

## Eksperimentalne metode za određivanje vezivanja malih molekula za proteine plazme

Olivera S. Marković, Jelena M. Konstantinović<sup>a</sup>, Ilija N. Cvijetić<sup>b</sup>, Susana Amézqueta<sup>c</sup>, Klara Valko<sup>d</sup>, Clara Ràfols<sup>c</sup>, Natalija Đ. Polović<sup>a</sup>, Bogdan A. Šolaja<sup>a,e</sup>, Tatjana Ž. Verbić<sup>a,✉</sup>

Centar za hemiju – IHTM, Univerzitet u Beogradu; <sup>a</sup>Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet; <sup>b</sup>Inovacioni centar Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu; <sup>c</sup>Departament de Química Analítica and Institut de Biomedicina (IBUB), Universitat de Barcelona, Spain; <sup>d</sup>Bio-Mimetic Chromatography, Herts, UK; <sup>e</sup>Srpska akademija nauka i umetnosti; ✉ [tatjanad@chem.bg.ac.rs](mailto:tatjanad@chem.bg.ac.rs)

Molekuli lekova u plazmi i/ili tkivima mogu biti vezani za proteine i lipide plazme ili slobodni. Podaci o jačini i vrsti interakcija pri vezivanju supstanci za proteine plazme su važni u procesu otkrića i razvoja lekova [1].

Plazma sadrži oko 40% albumina (humani serum albumin, HSA), 1-3%  $\alpha_1$  kiselog glikoproteina (AGP) i imunoglobuline [2]. Metode koje se koriste u istraživanjima vezivanja lekova za proteine plazme su brojne i mogu se podeliti u dve grupe: metode odvajanja (omogućavaju izračunavanje parametara vezivanja odnosno broja vezivnih mesta i konstante vezivanja) i metode koje ne uključuju odvajanje (opisuju kvalitativne parametre ligand-protein kompleksa) [3]. Podaci dobijeni različitim metodama se vrlo često ne slažu međusobno. Sa druge strane, jako vezivanje biološki aktivnih i potencijalno biološki aktivnih supstanci za proteine plazme ne mora nužno biti ograničavajući faktor za dalju distribuciju leka do ciljanog mesta dejstva [1].

U okviru ovog predavanja biće prikazano proučavanje interakcija između HSA/AGP i novosintetisanih derivata steroida, koji pokazuju inhibitornu aktivnost prema BoNT/A holotoksinu u motornim neuronima razvijenim iz embrionalnih matičnih ćelija miša [4]. Rezultati dobijeni različitim metodama (ITC, HPLC, spektrofluorimetrija, FTIR, i dijaliza) su upoređivani i istaknute su prednosti i mane pojedinačnih metoda. Biće prikazani i rezultati proučavanja vezivanja HSA sa serijom strukturno različitih novosintetisanih antimalarika [5].

*Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (Projekat broj 172008) i SANU su podržali ovo istraživanje.*

### Reference:

- [1] D.A. Smith, L. Di, E.H. Kerns, The effect of plasma protein binding on *in vivo* efficacy: misconceptions in drug discovery, *Nat. Rev. Drug Discov.* 9 (2010) 929-939.
- [2] K. Valko, Application of HPLC for the measurements of lipophilicity and bio-mimetic binding properties in drug discovery, in: Z. Mandić (Ed.), *Physico-Chemical Methods in Drug Discovery and Development*, IAPC Publishing, Zagreb, Croatia, 2012, pp. 61-119.
- [3] J. Oravcova, B. Bohs, W. Lindner, Drug-protein binding studies new trends in analytical and experimental methodology, *J. Chromatogr. B* 677 (1996) 1-28.
- [4] J. Konstantinović, E. Kiris, K. Kota, J. Kugelman-Tonos, M. Videnović, L.H. Cazares, N. Terzić, T.Ž. Verbić, B. Andjelković, A.J. Duplantier, S. Bavari, B.A. Šolaja, New Steroidal 4-Aminoquinolines Antagonize BoNT/A in Mouse Embryonic Stem Cell Derived Motor Neurons in Post-intoxication Model, *rad poslat u J. Med Chem.* 18.11.2017.
- [5] O.S. Marković, I.N. Cvijetić, M.V. Zlatović, I.M. Opsenica, J.M. Konstantinović, N.V. Terzić Jovanović, B.A. Šolaja, T.Ž. Verbić, Human serum albumin binding of certain antimalarials, *Spectrochim. Acta A*, 192 (2018) 128-139.

**Др Татјана Ж. Вербић, доцент**  
Универзитет у Београду – Хемијски факултет  
Катедра за аналитичку хемију

E-mail: tatjanad@chem.bg.ac.rs

Ид. бројеви истраживача: ORCID: 0000-0002-6348-1644; Researcher ID: Q-3529-2016; Scopus: 23052985100

#### **Лични подаци и школовање**

Рођена 1974. године у Лозници, где је завршила основну и средњу школу. Дипломирала (1997.), магистрирала (2001.) и докторирала (2010.) на Катедри за аналитичку хемију Хемијског факултета Универзитета у Београду. У три наврата, укупно 20 месеци, усавршавала се у иностранству на: University of Utah, Salt Lake City, USA (3 месеца, 2000.), Iowa State University, Ames, USA (10 месеци, 2002. ) и Budapest University of Technology and Economics (BME), Мађарска (7 месеци, 2012.).

#### **Наставни рад**

Ради на Хемијском факултету у Београду од 1997. године, тренутно у звању доцента на Катедри за аналитичку хемију. Тренутно ангажована на 6 предмета на свим нивоима студија (Аналитичка хемија 2 (ОАС), Савремене инструменталне методе у аналитичкој хемији (ОАС), Биоаналитичка хемија (ОАС), Одабране области аналитичке хемије (ОАС), Одабране методе инструменталне анализе (МАС) и Биоаналитичка хемија (ДАС))

#### **Научноистраживачки рад**

Истраживачка група др Татјане Ж. Вербић се првенствено бави физичко-хемијском карактеризацијом и проучавањем јонских равнотежа биолошки активних и потенцијално биолошки активних супстанци. Фокус истраживања усмерен је на одређивање киселинских константи, растворљивости, липофилности, пермеабилности и интеракција испитиваних супстанци са разноврсним агенсима у физиолошким условима. Резултати се примењују при предвиђању фармакокинетичких и фармакодинамичких особина супстанци и представљају почетну фазу дизајнирања и развоја лекова.

Група се бави и молекулски обележеним полимерима (МОП), који, осим универзалне примене у аналитици (сорбенти за хроматографију, екстракцији сензори), могу бити коришћени и у другим областима (катализатори, за контролисано ослобађање лекова итд.). Истраживања су усмерена ка припреми нових МОП са повећаном селективношћу и сорптивном моћи, као и ка развоју хиралних МОП честица за раздвајање енантиомера.

**Коаутор је 26 радова и 44 саопштења на међународним и домаћим скуповима.** Радови су цитирани 99 пута са h-индексом 6 (без аутоцитата) (3 M21a, 13 M21, 2 M22, 6 M23 и 2 рада у новим још некатегорисаним часописима) (Scopus, 12.12.2017.). Одржала је **2 предавања по позиву** на међународним конференцијама (4<sup>th</sup> и 6<sup>th</sup> World Conference on Physico-Chemical Methods in Drug Discovery and Development (2015. и 2017. године).

**Руководи** међународним билатералним пројектом *Добијање и карактеризација селективних сорбената на бази молекулски обележених полимера* (Српска академија наука и уметности – Мађарска академија наука), а **учествује као истраживач** на два међународна и два национална научна пројекта - *Molecules in motion*, CMST COST Action CM1405; *Small Molecule Antiviral Inhibitors*, USAMRID -УБХФ; *Синтеза аминокиселина и њихових деривата као антималярија и инхибитора ботулинум неуротоксина А* (172008, МПНТРС) и *Рационални дизајн и синтеза биолошки активних и координационих једињења и функционалних материјала, релевантних у (био) нанотехнологији* (172035, МПНТРС).

Ментор је једне одбрањене докторске тезе и више мастер и дипломских радова. Тренутно као ментор руководи израдом 5 докторских теза, 1 мастер и 2 дипломска рада.

#### **Награде и признања**

1998: Признање СХД за постигнут успех током студирања.

2001: WUS-Аустрија награда за 100 најбољих последипломаца Србије 2001/2002

2012: Стипендија МПНТР Србије за постдокторско усавршавање

#### **Остале активности**

Члан више научних друштава: СХД - Секција за аналитичку хемију; Српско друштво истраживача рака; Међународна асоцијација физикохемијчара. Секретар Секције за аналитичку хемију од 2012. године. Стручни сарадник у ИС Петница. Уредник у часопису ADMET & DMPK. Рецензент COST пројектата, ЕНИК-НАРИК центра МПНТР и у часописима J. Serb. Chem. Soc., Eur. J. Pharm. Sci., J. Pharm. Biomed. Anal., ADMET&DMPK. Проректор за наставу Хемијског факултета од 1. 10. 2015.