

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА
И ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

Снежана Симић
Јовић

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, одржаној 25.05.2022. године (Одлука бр. 270/VII-2), предложени смо, а на седници Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 08.06.2022. године (Одлука бр. IV-01-398/14), изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације под насловом:

**„УТИЦАЈ СТРУКТУРЕ ИНЕРТНИХ N,N,N -ЛИГАНДА НА РЕАКТИВНОСТ И
БИОЛОШКУ АКТИВНОСТ КОМПЛЕКСА РОДИЈУМА(III) И ОСМИЈУМА(II) У
ПРИСУСТВУ И ОДСУСТВУ НЕТОКСИЧНИХ КОСОЛВЕНАТА”**

кандидата Ангелине Цаковић (девојачко Петровић), мастер хемичара, студента докторских академских студија хемије. На основу података којима располажемо достављамо следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Ефикасност цитостатика цисплатине који је тренутно у употреби, смањена је због нежељених ефеката као што су неуротоксичност, нефротоксичност и појаве резистентности. Због велике токсичности цисплатине тренутна испитивања су усмерена ка проналажењу комплекса јона прелазних метала који би показали подједнаку или бољу ефикасност у лечењу канцера, а мању токсичност у односу на комплексе платине. Дизајнирање ефикасних анти-канцерогених агенаса са високом селективношћу и ниском токсичношћу, уз синергистички ефекат лиганда и метала, врши се повезивањем биолошки активних лиганда за редокс активни метални центар. Истраживања су сада фокусирана углавном на метале као што су рутенијум, осмијум, родијум и иридијум.

Истраживања комплекса родијума и осмијума су показала добру антиканцерогену активност, и због тога се сматрају обећавајућим антиканцерогеним агенсима. Главни циљ истраживања при синтези нових комплекса родијума и осмијума јесте да се смањи кинетичка инертност тј. да се увођењем различитих лиганда у координациону сферу комплекса повећа и сама реактивност комплекса. Поред тога, улажу се велики напори да се утврде механизми и таргети антиканцерогених агенаса на бази метала. Будући да је канцер генетска болест, верује се да је примарни интрацелуларни таргет антиканцерогених агенаса молекул ДНК. Промене ДНК структуре често су у корелацији са антиканцерогеном активношћу. Везивање комплекса изазива промену у конформацији/структури

Централа: 034 336 223 Деканат: 034 335 039 • Секретар: 034 300 245 • Студентска служба: 034 300 260 • Факс: 034 335 040

Phone: +381 34 336 223 • Dean's office +381 34 335 039 • Secretary Office +381 34 300 245

Administrative student office +381 34 300 260 • Fax +381 34 335 040

www.pmf.kg.ac.rs • e-mail: pmfkrag@kg.ac.rs

молекула ДНК, а деформација терцијарне структуре може довести до цитотоксичних и/или анти-пролиферативних дејства. Метални комплекси могу деловати као мултитаргет агенси; ДНК није њихова једина биолошка мета, већ интерагују са одређеним протеинима и ензимима присутним у ћелији. Албумин је најзаступљенији протеин у плазми и игра важну улогу у транспорту многих лекова у људском организму. Главни начин везивања при интеракцији албумина и комплекса метала је нековалентне природе. Зато је од велике важности разумети детаље интеракција нових комплекса прелазних метала са молекулима ДНК и албумина, и њихову могућу цитотоксичност на различитим линијама малигних ћелија. Велики недостатак код примене комплекса метала као антиканцерогених агенаса је и у њиховој растворљивости и потребе да се користе токсични ратварачи као косолвенти. Јонске течности су такозвани „зелени“ растварачи сачињени искључиво од јона катјона и ањона. Због могућности подешавања структура јонских течности одабиром ањона и катјона, постоје јонске течности које су биокомпатибилне и не токсичне за људски организам.

У оквиру ове докторске дисертације биће извршена синтетиза нових родијум(III) и осмијум(II) комплекса са инертним тридентатним азот-донорским лигандима, карактеризација синтетисаних комплекса, испитивање кинетике супституционих реакција са малим биолошки значајним лигандима, испитивања интеракција са ДНК и серум албумином (HSA/BSA), као и испитивање биолошке активности. Дисертацијом ће бити обухваћена синтеза са потпуном спектроскопском (UV, IR и NMR) анализом и где је могуће кристалографском карактеризацијом комплекса. Кинетичка испитивања у присуству биолошки значајних молекула (гуанозин-5'-монофосфат, глутатион, L-метионин) биће одређена употребом UV-Vis спектрофотометрије. На основу добијених резултата биће одређене константе брзине хемијске реакције, као и активациони параметри. Даља истраживања у оквиру ове дисертације биће усмерена на различите интеракције и испитивања биолошке активности. Интеракције новосинтетисаних комплекса са ДНК молекулом биће испитиване спектрофотометријски и флуориметријски или одређивањем вискозности. Флуориметријски ће се испитивати конкурентне реакције са интеркалирајућим агенсом етидијум бромидом (EB), као и са Hoechst 33258, који се везује за мали жлеб у молекулу ДНК. На основу добијених резултата одредиће се константе и тип везивања за ДНК молекул. Интеракције са серум албумином (HSA/BSA) биће испитиване помоћу флуориметра и на основу добијених резултата ће се одредити константе везивања као и број места за везивање на молекулу албумина. У оквиру испитивања интеракција са HSA/BSA флуориметријски помоћу одговарајућих маркера (еозин/ибупрофен), одредиће се место везивања комплекса. Тип интеракције и места везивања се потврђују „docking“ методом. Такође, осим употребе класичних органских косолвена (DMSO, DMF) као косолвенти употребиће се и не токсичне биокомпатибилне јонске течности. Све интеракције биће вршене у присуству и одсуству биокомпатибилних нетоксичних јонских течности, које као катјон садрже холин или агмантин. Биолошка активност испитиваних комплекса одредиће се у присуству и одсуству одговарајућих јонских течности које се покажу као најбољи косолвенти.

Ова дисертација би имала значајан допринос у области неорганске хемије, комплекси осмијум(II) и родијама(III) се сматрају обећавајућим антиканцерогеним агенсима и интересовања истраживачких група за њима константно расту. Значајну улогу би могла имати и у области медицинске хемије, будући да су циљни молекули биолошки активна једињења. Добijени резултати биће од значаја за

Централа: 034 336 223 Деканат: 034 335 039 • Секретар: 034 300 245 • Студентска служба: 034 300 260 • Факс: 034 335 040

Phone: +381 34 336 223 • Dean's office +381 34 335 039 • Secretary Office +381 34 300 245

Administrative student office +381 34 300 260 • Fax +381 34 335 040

www.pmf.kg.ac.rs • e-mail: pmfkrag@kg.ac.rs

разумевање интеракција између комплекса осмијум(II) и родијама(III) са биомолекулима, као што су ДНК и протеини, а самим тим и за разумевање механизма антитуморске активности комплексних једињења. Крајњи циљ је да се развију антиканцерогени агенси са већом селективношћу према туморским ћелијама и мањом општом цитотоксичношћу, него што је имају платински комплекси који су тренутно у клиничкој употреби.

Веза са досадашњим истраживањима

Ангелина Цаковић је члан групе која се дуги низ година бави синтезом нових комплексних једињења са различитим јонима прелазних метала, као и испитивањем интеракција новосинтетисаних комплекса са важним биомолекулима. У оквиру ове докторске дисертације врше се истраживања у области синтезе нових комплексних једињења осмијума(II) и родијама(III) и одређивања биолошке активности. Рад у оквиру ове дисертације ће омогућити кандидату континуитет у истраживању, а добијени резултати ће омогућити боље разумевање интеракција између комплекса родијума и осмијума са биомолекула, утицај структуре инертних *N,N,N*-лиганата на реактивност и биолошку активност испитиваних комплекса као и утицај различитих косолвената.

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

Предмет, циљеви и хипотезе ове дисертације обухватају следеће:

- Синтеза и карактеризација комплекса родијума(III) и осмијума(II) са тридентатним *N,N,N*-лигандима:
 1. $[\text{Rh}(\text{L}1)\text{Cl}_3]$ – L1= N1-(2-аминоетил)етан-1,2-диен (dien)
 2. $[\text{Rh}(\text{L}2)\text{Cl}_3]$ – L2= бис(пиридин-2-илметил)амин (bpma)
 3. $[\text{Rh}(\text{L}3)\text{Cl}_3]$ – L3=2-(6-(пиридин-2-ил)пиридин-2-ил)пиридин (terpy)
 4. $[\text{Rh}(\text{L}4)\text{Cl}_3]$ – L4= 2,6-бис(5-терт-бутил-1H-пиразол-3 (H₂L^{t-but}))
 5. $[\text{Rh}(\text{L}5)\text{Cl}_3]$ – L5= 2,6-бис(5-терт-бутил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин (Me₂L^{t-but})
 6. $[\text{Rh}(\text{L}6)\text{Cl}_3]$ – L6 = 2,6-бис((4*S*,7*R*)-1,7,8,8-тетраметил-4,5,6,7-тетрахидро-1*H*-4,7-метаноиндазол-3-ил)пиридин (Me₂L^{*})
 7. $[\text{Rh}(\text{L}6)(\text{L}7)_2\text{Cl}]$ – L7= 1,2,4-триазол
 8. $[\text{Rh}(\text{L}8)\text{Cl}_3]$ – L8= N2,N6-бис(5-метилтриазол-2-ил)пиридин-2,6-дикарбоксиамид (SR1)
 9. $[\text{Rh}(\text{L}9)\text{Cl}_3]$ – L9= N2,N6-ди(бензотиазол-2-ил)пиридин-2,6-дикарбоксиамид (SR2)
 10. $[\text{Os}(\text{L}3)\text{Cl}_3]$ – L3= 2-(6-(пиридин-2-ил)-2-yl)pyridine (terpy)
 11. $[\text{Os}(\text{L}4)\text{Cl}_3]$ – L4= 2,6-бис(5-терт-бутил-1H-пиразол-3 (H₂L^{t-but}))
 12. $[\text{Os}(\text{L}5)\text{Cl}_3]$ – L5= 2,6-бис(5-терт-бутил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин (Me₂L^{t-but})
 13. $[\text{Os}(\text{L}8)\text{Cl}_3]$ – L8= N2,N6-бис(5-метилтриазол-2-ил)пиридин-2,6-дикарбоксиамид (SR1)



14. $[\text{Os}(\text{L9})\text{Cl}_3]$ – L9= N2,N6-ди(бензотиазол-2-ил)пиридин-2,6-дикарбоксиамид (SR2)

- Потпуна карактеризација синтетисаних комплекса (елементална анализа, IR, NMR, UV-Vis, масена спектроскопија, а где је могуће и рендгенска структурна анализа).
- Испитивање реакција супституције новосинтетисаних комплекса родијума(III) и осмијума(II) са биолошки значајним лиганди - гуанозин-5'-монофосфат (5'-GMP), глутатион и L-метионин. Највеће вредности константи супституције очекују се се у присуству азот донорског лиганда-5'-GMP.
- Испитивање интеракције новосинтетисаних комплекса са молекулима ДНК и HSA/BSA, у присуству одговарајућих маркера за одређивање места и начина везивања. Очекује се да ће комплекси родијума(III) и осмијума(II) инераговати са молекулима ДНК и HSA/BSA, при чему настају стабилни производи.
- Испитивање реакција супституције и интеракција у присуству и одсуству нетоксичних биокомпатибилних косолената на бази хинолина и агмантина.
- Молекулска „Doking“ испитивања интеракција комплекса родијума(III) и осмијума(II), потврдиће тип интеракције и место везовања комплекса са молекулима ДНК и HSA/ BSA.
- Очекује се да комплекси родијума(III) и осмијума(II) покажу добру цитотоксичну активност према НСТ-116 у поређењу са лигандима. Одређивање антикосидативне активности испитиваних комплекса, одређивањем IC50.
- Очекује се да комплекси родијума(III) и осмијума(II) покажу исту или већу антимикуробну активност у односу на позитивне контроле. Одређивање биофилм инхибиторне концентрације комплекса који показују одговарајућу антимикуробну активност.
- Проналазак антиканцерогених лекова на бази јона прелазних метала је активна потреба. У овом контексту обећавају комплекси на бази родијума, иридијума и осмијума.

Методe истраживања

Основне методе истраживања које ће се користити у оквиру ове докторске дисертације обухватају технике класичне синтезе комбиноване са актуелним методама испитивања карактеристика добијених продуката. Дисертацијом ће бити обухваћена потпуна спектроскопска (UV, IR и NMR) и (ако је могуће) кристалографска карактеризација комплекса. Даља истраживања у оквиру ове дисертације биће усмерена ка испитивању интеракција и биолошке активности комплекса. Кинетичка испитивања у присуству малих биомолекула (као што су гуанозин-5'-монофосфат, глутатион, L-метионин,) ће се вршити UV-Vis спектрофотометријски. Интеракције новосинтетисаних комплекса са ДНК биће испитиване UV-Vis спектрофотометријски, спектрофлуориметријски и одређивањем вискозности. Интеракције са серум албумином биће испитиване спектрофлуориметријски.

Оквирни садржај докторске дисертације

У оквиру ове дисертације биће представљени до сада публиковани резултати из ове области, као и значај испитивања комплекса родијума и осмијума. У општем делу ће бити представљена досадашња истраживања повезана са синтезом, карактеризацијом и интеракцијама комплекса родијума и осмијума са важним биомолекулима. Такође, биће описана и антитуморска активност комплекса. У експерименталном делу ће бити детаљно описане методе синтезе нових родијума(III) и осмијума(III) са инертним N,N,N -лигандима, као и методе коришћене за испитивање њихових интеракција са малим биомолекулима (амино киселинама, пептидима, нуклеотидима), ДНК, говеђим серум албумином (BSA) и хуманим серум албумином (HSA), у присуству и одсуству не токсичних косолвената. Кинетичка испитивања интеракција комплекса родијума и осмијума са малим биомолекулима (као што су гуанозин-5'-монофосфат, глутатион, L-метионин) испитиваће се UV-Vis спектрофотометријски, у присуству и одсуству не токсичних косолвената. Одређена кинетичка мерења ће се вршити на три различите температуре, како би се одредиле ентропија и енталпија активирања, помоћу којих ће бити дефинисан механизам супституционих реакција. Интеракције новосинтетисаних комплекса са ДНК биће испитиване UV-Vis спектрофотометријски, спектрофлуориметријски и одређивањем вискозности, где ће се на основу добијених резултата одредити константе везивања и начин везивања испитиваних комплекса за ДНК молекула. Спектрофлуориметрија ће бити коришћена за испитивање интеракција са говеђим или хуманим серум албумином и након добијених резултата биће одређене константе везивања, број места везивања, као и тачно место везивања за BSA/HSA молекул. Све интеракција са ДНК и BSA/HSA биће испитиване и у присуству и одсуству нетоксичних косолвената. Тип интеракције и места везивања потврдиће се „docking“ методом. Биолошка активност испитиваних комплекса одредиће се у присуству и одсуству одговарајућих јонских течности које се покажу као најбољи косолвенти. Сви добијени резултати ће бити детаљно дискутовани.

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

Увидом у истраживања и резултате кандидата, Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације: „УТИЦАЈ СТРУКТУРЕ ИНЕРТНИХ N,N,N -ЛИГАНДА НА РЕАКТИВНОСТ И БИОЛОШКУ АКТИВНОСТ КОМПЛЕКСА РОДИЈУМА(III) И ОСМИЈУМА(II) У ПРИСУСТВУ И ОДСУСТВУ НЕТОКСИЧНИХ КОСОЛВЕНАТА” кандидата Ангелине Цаковић оригинална идеја.

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

Комплекси родијума и осмијума су показали добру антиканцерогену активност, и због тога се сматрају обећавајућим антиканцерогеним агенсима. Главни циљ истраживања при синтези нових комплекса родијума и осмијума јесте да се смањи кинетичка инертност тј. да се увођењем различитих лиганата у координациону сферу комплекса повећа и сама реактивност комплекса. Поред тога, улажу се велики напори да се утврде механизми и таргети антиканцерогених агенаса на бази метала. Будући да је канцер генетска болест, верује се да је примарни интрацелуларни таргет антиканцерогених агенаса молекула ДНК. Промене ДНК структуре често су у корелацији са антиканцерогеном активношћу. Везивање комплекса изазива промену у конформацији/структури молекула ДНК, а деформација терцијарне структуре може довести до цитотоксичних и/или анти-пролиферативних дејстава. Комплекси метала могу деловати као мултитаргет агенси; ДНК није њихова једина биолошка мета, већ интерагују са одређеним протеинима и ензимима присутним у ћелији. Албумин је најзаступљенији протеин у плазми и игра важну улогу у транспорту многих лекова у људском организму. Главни начин везивања при интеракцији албумина и комплекса метала је нековалентне природе. Зато је од велике важности разумети детаље интеракција нових комплекса прелазних метала са молекулима ДНК и албумина, и њихову могућу цитотоксичност на различитим линијама малигних ћелија. Велики недостатак код примене комплекса метала као антиканцерогених агенаса је и у њиховој растворљивости и потребе да се користе токсични ратварачи као косолвенти. Јонске течности су такозвани „зелени“ растварачи сачињени искључиво од јона катјона и ањона. Због могућности подешавања структура јонских течности одабиром ањона и катјона, постоје јонске течности које су биокомпатибилне и не токсичне за људски организам.

Овом докторском дисертацијом биће обухваћена синтеза нових комплекса родијума(III) и осмијума(III) са инертним N,N,N - лигандима, детаљна карактеризација, као и испитивање њихових интеракција са ДНК, BSA/HSA и малим биомолекулима у присуству и одсуству не токсичних косолвената. Кинетичка испитивања интеракција комплекса родијума и осмијума са малим биомолекулима (као што су гуанозин-5'-монофосфат, глутатион, L-метионин) ће се одређивати UV-Vis спектрофотометријски у присуству и одсуству не токсичних косолвената. Одређена кинетичка мерења ће се вршити на три различите температуре, како би се одредиле ентропија и енталпија активирања, помоћу којих ће бити дефинисан механизам супституционих реакција. Интеракције са ДНК биће испитиване методама: UV-Vis спектрофотометријски, спектрофлуориметријски и одређивањем вискозности, где ће сви резултати бити сумирани и одредиће се константе везивања и начин везивања испитиваних комплекса за ДНК молекула. Спектрофлуориметрија ће бити коришћена за испитивање интеракција са говеђим или хуманим серум албумином и након добијених резултата биће одређене константе везивања, број места везивања, као и тачно место везивања за BSA/HSA молекула. Све интеракција са ДНК и BSA/HSA биће испитиване и у присуству и одсуству нетоксичних косолвената. Тип интеракције и места везивања потврдиће се „docking“ методом. Биолошка активност испитиваних комплекса одредиће се у присуству и одсуству одговарајућих јонских течности које се покажу као најбољи косолвенти.

5. Предложен ментор израде докторске дисертације

Институт за хемију Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, је за ментора ове докторске дисертације предложио др Јовану Богојески, доцента Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу. Образложење: др Јована Богојески се бави истраживањима из уже научне области Неорганска хемија и до сада има публиковане радове у еминентним научним часописима са SCI листе, као и велики број саопштења на међународним и националним конференцијама. Др Јована Богојески се бави синтезом комплексних једињења различитих јона прелазних метала, од интереса за неорганску, бионеорганску и медицинску хемију. На основу наведеног, а имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове дисертације, сматрамо да др Јована Богојески испуњава све услове за ментора ове докторске дисертације.

1. Angelina Z. Petrović, Dušan C. Ćoćić, Dirk Bockfeld, Marko Živanović, Nevena Milivojević, Katarina Virijević, Nenad Janković, Andreas Scheurer, Milan Vraneš, **Jovana V. Bogojeski**
Biological activity of bis(pyrazolylpyridine) and terpiridine Os(II) complexes in the presence of biocompatible ionic liquids
Inorg. Chem. Front., 2021, **8**, 2749.
DOI: 10.1039/d0qi01540g
ISSN: 2052-1553
(IF = 6.569 за 2020. годину; 3/45; M21a; област: Chemistry, Inorganic & Nuclear)
2. Angelina Petrović, Marko Živanović, Ralph Puchta, Dušan Ćoćić, Andreas Scheurer, Nevena Milivojevic, **Jovana Bogojeski**
Experimental and quantum chemical study on the DNA/protein binding and the biological activity of a rhodium(III) complex with 1,2,4-triazole as an inert ligand
Dalton Trans., 2020, **49**, 9070–9085.
DOI: 10.1039/d0dt01343a
ISSN: 1477-9226
(IF = 4.174 за 2019. годину; 5/45; M21; област: Chemistry, Inorganic & Nuclear)
3. Angelina Petrović, Milan M. Milutinović, Edward T. Petri, Marko Živanović, Nevena Milivojević, Ralph Puchta, Andreas Scheurer, Jana Korzekwa, Olivera R. Klisurić, **Jovana Bogojeski**
Synthesis of Camphor-Derived Bis(pyrazolylpyridine) Rhodium(III) Complexes: Structure–Reactivity Relationships and Biological Activity
Inorg. Chem., 2019, **58**, 307–319
DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b02390
ISSN: 0020-1669
(IF = 4.850 за 2018. годину; 5/45; M21a; област: Chemistry, Inorganic & Nuclear)
4. Milan M. Milutinović, **Jovana V. Bogojeski**, Olivera Klisurić, Andreas Scheurer, Sofi K. C. Elmrothd, Živadin D. Bugarčić
Synthesis and structures of a pincer-type rhodium(III) complex: reactivity toward biomolecules
Dalton Trans., 2016, **45**, 15481.

DOI: 10.1039/C6DT02772E

ISSN: 1477-9226

(IF = 4.177 за 2015. годину; 10/46; M21; област: Chemistry, Inorganic & Nuclear)

5. Živadin D. Bugarčić, **Jovana Bogojeski**, Rudi van Eldik,
Kinetics, mechanism and equilibrium studies on the substitution reactions of Pd(II) in reference to Pt(II) complexes with bio-molecules
Coord. Chem. Rev., 2015, **292**, 91-106.

Научна област дисертације

Предложена докторска дисертација припада научној области *Хемија*, ужој научној области *Неорганска хемија*.

Научна област чланова комисије

Чланови комисије се баве истраживањем у области неорганске хемије. Др Јована Богојески је доцент на Природно-математичким факултету у Крагујевцу. Др Биљана Петровић, др Зоран Матовић и др Снежана Рајковић су редовни професори на Природно-математичким факултету у Крагујевцу. Др Снежана Зарић је редовни професор на Хемијском факултету у Београду. Чланови комисије су објавили већи број научних радова у најпознатијим часописима са SCI листе из уже научне области *Неорганска хемија*.

6. Кратка биографија кандидата

Ангелина Цаковић (девојачко Петровић) рођена је 03. X 1993. године у Смедеревској Паланци. Завршила је Медицинску школу са домом ученика „Сестре Нинковић“, смер фармацеутски техничар, у Крагујевцу 2012. године. Природно-математички факултет у Крагујевцу, студијски програм хемија, смер истраживање и развој, уписала је 2012/2013. године у Крагујевцу, где је одбранила завршни рад на основним академским студијама 02. X 2017. године, са просечном оценом 9,37. Мастер академске студије, студијски програм хемија, смер истраживање и развој, уписала је 2017/2018. године на истом факултету. Мастер рад под називом „Синтеза, карактеризација и интеракције камфор комплекса Rh(III) са ДНК и албумином“ је одбранила 26. IX 2018. године, са просечном оценом 10,00.

Докторске академске студије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу уписала је школске 2018/2019. године, смер хемија-област неорганска хемија, а као наставника саветника изабрала је доцента др. Јовану Богојески. Предмет научног истраживања Ангелине Цаковић је синтеза и карактеризација комплекса родијума(III) и осмијум(II), као и испитивање интеракција и биолошке активности. Истраживања се врше у присуству и одсуству биокомпатибилних не токсичних косолвената. Тренутно је на трећој години докторских студија на којима је положила све планом и програмом предвиђене испите са просечном оценом 10,00. Од јануара 2019. године

Централа: 034 336 223 Деканат: 034 335 039 • Секретар: 034 300 245 • Студентска служба: 034 300 260 • Факс: 034 335 040

Phone: +381 34 336 223 • Dean's office +381 34 335 039 • Secretary Office +381 34 300 245

Administrative student office +381 34 300 260 • Fax +381 34 335 040

www.pmf.kg.ac.rs • e-mail: pmfkrag@kg.ac.rs

запослена је на Природно-математичком факултету у Крагујевцу као истраживач-приправник на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја бр. ОН 172011 од 2019.-2020.године („Испитивање механизма реакција комплекса јона прелазних метала са биолошки значајним молекулима”, руководилац пројекта: проф. др Зорица Бугарчић), а од 2020. запослена је по уговору поменутог Министарства (број: 451-03-2824/2019-14/2 за 2020.годину, 451-03-1766/2020-14/1 за 2021.годину и 451-03-1378/2021-14/14).

Као истраживач ангажована је у настави, учествовала је у извођењу вежби из предмета Индустијска хемија 1 (школска година 2020/2021.) и Хемија раствора (школска година 2021/2022.). Од стране студената оцењена је оценом 4,95 у студентској анкети и од стране Студентског парламента награђена дипломом за најбољег асистента на институту за хемију. Похађала је CPD курс (School of practical application of high performance liquid chromatography, School of gas chromatography/mass spectrometry). Члан је Српског хемијског друштва. Поред матерњег, говори и енглески језик (напредни ниво).

Ангелина Цаковић бави се научно-истраживачким радом у области хемије, ужа научна област неорганска хемија. Предмет њених научних истраживања је синтеза и карактеризација комплекса родијума(III) и осмијума(II) са тридентатним N,N,N-лигандима. Истраживања обухватају испитивање интеракција комплекса са малим биолошки значајним лигандима (гуанозин-5'-монофосфат, глутатион, L-метионин), интеракције са дезоксирибонуклеинском киселином (ДНК), и серум албумином (HSA/BSA), испитивања биолошке активности. Такође, испитивања врше се и у присуству биокompatibilних неоксичних косолвента.

До сада има 5 објављених научних радова у часописима од међународног значаја (два из категорије M21a, један из M21, два из категорије M22), један рад у часопису од националног значаја (категирија M53), четири саопштења на иностраним конференцијама (категирија M34), једно саопштење на националној конференцији штампано у целости (категирија M33), и четири саопштења на националној конференцији (категирија M64).

7. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

На основу података датих у оквиру тачке 6, као и на основу личног познавања кандидата сматрамо да је кандидат Ангелина Цаковић у досадашњем раду показала интересовање, способност и самосталност за научно-истраживачки рад. Кандидат говори и пише на енглеском језику, што је неопходно за научни рад.

Објављени радови кандидата:

Научни радови публиковани у међународним часописима изузетних вредности (M21a):

1. **Angelina Z. Petrović**, Dušan C. Ćocić, Dirk Bockfeld, Marko Živanović, Nevena Miliwojević, Katarina Virijević, Nenad Janković, Andreas Scheurer, Milan Vraneš, Jovana V. Bogojeski

Biological activity of bis(pyrazolylpyridine) and terpyridine Os(II) complexes in the

Централа: 034 336 223 Деканат: 034 335 039 • Секретар: 034 300 245 • Студентска служба: 034 300 260 • Факс: 034 335 040

Phone: +381 34 336 223 • Dean's office +381 34 335 039 • Secretary Office +381 34 300 245

Administrative student office +381 34 300 260 • Fax +381 34 335 040

www.pmf.kg.ac.rs • e-mail: pmfkrag@kg.ac.rs

presence of biocompatible ionic liquids

Inorganic Chemistry Frontiers, 2021, **8**, 2749-2770.

DOI: 10.1039/d0qi01540g

ISSN: 2052-1553

(IF = 6.569 за 2020. годину; 3/45; **M21a**; област: Chemistry, Inorganic & Nuclear)

2. **Angelina Petrović**, Milan M. Milutinović, Edward T. Petri, Marko Živanović, Nevena Milivojević, Ralph Puchta, Andreas Scheurer, Jana Korzekwa, Olivera R. Klisurić, Jovana Bogojeski

Synthesis of Camphor-derived Bis-pyrazolylpyridine Rhodium(III) Complexes: Structure-Reactivity Relationships and Biological Activity

Inorganic Chemistry, 2019, **58**, 307-319.

DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b02390

ISSN: 0020-1669

(IF = 4.850 за 2018. годину; 5/45; **M21a**; област: Chemistry, Inorganic & Nuclear)

Научни радови публиковани у врхунским међународним часописима (M21):

1. **Angelina Petrović**, Marko Živanović, Ralph Puchta, Dušan Ćočić, Andreas Scheurer, Nevena Milivojević, Jovana Bogojeski
Experimental and quantum chemical study on the DNA/protein binding and the biological activity of a rhodium(III) complex with 1,2,4-triazole as an inert ligand
Dalton Transaction, 2020, **49**, 9070-9085.
DOI: 10.1039/d0dt01343a
ISSN: 1477-9226
(IF = 4.174 за 2019. годину; 5/45; **M21**; област: Chemistry, Inorganic & Nuclear)

Научни радови публиковани у истакнутим међународним часописима (M22):

1. Ivana Raković, Jovana Bogojeski, Katarina Mladenović, **Angelina Petrović**, Vera Divac, Kristina Mihailović, Biljana Popovska Jovčić, Marina Kostić, Predrag Canović, Nevena Milivojević, Marko Živanović, Ivana Radojević
Synthesis, Characterization and Biological Studies of Organoselenium trans-Palladium(II) Complexes
Medicinal Chemistry, 2021, **17**, 1007-102.
DOI: 10.2174/1573406416666200930112442
ISSN: 1573-4064
(IF = 2.745 за 2020. годину; 34/63; **M22**; област: Chemistry, Medicinal)
2. Marijana P. Kasalović, **Angelina Petrović**, Jelena M. Živković, Linus Kuckling, Verica V. Jevtić, Jovana Bogojeski, Zorica B. Leka, Srećko R. Trifunović, Nebojša Đ. Pantelić
Evaluation of DNA/BSA interactions and DFT calculations of gold(III), zinc(II) and palladium(II) complexes with triammonium N-dithiocarboxyiminodiacetate
Journal of Molecular Structure, 2021, **1229**, 129622.
DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.129622

ISSN: 0022-2860

(IF = 3.196 за 2020. годину; 83/162; M22; област: Chemistry, Physical)

Научни радови публиковани у часописима националног значаја (M53):

1. **Ангелина Петровић**, Јована Богојески
КРОНОВА БОЛЕСТ – УЗРОК И ТЕРАПИЈА
Хемијски Преглед год. 61 бр. 1 (februar), 2020.
YU ISSN04406826
UDC 54.011.93

Научна саопштења на међународним конференцијама штампана у изводу (M34):

1. Snežana Jovanović-Stević, **Angelina Petrović**, Jovana Bogojeski, Biljana Petrović
Study of the interactions of caffeine derived Pt(II) and Pd(II) complexes with important bio-molecules
29th Annual Conference- GP₂A 2021, August 25th-27th, M34
2. **Angelina Z. Petrovic**, Dušan S. Cocic, Jovana V. Bogojeski, Olivera R. Klisuric
Kinetic reactions of Rh(III) complexes in presence of an ionic liquid with biologically important ligands
27th SCT Young Research Fellows Meeting, 2020, Caen, France, January 29 – 31, PO-35, M34
3. Вера М. Дивац, **Ангелина З. Петровић**, Кристина З. Михајловић, Јована Богојески, Марина Д. Костић, Марко Н. Живановић
Synthesis of New Pd(II) Complexes Bearing Organoselenium Ligands and Evaluation of Cytotoxic, Antimicrobial, Antioxidant Activity and DNA-binding studies
8th workshop of the Network SeS Redox & catalysis – (WSeS8), 2019, Перуџија, Италија, 30. Мај – 1 Јун, P14, M34
4. Јевтић В.В., Томовић Д.Љ., Букоњић А.М., Станковић А.С., Мијајловић М.Ж., Николић М.В., Мијаиловић Ж., Кнежевић С., Радић Г.П., Богојески Ј.В., **Петровић А.З.**
DNA AND BSA BINDING OF COPPER(II)-COMPLEXES WITH S-ISOALKYL DERIVATIVES OF THIOSALICYLIC ACID
XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry, 2019, Санкт Петербург, Русија, 9 –13 Септембар, Књига 5: Абстракт стр. 150, M34

Научна саопштења на међународним конференцијама штампана у целости (M33):

1. S. Jovanović-Stević, J. Bogojeski, **A. Saković**, B. Petrović
Nucleophilic substitution reactions of the caffeine-derived Pt(II) complexes with important biomolecules

*1st International Conference on Chemo and Bioinformatics, 2021, Kragujevac, Serbia,
Oktober 26-27, M33*

Научна саопштења на националним конференцијама штампана у изводу (M64):

1. Ангелина З. Петровић, Душан С. Тоћић, Марко Н. Живановић, Linus M. Kuckling, Јована В. Богојевски
Интеракције комплекса Rh(III) са ДНК/протеин; Испитивање цитотоксичности комплекса
56. Саветовање српског хемијског друштва, 2019, Ниш, Србија, Јун 7-8, Абстракт стр. 51, M64
2. Ангелина Петровић, Милан М. Милутиновић, Марко Живановић, Andreas Scheuer, Ralph Puchta, Оливера Клисурић, Јована Богојевски
Однос структуре и реактивности и биолошка активност деривата бис-уразолтиридинских комплекса Rh(III)
55. Саветовање српског хемијског друштва, 2018, Нови Сад, Србија, Јун 8-9, Абстракт стр. 88, M64
3. Ангелина Петровић, Александар Мијатовић, Рада Баошић, Јована Богојевски
Interactions of copper(II) complexes of some Schiff base ligands with calf thymus DNA and bovine serum albumin
Шеста конференција младих хемичара Србије, 2018, Београд, Србија, 27. октобар, M13 PE 11, M64
4. Јована В. Богојевски, Ангелина З. Петровић, Душан С. Тоћић
Интеракције Rh(III) комплекса са биолошки активним лигандима, СИМПОЗИЈУМ- Ефекти активних супстанци у експерименталним in vitro и in vivo моделима, 2019, Крагујевац, Србија, 26. Децембар



ЗАКЉУЧАК

Ангелина Цаковић има звање мастер хемичар за истраживање и развој. Школске 2018/19. године уписала је докторске студије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу на студијској групи хемија (ужа научна област: неорганска хемија) и до сада је са успехом положила све програмом предвиђене испите са просечном оценом 10. Активно ради на експерименталној изради докторске дисертације и до сада је објавила пет научних радова у часописима међународног значаја категорија M21-M23, од којих је на три научна рада кандидат први аутор, а који се директно односи на тему докторске дисертације (два рада из категорије M21a, један M21).

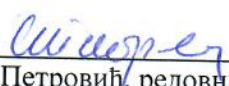
На основу наведених чињеница, комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације „УТИЦАЈ СТРУКТУРЕ ИНЕРТНИХ N,N,N -ЛИГАНАДА НА РЕАКТИВНОСТ И БИОЛОШКУ АКТИВНОСТ КОМПЛЕКСА РОДИЈУМА(III) И ОСМИЈУМА(II) У ПРИСУСТВУ И ОДСУСТВУ НЕТОКСИЧНИХ КОСОЛВЕНАТА“ оригинална и значајна са научне тачке гледишта. Такође, комисија сматра да Ангелине Цаковић испуњава све услове за пријаву теме за израду докторске дисертације и да ће са успехом реализовати сва предложена истраживања у оквиру наведене теме. За ментора докторске дисертације предлаже се др Јована Богојески, доцент Природно-математичког факултета у Крагујевцу.

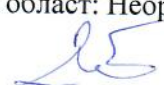
У Крагујевцу,
17.06.2022. год.

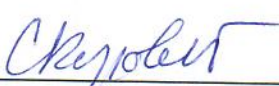
Комисија



др Јована Богојески, доцент
ментор

Универзитет у Крагујевцу
Природно-математички факултет
Ужа научна област: Неорганска хемија


др Биљана Петровић, редовни професор
председник комисије
Универзитет у Крагујевцу
Природно-математички факултет
Ужа научна област: Неорганска хемија


др Зоран Матовић, редовни професор
члан комисије
Универзитет у Крагујевцу
Природно-математички факултет
Ужа научна област: Неорганска хемија


др Снежана Рајковић, редовни професор
члан комисије
Универзитет у Крагујевцу
Природно-математички факултет
Ужа научна област: Неорганска хемија


др Снежана Зарић, редовни професор
члан комисије
Универзитет у Београду
Хемијски факултет
Ужа научна област: Неорганска хемија

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: „УТИЦАЈ СТРУКТУРЕ ИНЕРТНИХ N,N,N -ЛИГАНАДА НА РЕАКТИВНОСТ И БИОЛОШКУ АКТИВНОСТ КОМПЛЕКСА РОДИЈУМА(III) И ОСМИЈУМА(II) У ПРИСУСТВУ И ОДСУСТВУ НЕТОКСИЧНИХ КОСОЛВЕНАТА“ кандидата Ангелине Цаковић (девојачко Петровић), 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,
20.06.2022. године

Руководилац докторских студија
на Институту за хемију

др Владимир Петровић

