

Streszczenie

Narastające zjawisko oporności antybiotykowej mikroorganizmów patogennych stanowi istotny problem w obliczu braku alternatywnych metod zwalczania wywoływanych przez nie infekcji. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania metodami ograniczania rozprzestrzeniania mikroorganizmów patogennych poprzez zaburzenie aktywności ich czynników wirulencji – mechanizmów umożliwiających efektywne zakażenie organizmu gospodarza. U niektórych gatunków zakaźnych rolę taką pełni ureaza – enzym z klasy hydrolaz, katalizujący hydrolizę mocznika. Mikrobiologiczne mechanizmy wspierania wirulencji poprzez wytwarzanie i aktywność ureazy są różnorodne, od wykorzystywania mocznika jako źródła azotu dla wzrostu czy modulowania pH otoczenia komórki, po skomplikowane procesy zapalne będące konsekwencją reakcji organizmu gospodarza na obecność białka ureazowego niezależnie od enzymatycznej aktywności.

W niniejszej rozprawie doktorskiej przedstawiono badania możliwości kontroli aktywności ureolitycznej w szczepach reprezentujących bakteryjne i drożdżowe gatunki patogene, w których ureaza pełni zróżnicowane funkcje, a jej aktywność prowadzi do odmiennych konsekwencji zdrowotnych. W przypadku gatunku grzybowego *C. neoformans* rola ureazy w mechanizmie patogenezы nie jest dokładnie zbadana, podobnie jak systemy regulujące jej aktywność. Praca zawiera opracowanie protokołu indukcji ureolizy w komórkach *C. neoformans* oraz przedstawia właściwości wyizolowanego enzymu drożdżowego.

Główną część rozprawy stanowi opracowanie wyników badań inhibicji ureaz pochodzenia mikrobiologicznego przez grupę ponad 200 różnorodnych strukturalnie związków chemicznych. Wśród badanych struktur znalazły się między innymi analogi katecholu, ebselenu, związki fosfonianowe, związki zawierające fragment tiomocznika (analog substratu reakcji) oraz pochodne hybrydowe stanowiące połączenie wybranych funkcjonalności. Najbardziej obiecujące inhibitory zostały dodatkowo zbadane pod kątem potencjalnej zdolności do hamowania aktywności innych kluczowych enzymów, takich jak reduktaza tioredoksyny stanowiąca element systemu ograniczającego stres oksydacyjny w komórkach mikroorganizmów. Badano również ich wpływ na wzrost i żywotność biofilmu bakteryjnego – struktury zwykle charakteryzującej się znacznie podwyższoną odpornością na powszechnie stosowane antybiotyki. Dla wielu efektywnych inhibitorów potwierdzono ich skuteczność w hamowaniu rozkładu mocznika przez żywe komórki mikroorganizmów.