

05.04.2017

Чисташац сарадник
Мркалић

03 280/3

— НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ
ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу одржаној **29.03.2017.** године (одлука број: **230/VIII-1**) одређени смо у Комисију за писање извештаја о испуњености услова др Емине Mrкалић 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 поступку и начину вредновања и квантитативном исказивању научно-истраживачких резултата истраживача* надлежног Министарства, а у складу са *Законом о научноистраживачкој делатности* („Службени гласник РС”, бр. 110/05 и 50/06-исправка), подносимо Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

A. Биографски подаци

Емина Mrкалић је рођена 13.12.1981. године у Крагујевцу. Основну школу „Вук Стефановић Каракић“ и Прву техничку школу, смер хемијско-технолошки техничар, завршила је у Крагујевцу. На Природно-математички факултет у Крагујевцу, група Хемија, уписала се 2000. године и дипломирала априла 2007. године са просечном оценом 9,07, чиме је стекла стручно звање—дипломирани хемичар за истраживање и развој. Докторске академске студије, смер Неорганска хемија, уписала је на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, школске 2007/08. године, под менторством проф. др Зорана Матовића, редовног професора Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Докторску дисертацију под насловом „**Синтеза и антитуморна активност комплекса паладијума(II) са дериватима диамида оксалне и малонске киселине**“ одбранила је 22.02.2017. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу.

У периоду од 17.12.2008. године Емина Mrкалић је радила као истраживач-приправник, а у периоду од 25.04.2012. године као истраживач-сарадник на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (НИО-Природно-математички факултет, Крагујевац):

- a. Пројекат бр. 142013 „БИОАКТИВНИ КОМПЛЕКСИ Р И d ЈОНА МЕТАЛА СА ЛИГАНДИМА ФАРМАКОТЕРАПИЈСКОГ ЗНАЧАЈА“ (период ангажовања 2008-2011; руководилац проф. др Предраг Ђурђевић).

- б. Пројекат бр. ИИИ41010 „ПРЕКЛИНИЧКА ИСПИТИВАЊА БИОАКТИВНИХ СУПСТАНЦИ” (период ангажовања 2011-; руководилац др Снежана Марковић).

До сада је објавила четири научна рада у познатим часописима међународног значаја (три рада из категорије **M21** и један рад из категорије **M22**) и по три саопштења на међународним и националним научним конференцијама штампаним у изводу (**M34** и **M64**).

Др Емина Mrкалић активно учествује у раду са студентима и до сада је водила вежбе из предмета Основи хемије, Индустриски загађивачи и Норме у заштити животне средине на основним студијама хемије и биологије у Институту за хемију, Природно-математичког факултета у Крагујевцу.

Б. Библиографија

Др Емина Mrкалић се активно бави научно-истраживачким радом у области бионаорганске хемије. Предмет њених истраживања јесу: синтеза комплекса прелазаних метала (пре свега паладијум(II) јона) са дериватима диамида оксалне и малонске киселине; испитивање равнотежа у систему паладијум(II) јона са одговарајућим лигандима у воденом раствору; испитивање интеракција синтетисаних једињења са биолошки значајним молекулима, албумином хуманог серума (HSA) и дезоксирибонуклеинским киселинама (DNK). Други део истраживања се односи на: испитивање биолошке активности *in vitro* синтетисаних једињења применом *MTT* теста цитотоксичности и *AO/EV* флуоресцентне микроскопије; као и анализа ћелијског циклуса применом методе проточне цитометрије и електрофоретске Вестерн блот анализе. На крају, истраживања су заокружена применом симулационих метода (докинг и молекулска динамика) компјутерске хемије у циљу коначног дефинисања механизма дејства синтетисаних комплекса паладијума(II).

1. Докторска дисертација (M71)

Емина М. Mrкалић „**Синтеза и антитуморна активност комплекса паладијума(II) са дериватима диамида оксалне и малонске киселине**“

Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, 2017.

2. Списак научних радова

- 2.1. Научни радови публиковани у врхунским часописима међународног значаја(M21):**
- 2.1.1.** Emina M. Mrkalić, Ratomir M. Jelić, Olivera R. Klisurić and Zoran D. Matović, "Synthesis of novel palladium(II) complexes with oxalic acid diamide derivatives and their interaction with nucleosides and proteins. Structural, solution, and computational study", *Dalton Transactions*, **43**, 15126-15137 (2014).
ISSN:1477-9226, IF₂₀₁₄ = 4.197, DOI: 10.1039/C3DT53384K
- 2.1.2.** Zoran D. Matović, Emina Mrkalić, Gordana Bogdanović, Vesna Kojić, Auke Meetsma and Ratomir Jelić, "Antitumor effects of a tetradeятate amido-carboxylate ligands and corresponding square-planar palladium(II) complexes toward some cancer cells. Crystal structure, DFT modeling and ligand to DNA probe Docking simulation", *Journal of Inorganic Biochemistry*, **121**, 134-144 (2013).
ISSN: 0162-0134,M21, IF₂₀₁₃ = 3.274, DOI:10.1016/J.JINORGBCIO.2013.01.006
- 2.1.3.** Emina Mrkalić, Ariadni Zianna, George Psomas, Maria Gdaniec, Agnieszka Czapik, Evdoxia Coutouli-Artyropoulou, Maria Lalia-Kantouri, "Synthesis, characterization, thermal and DNA-binding properties of new zinc complexes with 2-hydroxyphenones", *Journal of Inorganic Biochemistry*, **134**, 66–75 (2014).
ISSN: 0162-0134, IF₂₀₁₃ =3.452, DOI:10.1016/J.JINORGBCIO.2014.01.019
- 2.2. Научни радови објављени у међународним часописима (M22):**
- 2.2.1.** Milena G. Ćurčić, Milan S. Stanković, Emina M. Mrkalić, Zoran D. Matović, Dragić D. Banković, Danijela M. Cvetković, Dragana S. Đačić, Snežana D. Marković, "Antiproliferative and Proapoptotic Activities of Methanolic Extracts from *Ligustrum vulgare L.* as an Individual Treatment and in Combination with Palladium Complex, Int. *J. Mol. Sci.*", **13(2)**, 2521-2534, (2012).
ISSN: 1422-0067, IF₂₀₁₂ = 2.464, DOI:10.3390/IJMS13022521

- 3. Списак научних саопштења на међународним и националним конференцијама**
- 3.1. Саопштења на међународним научним конференцијама штампана у изводу (M34):**
- 3.1.1.** Z. D. Matović, V. D. Miletić, 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
- 3.1.2.** 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, ISBN 978-86-7760-064-8
- 3.1.3.** 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
- 3.2. Саопштења на националним научним конференцијама штампана у изводу (M64):**
- 3.2.1.** Marina Ćendić, Emina Mrkalić, dr Zoran Matović, mr Vesna Matović, dr Vesna Miletić,
"Globalno zagrevanje i lokalni ekološki akcioni plan grada Kragujevca",
5. Nacionalna konferencija o kvalitetu života, 2010, Kragujevac
- 3.2.2.** Matović, V. Miletić, M. Ćendić, E. Mrkalić, P. van Koningsbruggen, A. Meetsma,
"Structure and DFT analyse of complex $[Ni(H_2O)_6][Ni(ed3a)(H_2O)]_2 \cdot 2H_2O$ ",
XVII Konferencija srpskog kristalografskog društva, 2010, Ivanjica
- 3.2.3.** Emina Mrkalić, Giorgio Pelosi, Zoran Matović,
"SYNTHESIS AND CRYSTAL STRUCTURE OF POTASSIUM-(MALAMIDO-*N,N'*-DIPROPIONATO)PALLADIUM(II)-HYDRATE, $C_9H_{12}K_2N_2O_7Pd$ ",
21st CONFERENCE OF THE SERBIAN CRYSTALLOGRAPHIC SOCIETY, 2014.

Uzice, Serbia.

- 3.2.4. Marija Jeremić, Zoran Matović, Emina Mrkalić, Peter Comba, Hubert Wadeohl,
"SYNTHESIS AND CRYSTAL STRUCTURE OF *cis*-equatorial-
AQUAETHYLENEDIAMINE-*N,N,N'*-TRIACETATORHODIUM(III)
MONOHYDRATE, [Rh(ed3a)H₂O] · H₂O",

XXII Конференција СКД – 22nd Conference of the SCS, 2015. Smederevo, Serbia

В. Приказ радова

1. Приказ докторске дисертације

У оквиру ове дисертације синтетисано је шест лиганада оксамидног, т.ј. маламидног типа (четири N₂O₂, један N₃O и N₄ хромофоре) као и одговарајући комплекси паладијума(II). Код комплекса паладијума(II) са овим типом лиганада граде се веома стабилне везе остварене путем координације амидног атома азота и јона паладијума(II) и лабилне везе између атома кисеоника и јона паладијума(II). Тетрадентатни N₂O₂ лиганди (H₄mda и H₄obp) синтетисани су у реакцији етанолног раствора диетилмалоната/диетилоксалата са неутралисаним воденим раствором глицина или β-аланина у моларном односу 1:2. Лицанд N₃O хромофоре (H₃obap) синтетисан је у две фазе: прва фаза реакције подразумевала је синтезу интермедијера (етил оксамат бензоеве киселине) у реакцији етил-оксалил-хлорида са антрапилином киселином, а друга фаза кондензацију добијеног интермедијера са 1,3-пропандиамином присутним у вишку. Тетрадентатни –N₄– лиганд (H₂arox) је добијен у реакцији раствора 1,3-пропандиамина (апсолутни етанол) са етил оксалил хлоридом. На крају, на основу резултата испитивања цитотоксичне активности претходно синтетисаних једињења, извршена је модификација истих и синтетисана су још два лиганда N₂O₂ хромофоре (H₄obbz и H₄mdp). Лицанд H₄obbz синтетисан је према раније објављеној процедуре Кана и сарадника при чему је добијена дикалијумова со, 2,2'-[(1,2-диоксоетан-1,2-диил) димино] дикарбоксилне бензоеве киселине (K₂H₂obbz) у облику погодном за рендгенску структурну анализу. У реакцији етанолног раствора диетилмалоната са β-аланином добијен је нови лиганд (H₄mdp). Одговарајући жуто обојени комплекси паладијума(II) добијени су у еквимоларним реакцијама између раствора K₂[PdCl₄] и делимично неутралисаних лиганада. За сва синтетисана једињења урађена је елементална микроанализа, а спектрални подаци (UV-Vis, IR, ¹H NMR и ¹³C NMR) потврђују предложене молекулске формуле, док у случају паладијум(II) комплекса подржавају квадратно планарну геометрију. Молекулска структура неких синтетисаних једињења (K₂H₂obbz лиганд, K₂[Pd(mda)] · H₂O, KH[Pd(obap)]₂ · 3H₂O и K₂[Pd(mdp)] · H₂O комплекса) потврђена је рендгенском структурном анализом.

Применом потенциометријских мерења испитивана је стабилност бинарних и тернарних система награђених између Pd(II) јона, синтетисаних лиганада и биолошки значајних нуклеозида. Резултати јасно показују да Pd(II) јон гради са свим испитиваним лигандима бинарни комплекс типа $[PdL]^{2-}$ (1,0,1) у области pH од 4 до 10, а максималну концентрацију постижу на физиолошкој pH вредности (око 7,5). Изузетак је, у односу на испитиване системе, $[Pd(mdp)]^{2-}$ (1,0,1) комплекс чија је максимална концентрација на pH ~ 4. Са повећањем базности средине гради се мешовити хидролитички комплекс $[Pd(OH)(mdp)]^{3-}$ (1,-1,1) са максималним концентрацијом (99,5%) на pH = 7.

Испитиван је (флуоресцентна и UV-Vis спектроскопија) степен интеракција синтетисаних једињења са биолошки значајним молекулима, албумином хуманог серума (HSA) и дезоксирибонуклеинским киселинама (DNK). Студије равнотежа у растворима базиране на интеракцијама $[Pd(L)]^{n-}$ комплекса и протеина (HSA) или DNK указују на њихово добро везивање. Ово говори у прилог добром потенцијалу награђене HSA-[PdL] транспортне јединице која не нарушава структуру комплекса, а према вредностима добијених константи стабилности јасно је да је способна да ослободи лекове-кандидате за интеракцију са ћелијом.

Биолошка активност *in vitro* синтетисаних једињења испитана је применом: MTT теста цитотоксичности и AO/EВ флуоресцентном микроскопијом, а анализа ћелијског циклуса, применом метода проточне цитометрије и електрофоретске Вестерн блот анализе.

Цитотоксична активност лиганада синтетисаних у првој фази, као и одговарајућих комплекса паладијума(II), испитивана је на четири хумане ћелијске линије: хроничне мијелоидне леукемије (K562), хуманог аденокарцинома цервикаса (HeLa), меланома (Hs294T) и фибробластима плућа хуманог фетуса (MRC-5). Касније синтетисани паладијум(II) комплекси испитивани су, пре свега, на хуманом аденокарциному цервикаса (HeLa), линије која је дала најбоље резултате у случају првобитно синтетисаних система. Испитивања су вршена и на хуманом аденокарциному дојке (MCF-7), хуманом карциному плућа (A549) и хуманом колоректалном аденокарциному (HT-29). Цитотоксична активност синтетисаних лиганада и одговарајућих комплекса паладијума(II) испитивана је применом стандардног MTT теста. Највећу осетљивост према готово свим испитиваним једињењима синтетисаним у оквиру истраживања показала је HeLa ћелијска линија. Неколико комплекса, $[Pd(mdp)]^{2-}$, $[Pd(mda)]^{2-}$ и $[Pd(apox)]$ имају значајан утицај на апоптозу ћелије. Такође, флуоресцентна микроскопија AO/EВ двоструко обожених ћелија потврдила је промене у морфологији ћелија препрезентативних за апоптозу.

Резултати *in vitro* су показали да антитуморна активност паладијум(II) комплекса са различитим врстама лиганада на HeLa хуманим ћелијама изазивају апоптозу на каспаза-зависан начин. Анализом резултата проточне цитометрије тестиралих $H_4\text{obbz}$ и $K_2[Pd(mdp)] \cdot H_2O$ једињења, јасно је да је примарни начин смрти HeLa ћелија био апоптоза, са

занемарљивим уделом некротичних ћелија. Оба једињења значајно су увећала удео апоптозе HeLa ћелија, у високом проценту ране апоптозе.

Користећи класичну и QM/MM молекулску динамику испитивање су конформационе промене, слободне енергије везивања лиганада-рецептора и њихове ковалентне интеракције. Постоји приметна корелација између IC₅₀ вредности (токсичност) и ΔG (слободне везивне енергије). Уопштено говорећи, [Pd(mdp)]²⁻ и [Pd(apox)] комплекси са највишим вредностима ΔG изазивају добар одговор свих третираних ћелија. Супротно, [Pd(obbz)]²⁻ и [Pd(obap)]⁻ са најнижим вредностима ΔG изазивају промену једне или две ћелијске линије, што је у складу са занемарљиво до умереним IC₅₀ вредностима ових комплекса. На основу изведенih експеримената предложен је највероватнији механизам деловања лекова према малигним ћелијама.

2. Приказ научних радова

2.1. Приказ радова из категорије М21

Рад 2.1.1. Синтетисани су нови комплекси паладијума, K_H[Pd(obap)]₂·3H₂O са оксамидо-N-аминопропил-N'-бензоевом киселином и [Pd(apox)] са N,N'-бис(3-аминопропил) етандиамидом. Дат је темељан синтетички приступ, структурне и студије раствора два паладијум(II) комплекса. Како бисмо боље разумели хемију равнотеже водених раствора, испитивани су бинарни и тернарни системи паладијум(II) јона са H₂арох или H₃обар киселинама као примарним лигандима и нуклеозидима (Ado или Cyt) као секундарним лигандима. Релативне стабилности тернерних комплекса су одређене и упоређене са одговарајућим бинарним комплексима на основу њихових Δlog K вредности. Резултати флуоресцентне спектроскопије указују да је гашење флуоресценције албумина хуманог серума (HSA) као резултат формирања [PdL]-HSA комплекса. Структура комплекса K_H[Pd(obap)]₂·3H₂O, потврђена је применом рендгенске дифракционе анализе. Резултати су упоредиви са добијеним за комплексе паладијума сличних структура. Теорија функционала густине (DFT) је примењена за анализу везе. Природа интеракције Pd–N(O) везе анализирана је коришћењем NBO анализе. Докинг симулациони експерименти ([PdL]-DNK) су вршени како би се предвидео највероватнији механизам дејства пролека. Добијен је редослед слободних енергија везивања: *cis*-[Pt(NH₃)₂(H₂O)₂]²⁺ > [Pd(obap)]⁻ > [Pd(mda)]²⁻.

Такође, испитиван је механизам потенцијалног ER стреса путем докинг симулација синтетисаних комплекса и шаперона, Grp78 и Hsc70. Резултати добијени у случају [Pd(mda)]/GRP78 и [Pd(obap)]/HSC70 указују на могућу примену ових комплекса као снажних инхибитора протеина.

Рад 2.1.2. У оквиру овог рада синтетисани су и окарактерисани нови квадратно-планарни комплекси паладијум(II) комплекса са O–N–N–O- типом лиганада, H₄mda (H₄mda = маламидо-*N,N'*-дисирћетна киселина) и H₄obr (H₄obr = оксамидо-*N,N'*-ди-3-пропионска киселина). Лиганди се координују са паладијум(II) јоном преко два пара депротонованих донорских атома остварујући квадратно-планарну хелатацију. Квадратно-планарна геометрија је потврђена рендгенском дифракционом анализом у случају K₂[Pd(mda)]·H₂O комплекса. Применом потенциометријских мерења проучавани су бинарни и тернерни системи Pd(II) јона са H₄mda или H₄obr (L) као примарним лигандима, као и гуанозином (A) као секундарним лигандом, у воденим растворима у 0.1 M NaCl јонској средини на 25 °C. Поред тога, вршени су прорачуни на бази теорије функционала густине (DFT). Природна орбитална анализа везе указује да су Pd–N везе су трицентричне природе и углавном остварене путем преноса наелектрисања путем јаке делокализације усамљеног паре кисеоника “р” карактера у везивној Pd–N орбитали. Мононуклеарни паладијум(II) комплекси заједно са амидо лигандима који садрже N, O донорске атоме тестирали су према неколико малигних ћелијских линија, при чему је откривена значајна антитуморна активност *in vitro*, и мања резистентност малигних ћелија у односу на цисплатину. У оквиру овог рада, дискутоване су интеракције паладијум комплекса са DNK како би се дале смернице и пронашла веза између структуре и антитуморне активности за даља проучавања ових система. На основу докинг симулације синтетисаних комплекса са DNK додекамер или 29-мер (решена кристална структура од стране Липарда), предложено је неколико повољних интеракција између атома водоника као места везивања за долазне лиганде. Ови резултати подржавају амидокиселине/паладијум комплексе као нове потенцијалне антитуморне лекове и указују да снажна инхибиција ћелија може допринети њиховој антитуморној ефикасности.

Рад 2.1.3. Синтетисани су и окарактерисани помоћу IR, UV и 1HNMR спектроскопије, неутрални мононуклеарни комплекси цинка са 2-хидроксифенонима (ketoH), формуле [Zn(keto)₂(H₂O)₂] и [Zn(keto)₂(enR)], где enR представља *N,N'*-донорски хетероциклични лиганд попут 2,2'-бипиридин (bipy), 1,10-фенантролин (phen) или 2,2'-дипиридиламин (dramH). 2-хидроксифенони су хелатирани за јон метала путем атома кисеоника из фенола и карбонила. Кристалне структуре [бис(2-хидрокси-4-метокси-бензофенон) (2,2'-бипиридин) цинка(II)] солватисаног диметанолом и [бис(2-хидрокси-бензофенон) (2,2'-бипиридин) цинка(II)] солватисаног диметанолом одређене су применом рендгенске дифракционе анализе. Термичка стабилност комплекса цинка испитана је симултаном TG/DTG–DTA техником. Способност комплекса да се веже за тимус телета DNK (CT DNA) испитан је применом UV-апсорпције и емисионе флуоресцентне спектроскопије, као и мерењем вискозности. Резултати UV студија испитиваних интеракција комплекса са DNK су показали да долази до везивања испитиваних комплекса и DNK. Комплекси се највероватније вежу за DNK интеркалацијом, што је закључено проучавањем вискозности раствора DNK у присуству комплекса. Студије са

етидијум бромидом (EB) су показале да се синтетисани комплекси утичу на промену флуоресценције DNK-EB комплекса, сугеришући на конкурентно везивање са EB за интеркалационо место.

Приказ радова из категорије M22

Рад 2.2.1. Циљ овог рада је да испита пораст ефеката инхибиције метанолних екстраката листа и плодова *L. vulgare* на НСТ-116 ћелији у различитим временским периодима и њихов синергистички ефекат са комплексом Pd(apox). Антипролиферативна активност биљних екстраката самих или у комбинацији са новосинтетисаним Pd(apox) комплексом утврђена је применом MTT т��а, где се IC50 вредности користе као параметар цитотоксичности. Резултати показују да су антипролиферативни ефекти *L. vulgare* екстраката повећани са продужењем периода излагања, што је праћено смањењем IC50 вредности, осим у случају 72 сата где су IC50 вредности за метанолни екстракт листа биле ниже него у екстрактима плодова. Сам Pd(apox) комплекс је показао слаб антипролиферативни ефекат, али у комбинацији са *L. vulgare* екстрактима изазива јаче ефекте (са нижим IC50 вредностима) него и сам екстракат *L. vulgare*. Тип ћелијске смрти испитан је применом флуоресцентне микроскопије користећи акридин-оранџ/етидијум бромид методу. Третмани са биљним екстрактима индукују типичне апоптотске морфолошке промене у НСТ-116 ћелијама и у котретману са Pd(apox) комплексом индукује већи ниво апоптозе ћелија у односу на третман са биљним екстрактима. Резултати показују да је *L. vulgare* значајан извор природних биоактивних супстанци са антипролиферативном активношћу на НСТ-116 ћелијама и који имају знатан синергистички ефекат са Pd(apox) комплексом.

Г. Цитирањост

Према бази Science Citation Index 4 рада др Емине Mrкалић цитирана су 44 пута у међународним часописима (не рачунајући аутоцитате, извор ISI Web of Knowledge).

Списак цитата:

Рад 2.1.1. Emina M. Mrkalić, Ratmir M. Jelić, Olivera R. Klisurić and Zoran D. Matović, "Synthesis of novel palladium(II) complexes with oxalic acid diamide derivatives and their interaction with nucleosides and proteins. Structural, solution, and computational study", *Dalton Transactions*, **43**, 15126-15137 (2014).

Цитиран је у:

1. Zahra Kazemi, Hadi Amiri Rudbari, Mehdi Sahihi, Valiollah Mirkhani, Majid Moghadam, Sharam Tangestaninejad, Iraj Mohammadpoor-Baltork, Gholamhassan Azimi, Sajjad

- Gharaghani, Abolghasem Abbasi Kajani, „*Synthesis, characterization and separation of chiral and achiral diastereomers of Schiff base Pd(II) complex: A comparative study of their DNA- and HSA-binding*”, *Journal of Photochemistry and Photobiology B Biology*, **163**, 246-260, (2016).
2. Ali Heydari and Hassan Mansouri-Torshizi, „*Design, synthesis, characterization, cytotoxicity, molecular docking and analysis of binding interactions of novel acetylacetonatopalladium(II) alanine and valine complexes with CT-DNA and BSA*”, *RSC Adv.*, **6**, 96121–96137, (2016).
 3. Zahra Kazemi, Hadi Amiri Rudbari, Mehdi Sahihi, Valiollah Mirkhani, Majid Moghadam, Shahram Tangestaninejad, Iraj Mohammadpoor-Baltork, Sajjad Gharaghani, „*Synthesis, characterization and biological application of four novel metal-Schiff base complexes derived from allylamine and their interactions with human serum albumin: Experimental, molecular docking and ONIOM computational study*”, *Journal of Photochemistry and Photobiology B Biology*, **162**, 448–462, (2016).
 4. Iman Khosravi, Farnaz Hosseini, Mahsa Khorshidfar, Mehdi Sahihi, Hadi Amiri Rudbari, „*Synthesis, characterization, crystal structure and HSA binding of two new N,O,O-donor Schiff-base ligands derived from dihydroxybenzaldehyde and tert-butylamine*”, *Journal of Molecular Structure*, **1119**, 373-384, (2016).

Рад 2.1.2. Zoran D. Matović, Emina Mrkalić, Gordana Bogdanović, Vesna Kojić, Auke Meetsma and Ratimir Jelić, "Antitumor effects of a tetradentate amido-carboxylate ligands and corresponding square-planar palladium(II) complexes toward some cancer cells. Crystal structure, DFT modeling and ligand to DNA probe Docking simulation", *Journal of Inorganic Biochemistry*, **121**, 134-144 (2013).

Цитиран је у:

1. Marko N. Živanović, Jelena V. Košarić, Biljana Šmit, Dragana S. Šeklić, Radoslav Z. Pavlović and Snežana D. Marković, „*Novel seleno-hydantoin palladium(II) complex – antimigratory, cytotoxic and prooxidative potential on human colon HCT-116 and breast MDA-MB-231 cancer cells*”, *Gen. Physiol. Biophys.*, **36**, 187–196, (2017).
2. Ya-guang Sun, Yi-ning Sun, Li-xin You, Yi-nan Liu, Fu Ding, Bao-yi Ren, Gang Xiong, Valerian Dragutan, Illeana Dragutan, „*Novel mononuclear Pt²⁺ and Pd²⁺ complexes containing (2,3-f)pyrazino(1,10)phenanthroline-2,3-dicarboxylic acid as a multi-donor*

- ligand. Synthesis, structure, interaction with DNA, in vitro cytotoxicity, and apoptosis”, Journal of Inorganic Biochemistry, **164**, 129–140, (2016).*
- 3. Maryam Saeidifar, Hassan Mansouri-Torshizi, Ali Akbar Saboury, „*Insight into the binding evaluation of two antitumor Pd(II) complexes with human serum albumin*”, *J. IRAN CHEM SOC.*, **14**, 189–200 (2017).
 - 4. Gurpreet Kaur, Sandeep Kumar, Neeraj Dilbaghi, Baljinder Kaur, Ravi Kant, Santosh Kumar Guru, Shashi Bhushan and Sundeep Jaglan, „*Evaluation of bis(hexadecyltrimethyl ammonium palladium tetrachloride based dual functional colloidal carrier as an antimicrobial and anticancer agent*”, *Dalton Transactions*, **45**, 6582-6591, (2016).
 - 5. Ehsan Zareian Jahromi, Adeleh Divsalar, Ali Akbar Saboury, Sara Khaleghizadeh, Hassan Mansouri-Torshizi, Irena Kostova, „*Palladium complexes: new candidates for anti-cancer drugs*”, *J. IRAN CHEM. SOC.*, **13**, 967–989, (2016).
 - 6. Mirco Fanelli, Mauro Formica, Vieri Fusi, Luca Giorgi, Mauro Micheloni, Paola Paoli, „*New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agents*”, *Coordination Chemistry Reviews*, **310**, 41–79, (2016).
 - 7. S.B. Moosun, L.H. Blair, S.J. Coles, M.G. Bhowon, S. Jhaumeer-Laulloo, „*Synthesis, crystal structure and applications of palladium thiosalicylate complexes*”, *Journal of Saudi Chemical Society*, (2015) xxx, xxx–xxx, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jscs.2015.10.003>
 - 8. Maryam Saeidifar, Ali Khanlarkhani, M. Eslami-Moghaddam, Hassan Mansouri-Torshizi, Ali Akbar Saboury, „*Investigation of the Binding Behavior between the S-heterocyclic Aromatic Palladium(II) Complex and Human Serum Albumin: Spectroscopic Approach*”, *Polyyclic Aromatic Compounds*, **36(1)**, 1-18, (2015).
 - 9. Natarajan Raman, Muthusamy Selvaganapathy, „*Pyrazolone incorporating amino acid metallointercalators as effective DNA targets: Synthesis and in vitro biocidal evaluation*”, *Inorganic Chemistry Communications*, **37**, 114-120, (2013).
 - 10. Maryam Damercheli, Davood Dayyani, Mahdi Behzad, Bita Mehravi, Mehdi Shafiee Ardestani, „*New salen-type manganese(III) Schiff base complexes derived from meso -1,2-diphenyl-1,2-ethylenediamine: In vitro anticancer activity, mechanism of action and molecular docking studies*”, *Journal of Coordination Chemistry*, **68(9)**, 1-25, (2015).
 - 11. Maryam Saeidifar, Hassan Mansouri-Torshizi, „*Investigation of the Interaction Between Human Serum Albumin and Antitumor Palladium(II) Complex Containing 1,10-Phenanthroline and Dithiocarbamate Ligands*”, *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids*, **34(1)**, 16-32, (2015).
 - 12. Nenad Filipović, Sonja Grubišić, Maja Jovanović, Marija Dulović, Ivanka Marković, Olivera Klisurić, Aleksandar Marinković, Dragana Mitić, Katarina Andelković, Tamara Todorović, „*Palladium(II) complexes with N-heteroaromatic bidentate hydrazone ligands: the effect of*

- the chelate ring size and lipophilicity on in vitro cytotoxic activity", Chemical Biology & Drug Design, **84**(3), 333-341, (2014).*
13. Natarajan Raman, Arunagiri Sakthivel, Muthusamy Selvaganapathy, Liviu Mitu, „Effect of DNA interaction involving antioxidative 4-aminoantipyrine incorporating mixed ligand complexes having alpha-amino acid as co-ligand”, *Journal of Molecular Structure*, **1060**(1), 63–74, (2014).
 14. Yi Wang, Jie Hu, Yuepiao Cai, Shanmei Xu, Bixia Weng, Kesong Peng, Xiaoyan Wei, Tao Wei, Huiping Zhou, Xiaokun Li, Guang Liang, „An Oxygen-Chelate Complex, Palladium Bis-acetylacetone, Induces Apoptosis in H460 Cells via Endoplasmic Reticulum Stress Pathway Rather than Interacting with DNA”, *Journal of Medicinal Chemistry*, **56**(23), 9601-9611, (2013).

Рад 2.1.3. Emina Mrkalić, Ariadni Zianna, George Psomas, Maria Gdaniec, Agnieszka Czapik, Evdoxia Coutouli-Argepoulou, Maria Lalia-Kantouri, "Synthesis, characterization, thermal and DNA-binding properties of new zinc complexes with 2-hydroxyphenones", *Journal of Inorganic Biochemistry*, **134**, 66–75 (2014).

Цитиран је у:

1. Chao-rui Li, Si-liang Li, Zheng-Yin Yang, „Development of a coumarin-furan conjugate as Zn²⁺ ratiometric fluorescent probe in ethanol-water system”, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **174**, 214–222, (2017).
2. Nanjan Nanjundan, Ramaswamy Narayanasamy, Ray Jay Butcher, Jerry P. Jasinski, Krishnaswamy, Velmurugan, Raju Nandhakumar, Manickam Dakshinamoorthi Balakumaran, Pudupalayam Thangavelu Kalaichelvan, Vettaikaranpudur G. Gnanaoundari, „Synthesis, crystal structure, biomolecular interactions and anticancer properties of Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes bearing S-allyldithiocarbazate”, *Inorganica Chimica Acta*, **455**, Part 1(30), 283–297, (2017).
3. R. Paul Pandiyana, T. Aruna , N. Ramana, S.K. Shanujab and A. Gnanamani, „Preliminary investigation of DNA interaction and antimicrobial efficacy of 4-amino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one incorporated metal complexes”, *International Journal of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, **6**(1), 23-34, (2016).
4. Ariadni Zianna, George Psomas, Antonis Hatzidimitriou, Maria Lalia-Kantouri, „Ni(II) complexes with 2,2-dipyridylamine and salicylaldehydes: Synthesis, crystal structure and interaction with calf-thymus DNA and albumins”, *Journal of Inorganic Biochemistry*, **163**, 131–142, (2016).

5. Ariadni Zianna, Maja Šumar Ristovic, George Psomas, Antonis Hatzidimitriou, Evdoxia Coutouli-Artyropoulou, Maria Lalia-Kantouri, „*Cadmium(II) complexes of 5-bromo-salicylaldehyde and α-diimines: Synthesis, structure and interaction with calf-thymus DNA and albumins*”, *Polyhedron*, **107**, 136–147, (2016).
6. Maja Sumar Ristovic, Ariadni Zianna, George Psomas, Antonios G. Hatzidimitriou, Evdoxia Coutouli-Artyropoulou, Maria Lalia-Kantouri, „*Interaction of dinuclear cadmium(II) 5-Cl-salicylaldehyde complexes with calf-thymus DNA*”, *Materials Science and Engineering*, **C61**, 579–590, (2016).
7. T. Arun, R. Subramanian, N. Raman, „*Novel bio-essential metal based complexes linked by heterocyclic ligand: Synthesis, structural elucidation, biological investigation and docking analysis*”, *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology*, **154**, 67–76, (2016).
8. Mo Tao, Guowen Zhang, Junhui Pan, Chunhong Xiong, „*Deciphering the groove binding modes of tau-fluvalinate and flumethrin with calf thymus DNA*”, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **155**, 28–37, (2016).
9. Ariadni Zianna, Maja Sumar Ristovic, George Psomas, Antonis Hatzidimitriou, Evdoxia Coutouli-Artyropoulou & Maria Lalia-Kantouri, Cadmium(II) complexes of 5-nitro-salicylaldehyde and α-diimines: synthesis, structure and interaction with calf-thymus DNA, *Journal of Coordination Chemistry*, **68**, 4444-4463, (2015).
10. Thesingu Rajan Arun, Ramasamy Subramanian, Seemon Packianathan, Natarajan Raman, „*Fluorescence Titrations of Bio-relevant Complexes with DNA: Synthesis, Structural Investigation, DNA Binding/Cleavage, Antimicrobial and Molecular Docking Studies*”, *J. Fluoresc.*, **25**, 1127–1140, (2015).
11. Harun Muslu, Derya Kılıçaslana, Mustafa Çeşmea, Aysegül Gölcüa, and Sibel Özkanb, „*Metal Based Pharmacological Active Agents: Structural, Electrochemical, DNA Binding Studies and Antibacterial Properties*”, *Current Drug Therapy*, **9**, 210-218, (2014).
12. Ariadni Zianna, George Psomas, Antonios Hatzidimitriou and Maria Lalia-Kantouri, „*Copper(II) complexes of salicylaldehydes and 2-hydroxyphenones: synthesis, structure, thermal decomposition study and interaction with calf-thymus DNA and albumins*”, *RSC Adv.*, **5**, 37495-37511, (2015).
13. Popuri Sureshbabu, A. A. J. Sudarga Tjakraatmadja, Chittepu Hanmandlu, K. Elavarasan, Nora Kulak and Shahulhameed Sabiah, „*Mononuclear Cu(II) and Zn(II) complexes with a simple diamine ligand: synthesis, structure, phosphodiester binding and DNA cleavage studies*”, *RSC Adv.*, **5**, 22405-22418, (2015).
14. Swapan K. Jana, Saikat K. Seth, Horst Puschmann, Maidul Hossain and Sudipta Dalai, „*Synthesis and X-ray structure of a new zinc(II) coordination polymer: interaction with DNA and double stranded RNA and elucidation of the molecular aspects of the binding to bovine serum albumin*”, *RSC Adv.*, **4**, 57855–57868, (2014).

Рад 2.2.1. Milena G. Ćurčić, Milan S. Stanković, Emina M. Mrkalić, Zoran D. Matović, Dragić D. Banković, Danijela M. Cvetković, Dragana S. Đačić, Snežana D. Marković, "Antiproliferative and Proapoptotic Activities of Methanolic Extracts from *Ligustrum vulgare L.* as an Individual Treatment and in Combination with Palladium Complex, *Int. J. Mol. Sci.*", **13** (2) 2521-2534(2012).

Цитиран је у:

1. Pallavee Srivastava, Meenal Kowshik, „Anti-neoplastic selenium nanoparticles from *Idiomarina sp. PR58-8”*, *Enzyme and Microbial Technology*, **95**, 192–200, (2016).
2. Ru Zhang, Ying-Xue Li, Li-Sheng Wang, Yang Song, Qing-Juan Huang, Ding-Guo Zhang, „Aqueous extracts of *Fructus Ligustri Lucide* induce gastric carcinoma cell apoptosis and G2/M cycle arrest”, *Int J Clin Exp Med*, **8**(8), 12307-12316, (2015).
3. Milena G. Curcic, Milan Stankovic, Danijela Cvetkovic, Marina D. Topuzovic, S. Markovic, „*Ligusturum vulgare L*: In vitro free radical scavenging activity and pro-oxidant properties in human colon cancer cell lines”, *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, **9**(4), 1689-1697, (2014).
4. Indrajit Karmakar, Sagnik Haldar, Mainak Chakraborty, Keya Chaudhury, Saikat Dewanjee, and Pallab Kanti Haldar, „Regulation of apoptosis through bcl-2/bax proteins expression and DNA damage by *Zanthoxylum alatum*”, *Pharm Biol*, **54**(3), 503-508, (2016).
5. Milena Milutinovic, Milan Stankovic, Danijela Cvetkovic, Vuk Maksimovic, Biljana Šmit, Radoslav Pavlovic and Snežana Markovic, „The molecular mechanisms of apoptosis induced by *Allium flavum L.* and synergistic effects with new-synthesized Pd(II) complex on colon cancer cells”, *Journal of Food Biochemistry*, **39**(3), 1-13, (2015).
6. Monika E. Czerwińska, Marlena Ziarek, Agnieszka Bazylko, Ewa Osińska and Anna K. Kiss, „Quantitative Determination of Secoiridoids and Phenylpropanoids in Different Extracts of *Ligustrum Vulgare L.* Leaves by a Validated HPTLC–Photodensitometry Method”, *Phytochem. Anal.*, **26**(4), 253-260, (2015).
7. Monika E. Czerwińska, Marlena Ziarek, Agnieszka Bazylko, Ewa Osińska and Anna K. Kiss, „Quantitative Determination of Secoiridoids and Phenylpropanoids in Different Extracts of *Ligustrum Vulgare L.* Leaves by a Validated HPTLC–Photodensitometry Method”, *Phytochem Anal.*, **26**(4), 253-260, (2015).
8. Jambunathan S, Bangarusamy D, Padma PR, Sundaravadivelu S, „Cytotoxic activity of the methanolic extract of leaves and rhizomes of *Curcuma amada Roxb* against breast cancer cell lines”, *Asian Pac J Trop Med*, **7**, 405-409, (2014).

9. Qian-Mei Zhou, Qi-Long Chen, Jia Du, Xiu-Feng Wang, Yi-Yu Lu, Hui Zhang and Shi-Bing Su, „*Synergistic Effect of Combinatorial Treatment with Curcumin and Mitomycin C on the Induction of Apoptosis of Breast Cancer Cells: A cDNA Microarray Analysis*”, *Int. J. Mol. Sci.*, **15**, 16284-16301, (2014).
10. Minky Mukhija, Kanaya Lal Dhar, Ajudhia Nath Kalia, „*Bioactive Lignans from Zanthoxylum alatum Roxb. Stem bark with cytotoxic potential*”, *Journal of ethnopharmacology*, **152(1)**, 106-112, (2014).
11. Juan Li, Haifeng Tang, Yun Zhang, Chi Tang, Bo Li, Yuangang Wang, Zhenhui Gao, Peng Luo, Anan Yin, Xiaoyang Wang, Guang Cheng, Zhou Fei, „*Saponin I Induces Apoptosis and Suppresses NF-κB-Mediated Survival Signaling in Glioblastoma Multiforme (GBM)*”, *PLoS ONE*, **8(11)**, e81258, 1-12, (2013).
12. Olivera Milosevic-Djordjevic, Ivana Stosic, Milan Stankovic, Darko Grujicic, „*Comparative study of genotoxicity and antimutagenicity of methanolic extracts from Teucrium chamaedrys and Teucrium montanum in human lymphocytes using micronucleus assay*”, *Cytotechnology*, **65(5)**, 863–869, (2013).

Д. Мишљење и предлог комисије

Научни допринос др Емине Mrкалић огледа се у синтези нових биолошки активних једињења паладијума(II) која у свом саставу садрже деривате диамида оксалне или малонске киселине, као и бољем разумевању утицаја промене структуре лиганада на биолошку активност комплекса. Најбоље особине показује $[Pd(mdp)]^{2+}$ комплекс који због своје способности за отварање прстена омогућава евентуална додатна везивања централног паладијума са аминокиселинама протеина. Овим сазнањима стварају се могућности за даља истраживања у овој области. Увођењем неких нових аминокиселинских остатака добијени су системи веома добрих антипсолиферативних својстава. Применом компјутерских симулационих метода испитивано је понашање синтетисаних нових производа према билошким значајним молекулима, на основу чега је предложен потенцијални механизам дејства ових система. Добијени резултати указују на реалну могућност следеће фазе преклиничких испитивања неких новосинтетисаних једињења. Резултати свих истраживања су приказани тако да се могу поновити у било којој бионаорганској лабораторији, углавном употребом доступне и једноставне опреме.

Др Емина Mrкалић је до сада објавила четири научна рада у познатим часописима међународног значаја (три рада из категорије **M21** и један рад из категорије **M22**) и по три саопштења на међународним и националним научним конференцијама штампаним у изводу (**M34** и **M64**). Укупна вредност коефицијента **M** за до сада постигнуте резултате износи **37,1**.

Имајући у виду целокупне научне резултате др Емине Mrкалић, њену научну компетентност за избор у звање научни сарадник карактеришу следеће вредности индикатора:

| Ознака групе | Укупан број радова | Вредност индикатора | Укупна вредност |
|---------------------------------------|--------------------|---------------------|-----------------|
| M ₂₁ | 3 | 8 | 24 |
| M ₂₂ | 1 | 5 | 5 |
| M ₃₄ | 3 | 0,5 | 1,5 |
| M ₆₄ | 3 | 0,2 | 0,6 |
| M ₇₁ | 1 | 6 | 6 |
| Укупна вредност коефицијента M | | | 37,1 |

КРИТЕРИЈУМИ ЗА ИЗБОР У НАУЧНО ЗВАЊЕ НАУЧНИ САРАДНИК

| Потребан услов | Остварено |
|--|--|
| Укупно: 16 | Укупно: 37,1 |
| M ₁₀ +M ₂₀ +M ₃₁ +M ₃₂ +M ₃₃ +M ₄₁ +M ₄₂ ≥ 10 | M ₁₀ +M ₂₀ +M ₃₁ +M ₃₂ +M ₃₃ +M ₄₁ +M ₄₂ = 29 |
| M ₁₁ +M ₁₂ +M ₂₁ +M ₂₂ +M ₂₃ +M ₂₄ ≥ 5 | M ₁₁ +M ₁₂ +M ₂₁ +M ₂₂ +M ₂₃ +M ₂₄ = 29 |

На основу свега изложеног може се закључити:

Б. Закључак

На основу анализе приложене документације, може се закључити да је др Емина Mrкалић својим досадашњим научноистраживачким радом дала значајан оригинални научни допринос у области неорганске хемије. Постигнути научни резултати су од значаја за синтезу нових комплекса паладијума(II) који могу бити од интереса за медицину у смислу примене као потенцијалних антитуморних агенаса. У прилог томе говоре резултати испитиваних биолошких својстава синтетисаних комплекса у *in vitro* условима, као и предложеног механизма дејства на основу компјутерских симулационих метода. Одбранила је докторску дисертацију из области неорганске хемије и до сада је објавила четири научна рада у познатим часописима међународног значаја (три рада из категорије M21 и један рад из

категорије **M22**) чија је цитираност 44 (без аутоцитата), и по три саопштења на међународним и националним научним конференцији штампаним у изводу (**M34** и **M64**).

Имајући у виду целокупне научне резултате др Емине Mrкалић, њену научну компетентност за избор у звање **научни сарадник** карактерише укупна вредност коефицијента **M** од **37,1** поена. Показала је изузетан смисао и способност за самостално бављење научно-истраживачким радом у области неорганске хемије. Поред тога, др Емина Mrкалић је показала смисао да стечено знање са успехом преноси на студенте и млађе колеге. На основу претходно изнетих чињеница, а у складу са **Законом о научноистраживачкој делатности** („Службени гласник РС”, бр. 110/05 и 50/06-исправка), може се закључити да је др Емина Mrкалић, испунила све услове за избор у звање **научни сарадник**.

Сходно томе, комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу да прихвати предлог за избор кандидата др Емине Mrкалић у научно звање **научни сарадник** и упути га надлежној комисији Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

У Крагујевцу

30.03.2017.

Комисија

-
1. Др Зоран Матовић, редовни професор (ментор)
Природно-математички факултет, Крагујевац
Уједињена научна област: Неорганска хемија

-
2. Др Срећко Трифуновић, редовни професор
Природно-математички факултет, Крагујевац
Уједињена научна област: Неорганска хемија

-
3. Др Матија Златар, виши научни сарадник
Институт за хемију, технологију и металургију, Београд
Научна област: Хемија