

ПРИМЉЕНО: 26.08.2019  
03 440/16 - -

Чланство у саопшћу  
ЈДМ

**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 26. 06. 2019. године (број одлуке: 340/XVII-3), предложени смо, а на седници Већа за природно-математичке науке одржаној 10. 07. 2019. године (број одлуке: IV-01-578/15), изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације под насловом:

**"СИНТЕЗА, КАРАКТЕРИЗАЦИЈА И БИОЛОШКА АКТИВНОСТ  
ДИНУКЛЕАРНИХ КОМПЛЕКСА ПЛАТИНЕ(II) И ПАЛАДИЈУМА(II) СА  
АЗОТ-ДОНОРСКИМ МОСТНИМ ЛИГАНДИМА"**

кандидата Душан Ђоћића, 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**

Полинуклеарни комплекси платине(II) и паладијума(II) спадају у трећу генерацију потенцијалних антитуморских лекова, који се налазе у фази предклиничког испитивања. Ова једињења у својој структури могу да садрже два или више јона метала који су међусобно повезани помоћу мостних лиганада. Као мостни лиганди највише су заступљени флексибилни алифатични диамини или крути мостни лиганди, попут молекула азола и азина. Велико интересовање за изучавање полинуклеарних комплекса платине(II) је последица њихове способности да са молекулом ДНК формирају производе који се структурно разликују од оних које формирају цисплатина и слични комплекси. С обзиром да полинуклеарни комплекси у растворима постоје у катјонском облику, њихова растворљивост у води је већа у односу на неутралне мононуклеарне комплексе. Поред тога, ћелије тумора показују мању реазистентност према полинуклеарним комплексима платине(II) у односу на мононуклеарне комплексе.

У оквиру ове докторске дисертације бити представљена досадашња истраживања на пољу синтезе, карактеризације и биолошке активност хомо- и хетеро-динуклеарних комплекса платине(II) и паладијума(II), као и њихове потенцијалне примене као антиканцерогени агенси. У експерименталном делу ће бити детаљно описани услови за успешно извођење синтезе поменутих динуклеарних комплекса, као и методе коришћене за испитивање интеракција комплекса са биолошки релевантним лигандима. Наиме, биће приказани сви спектрални и структурни подаци којима су

окарактерисана новосинтетисана једињења, као и резултати кинетичких испитивања интеракција ових једињења са биолошким релевантним нуклеофилима. Сви добијени резултати ће бити детаљно дискутовани и доведени у везу са актуелним резултатима у области бионеорганске хемије, као би се увидела потенцијална могућност примене нових комплексних једињења у медицини и фармацији.

#### Веза са досадашњим истраживањима

Душан Ђоћић је члан групе која се дуги низ година бави синтезом, карактеризацијом и испитивањем биолошке активности мононуклеарних и динуклеарних комплекса прелазних метала платинске групе. Ова докторска дисертација једним делом представља наставак истраживања у области динуклеарних платина(II) и паладијум(II) комплекса. Истраживање је саставни део пројекта ев. бр. ОИ172011 финансираног од стране владе Републике Србије. Рад у оквиру ове дисертације ће омогућити кандидату континуитет у истраживању и допринети изучавању ових типова комплекса. Поред тога, анализа резултата добијених у истраживањима допринеће развоју досад недовољно испитаних области ове гране хемије.

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

#### Предмет, циљеви и хипотезе ове дисертације обухватају следеће:

- Примена комплекса платине у медицини и фармацији отпочела је открићем антитуморског дејства цисплатине.
- Комплекси паладијума(II) су изоструктурни са комплексима платине(II) и често се користе као модели за испитивање карактеристика комплекса платине(II).
- Динуклеарни комплекси платине(II) и паладијума(II) представљају нови корак у развијању комплекса јона прелазних метала са потенцијалним антитуморским дејством. Одликују се, пре свега, различитим начином интеракција са биолошки важним молекулима.
- Испитивања спектроскопских карактеристика динуклеарних комплекса су базирана на одређивању и дескрипцији резултата добијених применом техника као што су елементална анализа, IR, NMR, UV-Vis, масена спектроскопија, а где је могуће и рендгенска структурна анализа.
- Испитивање интеракција са ДНК или говеђим серум албумином (BSA) су праћена употребом UV-Vis спектрофотометра или флуориметра, док је кинетика супституционих реакција са малим биомолекулима праћена употребом UV-Vis спектрофотометра и „stopped-flow” уређаја.

#### Методe истраживања

Методe истраживања коришћене у оквиру ове докторске дисертације обухватају технике класичне синтезе комплексних једињења усклађене са актуелним методама за синтезу динуклеарних комплкса. Карактеризација комплекса и испитивања

спектроскопских карактеристика једињења у оквиру ове докторске дисертације су заснована на примени савремених техника као што су елементална анализа, UV-Vis, IR, MS и NMR. Интеракције испитиваних комплекса са биолошки релевантним молекулима праћене су помоћу спектроскопских техника (UV-Vis и флуориметрија) док је кинетика супституционих реакција проучавана помоћу класичне UV-Vis спектрофотометрије и помоћу "Stopped flow" методе. Понашање комплекса у растворима анализирано је на основу потенциометријских резултата.

### Оквирни садржај докторске дисертације

У оквиру ове докторске дисертације биће представљена досадашња истраживања на пољу синтезе, карактеризације и биолошке активности динуклеарних комплекса платине(II) и паладијума(II) и њихова потенцијална примена као антиканцерогени агенси. У експерименталном делу ће бити детаљно описана оптимизација услова за успешно извођење реакције поменутих динуклеарних комплекса са биолошки релевантним лигандима, уз детаљан опис поступка њихове синтезе. Биће приказани сви спектрални и структурни подаци којима су окарактерисана новосинтетисана једињења. На основу резултате добијених помоћу различитих експерименталних метода истраживања увидеће се јединствен начин интеракција динуклеарних комплекса са биолошким макро- и микро- молекулима, што представља основу њиховог потенцијала као нови антиканцерогени агенси. Константе везивања, као и начин интеракција изучаваних комплекса са ДНК и БСА молекулима, одређиване су помоћу различитих техника као што су UV-Vis спектрофотометрија, флуориметрија и мерење вискозитета раствора. Интеракције су праћене на три различите температуре да би, се на основу активационих параметара, стекао увид у начин асоцијације комплекса са ДНК и БСА. Експериментални подаци су даље потврђени и илустровани техником компјутерског молекулског моделовања тј. „Docking” методом. Кинетика и механизам реакција супституције комплекса са сумпор- и азот-донорским биомолекула (нпр. тиоуреа, L-цистеин, L-метионин, глутатион, L-хистидин и гуанозин-5'-монофосфат) је испитивана помоћу UV-Vis спектрофотометрије, а за праћење изузетно брзих реакција коришћена је „stopped-flow” техника. Кинетичка мерења су, такође, праћена на три различите температуре, како би се одредили активациони параметри, на основу којих се може дефинисати механизам супституционих реакција. У дискусији ће бити сумирани резултати на основу којих ће се базирати план будућих истраживања у овом пољу.

### **3. Образложење 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 **"СИНТЕЗА, КАРАКТЕРИЗАЦИЈА И БИОЛОШКА АКТИВНОСТ ДИНУКЛЕАРНИХ КОМПЛЕКСА ПЛАТИНЕ(II) И ПАЛАДИЈУМА(II) СА АЗОТ-ДОНОРСКИМ МОСТНИМ ЛИГАНДИМА"** кандидата Душана Ђоћића 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

Плениуклеарни комплекси платине(II) и паладијума(II) спадају у трећу генерацију једињења која испољавају антитуморску активност. Ова једињења у својој структури могу да садрже два или више јона метала који су међусобно повезани помоћу мостних лиганата. Као мостни лиганди највише су заступљени флексибилни алифатични диамини или крути мостни лиганди, као што су молекули азола и азина. Разлог великог интересовања за изучавање полинуклеарних комплекса је њихова способност да са молекулом ДНК формирају производе који се структурно разликују од оних које формирају њихови мононуклеарни аналоги. Даља истраживања у области полинуклеарних комплекса довела су до открића нове класе једињења која у структури имају два различитих јона метала. То су хетеронуклеарни комплекси, од којих су највише изучавани биметалски комплекси са платина(II) и паладијум(II) јонима. Познато је да паладијум показује комплементаран начин деловања као и платина, па се због тога ова два јона метала највише комбинују. Истраживања су показала да неки биметалски ди- и тринуклеарни платина(II) и паладијум(II) комплекси испољавају већу активност према ћелијама неких тумора у поређењу са цисплатином. Иако је познато да се данас у терапијске сврхе при лечењу различитих врста тумора највише користе мононуклеарни комплекси платине(II), проблем примене ових комплекса је, поред токсичног деловања и ограничене растворљивости, појава резистентности након дуже примене. Истраживања су показала да ћелије тумора показују мању резистентност према динуклеарним комплексима у односу на мононуклеарне комплексе. Динуклеарни комплекси који у свом молекулу имају координоване исте монофункционалне групе за сваки јон метала могу да постоје као *cis* и *trans* геометријски изомери. Доказано је да су *cis*-изомери кинетички инертнији у реакцијама са ДНК. Поред тога, динуклеарни комплекси у растворима постоје у катјонском облику, па је њихова растворљивост у води већа у односу на неутралне мононуклеарне комплексе. С обзиром да динуклеарни комплекси представљају новију класу једињења, да би се постигла што боља стратегија у процесу дизајнирања лекова неопходно је познавати начин на који они реагују са различитим биомолекулима при различитим експерименталним условима. Значајне информације о овим интеракцијама добијене су из великог броја публикованих резултата спроведених у *in vitro* условима.

У оквиру ове докторске дисертације биће представљена синтеза и детаљна структурна карактеризација нових динуклеарних платина(II) и паладијум(II) комплекса са азот-донорским мостним лигандима. Интерације ових комплекса са ДНК и БСА молекулима ће бити праћене помоћу разних спектроскопских техника, све у циљу одређивања константе везивања ових молекула. На основу термодинамичких параметара добијених праћењем датих интеракција на најмање три различите температуре одредиће се и тип њиховог интераговања. Кинетичка мерења поменутих динуклеарних комплекса са биолошки релевантим сумпор- и азот-донорским молекулима под физиолошким условима су такође вршена на три различите температуре и адекватним спектрофотометријским методама, где се на основу овако

стечених резултата термодинамичких параметра активирања може одредити механизам супституције.

## **5. Предложени ментор израде докторске дисертације**

Институт за хемију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу је за ментора ове докторске дисертације предложио др Биљану Петровић, ванредног професора Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Образложење: др Биљана Петровић се бави 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. Др Биљана Петровић се бави синтезом, карактеризацијом као и испитивањем кинетике и механизма интеракција комплекса метала платинске групе са биолошким релевантним лигандима. На основу горе наведеног, а имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове дисертације, сматрамо да др Биљана Петровић испуњава све услове за ментора ове докторске дисертације.

### **Научна област дисертације**

Предложена докторска дисертација припада ужој научној области Неорганска хемија.

### **Научна област чланова комисије**

Чланови комисије се баве истраживањем у области Неорганске хемије. Др Биљана Петровић је ванредни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Друга два члана комисије, др Сања Гргурић Шипка, редовни професор Хемијског факултета у Београду, и др Снежана Рајковић, ванредни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу, објавили су већи број научних радова у најпознатијим часописима са SCI листе.

## **6. Кратка биографија кандидата**

Душан Ђоћић рођен је 06. IV 1991. године у Крушевцу. Завршио је Гимназију Свети Трифун, општи смер, у Александровцу 2010. године. Природно-математички факултет у Крагујевцу, студијски програм хемија, смер истраживање и развој, уписао је 2010/2011. године у Крагујевцу, где је одбранио завршни рад на основним академским студијама 08. X 2015. године. Мастер академске студије, студијски програм хемија, смер истраживање и развој, уписао је 2015/2016. године на истом факултету. Мастер рад је одбранио 15. IX 2016. године, са просечном оценом 10,00. Докторске академске студије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу уписао је школске 2016/2017. године, смер неорганска хемија.

## **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 Душан Ђоћић у досадашњем раду показао

интересовање, способност и самосталност за научно-истраживачки рад. Кандидат говори и пише на енглеском језику, што је неопходно за научни рад.  
Објављени радови кандидата:

**Научни радови публиковани у врхунским часописима међународног значаја (M21):**

1. **Dušan Ćočić**, Snežana Jovanović, Marija Nišavić, Dejan Baskić, Danijela Todorović, Suzana Popović, Živadin D. Bugarčić, Biljana Petrović, “*New dinuclear palladium(II) complexes: Studies of the nucleophilic substitution reactions, DNA/BSA interactions and cytotoxic activity*”  
Journal of Inorganic Biochemistry, 2017, 175, 67–79  
DOI: [10.1016/j.jinorgbio.2017.07.009](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.07.009)  
ISSN: 0162-0134  
(IF = 3,063 за 2017. godinu; 10/45; **M21**; oblast: Chemistry, Inorganic & Nuclear)
2. **Dušan Ćočić**, Snežana Jovanović, Snežana Radisavljević, Jana Korzekwa, Andreas Scheurer, Ralph Puchta, Dejan Baskić, Danijela Todorović, Suzana Popović, Sanja Matić, Biljana Petrović, “*New monofunctional platinum(II) and palladium(II) complexes: Studies of the nucleophilic substitution reactions, DNA/BSA interaction, and cytotoxic activity*”  
Journal of Inorganic Biochemistry, 2018, 189, 91-102  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.07.004>  
ISSN: 0162-0134  
(IF = 3,063 за 2017. godinu; 10/45; **M21**; oblast: Chemistry, Inorganic & Nuclear)

**Научни радови публиковани у истакнутим часописима међународног значаја (M22):**

1. **Dušan Ćočić**, Snežana Jovanović, Snežana Rajković, Biljana Petrović, “*Kinetics and mechanism of the substitution reactions of dinuclear platinum(II) complexes with important bio-molecules*”  
Inorganica Chimica Acta-Elsevier, 2018, 482, 635-642  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.07.004>  
ISSN: 0020-1693  
(IF = 2,264 за 2017. godinu; 16/45; **M22**; oblast: Chemistry, Inorganic & Nuclear)

**Научни радови публиковани у часописима националног значаја (M53):**

1. **Dušan Ćočić**, Biljana Petrović “*Čestice u vazduhu - atmosferski загађивачи*”  
Hemijski pregled, 2017, 58, br. 1, 9-15.
2. Snežana Jovanović-Stević, **Dušan Ćočić**, Biljana Petrović “*Interakcije dinuklearnih kompleksa platine(II) i paladijuma(II) kompleksa sa biološki važnim ligandima*”  
Hemijski pregled, 2017, 58, br. 6, 110-118.

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

1. **Dušan Ćočić**, Snežana Jovanović, Snežana Rajković, Ralph Puchta, Biljana Petrović, *“Kinetic studies and determination of products of interactions between pyrazine-bridged dinuclear Pt(II) complexes and some biologically important molecules by HPLC and DFT calculation”*  
International meeting on medicinal and bio(in)organic chemistry, Vrnjacka Banja, Serbia, 26-31. August, 2017.
2. Snežana Jovanović, **Dušan Ćočić**, Andreas Scheurer, Ralph Puchta, Jovana Bogojeski, Biljana Petrović, *“The interaction of new platinum(II) complexes with CT-DNA and BSA”*, 25<sup>th</sup> Young Research Fellow’s Meeting, Orleans, France, 5-7 March, 2018, pp. P-31.
3. **Dušan Ćočić**, Snežana Jovanović, Snežana Rajković, Ralph Puchta, Biljana Petrović, *“Kinetic studies of the interaction between pyrazine-bridged dinuclear Pt(II) complexes and some bio-relevant nucleophiles”*  
25<sup>th</sup> Young Research Fellow’s Meeting, Orleans, France, 5-7 March, 2018, pp. P-17.
4. **Dušan Ćočić**, Snežana Jovanović, Ralph Puchta, Biljana Petrović, *“Relative stability of homo- and hetero-bimetallic Pd(II) and Pt(II) complexes compared to their mononuclear analogues”*  
33<sup>rd</sup> Molecular Modelling Workshop (MMWS), Erlangen, Germany, 8-10 April; 2019, pp P-05.

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

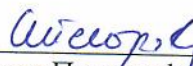
1. **Dušan S. Ćočić**, Snežana M. Jovanović, Živadin D. Bugarčić, Biljana V. Petrović, *“Study of the interactions of bimetallic complexes of platinum(II) and palladium(II) with DNA and BSA”*  
Четврта конференција младих хемичара Србије, Београд, Србија, 5. Новембар, 2016. pp BB P13.
2. **Dušan S. Ćočić**, Snežana R. Radisavljević, Snežana M. Jovanović, Biljana V. Petrović, *“The study of the nucleophilic substitution reactions of the new platinum(II) and palladium(II) complexes with some bio-relevant ligands”*  
55. Састанак Српског хемијског друштва, Нови Сад, Србија, 8-9 Јун, 2018. pp. NH P 06.
3. Snežana R. Radisavljević, **Dušan S. Ćočić**, Biljana V. Petrović, *“New dinuclear gold(III) complexes: Synthesis, characterization and study of their interactions with DNA/BSA”*  
55. Састанак Српског хемијског друштва, Нови Сад, Србија, 8-9 Јун, 2018. pp. NH P 07.
4. Milica Međedović, **Dušan Ćočić**, Snežana Radisavljević, Biljana Petrović, *“Investigacion of the tzpe of interactions between novel platinum(II) complexes and DNA”*  
Шеста конференција младих хемичара Србије, Београд, Србија, 27. Октобар, 2018. pp. MH10 PE 8.

## ЗАКЉУЧАК

На основу свега изложеног комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације „**СИНТЕЗА, КАРАКТЕРИЗАЦИЈА И БИОЛОШКА АКТИВНОСТ ДИНУКЛЕАРНИХ КОМПЛЕКСА ПЛАТИНЕ(II) И ПАЛАДИЈУМА(II) СА АЗОТ-ДОНОРСКИМ МОСТНИМ ЛИГАНДИМА**“ оригинална и значајна са научне тачке гледишта. Такође, сматрамо да кандидат **Душан Ђоџић** испуњава све услове за успешан рад и реализацију наведене теме.

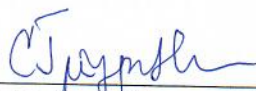
У Крагујевцу и Београду,  
22. 08. 2019. год.

Комисија



---

1. др Биљана Петровић, ванредни професор  
**ментор рада,**  
Природно-математички факултет,  
Универзитет у Крагујевцу  
*Ужа научна област:* Неорганска хемија



---

2. др Сања Гргурић Шипка, редовни професор  
**председник комисије**  
Хемијски факултет,  
Универзитет у Београду  
*Ужа научна област:* Неорганска хемија



---

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