

## 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)

| I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ   |
|---|
| <p>1. Датум и орган који је именовео комисију</p> <p><b>24.04.2015. године, Наставно-научно веће Технолошког факултета, Универзитета у Новом Саду</b></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><b>Проф. др Слободан Гацурић</b>, ванредни професор, Аналитичка хемија, 28.08.2012, Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду, председник комисије</p> <p><b>Проф. др Сања Подунавац-Кузмановић</b>, редовни професор, Примењене и инжењерске хемије, 11.06.2009, Технолошки факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, ментор – члан комисије,</p> <p><b>Проф. др Радомир Малбаша</b>, редовни професор, Технолошко-инжењерске хемије, 20.11.2014, Технолошки факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, члан комисије,</p> <p><b>Проф. др Лидија Јеврић</b>, ванредни професор, Технолошко-инжењерске хемије, 20.11.2014, Технолошки факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, члан комисије.</p> |
| II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ   |
| <p>1. Име, име једног родитеља, презиме:</p> <p><b>Страхиња (Зоран) Ковачевић</b></p> <p>2. Датум рођења, општина, држава:</p> <p><b>20. јун 1988, Нови Сад, Србија</b></p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив</p> <p><b>Технолошки факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, Прехрамбено инжењерство, Мастер инжењер технологије</b></p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија</p> <p><b>22.10.2012. године, Прехрамбено инжењерство</b></p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране:</p>  |

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

--  
**III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

Хеометријско моделовање хроматографског понашања и биолошке активности серије андростанских деривата

**IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

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

Дисертација је обима 162 странице (од којих је 124 странице основног текста, 10 страница литературе, 10 страница прилога) А4 формата, и садржи 64 слике, 30 табела и 200 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 кратка биографија кандидата.

Кратак садржај дисертације:

1. Увод
2. Теоријски део са прегледом литературе
3. Експериментални део
4. Резултати и дискусија
5. Закључак (на српском и енглеском језику)
6. Литература
7. Прилог

## V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

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

У **Уводу** кандидат јасно наводи главне циљеве истраживања, као и образложење о потребама истраживања. Кандидат такође наводи значај остваривања постављених циљева. У уводу је укратко описан биолошки потенцијал стероидних једињења, са посебним освртом на антиканцерогену активност 17-пиколил и 17-пиколинилиден андростанских деривата. Наглашена је и примена хеометрије, као мултидисциплинарне научне области, и рачунарског моделовања молекула у предвиђању биолошких особина једињења.

У **Теоријском делу са прегледом литературе**, организованом у седам главних целина, кандидат наводи структурне карактеристике стероидних једињења, са освртом на структуру андростана, као једињења из чије структуре су управо изведени његови 17-пиколил и 17-пиколинилиден деривати. У овом делу докторске дисертације наведен је и преглед савремене литературе из области хроматографске анализе стероидних једињења, као и савремене хроматографске технике које се користе са циљем раздвајања стероида из узорака или у сврху одређивања њихове липофилности. Биолошка активност новосинтетисаних стероида представљена је табеларно, на врло концизан начин, указујући на то да су могућности примене новосинтетисаних стероидних једињења у фармакологији и медицини значајне и да стероиди представљају веома добру основу за QSAR испитивања. У овом поглављу укратко је описан и механизам настанка канцера простате, с обзиром на то да је при формирању QSAR модела као биолошка активност испитиване серије андростанских деривата као зависно променљива величина управо коришћена њихова антипролиферативна активност према канцеру простате (AR-neg. PC-3). Наведени су научни радови који су се до сада бавили 17-пиколил и 17-пиколинилиден андростанским дериватима са аспекта њихове синтезе и биолошке активности. Описане су основе рачунарског моделовања молекула, које представља основу рачунања молекулских дескриптора. У оквиру основа QSRR анализе објашњен је појам и значај хроматографске липофилности молекула и хроматографске методе њеног одређивања, као и преглед нове литературе која се бави применом QSRR анализе. Описане су и основе QSAR анализе, укључујући њену примену у предвиђању биолошке активности. У завршном подпоглављу овог дела докторске дисертације наведене су основне методе хеометријског приступа и домени њихове примене, укључујући и основне математичке и статистичке операције које се користе при хеометријској обради података.

**Експериментални део** се састоји из четири главне целине. Овде су наведене дводимензионалне структурне формуле испитиване серије 17-пиколил и 17-пиколинилиден андростанских деривата. Детаљно је описана инструментација и метода, помоћу које је испитано хроматографско понашање андростанских деривата. Дат је и списак свих коришћених хемикалија. У овом делу се наводе и квантитативне вредности антипролиферативне активности 17-пиколил и 17-пиколинилиден андростанских деривата са референцама из којих су те вредности преузете. На крају овог поглавља наведени су рачунарски програми помоћу којих је изведено молекулско моделовање и хеометријска обрада података.

У поглављу **Резултати и дискусија**, које је организовано у пет главних целина, кандидат на јасан начин објашњава резултате хроматографске анализе андростанских деривата. Приказани су резултати молекулског моделовања хидрофилно-липофилних површина, НОМО и LUMO орбитала и површина електростатичког потенцијала, укључујући и моделоване тродимензионалне структуре испитиваних једињења. У овом поглављу се наводе резултати класификационе хеометријске анализе, засноване на примени кластер анализе и анализе главних компонената на основу различитих група молекулских дескриптора. У наредном делу представљени су резултати QSRR анализе, подељене на линеарно и нелинеарно моделовање хроматографског понашања, и одабир оптималних (валидованих) QSRR модела. Након QSRR анализе, дати су резултати нелинеарног QSAR моделовања антиканцерогене активности и одабира оптималних (валидованих) QSAR модела. У оквиру QSRR и QSAR моделовања наведени су и резултати одабира адекватних молекулских дескриптора, на основу којих су формирани QSRR и QSAR модели. Сви представљени

резултати су адекватно анализирани и продискутовани, и недвосмислено указују на значај спроведеног истраживања.

У поглављу **Закључак**, концизно и конкретно су наведени главни закључци изведени на основу приказаних и дискутованих резултата истраживања. 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 синтезама структурно сличних андростанских деривата са појачаном антиканцерогеном активношћу према канцеру простате.

**Литература** обухвата укупно 200 литературних навода, који укључују у већем броју савремене научне радове страних и домаћих аутора, релевантне уџбенике, научне монографије и докторске дисертације.

У **Прилогу** докторске дисертације се налазе формуле за рачунање одређених математичких/статистичких величина, осам хроматограма и четири табеле са израчунатим 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)**

**Strahinja Z. Kovačević**, Sanja O. Podunavac-Kuzmanović, Lidija R. Jevrić, Evgenija A. Djurendić, Jovana J. Ajduković, *Non-linear assessment of anticancer activity of 17-picolyl and 17-picolinylidene androstane derivatives – Chemometric guidelines for further syntheses*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014, 62, 258–266. DOI: 10.1016/j.ejps.2014.05.031 (SCI: Pharmacology & Pharmacy, 2012, 73/261, IF = 2,987) ISSN: 0928-0987

##### **Саопштење са међународног скупа штампано у целини (M33)**

**S. Kovačević**, S. Podunavac-Kuzmanović, S. Gadžurić, E. Djurendić, J. Ajduković, L. Jevrić, *QSAR modelling of anticancer activity of 17-picolyl and 17-picolinylidene androstene derivatives*. 12<sup>th</sup> International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry – PHYSICAL CHEMISTRY 2014, Proceedings, 465–468. ISBN: 978-86-82475-30-9. Beograd, Srbija, 22–26. septembar 2014.

## VII ZAKЉUČCI OДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу спроведених истраживања, кандидат маг. инж. технол. Страхинја Ковачевић извео је следеће закључке:

Резултати хроматографске анализе, изведене помоћу RP-HPLC система, и хеометријске анализе дефинисаног ретенционог понашања (хроматографске липофилности) 17 $\alpha$ -пиколил и 17(E)-пиколинилиден андростанских деривата, представљени у овој докторској дисертацији, наводе на следеће закључке:

- Испитивани деривати андростана имају већу ретенцију у систему са мобилном фазом која садржи мањи удео метанола ( $\varphi = 0,70$ ). Применом ове мобилне фазе може се уочити значајна разлика у ретенционом понашању групе 17 $\alpha$ -пиколил андростанских деривата од групе 17(E)-пиколинилиден андростанских деривата, што је показано Валд-Волфовиц тестом. Према томе, капацитетни фактор ( $k$ ) се у том случају може сматрати дискриминационим фактором ове две групе једињења.
- Анализом утицаја супституената на ретенцију уочава се да замена 17 $\alpha$ -пиколил и 17 $\beta$ -хидрокси функционалних група 17(E)-пиколинилиден групом доводи до значајног повећања ретенције једињења у примењеном хроматографском систему. Већу ретенцију, а самим тим и већу хроматографску липофилност, има група 17(E)-пиколинилиден андростанских деривата.
- Рачунарским моделовањем хидрофилно-липофилних (HILI) површина, може се уочити да је код већине једињења липофилни карактер заступљенији у односу на хидрофилни, што говори у прилог умереној поларности ових једињења.
- На основу израчунатих дескриптора липофилности ( $\log P$ ,  $\log D$ ,  $\log S$ ) може се закључити да су анализирани деривати умерено до јако липофилни. Установљена је јака корелација између дескриптора липофилности и ретенционог параметра  $\log k$ , што представља потврду да се дати ретенциони параметар може сматрати алтернативним параметром липофилности обе групе испитиваних андростанских деривата.
- Кластер анализом и анализом главних компонената добијени су резултати који указују на то да се група 17 $\alpha$ -пиколил андростанских деривата разликује у одређеном степену од групе 17(E)-пиколинилиден андростанских деривата, поготово према дескрипторима липофилности. Међутим, ова разлика није драстична, те су ове две групе једињења посматране као целина приликом формирања QSRR и QSAR модела.
- Линеарно и нелинеарно QSRR моделовање резултовало је LR, PR, MLR, PCR, PLS и ANN моделима, од којих су ANN модели препоручени као најбољи за предвиђање  $\log k$  параметра структурно сличних андростанских деривата. Код већине QSRR модела најзначајнији утицај на ретенцију показали су дескриптори липофилности. Одабир најквалитетнијих QSRR модела изведен је на основу статистичких параметара и помоћу SRD анализе.

На основу резултата QSAR анализе цитотоксичности 17 $\alpha$ -пиколил и 17(E)-пиколинилиден андростанских деривата према ћелијској линији канцера простате (AR-neg. PC-3) могу се извести следећи закључци:

- Адекватним одабиром дескриптора издвојена је подгрупа од три ADMET дескриптора (SP, MDCK и S+SF). Ови дескриптори су у блиској вези са липофилношћу супстанце и осликавају њену могућност достизања места деловања у организму.
- Нелинеарним моделовањем помоћу вештачких неуронских мрежа добијени су ANN модели који омогућавају предвиђање цитотоксичности анализираних 17 $\alpha$ -пиколил и 17(E)-пиколинилиден

андростанских деривата према ћелијама канцера простате помоћу одабраних ADMET дескриптора.

- Применом представљених ANN модела (MLP 3-4-1, MLP 3-15-1 и MLP 3-71-1) потрага за новим 17 $\alpha$ -пиколил и 17(E)-пиколинилиден андростанским дериватима са јаком антипролиферативном активношћу према AR-neg. PC-3 ћелијској линији може бити олакшана.

- Разматрањем статистичких параметара и резултата SRD анализе ANN-QSAR модела, модел MLP 3-4-1 се може препоручити као оптимално решење за предвиђање цитотоксичне активности 17 $\alpha$ -пиколил и 17(E)-пиколинилиден андростанских деривата према AR-neg. PC-3 ћелијској линији. Одабир овог модела као оптималног заправо представља компромис између различитих критеријума одабира модела.

- Формирани ANN-QSAR модели могу послужити као смернице за синтезу нових 17 $\alpha$ -пиколил и 17(E)-пиколинилиден андростанских деривата са јаком антиканцерогеном активношћу према ћелијама канцера простате.

Приказани резултати указују на то да су циљеви ове докторске дисертације, представљени у уводу, у потпуности испуњени.

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

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

Кандидат Страхинја Ковачевић је на јасан и систематичан начин, у виду табела, слика и графикона, приказао 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 описана у овој докторској дисертацији значајно доприносе карактеризацији физичко-хемијских особина 17-пиколил и 17(E)-пиколинилиден андростанских деривата са аспекта хроматографског понашања (хроматографске липофилности). Резултати од посебног значаја, који су представљени у овој докторској дисертацији, односе се на формиране и валидоване нелинеарне моделе засноване на вештачким неуронским мрежама, а који су намењени предвиђању антиканцерогене активности испитиване серије андростанских деривата. Ови резултати могу бити од посебног значаја при синтезама нових биолошки активних андростанских деривата са повећаном антиканцерогеном активношћу, служећи као смернице при даљим синтезама. Анализом докторске дисертације кандидата Страхинје Ковачевића, Комисија је закључила да дисертација садржи све елементе оригиналног научног рада. У овој докторској дисертацији представљени резултати 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 маг. инж. технол. Страхине Ковачевића, под називом „Хеометријско моделовање хроматографског понашања и биолошке активности серије андростанских деривата“, Комисија са задовољством предлаже да се докторска дисертација **ПРИХВАТИ**, а кандидату **ОДОБРИ ОДБРАНА**.

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ  
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

\_\_\_\_\_  
**Проф. др Слободан Гаурић**, ванредни професор

Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду

*Председник Комисије*

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

Технолошки факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду

*Ментор – Члан Комисије*

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

Технолошки факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду

*Члан Комисије*

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

Технолошки факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду

*Члан Комисије*

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.