

**Наставно-научном већу
Хемијског факултета
Универзитета у Београду**

На седници Наставно-научног већа Хемијског факултета, одржаној 11. фебруара 2016. године, одређени смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације Ане Пенезић, дипломираног биохемичара-мастера, под називом: „**Хумани серум-албумин: карбонилација, реактивност тиолне групе Cys34 и везивање бакар(II)-јона**“. Пошто смо поднели дисертацију прегледали, подносимо Наставно-научном већу Хемијског факултета следећи:

ИЗВЕШТАЈ

А. Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација Ане Пенезић написана је на 129 страна формата А4 (проред 1,5) и садржи 29 слика, 20 табела и 2 шеме. Дисертација обухвата следећа поглавља: **Увод** (4 стране), **Преглед литературе** (27 страна), **Материјал и методе** (22 стране), **Резултати и дискусија** (52 стране), **Закључак** (5 страна) и **Литература** (19 страна, 174 цитата). Поред наведеног, дисертација садржи **Извод** на српском и енглеском језику (по четири стране), **Листу скраћеница**, **Садржај** и **Биографију кандидата**.

У **Уводу** је описан предмет истраживања докторске дисертације и истакнути су циљеви, да се испита: 1) утицај реакције карбонилације молекула хуманог-серум албумина (ХСА), *in vitro* и *in vivo*, на афинитет везивања бакар(II)-јона, односно да се утврди афинитет модификованог ХСА за везивање ових јона; 2) да ли, и у ком степену, реакција карбонилације доводи до отпуштања јона бакра из претходно награђених бакар(II)-ХСА-комплекса (*in vitro*); 3) ефекат истовременог везивања масних киселина (МК, засићених или незасићених) и јона бакра(II) за ХСА на реактивност Cys34 тиолне групе (одређивањем константе брзине реакције), без присуства и у присуству реагенса за карбонилацију и 4) промена у афинитету ХСА према јонима бакра *in vivo*, код пацијената са дијагнозом *diabetes mellitus* тип II, као и да ли отпуштање јона бакра из комплекса са ХСА (узроковано карбонилацијом) код ових пацијената утиче на стварање реактивних кисеоничних врста, односно, мења активност ензима одбране од оксидативног стреса.

Преглед литературе обухвата шест целина. У првом поглављу описани су метаболизам и физиолошка улога молекула ХСА, а у другом структура и места везивања лигананда, посебно бакар(II)-јона и МК. У трећем поглављу дат је преглед својстава и реактивности, положај и хемијско окружење Cys34 тиолне групе. Наредно поглавље бави се хомеостазом и активношћу бакар(II)-јона у организму човека. Такође, ово поглавље даје преглед патолошких стања изазваних дисбалансом хомеостазе бакар(II)-јона. У петом поглављу описано је настајање и елиминација реактивних дикарбонила, и реакција карбонилације/гликације ХСА. У последњем поглављу описане су промене на молекулу ХСА услед карбонилног стреса у дијабетесу типа II.

Материјали и методе садрже детаљан опис експерименталних процедура и метода примењених у оквиру докторске дисертације.

У поглављу **Резултати и дискусија** кандидат је добијене резултате приказао у оквиру пет целина. У првој целини приказани су ефекти реакције карбонилације ХСА молекула (*in vitro*) на афинитет везивања бакар(II)-јона, као и утицај садржаја тиолне групе Cys34 у редукованом облику на везивање ових јона. Приказане су и промене конформације ХСА узроковане карбонилацијом и везивањем бакар(II)-јона. У другој целини дат је одговор на питање да ли реакција карбонилације Cys34-тиолне групе (али и аеробне оксидације ХСА) утиче на отпуштање јона бакра из ХСА-бакар(II)-комплекса. У трећој целини приказани су резултати међудејства молекула ХСА, МК и бакар(II)-јона, тј. њихов утицај на реактивност (константу брзине реакције, k' , са 5,5'-дитиобис-(2-нитробензоевом киселином)) Cys34 тиолне групе, а тиме на њена антиоксидативна својства. Разматрана је промена реактивности тиолне групе у комплексу ХСА-МК услед везивања бакар(II)-јона. Такође је сумиран утицај везивања оба лиганда, и МК и бакар(II)-јона, на реактивност Cys34 тиолне групе. Употребом ASAView програма, као и експериментално, испитане су промене конформације ХСА и тиме изложеност остатка Cys34 у комплексима МК-ХСА-бакар(II). То је омогућило одговор на питање зашто везивање МК и јона бакра за ХСА молекуле доводи до великог пораста реактивности Cys34 тиолне групе, колика је изложеност ове групе растварачу, односно њена доступност за реакцију. У четвртој целини разматран је утицај реакције карбонилације МК-ХСА-бакар(II)-комплекса на везивање бакар(II)-јона. Приказане су и дискутоване промене садржаја Cys34 тиолне групе и бакар(II)-јона везаних за ХСА, до којих долази при карбонилацији МК-ХСА-бакар(II)-комплекса. У овој целини приказан је и настанак крајњих производа гликације ХСА. У последњој, петој целини, кандидат је приказао и дискутовао резултате испитивања релевантности резултата добијених у *in vitro* истраживањима за *in vivo* услове, односно за патолошко стање као што је *diabetes mellitus* тип II, у коме је присутна реакција карбонилације, хиперлипидемија и повећан садржај јона бакра. Приказани су резултати одређивања садржаја Cys34 тиолне групе и бакар(II)-јона везаних за ХСА (изолованог из крви пацијената и здравих особа) и дискутовани су узроци промена ових параметара. Описана је модификација ХСА молекула у дијабетесу, карбонилација и настајање крајњих производа гликације. Такође, приказани су резултати добијени праћењем оксидативног стреса (одређивањем активности ензима антиоксидативне заштите) код пацијената и здравих особа. Као додатни показатељ промена у функцији ХСА молекула у дијабетесу типа II, одређена је реактивност ХСА- Cys34 тиолне групе код оболелих и потом је упоређена са вредностима добијеним код здравих особа.

У **Закључку**, кандидат је сумирао добијене резултате, а у поглављу **Литература** наведени су кључни радови из области коју дисертација обухвата.

Б. Кратак приказ резултата

Карбонилација ХСА молекула метилглиоксалом *in vitro* смањује афинитет протеина за везивање бакар(II)-јона. Карбонилација ХСА-бакар(II)-комплекса узрокује смањење садржаја Cys34 тиолне групе, конформационе промене ХСА молекула, као и отпуштање

везаних јона бабра(II). Однос између процента смањења садржаја слободне Cys34 тиолне групе и процента смањења садржаја ХСА-везаних бакар(II)-јона износи $2,12 \pm 0,28$. Готово једнака вредност односа ($1,96 \pm 0,36$) добијена је и приликом аеробне оксидације Cys34 тиолне групе, при којој не долази до промене конформације ХСА молекула. Стога је закључено да афинитет (капацитет) ХСА за везивање јона бабра(II), као и отпуштање ових јона из ХСА-бакар(II)-комплекса, зависи од редокс-статуса Cys34 тиолне групе.

Испитивањем међудејстава молекула ХСА, МК и бакар(II)-јона, и његовог утицаја на реактивност (константу брзине реакције) Cys34 тиолне групе, нађено је да: **1)** везивање МК (стеаринска, олеинска, миристинска и МК из рибљег уља) за ХСА повећава реактивност тиолне групе за 20 до 80% у односу на одмашћени ХСА. Повећање зависи од типа и броја молекула МК везаних за ХСА ($R=0,970$; $p<0,001$); **2)** везивање бакар(II)-јона за одмашћени ХСА и стеарил-ХСА не доводи до значајне промене у реактивности Cys34 тиолне групе; **3)** везивање јона бабра за комплексе ХСА са миристинском, олеинском и МК изолованим из препарата рибљег уља доводи до значајног повећања у реактивности Cys34 тиолне групе, од 86 до 114% у односу на одмашћени ХСА. Допринос везивања бакар(II)-јона повећању реактивности тиолне групе је константан и износи око 33%, што је у сагласности са једнаким садржајем везаног бабра у свим МК-ХСА-бакар(II)-комплексима.

Утицај карбонилације на везивање (отпуштање) јона бабра од стране комплекса ХСА са МК (стеаринска, олеинска, миристинска и МК из рибљег уља) испитан је *in vitro*. Карбонилација МК-ХСА-бакар(II)-комплекса доводи до смањења садржаја слободне Cys34 тиолне групе, које је праћено отпуштањем везаних бакар(II)-јона. И у овом случају, однос између процента смањења садржаја слободне Cys34 тиолне групе и процента отпуштених бакар(II)-јона, за све испитиване МК-ХСА-бакар(II)-комплексе, износи око 2. Како везивање МК и бакар(II)-јона за ХСА доводи до великог повећања реактивности Cys34 тиолне групе (од 86 до 114%), и будући да афинитет ХСА за везивање јона бабра зависи од садржаја Cys34 тиолне групе, очекивало се да ће реакција карбонилације МК-ХСА-бакар(II)-комплекса довести до значајног смањења садржаја тиолне групе и, сходно томе, до отпуштања бакар(II)-јона. Међутим, смањење садржаја Cys34 тиолне групе у карбониллованим МК-ХСА-бакар(II)-комплексима износи само 5 до 18% (у зависности од типа и броја везаних МК), у односу на карбонилловани одмашћени ХСА-бакар(II)-комплекс, а садржај отпуштених јона бабра износи од 2,4 до 8,1%.

Какав је афинитет ХСА за везивање јона бабра *in vivo*, у систему у коме је садржај МК, редокс-активних бакар(II)-јона и реактивних карбонилних једињења повећан, испитано је код 29 пацијената са дијагнозом *diabetes mellitus* тип II. Нађено је статистички значајно смањење садржаја укупних серумских тиола (за 27,5%, $p<0,01$) и садржаја Cys34 тиолне групе (за 28,5%; $p<0,01$) код пацијената, у односу на контролну групу коју је чинило 20 здравих особа. Садржај бакар(II)-јона везаних за ХСА мањи је за 24,1%, док је садржај укупног серумског бабра већи за око 20% у поређењу са контролном групом, при чему су разлике статистички значајне ($p<0,01$ и $p<0,05$, редом). Упоредивањем односа процената смањења садржаја тиолне групе и смањења садржаја бакар(II)-јона везаних за ХСА, између

дијабетичних пацијената и здравих особа, добијене су вредности од 0,50 до 2,54. Између садржаја Cys34 тиолне групе и садржаја јона бакар(II) везаних за ХСА нађена је јака позитивна корелација ($R=0,833$; $p<0,001$). Имајући у виду да је у групи дијабетичара: 1) присутан висок степен гликације у циркулацији ($HbA_{1c}=10,25 \pm 1,05\%$); 2) повећан садржај серумских карбонила у односу на контролну групу ($1,14 \pm 0,17 \text{ nmol/L vs. } 0,75 \pm 0,06 \text{ nmol/L}$); 3) утврђена значајна промена конформације ХСА молекула (смањење интензитета флуоресценције, која потиче од Trp214, за 28,7% у односу на контролну групу), и 4) утврђено постојање крајњих производа неензимске гликозилације (AGEs), а у контексту претходних *in vitro* експеримената, може се закључити да модификација ХСА молекула у дијабетесу (*in vivo*) доводи до смањења садржаја Cys34 тиолне групе и смањења афинитета/капацитета за везивање бакар(II)-јона. Одређивањем активности ензима антиоксидативне одбране (SOD1, CAT i GPx) у хемолизатима дијабетичара утврђено је изражено присуство оксидативног стреса (статистички значајна разлика у активности сва три ензима између пацијената и контролне групе), који корелира са карбонилним стресом, и који такође може да допринесе промени садржаја и редокс-статуса тиолне групе, односно да утиче на везивање јона бакар. Испитивањем реактивности Cys34 тиолне групе ХСА изолованог из серума пацијената са дијабетесом, установљено је статистички значајно ($p<0,05$) повећање реактивности (константе брзине реакције псеудо-првог реда) у односу на контролну групу ($12,0 \pm 0,9 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1} \text{ vs. } 6,9 \pm 0,4 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$).

В. Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

ХСА је најзаступљенији протеин крвне плазме (чини 40–60% укупних протеина). У литератури је у више радова истакнуто да ХСА, захваљујући својој слободној Cys34 тиолној групи, као и способности да веже и тиме из циркулације (привремено или трајно) уклони реактивне кисеоничне и карбонилне врсте, представља доминантну заштиту од оксидативног и карбонилног стреса у циркулацији. Указано је, такође, да антиоксидативна улога ХСА зависи, осим редокс-активности Cys34 тиолне групе, и од способности да веже бакар(II)-јоне. Наведена својства молекула ХСА могу да се значајно мењају у условима повећане карбонилације (гликације). Реакција карбонилације протеина, која се одвија у различитим патолошким стањима (попут дијабетеса типа II), била је такође предмет бројних студија, због штетних последица на биомолекуле (умрежавање протеина, апоптоза, изазивање запаљенских процеса преко ресептора за AGE, микро- и макроваскуларне компликације). Међутим, резултати истраживања везаних за способност карбонилваног (*in vitro* и у дијабетесу) ХСА да веже јоне бакар били су опречни. Испитивањем утицаја реакције карбонилације ХСА молекула *in vitro* на афинитет везивања бакар(II)-јона, доказано је да карбонилација ХСА, посебно Cys34 тиолне групе, узрокује смањење афинитета ХСА молекула за везивање јона бакар. Упоредним одређивањем садржаја бакар(II)-јона везаних за оксидовани (аеробно) и карбонилвани ХСА, наспрам редукованог ХСА, показано је да је смањење афинитета за везивање бакар(II)-јона последица промене редокс-статуса Cys34 тиолне групе. Показано је, такође, да реакција карбонилације *in vitro* доводи до конформационих промена на ХСА молекулу, али не и до промене у секундарној

структури овог протеина. Посебно треба истаћи да карбонилација или аеробна оксидација претходно награђених ХСА-бакар(II)-комплекса доводи до отпуштања јона бакра, односно до смањења афинитета ХСА за везивање ових јона. Овај закључак има директне импликације на патолошка стања у којима је повећан карбонилни стрес, конкретно дијабетес типа II, за који је карактеристичан повишени флукс метилглиоксала и других реактивних ди-карбонилних једињења (глиоксал и 3-деоксиглукозон). Смањење садржаја Cys34 тиолне групе и, последично, смањење афинитета/капацитета ХСА за везивање бакар(II)-јона у дијабетесу типа II услед карбонилације, могло би довести до додатног развоја оксидативног стреса, пошто невезани, редокс-активни бакар(II)-јони, покрећу Фентонову реакцију којом се стварају слободни радикали.

Масне киселине у циркулацији везују се за ХСА, који је главни транспортер ових молекула. При нормалним физиолошким условима, ХСА везује 0,1 до 2 мола МКпо молу, док моларни однос МК/ХСА може расти и до 6:1, за време гладовања, екстремне физичке активности, или у стањима као што је дијабетес, болести јетре и кардиоваскуларне болести. Наша истраживачка група је показала да везивање МК за ХСА доводи до промена његове конформације, што је праћено променом доступности/изложености Cys34 тиолне групе околној средини, као и променом њене реактивности (константе брзине реакције) према карбонилним једињењима. Какав је афинитет ХСА за везивање јона бакра у стањима када је повећана карбонилација протеина, али и садржај слободних МК, до сада није испитано. Везивање МК (стеаринске, олеинске, миристинске и МК из рибљег уља) за ХСА повећава реактивност Cys34 тиолне групе. Константа брзине реакције тиолне групе расте са порастом броја молекула везаних МК. Везивање јона бакра за комплексе ХСА-МК значајно повећава реактивност тиолне групе. Карбонилацијом одмашћеног ХСА-бакар(II)-комплекса постиже се: смањење реактивности Cys34 тиолне групе, смањење садржаја ове групе (за 27,7%), као и отпуштање везаних бакар(II)-јона. Неочекивано, имајући у виду изражени пораст реактивности (од 86 до 114%) Cys34 тиолне групе након везивања МК и јона бакра(II) за ХСА, карбонилацијом МК-ХСА-бакар(II)-комплекса не постиже се једнако велико смањење садржаја тиолних група (износи 33,9-45,6%). У поређењу са карбониланим одмашћеним ХСА-бакар(II)-комплексом, оно је веће тек за 5-18%. Овакав резултат је последица тога што реакција карбонилације (због конформационих промена ХСА и промена доступности Cys34 тиолне групе) има доминантнији утицај на промену садржаја слободне тиолне групе, и, тиме, на везивање/отпуштање јона бакра, у односу на утицај везаних масних киселина. Важно је нагласити да, иако је смањење садржаја Cys34 тиолне групе (добијено при карбонилацији свих МК-ХСА-бакар(II)-комплекса) мало, оно за директну последицу има отпуштање (од 2,4 до 8,1%) редокс-активних бакра(II)-јона, што је од значаја за комплексне биолошке системе у којима је неопходно регулисати каталитичку активност јона метала. Отпуштање редокс-активног јона бакра из МК-ХСА-бакар(II)-комплекса при карбонилацији може да доведе до стварања слободних радикала путем Фентонове реакције.

У литератури је познато да се у дијабетесу повећава садржај реактивних карбонилних врста, а тиме и карбонилација протеина, да се повећава концентрација слободних МК и бакра у циркулацији, као и да се садржај Cys34 тиолне групе смањује. Међутим, као што је напред наведено, резултати истраживања који се односе на способности карбонилованог ХСА да веже јоне бакра су опречни. Наши резултати су показали да (*in vivo*) модификација ХСА молекула у дијабетесу типа II доводи до смањења садржаја Cys34 тиолне групе и смањења афинитета/капацитета ХСА за везивање бакар(II)-јона. Између садржаја тиолне групе и садржаја бакар(II)-јона везаних за ХСА нађена је висока позитивна корелација, чиме је потврђено да, и у *in vivo* условима, везивање/отпуштање бакар(II)-јона за/са ХСА молекула зависи од редокс-стања Cys34 тиолне групе. Значајан пораст садржаја карбонила у серуму пацијената и на ХСА молекулу, у односу на здраве особе, и резултати спектрофлуориметријских испитивања промена на ХСА молекулу у хипергликемији, доказали су постојање карбонилног стреса. Карбонилна једињења реагују не само са аминок- и гуанидино-групама, већ и са тиолном групом протеина, што узрокује смањење садржаја Cys34 тиолне групе у дијабетесу, односно смањење афинитета ХСА молекула за везивање бакар(II)-јона. Одређивањем активности ензима антиоксидативне заштите (SOD1, CAT i GPx) утврђено је изражено присуство оксидативног стреса, који корелира са карбонилним стресом, и који такође може да допринесе уоченој промени садржаја и редокс-статуса тиолне групе, односно да утиче на везивање јона бакра. Са друге стране, реактивност Cys34 тиолне групе код пацијената са дијабетесом је готово двоструко већа у односу на здраве особе. Ово је вероватно последица модификације ХСА у карбонилном стресу која узрокује већу изложеност тиолне групе Cys34 околној средини (већу реактивност и смањење садржаја). Повећање реактивности/изложености тиолне групе ХСА код оболелих од дијабетеса има велики значај, с обзиром на већ поменути чињеницу да је Cys34 тиолна група добар „хватач“ реактивних карбонила и моћан антиоксидант у циркулацији.

Г. Објављени радови и саопштења која чине део дисертације

Радови објављени у врхунским часописима међународног значаја (M21)

- 1. A.Z. Penezić, J.M. Aćimović, I.D. Pavićević, V.B. Jovanović, M. Takić, Lj.M. Mandić.** The interplay between copper(II), human serum albumin, fatty acids, and carbonylating agent interferes with Cys 34 thiol reactivity and copper binding. *Journal of Biological Inorganic Chemistry* 24(1): 61-70 (2019) (IF 3,632 за 2018; Kategorija: Chemistry, Inorganic & Nuclear)
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00775-018-1628-7>
- 2. A.Z. Penezić, V. Jovanović, I. Pavićević, J. Aćimović, Lj. Mandić.** HSA carbonylation with methylglyoxal and binding/release of copper(II) ions. *Metallomics* 7(10): 1431-37 (2015)(IF 3,978 за 2013; Kategorija: Biochemistry & Molecular Biology)
<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2015/MT/C5MT00159E>

Саопштења на скупу међународног значаја штампана у изводу (M34)

1. **A.Z. Penezić**, I. Pavićević, V. Jovanović, J. Aćimović, Lj. Mandić (2015) Carbonylation of HSA with methylglyoxal affects its copper(II) binding affinity. FEBS3+ Meeting Molecules of Life, Portorož, Slovenia, Book of Abstracts S37, p:13 (Selected for oral presentation)
2. **A.Z. Penezić**, I. Pavićević, J. Aćimović, V. Jovanović, Lj. Mandić (2013) The role of copper(II) ions in oxidative stress induced by glycation of human serum albumin with methylglyoxal. 38th FEBS Congress, Saint Petersburg, Russia, FEBS Journal 280, Supplement 1, p:293-294 (FEBS Bursary winner)
3. **A.Z. Penezić**, J. Aćimović, V. Jovanović, Lj. Mandić, (2011) The influence of methylglyoxal reaction with human serum albumin on its copper(II) binding properties. 2nd FCUB ERA Workshop-Food Chemistry and Biotechnology, Belgrade, Serbia, Book of Abstracts p 49 P28

Саопштења на скуповима националног значаја штампана у изводу (M64)

1. **A.Z. Penezić**, J. Aćimović, V. Jovanović, I. Pavićević, Lj. Mandić (2016) Carbonylation of HSA with methylglyoxal leads to release of copper(II) ions and changes in its antioxidant capacity. Serbian Biochemical Society Sixth Conference: "Biochemistry and Interdisciplinarity: Transcending the Limits of Field", Belgrade, Serbia, Proceedings p 118
2. **A.Z. Penezić**, J. Aćimović, V. Jovanović, Lj. Mandić (2012) The influence of binding of copper(II) ions to HSA on Cys34 thiol group content. Prva konferencija mladih hemičara Srbije, Beograd, Srbija, Knjiga izvoda na CD-u, BH P12.

Д. Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „Хумани серум-албумин: карбонилација, реактивност тиолне групе Cys34 и везивање бакар(II)-јона”, аутора Ане Пенезић, констатујемо да утврђено подударање текста износи 12 %. Овај степен подударности последица је тзв. општих места и података, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника.

Стога сматрамо да је утврђено да је докторска дисертација Ане Пенезић у потпуности оригинална, као и да су у потпуности поштована академска правила цитирања.

Б. Закључак

На основу свега напред изложеног, може се закључити да је у поднетој дисертацији Ана Пенезић успешно остварила постављене циљеве и одговорила на постављене задатке. Научни допринос ове дисертације огледа се у продубљивању знања о утицају реакције карбонилације хуманог серум-албумина на везивање бакар(II)-јона, али и на отпуштање ових јона из ХСА-бакар(II)-комплекса, као и утицају редокс-стања Cys34 тиолне групе на афинитет за везивање јона бакра. Добијени резултати су, даље, омогућили сагледавање појединачних и збирних утицаја везивања различитих МК за ХСА и реакције карбонилације на промену конформације ХСА молекула, на његову способност да везује/отпушта јоне бакра(II) у циркулацију. На основу ових резултата могао би се предвидети капацитет ХСА не само као антиоксиданта, већ и могућег прооксиданта, у смислу покретања слободно-радикалских процеса, који могу да доведу до оксидативног стреса услед отпуштања јона бакра у циркулацију. Релевантност *in vitro* добијених резултата потврђена је испитивањем афинитета ХСА за везивање бакар(II)-јона код оболелих од дијабетеса типа II, стања које карактерише повећани садржај слободних масних киселина и јона бакра, као и изражени карбонилни и оксидативни стрес. Добијени резултати, стога, поред фундаменталног, имају и биомедицински значај.

Резултати проистекли из ове докторске дисертације објављени су у два рада штампана у врхунским међународним часописима категорије M21 и саопштени на пет међународних и националних научних скупова.

На основу свега изложеног, Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Хемијског факултета Универзитета у Београду да поднету докторску дисертацију Ане Пенезић под насловом: „Хумани серум-албумин: карбонилација, реактивност тиолне групе Cys34 и везивање бакар(II)-јона“ прихвати и одобри њену одбрану за стицање академског звања доктора биохемијских наука.

У Београду, 15. мај 2020. год.

Комисија:

др Љуба Мандић, редовни професор у пензији
Универзитет у Београду-Хемијски факултет

др Олгица Недић, научни саветник
Институт за примену нуклеарне енергије ИНЕП, Универзитет у Београду

др Милан Николић, доцент
Универзитет у Београду-Хемијски факултет