

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

Предмет: Извештај Комисије за преглед и оцену докторске дисертације **Јоване П. Вилипић**, истраживача сарадника запосленог при Иновационом центру Хемијског факултета Универзитета у Београду

На редовној седници Наставно-научног већа Хемијског факултета Универзитета у Београду, одржаној 13. новембра 2014. године, изабрани смо у Комисију за преглед и оцену докторске дисертације **Јоване П. Вилипић**, истраживача сарадника запосленог при Иновационом центру Хемијског факултета Универзитета у Београду, под насловом:

„Добијање аминокиселинских деривата аварона и *tert*-бутилхинона и испитивање њихове биолошке активности“.

На основу прегледане докторске дисертације, подносимо Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Прикат садржаја дисертације

Докторска дисертација Јоване П. Вилипић је написана на 156 страна и садржи 21 схему, 50 слика, 17 табела и 158 литературних навода. Теза садржи следећа поглавља: 1. *Увод*, 2. *Општи део*, 3. *Наши радови*, 4. *Експериментални део*, 5. *Закључак*, 6. *Литература*. Поред наведеног, дисертација садржи *Сажетак*, *Сажетак на енглеском језику (Abstract)*, *Листу скраћеница и термина*, *Садржај*, *Захвалницу*, *Биографију*, као *Изјаву о ауторству*, *Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада* и *Изјаву о коришћењу*.

У **Уводу** кандидат дефинише предмет истраживања и предложене циљеве докторске дисертације. Као циљ овог рада постављено је добијање и испитивање

биолошке активности аминокиселинских деривата сесквитерпенског хинона аварона изолованог из морског сунђера *D. avara* и хинонског модел једињења *tert*-бутилхинона.

У **Општем делу** је дат осврт на хинонска једињења, њихову цитотоксичну активност и механизме дејства. Представљена су и хинонска једињења која су изолована из морских сунђера рода *Dysidea*, као и она која у свом бочном низу садрже аминокиселинске остатке.

У **Нашим радовима** су детаљно приказани резултати истраживања: добијање аминокиселинских деривата хинона, анализа структура добијених једињења, те испитивање њихове биолошке активности и механизма дејства (цитотоксичне, антимикробне, интеракције са протеинима и нуклеинским киселинама).

У **Експерименталном делу** кандидат је детаљно описао поступке којима су добијена нова једињења. Наведене су физичко-хемијске карактеристике, као и резултати структурних анализа једињења добијених применом савремених инструменталних техника (NMR, IR, MS). Укратко су представљени и општи поступци за извођење релевантних тестирања биолошких активности.

Добијени резултати су сажети у **Закључку**. Дат је списак литературе који садржи укупно 158 литературних навода, као и кратка биографија кандидата.

Као прилог докторске дисертације, дат је и CD на коме се налазе NMR, IR и масени спектри добијених једињења.

Б. Кратак опис добијених резултата

У оквиру ове докторске дисертације, синтетисано је 18 аминокиселинских деривата сесквитерпенског хинона аварона и модел једињења *tert*-бутилхинона. Жељени деривати су добијени Michael-овом адицијом аминокиселина на хинонско језгро основних једињења. Сигнали у NMR спектрима указују да је нуклеофилна адиција аминокиселина ишла у положај 3', са изузетком пролинских деривата где је до адиције L-пролина дошло у положају 4'. NMR спектри указују на успостављање таутомерне равнотеже код деривата.

Утврђено је да деривати аварона поседују јаче цитотоксично дејство на ћелије рака од истих аминокиселинских деривата *tert*-бутилхинона, што указује на то да је сесквитерпенски део молекула битан за механизам деловања једињења.

Скоро сви деривати аварона су показали јаче дејство него сам аварон, док су неки деривати (β -аланински и D-валински) показали исти интензитет дејства као цисплатин, антитуморски агенс који је у широкој клиничкој употреби.

Испитивањем механизма цитотоксичног дејства, утврђено је да је заустављање ћелијског циклуса и индуковање апоптозе могући начин дејства добијених деривата, и то активацијом каспазних путава.

Аминокиселински деривати аварона су показали јако антибиотско дејство према серији бактеријских сојева (Грам позитивних и Грам негативних), док су деривати *tert*-бутилхинона неактивни. Деривати аварона са ароматичним аминокиселинама у бочном низу, као и они са разгранатим неполарним аминокиселинама, показали су јаче антибактеријско дејство него амикацин.

Антифунгално дејство деривата аварона је веома изражено што је нарочито интересантно ако се узме у обзир да је аварон неактиван на испитиване сојеве гљивица, док су неки деривати и преко хиљаду пута активнији него нистатин. Деривати *tert*-бутилхинона су се показали као активнији од нистатина, али не и од полазног једињења.

Испитивања су указала на то да аминокиселински деривати хинона немају способност да модификују лизозим.

Апсорпциони спектри добијених деривата су указали на постојање интеракција са СТ-DNA.

Флуоресцентни спектри једињења и СТ-DNA су указали да једињења истискују етидијум-бромид и боју Hoechst 33258. Спектри циркуларног дихроизма су потврдили да се аминокиселински деривати хинона везују за малу бразду СТ-DNA. Молекулским моделовањем су потврђени експериментални резултати.

Добијена једињења не изазивају прекиде низова DNA код плаزمида pUC19.

Тестови антиоксидативне активности једињења указују на то да су добијени деривати хватачи слободних радикала. Глицински дериват аварона је показао дејство једнако дејству витамина Це.

В. Упоредна анализа резултата кандидата са литературним подацима

Према подацима Светске здравствене организације, након кардиоваскуларних болести, рак је најчешће дијагностификована болест. Само током 2015. године, ова болест је однела 8,8 милиона жртава. С обзиром на то и чињеницу да постојећи лекови не могу да одговоре на новонастале механизме деловања болести, те да је резистентност туморских ћелија на постојеће агенсе свакодневица, приоритет научне заједнице је изналажење нових ефикаснијих антитуморских агенаса.

Један од начина развијања нових лекова јесте модификовање већ постојећих антитуморских агенаса чиме се значајно скраћује време потребно да се нови лек нађе у употреби, али и да се смање трошкови. Литературни подаци указују на то да велики број лекова који се налазе у клиничкој пракси јесу деривати неког природног производа.

Аварон, хинон изолован из морског сунђера *Dysidea avara*, је показао изузетну биолошку активност (антитуморски, антибактеријску, антивирусну итд.). Његови аминокиселински деривати, обрађени у оквиру ове докторске дисертације, потврдили су да избор бочних остатака доприноси побољшању активности и селективности, као и стицању увида у механизам дејства хинонских једињења.

Г. Објављени радови који чине део докторске дисертације

Научни радови публиковани у међународним часописима:

1. Jovana Vilipić, Irena Novaković, Tatjana Stanjković, Ivana Matić, Dejan Šegan, Zoran Kljajić, Dušan Sladić: Synthesis and biological activity of amino acid derivatives of avarone and its model compound. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 6930–6942 (IF 2,951; M21)
2. Jovana P. Vilipić, Irena T. Novaković, Mario V. Zlatović, Miroslava T. Vujčić, Srđan J. Tufegdžić, Dušan M. Sladić: Interactions of cytotoxic amino acid derivatives of *tert*-butylquinone with DNA and lysozyme. *J. Serb. Chem. Soc.* **2016**, 81, 1345–1358 (IF 0,970; M23)

Саопштења са међународног скупа штампана у изводу М34:

1. Jovana Vilipić, Tatjana Stanojković, Irena Novaković, Srđan Tufegdžić, Marko Jeremić, Marijana Živković, Natalija Krstić, Dušan Sladić, Synthesis and biological activity investigation of ten new amino acid *tert*-butylquinone derivatives, XXIII Congress of Chemists and Technologists of Macedonia, Ohrid, Macedonia, 2014, Book of Abstracts, page 180.
2. Jovana Vilipić, Tatjana Stanojković, Irena Novaković, Dušan Sladić, Cytotoxic activity investigation of twenty new amino acid *tert*-butylquinone and avarone derivatives, COST Action CM1106, Chemical Approaches to Targeting Drug Resistance in Cancer Stem Cells, 2nd Workshop, & CIBICAN Conference on Molecular Pharmacology and Mechanisms of New Anticancer Drugs, Puerto de la Cruz, Tenerife, 2014, Book of Abstracts, page 42.
3. Jovana Vilipić, Irena Novaković, Mario Zlatović, Miroslava Vujčić, Ljubica Andjelković, Dušan Sladić, A study of the interactions of cytotoxic amino acid derivatives of avarone with biomacromolecules, 24th Young Research Fellow Meeting of the French Medicinal Chemistry Society, Châtenay-Malabry, Paris, France, 2017, Book of Abstracts, page 118.

Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу М64:

1. Јована Вилипић, Татјана Станојковић, Ирена Новаковић, Душан Сладић, Синтеза и испитивање биолошке активности нових аминокиселинских деривата аварона, 51. Саветовање Српског хемијског друштва и 2. конференција младих хемичара Србије, Ниш, 2014, Изводи радова, стр. 115.
2. Јована П. Вилипић, Ирена Т. Новаковић, Мирослава Т. Вујчић, Душан М. Сладић, Интеракције аминокиселинских деривата *tert*-бутилхинона са биомакромолекулима, 4. конференција младих хемичара Србије, Београд, 2016, Кратки изводи радова, стр. 64.

Д. Закључак комисије

На основу детаљног прегледа докторске дисертације **Јоване П. Вилипић** под насловом “**Добијање аминокиселинских деривата аварона и tert-бутилхинона и испитивање њихове биолошке активности**”, Комисија је закључила да су резултати добијени у току израде докторске тезе у целини у складу са савременим трендовима у медицинској хемији и биохемији, и да потпуно одговарају актуелним потребама у проналажењу нових једињења активних према различитим туморским ћелијама.

Из ове докторске дисертације су произашла два рада објављена у међународним часописима (M21 и M23).

На основу свега изложеног, Комисија предлаже Наставно-научном већу Хемијског факултета Универзитета у Београду да кандидату **Јовани П. Вилипић** одобри одбрану докторске дисертације под наведеним насловом.

У Београду,

1. 8. 2017. год

Чланови Комисије:

проф. др Душан Сладић, редовни професор
Хемијски факултет Универзитета у Београду (ментор)

проф. др Зоран Вујчић, редовни професор
Хемијски факултет Универзитета у Београду

др Ирена Новаковић, научни сарадник
Институт за хемију, технологију и металургију,
Центар за хемију Универзитета у Београду (ментор)

др Татјана Станојковић, виши научни сарадник
Институт за онкологију и радиологију Србије