

UDK 615 (497.11)

ISSN 0004-1963 (Štampano izd.)  
ISSN 2217-8767 (Online)

# ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 68

Broj 3

Beograd, 2018.

## ČASOPIS SAVEZA FARMACEUTSKIH UDRUŽENJA SRBIJE

SPECIJALNI BROJ/SPECIAL ISSUE

**VII Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem**

*Zajedno stvaramo budućnost farmacije*

Beograd, 10-14. oktobar 2018.

**VII Serbian Congress of Pharmacy with international participation**

*Creating the future of pharmacy together*

Belgrade, October 10-14, 2018

# 3/2018

# ARHIV ZA FARMACIJU

ČASOPIS SAVEZA FARMACEUTSKIH UDRUŽENJA SRBIJE  
ARCHIVES DE PHARMACIE - ARCHIVES OF PHARMACY

IZLAZI OD 1951. GODINE

IZDAVAČ

SAVEZ FARMACEUTSKIH UDRUŽENJA SRBIJE

11000 Beograd, Bulevar vojvode Mišića 25, pošt. fah 664

tel/fax: + 381 11 2648 385; +381 11 2648 386

e-mail: [fds@sbb.rs](mailto:fds@sbb.rs); [sfus@farmacija.org](mailto:sfus@farmacija.org)

[www.farmacija.org](http://www.farmacija.org)

IZDAVAČKI SAVET

Milana Dučić - Apoteka „Beograd”,

Sonja Kuštrin-Đorđević - Udruženje farmaceuta Beograda,

Ivanka Miletić - Savez farmaceutskih udruženja Srbije,

Dubravka Urošev - Savez farmaceutskih udruženja Srbije,

Nenad Vulović - Udruženje farmaceuta Beograda

UREDNIKA ARHIVA

Marija Primorac

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju

ZAMENIK GLAVNOG UREDNIKA

Radica Stepanović-Petrović

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju

Sažeci radova nisu lektorisani

---

Radove objavljene u časopisu Arhiv za farmaciju indeksiraju: EMBASE i SCOPUS

---

ARHIV ZA FARMACIJU izlazi šest puta godišnje  
na sajtu Saveza farmaceutskih udruženja Srbije  
[www.farmacija.org](http://www.farmacija.org)

## MEDICINSKA HEMIJA INHIBITORA HISTON DEACTILAZE 6 - IN SILICO PRISTUP DIZAJNU LEKOVA

**Dušan Ružić, Katarina Nikolić, Danica Agbaba**

Katedra za farmaceutsku hemiju, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet (Srbija)

Hemija postranslacionih modifikacija histona, kao i njihov uticaj na ekspresiju gena predstavlja jedan od najizazovnijih procesa koji se izučava u kancerškoj epigenetici. Kovalentne modifikacije, kao što su acetilovanje i deacetilovanje histona menjaju arhitekturu hromatina i mogu dovesti do različitih ćelijskih odgovora. Od 2006. godine, registrovano je 5 inhibitora histon deacetilaza, efikasnih u terapiji hematoloških maligniteta. Medicinski hemičari posvećuju posebnu pažnju selektivnosti novodizajniranih jedinjenja ka HDAC6 izoformi, koja je jedinstveno lokalizovana u citoplazmi i utiče na dinamske procese citoskeleta.

Metode dizajna lekova bazirane na hemijskim strukturama poznatih HDAC1 i HDAC6 inhibitora (pristup zasnovan na strukturi liganada) unapredile su naše razumevanje strukturnih karakteristika neophodnih za potentnu HDAC6 inhibiciju. Da bi se kvantifikovao odnos između strukture i potentnosti različitih HDAC inhibitora, primenili smo 3D-QSAR studiju (trodimenzionalnu studiju odnosa strukture i aktivnosti) sa već publikovanim strukturama HDAC1 i HDAC6 inhibitora. Hemijska struktura skriptajda i njegovi izračunati tridimenzionalni deskriptori su korišćeni za pretragu novih fragmenata sa sličnim hemijskim osobinama kao inaftalimidno jezgo (dizajn zasnovan na strukturi fragmenata). Predviđene HDAC1 i HDAC6 aktivnosti novodizajniranih jedinjenja su dobijene korišćenjem validiranih 3D-QSAR modela. Za dalje studije, odabrana su ona jedinjenja sa poboljšanom *in silico* selektivnošću usmerenoj ka HDAC6 izoformi. Način vezivanja novih jedinjenja je ispitan studijama molekuskog dokinga i upoređen sa načinom vezivanja poznatih HDAC inhibitora.

Kombinovani pristupi zasnovani na strukturi liganda, fragmenata i strukturi vezivnog mesta su uspešno primenjeni u našoj grupi za pronalaženje novih i hemijskih atraktivnih HDAC6 inhibitora. Uočeno je da su predviđene aktivnosti pomoću 3D-QSAR studije za najbolje rangirana dizajnirana jedinjenja u korelaciji sa rezultatima studije virtuelnog dokinga. Ovakav kombinovani protokol povećava šansu pronalaženja HIT jedinjenja kao selektivnog HDAC6 inhibitora, što će u narednim istraživanjima biti potvrđeno *in vitro* studijama nosintetisanih jedinjenja u našoj laboratoriji.

# MEDICINAL CHEMISTRY OF HISTONE DEACETYLASE 6 INHIBITORS – IN SILICO DRUG DESIGN APPROACHES

**Dušan Ružić, Katarina Nikolić, Danica Agbaba**

Department of Pharmaceutical Chemistry, University of Belgrade - Faculty of  
Pharmacy (Serbia)

The chemistry of histone posttranslational modifications and their influence on gene expression present one of the most challenging processes studied in cancer epigenetics. The covalent modifications, such as histone acetylation and deacetylation alter the chromatin architecture and lead to different cellular responses. Since 2006, there have been five histone deacetylase (HDAC) inhibitors clinically approved for the haematological cancers. Medicinal chemists pay particular attention to the selectivity of newly designed compounds against HDAC6 isoform, as it is uniquely located in the cytoplasm and controls the dynamics of the cytoskeleton.

Drug design methodologies based on the known HDAC1 and HDAC6 inhibitors structures (ligand-based approach) improved our understanding of the structural requirements needed for potent HDAC6 inhibitors. To quantify the relation between the structure and potency in a group of diverse HDAC inhibitors, we performed 3D-QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) studies with published HDAC1 and HDAC6 inhibitors. The structure of scriptaid and its derived three-dimensional descriptors were used for searching of novel fragments with the similar chemical properties as its naphthalimide core (fragment-based design).

The predicted HDAC1 and HDAC6 activities of newly designed compounds were obtained by validated 3D-QSAR models. We selected only those compounds with improved in silico selectivity toward HDAC6 isoform for further studies. The binding modes of novel compounds were introspected by molecular docking studies and compared with the known HDAC inhibitors binding modes.

The combined ligand-based, fragment-based and structure-based methodologies were successively applied in our group to discover novel and chemically attractive HDAC6 inhibitors. We observed that the predicted potency of the top-ranked designed HDAC6 inhibitors by 3D-QSAR studies are correlated with the virtual docking results. The combined protocol increases the hit rate in the discovery of selective HDAC6 inhibitors, which will be further examined by in vitro studies of synthesized compounds in our laboratory.