

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

Г.	МЛЈЕНО:	01.04.2015
О.	Број	ПРИЛОГ
03	210/2	-

Институт за хемiju  
Вукосавић

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА  
У КРАГУЈЕВЦУ И СТРУЧНОМ ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ  
НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

**Предмет:** Извештај комисије за оцену и одбрану докторске дисертације **Дарка П. Ашанина**

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 11. 03. 2015. године (број 210/XI-1), одређени смо у комисију за подношење извештаја о урађеној докторској дисертацији под насловом:

**„СИНТЕЗА И КАРАКТЕРИЗАЦИЈА МОНОНУКЛЕАРНИХ И  
ДИНУКЛЕАРНИХ КОМПЛЕКСА ПЛАТИНЕ(II) И ИСПИТИВАЊЕ ЊИХОВИХ  
РЕАКЦИЈА СА ПЕПТИДИМА“**

кандидата **Дарка П. Ашанина**.

**Дарко П. Ашанин** је поднео рукопис своје докторске дисертације Наставно-научном већу Природно-математичког факултета на оцену. Ми смо прегледали рукопис, дали своје сугестије након чега је **Дарко П. Ашанин** унео све потребне корекције и на основу тога подносимо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**1. Значај и допринос докторске дисертације**

Биомедицинска неорганска хемија је важна област бионеорганске хемије, која има значајну примену у испитивању нових терапеутских и дијагностичких агенаса у фармацеутској и клиничкој пракси. Познато је да се неки комплекси платине(II), као што су дисплатина, карбоплатина и оксалиплатина, користе у хемотерапији као антитуморски агенси. Поред мононуклеарних комплекса платине(II) и неки динуклеарни комплекси платине(II), са пиразином као мостним лигандом, су показали значајну антитуморску активност. Боље познавање механизма реакција комплекса платине(II) са пептидима и другим биолошким молекулима је од великог значаја за тумачење механизма њиховог антитуморског и токсичног деловања.

Изучавања реакција комплекса платине(II) са пептидима су показало да се ови комплекси координују за неку од аминокиселина (L-метионин, L-цистеин, L-хистидин) које се налазе у бочном низу ових биомолекула. Ове интеракције најчешће

имају за последицу хидролизу пептидне везе у пептидима, што се доводи у везу са токсичним деловањем антитуморских комплекса платине(II). Упркос чињеници да су реакције хидролизе пептида у присуству комплекса платине(II) интензивно изучаване у току последње три деценије, механизам каталитичког деловања ових комплекса на хидролизу пептидне везе је још увек недовољно разјашњен и представља предмет најновијих испитивања у области бионеорганске хемије.

У оквиру ове теме испитивано је каталитичко деловање мононуклеарних и динуклеарних комплекса платине(II) на селективну хидролизу пептида који садрже аминокиселине L-метионин и L-хистидин. Нађено је да комплекси платине(II), који су монодентатно координовани за пептид преко атома сумпора из L-метионина, или преко имидазоловог N3 атома азота из аминокиселине L-хистидина, селективно раскидају пептидне везе које садрже карбоксилну групу поменутих аминокиселина.

Интеракције комплекса платине(II) са различитим сумпор и азот донорским лигандима су врло значајна са биолошке и медицинске тачке гледишта. За антитуморско дејство комплекса платине(II) су одговорне интеракције ових комплекса са атомима из ДНК молекула. Међутим, постоји и велики број других биомолекула који могу да реагују са поменутих комплексима платине(II) као што су: L-метионин, L-хистидин, пептиди и протеини. Од великог значаја је изучавање механизма антитуморског и токсичног деловања различитих мононуклеарних и динуклеарних комплекса платине(II).

Постигнути резултати у оквиру предложене теме имаће значајан допринос код дефинисања механизма селективног раскидања пептидне везе у пептидима и протеинима, изучавању сложених биохемијских реакција које се одигравају под утицајем различитих металоензима, као и код изналажења нових комплекса метала који ће се користити као синтетички металоензими у реакцијама раскидања пептидне везе у пептидима и протеинима.

## **2. Оцена оригиналности научног рада**

Предмет ове докторске дисертације био је синтеза и карактеризација мононуклеарних и динуклеарних комплекса платине(II) и испитивање њихових реакција са пептидима

На основу ових испитивања утврђено је:

1. У реакцијама Ac-L-Met-Gly дипептида са [Pt(en)(Me-mal-O,O')] и [Pt(en)(Me<sub>2</sub>-mal-O,O')] комплексима при физиолошким условима рН и температуре, долази

до веома споре хидролизе Met-Gly пептидне везе, док у реакцијама ових Pt(II) комплекса са Ac-L-Met-L-His, Ac-L-Met-Gly-L-His-GlyNH<sub>2</sub> и Ac-L-Met-Gly-Gly-L-His-Gly пептидима не долази до хидролизе пептидне везе. У овим реакцијама настају стабилни макрочелатни платина(II)-пептид комплекси. Нађено је да брзина хидролизе Met-Gly пептидне везе у Ac-L-Met-Gly дипептиду у присуству три Pt(II)-малонато комплекса, који се разликују по броју метил група везаних за α-угљеников атом, директно зависи од броја метил група у малонато лиганду и опада у следећем низу: mal > Me-mal > Me<sub>2</sub>-mal.

2. Резултати су показали да је у односу на мононуклеарни [Pt(en)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> комплекс, одговарајући динуклеарни {[Pt(en)(H<sub>2</sub>O)]<sub>2</sub>(μ-pz)}<sup>4+</sup> комплекс знатно ефикаснији катализатор селективне хидролизе Met-Gly пептидне везе у Ac-L-Met-Gly дипептиду. Разлике у каталитичким својствима мононуклеарног и динуклеарног платина(II) комплекса су објашњене чињеницом да ови комплекси у реакцији са Ac-L-Met-Gly дипептидом формирају различите интермедијерне платина(II)-пептид комплексе.
3. У реакцијама динуклеарних {[Pt(en)(H<sub>2</sub>O)]<sub>2</sub>(μ-pz)}<sup>4+</sup> и {[Pt(en)(H<sub>2</sub>O)]<sub>2</sub>(μ-pydz)}<sup>4+</sup> комплекса са Ac-L-His-Gly и Ac-L-Met-Gly-L-His-GlyNH<sub>2</sub>, нађено је да динуклеарни пиразински комплекс, {[Pt(en)(H<sub>2</sub>O)]<sub>2</sub>(μ-pz)}<sup>4+</sup>, показује знатно већу каталитичку способност хидролизе пептидне везе, у односу на аналогни пиридазински {[Pt(en)(H<sub>2</sub>O)]<sub>2</sub>(μ-pydz)}<sup>4+</sup> комплекс. Нађено је да {[Pt(en)(H<sub>2</sub>O)]<sub>2</sub>(μ-pz)}<sup>4+</sup> комплекс, селективно хидролизује His-Gly пептидну везу у Ac-L-His-Gly дипептиду. Атом сумпора метионинског остатка из Ac-L-Met-Gly-L-His-GlyNH<sub>2</sub> тетрапептида се координује за {[Pt(en)(H<sub>2</sub>O)]<sub>2</sub>(μ-pydz)}<sup>4+</sup> комплекс при чему хидролизује само пептидну везу која укључује карбоксилну групу метионина. Међутим, за аналогни {[Pt(en)(H<sub>2</sub>O)]<sub>2</sub>(μ-pz)}<sup>4+</sup> комплекс се координује атом сумпора метионина, као и атом азота хистидина из Ac-L-Met-Gly-L-His-GlyNH<sub>2</sub> тетрапептида, при чему хидролизују пептидне везе које укључују карбоксилну групу L-метионина и L-хистидина. Закључено је да се у полипептидима који садрже L-метионин и L-хистидин може постићи региоселективно раскидање пептидне везе која укључује карбоксилну групу L-метионина, уколико се као катализатор користи {[Pt(en)(H<sub>2</sub>O)]<sub>2</sub>(μ-pydz)}<sup>4+</sup> комплекс.
4. У реакцијама {[Pt(L)(H<sub>2</sub>O)]<sub>2</sub>(μ-pz)}<sup>4+</sup> комплекса (L је бидентатно координован

en, 1,2-pn, ibn, dach, pz је мостни пиразински лиганд) са *N*-ацетилованим L-метионилглицином (Ac-L-Met-Gly), нађено је да брзина хидролизе Met-Gly пептидне везе опада са повећањем стерног ефекта лиганда координованог за Pt(II) јон (en > 1,2-pn > ibn > dach).

Оригиналношћ и актуелношћ резултата из ове докторске дисертације верификована је објављивањем четири научна рада у водећим међународним часописима и већег броја саопштења на домаћим и међународним конференцијама.

Из свега наведеног се може закључити да је поднета докторска дисертација **Дарка П. Ашанина** резултат оригиналног научног рада кандидата у области Неорганске хемије.

### **3. Преглед остварених резултата кандидата у области Неорганске хемије**

#### 3.1. Списак радова

##### 3.1.1. D. P. Ašanin, S. Rajković, D. Molnar-Gabor, M. I. Djuran

Hydrolysis of the Peptide Bond in N-Acetylated L-Methionylglycine Catalyzed by Various Palladium(II) Complexes: Dependence of the Hydrolytic Reactions on the Nature of the Chelate Ligand in cis-[Pd(L)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> Complexes

*Chemical Monthly*, **135** (2004) 1445-1453

ISSN: 0026-9247, DOI: 10.1007/s00706-004-0232-4, IF: 0,904 M22

##### 3.1.2. M. D. Živković, D. P. Ašanin, S. Rajković, M. I. Djuran

Hydrolysis of the amide bond in N-acetylated L-methionylglycine catalyzed by various platinum(II) complexes under physiologically relevant conditions

*Polyhedron*, **30(6)** (2011) 947-952

ISSN: 0277-5387, DOI: 10.1016/j.poly.2010.12.039, IF: 2,057 M21

##### 3.1.3. Z. P. Tomić, D. Ašanin, S. Antić-Mladenović, V. Poharc-Logar, P. Makreski

NIR and MIR spectroscopic characteristics of hydrophilic and hydrophobic bentonite treated with sulphuric acid

*Vibrational Spectroscopy*, **58** (2012) 95-103

ISSN: 0924-2031, DOI: 10.1016/j.vibspec.2011.11.002, IF: 1,747 M22

##### 3.1.4. Z. P. Tomić, D. Ašanin, R. Đurović, A. Đorđević, P. Makreski

Near-infrared spectroscopy study for determination of adsorbed acetochlor in the organic and inorganic bentonites

*Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **98** (2012) 47-52

3.1.5. S. Rajković, D. P. Ašanin, M. D. Živković, M. I. Djuran

<sup>1</sup>H NMR study of the reactions between carboplatin analogues [Pt(en)(Me-mal-*O,O'*)] and [Pt(en)(Me<sub>2</sub>-mal-*O,O'*)] and various methionine- and histidine-containing peptides under physiologically relevant conditions

*Inorganica Chimica Acta*, **395** (2013) 245-251

ISSN: 0020-1693, DOI: 10.1016/j.ica.2012.11.004, IF: 2,041

M22

3.1.6. D. P. Ašanin, M. D. Živković, S. Rajković, B. Warzajtis, U. Rychlewska, M. I. Djuran

Crystallographic evidence of anion $\cdots\pi$  interactions in the pyrazine bridged {[Pt(en)Cl]<sub>2</sub>( $\mu$ -pz)}Cl<sub>2</sub> complex and a comparative study of the catalytic ability of mononuclear and binuclear platinum(II) complexes in the hydrolysis of *N*-acetylated L-methionylglycine

*Polyhedron*, **51** (2013) 255-262

ISSN: 0277-5387, DOI: 10.1016/j.poly.2012.12.037, IF: 2,047

M22

3.1.7. S. Rajković, D. P. Ašanin, M. D. Živković, M. I. Djuran

Synthesis of different pyrazine-bridged platinum(II) complexes and <sup>1</sup>H NMR study of their catalytic abilities in the hydrolysis of the *N*-acetylated L-methionylglycine

*Polyhedron*, **65** (2013) 42-47

ISSN: 0277-5387, DOI: 10.1016/j.poly.2013.08.016, IF: 2,047

M22

3.1.8. S. Rajković, U. Rychlewska, B. Warzajtis, D. P. Ašanin, M. D. Živković, M. I. Djuran

Disparate behavior of pyrazine and pyridazine platinum(II) dimers in the hydrolysis of histidine- and methionine-containing peptides and unique crystal structure of {[Pt(en)Cl]<sub>2</sub>( $\mu$ -pydz)}Cl<sub>2</sub> with a pair of NH $\cdots$ Cl<sup>-</sup> $\cdots$ HN hydrogen bonds supporting the pyridazine bridge

*Polyhedron*, **67** (2014) 279-285

ISSN: 0277-5387, DOI: 10.1016/j.poly.2013.09.008, IF: 2,047

M22

3.2. Списак саопштења на међународним и националним научним конференцијама  
штампана у изводу

3.2.1. D. M. Gurešić, D. P. Ašanin, N. S. Drašković, D. D. Radanović, U. Rychlewska,  
M. I. Djuran,

Highly Selective Crystallization of Metal(II) Ions with 1,3-pdta Ligand. Crystal Structures of Two Isomorphous Hexadentate [Mg(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>][Cd(1,3-pdta)]·2H<sub>2</sub>O and

- [Zn(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>][Zn(1,3-pdta)]·2H<sub>2</sub>O Complexes and the [Mg(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>][Cd(1,3-pdta)(H<sub>2</sub>O)]·H<sub>2</sub>O Complex  
*4<sup>th</sup> International Conference on Chemical Societies of the South-East European Countries, Belgrade, 2004, Book of Abstracts Vol. I GT-P 22* M34
- 3.2.2. M. D. Živković, D. P. Ašanin, S. Rajković, M. I. Djuran  
 Selective hydrolysis of the amide bond in *N*-acetylated L-methionylglycine catalyzed by various platinum(II) complexes under physiological conditions  
*10<sup>th</sup> European Biological Inorganic Chemistry Conference, Thessaloniki, Greece, June 22-26, 2010, P.O. 282* M34
- 3.2.3. N. Drašković, D. Ašanin, M. Živković, S. Rajković  
<sup>1</sup>H NMR study of the reactions of a methionine- and histidine-containing peptides with different antitumor active platinum(II) complexes  
*Scientific conference with international participation. Preclinical testing of active substances and cancer research, Kragujevac, Serbia, March 16-19, 2011, P6, M34*
- 3.2.4. D. P. Ašanin, M. D. Živković, S. Rajković, M. I. Djuran  
 Hydrolysis of the amide bond in *N*-acetylated L-methionylglycine in the presence of different platinum(II) complexes  
*L savetovanje Srpskog hemijskog društva, Beograd, 14-15. jun 2012. godine, NH 02* M64
- 3.2.5. M. D. Živković, D. P. Ašanin, S. Rajković, M. I. Djuran  
 Hydrolysis of the amide bond in *N*-acetylated L-methionylglycine in the presence of different binuclear {[Pt(L)(H<sub>2</sub>O)]<sub>2</sub>(μ-pz)}<sup>4+</sup>-type complexes  
*8<sup>st</sup> International Conference of the Chemical Societies of the South-Eastern European Countries, Belgrade, June 27-29, 2013, BS-CB P07* M34
- 3.2.6. D. P. Ašanin, M. D. Živković, S. Rajković, M. I. Djuran, U. Rychlewska, B. Warzajtis  
 Crystal structure of {[Pt(en)Cl]<sub>2</sub>(μ-pd)}Cl<sub>2</sub> and <sup>1</sup>H NMR investigation of the hydrolytic reactions between L-methionine- and L-histidine-containing peptides and this binuclear platinum(II) complex  
*8<sup>st</sup> International Conference of the Chemical Societies of the South-Eastern European Countries, Belgrade, June 27-29, 2013, O 10 BS-CB* M34

#### 4. Оцена испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Обзиром на задатке који су предвиђени при предлагању теме ове докторске дисертације сматрамо да су сви предвиђени задаци у потпуности остварени.

#### 5. Научни резултати поднете докторске дисертације

Научни резултати из ове докторске дисертације публиковани су у оквиру 4 (четири) научна рада:

1. S. Rajković, **D. P. Ašanin**, M. D. Živković, M. I. Djuran  
<sup>1</sup>H NMR study of the reactions between carboplatin analogues [Pt(en)(Me-mal-*O,O'*)] and [Pt(en)(Me<sub>2</sub>-mal-*O,O'*)] and various methionine- and histidine-containing peptides under physiologically relevant conditions  
*Inorganica Chimica Acta*, **395** (2013) 245-251  
ISSN: 0020-1693, DOI: 10.1016/j.ica.2012.11.004, IF: 2,041 M22
2. **D. P. Ašanin**, M. D. Živković, S. Rajković, B. Warzajtis, U. Rychlewska, M. I. Djuran  
Crystallographic evidence of anion⋯π interactions in the pyrazine bridged {[Pt(en)Cl]<sub>2</sub>(μ-pz)}Cl<sub>2</sub> complex and a comparative study of the catalytic ability of mononuclear and binuclear platinum(II) complexes in the hydrolysis of *N*-acetylated L-methionylglycine  
*Polyhedron*, **51** (2013) 255-262  
ISSN: 0277-5387, DOI: 10.1016/j.poly.2012.12.037, IF: 2,047 M22
3. S. Rajković, **D. P. Ašanin**, M. D. Živković, M. I. Djuran  
Synthesis of different pyrazine-bridged platinum(II) complexes and <sup>1</sup>H NMR study of their catalytic abilities in the hydrolysis of the *N*-acetylated L-methionylglycine  
*Polyhedron*, **65** (2013) 42-47  
ISSN: 0277-5387, DOI: 10.1016/j.poly.2013.08.016, IF: 2,047 M22
4. S. Rajković, U. Rychlewska, B. Warzajtis, **D. P. Ašanin**, M. D. Živković, M. I. Djuran  
Disparate behavior of pyrazine and pyridazine platinum(II) dimers in the hydrolysis of histidine- and methionine-containing peptides and unique crystal structure of {[Pt(en)Cl]<sub>2</sub>(μ-pydz)}Cl<sub>2</sub> with a pair of NH⋯Cl<sup>-</sup>⋯HN hydrogen bonds supporting the pyridazine bridge  
*Polyhedron*, **67** (2014) 279-285  
ISSN: 0277-5387, DOI: 10.1016/j.poly.2013.09.008, IF: 2,047 M22

## **6. Примењивост резултата у теорији и пракси**

Резултати постигнути у оквиру ове докторске дисертације представљају резултат оригиналног научног рада кандидата у области Неорганске хемије. Сматрамо да ова докторска дисертација има значајан допринос код дефинисања механизма селективног раскидања пептидне везе у пептидима и протеинима, изучавања сложених биохемијских реакција које се одигравају под утицајем различитих металоензима, као и код изналажења нових мононуклеарних и динуклеарних комплекса метала који ће се користити као синтетички металоензими у реакцијама раскидања пептидне везе у пептидима и протеинима.

## **7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Постигнути резултати ове докторске дисертације представљају, пре свега велики научни допринос детаљном испитивању и карактеризацији хемијских реакција пептида који садрже аминокиселине L-метионин и L-хистидин са мононуклеарним и динуклеарним Pt(II) комплексима. Резултати добијени у оквиру ове докторске дисертације су значајни за боље разумевање сложених биохемијских реакција које се одигравају под утицајем различитих металоензима и дају допринос развоју поменуте области.

## **8. Начин презентирања резултата научној јавности**

Резултати ове докторске дисертације су верификовани објављивањем у облику четири научна рада у међународним часописима и већег броја саопштења на домаћим и међународним конференцијама.

Докторска дисертација написана је на 117 страна и садржи 46 слика, 12 табела и 195 литературних података. Дисертација је подељена на **Општи део** (1-43), **Предмет истраживања** (44-45), **Експериментални део** (46-55), **Дискусију резултата** (56-104), **Закључак** (105-106) и **Литературу** (107-115). Поред тога, дисертација садржи **Извод** на српском и енглеском језику, списак радова и саопштења, биографију кандидата и прилог у облику извода радова у којима су штампани резултати докторске дисертације.

Такође, резултати ће бити презентовани и на јавној одбрани докторске дисертације након прихватања овог извештаја од стране Наставно-научног већа Природно-математичког факултета и Стручног већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу.



## ЗАКЉУЧАК

Поднети рукопис докторске дисертације **Дарка П. Ашанина** под насловом:

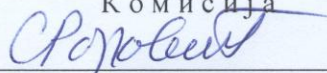
**„СИНТЕЗА И КАРАКТЕРИЗАЦИЈА МОНОНУКЛЕАРНИХ И ДИНУКЛЕАРНИХ КОМПЛЕКСА ПЛАТИНЕ(II) И ИСПИТИВАЊЕ ЊИХОВИХ РЕАКЦИЈА СА ПЕПТИДИМА“**

представља оригиналан научни допринос изучавању у области бионеорганске хемије. Научни резултати приказани у овој докторској дисертацији се односе на синтезу и структурну карактеризацију нових мононуклеарних и динуклеарних комплекса платине(II) и испитивање њиховог каталитичког дејства на хидролизу пептидне везе у пептидима који садрже аминокиселине метионин и хистидин. Добијени резултати из ове докторске дисертације су објављени у оквиру **четири научна рада** у међународним часописима (катеорије **M22**), као и три саопштења на националним научним конференцијама.

Из свега наведеног може се закључити да је докторска дисертација **Дарка П. Ашанина** резултат оригиналног научног рада у области бионеорганске хемије, чиме су испуњени сви услови за прихватање наведене докторске дисертације и одобравање њене јавне одбране. Имајући у виду претходно наведене чињенице, предлагемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу и Стручном већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да **Дарку П. Ашанину** одобри јавну одбрану *докторске дисертације* под наведеним насловом.

У Крагујевцу,  
27. 03. 2015. год.

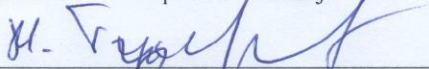
Комисија



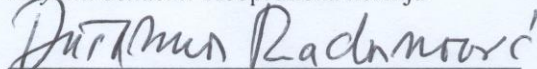
Др Снежана Рајковић, ванредни професор  
**Ментор докторске дисертације**  
Природно-математички факултет, Крагујевац  
Научна област: Неорганска хемија



Др Милош И. Буран, редовни професор  
Природно-математички факултет, Крагујевац  
Научна област: Неорганска хемија



Др Живадин Д. Бугарчић, редовни професор  
Природно-математички факултет, Крагујевац  
Научна област: Неорганска хемија



Др Душанка Радановић, научни саветник  
Институт за хемију, технологију и металургију, Београд  
Научна област: Неорганска хемија