

Univerzitet Crne Gore  
Metalurško-tehnološki fakultet

## **SEMINARSKI RAD**

Predmet:  
Kordinaciona jedinjenja

Tema: **Kompleksi prelaznih metala kao potencijalni antioksidativni agensi**

Mentor:  
Prof. dr Milica Kosović-Perutović

Student:  
Maša Šegrt 3/24

Novembar, 2024.

# SADRŽAJ

UVOD.....	3
KOORDINACIONA JEDINJENJA PRELAZNIH METALA.....	4
Struktura i vrste koordinacionih jedinjenja prelaznih metala .....	4
Elektronska konfiguracija i reaktivnost prelaznih metala .....	5
ANTIOKSIDANSI .....	6
Osnovni mehanizmi djelovanja antioksidanasa u organizmu.....	6
Slobodni radikali kiseonika.....	7
Preuzimanje elektrona (donacija elektrona) .....	8
Donacija protona .....	9
Razlaganje peroksida .....	10
KOMPLEKSI PRELAZNIH METALA SA POZNATIM ANTIOKSIDATIVNIM SVOJSTVIMA .....	10
Superoksid dismutaza (SOD) .....	10
Katalaza i peroksidaza.....	13
Glutation peroksidaza.....	15
Feritin.....	17
Hemoksigenaza .....	18
POZNATE METODE ISTRAŽIVANJA ANTIOKSIDATIVNIH SVOJSTAVA KOMPLEKSA.....	19
DPPH test .....	19
ABTS metoda.....	20
CUPRAC metoda.....	21
ZAKLJUČAK.....	24
LITERATURA .....	25

## UVOD

Koordinaciona jedinjenja zauzimaju centralno mjesto u hemiji prelaznih metala, predstavljajući složene strukture sastavljene od centralnog atoma ili jona metala (najčešće prelaznog metala) i liganda – molekula ili jona koji doniraju elektronski par. Ligandi mogu biti anjoni (npr.  $\text{OH}^-$ ,  $\text{CN}^-$ ) ili neutralni molekuli (npr.  $\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ), dok se veza između njih i centralnog atoma naziva koordinaciona. Karakteristika ovih jedinjenja je njihova raznovrsnost, kako u strukturi, tako i u broju liganda, koji određuju koordinacioni broj. Kompleksi se mogu dijeliti na katjonske, anjonske i neutralne, a posebnu grupu čine helati – jedinjenja čiji ligandi koriste više donorskih atoma za vezivanje, stvarajući stabilne strukture poput onih sa EDTA. Ova jedinjenja nalaze široku primjenu u biologiji, industriji i medicini zbog svojih specifičnih hemijskih i fizičkih svojstava.<sup>1</sup>

Antioksidansi su molekuli koji se koriste za neutralizaciju slobodnih radikala i zaštitu ćelijskih komponenti od oksidativnog stresa. Prelazni metali, u kombinaciji sa odgovarajućim ligandima, mogu formirati komplekse sa potencijalnim antioksidativnim svojstvima. Njihova efikasnost se ogleda u sposobnosti da deaktiviraju reaktivne vrste kiseonika (ROS), prvenstveno zahvaljujući hemijskim mehanizmima koji uključuju prenos elektrona ili vodonikovih atoma. Na taj način, kompleksi prelaznih metala sve više privlače pažnju kao potencijalni agensi za zaštitu od oksidativnog stresa.<sup>2</sup>

U ovom radu biće analizirani kompleksi prelaznih metala sa posebnim naglaskom na njihov potencijal kao antioksidativnih agenasa. Razmatraće se njihovi mehanizmi djelovanja, stabilnost i interakcija sa reaktivnim vrstama kiseonika, kao i mogućnosti za primjenu u medicini i zaštiti od oksidativnih oštećenja.

---

<sup>1</sup> Leovac, Vukadin M. *Struktura atoma i molekula*. Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, 2001.

<sup>2</sup> <https://www.beo-lab.rs/sta-su-antioksidansi-i-koja-je-njihova-uloga/>

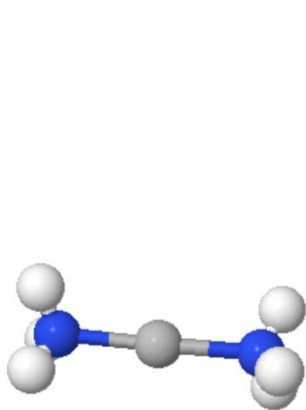
# KOORDINACIONA JEDINJENJA PRELAZNIH METALA

## STRUKTURA I VRSTE KOORDINACIONIH JEDINJENJA PRELAZNIH METALA

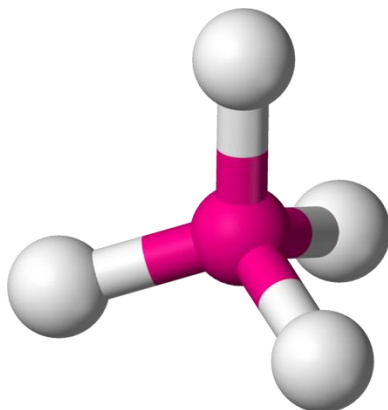
Koordinaciona jedinjenja prelaznih metala sastoje se od centralnog metalnog jona povezanog sa ligandima preko koordinaciono-kovalentnih veza. Ove veze nastaju preklapanjem popunjene orbitale liganda sa praznom orbitalom metalnog jona. Takve veze se nazivaju koordinacione ili donorsko-akceptorske veze.

**Koordinacioni broj** označava broj liganada direktno vezanih za centralni metalni jon. Najčešći koordinacioni brojevi kod prelaznih metala su 4 i 6, dok se rjeđe javljaju 2 i 5. Koordinacioni broj značajno utiče na geometriju kompleksa.

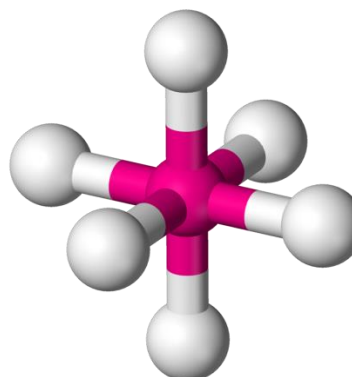
- Kompleksi sa KB=2 imaju linearnu geometriju (*slika 1*).
- Kompleksi sa KB=4 uglavnom su tetraedarski, dok se kvadratno-planarna geometrija javlja kod jona metala sa osam d-elektrona (npr.  $Pt^{2+}$ ,  $Pd^{2+}$ ; *slika 2*).
- Kompleksi sa KB=6 obično imaju oktaedarsku geometriju (*slika 3*).<sup>3</sup>



*Slika 1.* Linearna struktura<sup>4</sup>



*Slika 2.* Tetraedarska struktura<sup>5</sup>



*Slika 3.* Oktaedarska struktura<sup>6</sup>

<sup>3</sup> [http://helix.chem.bg.ac.rs/~mmilcic/Opsta\\_hemija/](http://helix.chem.bg.ac.rs/~mmilcic/Opsta_hemija/)

<sup>4</sup>

[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic\\_Chemistry/Supplemental\\_Modules\\_and\\_Websites\\_%28Inorganic\\_Chemistry%29/Coordination\\_Chemistry/Structure\\_and\\_Nomenclature\\_of\\_Coordination\\_Compounds/Coordination\\_Numbers\\_and\\_Geometry](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic_Chemistry/Supplemental_Modules_and_Websites_%28Inorganic_Chemistry%29/Coordination_Chemistry/Structure_and_Nomenclature_of_Coordination_Compounds/Coordination_Numbers_and_Geometry)

<sup>5</sup> <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fb/Tetrahedral-3D-balls.png>

<sup>6</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/Octahedral\\_molecular\\_geometry#/media/File:Octahedral-3D-balls.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Octahedral_molecular_geometry#/media/File:Octahedral-3D-balls.png)

**Ligandi** su molekuli ili joni koji se vezuju za metalni jon. Njihova uloga je ključna za stabilnost i osobine kompleksa. Ligandi mogu biti:

- **Monodentatni** – vezuju se jednim donorskim atomom (npr.  $\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Cl}^-$ ).
- **Polidentatni** – imaju više donorskih atoma i grade stabilne helatne komplekse (npr. etilendiamin, koji je bidentatni ligand).

Na strukturu koordinacionih jedinjenja utiču svojstva metala (veličina i naelektrisanje) i liganada (veličina i priroda). Na primjer, veći ligandi smanjuju broj liganada koji se mogu smjestiti oko metalnog jona, dok ligandi sa većim negativnim naelektrisanjem imaju izraženija međusobna odbijanja.<sup>3</sup>

### **ELEKTRONSKA KONFIGURACIJA I REAKTIVNOST PRELAZNIH METALA**

Prelazni metali (grupe 3–12 periodnog sistema) imaju djelimično popunjene d-orbitale, što im omogućava raznovrsna oksidaciona stanja i karakterističnu reaktivnost. Elektronska konfiguracija ovih metala, sa dva elektrona u s-orbitali i raznovrsnim brojem elektrona u d-orbitalama, čini ih sposobnim za formiranje stabilnih koordinacionih kompleksa i učestvovanje u oksido-redukcionim reakcijama. Zbog svoje fleksibilnosti u oksidacionim stanjima, prelazni metali kao što su gvožđe (Fe), hrom (Cr) i mangan (Mn) mogu lako oksidovati ili redukovati, što ih čini pogodnim za katalitičke procese i antioksidativnu aktivnost.

Na primjer, gvožđe može postojati u oksidacionim stanjima +2 ( $\text{Fe}^{2+}$ ) i +3 ( $\text{Fe}^{3+}$ ), pri čemu je  $\text{Fe}^{2+}$  stabilno u neutralnoj sredini, dok je  $\text{Fe}^{3+}$  snažan oksidans u kiselim uslovima. Ova sposobnost da pređe između različitih oksidacionih stanja omogućava metalima da učestvuju u transferu elektrona, ključnom procesu u smanjenju oksidativnog stresa u biološkim sistemima.

d-orbitale prelaznih metala igraju centralnu ulogu u formiranju koordinacionih veza sa ligananima, čime se stabilizuje kompleks i povećava njegova reaktivnost. Zbog svoje sposobnosti da prihvataju i otpuštaju elektrone, ovi metali mogu djelovati kao efikasni antioksidansi, neutralizujući slobodne radikale i štiteći ćelije od oksidativnog oštećenja.<sup>7</sup>

---

<sup>7</sup> Nikolić. *Prelazni elementi*. Univerzitet u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet, 2015. <http://www.opstahemija.tmf.bg.ac.rs/Nikoli%20c4%87/Opsta%20hemija%202/>

## ANTIOKSIDANSI

Antioksidansi su ključni za zaštitu organizma od oksidativnog stresa. Oksidativni stres predstavlja neravnotežu između dvije vrste molekula u organizmu: slobodnih radikala i antioksidanasa. Kada dođe do viška slobodnih radikala i nedostatka antioksidanasa, ti slobodni radikali počinju da oštećuju ćelije i tkiva u tijelu, uključujući lipide (masti) i proteine, što narušava normalno funkcionisanje ćelija.<sup>8</sup> Na sreću, tijelo ima mehanizme prevencije i popravke koji regulišu ove procese. Najvažniji djelovi ovog zaštitnog sistema su antioksidativni enzimi, koji imaju ključnu ulogu u održavanju ravnoteže između slobodnih radikala i stabilnih molekula. Takođe, fitohemikalije koje djeluju kao antioksidansi mogu igrati značajnu ulogu u regulaciji ovih mehanizama. Iako su antioksidansi esencijalni, istraživanja pokazuju da unos velikih količina može biti štetan, jer može ometati normalne funkcije ćelija, uključujući njihove odbrambene mehanizme i signalizaciju. Takođe, različite vrste antioksidanasa imaju specifična svojstva i ne mogu se međusobno zamjenjivati.<sup>9</sup>

### OSNOVNI MEHANIZMI DJELOVANJA ANTIOKSIDANASA U ORGANIZMU

Slobodni radikali, molekuli koji imaju nesparene elektrone, obično molekuli kiseonika (**reaktivne vrste kiseonika** – engl. *Reactive Oxygen Species*, **ROS**)<sup>2</sup> predstavljaju visok rizik za oštećenje ćelija, lipida, proteina i DNK, što može dovesti do različitih zdravstvenih problema, uključujući hronična oboljenja i starenje. Zbog toga je organizam razvio niz zaštitnih mehanizama za neutralizaciju slobodnih radikala. Jedan od ključnih sistema zaštite uključuje antioksidanse, koji mogu neutralisati slobodne radikale putem različitih mehanizama. Ovi mehanizmi uključuju preuzimanje elektrona, donaciju protona, kao i razlaganje peroksida, čime se sprečava lančana reakcija oksidacije koja bi mogla da ošteti biološke molekule.<sup>10</sup>

---

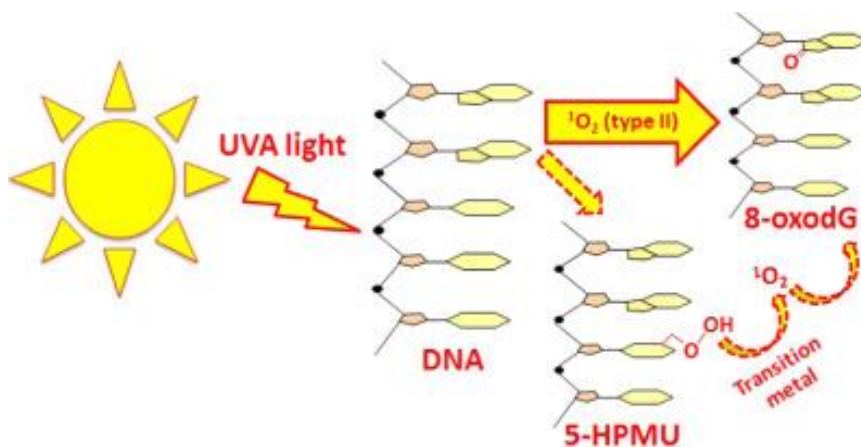
<sup>8</sup> <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/oxidative-stress>

<sup>9</sup> Craig Hopp, D. and Shurtleff, D. "Antioxidant Supplements: What You Need To Know." *National Center for Complementary and Integrative Health*, 2023.

<sup>10</sup> Babović, Nada V. *Antioksidativne osobine frakcija dobijenih iz odabranih biljaka porodice Lamiaceae postupkom natkritične ekstrakcije*. Doktorska disertacija, Univerzitet u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet, 2010.

## SLOBODNI RADIKALI KISEONIKA

1. **Superoksid anjon radikal ( $O_2^{\cdot-}$ )** nastaje kroz jednoelektronsku redukciju molekula kiseonika. Najveći izvor superoksidnih radikala u živim organizmima je elektronski transportni lanac mitohondrija, ali i neki enzimi poput ksantin oksidaze i mijeloperoksidaze. Ovaj radikal može da se transformiše u druge ROS, kao što su singletni kiseonik, vodonik peroksid i hidroksilni radikal. Superoksid anjon radikal može izazvati lipidnu peroksidaciju i oštetiti ćelijske membrane. Međutim, u fiziološkim uslovima, superoksid-dismutaza (SOD) transformiše superoksid u vodonik peroksid, koji je manje reaktivan. Ako dođe do reakcije sa azot-monoksidom ( $NO\cdot$ ), može nastati toksični peroksinitritni anjon ( $ONOO^-$ ).
2. **Singletni kiseonik ( $^1O_2$ )** nastaje kada se energija dodijeli molekulu kiseonika, što dovodi do promjene spina jednog od njegovih elektrona. Ovo čini singletni kiseonik vrlo reaktivnim, pa može da započne radikalske reakcije u organizmu, što ga čini toksičnim. Singletni kiseonik nastaje kroz reakcije kao što su interakcija dva superoksidna radikala ili u Haber-Weissovoj reakciji između superoksida i vodonik peroksida. Takođe, može nastati u fotosenzitivnim reakcijama na kožu izloženu zračenju (slika 4).<sup>11</sup>



Slika 4. Nastanak singletnog kiseonika prilikom izlaganja kože UV zračenju<sup>12</sup>

<sup>11</sup> Trivić, Tatjana. *Alteracije biomarkera oksidativnog stresa kod vrhunskih džudista nakon suplementacije molekularnim vodonikom*. Doktorska disertacija, Univerzitet u Novom Sadu, Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja, 2017.

<sup>12</sup> Yagura, Teiti, et al. "Direct Participation of DNA in the Formation of Singlet Oxygen and Base Damage under UVA Irradiation." *Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo*, et al, 2017.

3. **Hidroksilni radikal (HO•)** je jedan od najreaktivnijih i najtoksičnijih ROS. Nastaje kao rezultat reakcija sa vodonik-peroksidom u prisustvu jona metala, kao što je gvožđe ( $\text{Fe}^{2+}$ ) u Fentonovoj reakciji, ili u Haber-Weissovoj reakciji. Ovaj radikal izaziva ozbiljna oštećenja u ćelijskim strukturama, uključujući lipidnu peroksidaciju, oštećenje membrana i modifikaciju biomolekula poput proteina i DNK. Zbog svoje izuzetne reaktivnosti, hidroksilni radikal ima vrlo kratak poluživot i odmah reaguje sa različitim biomolekulama, izazivajući oksidativna oštećenja.
4. **Peroksil radikal (ROO•)** je još jedan važan slobodni radikal koji nastaje tokom lipidne peroksidacije. Ovaj radikal može dalje oksidovati lipide i druge biomolekule u ćelijskim membranama, što doprinosi procesu starenja ćelija i nastanku bolesti.
5. **Perhidroksil radikal (HOO•)** je sličan peroksilnom radikal, ali se razlikuje u strukturi i može se formirati iz hidroperoksida u određenim biohemijskim reakcijama.<sup>11</sup>

#### **PREUZIMANJE ELEKTRONA (DONACIJA ELEKTRONA)**

Primarni antioksidansi, kao što su tokoferoli, vitamin E, i flavonoidi, usporavaju početak lančane reakcije slobodnih radikala ili prekidaju lančanu reakciju u fazi propagacije, donirajući vodonik ili elektrone slobodnim radikalima.

Ovi antioksidansi transformišu slobodne radikale u stabilnije proizvode, obično reagujući sa peroksil ili alkoksil slobodnim radikalima, koji nastaju razlaganjem lipidnih hidroperoksida. Ovo djelovanje je efikasno pri manjim koncentracijama antioksidanasa.

Mehanizam uključuje **prelaz vodonikovog atoma sa antioksidansa na peroksil radikal**, čime nastaje stabilan ariloksi radikal stabilizovan rezonancijom.<sup>10</sup> Rezonancija u hemiji označava prikazivanje elektronske strukture molekula kroz više povezanih, ali različitih, struktura koje zajedno doprinose stabilnosti molekula. Ovaj fenomen delokalizacije elektrona je osnova za koncept "energetske rezonancije", koji se koristi u kvantno-mehaničkim metodama za objašnjenje stabilizacije molekula.<sup>13</sup>

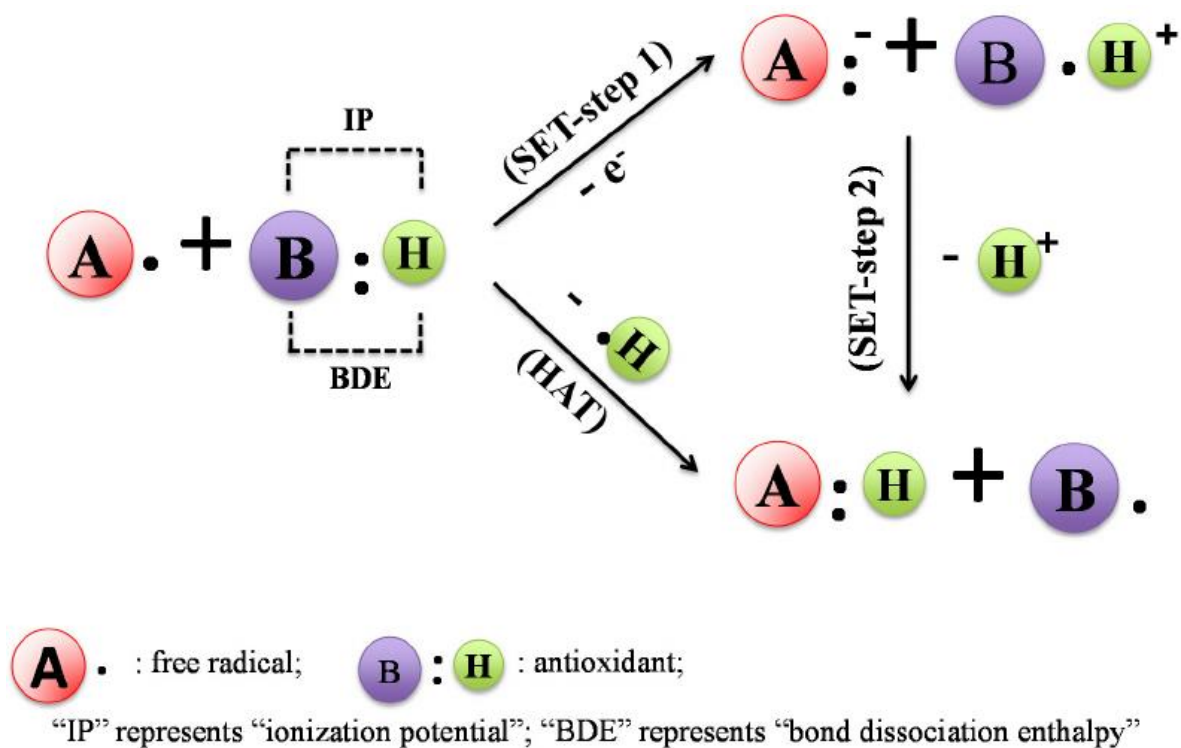
---

<sup>13</sup> IUPAC. "Glossary of Terms Used in Physical Organic Chemistry (IUPAC Recommendations 1994)." *Pure and Applied Chemistry*, vol. 66, no. 7, 1994, p. 1161.



## DONACIJA PROTONA

Antioksidansi poput tokoferola doniraju proton ili vodonik slobodnim radikalima. Ovo djelovanje omogućava transformaciju reaktivnih molekula, kao što su peroksil radikali, u stabilne komponente, čime se usporava ili sprečava oksidacija lipida i drugih bioloških molekula.<sup>10</sup> Slika 5 predstavlja prethodno navedene mehanizme, i pokazuje da u mehanizmu preuzimanja elektrona, ključna energetska karakteristika antioksidansa je njegov **jonizacioni potencijal (IP)**, koji određuje njegovu sposobnost da donira elektron slobodnom radikalumu. S druge strane, u mehanizmu donacije vodoničnog atoma, najvažniji parametar je **entalpija disocijacije veze (BDE)** antioksidansa, koja ukazuje na njegovu sposobnost da donira vodonični atom (proton) radikalumu. Ova dva mehanizma predstavljaju glavne načine na koje antioksidansi smanjuju štetu koju uzrokuju slobodni radikali.<sup>14</sup>



Slika 5. Preuzimanje (donacija) elektrona i donacija protona<sup>14</sup>

<sup>14</sup> Liang, Ningjian, and David D. Kitts. "Antioxidant Property of Coffee Components: Assessment of Methods that Define Mechanisms of Action." *Food, Nutrition and Health*, Faculty of Land and Food Systems, University of British Columbia, 2014.

## RAZLAGANJE PEROKSIDA

Sekundarni (preventivni) antioksidansi, poput fenolnih jedinjenja, sumpornih jedinjenja, i selenoproteina, igraju ključnu ulogu u **sprečavanju razlaganja hidroperoksida na slobodne radikale**. Ovi antioksidansi smanjuju brzinu inicijacije lančane reakcije slobodnih radikala i mogu da inaktiviraju metale koji katalizuju razlaganje hidroperoksida.

Takođe, neki proteini i aminokiseline mogu smanjiti nivo hidroperoksida **neradikaliskim putem**, što znači da razlažu perokside bez stvaranja novih slobodnih radikala.<sup>10</sup>

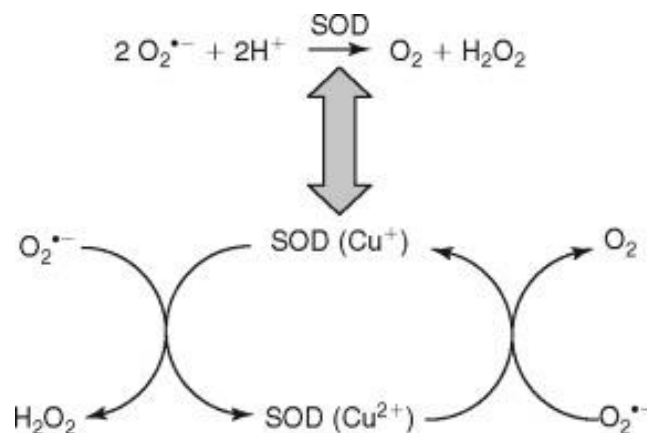
## KOMPLEKSI PRELAZNIH METALA SA POZNATIM ANTIOKSIDATIVNIM SVOJSTVIMA

### SUPEROKSID DISMUTAZA (SOD)

**Superoksid dismutaza** je enzim koji igra ključnu ulogu u zaštiti ćelija od oksidativnog stresa. Njegova primarna funkcija je katalizovanje reakcije dismutacije superoksidnog anjona ( $O_2^-$ ), koji se proizvodi u aerobnim organizmima tokom metabolizma, u manje toksične supstance - vodonik peroksid ( $H_2O_2$ ) i molekul kiseonika ( $O_2$ ). Ova reakcija se odvija u dva koraka, pri čemu bakar u aktivnom mjestu enzima igra ključnu ulogu: u prvom koraku  $Cu^{2+}$  je redukovan na  $Cu^+$ , a superoksid se oksiduje u molekulski kiseonik; u drugom koraku,  $Cu^+$  se oksiduje nazad u  $Cu^{2+}$ , dok drugi superoksidni anjon reaguje sa protonima i redukuje se u vodonik peroksid (*slika 6*).<sup>15</sup>

---

<sup>15</sup> [https://chem.libretexts.org/Courses/Saint\\_Marys\\_College\\_Notre\\_Dame\\_IN/CHEM\\_342%3A\\_Bio-inorganic\\_Chemistry/Readings/Metals\\_in\\_Biological\\_Systems\\_\(Saint\\_Mary's\\_College\)/Antioxidant%3A\\_Cu\\_Zn\\_Su\\_peroxide\\_dismutase\\_\(SOD1\)](https://chem.libretexts.org/Courses/Saint_Marys_College_Notre_Dame_IN/CHEM_342%3A_Bio-inorganic_Chemistry/Readings/Metals_in_Biological_Systems_(Saint_Mary's_College)/Antioxidant%3A_Cu_Zn_Su_peroxide_dismutase_(SOD1))



Slika 6. Djelovanje enzima SOD1<sup>16</sup>

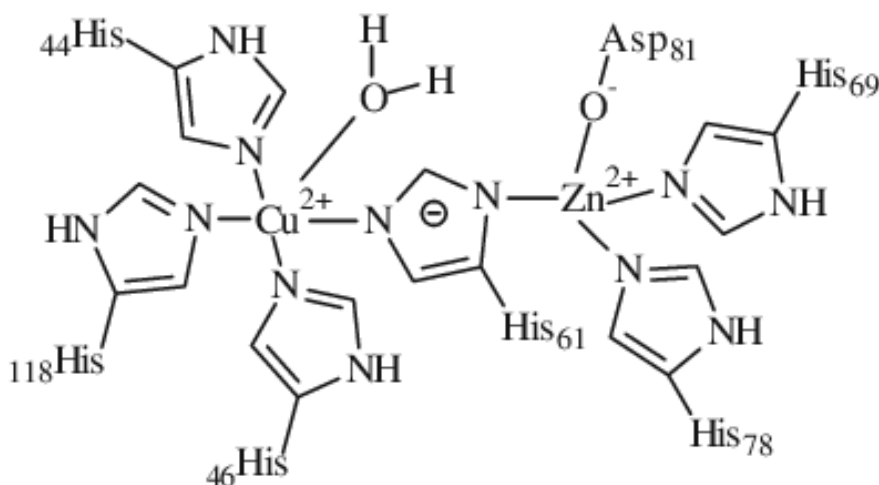
SOD1, koji se prvenstveno nalazi u citoplazmi, je dimer koji se sastoji od dvije identične podjedinice, od kojih svaka sadrži bakar i cink na aktivnom mjestu. Bakar je odgovoran za redoks aktivnost, dok cink pruža strukturalnu stabilnost i pozitivno naelektrisanje koje privlači negativno naelektrisani superoksidni anjon. Aktivno mjesto ima karakterističnu oblikovanu šupljinu koja omogućava vezivanje superoksida i efikasnu reakciju dismutacije.

Postoje tri glavne vrste SOD u ćelijama sisara: Cu,Zn-SOD (SOD1), koji se nalazi u citoplazmi, Mn-SOD (SOD2), koji je prisutan u mitohondrijama, i ekstracelularni Cu,Zn-SOD (SOD3). SOD1 je najpoznatiji zbog svoje uloge u prevenciji oksidativnog oštećenja koje može uzrokovati različite bolesti, kao što su hipertenzija, dijabetes, ishemijske bolesti i maligniteti. SOD1 je posebno važan u prevenciji neurodegenerativnih bolesti, a mutacije u SOD1 genu povezane su sa nasljednim oblicima amiotrofične lateralne skleroze (ALS).<sup>15</sup> Svaka vrsta SOD-a se vezuje za specifičan metal.

**1. Cu/Zn-SOD:** Ovaj tip enzima koristi dva metala, bakar i cink, koji se vezuju na specifične dijelove proteina (*slika 7*). Bakar je najvažniji za katalitičku aktivnost i vezuje se u kvadratno-piramidalnoj geometriji sa četiri histidinska ostatka. Cink, iako nije direktno uključen u katalizu, stabilizuje strukturu proteina i vezuje se pomoću četiri ostatka, uključujući histidin i

<sup>16</sup> Mao, Lanqun, Yang Tian, and Takeo Ohsaka. "Superoxide Electrochemical Sensors and Biosensors: Principles, Development, and Applications." *Electrochemical Sensors, Biosensors and Their Biomedical Applications*, 2008.

aspartat. Bakar je vezan za Cu-SOD preko specifičnih proteina kao što je CCS koji pomažu u njegovom transportu i vezivanju.<sup>17</sup>

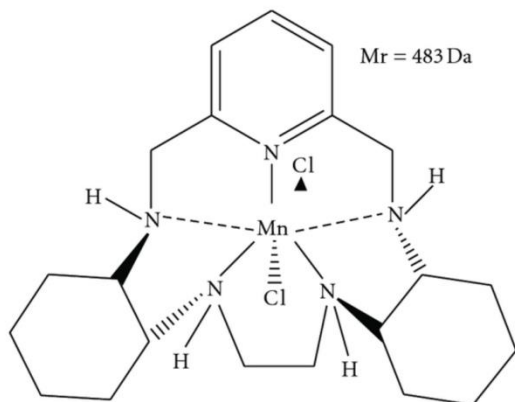


Slika 7. Cu/Zn-SOD<sup>18</sup>

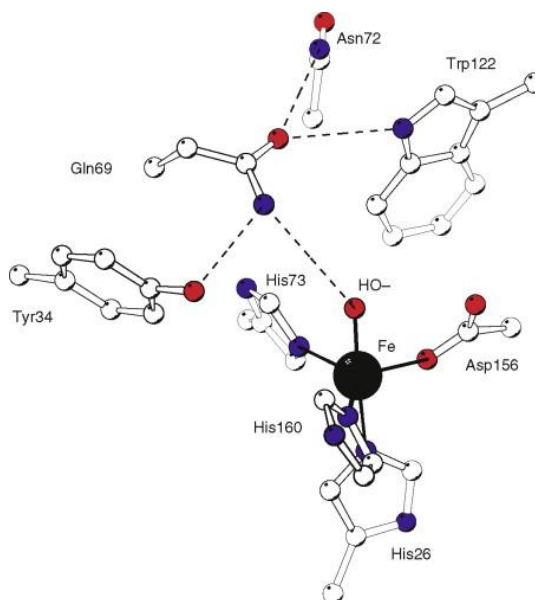
**2. Mn-SOD i Fe-SOD:** Ove vrste SOD enzima koriste mangan (*slika 8*) ili gvožđe (*slika 9*). Oba metala se vežu u trigonalno-bipiramidalnoj geometriji, ali se specifičnost vezivanja razlikuje. Mangan je obično prisutan u mitohondrijskim SOD enzimima (Mn-SOD), dok bakterijski enzimi mogu koristiti i mangan i gvožđe, zavisno od vrste. U ovom slučaju, metal koji se vezuje na aktivno mjesto enzima određuje njihov redoks potencijal i efikasnost u razgradnji superoksida. Ovaj proces vezivanja i transporta metala uključuje specijalizovane proteine koji pomažu pri unosu metala u enzimski sistem.<sup>17</sup>

<sup>17</sup> Culotta, Vincent C., et al. "Activation of Superoxide Dismutases: Putting the Metal to the Pedal." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, vol. 1763, no. 7, 2006, pp. 747-758, doi:10.1016/j.bbamcr.2006.05.003. Epub 17 May 2006. PubMed, PMID:16828895, PMCID:PMC1633718.

<sup>18</sup> Szilagy, Istvan, et al. "Preparation, Characterization and Catalytic Activities of Immobilized Enzyme Mimics." *Catalysis Letters*, vol. 127, no. 3, 2009, pp. 239-247, doi:10.1007/s10562-008-9667-2



Slika 8. Mn-SOD<sup>19</sup>



Slika 9. Fe-SOD<sup>20</sup>

## KATALAZA I PEROKSIDAZA

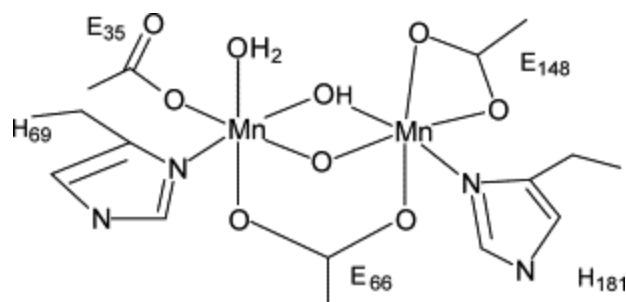
**Katalaza** je enzim koji katalizuje dismutaciju vodonik-peroksida ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) u vodu i kiseonik, čime sprečava nakupljanje ovog potencijalno toksičnog oksidanta.<sup>21</sup> Katalaze su tetramerni enzimi u eukariotskim ćelijama, gdje svaka podjedinica sadrži feričnu heme grupu ( $\text{Fe}^{3+}$ -grupa povezana sa porfirinskim prstenom) i povezanu molekulu NADPH. U njihovoj strukturi, tirozinov ostatak se veže za heme gvožđe kao ligand.<sup>22</sup> Na *slici 10* prikazana je struktura mangan-katalaze.

<sup>19</sup> Li, Chang, and Hai-Meng Zhou. "The Role of Manganese Superoxide Dismutase in Inflammation Defense." *Enzyme Research*, vol. 2011, no. 1, 2011, article 387176, doi:10.4061/2011/387176

<sup>20</sup> Miller, A.-F. "Superoxide Processing." *Comprehensive Coordination Chemistry II*, vol. 8, 2003, pp. 479-506.

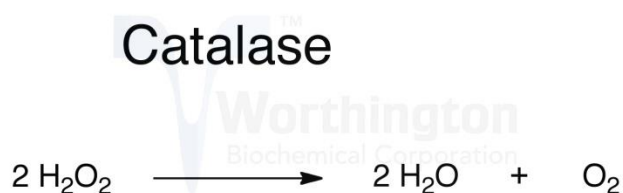
<sup>21</sup>[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic\\_Chemistry/Book3A\\_Bioinorganic\\_Chemistry\\_\(Bertini\\_et\\_al.\)/05%3A\\_Dioxygen\\_Reactions/5.01%3A\\_Catalase\\_and\\_Peroxidase](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic_Chemistry/Book3A_Bioinorganic_Chemistry_(Bertini_et_al.)/05%3A_Dioxygen_Reactions/5.01%3A_Catalase_and_Peroxidase)

<sup>22</sup> Everse, Johannes. "Heme Proteins." *Encyclopedia of Biological Chemistry*, 2004, pp. 354-361. *Encyclopedia of Biological Chemistry*, Texas Tech University Health Sciences Center, Lubbock, Texas, USA.



Slika 10. Struktura mangan-katalaze<sup>23</sup>

Hemijska reakcija koju katalaza sprovodi je (slika 11):



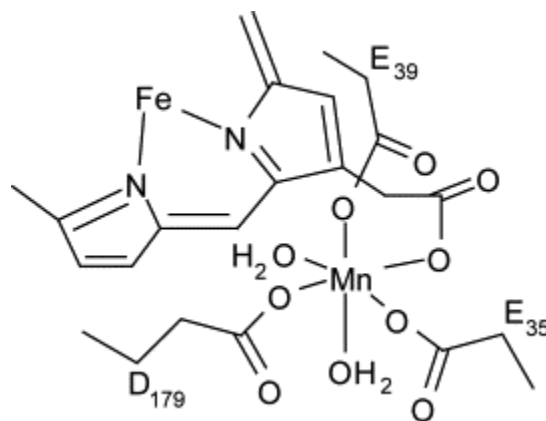
Slika 11. Reakcija pod uticajem enzima katalaze<sup>24</sup>

Ovaj proces je ključan za zaštitu ćelija od oksidativnog stresa izazvanog prisustvom visokih koncentracija  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

**Peroksidaze** takođe koriste  $\text{H}_2\text{O}_2$ , ali u reakcijama oksidacije širokog spektra organskih i neorganskih supstrata.<sup>21</sup> Peroksidaze su heme proteini koji katalizuju oksidaciju različitih supstrata kroz reakciju sa vodonik-peroksidom. Struktura mangan-peroksidaze (MnP) uključuje oko 360 aminokiselinskih ostataka, jednu heme grupu sa gvožđem, dva  $\text{Ca}^{2+}$  jona i vezan  $\text{Mn}^{2+}$ , sa  $\text{Mn}^{2+}$  kao centralnim jonom, koji je povezan sa dva molekula vode i četiri karboksilne grupe (slika 12).<sup>23</sup>

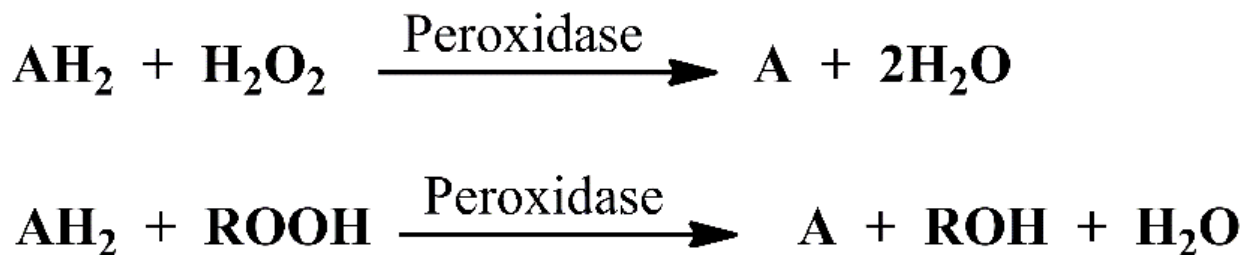
<sup>23</sup> Weatherburn, D.C., et al. "Manganese." *Comprehensive Coordination Chemistry II*, vol. 5, 2003, pp. 1-125. *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*, Victoria University of Wellington, New Zealand, Dow Corning Corporation, Midland, MI, USA, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, USA, Harvard University, Cambridge, USA, University of Sydney, NSW, Australia.

<sup>24</sup> <https://www.bulbapp.com/u/background~558>



Slika 12. Struktura mangan-peroksidaze<sup>23</sup>

Njihova opšta reakcija je (slika 13):



Slika 13. Reakcija pod uticajem enzima peroksidaze<sup>25</sup>

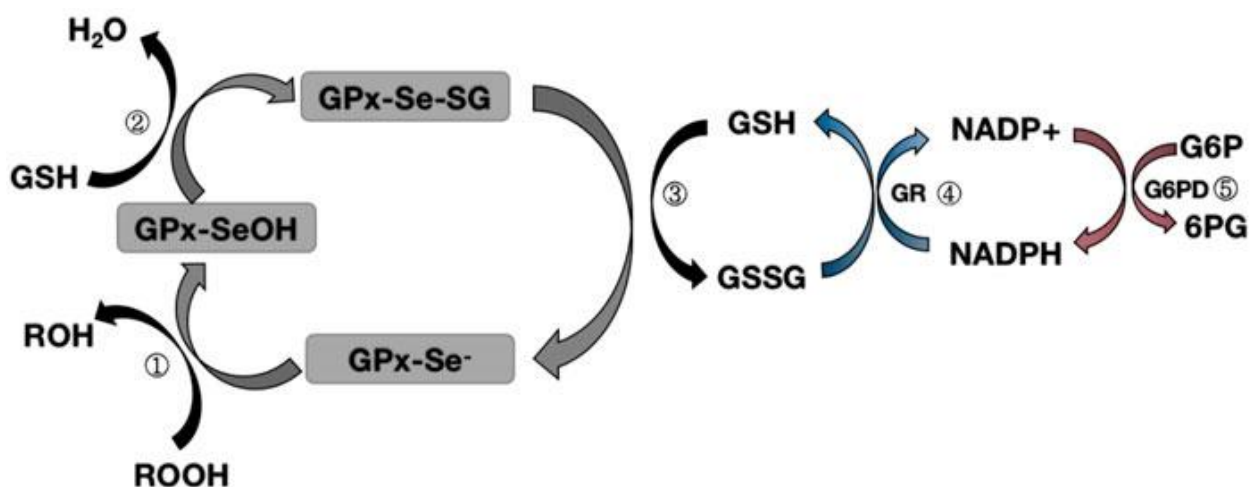
gdje je AH<sub>2</sub> supstrat koji se oksiduje.<sup>21</sup> Katalaza je prisutna u gotovo svim organizmima kojima je za funkcionisanje neophodan kiseonik, a najviše je ima u jetri, gdje uglavnom nalazi primjenu u detoksikaciji organizma.<sup>2</sup>

### GLUTATION PEROKSIDAZA

Glutation-peroksidaza (GPx) je enzim koji štiti ćelije od oksidativnog stresa neutralizacijom vodonik-peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) i organskih peroksida u vodi i alkoholima. Njegova ključna uloga je održavanje redoks ravnoteže u ćelijama. Aktivno mjesto ovog enzima sadrži selen u obliku selenocisteina, koji omogućava katalitičku funkciju u reakcijama redukcije peroksida, dok prelazni metali indirektno utiču na njegovo djelovanje.

<sup>25</sup>[https://www.researchgate.net/figure/Scheme-1-Representative-reactions-catalyzed-by-peroxidase\\_fig1\\_280870036](https://www.researchgate.net/figure/Scheme-1-Representative-reactions-catalyzed-by-peroxidase_fig1_280870036)

Prelazni metali, kao što su bakar, gvožđe i cink, utiču na funkciju GPx kroz interakciju sa glutationom (GSH), koji je glavni donator elektrona za enzimske reakcije GPx. GSH, tripeptid sastavljen od glutamata, cisteina i glicina, vezuje prelazne metale zahvaljujući tiolnoj grupi cisteina. Ova veza omogućava detoksifikaciju metalnih jona i smanjenje rizika od Fentonovih reakcija, koje proizvode toksične hidroksilne radikale ( $\text{HO}\cdot$ , slika 14).<sup>26</sup>



Slika 14. Mehanizam djelovanja glutation-peroksidaze<sup>27</sup>

GPx sinergistički djeluje sa glutation-S-transferazom (GST) u stvaranju stabilnih glutation-metalnih kompleksa, koji se dalje transportuju u ćelijske vakuole pomoću ATP-vezujućih kaset (ABC) transporterata. Na taj način, GPx ne samo da neutrališe perokside, već doprinosi uklanjanju viška prelaznih metala iz citoplazme i sprečava njihovo slobodno reagovanje, čime se dodatno smanjuje oksidativni stres.

Osim što detoksifikuje  $\text{H}_2\text{O}_2$ , GPx ima važnu ulogu u očuvanju redukovano oblika GSH, što je ključno za reakcije kelacije metala i proizvodnju fitokelatina, polimera glutationa sa povećanom sposobnošću vezivanja metala. Kod biljaka, ova svojstva su posebno značajna tokom izlaganja toksičnim metalima, poput kadmijuma i bakra, gdje GPx pomaže u prilagođavanju ćelije metalnom stresu.

<sup>26</sup> Jozefczak, Marijke, et al. "Glutathione Is a Key Player in Metal-Induced Oxidative Stress Defenses." *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 13, no. 3, 7 Mar. 2012, pp. 3145–3175.

<sup>27</sup> <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2023.1147414/full>

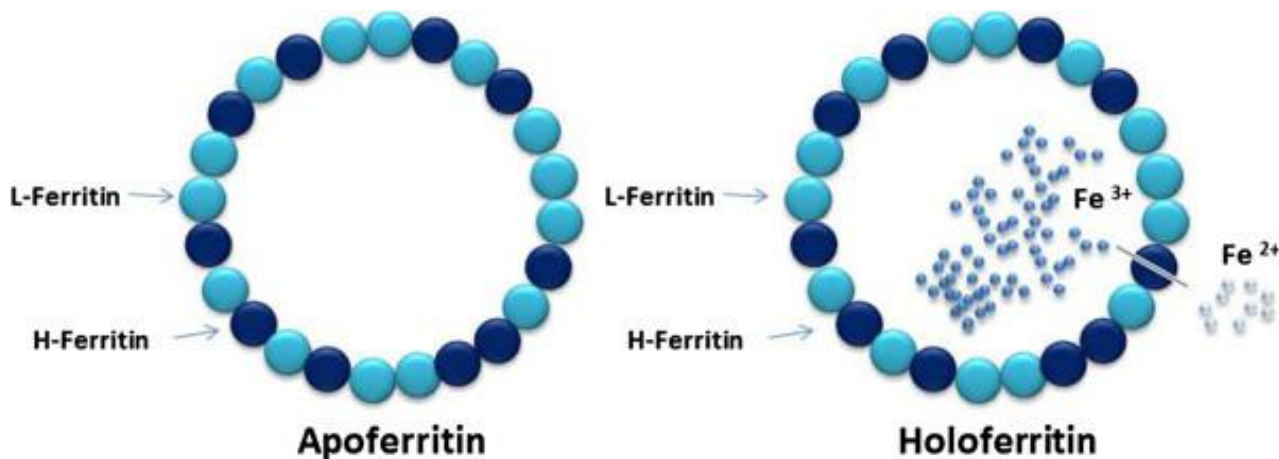


Narušena funkcija GPx ili iscrpljenje GSH pod uticajem prelaznih metala može dovesti do akumulacije oksidativnih oštećenja, što naglašava značaj ovog enzima u zaštiti ćelijskih komponenti i prevenciji oksidativnih bolesti.<sup>26</sup>

## FERITIN

Iako nije enzim, feritin je ključni protein u organizmu koji čuva gvožđe u obliku netoksičnog kompleksa dok se ono ne koristi za fiziološke procese. On je prisutan u različitim tkivima, uključujući jetru, slezinu i koštanu srž, gdje se nalazi u formi kompleksa sa gvožđem. Ovaj protein ne samo da čuva gvožđe, već ga po potrebi oslobađa u krvotok kako bi obezbijedio dovoljnu količinu gvožđa za sintezu hemoglobina.<sup>28</sup>

Feritin je protein sastavljen od ukupno 24 H- i L-podjedinice, i čine sfernu školjku koja skladišti gvožđe. Odnos između H- i L-podjedinica varira u zavisnosti od vrste tkiva i fiziološkog stanja ćelije, pri čemu H-feritin ima ključnu ulogu u detoksifikaciji gvožđa, dok L-feritin učestvuje u dugoročnom skladištenju i mineralizaciji gvožđa (slika 15).<sup>29</sup>



Slika 15. Struktura apoferritina i holoferitina, sa različitim odnosom H- i L-podjedinica<sup>29</sup>

<sup>28</sup> <https://www.beo-lab.rs/feritin-vazan-u-dijagnostici-anemije-uzrokovane-nedostatkom-gvozda/>

<sup>29</sup> Rosário, Cristina, et al. "The Hyperferritinemic Syndrome: Macrophage Activation Syndrome, Still's Disease, Septic Shock and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome." *BMC Medicine*, vol. 11, no. 1, Aug. 2013, p. 185, doi:10.1186/1741-7015-11-185

Feritin je takođe značajan indikator prisustva gvožđa u organizmu, jer njegovo sniženo ili povišeno stanje ukazuje na različite poremećaje u metabolizmu. Nizak nivo feritina obično znači da su zalihe gvožđa u organizmu smanjene, što može dovesti do anemije. Takvi pacijenti često pokazuju simptome poput umora, opadanja kose i sklonosti ka lakšem umaranju pri fizičkoj aktivnosti. S obzirom na to da feritin funkcioniše kao rezervoar gvožđa, njegov nivo u krvi može opadati prije nego klinički simptomi anemije postanu očigledni, čineći ga korisnim za rano otkrivanje deficita gvožđa.

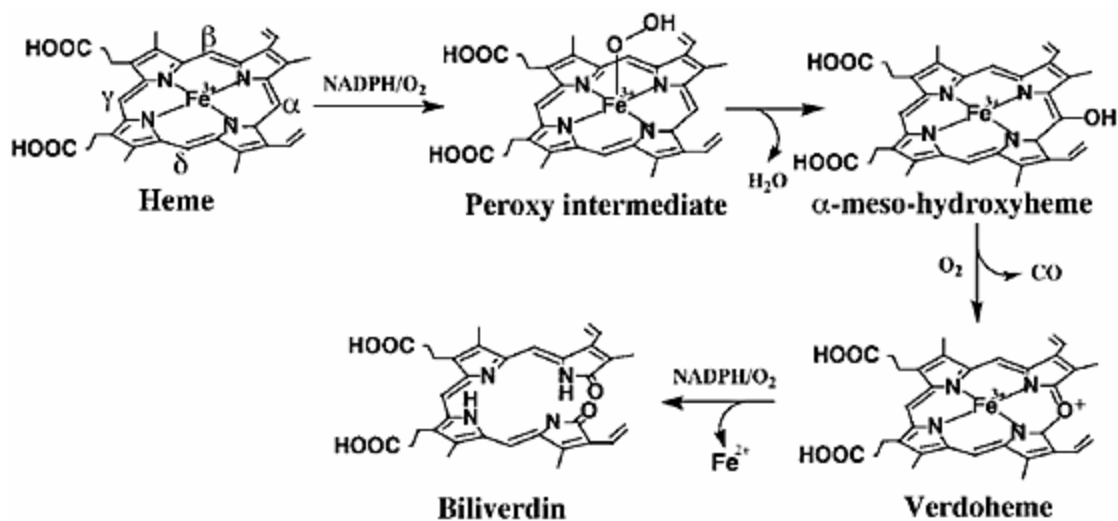
S druge strane, povišen nivo feritina može ukazivati na poremećaje kao što je hemohromatoza, bolest koja izaziva prekomjerno nakupljanje gvožđa u organima, što može dovesti do oštećenja jetre, srca, pankreasa i drugih vitalnih organa. U ovim slučajevima, feritin ne samo da odražava količinu skladištenog gvožđa, već može djelovati i kao indikator upale.<sup>28</sup>

## **HEMOKSIGENAZA**

Hemoksigenaza je enzim koji katalizuje razgradnju hema, pri čemu nastaju biliverdin, gvožđe i ugljen-monoksid (*slika 16*). Postoje tri izoenzima hemoksigenaze: HO-1 (inducibilni enzim), HO-2 i HO-3 (konstitutivni enzimi). Hemoksigenaza ima važnu ulogu u antioksidativnoj odbrani organizma, jer proizvodi biliverdin, koji ima antioksidativna svojstva i može neutralisati slobodne radikale. Takođe, ugljen-monoksid, iako poznat po svojoj toksičnosti u velikim količinama, u malim količinama ima zaštitna svojstva, uključujući antiinflamatorni i antioksidativni efekat. Aktivnost hemoksigenaze može biti primijenjena u mnogim bolestima, kao što su neurodegenerativne bolesti, hipertenzija i srčana insuficijencija.<sup>30</sup>

---

<sup>30</sup> Hadžibegović, Adi, et al. "The Effects of Homocysteine and Carbon Oxide Inhibitor, Applied Separately and Simultaneously, on Acetylcholinesterase Activity in the Rat Heart Tissue." *MedPodml*, vol. 67, no. 4, 2016, pp. 31-35.



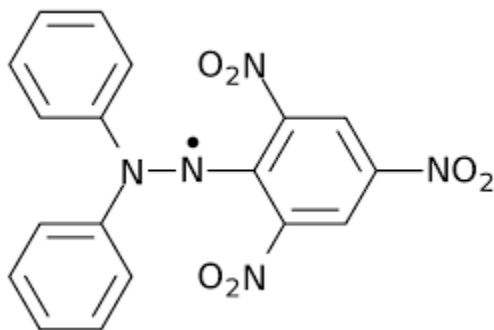
Slika 16. Mehanizam razgradnje hema pod uticajem hemoksigenaze<sup>31</sup>

## POZNATE METODE ISTRAŽIVANJA ANTIOKSIDATIVNIH SVOJSTAVA KOMPLEKSA

### DPPH TEST

DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil radikal) metoda je široko korišćena tehnika za mjerenje antioksidativnog kapaciteta, koja se zasniva na redukciji stabilnog DPPH radikala (slika 17). Ovaj radikal je vrlo stabilan i može se koristiti za ispitivanje sposobnosti različitih antioksidanasa, kao što su ekstrakti iz voća, povrća i biljaka, da "hvataju" slobodne radikale ili doniraju vodonik. DPPH metoda se primjenjuje i na uzorcima u čvrstom i tečnom stanju, pri čemu ne zavisi od specifičnih antioksidativnih komponenti, već ocjenjuje ukupnu antioksidativnu aktivnost uzorka.<sup>10</sup>

<sup>31</sup> Schuller, D., et al. "Crystal Structure of Human Heme Oxygenase-1." *Nature Structural & Molecular Biology*, vol. 6, Sept. 1999, pp. 860–867, doi:10.1038/12319



Slika 17. DPPH<sup>32</sup>

Za kvantifikaciju rezultata koristi se parametar EC50, koji predstavlja koncentraciju antioksidansa potrebnu da smanji početnu koncentraciju DPPH radikala za 50%. Niža EC50 vrijednost ukazuje na jaču antioksidativnu aktivnost. Ovaj parametar se može dobiti spektrofotometrijski ili pomoću elektron spin rezonantne spektrometrije (ESR), koja omogućava direktno mjerenje koncentracije slobodnih radikala. U ESR metodi, smanjenje intenziteta signala slobodnih radikala u prisustvu antioksidansa upućuje na njegovu efikasnost.

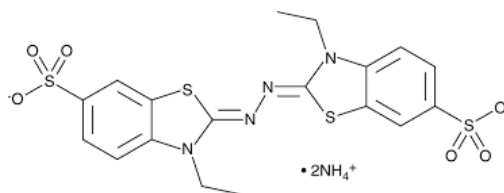
DPPH metoda je jednostavna, pouzdana i omogućava brzo ocjenjivanje antioksidativne moći različitih uzoraka, čineći je korisnim alatom u ispitivanju antioksidativnih svojstava.<sup>10</sup>

## ABTS METODA

ABTS (2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonat)) metoda se koristi za određivanje sposobnosti uklanjanja radikala, posebno pomoću flavonoida i fenola (*slika 18*). Prednost ABTS metode u odnosu na DPPH je u njejoj većoj osjetljivosti, kao i u mogućnosti primjene u širokom opsegu pH vrijednosti, dok se DPPH koristi samo u kiselim uslovima. ABTS je rastvorljiv u organskim i vodenim rastvaračima, što omogućava testiranje antioksidativne aktivnosti uzoraka u različitim sredinama.<sup>33</sup>

<sup>32</sup> <https://en.wikipedia.org/wiki/DPPH#/media/File:DPPH.svg>

<sup>33</sup> Pregiban, Kristina. *Metode mjerenja antioksidativne aktivnosti*. Završni rad, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry, 2017.



Slika 18. ABTS<sup>34</sup>

Ova metoda je brža od DPPH, jer ABTS radikal brzo reaguje s uzorkom u vodenim rastvorima pufera, postižući stacionarno stanje već nakon 30 minuta, dok je kod DPPH potrebno oko 8 sati. ABTS radikal reaguje s antioksidansima putem dva mehanizma: SET (transfer elektrona) i HAT (transfer vodonika). Reakcija smanjuje ABTS radikal u stabilno ABTS jedinjenje, što se mjeri spektrofotometrijski praćenjem gubitka zelene boje na talasnoj dužini od 734 nm. ABTS metoda je korisna za mjerenje antioksidativne aktivnosti u različitim uzorcima, kao što su ekstrakti voća, povrća, pića, čaj i kafa.<sup>33</sup>

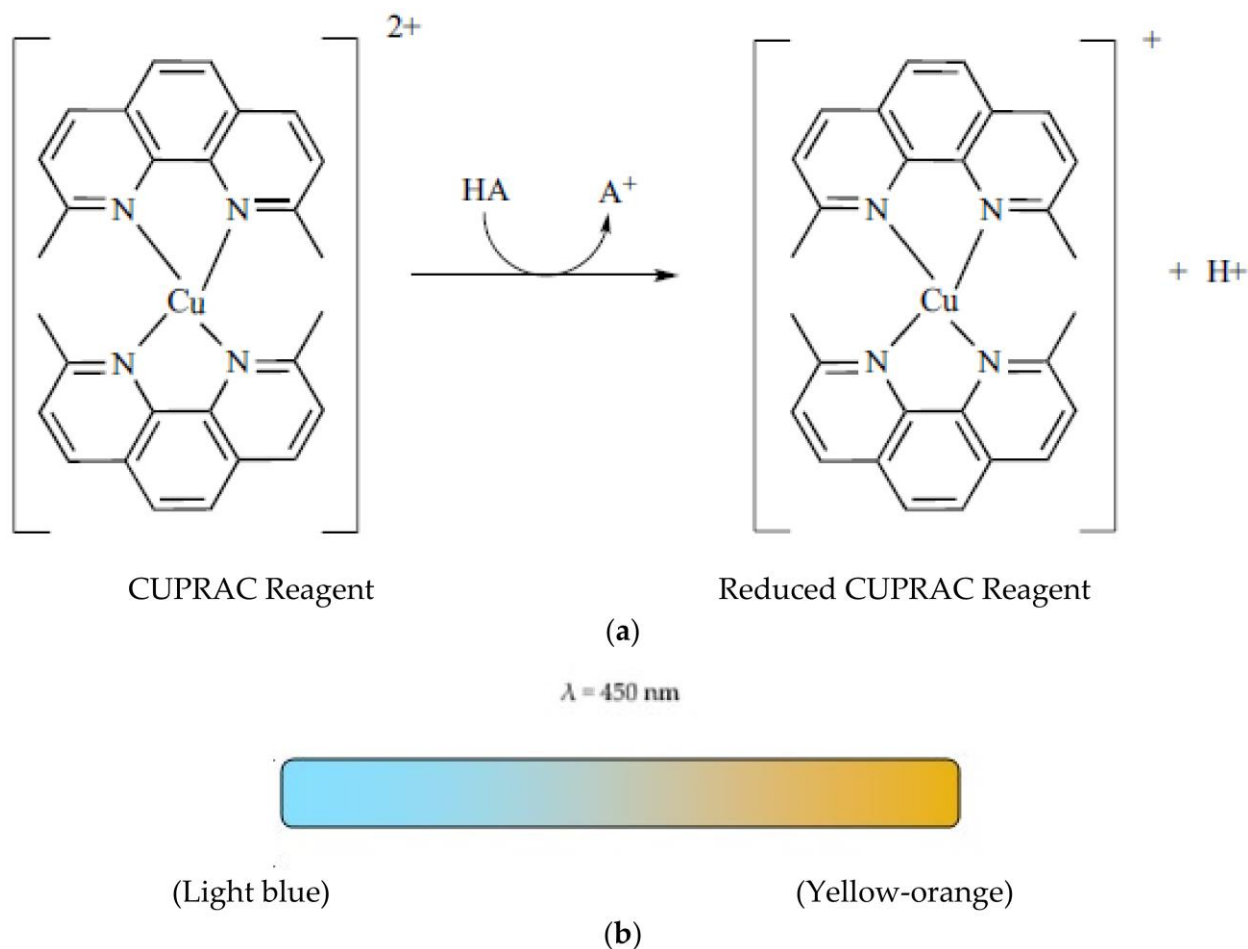
## CUPRAC METODA

CUPRAC metoda, koja se koristi za mjerenje antioksidativne aktivnosti, zasniva se na detekciji kompleksa Cu(I)-neokuproin (Nc), koji se formira kao rezultat oksidaciono-redukcijske reakcije između antioksidansa i reagensa Cu(II)-Nc. Ova metoda, razvijena od strane istraživačkog tima sa Univerziteta u Istanbulu, koristi spektrofotometriju za mjerenje kapaciteta redukcije bakra, pri čemu je maksimalna talasna dužina za apsorpciju 450 nm (slika 19).

Glavna prednost CUPRAC metode je njena sposobnost da precizno mjeri antioksidativni kapacitet u uzorcima hrane i biološkim tečnostima. Metoda omogućava simultano mjerenje hidrofилnih i lipofilnih antioksidanata, jer je reagens rastvorljiv i u vodi i u organskim rastvaračima. Ovo je značajna prednost u odnosu na druge metode, koje mogu biti ograničene na određene vrste antioksidanata. Na primjer, metoda FRAP, koja se koristi za mjerenje redukcijske sposobnosti, ne reaguje sa tiolnim antioksidansima kao što je glutation (GSH), dok CUPRAC metoda omogućava njihovu detekciju.<sup>35</sup>

<sup>34</sup> <https://www.caymanchem.com/product/27317/abts-%28ammonium-salt%29>

<sup>35</sup> Özyürek, Mustafa, Kubilay Güçlü, and Reşat Apak. "The Main and Modified CUPRAC Methods of Antioxidant Measurement." *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 30, no. 4, Apr. 2011, pp. 652-664. Elsevier, doi:10.1016/j.trac.2011.01.010



Slika 19. Mehanizam CUPRAC metode<sup>36</sup>

Na prethodnoj slici, predstavljen je mehanizam CUPRAC metode, odnosno mjerenje kapaciteta redukcije bakra. HA na *slici 19.a*) predstavlja molekul antioksidansa, dok  $A^+$  označava oksidovani molekul antioksidansa. Na *slici 19.b*) prikazana je promjena boje u testu, iz svijetlo-plave u žuto-narandžastu. Mehanizam promjene boje se zasniva na redukciji Cu(II)-neokuproin kompleksa u Cu(I)-neokuproin, što uzrokuje prelazak iz bezbojnog stanja u obojeni kompleks, a intenzitet boje zavisi od antioksidativnog kapaciteta uzorka.<sup>36</sup>

CUPRAC metoda se zasniva na elektronskom transferu (ET), što je u suprotnosti sa metodama zasnovanim na prenosu vodonikovih atoma (HAT), kao što su ORAC i TRAP. Ovo

<sup>36</sup> Munteanu, Irina Georgiana, and Constantin Apetrei. "Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity: A Review." *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 7, 2021, p. 3380. MDPI, doi:10.3390/ijms22073380

omogućava da CUPRAC bude brži i precizniji, naročito za složene uzorke. Ova metoda je takođe pogodna za mjerenje antioksidativnog kapaciteta u uzorcima koji sadrže širok spektar antioksidanata, uključujući i tiolne grupe, koje su ključne u zaštiti ćelija od oksidativnog stresa.

CUPRAC metodom se takođe može precizno izmjeriti antioksidativna aktivnost u ljudskoj plazmi, što je od velike važnosti za dijagnostiku i liječenje bolesti povezanih sa oksidativnim stresom, kao što su kardiovaskularne bolesti, rak i degenerativna oboljenja. Ova metoda ima potencijal za širu primjenu u medicinskoj hemiji, jer omogućava precizno mjerenje antioksidativnog kapaciteta u uzorcima, što je korisno za razvoj posebnih dijeta i tretmana za grupe ljudi koje su izložene većem riziku od oksidativnih oštećenja.

U poređenju sa drugim metodama, CUPRAC metoda se izdvaja i po tome što se koristi pri fiziološkom pH (oko 7), što omogućava bolje simuliranje uslova u ljudskom organizmu, dok druge metode (kao što je FRAP) zahtijevaju pH vrijednosti koje nijesu uobičajene u biološkim sistemima. Takođe, CUPRAC metoda je vrlo stabilna, lako izvodljiva i ima široku primjenu u analizi hrane i bioloških uzoraka, što je čini pogodnom za primjenu u laboratorijskim i kliničkim uslovima.<sup>35</sup>

## ZAKLJUČAK

Kompleksi prelaznih metala igraju ključnu ulogu u mnogim katalitičkim procesima, uključujući antioksidativnu aktivnost. Značaj kompleksa prelaznih metala kao antioksidanasa postaje sve izraženiji u kontekstu njihove sposobnosti da neutralizuju slobodne radikale i reaktivne vrste kiseonika, čime se smanjuje oksidativni stres, koji je odgovoran za mnoge bolesti i starenje ćelija. Ovi kompleksni sistemi, kroz mehanizme kao što su preuzimanje elektrona, donacija protona i razlaganje peroksida, nude značajan potencijal za zaštitu bioloških sistema od oksidativnih oštećenja.

Zbog svoje efikasnosti u neutralizaciji slobodnih radikala, kompleksi prelaznih metala imaju široku primjenu u medicini, biotehnologiji i industriji. Posebno se ističu enzimi poput superoksid dismutaze, katalaze i glutation-peroksidaze, koji koriste ove metale za obavljanje ključnih zaštitnih funkcija. Dalja istraživanja u ovoj oblasti mogu doprinijeti razvoju novih terapija i preventivnih mjera za smanjenje oksidativnog stresa i s njim povezane bolesti, kao i unapređenju industrijskih procesa zasnovanih na katalizi i zaštiti od oksidacije.

Zaključno, koordinaciona jedinjenja prelaznih metala predstavljaju vrlo značajnu oblast, kako u teoriji koordinacionih jedinjenja, tako i u praktičnim primjenama u vezi sa antioksidativnom zaštitom. Njihova efikasnost u biološkim sistemima pruža potencijal za dalja istraživanja i razvoj novih tehnologija, koje mogu unaprijediti ljudsko zdravlje i kvalitet života.



## LITERATURA

<sup>1</sup> Leovac, Vukadin M. *Struktura atoma i molekula*. Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, 2001.

<sup>2</sup> <https://www.beo-lab.rs/sta-su-antioksidansi-i-koja-je-njihova-uloga/>

<sup>3</sup> [http://helix.chem.bg.ac.rs/~mmilcic/Opsta\\_hemija/](http://helix.chem.bg.ac.rs/~mmilcic/Opsta_hemija/)

<sup>4</sup> [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic\\_Chemistry/Supplemental\\_Modules\\_and\\_Websites\\_%28Inorganic\\_Chemistry%29/Coordination\\_Chemistry/Structure\\_and\\_Nomenclature\\_of\\_Coordination\\_Compounds/Coordination\\_Numbers\\_and\\_Geometry](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic_Chemistry/Supplemental_Modules_and_Websites_%28Inorganic_Chemistry%29/Coordination_Chemistry/Structure_and_Nomenclature_of_Coordination_Compounds/Coordination_Numbers_and_Geometry)

<sup>5</sup> <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fb/Tetrahedral-3D-balls.png>

<sup>6</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/Octahedral\\_molecular\\_geometry#/media/File:Octahedral-3D-balls.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Octahedral_molecular_geometry#/media/File:Octahedral-3D-balls.png)

<sup>7</sup> Nikolić. *Prelazni elementi*. Univerzitet u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet, 2015.  
<http://www.opstahemija.tmf.bg.ac.rs/Nikoli%c4%87/Opsta%20hemija%20/>

<sup>8</sup> <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/oxidative-stress>

<sup>9</sup> Craig Hopp, D. and Shurtleff, D. “Antioxidant Supplements: What You Need To Know.” *National Center for Complementary and Integrative Health*, 2023.

<sup>10</sup> Babović, Nada V. *Antioksidativne osobine frakcija dobijenih iz odabranih biljaka familije Lamiaceae postupkom natkritične ekstrakcije*. Doktorska disertacija, Univerzitet u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet, 2010.

<sup>11</sup> Trivić, Tatjana. *Alteracije biomarkera oksidativnog stresa kod vrhunskih džudista nakon suplementacije molekularnim vodonikom*. Doktorska disertacija, Univerzitet u Novom Sadu, Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja, 2017.

<sup>12</sup> Yagura, Teiti, et al. "Direct Participation of DNA in the Formation of Singlet Oxygen and Base Damage under UVA Irradiation." *Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo*, et al, 2017.

<sup>13</sup> IUPAC. "Glossary of Terms Used in Physical Organic Chemistry (IUPAC Recommendations 1994)." *Pure and Applied Chemistry*, vol. 66, no. 7, 1994, p. 1161.

<sup>14</sup> Liang, Ningjian, and David D. Kitts. "Antioxidant Property of Coffee Components: Assessment of Methods that Define Mechanisms of Action." *Food, Nutrition and Health*, Faculty of Land and Food Systems, University of British Columbia, 2014.

<sup>15</sup>[https://chem.libretexts.org/Courses/Saint\\_Marys\\_College\\_Notre\\_Dame\\_IN/CHEM\\_342%3A\\_Bio-inorganic\\_Chemistry/Readings/Metals\\_in\\_Biological\\_Systems\\_\(Saint\\_Mary's\\_College\)/Antioxidant%3A\\_Cu\\_Zn\\_Superoxide\\_dismutase\\_\(SOD1\)](https://chem.libretexts.org/Courses/Saint_Marys_College_Notre_Dame_IN/CHEM_342%3A_Bio-inorganic_Chemistry/Readings/Metals_in_Biological_Systems_(Saint_Mary's_College)/Antioxidant%3A_Cu_Zn_Superoxide_dismutase_(SOD1))

<sup>16</sup> Mao, Lanqun, Yang Tian, and Takeo Ohsaka. "Superoxide Electrochemical Sensors and Biosensors: Principles, Development, and Applications." *Electrochemical Sensors, Biosensors and Their Biomedical Applications*, 2008.

<sup>17</sup> Culotta, Vincent C., et al. "Activation of Superoxide Dismutases: Putting the Metal to the Pedal." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, vol. 1763, no. 7, 2006, pp. 747-758, doi:10.1016/j.bbamcr.2006.05.003. Epub 17 May 2006. PubMed, PMID:16828895, PMCID:PMC1633718.

<sup>18</sup> Szilagyi, Istvan, et al. "Preparation, Characterization and Catalytic Activities of Immobilized Enzyme Mimics." *Catalysis Letters*, vol. 127, no. 3, 2009, pp. 239-247, doi:10.1007/s10562-008-9667-2

<sup>19</sup> Li, Chang, and Hai-Meng Zhou. "The Role of Manganese Superoxide Dismutase in Inflammation Defense." *Enzyme Research*, vol. 2011, no. 1, 2011, article 387176, doi:10.4061/2011/387176

<sup>20</sup> Miller, A.-F. "Superoxide Processing." *Comprehensive Coordination Chemistry II*, vol. 8, 2003, pp. 479-506.

<sup>21</sup>[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic\\_Chemistry/Book3A\\_Bioinorganic\\_Chemistry\\_\(Bertini\\_et\\_al.\)/05%3A\\_Dioxygen\\_Reactions/5.01%3A\\_Catalase\\_and\\_Peroxidase](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic_Chemistry/Book3A_Bioinorganic_Chemistry_(Bertini_et_al.)/05%3A_Dioxygen_Reactions/5.01%3A_Catalase_and_Peroxidase)

<sup>22</sup> Everse, Johannes. "Heme Proteins." *Encyclopedia of Biological Chemistry*, 2004, pp. 354-361. *Encyclopedia of Biological Chemistry*, Texas Tech University Health Sciences Center, Lubbock, Texas, USA.

<sup>23</sup> Weatherburn, D.C., et al. "Manganese." *Comprehensive Coordination Chemistry II*, vol. 5, 2003, pp. 1-125. *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*, Victoria University of Wellington, New Zealand, Dow Corning Corporation, Midland, MI, USA, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, USA, Harvard University, Cambridge, USA, University of Sydney, NSW, Australia.

<sup>24</sup> <https://www.bulbapp.com/u/background~558>

<sup>25</sup> [https://www.researchgate.net/figure/Scheme-1-Representative-reactions-catalyzed-by-peroxidase\\_fig1\\_280870036](https://www.researchgate.net/figure/Scheme-1-Representative-reactions-catalyzed-by-peroxidase_fig1_280870036)

<sup>26</sup> Jozefczak, Marijke, et al. "Glutathione Is a Key Player in Metal-Induced Oxidative Stress Defenses." *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 13, no. 3, 7 Mar. 2012, pp. 3145–3175.

<sup>27</sup> <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2023.1147414/full>

<sup>28</sup> <https://www.beo-lab.rs/feritin-vazan-u-dijagnostici-anemije-uzrokovane-nedostatkom-gvozda/>

- <sup>29</sup> Rosário, Cristina, et al. "The Hyperferritinemic Syndrome: Macrophage Activation Syndrome, Still's Disease, Septic Shock and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome." *BMC Medicine*, vol. 11, no. 1, Aug. 2013, p. 185, doi:10.1186/1741-7015-11-185
- <sup>30</sup> Hadžibegović, Adi, et al. "The Effects of Homocysteine and Carbon Oxide Inhibitor, Applied Separately and Simultaneously, on Acetylcholinesterase Activity in the Rat Heart Tissue." *MedPodml*, vol. 67, no. 4, 2016, pp. 31-35.
- <sup>31</sup> Schuller, D., et al. "Crystal Structure of Human Heme Oxygenase-1." *Nature Structural & Molecular Biology*, vol. 6, Sept. 1999, pp. 860–867, doi:10.1038/12319
- <sup>32</sup> <https://en.wikipedia.org/wiki/DPPH#/media/File:DPPH.svg>
- <sup>33</sup> Pregiban, Kristina. *Metode mjerenja antioksidativne aktivnosti*. Završni rad, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry, 2017.
- <sup>34</sup> <https://www.caymanchem.com/product/27317/abts-%28ammonium-salt%29>
- <sup>35</sup> Özyürek, Mustafa, Kubilay Güçlü, and Reşat Apak. "The Main and Modified CUPRAC Methods of Antioxidant Measurement." *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 30, no. 4, Apr. 2011, pp. 652-664. Elsevier, doi:10.1016/j.trac.2011.01.010
- <sup>36</sup> Munteanu, Irina Georgiana, and Constantin Apetrei. "Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity: A Review." *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 7, 2021, p. 3380. MDPI, doi:10.3390/ijms22073380