

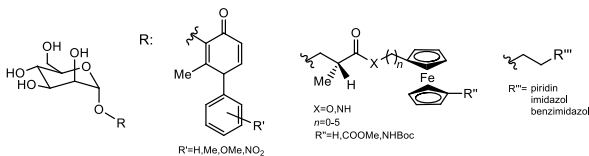
Aromatski α -manozidi: priprava i antiadhezijski učinak

Vesna Petrović Peroković

Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu,
Horvatovac 102a, 10000 Zagreb
vpetrovi@chem.pmf.hr

Adhezija patogena na stanice domaćina, prvi korak većine infektivnih oboljenja, zasniva se na interakciji između proteina (lektina), smještenih na površini stanica uzročnika infekcije, i šećera koji se nalaze na površini stanica domaćina. Šećer-protein međumolekulska interakcija pri urinarnoj infekciji koju izaziva *E. coli* uključuje specifične proteine FimH s površine bakterije i šećere manozne strukture s površine napadnute stanice. Adheziju bakterije na stanicu domaćina moguće je spriječiti dodatkom liganada odgovarajuće strukture koji će blokirati FimH receptor.¹ Ligandi koji su pokazali dobar antiadhezijski učinak zbog optimalnog pristajanja u vezno mjesto FimH sadrže manoznu podjedinicu α -anomerne konfiguracije i aromatski aglikon koji može ostvariti povoljne π - π interakcije s aromatskim bočnim ograncima tirozina (Tyr48 i Tyr137) izvan veznog mjesta. *p*-Nitrofenil- α -D-manozid,² 5-metilumbeliferil- α -D-manozid² te različito supstituirani biaril-manopiranozidi² literaturno su poznati FimH antagonisti.

U sklopu naših dosadašnjih istraživanja pripravljeno je nekoliko serija aromatskih α -D-manozida kojima je ispitan antiadhezijski učinak (Slika 1). Kao aglikoni korišteni su *N*-aril-2-metil-3-hidroksipiridin-4-oni s različitim supstituentima u *meta* i *para* položaju *N*-arila,³ ferocenski esteri i amidi s kiralnom poveznicom⁴ te piridin, imidazol i benzimidazol s etilenskom razmaknicom.



Slika 1. Općeniti strukturni prikaz aromatskih α -D-manozida

Antiadhezijski učinak FimH antagonista pripremljenih u sklopu ovih istraživanja ispitan je hemaglutinacijskim testom u kojem se *E. coli* s eksprimiranim FimH lektinima koristi kao receptor, a glikozilirana površina eritrocita kao njegov prirodni ligand. Najbolji učinak pokazali su spojevi iz hidroksipiridinonske serije.

Ove se istraživanja provode u okviru projekta Hrvatske Zaklade za Znanost pod nazivom "Sinteza, strukturna analiza i biološka evaluacija peptidomimetika i glikokonjugata" (IP 2014-09-7899).

1. N. Sharon, I. Ofek, *Glycoconj. J.* **17** (2000) 659-664.

2. M. Hartmann, T. K. Lindhorst, *Eur. J. Org. Chem.* (2011) 3583-3609.

3. a) Ž. Car, T. Hrenar, V. Petrović Peroković, R. Ribić, M. Seniĉar, S. Tomić, *Chem. Biol. Drug Des.* **84** (2014) 393-401.; b) V. Petrović Peroković, R. Ribić, Ž. Car, S. Tomić, *Croat. Chem. Acta* u postupku objavljivanja.

4. a) R. Ribić, M. Kovaĉević, V. Petrović Peroković, I. Gruĉić-Sovulj, V. Rapić, S. Tomić, *Croat. Chem. Acta* **83** (2010) 421-431.;

b) M. Kovaĉević, L. Barišić, R. Ribić, V. Petrović Peroković, S. Tomić, V. Rapić, *Appl. Organometal. Chem.* **26** (2012) 74-79.;

c) V. Kovaĉ, R. Ribić, V. Petrović Peroković, S. Tomić, L. Barišić, *Appl. Organometal. Chem.* **30** (2016) 524-530.