



НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу одржаној 11.10.2023. године (одлука број: 460/IX-1) одређени смо у Комисију за писање извештаја о испуњености услова др Милене Петровић за стицање звања *научни сарадник*, за научну област Хемија. На основу приложене документације о научно-истраживачком раду кандидата, сагласно критеријумима за стицање научних звања утврђеним *Правилником о стицању истраживачких и научних звања* ("Службени гласник РС", број 159 од 30. децембра 2020, 14 од 20. фебруара 2023.) надлежног Министарства, на основу члана 30. став 1. тачка 5, Закона о науци и истраживањима („Службени гласник РС”, број 49/19), подносимо Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

I Биографски подаци

Милена Петровић је рођена у Јагодини 28.03.1995. године. Основну школу „Љубиша Урошевић” завршила је 2010. године у Рибару, а исте године уписала и гимназију „Светозар Марковић” у Јагодини коју је завршила 2014. године са одличним успехом. После завршене средње школе уписала је Природно-математички факултет у Крагујевцу, студијски програм Хемија, смер за истраживање и развој где је и дипломирала 2018. године са просечном оценом 9,26. Мастер рад из области органске хемије је одбранила јула 2019. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу са оценом 10. Током мастер студија била је корисник стипендије за изузетно надарене студенте Фонда за младе таленте. Докторске академске студије, модул Органска хемија, уписала је на Природно-математичком факултету школске 2019/20. Докторску дисертацију под насловом „Синтеза, антипролиферативна активност и липофилност нових деривата хинолин-4-карбоксилне киселине као потенцијалних инхибитора дихидрооротат дехидрогеназе” одбранила је 25.08.2023. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу.

У периоду од 25.12.2019. године до 30.11.2022. године др Милена Петровић је радила као истраживач-приправник, а у периоду од 30.11.2022. године као истраживач-сарадник.





Као истраживач ангажована је у настави, учествовала је у извођењу вежби из предмета Органска хемија животне средине (школска година 2021/2022) и Виша неорганска хемија (школска година 2022/2023). Активно је учествовала у промоцији факултета кроз организацију сајмова науке и манифестације „Ноћ истраживача“. Тренутно сарађује са Медицинским факултетом Универзитета Johannes Kepler у Линцу, Аустрија и Хемијским факултетом Универзитета у Београду.

До сада има три објављена рада (два из категорије **M21** и један из категорије **M22**) и једно саопштење на националној научној конференцији штампано у изводу (**M64**).

II Библиографија

Др Милена Петровић се активно бави научно-истраживачким радом у области органске, биоорганске и медицинске хемије. Предмет њених научних истраживања је синтеза хетероцикличних органских молекула, спектроскопска карактеризација синтетизованих једињења и испитивање њиховог биолошког потенцијала.

1. Докторска дисертација (M70)

У оквиру докторске дисертације Милене Петровић описани су синтеза, структурна карактеризација, инхибиторна активност према ензиму дихидрооротат дехидрогенази човека, као и цитотоксични потенцијал, липофилност, и молекулски докинг новосинтетисаних деривата хинолин-4-карбоксилне киселине. Приказани резултати биолошке активности тестираних једињења упоређени су са референтним једињењима, Leflunomide-ом и/или Brequinar-ом.

„Синтеза, антипролиферативна активност и липофилност нових деривата хинолин-4-карбоксилне киселине као потенцијалних инхибитора дихидрооротат дехидрогеназе”

Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, 2023.

M70 = 6



2. Списак научних радова

2.1. Научни радови публиковани у врхунским међународним часописима (M21)

- 2.1.1. **Milena M. Petrović**, Cornelia Roschger, Sidrah Chaudary, Andreas Zierer, Milan Mladenović, Katarina Jakovljević, Violeta Marković, Bruno Botta, Milan D Joksović; Potent human dihydroorotate dehydrogenase inhibitory activity of new quinoline-4-carboxylic acids derived from phenolic aldehydes: Synthesis, cytotoxicity, lipophilicity and molecular docking studies.

Bioorg. Chem. 105, 104373, 2020.

DOI: [10.1016/j.bioorg.2020.104373](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104373)

ISSN: 0045-2068

IF = 5,27 за 2020. годину; 9/57; област: Chemistry, Organic.

Број аутора: 9

$8/(1+0,2(9-7)) = 5,71$

M21 = 5,71

- 2.1.2. **Milena M. Petrović**, Cornelia Roschger, Kevin Lang, Andreas Zierer, Milan Mladenović, Snežana Trifunović, Boris Mandić, Milan D. Joksović.

Synthesis and biological evaluation of new quinoline-4-carboxylic acid-chalcone hybrids as dihydroorotate dehydrogenase inhibitors.

Arch. Pharm. 2, e2200374, 2023.

DOI: <https://doi.org/10.1002/ardp.202200374>

ISSN: 0365-6233

IF = 5,1 за 2022. годину; 16/60; област: Chemistry, Medicinal.

Број аутора: 8

$8/(1+0,2(8-7)) = 6,67$

M21 = 6,67

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

- 2.2.1. **Milena M. Petrović**, Cornelia Roschger, Sidrah Chaudary, Andreas Zierer, Milan Mladenović, Violeta Marković, Snežana Trifunović, Milan D. Joksović.

Low cytotoxic quinoline-4-carboxylic acids derived from vanillin precursors as potential human dihydroorotate dehydrogenase inhibitors.

Bioorg. Med. Chem. Lett. 46, 128194, 2021.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128194>

ISSN: 0960-894X

IF = 2,94 за 2021. годину; 23/57; област: Chemistry, Organic.

Број аутора: 8

$5/(1+0,2(8-7)) = 4,17$

M22 = 4,17



2.3. Списак научних саопштења на националним конференцијама штампаним у изводу (M64):

- 2.3.1. **M.M. Petrović, N. Srećković;** Design, synthesis and biological potential of novel indole-pyrazole hybrids. 59th Meeting of the Serbian Chemical Society, Novi Sad, Serbia, June 1-2, 2023. Book of Abstracts OH-9, p. 106.

M64 = 0,2

III Приказ радова

1. Приказ докторске дисертације

Детаљан приказ резултата из докторске дисертације дат је у оквиру радова под бројевима: 2.1.1, 2.1.2, и 2.2.1.

2. Приказ научних радова

Рад 2.1.1. Извршена је синтеза нових 2-супституисаних-4-карбоксилних киселина, применом Дебнерове реакције, полазећи од комерцијално доступног протокатехуинског алдехида и ванилинских прекурсора. На основу литературних података, хумана дихидрооротат дехидрогеназа (*h*DHODH) препозната је као молекулска мета за добијене хетероцикле. Испитан је и антипролиферативни потенцијал свих једињења према три ћелијске линије канцера (MCF-7, A549, A375) и једној здравој ћелијској линији (HaCaT), ради одређивања селективности њиховог цитотоксичног деловања. Као резултат синергистичких ефеката, комбинацијом хинолинског прстена и етарских фрагмената добијена једињења су испољила задовољавајућу инхибиторну активност, при чему су добијене вредности упоређене са референтним једињењем Leflunomide-ом. Хинолински деривати **3f** и **3g** су показали највишу способност инхибиције *h*DHODH, док су једињења **3k** и **3l** испољила одличну цитотоксичну активност према MCF-7 and A375 ћелијама, као и добру селективност. Такође, експерименталним путем су одређене и logD_{7.4} вредности за синтетизована једињења, које се крећу у опсегу од 1,15 до 1,69. Хемијске структуре свих једињења недвосмислено су потврђене применом IR и NMR спектроскопије, као и елементалном анализом. Фармаколошки профил тестираних једињења испитиван је и помоћу методе



молекулског докинга, расветљавајући структурне карактеристике које чине разлику између јачих и слабијих *hDHODH* инхибитора.

Рад 2.1.2. Применом Дебнерове реакције, извршена је синтеза 20 нових 2-супституисаних хинолин-4-карбоксилних киселина које у својој структури садрже амидни остатак. Хумана дихидрооротат дехидрогеназа (*hDHODH*) препозната је као молекулска мета за новосинтетизована једињења, због чега је испитана њихова инхибициона активност према поменутом ензиму. Такође, одређена је и цитотоксична активност добијених хетероцикала према нормалној *HaCaT* ћелијској линији, као и липофилност ових једињења експерименталним одређивањем њихових $\log D$ вредности на физиолошком рН. Најбољи биолошки потенцијал показало је једињење **5j**, које садржи *p*-хлорфенилни остатак, са добром инхибицијом *hDHODH*, ниском цитотоксичношћу и оптималном липофилношћу. Молекулским докингом је утврђена биоактивна конформација једињења **5j** у односу на *hDHODH* ензим, која потврђује његов фармаколошки профил и даје смернице за даљу оптимизацију његове структуре.

Рад 2.2.1. У оквиру овог рада 14 нових хинолин-халконских хибрида је синтетисано помоћу Claisen-Schmidt-ове кондензације и подвргнуто биолошком испитивању. Прекурсор је добијен помоћу Pfitzinger-ове реакције и даље је дериватизован у положају 3 први пут при чему су добијени финални деривати. Испитана је инхибиторна активност свих једињења према дихидрооротат дехидрогенази човека, а IC_{50} вредности упоређене са референтним једињењем Leflunomide-ом. Једињења која су показала најбољу инхибиторну активност показала су IC_{50} вредности у рангу од 0,12 μ M до 0,58 μ M при чему ове вредности указују на то да су ови деривати бољи инхибитори од референтног једињења. Такође, помоћу МТТ теста одређена је цитотоксичност при чему су једињења **4d** и **4h** показала антитуморски ефекат на A375 ћелијској линији при IC_{50} 5,0 μ M односно 6,8 μ M. У физиолошким условима одређене су липофилне и солубилне особине свих деривата, док је студија молекулског докинга приказала које интеракције остварује једињење **4d** са аминокиселинским остацима у активном месту протеина.



IV Цитираност

Према бази *Scopus* радови др Милене Петровић цитирани су до сада **9** пута у међународним часописима (не рачунајући аутоцитате). Подаци о цитираности се налазе у *Прилогу*.

V Мишљење и предлог комисије

Др Милена Петровић је у својим радовима дала оригиналан научни допринос у области органске, биоорганике и медицинске хемије, првенствено у области хемије хетероцикличних једињења.

Примена хетероцикличних једињења у медицини је позната од давнина. Ови молекули су заступљени као структурни мотиви у многим терапеутским агенсима, па самим тим, истраживања која теже ка синтези таквих једињења заузимају посебно место у науци. Предмет истраживања др Милене Петровић је синтеза и комплетна физичко-хемијска карактеризација новосинтетизованих биоактивних органских једињења, као и испитивање њихове биолошке активности. У оквиру свог рада, кандидат се активно бави синтезом деривата хинолин-4-карбоксилне киселине. Имајући у виду да хинолински деривати који су до сада описани у литератури показују бројне биолошке активности попут антиоксидативне, антивиралне, антиинфламаторне, антимицробне, антитуморске итд. ова класа једињења се сматра веома значајном за испитивање. Такође, хинолински деривати су веома распрострањени у фармацеутској индустрији, па се самим тим многе истраживачке групе активно баве синтезом ових агенаса при чему је циљ добити једињења са што бољим биолошким и фармаколошким особинама. Сходно томе, примарни циљ је синтетизовати биоактивне супстанце са ширим спектром деловања и мањом токсичношћу у односу на већ познате агенсе који се примењују у терапеутске сврхе.

Резултати који су постигнути у оквиру ових истраживања дају значајан допринос методологији органске синтезе, у смислу модификације постојећих процедура, али и изналажењу нових, унапређених, начина синтезе биомолекула са аспекта хемије животне средине, али и водећи рачуна о постизању високих приноса и опсегу применљивости реакције. Добијена једињења тестирана су ради одређивања њиховог биолошког потенцијала, пре свега инхибиторне активности према ензиму дихидрооротат дехидрогенази, као и антитуморске активности према различитим врстама хуманих ћелијских линија канцера, али и према здравим ћелијама.



Др Милена Петровић је до сада објавила три научна рада у познатим часописима међународног значаја (два рада из категорије **M21** и један рад из категорије **M22**) и једно научно саопштење на националној конференцији штампано у изводу (**M64**). Укупна вредност коефицијента **M** за до сада постигнуте резултате износи **27,20**, док нормирани **M** фактор износи **22,75**. Укупна вредност импакт фактора (IF) објављених научних радова **13,31**.

Имајући у виду целокупне научне резултате др Милене Петровић, њену научну компететност за избор у звање научни сарадник карактеришу следеће вредности индикатора:

КРИТЕРИЈУМИ ЗА ИЗБОР У НАУЧНО ЗВАЊЕ НАУЧНИ САРАДНИК

Ознака резултата	Укупан број радова	Вредност резултата	Укупна вредност (нормирано)
M21	2	8	16 (12,38)
M22	1	5	5 (4,17)
M64	1	0,2	0,2
M70	1	6	6
Укупно			27,20 (22,75)

Диференцијални услов од првог избора у претходно звање до избора у звање <i>научни сарадник</i>	Потребно је да кандидат има најмање XX поена, који треба да припадају следећим категоријама:		
		Неопходно	Остварено (нормирано)
Научни сарадник	Укупно:	16	27,20 (22,75)
Обавезни (1)	M10+M20+M31+M32+M33+M41+M42	10	21,00 (16,55)
Обавезни (2)	M11+M12+M21+M22+M23	6	21,00 (16,55)



VI Закључак

На основу анализе приложене документације може се закључити да је др Милена Петровић својим научноистраживачким радом дала значајан допринос органској и биоорганској хемији. Одбранила је докторску дисертацију из уже научне области Органска хемија и до сада је објавила два рада из категорије **M21**, један рад из категорије **M22** и једно саопштење на националној конференцији штампано у изводу (**M64**). Имајући у виду целокупне научне резултате и досадашње публиковане радове др Милене Петровић, њену компетентност за избор у звање *научни сарадник* за научну област *Хемија* карактерише укупна вредност коефицијента **M 27,20** док нормирани **M** фактор износи **22,75**. Укупна вредност импакт фактора (IF) објављених научних радова износи **13,31**.

На основу претходно изнетих чињеница, комисија сматра да др Милена Петровић у потпуности испуњава све законом предвиђене услове за избор у научно звање *научни сарадник*. Самим тим, комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу да прихвати предлог за избор кандидата др Милене Петровић у научно звање *научни сарадник за научну област Хемија* и упуту га надлежној комисији Министарства науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије у даљу процедуру.

У Крагујевцу и Београду,
16. 10. 2023. године

КОМИСИЈА

Др Виолета Марковић, доцент
(председник комисије)

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

Др Јована Мушкиња, научни сарадник

Универзитет у Крагујевцу, Институт за информационе технологије
Научна област: Хемија

Др Снежана Трифуновић, научни саветник
Универзитет у Београду, Хемијски факултет
Научна област: Хемија