

1. Streszczenie

Część teoretyczna pracy udowadnia, że wśród ogromnej ilości związków chemicznych ważną rolę odgrywają te oparte na strukturze s-triazyny (1,3,5-triazyny). W chemii organicznej heterocykliczny pierścień s-triazynowy, stanowiący zazwyczaj rdzeń cząsteczki, znalazł szerokie zastosowanie w sieciowaniu materiałów polimerowych oraz łączeniu właściwości różnych podstawników. Spektrum właściwości biologicznych pochodnych s-triazyny jest szerokie i obejmuje m.in. działanie przeciwmikrobiologiczne, przeciwnowotworowe, czy przeciwneurodegeneracyjne. Do zaakceptowanych i wprowadzonych na rynek leków należą Altretamina, Decytabina czy Almitryna. Jednak pochodnych s-triazyny w fazie badań podstawowych, jak też klinicznych dających obiecujące rezultaty, jest znacznie więcej. Poszukiwane są związki wielocelowe jako skuteczniejsze preparaty lecznicze. Cząsteczka s-triazyny ze względu na możliwość podstawienia trzech podstawników daje możliwość do uzyskania związków o hybrydowych właściwościach.

W części eksperymentalnej przedstawione są badania skринingowe oparte na zsyntezowanej grupie ośmiu pochodnych s-triazyny zawierających dipeptyd, 2-etylopiperazynę i grupę metoksyłową jako podstawniki. Opracowane związki chemiczne uzyskano z wysoką wydajnością, a ich strukturę przeanalizowano metodami ^1H i ^{13}C NMR oraz MS. Związki poddano badaniom biologicznym w trzech dziedzinach: na bakteriach i grzybach, na komórkach nowotworowych oraz białkach biorących udział w neurodegeneracji.

Przeprowadzono badanie *in vitro* na bakteriach chorobotwórczych (*E. coli*, *S. Aureus*, *B. subtilis* i *M. luteus*), drożdżach (*C. albicans*) i grzybach strzępkowych (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *F. solani*, *P. citrinum*) metodą mikrorozcieńczeń w bulionie i porównano z antybiotykami przeciwbakteryjnymi (Streptomycyna) i przeciwgrzybiczymi (Ketokonazol i Nystatyna). Kilka analogów s-triazyny ma minimalne stężenia hamujące niższe niż stosowany standard. W celu określenia celu molekularnego najbardziej aktywnych związków, przeprowadzono test hamowania gyrazy bakteryjnej. Aby uzyskać lepszy wgląd w interakcje najbardziej aktywnych inhibitorów, wykonano dokowanie molekularne z dwoma gyrazami *E. coli* i *S. aureus*, które potwierdziło potencjał hamujący wszystkich wybranych związków względem gyrazy *S. aureus*. Natomiast względem gyrazy *E. coli* najaktywniejsze okazały się pochodne s-triazyny z ugrupowaniem Trp(Boc)AlaOMe oraz Asp(OtBu)AlaOMe.

Ewaluacja zdolności precinowotworowej przeprowadzona została na dwóch liniach komórkowych MCF-7 and MDA-MB-231. Komórki poddano działaniu pochodnych w różnych

stężeniach (1, 5, 10, 50 i 100 μM) i odniesiono do związku referencyjnego - Chlorambucylu. Obserwowano ilość komórek zdrowych, apoptycznych i nekrotycznych. Na podstawie tych danych wyznaczone IC_{50} . Wszystkie badane związki wykazały działanie antyproliferacyjne względem obu linii komórek nowotworowych. Szczególnie dobre wyniki względem MCF-7 wykazała pochodna zawierająca dipeptyd Lys(Boc)AlaOMe. Wartość niższą od Chlorambucylu względem linii MDA-MB-231 wykazała pochodna z grupą Asp(OtBu)AlaOMe.

Grupa pochodnych s-triazyny została przebadana także na zdolność hamowania enzymów AChE i BACE1. Badanie potencjał hamującego AChE przeprowadzone zostało przy pomocy kolorymetrycznej metody Ellman'a, badanie BACE1 przeprowadzono przy użyciu metody FRET. Wszystkie pochodne wykazały działanie hamujące. Największą zdolność hamującą wykazała pochodna z grupą Lys(Boc)AlaOMe.

Wykonane i przedstawione badania stanowią potwierdzają, że pochodne s-triazyny mają duży potencjał w dziedzinie syntezy i badań biologicznych nowych potencjalnych leków wielofunkcyjnych.