

UNIVERZITET U BEOGRADU
FAKULTET ZA FIZIČKU HEMIJU
Beograd

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU FAKULTETA ZA FIZIČKU HEMIJU

Predmet: Izveštaj komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidatkinje mast. hem. Aleksandre Bondžić

Odlukom Nastavno-naučnog veća Fakulteta za fizičku hemiju Univerziteta u Beogradu, sa X redovne sednice održane 10.07.2017. godine, imenovani smo za članove Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidatkinje **mast. hem. Aleksandre Bondžić**, pod naslovom:

„Interakcija bipiridinskih kompleksa zlata(III) i poliooksovolframata sa Na^+/K^+ -ATPazom i acetilholinesterazom“

Izrada doktorske disertacije pod navedenim naslovom odobrena je odlukom Nastavno-naučnog veća sa VI redovne sednice od 10.03.2016. godine. Na osnovu te odluke, Veće naučnih oblasti prirodnih nauka Univerziteta u Beogradu je na sednici od 30.06.2016. godine dalo saglasnost da se prihvati predložena tema doktorske disertacije.

Na osnovu pregleda i analize doktorske disertacije podnosimo Veću sledeći

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja disertacije

Doktorska disertacija mast. hem. Aleksandre Bondžić napisana je na 172 strane, i u skladu sa Uputstvom za oblikovanje doktorske disertacije Univerziteta u Beogradu. Sastoji se iz sledećih celina: Uvod (37 strana), Cilj rada (1 strana), Materijali i metode (15 strana), Rezultati i diskusija (85 strana), Zaključak (4 strane), Literatura - 171 navoda (21 strana), Prilog (6 strana), Biografija

autora i objavljeni naučni radovi iz disertacije (2 strane), Izjava o autorstvu (1 strana), Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije teze (1 strana) i Izjava o korišćenju (1 strana).

Disertacija sadrži ukupno 63 slike (od toga je 17 slika iz literature, a 46 slika predstavljaju vlastite rezultate) i 16 tabela sa vlastitim rezultatima.

Poglavlje **Uvod** je podeljeno na sedam delova. U prvom delu je opisana struktura ispitivanih kompleksa zlata(III), njihov uticaj na enzim tioredoksin reduktazu kao i citotoksičnost ispitivanih kompleksa. U drugom delu je opisan enzim Na^+/K^+ -ATPaza, sa posebnim osvrtom na njegovu strukturu i reakcioni ciklus. Takođe, u okviru ovog dela je dat kratak osvrt na specifične inhibitore ovog enzima, kardijačne glikozide, i cisplatin. U trećem delu uvoda su opisani polioksometalati pri čemu je stavljen akcenat na njihovu strukturu i njihovu ulogu u medicinskoj hemiji. U četvrtom delu su opisani struktura i reakcioni ciklus enzima acetilholinesteraze kao i njegovi reverzibilni i ireverzibilni inhibitori. U petom delu ovog poglavlja je dat kratak uvod u fluorescenciju proteina sa akcentom na spektralne karakteristike fluorofora proteina i gašenje njihove fluorescencije u proteinu. Takođe prikazani su i položaji triptofana u enzimu Na^+/K^+ -ATPazi. U šestom delu uvoda opisani su toksični efekti slobodnih radikala kao i mehanizmi antioksidativne zaštite dok je u sedmom delu uvoda opisana genotoksičnost i njeno testiranje određivanjem učestalosti mikronukleusa.

Poglavlje **Cilj** sadrži, u kratkim crtama, nameru ove teze, a to je da se na molekulskom nivou kombinovanjem nekoliko fizičko-hemijskih metoda sa teorijskim modelovanjem, ispita interakcija dve grupe jedinjenja na bazi metala, bipiridinskih kompleksa zlata(III) i polioksovolframata, sa Na^+/K^+ -ATPazom i acetilholinesterazom redom, enzimima koji predstavljaju potencijalne mete u antitumorskoj i terapiji Alchajmerove bolesti. Kako je toksikološki profil potencijalnih lekova jako bitan za njihovu potencijalnu kliničku upotrebu, još jedan od ciljeva ove teze je bio da se *in vitro* ispituju toksični potencijali odabranih kompleksa zlata i polioksovolframata, određivanjem njihovih prooksidativnih svojstava, citotoksičnih i genotoksičnih efekata.

Poglavlje **Materijali i metode** sadrži devet delova. Prvi deo se odnosi na hemikalije korišćene u ovoj doktorskoj disertaciji, drugi opisuje metode i opremu korišćenu pri izradi ove teze, treći deo opisuje način pripreme rastvora kompleksa zlata i polioksometalata, dok četvrti deo opisuje pripremu rastvora enzima. Način na koji su dobijene vrednosti particionog koeficijenta je opisan

u petom delu ovog poglavlja. Metoda izolovanja sinaptozoma iz mozga pacova je opisana u šestom delu dok je način gajenja i tretiranja kulture limfocita opisan u sedmom delu ovog poglavlja. U osmom delu su opisani korišćeni testovi za određivanje enzimске aktivnosti, dok je u devetom delu opisana metoda određivanja genotoksičnosti datih jedinjenja.

Poglavlje **Rezultati i diskusija** je podeljeno u dve celine. U prvom delu su prikazani rezultati dobijeni ispitivanjem interakcije kompleksa zlata(III) sa Na^+/K^+ -ATPazom, kao i procena prooksidativnih, citotoksičnih i genotoksičnih osobina ovih kompleksa. Uvid u interakciju poliooksovolframata sa acetilholinesterazom kao i toksični efekti ove grupe jedinjenja su prikazani u drugom delu ovog poglavlja.

U poglavlju **Zaključak** su sumirani rezultati i zaključci istraživanja obuhvaćeni tezom.

U delu **Prilog** su prikazane eksperimentalno dobijene različite standardne prave neophodne za izračunavanje nepoznate koncentracije datog jedinjenja kao i etičke dozvole za sprovođenje ogleđa na eksperimentalnim životinjama i na humanoј krvi.

B. Opis rezultata disertacije

Rezultati dobijeni u okviru ove doktorske disertacije podeljeni su u dva dela. Jedan se odnosi na komplekse zlata(III), $\text{Au}(\text{bipy})(\text{OH})_2$ ($[\text{Au}(\text{OH})_2(\text{bipy})][\text{PF}_6]$, gde je bipy = 2,2'-bipiridin); $\text{Au}(\text{py})(\text{OAc})_2$ ($[\text{Au}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{pydmb-H})]$, gde je pydmb-H=deprotovani 6-(1,1-dimetilbenzil)-piridin); $\text{Au}(\text{bipy})(\text{C})$ ($[\text{Au}(\text{bipydmb-H})(\text{OH})][\text{PF}_6]$, gde je bipydmb-H = deprotovani 6-(1,1-dimetilbenzil)-2,2'-bipiridin); $\text{Au}_2(\text{bipy})(\text{C})$ ($[\text{Au}_2((\text{bipydmb-H})_2(\mu\text{-O}))][\text{PF}_6]_2$); $\text{Au}_2(\text{oxo6})$ ($[(\text{bipy}^{2\text{Me}})_2\text{Au}_2(\mu\text{-O})_2][\text{PF}_6]_2$ gde je $\text{bipy}^{2\text{Me}}$ = 6,6'-dimetil-2,2'-bipiridin) i $\text{Au}_2(\text{phen})$ ($[\text{Au}_2(\text{phen}^{2\text{Me}})_2(\mu\text{-O})_2][\text{PF}_6]_2$ gde je $\text{phen}^{2\text{Me}}$ = 6,6'-dimetil-1,10-phenanthroline) i njihovu interakciju sa Na^+/K^+ -ATPazom. Drugi deo rezultata proisteklih iz ove teze se odnosi na ispitivanje interakcije poliooksovolframata (12-volframsilicijumova, WSiA i 12-volframfosforna kiseliina, WPA) sa enzimom acetilholinesterazom.

U okviru prvog dela disertacije ispitana je stabilnost kompleksa zlata(III) pri čemu je nađeno da su stabilni u toku 24 h, nakon čega, stajanjem na sobnoj temperaturi, dolazi do manje hemijske transformacije, koja je pripisana oksidoredukcionim procesima kojima su ovi kompleksi sklони. Određen je particioni koeficijent ispitivanih kompleksa zlata(III) na osnovu čije vrednosti je zaključeno da neometano prolaze kroz ćelijsku membranu. Takođe, teorijskim proračunima dobijene su vrednosti dipolnog momenta, raspodele naelektrisanja na kompleksima kao i njihove površine i zapremine. Pokazano je da binuklearni kompleksi zlata inhibiraju aktivnost Na^+/K^+ -

ATPaze u mikromolarnom opsegu koncentracija sa Hill-ovim koeficijentom $n \sim 2$, koji ukazuje na postojanje najmanje dva vezivna mesta ovih kompleksa za enzim i da postoji pozitivna kooperativnost između vezivnih mesta. Mehanizam inhibicije za $Au_{10}O_6$ i Au_2bipyC komplekse je akompetitivni, dok kompleks Au_2phen inhibira Na^+/K^+ -ATPazu mešovitim tipom inhibicije. Svi ispitivani kompleksi zlata sa porastom koncentracije gase fluorescenciju triptofana u enzimu, pokazujući da između ovih kompleksa i Na^+/K^+ -ATPaze postoji interakcija. Na osnovu dobijene vrednosti *Stern Volmer*-ove konstante zaključeno je da se radi o statičkom tipu gašenja fluorescencije, potvrđujući vezivanje ovih kompleksa za enzim. Na osnovu odstupanja od linearnosti u modifikovanom *Stern-Volmer*-ovom grafiku pokazano je da vezivanje kompleksa za enzim dovodi do konformacionih promena u njemu, koje imaju za posledicu da triptofani koji su se ranije nalazili u hidrofobnom delu enzima, sada budu lako dostupni rastvaraču (vodi u ovom slučaju) pa samim tim i ispitivanim kompleksima zlata. Ovi rezultati su u skladu sa konformacionim promenama, koje takođe dovode do promena i u sekundarnoj strukturi enzima i ogledaju se u redukovanju udela α -heliksa i β -pločica na račun povećanja udela nasumične strukture. Analizom saturacionih krivih *Hill*-ovim, kao i modelom koji uključuje dva vezivna mesta, pokazano je da je stehiometrija vezivanja mononuklearnih kompleksa 1:3 (enzim – kompleks), dok je stehiometrija binuklearnih kompleksa 1:2. Utvrđeno je i da postoji mogućnost vezivanja kompleksa za mesta višeg i nižeg afiniteta. Teorijskim modelovanjem je nađeno da mononuklearni kompleksi, $Aubipy(OH)_2$ i $AubipyC$ inhibiraju aktivnost vezivanjem za enzim u ekstracelularnom delu Na/K izmenjivačkog kanala, čime se blokira izmena ovih jona, delujući na taj način kao i kardijačni glikozidi koji spadaju u grupu specifičnih inhibitora Na^+/K^+ -ATPaze. Kompleks $Aupy(OAc)_2$ inhibira aktivnost enzima vezivanjem između A i P domena u citosolnom delu enzima u susedstvu vezivnog mesta K^+ jona. Binuklearni kompleksi inhibiraju Na^+/K^+ -ATPazu vezivanjem u transmembranskom delu α -podjedinice, između α -M2 i α -M6 heliksa, u tzv. jonskom kanalu, dok se inhibicija enzima Au_2phen kompleksom može objasniti vezivanjem i u ekstracelularnom delu enzima, između β -podjedinice i γ -transmembranskog heliksa. Merenjima aktivnosti laktatdehidrogenaze u sinaptozomima mozga pacova, pokazano je da ispitivani kompleksi zlata(III) ne utiču na integritet plazma membrana sinaptozoma u toku 1,5 h tretmana. Međutim, inhibiraju aktivnost katalaze i glutacion peroksidaze čime dovode do povećane produkcije H_2O_2 i lipidnih peroksida izazivajući oksidativni stres koji ima za posledicu iniciranje procesa lipidne peroksidacije i povećanja nivoa malondialdehida za sve komplekse. Takođe,

određivanjem učestalosti mikronukleusa i indeksa ćelijske proliferacije u simuliranim biološkim uslovima, pokazano je da svi kompleksi imaju genotoksične efekte.

Rezultati dobijeni u okviru drugog dela teze pokazuju da su poliooksovolframati, WSiA i WPA, stabilni u vodi u toku 1 h, i da imaju *Keggin*-ovu strukturu, dok u puferisanom vodenom rastvoru dolazi do njihove brze transformacije, pri čemu se prevode u lakunarne *Keggin*-ove strukture. Oba ispitivana poliooksovolframata inhibiraju aktivnost acetilholinesteraze pri čemu je WSiA bolji inhibitor sa IC_{50} vrednostima u submikromolarnom opsegu koncentracija. Interakcija ovih poliooksovolframata sa acetilholinesterazom ne utiče na fluorescenciju triptofana ovog enzima, ukazujući da ne dolazi do vezivanja ovih jedinjenja u aktivno mesto enzima. Takođe, ispitani poliooksovolframati ne utiču na sekundarnu strukturu acetilholinesteraze. Tokom interakcije WSiA sa acetilholinesterazom u prisustvu supstrata acetilholin jodida, dolazi do promene oksidacionog stanja W iz +6 u +5, ali u toku vremena dolazi i do reoksidacije. Oksidaciono stanje W u WPA ostaje nepromenjeno ukazujući na drugačiji mehanizam inhibicije acetilholinesteraze ovim poliooksovolframatom. Teorijskim modelovanjem je nađeno da se ova jedinjenja vežu po površini enzima elektrostatičkim interakcijama sa pozitivno naelektrisanim kiselinama. Ispitivanjem toksičnih efekata nađeno je da nijedan od njih ne narušava integritet membrane i da ne dovode do oštećenja membrane lipidnom peroksidacijom, zahvaljujući kako zaštitnim enzimskim antioksidativnim sistemima, tako i sposobnosti ovih jedinjenja da učestvuju u reverzibilnom transferu elektrona bez promene u sopstvenoj strukturi. Usled smanjenja broja mikronukleusa i indeksa ćelijske proliferacije nađeno je da ispitivani poliooksovolframati imaju antiproliferativne osobine.

C. Uporedna analiza rezultata disertacije sa rezultatima iz literature

Mehanizam delovanja, odnosno način na koji antitumorski kompleksi zlata i poliooksovolframati, kao potencijalna anti-Alchajmer jedinjenja, ostvaruju svoju biološku aktivnost, još uvek nije u potpunosti objašnjen. Postoje brojne publikacije koje idu u prilog činjenici da se antitumorska aktivnost kompleksa zlata ostvaruje interakcijom sa proteinima (Chiara G. et al. *Gold Bull.*, **2007**, 40,73–81; Lechner S. et al. *Lab. Invest.*, **2003**, 83, 1321–1331; Wang Y. et al. *Cancer Res.*, **2005**, 65, 11553–11564; Bindoli A. et al. *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, 253, 1692–1707) dok se reverzibilni inhibitori acetilholinesteraze (AChE) koriste u lečenju mnogih neurodegenerativnih oboljenja (Lane R. M. et al. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **2006**, 9, 101-124; Čolović M. B. et al. *Curr. Neuropharmacol.*, **2013**, 11, 315-335).

Kompleksi zlata(III) kao antitumorski agensi se sintetišu sa ciljem da zamene platinske komplekse (cisplatin, karboplatin) koji pokazuju izrazitu toksičnost, ali se i dalje koriste u kliničkoj praksi (Eljack N. D. et al. *Metallomics*, **2014**, 6, 2126-2133; Ravi R. et al. *Pharmacol. Toxicol.*, **1995**, 76, 386-394). Brojni literaturni podaci pokazuju da se mehanizam biološkog delovanja kompleksa zlata razlikuje od mehanizma platinskih kompleksa i da se on zasniva na interakciji sa proteinima odgovornim za mitohondrijalnu aktivnost (Wang Y. et al. *Cancer Res.*, **2005**, 65, 11553–11564) pri čemu je primarna meta ovih kompleksa seleno enzim tioredoksin reduktaza (Chiara G. et al. *Gold Bull.*, **2007**, 40,73–81; Lechner S. *Lab. Invest.*, **2003**, 83, 1321–1331). Vezivanjem Au(I) jona za Se u aktivnom mestu TrxR je odgovorno za citotoksičnost ovih kompleksa što su dokazale i brojne studije u kojim je citotoksičnost kompleksa zlata ispitivana na mutirani oblik TrxR (Se je zamenjen Cys) (Millet R. et al. *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 7024-7039). Takođe, literaturni podaci ukazuju da postoji više mesta vezivanja Au jona za ovaj enzim i da je vezivanje Au(I) jona za enzim favorizovan proces, dok u slučaju Au(III) jona dolazi do oksidacije selenol/cistein grupa, pa su prihvatljivi i drugi mehanizmi (Bindoli A. et al. *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, 253, 1692–1707).

Na⁺/K⁺-ATPaza je enzim koji interakcijom sa proteinima učestvuje u unutarćelijskom kaskadnom prenosu signala ka organelama učestvujući na taj način u patogenezi tumora i migraciji tumorskih ćelija (Mijatovic T. et al. *Expert Opin. Ther. Targets*, **2008**, 12, 1403-1417; Lefranc F. et al. *Neoplasia*, **2008**, 10, 198-206). Pored toga, promene u ukupnoj aktivnosti Na⁺/K⁺-ATPaze i relativnoj zastupljenosti njenih podjedinica su uočene u ćelijskim linijama karcinoma dobijenih iz različitih tkiva. Na osnovu ovih saznanja, Na⁺/K⁺-ATPaza predstavlja potencijalno ciljno mesto dejstva antitumorskih lekova. U novijim literaturnim podacima se može naći da mnogi metalni kompleksi koji pokazuju antikancerogenu aktivnost inhibiraju Na⁺/K⁺-ATPazu (Petrović V. et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2013**, 124, 35–41; Petrović V. et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2014**, 140, 228-235; Krinulović K. et al. *Toxicol. In Vitro*, **2006**, 20, 1292-1299). FTIR spektroskopijom je nađeno da je za inhibiciju Na⁺/K⁺-ATPaze cisplatinom odgovorno vezivanje ovog kompleksa za karbonilnu ili C–N vezu iz peptidne veze enzima i da je konstanta vezivanja $K=1,93 \times 10^4$ M (Neault J. et al. *J. Inorg. Chem.*, **2001**, 86, 603–609). Međutim, noviji rezultati dobijeni rentgeno-strukturnom analizom pokazuju da za cisplatin postoji sedam vezivnih mesta na Na⁺/K⁺-ATPazi i da se ona uglavnom nalaze u citosolnom delu enzima, dok se Pt jon vezuje za sumpor iz Met (Neault J.F. et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2001**, 86, 603–609) ireverzibilno, pa se kovalentno vezivanje cisplatina na

Na⁺/K⁺-ATPazu dovodi u vezu sa njenom nefrotoksičnošću (Eljack N. D. et al. *Metallomics*, **2014**, 6, 2126-2133).

Iako se u literaturnim podacima može naći da kompleksi zlata inhibiraju aktivnost Na⁺/K⁺-ATPaze (Petrović V. et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2013**, 124, 35–41; Petrović V. et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2014**, 140, 228-235) poseban doprinos ove doktorske disertacije je što je po prvi put ova interakcija ispitivana na molekulskom nivou, pri čemu su predviđena potencijalna mesta vezivanja ovih kompleksa za enzim, određene konstante vezivanja i predložen mehanizam interakcije. Kao i u slučaju tioredoksinreduktaze (Bindoli A. et al. *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, 253, 1692–1707), pokazano je da i na ovom enzimu postoji više mesta vezivanja za ove komplekse, i da oni inhibiraju aktivnost Na⁺/K⁺-ATPaze u mikromolarnom opsegu. Za razliku od cisplatina koji se vezuje za citosolni deo enzima, kompetirajući za vezivno mesto sa supstratom adenzotriposfatom (ATP-om) (Huliciak M. et al. *Biochem. Pharmacol.*, **2014**, 92, 494–498) u ovoj doktorskoj disertaciji je nađeno da se kompleksi zlata vezuju na isti način kao i kardijačni glikozidi, čija se inhibicija Na⁺/K⁺-ATPaze u novijoj literaturi povezuje sa njihovim snažnim antikancerogenim efektom (Wang H. Y. et al. *Expert Opin. Ther. Pat.*, **2012**, 22, 587–605; Bondžić et al. *Metallomics*, **2017**, 9, 292-300).

Polioksometalati (POM) su jedinjenja koja pokazuju brojne farmakološke efekte, ali njihov mehanizam delovanja jos uvek nije razjašnjen. POM-ovi zbog svog anjonskog karaktera, kao i veličine, ne mogu da uđu u ćeliju, pa se smatra da i oni interaguju van ćelije, inhibirajući pojedine grupe enzima ili vezujući se za serumske proteine. Brojne studije ukazuju da je njihovo delovanje usmereno ka inhibiciji određenih familija enzima (fosfataze, ektonukleotidaze, kinaze, sulfo- i silaliltransferaze, histondeacetilaze, holinesteraze, nukleaze i polimeraze) koje se uglavnom nalaze u ekstracelularnom prostoru i ne zahtevaju prolaz kroz ćelijsku membranu (Turner T. L. et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2012**, 108, 96-104; Prudent R. et al. *Chem. Biol.*, **2008**, 15, 683-692; Seko A. et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2009**, 103, 1061-1066; Muller C. E. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 5943-5947). O inhibiciji acetilholinesteraze (glavne terapijske mete anti-Alchajmer lekova) postoji jako malo literaturnih podataka. Poznato je da aktivnost acetil- i butirilholinesteraze može biti inhibirana različitim POM-ovima u submikromolarnom opsegu koncentracija dok je kinetičkim studijama utvrđeno da je reč o nekompetitivnom tipu inhibicije (Iqbal J. et al. *Med. Chem. Res.*, **2012**, doi: 10.1007/s0044-012-0125-8). Ovi literaturni podaci su u dobroj saglasnosti sa fluorescentnim studijama i studijama molekulskog modelovanja

izvedenim u ovoj doktorskoj disertaciji koje pokazuju da se POM-ovi ne vezuju u aktivnom mestu enzima već samo na njegovoj površini. Takođe, studije molekuskog modelovanja u kombinaciji sa fluorescencijom triptofana i skenirajućom kalorimetrijom izvedene na humanim i goveđim serumskim albuminom su potvrdile da je interakcija POM-ova sa proteinima elektrostatičke prirode, pri čemu se ovi POM-ovi vezuju na površini ovih proteina (Goovaerts V. *Phys.Chem.Chem.Phys.*, **2013**, 15, 18378-18387). Novi rezultati proistekli iz ove doktorske disertacije, u odnosu na literaturno dostupne podatke, su su pokazali da pri interakciji određenog POM-a sa acetilholinesterazom dolazi do promene oksidacionog stanja W iz +6 do +5, što dokazuje da pri interakciji sa enzimom dolazi do oksidoredukcionih procesa koji su najverovatnije odgovorni za inhibiciju enzima. Kako se inhibitori acetilholinesteraze koriste u terapiji Alchajmerove bolesti, aktivnost POM-ova bi mogla biti proširena i na ovu oblast. Međutim, trenutni problem u primeni u terapiji Alchajmerove bolesti je transport ove grupe jedinjenja do mozga, kako bi dospeli do svoje mete.

D. Naučni radovi i saopštenja iz oblasti disertacije

Radovi objavljeni u vrhunskim međunarodnim časopisima (M21):

1. **Bondžić A.M.**, Janjić G., Dramićanin M.D., Messori L., Massai L., Parac-Vogt T., Vasić V. (2017) Na/K-ATPase as a target for anticancer metal based drugs: insights into the molecular interactions with selected gold(III) complexes. *Metallomics*, 9(3) 292-300 (**IF= 3,975**).
2. **Bondžić A.M.**, Čolović M.B., Janjić G.V., Zarić B., Petrović S., Krstić D.Z., Marzo T., Messori L., Vasić V.M. (2017) The influence of oxo-bridged binuclear gold(III) complexes on Na/K-ATPase activity: a joint experimental and theoretical approach. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, doi:10.1007/s00775-017-1460-5 (**IF= 2,894**).

Radovi saopšteni na skupovima međunarodnog značaja štampani u celini (M33):

1. **Bondžić A.**, Janjić G., Marković M., Messori L., Vasić V. Application of nanospectroscopy techniques in investigation of interactions of Na⁺/K⁺-ATPase with some potential antitumor

Au complexes, Optical Nanospectroscopy III and Topical Meeting on Nonlinear Plasmonics, March 21st - 25th, 2016, Rome, Italy.

Radovi saopšteni na skupovima međunarodnog značaja štampani u izvodu (M32):

1. **Bondžić A.**, Janjić G., Marković M., Zeković I., Leskovac A., Cricenti A., Luce M., Vasić V. Na,K-ATPase as a target for gold(III) antitumor drugs: application of nanospectroscopy methods for evaluation of reaction mechanism Optical Nanospectroscopy IV, March 28th - 31st, 2017., Lisbon, Portugal.

D. Zaključak komisije

Na osnovu izloženog, Komisija zaključuje da rezultati dobijeni u okviru ove disertacije kandidatkinje mast. hem. Aleksandre Bondžić predstavljaju originalan i značajan doprinos u oblasti fizičke hemije, posebno u oblasti biofizičke hemije. Kandidatkinja je iz disertacije objavila dva rada u međunarodnim časopisima kategorije M21 i dva saopštenja na međunarodnim naučnim skupovima, od čega jedno štampano u celini, kategorije M33, a drugo štampano u izvodu, kategorije M32.

Na osnovu izloženog komisija pozitivno ocenjuje disertaciju mast. hem. Aleksandre Bondžić pod naslovom „**Interakcija bipiridinskih kompleksa zlata(III) i polioksovolframata sa Na⁺/K⁺-ATPazom i acetilholinesterazom**“ i predlaže Nastavno-naučnom veću Fakulteta za fizičku hemiju Univerziteta u Beogradu da prihvati ocenu komisije i odobri javnu odbranu disertacije, čime bi bili ispunjeni svi uslovi da kandidatkinja stekne zvanje *doktor fizičkohemijskih nauka*.

Beograd, 23. 08. 2017.

Članovi komisije:

dr Ana Popović-Bijelić, docent
Univerzitet u Beogradu
Fakultet za fizičku hemiju

dr Vesna Vasić, naučni savetnik
Univerzitet u Beogradu
Institut za nuklearne nauke „Vinča“

dr Miloš Mojović, vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu
Fakultet za fizičku hemiju

dr Mirjana Čolović, naučni saradnik
Univerzitet u Beogradu
Institut za nuklearne nauke „Vinča“