

БРОЈ ОДЛУКЕ:	21.02.2022
ОДЛУКА:	03 100/12 - -

Игњат М.
Јовић

НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ
ФАКУЛТЕТА

И

ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу одржаној 26. јануара 2021. године (број одлуке: 60/XIV-3), предложени смо, а на седници Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 4. фебруара 2022. године (број одлуке: IV-01-56/12), именовани смо за чланове Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата **Игњата П. Филиповића** за израду докторске дисертације под насловом:

„Синтеза, *in silico* моделирање и симулација деривата диамида оксалне и малонске киселине и одговарајућих комплекса бакра(II) и паладијума(II) као потенцијалних инхибитора SARS-CoV-2 цистеин протеазе“

На основу података којима располажемо подносимо следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације и процена научног доприноса крајњег исхода рада

Коронавирусна болест 2019 (Ковид 19) која је узрокована вирусом означеним SARS-CoV-2 (енг. - *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, срп. - тешки акутни респираторни синдром вирус корона 2) је изузетно заразна и потенцијално смртоносна болест. У борби против ове болести у рекордном року је развијено више типова вакцина које нису решиле глобалан проблем. Уобичајени принципи брзе потраге за леком, као што су примена антивиралних агенаса широког спектра, примена лекова за друге болести, претраживање и испитивање супстанци са листа безбедних једињења за људску употребу и употреба природних препарата, нису уродили плодом. Активно се траже потенцијални лекови путем дизајна „од почетка“ (енг. - *from scratch*) на основу структуре виралних макромолекула.

У оквиру предложене теме за израду докторске дисертације предвиђена је синтеза и структурна карактеризација нових деривата диамида оксалне и малонске киселине, као и комплекса бакра(II) и паладијума(II) са поменутим једињењима као лигандима, уз рачунарске симулације понашања нових једињења у присуству виралних макромолекула SARS-CoV-2. Очекивани резултати истраживања у оквиру ове дисертације могу дати допринос у области бионеорганске, координационе и медицинске хемије добијањем нових комплексних једињења са антивиралним особинама.

Веза са досадашњим истраживањима

Игњат П. Филиповић је члан истраживачке групе професора др Зорана Матовића у оквиру Института за хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу, која се бави

синтезом, карактеризацијом, рачунарским симулацијама и испитивањем биолошке активности комплекса јона метала. Предмет научно-истраживачког рада Игњата П. Филиповића у оквиру поменутих групе су синтеза и карактеризација комплекса метала са дериватима диамида оксалне и малонске киселине, и теоријска предвиђања биолошке активности. До сада је група професора др Зорана Матовића објавила више радова у оквиру којих су синтетисани и окарактерисани комплекси метала са дериватима диамина оксалне и малонске киселине где су испитивана анти-туморска својства синтетисаних једињења. У оквиру докторске дисертације предвиђено је даље испитивање потенцијалних фармаколошких примена већ окарактерисаних једињења, пре свега усмерено ка антивиралним особинама, као и синтеза нових једињења истог типа.

2. Образложење предмета, метода и циља који уверљиво упућују да је предложена тема од значаја за развој науке

Предмет, циљеви и хипотезе ове дисертације обухватају следеће:

- Способност везивања појединих деривата диамида оксалне и малонске киселине и одговарајућих комплекса бакра(II) и паладијума(II) за протеине и ензиме је добро проучена.
- Постоји структурна сличност N,N'-деривата диамида оксалне и малонске киселине са дериватима β-амино-α-кетоамида који се рутински испитују као потенцијални инхибитори цистеин протеаза вируса из породице Coronaviridae.
- Са обзиром да виралне протеазе постају доступне лековима тек пошто се вирион пробије у ћелију, потенцијални лекови који показују способност интеркалације између ланаца структурних виралних протеина могу ући у ћелију заједно уз вирион.
- Квадратно-планарна геометрија координације централног металног јона у испитиваним комплексима бакра(II) и паладијума(II) ја погодна за интеркалацију између протеинских ланаца спољних виралних структурних протеина као што је спајк протеин (енг. - spike, срп. - шилак).
- Молекулски докинг се широко примењује у дизајну и проучавању инхибитора ензима. Ова метода применом генетског алгоритма претражује конформациони простор испитиваног молекула и тиме се добијају структурна решења која описују начин потенцијалног везивања и релативне енергије везивања испитиване супстанце за циљани макромолекул.
- Молекулска динамика је стохастичка метода којом је могуће *in silico* испитати стабилност интеракција и јачину везивања између испитиване супстанце и макромолекула при симулираним условима (температура, притисак, рН...) у току предвиђеног времена.
- Квантно-механичке и семи-емпиријске методе су коришћене за израчунавање параметара потребних за прорачуне у експериментима који су засновани на докингу и динамици. Ове методе се успешно користе и за предвиђање особина супстанци које још увек нису синтетисане и окарактерисане.

Методе истраживања

Карактеризација једињења захтева коришћење метода елементарне микроанализе, инфрацрвене спектроскопије, UV-Vis спектроскопије, ¹H и ¹³C нуклеарно-магнетно-резонанционе спектроскопије и рендгенске структурне анализе. Теоријско проучавање обухвата *ab initio* квантно-механичку оптимизацију структуре, семи-емпиријске енергетске

прорачуне зарад преоптимизације, ковалентних интеракција и тражења прелазних стања, и симулације биолошких интеракција молекулском динамиком и молекулским докингом.

Оквирни садржај докторске дисертације

У Општем делу докторске дисертације биће приказан значај комплексних једињења различитих јона метала у медицини, са посебним нагласком на комплексна једињења бакра(II) и паладијума(II), значај оксалне и малонске киселине и њихових деривата са нагласком на деривате диамида поменутих киселина, и преглед претходно синтетисаних комплекса метала са поменутих лигандима. У Експерименталном делу дисертације, детаљно ће бити описани поступци за синтезу деривата диамида оксалне и малонске киселине као лиганада, као и њима одговарајућих комплекса бакра(II) и паладијума(II). У овом делу дисертације ће бити описане и методе за структурну карактеризацију добијених једињења, методе за испитивање њихове биолошке активности и методе за рачунарске симулације и теоријска предвиђања особина. У делу дисертације под називом „Резултати и Дискусија“ биће приказани резултати експерименталног рада што укључује резултате спектроскопске анализе, кристалографску карактеризацију, теоријска предвиђања особина и резултате рачунарских симулација новосинтетисаних лиганада и комплекса.

3. Образложење теме за израду докторске дисертације које омогућава закључак да је у питању оригинална идеја или оригиналан начин анализирања проблема

Увидом у научна истраживања и резултате кандидата Игњата П. Филиповића, Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације „Синтеза, *in silico* моделирање и симулација деривата диамида оксалне и малонске киселине и одговарајућих комплекса бакра(II) и паладијума(II) као потенцијалних инхибитора SARS-CoV-2 цистеин протеазе“ оригинална идеја.

4. Усклађеност дефиниције предмета истраживања, основних појмова, предложене хипотезе, извора података, методе анализе са критеријумима науке уз поштовање научних принципа у изради коначне верзије докторске дисертације

Предмет истраживања је јасно дефинисан и у складу са критеријумима науке. Комплекси прелазних метала су једињења у којима се метални јон понаша као Луисова киселина при чему гради координаону везу са јонима или молекулима који се понашају као Луисове базе. Јони бакра(II) и паладијума(II) могу да ступе у грађење координационе везе са органским молекулима преко електрон-донорских атома, као што су азот или кисеоник. Деривати диамида оксалне и малонске киселине садрже у својој структури и атоме кисеоника и атоме азота, и стога је могуће грађење комплекса квадратно-планарне и квадратно-пирамидалне структуре са јонима бакра(II) и паладијума(II). Инхибитори ензима су једињења која у интеракцији са ензимом заустављају или успоравају његову функцију. Цистеин протеаза SARS-CoV-2, често дефинисана као „главна“ протеаза је један од најпримамљивијих ензима за проучавање утицаја инхибиторског дејства потенцијалних лекова за Ковид-19. Методе проучавања хемијског понашања кроз рачунарске симулације се често називају *in silico* истраживања. Кванто-механички и семи-емпиријски прорачуни зарад оптимизације геометрије, тражења прелазних стања, израчунавања стабилности и проучавање електронских структура молекула су широко примењене. Молекулски докинг је метода која коришћењем генетског алгорита на изузетно ефикасан начин проналази могућа места везивања испитиваног малог молекула за испитивани макромолкул. Молекулска динамика је метода

која веродостојно симулира међуатомске интеракције у проучаваном систему у неком временском интервалу.

5. Предложени ментор израде докторске дисертације

Институт за хемију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу је за ментора ове докторске дисертације предложио др Зорана Д. Матовића, редовног професора Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу.

Образложење: Професор др Зоран Д. Матовић се бави истраживањима из уже научне области Неорганска хемија, и до сада има преко 30 публикованих радова у реномираним часописима са SCI листе, као и већи број саопштења на међународним и националним научним конференцијама. Успешно се бави синтезом и карактеризацијом комплекса прелазних метала, испитивањем њихове антимикуробне и антитуморске активности, пручавањем интеракција са биомолекулима, пептидима и нуклеинским киселинама, и рачунарским симулацијама молекулских система од биолошког значаја у присуству јона и комплекса метала.

На основу горе наведених чињеница, имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове дисертације, сматрамо да професор др Зоран Д. Матовић испуњава услове за ментора ове докторске дисертације.

Научна област докторске дисертације

Предложена докторска дисертација припада ужој научној области Неорганска хемија.

Научна област чланова комисије

Др Зоран Матовић (ментор) је редовни професор на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу и бави се истраживањима из области неорганске хемије. Др Тања Солдатовић је ванредни професор на Државном универзитету у Новом Пазару и бави се истраживањима из области неорганске хемије. Др Дејан Баскић је редовни професор на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и бави се истраживањима из области фармацеутске микробиологије.

6. Кратка биографија кандидата

Филиповић Игњат је рођен у Београду дана 31. октобра 1989. године. Основно образовање је стекао у школи „ОШ Светозар Марковић“ у Крагујевцу. Наставио је школовање у Првој техничкој школи – Крагујевац, где је наставу похађао на смеру „Хемијски лаборант“. Природно-математички факултет је уписао 2008. године, где је стекао звање „Дипломирани хемичар за истраживање и развој“. Мастер студије је започео 2013. године на истом факултету, а титулу мастер хемичара је стекао 2014. године.

Године 2018. Филиповић започиње докторске студије на Природно-математичком факултету на смеру за неорганску хемију у групи професора др Зорана Матовића. Предмет студијског истраживачког рада су компјутерске симулације комплекса метала у биолошким условима. Тренутно похађа трећу годину докторских академских студија. Положио је испите из свих предмета предвиђених планом и програмом са просечном оценом 9,83. Од

јануара 2019. године запослен је на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја ИИИ 41010 ПИБАС (Преклиничка испитивања биоактивних супстанци, руководилац др Снежана Марковић) а од 2020. године запослен је по уговору Министарства просвете, науке и технолошког развоја (број за 2020. годину: 451-03-2824/2019-14/2; број за 2021. годину: 451-03-1766/2020-14/1).

Поред обављања истраживачких делатности, ангажован је и у настави. У школској години 2019/2020. изводио је вежбе из предмета „Одабрана поглавља хемије за екологе“, док је од школске 2020/21. ангажован на вежбама из предмета „Општа хемија“. Члан је Српског хемијског друштва. Поред матерњег језика, течно говори и енглески језик (Ц ниво).

7. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

Кандидат до сада има 3 рада публикована у истакнутим међународним часописима (2 категорије M23 и 1 категорије M21) Поред тога има 1 научно саопштење на конференцији од националног значаја.

Списак публикација кандидата

1. Научни радови публиковани у часописима међународног значаја:

1.1. Maja B. Đukić, Marija S. Jeremić, **Ignjat P. Filipović**, Olivera R. Klisurić, Vesna V. Kojić, Dimitar S. Jakimov, Ratimir M. Jelić, Valentina Onnis, Zoran D. Matović, Synthesis, characterization, HSA/DNA interactions and antitumor activity of new $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})Cl_2(L)]$ complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry* **213** (2020) Article number 111256, DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111256. (M21)

1.2. Maja B. Djukić, Marija S. Jeremić, **Ignjat P. Filipović**, Olivera R. Klisurić, Ratimir M. Jelić, Suzana Popović, Sanja Matić, Valentina Onnis, Zoran D. Matović, Ruthenium(II) complexes of isothiazole ligands: Crystal structure, HSA/DNA interactions, cytotoxic activity and molecular docking simulations. *ChemistrySelect* **5** (2020) 11489-11502, DOI: 10.1002/slct.202002670. (M23)

1.3. **Ignjat P. Filipović**, Emina Mrkalić, Giorgio Pelosi, Vesna Kojić, Dimitar Jakimov, Dejan Baskić, Zoran Matović, Structural, biological and computational study of oxamide derivative. *Journal of the Serbian Chemical Society* Dec (2021), DOI: 10.2298/JSC211204114F. (M23)

2. Научна саопштења на домаћим конференцијама штампана у изводу (M64)

2.1. Marko Radovanović, Marija Ristić, Maja Đukić, **Ignjat Filipović**, Frank W. Heinemann, Zoran Matović, Synthesis and crystal structure of cis-equatorial- $Na[Rh(Hed3ap)Cl] \cdot 2.22H_2O$ complex. *XXVII Конференција Српског кристалографског друштва*, Крагујевац, Србија (2021) 50-51 (M64)

ЗАКЉУЧАК

Игњат П. Филиповић има звање мастер хемичара које је стекао на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу. Школске 2018/2019. године је уписао Докторске академске студије на истом Факултету, на студијској групи Хемија, и положио је све испите прописане планом и програмом студија. Кандидат активно ради на изради докторске дисертације. Објавио је један рад у часопису са SCI листе, који се директно односи на истраживања предложена у оквиру теме докторске дисертације (категорије M23). На основу свега изложеног Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације:

„ Синтеза, *in silico* моделирање и симулација деривата диамида оксалне и малонске киселине и одговарајућих комплекса бакра(II) и паладијума(II) као потенцијалних инхибитора SARS-CoV-2 цистеин протеазе“

оригинална и значајна са научне тачке гледишта. Такође, сматрамо да кандидат **Игњат П. Филиповић** испуњава све услове за успешан рад и реализацију наведене теме. За ментора докторске дисертације се предлаже др Зоран Д. Матовић, редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу.

У Крагујевцу 10. 2. 2022.

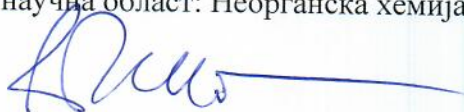
КОМИСИЈА



др Зоран Д. Матовић, редовни професор
-предложени ментор-
Природно-математички факултет
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Неорганска хемија



др Тања Солдатовић, ванредни професор
- председник комисије -
Државни универзитет у Новом Пазару
Ужа научна област: Неорганска хемија



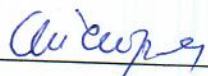
др Дејан Баскић, редовни професор
Факултет медицинских наука
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Фармацеутска микробиологија

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
И
ВЕЋУ КАТЕДРЕ ИНСТИТУТА ЗА ХЕМИЈУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

Извештај о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације са темом: „Синтеза, *in silico* моделирање и симулација деривата диамида оксалне и малонске киселине и одговарајућих комплекса бакра(II) и паладијума(II) као потенцијалних инхибитора SARS-CoV-2 цистеин протеазе“ кандидата Игњата Филиповића, задовољава критеријуме прописане Законом о високом образовању, Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, Правилником о докторским академским студијама на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу и Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу.

У Крагујевцу,
11.02.2022. године

Руководилац докторских студија
на Институту за хемију


Проф. др Биљана Петровић

