

**Наставно – научном већу  
Хемијског факултета  
Универзитета у Београду**

**Предмет:** Образложење теме докторске дисертације кандидаткиње Миле. М. Стојановић

**Тема:** Нековалентне интеракције фармаколошки активних једињења

1. **Научна област:** Хемија

2. **Предмет научног истраживања**

Испитивања планирана у оквиру ове докторске дисертације подразумевају изучавање нековалентних интеракција у кристалним структурама фармаколошки активних једињења. Нековалентне интеракције фармаколошки активних једињења биће испитиване претраживањем Кембричке базе структурних података (Cambridge Structural Database, CSD) и квантохемијским прорачунима.

3. **Основне хипотезе**

Нековалентне интеракције су свеприсутне и имају велики значај у биолошким системима, посебно у биомакромолекулама (ДНК, РНК и протеинима). С обзиром да су биомакромолекули најчешћа места интеракције фармаколошки активних једињења, наше интересовање за испитивањем нековалентних интеракција кристалних структура димера фармаколошки активних једињења произилази управо из тога. Будући да већина фармаколошки активних једињења у својим структурама садржи бензенов прстен као и бројне супституенте који могу да граде водоничне везе, већи део ове дисертације биће посвећен испитивању следећих типова нековалентних веза: класичне водоничне везе,  $\pi$ -водоничне везе и паралелне  $\pi$ -стекинг интеракције на малим и великим хоризонталним померањима.

#### 4. Циљ истраживања и очекивани резултати

Научни циљ ове дисертације биће:

- Претрага Кембричке базе структурних података у циљу проналажења нековалентних интеракција фармаколошки активних једињења;
- Статистичка анализа геометријских параметара и карактеризација различитих типова интеракција;
- Израчунавање енергије интеракције на CCSD(T) нивоу теорије и SAPT декомпозиција енергије интеракција, за типове интеракција дефинисане на основу статистичке анализе геометријских параметара;
- Конструисање мапи електростатичког потенцијала модел система фармаколошки активних једињења коришћених за квантохемијске прорачуне;
- Испитивање преферентне геометрије паралелних стекинг интеракција делокализованих  $\pi$ -система пронађених у кристалним структурама фармаколошки активних једињења;

Упоређивањем података статистичке анализе геометријских параметара кристалних структура фармаколошки активних једињења са резултатима квантохемијских прорачуна извели би се закључци о типовима нековалентног везивања у кристалним структурама фармаколошки активних једињења.

#### 5. Методе истраживања

За проучавање нековалентних интеракција у кристалним структурама, димера, фармаколошки активних једињења биће коришћена кристалографска база података која садржи кристалне структуре малих молекула – Кембричка база структурних података (Cambridge Structural Database, CSD). Претраживање Кембричке базе структурних података вршиће се помоћу програма *ConQuest* (верзија 2023.1.0), цртањем димера и задавањем лимитирајућих параметара претраге. Визуелизација кристалних структура биће рађена у програмима *Mercury* (верзија 2023.1.0) и *VMD* (верзија 1.9.2). Енергије свих интеракција биће рачунате у програмским пакетима *Gaussian 09* или *ORCA*. За израчунате енергије представника различитих типова нековалентних интеракција декомпозиција енергије интеракција SAPT (*Symmetry Adapted Perturbation*

Theory) ће бити рађена. Прорачуни декомпозиције енергија биће рачунат помоћу *PSI4* програма. Како би се утврдила метода која показује највећу сагласаност урадиће се прорачуни за сваки пример анализираних интеракција. CCSD(T) прорачуни биће рађени у програмском пакету *ORCA*. Статистичка обрада података и цртање графика биће рађено у програму *MS Excel 2021*.

## 6. Литература

1. Laura M. Salonen, Manuel Ellermann, Francois Diedrich. *Angewandte Chemie*. **50** (2011) 4808-4842.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201007560>
2. Dragan B. Ninković, Jelena P. Blagojević Filipović, Michael B. Hall, Edward N. Brothers, Snežana D. Zarić, *ACS Central Science* **6** (2020) 420–425.  
DOI: <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00005>
3. Jelena M. Živanović, Ivana M. Stanković, Dragan B. Ninković. Snežana D. Zarić, *Cryst. Growth Des.* **20** (2020) 1025–1034.  
DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b01353>
4. Emmanuel A. Meyer, Ronald K. Castellano, Francois Diedrich, *Angewandte Chemie*. **42** (2003) 1210-1250.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.200390319>
5. Kevin E Riley, Pavel Hobza, *Acc Chem Res.* **46** (2013) 927-936.  
DOI: <https://doi.org/10.1021/ar300083h>
6. Thomas Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **41** (2002) 49-76.  
DOI: [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020104\)41:1<48::aid-anie48>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020104)41:1<48::aid-anie48>3.0.co;2-u)
7. Milan R. Milovanović, Ivana M. Stanković, Jelena M. Živković, Dragan B. Ninković, Michael B. Hall, Snežana D. Zarić, *IUCrJ*. **9** (2022) 639-647.  
DOI: <https://doi.org/10.1107/s2052252522006728>
8. Dragan B. Ninković, Goran V. Janjić, Snežana D. Zarić, *Cryst. Growth Des.* **12** (2012) 1060–1063.  
DOI: <https://doi.org/10.1021/cg201389y>