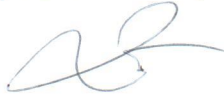


INSTITUT BAZILIAN


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ПРИМЉЕНО: 17.07.2013			
Орг. јед.	Број	ПРИЛОГ	ВРЕДНОС
03	570/5	-	-

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

Предмет: Извештај комисије за оцену и одбрану докторске дисертације **Ане Ђековић**

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 12. 06. 2013. године (број 420/IX-1) одређени смо у комисију за подношење извештаја о урађеној докторској дисертацији под насловом:

**„ Испитивање механизма нуклеофилних супституционих реакција
комплекса злата(III) “**

кандидата **Ане Ђековић**.

Ана Ђековић је поднела рукопис своје докторске дисертације Наставно-научном већу Природно-математичког факултета на оцену. Ми смо прегледали рукопис, дали своје сугестије након чега је **Ана Ђековић** 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

Испитивање комплекса злата значајно је са биолошког и медицинског аспекта. Комплекси злата(I) имају значајну примену у медицини за лечење реуматског артритиса, али је њихова примена ограничена због појаве токсичности. Такође, последњих година је посебна пажња посвећена изучавању комплекса злата(III) као

потенцијалних антитуморских агенаса. Наиме, комплекси злата(III) су изоелектронски и изоструктурни са комплексима платине(II), чија је антитуморска активност добро позната. Међутим, у поређењу са комплексима платине(II), комплекси злата(III) су мање стабилни при физиолошким условима. Ипак, неколико новосинтетисаних комплекса злата(III) показују значајну стабилност при физиолошким условима, мању токсичност и завидну *in vitro* антитуморску активност према различитим ћелијским линијама тумора (плућа, јајника, крви и дојке код миша). Механизам антитуморске активности ових комплекса још увек није потпуно разјашњен. Сматра се да је она последица интеракције комплекса са пептидима и протеинима. Из тог разлога су испитивања интеракција комплекса злата(III) са биомолекулима од великог значаја за дефинисање механизма њиховог антитуморског и токсичног деловања, што је неопходно за њихову даљу примену у медицини.

Током последњих 10 година велико интересовање је усмерено изучавањима комплекса злата(III). Посебна пажња посвећена је стабилности комплекса злата(III). Први комплекси нове генерације ових комплекса синтетисани су 1990. године. Прихватљива стабилност ових једињења омогућава широку фармаколошку примену *in vivo* и *in vitro*. Неки новосинтетисани комплекси злата(III) показали су значајну биолошку активност.

Антитуморска активност нових комплекса злата(III) испитивана је на различитим линијама ћелија тумора. Недавно објављени резултати су показали да дериват Au(III) и дитиокарбамата *in vitro* има боља антитуморска својства од цисплатине на линијама ћелија тумора. Такође, Au(III) комплекси су показали слабу интеракцију са молекулом ДНК и доводе до малих модификација двоструког хеликса. Стабилност Au(III) комплекса може се повећати, чак и на неутралној рН вредности, уз адекватан избор инертних лиганата, а при чему остаје очувана биолошка активност. То се може постићи присуством најмање два азот-донорска атома директно координована за Au(III) јон. То, такође, доводи до значајног смањења редокс потенцијала комплекса.

У оквиру ове докторске дисертације синтетизовани су комплексни злата(III) са бидентатним и тридентатним азот доносним лигандима и испитивана је кинетика и механизам њихових супституционих реакција са азот-везивни биомолекули, као што су гуанозин-5'-монофосфат, инозин-5'-монофосфат, инозин и хистидин. Такође, испитивана је цитотоксичност синтетисаних комплекса злата(III). Применом квантно-хемијских ДФТ израчунавања потврђен је механизам супституције и одређене су вредности за релативну стабилност награђених производа и интермедијера.

На крају, можемо истаћи да резултати добијени у оквиру ове докторске дисертације доприносе бољем разумевању механизма супституционих реакција комплекса злата(III). Испитивање супституционих реакција монофункционалних и бифункционалних комплекса Au(III), који имају различите инертне тридентатне и бидентатне азот-донаторске лиганде (terpy, bipy, dien, SMC, en i dach) допринеће бољем познавању механизма супституције као и везе између структуре и реактивности ових комплекса. Резултати добијени на основу ових истраживања даће више информација о могућим интеракцијама комплекса Au(III) у *in vivo* условима и њиховој евентуалној примени као антитуморских лекова. Испитивања цитотоксичности Au(III) комплекса открила су да неки од комплекса, на пример [Au(en)Cl₂]Cl и [Au(dach)Cl₂]Cl, могу да постану кандидати за будућа фармаколошка тестирања на различитим карциномима.

Резултати ове докторске дисертације значајно ће допринети бољем разумевању интеракција комплекса злата(III) и биомолекула, а биће и веома корисни истраживачима који се баве сличном проблематиком.

2. Оцена оригиналности научног рада

Предмет ове докторске дисертације био је испитивање супституционих реакција комплекса Au(III) са биолошки значајним лигандима као и испитивања антитуморске активности појединих бифункционалних комплекса злата. На основу ових испитивања утврђено је:

1. Изучавањем супституционих реакција монофункционалних Au(III) комплекса, [Au(dien)Cl]²⁺ и [Au(terpy)Cl]²⁺, са Ino, 5'-IMP, 5'-GMP и L-His утврђено је да комплекс [Au(terpy)Cl]²⁺ показује три пута већу реактивност у односу на [Au(dien)Cl]²⁺ комплекс као и да реактивност нуклеофила опада на следећи начин: L-His > 5'-GMP > 5'-IMP > Ino.
2. Код испитиваних бифункционалних комплекса Au(III), [Au(dach)Cl₂]⁺, [Au(bipy)Cl₂]⁺, [Au(en)Cl₂]⁺ и [Au(SMC)Cl₂], утврђено је да се све супституционе реакције одигравају у два корака. Реактивност изучаваних комплекса зависи од структуре инертних бидентатних лиганда, а реактивност нуклеофила опада у низу: L-His > 5'-GMP > 5'-IMP > Ino.

3. На основу експерименталних резултата, односно на основу вредности активационих параметара за све изучаване супституционе реакције комплекса злата(III), потврђен је асоцијативни механизам супституције. Ово су потврдила и теоријска израчунавања, ДФТ, израчунавања.
4. У оквиру ове докторске дисертације испитивана је цитотоксичност комплекса: $[\text{Au}(\text{dien})\text{Cl}]^{2+}$, $[\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2]^+$, $[\text{Au}(\text{SMC})\text{Cl}_2]$, $[\text{Au}(\text{en})\text{Cl}_2]^+$, $[\text{AuCl}_2(\text{DMSO})_2]^+$ и $[\text{Au}(\text{dach})\text{Cl}_2]^+$, на ћелијским линијама различитих тумора. Утврђено је да комплекси $[\text{Au}(\text{en})\text{Cl}_2]^+$ и $[\text{Au}(\text{dach})\text{Cl}_2]^+$, показују значајну цитотоксичност на различитим карциномима (карцином плућа, јајника, крви и дојке код миша).

Оригиналност и актуелност резултата из ове докторске дисертације потврђена је објављивањем пет научних радова у међународним часописима (два рада из категорије **M21** и три рада из категорије **M23**) као и 6 саопштењима на научним конференцијама.

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

Ана Ђековић је до сада постигла значајне резултате у научно-истраживачком раду. Постигнути резултати су штампани у облику 5 радова у научним часописима, 4 саопштења на међународним и 2 саопштења на националним научним конференцијама.

3.1. Научни радови објављени у међународним научним часописима

3.1.1. **M. Milovanović, A. Djeković, V. Volarević, B. Petrović, N. Arsenijević, Ž.D. Bugarčić**

Ligand substitution reactions and cytotoxic properties of $[\text{Au}(\text{L})\text{Cl}_2]^+$ and $[\text{AuCl}_2(\text{DMSO})_2]^+$ complexes (L = ethylenediamine and S-methyl-L-cysteine);
Journal of Inorganic Biochemistry, 2010, vol. 104, br. 9, str 944-949.

M21

ISSN: 0162-0134

DOI: 10.1016

IF: 3,197

- 3.1.2. V. Volarević, M. Milovanović, A. Djeković, B. Petrović, N. Arsenijević, Ž. D. Bugarčić

The cytotoxic effects of some selected gold(III) complexes on 4T1 cells and their role in prevention of breast tumor growth in BALB/c mice;

Journal of the Balcan Oncology, 2010, vol.15, br.4, str 768-773.

M23

ISSN: 1107-0625

DOI: IDS Number: 710TL

IF: 0,61

- 3.1.3. A. Djeković, B. Petrović, R. Puchta, Ž. D. Bugarčić, R. van Eldik

Kinetics and mechanism of the reactions of Au(III) complexes with some biologically relevant molecules;

Dalton Transaction, 2012, vol. 41, str 3633-3641.

M21

ISSN: 1477-9226

DOI:10.1039/C2DT11843B

IF: 3,838

- 3.1.4. M. Arsenijević, M. Milovanovic, V. Volarevic, A. Djeković, T. Kanjevac, N. Arsenijević, S. Đukić, Ž. D. Bugarčić

Cytotoxicity of gold(III) complexes on A549 human lung carcinoma epithelial cell line,

Medicinal Chemistry, 2012, vol. 8, str 2-8.

M23

ISSN: 1573-4064

DOI: 10.2174/157340612799278469

IF: 1,603

- 3.1.5. S. M. Janković, A. Đeković, Ž. D. Bugarčić, S. V. Janković, G. Lukić, M. Folić, D. Čanović

Effects of aurothiomalate and gold(III) complexes on spontaneous motility of isolated human oviduct,t,

Biometals, 2012, vol. 25, str 919–925.

M23

ISSN: 0966-0844

DOI 10.1007/s10534-012-9558-2

IF: 3,284

3.2. Саопштења на међународним научним конференцијама

3.2.1. J. Rosić, A. Đeković, B. Petrović, Ž. D. Bugarčić

The interactions between Pt(II) complexes and some sulphur and nitrogen donor biomolecules

6th Internacional Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries, 2008, Sofia, Bulgaria, September 10-14th, 3-P33.

M34

3.2.2. A. Đeković, B. Petrović, Ž. D. Bugarčić

Kinetics and mechanism of the substitution reactions between some Au(III) complexes and biologically relevant ligands

The 5th International Conference on Gold Science, Technology and Its Applications, 2009., Heidelberg, Germany. July 26 – 29th, 2-P349.

M34

3.2.3. M. Milovanović, V. Volarević, A. Djeković, B. Petrović, Ž. D. Bugarčić, N. Arsenijević

Effects of Au(III) complexes on human lymphocyte leukemia (HLL) cells

The 5th International Conference on Gold Science, Technology and Its Applications, 2009., Heidelberg, Germany. July 26 – 29th, 2-P357.

M34

3.2.4. A. Đeković, B. Petrović, R. van Eldik, Ž. D. Bugarčić

Kinetics and mechanism of the substitution reactions between some bifunctional Au(III) complexes and biologically relevant N-donor ligands

First EuCheMS Inorganic Chemistry Conference, 2011, Manchester, UK, April 11-14th, RM P13.

3.3. Саопштења на националним научним конференцијама

3.3.1. A. Đeković, B. Petrović, Ž. D. Bugarčić

Kinetics and mechanism of the substitution reactions between some Au(III) complexes and biologically relevant ligands

47th Meeting of the Serbian Chemical Society, 2009, Belgrade, Serbia, March 21st, NH 02.

M64

3.3.2. A. Đeković, B. Petrović, Ž. D. Bugarčić

Ispitivanje interakcija nekih monofunkcionalnih Au(III) kompleksa sa S-donorskim ligandima

49th Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, 13-14 May, 2011, NH06-O.

M64

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 „Испитивање механизма нуклеофилних супституционих реакција комплекса злата(III)”, по обиму и квалитету добијених научних резултата у потпуности остварени као и да резултати приказани у овој дисертацији представљају оригинални научни допринос.

5. Примењивост 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 доприноси бољем познавању механизма супституционих реакција комплекса злата(III) са биомолекулима, као и бољем познавању антитуморске активности испитиваних комплекса.

6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Постигнути резултати ове докторске дисертације представљају, пре свега велики научни допринос познавању механизма супституционих реакција монофункционалних и бифункционалних комплекса злата(III) са азот-везивним нуклеофилима. Такође, указују на антитуморску активност комплекса $[\text{Au}(\text{dien})\text{Cl}]^{2+}$, $[\text{Au}(\text{bipy})\text{Cl}_2]^+$, $[\text{Au}(\text{SMC})\text{Cl}_2]$, $[\text{Au}(\text{en})\text{Cl}_2]^+$ и $[\text{Au}(\text{dach})\text{Cl}_2]^+$. Ови резултати ће бити веома корисни за истраживаче који се баве био-неорганском или медицинском хемијом.

7. Начин презентирања резултата научној јавности

Научни доприноси ове докторске дисертације су потврђени публикавањем научних резултата у облику **пет научних радова** у међународним часописима (два рада из категорије **M21** и три рада из категорије **M23**), као и шест саопштења на научним конференцијама.

Докторска дисертација је написана на 112 страна и садржи 79 слика, 4 табеле и 162 литератurna податка. Дисертација је подељена на: **Увод** (1-2), **Општи део** (3-40), **Задатак рада** (41-42), **Експериментални део** (43-58), **Резултате и дискусију** (59-99), **Закључак** (100-102) и **Литературу** (103-112). Поред тога, дисертација садржи извод на српском и енглеском језику, списак радова и саопштења, скраћенице и ознаке, биографију кандидаткиње и прилог, тј. сепарате 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 Стручног већа за Природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу.

З А К Љ У Ч А К

Поднети рукопис докторске дисертације **Ане Ђековић** под насловом:

Испитивање механизма нуклеофилних супституционих реакција комплекса злата(III)

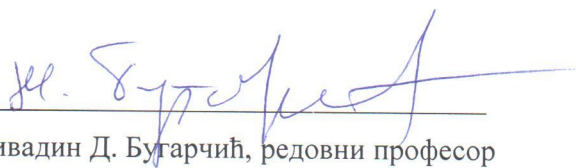
представља оригинални научни допринос изучавању у области неорганске хемије. Резултати из ове докторске дисертације су допринели новим сазнањима о реакцијама и хеманизму супституције комплекса злата(III). Поред тога, добијени резултати пружају могућност упоређивања карактеристика комплекса злата(III) са аналогним комплексима Pt(II). Сматрамо да резултати добијени у оквиру ове докторске дисертације могу значајно допринети бољем разумевању карактеристика комплекса злата(III), као и бољем познљвљуњу механизма њихових интеракција са биомолекулима који садрже азот.

Добијени резултати су објављени у оквиру **пет научних радова** у водећим међународним часописима (два рада из категорије **M21** и три рада из категорије **M23**) као и 6 саопштења на научним конференцијама.

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

У Крагујевцу,
10. 07. 2013. год.

Комисија



Др Живадин Д. Бугарчић, редовни професор
Природно-математички факултет, Крагујевац,
Ужа научна област: Неорганска хемија,
ментор рада



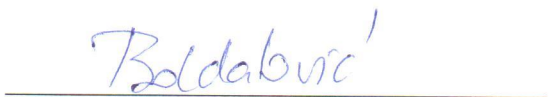
Др Милош И. Ђуран, редовни професор
Природно-математички факултет, Крагујевац,
Ужа научна област: Неорганска хемија



Др Живослав Тешић, редовни професор
Хемијски факултет, Београд
Ужа научна област: Аналитичка хемија



Др Биљана Петровић, ванредни професор
Природно-математички факултет, Крагујевац,
Ужа научна област: Неорганска хемија



Др Тања Солдатовић, доцент
Државни универзитет у Новом Пазару, Нови
Пазар,
Научна област: Хемија