

STRESZCZENIE

Ureaza jest enzymem występującym w wielu organizmach i odgrywającym kluczową rolę w globalnym obiegu azotu. Wiele chorobotwórczych bakterii, takich jak *Helicobacter pylori*, *Proteus mirabilis* oraz *Staphylococcus aureus*, wykorzystuje to białko jako czynnik wirulencji. Inhibitory ureazy osłabiające zjadliwość mikroorganizmów, zastosowane w połączeniu z antybiotykami, mogą przyczynić się do ograniczenia oporności na dostępne środki. Celem pracy doktorskiej było opracowanie nowych klas inhibitorów ureaz bakteryjnych, zawierających w swojej strukturze ugrupowania zdolne do tworzenia zarówno wiązań kowalencyjnych, jak i niekowalencyjnych oddziaływań w centrum katalitycznym. W założeniu takie związki działałyby efektywniej i z większą specyficznością.

W części literaturowej rozprawy podsumowano podstawowe informacje o przedmiocie badań, koncentrując się typach inhibitorów ureazy, mechanizmach ich działania oraz metodach syntezy. W ramach badań własnych zaplanowano oraz zsyntetyzowano kilka typów struktur (55 indywidualnych związków chemicznych) o hybrydowym sposobie działania, łączących elementy funkcjonalne o różnych mechanizmach inhibitorowej aktywności antyureolitycznej. Były to grupy fosfonowa lub fosfinowa dedykowane koordynowaniu jonów niklu, a także fragmenty katecholu lub 1,2-benzizoselenazol-3(2H)-onu, które są reaktywne względem tioli. Wymagało to zaplanowania indywidualnych ścieżek syntetycznych wiodących do złożonych docelowych cząsteczek, dodatkowo wykazujących komplementarność do centrum aktywnego białka. Otrzymane związki fosforoorganiczne i/lub selenoorganiczne zostały poddane testom aktywności biologicznej wobec oczyszczonej ureazy z bakterii *Sporosarcina pasteurii* i ureolizy wykazywanej przez komórki *H. pylori*. Zidentyfikowano struktury będące niezwykle efektywnymi inhibitorami enzymu modelowego: pochodne katecholu wykazały co prawda stałe inhibicji w zakresie mikromolarnym, ale pochodne 1,2-benzizoselenazol-3(2H)-onu – w zakresie nanomolarnym. Co więcej, w każdej z grup ujawniono związki wyjątkowo aktywne antyureolityczne w badaniach *in vitro* względem bakterii patogenicznej. Dla najskuteczniejszych inhibitorów zostały przeprowadzone testy cytotoksyczności wobec komórek ssaczych dowodzące znikomego bądź niskiego wpływu na ich żywotność. W ramach pracy doktorskiej uzyskano szereg pochodnych o pożądanых właściwościach w kontekście ewentualnego zastosowania w kombinowanych terapiach przeciwdrobnoustrojowych.

Marta Grabarek