva. "Neuropharmacology study of new bioconjugates opioid peptides", Abstract No: T22. 17th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry (ISMSC–2023) Reykjavik, Iceland, 25-29 June 2023 (постер)
14. Jana Tchekalarova, Petar Todorov, Stela Georgieva, Nadezhda Todorova, Miroslav Rangelov. "Electrochemical characterization, anticonvulsant evaluation, and molecular docking analysis of phenytoin derivatives", 26th IUPAC International Conference on Chemical Thermodynamics (ICCT–2023), Osaka, **Japan**, July 30 - August 4, 2023. PS31BM-6 (постер)
15. Petar Todorov, Stela Georgieva, Petia Peneva, Jana Tchekalarova. "SYNTHESIS AND STUDY OF SOME PHYSICOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF NEW HEMORPHIN BIOMOLECULES", 26th IUPAC International Conference on Chemical Thermodynamics (ICCT–2023), Osaka, Japan, July 30 - August 4, 2023. PS31BM-7 (постер)
16. Stela Georgieva, Petar Todorov, Spas Nikolov. "THERMODYNAMIC CHARACTERISATION OF COMPLEXATION OF METAL IONS WITH BIOLOGICAL ACTIVE PEPTIDES IN AQUEOUS SOLUTION", 26th IUPAC International Conference on Chemical Thermodynamics (ICCT–2023), Osaka, Japan, July 30 - August 4, 2023. PS31BM-8 (постер)
17. Petar Todorov, Stela Georgieva, Petia Peneva, Jana Tchekalarova, Elena Dzhambazova, Daniela Pechlivanova, „Antinociceptive and anticonvulsant activity of new VV-hemorphin-5 analogs“, 10-та Юбилейна Конференция по Пептиди на Българското Пептидно Дружество с международно участие, гр. Варна, https://bulpepsoc.info/?page_id=922. (постер)
18. Iliev I., Application of the in vitro safety test BALB/C 3T3 NRU assay to newly synthesized compounds. Workshop with international participation “Drug-Molecule: Stages in the Discovery and Development”, 17.07-21.07.2023, Hisarya, Bulgaria (доклад)
19. Sulikovska I., Hristova R., Djeliova V., Iliev I., Investigation of DNA damage by microgel electrophoresis of individual cells. Workshop with international participation “Drug-Molecule: Stages in the Discovery and Development”, 17.07-21.07.2023, Hisarya, Bulgaria (доклад)

Участия в Научни форуми по проекта



20. Hristova R., Sulikovska I., Iliev I., Flow cytometry – a method for studying intracellular processes. Workshop with international participation “Drug-Molecule: Stages in the Discovery and Development”, 17.07-21.07.2023, Hisarya, Bulgaria (доклад)
21. Jaber S., Iliev I., Foteva Ts., Nemska V., Georgieva N., Naidenova E., Danalev D., Peptides with combined antimicrobial and anticancer properties. Workshop with international participation “Drug-Molecule: Stages in the Discovery and Development”, 17.07-21.07.2023, Hisarya, Bulgaria (доклад)
22. Iliev I., Sulikovska I., Hristova R., Uzunova I., Dobrev I., Belcheva A., Danalev D., Cyto- and phototoxicity of self-assembling peptides. 10th International Peptide Conference of Bulgarian Peptide Society, 01.09 - 04.09.2023, Varna, Bulgaria (доклад)
23. Danalev D., Iliev I., Dobrev S., Angelova S., Petrin S., Dzimbova T., Pajpanova T., Sulikovska I., Naydenova E. Synthesis, biological study and mathematical calculations on anticancer peptides. 10th International Peptide Conference of Bulgarian Peptide Society, 01.09 - 04.09.2023, Varna, Bulgaria (доклад)
24. Boryana Borisova, Stanislava Vladimirova, Hristina Nocheva, Georgi Bogdanov, Rumen Nikolov, Stephane Gerard, Marie Cochard, Dancho Danalev, Synthesis and biological studies of new peptides and bioconjugates with analgesic and anti-inflammatory activity, 10th International Peptide Conference, 1-4 September 2023, Varna, Bulgaria (доклад)
25. Jana Tchekalarova, Petar Todorov, Stela Georgieva, Nadezhda Todorova, Miroslav Rangelov. Electrochemical characterization, anticonvulsant evaluation, and molecular docking analysis of phenytoin derivatives. THE 26TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON CHEMICAL THERMODYNAMICS (ICCT-2023) 30 JUL 2023 - 4 AUG 2023 (постер)

70
ХТМУ
години



Когато погледите са отправени в една и съща посока, трудностите са по-лесни, а положителните резултати от общите усилия не закъсняват!

В колектива на Работна група-3 от страна на ХТМУ в Дейности 1 и 2 участват учени, пост-докторанти 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, Институт по експериментална морфология, патология и антропология с музей, ИОХЦФ на БАН, МУ-София и Пловдив

Благодаря Ви за вниманието и подкрепата