

## Kratek opis usposabljanja mladega raziskovalca (*Short description of the Young Researcher's training*)

1. Raziskovalna organizacija (*Research organisation*):

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo (University of Ljubljana, Faculty of Pharmacy)

2. Ime, priimek in elektronski naslov mentorja (*Mentor's name, surname and email*):

Rok Frlan (rok.frlan@ffa.uni-lj.si)

3. Šifra in naziv raziskovalnega področja (*Research field*):

1.09 Farmacija (*Pharmacy*)

4. Kratek opis usposabljanja mladega raziskovalca (*Short description of the Young Researcher's training*):

Navedite tudi morebitne druge zahteve, vezane na usposabljanje mladega raziskovalca (npr. znanje angleškega jezika, izkušnje z laboratorijskim delom, potrebne licence za usposabljanje...).

*slo:*

Večja pogostost in širjenje odpornosti mikrobov na protimikrobna zdravila, pomanjkanje spodbud za razvoj teh zdravil na področju farmacije in sorazmerna neuspešnost pristopov reševanja visoke zmogljivosti pri odkrivanju novih protimikrobnih tarč, kažejo na naraščajočo krizo pri zdravljenju nalezljivih bolezni. Razvoj novih nizkomolekularnih zaviralcev sinteze peptidoglikana predstavlja pomembno in hkrati zahtevno nalogo v razvoju novih protibakterijskih učinkovin. Med bolj privlačnimi tarčami so encimi, udeleženi v biosintezi peptidoglikana, ki je ključna sestavina bakterijske celične stene, zato lahko vsaka motnja v tej makromolekuli vodi v propad bakterijske celice. Nekatere od začetnih stopenj v biosintezi peptidoglikana katalizirajo encimi iz skupine ligaz Mur (MurA-F) in ligaza D-Ala:D-Ala (Ddl).

Mladi raziskovalec bo vključen v razvoj novih zaviralcev bakterijskih encimov kot potencialnih novih zdravil za zdravljenje bakterijskih okužb. Z uporabo strukturno-podprtega načrtovanja bo izvedel virtualno reševanje knjižnice fragmentov na tarčnih encimih MurA in DdlB. Izbrane najboljše zadetke bo s pomočjo kemijske sinteze in klasičnih pristopov farmacevtske kemije razvil naprej do spojine vodnice. Vzporedno bo vključen v razvoj novih kovalentnih zaviralcev MurA. Pred kratkim smo v okviru naše raziskovalne skupine (prof. Gobec) odkrili serijo kovalentnih zaviralcev omenjenega encima. Podatki iz te serije spojin bodo pomembno izhodišče za raziskovalno delo mladega raziskovalca, saj omogočajo uvajanje strukturnih sprememb na aktivnih spojinah in izboljšanje njihove zaviralne aktivnosti ter fizikalno-kemijskih lastnosti.

Mladi raziskovalec bo v okviru svoje disertacije sintetiziral načrtovane spojine in jih farmakološko ovrednotil z različnimi *in vitro* testi. Zaželeno je, da ima kandidat/kandidatka za mladega raziskovalca predhodno praktično znanje s področja načrtovanja, sinteze in biološkega vrednotenja zdravilnih učinkovin.

*eng:*

The increased incidence and dissemination of microbial resistance to antimicrobials, the lack of incentive for development of these drugs in the pharmaceutical sector and the relative failure of

high throughput approaches in the discovery of new antimicrobial targets, all point to a growing crisis in treating infectious diseases. Development of new small-molecule inhibitors of peptidoglycan biosynthesis represents an important and challenging task for medicinal chemistry. Because peptidoglycan is an essential constituent of bacterial cell wall any disruption of its main structure or inhibition of its formation leads to bacterial cell death. The enzymes involved in its biosynthesis thus constitute important targets for the discovery of new antimicrobials.

A young researcher is going to be involved in the development of new inhibitors of bacterial enzymes that will present potential new drugs for the treatment of bacterial infections. He will use computer aided structural-based drug discovery principles to do virtual screening of a fragment library on target enzymes MurA and DdlB, which catalyze the first steps of peptidoglycan biosynthesis. Selected hits will be developed further using chemical synthesis and classical medicinal chemistry approaches to obtain the lead compound. In parallel, he will also continue with the development of a new series of covalent inhibitors which have been discovered recently in our research group. Structural and biological data which were obtained for this series will be an important starting point for further structural modifications in order to improve its inhibitory activity and other important physico-chemical parameters.

A young researcher will design, synthesize and pharmacologically evaluate the designed compounds *in vitro*. It is expected that the candidate for the position of a young researcher has prior practical knowledge in the field of design, synthesis and biological evaluation of active substances.