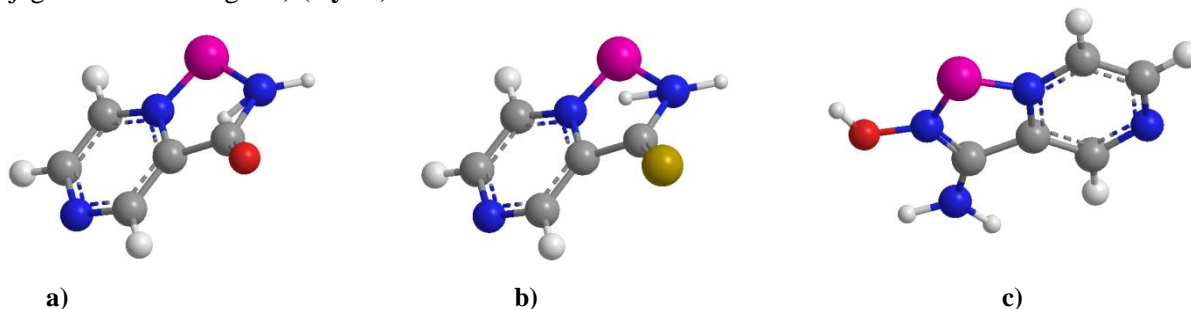


Drobnoustroje stanowią ważny element wszystkich ekosystemów, a ich mikroskopijne rozmiary i wysoka oporność na czynniki stresu środowiskowego dają im przewagę nad innymi organizmami. Oporne szczepy mikroorganizmów patogennych są poważnym zagrożeniem szczególnie dla osób z obniżoną odpornością, a zakażenia przez nie wywołane są najczęstszą przyczyną powikłań. Postępujący wzrost szczepów opornych stworzył pilne zapotrzebowanie na bardziej skuteczne i bezpieczniejsze leki przeciwdrobnoustrojowe. Osiągnięcia chemii koordynacyjnej w projektowaniu nowych związków o potencjalnym działaniu farmakologicznym łączą szereg informacji dotyczących struktury i właściwości badanych połączeń oraz stanowią istotny wkład w rozwój coraz skuteczniejszych metod walki z mikroorganizmami. Stwarza to szanse na przezwycięzenie istniejącej oporności i zahamowanie proliferacji drobnoustrojów.

Kompleksy metali wykorzystywane w badaniach biologicznych muszą spełniać kilka podstawowych warunków, które decydują o ich aktywności: wysoka trwałość termodynamiczna (możliwość dostarczenie leku do miejsca aktywnego); efekt chelatowy (obecność ligandów bidentnych w badanym związku zwiększa zdolność inhibicji patogenów w odniesieniu do ligandów monodentnych); ładunek kompleksu (aktywność mikrobiologiczna wzrasta w szeregu kationowy > obojętny > anionowy); rodzaj przeciwjonu (w przypadku kompleksów jonowych preferowane aniony chlorkowe lub chloranowe(VII)). Masa molowa związku również odgrywa ważną rolę. Kompleksy metali o niskiej masie molowej i przeważnie dobrej rozpuszczalności w wodzie posiadają możliwość przenikania przez membranę na drodze dyfuzji pasywnej. Potencjał farmaceutyczny kompleksów metali jest wysoce zależy od właściwości centrum koordynacji oraz atomów donorowych liganda. Addendy zawierające w swej strukturze atomy N i S lub N i O wykazują znaczącą aktywność przeciwgrzybiczną, przeciwbakteryjną oraz przeciwnowotworową. Ponadto rodzaj atomów donorowych ligandów chelatowych ma wpływ nie tylko na właściwości biologiczne związku, ale również na stabilność tworzących się kompleksów metali. Wiele aspektów badań nad lekami na bazie połączeń koordynacyjnych zależy od łatwości tworzenia się/zrywania wiązań między jonem metalu a ligandem. W konsekwencji zrozumienie oddziaływań metal-ligand w układach biologicznych wydaje się być kluczowe.

Aktywność biologiczna związku kompleksowego jest funkcją stopnia utlenienia jonu centralnego oraz charakteru skoordynowanych ligandów. Za specyficzne właściwości leku odpowiada nie tylko sposób interakcji z celem, ale również biologiczne przemiany, jakim ulega on na drodze swego działania. Umiejętne sterowanie tymi cechami pozwala na osiągnięcie z jednej strony maksimum aktywności biologicznej leku, z drugiej minimum działania toksycznego. Perspektywa wykorzystania kompleksów irydu i osmu jako potencjalnych leków wywołujących określone działanie farmakologiczne (przeciwdrobnoustrojowe czy przeciwgrzybiczne) wynika z: możliwości zmiany stopnia utlenienia w warunkach fizjologicznych (+II/+III), umożliwiającej sterowanie potencjałem redoks; szybkości wymiany ligandów oraz możliwości jej kontroli dzięki koordynacji addendów o ściśle określonej aktywności biologicznej

Przedmiotem przedkładanego do oceny projektu jest synteza, charakterystyka fizykochemiczna i mikrobiologiczna oraz aplikacyjność nowych, nieopisanych dotąd w literaturze kompleksów jonów metali bloku d z pochodnymi pirazyny (pirazyno-2-karboksamidem (PZA)) wiodącym lekiem przeciwgruźliczym oraz jego dwoma analogami) (**Rys.1**).



Rys.1. Model wiązania wybranych pochodnych pirazyny z jonem metalu (Ir(III)/Os(III)): a) pirazyno-2-karboksamidem (PZA), b) pirazyno-2-tiokarboksamidem (PTCA), c) pirazyno-2-amidooksymem (PAOX)

Badania eksperymentalne łączą wiedzę z zakresu trzech obszarów naukowych: chemii, farmacji oraz biotechnologii. Elementami nowości naukowej oraz innowacyjności są badania potencjału mikrobiologicznego proponowanych ligandów oraz kompleksów względem patogenów roślinnych. Głównym celem projektu jest określenie parametrów fizykochemicznych kompleksów Ir(III) oraz Os(III) decydujących o ich aktywności biologicznej. Realizacja projektu opiera się na określeniu wpływu centrum koordynacji Ir(III)/Os(III) na właściwości kompleksotwórcze wybranych do badań ligandów chelatowych. Proponowane badania są odpowiedzią na pytanie jak zmieniają się właściwości fizykochemiczne, kwasowo-zasadowe, elektrochemiczne, stabilność oraz aktywność biologiczna analogicznych kompleksów w obrębie okresu (Os→Ir).