

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На редовној седници Наставно-научног већа Хемијског факултета, Универзитета у Београду, одржаној 14. 06. 2018. године, одређени смо у Комисију за подношење извештаја о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске тезе Јелене К. Кораћ дипломираног биохемичара, мастер физикохемичара, пријављене под називом:

„Испитивање координативних способности епинефрина према Fe^{2+} и Fe^{3+} катјонима и редокс активност насталих комплекса“

На основу проучене документације подносимо Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Основни подаци о кандидату

Јелена (Комнен) Кораћ рођена је 27. фебруара 1988. године у Беранама, Република Црна Гора. Основну школу и гимназију је завршила у Беранама. Хемијски факултет Универзитета у Београду уписала је 2007. године као редован студент, а дипломирала јула 2013. године са просечном оценом 8,19, са дипломским радом под насловом "Изоловање и инактивација папаина из *Carica papaya* на ниским температурама". Исте године уписала је мастер академске студије на Факултету за физичку хемију Универзитета у Београду, студијски програм биофизичка хемија. Мастер студије је завршила јула 2014. године са просечном оценом 10, и одбранила мастер рад под насловом "Активност и изоензимски састав пероксидаза у стаблу јувенилних биљака Панчићеве оморике (*Picea omorika* (Pančić) Purkyně) изложених механичком стресу савијањем".

Школске 2015/2016 године Јелена Кораћ је уписала докторске студије на Хемијском факултету Универзитета у Београду, студијски програм доктор хемије.

Од септембра 2016. године запослена је на Институту за мултидисциплинарна истраживања Универзитета у Београду, као истраживач приправник. Истраживач Јелена Кораћ је укључена на пројекат основних истраживања Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије, пројекат бр. ОИ 173017. Члан је COST акције CA 15133 “The Biogenesis of Iron-sulfur Proteins: from Cellular Biology to Molecular Aspects (FeSBioNet)”. Као добитник грант стипендије била је учесник 1st FeSBioNet Training School, која је одржана од 19. до 23. јуна 2017. године у Лисабону, Португал, под називом “Understanding the molecular mechanisms of Fe/S protein biogenesis”.

Б) Објављени научни радови и саопштења

Кандидаткиња до сада има објављених пет научних радова у међународним часописима и то два рада у врхунским међународним часописима (M21), два рада у истакнутом међународном часопису (M22) и један рад у међународном часопису (M23). Имала је два саопштења на научним скуповима од међународног значаја. Списак радова и саопштења наведен је у **Прилогу** извештаја.

Ц) Образложење теме

1. Научна област: Неорганска хемија
Координациона хемија
Бионеорганска хемија

2. Предмет рада

Предмет рада ове докторске дисертације је испитивање механизма интеракција епинефрина са Fe^{2+} и Fe^{3+} јонима, при различитим концентрационим односима на физиолошком рН, који одговара рН вредности плазме. Епинефрин је физиолошки

важан катехоламин, који као хормон, неуротрансмитер и лек има широк спектар дејстава. Повишен ниво епинефрина у циркулацији препознат је као узрок различитих обољења, која настају услед хроничног излагања стресу. У складу са тим, структура епинефрин-гвожђе комплекса, редокс циклус као и друге редокс особине ће бити испитане применом сета адекватних метода. Повезаност структуре епинефрин-гвожђе комплекса и њихове активности омогућиће фундаментално сазнање о формирању комплекса и механизму модулације редокс активности гвожђа епинефрином. Како би се интеракције епинефрина и гвожђа ставиле у контекст биолошког миљеа, односно водене средине, у плану је и проучавање-компарација конформације/структуре самог епинефрина у води и диметил сулфоксиду (*DMSO*) применом $^1\text{H-NMR}$ спектроскопије. Резултати овог истраживања омогућиће боље разумевање метаболизма и механизма дејства епинефрина у биолошким и биомиметичким системима.

3. Научни циљ истраживања

Научни циљ ове докторске тезе био би:

1. Одређивање структурних особина комплекса Fe^{2+} и Fe^{3+} са епинефрином.
 - а) стехиометрија
 - б) место формирања координативне везе
 - ц) спинско стање гвожђа
 - д) разлике између Fe^{2+} и Fe^{3+} координовања за епинефрин;
2. Испитивање редокс реакција гвожђа(II) и гвожђа(III) са епинефрином, на физиолошком рН;
3. Повезаност структуре епинефрин-гвожђе комплекса и њихове редокс активности;
4. Испитивање конформације епинефрина у води и *DMSO*.

4. Методе истраживања

Кандидаткиња ће применити методе за праћење структурних промена: UV-Vis спектрофотометрију, Раманску спектроскопију, електронску парамагнетно резонанциону спектроскопију на ниским температурама (*EPR*), као и ^1H нуклеарно магнетно резонанциону спектроскопију за праћење конформације епинефрина. Да би се добили подаци везани за редокс процесе користиће се електрохемијске методе и *EPR*. Стабилност епинефрина пратиће се коришћењем течне хроматографије високих перформанси.

5. Актуелност проблематике у свету

Различити физичко-социјални и физички фактори, који изазивају стрес активирају периферни симпато-аденомедуларни и централни катехоламинергични централни систем, који покреће секрецију епинефрина у циркулацију. Овај хормон стреса, припада групи катехоламина и покреће серију биолошких реакција [1]. Повишена концентрација епинефрина у циркулацији препозната је као главни узрок кардиоваскуларних обољења [2, 3]. Хемијска основа епинефрин-индуковане оксидације под физиолошким условима није разрешена. Главна хипотеза, која каже да су за ове процесе одговорне редокс интеракције епинефрина са гвожђем [4, 5], није доказана. Познато је да Fe^{3+} формира комплекс са катехолима [6]. Међутим деловање супституената на катехолни прстен, могућност координовања и редокс особине зависе од електронског, индуктивног, стерног и хидрофобног ефекта [7]. У вези са тим, интеракцију епинефрина са гвожђем треба посматрати пажљиво и одвојено и не стављати у контекст постојећих података везаних за катехоле. Важно је напоменути и биотехнолошки аспект/важност интеракција епинефрина и гвожђа. Наиме, управо координативне везе између катехолних бочних група на одређеним природним полимерима (нпр. “лепак” који синтетишу шкољке) гвожђа леже иза изузетних адхезивних карактеристика [8, 9]. Детаљније познавање механизма повезивања је од значаја за развој биомиметичких адхезивних полимера.

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. Очєкивани резултати

Кандидаткиња Јелена К. Кораћ би у овој докторској тези испитивала интеракције епинефрина са гвожђем, као и структуру епинефрина у води и диметил сулфоксиду те тиме показала на који начин долази до формирања комплекса, као и механизам модулације редокс активности гвожђа епинефрином. На основу добијене конформације епинефрина у води и диметил сулфоксиду могла би се дефинисати улога растварача и водоничних веза у интеракцијама епинефрина, као и осталих катехоламина, са гвожђем. Такође, диметил сулфоксид може представљати модел систем за окисдоване метионинске остатке у протеинима. Адренергички рецептори садрже на својој површини неколико метионинских остатака, па се може претпоставити да оксидација метионина утиче на регулацију катаболизма катехоламина.

Д) Закључак

На основу свега изложеног сматрамо да је предложена тема актуелна и научно заснована и да одговара савременим трендовима из области координационе и бионеорганске хемије. Резултати ове докторске тезе допринели би разумевању начина формирања комплекса из више различитих аспеката. У физиолошком смислу с обзиром на то да је познат утицај епинефрина и гвожђа на оксидативни стрес и повезаност са многим обољењима, као и у хемијском смислу при синтези катехоламин-богатих полимера који настају умрежавањем преко координације са Fe^{3+} . Резултати добијени проучавањем структуре епинефрина у води и диметил сулфоксиду би могли да допринесу много бољем разумевању формирања водоничних веза у катехоламинима у зависности од окружења као и разумевању њихових интеракција са рецепторима.

У складу са Статутом Хемијског факултета Универзитета у Београду, сматрамо да кандидаткиња испуњава све предвиђене услове за одобравање израде докторске тезе.

На основу свега изложеног предлажемо Научно-наставном већу да одобри израду докторске тезе Јелени К. Кораћ, дипломираном биохемичару, мастер физикохемичару под насловом:

„Испитивање координативних способности епинефрина према Fe^{2+} и Fe^{3+} катјонима и редокс активност насталих комплекса“

За менторе се предлажу др Сања Гргурић Шипка, редовни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду и др Иван Спасојевић, научни саветник Института за мултидисциплинарна истраживања, Универзитета у Београду.

Комисија:

др Сања Гргурић-Шипка, редовни професор
Хемијског факултета Универзитета
Београду, ментор

др Иван Спасојевић, научни саветник Института за
мултидисциплинарна истраживања Универзитета у
Београду, ментор

др Маја Шумар-Ристовић, доцент
Хемијског факултета Универзитета у Београду

др Далибор Станковић, виши научни сарадник
Института за нуклеарне науке „Винча“
Универзитета у Београду

У Београду, 29. 08. 2018. године

Прилог

Списак научних радова и саопштења Јелене К. Кораћ дипл. биохемичара, мастер физикохемичара

Радови у часописима међународног значаја:

M21- Рад у врхунском међународном часопису

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 - Рад у истакнутом међународном часопису

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.
2. **Korać J**, Todorović N, Zakrzewska J, Žižić M, Spasojević I. (2018) The conformation of epinephrine in polar solvents: an NMR study. Structural Chemistry, doi: 10.1007/s11224-018-1144-y.

M23 - Рад у међународном часопису

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. Саопштења на међународним научним скуповима:

Саопштења са међународних скупова штампана у целини (M33)

1. **Korać J**, Stanković DM, Stanić M, Bajuk-Bogdanović D, Žižić M, Bogdanović-Pristov 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.

Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (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