



Gibanje MLADI RAZISKOVALCI KOROŠKE

Področje: Kemija

Primerjava kemijskih deskriptorjev protibakterijskih spojin z drugimi zdravilnimi učinkovinami

*Comparison of chemical descriptors
between antibacterials and other active
compounds*

Avtorja: Martina Kordež, Neža Švajger

Mentor: mag. Judita Čas Krneža, univ. dipl. inž. kem.

Somentor: doc. dr. Marko Jukič, mag. farm.

Leto in kraj izdelave: Ravne na Koroškem, 2020

**Šola: Šolski center Ravne na Koroškem, Gimnazija
Ravne, na Gradu 4, 2390 Ravne na Koroškem**

ZAHVALA

Najlepša hvala vsem, ki ste kakorkoli pripomogli, da sva lahko opravili raziskovalno nalogo in ob tem izvedeli veliko koristnega. Posebna zahvala gre najini mentorici mag. Juditi Čas Krneža, ki je pripomogla k temu, da so se najina raziskovanja sploh pričela ter da je usmerjala in vodila najino nalogo. Omogočila nama je tudi stik z najinim somentorjem Markom Jukičem, kateremu se zahvaljujemo za pomoč in predajo znanja ter strokovno razlago vseh potrebnih kemijskih procesov pri raziskovanju.

Kazalo

ZAHVALA.....	2
Kazalo.....	3
Kazalo slik	4
POVZETEK	5
ABSTRACT	6
TEORETIČNI DEL.....	8
HIPOTEZE	9
Bakterije.....	10
Bakterijska rezistenca	14
Načrtovanje zdravilnih učinkovin	17
Problem načrtovanja novih antibiotikov.....	18
Kemijski deskriptorji in kemijski prostor	20
SlogP	20
Labute ASA	21
TPSA.....	21
AMW	22
ExactMW	22
NumLipinskiHBA in NumLipinskiHBD	22
EKSPERIMENTALNI DEL	23
Opis raziskovalnega dela	23
Izračun povprečnih vrednosti deskriptorjev	24
Grafična predstavitev podatkov.....	25
POTRJENE OZIROMA OVRŽENE HIPOTEZE in DISKUSIJA.....	28
ZAKLJUČEK.....	29

Kazalo slik

SLIKA 1: SLIKOVNI PRIKAZ REZISTENČNIH BAKTERIJ	7
SLIKA 2: MIKROSKOPSKE BAKTERIJE.....	10
SLIKA 3: RAZLIČNE OBLIKE BAKTERIJ	11
SLIKA 4: NOTRANJA ZGRADBA BAKTERIJSKE CELICE	12
SLIKA 5: GRAM NEGATIVNE IN GRAM POZITIVNE BAKTERIJE.....	13
SLIKA 6: PRIMER DELOVANJA ANTIBIOTIKOV NA BAKTERIJE.....	15
SLIKA 7: PRIMER ANTIBIOGRAMA.....	16
SLIKA 8: PRIMER "SUPERBUG" BAKTERIJ	18
SLIKA 9: RAČUNANJE SLOG P.....	20
SLIKA 10: VAN DER WAALS POVRŠINA	21
SLIKA 11: RAČUNANJE TPSA	22

POVZETEK

Problem bakterijske rezistence poznamo že zelo dolgo, vendar se je število rezistenčnih bakterij kritično povečalo. Rezistenčne bakterije so bakterije, na katere antibiotiki nimajo vpliva, torej jih ne morejo uničiti ali zaustaviti njihove rasti. Nekatere od teh bakterij so naravno odporne na določene protibakterijske učinkovine, druge pa pridobijo odpornost zaradi genetskih sprememb. Potrebno je poudariti, da človek ne more postati odporen na antibiotike, vendar le bakterije v njem.

Bakterije, ki so odporne na več antibiotikov, povzročajo številne okužbe in probleme, saj so zelo težko ozdravljive, ker nam primanjkuje novih antibiotikov. Te bakterije predstavljajo glavno grožnjo za javno zdravje, sploh zaradi majhnega števila novo odkritih antibiotikov na trgu. Odgovorna uporaba le-teh je ključna za zaježitev širjenja odpornosti.

V raziskovalni nalogi smo preučevali kemijski prostor spojin s protibakterijskim delovanjem in drugih zdravilnih učinkovin in z uporabo orodij za urejanje preglednic ter baz podatkov izluščili splošne značilnosti in primerjali skupke kemijskih spojin med seboj. Med seboj smo primerjali deskriptorje v kemijskem prostoru protibakterijskih ter ostalih učinkovin. Ugotovili smo, da je kemijski prostor drugačen pri večini deskriptorjev in s tem dokazali, da so molekule antibiotikov drugačne kot ostale učinkovine. Ta ugotovitev nam je v veliko pomoč, ko pri iskanju novih antibiotikov sintetiziramo nove spojine.

Za lažje razumevanje delovanja učinkovin smo predstavili še njihove tarče delovanja – bakterije ter zakaj in kako pride do rezistence bakterij, zaradi katere učinkovine ne učinkujejo, kot bi mogle. Predstavili smo glavne značilnosti bakterij in dobili boljši vpogled v to, kako lahko nanje delujejo učinkovine.

Raziskali smo tudi v literaturi navedene probleme razvoja bakterijske rezistence na večino antibakterijskih učinkovin. Ugotovili smo, da smo za razvoj odpornosti krivi večinoma sami, z našim prekomernim uporabljanjem le-teh. S tem smo prišli tudi do pomembnega zaključka, kako pomembna je pravilna oz. predpisana raba antibiotikov. Predstavili smo tudi resnost pomanjkanja novih učinkovin ter posledice, če se reševanja tega problema ne lotimo z vso odgovornostjo.

Ključne besede: bakterija, bakterijska rezistenca, protibakterijske učinkovine, deskriptor, antibiotik.

ABSTRACT

Problem of bacterial resistance has been known for a long time but the number of resistant bacteria has grown immensely. Resistant bacteria are the bacteria which are not influenced by antibiotics in any way meaning that antibiotics cannot destroy or stop their growth. Some bacteria are naturally resistant, others grow their resistance due to genetic modifications. It is important to point out that a human cannot become resistant to antibiotics but only to the bacteria in them.

Bacteria which are resistant to more antibiotics cause a number of infections and problems as they are difficult to cure and we lack new sorts of antibiotics. These bacteria present the main threat for public health especially because of the small number of newly developed antibiotics on sale. Only a responsible intake of antibiotics can be the key factor in containing the outbreak of resistance.

In the research paper we studied chemical area of compounds with antibacterial activity and other active ingredients. Using tools for tables editing and data bases we compared clusters of chemical compounds. We compared descriptors in chemical area of antibacterial and other substances. We found out that chemical area is different within most descriptors and we proved that molecules of antibiotics are different than other substances. This finding can be of a great help when finding new antibiotics, we synthesise new compounds.

To make the understanding more plastic, we presented their targets – bacteria and we explained why and how they become resistant, which substances work and which do not. Main characteristics of bacteria are presented in the paper as well as how substances affect bacteria.

From the literature we studied the problems of development of bacterial resistance to most bacterial substances. We realised that it is mainly we who are to blame for the development of resistance and also who extremely important it is to take antibiotics as prescribed. We presented the seriousness of lack of new substances and consequences in case the solution to the problems is not offered.

Key words: bacterium, bacterial resistance, antibacterial substances, descriptor, antibiotic.

UVOD

Zdravljenje infekcijskih bolezni je v današnjem svetu zelo prisotno in postaja vedno večji problem. Torej kaj sploh so infekcijske bolezni? Infekcijske bolezni so najštevilčnejše bolezni, ki jih povzročajo bodisi bakterije, virusi ali kaki drugi mikroorganizmi in se lahko prenašajo od enega k drugemu bolniku ali zdravemu človeku. Infekcijske bolezni imajo skupne značilnosti, po katerih jih prepoznavamo in sicer so nalezljive, predstavljajo veliko obolevnost in smrtnost ter zahtevajo veliko odsotnosti od dela. Nalezljivost bolezni je različna, razlikuje se od vrste mikroorganizma, ki to bolezen povzroča; tako se tetanus ne prenaša, norice pa so izredno nalezljive. Mikroorganizmi se nahajajo povsod okrog nas in nenehno smo v stiku z njimi. Imamo jih na koži, na sluznicah in predstavljajo našo obrambo telesa, ki je ves čas aktivna. Kajti vsak dan prihaja do vstopa mikroorganizmov v kri. Vendar je od naše splošne odpornosti odvisno ali se bo bolezen tudi razvila ali ne. V zgodovini so bile infekcijske bolezni vzrok za epidemije, kar je pomenilo veliko smrtnih žrtev. Zdravljenje se razlikuje glede na vrsto mikroorganizma. Enega večjih problemov v današnjem svetu predstavlja zdravljenje bakterijskih okužb, za katere smo še pred malo manj kot sto leti (ob odkritju penicilina ter ob razvoju različnih antibiotikov) menili, da jih bomo dokončno odpravili. Sedaj pa se zaradi neodgovorne, nepravilne ter preširoke uporabe le-teh razvija odpornost na vse poznane antibiotike, kar lahko potencialno postavi pod vprašaj vse dosežke moderne medicine, kot so na primer najpreprostejše operacije. Največjo težavo predstavljajo bakterije, ki so odporne na več vrst antibiotikov, saj je le-te vedno težje zdraviti, nekatere so že tako rekoč neozdravljive. Zato je še toliko bolj pomembno, da se zavedamo resnosti situacije ter aktivno iščemo nove načine za zdravljenje ne samo bakterijskih okužb, temveč na splošno vseh infekcijskih bolezni.



<https://hiddendragon.files.wordpress.com/2015/09/jpg120051fa.png>

SLIKA 1: SLIKOVNI PRIKAZ REZISTENČNIH BAKTERIJ

TEORETIČNI DEL

V sodobnih medicinskih smernicah se povečuje uporaba protibakterijskih učinkovin. V današnji krizi lahko iz prve roke začutimo, kako pomemben je razvoj in raziskave novih in različnih načinov zdravljenja proti mikroorganizmom. Zaradi zmanjšane učinkovitosti, predvsem zaradi pojava bakterijske rezistence pa je ključnega pomena razvoj novih antibiotikov. Kljub pomembnosti razvoja novih učinkovin, razvoju ne posvečamo dovolj pozornosti ter sredstev. Znanstveniki predvidevajo, da se protimikrobne učinkovine razlikujejo od ostalih zdravil in ravno te razlike bodo predmet te raziskovalne naloge. V literaturi lahko namreč zasledimo nasprotujoče podatke, ki trdijo, da sta si kemijska prostora spojin s protibakterijskim delovanjem in drugih zdravilnih učinkovin bodisi podobna, ali pa popolnoma različna. Analiza kemijskega prostora protimikrobnih učinkovin in analiza samih kemijskih struktur je pomembna za razumevanje njihovega delovanja in predvsem za pomoč in usmerjanje nadaljnjih raziskav.

V raziskovalni nalogi bomo preučevali kemijski prostor spojin s protibakterijskim delovanjem in drugih zdravilnih učinkovin in z uporabo orodij za urejanje preglednic ter baz podatkov izluščili splošne značilnosti in primerjali skupke kemijskih spojin med seboj. Med seboj bomo primerjali deskriptorje v kemijskem prostoru protibakterijskih ter ostalih učinkovin.

Za lažje razumevanje delovanja učinkovin bomo predstavili še njihove tarče delovanja – bakterije ter zakaj in kako pride do rezistence bakterij, zaradi katere učinkovine ne učinkujejo, kot bi mogle. Predstavili bomo glavne značilnosti bakterij in imeli tako kasneje boljši vpogled v to, kako lahko nanje delujejo učinkovine.

Raziskali bomo tudi v literaturi navedene probleme razvoja bakterijske rezistence na večino antibakterijskih učinkovin. Ugotovili bomo ali smo za razvoj odpornosti krivi večinoma sami, z našim prekomernim uporabljanjem le-teh, ali za tem tiči kakšen drug razlog. S tem bomo prišli tudi do pomembnega zaključka, kako pomembna je pravilna oz. predpisana raba antibiotikov. Predstavili bomo tudi resnost pomanjkanja novih učinkovin ter posledice, če se reševanja tega problema ne lotimo z vso resnostjo.

HIPOTEZE

Po preučevanju teoretičnega dela in na podlagi že znanih dejstev o bakterijah, sva postavili naslednje hipoteze:

- *Kemijska prostora spojin s protibakterijskim delovanjem in drugih zdravilnih učinkovin sta med seboj različna.*
- *Za razvoj odpornosti bakterij na antibiotike smo večinoma krivi sami.*
- *Antibiotiki in ostale zdravilne učinkovine se razlikujejo po izračunanih vrednostih deskriptorjev.*

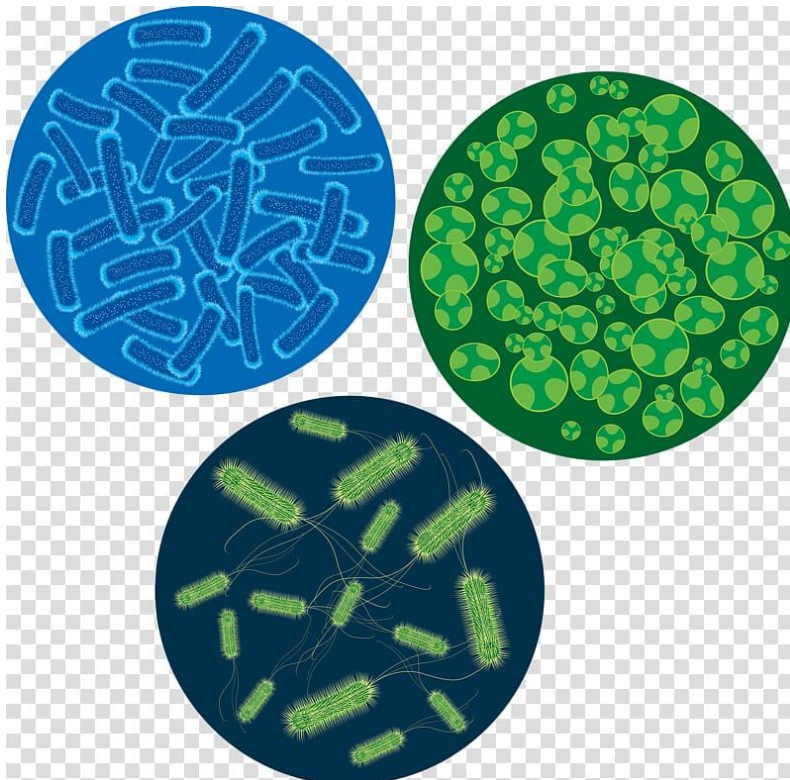
Bakterije

Bakterije so mikroskopski, enocelični organizmi, ki uspevajo v najrazličnejših okoljih. Bakterije so prokarionti; enocelični organizmi, v dolžino pa merijo nekaj mikrometrov. V neugodnih razmerah številne bakterije tvorijo spore.

Marsikje je možno zaslediti članke o tem, da smo bolj bakterije kot ljudje; v nas je namreč 30 % več bakterijskih kot človeških celic. Bakterijske celice so v nas res bolj številčne (jih je kar 39 milijard), vendar so tudi manjše in tako predstavljajo 1-2 % naše telesne teže.

Bakterije med seboj komunicirajo z električnimi signali. Na ta način lahko enocelične bakterije delujejo kot večcelični organizem. Kolonija milijard celic lahko tako med seboj komunicira in skupaj deluje kot »mikrobni možgani«.

Ob besedi bakterija najprej pomislimo na bolezen, ki jo ta povzroča. Večina bakterij je koristnih; v našem telesu imamo toliko koristnih bakterij, da skupaj tehtajo toliko kot naši možgani, torej približno 1,4 kg. Nekatere vrste bakterij potrebujemo, da ohranjajo naše zdravje. Bakterije na naši koži, v naših dihalih ter v našem prebavnem sistemu so prva obramba pred tujimi "napadalci" (patogeni), ki lahko povzročijo okužbe in druge težave. Skrbijo tudi za pravilno delovanje našega imunskega sistema; le-ta ne sme biti preveč občutljiv ali prepočasen. Mora se hitro odzvati na okužbo, če reagira prekomerno in napade telo, je posledica avtoimunska bolezen (na primer revmatoidni artritis, lupus ali MS).



SLIKA 2: MIKROSKOPSKE BAKTERIJE

<https://www.hiclipart.com/free-transparent-background-png-clipart-iadbm>

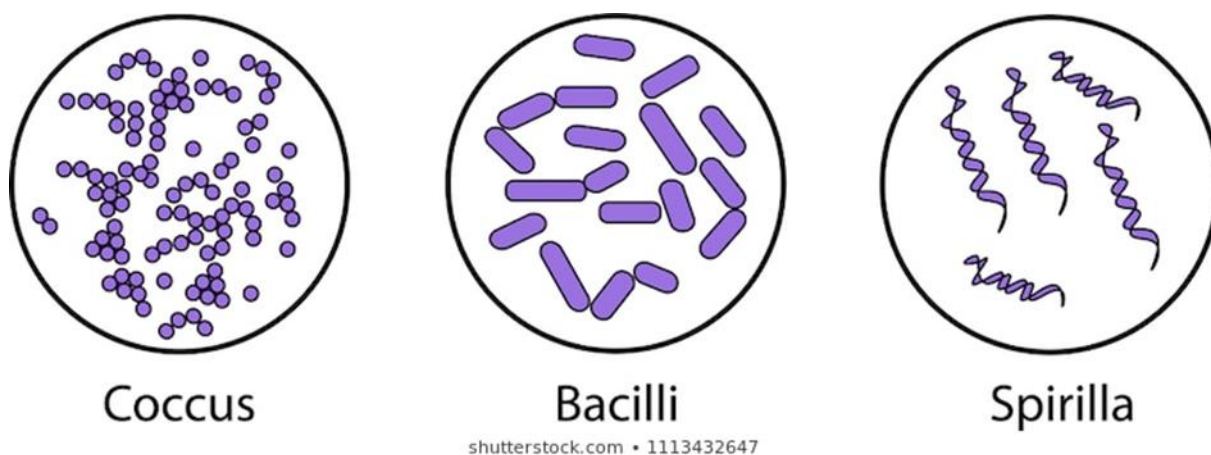
Vsaka oseba ima prilagojeno zbirko bakterij, imenovano mikrobiom. Že ob rojstvu dobimo v telo prve bakterije, potem pa nas naše okolje vsak dan izpostavi novim bakterijam. Nekatere od teh bakterij se naselijo v našem organizmu, predvsem v prebavilih pa tudi povsod, kjer je notranjost telesa v stiku z zunanostjo. Mikrobi so tudi na vsakem centimetru kože, največ jih je pod pazduhami, v dimljah, med nožnimi prsti in v popku.

Nova spoznanja dokazujejo, da lahko nekatere vrste bakterij v telesu povzročijo tudi druge bolezni, kot so rak, diabetes, srčno-žilne bolezni in debelost. Običajno se te bolezni pojavijo le takrat, ko je mikrobiom moten, vendar se slednje lahko pojavi tudi zaradi antibiotikov. Antibiotiki ubijajo vse bakterije, kar pomeni, da se lahko med tarčami antibiotika znajdejo tudi naše prej omenjene koristne bakterije, ki jih potrebujemo za varovanje zdravja. Ko se to zgodi, lahko patogeni nenadzorovano rastejo, saj nimamo več koristnih bakterij, ki bi jih drugače zaustavile ter uničile.

Patogeni lahko sploh niso škodljivi, lahko pa imajo hude posledice. Na primer *Staphylococcus aureus*, ki v normalnih pogojih živi na koži, lahko povzroči tudi zelo zahtevne bolezni, kot sta pljučnica ter sindrom toksičnega šoka. *Porphyromonas gingivalis* lahko povzroči bolezen dlesni, pred kratkim pa je bil povezan z rakom trebušne slinavke.

V neugodnih razmerah številne bakterije tvorijo endospore. To so obstojne celice oz. stadij, ki se razvijejo znotraj aktivne celice. Zgrajene so iz majhne količine citoplazme, molekule DNK in debele celične stene. Endospore lahko mirujejo tisoče let, dokler pogoji niso primerni za kalitev. Le-te omogočajo bakterijam preživetje v ekstremnih pogojih.

Vsaka bakterijska okužba vpliva celostno na imunski sistem. Posledica tega so lahko preproste alergije ali pa zelo zapletene avtoimunske bolezni. Brez pravega ravnovesja bakterij, lahko naše telo nenehno trpi zaradi ponavljajočih se vnetij. Vnetje je alarmni sistem telesa, ki kliče bele krvničke, da pozdravijo rano ali se znebijo vnetja in predstavlja stres za organizem. Kronično vnetje pa lahko telo naredi bolj dovzetno za avtoimunske bolezni in posledično tudi raka.

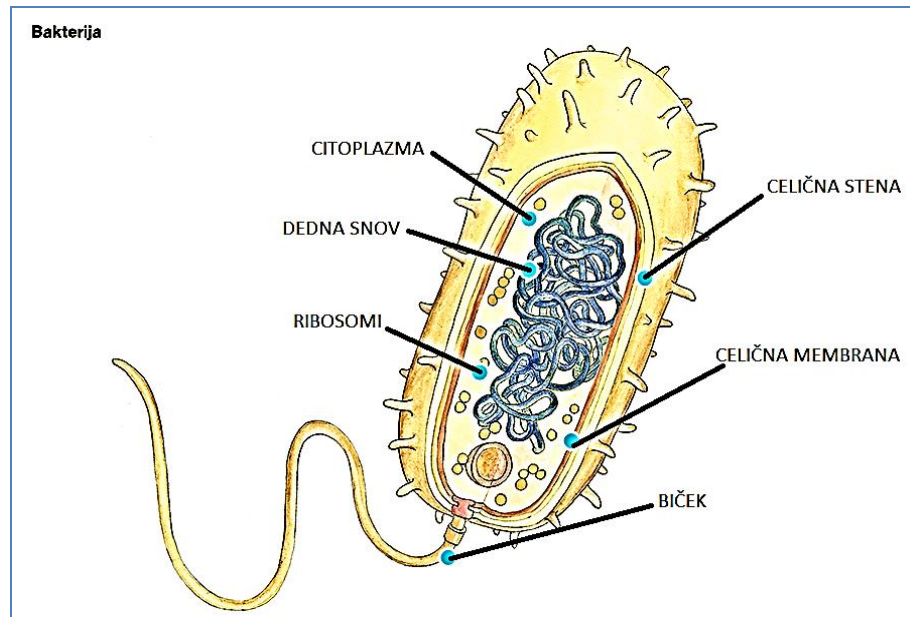


SLIKA 3: RAZLIČNE OBLIKE BAKTERIJ

[HTTPS://IMAGE.SHUTTERSTOCK.COM/IMAGE-VECTOR/MORPHOLOGICAL-BACTERIAL-CELL-CRYSTAL-VIOLET-600W-1113432647.JPG](https://image.shutterstock.com/image-vector/morphological-bacterial-cell-crystal-violet-600w-1113432647.jpg)

Na prvi sliki so koki-kroglaste bakterije, na drugi bacili-paličaste bakterije, na tretji pa spirohete-spiralne bakterije.

Deli vsake bakterijske celice so ribosomi, celična stena iz peptidoglikanov, bakterijski kromosom, selektivno prepustna celična membrana (plazmalema) in citoplazma. DNK bakterij ni razpršena v citoplazmi, temveč je urejena v obliki kroglastega nukleotida, ki ni obdan z jedrno ovojnico.



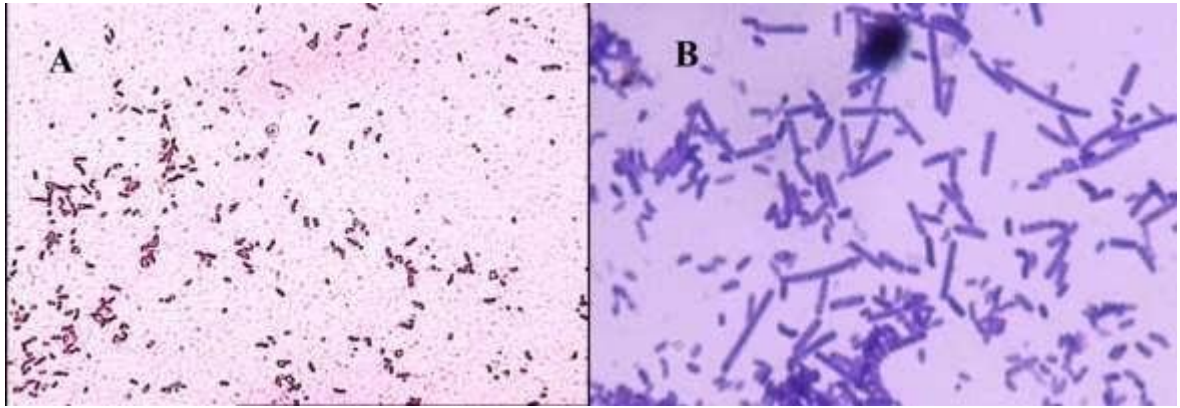
SLIKA 4: NOTRANJA ZGRADBA BAKTERIJSKE CELICE

<http://celica6969.blogspot.com/2018/09/zgradba-celice.html>

Preprosta zgradba, majhnost in enostavna delitev jim omogočajo zelo hitro razmnoževanje, kadar so za to ugodne razmere. Razmnožujejo se lahko na dva načina:

- paspolno(paraseksualno) - med bakterijama se izmenja genetski material in sicer s *konjugacijo* (izmenjava dednega materiala med celicama iste generacije), s *transformacijo* (vnos gole DNA v celico) ali *transdukcijo* (vnos DNA v celico s pomočjo bakteriofaga);
- nespolno (cepitev) - bakterije nastale pri cepitvi so gensko popolnoma enake kot materinska celica.

Bakterije razvrščamo glede na barvanje po Gramu na gram negativne in gram pozitivne. Če se celična stena obarva z anilinskim modrilom, so gram pozitivne, če ne pa gram negativne. Pri skupinah brez celične stene, tega kriterija ne moremo uporabljati.



SLIKA 5: GRAM NEGATIVNE IN GRAM POZITIVNE BAKTERIJE

[HTTPS://WWW.RESEARCHGATE.NET/FIGURE/BACTERIAL-CELL-UNDER-MICROSCOPE-A-GRAM-NEGATIVE-B-GRAM-POSITIVE-BACTERIA-FIG1-335822556](https://www.researchgate.net/figure/BACTERIAL-CELL-UNDER-MICROSCOPE-A-GRAM-NEGATIVE-B-GRAM-POSITIVE-BACTERIA-FIG1-335822556)

Za gram-pozitivne bakterije je značilno modro oz. vijolično obarvanje in debela celična stena iz peptidoglikanov ter ena membrana. Te bakterije so odgovorna za MRSA, akne.

Za gram-negativne bakterije je značilno rdeče obarvanje in tanka celična stena iz peptidoglikanov ter dvojna membrana. Zaradi skoraj neprepustne dvojne membrane so te bolj odporne na protitelesa in antibiotike kot gram-pozitivne.

Bakterijska rezistenca

Odpornost proti antibiotikom se pojavi, ko se bakterija ne odziva na zdravljenje. Na antibiotike ne morejo postati odporni ljudje ali živali, temveč bakterije. Slednje pa potem okužijo ljudi in živali. Antibiotiki, ki se uporabljajo v kmetijstvu, so pogosto enaki ali vsaj podobni tistim, ki se uporabljajo klinično. Uporaba prvih, sploh v obliki pospeševalcev rasti, lahko privede do rezistence pri živalih, s prehrabeno verigo pa se odporne bakterije z živali prenesejo na nas.

Okužbe, ki jih povzročijo te odporne (rezistenčne) bakterije pa je težje zdraviti kot okužbe, ki jih povzročajo neobčutljive bakterije.

Antibiotiki zavirajo rast in propad bakterij ter so neefektivni proti virusom. Zdravljenje ali lajšanje virusnih okužb (npr. prehlad, gripa) z njimi tako le še pripomore k povečanju rezistence. Antibiotike lahko glede na njihov mehanizem delovanja, razdelimo v dva razreda. Poznamo baktericidne antibiotike, ki bakterije ubijejo, in bakteriostatske, ki zavirajo njihovo rast ali razmnoževanje.

Baktericidni antibiotiki ubijejo bakterijo tako, da zavirajo sintezo celične stene (to počnejo določeni penicilini in cefalosporini). Lahko tudi zavirajo sintezo celične membrane ali pa motijo bakterijske encime.

Bakteriostatični antibiotiki omejujejo rast bakterij tako, da zaustavijo proizvodnjo bakterijskih beljakovin, podvajanje DNK ali pa se vmešajo v kak drug vidik bakterijskega celičnega metabolizma.

Drug način kategoriziranja antibiotikov pa je glede na njihov spekter delovanja; antibiotiki z ozkim spektrom so namenjeni specifičnim vrstam bakterij (delujejo le na gram-pozitivne ali pa le na gram-negativne bakterije), medtem ko antibiotiki širokega spektra napadejo širok spekter bakterij (tako gram-pozitivne kot gram-negativne).

Odpornost bakterij proti antibiotikom je namreč ena največjih zdravstvenih težav na svetu, prvič pa je bila zaznana že kmalu po tem, ko je Fleming odkril Penicilin, ob premajhnem ali prekratnem zdravljenju.



SLIKA 6: PRIMER DELOVANJA ANTIBIOTIKOV NA BAKTERIJE

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/20/Antibiotic_sensitivity_and_resistance.JPG

Na sliki je testiran antibiotik *cefepime* (CPM) s testno bakterijo *Escherichia coli*. Največja učinkovitost antibiotika je tam, kjer je cona inhibicije največja (pri skrajno zgornjem in spodnjem testiranem antibiotiku). Pri antibiotikih, okoli katerih so se naredili prstani, je prišlo do napake pri poskusu zaradi mešanja bakterij.

Za rezistenčne oz. na antibiotik manj občutljive bakterije je značilno, da se razmnožujejo tudi ob prisotnosti protimikrobnega zdravila, zato je za doseg rezultata potrebna večja količina zdravila ali pa uporaba povsem drugega. Glavni pristop zdravljenja je tako osredotočen na spreminjanje že obstoječih antibiotikov za boj proti nastajajočimi in ponavljajočimi patogeni.

Učinkovitost antibiotikov ugotavljamo z antibiogrami. Na območju, kjer deluje antibiotik, bakterij ni, to pa se imenuje cona inhibicije. Večja kot je učinkovitost antibiotika, večja je cona inhibicije.

Annual Antimicrobial Susceptibility Report for 201X. (Data analysis based on first isolate per patient per year.)

	Number of Isolates Tested	Percent Susceptible																	Urine						
		Penicillin	Ceftriaxone (Susceptible)	Oxacillin	Erythromycin	Clindamycin	Vancomycin	TMP/SMZ	Ampicillin	Ampicillin/Subactam	Cefazolin	Cefepime	Ceftriaxone	Gentamicin	Gentamicin (High dose)	Tobramycin	Levofloxacin	Ciprofloxacin	Aztreonam	Imipenem	Piperacillin/Tazobactam	Amikacin	Nitrofurantoin	Amoxicillin/Clav. Acid	
Gram positive	<i>S. aureus</i> —oxacillin resistant	1149/ 1926 (59%)		0	5	66	100	98																99	
	<i>S. aureus</i> —oxacillin sensitive	777/ 1926 (41%)		100	60	85	100	99																99	
	Coagulase negative staph (CNS)	192		31	22	47	100	64																99	
	<i>Enterococcus faecium</i>	29					28	14						100										54	
	<i>Enterococcus faecalis</i>	95					79	93						47										100	
Gram negative	<i>Enterobacter</i> spp.—nonurine	150						91	35		95	81	95		87		82	77		81					
	<i>Enterobacter</i> spp.—urine	197						82			96	83	95				79							71	
	<i>Klebsiella</i> spp.—nonurine	193						88	63	72	95	84	98		96		90	83		85	100				
	<i>Klebsiella</i> spp.—urine	682						89		78	96	94	98				91							85	89
	<i>Escherichia coli</i> —nonurine	301						83	54	58	87	99	95	93	94		81	96		98	100				
	<i>Escherichia coli</i> —urine	3359						83	60		94	100	99	95				88						98	87

//// //

SLIKA 7: PRIMER ANTIBIOGRAMA

https://www.researchgate.net/figure/3-Example-of-an-Antibiogram_tbl5_253645284

Rezistenca se lahko pojavi kot rezultat naravne selekcije. Z neodgovorno rabo antibiotikov se poveča število odpornih alelov v bakteriji. Ta razvije odporne gene, ki se lahko prenašajo naprej ne le na naslednje generacije, temveč tudi med osebki iste generacije (bočni ali horizontalni prenos), zato se lahko odpornost proti antibiotikom v bakterijskem sevu uveljavlja zelo hitro. K množični odpornosti bakterij na antibiotike nato pripomore zelo hitro razmnoževanje. Skozi čas lahko te postanejo odporne na več antibiotikov hkrati. Ravno zato je pomembno, da opravimo celotno predpisano zdravljenje, četudi se nam zdi, da smo zdravi že prej.

Beseda »superbugs« označuje mikrobo z višjo stopnjo povzročanja obolelosti in umrljivosti, povečane zaradi več mutacij, katerih posledica je odpornost na več antibiotikov. Superbugs oz. ESKAPE so še posebej problematične, saj povzročajo bolezni, ki smo jih včasih z lahkoto kontrolirali, a sedaj so odporne na večino antibiotikov. Tako je nastalo veliko problemov pri zdravljenju tuberkuloze, saj je ta bolezen odporna na vse prej učinkovite načine zdravljenja.

Odpornost proti antibiotikom vodi do višjih stroškov v zdravstvu, podaljšanega bivanja v bolnišnicah in večje umrljivosti.

Načrtovanje zdravilnih učinkovin

Načrtovanje zdravilnih učinkovin je zelo dolgotrajen in zapleten proces. Načrtovanje zdravil, ki ga pogosto imenujemo racionalno načrtovanje zdravil ali preprosto racionalno načrtovanje, je izumiteljski postopek iskanja novih zdravil, ki temelji na poznavanju biološke tarče. Zdravilo je najpogosteje organska majhna molekula, ki aktivira ali zavira delovanje biomolekule, kot je protein, kar posledično prinese terapevtsko korist za pacienta. V najosnovnejšem pomenu oblikovanje zdravil vključuje oblikovanje molekul, ki se dopolnjujejo po obliki in se napolnijo do biomolekularne tarče, s katero sodelujejo in se bodo torej nanjo vezale.

Oblikovanje zdravil se pogosto, vendar ne nujno, opira na tehnike računalniškega modeliranja. Takšno modeliranje včasih imenujemo računalniško podprto oblikovanje zdravil. Oblikovanje zdravil, ki temelji na poznavanju tridimenzionalne strukture biomolekularne tarče, je znano kot strukturirana zasnova zdravil na podlagi struktur. Poleg majhnih molekul so biofarmaceutiki, vključno s peptidi in zlasti terapevtska protitelesa, vse bolj pomemben razred zdravil in računskih metod za izboljšanje selektivnosti in stabilnosti teh terapevtskih izdelkov na osnovi beljakovin.

"Oblikovanje zdravil" je do neke mere napačno. Natančnejši izraz je ligandna zasnova oziroma zasnova molekule, ki se bo tesno vezala na svoj cilj. Čeprav so tehnike oblikovanja za napovedovanje vezivne afinitete dokaj uspešne, obstajajo številne druge lastnosti, kot so biološka uporabnost, presnovni razpolovni čas, neželeni učinki..., ki jih je treba najprej optimizirati, preden ligand lahko postane varno in učinkovito zdravilo. Te druge značilnosti je pogosto težko predvideti z racionalnimi tehnikami oblikovanja. V procesu oblikovanja zdravil posvečamo več pozornosti izbiri zdravil, katerih fizikalno-kemijske lastnosti naj bi prinesle manj zapletov med razvojem in tako prej privedle do odobrenega, tržnega zdravila. Vse pogosteje se pri zgodnjem odkrivanju zdravil uporabljajo in vitro poskusi (to so poskusi, ki potekajo v nadzorovanem okolju zunaj živega organizma), dopolnjeni z računskimi metodami za izbiro spojin z ugodnejšimi lastnostmi ADME (absorpcija, porazdelitev, metabolizem in izločanje) in toksikološkimi profili.

Spojine načrtujemo racionalno na osnovi znane strukture liganda, ki je lahko molekula ali ion, ki je vezan običajno na kovinski atom. Snovi z zdravilnim učinkom so običajno male organske molekule, ki bodisi aktivirajo bodisi zavrejo določeno biološko molekulo, imenovano biološka tarča, kar nato izzove terapevtski učinek pri bolniku. Pri racionalnem načrtovanju učinkovin gre za iskanje ustrezne male molekule, ki se po obliki in glede na električni naboj prilega biološki tarči in se nanjo veže.

Obstajata dve osnovni vrsti racionalnega načrtovanja zdravil in sicer: načrtovanje na osnovi ligandov ter načrtovanje na osnovi strukture tarče.

Problem načrtovanja novih antibiotikov

Antibiotiki so, kot nam pove že ime samo, protibakterijska učinkovina, ki zavira rast in povzroča propad bakterij.

Antibakterična zdravila so izboljšala našo sposobnost zatiranja bakterij, vsesplošna dostopnost antibiotikov je privedla do drastičnega zmanjšanja obolelih ter posledično se je tudi drastično zmanjšala umrljivost. Na delovanju antibiotikov temelji celotna moderna medicina. Kljub tako pomembni vlogi pri našem zdravju, so antibiotiki premalo cenjeni, v pol stoletja so mikroorganizmi razvili odpornost na skoraj vse antibiotike, za kar smo v veliki meri krivi sami.

Bakterije odporne na več antibiotikov sedaj niso nič več nenavadnega, kar je še posebej zaskrbljujoče pri gram-negativnih bakterijah, za katere je bilo že pred razvojem odpornosti, zdravljenje zelo omejeno. Bakterije odporne na več antibiotikov imenujemo »superbugs«.



SLIKA 8: PRIMER "SUPERBUG" BAKTERIJ

<https://weather.com/health/news/2019-11-14-antibiotic-resistant-superbug-deaths-infections>

Čeprav so nekatera terapevtska sredstva zasnovana za povečanje koncentracije ključnih bioloških molekul, ki so delno izčrpane, je glavni cilj večine farmacevtske kemije ustvarjanje novih spojin, ki lahko modulirajo bolezenske procese. Najbolj cenjene so relativno majhne molekule, katere lastnosti jim omogočajo medsebojno delovanje in ne motijo delovanje danih bioloških molekul. Enako pomembno pa je, da te spojine ne delujejo z drugimi molekulami in ustvarjajo potencialno škodljive stranske učinke.

Ker ni učinkovite platforme za odkrivanje antibiotikov, je naraščanje in širjenje odpornih patogenov brez nadzora. Povečanje kroničnih bolezni, ki so lahko tudi stranski učinek medicinskega posredovanja, predstavlja dodatni izziv, saj so te bolezni pogosto neozdravljive zaradi prisotnosti na antibiotike preobčutljivih mikroorganizmov.

Od osemdesetih let prejšnjega stoletja ni bilo odkritih novih razredov antibiotikov. Razred določa skupino antibiotikov, ki imajo določen način delovanja, na primer z ubijanjem bakterij ali z zaustavitvijo njihovega razmnoževanja, in so učinkoviti proti določenim vrstam okužb.

Antibiotiki, ki so jih na trg pripeljali v zadnjih treh desetletjih, so različna zdravila, ki so jih odkrili že prej.

Odkrivanje in razvoj resnično novih antibiotikov je zahtevno: znanost je zapletena, proces raziskav in razvoja pa dolgotrajen in drag ter pogosto neuspešen.

Razvoj novega antibiotika lahko traja 10-15 let in stane več kot milijardo dolarjev. Postopek odkritja se začne z osnovnimi raziskavami za identifikacijo organizmov, ki proizvajajo antibiotične snovi (včasih na presenetljivih mestih, kot so mravlje ali znotraj človeškega nosu). Testirano je na tisoče različnih možnosti, kar lahko traja leta. Čeprav je težko najti snovi, ki ubijajo bakterije, je veliko težje odkriti in razviti snovi, ki niso strupene tudi za ljudi.

Znanstveniki proučujejo različne kemikalije, kombinacije kemikalij in načine oslavitve bakterij. Nekatere učinkovine bakterije oslabijo tako, da napadejo celično steno, druge motijo delovanje bakterijske celice ali njeno presnovo.

Izbrani kandidati, ki jih najdejo v predkliničnem razvoju, preidejo v klinična testiranja, kjer se nova zdravila testirajo, da se preveri, ali so pri ljudeh varna in učinkovita. Klinična testiranja, ki običajno potekajo v treh fazah, so še dražja in kompleksnejša. Zahtevajo vire, infrastrukturo in strokovno znanje, ki jih lahko zagotovijo le velike farmacevtske družbe.

Ključnega pomena za načrtovanje novih protibakterijskih učinkovin (antibiotikov) je poznavanje bakterijskih mehanizmov za razvoj odpornosti. Preprosto je najti kemikalije, ki ubijejo bakterijo, težje pa je najti kemikalije, ki hkrati ne škodijo človeku.

Ko je kandidat najden, ga je treba preizkusiti na znanih nalezljivih bakterijah. Če bodo rezultati obetavni, se bo preizkusila morebitna strupenost za ljudi. Šele po tem se lahko začnejo leta kliničnih preskušanj.

Od odkritja do zdravila tako skupno traja približno od 10 do 20 let, pri čimer veliko časa vzame postopek odobritve antibiotika pri državnem regulatorju za zdravila.

Znanstveniki veliko težje odkrijejo učinkovine, ki bi delovale na gram-negativne bakterije.

Večina ljudi za ne nastanek novih antibiotikov krivi ekonomijo, vendar temu ni tako. V tako imenovani zlati dobi antibiotikov se je okolje odkrivanja in razvoja precej razlikovalo današnjemu, saj so vsi antibiotiki delovali izjemno dobro, ker je bila odpornost nizka in zdravniki so imeli dostop do veliko več različnih učinkujočih antibiotikov. Zato njihovo raziskovanje ni težilo k odkrivanju novih vrst antibiotikov, temveč bolj k sami izboljšavi že odkritih antibiotikov. Osredotočali so se k izboljšanju farmakologije za doseganje manj pogostih odmerkov, npr. da jemljemo antibiotik samo enkrat na dan.

Kemijski deskriptorji in kemijski prostor

Kemijski deskriptorji so vrednosti, ki jih izračunamo na podlagi različnih informacij o strukturah spojin. Predstavljajo specifične informacije o učinkovini, ki jo preučujemo in jo na podlagi le teh primerjamo z ostalimi učinkovinami.

Protibakterijske in ostale učinkovine smo primerjali na podlagi naslednjih deskriptorjev:

SlogP

Porazdelitveni koeficient, skrajšano P, prikazuje razmerje koncentracij med dvema topiloma in primerja njuno topnost. Nanaša se na razmerje izključno neioniziranih vrst spojine (spojine brez naboja). Logaritem razmerja pa je logP. Najpogosteje je eno od topil voda, drugo pa ni voda, ker je hidrofobno, zato porazdelitveni koeficient meri kako hidrofilna (vodoljubna) ali hidrofobna (se boji vode) je kemična spojina. V primeru, da je eno od topil voda, drugo pa nepolaro topilo, je logP merilo lipofilnosti ali hidrofobnosti.

$$\log P_{\text{oct/wat}} = \log \left(\frac{[\text{solute}]_{\text{octanol}}^{\text{un-ionized}}}{[\text{solute}]_{\text{water}}^{\text{un-ionized}}} \right).$$

SLIKA 9: RAČUNANJE SLOG P

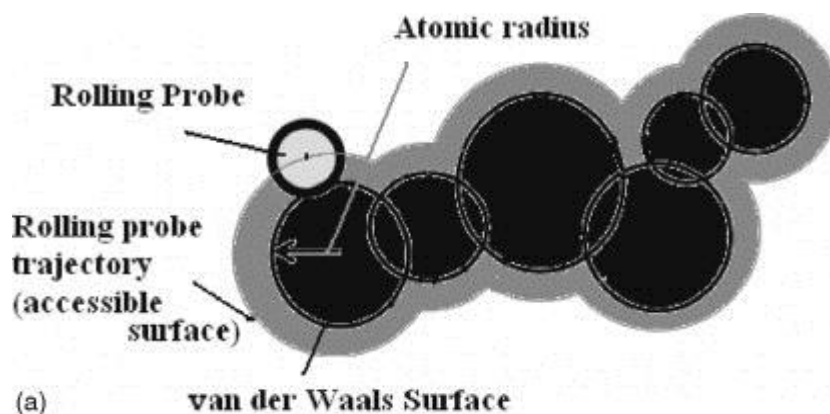
<https://research-repository.st-andrews.ac.uk/bitstream/handle/10023/6096/c5cp00288e.pdf;jsessionid=6E448414A922AAC47CB3DAD1CC1CE87D?sequence=1>

Primer sistema za vodo in oktanol; v števcu se nahaja lipofilna (oktanol), v imenovalcu pa hidrofilna spojina (voda).

Labute ASA

Kratice ASA pomenijo accessible surface area; predstavljajo površino izpostavljeno topilom. Koncept ASA izhaja iz opažanja, da so nekateri deli zloženega proteina neprepustni za vodo, medtem ko so drugi zelo izpostavljeni.

Za izračun ASA molekule so potrebni tridimenzionalni podatki in uporaba algoritma kotalne kroglice. Enota ASA je običajno opisano v enotah kvadratnih Ångstromov (standardna merska enota v molekularni biologiji) in se opredeljuje kot žarišče središča molekule topila. Kroglica se kotali po van der Waalovi površini proteina kot je prikazano na spodnji sliki.



SLIKA 10: VAN DER WAALS POVRŠINA

<https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/van-der-waals-surface>

Na sliki črni krogi prikazujejo van der Waals površino atomskega seva/atoma. Dostopna površina (ASA) je obarvana sivo in je ustvarjena s sledenjem centra »raziskovalne« sferice (kroglice), ki je na sliki bele barve.

TPSA

TPSA (topological polar surface area) nam pove koliko površine molekule je polarne.

Molekularna polarna površina (PSA) je površina, ki pripada atomom, je deskriptor, za katerega se je pokazalo, da dobro kolerira s pasivnim molekularnim transportom skozi membrane in na podlagi tega omogoča napovedovanje transportnih lastnosti zdravil. Vendar je izračun površine PSA precej zamuden, saj je treba poleg izračuna samega ustvariti še razumno 3D molekulsko geometrijo.

Nov način za izračun PSA temelji na seštevanju tabeliranih polarnih delcev. Metoda je imenovana topološki PSA (TPSA), zagotavlja rezultate enake 3D-PSA, izračunane 2-3 krat hitreje.

Polarna površina se med drugim uporablja kot pokazatelj za razlikovanje slabo absorbiranih zdravil v zgodnji fazi postopka odkrivanja drog.

TPSA je torej vsota površin atomov, ki so dostopne topilom, pri čemer je absolutna vrednost delnih nabojev večja ali enaka 0,2.

$$TPSA = \sum_a SA_a \quad \forall a : |q_a| \geq 0.2$$

SLIKA 11: RAČUNANJE TPSA

AMW

AMW (the average molecular weight) je povprečna molekulska teža, kar je zastarelo poimenovanje za molekulsko maso (okrajšano M). Je fizikalna količina, ki pove, kolikšna je masa ene molekule in je enaka seštevku atomskih mas vseh atomov v določeni molekuli.

Povprečno molekulsko maso dobimo s seštevkom

$$AMW = \sum W_i M_i$$

M_i – molekulska masa

ExactMW

Natančna molekulska teža

NumLipinskiHBA in NumLipinskiHBD

Pravilo Lipinskega oziroma pravilo petic je zbir pravil, ki jih je leta 1997 objavil Christopher A. Lipinski. Gre za pravila, ki omogočajo na podlagi fizikalnih in kemijskih lastnosti neke učinkovine napovedovanje njene biološke razpoložljivosti po peroralni aplikaciji. Pravilo Lipinskega imenujemo tudi pravilo petic, ker se število 5 pogosto pojavlja kot mejna vrednost pri kvantifikaciji lastnosti učinkovine.

HBA – Hydrogen bond acceptor (prejemnik vodikove vezi)

HBD – Hydrogen bond donor (donor vodikove vezi)

Na podlagi pravila Lipinskega lahko imajo deskriptorji največ 10 prejemnikov vodika (HBA) pri tvorbi vodikove vezi (v molekuli dušik ali kisik), največ 5 donorjev vodikove vezi (-OH in -NH skupine), molekulska masa pod 500 in logP pod 5.

EKSPERIMENTALNI DEL

Opis raziskovalnega dela

Kemijski prostor, ki vključuje vse možne majhne organske molekule, vključno s tistimi, ki so prisotne v bioloških sistemih, je ogromen. Pravzaprav je tako obsežen, da je bil doslej raziskan le majhen delček. Kljub temu so raziskave v zvezi z njim močno izboljšale naše razumevanje delovanja bakterij in privedle do razvoja številnih današnjih zdravil. Z odkrivanjem novih bioaktivnih molekul je omogočeno globlje razumevanje narave kemijskega prostora. Raziskovanje in primerjava deskriptorjev drugih učinkovin in antibiotikov ter identifikacija razlik, je edini način, kako lahko pomagamo načrtovati nove učinkovine.

Podatke o spojinah smo združili iz knjižnice učinkov Drugbank. Podatke smo uredili in z uporabo kemijsko-informacijskih orodij izračunali osnovne kemijske deskriptorje, ki smo jih nato uvozili v orodja za urejane razpredelnic oziroma orodja za urejanje baz podatkov ter analizirali splošne značilnosti posameznih skupkov spojin.

Zaradi boljše preglednosti, smo primerjali čim večje število podatkov, da smo dobili optimalne rezultate, pri vsakem deskriptorju smo izračunali statistične vrednosti; in sicer izračunali smo povprečne vrednosti, standardne deviacije, maksimume in minimume. Popisali smo razporeditev posameznih deskriptorjev v pripravljenih bazah podatkov v kemijskem prostoru protibakterijskih, kot tudi ostalih učinkovin.

V programu za urejanje preglednic MS Excel smo primerjali izračunane podatke protibakterijskih učinkovin in ostalih učinkovin. Uredili smo množice podatkov pri posameznih deskriptorjih učinkovin. Za vsak deskriptor smo naredili graf za protibakterijske in za ostale učinkovine. Deskriptorje smo med seboj primerjali. Pri tem smo uporabljali vstavni črtni oziroma ploščinski grafikon.

Na podlagi primerjanih podatkov smo prišli do poglobljenih razlik in značilnosti med protibakterijskimi in ostalimi učinkovinami. Te smo nato še vsako posebej pisno predstavili in opredelili.

REZULTATI

Izračun povprečnih vrednosti deskriptorjev

Tabela :Primerjava vrednosti deskriptorjev protibakterijskih in ostalih učinkovin

POVPREČNA VREDNOST (M - manjše;V - večje)

DESKRIPTORJI	PROTIBAKT. UČINKOVINE	OSTALE UČINKOVINE
SlogP	M (0,33)	V (2,35)
LabuteASA	V (187,6)	M (146,21)
TPSA	V (154,4)	M (78,78)
AMW	V (465,9)	M (350,57)
ExactMW	V (465,5)	M (350,19)
NumLipinskiHBA	V (10,36)	M (5,56)
NumLipinskiHBD	V (4,58)	M (2,07)
NumRotatableBonds	V (6,12)	M (5,37)
NumHBD	V (3,78)	M (1,79)
NumHBA	V (8,67)	M (4,62)
NumHeteroAtoms	V (11,59)	M (6,35)
NumHeavyAtoms	V (31,94)	M (24,31)
NumAtoms	V (58,05)	M (47,36)
NumRings	V (3,40)	M (2,66)
NumAromaticRings	M (1,36)	V (1,51)
NumSaturatedRings	V (1,41)	M (0,77)
FractionCSP3	V (0,46)	M (0,44)

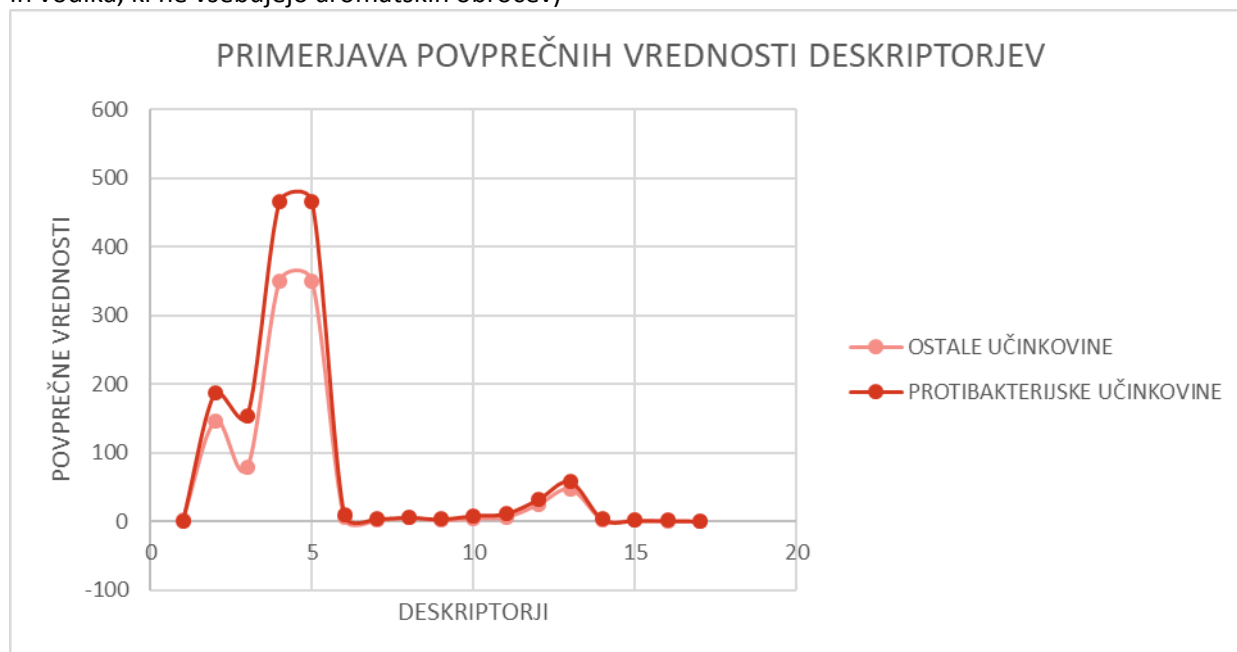
Iz grafov je razvidno, da so vse vrednosti protibakterijski učinkovin zastopane v višjem številu razen SlogP, ki nam pove, kako se spojina porazdeli med vodo in oljem, prav tako imajo protibakterijske učinkovine manjše število aromatičnih obročev, imajo pa zato večje število različnih atomov, posledično večje molske mase, precej večja vrednost TPSA

protibakterijske učinkovine v primerjavi z drugo učinkovino kaže, da prva dobro transportira skozi membrano, kar kaže na velik efekt oz. učinek le-te. Večja vrednost ASA kaže tudi na večjo aktivno površino protibakterijskih učinkovin in posledično večjo učinkovitost v primerjavi z drugimi.

Grafična predstavitev podatkov

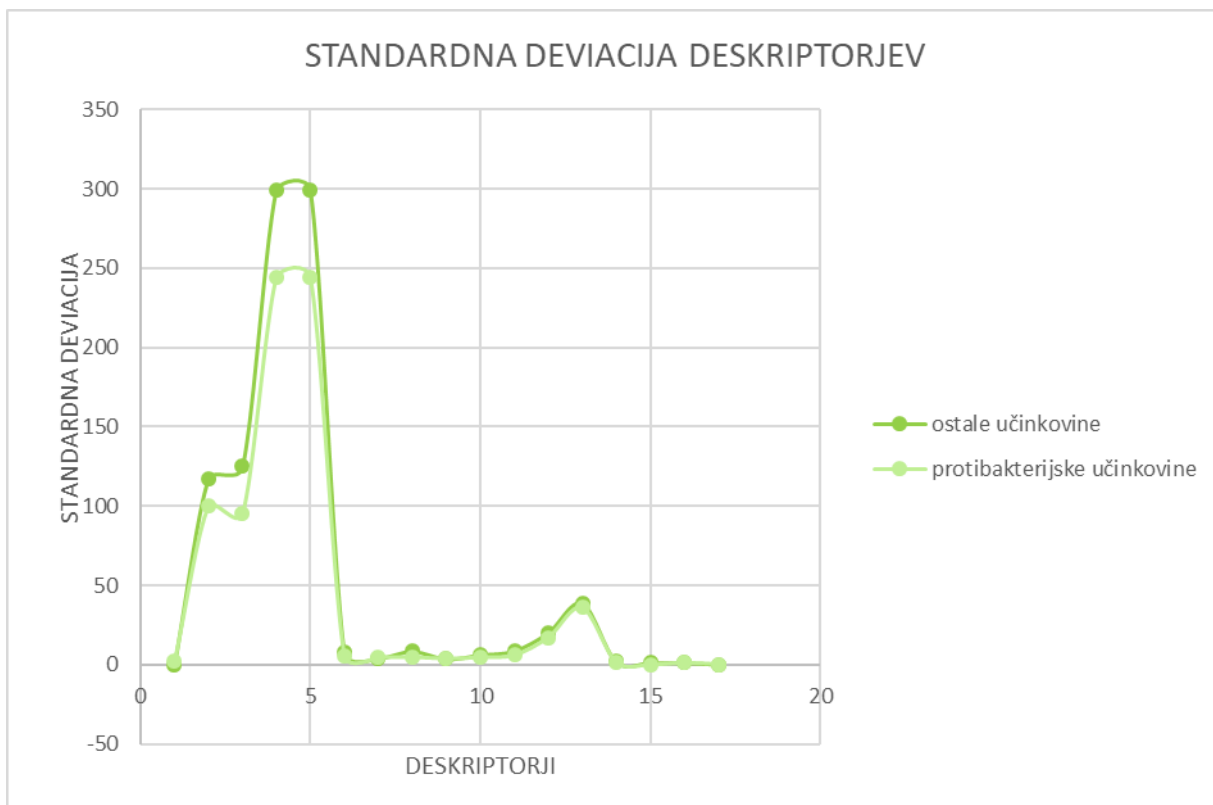
Legenda abcisne osi:

1. SlogP- kako se spojina porazdeli med vodo in oljem
2. LabuteASA - je površina dostopna topilom
3. TPSA - koliko površine je polarne
4. AMW - povprečna molska masa
5. ExactMW- natančna molska masa
6. NumLipinskiHBA - število lipidnih prejetih vodikovih vezi
7. NumLipinskiHBD - število lipidnih oddanih vodikovih vezi
8. NumRotatableBonds - število vrtljivih vezi (vsaka posamezna vez, ki ni v obroču ali vezana na težek-vodikov-atom)
9. NumHBD - število oddanih vodikovih vezi
10. NumHBA - število prejetih vodikovih vezi
11. NumHeteroAtoms - število hetero atomov (atomi, ki niso vodik ali ogljik)
12. NumHeavyAtoms - število težkih atomov (atomi, ki niso vodik)
13. NumAtoms - število atomov
14. NumRings - število obročev
15. NumAromaticRings - število aromatskih obročev (vsebuje fenilni radikal c6h5)
16. NumSaturatedRings - število nasičenih obročev (obroči imajo samo enojno vez)
17. Fractioncsp3 - koliko molekule je alifatske (alifatske spojine so organske spojine ogljika in vodika, ki ne vsebujejo aromatskih obročev)



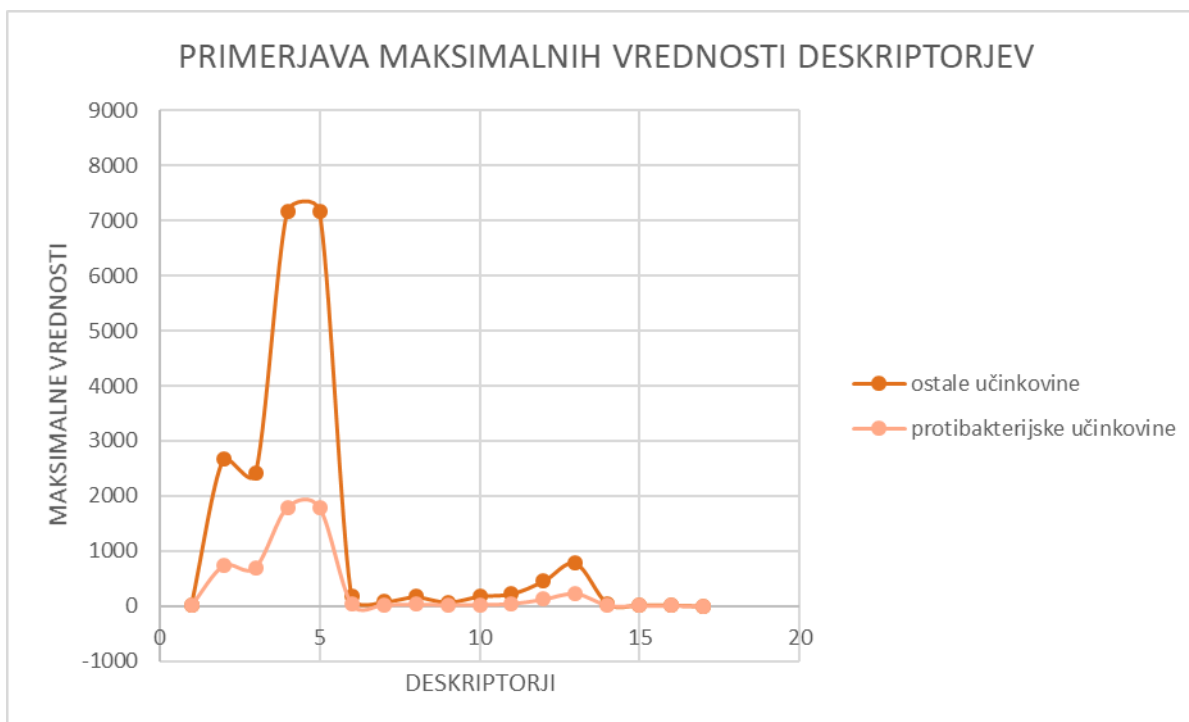
Graf 1: Primerjava povprečnih vrednosti deskriptorjev

Povprečne vrednosti protibakterijskih učinkovin in ostalih učinkovin so približno enake, večja razlika samo pri SlogP, NumLipinskiHBD ter NumHBD.



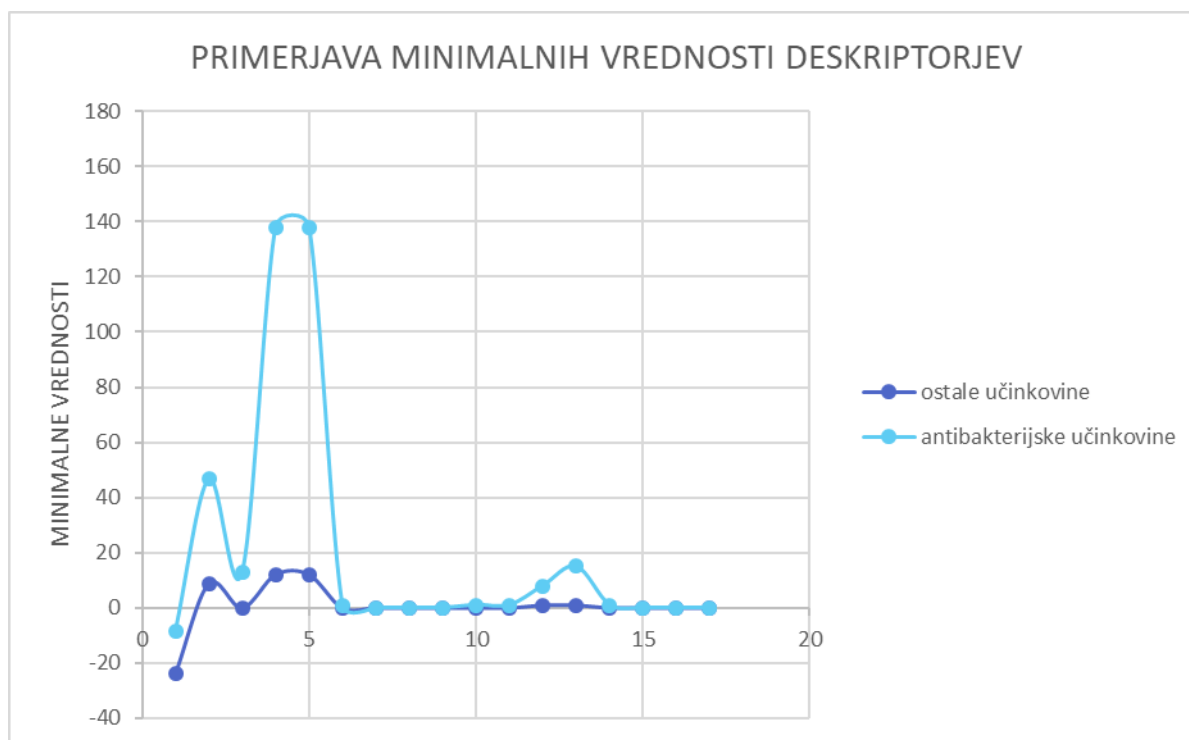
Graf 2: Standardna deviacija deskriptorjev

Odkloni (standardna deviacija) protibakterijskih in ostalih učinkovin dokaj podobni. Odkloni so pri protibakterijskih učinkovinah manjši, z izjemo SlogP, NumLipinskiHBD ter NumHBD.



Graf 3: Primerjava maksimalnih vrednosti deskriptorjev

Maksimalna vrednost je pri protibakterijskih učinkovinah povsod manjša kot pri ostalih razen pri FractionCSP3, kjer sta vrednosti enaki.



Graf 4: Primerjava minimalnih vrednosti deskriptorjev

Za večino deskriptorjev so minimalne vrednosti višje pri protibakterijskih učinkovinah kot ostalih, le pri deskriptorjih, ki imajo vrednost enako nič, so minimalne vrednosti enake.

POTRJENE OZIROMA OVRŽENE HIPOTEZE in DISKUSIJA

- **HIPOTEZA 1:** *Kemijska prostora spojin s protibakterijskim delovanjem in drugih zdravilnih učinkovin sta med seboj različna.*

Iz danih rezultatov lahko najino prvo hipotezo **POTRDIVA**. Kemijska prostora s protibakterijskim delovanjem in drugih zdravilnih učinkovin sta si različna. Razlikujeta se tako v povprečnih vrednostih kot standardni deviaciji deskriptorjev, največja pa je razlika med njima pri maksimalnih in minimalnih vrednostih deskriptorjev.

- **HIPOTEZA 2:** *Za razvoj odpornosti bakterij na antibiotike smo večinoma krivi sami.*

Najino drugo hipotezo lahko **POTRDIVA**, saj bi bakterije, tudi če bi mi ravnali v skladu s pravili pri jemanju antibiotikov, razvile odpornost, ker je cilj vsakega mikroorganizma njihovo preživetje. Torej bi sčasoma bakterije kljub temu razvile mehanizme, ki bi jim pomagali preživeti. Vendar je človek s svojim nepremišljenim ravnanjem in jemanjem antibiotikov tudi takrat, ko to ni potrebno oz. ko gre za virusna obolenja, ko vemo da antibiotiki ne pomagajo ter nepravilnim oziroma prehitrim prenehanjem jemanja antibiotikov, znatno pospešil razvoj rezistenčnih bakterij ter s tem posledično tudi razvoj »superbugs« bakterij.

- **HIPOTEZA 3:** *Antibiotiki in ostale zdravilne učinkovine se razlikujejo po izračunanih deskriptorjih.*

Tudi tretjo hipotezo lahko **POTRDIVA**, saj grafi 1,2,3 in 4, str. 25 - 27, posebej zadnja dva zelo dobro pokažeta razliko v izračunanih deskriptorjih, predvsem je razlika velika pri minimalnih in maksimalnih vrednostih. Analizirani učinkovini se razlikujeta v aktivni površini, molski masi, številu atomov, številu obročev... Na tak način lahko sklepamo, da se protibakterijske učinkovine resnično razlikujejo od drugih zdravilnih učinkovin in da je naš postopek iskanja protibakterijskih učinkovin na tak način ustrezen.

ZAKLJUČEK

Rezistentne bakterije so pri zdravljenju infekcij oz. bakterijskih bolezni vedno večji problem, saj so zaradi njih že lažje oblike bolezni vedno težje ozdravljive. Zato je ključnega pomena, da še naprej aktivno raziskujemo in iščemo nove oblike protibakterijskih učinkovin.

Predvidevava tudi, da bo v bodoče zaradi onesnaženosti, tehnološkega razvoja in tudi našega načina življenja tovrstnih bolezni vedno več in zato bo zaradi možnosti rezistence potrebno odkrivati vedno nove in nove protibakterijske učinkovine.

V prihodnosti moramo za uspešno borbo uporabiti več različnih pristopov. Potreben bo razvoj novih učinkovin, bolj preiščena raba antibiotikov v zdravstvu in živinoreji, saj pogosto antibiotiki, ki so jih zaužile živali, pridejo s hrano posledično v našo telo. Da pa se bomo vsem tem ciljem približali, je ključno, da aktivno ozaveščamo širšo javnost o tej problematiki ter že od malega učimo, kako pomembna je pravilna uporaba antibiotikov.

Z raziskovalno nalogo sva dokazali, da je kemijski prostor protibakterijskih učinkovin v večini deskriptorjev različen v primerjavi z drugimi zdravilnimi učinkovinami. Ugotovili sva, da je takšen postopek ustrezen za ločevanje med učinkovinami s protibakterijskim delovanjem in tistimi, ki teh lastnosti nimajo. Antibiotiki so posebna skupina učinkovin in jih moramo kot take tudi kemijsko obravnavati. Ko sintetiziramo nove spojine, ki bodo v bodoče lahko služile kot antibiotiki, lahko načrtujemo sinteze protibakterijskih učinkovin na tak način, kot smo ga predstavili v tej raziskovalni nalogi.

VIRI IN LITERATURA

1. <https://www.ebi.ac.uk/chembl/>
2. <https://www.knime.com/>
3. Reardon, S. (2015). Dramatic rise seen in antibiotic use. Nature News.
4. Chopra I (2013), J Antimicrob Chemother, 68(3), 496-505
5. ECDC/EMA Joint Technical Report. The Bacterial Challenge: Time To React: Stockholm, 2009: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/>
6. Karakousis PC (2009), Antimicrobial drug resistance, 271-291.
7. Bush K (2016), Future Med Chem, 8(9), 921-924
8. Silver, LL (2011) Clinical microbiology reviews, 24, 71-109.
9. Brown ED et al. (2016), Nature, 529(7586), 336-343.
10. Ebejer JP et al. (2016), Journal of cheminformatics, 8, 1-9.
11. *What Are Bacteria?* [online]. 2020. Dostopno na internetnem naslovu: <https://www.livescience.com/51641-bacteria.html>
12. *Bacteria: the Good, the Bad, and the Ugly* [online]. 2020. Dostopno na internetnem naslovu: <http://www.center4research.org/bacteria-good-bad-ugly/>
13. https://books.google.si/books?id=yt7pBwAAQBAJ&pg=PA44&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
14. *GROMIHA, Michael. 2010. Protein Structure Analysis* [online]. Dostopno na internetnem naslovu: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/van-der-waals-surface>
15. *PALM, Katrin, STENBERG, Patric, LUTHMAN, Kristina in ARTURSSON, Per. 1997. Polar Molecular Surface Properties Predict the Intestinal Absorption of Drugs in Humans* [online]. Dostopno na internetnem naslovu: <https://link.springer.com/article/10.1023%2FA%3A1012188625088>
16. *ERTL, Peter, ROHDE, Bernhard, in SEZAR, Paul. 2000. Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties* [online]. Dostopno na internetnem naslovu: <https://www.peter-ertl.com/reprints/Ertl-JMC-43-3714-2000.pdf>
17. *Pravilo Lipinskega* [online]. 2012. [citirano 20. apr. 2020; 16:40]. Dostopno na internetnem naslovu: <http://dictionary.sensagent.com/PRAVILO%20LIPINSKEGA/sl-sl/>
18. *HANSCH, C., in SELASSIE, C. 2007. Computer-Assisted Drug Design* [online]. Dostopno na spletnem naslovu: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/hbd>
19. *Why is it so difficult to discover new antibiotics?* [online]. 2017.. Dostopno na internetnem naslovu: <https://www.bbc.com/news/amp/health-41693229>
20. *Človeški mikrobiom* [online]. 2020. Dostopno na internetnem naslovu: [National geograhttps://www.nationalgeographic.si/cloveski-mikrobiom/](https://www.nationalgeographic.si/cloveski-mikrobiom/)
21. *KRISTAN, Katja. Sintezna in biološka zdravila* [online]. Dostopno na internetnem naslovu: <http://ibk.mf.uni-lj.si/teaching/biokemija1/predavanja/predavanje33R12.pdf>