

Ureaza jest amidohydrolazą degradującą mocznik do amoniaku i karbaminianu, a w następstwie do dwutlenku węgla. Historia badań naukowych dotyczących ureazy predestynuje ten enzym do szczególnej pozycji wśród przełomowych osiągnięć nauk biochemicznych. W roku 1926 ureazę wykrystalizowano jako pierwszy enzym i zidentyfikowano jako białko (Nagroda Nobla dla Jamesa Sumnera w roku 1946), a następnie – także po raz pierwszy – udowodniono, że jej aktywność jest zależna od jonów niklu obecnych w miejscu aktywnym. Ureazę charakteryzuje również wyjątkowy efekt katalityczny zwiększający szybkość hydrolizy ponad  $10^{14}$ -krotnie w porównaniu do reakcji niekatalizowanej. Podstawowa rola i funkcje tej hydrolazy są związane z obiegiem azotu przyrodzie, a jej obecność jest powszechnie stwierdzona w roślinach, grzybach i bakteriach, takich jak *Proteus mirabilis*, *Klebsiella aerogenes* i *Helicobacter pylori*. Ten fakt decyduje o wpływie na organizm człowieka i znaczeniu w ochronie zdrowia. Aktywność ureaz bakteryjnych jest związana z kolonizacją dróg moczowych i przewodu pokarmowego przez mikroorganizmy i jest odpowiedzialna za trudne do leczenia infekcje. Przykładowo, *H. pylori* jest głównym czynnikiem etiologicznym wrzodów żołądka, a ich powstawanie jest związane z lokalnym środowiskiem alkalicznym ułatwiającym kolonizację błony śluzowej (Nagroda Nobla dla Barry’ego Marshalla w roku 2005).

Hamowanie aktywności ureolitycznej mikroorganizmów jest atrakcyjnym pomysłem na opracowanie inteligentnych terapii przeciwdrobnoustrojowych opartych o specyficzne oddziaływania z enzymem na poziomie molekularnym. W związku z tym, ogromny wysiłek poświęca się opracowaniu środków, które wpływają na aktywność ureazy, a tym samym mogą dawać szansę kontroli zależnych od niej infekcji bakteryjnych i grzybiczych. Zespół Chemii Bioorganicznej Politechniki Wrocławskiej ma duże doświadczenie we wspomaganym komputerowo projektowaniu takich inhibitorów, ich syntezie, charakterystyce kinetycznej i analizie zależności struktura-aktywność. Najintensywniej badano związki fosforoorganiczne (kwas fosfonowe i fosfinowe), naśladujące substrat w stanie przejściowym procesu enzymatycznego. Stwierdzono, że są one bardzo aktywne wobec ureaz ze *Sporosarcina pasteurii*, *P. mirabilis* i *H. pylori*, jednocześnie unikając labilności hydrolitycznej fosforamidów – kanonicznych fosforowych analogów stanu przejściowego. W najnowszych doniesieniach naszego zespołu opisano także związki o wysokim powinowactwie względem reaktywnej reszty cysteiny. Ich działanie jest ukierunkowane na grupę tiolową Cys322 tworzącą ruchome „wieczko” wejścia do centrum aktywnego enzymu.

Rozwijając konsekwentnie te wątki badawcze, w ramach składanego projektu proponujemy rozpoznanie koncepcji hamowanie aktywności ureazy przez związki o podwójnym działaniu, ukierunkowanym tak, aby łączyć reaktywność względem grupy SH cysteiny z silnymi właściwościami koordynacyjnymi względem jonów niklu. Planowane jest otrzymanie kilkudziesięciu nowych struktur, zmierzenie ich powinowactwa względem ureaz modelowych i pochodzących od mikroorganizmów patogennych, a także potwierdzenie sposobu oddziaływania w centrum aktywnym. Badania obejmą eksperymenty na całych komórkach wybranych zjadliwych szczepów bakterii i drożdżaków. Oczekujemy, że projekt zaowocuje związkami o wysokim powinowactwie do ureaz, które dodatkowo zostaną pozytywnie zweryfikowane jako aktywne i selektywne środki skierowane przeciwko infekcjom powodowanym przez *Helicobacter* oraz kryptokokozie.