

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU
HEMIJSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na redovnoj sednici Nastavno-naučnog veća Hemijskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, održanoj 14.6.2018. godine, određeni smo u Komisiju za podnošenje izveštaja o oceni naučne zasnovanosti i opravdanosti predložene teme za izradu doktorske teze Jelene K Korać, diplomiranog biohemičara, master fizikohemičara, prijavljene pod nazivom:

„Ispitivanje koordinativnih sposobnosti epinefrina prema Fe^{2+} i Fe^{3+} katjonima i redoks aktivnost nastalih kompleksa“

Na osnovu proučene dokumentacije podnosimo Nastavno-naučnom veću sledeći

I Z V E Š T A J

A. Osnovni podaci o kandidatu

Jelena (Komnen) Korać rođena je 27. februara 1988. godine u Beranama, Republika Crna Gora. Osnovnu školu i gimnaziju je završila u Beranama. Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 2007. godine kao redovan student, a diplomirala jula 2013. godine sa prosečnom ocenom 8,19, sa diplomskim radom pod naslovom "Izolovanje i inaktivacija papaina iz *Carica papaya* na niskim temperaturama". Iste godine upisala je master akademske studije na Fakultetu za fizičku hemiju Univerziteta u Beogradu, studijski program biofizička hemija. Master studije je završila jula 2014. godine sa prosečnom ocenom 10, i odbranila master rad pod naslovom "Aktivnost i izoenzimski sastav peroksidaza u stablu juvenilnih biljaka Pančičeve omorike (*Picea omorika* (Pančić) Purkyň) izloženih mehaničkom stresu savijanjem ." Školske 2015/2016 godine Jelena Korać je upisala doktorske studije na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, studijski program doktor hemije.

Od septembra 2016. godine zaposlena je na Institutu za multidisciplinarna istraživanja Univerziteta u Beogradu, kao istraživač pripravnik. Istraživač Jelena Korać je uključena na projekat osnovnih istraživanja Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije, projekat br. OI 173017. Član je COST akcije CA 15133 “The Biogenesis of Iron-sulfur Proteins: from Cellular Biology to Molecular Aspects (FeSBioNet)”. Kao dobitnik grant stipendije bila je učesnik 1stFeSBioNet Training School, koja je održana od 19 do 23 juna 2017. godine u Lisabonu, Portugal, pod nazivom “Understanding the molecular mechanisms of Fe/S protein biogenesis.”

B. Objavljeni naučni radovi i saopštenja

Kandidatkinja do sada ima objavljena četiri naučna rada u međunarodnim časopisima i to 2 rada u vrhunskim međunarodnim časopisima (M21) i 1 rad u istaknutom međunarodnom časopisu (M22) i 1 rad u međunarodnom časopisu (M23). Imala je 2 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 mehanizma interakcija epinefrina sa Fe²⁺ i Fe³⁺ jonima, pri različitim koncentracionim odnosima na fiziološkom pH, koji odgovara pH vrednosti plazme. Epinefrin je fiziološki važan kateholamin, koji kao hormon, neurotransmiter i lek ima širok spektar dejstava. Povišen nivo epinefrina u cirkulaciji prepoznat je kao uzrok različitih oboljenja, koja nastaju usled hroničnog izlaganja stresu. U skladu sa tim, struktura epinefrin-gvožđe kompleksa, redoks ciklus kao i druge redoks osobine će biti ispitane primenom seta adekvatnih metoda. Povezanost strukture epinefrin-Fe kompleksa i njihove aktivnosti omogućiće fundamentalno saznanje o formiranju kompleksa i mehanizmu modulacije redoks aktivnosti gvožđa epinefrinom.

Kako bi se interakcije epinefrina i gvožđa stavile u kontekst biološkog miljea, odnosno vodene sredine, u planu je i proučavanje-komparacija konformacije/strukture samog epinefrina u vodi i dimetil sulfoksidu primenom $^1\text{H-NMR}$ spektroskopije. Rezultati ovog istraživanja omogućiće bolje razumevanje metabolizma i mehanizama dejstva epinefrina u biološkim i biomimetičkim sistemima.

3. Naučni cilj istraživanja

Naučni cilj ove doktorske teze bio bi:

1. Određivanje strukturnih osobina kompleksa Fe^{2+} i Fe^{3+} sa epinefrinom.
 - a) stehiometrija
 - b) mesto formiranja koordinativne veze
 - c) spinsko stanje gvožđa
 - d) razlike između Fe^{2+} i Fe^{3+} koordinovanja za epinefrin;
2. Ispitivanje redoks reakcija gvožđa(II) i gvožđa(III) sa epinefrinom, na fiziološkom pH;
3. Povezanost strukture epinefrin-Fe kompleksa i njihove redoks aktivnosti;
4. Ispitivanje konformacije epinefrina u vodi i DMSO.

4. Metode istraživanja

Kandidatkinja će primeniti metode za praćenje strukturnih promena: UV-Vis spektrofotometriju, Ramansku spektroskopiju, elektron paramagnetno rezonancionu spektroskopiju na niskim temperaturama (EPR), kao i ^1H nuklearno magnetno rezonancionu spektroskopiju za praćenje konformacije epinefrina. Da bi se dobili podaci vezani za redoks procese koristiće se elektrohemijske metode i EPR. Stabilnost epinefrina pratiće se korišćenjem tečne hromatografije visokih performansi.

5. Aktuelnost problematike u svetu

Različiti fizičko-socijalni i fizički faktori, koji izazivaju stres aktiviraju periferni simpato-adenomedularni i centralni kateholaminonergični centralni sistem, koji pokreće sekreciju epinefrina u cirkulaciju. Ovaj hormon stresa, pripada grupi kateholamina i pokreće seriju bioloških reakcija [1]. Povišena koncentracija epinefrina u cirkulaciji

prepoznata je kao glavni uzrok kardiovaskularnih oboljenja [2,3]. Hemijska osnova epinefrin-indukovane oksidacije pod fiziološkim uslovima nije razrešena. Glavna hipoteza, koja kaže da su za ove procese odgovorne redoks interakcije epinefrina sa gvožđem [4,5], nije dokazana. Poznato da Fe^{3+} formira kompleks sa kateholima [6]. Međutim delovanje supstituenata na kateholni prsten, mogućnost koordinovanja i redoks osobine zavise od elektronskog, induktivnog, sternog i hidrofobnog efekta [7]. U vezi sa tim, interakciju epinefrina sa gvožđem treba posmatrati pažljivo i odvojeno i ne stavljati u kontekst postojećih podataka vezanih za katehole. Važno je napomenuti i biotehnološki aspekt/važnost interakcija epinefrina i gvožđa. Naime, upravo koordinativne veze između kateholnih bočnih grupa na određenim prirodnim polimerima (npr. "lepak" koji sintetišu školjke) gvožđa leže iza izuzetnih adhezivnih karakteristika [8,9]. Detaljnije poznavanje mehanizama povezivanja je od značaja za razvoj biomimetičkih adhezivnih polimera.

1. Tapryal N, Vivek GV, Mukhopadhyay KC. (2015) Catecholamine stress hormones regulate cellular iron homeostasis by a posttranscriptional mechanism mediated by iron regulatory protein: Implication in energy homeostasis. *Journal of Biological Chemistry*, 290 (12): 7634–7646.
2. Singal PK, Beamish RE, Dhalla NS. (1983) Potential oxidative pathways of catecholamines in the formation of lipid peroxides and genesis of heart disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 161: 391-401.
3. Meerson FZ. (1980) Disturbances of metabolism and cardiac function under the action of emotional painful stress and their prophylaxis. *Basic Research in Cardiology*, 75: 479-500.
4. Mladěnka P, *et al.* (2009) The novel iron chelator, 2-pyridylcarboxaldehyde 2-thiophenecarboxyl hydrazone, reduces catecholamine-mediated myocardial toxicity. *Chemical Research in Toxicology*, 22: 208-217.
5. Hašková P, *et al.* (2011) Comparison of various iron chelators used in clinical practice as protecting agents against catecholamine-induced oxidative injury and cardiotoxicity. *Toxicology*, 289: 122-131.

6. Avdeef A, Sofen SR, Bregante TL, Raymond KN. (1978) Coordination chemistry of microbial iron transport compounds. 9. Stability constants for catechol models of enterobactin. *Journal of the American Chemical Society*, 100: 5362-5370.
7. Yang J, Cohen Stuart MA, Kamperman M. (2014) Jack of all trades: versatile catechol crosslinking mechanisms. *Chemical Society Reviews*, 43: 8271-8298.
8. Holten-Andersen N, *et al.* (2011) pH-induced metal-ligand cross-links inspired by mussel yield self-healing polymer networks with near-covalent elastic moduli. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 108: 2651-2655.
9. Hwang DS, *et al.* (2010) Protein- and metal-dependent interactions of a prominent protein in mussel adhesive plaques. *Journal of Biological Chemistry*, 285: 25850-25858.

6. Očekivani rezultati

Kandidatkinja Jelena K. Korać bi u ovom radu ispitala interakcije epinefrina sa gvožđem, kao i strukturu epinefrina u vodi i dimetil sulfoksidu te time pokazala na koji način dolazi do formiranja kompleksa, kao i mehanizam modulacije redoks aktivnosti gvožđa epinefrinom. Na osnovu dobijene konformacije epinefrina u vodi i dimetil sulfoksidu mogla bi se definisati uloga rastvarača i vodoničnih veza u interakcijama epinefrina kao i ostalih kateholaminima sa gvožđem.

D. Zaključak

Na osnovu svega izloženog smatramo da je predložena tema aktuelna i naučno zasnovana i da odgovara savremenim trendovima iz oblasti koordinacione i bioneorganske hemije. Rezultati ovog rada doprineli bi razumevanju načina formiranja kompleksa iz više različitih aspekata, u fiziološkom smislu s obzirom na to da je poznat uticaj epinefrina, i gvožđa na oksidativni stres i povezanost sa mnogim oboljenjima, kao i u hemijskom smislu pri sintezi kateholamin-bogatih polimera koji nastaju umrežavanjem preko koordinacije sa Fe^{3+} . Rezultati dobijeni proučavanjem strukture epinefrina u vodi i dimetil sulfoksidu bi mogli da doprinesu mnogo boljem razumevanju njegove interakcije sa biomolekulima u fiziološkim uslovima.

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 Jeleni K. Korać, diplomiranom biohemičaru, master fizikohemičaru pod naslovom:

„Ispitivanje koordinativnih sposobnosti epinefrina prema Fe^{2+} i Fe^{3+} katjonima i redoks aktivnost nastalih kompleksa“

Za mentore se predlažu dr Sanja Grgurić Šipka, redovni profesor Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i dr Ivan Spasojević, naučni savetnik Instituta za multidisciplinarna istraživanja, Univerziteta u Beogradu.

Komisija:

dr Sanja Grgurić-Šipka, redovni profesor
Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,
mentor

dr Ivan Spasojević, naučni savetnik Instituta za
multidisciplinarna istraživanja Univerziteta u
Beogradu, mentor

dr Maja Šumar-Ristović, docent
Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,

dr Dalibor Stanković, naučni saradnik Inovacionog
centra Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

U Beogradu, 22. 6. 2018. godine

Prilog

Spisak naučnih radova i saopštenja Jelene K Korać, dipl. biohemičara, master fizikohemičara

Radovi u časopisima međunarodnog značaja:

M21- Rad u vrhunskom međunarodnom časopisu

1. **Korać J**, Stanković DM, Stanić M, Bajuk-Bogdanović D, Žižić M, Bogdanović Pristov J, Grgurić-Šipka S, Popović-Bijelić A, Spasojević I. (2018) Coordinate and redox interactions of epinephrine with ferric and ferrous iron at physiological pH. Scientific Reports, 8 (1): 3530.
2. Božić B, **Korać J**, Stanković DM, Stanić M, Popović-Bijelic A, Bogdanović Pristov J, Spasojević I, Bajčetić M. (2017) Mechanisms of redox interactions of bilirubin with copper and the effects of penicillamine. Chemico-Biological Interactions, 278: 129 -134.

M22 - Rad u istaknutom međunarodnom časopisu

1. Stevic N, **Korac J**, Pavlovic J, Nikolic M. (2016) Binding of transition metals to monosilicic acid in aqueous and xylem (*Cucumis sativus* L.) solutions: a low-T electron paramagnetic resonance study. Biometals, 29 (5): 945-51.

M23 - Rad u međunarodnom časopisu

1. Rašković B, Babić N, **Korać J**, Polović N. (2015) The evidence of β -sheet structure induced kinetic stability of papain upon thermal and sodium dodecyl sulphate denaturation Journal of the Serbian Chemical Society 80 (5): 613-625.

2. Saopštenja na međunarodnim naučnim skupovima:

Saopštenja sa međunarodnih skupova štampana u celini (M33)

1. **Korać J**, Stanković DM, Stanić M, Bajuk-Bogdanović D, Žižić M, Bogdanović-Prstov J, Grgurić-Šipka S, Popović-Bijelić A, Spasojević I. Ligand and redox

interactions of adrenaline with iron at physiological pH. VII Konferencija Biohemijskog društva Srbije, Beograd, 2017, Zbornik radova, str. 143.

Saopštenja sa međunarodnih skupova štampana u izvodu (M34)

1. Bogdanović Pristov J, **Korać J**, Žižić M, Opačić M, Spasojević I. Three-act story of labile iron pool: adrenaline, ascorbate, and amino acids. COST – FeSBionet Conference, Patras, Greece, September 21 – 24, 2016.

http://www.fesbionet.eu/images/stories/bookofabstractsNEW_COST_patras_meeting.pdf