

ИЗВЕШТАЈ О НАУЧНОЈ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног
родитеља и име
Датум и место рођења

Филиповић Иван Соња
14.10.1986. године, Крушевац, Србија

Основне студије

Универзитет
Факултет
Студијски програм
Звање
Година уписа
Година завршетка
Просечна оцена

Универзитет у Београду
Фармацеутски факултет
Дипломирани фармацеут
Дипломирани фармацеут
школска 2005/2006.
2013.
8,0

ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ - НИШ

Примљено: 04.7.2016.			
Орг. јед.	Број	Прилог	Вредност
01	2534		

Магистер студије, магистарске студије

Универзитет
Факултет
Студијски програм
Звање
Година уписа
Година завршетка
Просечна оцена
Научна област
Наслов завршног рада

/
/
/
/
/
/
/
/
/

Докторске студије

Универзитет
Факултет
Студијски програм
Година уписа
Остварен број ЕСПБ бодова
Просечна оцена

Универзитет у Нишу
Природно-математички факултет
Хемија
2013.
150
10,00

ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА

Р. бр.	Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице	Категорија
1	<p>N. S. Radulović, S. I. Filipović, D. B. Zlatković, M. R. Đorđević, N. M. Stojanović, P. J. Randjelović, K. V. Mitić, T. M. Jevtović-Stoimenov, V. N. Randelović, Immunomodulatory pinguisane-type sesquiterpenes from the liverwort <i>Porella cordaeana</i> (Porellaceae): the "new old" furanopinguisanol and its oxidation product exert mutually different effects on rat splenocytes, <i>RSC Advances</i>, 2016, 6, 41847-41860.</p> <p>Из етарског уља јетрењаче <i>Porella cordaeana</i> (Porellaceae), изолована су, а потом детаљно структурно и спектрално окарактерисана помоћу нуклеарне магнетне спектроскопије угљеника и водоника (¹H- и ¹³C-NMR, једно- и дводимензионална), инфрацрвене спектроскопије (IR), ултраљубичасте спектроскопије (UV), и масене спектрометрије (MS)), два нова природна производа, сесквитерпена ретког пингвизанског скелета, који су названи α-фуранопингвизанол и фуранопингвизанон. Испитивано је дејство ових једињења на вијабилност спленоцита пацова у три теста (МТТ-3-(4,5-диметилтијазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолијум-броид, NR-неутрално црвено, ТВ-трипан плаво тестови). Такође, на истим ћелијама, испитана је потенцијална</p>	M21

генотоксичност у комета тесту (*Alkaline comet assay*), одређен је садржај ДНК, РНК и протеина у третираним ћелијама, као и разматран метаболизам и дистрибуција ових једињења између ћелија и медијума. На основу поменутих тестова, закључено је да ова једињења могу да поседују имуномодулаторно дејство.

Рад припада научној области докторске дисертације ДА НЕ ДЕЛИМИЧНО

- 2 D. M. Djordjević, A. R. Radivojević, M. A. Pavlović, M. G. Djordjević, M. N. Stanković, I. M. Filipović, S. I. Filipović, Preliminary geochemical investigation of karst barré from eastern Serbia, case study Sokobanja basin, *Bulgarian Chemical Communications*, 2014, 46, 771-776. Karst barré (зелени крас) је хидрогеолошки феномен који представља крашки терен ограничен стенама слабе пропусности које отежавају отицање подземних вода из ове области. Сокобањски басен је једно од првих места на којима је откривена оваква врста крша на Балканском полуострву. Ова студија представља прву, прелиминарну геохемијску анализу крашких узорака са овог локалитета. Атомском апсорпционом спектрофотометријом је утврђено да су узорци са овог локалитета састављени доминантно од CaCO_3 и да садрже мање количине $\text{MgCO}_3/\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$.

M23

Рад припада научној области докторске дисертације ДА НЕ ДЕЛИМИЧНО

НАПОМЕНА: уколико је кандидат објавио више од 5 радова, додати нове редове у овај део документа

ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА КАНДИДАТА ЗА ПОДНОШЕЊЕ ЗАХТЕВА ЗА ОДОБРАВАЊЕ ТЕМЕ

Кандидат испуњава услове предвиђене Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета да поднесе захтев за одобравање теме докторске дисертације ДА НЕ

Кандидат је остварио потребан број бодова (150) и има објављене рецензиране научне радове у часописима категорије М20

ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА МЕНТОРА

Име и презиме, звање Нико Радуловић, редовни професор

Ужа научна област за коју је изабран у звање Органска хемија и биохемија

Датум избора 22.05.2016.

Установа у којој је запослен Природно-математички факултет

Е-пошта nikoradulovic@yahoo.com

Најзначајнији радови ментора из научне области којој припада тема докторске дисертације

Р. бр.	Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице	Категорија
1	N. S. Radulović, A. B. Miltojević, M. B. Stojković, P. D. Blagojević, New volatile sulfur-containing compounds from wild garlic (<i>Allium ursinum</i> L., Liliaceae), <i>Food Research International</i> , 2015, 78, 1-10.	M21
2	M. S. Genčić, N. S. Radulović, Lanthanide-induced shift reagents enable the structural elucidation of natural products in inseparable complex mixtures - the case of elemenal from <i>Inula helenium</i> L. (Asteraceae), <i>RSC Advances</i> , 2015, 5(89), 72670-72682.	M21
3	N. S. Radulović, P. J. Randjelović, N. M. Stojanović, I. R. Ilić, A. B. Miltojević, M. B. Stojković, M. Ilić, Effect of two esters of <i>N</i> -methylantranilic acid from Rutaceae species on impaired kidney morphology and function in rats caused by CCl_4 , <i>Life Sciences</i> , 2015, 135, 110-117.	M22
4	N. S. Radulović, M. Z. Mladenović, P. J. Randjelović, N. M. Stojanović, M. S. Dekić, P. D. Blagojević, Toxic essential oils. Part IV: The essential oil of <i>Achillea falcata</i> L. as a source of biologically/pharmacologically active <i>trans</i> -sabinyl esters, <i>Food and Chemical Toxicology</i> , 2015, 80, 114-129.	M21
5	N. S. Radulović, P. J. Randjelović, N. M. Stojanović, N. D. Cakić, G. A. Bogdanović, A. V. Živanović, Aboriginal bush foods: A major phloroglucinol from Crimson Bottlebrush flowers (<i>Callistemon citrinus</i> , Myrtaceae) displays strong antinociceptive and anti-inflammatory activity, <i>Food Research International</i> , 2015, 77(2), 280-289.	M21

Ментор испуњава услове предвиђене Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета ДА НЕ

Ментор је ангажован као наставник у извођењу наставе на Студијском програму – Докторске студије – хемија и објавио је више од 150 научних радова у часописима категорије М20 из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације.

ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ТЕМЕ

Предлог наслова теме докторске дисертације Секундарни метаболити одабраних врста јетрењача родова *Porella* L. (Porellaceae) и *Conocephalum* Hill. (Conocephalaceae)

Научно поље Природно-математичке науке

Научна област Хемија

Ужа научна област	Органска хемија и биохемија
Научна дисциплина	Органска и медицинска хемија, биохемија

1. Предмет научног истраживања

До сада је из јетрењача (раздео Marchantiophyta) изоловано око 700 терпеноида и 220 ароматичних једињења (без флавоноида). Од тога, многа су представљала нова једињења, са новим угљоводоничним скелетом (нађено је више стотина нових једињења, са преко 40 нових скелета). Биолошка активност која је приписана јетрењачама је последица присуства најчешће липофилних сескви- и дитерепена, фенолних једињења и ацетогенина у њиховим уљним ћелијама. Карактеристично је да су састојци јетрењача, најчешће сесквитерпени, енантиомерни у односу на исте које биосинтетишу више биљке. За многа једињења пореклом из јетрењача је утврђено да поседују широк спектар биолошких активности, нпр: цитотоксичност, генотоксичност, антимикуробна и антифунгална активност, инхибиција продукције азот(II)-оксида итд.

Ова докторска дисертација бавиће се изоловањем, структурном и спектралном карактеризацијом, као и потенцијалном биолошком активношћу секундарних метаболита одабраних врста јетрењача родова *Porella* L. (Porellaceae) и *Conocephalum* Hill. (Conocephalaceae) (раздео Marchantiophyta). Конкретно, предмет истраживања били би секундарни метаболити следећих врста рода *Porella* L. (фамилија Porellaceae, класа Jungermanniopsida):

1. *Porella cordaeana* (Huebener) Moore (синоними *Porella cordeana* (Huebener) Moore, *Jungermannia cordaeana* Huebener), до сада је фитохемијски била истраживана свега неколико пута (Toyota et al. 1989; Harrigan et al. 1993; Tosun et al. 2013; Bukvicki et al. 2012). Постоји само једна студија која се бавила популацијама ове јетрењаче са Балканског полуострва (Bukvicki et al. 2012). У овим студијама утврђено је присуство сесквитерпена пингвизанског скелета, који је до сада пронађен само у јетрењачама, као и других ретких сесквитерпенских скелета (лепидозански, дримански, моноциклофарнезански и африкански) (Asakawa et al. 2013). Такође, показано је да диетил-етарски екстракт ове јетрењаче из Турске поседује антиинфламаторно и антиноцицептивно дејство (Tosun et al. 2013), које је приписано присуству пингвизанских сесквитерпена. Планирано је да се детаљно фитохемијски испита састав етарског уља и диетил-етарског екстракта *P. cordaeana* са Суве планине.
2. *Porella platyphylla* L. Pfeiff. је још један представник овог рода без опорог укуса (одсуство дриманског сесквитерпена полигодиала), а за који је карактеристична биосинтеза сесквитерпена ретког пингвизанског скелета (Buchanan et al. 1996; Nagashima et al. 1996). У претходним истраживањима је показано да екстракти ове биљне врсте делују антимикуробно на Грампозитивне бактерије (Asakawa et al. 1979), а испитивана је и анти-инфламаторна и антиноцицептивна активност (Tosun et al. 2013). Биљни материјал са станишта на Балканском полуострву фитохемијски није до сада испитиван. Планирана је детаљна анализа састава етарског уља ове врсте са два локалитета: локалитет Велики Купци, околина Крушевца, и планина Маљевица, Бугарска.

Такође, предмет истраживања би била и једна врста рода *Conocephalum* Hill. (фамилија Conocephalaceae, класа Marchantiopsida):

Conocephalum conicum (L.) Dumort. (Conocephalaceae), талоидна јетрењача, која представља комплекс шест криптичних врста (A, C, F, J, L, S) - врсте се јасно генетички разликују, али се у морфолошком смислу или мало, или уопште не разликују (Ludwiczuk и Asakawa, 2014). У досадашњим истраживањима (Toyota et al. 1997; Melchung et al. 1999a; Melchung et al. 1999b; Ludwiczuk et al. 2013; Suiре et al. 1977), показано је да су сесквитерпени, укључујући и коноцефаленол (ретки бразилански скелет) и лепидозен (ретки лепидозански скелет), монотерпени и ароматична једињења најчешћи секундарни метаболити ове врсте. Утврђено је да су ова једињења одлични хемотаксономски маркери, нпр. бразила-5,10-диен, дехидратациони производ доминантног коноцефаленола, је карактеристичан за европску криптичну врсту L (Ludwiczuk et al. 2013). Како, до сада, популације ове биљне врсте које расту на Балканском полуострву нису испитиване, предмет ове дисертације би био и детаљна анализа етарских уља и екстракта са више локација у Србији: Власинско језеро, Јелашничка клисура и Велики Купци. Такође, поред анализе етарског уља биће одређивано присуство и количина других секундарних метаболита у етарском екстракту. Ако се након хроматографског раздвајања овог екстракта или етарског уља изолују чисти састојци, они ће бити структурно и спектрално окарактерисани, као и тестирана њихова потенцијална биолошка активност. Извршиће се упоређење хемијског састава ове врсте са различитих локалитета у циљу утврђивања постојања потенцијалних хемотипова.

2. Усклађеност проблематике са коришћеном литературом

У предлогу теме докторске дисертације, као и у до сада спроведеним истраживањима у оквиру те теме, коришћена је одговарајућа литература која се бави сродном проблематиком. Проблеми којима ће се кандидат бавити проистекли су из проблема који су разматрани у коришћеној литератури и сви досадашњи објављени резултати су оригинални.

3. Циљеви научног истраживања

Циљ истраживања је изоловање и карактеризација секундарних метаболита присутних у одабраним врстама јетрењача, као и проналажење нових потенцијално биолошки активних једињења. Постављени циљеви су:

1. Екстракција органским растварачима и изоловање етарских уља јетрењача *Porella cordaeana*, *Porella platyphylla* и *Conocephalum conicum*. Биљни материјал ће бити сакупљен са различитих локација на Балканском полуострву;
2. Детаљна анализа уља и екстракта помоћу гасне хроматографије са масеном детекцијом (GC-MS) и препаративно хроматографско раздвајање састојака на колони силика-гела;
3. Одређивање структуре одабраних секундарних метаболита помоћу комбинације већег броја спектралних метода;
4. Тестирање биолошке активности изолованих чистих једињења. Конкретни тестови би били изабрани на основу утврђене структуре једињења, односно на основу литературних података о сличним једињењима. Како је до сада за екстракте ових јетрењача утврђена антиинфламаторна активност, потенцијално би било испитано дејство састојака ових јетрењача на ћелије имуног система (спленоците глодара).
5. На основу добијених, као и претходно објављених резултата, биле би разматране (био)хемијске карактеристике врсте или других таксономских категорија.

4. Очекивани резултати, научна заснованост и допринос истраживања

Очекује се изоловање нових биолошки активних секундарних метаболита из етарских уља и екстракта одабраних врста јетрењача *Porella cordaeana* (Huebener) Moore, *Porella platyphylla* L. Pfeiff. и *Conocephalum conicum* (L.) Dumort. са локалитета на Балканском полуострву. Конкретно, очекује се детекција и/или хроматографско изоловање сесквитерпена пингвизанског скелета из врста рода *Porella*, односно бразиланског и лепидозанског скелета из *C. conicum*. Потенцијално ова једињења би могла да буду нова и за хемију уопште. За одабране чисте састојке, биће испитана биолошка активност. Значај секундарних метаболита ових јетрењача био би утврђен и кроз њихову примену у хемотаксономији.

5. Примењене научне методе

1. Добијање етарских уља – хидродестилација по *Clevenger*-у као и екстракција органским растварачима;
2. Анализа етарских уља – гасна хроматографија (GC) и гасна хроматографија са масеном детекцијом (GC-MS);
3. Изоловање, раздвајање и пречишћавање – колонска хроматографија, „dry-flash“ хроматографија и течна хроматографија под средњим притисцима (MPLC);
4. Спектрална и структурна карактеризација – нуклеарна магнетна спектроскопија угљеника и водоника (^1H - и ^{13}C -NMR, једно- и дводимензионална), инфрацрвена спектроскопија (IR), ултраљубичаста-видљива спектроскопија (UV-Vis), масена спектрометрија (MS);
5. Одређивање цитотоксичности на спленоците пацова или мишева (МТТ- 3-(4,5-диметилтијазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолијум-бромид, NR-неутрално црвено, ТВ-трипан плаво тестови), процена генотоксичног дејства на основу Комета теста (*Alkaline comet assay*), одређивање садржаја ДНК, РНК и протеина у третираним ћелијама спленоцита, утврђивање метаболизма и дистрибуције одабраних метаболита између ћелија и медијума;
6. Добијени резултати биће статистички анализирани једнофакторском анализом варијансе (ANOVA) праћеном *Tukey's post hoc* тестом за вишеструка поређења.

Предложена тема се
прихвата неизмењена

ДА

НЕ

Конечан наслов теме
докторске дисертације

Секундарни метаболити одабраних врста јетрењача родова *Porella* L. (Porellaceae) и *Conocephalum* Hill. (Conocephalaceae)

ЗАКЉУЧАК

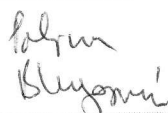
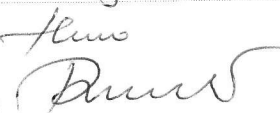


На основу документације коју је кандидат приложио приликом пријаве предлога теме докторске дисертације, Комисија сматра да кандидат Соња И. Филиповић испуњава све услове прописане законом о високом образовању и Статутом Природно-математичког факултета у Нишу за одобравање рада на предложеној теми докторске дисертације.

Комисија упућује предлог Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Нишу да одобри израду докторске дисертације под следећим називом „Секундарни метаболити одабраних врста јетрењача родова *Porella* L. (Porellaceae) и *Conocephalum* Hill.“, кандидату Соњи И. Филиповић, студенту Докторских академских студија, под менторством др Ника Радуловића, ред. проф. Природно-математичког факултета у Нишу.

ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Број одлуке ННВ о именовану Комисије 8/17-01-006/16-016

Датум именовања Комисије 04.07.2016.

Р. бр.	Име и презиме, звање		Потпис
1.	др Полина Благојевић, ванредни професор	председник	
	Органска хемија и биохемија (Научна област)	Природно-математички факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
2.	др Нико Радуловић, редовни професор	ментор, члан	
	Органска хемија и биохемија (Научна област)	Природно-математички факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
3.	др Владимир Ранђеловић, редовни професор	члан	
	Биологија (Научна област)	Природно-математички факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
4.	др Милан Декић, доцент	члан	
	Хемија (Научна област)	Државни универзитет у Новом Пазару (Установа у којој је запослен)	

Место и датум:

У Нишу и Новом Пазару, 04.07.2016.