

Kratek osnutek projekta – DUALACTAM

Vodja projekta je: prof. dr. Stanislav Gobec, mag. farm., stanislav.gobec@ffa.uni-lj.si, 01 4769 585

Projekt pri prejemniku izvajajo naslednji člani ekipe: Stanislav Gobec, Alen Krajnc, Vid Kavaš

Skupni znesek semenskega financiranja: 118.500,00 EUR

Trajanje projekta in obdobje upravičenosti izdatkov: 1. 2. 2026 do 31. 1. 2028

Odstotek posrednih stroškov: 25%

Poročanje:

- Polletno vsebinsko in finančno poročilo do 15. 8. 2026;
- Polletno vsebinsko in finančno poročilo do 15. 2. 2027;
- Letno vsebinsko in finančno poročilo za prvo leto izvajanja projekta do 15. 2. 2027;
- Polletno vsebinsko in finančno poročilo do 15. 8. 2027;
- Polletno vsebinsko in finančno poročilo do 15. 2. 2028;
- Letno vsebinsko in finančno poročilo za prvo leto izvajanja projekta do 15. 2. 2028.

ANG: Antimicrobial resistance is one of the greatest threats to global health, particularly due to the rise of multidrug-resistant Gram-negative bacteria. Traditional antibiotics are becoming less effective, and new treatment options are urgently needed. This project aims to develop new antibacterial compounds that target two essential bacterial enzymes, penicillin-binding protein (PBP) 2 and PBP3, which play critical roles in bacterial cell wall synthesis and survival. The core objective is to design and develop novel monocyclic beta-lactam compounds that act as dual inhibitors of PBP2 and PBP3. By targeting both enzymes simultaneously, we aim to disrupt bacterial growth (elongation and division) more effectively and reduce the risk of resistance. To achieve this, we will use a multidisciplinary approach that combines computational drug design, chemical synthesis, biochemical/biophysical analyses and microbiological evaluation. The project will begin with computer-aided design of new compounds based on available structural data. Promising candidates will be synthesized using advanced and sustainable organic chemistry methods. These compounds will then be tested in relevant assays to evaluate their ability to bind and inhibit the target enzymes. Structural studies using X-ray crystallography will help refine the designs, while microbiological testing will assess antibacterial activity, including effectiveness against resistant strains. This international collaboration brings together expertise in drug design, medicinal chemistry, stereoselective biocatalysis, enzyme biology, structural biology and microbiology. The expected outcome is the identification of new lead compounds with strong antibacterial activity, new mode of action and significant potential for future drug development. The project will contribute to the global effort to combat antimicrobial resistance by advancing innovative solutions to a critical health challenge.

SLO: Protimikrobna odpornost predstavlja eno največjih groženj za globalno zdravje, zlasti zaradi naraščajoče razširjenosti večkratno odpornih gramnegativnih bakterij. Tradicionalni antibiotiki postajajo vse manj učinkoviti, zato so nujno potrebne nove terapevtske možnosti. Namen tega projekta je razvoj novih antibakterijskih spojin, ki ciljajo na dva ključna bakterijska encima, penicilin-vezujoči protein (PBP) 2 in PBP3, ki imata ključno vlogo pri sintezi bakterijske celične stene in preživetju bakterij. Osrednji cilj projekta je zasnova in razvoj novih monocikličnih beta-laktamskih spojin, ki delujejo kot dvojni inhibitorji PBP2 in PBP3. S hkratnim zaviranjem obeh encimov želimo učinkoviteje porušiti rast bakterij (elongacijo in delitev) ter zmanjšati tveganje za razvoj odpornosti. Za doseg tega cilja bomo uporabili multidisciplinarni pristop, ki združuje računalniško podprto načrtovanje zdravil, kemijsko sintezo, biokemijske in biofizikalne analize ter mikrobiološko vrednotenje. Projekt se bo začel z računalniško podprto zasnovo novih spojin na podlagi razpoložljivih strukturnih podatkov. Obetavne kandidate bomo sintetizirali z uporabo naprednih in trajnostnih metod organske kemije. Nato bomo te spojine preizkusili v ustreznih testih za oceno njihove sposobnosti vezave in zaviranja ciljnih encimov. Strukturne študije z uporabo rentgenske kristalografije bodo omogočile nadaljnjo optimizacijo zasnov, medtem ko bodo mikrobiološki testi ocenili antibakterijsko učinkovitost, vključno z delovanjem proti odpornim sevom. Mednarodno sodelovanje v okviru projekta združuje strokovno znanje s področij načrtovanja zdravil, medicinske kemije, stereoselektivne biokatalize, encimske biologije, strukturne biologije in mikrobiologije. Pričakovani rezultat projekta je identifikacija novih vodilnih spojin z izrazito antibakterijsko aktivnostjo, novim mehanizmom delovanja in pomembnim potencialom za nadaljnji razvoj zdravil. Projekt bo prispeval k globalnim prizadevanjem za boj proti protimikrobni odpornosti z razvojem inovativnih rešitev za enega ključnih zdravstvenih izzivov sodobnega časa.