

POVZETEK

Uporaba antibiotikov v kliniki je v zadnjih 100 letih bistveno vplivala na moderno medicino. Žal pa so bakterije sposobne razviti mehanizme, ki onemogočajo delovanje antibiotikov, in na ta način povzročijo odpornost, ki postaja vse večji problem v zdravstvu. Eden izmed možnih pristopov v boju proti odpornosti je zaviranje oz. inhibicija delovanja encimov, ki lahko antibiotike inaktivirajo. Pomembna skupina takšnih encimov so β -laktamaze, ki hidrolizirajo β -laktamske antibiotike, kot je npr. penicilin. Naša raziskava se osredotoča na zaviranje metalo- β -laktamaz, pri katerih v katalitičnem procesu hidrolize β -laktamov v aktivnem mestu sodelujejo cinkovi ioni.

Raziskovalni cilj je bil sintetizirati dušikove in žveplove heterociklične spojine, ki bi lahko zavirale aktivnost metalo- β -laktamaz, specifično metaloencima NDM-1 (ang. New Delhi metallo- β -lactamase 1), ki je sposoben hidrolizirati skoraj vse β -laktamske antibiotike, vključno s karbapenemi. Zato smo izbrali tri skupine heterocikličnih spojin: 1,2,4-triazolidin-3-tione, 1,3,4-tiadiazole in pirimidin-2-tione. 1,2,4-Triazolidin-3-tioni in 1,3,4-tiadiazoli so bili sintetizirani v reakcijah ciklizacije tiosemikarbazidov s ketoni, pirimidin-2-tioni pa iz tiosečnine in enamionov. Spojine so bile okarakterizirane s standardnimi fizikalno-kemijskimi tehnikami jedrske magnetne resonančne spektroskopije, masne spektrometrije, infrardeče spektroskopije in elementne analize. Za nekatere spojine smo pridobili tudi monokristale in izvedli rentgensko analizo. Možnosti vezave sintetiziranih spojin na NDM-1 smo preverili *in silico* z metodo molekulskega umeščanja v programu GOLD.

Želeli smo ugotoviti, ali izbrane spojine zavirajo delovanje NDM-1 *in vitro*. Zato smo izrazili NDM-1 in postavili encimski test, s katerim smo določili zaviralno aktivnost izbranih spojin. Z nekaj izbranimi spojinami smo želeli pripraviti tudi kristal kompleksa NDM-1 z vezanim ligandom, zato smo preizkusili številne pogoje kristalizacij, najuspešnejšega optimizirali in pridobili dovolj kakovosten kristal za rentgensko analizo. Ta je pokazala, da sta v odprtini aktivnega mesta najverjetneje dve molekuli spojine **3b** (4-(pirazin-2-il)pirimidin-2-tion) in da je ena od njiju je preko žveplovega atoma vezana na Zn^{2+} v aktivnem mestu.

Ključne besede: protimikrobna odpornost, zaviranje, NDM-1, 1,2,4-triazolidin-3-tion, 1,3,4-tiadiazol, pirimidin-2-tion