



26.09.2022.
03 470/30

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

Инђуја син
ДНС

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 31. 08. 2022. године (број одлуке: 90/XIII-2), предложени смо, а на седници Већа за природно-математичке науке одржаној 14. 09. 2022. године (број одлуке: IV-01-655/17), изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације под насловом:

**"ИСПИТИВАЊЕ БИОЛОШКОГ ПОТЕНЦИЈАЛА, ИНТЕРАКЦИЈЕ СА
БИОМОЛЕКУЛИМА И УТИЦАЈ СУПСТИТУЕНАТА НА АКТИВНОСТ
ОДАБРАНИХ ДЕРИВАТА 2,4-ДИКЕТО ЕСТАРА"**

кандидата Кристине Михајловић, мастер хемичара, студента докторских академских студија. На основу података којима располажемо достављамо следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

2,4-Дикето естри представљају класу молекула од великог значаја у органској хемији. Такође, 2,4-дикето естри су важни структурни мотиви многих биолошких важних једињења, потенцијални лекови у терапији за лечење неких болести и интермедијери за синтезу природних производа, стога су јако добри кандидати за синтезу нових потенцијалних лекова. Резултати досадашњих истраживања су показали да 2,4-дикето естри представљају погодне



прекурсоре за добијање нових потенцијалних лекова која су по структури слична неким природним производима. То је од изузетног значаја јер естри као једна од већих група органских молекула играју важну улогу у разним гранама хемије. На пример, већина суплемената и неких лекова који се тренутно користе представљају деривате естара.

Предложена докторска дисертација биће усмерена ка примени постојећих и/или развоју нових поступака за синтезу већег броја деривата 2,4-дикето естара и њиховом билолошком испитивању. Стoga, њен оквир има добар потенцијал и обећава развој метода за синтезу нових биолошки важних молекула, а добијена једињења би могли пронаћи значајну улогу у областима биоорганске и медицинске хемије.

Веза са досадашњим истраживањима

Кристина Михајловић је члан групе која се дужи низ година бави применом синтетичких метода за добијање неких биолошки активних молекула као што су на пример хетероциклична једињења која су по структури слична неким природним производима, као и испитивање механизма реакција новосинтетисаних једињења са природним макромолекулима (ДНК, БСА...). У оквиру својих истраживања један од резултата је проналажење и развој метода за синтезу 2,4-дикето естара који су по структури слични неким природним производима и испитивање фармаколошких особина новосинтетисаних молекула. Рад у оквиру ове тезе ће омогућити кандидату континуитет у раду и допринети изучавању науке анализом резултата добијених истраживањима у досад недовољно испитаним областима ове гране хемије.

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

Предмет, циљеви и хипотезе ове дисертације обухватају следеће:

- 2,4-Дикето естри су нашли широку примену у биоорганској и медицинској хемији за добијање нових потенцијалних лекова. Овај структурни фрагмент се може наћи у многим биолошки активним једињењима и природним производима.



- На одабраним молекулима биће урађен већи број биолошких испитивања (биће тестирали на већем броју туморских ћелијских линија и сојева бактерија и гљивица).
- Планирана истраживања обухватиће оптимизацију услова реакције за добијање деривата 2,4-дикето естара у што бољим приносима.
- Антитуморска активност ће бити испитивана *in vitro* употребом одговарајућих тестова.
- Применом модерних спектроскопских метода као и молекулског докинга испитаће се начин везивања за серум албумин и ДНК деривата који покажу најбољу активност.
- Сва новосинтетисана једињења ће бити окарактерисана употребом одговарајућих спектроскопских метода као што су UV-Vis, IR и NMR, као и масена спектрометрија и елементална анализа.

Методе истраживања

Основне методе истраживања у оквиру ове докторске дисертације обухватају класичне облике синтезе, препаративно добијање и изоловање производа и њихову карактеризацију применом различитих спектроскопских метода. Испитивања спектроскопских карактеристика у оквиру ове докторске дисертације су заснована на одређивању и дескрипцији резултата добијених применом савремених техника као што су UV-Vis, IR, NMR спектроскопија и елементална анализа. Испитивање механизма деловања најактивнијих 2,4-дикето естара биће урађено применом експерименталих (вискозност, UV-Vis и флуоресцента спектроскопија) и компјутерских метода (молекулски докинг).

Оквирни садржај докторске дисертације

У оквиру ове дисертације биће представљени до сада публиковани резултати из поменуте области, као и значај испитивања. У Општем делу ће бити представљене све методе које ће бити примењиване у оквиру дисертације као и биолошки значај 2,4-дикето естара. У Експерименталном делу ће детаљно бити описаны поступци коришћени за синтезу испитиваних деривата 2,4-дикето естара. У овом делу ће бити описане и методе



карактеризације добијених једињења, као и методе коришћење за испитивање њихове биолошке активности. У делу који се односи на Дискусију резултата ће бити презентоване коришћене методе синтезе и карактеризације и продискутовани добијени резултати, затим ће детаљно бити представљени резултати испитивање биолошке активности, као и резултати испитивања интеракција са ДНК и HSA/BSA (најактивнијих деривата) добијени експерименталним и теоријским методама (молекулски докинг).

3. Образложение 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 Кристине Михајловић, Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације: „**ИСПИТИВАЊЕ БИОЛОШКОГ ПОТЕНЦИЈАЛА, ИНТЕРАКЦИЈЕ СА БИОМОЛЕКУЛИМА И УТИЦАЈ СУПСТИТУЕНАТА НА АКТИВНОСТ ОДАБРАНИХ ДЕРИВАТА 2,4-ДИКЕТО ЕСТАРА**“ 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

Имајући на уму да су 2,4-дикето естри важни структурни мотиви многих биолошких важних једињења, потенцијални лекови у терапији за лечење неких болести и интермедијери за синтезу природних производа долази се до закључка да су они јако добри кандидати за добијање нових потенцијалних лекова. Такође, многи деривати 2,4-дикето естара нашли су примену у биоорганској и медицинској хемији за добијање потенцијалних лекова. Цитостатици који су у употреби показују низ нежељених ефеката (неуротоксичност и нефротоксичност) те је синтеза нових једињења која би показала бољу активност, већу селективност као и мање нежељених ефеката стално актуелна тема многих истраживања. Поред тога, да би се нека супстанца показала као добар кандидат за клиничка испитивања битно је испитати њену способност везивања за транспортне протеине. Управо јачина



везивања лека за серум албумин представља један од најбољих показатеља доступности лека.

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације се састоје у проналажењу оптималних услова за синтезу деривата 2,4-дикето естара, одређивање структуре добијених једињења применом спектроскопских метода, изучавање потенцијалне примене синтетисаних једињења као и испитивање њихове биолошке активности. Применом модерних спектроскопских метода као и молекулског докинга испитаће се начин везивања за серум албумин и ДНК. Ова дисертација ће својим оквиром допринети бољем разумевању хемије 2,4-дикето естара и њихивих деривата.

5. Предложени ментор израде докторске дисертације

Институт за хемију Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, је за ментора ове докторске дисертације предложио др Ненада Јоксимовића, научног сарадника Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу. Образложение: Научни сарадник др Ненад Јоксимовић се бави истраживањем научне области *хемија* и до сада има 19 публикованих радова у часописима од међународног значаја. Успешно се бави синтезом и карактеризацијом различитих органских једињења (ацилпирувати, хинолина, оксазина, пиролина, пиридинија и др.) и испитивањем њихове биолошке активности. Др Ненад Јоксимовић је одбрањио докторску дисертацију из уже научне области *органска хемија* под насловом "Ацилпирувати као прекурсори у синтези неких биолошки активних једињења". Поред тога, након одбрањеног доктората др Ненад Јоксимовић је наставио да се бави синтезом других органских једињења и публиковањем радова у области органске хемије.

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

- Nenad Janković, Jovana Trifunović, Milan Vraneš, Aleksandar Tot, Jelena Petronijević, **Nenad Joksimović**, Tatjana Stanojković, Marija Đordić Crnogorac, Nina Petrović, Ivana Boljević, Ivana Z. Matić, Goran A. Bogdanović, Momir Mikov, Zorica Bugarčić, Discovery of the Biginelli hybrids as novel caspase-9 activators in apoptotic machines:



lipophilicity, molecular docking study, influence on angiogenesis gene and miR-21 expression levels..

Bioorg. Chem., 86, (2019), 569.

DOI: [10.1016/j.bioorg.2019.02.026](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.02.026)

ISSN:1477-9226

IF = 3,625 за 2018. годину; 14/57; **M21**; област: Chemistry, Organic

- **Nenad Joksimović**, Jelena Petronijević, Nenad Janković, Dejan Baskić, Suzana Popović, Danijela Todorović, Sanja Matić, Goran A. Bogdanović, Milan Vraneš, Aleksandar Tot, Zorica Bugarčić,

Synthesis, characterization, anticancer evaluation and mechanisms of cytotoxic activity of novel 3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones bearing thenoyl fragment: DNA, BSA interactions and molecular docking study.

Bioorg. Chem., 88, (2019), 102954.

DOI: [10.1016/j.bioorg.2019.102954](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102954)

ISSN: 0045-2068

IF = 3,625 за 2018. годину; 14/57; **M21**; област: Chemistry, Organic

- **Nenad Joksimović**, Jelena Petronijević, Dušan Ćočić, Nenad Janković, Emilia Milović, Marijana Kosanić, Nevena Petrović,

Synthesis, characterization, biological evaluation, BSA binding properties, density functional theory and molecular docking study of Schiff bases.

J. Mol. Struct. 1244, (2021), 13095.

DOI: [10.1016/j.molstruc.2021.130952](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130952)

ISSN: 0022-2860

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

- Marijana Gavrilović, Nenad Janković, Ljubinka Joksović, Jelena Petronijević, **Nenad Joksimović**, Zorica Bugarčić,



Water ultrasound-assisted oxidation of 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines and benzylic acid salts.

Envir. Chem. Lett., 16 (2018) 1501.

DOI: 10.1007/s10311-018-0766-z

ISSN: 1610-3653

IF = 4.617 за 2018. годину; 42/251; **M21**; Област: Environmental Sciences

- **Nenad Joksimović**, Jelena Petronijević, Emilia Milović, Nenad Janković, Marijana Kosanić, Antioxidant and Antimicrobial Potential, BSA and DNA Binding Properties of Some 3-Hydroxy-3-Pyrroline-2-Ones Bearing Thenoyl Fragment.

Med chem, 18(7), (2022), pp.784-790.

DOI: [10.2174/1573406418666220304230342](https://doi.org/10.2174/1573406418666220304230342)

ISSN: 1573-4064

IF = 2.329 за 2021. годину; 50/63; **M23**; област: Chemistry, Medicinal

Научна област дисертације

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

Научна област чланова комисије

Чланови комисије се баве истраживањем у области хемије. Др Милан Вранеш је редовни професор Природно-математичког факултета, Универзитета у Новом Саду. Др Милан Вранеш, се бави испитивањем интеракција са биомолекулима и молекулским докингом што је повезано са добрым делом планираних резултата из докторске дисертације. Остале четири члана комисије, др Зоран Ратковић, ванредни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу, др Виолета Марковић, доцент Природно-математичког факултета у Крагујевцу, др Марија Живковић, ванредни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу и др Ненад Јоксимовић, научни сарадник Природно-



математичког факултета у Крагујевцу, објавили су већи број научних радова у најпознатијим часописима са SCI листе.

6. Кратка биографија кандидата

Кристина Михајловић је рођена 29.12.1995. у Крагујевцу. Основну школу „Наталија Нана Недељковић“ завршила је 2010. године у Грошици, а исте године уписала и медицинску школу са домом ученика „Сестре Николовић“ у Крагујевцу. Дипломирала је 2018. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, студијски програм Хемија, модул Хемичар за истраживање и развој са просечном оценом 8,51. Мастер рад из области органске хемије је одбранила у септембру 2019. године на Природно- математичком факултету у Крагујевцу са просечном оценом 10,00. Докторске академске студије, модул Органска хемија, уписала је на Природно-математичком факултету школске 2019/20. У звање истраживач-приправник је изабрана децембра 2019. године. Као истраживач ангажована је у настави, учествовала је у извођењу вежби из предмета Органска хемија 1, Методика наставе хемије у раду са даровитим ученицима и Одабрана поглавља органске хемије школске 2020/2022. године. Кристина је била стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја у периоду од првог јуна 2020. до првог октобра 2021. Учествовала је као члан тима на реализацији пројектних активности у оквиру пројекта под називом: „Унапређење компетенција будућих наставника хемије у развијању предузетничких способности код ученика кроз пројектну наставу“ Пројекат је одобрен и финансиран од Министарства просвете, науке и технолошког развоја, у оквиру програма „2005 - Високо образовање“, програмска активност „0014 – Развој високог образовања“, академске 2021/22. године. 30. септембра 2021. године засновала је радни однос на Институту за хемију на Природно-математичком факултету као стручно-технички сарадник за хемикалије и лабораторијско посуђе на одређено време у периоду од годину дана, а јула 2022. као самостални стручно-технички сарадник за хемикалије и потрошни материјал на Природно-математичком факултету у Секретаријату. Од 4. фебруара 2022. до сада ангажована је у реализацији наставе у Средњој стручној школи у Крагујевцу из предмета Хемија одељењу I-10 смер техничар за обликовање намештаја и ентеријера. Кристина Михајловић се бави



научно-истраживачким радом у области органске и биоорганске хемије. Предмет научних истраживања на којима је ангажована је синтеза, структурна карактеризација и испитивање биолошке активности нових и раније добијених деривата 2,4-дикето естара. Резултати досадашњих истраживања кандидата публиковани су у часописима од међународног значаја.

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 Кристина Михајловић у досадашњем раду показала интересовање, способност и самосталност за научно-истраживачки рад.

Објављени радови кандидата:

1. Научни радови публиковани у истакнутим међународним часописима (M22)

1.1. **Marina D. Kostić, Kristina Z. Mihajlović, Vera M. Divac**, Kinetic and mechanistic study on the pyridine-catalyzed selenolactonization of 4-pentenoic acid. 2020. Catalysis Letters, 150(7), pp.2076-2081.

DOI : [10.1007/s10562-020-03107-0](https://doi.org/10.1007/s10562-020-03107-0)

ISSN: 1011-372X, (IF=2.482, за 2019. годину; 91/159; **M22**; област: Chemistry, Physical).

1.2. **Ivana R. Raković, Ivana D. Radojević, Katarina G. Mladenović, Angelina Z. Petrović, Vera M. Divac, Marina D. Kostić, Kristina Z. Mihajlović, Predrag S. Čanović, Jovana V. Bogojevski**, Synthesis, Characterization and Biological Studies of a organoselenium trans-palladium(II) complexes. 2021. Med Chem. 17(9), pp.1007-1022.

DOI : [10.2174/1573406416666200930112442](https://doi.org/10.2174/1573406416666200930112442)

ISSN: 1573-4064, (IF= 2.577, за 2019. годину; 44/63; **M22**; област: Chemistry, Medicinal).

1.3. **Kristina Mihajlović, Nenad Joksimović, Snežana Radisavljević, Jelena Petronijević, Ignat Filipović, Nenad Janković, Emilia Milović, Suzana Popović, Sanja Matić, Dejan**



Baskić. Examination of antitumor potential of some acylpyruvates, interaction with DNA and binding properties with transport protein. 2022. Journal of Molecular Structure. 1270, 133943.
DOI: [10.1016/j.molstruc.2022.133943](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133943)

ISSN: 0022-2860, (IF=3.841, за 2021. годину; 82/163; M22; област: Chemistry, Physical).

2. Научни радови публиковани у истакнутим међународним часописима (M23)

2.1. Kristina Z. Mihajlović, Vera M. Divac, Marina D. Kostić, Marko N. Živanović, Jelena Grujić, Katarina Virijević. *Selenium-functionalizes cyclic ethers derived from natural terpenic alcohols-biological in vitro profile.* 2022. Maced. J. Chem. Chem. Eng. 40(1)

DOI: [10.20450/mjcce.2022.2499](https://doi.org/10.20450/mjcce.2022.2499)

ISSN: 1857-5552, (IF=0.920, за 2021. годину; 157/180; M23; област: Chemistry, Multidisciplinary).

3. Научни радови публиковани у истакнутим националним часописима (M53)

3.1. Mihajlović Filip, Mihajlović Kristina, Milosavljević Aleksandar, Ćorović Irfan, Ćorović Emina, Jelić Ivana. *The impact of co/polymorbidity on the therapeutic response to vitamin D in patients with osteoporosis and vitamin D hypovitaminosis in primary health care.* 2020. Medicinski glasnik Specijalna bolnica za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma Zlatibor, 25(78):23-39.

ISSN: 1451-1487.

4. Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34)

4.1. Vera M. Divac, Marina D. Kostić, Kristina Z. Mihajlović, Zorica M. Bugarčić, Solvent Effects on the Kinetics and Mechanism of Phenylselenoetherification of Some Δ^4 – Alkenols, 14th International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium, ICCST-14, Book of Abstracts, PP13, Santa Margarita di Pula (CA), Italy, June 3-7, 2019.



4.2. Vera M. Divac, Angelina Z. Petrović, Kristina Z. Mihajlović, Jovana Bogojevski, Marina D. Kostić, Marko N. Živanović, Synthesis of New Pd(II) Complexes Bearing Organoselenium Ligands and Evaluation of Cytotoxic, Antimicrobial, Antioxidant Activity and DNA-binding studies, 8th Scientific Workshop of the multidisciplinary group SeS Redox & Catalysis- WSeS-8, Book of Abstracts P14, Perugia May 30th - June 1st 2019.

4.3. Emilia Milović, Nenad Janković, Jelena Petronijević, Nenad Joksimović, Kristina Mihajlović, Filip Bugarčić, The First Application of Organoselenium Reagents in Biginelli Chemistry, IV. International Congress on New Trends in Science, Engineering and Technology (ICONTRENDS), Book of Abstracts P18, St.Petersburg/RUSSIA, 7-9 July 2020. ISBN: 978-625-400-393-6

4.4. Kristina Mihajlović, Jovana Marjanović, Vera Divac, Marina Kostić, Emilia Milović, Zorica Bugarčić, Kinetic and Mechanistic Studies of Pyridine-Catalyzed Selenolaktonization of 2- cyclopentene-1-acetic acid, IV. International Congress on New Trends in Science, Engineering and Technology (ICONTRENDS), Book of Abstracts P22, , St. Petersburg 7-9 July 2020. ISBN: 978-625-400-393-6



ЗАКЉУЧАК

Кристина Михајловић има звање мастер хемичар за истраживање и развој. Школске 2019/2020. године је уписала Докторске академске студије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу на студијској групи хемија (ужа научна област: органска хемија), и до сада је са успехом положила све програмом предвиђене испите са просечном оценом 10. Кандидат активно ради на изради докторске дисертације. До сада је објавила укупно пет радова у познатим часописима међународног значаја.

На основу свега изложеног комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације "ИСПИТИВАЊЕ БИОЛОШКОГ ПОТЕНЦИЈАЛА, ИНТЕРАКЦИЈЕ СА БИОМОЛЕКУЛИМА И УТИЦАЈ СУПСТИТУЕНАТА НА АКТИВНОСТ ОДАБРАНИХ ДЕРИВАТА 2,4-ДИКЕТО ЕСТАРА" оригинална и значајна са научне тачке гледишта. Такође, комисија сматра да кандидат **Кристина Михајловић** 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 се предлаже др Ненад Јоксимовић, научни сарадник Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу.

У Крагујевцу и Новом Саду,
19.септембар 2022.

КОМИСИЈА

Милан Вранеш
Др Милан Вранеш, редовни професор – **председник комисије**
Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду,
Ужа научна област: *Аналитичка хемија*

Зоран Ратковић

Др Зоран Ратковић, ванредни професор – **члан комисије**
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: *Органска хемија*

Маркоља Ђорђевић

Др Виолета Ђорђевић, доцент – **члан комисије**
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: *Органска хемија*

Марија Живковић

Др Марија Живковић, ванредни професор – **члан комисије**
Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: *Органска хемија*

Ненад Јоксимовић

Др Ненад Јоксимовић, научни сарадник – **предложени ментор**
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
Научна област: *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 и предложеног ментора за израду докторске дисертације са темом: „ИСПИТИВАЊЕ БИОЛОШКОГ ПОТЕНЦИЈАЛА, ИНТЕРАКЦИЈЕ СА БИОМОЛЕКУЛИМА И УТИЦАЈ СУПСТИТУЕНАТА НА АКТИВНОСТ ОДАБРАНИХ ДЕРИВАТА 2,4-ДИКЕТО ЕСТАРА“ кандидата Кристине Михајловић, 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.

Руководилац докторских студија
на Институту за хемију

Vladimir Petrović
Digitally signed by
Vladimir Petrović
Date: 2022.09.20
12:50:10 +02'00'

др Владимир Петровић