

## ТЕХНОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ НОВИ САД

## ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

<b>I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ</b>
<p>1. Датум и орган који је именовao комисију</p> <p>07.04.2017. године, Наставно-научно веће Технолошког факултета Нови Сад, Универзитета у Новом Саду</p>
<p>2. Састав комисије са знаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>Проф. др Синиша Марков, редовни професор Биотехнологија, 15.10.2012. Технолошки факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, председник комисије</p> <p>Проф. др Лидија Јеврић, ванредни професор Технолошко-инжењерске хемије, 20.11.2014. Технолошки факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, ментор – члан комисије</p> <p>Проф. др Сања Подунавац-Кузмановић, редовни професор Примењене и инжењерске хемије, 11.06.2009. Технолошки факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, члан комисије</p> <p>Проф. др Радомир Малбаша, редовни професор Технолошко-инжењерске хемије, 20.11.2014. Технолошки факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, члан комисије</p> <p>Др Анамарија Мандић, научни саветник, Биотехничке науке – прехранбено инжењерство, 25.09.2013. Институт за прехранбене технологије, Универзитет у Новом Саду, члан комисије</p>
<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме:</p> <p>Милица (Жарко) Карацић</p>
<p>2. Датум рођења, општина, држава:</p> <p>04.05.1989, Нови Сад, Р. Србија</p>
<p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив</p>

Технолошки факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, Биотехнологија – Биохемијско инжењерство, Мастер инжењер технологије

4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија

2013, Прехрамбено инжењерство

5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране:

---

6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:

---

### **III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

Хроматографска, микробиолошка и *in silico* анализа стероидних једињења од потенцијалног биомедицинског значаја

### **IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл.

Дисертација је обима 155 страница (од којих је 103 странице основног текста, 18 страница литературе, 18 страница прилога) А4 формата, и садржи 44 слике, 31 табелу и 227 литературних навода. На почетку дисертације налази се резиме (на српском и енглеском језику) и списак скраћеница. Кључна документацијска информација (на српском и енглеском језику) налази се на крају докторске дисертације, као и биографија кандидата.

Кратак садржај дисертације:

1. Увод
2. Теоријски део
3. Експериментални део
4. Резултати и дискусија
5. Закључак
6. Литература
7. Прилог

### **V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

*Наслов* докторске дисертације је јасно формулисан и у потпуности је у складу са обрађеном тематиком.

У *Уводу* су јасно наведени главни циљеви истраживања, као и значај њиховог остваривања. Биомедицински значај испитиваних стероидних триазола и тетразола, толуенсулфонилхидразида, диона, нитрила и динитрила укратко је описан. Наглашена је и примена хемометрије, мултидисциплинарне научне области, и рачунарског моделовања молекула у предвиђању хроматографске липофилности једињења. Такође, истакнут је значај биолошке карактеризације једињења, извођењем микробиолошке анализе и анализе молекулског докинга.

У *Теоријском делу*, кандидат наводи структурне карактеристике стероидних једињења, као и преглед савремене литературе из области хроматографске анализе стероидних једињења у сврху одређивања њихове липофилности. Микробиолошка и антиканцерогена активност новосинтетисаних стероидних једињења, која су предмет проучавања ове докторске дисертације, представљена је табеларно, на концизан начин, као и њихова липофилност. Наведени су научни радови који су се до сада бавили испитивањем стероидних триазола и тетразола, толуенсулфонилхидразида, диона, нитрила и динитрила са аспекта њихове синтезе и биолошке активности. Описане су основе рачунарског моделовања молекула, као помоћне процедуре

приликом генерисања молекулских дескриптора. У оквиру описа основа QSRR анализе, објашњен је појам и значај хроматографске липофилности молекула, као и хроматографске методе њеног одређивања. Дат је и табеларни преглед новије литературе која се бави применом QSRR анализе за процену липофилности различитих једињења. Наведене су основне методе хеометријског приступа и домени њихове примене, заједно са основним математичким и статистичким калкулацијама које се користе при хеометријској обради података. Дефинисани су и објашњени појмови рачунарски асистирани дизајнирања лекова и анализе молекулског докинга, као и домени њихове примене.

*Експериментални део* обухвата приказ дводимензионалних структурних формула испитиване серије стероидних триазола и тетразола, толуенсулфонилхидразида, диона, нитрила и динитрила. Описане су инструментација и методе, помоћу којих је испитано хроматографско понашање и *in vitro* антимикробна активност стероидних једињења. Наведене су квантитативне вредности антипролиферативне активности испитиваних стероидних деривата, као и референце из којих су те вредности преузете. На крају овог поглавља наведени су рачунарски програми коришћени за молекулско моделовање, хеометријску обраду података и анализу молекулског докинга.

У поглављу *Резултати и дискусија*, кандидат на јасан начин презентује и објашњава резултате хроматографске анализе одабраних 29 стероидних деривата. Приказани су резултати молекулског моделовања тродимензионалне структуре испитиваних једињења. У овом поглављу приказани су резултати класификационе хеометријске анализе, добијени применом анализе главних компонената и хијерархијске кластер анализе на основу различитих ретенционих података и *in silico* дескриптора липофилности. Представљени су резултати QSRR анализе, линеарног и нелинеарног моделовања хроматографског понашања као и одабир оптималних QSRR модела. Приказано је и рангирање варијабли које фигуришу у линеарним моделима применом генерализоване методе корелације парова. Изведени резултати *in vitro* микробиолошке анализе указују на присуство антимикробне активности једињења са трочланим прстеном са кисеоником у положају 4,5, те ова једињења представљају добру структурну основу за развој нових стероидних антибиотика. Анализом молекулског докинга окарактерисано је место везивања једињења **I.2** за 17 $\alpha$ -хидроксилазу (CYP17A1) у циљу даљих истраживања једињења **I.2** као потанцијалног лека за андроген-рецептор негативан канцер простате (AR-нег. PC-3). Сви представљени резултати су адекватно анализирани и продискутовани и недвосмислено указују на значај спроведеног истраживања.

У поглављу *Закључак*, конкретно су наведени главни закључци изведени на основу приказаних, обрађених и дискутованих резултата. Кандидат је у овом поглављу закључио да су главни циљеви ове докторске дисертације, написани у уводу, у потпуности испуњени, наглашавајући могућност њихове практичне примене при даљим одређивањима хроматографске липофилности структурно сличних стероидних једињења од потенцијалног биомедицинског значаја. Додатно, издвојена је структурна основа за развој нових стероидних антибиотика, као и потенцијалног лека за андроген-рецептор негативан канцер простате (AR-нег. PC-3).

*Литература* обухвата 227 литературних навода, који укључују савремене научне радове страних и домаћих аутора, докторске дисертације, научне монографије и уџбенике.

У *Прилогу* докторске дисертације се налазе формуле за рачунање одређених статистичких параметара, хроматограми, табела са параметрима линеарне зависности и табеле са *in silico* молекулским дескрипторима.

На основу изложеног, Комисија **позитивно оцењује** све делове докторске дисертације.

**VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ**

**Рад у врхунском међународном часопису (M21)**

**Milica Ž. Karadžić**, Lidija R. Jevrić, Anamarija I. Mandić, Siniša L. Markov, Sanja O. Podunavac-Kuzmanović, Strahinja Z. Kovačević, Andrea R. Nikolić, Aleksandar M. Oklješa, Marija N. Sakač, Katarina M. Penov-Gaši, *Chemometrics approach based on chromatographic behavior, in silico characterization and molecular docking study of steroid analogs with biomedical importance*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, **2017**, doi: 10.1016/j.ejps.2017.05.004 (Izdavač: Elsevier) (SCI: Pharmacology & Pharmacy, 2015, 53/225, IF = 3,773) ISSN: 0928-0987

Lidija R. Jevrić, **Milica Ž. Karadžić**, Anamarija I. Mandić, Sanja O. Podunavac Kuzmanović, Strahinja Z. Kovačević, Andrea R. Nikolić, Aleksandar M. Oklješa, Marija N. Sakač, Katarina Penov M. Gaši, Srđan Z. Stojanović, *Lipophilicity estimation and characterization of selected steroid derivatives of biomedical importance applying RP HPLC*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, **2017**, 134, 27-35. (Izdavač: Elsevier) (SCI: Chemistry, Analytical, 2015, 17/75, IF = 3,169) ISSN: 0731-7085

#### **Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (M34)**

**Milica Karadžić**, Lidija Jevrić, Sanja Podunavac-Kuzmanović, Strahinja Kovačević, Anamarija Mandić, Aleksandar Oklješa, Andrea Nikolić, Marija Sakač, Katarina Penov Gaši, *Non-linear assessment of chromatographic lipophilicity of selected steroid derivatives*, ICCEA 2017: 19<sup>th</sup> International Conference on Chemical Engineering and Applications, World Academy of Science, Engineering and Technology, International Science Index, Vol 4, No 3, 1859. Majami, SAD, 09 – 10. mart **2017**. EISSN: 2010-3778

**Milica Karadzic**, Lidija Jevric, Sanja Podunavac-Kuzmanovic, Strahinja Kovacevic, Sinisa Markov, Aleksandar Okljesa, Andrea Nikolic, Marija Sakač, Katarina Penov-Gasi, *Microbiological activity and molecular docking study of selected steroid derivatives of biomedical importance*, ICCEA 2017: 19<sup>th</sup> International Conference on Chemical Engineering and Applications, World Academy of Science, Engineering and Technology, International Science Index, Vol 4, No 3, 1860. Majami, SAD, 09 – 10. mart **2017**. EISSN: 2010-3778

**Milica Z. Karadzic**, Lidija R. Jevric, Sanja O. Podunavac-Kuzmanovic, Strahinja Z. Kovacevic, Anamarija I. Mandic, Katarina Penov-Gasi, Andrea R. Nikolic, Aleksandar M. Okljesa, *Chromatographic lipophilicity determination of newly synthesized steroid derivatives for further biological analysis*. 18<sup>th</sup> International Conference on Applied Chemistry and Chemical Engineering, World Academy of Science, Engineering and Technology, International Science Index, Vol 3, No 8, 2363. Kopenhagen, Danska, 15 – 16. avgust **2016**. EISSN: 2010-3778

**Milica Ž. Karadžić**, Lidija R. Jevrić, Sanja O. Podunavac-Kuzmanović, Strahinja Z. Kovačević, Anamarija I. Mandić, Katarina Penov-Gaši, Andrea R. Nikolić, Aleksandar M. Oklješa, *Evaluation of newly synthesized steroid derivatives using in silico molecular descriptors and novel chemometric techniques*. 18<sup>th</sup> International Conference on Applied Chemistry and Chemical Engineering, World Academy of Science, Engineering and Technology, International Science Index, Vol 3, No 8, 2364. Kopenhagen, Danska, 15 – 16. avgust **2016**. EISSN: 2010-3778

#### **VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА**

На основу спроведених истраживања, кандидат маг. инж. технол. Милица Карацић извела је следеће закључке:

Резултати хроматографске, микробиолошке и *in silico* анализе стероидних триазола и тетразола, толуенсулфонилхидразида, диона, нитрила и динитрила, који су приказани у овој дисертацији, воде ка следећим закључцима:

- Између ретенционих параметара ( $\log k$ ) испитиваних деривата и запреминског удела органског модификатора у мобилној фази установљена је добра линеарна корелација применом сва три испитана хроматографска система.
- Ретенциони параметри ( $\log k$ ) имају добру линеарну корелацију са *in silico* дескрипторима липофилности, што указује на то да се  $\log k$  може сматрати алтернативним параметром липофилности испитиваних стероидних једињења.
- Установљено је да постоји велика предност експерименталног одређивања липофилности применом софистицираних хроматографских метода над *in silico* дескрипторима липофилности за испитивана стероидна једињења.
- Класификационе хеометријске технике, анализа главних компоненти и хијерархијска кластер анализа, групишу испитивана једињења на основу њихове поларности односно липофилности.
- Линеарним QSRR моделовањем формиран су статистички валидни LR модели погодни за предвиђање вредности  $\log k$  параметра. Код свих LR модела најзначајнији утицај на ретенцију имају дескриптори липофилности.
- Формирани MLR оцењени су помоћу статистичких параметара као погодни за предвиђање вредности  $\log k$  параметра структурно сличних стероидних деривата. Код већине MLR модела најзначајнији утицај на ретенцију имају дескриптори липофилности, као и ADMET дескриптори, што, такође, указује на зависност ретенције испитиваних деривата од њихове липофилности.
- Генерализованом методом корелације парова уочено је да се дескриптори липофилности издвајају као сигурни дескриптори за превиђање вредности  $\log k$  параметра као алтернативног параметра липофилности код већине MLR модела.
- Нелинеарним QSRR моделовањем добијени су ANN модели који су због супериорнијих статистичких параметара у односу на линеарне моделе предложени за предвиђање вредности  $\log k$  параметра структурно сличних стероидних деривата.
- *In vitro* микробиолошка анализа извдојила је једињења **III.25** и **IV.29** која су испољила бактериостатски ефекат према *Staphylococcus aureus*. Издвојена једињења поседују епоксид, трочлани прстен са кисеоником у положају 4,5, те потрагу за новим стероидним дериватима са јаком антимикробном активношћу треба усмерити ка стероидним дериватима са епоксидном групом. Ова једињења представљају добру структурну основу за развој нових стероидних антибиотика.
- Докинг анализом идентификовано је једињења **I.2** са највећим потенцијалом као инхибитор хуманог цитохрома P450 CYP17A1. Окарактерисано је место везивања једињења **I.2** за 17 $\alpha$ -хидроксилазу (CYP17A1) у циљу даљих истраживања једињења **I.2** као потанцијалног лека за андроген-рецептор негативан канцер простате (AR-нег. PC-3).

Приказани резултати одговарају постављеним циљевима ове докторске дисертације и указују на то да су они потпуно испуњени.

#### **VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА**

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Кандидат Милица Карацић је на јасан и систематичан начин, у виду табела, слика и графикона, приказала резултате истраживања, који су у складу са циљевима наведеним у уводном делу докторске дисертације. Резултати су научно оправдани, подржани савременом научном литературом и практично применљиви.

Стога, Комисија **позитивно оцењује** начин приказа и тумачења резултата истраживања.

**IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме

Докторска дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

Докторска дисертација садржи све битне елементе.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

Истраживања сроведена у оквиру ове докторске дисертације значајно доприносе карактеризацији физичко-хемијских особина испитиваних стероидних триазола и тетразола, толуенсулфонилхидразида, диона, нитрила и динитрила, првенствено у погледу хроматографског понашања (хроматографске липофилности). Резултати од посебног значаја, који су представљени у овој докторској дисертацији, односе се на издвајање структурне основе за развој нових стероидних антибиотика, као и идентификација једињења са највећим потенцијалом као инхибитор хуманог цитохрома Р450 СYP17A1 и карактеризација његовог места везивања за 17 $\alpha$ -хидроксилазу. Ови резултати могу бити од великог значаја при предвиђању вредности log*k* параметра (параметра липофилности) структурно сличних биолошки активних стероидних деривата, као потенцијалних антибиотика и лекова за андроген-рецептор негативан канцер простате (AR-нег. РС-3). Анализом докторске дисертације кандидата Милице Карацић, Комисија је утврдила да дисертација садржи све елементе оригиналног научног рада. Резултати представљени у овој докторској дисертацији су до сада недоступни у научној литератури, стога она представља оригинални допринос науци.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања

Недостаци докторске дисертације нису уочени.

**X ПРЕДЛОГ:**

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:

Полазећи од позитивне оцене докторске дисертације кандидата магист. инж. технол. Милице Карацић, под називом „Хроматографска, микробиолошка и *in silico* анализа стероидних једињења од потенцијалног биомедицинског значаја“, Комисија предлаже да се докторска дисертација **ПРИХВАТИ**, а кандидату **ОДОБРИ ОДБРАНА**.

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ  
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

---

**Проф. др Синиша Марков**, редовни професор

Технолошки факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду

*Председник Комисије*

---

**Проф. др Лидија Јеврић**, ванредни професор

Технолошки факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду

*Ментор - Члан Комисије*

---

**Проф. др Сања Подунавац-Кузмановић**, редовни професор

Технолошки факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду

*Члан Комисије*

---

**Проф. др Радомир Малбаша**, редовни професор

Технолошки факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду

*Члан Комисије*

---

**Др Анамарија Мандић**, научни саветник

Научни институт за прехранбене технологије, Универзитет у Новом Саду

*Члан Комисије*