

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног
родитеља и име
Датум и место рођења

Филиповић Иван Соња
14.10.1986. Крушевац

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

УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ У НИШУ

Примљено: 16.4.2025.

Орг. јед.	Број	Прилог	Вредност
01	613		

Мастер 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 у Нишу
Докторске академске студије - Хемија
2013.
150
10,00

НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске дисертације
Наслов теме докторске дисертације на енглеском језику
Име и презиме ментора, звање
Број и датум добијања сагласности за тему докторске дисертације

Секундарни метаболити одабраних врста јетрењача родова *Porella* L. (Porellaceae) и *Conoccephalum* Hill. (Conoccephalaceae)
Secondary metabolites of selected liverworts from the genera *Porella* L. (Porellaceae) and *Conoccephalum* Hill. (Conoccephalaceae)
Нико Радуловић, редовни професор
13. јул 2016.

ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна
Број поглавља
Број слика (шема, графикона)
Број табела
Број прилога

416
10
85
23
59

**ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА
који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације**

P. бр.	Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице	Категорија
1.	Radulović, N. S., Filipović, S. I., Zlatković, D. B., Đorđević, M. R., Stojanović, N. M., Randjelović, P. J., Mitić, K. V., Jevtović-Stoimenov, T. M., & Randelović, V. N. (2016). 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>, 6(48), 41847-41860. Из етарског уља јетрењаче <i>Porella cordaeana</i> (Porellaceae), изолована су два нова природна сесквитерпена ретког пингвизанског скелета, названа α-фуранопингвизанол и фуранопингвизанон. Њихова структура је одређена на основу NMR (¹H- и ¹³C-NMR, једно- и дводимензионална), IR, UV и MS спектралне анализе. Испитано је њихово дејство на вијабилност спленоцита пацова у MTT, NR и ТВ тестовима. Поред тога, процењена је њихова генотоксичност у Комета тесту (<i>Alkaline comet assay</i>), одређен садржај ДНК, РНК и протеина у третираним ћелијама, као и метаболизам и дистрибуција једињења између ћелија и медијума. На основу добијених резултата, закључено је да ова једињења могу испољавати имуномодулаторно дејство.	M21
2.	Radulović, N. S., Filipović, S. I., Nešić, M. S., Stojanović, N. M., Mitić, K. V., Mladenović, M. Z., & Randelović, V. N. (2020). Immunomodulatory Constituents of <i>Conocephalum conicum</i> (Snake Liverwort) and the Relationship of Isolepidozenes to Germacrane and Humulanes. <i>Journal of Natural Products</i>, 83(12), 3554-3563. Одређена је структура три нова сесквитерпеноида из јетрењаче <i>Conocephalum conicum</i> изведена комбинацијом NMR експеримената, ¹H-NMR симулације и додатних аналитичких метода. Ревидирана је структура бикиклогермакрен-14-ала у изолепидозен-14-ал. Биосинтетска разматрања указују да <i>rel</i>-(1(10)Z,4S,5E,7R)-гермакра-1(10),5-диен-11,14-диол и <i>rel</i>-(1(10)Z,4S,5E,7R)-хумула-1(10),5-диен-7,14-диол настају хидратацијом (1Z,4E)-лепидоза-1(10),4-диен-14-ола преко заједничког циклопропилметил-катјона. Мултиваријантна статистичка анализа састава екстракта <i>C. conicum</i> омогућила је детаљнију процену (био)хемијских односа међу састојцима. Имуномодулаторни ефекти једињења су испитивани <i>in vitro</i> на спленоцитима пацова. Док су испитивана једињења испољила различите нивое цитотоксичности према нестимулисаним ћелијама, изолепидозен-14-ол и <i>rel</i>-(1(10)Z,4S,5E,7R)-гермакра-1(10),5-диен-11,14-диол су показали имуносупресивно дејство на спленоците стимулисане конканавалином А, без цитотоксичности, у истим концентрацијама.	M21a
3.	Filipović, S. I., Stojanović, N. M., Mitić, K. V., Randelović, P. J., & Radulović, N. S. (2022). Revisiting the Effect of 3 Sesquiterpenoids from <i>Conocephalum conicum</i> (Snake Liverwort) on Rat Spleen Lymphocyte Viability and Membrane Functioning. <i>Natural Product Communications</i>, 17(8), 1-7. У овом раду испитан је утицај ниских концентрација (1Z,4E)-лепидоза-1(10),4-диен-14-ола, <i>rel</i>-(1(10)Z,4S,5E,7R)-гермакра-1(10),5-диен-11,14-диола и <i>rel</i>-(1(10)Z,4S,5E,7R)-хумула-1(10),5-диен-7,14-диола (10⁻⁸-10⁻⁶ M) на вијабилност спленоцита пацова, пропустљивост мембране и активност лактат-дехидрогеназе (LDH). Резултати су показали да једињења нису утицала на метаболизам MTT, али су променили пропустљивост мембране и повећали удео некрозе као вида ћелијске смрти. Два сесквитерпеноида су смањила интензитет LDH-бојења, што указује на могуће цурење или инхибицију LDH, а тиме и на потенцијално антипролиферативно деловање.	M23
4.	Filipović, S. I., Bijelić, A. B., Bogdanović, A. I., & Radulović, N. (2022). Pinguisane-type sesquiterpenoids, unique secondary metabolites of liverworts: A review. <i>Facta Universitatis, Series: Physics, Chemistry and Technology</i>, 20(1), 1-40. Овај рад пружа преглед актуелних сазнања о сесквитерпеноидима пингвизанског типа, специфичним секундарним метаболитима јетрењача. Обрађени су кључни (фито)хемијски аспекти, укључујући методе изоловања, структурну карактеризацију, биосинтетска разматрања, као и биолошка и фармаколошка својства. Представљено је 76 једињења, од којих су већина природни метаболити, а четири су артефакти процеса изоловања. Ови сесквитерпеноиди имају значајан хемотаксономски потенцијал и могу бити корисни у разликовању таксономских категорија јетрењача. Њихова расподела и структурна варијабилност доприносе разумевању хемијских и еволутивних односа унутар раздела Marchantiophyta.	M52

ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ОДБРАНУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета.

ДА

НЕ

Кандидат је положио све испите на Докторским академским студијама - Хемија и има објављене научне радове из области и теме докторске дисертације у часописима категорије M21a (1 рад), M21 (1 рад), M23 (1 рад), као и рад из категорије M52, при чему је остварен индекс научне компетентности већи од 6 (шест) поена према критеријумима ресорног Министарства. Првопотписани је аутор два од горе наведених радова међу којима је и научни рад објављен у часопису чији је издавач Универзитет у Нишу.

ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације

Докторска дисертација у целини одговара Упутству за обликовање, објављивање и достављање докторских дисертација Универзитета у Нишу.

У поглављу *Увод и циљеви рада* истакнута је јединственост раздела јетрењача, уз осврт на еволуцију њиховог метаболичког профила. Дефинисани су циљеви докторске дисертације који се односе на анализу профила секундарних метаболита одабраних врста јетрењача (*Porella platyphylla* (L.) Pfeiff., *P. cordaeana* (Huebener) Moore и *Conocephalum conicum* (L.) Dum.) са различитих локалитета Балканског полуострва.

Општи део садржи свеобухватан преглед савремених фитохемијских истраживања раздела Marchantiophyta, са нагласком на класификацију, хемијску разноврсност и биолошки/фармаколошки значај јетрењача, посебно пингвизанских сесквитерпена, у ширем научном контексту.

У поглављу *Експериментални део* детаљно је представљена методологија коришћена током истраживања у оквиру докторске дисертације и то: узорковање биљног материјала, изоловање секундарних метаболита (хидродестилација по Clevenger-у, екстракција, GC и GC-MS анализа), хроматографија (колонска, „dry-flash“ и MPLC), спектралне и структурне карактеризације (једно- и дводимензионална ^1H - и ^{13}C -NMR, инфрацрвена спектроскопија (IR), ултраљубичаста-видљива спектроскопија (UV-Vis) и масена спектрометрија (MS)), синтезе секундарних метаболита, као и тестирање токсиколошке/фармаколошке активности одабраних једињења (MTT, NR, TB тестови, процена генотоксичности методом Комета теста (*Alkaline comet assay*), одређивање садржаја ДНК, РНК и протеина у третираним ћелијама спленоцита). Такође, наведене су коришћене хемикалије, уз објашњење метода молекулског моделовања и статистичке анализе: ANOVA праћена Tukey's post hoc тестом за вишеструка поређења, метода анализе главних компонената (PCA) и агломеративна хијерархијска кластер анализа (АНС).

Поглавље *Резултати и дискусија* обухвата резултате истраживања представљене кроз табеле и слике, уз критичку интерпретацију. Анализом етарског уља *P. cordaeana*, након MPLC раздвајања и детаљне NMR анализе, идентификовано је ново једињење, α -фуранопингвизанол. Структура другог новоидентификованог једињења, фуранопингвизанона, потврђена је након оксидације помоћу реагенса PCC и детаљне анализе коришћењем 1D- и 2D-NMR техника. Резултати истраживања имуномодулаторне активности α -фуранопингвизанола и фуранопингвизанона значајно варирају: α -фуранопингвизанол показује имуномодулаторни потенцијал стимулсањем ћелијске деобе при вишим концентрацијама, док ниже концентрације указују на цитотоксични ефекат; фуранопингвизанон делује првенствено цитотоксично, са доминантним апоптотичким механизмом деловања. Све наведено указује на њихову потенцијалну примену у имуномодулацији и истраживању ћелијске биологије. Даље, GC-MS анализа узорака *P. platyphylla* из Србије и Бугарске показала је доминацију пингвизанских сесквитерпена. Присуство α -фуранопингвизанола, раније идентификованог у *P. cordaeana*, потврђено је у оба узорка, што указује на блискост ових сестринских клада. Анализа хемијског састава *C. conicum* указала је на три нова сесквитерпенска једињења: изолепидозен-14-ол, *rel*-(1(10)Z,4S,5E,7R)-гермакра-1(10),5-диен-11,14-диол и *rel*-(1(10)Z,4S,5E,7R)-хумула-1(10),5-диен-7,14-диол. Такође, утврђено је да се у случају једињења, претходно означеног као бициклогермакрен-14-ал, заправо ради о изолепидозен-14-алу, при чему је ова исправка идентитета потврђена реакцијом оксидације одговарајућег алкохола. Користећи технику *dry flash* хроматографије, изолован је чист коноцефаленол, а његови NMR спектри (снимљени у CDCl_3) први пут су у целости интерпретирани на основу 1D и 2D NMR експеримената, уз потпуну спинску симулацију ^1H -NMR спектра. Статистичком анализом (PCA, АНС) показана је повезаност изолепидозенских деривата са хумуланима и гермакранима, што указује на нови биосинтетички пут, паралелан са већ прихваћеним. Анализом биолошке/фармаколошке активности нови метаболити показали су различите ефекте на лимфоците: изолепидозен-14-ол и *rel*-(1(10)Z,4S,5E,7R)-гермакра-1(10),5-диен-11,14-диол

делују као имуномодулатори, док *rel*-(1(10)*Z*,4*S*,5*E*,7*R*)-хумула-1(10),5-диен-7,14-диол има цитотоксични ефекат.

У Изводу тезе сумиране су најважније констатације које се односе на: хемијски састав анализираних врста, идентификацију нових природних производа, биосинтетичке механизме и фармаколошки потенцијал секундарних метаболита јетрењача, што отвара нове правце истраживања како у биомедицини тако и у синтези једињења од интереса.

ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ниво остваривања постављених циљева из пријаве докторске дисертације

У оквиру докторске дисертације, кроз карактеризацију секундарних метаболита присутних у одабраним врстама јетрењача и идентификацију нових биолошки/фармаколошки активних једињења, остварени су следећи постављени циљеви:

1. Екстракција органским растварачима и изоловање етарских уља јетрењача *P. cordaeana*, *P. platyphylla* и *C. conicum*, при чему је биљни материјал сакупљен са различитих локалитета Балканског полуострва;
2. Детаљна хемијска анализа уља и екстракта помоћу гасне хроматографије са масеном детекцијом (GC-MS), као и препаративно хроматографско раздвајање састојака на колони силика-гела;
3. Одређивање структуре одабраних секундарних метаболита помоћу комбинације већег броја спектралних метода;
4. Тестирање биолошке/фармаколошке активности изолованих чистих једињења, при чему су конкретни тестови одабрани на основу њихове структуре и литературних података о сличним једињењима. С обзиром на раније утврђену антиинфламаторну активност екстракта ових јетрењача, испитано је дејство њихових састојака на ћелије имуног система (спленоците глодара);
5. На основу добијених, као и претходно објављених резултата, разматране су (био)хемијске карактеристике анализираних врста.

Континуираним праћењем спроведених експеримената, као и анализом докторске дисертације и публикованих радова који садрже резултате истраживања, Комисија констатује да је кандидат успешно остварио све задате циљеве докторске дисертације.

Вредновање значаја и научног доприноса резултата дисертације

На основу остварених резултата, дисертација пружа важне научне податке релевантне за хемијску систематику, биосинтетичке механизме, хемотаксономију и фармаколошки потенцијал јетрењача (Marchantiophyta). Истраживање је обухватило детаљну анализу хемијског састава етарских уља и екстракта одабраних врста јетрењача са Балканског полуострва, при чему су, коришћењем савремених аналитичких техника, укључујући GC-MS, препаративну хроматографију и вишедимензионалну NMR спектрометрију, идентификовани нови природни производи. Ово истраживање представља иновативан методолошки приступ у анализи природних производа. Комбинација вишедимензионалне NMR спектроскопије, молекулског моделовања и напредних статистичких метода (PCA и АНС) омогућила је дубље разумевање повезаности и дистрибуције секундарних метаболита. Спектроскопске и хемијске анализе омогућиле су предлог нових биосинтетских путева, што је важно за разумевање хемотаксономије и еволуције јетрењача. Резултати дисертације такође пружају податке о хемијској разноврсности и географској варијабилности метаболита код анализираних врста, указујући на постојање различитих биосинтетских образаца унутар родова. Ово може понудити нови увид у адаптивне механизме који су примењиви и на друге врста. Са биолошког и фармаколошког аспекта, резултати указују на имуномодулаторне и цитотоксичне ефекте нових природних производа, постављајући основу за будућа истраживања која се односе на потенцијалне терапијске примене – модел једињења за даља испитивања антипролиферативних својстава.

Оцена самосталности научног рада кандидата

Током израде докторске дисертације, кандидат је, након стицања релевантног знања, показао висок степен самосталности у планирању и спровођењу експерименталних и теоријских истраживања, као и у самој изради дисертације. Добијени експериментални резултати су, након систематизације, обраде података и њиховог тумачења, преточени у научне радове од значаја.

ЗАКЉУЧАК

На основу целокупне анализе докторске дисертације, вредновања њених делова, остварених резултата и објављених научних радова, Комисија закључује да кандидат Соња Филиповић испуњава све услове прописане Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Нишу и Статутом Природно-математичког факултета у Нишу за одбрану докторске дисертације под насловом: „Секундарни метаболити одабраних врста јетрењача родова *Porella* L. (Porellaceae) и *Conocephalum* Hill. (Conocerphalaceae)“.

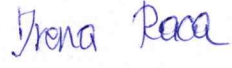
КОМИСИЈА

Број одлуке Научно-стручног већа за природно-математичке науке о именовању Комисије

817-01-3/25-15

Датум именовања Комисије

7.4.2025.

Р. бр.	Име и презиме, звање		Потпис
1.	др Милан Декић, ванредни професор	председник	
	Хемија, Органска хемија и биохемија (Научна област)	Државни универзитет у Новом Пазару (Установа у којој је запослен)	
2.	др Павле Ранђеловић, ванредни професор	члан	
	Медицина, Физиологија (Научна област)	Медицински факултет, Универзитет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
3.	др Милан Нешић, доцент	члан	
	Хемија, Органска хемија и биохемија (Научна област)	Природно-математички факултет у Нишу, Универзитет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
4.	др Ирена Раца, научни сарадник	члан	
	Биологија (Научна област)	Природно-математички факултет у Нишу, Универзитет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
5.	др Нико Радуловић, редовни професор	ментор, члан	
	Хемија, Органска хемија и биохемија (Научна област)	Природно-математички факултет у Нишу, Универзитет у Нишу (Установа у којој је запослен)	

Датум и место:

У Новом Пазару и Нишу, 16. 4.2025.