1. Raziskovalna organizacija:

Univerza v Ljubljani, *Fakulteta za farmacijo*

2. Ime in priimek mentorja:

Stanislav Gobec

3. Področje znanosti iz šifranta ARRS:

1.09 Farmacija

4. Kontaktni e-naslov mentorja:

stanislav.gobec@ffa.uni-lj.si

5. Kratek opis dela in nalog:

S tem projektom želimo razviti nove encimske inhibitorje (inhibitorje InhA, Mur ligaz (MurC-F) in D-alanil-D-alanin ligaze (Ddl)), ki bodo delovali na metabolizem lipidov in biosintezo peptidoglikana v mikobakterijah in s tem imeli protituberkulozno delovanje. InhA je reduktaza, ki sodeluje v sintezi maščobnih kislin pri *M. tuberculosis*. Eno najpomembnejših zdravil za zdravljenje tuberkuoze izoniazid deluje tako, da inhibira InhA. Mur ligaze in Ddl sodelujejo v izgradnji peptidoglikana. Inhibitor Ddl D-cikloserin se uporablja kot zdravilo drugega izbora za zdravljene tuberkuloze.
Strategija odkrivanja novih inhibitorjev bo temeljila na dostopnih kristalnih strukturah tarčnih encimov in bo vključevala *de-novo* načrtovanje, virtualno rešetanje, kemijsko sintezo knjižnic potencialnih inhibitorjev in njihovo biokemično, strukturno, mikrobiološko in toksikološko evaluacijo. Objavljene 3D strukture kompleksov z inhibitorji bomo uporabili pri strukturno podprtem virtualnem rešetanju z najsodobnejšo programsko opremo in javnimi knjižnicami dostopnih spojin. Najbolje rangirane spojine bomo kupili in preizkusili v biokemičnem testu inhibicije tarčnih encimov. Spojine, ki bodo imele dobro inhibitorno delovanje bodo služile kot izhodišče za kemijsko sintezo serije analogov, v katere bomo sistematično uvajali majhne strukturne spremembe in nato ugotavljali, kaj to pomeni za njihovo biološko delovanje (povezava med strukturo in delovanjem, SAR). Proces bo iterativen, saj bodo rezultati inhibitornega delovanja spojin vplivali na parametre v programih virtualnega rešetanja in na načrtovanje sinteze inhibitorjev z izboljšanimi lastnostmi. Pričakujemo, da bomo razvili več spojin vodnic, ki bodo aktivne v nizkem mikromolarnem koncentracijskem območju in bodo imele delovanje proti mikobakterijam, kar bo ključen korak pri iskanju novih učinkovin za zdravljenje tuberkuloze. Rezultati bodo objavljeni v uglednih revijah z dejavnikom vpliva SCI in v patentnih prijavah.