

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU
HEMIJSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na redovnoj sednici Nastavno-naučnog veća Hemijskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, održanoj 14.12.2017. godine, određeni smo u Komisiju za podnošenje izveštaja o oceni naučne zasnovanosti i opravdanosti predložene teme za izradu doktorske teze Sonje Milić Komić, diplomiranog hemičara, mastera hemije, prijavljene pod nazivom:

„Redoks svojstva slobodnih aminokiselina i model jedinjenja u Fentonovom sistemu“

Na osnovu proučene dokumentacije podnosimo Nastavno-naučnom veću sledeći

I Z V E Š T A J

A. Osnovni podaci o kandidatu

Sonja (Zoran) Milić Komić rođena je 19. februara 1980. godine u Beogradu, Republika Srbija. Osnovnu i srednju školu je završila u Beogradu. Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 1999. godine. Diplomirala je 2008. godine sa prosečnom ocenom 8,30 i ocenom 10 na diplomskom ispitu. Master akademske studije upisala je 2008. godine, a završila 2010. godine sa prosečnom ocenom 10.00 i radom *“Interakcija molekula vode i aromatičnog prstena u kristalnim strukturama”* na Katedri za neorgansku hemiju Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Doktorske akademske studije upisala je školske 2010/2011. godine na smeru Hemija, na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Od januara 2011. godine zaposlena je u Institutu za multidisciplinarna istraživanja Univerziteta u Beogradu, prvo u zvanju istraživač pripravnik, a od 2012. godine u zvanju istraživač saradnik.

B. Objavljeni naučni radovi i saopštenja

Kandidatkinja do sada ima objavljenih deset naučnih radova u međunarodnim časopisima i to četiri rada (kategorije M21a) u međunarodnim časopisima izuzetnih vrednosti, četiri rada u vrhunskim međunarodnim časopisima (M21), jedan rad u istaknutom međunarodnom časopisu (kategorije M22) i jedan rad u međunarodnom časopisu (M23). Imala je 19 saopštenja na naučnim skupovima od međunarodnog značaja.

Spisak radova i saopštenja naveden je u **Prilogu** izveštaja.

C. Obrazloženje teme

1. Naučna oblast: Neorganska hemija
Koordinaciona hemija
Bioneorganska hemija

2. Predmet rada

Predmet rada ove doktorske disertacije je ispitivanje antioksidativne aktivnosti slobodnih aminokiselina (ak) koje su gradivne jedinice proteina (glicin, alanin, prolin, valin, izoleucin, leucin, fenilalanin, triptofan, tirozin, serin, treonin, asparagin, glutamin, histidin, asparaginska kiselina, glutaminska kiselina, lizin, arginin, cistein i metionin) i nekih neproteinskih ak, u literaturi opisanih kao fiziološki značajne (homocistein, hidroksiprolin, norleucin, 2-aminobutanska kiselina i 3,4-dihidroksifenilalanin) u Fentonovom sistemu. Fentonov sistem podrazumeva reakciju gvožđa (II) i vodonik-peroksida pri čemu nastaje hidroksil-radikal. Antioksidanti i/ili hvatači slobodnih radikala reaguju sa hidroksil-radikalom nastalim u ovom sistemu. U Fentonovom sistemu antioksidanti mogu da reaguju direktno sa hidroksil-radikalom, a mogu i da smanjuju brzinu reakcije njegovog nastajanja menjanjem redoks potencijala gvožđa. Kandidatkinja će u radu ispitivati mehanizme reakcija aminokiselina sa hidroksil-radikalom i gvožđem. Korelaciona analiza će biti primenjena za poređenje eksperimentalno dobijenih podataka sa literaturno poznatim parametrima koji karakterišu različite osobine slobodnih

aminokiselina (hidrofobnost, sterni faktori, dužina bočnog lanca) u cilju definisanja osobina koje utiču na reaktivnost odgovarajuće aminokiseline. Indol, prekursor aminokiseline triptofan, za koju je u literaturi poznato da ima najveću antioksidativnu aktivnost, odabran je kao model-jedinjenje u ispitivanju tipa interakcija sa jonima gvožđa (III), mogućnosti stvaranja kompleksnog jedinjenja gvožđa i indola. U planu je i proučavanje uticaja ultraljubičastog zračenja svetlosti na tok reakcije gvožđa (III) i indola. Aminokiseline su, kao i indol, prisutne u otpadnim vodama, tako da se rezultati ovog istraživanja mogu iskoristiti za modifikacije procesa prerade otpadnih voda, sa ciljem da se sačuva i unapredi kvalitet životne sredine.

3. Naučni cilj istraživanja

Naučni cilj ove doktorske teze bio bi:

- a) Merenje antioksidativne aktivnosti svih proteinskih slobodnih aminokiselina i nekih neproteinskih u reakciji sa hidroksil-radikalom.
- b) Korelaciona analiza dobijenih eksperimentalnih podataka sa literaturno poznatim parametrima koji karakterišu različite osobine slobodnih aminokiselina (hidrofobnost, sterni faktori, dužina bočnog lanca)
- c) Povezanost strukture jedinjenja aminokiselina i njihove aktivnosti (SAR – structure–activity relationship).
- d) Ispitivanje redoks reakcija gvožđa (III) i indola, model-jedinjenja, pod različitim svetlosnim režimima u cilju pronalaženja adekvatnih načina za prečišćavanje otpadnih voda.

4. Metode istraživanja

Za merenje antioksidativne aktivnosti aminokiselina u reakciji sa hidroksil-radikalom u Fentonovom sistemu koristiće se elektronska paramagnetna rezonancija (EPR) [2,3]. U Fentonovoj reakciji polazni reagensi su gvožđe (II) i vodonik-peroksid, proizvod je hidroksil-radikal koji je kratkoživeći radikal, čije se prisustvo može detektovati tehnikom spinskog hvatača (eng. *spin trap*) sa dijamagnetičnim molekulom

(DEPMPO) [2]. U prisustvu antioksidansa hidroksil-radikal direktno reaguje sa njima, a takođe antioksidansi mogu i da kompleksiraju jone metala i tako sprečavaju nastanak radikala u Fentonovoj reakciji. Analiza spektara dobijenih EPR spektroskopijom će se obaviti kompjuterskom simulacijom sa programom WINEPR SimFonia. Korelaciona analiza bazirana na Pearson-ovom koeficijentu pokazaće vezu između eksperimentalno dobijenih podataka antioksidativne aktivnosti i poznatih fizičko-hemijskih parametara kao što su hidrofobnost, dužina bočnih ostataka i polarnost aminokiselina, a Chow-ov test će se koristiti za ispitivanje značajnosti razlika regresionih nagiba. Kandidatkinja će primeniti i metode ^1H NMR spektroskopije, UV-VIS spektrofotometrije i polarografije za analizu interakcija jona gvožđa (III) i indola. Dobijeni podaci dali bi uvid u redoks procese vezane za redukciju gvožđa i istovremenu degradaciju indola, pod ultraljubičastom svetlošću, što bi moglo da olakša tretman prečišćavanja otpadnih voda zagađenih indolom, a i drugim organskim molekulima [4,6].

5. Aktuelnost problematike u svetu

Aminokiseline su gradivne jedinice proteina, a prisutne su i kao slobodne aminokiseline u prirodnim i otpadnim vodama, kao i u različitim tkivima i biološkim tečnostima [1,8]. Oksidativni stres, nastao usred stvaranja slobodnih radikala je povezan sa mnogim oboljenjima kao što su kardiovaskularna oboljenja, sepsa, neurodegenerativne promene, upalni procesi, komplikacije tokom trudnoće. Hidroksil-radikal je vrsta koja ima najveći redukcionni potencijal u biološkim sistemima i u stanju je da oksiduje sve strukture u ćeliji [2]. Aminokiseline prisutne u biološkim tečnostima mogu biti hvatači slobodnih radikala (hidroksil-radikala) [3]. U literaturi su poznati podaci o antioksidativnoj aktivnosti samo nekoliko aminokiselina u Fentonovom sistemu, a analiza povezanosti strukture aminokiselina i njihove aktivnosti (SAR) u reakciji sa hidroksil-radikalom nije proučavana [8]. Proces tretmana otpadnih voda koje sadrže aminokiseline su aktuelna problematika, a korišćenje Fentonove reakcije za prečišćavanje otpadnih voda spada u napredne oksidacione procese koji se koriste standardno za uklanjanje organskih supstanci iz vodenih rastvora pri čemu bi organski molekuli mogli da budu kompletno mineralizovani [4–7]. Indol je takođe prisutan u otpadnim vodama, a

reakcijom sa gvožđem mogao bi da bude efikasno uklonjen [4]. Radovi koji potkrepljuju aktuelnost ove problematike su navedeni u nastavku:

1. Thurman EM. (1985) *Organic Geochemistry of Natural Waters*; Nijhoff M and Junk W. Publishers: Dordrecht, the Netherlands.
2. Spasojević I. (2011) Free radicals and antioxidants at a glance using EPR spectroscopy. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 48 (3), 114-142.
3. Sueishi Y, Takemoto T. (2015) Evaluation of scavenging rate constants of DOPA and tyrosine enantiomers against multiple reactive oxygen species and methyl radical as measured with ESR trapping method. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 25 (8), 1808-1810.
4. Floxa C, Ammarb S, Ariasa C, Brillasa E, Vargas-Zavalac AV, Abdelhedib R. (2011) Electro-Fenton and photoelectro-Fenton degradation of indigo carmine in acidic aqueous medium. *Applied Catalysis B: Environmental*, 67 (1–2), 93-104.
5. Klammerth N, Malato S, Agüera A, Fernández-Alba A, Mailhot G. (2012) Treatment of municipal wastewater treatment plant effluents with modified photo-Fenton as a tertiary treatment for the degradation of micro pollutants and disinfection. *Environmental Science and Technology*, 46 (5), 2885-2892.
6. Li T, Zhao Z, Wang Q, Xie P, Ma J. (2016) Strongly enhanced Fenton degradation of organic pollutants by cysteine: An aliphatic amino acid accelerator outweighs hydroquinone analogues. *Water Research*, 105, 479-486.
7. Błoch-Mechkour A, Bally T, Sikora A, Michalski R, Marcinek A, Gebicki J. (2010) Radicals and radical ions derived from indole, indole-3-carbinol and diindolylmethane. *The Journal of Physical Chemistry A*, 114 (25), 6787-6794.
8. Gao D, Cao Y, Li H. (2010) Antioxidant activity of peptide fractions derived from cottonseed protein hydrolysate. *Journal of the Science of Food Agriculture*, 90 (11), 1855-1860.

6. Očekivani rezultati

Kandidatkinja Sonja Milić Komić bi u ovom radu analizirala antioksidativnu aktivnost svih proteinskih aminokiselina u Fentonom sistemu i korelisala dobijene

vrednosti sa parametrima vezanim za fizičko-hemijske osobine aminokiselina i time pokazala od kojih faktora zavisi reaktivnost aminokiselina u reakciji sa hidroksil-radikalom. Time bi se mogla predvideti antioksidativna aktivnost bioaktivnih peptida na osnovu povezanosti strukture jedinjenja aminokiselina i njihove aktivnosti (SAR). Triptofan je najreaktivnija aminokiselina u reakciji sa hidroksil-radikalom, pa je indol, prekursor triptofana, odabran kao pogodno model-jedinjenje za proučavanje interakcija gvožđa i aminokiselina pri različitim svetlosnim režimima. Redoks reakcije indola, model-jedinjenja, sa gvožđem (III) su značajne jer se mogu potencijalno koristiti kao tretman za prečišćavanje voda.

D. Zaključak

Na osnovu svega izloženog smatramo da je predložena tema aktuelna i naučno zasnovana i da odgovara savremenim trendovima iz oblasti koordinacione hemije. Rezultati ovog rada doprineli bi razumevanju značaja antioksidativne aktivnosti aminokiselina u Fentonovom sistemu u više različitih aspekata, u ekološkom smislu pri tretmanu otpadnih voda, kao i u fiziološkom smislu s obzirom na to da je poznat uticaj radikala na oksidativni stres i povezanost sa mnogim oboljenjima. Rezultati dobijeni proučavanjem reakcije indola kao model-sistema i gvožđa (III) bi mogli da doprinesu efikasnijem prečišćavanju otpadnih voda u kojima je prisutan indol.

U skladu sa Statutom Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, smatramo da kandidat ispunjava sve predviđene uslove za odobravanje izrade doktorske teze.

Na osnovu svega izloženog predlažemo Naučno-nastavnom veću da odobri izradu doktorske teze Sonji Milić Komić, diplomiranom hemičaru, pod izmenjenim naslovom:

„Redoks svojstva slobodnih aminokiselina i indola kao model-jedinjenja u Fentonovom sistemu”

Za mentore se predlažu dr Katarina Anđelković, redovni profesor Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i dr Jelena Bogdanović Pristov, viši naučni saradnik Instituta za multidisciplinarna istraživanja, Univerziteta u Beogradu.

Komisija:

dr Katarina Anđelković, redovni profesor
Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,
mentor

dr Jelena Bogdanović Pristov, viši naučni saradnik
Instituta za multidisciplinarna istraživanja, Univerziteta
u Beogradu, mentor

dr Dušan Sladić, redovni profesor
Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

U Beogradu, 28.12.2017. godine

Prilog

Spisak naučnih radova i saopštenja Sonje Milić Komić, dipl. hemičara

1. Radovi u časopisima međunarodnog značaja:

M21a- Rad u međunarodnom časopisu izuzetnih vrednosti

1. Gorjanović S, Pastor F, Vasić R, Novaković M, Simonović M, Milić S, Sužnjević D. (2013) Electrochemical versus spectrophotometric assessment of antioxidant activity of hop (*Humulus lupulus* L.) products and individual compounds. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 61 (38), 9089-9096.
2. Milić S, Bogdanović Pristov J, Mutavdžić D, Savić A, Spasić M, Spasojević I. (2015) The relationship of physicochemical properties to the antioxidative activity of free amino acids in Fenton system. Environmental Science and Technology, 49 (7), 4245-4254.
3. Vidović M, Morina F, Milić S, Zechmann B, Albert A, Winkler JB, Veljović Jovanović S. (2015) Ultraviolet-B component of sunlight stimulates photosynthesis and flavonoid accumulation in variegated *Plectranthus coleoides* leaves depending on background light. Plant, Cell and Environment, 38 (5), 968-979.
4. Milić Komić S, Bogdanović Pristov J, Popović-Bijelić A, Zakrzewska J, Stanić M, Kalauzi A, Spasojević I. (2016) Photo-redox reactions of indole and ferric iron in water. Applied Catalysis B: Environmental, 185, 174-180.

M21- Rad u vrhunskom međunarodnom časopisu

1. Milić S, Potkonjak N, Gorjanović S, Veljović-Jovanović S, Pastor F, Sužnjević D. (2011) A polarographic study of chlorogenic acid and its interaction with some heavy metal ions. Electroanalysis, 23 (12), 2935-2940.
2. Vidović M, Morina F, Milić S, Albert A, Zechmann B, Tosti T, Winkler JB, Jovanović SV. (2015) Carbon allocation from source to sink leaf tissue in relation to flavonoid biosynthesis in variegated *Pelargonium zonale* under UV-B radiation and high PAR intensity. Plant Physiology and Biochemistry, 93, 44-55.

3. Vidović M, Morina F, Milić Komić S, Vuleta A, Zechmann B, Prokić Lj, Veljović Jovanović S. (2016) Characterisation of antioxidants in photosynthetic and non-photosynthetic leaf tissues of variegated *Pelargonium zonale* plants. *Plant Biology*, 18 (4), 669-680.
4. Vidović M, Morina F, Prokić L, Milić-Komić S, Živanović B, Jovanović S.V. (2016) Antioxidative response in variegated *Pelargonium zonale* leaves and generation of extracellular H₂O₂ in (peri)vascular tissue induced by sunlight and paraquat. *Journal of Plant Physiology*, 206, 25-39.

M22 - Rad u istaknutom međunarodnom časopisu

1. Živanović B, Vidović M, Milić Komić S, Jovanović Lj, Kolarž P, Morina F, Veljović Jovanović S. (2017) Contents of phenolics and carotenoids in tomato grown under polytunnels with different UV-transmission rates. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry*, 41 (2), 113-120.

M23 - Rad u međunarodnom časopisu

1. Morina F, Jovanović L, Vidović M, Sužnjević D, Tripković D, Milić S, Srećković T, Jovanović SV. (2013) Antioxidative status and acclimatization capacity of bamboo - Potential use for air quality improvement in urban areas. *Fresenius Environmental Bulletin*, 22 (6), 1763-1769.

M24 - Rad u časopisu međunarodnog značaja verifikovano posebnom odlukom

1. Vidović M, Morina F, Milić S, Veljović Jovanović S (2015) An improved HPLC-DAD method for simultaneously measuring phenolics in the leaves of *Tilia platyphyllos* and *Ailanthus altissima*. *Botanica Serbica*, 39(2).

2. Saopštenja na međunarodnim naučnim skupovima:

Saopštenja sa međunarodnih skupova štampana u celini (M33)

1. Potkonjak N, Milić S, Blagojević S, Sužnjević D. (2008) Polarographic behaviour of chlorogenic acid, *Proceedings of 9th International Conference on fundamental and applied aspects of Physical chemistry*, 297-299.

2. Potkonjak N, Milić S, Gorjanović S, Veljović-Jovanović S, Sužnjević D. (2008) Electrochemical study of metal-chlorogenic acid complexes, Proceedings of 9th International Conference on fundamental and applied aspects of Physical chemistry, 294-296.
3. Morina F, Milić S, Mojović M, Veljović-Jovanović S (2012) Hydroxyl radical generation and carbon centre depletion in the root cell wall isolate enriched with copper. Proceedings of 11th International Conference on fundamental and applied aspects of Physical chemistry, 400-402.
4. Milić S, Bogdanović Pristov J, Veljović Jovanović S, Gorjanović S, Sužnjević D. (2012) Application of differential pulse polarography in analysis of pectin. Proceedings of 11th International Conference on fundamental and applied aspects of Physical chemistry, 745-747.

Saopštenja sa međunarodnih skupova štampana u izvodu (M34)

1. Milić S, Janjić G, Zarić S. (2009) Parallel alignment of water molecule and C – aromatic rings – evidence for the interactions, Second Humbolt conference on noncovalent interactions, Vršac, Serbia, 79.
2. Filipović N, Borrmann H, Milić S, Todorović T, Radanović D, Anđelković K. (2009) Molecular and crystal structures of N-heteroaromatic hydrazones and corresponding Cd(II) complexes, Second Humbolt conference on noncovalent interactions, Vršac, Serbia, 83.
3. Milić S, Janjić G, Ostojić B, Zarić S. (2009) Crystallographic and theoretical investigation of interactions between water molecule and aryl rings in mutual parallel alignment, Molecular Modeling in Chemistry and Biochemistry Conference, Cluj, Romania.
4. Morina F, Jovanović Lj, Vidović M, Sužnjević D, Tripković D, Milić S, Srećković T, Veljović Jovanović S. (2012) Antioxidative status and acclimation capacity of bamboo - potential use for air quality improvement in urban areas, Proceedings of the NewEnviro 2012 Conference, Sremska kamenica, Serbia.

5. Vidovic M, Winkler J B, Albert A, Morina F, Milic S, Veljovic-Jovanovic S. (2012) Different intra-organ antioxidant defence strategies towards UV-B irradiation in white and green leaf parts of variegated *Pelargonium zonale* and *Plectranthus coleoides*, WG3 mini- conference of COST Action FA0906 UV4growth „Plant responses to ultraviolet radiation- roles of antioxidants and pro-oxidants“, Copenhagen, Denmark. Short talk, 14.
6. Milic S, Morina F, Vidović M, Živanović B, Veljovic Jovanovic S. (2013) Variation in the epidermal flavonoid content and antioxidative activity in the leaves. 1st International Conference on Plant Biology 20th Symposium of the Serbian Plant Society, Subotica, Serbia, 138.
7. Vidovic M, Morina F, Milic S, Winkler J B, Albert A, Veljovic Jovanovic S. (2013) Combined effect of UV-B irradiation with high or low light on photosynthesis in variegated plant species. 1st International Conference on Plant Biology 20th Symposium of the Serbian Plant Society, 4.-7. July 2013. Subotica, Serbia, 41.
8. Živanović B, Vidović M, Milic S, Morina F, Veljovic Jovanovic S. (2013) Changes in root morphology of *Pisum sativum* plants grown in different media - the role of cell wall peroxidases. 1st International Conference on Plant Biology 20th Symposium of the Serbian Plant Society, 4.-7. July 2013. Subotica, Serbia, 32.
9. Morina F, Vidović M, Milić S, Živanović B, Veljović Jovanović S. (2013) Induction of specific flavonoids in bamboo and linden leaves in response to sunlight and UV radiation. UV4growth, COST-Action FA0906, 2nd Annual Network Meeting, Mikulov, Czech Republic, 14-16.April 2013. In: Cost Office 2013, Abstracts of the 2nd Network Meeting of Cost Action FA0906 (UV4growth), 39.
10. Sužnjević D, Pastor F, Gorjanović S, Milić S. (2013) Polarographic study of antioxidants interactions with Hg(II) and its hydroxo-perhydroxo complex, Fourth regional symposium on electrochemistry South-East Europe, Ljubljana, Slovenija, 109.

11. Milić S, Kolarž P, Vidović M, Jovanović Lj, Morina F, Veljović Jovanović S. (2014) Effects of covering materials differing in UV-transparency on the nutritional value of tomato grown in high tunnels. UV4Growth COST Action FA0906, Final meeting, Bled, Slovenia, 60.
12. Živanović B, Sedlarević A, Milić S, Vidović M, Morina F, Veljović-Jovanović S (2015) Influence of UV radiation on the content of secondary metabolites in tomato grown in different environmental conditions. 2nd International Conference on Plant Biology 21st Symposium of the Serbian Plant Society, 17-20 June 2015. Petnica, Serbia, 186.
13. Vidović M, Morina F, Milić S, Albert A, Zechmann B, Tosti T, Winkler JB, Veljović- Jovanović S (2015) High PAR and UV-B radiation-induced differential responses in green and white leaf sectors of *Pelargonium zonale* in relation to sugar, antioxidative and phenolic metabolism. 2nd International Conference on Plant Biology 21st Symposium of the Serbian Plant Society, 17-20 June 2015. Petnica, Serbia, 154.
14. Milić S, Bogdanović-Pristov J, Mutavdžić D, Savić A, Spasić M, Spasojević I. (2015) The relationship of physicochemical properties and structure to the antioxidative activity of free amino acids in the aqueous Fenton system,, 2nd International Conference on Plant Biology 21st Symposium of the Serbian Plant Society, 17-20 June 2015. Petnica, Serbia, 106.