

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU FARMACEUTSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nastavno-naučnog veća Farmaceutskog fakulteta, održanoj 28.04.2016. godine, imenovana je komisija u sastavu:

1. Prof. dr Zorica Vujić - mentor rada, redovni profesor, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Marina Milenković - redovni profesor, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Slavica Stevanović - redovni profesor, Tehnološko-metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu

za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije pod nazivom „**Ispitivanje korelacije između hemijske strukture, fizičko-hemijskih i retencionih parametara i antimikrobne aktivnosti novosintetisanih derivata propiofenona**“, kandidata dipl. farm. Jasmine Bašić, predavača na Visokoj zdravstvenoj školi strukovnih studija u Beogradu. Članovi Komisije su pregledali priloženu disertaciju i podnose Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

1. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dipl. farm. Jasmine Bašić, pod nazivom „**Ispitivanje korelacije između hemijske strukture, fizičko-hemijskih i retencionih parametara i antimikrobne aktivnosti novosintetisanih derivata propiofenona**“ napisana je na 203 strane, sadrži 62 slike, 33 tabele i 1 prilog. Sastoji se od sledećih poglavlja: Uvod, Cilj rada, Eksperimentalni deo, Rezultati i diskusija, Zaključak, Literatura i Biografija. U doktorskoj disertaciji citirano je 247 literaturne reference.

2. Opis postignutih rezultata

Predmet istraživanja doktorske disertacije je fizičko-hemijska karakterizacija 18 propiofenonskih derivata (12 derivata koji su sintetisani u ranijim istraživanjima i 6 novosintetisanih derivata halkona), korelacija retencionih parametara (dobijenih metodom visoko-efikasne tečne hromatografije) i deskriptora koji su izvedeni iz molekulske strukture i ispitivanje antimikrobne aktivnosti. Antimikrobna aktivnost propiofenonskih derivata je ispitana na:

- osam standardnih laboratorijskih sojeva mikroorganizama: 6 sojeva Gram pozitivnih bakterija i dva soja Gram negativnih bakterija;
- 7 izolovanih bolničkih i vanbolničkih MRSA sojeva
- na 11 sojeva kliničkih izolata *P. aeruginosa*.

Bazno katalizovanom *Claisen-Schmidtom* aldolnom kondenzacijom, na sobnoj temperaturi (25 °C) u vodeno-etanolnom rastvoru, iz 2-hidroksiacetofenona i mono- ili disupstituisanih benzaldehida sintetisano je šest mono- i disupstituisanih 1-(2-hidroksifenil)-3-fenil-2-propen-1-ona (halkona). Struktura dobijenih jedinjenja je potvrđena snimanjem NMR spektara (spektri su dati kao prilog disertacije). Proizvodi sinteze su u obliku *trans* izomera α,β -nezasićenog ketona, imaju *enonsku* strukturu koja povezuje dva benzenova prstena (kombinovana hromofora) i koja uslovljava batohromno pomeranje apsorpcionih maksimuma benzena prema vidljivoj oblasti spektra, te su dobijeni halkonski proizvodi žuto obojeni. Pored novosintetisanih jedinjenja predmet daljeg istraživanja su bila još 12 propiofenonskih derivata.

Primenom RP HPLC metode na C18 modifikovanoj koloni uz korišćenje mobilnih faza metanol/voda u različitim zapreminskim odnosima određena je lipofilnost (Log P) za 12 derivata halkona. Za svako ispitivano jedinjenje zabeleženo je retenciono vreme ispitivanog jedinjenja (t_r), retenciono vreme rastvarača (t_0), izračunat faktor kapaciteta (k) i $\log k$ vrednost. Primenom linearne regresije ispitana je zavisnost dobijenih $\log k$ vrednosti od udela organskog rastvarača u mobilnoj fazi. Rezultati su pokazali da retencija ispitivanih jedinjenja opada sa povećanjem udela organske komponente u mobilnoj fazi. Parametar lipofilnosti, $\log k_w$, određen je ekstrapolacijom dobijenih zavisnosti na 0% zapreminskog udela metanola. Da bi se odredile $\log P$ vrednosti ispitivanih jedinjenja, pod istim hromatografskim uslovima određene su $\log k_w$ vrednosti pet standardnih supstanci (strukturno sličnih ispitivanim jedinjenjima) i korelisane sa literaturno preuzetim vrednostima Log P. Na osnovu dobijene

linearne jednačine i određenih $\log k_w$ vrednosti izračunate su $\log P_{Exp}$ vrednosti ispitivanih jedinjenja, koje se kreću u opsegu od 3,44 do 4,98. Najveću lipofilnost pokazuje jedinjenje kod koga se u *orto*- položaju prstena B nalazi trifluorometil grupa, koja je u nizu uvedenih alkil, oksialkil i halo grupa, najlipofilnija i najvoluminoznija. Doprinos metil grupe lipofilnosti halkona zavisi od njenog položaja u prstenu B i najviše je izražena kada je metil grupa u *meta*- položaju. Halkoni sa dve fenolne grupe u strukturi imaju niže $\log P$ vrednosti (što je i očekivano) pri čemu lipofilnost zavisi od položaja fenolne grupe u prstenu B. Zbog konjugacije *para* fenolne grupe sa fenopropenonskim sistemom, ovaj halkon pokazuje manju lipofilnost u odnosu na *orto*- i *meta*- supstituisane derivate. Eksperimentalno dobijene vrednosti $\log P_{Exp}$ korelisane su sa teorijskim vrednostima dobijenim primenom različitih algoritama zasnovanih na metodama fragmentacije. Najbolja korelacija postignuta je sa $ClogP$ vrednostima izračunatim pomoću programa ChemOffice.

Antimikrobna aktivnost propiofenonskih derivata ispitana je bujon-mikrodilucionom metodom na osam standardnih laboratorijskih sojeva mikroorganizama: 6 sojeva Gram-pozitivnih bakterija (*Micrococcus luteus* (ATCC 4698), *Micrococcus flavus* (ATCC 10240), *Staphylococcus aureus* (ATCC 2593), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633)) i dva soja Gram-negativnih bakterija (*Klebsiella pneumoniae* (NCIMB 9111), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853)). Rezultati su pokazali da halkoni ispoljavaju antimikrobnu aktivnost koja se kreće u opsegu od 0,052 mM (halkoni iz grupe difenola 1POH, 1MOH i 1OOH) do 2,1 mM (halkoni iz grupe metil halkona 1OCH₃, 1MCH₃ i 1PCH₃). Veću osetljivost pokazali su sojevi Gram pozitivnih bakterija što se može objasniti razlikama u građi ćelijskog zida Gram pozitivnih i Gram negativnih bakterija. Aktivnost halkona uglavnom prati redosled elektronegativnosti supstituenata uvedenih u terminalni benzenov prsten.

Antimikrobna aktivnost halkona je ispitana i na 7 kliničkih MRSA sojeva. Rezultati su pokazali da je efekat ispitivanih halkona na MRSA sojeve slabiji u odnosu na propafenonske derivate. Bolju aktivnost su pokazali *orto*- mono i *orto*- disupstituisani 2'-hidroksi halkoni u poređenju sa *para*- mono i *orto*-, *para*- disupstituisanim halkonima.

Antimikrobna aktivnost halkona na 11 kliničkih izolata *P. aeruginosa* različitog porekla, (urinokultura, bris uha, sputum) bila je slaba (MIK vrednosti veće od 1000 µg/ml). Iako mehanizam antibakterijskog dejstva halkona nije u potpunosti razjašnjen pretpostavlja se da halkoni izazivaju oštećenje integriteta ćelijske membrane mikroorganizama.

Dosadašnje *QSAR* studije su pokazale da halkoni svoju antimikrobnu aktivnost ispoljavaju zahvaljujući prisustvu hidroksilnih grupa (mada nije utvrđeno kako njihov broj i položaj utiče

na aktivnost) i α,β - nezasićenog karbonilnog niza u molekulu koji reaguje sa sulfhidrilnim grupama enzima i drugih proteina. Da bi se odredio deo strukture odgovoran za dejstvo izvedena je *QSAR* analiza. U cilju dobijanja pouzdanih i validnih *QSAR* modela MIK vrednosti su prevedene u negativne logaritamske vrednosti ($\log(1/\text{MIK})$) koje su korelisane sa dve grupe deskriptora: deskriptori koji opisuju vodonik donorske osobine funkcionalnih grupa i deskriptori koji definišu kiselost fenolske grupe. Rezultati *QSAR* analize mogu se sumirati na sledeći način:

- antibakterijska aktivnost zavisi od vodonik-donorskih osobina fenolske grupe u položaju 2' prstena A; povećanje kiselosti 2'-hidroksihalkona favorizuje antibakterijsku aktivnost;
- uvođenje fenolskih grupa u prsten B, uprkos njihovim elektrondonorskim osobinama, doprinosi antimikrobnoj aktivnosti, nezavisno od položaja *orto*-, *meta*- ili *para*-;
- polarnost halkona kao i njihova elektronegativnost su od velikog značaja za osetljivost Gram negativnih bakterija prema halkonima;
- Pored tiolne alkilacije mehanizam antibakterijske aktivnosti halkona uključuje i građenje helatnih kompleksa, koji ujedno mogu biti i potencijalni alkilujuć agensi.

Antimikrobna aktivnost propafenona i propafenonskih derivata je, takođe, ispitana na: 6 sojeva Gram pozitivnih bakterija i dva soja Gram negativnih bakterija; na 7 kliničkih (bolničkih i vanbolničkih) MRSA sojeva i na 11 kliničkih izolata *P. aeruginosa*. Zaključeno je da jedinjenja propafenonske grupe pokazuju bolju antimikrobnu aktivnost prema Gram pozitivnim i Gram negativnim bakterijama u odnosu na halkone i da se vrednosti MIK za ovu grupu jedinjenja kreću u opsegu od 0,079 mM za *orto*- fluorirani derivat (5OF) do 0,640 mM za metilovane derivate (5OCH₃ i 5PCH₃). Propafenon, kao *lead* molekul, u datoj grupi je pokazao najslabiju antimikrobnu aktivnost. Rezultati ukazuju da prisustvo supstituenata na terminalnom benzenovom prstenu pozitivno utiče na antimikrobnu aktivnost jer povećavaju lipofilnost molekula i doprinose bržoj difuziji kroz ćelijsku membranu. Za svaki od 8 sojeva prikazan je opadajući niz efikasnosti ispitivanih jedinjenja (*orto*- fluorirana jedinjenja pokazala su se najaktivnijim prema najvećem broju sojeva).

Propafenonska grupa jedinjenja ispoljila je značajnu antimikrobnu aktivnost prema kliničkim izolatima MRSA kao i prema ispitivanom standardnom ATCC soju u odnosu na derivate halkona. Najizraženiji inhibički efekat na svih osam ispitivanih sojeva pokazalo je jedinjenje sa trifluorometil grupom.

Rezultati antimikrobne aktivnosti ispitivanih propafenonskih derivata prema sojevima *P. aeruginosa* su pokazali da supstituenti sa elektron akceptorskim osobinama (-F, -CF₃, -Cl)

doprinosu aktivnosti i da je najveću aktivnost prema svim sojevima (izuzetak soj 11 izolovan iz sputuma pacijenta) pokazalo jedinjenje sa trifluorometil grupom u *orto* položaju terminalnog benzenovog prstena. Uvođenje metil grupe u *orto*- ili *para*- položaj terminalnog benzenovog prstena propafenona umereno modifikuje njegovu aktivnost. Najveću osetljivost su pokazali sojevi 5, 6, 9, 10 i 11, dok su se kao najmanje osetljivi pokazali sojevi 4 i 7.

S obzirom da su propafenonski analozi modulatori funkcije jonskih kanala (za razliku od halkona) izvedena je *in silico* analiza molekuskog uklapanja (molekulski *docking*) kristalografskih struktura zatvorenog (PDB 1J95) i otvorenog (PDB 3FB7) bakterijskog KcsA kanala i ispitivanih jedinjenja. *Docking* eksperimenti su pokazali da se vezivno mesto propafenona i analoga nalazi u pori kanala, ispod selektivnog filtera i čini ga nekoliko ključnih aminokiselinskih ostataka: Thr⁷⁵, Ala⁷³, Ile¹⁰⁰, Phe¹⁰³, Gly¹⁰⁴, Thr¹⁰⁷. Identifikovane su ključne interakcije:

- Interakcija karbonilne grupe (5PF, 5OCH₃, 5CF₃, 5OCl), sekundarne alkoholne (5OF, 5PCH₃, 5CF₃) i sekundarne amino grupe (5OF) sa Thr⁷⁵ (vodonična veza);
- Hidrofobne π -alkil interakcije oba benzenova prstena svih 7 ispitivanih jedinjenja sa Ile¹⁰⁰ (5OCl derivat ostvaruje isti tip interakcije dodatno i preko hloro grupe);
- Fluoro grupa 5OF derivata ostvaruje elektrostatičku interakciju sa Gly¹⁰⁴, ali samo sa zatvorenim kanalom. Isti tip interakcije ostvaruju i tri fluorova atoma 5CF₃ derivata sa Thr⁷⁵.

Analizom vrednosti vezivnih energija ispitivanih propafenonskih derivata zaključeno je da *orto*- fluorirani derivati (5CF₃ i 5OF) pokazuju veći afinitet prema vezivnom mestu u kanalu u odnosu na druge derivate. Prisustvo fluoro grupe u *para*- položaju orijentiše terminalni benzenov prsten u pori kanala tako da se on udaljava od Ile¹⁰⁰ jedne α subjedinice čime izostaje jedna od dominantnih π -alkil interakcija u oba konformaciona stanja kanala.

Kako bi se razjasnio mogući put delovanja propafenonskih derivata izvedena je *docking* studija kojom je ispitana interakcija propafenonskih derivata sa transportnim porinom *Pseudomonas aeruginosa*. Ispitivanje je rađeno sa kristalografskom strukturom OccK4 porina. *Docking* rezultati su pokazali da se vezivno mesto ispitivanih jedinjenja nalazi u unutrašnjosti porina između tri unutrašnje petlje i uključuje sledeće aminokiseline: Val¹²³, Arg¹²⁴, Asp¹²¹, Met¹⁶⁷, Leu²⁸⁸, Thr²⁹³, Thr²⁹⁵ i Arg²⁹⁶. Sva ispitivana jedinjenja preko protonovane sekundarne amino ili sekundarne hidroksilne grupe bočnog niza grade stabilne vodonične veze sa ostacima Thr²⁹⁵. Osim toga, sva ispitivana jedinjenja ostvaruju i

stabilizirajuće hidrofobne interakcije S- π (sa atomom sumpora metionina Met⁶⁷), alkil- π interakcije (sa metil grupama Val¹²³ i Leu²⁸⁸), katjon- π interakcije (sa gvanidino grupom Arg¹²⁴) kao i anjon- π interakcije (sa karboksilatnim anjonom Asp¹²¹). Interakcije koje se mogu smatrati specifičnim su one koje halogenovani derivati (posebno *orto*-trifluorometilovani derivat) ostvaruju preko halogena u terminalnom prstenu sa ključnim aminokiselinskim ostatkom Arg¹²⁴. Najveći afinitet vezivanja pokazao je 5PCH3 jedinjenje dok je najslabiji pokazao *lead* molekul (propafenon) kod koga je terminalni benzenov prsten nesupstituisan.

Ispitan je uticaj fluoriranih propafenonskih derivata na produkciju biofilma *Pseudomonas aeruginosa* sojeva u TSB bujonu (sa dodatkom 1% glukoze) i BHI bujonu (sa dodatkom 2% glukoze i 2% saharoze), bez statistički značajne razlike u odnosu na primenjen medijum ($p > 0.05$). Ispitivanje je urađeno u prisustvu pet opadajućih koncentracija najaktivnijih jedinjenja, fluoriranih derivata (5CF3, 5OF). Pod uticajem najveće koncentracije 5CF3 (1,12 mM), 40% sojeva nije produkovalo biofilm, dok je produkcija u 60% sojeva bila slaba. Primenom dvostruko manje koncentracije (0,56 mM) svi ispitivani sojevi su produkovali biofilm i to tako da je kod 70% sojeva zabeležena slaba produkcija biofilma dok su 3/10 (30%) ispitivanih sojeva umereno produkovali biofilm. Slični rezultati su dobijeni korišćenjem 5OF jedinjenja pa je zaključeno da je inhibicija produkcije biofilma pod uticajem oba fluorirana derivata dozno zavisna i da je inhibitorni efekat izraženiji kod 5OF derivata.

Proizvodnja egzopigmenta jedna je od najvažnijih karakteristika *P. aeruginosa* i jedan od najbitnijih faktora virulencije soja. Pigment piocijanin je ćelijski transmitter koji učestvuje u regulaciji ekspresije gena, deluje na strukturu ćelija i funkciju pila. U okviru doktorske disertacije ispitan je uticaj fluoriranih propafenonskih derivata na produkciju pigmenta kod 8 sojeva kliničkih izolata *Pseudomonas aeruginosa*. Pri koncentraciji od 500 $\mu\text{g/ml}$ 5OF produkcija pigmenta je smanjena na 27,1% za soj 2 dok je najmanje osetljiv (za datu koncentraciju) soj 1, koji je produkovao 48% piocijanina. Pri dvostruko manjoj koncentraciji 5OF produkcija pigmenta je povećana: najmanje osetljiv soj 1 produkuje 70,5% biofilma, dok soj 4 produkuje 32% piocijanina. I u slučaju inhibicije produkcije piocijanina veću efikasnost pokazalo je 5OF jedinjenje.

Da bi se definisale strukturne karakteristike propiofenonskih derivata koje doprinose antimikrobnoj aktivnosti prema MRSA sojevima izvedena je 3D QSAR studija inhibicije rasta MRSA sojeva. Za formiranje i validaciju osam nezavisnih 3D QSAR modela korišćeno je 16 optimizovanih struktura propiofenonskih derivata halkonske i propafenonske grupe. Kao

nezavisno promenljive vrednosti korišćeni su konstitucionalni, geometrijski, fizičko-hemijski i elektronski deskriptori. Kao zavisno pomenljiva vrednost (Y) uzeta je biološka aktivnost predstavljena kao negativni dekadni logaritam MIK vrednosti ($\log 1/\text{MIK}$). Efekti svakog od testiranih jedinjenja ispitani su odvojeno na svakom od 8 MRSA sojeva, a dobijeni rezultati dalje korišćeni u formiranju i validaciji *3D QSAR* modela. Početni broj GRIND deskriptora je redukovan pomoću Frakacionog faktorijskog dizajna (FFD), algoritma za selekciju varijabli implementiranog u programu Pentacle. Rezultati PLS analize dobijenih *3D QSAR* modela prikazani su u obliku histograma PLS koeficijenata koji olakšavaju detekciju najuticajnijih varijabli i opisivanje farmakofornih karakteristika. Za svaki od ispitivanih sojeva utvrđeni su deskriptori od najvećeg značaja za antimikrobnu aktivnost. Na osnovu vrednosti statističkih parametara R^2 , $RMSEE$, Q^2 , i $RMSEP$ odabrani su optimalni *3D QSAR* modeli. Formirani *3D QSAR* modeli i definisane farmakoforne karakteristike ispitivanih jedinjenja mogu dalje da se koriste u dizajniranju novih jedinjenja sa proširenom antimikrobnom aktivnošću.

Permeabilnost propiofenonskih derivata ispitana je PAMPA testom i *in silico* simulacijom u računarskom programu *MembranePlus*. Eksperimentalno dobijeni podaci ukazuju da je retencija halkona >99,99% što može biti razlog slabog antimikrobnog efekta prema *P. aeruginosa* soju. Kako je retencija propafenonskih derivata manja može se zaključiti da antibakterijski efekat ostvaruju putem porina i/ili jonskih kanala unutar ćelijske membrane. Primenom ADMET prediktora predviđen je farmakokinetički i toksikološki profil ispitivanih jedinjenja. Najveći rizik procenjen je za najvoluminozniji, najlipofilniji propafenonski derivat sa trifluorometil grupom u *orto* položaju (5CF3), kao i za halkonska jedinjenja koja sadrže istu grupu u strukturi (ADMET Risk 3-4).

3. Uporedna analiza rezultata doktorske disertacije sa podacima iz literature

Propiofenon je sintetsko jedinjenje koje se dobija *Friedel-Crafts*-ovom reakcijom propionske kiseline i benzena i predstavlja intermedijer u sintezi organskih jedinjenja. Koristi se u sintezi efedrina i drugih jedinjenja koji pokazuju farmakološku aktivnost. Osamnaest propiofenonskih derivata koji su bili predmet istraživanja u ovoj doktorskoj disertaciji su podeljeni u dve grupe: propafenonsku i halkonsku.

Propafenon je *INN* naziv za derivat fenilpropiofenona, po strukturi 2-[2'-hidroksi-3-(propilamino) propoksi]-3-fenilpropiofenon koji je sintetisan osamdesetih godina prošlog veka (1). Propafenon je prvi propiofenonski derivat za koji je ustanovljeno da modulira aktivnost jonskih kanala i P-glikoproteina. Kada se primenjuje u terapijskim dozama propafenon deluje kao blokator natrijumovih (antiaritmik I grupe) i kalijumovih kanala. Tokom višegodišnjih istraživanja sintetisano je preko 250 derivata propafenona sa strukturnim modifikacijama u aminskom i oksifenonskom delu molekule. Devedesetih godina prošlog veka propafenon postaje model molekul u studijama razvoja rezistencije na lekove (*multidrug-resistant study*) (2). Kao model molekul propafenon je poslužio i u sintezi potencijalnih antimalarijskih (3) i hipoglikemijskih lekova (4). U literaturi je nađen mali broj radova koji opisuju interakciju do sada sintetisanih propafenonskih derivata sa jonskim kanalima (5, 6).

Halkoni su važna grupa prirodnih proizvoda koji poseduju različitu biološku i farmakološku aktivnost. U literaturi su opisani radovi čiji predmet istraživanja je sinteza i karakterizacija supstituisanih halkona (7). Yuh-Meei i saradnici (8) su sintetisali seriju halkonskih derivata koji pokazuju inhibitornu aktivnost na 90% sojeva *Mycobacterium tuberculosis*. Mapiranjem farmakofore halkonskih derivata zaključeno je da prsten A, koji sadrži hidrofobnu grupu i prsten B, koji sadrži vodonik akceptorske grupe pokazuju bolju antituberkulotsku aktivnost (8,9). Halkoni pokazuju različitu biološku aktivnost: antiinflamatornu (10,11), antibakterijsku (4,12), fungicidnu (12,24), antiproliferativnu (10,14,15), tuberkulostatsku (10,16). Citotoksičnu aktivnost su isitivali Sylvie i saradnici (17) i zaključili da samo jedan derivat (E)-3-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-2-metil-1-(3',4',5'-trimetoksifenil)-prop-2-en-1-on) pokazuje aktivnost. Fabiane i saradnici (18) su ispitivali antiprotozoalnu aktivnost 10 sintetisanih derivata halkona i zaključili da položaj supstituenata igra ključnu ulogu u

ispoljavanju dejstva. Antimikrobnu aktivnost novosintetisanih halkona ispitivali su Vibhute i saradnici (19).

Način na koji halkoni ispoljavaju svoje antibakterijsko i antifungalno delovanje nije u potpunosti razjašnjen. Neka ispitivanja aktivnosti halkona na ekspresiju gena MRSA sojeva su pokazala da halkoni dovode do promena u ekspresiji gena povezanih sa biosintezom ćelijskog zida i posledično do lize ćelije (20, 21). Dosadašnje QSAR studije su pokazale da halkoni svoju antimikrobnu aktivnost ispoljavaju zahvaljujući prisustvu hidroksilnih grupa (22) i α,β - nezasićenog karbonilnog niza u molekulu, koji reaguje sa sulfhidrilnim grupama enzima i drugih proteina (23). Istraživanja u kojima su proučavane konformacije polifenolskih jedinjenja, strukturno sličnih 2'-hidroksihalkonima, pokazala su da je stereohemija konformera sa najmanjim sadržajem potencijalne energije ključan faktor za građenje kompleksa sa jonima metala u vodi kao medijumu (24).

Lipofilnost jedinjenja je važan fizičko-hemijski parametar koji u velikoj meri određuje biološku aktivnost leka. Upotreba log P vrednosti kao parametra lipofilnosti počinje 1964.godine sa Hasch-ovim istraživanjima. Prvi pregled particionih koeficijenata koji su objavili Leo, Hansch i Elkins 1971.godine sadržavao je blizu 6000 vrednosti, uključujući i vrednosti za 800 jedinjenja koje su autori eksperimentalno odredili (25). Klasičan način eksperimentalnog određivanja Log P je metoda mućkanja (26-28) i izvodi se u sistemu oktanol/voda. n-oktanol, kao rastvarač, je pogodan za modelovanje procesa raspodele jer predstavlja dobru simulaciju bioloških membrana sa kojima deli zajedničke osobine: sadrži polarne funkcionalne grupe koje mogu imati ulogu i donora i akceptora vodonika (29). Kao referentni sistem rastvarača umesto sistema n-oktanol/voda može se koristiti i smeša propilen-glikol-dipelargonat (PGDP)/voda (30, 31). Leahy je odredio particione koeficijente za mnoga jedinjenja za sistem PGDP/voda (31). Postoje jedinjenja za koja nije moguće odrediti particioni koeficijent primenom tradicionalnog načina mućkanja (32). U ovakvim slučajevima koristi se modifikovana metoda. U literaturi je opisana primena metode RP-TLC za određivanje log P analoga halkona (33, 34).

Pretraživanjem literature zaključeno je da relativno mali broj radova opisuje primenu molekularnih metoda uklapanja (molekulski *docking*) halkona i receptora (proteinskih molekula). Postoje radovi u kojima su autori opisali molekulske *docking* studije derivata halkona kao potencijalnih antikancerskih i antimalarijskih lekova (35, 36). Kandaswamy i saradnici su ispitivali interakciju derivata halkona sa estrogenim receptorom i potencijalno antitumorsko delovanje (37). U radu je opisana sinteza halkona 3-[(2-aminobenzil)amino]-1-fenilbut-2-en-1-ona koja polazi od aminobenzilamina i benzilacetona. *Docking* studije su

izvedene sa sintetisanim jedinjenjem i poređene sa ligandom ko-kristalom. Tamanna i saradnici su istraživali antioksidativnu aktivnost derivata halkona i aurna primenom *docking* studija (38). Ispitivanja su vršena sa serijom supstituisanih halkona i aurna i kristalnom strukturom enzima tirozinaze.

Radovi u kojima je opisana primena PAMPA testa i *in vitro* karakterizacija halkonskih derivate nisu brojni. U jednom od retkih radova opisana je ADME karakterizacija enonskih jedinjenja tipa hinolina (39).

Chen i saradnici su opisali QSAR analizu 40 propiofenonskih oksim derivata (40). U literaturi je opisana i QSAR analiza benzofenonskih derivata kao potencijalnih antimalarika (41). Takođe, opisane su *docking* studije propafenonskih derivata sa kristalografskom strukturom OccK4 transportnog porina *Pseudomonas aeruginosa* (42). U okviru pretražene literature nisu nađeni radovi koji se odnose na *docking* studije propafenonskih derivata sa K⁺ jonskim kanalima.

Citirana relevantna literatura

1. Fischer M. Propafenone--a new generation anti-arrhythmia agent. *Med Klin.* 1980;75(1):39-41.
2. Chiba P, Burghofer S, Richter E, Tell B, Moser A, Ecker G. Synthesis, pharmacologic activity, and structure-activity relationships of a series of propafenone-related modulators of multidrug resistance. *J Med Chem.* 1995;38(14):2789-93.
3. Lowes D, Pradhan A, Iyer LV, Parman T, Gow J, Zhu F et al. Lead optimization of antimalarial propafenone analogues. *J Med Chem.* 2012;55(13):6087-93.
4. Kumar A, Sharma S, Gupta LP, Ahmad P, Srivastava SP, Rahuja N et al. Synthesis of propiophenone derivatives as new class of antidiabetic agents reducing body weight in db/db mice. *Bioorg Med Chem.* 2012;20(6):2172-9.
5. Thai KM, Windisch A, Stork D, Weinzing A, Schiesaro A, Guy RH et al. The hERG potassium channel and drug trapping: insight from docking studies with propafenone derivatives. *ChemMedChem.* 2010;5(3):436-42.
6. Madeja M, Steffen W, Mesic I, Garic B, Zhorov BS. Overlapping binding sites of structurally different antiarrhythmics flecainide and propafenone in the subunit interface of potassium channel Kv2.1. *J Biol Chem.* 2010;285(44):33898-905.
7. Jayapal MR, Prasad KS, sreedhar NY. Synthesis and characterization of 2,5-dihydroxy substituted chalcones using $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$. *International Journal of Pharma and Bio Sciences.* 2010; 1(4). 361-366

8. Lin YM, Zhou Y, Flavin MT, Zhou LM, Nie W, Ching-Chen F. Chalcones and Flavonoids as Anti-Tuberculosis Agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2002 (10); 2795-2802
9. Vishnu JR, Abhishek SS, Shalini S, Subhash C. Oxygenated chalcones and bischalcones as potential antimalarial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2000. 10: 2159-2161.
10. Batovska DI, Todorova IT. Trends in utilization of the pharmacological potential of chalcones. *Curr Clin Pharmacol*. 2010;5(1):1-29.
11. Nowakowska Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *Eur J Med Chem*. 2007 Feb;42(2):125-37.
12. Ansari FL, Nazir S, Noureen H, Mirza B. Combinatorial synthesis and antibacterial evaluation of an indexed chalcone library. *Chem Biodivers*. 2005;2(12):1656-64.
13. Lahtchev KL, Batovska DI, Parushev SP, Ubiyovk VM, Sibirny AA. Antifungal activity of chalcones: a mechanistic study using various yeast strains. *Eur J Med Chem*. 2008;43(10):2220-8.
14. Dimmock JR, Kandepu NM, Hetherington M, Quail JW, Pugazhenti U, Sudom AM et al. Cytotoxic activities of Mannich bases of chalcones and related compounds. *J Med Chem*. 1998;41(7):1014-26.
15. Sabzevari O, Galati G, Moridani MY, Siraki A, O'Brien PJ. Molecular cytotoxic mechanisms of anticancer hydroxychalcones. *Chem Biol Interact*. 2004;148(1-2):57-67.
16. Lin YM, Zhou Y, Flavin MT, Zhou LM, Nie W, Chen FC. Chalcones and flavonoids as anti-tuberculosis agents. *Bioorg Med Chem*. 2002;10(8):2795-802.
17. Sylvie D, Richard F, John H, Alex K, Nicholas JL. Potent antimitotic and cell growth inhibitory properties of substituted chalcones. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 1998. 8: 1051-1056.
18. Fabiane L, Michel G, Andra TR, Santos ARS. Trypanocidal and leishmanicidal properties of substitution containing chalcones. *Am. Soc. Microbiol*. 2003. 47: 1449-1451.
19. Vibhute YB, Baseer MA. Synthesis and activity of a new series of chalcones as antibacterial agent. *Ind. J. Chem*. 2003. 42: 202-205.
20. Božić DD, Milenković M, Ivković B, Ćirković I. Antibacterial activity of newly synthesized chalcones and synergism with antibiotics against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Indian J Med Res*. 2014;140(1):130-7.

21. Božić DD, Milenković M, Ivković B, Ćirković I. Newly-synthesized chalcones inhibition of adherence and biofilm formation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus.*, *Braz. J. Microbiol.*, vol.45, no.1, São Paulo, 2014.
22. Dimmock JR, Elias DW, Beazely MA, Kandepu NM. Bioactivities of chalcones. *Curr Med Chem.* 1999;6(12):1125-49.
23. Sivakumar PM, Priya S, Doble M. Synthesis, Biological Evaluation, Mechanism of Action and Quantitative structure–Activity Relationship Studies of Chalcones as Antibacterial Agents. *Chem. Biol. Drug. Des.* 2009; 73: 403–415.
24. Hur S, Newby ZE, Bruice TC. Transition state stabilization by general acid catalysis, water expulsion, and enzyme reorganization in *Medicago savita* chalcone isomerise, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101: 2730-2735.
25. Leo A, Hanch C, Elkins D. Partition coefficients and their uses. *Chem. Rev.* 1971; 71(6): 525-616.
26. Selassie CD. *Burger's medicinal Chemistry and Discovery, Volume 1: Drug Discovery* Edited by Donald L. Abraham. Chapter 1, Wiley-Interscience, New York. 2003.
27. Leo AJ. Some advantages of calculating octanol-water partition coefficients. *J Pharm Sci.* 1987;76(2):166-8.
28. Leo AJ. Hydrophobic parameter: measurement and calculation. *Methods Enzymol.* 1991; 202:544-91.
29. DeBolt SE, Kollman PA. Investigation of structure, dynamics, and solvation in 1-octanol and its water-saturated solution: molecular dynamics and free-energy perturbation studies. *J. Am. Chem. Soc.* 1995; 117(19): 5316-5340.
30. Leahy DE, Taylor PJ, Wait AR. Model solvent systems for QSAR. Part I. Propylene glycol dipelargonate (PGDP). A new standard solvent for use in partition coefficient determination. *Quant. Struct.-Act. Relat.* 1989; 8: 17-31.
31. Leahy DE, Morris J J, Taylor P J, Wait AR. Model solvent systems for QSAR. Part II. Fragment values ('f-values') for the 'critical quartet'. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1992; 2: 723-731.
32. Brandstrom A. A rapid method for the determination of distribution coefficient of bases for biological purposes. *Acta. Chem. Scand.* 1963; 17: 1218-1224.
33. Rozmer Z, Perjési P, Takács-Novák K. Use of RP-TLC for determination of log P of isomeric chalcones and cyclic chalcone analogues. *JPC - Journal of Planar Chromatography - Modern TLC.* 2006; 19(108): 124-128.
34. Perjési P, Takács-Novák K, Rozmer Z, Sohár P, Bozak RE, Allen MA. Comparison of structure, logP and P388 cytotoxicity of some phenyl and ferrocenyl cyclic chalcone

- analogues. Application of RP-TLC for logP determination of the ferrocenyl analogues. *Central European Journal of Chemistry*. 2012; 10(5).
35. Pingaew R, Saekee A, Mandi P, Nantasenamat C, Prachayasittikul S, Ruchirawat S et al. Synthesis, biological evaluation and molecular docking of novel chalcone-coumarin hybrids as anticancer and antimalarial agents. *Eur J Med Chem*. 2014;85:65-76.
 36. Chinthala Y, Thakur S, Tirunagari S, Chinde S, Domatti AK, Arigari NK et al. Synthesis, docking and ADMET studies of novel chalcone triazoles for anti-cancer and anti-diabetic activity. *Eur J Med Chem*. 2015;93:564-73
 37. Vedavalli S, Srinivasan T, Suhitha S, Velmurugan D, Kandaswamy M. Molecular docking study of chalcone derivative with Human estrogen receptor as target protein and its anti-cancer activity against HepG2 Cells. *International Journal of PharmTech Research*. 2014; 6(5): 1580-1583.
 38. Narsinghani T, Sharma MC, Bhargav S. Synthesis, docking studies and antioxidant activity of some chalcone and aurone derivatives. *Medicinal Chemistry Research*. 2013; 22(9): 4059-4068.
 39. Gopinath VS, Rao M, Shivahare R, Vishwakarma P, Ghose S, Pradhan A et al. Design, synthesis, ADME characterization and antileishmanial evaluation of novel substituted quinoline analogs. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014 May 1;24(9):2046-52.
 40. Chen L, Huang Y, Xie W, Cao J, Ni C, Shen Z et al. Synthesis, Qsar Study And Optimization Of Propiophenone Oxime Derivatives. *Chinese Journal Of Chemistry*. 2009; 27(1): 33–42.
 41. Mahajan S, Kamath V, Nayak S, Vaidya S. QSAR analysis of benzophenone derivatives as antimalarial agents. *Indian J Pharm Sci*. 2012;74(1):41-7.
 42. Liu J, Eren E, Vijayaraghavan J, Cheneke BR, Indic M, van den Berg B et al. Occk channels from *Pseudomonas aeruginosa* exhibit diverse single-channel electrical signatures but conserved anion selectivity. *Biochemistry*. 2012;51(11):2319-30.

4. Objavljeni i saopšteni rezultati koji čine sastavni deo doktorske disertacije

1. **Bašić J**, KalinićM, IvkovićB, Erić S, Milenković M, Vladimirov S, Vujić Z, Synthesis, QSAR analysis and mechanism of antibacterial activity of simple 2-hydroxy chalcones. Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures.2014 (9): 1537 - 1546. **M23**

2. **Bašić J**, Ivković B, Stevanović S, Lazarević A, Vujić Z. Determination of the lipophilicity of 2 hydroxy chalcones by RP HPLC method.Hemijska industrija 2016 OnLine-First Issue 00, Pages: 57-57. DOI:10.2298/HEMIND150426057B

M23

Radovi saopšteni na naučnim skupovima međunarodnog značaja štampani u izvodu:

1. **J. Bašić**, G. Lugonja, B. Ivković, Z. Vujić. Determination of anastrozole in pharmaceutical dosage forms by high performance liquid chromatography, Zbornik sažetaka, II Kongres farmaceuta Crne Gore sa međunarodnim učešćem, maj 2015, Bečići, Crna Gora

2. **J.Bašić**, B.Ivković, M.Milenković, Z.Vujić, Antimikrobna aktivnost novosintetisanih modulatora jonskih kanala, Antimicrobial Activity of Newly Synthesized Ion Channels Modulators, Zbornik sažetaka, VI Kongres farmaceuta sa međunarodnim učešćem 15-19.oktobar 2014., Beograd, 172

3. **J.Bašić**, K.Kovačević, D.Tešić, T.Neđić, V.Savić, Summary of Product Characteristics (SmPC) – Information for health professionals, Zbornik radova; V Kongres farmaceuta sa međunarodnim učešćem, Beograd, 2010.

4. D.Tešić, T.Neđić, K.Kovačević, **J.Bašić**, V.Savić, The importance of patient information leaflet in the information society, Zbornik radova; V Kongres farmaceuta sa međunarodnim učešćem, Beograd, 2010.

5. Obrazloženje naučnog doprinosa doktorske disertacije

Brzi razvoj rezistencije mikroorganizama na nove antimikrobne agense i interhumano širenje rezistentnih sojeva je usmerilo istraživanja ka otkriću novog ciljnog mesta delovanja antimikrobnih lekova i jedinjenja na koje mikroorganizmi nisu razvili rezistenciju. Rezistencija bakterija na antibiotike je pojava koja predstavlja evolutivnu prednost bakterija i način za preživljavanje i nastaje kao rezultat mutacija bakterijskih gena ili sticanja novih gena (najčešće u formi R plazmida). Infekcije prouzrokovane rezistentnim sojevima bakterija predstavljaju globalni kliničko-terapijski problem. Savremena eksperimentalna i klinička istraživanja, čiji je cilj pronalaženje efikasnijih lekova (1-3) sve veći značaj daju lekovima koji deluju na nivou modulacije aktivnosti jonskih kanala. Kao komponenta svake žive ćelije jonski kanali imaju važnu ulogu u njenoj deobi, proliferaciji, ekscitaciji i apoptozi (4). Modulatori jonskih kanala su postali ciljni molekuli u medicinskoj hemiji, i kao takvi se mogu koristiti u lečenju brojnih oboljenja: hroničnog bola, dijabetesa, migrene, ataksije, epilepsije, aritmija, hipertenzije, a sve veći značaj dobijaju i u lečenju bakterijskih, gljivičnih, parazitskih, virusnih kao i malignih i autoimunih oboljenja (5-10). Najveći broj modulatora jonskih kanala koji je danas u upotrebi razvijen je pre poznavanja molekulske strukture jonskih kanala, njihovih podtipova, kao i ekspresije i funkcije i uloge u samom patološkom procesu. Sa napredovanjem naučnih saznanja u ovoj oblasti, dalja sinteza modulatora jonskih kanala često podrazumeva usmerenost ka određenom podtipu kanala, uključujući njihovu direktnu blokadu ili promenu u njihovoj ekspresiji i funkciji. Novija istraživanja govore da određeni propiofenonski derivati moduliraju aktivnost jonskih kanala i mogu biti potencijalni antimikrobni lekovi.

Osamdesetih godina prošlog veka javlja se značajan napredak u molekularnoj biologiji (11-14), teorijskoj i eksperimentalnoj hemiji i kompjuterskoj tehnologiji što je omogućilo sintezu i ispitivanje biološke aktivnosti novih lekova. Ispitivanje i postavljanje korelacije između molekulskih parametara koji se odnose na hemijsku strukturu i fizičko-hemijske osobine molekula i njihove biološke i farmakološke uloge omogućile su: metode koje se bave proučavanjem strukture liganda (studije kvantitativnih odnosa strukture i aktivnosti (*QSAR*, *3D QSAR* i mapiranje farmakofora) i metode koje se bave strukturom *target* molekula (konformaciona analiza, molekulsko modeliranje ciljnog molekula i *docking* studije). Najznačajniji pomak u brzom predviđanju uticaja promena strukture dala je upotreba kompjuterskih metoda u dizajniranju lekova (*Computer-Aided Drug Design*, *CADD*) i mogućnost optimizacije osobina nosintetisanih jedinjenja (14). *QSRR* je analiza kojom se

uspostavlja korelacija između retencionih parametara (dobijenih metodom gasne hromatografije, visoko-efikasne tečne hromatografije ili tankoslojne hromatografije) i deskriptora koji su izvedeni iz molekulske strukture odgovarajućih jedinjenja. *QSRR* modeli omogućavaju određivanje fizičko-hemijskih i bioloških parametara za jedinjenja koja još uvek nisu ispitana u eksperimentalnim uslovima. Iako preciznost i tačnost *QSRR* modela nije uvek dovoljno dobra za predviđanje retencije, ovi modeli se mogu koristiti za razumevanje retencionih mehanizama, optimizaciju razdvajanja jedinjenja u smeši, selekciju najznačajnijih deskriptora, određivanje složenih fizičko-hemijskih osobina ili procenu potencijalne biološke aktivnosti.

U *QSAR*, *QSRR* i *QSPR* modelima se koristi veliki broj deskriptora. Danas je, pomoću odgovarajućih softvera definisano i izračunato preko 5000 deskriptora (15). Za postavljanje *QSAR*, *QSRR* i *QSPR* modela i dalje predviđanje biološke aktivnosti molekula i njihovog ponašanja u fiziološkom sistemu važno je odabrati deskriptore koji na adekvatan način prezentuju strukturu molekula. Literaturni podaci govore da postoji eksponencijalni rast broja radova koji se bave *QSAR/QSPR/QSRR* studijama što jasno pokazuje napredak u ovoj oblasti.

Lipofilnost jedinjenja je značajan fizičko-hemijski parametar koji u velikoj meri određuje biološku aktivnost jedinjenja. Najveći broj ćelijskih membrana u organizmu se sastoji od dvostrukog lipoproteinskog sloja koji zbog svoje hidrofobnosti omogućava transport lipofilnih supstanci, dok je slobodna difuzija polarnih molekula kroz membranu onemogućena. Takođe, lipofilnost značajno određuje ligand-receptor interakcije i druge ligand-makromolekul interakcije (npr. vezivanje neurotransmitera, hormona i lekova za receptore, kao i enzim-supstrat i antigen-antitelo interakcije).

U doktorskoj disertaciji je ispitana antimikrobna aktivnost sintetisanih jedinjenja na osam standardnih laboratorijskih sojeva mikroorganizama: 6 sojeva Gram pozitivnih bakterija i dva soja Gram negativnih bakterija; na 7 kliničkih (bolničkih i vanbolničkih) MRSA sojeva i na 11 kliničkih izolata *P. aeruginosa*. Nakon uvođenja penicilina u kliničku primenu, u početku je čak 94% sojeva *S. aureus* bilo osetljivo na ovaj antibiotik, ali je već posle nekoliko godina razvijena rezistencija kod polovine sojeva (16). Meticilin je antibiotik koji je u početku kliničke primene pokazivao aktivnost na rezistentne sojeve *S. aureus*. Vremenom su nastali novi sojevi *S. aureus* koji su rezistentni na meticilin tj. meticilin-rezistentni *S. aureus*-MRSA (17). Danas je MRSA jedan od najvažnijih izazivača intrahospitalnih infekcija, ali su MRSA sojevi izolovani i kod pacijenata koji dolaze iz vanbolničke sredine. Multirezistentni sojevi MRSA poseduju gene koji kodiraju rezistenciju i na druge antibiotike. Veliki terapijski

izazov predstavlja pojava vankomicin-intermedijarno osetljivog *S. aureus* (VISA) (18) i vankomicin-rezistentnog *S. aureus* (VRSA) (19).

Pseudomonas aeruginosa se odlikuje urođenom rezistencijom na mnoge antibiotike, a humane infekcije često izazivaju multirezistentni sojevi. Važne karakteristike *P. aeruginosa* su velika metabolička prilagodljivost koja omogućava preživljavanje u različitim sredinama i sposobnost stvaranja biofilma koji je u velikoj meri zaslužan za razvoj rezistencije. *Pseudomonas aeruginosa* stvara dva pigmenta: plavičasti pigment, piocijanin i žutozeleni pigment, pioverdin koji na različite načine učestvuju u nastanku i održavanju lezija u inflamiranom tkivu. Sposobnost *P.aeruginosa* da stvara pigmente je jedna od najznačajnijih osobnosti ovog patogena.

Paralelni test permeabilnosti na veštačkim membrana (***Parallel Artificial Membrane Permeability Assay***–PAMPA) se koristi kao *in vitro* model za određivanje pasivne, transcelularne permeabilnosti. Primenom ovog testa zaobilazi se kompleksnost aktivnog transporta i stiče uvid u initrizičku permeabilnost jedinjenja. Mogućnost primene testa u širokom opsegu pH daje dragocene informacije za razumevanje apsorpcije nosintetisanih jedinjenja u celom gastro-intestinalnom traktu.

Primena ADMET prediktora predstavlja savremen *in silico* pristup za brzo predviđanje farmakokinetičkog i toksikološkog profila nosintetisanih jedinjenja.

1. Lowes DJ, Guiguemde WA, Connelly MC, Zhu F, Sigal MS, Clark JA et al. Optimization of propafenone analogues as antimalarial leads. *J Med Chem.* 2011;54 (21):7477-85.
2. Le Guennec JY, Ouadid-Ahidouch H, Soriani O, Besson P, Ahidouch A, Vandier C. Voltage-gated ion channels, new targets in anti-cancer research. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2007;2 (3):189-202.
3. Arcangeli A, Crociani O, Lastraioli E, Masi A, Pillozzi S, Becchetti A. Targeting ion channels in cancer: a novel frontier in antineoplastic therapy. *Curr Med Chem.* 2009;16(1):66-93.
4. Armstrong CM. Gating currents. *Scholarpedia.* 2008; 3(10):3482-3489
5. Arcangeli A., Becchetti A. New Trends in Cancer Therapy: Targeting Ion Channels and Transporters. *Pharmaceuticals.* 2010; 3:1202-1224.
6. Minghua L, Zhi-Gang X. Ion channels as targets for cancer therapy. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2011; 3(2):156-166.
7. Kunzelmann K. Ion Channels and cancer. *J.Membrane Biol.* 2005; 205:159-173.

8. Clare JJ, Tate SN, Nobbs M, Romanos MA. Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets. *Drug Discov Today*. 2000;5 (11):506-520.
9. Triggler DJ. The pharmacology of ion channels: with particular reference to voltage-gated Ca²⁺ channels. *Eur J Pharmacol*. 1999;375(1-3):311-25.
10. Becchetti A. Ion channels and transporters in cancer. 1. Ion channels and cell proliferation in cancer. *Am J Physiol Cell Physiol*. 201;301(2):C255-65.
11. Jiang Y, Lee A, Chen J, Cadene M, Chait BT, MacKinnon R. Crystal structure and mechanism of a calcium-gated potassium channel. *Nature*. 2002;417(6888):515-22.
12. Jiang Y, Lee A, Chen J, Ruta V, Cadene M, Chait BT, MacKinnon R. X-ray structure of a voltage-dependent K⁺ channel. *Nature*. 2003;423(6935):33-41.
13. MacKinnon R. Potassium channels and the atomic basis of selective ion conduction (nobel lecture). *Angew. Chem. Int. Ed*. 2004;43: 4265–4277.
14. Cohen CN, *The Molecular Modeling Perspective in Drug Design*, In: *Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design*, ed. Cohen CN, San Diego, California, Academic Press Inc., 1996:1-17.
15. Todeschini R, Consonni V. *Handbook of Molecular Descriptors, Methods and Principles in Medicinal chemistry*. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2000.
16. Barber M, Rozwadowska-Dowzenko M. Infection by penicillin-resistant staphylococci. *Lancet*. 1948;2(6530):641-4.
17. Jevons MP, Rolinson GN, Knox R. Celbenin-resistant staphylococci. *British Med J*. 1961; 1: 124-5.
18. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet*. 1997;350 (9092):1670-3.
19. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP et al; Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Investigative Team. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. *N Engl J Med*. 2003;348 (14):1342-7.

6. Zaključak i predlog Komisije

Na osnovu izloženog Komisija je zaključila da rezultati kandidata, diplomiranog farmaceuta Jasmine Bašić, prikazani u okviru doktorske disertacije predstavljaju originalan i značajan naučni doprinos u oblasti Farmaceutska medicinska hemija i strukturna analiza. Rezultati doktorske disertacije publikovani su u 2 rada u časopisima od međunarodnog značaja (M23) i u obliku jednog saopštenju sa skupa nacionalnog značaja štampanom u izvodu (M64).

Uzimajući u obzir sve izloženo, Komisija u navedenom sastavu pozitivno ocenjuje doktorsku disertaciju dipl. farm. Jasmine Bašić i predlaže Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati ovaj Izveštaj i uputi Veću naučnih oblasti medicinskih nauka radi dobijanja saglasnosti za javnu odbranu doktorske disertacije pod nazivom:

„Ispitivanje korelacije između hemijske strukture, fizičko-hemijskih i retencionih parametara i antimikrobne aktivnosti novosintetisanih derivata propiofenona “

1. Prof. dr Zorica Vujić - mentor rada, redovni profesor, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Marina Milenković - redovni profesor, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Slavica Stevanović - redovni profesor, Tehnološko-metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu

U Beogradu, 27.05.2016.

