

Искључивши сајпасан
Љубоковић

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

УНИВЕРЗИТЕТ
Београд

05.04.2017

05 280/2 - -

Предмет: Извештај комисије за оцену докторске дисертације **Марине Ћендић**

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 01. 02. 2017. године (број одлуке: 80/XI-1) и на седници Већа за природно-математичке науке одржаној 08. 02. 2017. године (број одлуке: IV-01-150/10) одређени смо у комисију за подношење извештаја о урађеној докторској дисертацији под насловом:

**"ХЕЛАТАЦИОНЕ ОСОБИНЕ ЛИГАНАДА ЕДТА-ТИПА У ОДНОСУ
НА БАКАР(II) - МОГУЋА ПРИМЕНА КОД НЕУРОТОКСИЧНИХ
ПОРЕМЕЋАЈА"**

кандидата **Марине Ћендић**.

Марина Ћендић је поднела рукопис своје докторске дисертације Наставно-научном већу Природно-математичког факултета на оцену. Ми смо прегледали рукопис, дали своје сугестије, након чега је **Марина Ћендић** унела све потребне корекције и на основу тога подносимо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Значај и допринос докторске дисертације

Поље истраживања аминополикарбоксилатних лиганада (АПК) са потенцијалним хелатационим особинама према прелазним металима велики је изазов већ деценијама. Иако имају многобројну примену у имобилизацији метала пронађени су нови начини да се јон бакра стабилизује хелатним АПК окружењем. Резултати испитивања комплекса бакра(II) са АПК лигандима који садрже N2O4 хромофору показали су 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. За поремећај хомеостазе бакра у ћелији одговорна је мутација на АТР7В 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 оквиру дисертације извршена је синтеза комплекса бакра(II) са постојећим и новим полиаминополикарбоксилатним (АПК) лигандима етилендиаминског (Е-АПК) или пропандиаминског (П-АПК) типа. Синтезом комплекса са лигандима АПК-типа, утврђен је састав синтетисаних комплекса на бази резултата елементарне микроанализе, предвиђена је структура синтетисаних комплекса на бази њихових инфрацрвених, електронских апсорпционих и спектра електронске парамагнетне резонанце док су структуре неких синтетисаних комплекса потврђене на бази рендгенске структурне анализе. У овој дисертацији испитиване су интеракције АПК киселина са протеинима у организму који имају афинитет према бакуру, као и електронске особине синтетисаних лиганда и комплекса и њихових интеракција са протеинима применом савремених софтверских пакета. Важан део овог рада представљају испитивања *in vitro* као и *in vivo* понашања АПК хелата чије су особине поређене са карактеристикама актуелних лекова у циљу примене у лечењу неуротоксичних поремећаја. Посебно место посвећено је компјутерској анализи (молекуларна и квантна механика) награђених комплекса користећи Gaussian09 (за молекуларну механику MM⁺, квантну механику *ab initio* и DFT), ADF (Amsterdam Density Functional за DFT), Autodock и DOCK (доковање лиганда на познате рецепторе) и AMBER (молекулска динамика) софтверске програме.

2. Оцена оригиналности научног рада

У оквиру ове дисертације синтетисани су и окарактерисани комплекси бакра(II) са АПК киселинама. Извршена је њихова структурна карактеризација као и интеракције АПК лиганда са биолошки значајним молекулима попут Atox1 као и биолошка испитивања у *in vivo* и *in vitro* условима и коначно, на основу експерименталног и теоријског рада предложен је механизам дејства АПК киселина. Добијени резултати су приказани следећим редоследом:

- У оквиру ове дисертације синтетисани су лиганди АПК типа (Е-АПК и П-АПК типа N2O4 хромофоре) као и одговарајући комплекси бакра(II). Структуре два комплекса $\text{Ba}[\text{Cu}(1,3\text{-pd3ap})\cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ и $\text{Ba}[\text{Cu}(1,3\text{-pddadp})\cdot 8\text{H}_2\text{O}]$ потврђене су рендгенском структурном анализом. Комплекс $\text{Ba}[\text{Cu}(1,3\text{-pd3ap})\cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ кристалише као пентакоординован и поседује тригонално бипирамидалну геометрију док $\text{Ba}[\text{Cu}(1,3\text{-pddadp})\cdot 8\text{H}_2\text{O}]$ комплекс поседује октаедарску *trans*(O₆) геометрију. Очекивано IR, UV и EPR спектри наглашених комплекса су у складу са рендгенском верификацијом.

- У овом раду показано је да су симетрични хелати са мешовитим карбоксилатним ланцима (H₄eddadp и H₄1,3-pddadp) бољи за октаедарску координацију бакарног јона. На овај начин они значајно редукују могућност образовања тернарних комплекса. Ово својство заједно са високим [CuL]²⁻ константама стабилности чине их добрим кандидатима за селективне хелатирајуће лекове против акумулације бакра у ћелијама цитоплазме или крвне плазме живих организама. Показано је да различити катјони могу утицати на различито понашање образованих комплекса. Присуство двовалентних катјона (Ba²⁺) доводи до образовања мање растворних [CuL]²⁻ агрегата супротно од једновалентних катјона (Na⁺) који теже више ка растворљивијим облицима. Апсорпциони, инфра-црвени и EPR спектри [CuL]ⁿ⁻ комплекса представљају карактеристичне особине и овде су икоришћени за њихову идентификацију. Нађено је да се апсорпциони спектар може лако моделирати и предвидети коришћењем компјутерске хемије. Ова чињеница је заузврат дала могућност да се прати моделирање реакција биолошких система описујући хелат-бакар-субстратни систем.

- Да би се конструисала боља зависност структура/активност везе и тако дизајнирала побољшана једињења у овом раду развијен је брз, емпиријски молекулско-механички приступ. С обзиром на јаку Jahn-Teller-ову дисторзију типичну за d⁹ Cu(II) комплексе, конвенционални ММ метод је неадекватан. Јаки d електронски ефекти се морају експлицитно узети у обзир што се постиже комбиновањем ММ-а са генералним, третманом стабилизационе енергије лигандног поља повезане са електронима отворене d љуске. LFMM је успешно

примењен на низ проблема у координационој, бионеорганској и чак органометалној хемији и овде је проширен за Cu-АПК системе. Поље сила је параметризовано коришћењем излазних докумената DFT-оптимизованих структура за CuN₂O₄ координациону средину. Укључивање COSMO-а значи да резултујући LFMM параметри потпуно укључују изотропску солватациону корекцију. Добијени резултати су типични за 4+2 тетрагонално издужене структуре али пентакоординовани комплекси показују веће варијације. Релативне LFMM енергетске разлике и експерименталне $\log\beta$ вредности за испитивану серију лиганата су добре. Израчуната енергија везивања очигледно опада како се број пропионских прстенова повећава указујући на чињеницу да су петочлани хелатни прстенови погоднији у односу на шесточлане. Испитивањем LFMM FF у случају АПК киселина и сродних система урађен је у циљу истраживања афинитета везивања лиганата за бакар чиме се могу предложити потенцијални кандидати у третману неуротоксичних поремећаја.

- Ова дисертација обухватила је редистрибуцију бакра у албино експерименталним животињама од стране неколико АПК хелата: H₄1,2-pdta, H₄1,3-pdta, H₄eddadr и H₄1,3-pddadr. Киселине H₄1,2-pdta и H₄1,3-pdta показују добру електрохемијску стабилност. Спектрофотометријске студије су показале да су K_D константе тернарних бакарних комплекса у добром складу у односу на K_D константе макромолекула које имају добар афинитет према бакру(I). Међутим, константе стабилности зависе од екстра- и интра-ћелијског окружења. Ово значи да се високе K_d вредности у случају АПК хелата, вероватно не би могле очекивати у живом организму.
- Биолошка активност ових једињења у *in vitro* условима испитана је применом МТТ теста цитотоксичности на PBMNC и MRC-5 ћелијским линијама. Експериментално добијени *in vitro* резултати су у сагласности са теоријским и указују да АПК киселине не показују цитотоксичност. За *in vivo* услове коришћени су Wistar албино *rattus*-и. Експерименти *in vivo* су укључили: а) одређивање трансминаза у серуму; б) процена CP концентрације у серуму и јетри; с) одређивање бакра, гвожђа, цинка и других концентрација метала у јетри. На основу резултата, могу се разликовати две групе хелата: 1) H₄1,2-pdta и H₄1,3-pdta лиганди који вероватно представљају конкуретне хелатирајуће агенсе

у клиничкој терапији неуротоксичних поремећаја; 2) H_4eddadr и $\text{H}_4\text{I,3-pddadr}$ лиганди који показују високу селективност према бакру али узрокују нагомилавање бакра у јетри и са фармаколошке стране могли би се користити као додаци постојећим лековима (ДПА и Триен) поспешујући хелатацију бакра.

- У циљу коначног дефинисања механизма дејства синтетисаних комплекса бакра(II) примењене су рачунарске симулационе методе, докинг симулација и молекулска динамика. Теоријским експериментима молекулске динамике на системима који поред испитиваних хелата садрже и добро познати HahI транспортер бакра (у различитим конформационим и структурним облицима) потврђено је да изражени афинитет према бакру поседују хелати са мешовитим карбоксилатним прстеновима. Коришћењем исте компјутерске методологије показано је такође да у одређеном смислу токсичност симетричних хелата са мешовитим прстеновима може бити узрокована водоничним везама између хелата и нарочитих аминокиселинских остатака (Thr59) које доводе до конформационих промена Lys60 одговорног за иницијализацију трансфера бакра унутар ћелијског садржаја.

Оригиналност и актуелност резултата из ове докторске дисертације потврђена је објављивањем три научна рада у међународним часописима два рада из категорије **M21** и један рад из категорије **M22**. Из свега наведеног може се закључити да је поднета докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидаткиње у области Неорганске хемије.

3. Преглед остварених резултата кандидата у области Неорганске хемије

Марина Ђендић је до сада постигла значајне резултате у научно-истраживачком раду. Постигнути резултати су представљени у облику 5 научних радова и 4 саопштења на међународним научним конференцијама и 4 саопштења на националној конференцији.

Научни радови у међународним научним часописима

Списак научних радова

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

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

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

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

Marina Ćendić, Robert J. Deeth, Auke Meetsma, Eugenio Garrriba, Daniele Sanna, Zoran D. Matović "Chelating properties of EDTA-type ligands containing six-membered backbone ring toward copper ion: Structure, EPR and TD-DFT evaluation" *Polyhedron*, 124, 215-228 (2017) ISSN: 0277-5387, **M22**, if = 2.108

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

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

Списак научних саопштења на међународним и националним конференцијама

Саопштења на међународним научним конференцијама штампана у изводу (M34)

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 derivatives of oxalic and malonic acid diamides" 10th European Biological Inorganic Chemistry Conference, 2010, Thessaloniki, Greece, p51 (Poster presentation PO-167)

Žižić J, Ćurčić 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

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

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

Саопштења на националним научним конференцијама штампана у изводу (M64)

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>)

Z. Matović, V. Miletic, **M. Ćendić**, E. Mrkalic, 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

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

M. B. Đukić^a, **M. Ćendić**^a, Z. D. Matović^a, O. Klisurić^b

"SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND CRYSTAL STRUCTURE OF COMPLEX [Ru(*η*⁶-*p*-cymene)Cl₂(5-MAPyCN-ITZ)]·H₂O"

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

4. Оцена испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Комисија је закључила да су сви задаци који су предвиђени приликом пријаве теме за израду докторске дисертације под насловом "Хелатационе особине лигананда ЕДТА-типа у односу на бакар(II) - могућа примена код неуротоксичних поремећаја" по обиму и квалитету добијених научних резултата у потпуности остварени, као и да резултати приказани у овој дисертацији представљају оригинални научни допринос.

5. Применљивост резултата у теорији и пракси

Резултати постигнути у оквиру ове докторске дисертације представљају резултат оригиналног научног рада кандидаткиње у области Неорганске хемије. Ова докторска дисертација има значајан допринос и са теоријског и са практичног становишта. Огледа се кроз допринос у дизајнирању погодних АПК лиганада који би са успехом могли селективно комплексирати јоне прелазних метала, као и у дефинисању њихових интеракција са биомолекулима попут Атох1 и дефинисању механизма утицаја АПК киселина на хомеостазу бакра у организму.

6. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси

Постигнути резултати ове докторске дисертације представљају, пре свега, значајан научни допринос у познавању карактеристика новосинтетисаних комплекса бакра(II) са АПК киселинама. Испитивање структурних карактеристика ових система, као и интеракција са важним биомолекулима попут Атох1 је важно ради бољег разумевања многобројних хемијских процеса који се одигравају у организму приликом транспорта бакра. Резултати добијени у *in vitro/in vivo* условима који су у сагласности са резултатима добијеним на основу теоријских експеримената указују на примењивост и потенцијални механизам дејства синтетисаних једињења у случајевима оболелих од одређених неуротоксичних поремећаја. Сматрамо да ће резултати бити веома корисни за истраживаче који се баве бионеорганском или медицинском хемијом.

7. Начин презентирања резултата научној јавности

Научни доприноси ове докторске дисертације су потврђени публикавањем научних резултата у облику **три научна рада** у познатим међународним часописима (два рада из категорије **M21** и један рад из категорије **M22**), као и већег броја саопштења на научним конференцијама.

Докторска дисертација је написана на 159 страна и садржи 57 слика, 18 табела и 240 литературна податка. Дисертација је подељена на **Скраћенице, Списак слика, Списак табела, Извод, Summary, Општи део (1-47), Експериментални део (48-70), Резултате и Дискусију (71-142), Закључак (143-146) и Литературу (147-159)**. Поред

тога, дисертација садржи списак радова и биографију кандидата, као и прилог, тј. абстракте радова у којима су штампани резултати докторске дисертације. Такође, резултати ће бити презентовани и на јавној одбрани докторске дисертације, након прихватања овог извештаја од стране Наставно-научног већа Природно-математичког факултета и Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу.

З А К Љ У Ч А К

Поднети рукопис докторске дисертације **Марина Ћендић** под насловом:

"Хелатационе особине лигананда ЕДТА-типа у односу на бакар(II) - могућа примена код неуротоксичних поремећаја"

урађене под менторством проф. др Зорана Д. Матовића, представља оригинални научни допринос изучавању у области неорганске хемије. Докторска дисертација обухвата синтезу и карактеризацију АПК киселина као и одговарајућих комплекса јона бакра(II), као и резултате структурне карактеризације ових система, интеракцију са значајним биомолекулима (Atox1), резултате теоријских израчунавања (квантна/молекулска механика и молекулска динамика) као и испитивања биолошке активности у *in vitro/in vivo* експерименталним условима. Као резултат свих ових испитивања проистекао је предложени механизам дејства синтетисаних АПК киселина са циљем будуће примене у лечењу неуротоксичних поремећаја.

Добијени резултати су објављени у оквиру **три научна рада** у познатим међународним часописима (два рада из категорије **M21** и један рад из категорије **M22**), као и 2 научна рада **M22** категорије (резултати нису публиковани у оквиру ове дисертације), 4 саопштења на међународним научним конференцијама и 4 саопштење на националним научним конференцијама.

Имајући у виду претходно наведене чињенице сматрамо да су испуњени сви услови за прихватање наведене докторске дисертације као оригиналног научног рада. Стога предлажемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да кандидату **Марини Ђендић** одобри јавну одбрану *докторске дисертације* под наведеним насловом.

К о м и с и ј а



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



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



3. др Матија Златар, виши научни сарадник
Институт за хемију, технологију и металургију, Универзитет у Београду
Научна област: Хемија