

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ФАКУЛТЕТА ЗА ФИЗИЧКУ ХЕМИЈУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На II редовној седници Наставно-научног већа Факултета за физичку хемију Универзитета у Београду, одржаној 8.11.2018. године, одређени смо за чланове Комисије ради спровођења поступка за стицање научног звања **научни сарадник** др Александре Павићевић.

На основу приложене и прикупљене документације о кандидату, биографских података и прегледа научно-истраживачког рада, а у складу са Законом о научно-истраживачкој делатности и Статутом Факултета за физичку хемију, подносимо следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Општи подаци о кандидату

Александра Павићевић је рођена 23.6.1988. године у Београду. Основну школу и гимназију је завршила у Београду. Факултет за физичку хемију уписала је 2006/2007. школске године. Дипломирани физикохемичар постала је 30.7.2010. године (просечна оцена 9,81) одбраном дипломског рада *„Компаративна анализа производње слободних радикала у тумору и здравом ткиву применом ЕПР спектрометрије“*. Мастер студије на Факултету за физичку хемију завршила је 28.9.2011. године са просечном оценом 10,00 одбраном мастер рада *„Анализа способности везивања масних киселина за албумин код пацијената са тумором дојке коришћењем електронске парамагнетне резонанције (ЕПР)“*. У школској 2011/2012. години је уписала докторске студије на Факултету за физичку хемију. Све испите предвиђене планом и програмом докторских студија положила је са просечном оценом 10,00. Докторску дисертацију *„Примена електронске парамагнетне резонантне спектроскопије за испитивање конформационих промена албумина методом спинског обележавања“*, чији је ментор био др Милош Мојовић, ванредни професор Факултета за физичку хемију, одбранила је 27.9.2018. године.

Од 1.12.2011. запослена је као истраживач приправник на Факултету за физичку хемију на пројекту ИИИ41005 Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије „Биомаркери у неуродегенеративним и малигним процесима“, чији је руководилац проф. др Павле Анђус. Звање истраживач сарадник стекла је у септембру 2013. године. Од 1.11.2014. запослена је на Факултету за физичку хемију као асистент. Учествовала је у реализацији наставе на предметима: Биофизичка хемија 1, Хемијска термодинамика, Примена рачунара у физичкој хемији, Практикум из коришћења рачунара и Физичка хемија за студенте молекуларне биологије Биолошког факултета.

У току основних и мастер студија била је стипендиста: Министарства просвете Владе Републике Србије за школску 2007/2008. годину, Републичке фондације за развој научног и уметничког подмлатка 2008/2009. и Фонда за младе таленте Министарства омладине и спорта 2009/2010. и 2010/2011. Добитница је специјалног признања Српског хемијског друштва за изузетан успех у току студија (2011).

Члан је Друштва физикохемичара Србије и Друштва биофизичара Србије. Кандидаткиња је такође била активан члан COST акције EU-ROS (BM1203), у оквиру које је одржала неколико презентација на састанцима радних група, похађала две школе у организацији ове акције, учествовала је у писању два прегледна рада из области редокс биологије, а била је и на кратком студијском боравку у Паризу (STSM) у периоду 21.9-30.9.2016, на „Université Paris Descartes“.

Активно учествује и у популаризацији науке и промоцији Факултета за физичку хемију у оквиру манифестација: „Фестивал науке“, „Наука око нас“, Фестивал науке у основној школи „Краљ Петар Први“, „Ноћ истраживача“, сајам образовања „Звонце“.

Б. Библиографија

1. Магистарске и докторске тезе

1.1. Одбрањена докторска дисертација (M71)

***1 × 6 = 6**

„Примена електронске парамагнетне резонантне спектроскопије за испитивање конформационих промена албумина методом спинског обележавања“, Универзитет у Београду, Београд, 2018.

2. Радови објављени у научним часописима међународног значаја

2.1. Радови у врхунским међународним часописима (M21):

$$* 8/(1+0,2 \times (151-7)) + 5 \times 8 = 40,27$$

- 2.1.1. D. Novak, M. Mojovic, **A. Pavićević**, M. Zatloukalova, L. Hernychova, M. Bartosik, J. Vacek, Electrochemistry and electron paramagnetic resonance spectroscopy of cytochrome *c* and its heme-disrupted analogs, *Bioelectrochem.*, 2018, 119, 136-141. **8 поена**
- 2.1.2. J. Egea, I. Fabregat, Y.M. Frapart, P. Ghezzi, A Görlach, T. Kietzmann, K. Kubaichuk, ..., **A. Pavićević**, ..., A. Daiber, European contribution to the study of ROS: A summary of the findings and prospects for the future from the COST action BM1203 (EU-ROS), *Redox Biol.*, 2017, 13, 94-162. $8/(1+0,2 \times (151-7)) = 0,27$ поена
- 2.1.3. S. Stamenković, **A. Pavićević**, M. Mojović, A. Popović-Bijelić, V. Selaković, P. Andjus, G. Bačić, *In vivo* EPR pharmacokinetic evaluation of the redox status and the blood brain barrier permeability in the SOD1^{G93A} ALS rat model, *Free. Radic. Biol. Med.*, 2017, 108, 258-269. **8 поена**
- 2.1.4. G. G. Bačić, **A. Pavićević**, F. Peyrot, *In vivo* evaluation of different alterations of redox status by studying pharmacokinetics of nitroxides using magnetic resonance techniques, *Redox Biol.*, 2016, 8, 226-242. **8 поена**
- 2.1.5. A. G. Savic, R. Guidetti, A. Turi, **A. Pavićević**, I. Giovannini, L. Rebecchi, M. Mojovic, Superoxide Anion Radical Production in the Tardigrade *Paramacrobiotus richtersi*, the First Electron Paramagnetic Resonance Spin-Trapping Study, *Physiol. Biochem. Zool.*, 2015, 88, 451–454. **8 поена**
- 2.1.6. **A. Pavićević**, A. Popović-Bijelić, M. Mojović, S. Šušnjar, G. Bačić, Binding of Doxyl Stearic Spin Labels to Human Serum Albumin: An EPR Study, *J. Phys. Chem. B*, 2014, 118(37), 10898-10905. **8 поена**

2.2. Радови у истакнутим међународним часописима (M22):

$$*5/(1+0,2 \times (13-7)) + 2 \times 5 = 12,27$$

- 2.2.1. **A. Pavićević**, M. Lakočević, M. Popović, A. Popović-Bijelić, M. Daković, M. Mojović, Changes of the peripheral blood mononuclear cells membrane fluidity

from type 1 Gaucher disease patients: an electron paramagnetic resonance study, *Biol. Chem.*, 2018, 399(5), 447-452. **5 поена**

2.2.2. M. Pešić, A. Podolski-Renić, S. Stojković, B. Matović, D. Zmejkoski, V. Kojić, G. Bogdanović, **A. Pavićević**, M. Mojović, A. Savić, I. Milenković, A. Kalauzi, K. Radotić, Anti-cancer effects of cerium oxide nanoparticles and its intracellular redox activity, *Chem.-Biol. Interact.*, 2015, 232, 85–93. $5/(1+0,2 \times (13-7)) = 2,27$ поена

2.2.3. **A. Pavićević**, S. Glumac, J. Sopta, A. Popović-Bijelić, M. Mojović, G. Bačić, Raman microspectroscopy as a biomarking tool for in vitro diagnosis of cancer: a feasibility study, *Croat. Med. J.*, 2012, 53, 551-557. **5 поена**

2.3. Рад у међународном часопису (M23):

*** 1 × 3 = 3**

2.3.1. **A. Pavićević**, J. Luo, A. Popović-Bijelić, M. Mojović, Maleimido-proxyl as an EPR spin label for the evaluation of conformational changes of albumin, *Eur. Biophys. J.*, 2017, 46(8), 773-787. **3 поена**

3. Зборници са међународних научних скупова

3.1. Саопштења са међународних скупова штампана у целини (M33):

*** 1/(1+0,2 × (8-7)) + 7 × 1 = 7,83**

3.1.1. Đ. Nakarada, **A. Pavićević**, A. Vesković, B. Pejin, A. Popović-Bijelić, M. Mojović, EPR determination of antioxidative activity of water-insoluble compounds towards biologically relevant radicals – example of avarol, 14th International Conference of Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, Belgrade, Serbia, September 24-28, 2018, Proceedings, 519-522. **1 поен**

3.1.2. A. Vesković, **A. Pavićević**, Đ. Nakarada, B. Prokić, M. Perović, S. Kanazir, M. Mojović, A. Popović-Bijelić, Aminoxyl spin probes as blood brain barrier integrity markers – still a challenge after 40 years, 14th International Conference of Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, Belgrade, Serbia, September 24-28, 2018, Proceedings, 451-454. $1/(1+0,2 \times (8-7)) = 0,83$ поена

- 3.1.3. **A. Pavićević**, A. Vesković, M. Lakočević, A. Popović-Bijelić, M. Mojović, Spin-labeling EPR spectroscopy as a useful tool for the investigation of biophysical properties of blood cell membranes and serum albumin, 14th International Conference of Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, Belgrade, Serbia, September 24-28, 2018, Proceedings, 487-490. **1 поен**
- 3.1.4. A. Savic, **A. Pavićević**, R. Guidetti, A. Turi, M. Mojovic, Preliminary studies of the production of superoxide anion radical in tardigrades, 12th International Conference of Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, Belgrade, Serbia, September 22-26, 2014, Proceedings, 457-460. **1 поен**
- 3.1.5. **A. Pavićević**, S. Šušnjar, G. Bačić, Discriminant analysis in diagnosis of locally advanced breast cancer (LABC). An EPR spin labeling study, 12th International Conference of Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, Belgrade, Serbia, September 22-26, 2014, Proceedings, 546-549. **1 поен**
- 3.1.6. M. Mojović, **A. Pavićević**, S. Stamenković, M. Jovanović, P. R. Andjus, G. Bačić, Probing spin-probes. The EPR in vivo study of pharmacokinetics of two spin-probes, 12th International Conference of Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, Belgrade, Serbia, September 22-26, 2014, Proceedings, 550-553. **1 поен**
- 3.1.7. A. Popović-Bijelić, **A. Pavićević**, A. Ignjatović, M. Mojović, G. Bačić, The binding of nitroxide spin labels to human serum albumin: EPR spectral decomposition as a tool for quantitative assessment, 11th International Conference of Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, Belgrade, Serbia, September 24–28, 2012, Proceeding, 391–393. **1 поен**
- 3.1.8. **A. Pavićević**, V. Radonjic, J. Jovanovic, B. Adnadjevic, Kinetics of swollen hydrogel water exchange with ethanol, 10th International Conference of Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, Belgrade, Serbia, September 21–24, 2010, Proceedings, 119–121. **1 поен**

3.2. Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34):

$$* 1 \times 0,5 / (1 + 0,2 \times (8 - 7)) + 0,5 / (1 + 0,2 \times (9 - 7)) + 0,5 / (1 + 0,2 \times (10 - 7)) + 9 \times 0,5 = 5,59$$

- 3.2.1. A. Popović-Bijelić, A. Pavićević, S. Stamenković, Đ. Nakarada, M. Jovanović, B. Prokić, M. Perović, S. Kanazir, P. Andjus, M. Mojović, Mitochondrial Fe-S

slusters in neurodegenerative disease, SSMFRP-2018, Fourth Congress, Challenges in redox biology, Belgrade, Serbia, September 28-30, 2018, Book of abstracts, 29. **0,5/(1+0,2 × (10-7)) = 0,31 поена**

- 3.2.2. **A. Pavićević**, M. Lakočević, A. Popović-Bijelić, M. Daković, M. Mojović, EPR spin labeling of erythrocytes as a tool for diagnosis and the follow-up of the treatment of Gaucher disease, Regional Biophysics Conference 2018, Zreče, Slovenia, May 16-20, 2018, Book of abstracts, 35. **0,5 поена**
- 3.2.3. A. Belča-Vesković, **A. Pavićević**, Đ. Nakarada, B. Prokić, S. Petričević, M. Perović, S. Kanazir, A. Popović-Bijelić, M. Mojović, The blood brain barrier integrity and the brain tissue redox status in the transgenic 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease, Regional Biophysics Conference 2018, Zreče, Slovenia, May 16-20, 2018, Book of abstracts, 81. **0,5/(1+0,2 × (9-7)) = 0,36 поена**
- 3.2.4. M. Jovanović, **A. Pavićević**, B. Šećerov, P. Andjus, A. Popović-Bijelić, M. Mojović, The radioprotective effects of the aminothiols GL2011 administered to Wistar rats after irradiation, Regional Biophysics Conference 2018, Zreče, Slovenia, May 16-20, 2018, Book of abstracts, 100. **0,5 поена**
- 3.2.5. A. Popović-Bijelić, **A. Pavićević**, S. Stamenković, P.R. Andjus, M. Mojović, *In vivo/ex vivo* EPR spectroscopy in the study of amyotrophic lateral sclerosis, 19th IUPAB congress and 11th EBSA congress, Edinburgh, United Kingdom, July 16-20, 2017, Book of abstracts (European Biophysics Journal, 2017, 46 (Suppl 1)), S334. **0,5 поена**
- 3.2.6. **A. Pavićević**, S. Stamenković, M. Jovanović, G. Bačić, *In vivo* EPR measurements of the pharmacokinetics of nitroxides: The role of modeling in the assessment of the redox status, Regional Biophysics Conference 2016, Trieste, Italy, August 25-28, 2016, Book of abstracts, 39. **0,5 поена**
- 3.2.7. **A. Pavićević**, A. Popović-Bijelić, M. Mojović, Maleimido-proxyl as EPR spin probe for evaluation of conformational changes of albumin, Regional Biophysics Conference 2016, Trieste, Italy, August 25-28, 2016, Book of abstracts, 59. **0,5 поена**
- 3.2.8. **A. Pavićević**, S. Stamenković, G. Bačić, Metabolism of EPR spin-probes in cell suspensions: assessment of cell permeability and intracellular reduction, Regional Biophysics Conference 2016, Trieste, Italy, August 25-28, 2016, Book of abstracts, 74. **0,5 поена**

- 3.2.9. M. Mojović, A. Popović-Bijelić, **A. Pavićević**, S. Stamenković, M. Jovanović, P. Anđus, G. Bačić, How to use aminoxyl radicals to examine BBB permeability in als rats. *In vivo* EPR study. Third SSMFRP-2015 Congress, Redox Medicine, Reactive Species Signaling, Analytical Methods, Phytopharmacy, Molecular Mechanisms of Disease, Belgrade, Serbia, September 25-26, 2015, Book of abstracts, 17. **0,5 поена**
- 3.2.10. S. Stamenković, M. Mojović, V. Selaković, **A. Pavićević**, A. Popović-Bijelić, L. Radenović, G. Bačić, P.R. Anđus, *Ex vivo* and *in vivo* studies of the brain oxidative status in the rat model of amyotrophic lateral sclerosis, Third SSMFRP-2015 Congress, Redox Medicine, Reactive Species Signaling, Analytical Methods, Phytopharmacy, Molecular Mechanisms of Disease, Belgrade, Serbia, September 25-26, 2015, Book of abstracts, 88. **$0,5/(1+0,2 \times (8-7)) = 0,42$ поена**
- 3.2.11. **A. Pavićević**, S. Glumac, J. Sopta, A. Popović-Bijelić, M. Mojović, G. Bačić, Raman spectroscopy as a diagnostic tool for cancer, Regional Biophysics Conference 2012, Kladovo-Belgrade, Serbia, September 03-07, 2012, Book of abstracts, 101. **0,5 поена**
- 3.2.12. **A. Pavićević**, S. Šušnjar, A. Popović-Bijelić, M. Mojović, G. Bačić, Human serum albumin as a biomarker for cancer. An EPR spin-labeling study revisited, Regional Biophysics Conference 2012, Kladovo-Belgrade, Serbia, September 03-07, 2012, Book of abstracts, 117. **0,5 поена**

4. Предавања по позиву на скуповима националног значаја

4.1. Саопштења са скупа националног значаја штампано у изводу (М64)

* $2 \times 0,2 = 0,4$

- 4.1.1. S. Glumac, J. Sopta, A. Popović Bijelić, M. Mojović, G. Bačić, **A. Pavićević**, Ramanska mikrospektroskopija – mogućnosti i ograničenja u histopatološkoj dijagnostici, 41. Simpozijum „Stremljenja i novine u medicini“, 3-7. decembar 2012, Medicinska istraživanja, 2012, 46(4), 17. **0,2 поена**
- 4.1.2. **A. Pavićević**, V. Radonjić, Isothermal kinetics of water exchange in silica hydrogel, Ninth Young Researchers Conference – Material Sciences and Ingeneering, Beograd, 20–22. 12. 2010, The Book of Abstracts, 36. **0,2 поена**

На основу критеријума за процену научне компетентности кандидата у групацији природно-математичких наука, кандидаткиња је остварила следеће квантитативно изражене резултате:

Укупно: $M = 75,36$ (за научног сарадника потребно 16)

$M_{10}+M_{20}+M_{31}+M_{32}+M_{33}+M_{41}+M_{42} = 63,37$ (за научног сарадника потребно 10)

$M_{11}+M_{12}+M_{21}+M_{22}+M_{23}+M_{24} = 55,54$ (за научног сарадника потребно 6).

В. Квалитативна оцена научног доприноса

1. Показатељи успеха у научној раду

Научно-истраживачки рад кандидаткиње је усмерен на примену раманске и спектрометрије електронске парамагнетне резонанције (ЕПР), као и њиховим применама у области биофизичке хемије и биомедицине.

Публикације приказане под Б. квантитативно вишеструко превазилазе минималне критеријуме потребне за избор у звање научни сарадник и јасно показују да се кандидаткиња успешно бавила научно-истраживачким радом у протеклом периоду. Посебно се може истаћи 10 радова публикованих у међународним часописима, од којих је 6 радова публиковано у врхунским међународним часописима. Кандидаткиња је први аутор на 4 рада публикована у међународним часописима.

Члан је Друштва физикохемичара Србије и Друштва биофизичара Србије. Била је члан организационог одбора два годишња скупа радних група COST акција - EU-ROS (BM1203; COST EU-ROS WG5 (Imaging) Meeting, Београд 16-17.3.2015) и Raman4Clinics (BM1401; Annual Meeting, Београд, 5-7.7.2017).

2. Ангажованост у развоју услова за научни рад, образовању и формирању научних Кадрова

У оквиру испитивања која су вршена ЕПР спектроскопијом, кандидаткиња се највише бавила развијањем поступака спинског обележавања протеина и каснијим испитивањем њихових конформационих промена и интеракција са различитим лигандима (углавном лекова и масних киселина). У ове сврхе су коришћени хумани и говеђи серумски албумин.

Такође, део истраживања за која је коришћена ЕПР спектроскопија, обухватао је:

- испитивање редокс-статуса код животиња оболелих од неуродегенеративних обољења применом различитих спинских проба,
- детекцију различитих радикала *in vivo* и *in vitro* и
- испитивање флуидности мембрана крвних ћелија (лимфоцита, моноцита и еритроцита) изолованих из крви пацијената оболелих од метаболичких болести.

Кандидаткиња је примењивала Раманску спектрометрију ради испитивања могућности да се ова техника користи за брзу и поуздану детекцију и одређивање врсте тумора.

Како је истраживачки рад кандидаткиње усмерен ка примени две спектроскопске технике за дијагностику, расветљавање механизма различитих болести, а такође и у испитивањима интеракције лекова са крвним протеинима (што има значаја за разумевање фармакодинамике), њен рад у наведеним областима представља значајан научни допринос.

Активно учествује и у популаризацији науке и промоцији Факултета за физичку хемију у оквиру манифестација: „Фестивал науке“, „Наука око нас“, Фестивал науке у основној школи „Краљ Петар Први“, „Ноћ истраживача“, сајам образовања „Звонце“. Такође, у току академских школских година 2015/2016, 2016/2017. и 2017/2018. учествовала је у извођењу припремне наставе за пријемни испит из физичке хемије. Осим тога, учествовала је у изради неколико дипломских и мастер радова, као и у истраживањима студената који су у научно-истраживачки рад укључени преко Центра за научно-истраживачки рад студената Факултета за физичку хемију.

3. Организација научног рада

Кандидаткиња је од 2011. године учесник у научном пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије „Биомаркери у неуродегенеративним и малигним процесима“ (ИИИ41005), чији је руководилац проф. др Павле Анђус, редовни професор Биолошког факултета. Кандидаткиња је такође била активан члан COST акције EU-ROS (BM1203), у оквиру које је одржала неколико презентација на састанцима радних група, похађала две школе у организацији ове акције, учествовала је у писању два прегледна рада из области редокс биологије, а била

је и на кратком студијском боравку у Паризу (STSM) у периоду 21.9-30.9.2016, на „Université Paris Descartes“ у групи др Ив-Мишел Фрапара ради извођења пројекта под називом „Synthesis and emulsification of new spin probes for application in *in vivo* evaluation of oxidative stress“.

4. Квалитет научних резултата

Кандидаткиња је публиковала 10 радова у међународним часописима, од тога 6 радова у врхунским међународним часописима (M21), 3 рада у истакнутим међународним часописима (M22) и 1 рад у међународном часопису (M23). Осим тога имала је и 20 саопштења на међународним скуповима (од којих је 8 штампано у целини, а 12 у изводу) и 2 саопштења на скуповима националног значаја штампана у изводу. Кандидаткиња је први аутор на 4 рада у међународним часописима. Резултати су цитирани у научној литератури 115 пута, од чега 88 пута од стране других аутора (извор – индексна база Scopus). Према Google Scholar-у резултати кандидаткиње су цитирани 142 пута. Према бази Scopus вредност *h*-индекса је 4 (са аутоцитатима и без њих), а према Google Scholar-у *h*-индекс износи 5.

Г. Кратак преглед радова

Серумски албумин (СА) је најзаступљенији протеин у крвној плазми кичмењака и једна од његових најважнијих улога је транспорт разних ендогених и егзогених супстанција. Из тог разлога је било веома важно испитати интеракције различитих лиганата са СА, што пружа могућност за боље разумевање фармакокинетики и фармакодинамике испитиваних лиганата. За испитивање албумина су коришћене различите технике, међутим овај протеин је у веома малој мери испитиван помоћу електронске парамагнетне резонанције, методом спинског обележавања. Из тог разлога је у оквиру рада 2.1.6. испитано везивање спински обележених масних киселина за хумани серумски албумин (ХСА). За ове потребе су коришћена два различита парамагнетна деривата стеаринске киселине – 5- (5-ДС) и 16-доксил-стеаринска киселина (16-ДС). У овом раду су утврђени оптимално време и температура за инкубацију ових проба са ХСА. Такође је испитан и утицај моларног односа [ДС]:[ХСА], етанола и различитих лекова на везивање 5-ДС и 16-ДС за ХСА. Осим

тога, како би се утврдило да ли се ове пробе везују за исто место на ХСА, испитана је и конкуренција између 5-ДС и 16-ДС при везивању за ХСА. На основу добијених резултата закључено је да 5-ДС и 16-ДС могу успешно да дају информације о конформационим променама ХСА, и стога, да је могуће користити у дијагностичке сврхе методу спинског обележавања албумина из серума/плазме пацијената оболелих од различитих болести.

Коришћењем ЕПР спектроскопије и 3-малеимида-проксила (5-МСЛ), спинског обележивача који се ковалентно везује за сулфхидрилну групу цистеина, у раду 2.3.1. су испитане конформационе промене говеђег серумског албумина (БСА) индуковане варирањем температуре и рН, додавањем етанола, везивањем лиганата (лекова и масних киселина) и оксидативним оштећењима. Резултати су показали да спински обележивач 5-МСЛ, иако је ригидно везан за једини слободан цистеин у БСА (Cys-34) може успешно да се користи за детекцију свих насталих конформационих промена, а оно што је веома важно и за испитивање интеракције између албумина и лекова, што је уједно и најзначајнији допринос овога рада.

У раду 2.1.1. електрохемијским методама и ЕПР спектроскопијом су испитани цитохром ц (*цит ц*, протеин укључен у пренос електрона у ланцу транспорта електрона), и његови аналози апоцитохром ц (*ацит ц*, форма протеина из којег је уклоњен хем) и порфирински цитохром ц (*пцит ц*, форма протеина из којег је уклоњено само гвожђе). Главни допринос овог рада огледа се у томе што при једном хронопотенциометријском и волтаметријском скенирању могу да се испитају оксидација и редукција како хема, тако и појединачних аминокиселинских бочних група које се налазе на површини овог протеина. Такође је утврђено да *цит ц* и његови аналози, *ацит ц* и *пцит ц*, показују различито електрохемијско понашање. ЕПР спектроскопијом је показано да само *ацит ц* може да ковалентно везује спински обележивач 5-МСЛ.

Рад 2.1.2. представља свеобухватни преглед достигнућа чланова COST акције EU-ROS (BM1203) из области редокс биологије. У овом раду су наведени извори реактивних кисеоничних (РОС) и азотних врста (РНС), објашњена је улога РОС као сигналних молекула, приказани су и неки биомаркери редокс статуса, са посебним освртом на примену ЕПР и флуоресцентне спектроскопије за детекцију РОС *in vitro* и *in vivo*, а такође је описана и улога РОС у старењу, настајању инфламације, развоју тумора и других патологија. Допринос кандидаткиње овом раду огледа се у критичком

сагледавању предности и недостатака дијагностичког теста којим се уз помоћ ЕПР спектроскопије детектује промењен капацитет албумина за везивање доксил-стеарата код пацијената оболелих од различитих болести. Измењен капацитет албумина за везивање спинских проба јавља се као последица оштећења албумина или везивања различитих токсина за албумин.

У раду 2.1.3. су испитани пропустљивост крвно-мождане баријере и редокс статус мозга SOD1^{G93A} пацова, модела за амиотрофичну латералну склерозу (АЛС), коришћењем *in vivo* ЕПР спектроскопије. Поређене су фармакокинетику три различите спинске пробе у глави, међу којима се показало да је за потребе овог рада најпогоднија проба 3-карбамоил-проксил (3-ЦП). Моделовањем и анализом фармакокинетику пробе 3-ЦП, запажено је да је редокс статус можданог ткива измењен код овог модела пацова, а постоје и индикације, на основу повећане брзине дистрибуције спинске пробе 3-ЦП, да је нарушена крвно-мождана баријера. Ови резултати су додатно потврђени биохемијским анализама које су показале да постоје оксидативне промене на можданом стаблу и хипокампусу.

У раду 2.1.4. је на примерима из литературе објашњено како се ЕПР спектроскопија или имицинг, а такође и магнетно резонантни имицинг, у спрези са различитим спинским пробама могу користити за испитивање редокс статуса *in vivo*. Дат је преглед различитих проба које се обично користе у оваквим истраживањима и упоређена су њихова својстава у погледу наелектрисања и способности да улазе у ћелије и пролазе кроз крвно-мождану баријеру. Осим тога, детаљно и критички је продускитувана анализа фармакокинетику спинских проба, на основу које се доносе закључци о измењеном редокс статусу.

У раду 2.1.5. је помоћу ЕПР спектроскопије и спинског хватача детектовано присуство искључиво супероксидних радикала у тардиградама (*Paramacrobriotes richtersi*) које су хидриране после дужег периода анхидробиозе. Овакав резултат је веома значајан за разумевање метаболизма слободних радикала тардиграда.

У раду 2.2.1. је, коришћењем ЕПР спектроскопије и методе спинског облежавања доксил-стеаратом 5-ДС, испитана флуидност ћелијских мембрана моноцита и лимфоцита изолованих из крви пацијената оболелих од Гошеове болести (генетске метаболичке болести која се јавља као последица смањене активности ензима β -глукоцереброзидазе). Резултати показују да постоји разлика у уређености мембрана између здравих контрола и пацијената оболелих од ове болести, који не

примају терапију. Такође, показано је да примена ензимске супституционе терапије биљног порекла (талиглуцераза-алфа) утиче на мембране тако да њихова флуидност буде као код здравих особа. На основу ових резултата сугерисано је да би ЕПР и спинско обележавање лимфоцита и моноцита могли успешно да се користе као прелиминарни дијагностички тест, а такође и за праћење ефикасности терапије.

У раду 2.2.2. испитивано је да ли наночестице CeO_2 (церијум-оксида) показују прооксидативна или антиоксидативна својства. Испитивана је цитотоксичност наночестица CeO_2 на неколико ћелијских култура, при чему се показало да су наночестица CeO_2 јако или умерено токсичне за културе ћелија канцера, док су нормалне ћелије неосетљиве на присуство ових наночестица. Такође је детектована повећана производња пероксинитрита и водоник-пероксида у културама меланома и колоректалног аденокарцинома, услед третмана ових ћелија наночестицама, што је за последицу имало и спорију кинетику редукције спинске пробе ТЕМПОН, која је праћена ЕПР спектроскопијом. На основу ових резултат закључено је да наночестице CeO_2 испољавају прооксидативну активност у ћелијама тумора, и да настале РОС доводе до смрти ових ћелија.

У раду 2.2.3. је показано да база Раманских спектра тумора и околног здравог ткива, на коју је примењена анализа главних компоненти, чије су својствене вредности коришћене за тренирање неуронске мреже, може да буде брза и поуздана метода за дијагнозу разних врста тумора. За класификацију спектра се узима у обзир цео спектар, а не само појединачне траке. Резултати показују осетљивост од 96% и 4% лажно негативне класификације тумора. Специфичност разликовања тумора је 80% што је упоредиво са подацима из литературе, у којој су за разлику од овог рада коришћени тумори само једне врсте ткива.

Оцена комисије о научном доприносу кандидата са образложењем

На основу приложене и прикупљене документације о кандидату, биографских података и прегледа научно-истраживачког рада, Комисија закључује да кандидаткиња Александра Павићевић, доктор физичкохемијских наука, запослена као асистент на Факултету за физичку хемију, поред одбрањене докторске дисертације, има: 10 радова у међународним часописима (од тога 6 радова у врхунским међународним часописима М21, 3 рада у истакнутим међународним часописима М22 и 1 рад у међународном

часопису M23), као и 20 саопштења на међународним конференцијама (од којих је 8 штампано у целини, а 12 у изводу) и 2 саопштења на конференцијама националног значаја штампана у изводу. Резултати су цитирани у научној литератури 115 пута, од чега 88 пута од стране других аутора. Према наведеним резултатима, а и познајући рад кандидаткиње, Комисија закључује да је др Александра Павићевић у области физичкохемијских наука остварила резултате који је, у скаладу са Правилником о поступку и начину вредновања и квантитативном исказивању научно-истраживачких резултата истраживача, Националног савета за научни и технолошки развој Републике Србије, квалификују за избор у звање научни сарадник. Стога, комисија сматра да су испуњени сви услови на основу којих Наставно-научно веће Факултета за физичку хемију, Универзитета у Београду, може да утврди предлог да **др Александра Павићевић** буде изабрана у звање **научни сарадник**.

У Београду, 6.12.2018. године.

КОМИСИЈА:

Др Милош Мојовић, ванредни професор
Факултет за физичку хемију, Универзитет у Београду

Др Ана Поповић-Бијелић, ванредни професор
Факултет за физичку хемију, Универзитет у Београду

Др Маријана Петковић, научни саветник
Институт за нуклеарне науке „Винча“, Универзитет у Београду