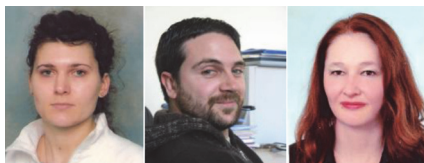


10. <http://researchguides.library.wisc.edu/content.php?pid=87646&sid=652165>
11. <http://news.softpedia.com/news/Cranberries-the-Natural-Antibiotics-35233.shtml>
12. <http://en.wikipedia.org/wiki/Cranberry>
13. <http://www.cranberryinstitute.org/RCToolkit/index.html>
14. <http://www.uscranberries.com/default.aspx>
15. <http://www.brusnica.com/index.php>
16. <http://www.umm.edu/altmed/articles/cranberry-000235.htm>

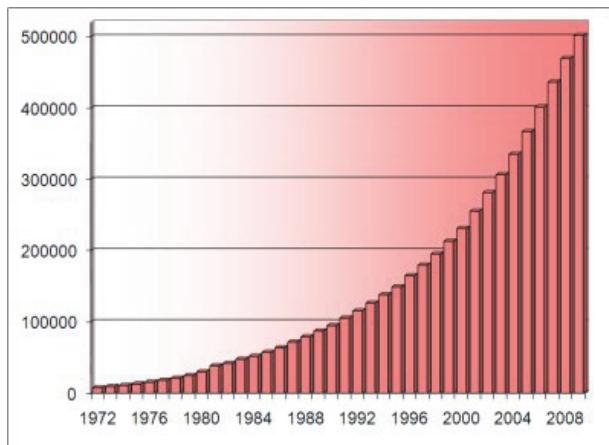


Јелена М. АНДРИЋ, Хемијски факултет Универзитета у Београду, Србија  
 Душан Н. СРЕДОЈЕВИЋ, Хемијски факултет Универзитета у Београду, Србија  
 Снежана Д. ЗАРИЋ, Хемијски факултет Универзитета у Београду, Србија

## КЕМБРИЧКА КРИСТАЛОГРАФСКА БАНКА ПОДАТАКА (CSD)

Кембричка структурна банка података (Cambridge Structural Database (CSD)) садржи више од пет стотина хиљада кристалних структура малих молекула (501857 структура, податак од јануара 2010. године). Око 150 нових кристалних структура се архивира сваког дана. CCDC (Cambridge Crystallographic Data Centre) игра улогу званичне ризнице података о кристалним структурама за више од 50 водећих научних часописа.<sup>1</sup>

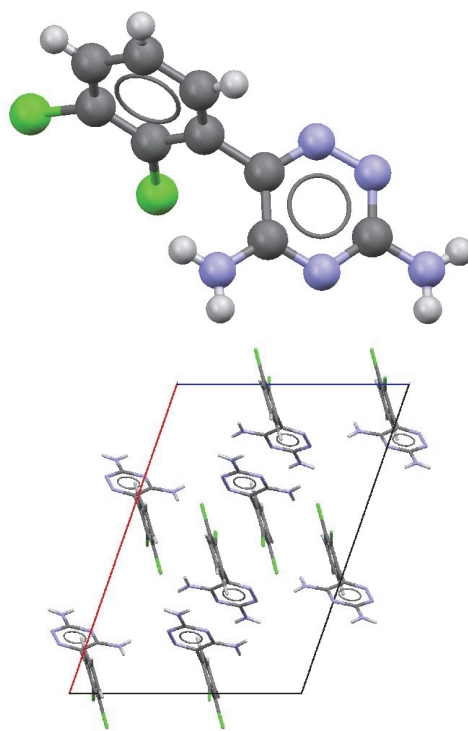
На слици 1 је приказана кумулативна брзина раста CSD-а за период од 1970. до 2010. године.



Слика 1. Статистика пораста кристалних структура малих молекула архивираних у CSD-у.

На графику се види да је експанзија раста готово експоненцијална. Јубиларна 500 000-та структура је архивирана 24. новембра 2009. године. Ово је структура анти-конвулзантног лека, који се користи за лечење епилепсије и биполарног поремећаја – Ламотригин. Објављен је у часопису Acta Crystallographica, под референтним кодом EFEMUX01.<sup>2</sup>

CCDC је установљен 1965. године у оквиру Одсека за хемију Кембричког универзитета, с циљем да сакупља податке који пружају свеобухватне информације о кристалним структурама малих молекула, органских и метало-органских једињења која не садрже више од 500 атома различитих од водоника, а којима је структура



Слика 2. Кристална структура Ламотригина (CSD референтни код EFEMUX01).

одређена применом рендгенске или неутронске дифракције. Главни циљ је да се складиште кључни нумерички резултати сваке кристалографске анализе као што су параметри ћелије, просторне групе и атомске координате, што чини CSD једном од првих нумеричких научних банака података у свету, и првом која складишти експерименталне тродимензионалне хемијске структурне информације.

Програми за претраживање, анализу и визуелизацију CSD информација су почели да се развијају касних 70-их, а значајно су побољшани током 80-их година прошлог века и омогућавали су дводимензионално и тродимензионално претраживање, као и откривање интермолекулских невезивних контаката.

## ИНФОРМАЦИЈЕ КОЈЕ САДРЖИ CSD

Свака решена кристална структура уноси се у CSD у облику CIF фајла и означава се рефкодом (refcode). Да бисмо добили жељене структуре из банке, потребно је да у неком од програма (најчешће *ConQuest*)<sup>3</sup> нацртамо одређену структуру. На основу те структуре у бази се формира табела која означава како су атоми међусобно повезани. Затим одговорима 'да/не' на питања формирамо специфичне захтеве који се односе на присуство или одсуство одређених структурних карактеристика у сваком хемијском приказу. На основу задатих критеријума врши се претрага CSD-а. Садржај информација о одређеној структури је приказан у табели 1.

Табела 1. Кратак преглед значајних информација који пружа Кембричка структурна банка података (CSD)

### Библиографске и хемијске информације

Име једињења, систематско и тривијално

Секвенца аминокиселина за пептиде

Хемијска формула

Имена аутора

Име часописа и наводи литературе

Текст који указује на специјалне експерименталне услове или резултате (неутронска студија, студија на праху, температура, притисак, апсолутна конфигурација итд.)

Хемијска класа којој припада једињење (нпр. алкалоиди, стероиди)

Коментари у вези са неуређеним атомским положајима, грешкама пронађеним за време провере, и специјалне структурне особине

### Табела повезаности између атома

Дводимензиони хемијски структурни приказ својстава атома и веза

Типови веза који се користе у CSD су: једнострука, двострука, трострука, четворострука (метал-метал), ароматична, делокализована двострука и  $\pi$ -веза

### Кристални структурни подаци

Димензије ћелије и стандардне неодређености

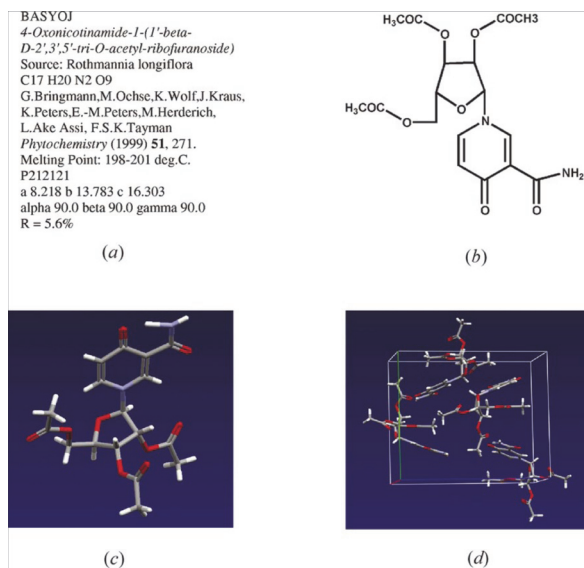
Просторне групе и оператори симетрије\*

Координате атома и стандардне неодређености за асиметричну јединицу кристалне структуре

Дужине веза, углови и торзиони углови

\* Оператори симетрије представљају пресликавање где се атом са скупом атомских координата (x, y, z) пресликава у атом истог типа и идентичног окружења са скупом атомских координата (x', y', z'). Оператори симетрије могу бити оператори ротације, инверзије, оператори пресликавања кроз раван итд.<sup>4</sup>

дужину M-L везе могу пружити корисне информације



Слика 3. Схематски приказ информација које садржи Кембричка структурна банка података (CSD)

## ПРИМЕНА CSD-А У ХЕМИЈИ

До 2002. године Кембричка структурна банка података (CSD) и њени софтвери су чинили или су били основа за више од 800 истраживачких примена у структурној хемији, кристалографији и науци уопште.<sup>5</sup> Релевантне референце, које датирају од средине 70-их, и кратки прегледи ових референци су доступни на CCDC-овом вебсајту.

Помоћу базе се могу вршити испитивања у многим областима као што су: *структурне карактеристике одређене класе једињења, природа хемијске везе, хемијска информатика, кристално инжењерство, својства кристала, предвиђање структуре молекула (кристала), испитивање нековалентних интеракција и водоничних веза, испитивање особина органских лиганда који се користе у синтезама комплекса прелазних метала, органометалних једињења, израчунавање популационих енергија молекула и енергије кристалне решетке, молекулско моделовање и дизајн лекова, механизми реакција и статистичке методе нпр. статистичко проучавање геометријских карактеристика слабих и јаких водоничних веза у различитим системима као и анализа решетки у кристалним структурама.* Неке од примена базе су илустроване у примерима.

## ПРОУЧАВАЊЕ МЕТАЛ-ЛИГАНД ВЕЗЕ

Једна од важнијих студија је повезана са утицајем метала (и координованих лиганда) на геометрију лиганда или групе сличних лиганда.<sup>6</sup> Ово је довело до развоја модела о природи метал-лиганд везе који су тестирани на подацима из CSD-а. Један од најчешће коришћених приступа је да се природа  $L_n M-L$  интеракције истражује међајући M и  $L_n$ . Утицаји различитих M као и других параметара на геометрију лиганда L и о природи M-L веза.

## ПРОУЧАВАЊЕ ИНТЕРМОЛЕКУЛСКИХ ИНТЕРАКЦИЈА

У свом чувеном предавању, Lehn (1988) је дефинисао супрамолекулу хемију као хемију интермолекуларних интеракција.<sup>7</sup> Кристалне структуре пружају експерименталне податке који се односе на много различитих интермолекуларних интеракција које контролишу молекуларну агрегацију, тј. податке о типовима интеракција које се јављају, њиховим геометријским карактеристикама и њиховом укључивању у разне супрамолекуларне мотиве. Подаци о интермолекуларним интеракцијама и закључци који се на основу тога изводе чини основу нашег разумевања и развоја супрамолекуларне хемије. Ово знање се користи у области супрамолекуларне синтезе, у решавању и проверавању кристалних структура, у кристалном инжењерингу и предвиђању кристалних структура, у разумевању и предвиђању уклапања малих молекула на место везивања биомолекула (протеин-лиганд докинга). CSD је према томе примарни извор података и знања које може бити примењено у свим овим пољима.

Ране CSD студије о интермолекуларним интеракцијама су укључивале двостепене процесе претраживања користећи одвојене програме: 1. Коришћење дводимензионалних претраживања за лоцирање CSD структура које садрже одређене хемијске функционалне групе 2. Тродимензионална геометријска претрага за лоцирање специфичних интермолекуларних интеракција.

Године 1992. олакшано је дводимензионално и тродимензионално основно претраживање које је интегрисано и побољшано у оквиру програма QUEST3D (Cambridge Crystallographic Data Centre, 1994.). Оваква претраживања су сада доступна унутар CCDC-овог ConQuest софтвера.<sup>3</sup> Знатно побољшану визуелизацију структура омогућава програм Mercury.<sup>3, 8-11</sup>

Водонична веза је најзначајнија интермолекуларна интеракција која омогућава препознавање међу молекулима као и њихово повезивање. Кристалографски подаци из CSD су главни извор знања о водоничним везама (као што показују референце на WebCite-у). Многа скорашња проучавања користе CSD софтвер за квантификавање дужине и правца јаким водоничним веза између N-H и O-H донора са N или O као акцептором. Такође и друге водоничне везе као што су N...H...халоген, су проучаване на сличан начин.

Неколико нековалентних интеракција  $\pi$ -система је откривено на основу анализа кристалних структура које се налазе у CSD-у. На овај начин су откривене катјон- $\pi$  интеракције комплекса прелазних метала,<sup>12-17</sup> CH/ $\pi$ <sup>18,19,23</sup> и стекинг интеракције<sup>20-23</sup> хелатних прстенова, као и паралелне интеракције између молекула воде и бензена<sup>24</sup>. Проучавање података из CSD-у омогућило је и описивање ових интеракција, као и разумевање њихове природе.

## ПРОУЧАВАЊА ЗАСНОВАНА НА КОМБИНАЦИЈИ CSD-А И КВАНТНО-ХЕМИЈСКИХ ИЗРАЧУНАВАЊА

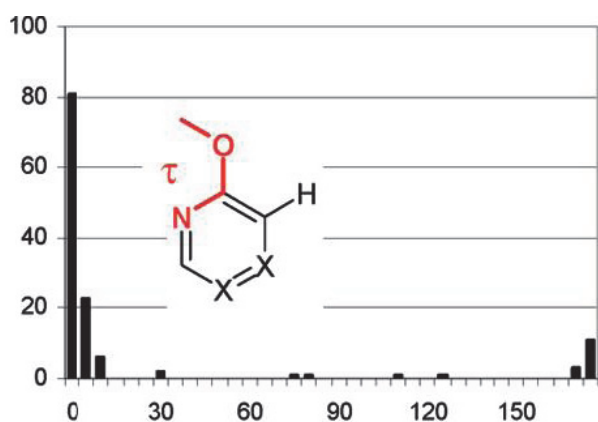
Студије које се заснивају једино на CSD-у не могу пружити више од грубе процене релативне јачине интеракција. Зато је важно комбиновање CSD студија са израчунавањима енергија интеракције користећи различите *ab initio* рачунарске методе. Ове методе су примењиване на јаким донорима водоника,<sup>25</sup> али и у широком опсегу система са slabим водоничним везама<sup>15,16,18,19,24,26,27,29</sup> као и на интеракцијама које нису остварене посредством водоника.<sup>28</sup> Посебан значај квантно-механичких метода је у израчунавању доприноса сваке интеракције укупној енергији  $E_c$  (нпр. израчунавање статичког одбијања, дисперзионе енергије...).

## УПОТРЕБА БАНКЕ У ДИЗАЈНУ ЛЕКОВА

Познате координате атома омогућавају нам да одговарајућим рачунарским програмима графички прикажемо тродимензионалну структуру молекула и њихово паковање, уређење у кристалу у складу са симетријом кристала. Пошто су хемијска, физичка и биолошка својства једињења одређена њиховом електронском и молекуларном структуром, јасно је да је за праћење односа структуре, својстава и активности молекула као и за дизајн нових молекула CSD важан извор информација.

Конформације које мали молекули заузимају када се везују за активна места биомолекула тј. „фармацеутских мета“, су од кључног значаја за дизајн лекова. Коришћење CSD-а у конформационој анализи различитих органских и органометалних фрагмената сличних жељеном лиганду, у различитим кристалним окружењима, је од великог значаја. Торзиони улови лиганда унутар везивног места (рецептора) би требало да се налазе у опсегу дистрибуције тих истих торзионих углова у одговарајућим фрагментима пронађених у CSD-у. Штавише, ефикасније везивање се очекује ако се конформација лиганда налази унутар узаног региона пика дистрибуције одређених торзионих углова, што је последица смањеног губитка ентропије услед процеса формирања комплекса. Као пример, заменом 2-алкоксифенил 2-алкоксипиридинским фрагментом се дефаворизује *анти* оријентација лиганда (слика 4) и, ако је *син* оријентација преферентна у рецептору, то доводи до додатног повећања слободне енергије везивања која потиче од смањеног губитка ентропије, апроксимативно  $-RT\ln 2$  ( $\approx 0.4$  kcal/mol).<sup>30</sup> Други битан фактор у дизајну лекова је оптимизација интеракција између рецептора и везивног лиганда. У неким случајевима разлика у енергији између конформације лиганда у кристалној структури и биоактивном облику може бити превазиђена формирањем повољних нековалентних интеракција. Минимизација напона лиганда у биоактивној конформацији је, такође, од великог значаја зато што свако повећање напона у везивној конформацији лиганда утиче на смањење слободне енергије ве-

живања, а самим тим и афинитета између лиганда и рецептора.



Слика 4. Хистограм торзионих углова за 2-алкокси пиридине показује дефаворизацију анти изомера.

Значај CSD-а у дизајну лекова је то што се пре трагом CSD-а могу добити структуре које су у високом проценту сличне са неком од биолошки активних.<sup>30</sup> Важан податак је и добијање тачне конформације молекула у кристалној структури као и добијање података о међумолекулским интеракцијама.

## ЗАКЉУЧАК

Подаци архивирани у CSD-у могу да помогну у области кристалографије и структурне хемије. Данас су, међутим, могући други прилази истраживања заснованих на CSD-у, као што су: **1.** одређивања преферентних конформација за коришћење у молекулском моделовању или за решавање нових кристалних структура из дифракционих података на праху **2.** препознавања, категоризација и коришћења информација о неvezивним интеракцијама ради побољшања истраживања на пољу супрамолкулске хемије и **3.** потпуније разумевање чинилаца који утичу на агрегацију молекула у чврстом стању, и коначно побољшања на пољу *ab initio* предвиђања тродимензионалних кристалних структура молекула.

CSD сада има значајну улогу у различитим областима истраживања, не само на пољу проучавања супрамолкулске хемије већ и у области информатике која омогућава да се на основу анализе великог броја података дође до нових закључака. Све већи раст банке података и захтеви за брзим претрагама доводе и до развоја различитих софтвера.

### Abstract

CAMBRIDGE STRUCTURAL DATABASE (CSD)

Jelena M. ANDRIĆ, Dušan N. SREDOJEVIĆ, Snežana ZARIĆ, Department of Chemistry, University of Belgrade, Serbia

Cambridge Structural Database (CSD) contains more than five hundred thousand crystal structures of small mo-

lecules. Around 150 new crystal structures are archived every day.

The data archived in the CSD can help in various fields of research. Some of them are crystallography, structural chemistry, supramolecular chemistry, noncovalent interactions, drug design, and metal-ligand interactions. Using CSD data and informatics approach enables studies based on analysis of a large amount of data.

## РЕФЕРЕНЦЕ

1. F. H. Allen, *Acta Cryst.* **2002**, 58, 380-388.
2. B. Sridhar, K. Ravikumar, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2009**, 65, 460
3. I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edgington, M. Kessler, P. Macrae, J. McCabe, P. R. Taylor, *Acta Crystallogr.* **2002**, B58, 389-397.
4. H. Fjellvag, *Symmetry-operations, point groups, space groups and crystal struct.* **1994**.
5. (5) F. H. Allen, W. D. S. Motherwell, *Acta Cryst.* **2002**, 58, 407-422.
6. A. G. Orpen, *Acta Cryst.* **2002**, 58, 398-406.
7. J. M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 90-112.
8. C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek and P. A. Wood, *J. Appl. Cryst.* **2008**, 41, 466-470.
9. C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler and J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* **2006**, 39, 453-457.
10. I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edgington, M. K. Kessler, C. F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson and R. Taylor, *Acta Cryst.* **2002**, B58, 389-397.
11. R. Taylor and C. F. Macrae, *Acta Cryst.* **2001**, B57, 815-827.
12. S. D. Zarić, *Chem. Phys. Lett.* **1999**, 311, 77-80.
13. S. D. Zarić, *Chem. Phys.* **2000**, 256, 213-223.
14. S. D. Zarić, D. Popović, and E. W. Knapp, *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 3935-3942.
15. M. Milčić, S. D. Zarić, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2143-2150.
16. S. D. Zarić, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2197-2209.
17. M. Milčić, Z. D. Tomić, S. D. Zarić, *Inorg. Chim. Acta*, **2004**, 357, 4327-4329.
18. G. A. Bogdanović, A. Spasojević-de Bire, S. D. Zarić, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1599-1602.
19. V. B. Medaković, M. K. Milčić, G. A. Bogdanović, S. D. Zarić, *J. Inorg. Biochemistry.*, **2004**, 98, 1867-1873.
20. Z. D. Tomić, S. B. Novaković, S. D. Zarić, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 2215-2218.
21. Z. D. Tomić, D. N. Sredojević, S. D. Zarić, *Crystal Growth & Design.*, **2005**, 6, 29-31.
22. D. N. Sredojević, Z. D. Tomić, S. D. Zarić, *Central European Journal of Chemistry.*, **2007**, 5, 1-11.
23. D. N. Sredojević, G. A. Bogdanović, Z. D. Tomić, S. D. Zarić, *CrystEngComm.*, **2007**, 9, 793-798.
24. B. D. Ostojić, G. V. Janjić and S. D. Zarić, *Chem. Commun.*, **2008**, 6546-6548.
25. F. H. Allen, J. P. M. Lommerse, V. J. Hoy, J. A. K. Howard, G. R. Desiraju, *Acta Cryst.* **1997**, 53, 1006-1016.
26. T. Steiner, *Chem. Commun.* **1995**, 1331-1332.
27. J. D. Dunitz, R. Taylor, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 83-90.
28. J. P. M. Lommerse, A. J. Stone, R. Taylor, F. H. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3108-3116.
29. M. K. Milčić, V. B. Medaković, D. N. Sredojević, N. O. Juranić, S. D. Zarić, *Inorg. Chem.*, **2006**, 45, 4755-4763.
30. Ken A. Brameld, Bernd Kuhn, Deborah C. Reuter, Martin Stahl, *J. Chem. Inf. Model.*, **2008**, 48, 1-24.