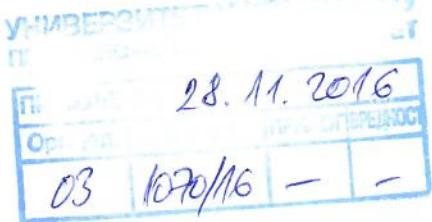


Испитаник сагласан
М. Јоксимовић



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

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 19. 10. 2016. године (број одлуке: 910/VI-1) и на седници Већа за природно-математичке науке одржаној 09. 11. 2016 године (број одлуке: IV-01-1050/4), којом смо одређени као чланови Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације: **"Хелатационе особине лиганада ЕДТА-типа у односу на бакар(II) - могућа примена код неуротоксичних поремећаја"** кандидата Марине Ђендић. На основу података којима располажемо достављамо следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Комплекси прелазних метала са лигандима полиаминополикарбоксилатног (АПК)-типа предмет су изучавања многих истраживача већ дуги низ година, пре свега ради изучавања спектралних особина награђених комплекса. Такође, радови у овој области координационе хемије посвећени су изучавању магнетних својстава комплекса са овим типом лиганада као и испитивања структура ових система како у кристалним формама тако и у растворима. Многобројни научни радови посвећени овом типу комплексних једињења сумаризовани су у неколико прегледних радова, што само по себи говори о интересу истраживача за ово научно поље.

Такође, са открићем недавне чињенице да нагомилавање бакра у појединим ткивима и органима доводе до неуротоксичних поремећаја попут Вилсонове и Алцхајмерове болести, али и свих нежељених ефеката који прате примену многобројних хелатирајућих агенаса

попут Д-пенициламина и Триен-а, истраживања су усмерена ка синтези других хелата који би имали афинитетe према бакру, а мање нежељене ефекте, односно токсичност на поједине органе. У тој области АПК хелати који комплексирају бакар(II), као конкуренти комерцијалним неуролошким лековима заузимају веома важно место.

Веза са досадашњим истраживањима

Група у којој кандидат ради успешно се бавила синтезом хелатних лиганада разних структурних облика и електронских утицаја. Сврха неких од синтетисаних лиганада нађена је у њиховој примени као потенцијалних лекова у третману неуролошких поремећаја. Рад у оквиру ове тезе ће омогућити кандидату континуитет у раду, што и омогућава остваривање циља тј. детаљније дефинисање резултата у поменутој области истраживања.

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:

- ✓ Синтезу комплекса нових полиаминополикарбоксилатних (АПК) лиганада етилендиаминског (Е-АПК) или пропандиаминског (П-АПК) типа.
- ✓ Синтезу комплекса бакра(II) са лигандима АПК типа.
- ✓ Утврђивање састава синтетисаних комплекса на бази резултата елементарне микроанализе.
- ✓ Предвиђање структуре синтетисаних комплекса на бази њихових инфрацрвених, електронских апсорpcionих, нуклеарно-магнетних и спектара електронске парамагнетне резонанце, где год је то могуће.
- ✓ Потврђивање структуре синтетисаних комплекса на бази рендгенске структурне анализе, где год је то могуће.
- ✓ Испитивање интеракција АПК киселина са протеинима у организму који имају афинитет према бакру.
- ✓ Испитивање електронских особина синтетисаних лиганада и комплекса и њихових интеракција са протеинима применом савремених софтверских пакета.
- ✓ Испитивање *in vitro* понашања АПК лиганада.
- ✓ Испитивање *in vivo* понашања АПК хелата и поређење са карактеристикама актуелних лекова у циљу примене у лечењу неуротоксичних поремећаја.

Методе истраживања

За добијање експерименталних резултата у оквиру ове докторске дисертације користиће се: UV-Vis спектрофотометрија, монодимензионална (^1H , ^{13}C) NMR спектроскопија, IR спектроскопија, ЕПР спектроскопија, циклична волтаметрија, елементарна анализа и рендгенска структурна анализа.

За испитивање електронских особина синтетисаних комплекса биће примењени савремени софтверски пакети и методе попут Gaussian 09, DFT-а, NBO-а, LFMM-а итд. За потврду механизма дејства биће примењени софтверски пакети молекулске динамике (AMBER 14 програм).

Оквирни садржај докторске дисертације

У оквиру ове дисертације осврнућемо се на до сада публиковане резултате из ове области, као и значај испитивања. У општем делу ће бити дефинисане све методе које смо у оквиру дисертације примењивали. Даље, у експерименталном делу биће детаљно описан потупак сваке синтезе АПК хелатирајућих лиганада као и аналогних комплекса бакра(II), припреме раствора за испитивање синтетисаних комплекса, као и све примењене експерименталне и теоретске методе. На крају, биће приказани сви резултати којима су окарактерисани синтетисани комплекси, резултати испитивања реакција комплекса у растворима, резултати испитивање *in vitro/in vivo* активности и резултати теоријских прорачуна. Сви резултати ће бити детаљно дискутовани.

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

Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације "Хелатационе особине лиганада ЕДТА-типа у односу на бакар(II) - могућа примена код неуротоксичних поремећаја" кандидата Марине Ђендић 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

Велико интересовање у испитивању комплекса бакра(II) са АПК лигандима који садрже N2O4 хромофору јавило се када је утврђено да поменути метал нагомилавањем у организму узрокује неуротоксичне поремећаје а да се за лечење истих користе хелатирајући агенси структурно слични АПК киселинама. Такође, интеракције комплекса бакра(II) са протеинима у организму који имају велики афинитет према поменутом металу су веома значајне са медицинске тачке гледишта. Верује се да је за поремећај хомеостазе бакра у ћелији одговорна мутација на ATP7B гену која ремети његову активност и пут чиме се блокира довод бакра церулоплазмину. Као резултат бакар се нагомилава у јетри као и другим органима где узрокује токсичност.

У овој докторској дисертацији испитиваћемо структурне карактеристике синтетисаних АПК киселина и аналогних комплекса бакра(II) најсавременијим експерименталним и теоријским методама. Имајући у виду значај АПК хелатирајућих лиганада са N2O4 хромофором као и аналогних комплекса бакра(II), у оквиру ове докторске дисертације испитиваћемо интеракције АПК киселина са протеинима. Такође ћемо испитивати *in vitro/in vivo* активност АПК киселина. Сматрамо да ће нам овај део истраживања помоћи у бољем разумевању интеракција између АПК хелата и бакра(II) као конституента биолошки значајних молекула у циљу њихове примене у лечењу неуролошких болести.

5. Предложени ментор израде докторске дисертације

Институт за хемију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу је за ментора ове докторске дисертације предложио професора др Зорана Д. Матовића, редовног професора на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. Образложение: професор др Зоран Д. Матовић бави се истраживањима из уже научне области Неорганска хемија и до сада има публиковане радове у реномираним научним часописима са SCI листе, као и велики број саопштења на међународним и националним конференцијама. Бави се синтезом комплексних једињења Cu(II), Ni(II), Ru(III), Cr(III), Pd(II), Ir(III), испитивањем електронских особина поменутих комплекса применом савремених електронских пакета. Предмет истраживања су и дизајнирање нових лекова на бази АПК хелатирајућих агенаса

у лечењу Вилсонове, Алцхајмерове и сродних неуролошких болести (узрочник Cu(II)) као и испитивања антитуморне активности комплекса Pd(II), Ir(III) и Ru(III). На основу горе наведеног, а имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове дисертације, сматрамо да професор др Зоран Д. Матовић испуњава све услове за ментора ове докторске дисертације.

Научна област дисертације

Предложена докторска дисертација припада ужо научној области Неорганска хемија.

Научна област чланова комисије

Чланови комисије се баве истраживањем у области Неорганске хемије, Примењене хемије и Физиологије животиња и човека и молекуларне биологије. Др Зоран Д. Матовић је редовни професор на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. Остали чланови комисије, др Срећко Трифуновић, редовни професор на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, др Бранка Огњановић, редовни професор на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, др Бранimir Јованчићевић, редовни професор на Хемијском факултету у Београду и др Матија Златар, научни сарадник Института за хемију, технологију и металургију у Београду објавили су већи број научних радова у најпознатијим часописима са SCI листе.

6. Кратка биографија кандидата

Марина Ђендић рођена је 04. 03. 1985. године у Крагујевцу. Основну школу и средњу Прву техничку завршила је у Крагујевцу. На Природно-математички факултет у Крагујевцу, група Хемија, смер заштита животне средине, уписала се 2004/05. године, где је и дипломирала, октобра 2008. године, са просечном оценом 9.09. Дипломски рад под називом *"Синтеза и карактеризација комплекса бакра(II) са несиметричним пентадентатним диамино-трикарбоксилатним лигандима едЗа-типа"* одбранила је октобра 2008. године код професора др Зорана Д. Матовића са оценом 10. Докторске студије, смер Неорганска хемија, на Природно-математичком факултету у Крагујевцу уписала је школске 2008/09. Као одличан студент, од јануара 2009. године била је стипендиста Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије, а по истом основу од 2011. године има статус запосленог на Природно-математичком факултету у Крагујевцу уз финансирање из Фонда финансирања најбољих студената за остваривање

задатака на пројектима Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије. Изабрана је у звање истраживач-приправник (Одлука бр. 250/V-1) 08. априла 2009. године, а (Одлука бр. 50/VI-4) 17. јануара 2013. године у звање истраживач-сарадник на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. У звање истраживач-сарадник на Природно-математичком факултету у Крагујевцу је реизабрана 09. марта 2016. године (Одлука бр. 280/VIII-1). Ангажована је на пројекту ИИИ 41010 који финансира Министарство науке од 01. 01. 2011. У периоду од јануара до марта 2012. године Марина Ђендић боравила је на Универзитету у Варику у Великој Британији у групи професора Роберт Дита.

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 Марина Ђендић 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:

7.1) Радови објављени у међународним часописима

Категорија M21

7.1.1. Zoran D. Matović, Vesna D. Miletić, Marina Ćendić, Auke Meetsma, Petra J. van Koningsbruggen, Robert J. Deeth

"Synthetic, Crystallographic and Computational Study of Copper(II) Complexes of Ethylenediaminetetracarboxylate Ligands" *Inorganic Chemistry*, 52 (3), 1238-1247 (2013)
ISSN: 0020-1669, M21, if = 4.60

7.1.2. Marina Ćendić, Zoran D. Matović and Robert J. Deeth

"Molecular Modeling for Cu(II)-Aminopolycarboxylate Complexes: Structures, Conformational Energies and Ligand Binding Affinities" *Journal of Computational Chemistry*, 34 (31), 2687–2696 (2013) Online ISSN: 1096-987X, M21, if = 3.601

Категорија M22

7.1.3. Svetlana Belošević, Marina Ćendić, Zoran D. Matović, Auke Meetsma

"Crystal structure, configurational and DFT-NEDA analysis of nickel(II) complexes with pentadentate ed3a-type ligands" *Polyhedron*, 50, 473-480 (2013) ISSN: 0277-5387, M22, if = 2.057

7.1.4. Svetlana Belošević, Marina Ćendić, Maja Đukić, Miorad Vasojević, Auke Meetsma, Zoran D. Matović

"Crystal structure, configurational and density functional theory analysis of nickel(II) complexes with pentadentate 1,3-pd3a-type ligands" *Inorganica Chimica Acta*, 399, 146-153 (2013) ISSN: 0020-1693, M22, if = 1.846

7.2) Радови саопштени на међународним конференцијама

7.2.1. Z.D. Matović, V.D. Miletic, E.M. Mrkalić, M.S. Ćendić, G. Bogdanović, V. Kojić "Molecular Modeling, Structure and Antitumor Activity of Pd(II) complexes with carboxylate derivates of oxalic and malonic acid diamides" 10th European Biological Inorganic Chemistry Conference, 2010, Thessaloniki, Greece, p51 (Poster presentation PO-167)

7.2.2. Žižić J, Čurčić M, Obradović A, Mrkalić E, Matović Z, Ćendić M, Djurdjević P, Živić D, Marković S.

"Evaluation of antiproliferative activity of new palladium complexes and mechanism of cell death on HCT-116 and MDA-MB-231 cell lines"

Scientific Conference with International Participation "Preclinical Testing of Active Substances and Cancer Research", Kragujevac 2011, p13. ISBN 978-86-7760-064-8

7.2.3. Zoran D. Matović, Marina S. Ćendić, Maja B. Đukić, Svetlana K. Belošević, Auke Meetsma, Petra J. van Koningsbruggen

"Synthesis and characterization of Nickel(II) complex with unsymmetrical pentadentate, H₃pd3a ligand"

FIRST INTERNATIONAL CONFERENCE OF YOUNG CHEMISTS OF SERBIA, 2012, Belgrade, Serbia, p56 ISBN 978-86-7132-050-4

7.2.4. Marina Ćendić, Maja B. Đukić, Emina M. Mrkalić, Marija S. Jeremić, Zoran D. Matović

"Upravljanje komunalnim i industrijskim otpadom na teritoriji grada Kragujevca" THE 6TH SYMPOSIUM CHEMISTRY AND ENVIRONMENTAL PROTECTION – ENVIROCHEM 2013 Vršac, Serbia

7.3) Радови саопштени на домаћим конференцијама

7.3.1. Marina Ćendić, Emina Mrkalić, dr Zoran Matović, mr Vesna Matović, dr Vesna Miletic

"Globalno zagrevanje i lokalni ekološki akcioni plan grada Kragujevca"

5. Nacionalna konferencija o kvalitetu života, 2010, Kragujevac, ISBN 978-86-86663-52-8 (<http://www.cqm.rs/2010/5.html>)

7.3.2. Z. Matović, V. Miletic, M. Ćendić, E. Mrkalić, P. van Koningsbruggen, A. Meetsma

"Structure and DFT analysis of complex [Ni(H₂O)₆][Ni(ed3a)(H₂O)]₂·2H₂O"

XVII Konferencija srpskog kristalografskog društva, 2010, Ivanjica, p26,27. ISBN 978-86-6009-004-3

**7.3.3. M. B. Đukić^a, M. Ćendić^a, Z. D. Matović^a, S. K. Belošević^b, O. Klisurić^c
"CRYSTAL STRUCTURE AND ANALYSIS OF COMPLEX TRANS(O₆)
[Ba(H₂O)₄][Ni(pddadp)]·4H₂O"**

21st CONFERENCE OF THE SERBIAN CRYSTALLOGRAPHIC SOCIETY, 2014. Užice,
Serbia

**7.3.4. M. B. Đukić^a, M. Ćendić^a, Z. D. Matović^a, O. Klisurić^b
"SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND CRYSTAL STRUCTURE OF COMPLEX
[Ru(η⁶-p-cymene)Cl₂(5-MAPyCN-ITZ)]·H₂O"
XXII Конференција СКД – 22nd Conference of the SCS, 2015. Smederevo, Serbia**

ЗАКЉУЧАК

На основу свега изложеног комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације "**Хелатационе особине лиганада ЕДТА-типа у односу на бакар(II) - могућа примена код неуротоксичних поремећаја**" оригинална идеја, интересантна и значајна са научне тачке гледишта. Такође, сматрамо да кандидат **Марина Ђендић** испуњава све услове за успешан рад и реализацију наведене теме.

У Крагујевцу,

15. 11. 2016. год.

Комисија

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

-
2. др Срећко Трифуновић, редовни професор, **председник**
Природно-математички факултет, Универзитет у
Крагујевцу
Ужа научна област: Неорганска хемија

-
3. др Бранка Огњановић, редовни професор
Природно-математички факултет, Универзитет у
Крагујевцу
Ужа научна област: Физиологија животиња и човека и
молекуларна биологија

-
4. др Бранимир Јованчићевић, редовни професор
Хемијски факултет, Универзитет у Београду
Ужа научна област: Примењена хемија

-
5. др Матија Златар, научни сарадник
Институт за хемију, технологију и металургију,
Универзитет у Београду
Ужа научна област: Неорганска хемија