

Reakcja hydrolizy mocznika katalizowana przez enzym — ureaz — powoduje powstawanie dużej ilości amoniaku i w konsekwencji, znaczące zwińszenie pH. Efekt ten jest kluczowy dla przeżywalności bakterii *Helicobacter pylori* w układzie pokarmowym człowieka i jest ściśle powiązany z rozwojem choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy związanej z tą infekcją. Reakcja ta powoduje także negatywne skutki w przypadku infekcji układu moczowego przez bakterie ureolityczne (np. *Proteus mirabilis*). Wykazano, że związki hamujące aktywność ureazy mogą być użyteczne w terapiach wyżej wymienionych chorób. Projektowanie inhibitorów ureazy nie jest zadaniem prostym ze względu na niewielkie rozmiary wnęki aktywnej i płó zmiennej konformacji, która znajduje się przy wejściu do miejsca aktywnego. Pomimo tego, że znanych jest wiele inhibitorów ureazy, zdecydowana większość wykazuje umiarkowaną aktywność. Celem projektu jest opracowanie nowych metod projektowania inhibitorów ureazy opartych na związkach reagujących z resztą cysteiny znajdującą się przy wejściu do miejsca aktywnego. Opracowane hipotezy będą testowane za pomocą czterech strukturalnie zróżnicowanych grup związków, które reagują z resztą cysteiny w różny sposób. Co ważne, wstępne badania przykładowych związków z kandydatów zaproponowanej grupy wykazały ich znaczącą aktywność inhibitorów względem ureazy (także w zakresie nanomolarnym). Wybrane struktury wiodące będą optymalizowane za pomocą metod wspieranych komputerowo, opartych na danych strukturalnych. Wyniki testów enzymatycznych względem ureazy bateryjnych będą skorelowane z reaktywnością chemiczną badanych związków (względem modelowego substratu – glutationu). Znaczący nacisk będzie położony na otrzymanie struktur krystalicznych wybranych związków w kompleksie z badanym enzymem. Zbadane klasy związków mogą służyć do dalszego poszukiwania kandydatów na leki przeciw infekcjom *Helicobacter pylori* i/lub *Proteus* spp. Jednakże opracowane ogólnej metody projektowania inhibitorów wiążących się z resztą cysteiny mogą być użyteczne także w przypadku wielu innych enzymów.