

# **ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД**

год. 59

бр. 1 (фeбруар)

YU ISSN04406826

UDC 54.011.93

# ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW



Годиште 59

број 1  
фебруар

Editor-in-Chief  
RATKO M. JANKOV  
Deputy Editor-in-Chief  
DRAGICA TRIVIĆ

Volume 59  
NUMBER 1  
(February)

Publisher  
SERBIAN CHEMICAL SOCIETY  
Belgrade/Serbia, Karnegijeva 4

Издаје  
СРПСКО ХЕМИЈСКО ДРУШТВО

Телефон 3370-467

Карнегијева 4

излази двомесечно

ОДГОВОРНИ И ГЛАВНИ УРЕДНИК  
Ратко М. Јанков

ПОМОЋНИК ОДГОВОРНОГ И ГЛАВНОГ  
УРЕДНИКА  
Драгица Тривић

ЧЛАНОВИ РЕДАКЦИЈЕ  
Јелена Радосављевић, Наталија Половић и Воин Петровић

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Иван Гутман, Снежана Зарић, Јован Јовановић, Славко  
Кеврешан, Драган Марковић, Владимир Павловић,  
Радомир Саичић, Живорад Чековић (председник).

Годишња чланарина, укључује часопис „Хемијски преглед”,  
за 2018. годину износи:

- за све запослене и студенте докторских студија ..... 1.800,00  
- за професоре у основним и средњим школама..... 1.000,00  
- за пензионере, студенте основних и мастер студија,  
ђаке и незапослене..... 800,00  
- претплата за школе и остале институције..... 3.500,00  
- за чланове и институције из иностранства. .... € 50

Чланарину и претплату можете уплатити на рачун СХД:  
205-13815-62, позив на број 320.

Web site: <http://www.shd.org.rs/hp/>  
e-mail редакције: [hempred@chem.bg.ac.rs](mailto:hempred@chem.bg.ac.rs)

Припрема за штампу: Јелена и Зоран ДИМИЋ,  
Светозара Марковића 2, 11000 Београд

Штампа: РИЦ графичког инжењерства Технолошко-  
металуршког факултета Београд, Карнегијева 4

Насловна страна и Интернет верзија часописа:  
Слободан и Горан Ратковић, [RatkovicDesign](http://RatkovicDesign.com)  
[www.ratkovicdesign.net](http://www.ratkovicdesign.net)  
[office@ratkovicdesign.net](mailto:office@ratkovicdesign.net)

## САДРЖАЈ

Живорад ЧЕКОВИЋ  
*Živorad ČEKOVIĆ*  
СТОГОДИШЊИЦА РОЂЕЊА ДЕРЕКА Х. Р. БАРТОНА  
*CENTENNIAL BIRTH ANIVERSARY OF DEREK R. H. BARTON* \_ \_ 2

Биљана Ђ. ГЛИШИЋ  
*Biljana Đ. GLIŠIĆ*  
КОМПЛЕКСИ СРЕБРА КАО АНТИМИКРОБНИ АГЕНСИ:  
УТИЦАЈ СТРУКТУРЕ ЛИГАНДА НА БИОЛОШКУ  
АКТИВНОСТ КОМПЛЕКСА  
*SILVER(I) COMPLEXES AS ANTIMICROBIAL AGENTS: THE  
INFLUENCE OF THE LIGAND STRUCTURE ON THE COMPLEX  
BIOLOGICAL ACTIVITY* \_ \_ \_ \_ \_ 5

Давор АНТАНАСИЈЕВИЋ  
*Davor ANTANASIJEVIĆ*  
ПРИМЕНА ВЕШТАЧКИХ НЕУРОНСКИХ МРЕЖА КОД  
МОНИТОРИНГА ЕМИСИЈЕ И КОНЦЕНТРАЦИЈЕ  
ЗАГАЂУЈУЋИХ МАТЕРИЈА У ВАЗДУХУ И ВОДАМА  
*APPLICATION OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS FOR THE  
MONITORING OF AIR AND WATER POLLUTANTS EMISSION  
AND CONCENTRATION* \_ \_ \_ \_ \_ 12

## ВЕСТИ ИЗ ШКОЛЕ / ВЕСТИ ЗА ШКОЛЕ

Марија ОБРАДОВИЋ  
*Marija OBRADOVIĆ*  
СЦЕНАРИО ЧАСА ОБРАДЕ ГРАДИВА О  
АМИНОКИСЕЛИНАМА (СТРУКТУРА АМИНОКИСЕЛИНА,  
ПОДЕЛА АМИНОКИСЕЛИНА ПРЕМА СТРУКТУРИ БОЧНОГ  
НИЗА, НОМЕНКЛАТУРА АМИНОКИСЕЛИНА,  
ЕСЕНЦИЈАЛНЕ АМИНОКИСЕЛИНЕ) ЗА УЧЕНИКЕ ТРЕЋЕГ  
РАЗРЕДА МАТЕМАТИЧКЕ ГИМНАЗИЈЕ  
*SCENARIO FOR THE CLASS ABOUT AMINO ACID (STRUCTURE,  
CLASSIFICATION, NOMENCLATURE, ESSENTIAL AMINO ACIDS)  
FOR STUDENTS OF THE THIRD GRADE OF MATHEMATICAL  
GYMNASIUM* \_ \_ \_ \_ \_ 20

## ВЕСТИ ИЗ СХД

АПРИЛСКИ ДАНИ О НАСТАВИ ХЕМИЈЕ \_ \_ \_ \_ \_ 23



## УВОДНИК

Ове године навршава се сто година од рођења и двадесет година од смрти једног од најкреативнијих и најуспешнијих научника у области хемијских наука: сер Дерек Бартона, енглеског хемичара, добитника Нобелове награде за хемију, почасног доктора наука Универзитета у Београду, иностраног члана Српске академије наука и уметности, почасног члана и великог пријатеља Српског хемијског друштва и београдских хемичара. Професор Дерек Бартон рођен је септембра 1918. године у енглеском војводству Кент, у малом месту Гревесенд. Научну репутацију стекао је у Енглеској, потврдио је у Француској а каријеру завршио у САД. Међутим, Бартон није припадао ниједној нацији, ниједној држави, он је припадао хемијској науци и свим хемичарима света. Био је заиста прави светски научник, уважаван и респектован широм света (члан је 15 националних академија наука, 34 почасна доктората и почасни је члан 22 национална хемијска друштва). Био је прави хемијски апостол, тумачио је, објашњавао и на најбољи начин популарисао ову науку широм света.

У Београду је професор Бартон боравио четири пута и одржао већи број предавања на научним скуповима у Српској академији наука и уметности и на Хемијском факултету. Његов интервју НИН-у (1998) био је веома запажен у нашој научној јавности. Прихватио је наше студенте и постдокторанте и сарађивао са нашим професорима. Био је велики и искрени пријатељ београдских органских хемичара и значајно је допринео је унапређењу наше органске хемије. Научна дела и креативни дух нобеловца Дерек Бартона, његова стваралачка енергија, његов научнички ентузијазам, дисциплина у раду и дисциплина у мислима подсећају нас на боравке у Београду великог пријатеља београдских хемичара. Академик САНУ **Живорад Чековић**, је у свом тексту под насловом: "Спомен-чињеница рођења Дерек Х. Р. Бартона (1918-1998) енглески нобеловац, велики пријатељ београдских хемичара" потпуно је описао живот и рад овог великана хемије, који је с правом на корицама Хемијског прегледа за ову, 2018. годину.

\*\*\*

Након открића антимикуробне активности комплекса сребра(I) са сулфадиазином, синтеза и биолошко испитивање комплекса сребра(I) постаје предмет интересовања медицинских неорганских хемичара широм света. Између осталих, ароматична хетероциклична једињења која садрже азот у прстену представљају важну групу лиганда за синтезу комплекса сребра(I) као потенцијалних антимикуробних агенаса. Резултати постигнути у области синтезе и испитивања антимикуробне активности комплекса сребра(I) са овим лигадима биће приказани, с посебним освртом на утицај структуре лиганда на антимикуробну активност комплекса. **Биљана Ђ. Глишић**, са Института за хемију, Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујев-

цу, добитник је Медаље за прегалаштво и успех у науци за 2016. годину, као израз признања за резултате истраживања у области синтезе и карактеризације злата(III), сребра(I) и бакра(II). Чланак "Комплекси сребра као антимикуробни агенси: утицај структуре лиганда на биолошку активност комплекса" односи се на њено предавање одржано на Свечаној скупштини СХД-а, 6. децембра 2017. године.

\*\*\*

Тренутно један од највећих проблема савремене цивилизације представља емисија гасова стаклене баште (*greenhouse gases*, GHG), као што су: CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>, N<sub>2</sub>O, SF<sub>6</sub>, који доприносе глобалном загревању, а тиме директно утичу на климатске промене. Кјото протоколом из 1997. године договорена је редукација емисије ових гасова за 5,2 % до 2012. године у односу на ниво из 1990. године, чиме је у фокус стављено питање обезбеђивања поузданих података о GHG емисијама на националном нивоу. У ту сврху креирани су инвентари емисије, код којих се емисија одређене загађујуће супстанце процењује множењем фактора емисије (*emission factor*) са одговарајућом стопом активности (*activity rate*). Емисиони фактори морају бити експериментално одређени за сваки процес и постројење, а како то у пракси није могуће, користе се апроксимирани вредности. У раду **Давора Антанасијевић** (из Иновационог центра Технолошко-металуршког факултета у Београду) под насловом "Примена вештачких неуронских мрежа код мониторинга емисије и концентрације загађујућих материја у ваздуху и водама" приказан је део истраживања, која су се бавила проценом GHG емисије алтернативним приступом, код кога је улога коју имају емисиони фактори дата вештачким неуронским мрежама (*Artificial neural networks*, ANNs). Овај рад писан је на основу предавања, које је одржано на Свечаној скупштини Српског хемијског друштва 7. децембра 2016. године поводом доделе **Давору Антанасијевићу** Медаље за прегалаштво и успех у науци за 2015. годину.

\*\*\*

У чланку под насловом "Сценарио часа обраде трагичног о аминокиселинама (структура аминокиселина, додела аминокиселина према структури дочној низа, номенклатура аминокиселина, есенцијалне аминокиселине) за ученике треће разредо матемаичке гимназије", који је у овом броју Хемијског прегледа попуно рубрику Хемија из/за школе. Сценарио је урадила **Марија Обрадовић**, Студент студијског програма Настава хемије на Хемијском факултету Универзитета у Београду. У овом тексту приказан је сценарио за час посвећен упознавању ученика са структуром аминокиселина, њиховој класификацији и номенклатури, као и о есенцијалним аминокиселинама.

Ратко М. Јанков



## ПРИЧА СА КОРИЦА



Академик Живорад ЧЕКОВИЋ, САНУ

### СТОГОДИШЊИЦА РОЂЕЊА ДЕРЕКА Х. Р. БАРТОНА 1918-1998

#### ЕНГЛЕСКИ НОБЕЛОВАЦ, ВЕЛИКИ ПРИЈАТЕЉ БЕОГРАДСКИХ ХЕМИЧАРА

Ове године навршава се сто година од рођења и двадесет година од смрти једног од накреативнијих и најуспешнијих научника у областима хемијских наука сер Дерека Бартона, енглеског хемичара, добитника Нобелове награде за хемију, почасног доктора Универзитета у Београду, иностраног члана Српске академије наука и уметности, почасног члана и великог пријатеља Српског хемијског друштва и београдских хемичара.



Професор Дерек Бартон рођен је септембра 1918 године у енглеском војводству Кент, у малом месту Grevesend-у али не са погодностима и привилегијама које би произиласе из његове титуле „сер“. Његови преци, отац и деда, бавили су се дрводељством и он је одрастао у њиховим радионицама, па се сматрало да је и његова судбина била да се бавити очевим послом. Као дечак, две године, радио је на традиционалним породичним пословима али стално прогањан мислима „мора имати нешто интересантније у животу“. О свом детињству, у једном аутобиографском запису сам Дерек је записао, „нико које познавао моју фамилију и моје претке није могао претпоставити да ћу ја једног дана отићи у Стокхолм да примим Нобелову награду“ Ипак је успео да годину дана проведе на Техничком колеџу, гда се учио академским вештинама. Из економских разлога морао је живети код куће својих родитеља и уписати на универзитет у Лондон. Од десет

колеџа где се изучавала хемија одабрао Imperial College, иако је школарнина на њему била за 50% скупља него на другом, јер је сматрао да је за толико и бољи од осталих колеџа.

Бартон је основне студије из хемије завршио за две године (1940) и студије даље наставио у области органске хемије па је тако докторске студије (Ph.D) завршио је 1942. године. Докторску тезу радио је за време рата радио је на проблемима од националног интереса а у то време била је важно пронаћи ефикасну синтезу за добијање винил-хлорида. Проблем је лако решио пиролизом хлорованог етана у гасној фази. Затим је радио у тајним војним институцијама на идентификацији једињења која луче светлећи инсекти као и на производњи невидљивог мастила које се може применити на људској кожи. Тада је већ размишљао да је много интересантније бавити се хемијском науком него доколичарити. Докторат наука (D. Sc.) стекао је 1949. године.

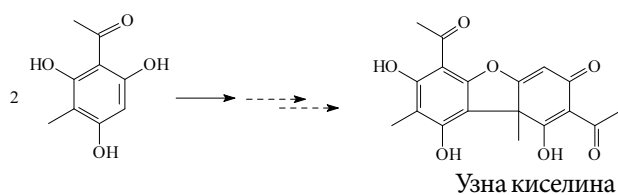
После рада у војној институцији и индустријским компанијама прихватио је положај асистента-предавача на колеџу на коме је завршио студије, учио је студенте инжењерства експерименталном раду у неорганској хемији и био је задовољан што се бави „академском хемијом“ а нарочите склоности је показивао према физичкој хемији и хемијским израчунавањима. Тада му се указала прилика да се бави израчунавањима најповољнијих тродимензионалних облика органских молекула и да промени дотадашње схватање о просторном распореду атома и група у органским једињењима.

Статус гостујућег предавача хемије природних производа добио је на Harvard University у САД (1950). Боравећи на овом универзитету значајно је проширио своја знања из органске хемије и хемије природних производа па је стога и најважнији моменат у његовој каријери био присуство семинару студената L. Fieser-ове групе на Harvard-у на коме се дискутовало о необичним реактивностима стероидних молекула. Дерек се није слагао са конвенционалним објашњењем, јер су његова израчунавања о структурним односима у стероидним молекулима, очито указивала до постоји узајамни однос између најповољнијег облика молеку-

ла и његове реактивности. Његов кључни научни рад из ове области познат је као *Conformational of the steroid molecules*, који је објављен у *Experientia*, **6**, 316 (1950), био је битан и за опредељење Нобеловог комитета да се Дереку Бартону додели награда 1969. године, коју је делио са норвешким научником Odd Hasselom.<sup>1</sup> У овом раду Бартон је изложио, за то време револуционарну, идеју о тродимензионалним структурама молекула. Тим радом увео је трећу димензију у органску хемију и поставио темеље конформационе анализе.

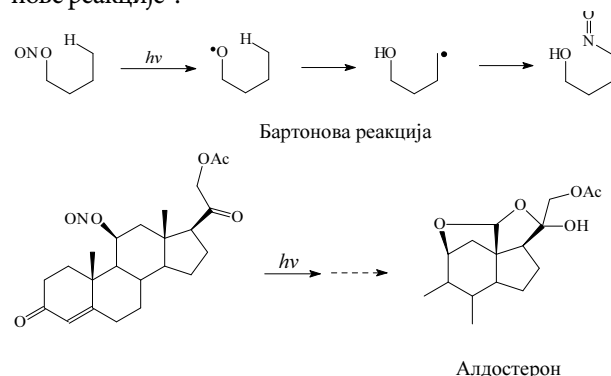
На препоруку професора органске хемије добио је професорски положај на Birkbeck College-у што му је помогло да постане члан Краљевског (хемијског) друштва и да напредује на академској лествици. Затим је добио позив да постане професор на универзитету у Глазгову (1955) где се задржао око годину и по дана а онда се поново враћа у Лондон на упражњено место професора органске хемије на Imperial College-у. Тада током педесетих година прошлог века бавио се одређивањем детаљних структура природних производа користећи савремене спектроскопске и инструменталне методе. Та врста истраживања постала му је рутинска па је тада сматрао да је проналажење нових хемијских реакција већи интелектуални изазов, па је у наредних 40-так година ово била његова главна научна прекупација која је му је омогућила изузетну научну продуктивност.<sup>2</sup>

Широк је опус научних истраживања професора Бартона, широк у оквирима органске хемије и хемије природних производа. После историјског рада о конформационој анализи стероидних и других органских молекула бавио се структурном анализом комплексних молекула природног порекла као што су терпени, стероиди и алкалоиди. Проучавао је биогенезе секундарних метаболита. Тако је открио нову слободно-радикалску реакцију оксидативног купловања фенола и исту применио у синтезама сложених молекулских структура као што је узна киселина и неки алкалоиди.<sup>3</sup>



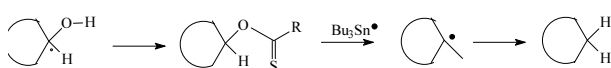
Његов оригинални прилаз решавању хемијских и синтетичких проблема илустрован је примером у синтези алдостерона, крајем педесетих година прошлог века, откривајући нову реакцију познату као Бартонова нитритна фотолиза. Тада је било необично да се светлост употреби као извор енергије, односно као реагенс, уместо топлоте, и да се уместо позитивно и негативно наелектрисаних хемијских интермеђијера генерирају „слободни радикали“ као реактивне честице. Стога је било веома важно пронаћи ефикасну методу за добијање виталног хормона алдостерона који је до тада био тешко доступан јер је изолован из природних материјала само у милиграмским количинама.

На конгресу Америчког хемијског друштва (1960) одржао је предавање о својој синтези алдостерона са бочицом од 60 гр. чистог препарата поред микрофона који је добио новом реакцијом фотолизе одговарајућег нитрита и тако демонстрирао значај открића нове реакције<sup>4</sup>.



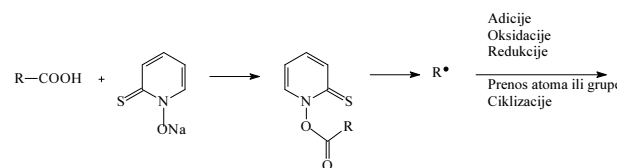
Овај тип реакције примењен је за увиђење функционалних група на мало реактивне метил групе, као код стероида ангуларне метил групе у положају 18 и 19<sup>4</sup>.

Бартонова научна девиза била је „Хемија кроз хемију и за хемију“. У решавању одређених хемијских проблема, како би смо ми рекли примењеног карактера, увек је почињао од самог почетка и тражио оригинална, фундаментално нова решења. У циљу добијања неких аминоклукозидних антибиотика, који су поседовали деокси-шећерну јединицу, проучавао могућност деоксигенације секундарних алкохола преко алкил-радикалских интермеђијера. Тако је пронашао да се превођењем алкохола у њихове тиокарбонилне деривате а затим редукцијом помоћу трибутилкалај-хидрида добијају угљоводоници, односно врши се превођење алкохолне групе у метиленску групу.



Реакције деоксигенације секундарне хидроксилене групе примењене су у синтезама неких аминоклукозидних антибиотика<sup>5</sup>.

Овај тип реакције касније је применио и на карбоксилне киселине превођењем прво у одговарајуће тиокарбонилне естре. Ова реакција касније је постала општа метода за генерисање угљеникових радикала у нередукованим условима и нашла је велике примене у органској синтези што је значајно допринело примени радикалских реакција у решавању сложених синтетичких проблема.<sup>6</sup>



У својој 60-ој години (1978) шокирао је енглеску научну јавност објављивањем да не жели да иде у пензију са 65 година и прихватио је изазов да се пресели у једно мало место, Gif-sur Yvette недалеко од Париза у

Француској. Тамо су му понуђени добри услови за научни рад и положај директора Института за хемију природних производа, састави део француског научног система CNRS, који има велики углед у свету. Бартоновом преласку у Француску значајно је допринела његова супруга Кристиан, која је била францускиња.

Године проведене у Gif-у биле су веома креативне јер се брзо прилагодио француском ритму живота, њиховој кухињи и винима. Нова средина и услови подстакли су његов креативни дух на нове научне изазове – оксидације засићених угљоводоника обухватајући слободно-радикалске интермедијере. За конверзију угљоводоника у функционалне хемикалије била је веома заинтересована петрохемијска индустрија. Инспирацију за ова истраживања тражио је и нашао у природним процесима. Бартон је тада пронашао да гвожђе и други прелазни метали активирају молекулски кисеоник тако да он може оксидовати засићене угљоводонике, који су инертни према другим оксидацијама. Доказао је да смеша гвожђа у праху, пиридина и сирћетне киселине, у присуству кисеоника, селективно оксидује засићене угљоводонике у кетоне и друге производе. Овај реагенс је назвао „Gif-реагенс“, по месту у коме га пронашао и применио. Из ове области објавио је велики број научних радова и патената а неки од ових реагенаса нашли су индустријску примену<sup>7</sup>.

После десетак година веома успешног рада у Француској, поново је (1986) дошао до временске границе за пензионисање али му његов немиран научнички дух поново није дао мира, није могао прихватити стање и време у коме се не би бавио научним истраживањима. Најбољу понуду добио је од Texas A and M University али се овде морао прилагођавати веома строгим америчким правилима за финансирање научних пројеката. Дерек Бартон је и у својој осмој деценији имао довољно снаге и мотива да се прилагођава новим „америчким“ условима живота и рада, који су се знатно разликовали од француског стила, што само говори о његовом „нагону“ да своје последње атома снаге посвети хемијској науци.

Увек је одлазио тамо где су га више хтели, боље разумели и омогућавали боље услове за бављење науком. Његова научни допринос и научна открића превазилазила су институције и земље у којима је деловао, јер је своје научно дело посвећивао и упућивао радозналцима какав је и сам био. У његовим лабораторијама школовали су се многи хемичари и сарађивао је се бројним својим колегама из великог броја земаља. Био је поносан на своје сараднике и пријатеље, на своју велику у свету познату, „хемијску фамилију“.

Дерек Бартон је био веома комплексна личност. Учествовао је на безброј научних скупова и упамћен је као веома строг и активан партиципент који се, после предавања, скоро увек први јављао за дискусије и коментаре, многе његове колеге имале су дубоко поштовање према њему и његовом раду и било је тешко пратити његове захтеве и научне стандарде.

Током 58 година бављења науком Бартон је објавио више од 1000 научних радова од којих су скоро сви засновани на прецизним експерименталним подацима. Поред тога аутор је и великог броја патената који су нашли примене у индустрији. Био је веома успешан учитељ и под његовим менторством и у његовим лабораторијама хемијске школе завршили су многи познати научници на универзитетима широм света као и стручњаци у најпознатијим компанијама хемијске и фармацеутске индустрије.

Поред Нобелове награде, Бартон је добитник и многих других награда и почести широм света, укључујући и Davy-јеву, Copley-ијеву и Краљевску медаљу Краљевског научног друштва, Adams-ову и Priestley-ијеву медаљу Америчког хемијског друштва, Орден Легије части француске владе, Lavoasier-ову медаљу Француског хемијског друштва и многе друге.

Огроман је научни допринос професора Бартона. Међутим, од изузетног значаја за развитак органске хемије јесте и његова делатност на оснивању и издавању више научних часописа из органске хемије као што су *Tetrahedron*, *Tetrahedron Letters*, *Tetrahedron Asymmetry*, *Bioorganic and Medical Chemistry Letters*, без којих би данас хемијска научна литература била јако осиромашена. Поред тога доприносио је и публиковању *Comprehensive Organic Chemistry* (8 томова), прву у серији *Comprehensive ...* после које је публиковано више серија у различитим областима хемије. Нажалост није дочекао појављивање, за њега важне, серије *Comprehensive Natural Products Chemistry*, чијом припремом и изградом је руководио.

Професор Бартон је поседовао изванредан осећај за хемију и енциклопедијско знање из хемије, што му је омогућавало да предвиђа и пројектује нове реакције и нове синтетичке методе. Његова „далековидост“ у хемији омогућила му је да пре других стигне до одређеног циља. Често је говорио: кључ успеха је одабрати прави проблем и не упуштати се у велике проблеме за које нема довољно услова (знања и реакција) да се може решити. Сам избор проблема и начин његовог решавања за њега је било „лично задовољство које се увећавало са елеганцијом решавања и достизања жељеног циља пре других“.

Дерек Бартон је научну репутацију стекао у Енглеској, потврдио је у Француској а каријеру завршио у САД. Међутим, Бартон није припадао ниједној нацији, ниједној држави, он је припадао хемијској науци и свим хемичарима света. Био је заиста прави светски научник, уважаван и респектован широм света (члан је 15 националних академија наука, 34 почасна доктората и почасни је члан 22 национална хемијска друштва). Био је прави хемијски апостол, тумачио је, објашњавао и на најбољи начин популарисао ову науку широм света.

У Београду је боравио више пута (четири) и одржао већи број предавања на научним скуповима у Српској академији наука и уметности и на Хемијском факултету, његов интервју НИИ-у (1998) био је веома запажен у нашој научној јавности. Прихватао је наше

студенте и постдокторанте и сарађивао са нашим професорима. Био је велики и искрени пријатељ београдских органских хемичара и значајно је допринео је унапређењу наше органске хемије.

Научна дела и креативни дух Нобеловца Дерека Бартона, његова стваралачка енергија, његов научнички ентузијазам, дисциплина у раду и дисциплина у мислима подсећају нас на боравке у Београду великог пријатеља београдских хемичара.

Abstract

**Akademik Živorad ČEKOVIĆ, SANU**

This year, one hundred years after birth and twenty years since the death of one of the one of the most creative and successful scientists in the fields of chemistry, Sir Derek Barton, English chemist, Nobel Prize winner for chemistry, Honorary Doctor of the University of Belgrade, a foreign member of the Serbian Academy of Sciences and Arts, as

well as honorary member and the great friend of the Serbian Chemical Society and Belgrade chemists.

## ЛИТЕРАТУРА

1. D. H. R. Barton, *Experientia*, **6**, 316 (1950).
2. D. H. R. Barton, *Half a Century of Free Radical Chemistry*, Cambridge University Press 1993, Cambridge.
3. D. H. R. Barton, A. M. Delforin, O. E. Edwards, *J. Chem Soc.*, 543, (1956).
4. D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller, M. M. Pechet, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2640 (1960); *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4083 (1961).
5. D. H. R. Barton, G. Bringmann, G. Lamotte, W. B. Motherwall, A. E. A. Porter, *J. Chem Soc., Perkin Trans.*, **1**, 2657 (1980), **1**, 2665 (1980).
6. D. H. R. Barton, S. Z. Zard, *Pure Appl. Chem.*, **58**, 675 (1986).
7. D. H. R. Barton, E. Csuhai, N. Ozbalik, *Tetrahedron Letters*, 1657, **31**, (1990); **35**, 3759 (1994); D. H. R. Barton, *Chem. Soc. Rev.*, **25**, 237 (1996).



## ЧЛАНЦИ



Биљана Ђ. ГЛИШИЋ<sup>А)</sup>, Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет, Институт за хемију, Радоја Домановића 12, 34000 Крагујевац (e-mail: [bglicic@kg.ac.rs](mailto:bglicic@kg.ac.rs))

## КОМПЛЕКСИ СРЕБРА КАО АНТИМИКРОБНИ АГЕНСИ: УТИЦАЈ СТРУКТУРЕ ЛИГАНДА НА БИОЛОШКУ АКТИВНОСТ КОМПЛЕКСА

### АПСТРАКТ

Након открића антимикробне активности комплекса сребра(I) са сулфадиазином, синтета и биолошко истраживање комплекса сребра(I) посматра је предмет интересовања медицинских неорганских хемичара широм света. Између осталих, ароматична хетероциклична једињења која садрже азот у ирсину представљају важну групу лиганда за синтезу комплекса сребра(I) као координативних антимикробних агенаса. Резултати истраживања у области синтете и истраживања антимикробне активности комплекса сребра(I) са овим лигандима биће приказани, са посебним освртом на утицај структуре лиганда на антимикробну активност комплекса.

### ПРИМЕНА СРЕБРА И Његових КОМПЛЕКСНИХ ЈЕДИЊЕЊА У МЕДИЦИНИ<sup>Б)</sup>

Антимикробна својства сребра и његових једињења су позната кроз историју људске цивилизације. Стари Грци и Римљани су користили посуде од

сребра за чување хране и воде, док су га Македонци користили да би потпомогли зарастање рана, што се може сматрати првим покушајем да се спрече и/или лече инфекције применом овог метала [1]. Поред сребра, у старом веку се користио и сребро(I)-нитрат, који се помиње у фармакопеји објављеној у Риму 69. године пре нове ере. Касније, у средњем веку, једињења сребра су се примењивала за лечење болести срца, пречишћавање крви и спречавање непријатног задаха [2]. Познати швајцарски лекар и алхемичар Парацелзус (Paracelsus), користио је сребро(I)-нитрат за лечење рана, док је италијански лекар и хемичар, Ангело Сала (Angelo Sala) примењивао ову со сребра као пургатив и за лечење инфекције мозга [1]. Амерички хирург Џејмс Марион Симс (James Marion Sims), дао је велики допринос примени сребра у медицини, користећи сребрне жице за ушивање рана приликом хируршких интервенција у XIX веку [1]. Поред тога, он је користио катетере на бази сребра у лечењу уринарних инфекција. Други значајан допринос примени сребра

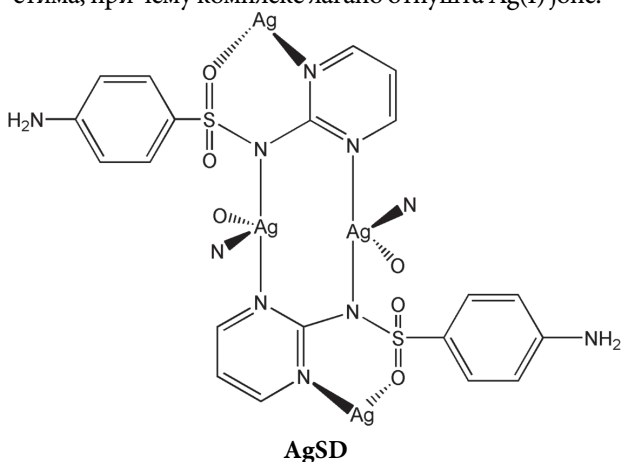
<sup>а)</sup> Биљана Глишић је добитник Медаље за прегалаштво и успех у науци за 2016. годину, као израз признања за резултате истраживања у области синтезе и карактеризације комплекса злата(III), сребра(I) и бабра(II). Овај рад односи се на њено предавање одржано на Свечаној скупштини СХД-а, 6. децембра 2017. године

<sup>б)</sup> Опширнији приказ о примени сребра и његових једињења у медицини може се наћи у нашем ранијем раду објављеном у Хемичком прегледу (види референцу [1])

у медицини дао је немачки лекар Карл Зигмунд Франц Креде (Carl Siegmund Franz Credé), који је, крајем XIX века, испирао очи беба, одмах након рођења, 1% раствором сребро(I)-нитрата, у циљу превенције инфекције ока у току порођаја (*Ophthalmia neonatorum*) [1]. Данас се, ипак, за испирање очију беба у развијенијим земљама користе антибиотици, јер је утврђено да раствор сребро(I)-нитрата може изазвати иритацију ока [3].

## КОМПЛЕКСИ СРЕБРА(I) КАО АНТИМИКРОБНИ АГЕНСИ

Након открића антибиотика пеницилина 1928. године, значајно се смањује примена сребра и сребро(I)-нитрата као антимикробних агенаса [4]. Међутим, након појаве резистенције појединих сојева бактерија на пеницилин средином XX века, научници своју пажњу поново усмеравају на сребро. Тако је, 1968. године, синтетисан полинуклеарни комплекс сребро(I)-сулфадиазин ( $\text{AgSD}$ ) чија је структурна формула приказана на слици 1. Овај комплекс представља најважнији и највише коришћен агенс на бази сребра, при чему се примењује за третман бактеријских инфекција у случају тежих опекотина [5].  $\text{AgSD}$  комплекс је нерастворан у води, због чега се, у претходно наведену сврху, примењује у облику хидрофилне креме која садржи 1% комплекса (крема позната под комерцијалним називом *Silvadene*). Механизам деловања овог комплекса се заснива на његовој реакцији са телесним течностима, при чему комплекс лагано отпушта  $\text{Ag(I)}$  јоне.



**Слика 1.** Структурна формула комплекса сребра(I) са сулфадиазином ( $\text{AgSD}$ ), који се примењује у медицини за лечење бактеријских инфекција у случају тежих опекотина [5]

Након открића антибактеријске активности  $\text{AgSD}$  комплекса, синтетисани су различити комплекси сребра(I) и испитивани као потенцијални антимикробни агенси [6]. Сребро(I) јон има  $d^{10}$  електронску конфигурацију, и може се очекивати да гради комплексе линеарне геометрије. Међутим, у већини објављених кристалних структура комплекса сребра(I), координациони број  $\text{Ag(I)}$  јона је већи од 2, као на пример 3 (комплекси имају тригонално-планарну

геометрију), 4 (тетраедарски комплекси) или, чак, и већи од 4 [7].

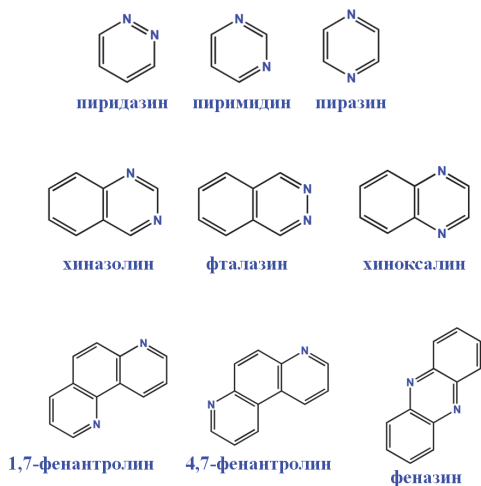
У односу на колоидно сребро и сребро(I)-нитрат, применом комплекса сребра(I), можемо утицати на процес отпуштања  $\text{Ag(I)}$  јона, а самим тим и на антимикробну активност. Један од кључних фактора који утиче на антимикробну активност комплекса сребра(I) је врста лиганда који је координанан за  $\text{Ag(I)}$  јон и геометрија комплекса, док је утицај растворљивости, наелектрисања, хиралности комплекса и степена његове полимеризације на антимикробну активност знатно мањи [8]. Тако, комплекси сребра(I) са азот- и кисеоник-донорским лигандима показују значајну антимикробну активност и широк спектар деловања. Њихова ефикасност се приписује чињеници да  $\text{Ag-O}$  и  $\text{Ag-N}$  везе нису јаке и да се ови лиганди могу лако супституисати неким од донорским атома из протеина и нуклеинских киселина, као што су атом сумпора из тиолне групе цистеина или атом азота из ДНК (дезоксирибонуклеинска киселина). Комплекси сребра(I) са сумпор-донорским лигандима показују значајну активност према бактеријама, али не и према гљивама. У последње време, велику пажњу привлаче комплекси сребра(I) са  $N$ -хетероцикличним карбенима ( $\text{NHC}$ ), посебно са оним који садрже електрон-привлачне групе везане за имидазол прстен [9]. Ови комплекси показују значајну активност према бактеријским сојевима који су узрочници цистичне фиброзе. С друге стране, комплекси сребра(I) са фосфор-донорским лигандима не показују антимикробну активност [8].

*Комплекси сребра(I) са ароматичним хетероцикличним једињењима која садрже азот и ирсћену као пошћенцијални антимикробни агенси*

Поред осталих, ароматична хетероциклична једињења која садрже азот у прстену ( $N$ -хетероцикли) представљају важну групу лиганда за синтезу комплекса сребра(I) као потенцијалних антимикробних агенаса [10-14]. Ова једињења су једна од најважнијих група лиганда у координационој, биеорганској и супрамолекулској хемији [15]. Ароматични  $N$ -хетероцикли се користе интензивно у синтези мононуклеарних и полинуклеарних комплекса прелазних метала [16]. Поред тога, ова једињења су важни структурни мотиви природних производа и биолошки значајних једињења, као и фармаколошки активних супстанци [17].

За синтезу комплекса сребра(I) коришћени су различити ароматични  $N$ -хетероцикли, као што су диазини (пиридазин, пиримидин и пиразин), бензодиазини (хиназолин, фталазин и хиноксалин) и три трициклична аромата, 1,7-фенантролин, 4,7-фенантролин и феназин (Слика 2) [10-14]. Сви ови хетероцикли садрже два атома азота, али имају различите стерне и електронске особине и формирају различите структурне мотиве.





**Слика 2.** Структурне формуле ароматичних *N*-хетероциклических лиганата коришћених за синтезу комплекса сребра(I) [10-14]

Комплекси сребра(I) са ароматичним *N*-хетероциклическим лиганатима који показују селективну антибактеријску активност

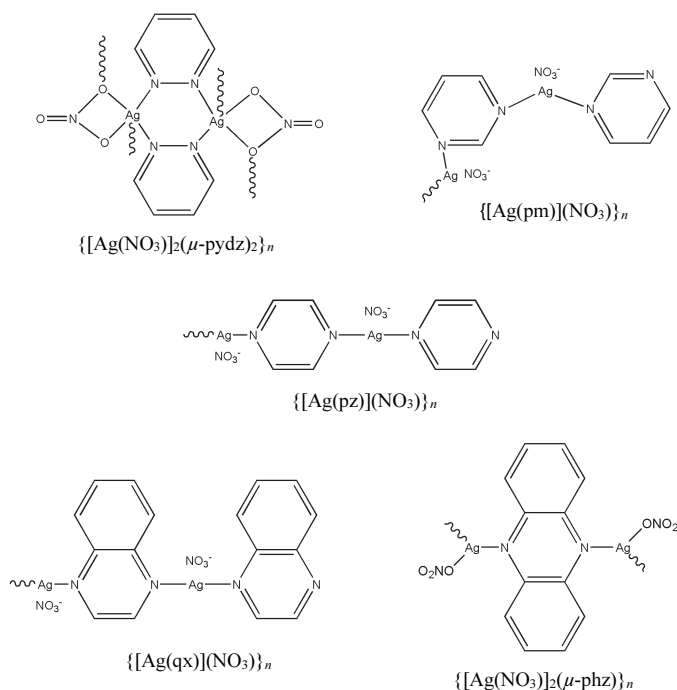
У реакцијама сребро(I)-нитрата са еквимоларном количином пиридазина, пириимидина и пиразина у етанолу као растварачу добијени су полинуклеарни комплекси сребра(I), у којима сребро(I) јон има различиту геометрију (Слика 3) [10]. У  $\{[Ag(NO_3)]_2(\mu\text{-pydz})\}_n$  (pydz је пиридазин) комплексу, два пиридазина су мостни лиганди између два Ag(I) јона, док се за остала места координирају кисеоников атом из нитратне групе. С друге стране,  $\{[Ag(pm)](NO_3)\}_n$  комплекс (pm је пириимидин) има савијену геометрију као последица слабе интеракције између Ag(I) јона и нитратног кон-

тра-анјона, док је  $\{[Ag(pz)](NO_3)\}_n$  (pz је пиразин) једнодимензионални полимер са карактеристичном линеарном геометријом Ag(I) јона.

Слично диазинима, при истим експерименталним условима, бициклически хиноксалин и трициклически феназин реагују са Ag(I) јоном, при чему настају полинуклеарни  $\{[Ag(qx)](NO_3)\}_n$  и  $\{[Ag(NO_3)]_2(\mu\text{-phz})\}_n$  (qx је хиноксалин и phz је феназин) комплекси, у којима је одговарајући *N*-хетероцикл мостни лиганд између два Ag(I) јона (Слика 3) [10]. У комплексу са хиноксалином, нитратни анјон није координован са Ag(I) јон, док је у комплексу са феназином, нитрат монодентатно координован.

Синтетисани комплекси сребра(I) са диазинима, хиноксалином и феназином су показали веома добру, и у неким случајевима, и одличну активност према различитим сојевима бактерија за које је познато да могу узроковати различите болести, као што су инфекције коже, рана, пнеумонија, инфекције централног нервног система, интрахоспиталне инфекције и инфекције код пацијената који болују код канцера (Табела 1) [10]. Ови комплекси су показали најбољу активност према Грам-негативној бактерији *Pseudomonas aeruginosa*, при чему су посебно активни комплекси са пиридазином и пириимидином. С друге стране, важно је напоменути да комплекси нису активни према гљивама, односно да показују селективност према бактеријама.

Имајући у виду чињеницу да су комплекси сребра(I) са диазинима, хиноксалином и феназином показали најбољу активност према Грам-негативној бактерији *P. aeruginosa*, додатно је испитивана њихова активност према биофилмовима ове бактерије (ATCC и клинички изолат) [10]. Иначе, веома важно је истаћи да биофилмови представљају главни проблем приликом појаве инфекција и због тога би способност раз-



**Слика 3.** Структурне формуле полинуклеарних комплекса сребра(I) са диазинима, хиноксалином и феназином, који показују селективну антибактеријску активност [10]

Табела 1. Антибактеријска активност комплекса сребра(I) са диазинима, хиноксалином и феназином у односу на  $\text{AgNO}_3$  ( $\text{MIC}^{\text{a}}$ ) –  $\mu\text{g/mL}$ )

Једињење сребра(I)	Грам-негативна бактерија		Грам-позитивна бактерија	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Lysteria monocytogenes</i>
$\{\text{[Ag(NO}_3)_2(\mu\text{-pydz)}_2\}_n$	2,5 ± 0,1	7,8 ± 0,4	15,6 ± 0,4	7,8 ± 0,6
$\{\text{[Ag(pm)](NO}_3)_2\}_n$	2,5 ± 0,1	7,8 ± 0,6	15,6 ± 0,5	7,8 ± 0,8
$\{\text{[Ag(pz)](NO}_3)_2\}_n$	7,8 ± 0,5	15,6 ± 0,8	15,6 ± 0,2	7,8 ± 0,4
$\{\text{[Ag(qx)](NO}_3)_2\}_n$	15,6 ± 0,5	15,6 ± 0,4	31,2 ± 0,5	7,8 ± 0,4
$\{\text{[Ag(NO}_3)_2(\mu\text{-phz)}_2\}_n$	7,8 ± 0,4	15,6 ± 1,0	31,2 ± 2,0	15,6 ± 0,4
$\text{AgNO}_3$	3,1 ± 0,1	5,0 ± 0,2	2,5 ± 0,2	3,1 ± 0,2

<sup>a)</sup> MIC је минимална инхибиторна концентрација.

рања већ формираног биофилма била пожељна карактеристика новог антимицробног агенса [18]. Испитивани комплекси сребра(I) разарају формиране биофилмове, при чему највећу активност показује  $\{\text{[Ag(NO}_3)_2(\mu\text{-pydz)}_2\}_n$  комплекс [10]. Поред тога, интересантно је поменути да су сви испитивани комплекси активнији према биофилму мултирезистентног изолата *P. aeruginosa* бактерије.

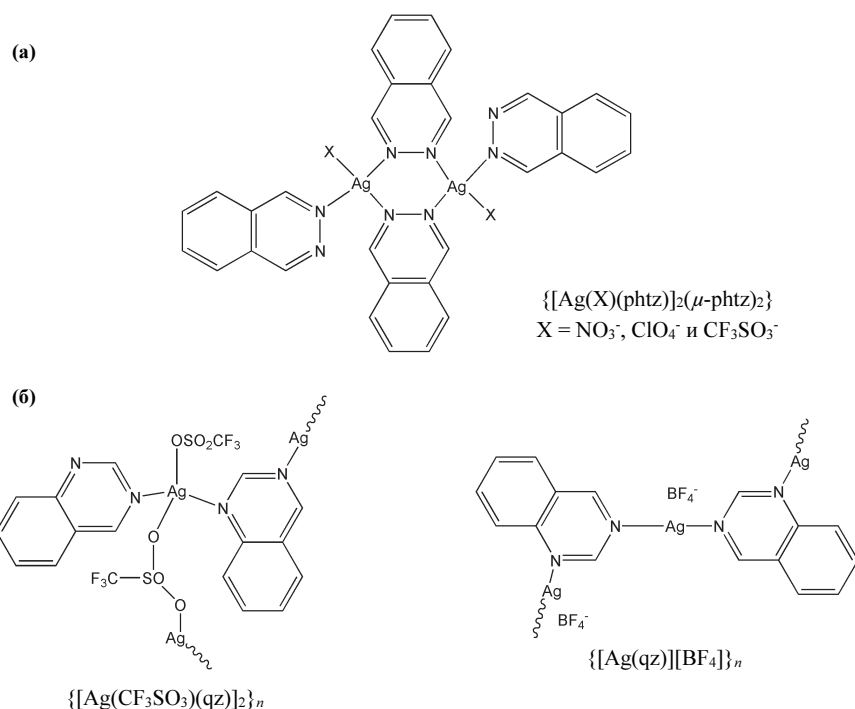
У реакцији фталазина са различитим  $\text{AgX}$  солима ( $\text{X} = \text{NO}_3^-, \text{ClO}_4^-, \text{CF}_3\text{SO}_3^-$ ), добијени су динуклеарни  $\{\text{[Ag(X)(phtz)}_2(\mu\text{-phtz)}_2\}_n$  комплекси (phtz је фталазин) (Слика 4а) [11]. У овим комплексима, два фталазина имају улогу мостних лиганата између два  $\text{Ag(I)}$  јона, док су преостала два фталазина монодентатно координовани за овај јон метала. Четврто координационо место у овим тетраедарским комплексима заузима одговарајући анјон, који је координован слабом везом за  $\text{Ag(I)}$  јон преко атома кисеоника. Као што се из табеле 2 може видети, сви синтетисани динуклеарни комплекси сребра(I) са фталазином показују веома добру активност према Грам-негативним бактеријама,

*Escherichia coli* и *P. aeruginosa* (укључујући РАО1 и два клиничка изолата) [11]. Комплекси показују и активност према Грам-позитивној бактерији *Staphylococcus aureus*, док је активност према гљиви *Candida albicans* незнатна.

Хиназолин (qz), који је изомеран фталазину, гради са  $\text{Ag(I)}$  јоном полинуклеарне  $\{\text{[Ag(CF}_3\text{SO}_3)(\text{qz})_2\}_n$  и  $\{\text{[Ag(qz)](BF}_4)_2\}_n$  комплексе (Слика 4б) [11]. Као што се са слике 4б може видети, у овим комплексима, хиназолин је мостни лиганд између два  $\text{Ag(I)}$  јона. Слично комплексима сребра(I) са фталазином, полинуклеарни  $\{\text{[Ag(CF}_3\text{SO}_3)(\text{qz})_2\}_n$  и  $\{\text{[Ag(qz)](BF}_4)_2\}_n$  комплекси показују добру активност према Грам-негативним бактеријама, *E. coli* и *P. aeruginosa* (Табела 2) [11]. Међутим, супротно  $\{\text{[Ag(X)(phtz)}_2(\mu\text{-phtz)}_2\}_n$  комплексима, сребро(I) комплекси са хиназолином показују већу активност према мултирезистентним клиничким изолатама *P. aeruginosa* бактерије. Важно је напоменути да ниједан од коришћених лиганата не показује активност према испитиваним сојевима бактерија.

Табела 2. Антибактеријска активност комплекса сребра(I) са фталазином и хиназолином у односу на одговарајуће соли сребра(I) ( $\text{MIC}$  –  $\mu\text{g/mL}$ )

Једињење	Грам-негативне бактерије			
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			<i>Escherichia coli</i>
	РАО1	DM-49	DM-50	
$\{\text{[Ag(NO}_3)(\text{phtz})_2(\mu\text{-phtz)}_2\}_n$	2,5 ± 0,2	12,5 ± 0,3	7,8 ± 0,3	15,6 ± 0,3
$\{\text{[Ag(CF}_3\text{SO}_3)(\text{phtz})_2(\mu\text{-phtz)}_2\}_n$	5,4 ± 0,1	25,0 ± 0,5	10,0 ± 0,6	20,0 ± 0,4
$\{\text{[Ag(ClO}_4)(\text{phtz})_2(\mu\text{-phtz)}_2\}_n$	7,1 ± 0,2	12,5 ± 0,4	12,5 ± 0,4	12,5 ± 0,2
$\{\text{[Ag(CF}_3\text{SO}_3)(\text{qz})_2\}_n$	9,4 ± 0,2	6,2 ± 0,2	6,2 ± 0,2	12,5 ± 0,3
$\{\text{[Ag(qz)](BF}_4)_2\}_n$	9,4 ± 0,3	6,2 ± 0,3	5,0 ± 0,3	9,4 ± 0,3
$\text{AgNO}_3$	3,1 ± 0,1	6,2 ± 0,2	5,0 ± 0,1	7,8 ± 0,1
$\text{AgCF}_3\text{SO}_3$	5,4 ± 0,2	6,2 ± 0,2	3,5 ± 0,2	12,5 ± 0,1
$\text{AgClO}_4$	5,1 ± 0,2	12,5 ± 0,2	5,5 ± 0,2	8,5 ± 0,1
$\text{AgBF}_4$	1,5 ± 0,1	2,5 ± 0,1	3,1 ± 0,1	5,4 ± 0,1
фталазин	500,0 ± 10,0	250,0 ± 4,0	500,0 ± 10,0	250,0 ± 4,0
хиназолин	500,0 ± 10,0	250,0 ± 4,0	500,0 ± 10,0	250,0 ± 4,0



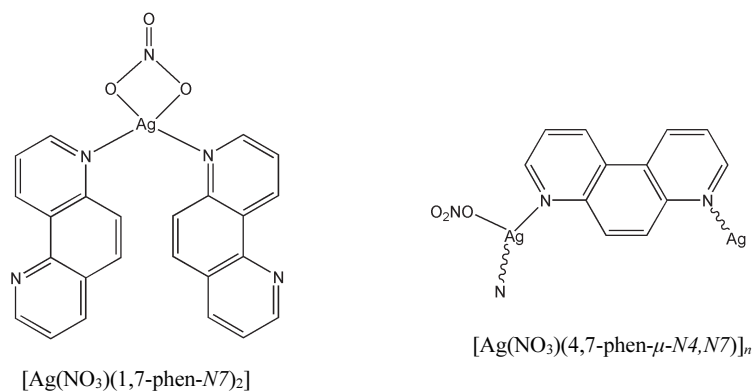
**Слика 4.** Структурне формуле комплекса сребра(I) са фталазином (а) и хиназолином (б), који показују селективну антибактеријску активност [10]

Комплекси сребра(I) са ароматичним N-хетероциклима који показују селективну антифунгалну активност

За разлику од напред наведених комплекса сребра(I), комплекси добијени у реакцијама  $AgNO_3$  са 1,7- и 4,7-фенантролином,  $[Ag(NO_3)(1,7\text{-phen-}N7)_2]$  и  $[Ag(NO_3)(4,7\text{-phen-}\mu\text{-}N4,N7)]_n$ , показују селективну активност према различитим сојевима гљива (Слика 5 и Табела 3) [13,14]. 1,7-Фенантролин се монодентатно координује за  $Ag(I)$  јон преко стерно мање заклоњеног N7 атома азота, при чему настаје мононуклеарни  $[Ag(NO_3)(1,7\text{-phen-}N7)_2]$  комплекс. У овом комплексу су, за  $Ag(I)$  јон, координована два 1,7-фенантролина, док се нитрат бидентатно координује за овај јон мета-

ла [13]. С друге стране,  $[Ag(NO_3)(4,7\text{-phen-}\mu\text{-}N4,N7)]_n$  комплекс је полинуклеарни, и у њему је 4,7-фенантролин мостни лиганд између два  $Ag(I)$  јона, док је нитрат монодентатно координован [14].

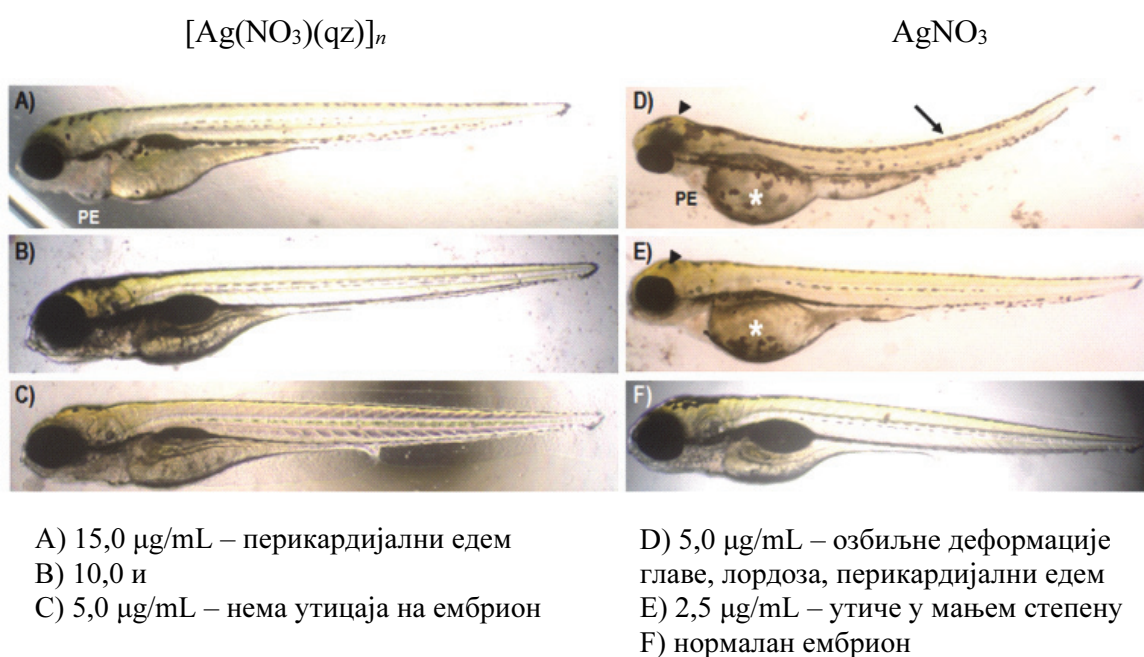
Ова два комплекса не показују значајну активност према Грам-позитивним и Грам-негативним бактеријама, али су изузетно активни према *Candida* сојевима [13,14], а посебно према *Candida parapsilosis*, који је одговоран за инфекције код новорођенчади и код пацијената у јединицама интензивне неге [19]. Комплекс  $[Ag(NO_3)(1,7\text{-phen-}N7)_2]$  је активнији у односу на  $[Ag(NO_3)(4,7\text{-phen-}\mu\text{-}N4,N7)]_n$  комплекс и  $AgNO_3$ , и скоро 5 пута активнији у односу на  $AgSD$  комплекс, који се примењује у клиничкој пракси (Табела 3). Полинуклеарни  $[Ag(NO_3)(4,7\text{-phen-}\mu\text{-}N4,N7)]_n$  комплекс



**Слика 5.** Структурне формуле комплекса сребра(I) са 1,7- и 4,7-фенантролином, који показују селективну антифунгалну активност [13,14]

Табела 3. Антифунгална активност комплекса сребра(I) са 1,7- и 4,7-фенантролином у односу на  $\text{AgNO}_3$  и  $\text{AgSD}$  (MIC -  $\mu\text{M}$ )

Једињење	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>
$[\text{Ag}(\text{NO}_3)(1,7\text{-phen-}N7)_2]$	2	1,25	10	2,5
1,7-phen	500	500	600	500
$[\text{Ag}(\text{NO}_3)(4,7\text{-phen-}\mu\text{-}N4,N7)]_n$	10	2,5	15	2,5
4,7-phen	500	500	600	500
$\text{AgNO}_3$	3	0,31	2,5	0,62
$\text{AgSD}$	10	0,62	5	1,25



Слика 6. *In vivo* ембриотоксичност  $[\text{Ag}(\text{NO}_3)(\text{qz})]_n$  комплекса у односу на клинички важан  $\text{AgNO}_3$  [12]

скоро потпуно инхибира формирање хифа *C. albicans*, док оба комплекса разарају формиране биофилмове истог соја.

#### Механизам антимикробној деловања комплекса сребра(I) са ароматичним *N*-хетероциклима

На основу експерименталних резултата добијених применом гел електрофорезе и циркуларног дихроизма, као и на основу молекулског докинга, закључено је да комплекси сребра(I) са ароматичним *N*-хетероциклима имају афинитет према ДНК, што би значило да се механизам њиховог деловања може заснивати на интеракцији са овим биомолекулом [10,11,13,14]. Међутим, неопходна су даља истраживања у циљу дефинисања механизма антимикробног деловања ових комплекса.

#### Предности примене комплекса сребра(I) са ароматичним *N*-хетероциклима у односу на клинички важан $\text{AgNO}_3$

Сви синтетисани комплекси сребра(I) са напред поменутих ароматичних *N*-хетероциклима су мање токсични на нормалној ћелијској линији фибробласта плућа (MRC5) у односу на соли сребра(I), укључујући  $\text{AgNO}_3$  [10-14]. Поред тога, ови комплекси су мање токсични према ембрионима зебрица (*Danio rerio*) у односу на  $\text{AgNO}_3$  [10,12-14] (Слика 6).

Ембрион након третмана са  $\text{AgNO}_3$  показује веома озбиљне скелетне и кардиоваскуларне поремећаје при масеној концентрацији комплекса од 5,0  $\text{mg}/\mu\text{L}$  [12]. При истој концентрацији, полинуклеарни  $[\text{Ag}(\text{NO}_3)(\text{qz})]_n$  комплекс (qz је хиназолин) не изазива токсичне ефекте на ембрионима зебрица [12]. Једини примећен токсичан ефекат на ембрионима, перикар-

дијални едем, утврђен је након деловања  $\{[Ag(NO_3)(qz)]_n\}$  комплекса при концентрацији од 15,0 mg/mL.

## ЗАКЉУЧАК

На основу испитивања антимицробне активност комплекса сребра(I) са ароматичним хетероцикличним једињењима која садрже азот у прстену, може се закључити да врста лиганда, који је координан за Ag(I) јон, утиче на биолошку активност комплекса. Тако су комплекси сребра(I) са лигандима који садрже два атома азота у истом прстену (диазинима, бензодиазинима и феназином) показали значајну активност према бактеријама, а посебно према Грам-негативној бактерији *Pseudomonas aeruginosa*, која данас заиста представља велики проблем, јер је узрочник различитих инфекција. С друге стране комплекси сребра(I) са лигандима који не садрже атоме азота у истом прстену (1,7- и 4,7-фенантролин) показују значајну активност према гљивама, при чему су посебно активни према *Candida parapsilosis* соју. Оно што је такође важно јесте да синтетисани комплекси сребра(I) разарају већ формиране бактеријске или фунгалне биофилмове. Такође, комплекси сребра(I) са ароматичним *N*-хетероциклима су мање цитотоксични и ембиотоксични у односу на сребро(I)-нитрат и сребро(I)-сулфадиазин, који су клинички релевантни агенси. Механизам антимицробног деловања ових комплекса сребра(I) још увек није у потпуности разјашњен, а нађено је да је ДНК један од биомолекула са којим ови комплекси реагују.

**Захвалница.** Захвалила бих се професору Милошу И. Ђурану, дописном члану САНУ, колегама из истраживачке групе професора Ђурана, посебно Нади Д. Савић, др Јасмини Никодиновић-Рунић, са Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство Универзитета у Београду и њеним сарадницима, професорима и колегама са Универзитета у Хајделбергу и Фрибургу, као и Министарству просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (Пројекат ОН172036) и SupraMedChem@Balkans.Net SCOPES пројекту (IZ74Zo\_160515) за финансијску подршку. Искористила бих ову прилику да се посебно захвалим Српском хемијском друштву на додељеној медаљи за прегалаштво и успех у науци у 2016. години.

Abstract

SILVER(I) COMPLEXES AS ANTIMICROBIAL AGENTS: THE INFLUENCE OF THE LIGAND STRUCTURE ON THE COMPLEX BIOLOGICAL ACTIVITY

**Biljana Đ. GLIŠIĆ**, University of Kragujevac, Faculty of Science, Department of Chemistry, Radoja Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia (e-mail: bglisic@kg.ac.rs)

After the discovery of the antimicrobial activity of silver(I) sulfadiazine, synthesis and biological investigation

of silver(I) complexes have become the subject of interest of medicinal inorganic chemists worldwide. Among other, an attractive class of ligands for the synthesis of silver(I) complexes as potential antimicrobial agents comprises aromatic nitrogen-containing heterocycles (*N*-heterocycles). The results obtained in the field of synthesis and evaluation of antimicrobial activity of silver(I) complexes with this type of ligands will be presented, and the special attention will be devoted to the investigation of the influence of the ligand structure on the antimicrobial activity of the complex.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Б.Ђ. Глишић, Н.Д. Савић, М.И. Ђуран, Хемијски преглед, **3** (2015) 58.
2. H.J. Klasen, Burns, **26** (2000) 117.
3. K. LaMattina, L. Thompson, Dis. Mon., **60** (2014) 231.
4. N. J. Farrer, P. J. Sadler, Medicinal Inorganic Chemistry: State of the Art, New Trends, and a Vision of the Future, in Bioinorganic Medicinal Chemistry, ed. E. Alessio, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2011, pp. 1-47.
5. D.J. Barillo, D.E. Marx, Burns, **40** (2014) S3.
6. K.M. Fromm, Appl. Organomet. Chem., **27** (2013) 683.
7. F.A. Cotton, G. Wilkinson, Advanced Inorganic Chemistry, John Wiley & Sons, New York, 1988.
8. K. Nomiya, H. Yokoyama, J. Chem. Soc., Dalton Trans., (2002) 2483.
9. K.M. Hindi, M.J. Panzner, C.A. Tessier, C.L. Cannon, W.J. Youngs, Chem. Rev., **109** (2009) 3859.
10. N.D. Savić, D.R. Milivojević, B.Đ. Glišić, T. Ilic-Tomic, J. Veselinovic, A. Pavic, B. Vasiljević, J. Nikodinovic-Runic, M.I. Djuran, RSC Adv., **6** (2016) 13193.
11. B.Đ. Glišić, L. Senerovic, P. Comba, H. Wadepohl, A. Veselinovic, D.R. Milivojević, M.I. Djuran, J. Nikodinovic-Runic, J. Inorg. Biochem., **155** (2016) 115.
12. N.D. Savić, B.Đ. Glišić, H. Wadepohl, A. Pavic, L. Senerovic, J. Nikodinovic-Runic, M.I. Djuran, MedChemComm, **7** (2016) 282.
13. N.D. Savić, S. Vojnovic, B.Đ. Glišić, A. Crochet, A. Pavic, G. Janjić, M. Pekmezović, I.M. Opsenica, K.M. Fromm, J. Nikodinovic-Runic, M.I. Djuran, submitted for publication
14. N.D. Savić, S. Vojnovic, A. Crochet, A. Pavic, D. Stanković, M. Pekmezović, I.M. Opsenica, K.M. Fromm, J. Nikodinovic-Runic, M.I. Djuran, B.Đ. Glišić, in preparation
15. C.J. Sumbly, Coord. Chem. Rev., **255** (2011) 1937.
16. C. Kaes, A. Katz, M.W. Hosseini, Chem. Rev., **100** (2000) 3553.
17. E.G. Brown, Ring Nitrogen and Key Biomolecules: The Biochemistry of *N*-Heterocycles, Kluwer Academic Publishers, The Netherlands, 1998.
18. N. Høiby, Pathog. Dis., **70** (2014) 205.
19. D. Trofa, A. Gácor, J. D. Nosanchuk, Clin. Microbiol., Rev., **21** (2008) 606.



Давор АНТАНАСИЈЕВИЋ, Иновациони центар Технолошко-металуршког факултета у Београду, Карнегијева 4, 1120 Београд

## ПРИМЕНА ВЕШТАЧКИХ НЕУРОНСКИХ МРЕЖА КОД МОНИТОРИНГА ЕМИСИЈЕ И КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ЗАГАЂУЈУЋИХ МАТЕРИЈА У ВАЗДУХУ И ВОДАМА<sup>А)</sup>

Тренутно један од највећих проблема савремене цивилизације представља емисија гасова стаклене баште (*greenhouse gases*, GHG), као што су;  $\text{CO}_2$ ,  $\text{CH}_4$ ,  $\text{N}_2\text{O}$ ,  $\text{SF}_6$ , који доприносе глобалном загревању, а тиме директно утичу на климатске промене. Кјото протоколом из 1997. године договорена је редукција емисије ових гасова за 5,2 % до 2012. год. у односу на ниво из 1990. год. Овим је у фокус стављено питање обезбеђивања поузданих података о GHG емисијама на националном нивоу. У ту сврху креирани су инвентари емисије, код којих се емисија одређене загађујуће материје процењује множењем фактора емисије (*emission factor*) са одговарајућом стопом активности (*activity rate*). Стопе активности прорачунавају се на основу статистичких података о енергетици, индустријској производњи, саобраћају, пољопривреди, итд. Емисиони фактори морају бити експериментално одређени за сваки процес и постројење, а како то у пракси није могуће, користе се апроксимирани вредности, које самим тим имају и значајну несигурност (у просеку 10-30%). Један део истраживања, која су обухваћена овим радом, управо се бави проценом GHG емисије алтернативним приступом, код кога је улога коју имају емисиони фактор и дата вештачким неуронским мрежама (*Artificial neural networks*, ANNs).

Честице у ваздуху ( $\text{PM}_{10}$ ) сматрају се једном од главних загађујућих материја, поготово у урбаним срединама. Како ове честице могу да садрже штетне материје, попут ПАХ-ва, живе, олова, кадмијума и осталих тешких метала, изузетно је важно познавати њихову концентрацију у ваздуху[1]. У овом раду је описана процена изложености становништва  $\text{PM}_{10}$  честицама применом ANN модела, као и ANN приступ код избора најпогодније биљне врсте за симултани биомониторинг већег броја елемената (тешких метала) који су у траговима присутни у ваздуху.

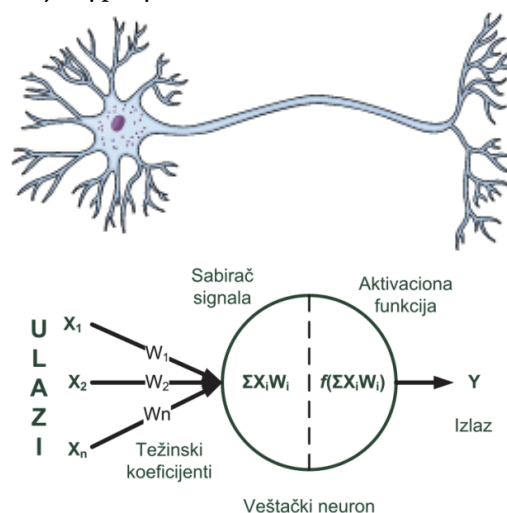
Такође, један део рада посвећен је и примени ANN модела код предвиђања садржаја раствореног кисеоника (*dissolved oxygen*, DO) у рекама, који је одабран зато што представља један од кључних параметара квалитета вода. Познато је да је одређена количина кисеоника, такозвани биолошки минимум (5 mg/l), неопходна за опстанак акватичног света. Због тога се DO континуирано прати у оквиру мониторинга квалитета вода. ANN су погодне за предвиђање садржаја раствореног кисеоника зато што он нелинеарно зависи од великог броја фактора и процеса, попут температуре,

протока, седиментације, реаерације, нитрификације, фотосинтезе, итд.

### ВЕШТАЧКЕ НЕУРОНСКЕ МРЕЖЕ

У природи, биолошке неуронске мреже играју важну улогу у опстанку сваке животињске врсте, јер омогућавају пријем информација из животне средине, њихову обраду, као и координацију свих животних функција и акција. Додатно, код човека, оне су и носиоци интелигенције, која нам је омогућила да разумемо и мењамо своје окружење. Иако су вештачке неуронске мреже настале по угледу на биолошке неуронске мреже, оне се заправо разликују у многим аспектима везаним за њихов рад и топологију. Наиме, биолошке неуронске мреже сачињава неколико милијарди неурона (за разлику од ANN који у просеку има свега неколико стотина неурона) који потпуно паралелно обрађују податке трошећи знатно мање енергије, при чему су око 10 милиона пута спорије од ANN. Још једна суштинска разлика је и чињеница да се ANN специјализују за одређени задатак, тачније ANN која је обучена да предвиди кретање акција на берзи неће бити у стању да препозна текст, објекте на фотографијама или управља возилима.

Може се закључити да поред тога што су ANN настале по угледу на биолошке неуронске мреже, једина сличност се огледа у њиховој основној градивној јединици, тј. неурону (Слика 1.).



Слика 1. Изглед биолошког и вештачког неурона

<sup>а)</sup> Давор Антанасијевић је добитник Медаље за прегалаштво и успех у науци за 2015. годину. Овај рад односи се на његово предавање одржано на Свечаној скупштини СХД-а, 7. децембра 2016. године

Вештачки неурон, попут биолошког, прима улазне сигнале који се множе тежинским коефицијентима (*connection weights*), након тога се сабирају и трансформишу у излаз неурона, применом такзване активационе функције. Најчешће се као активационе функције користе линеарна, логичка, синусна, хиперболично-тангентна и Гаусова функција.

Први кораци у дефинисању вештачког неурона начињени су радом *McCulloch*-а и *Pitts*-а 1943. године, док је прва вештачка неуронска мрежа, *perceptron*, развијена 1958. године, од стране Росенблата (*Rosenblatt*) и сарадника, организовањем вештачких неурона по слојевима и њиховим међусобним повезивањем. Адалине (*Adaptive Linear Neuron*) је следећи тип неуронске мреже (настао на бази *perceptrona*), развијен 1960. године од стране *Widrow*-а и *Hoff*-а. Адалине није био значајно бољи, у погледу перформанси, од *perceptrona*, али је зато имао унапређен поступак обучавања. Једна од најважнијих књига у области неуронских мрежа, *Perceptrons: An Introduction to Computational Geometry*, публикована је 1969. године од стране *Minsky*-ја и *Papert*-а. У њој су описана ограничења у примени које *perceptron* има сам по себи: бинарни излаз (-1, 1). Овај недостатак је отклоњен 1974. године увођењем скривеног слоја, чиме је развијена вишеслојна *perceptron* мрежа (*multi-layer perceptron*, MLP). Практичну примену вештачке неуронске мреже добијају тек 1986. године појавом *Backpropagation* алгоритма за обучавање мрежа. Тако настаје неуронска мрежа са пропагацијом грешке уназад (*Backpropagation neural network*, BPNN) која је и данас најчешће коришћена архитектура, јер може ефикасно да се примени на широк спектар проблема [2].

Попут људи, ANN уче на основу искуства, тачније обрадом резултата извршених експеримената или мерења, при чему уочавају линеарне и нелинеарне везе између зависних и независних променљивих. По правилу архитектура ANN мора пре процеса обучавања да буде дефинисана, мада постоји изузетак у виду неуронских мрежа са само-организујућом топологијом (*polynomial neural networks*) чија архитектура се дефинише током обучавања и заправо представља сам модел (једначину)[3].

Дефинисање архитектуре у пракси значи да се унапред морају задати број слојева неурона, број неурона у сваком слоју, функције за скалирање, активационе функције по слојевима, иницијалне вредности тежинских коефицијената, као и параметри алгоритма за обучавање. Функција за скалирање представља везу између улазних и скривених неурона и може бити линеарна функција у различитим опсезима (-1 до 1, 0 до 1 и сл.), сигмоидна функција или хиперболично-тангентна функција. Активационе функције се дефинишу за неуроне ускривеном и излазном слоју[2].

Такође, за обучавање већине ANN архитектура неопходне су измерене вредности излазне променљиве, али и у овом случају постоји изузетак, па тако само-организујуће мапе (*self-organizing map*, SOM)[4] врше класификацију и кластерску анализу без задате из-

лазне променљиве. Наравно, постоје и архитектуре настале на бази SOM-а, које су развијене за потребе класичне надгледане класификације (нпр. *supervised Kohonen neural network* и *counter propagation neural network*) [5].

Као што је већ наведено, највише се примењује ANN која се обучава применом *Backpropagation* алгоритма, тачније неком варијантом основног алгоритма који је дефинисан 1986. године [6]. Ту спадају алгоритми засновани на хеуристичким методама оптимизације (*gradient decent* и *conjugated gradient decent*) и нумеричким оптимизационим методама [7]; нпр. најефективнији тренингалгоритми данашњице су BFGS (*Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno*) и *Levenberg-Marquardt* алгоритам, при чему су оба заснована на *Quasi-Newton*-нумеричкој методи. У складу с тим, под стандардном неуронском мрежом се подразумева тростројна мрежа која се итеративно обучава неком варијантом *backpropagation* алгоритма и код које сигнал увек иде од улазног ка излазном слоју (*feed forward*). Алтернативне (нестандардне) архитектуре би онда биле:

- мреже које се обучавају неким другим тренинг алгоритмом (нпр. *general regression neural network* (GRNN), *probabilistic neural network*, SOM, итд.),
- мреже чија се топологија мења током тренинга (*polynomial neural networks*),
- мреже код којих се сигнал креће у оба смера (рекурентне неуронске мреже (RNN)), и
- оне мреже које су заправо сачињене од већег броја засебних ANN модела (модуларне неуронске мреже).

Уз правилно дефинисање архитектуре и параметара, један од најважнијих проблема је димензионасање процеса обучавања неуронске мреже. Уколико процес обучавања није довољно дуг, мрежа не може да „научи” законитости проблема, а ако је обучавање предуго, мрежа ће заправо меморисати дати узорак, укључујући и шуме, па неће моћи да врши предвиђања са задовољавајућом тачношћу [8]. Такође, правилан одабир улазних променљивих је још један од изазова у практичној примени, који се све чешће решава применом различитих хеометријских метода, нпр. корелационом анализом, анализом главних компоненти (*Principal Component Analysis*, PCA) [9], Монте Карло симулацијама [10], експерименталним дизајном [11], *partial mutual information* (PMI) алгоритмом [12], итд.

И на крају, области примене ANN у хемији, и сродним наукама, могу се поделити у четири основне групе [13]:

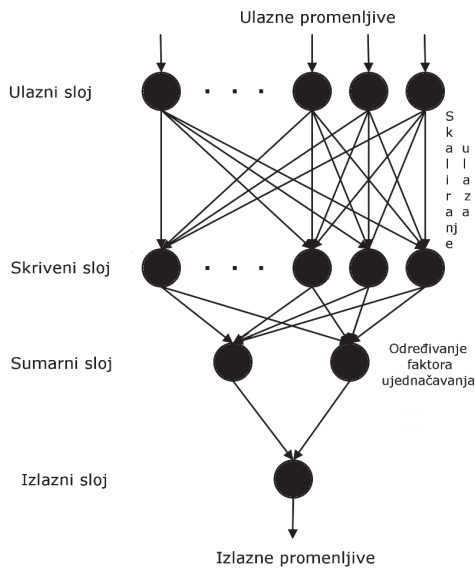
1. препознавање образаца (*auto-* и *hetero-association*),
2. надгледана (*supervised*) и ненадгледана (*unsupervised*) класификација података,
3. трансформација простора, тј. смањење димензионалности проблема, и
4. регресиона анализа.

## НЕСТАНДАРДНЕ ANN АРХИТЕКТУРЕ

Како су нестандартне мреже (GRNN, RNN и SOM) коришћене у истраживањима која су обухваћена овим радом, њихове архитектуре и обучавање ће у наставку овог поглавља бити детаљније описане.

Развој неуронских мрежа са општом регресијом (GRNN) везује се за рад *Specht*-а, публикован 1991. године [14], зато што GRNN заправо представља тип пробабилитичке неуронске мреже (PNN), чију теорију је *Specht* објавио 1990. године [15]. Код PNN се користи функција густине (расподеле) вероватноће (*probability density function*) за предвиђање дискретних вредности вероватноћа одређеног догађаја, док је код GRNN овај принцип проширен и примењен за одређивање континуалних вредности променљивих [2]. GRNN има велику предност код примене у пракси, јер у поређењу са BPNN, може да се обучава много брже, са знатно мање података, као и са непотпуним серијама података [14].

GRNN мрежа се састоји од четири слоја неурона: улазног, скривеног, сумарног и излазног слоја (Слика 2.), при чему је топологија дефинисана скупом података који се моделује, па је број неурона у улазном слоју једнак броју улазних променљивих, док је у скривеном слоју једнак броју серија података. За случај када се предвиђа само једна променљива, у сумарном слоју има 2 неурона, а у излазном слоју само један неурон.



Слика 2. GRNN архитектура [2]

Вредности излаза се добијају коришћењем експоненцијалне активационе функције, при чему представљају количник сигнала из два сумарна неурона:

$$Y = \frac{\sum_{i=1}^n W_i \exp\left(\frac{-D_i^2}{2\sigma_f^2}\right)}{\sum_{i=1}^n \exp\left(\frac{-D_i^2}{2\sigma_f^2}\right)}$$

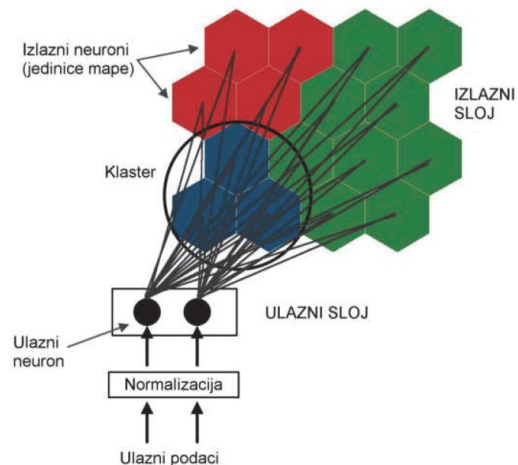
где је  $Y$  предвиђена вредност,  $W_i$  тежински коефицијент,  $D_i$  еуклидско растојање у мулти-димензионал-

ном простору,  $\sigma_f$  је такозвани фактор уједначавања (*smoothing factor*).

Код обучавања ове мреже нема итеративног одређивања вредности тежинских коефицијената, већ је потребно само одредити фактор уједначавања, при чему се за ту сврху успешно примењује генетски алгоритам.

SOM архитектура [4] се састоји од два слоја неурона, улазног и излазног (Слика 3.), при чему топологија излазног слоја одређује подтип мреже:

- уколико се ради о једно-димензионалном (класичном) слоју тада говоримо о само-организујућој мрежи (*Self-Organizing Network, SON*) која се користи за класификацију података,
- уколико се ради о дво-димензионалном слоју, тада се ради о класичном SOM-у којим се врши кластер анализа, и
- уколико је излазни слој тродимензионалан, тада се ради о 3D-SOM-у који је такође погодан за кластерску анализу.



Слика 3. SOM архитектура [16]

SOM алгоритам се заснива на конкурентивном учењу: кроз већи број итерација се неурони из излазног слоја распоређују на такав начин да њихови тежински вектори буду најприближнији векторима улазних неурона. На тај начин, подацима сличним обрасцима формирају групе излазних неурона који су физички постављени близу један другом у излазном слоју. Овај алгоритам се показао као веома погодан за смањивање броја димензија улазних простора пројектујући га у дво-димензионалну мапу, уз очување саме топологије улазног простора [16].

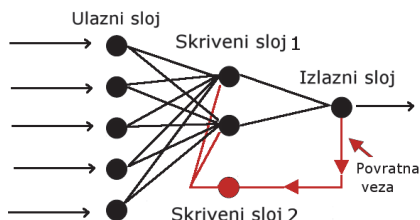
У истраживањима обухваћеним овим радом коришћена је RNN архитектура позната као *Jordan-Elman* мрежа [17], која има четири слоја, поред стандардних улазног, скривеног и излазног слоја, постоји и скривени слој који служи за повратни прорачун (*dampened feedback*) и повезан је повратно са излазним слојем, при чему сигнал даље иде у први скривени слој (Слика 4.). Ова мрежа се обучава неком од варијанти



стандардног *backpropagation* алгоритма, дакле у најједноставнијем случају тежински коефицијенти се мењају постепено, у смеру у коме се најбрже побољшава прецизност модела, тј. смањује се разлика између предвиђене и тачне вредности [8]:

$$w_{k+1} = w_k - \alpha_k g_k$$

где је  $w_k$  тежински коефицијент,  $g_k$  градијент грешке,  $\alpha_k$  стопа обучавања (*learning rate*).



Слика 4. Рекурентна неуронска мрежа [2]

## МОНИТОРИНГ ЕМИСИЈЕ ЗАГАЂУЈУЋИХ МАТЕРИЈА У ВАЗДУХ

Процена укуйне емисија тасова стаклене башће на националном нивоу

Први корак у развоју модела заснованог на вештачким неуронским мрежама је дефинисање излазних и улазних променљивих модела. У конкретном случају, моделована је годишња GHG емисија на националном нивоу у 28 европских земаља, при чему је обухваћен период од 2004. до 2010. године. Затим се доступни подаци деле у скупове за обучавање (2004-2009. година) и тестирање мреже (2010. година). Иницијално, одабрано је 14 индикатора на основу сектора који доприносе GHG емисији у Европи:

- Енергетски сектор емитује око 60 % од укупне емисије,
- Саобраћај има удео од око 20%,
- Пољопривреда (10% ),
- Индустрија (7%), и
- Управљање отпадом (3%).

Да би се утврдила зависност између метапараметара модела и његових перформанси, креирано је 24 GRNN, при чему је као најтачнија одабрана мрежа GRNN3. Њене перформансе су приказане у Табели 1. и на Слици 5., заједно са резултатима модела који је креиран применом вишеструке линеарне регресије (*multiple linear regression*, MLR).

Да би се проверила тачност креираних модела и упоредили њихове особине примењено је вишестатистичких показатеља перформанси модела [18]:

- коефицијент линеарне корелације ( $R^2$ ) између предвиђених и тачних вредности,
- индекс слагања (*the index of agreement*, IA)

$$IA = 1 - \frac{(C_p - C_o)^2}{\left[ |C_p - C_o| + |C_o - C_p| \right]^2}$$

- средња апсолутна грешка (*the mean absolute error*, MAE)

$$MAE = \frac{1}{n} \sum |C_p - C_o|$$

- корен средње квадратне грешке (*the root mean squared error*, RMSE)

$$RMSE = \left[ \frac{(C_p - C_o)^2}{n} \right]^{1/2}$$

- средња релативна грешка (*the mean absolute percentage error*, MAPE)

$$MAPE = 100 \frac{1}{n} \sum \frac{|C_o - C_p|}{C_o}$$

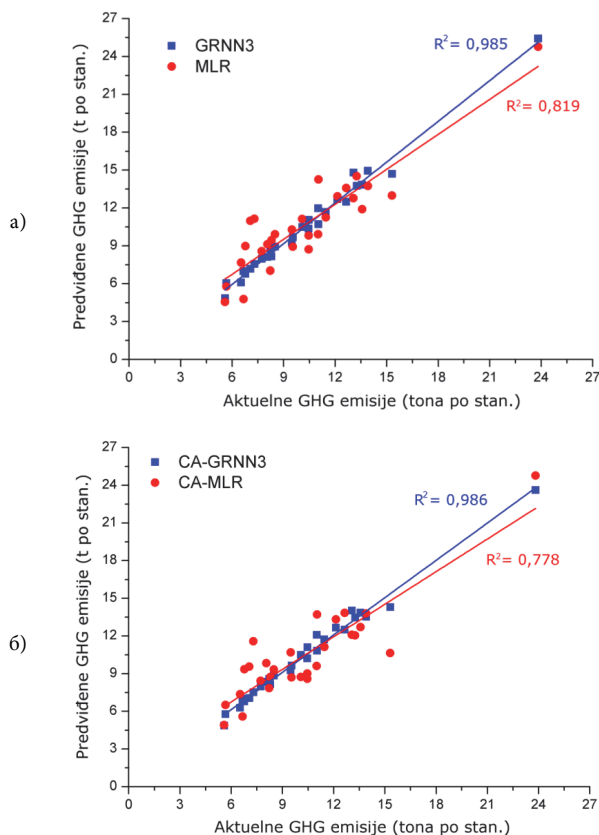
- удео тачних предвиђања (*the percent of predictions within a factor the observed values*, FA):

1:1,1 у односу на тачну вредност (FA1.1)  $0,9 < \frac{C_p}{C_o} < 1,1$

1:1,25 у односу на тачну вредност (FA1.25)  $0,8 < \frac{C_p}{C_o} < 1,25$

Табела 1. Перформансе неоптимизованих GHG модела

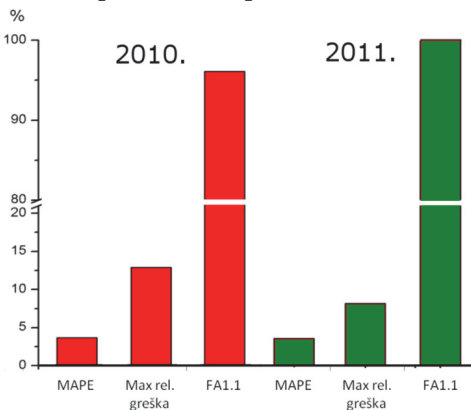
Показатељи перформанси модела	Модел	
	GRNN3	MLP
IA	0,995	0,95
MAE (т по стан.)	0,399	1,343
RMSE (т по стан.)	0,521	1,660
FA1.1 (%)	89	43



Слика 5. Перформансе модела а) пре и б) након оптимизације [9]

У циљу оптимизације модела, уз истовремено смањење броја потребних променљивих за предвиђање GHG емисије, примењене су корелациона анализа и анализа главних компоненти (PCA). GRNN модел оптимизована корелационом анализом (CA-GRNN) показао се као најбољи, тј. број улаза модела је редукован са 14 на 11, при чему су перформансе у потпуности очуване (Слика 5б).

На крају је извршена и симулација примене у реалним условима, предвиђањем у том тренутку будућих вредности емисије гасова стаклене баште за 2011. годину. Провера добијених резултата вршена је поређењем са прелиминарним проценама емисије. Европске агенције заштити животне средине. Као што се може уочити са Сlike 6, перформансе модела су остале стабилне и код предвиђања за 2011. годину са MAPE < 5% и максималном релативном грешком до 10%.

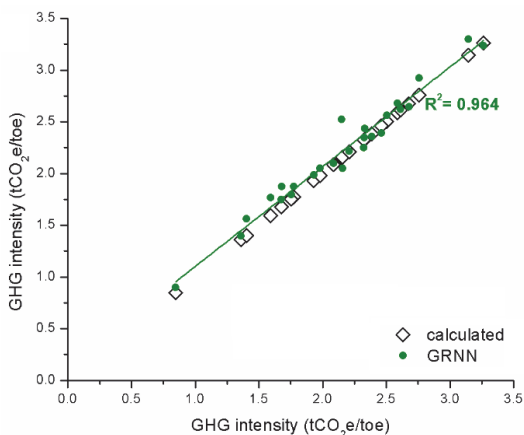


Слика 6. Перформансе модела код симулације у реалним условима

### Процена емисија гасова стаклене баште из енергетског сектора

Као што је већ наведено енергетски сектор доприноси са чак 60% у укупној GHG емисији на тлу Европе, па је од великог значаја развој модела који би предвиђао GHG емисије само из овог сектора.

За развој овог модела искоришћен је концепт GHG интензивности (GHG intensity) који је увела 1999. године Аргентина, са циљем да се GHG емисије не приказују као укупне већ нормализоване по БДП (брuto домаћи производ) или потрошњи енергије,



Слика 8. Перформансе GRNN модела код предвиђања GHG интензивности и GIEC-a [20]

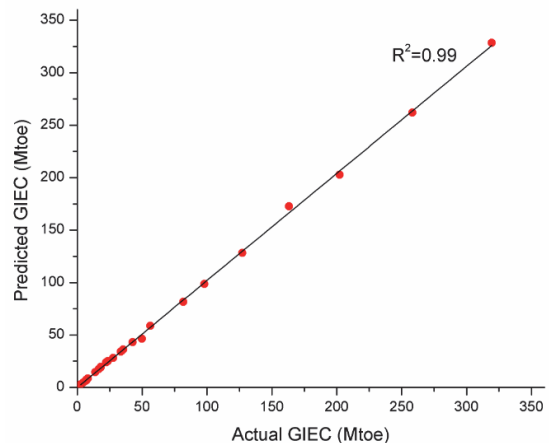
итд. Нормализоване GHG емисије указују на ефикасност економије и процеса производње, па је убрзо прихваћен од стране Сједињених Америчких Држава и постао један од стандардизованих начина приказа GHG емисија. Такође, истраживања су показала да овај концепт значајно смањује несигурности предвиђених емисија [19].

Да би концепт GHG интензивности могао да се примени код ANN предвиђања GHG емисија из енергетског сектора, потребно је креирати заправо два модела (Слика 7.) чијим комбиновањем би се добила жељена предвиђања. Најпре је потребно развити модел који би предвиђао GHG интензивност на основу енергетске статистике (нпр. потрошња енергије, удео обновљивих извора енергије, комбинована производња топлоте и енергије, порези везани за енергенте), а затим и модел који би предвиђао потрошњу енергије (gross inland energy consumption, GIEC) на основу националне статистике (нпр. БДП, број становника, удео урбане популације, енергетска зависност, удео индустрије у BDP, број моторних возила).



Слика 7. Предвиђање GHG емисија на основу концепта GHG интензивности

Модел су креирани на основу резултата претходног рада, па је опет коришћена GRNN архитектура, и као што се на Слици 8. може уочити, оба модела су са израженом тачношћу предвиделе задате излазне променљиве. Комбиновањем предвиђања ова два модела, добијена су и предвиђања за GHG емисију из енергетског сектора, чије је слагање са званичним вредностима износило  $R^2=0,99$ .



## МОНИТОРИНГ КОНЦЕНТРАЦИЈА ЗАГАЂУЈУЋИХ МАТЕРИЈА У ВАЗДУХУ

Процена изложености и стањивања  $PM_{10}$  честицама

Концентрација честица у урбаним срединама на националном нивоу се конвенционално процењује на основу националних статистичких података применом GMAPS (*Global Model of Ambient Particulates*) модела [21]. GMAPS модел користи близу стотину променљивих којима су представљени подаци о броју становника, национално кал на густина насељености, локални ниво економске активности, бруто домаћи производ по становнику, шест различитих индикатора потрошње енергије, 22 атмосферске и географске променљиве, као и бинарне променљиве. Валидација овог модела је показала да корелација измерених и GMAPS вредности износи 0,9, због чега су оне и коришћене за развој и тестирање одговарајућег ANN модела.

Методологија развоја модела је била идентична као и код предвиђања емисија, тј. GRNN архитектура је коришћена за развој модела, док су корелационом анализом дефинисане улазне променљиве. У Табели 2. су приказане перформансе развијених оптимизованих (SA-GRNN) и неоптимизованих (NO-GRNN) модела. Како је наведени GRNN модел показао одличне перформансе код предвиђања концентрација  $PM_{10}$ -честица, при чему се користи свега 8 улазних променљивих, може се сматрати алтернативним моделом за GMAPS, са потенцијалном применом пре свега у земљама у развоју, које често немају потребне податке за конвенционално предвиђање.

Табела 2. Перформансе код предвиђања концентрација  $PM_{10}$  честица [22]

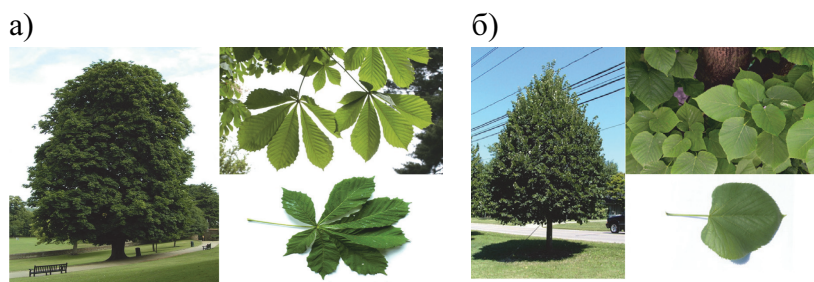
Показатељи перформанси модела	Модел	
	SA-GRNN	NO-GRNN
IA	0,99	0,98
MAE ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	2,05	2,29
RMSE ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	2,29	2,54
FA1.25 (%)	100	95

Одабир биљне врсте за биомониторинг квалитета ваздуха у урбаним срединама

Предности биомониторинга, у односу на референтни мониторинг, огледају се у добијању информација о утицају загађујућих материја на организме, затим праћењу њиховог синергетског дејства, могућности процене ризика (фитотоксичност), уз ниске трошкове спровођења. Са друге стране, мане су велика варијабилност у осетљивости и погодности врста, али и одсуство стандардизованих метода. Разликују се две врсте биомониторинга: активни и пасивни биомониторинг. Активни биомониторинг укључује коришћење организама (нпр. маховина), узгојених или претходно припремљених у лабораторији за праћење квалитета животне средине на терену, док се код пасивног биомониторинга користе организми (нпр. више биљке) који се природно појављују у одређеном екосистему и врши се праћење њихове реакције на промене у истом [16].

У литератури се такође могу наћи два приступа код примене биомониторинга, тј. симултани мониторинг већег броја елемената једном врстом и примена једне врсте за праћење свега пар елемената. Из практичних разлога симултани приступ је свакако боља опција, али он изискује одабир биљне врсте која би била поједнако осетљива за све елементе (најчешће тешке метале) који су предмет мониторинга. У ту сврху годинама се испитује погодност листова дивљег кестена и липе (Слика 9) за биомониторинг 9 елемената у траговима (Cr, Fe, Ni, Cu, Zn, Pb, V, As, Cd) у урбаном делу Београда. Вештачке неуронске мреже, тачније SOM, показале су се као погодне за квантификацију и поређење ове две биљне врсте за симултани биомониторинг.

Наиме, извршена је класификација на основу садржаја тешких метала у три класе (I класа највише, III класа најмање загађење), при чему је праћена сезонска акумулација током вегетационесезоне (мај-септембар). Одабрана биљна врста би морала да покаже да постоји пораст у нивоу загађења током вегетационе сезоне, што би код класификације било учено преласком из мање у више загађену класу. Резултати овог испитивања (Табела 3.) су показали да је кестен значајно осетљивији од липе, и да заправо има изузетне перформансе за симултано праћење 9 елемената у траговима (Cr, Fe, Ni, Cu, Zn, Pb, V, As, Cd), с обзиром да је у 93% случајева детектован очекиван пораст загађења на испитиваним локацијама.



Слика 9. Изглед листова одабраних биљних врста: а) дивљи кестен, б) липа

**Табела 3. Оцена погодности биљне врсте за симултани биомониторинг [23]**

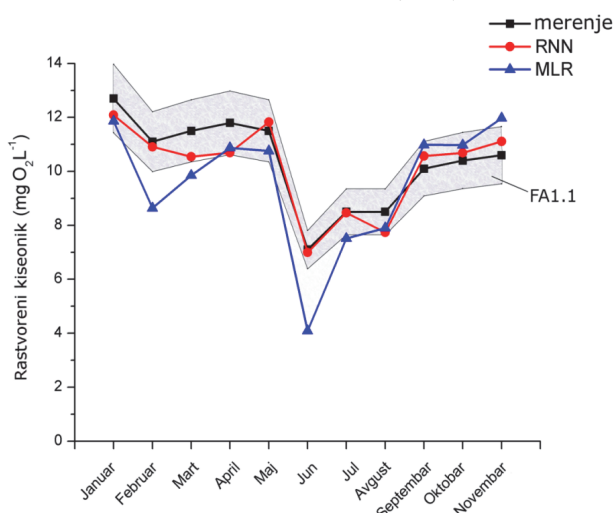
Сезонска акумулација	Удео узорака кестена	Удео узорака липе
Класа II (III) → Класа I (II)	93 %	54 %
Исте класе	7 %	33 %
Класа I (II) → Класа II (III)	0 %	13 %

## МОНИТОРИНГ КВАЛИТЕТА ВОДЕ ДУНАВА

*Предвиђање садржаја раствореног кисеоника на једној локацији*

Предвиђање садржаја раствореног кисеоника на једној локацији на Дунаву (Бездан) [24] вршено је са циљем развоја модела који би био погодан за:

- допунавање извештаја о квалитету површинских вода,
- побољшање мониторинга квалитета површинских вода и
- брзо предвиђање раствореног кисеоника у акцидентним и ванредним ситуацијама.



**Слика 10.** Поређење измереног и моделима (RNN и MLR) предвиђеног садржаја раствореног кисеоника за 2009. годину [2]

Само четири неспецифична параметра квалитета вода који се на терену могу брзо измерити: рН, температура, електрична проводљивост и проток речне воде коришћени за развој модела, који је креиран коришћењем података са 17 мониторинг станица на Дунаву прикуљених од 2004. до 2009. године, при чему су подаци из 2009. године примењени за тестирање модела.

Испитана је прецизност различитих ANN архитектура, а као најтачнија се показала RNN, која је и изабрана јер је погодна за учење секвенци и података који се мере у виду временских серија.

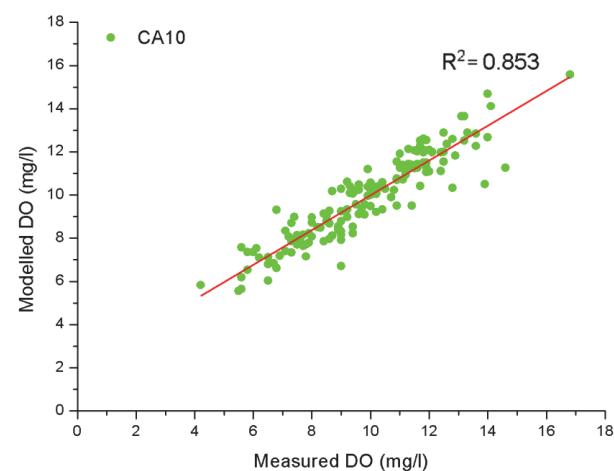
Као што се на Слици 10. може уочити, RNN модел је код свих предвиђања имао грешку мању од 10%, и

био знатно прецизнији од одговарајућег линеарног модела (MLP).

*Предвиђање садржаја раствореног кисеоника на току Дунава кроз Србију*

Предвиђање садржаја раствореног кисеоника (DO) на већем броју локација изискује коришћење значајно већег броја улазних променљивих, у односу са претходно приказани модел, што изискује његову адекватну оптимизацију.

Као и у претходним примерима, модел је развијен коришћењем GRNN архитектуре уз одабир улаза заснован на корелационој анализи, при чему је почетни број параметара квалитета вода смањен за готово 50%, тј са 19 на само 10, а добијана су предвиђања са задовољавајућом тачношћу (Слика 11).



**Слика 11.** Резултати предвиђања DO GRNN моделом [25]

Додатно је квантификована и несигурност предвиђања применом Монте Карло симулација. Овом техником се најпре врши одређивање облика функција густине вероватноће (*probability density functions, PDFs*), након чега се квантификује несигурност предвиђања модела.

Анализа је показала да GRNN модел одлично симулира зависност DO од температуре ( $T$ ), тј. вредност коефицијента опадања DO са порастом  $T$  од  $-0.239 \text{ mg/}^\circ\text{C}$  одговара емпиријској вредности која износи  $-0.233 \text{ mg/}^\circ\text{C}$ . Затим, поред  $T$ , на несигурност модела значајно утиче рН вредност и концентрација нитрата, а такође је уочено да несигурност расте при екстремноиским/високим температурама, што је последица доступности малог броја података који описују моделовани феномен у екстремним условима.

## УМЕСТО ЗАКЉУЧКА

Иако су развијени модели и добијени резултати само укратко приказани у овом раду, надам се да сам успео да демонстрирам све предности коришћења вештачких неуронских мрежа, као и спектар проблема на које се оне могу успешно применити. Даљи правци истраживања везани су за примену ANN методологије за развој QSAR, QSPR и QSTR модела, као и мо-

дела за одрживо управљање водним ресурсима, комуналним отпадом и квалитетом ваздуха.

## ЗАХВАЛНИЦА

Истраживања су реализована у оквиру Пројекта основних истраживања 172007 Министарства просвете, науке и технолошког развоја. Посебну захвалност дугујем ментору, проф. др Виктору Поцајту, као и осталим коауторима, без чије посвећености и корисних сугестија квалитет истраживања и објављених радова не би био на овако високом нивоу.

## Abstract

### APPLICATION OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS FOR THE MONITORING OF AIR AND WATER POLLUTANTS EMISSION AND CONCENTRATION

Davor ANTANASIJEVIĆ:

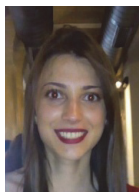
"Environment related issues, such as global warming, climate change, urban air pollution, depletion and pollution of freshwater resources, are the key problems of modern civilization. The use of artificial neural networks (ANNs) for the estimation of the emission of greenhouse gases, human exposure to PM<sub>10</sub> and dissolved oxygen content in rivers, along with ANN determination of the most suitable species for simultaneous biomonitoring of heavy metals in urban air, is presented and discussed."

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] D. Ćocić and B. Petrović, "Čestice u vazduhu- Atmosferski загађивачи," *Hemijski Pregled.*, vol. 58, pp. 9–14, 2017.
- [2] D. Z. Antanasijević, "Modelovanje indikatora kvaliteta životne sredine primenom veštačkih neuronskih mreža," doktorska disertacija, Tehnološko-metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija, 2014.
- [3] D. Antanasijević, J. Antanasijević, V. Pocajt, G. Ušćumlić, "A GMDH-type neural network with multi-filter feature selection for the prediction of transition temperatures of bent-core liquid crystals," *RSC Advances*, vol. 6, pp. 99676–99684, 2016.
- [4] T. Kohonen, "Essentials of the self-organizing map," *Neural Networks*, vol. 37, pp. 52–65, 2013.
- [5] J. Antanasijević, D. Antanasijević, V. Pocajt, N. Trišović, K. Fodor-Csorba, "A QSPR study on the liquid crystallinity of five-ring bent-core molecules using decision trees, MARS and artificial neural networks," *RSC Advances*, vol. 6, no. 22, pp. 18452–18464, 2016.
- [6] D. E. Rumelhart, G. Hinton, R. Williams, "Learning representations by back-propagating errors," *Nature*, vol. 323, pp. 534–536, 1986.
- [7] T. Bolanča, Š. Cerjan-Stefanović, Š. Ukić, M. Rogošić, and M. Luša, "Application of different training methodologies for the development of a back propagation artificial neural network retention model in ion chromatography," *Journal of Chemometrics*, vol. 22, no. 2, pp. 106–113, 2008.
- [8] V. Pocajt, "Razvoj modela atmosferske disperzije primenom neuronskih mreža," doktorska disertacija, Tehnološko-metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu, 1999.
- [9] D. Z. Antanasijević, M. Đ. Ristić, A. A. Perić-Grujić, V. V. Pocajt, "Forecasting GHG emissions using an optimized artificial neural network model based on correlation and principal component analysis," *International Journal of Greenhouse Gas Control*, vol. 20, pp. 244–253, 2014.
- [10] A. Šiljić, D. Antanasijević, A. Perić-Grujić, M. Ristić, V. Pocajt, "Artificial neural network modelling of biological oxygen demand in rivers at the national level with input selection based on Monte Carlo simulations," *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 22, pp. 4230–4241, 2015.
- [11] A. Šiljić Tomić, D. Antanasijević, M. Ristić, A. Perić-Grujić, V. Pocajt, "Application of experimental design for the optimization of artificial neural network-based water quality model: a case study of dissolved oxygen prediction," *Environmental Science and Pollution Research*, 2018. doi:10.1007/s11356-018-1246-5
- [12] A. Sharma, "Seasonal to interannual rainfall probabilistic forecasts for improved water supply management: Part 1 — A strategy for system predictor identification," *Journal of Hydrology*, vol. 239, pp. 232–239, 2000.
- [13] J. Zupan, J. Gasteiger, *Neural Networks for Chemists An Introduction*. New York, USA: VCH Publishers, 1993.
- [14] D. F. Specht, "A General Regression Neural Network," *IEEE Transactions on Neural Networks*, vol. 2, no. 6, pp. 568–576, 1991.
- [15] D. F. Specht, "Probabilistic Neural Networks," *Neural Networks*, vol. 3, pp. 109–118, 1990.
- [16] I. Deljanin, "Monitoring elemenata u tragovima u životnoj sredini primenom odabranih biljnih vrsta," doktorska disertacija, Tehnološko-metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija, 2016.
- [17] M. I. Jordan, "Attractor dynamics and parallelism in a connectionist sequential machine," in *Proceedings of the 8th Annual Conference of the Cognitive Science Society*, 1986, pp. 531–546.
- [18] V. Pocajt, D. Antanasijević, *Odabrana poglavlja u inženjerstvu zaštite životne sredine*. Beograd, Srbija: Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu, 2018. ISBN978-86-7401-353-3
- [19] U.S. Department of Energy (US DOE) and Energy Information Administration (EIA), "International Energy Outlook," Washington, D.C., 2006.
- [20] D. Antanasijević, V. Pocajt, M. Ristić, A. Perić-Grujić, "Modeling of energy consumption and related GHG (greenhouse gas) intensity and emissions in Europe using general regression neural networks," *Energy*, vol. 84, pp. 816–824, 2015.
- [21] A. J. Cohen *et al.*, "Urban air pollution," in *Comparative quantification of health risks*, 2004.
- [22] D. Z. Antanasijević, M. Đ. Ristić, A. A. Perić-Grujić, V. V. Pocajt, "Forecasting human exposure to PM<sub>10</sub> at the national level using an artificial neural network approach," *Journal of Chemometrics*, vol. 27, no. 6, pp. 170–177, Jun. 2013.
- [23] I. Deljanin, D. Antanasijević, M. A. Urošević, M. Tomašević, A. Perić-Grujić, M. Ristić, "The novel approach to the biomonitor survey using one- and two-dimensional Kohonen networks," *Environmental Monitoring and Assessment*, vol. 187, no. 10, p. 618, 2015.
- [24] D. Antanasijević, V. Pocajt, D. Povrenović, A. Perić-Grujić, M. Ristić, "Modelling of dissolved oxygen content using artificial neural networks: Danube River, North Serbia, case study," *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 20, no. 12, pp. 9006–13, 2013.
- [25] D. Antanasijević, V. Pocajt, A. Perić-Grujić, M. Ristić, "Modelling of dissolved oxygen in the Danube River using artificial neural networks and Monte Carlo Simulation uncertainty analysis," *Journal of Hydrology*, vol. 519, no. 1, pp. 1895–1907, 2014.



## ВЕСТИ из ШКОЛЕ ВЕСТИ за ШКОЛЕ



Марија ОБРАДОВИЋ, Студент студијског програма Настава хемије на Хемијском факултету Универзитета у Београду, marimariobradovic94@gmail.com

### СЦЕНАРИО ЧАСА ОБРАДЕ ГРАДИВА О АМИНОКИСЕЛИНАМА (СТРУКТУРА АМИНОКИСЕЛИНА, ПОДЕЛА АМИНОКИСЕЛИНА ПРЕМА СТРУКТУРИ БОЧНОГ НИЗА, НОМЕНКЛАТУРА АМИНОКИСЕЛИНА, ЕСЕНЦИЈАЛНЕ АМИНОКИСЕЛИНЕ) ЗА УЧЕНИКЕ ТРЕЋЕГ РАЗРЕДА МАТЕМАТИЧКЕ ГИМНАЗИЈЕ

У *тексту* ће бити приказан сценарио часа обраде *градива о: структури аминокиселина, подели аминокиселина на основу структуре бочног низа, номенклатури аминокиселина и есенцијалним аминокиселинама с ученицима трећег разреда Мајематичке гимназије.*

**Тема часа:** Аминокиселине – структура, подела, номенклатура; Есенцијалне аминокиселине

**Разред:** Трећи разред Математичке гимназије

**Тип часа:** Обрада

**Циљеви часа:**

1. Ученик издваја све улоге протеина на основу функције које имају у организму;
2. Ученик се присећа да су остаци аминокиселина градивне јединице протеина;
3. Ученик објашњава значење појмова: аминокиселина,  $\alpha$ -аминокиселина, протеинске аминокиселине, L- аминокиселине и есенцијалне аминокиселине;
4. Ученик идентификује аминокиселине на основу њиховог бочног низа;

**Основна замисао о начину реализације часа:**

Учење о структури, подели и номенклатури аминокиселина дијалогском методом уз помоћ картица.

**Материјал потребан за час:**

- Картице на којима се налазе формуле аминокиселина
- Пројектор, PowerPoint презентација

**ТОК ЧАСА:**

**Корак 1: Дискусија о улогама протеина у нашем организму**

**Н:** На претходним часовима сте говорили о угљеним хидратима и липидима као биолошким важним једињењима, а данас су на ред дошли протеини. Изучавањем живих организама утврђено је да су за живот једнако важна и друга једињења, али је сигурно да без протеина нема живота. Да ли можете да набројите које све улоге имају протеини у нашем организму?

**У:** *Структурна улога* (кератин као структурни елемент коже, косе, ноктију; еластин компонента еластичног везивног ткива (лигаменти); колаген који

учествује у механизму повезивања ћелија и ткива; мембрански протеини-протеини који изграђују мембране); *Сиварање и пренос нервних импулса* (рецептори- неуротрансмитери су супстанце које преносе електрични сигнал између нервних ћелија, са аксона на дендрите); *Транспортна улога* (хемоглобин преноси кисеоник, док албумин серума преноси масне киселине из масног ткива); *Улога у контракцији мишића* (актин и миозин); *Заштитна улога* (тромбин и фибриноген који учествују у коагулацији крви, антитела који интерагују са изазивачима болести и на тај начин спречавају њихово штетно деловање), *Регулаторна улога* (хормони хипофизе и хормони панкреаса: соматотропин (хормон раста), окситоцин и вазопресин, инсулин...), *Улога у катализи* (ензимису протеини који имају улогу биолошких катализатора).

Уколико ученици не наброје све улоге протеина, наставник им помаже да се присете њихових улога на основу претходног знања из хемије и биологије.

**Корак 2: Дискусија о аминокиселинама, протеинским аминокиселинама,  $\alpha$ -аминокиселинама и подели аминокиселина на основу структуре бочног низа (Р-остатак).**

**Н:** Пошто смо видели колико су протеини важни, да су незаменљиви у изградњи ћелијских структура, катализи и регулацији метаболизма, процесима контракције и транспорта супстанци, поставља се питање који молекули граде протеине? Која је структурна јединица протеина?

**У:** Протеини су макромолекули изграђени од остатака аминокиселина.

**Н:** Управо тако, и зато су тема данашњег часа аминокиселине (наставник на табли пише наслов Аминокиселине- структура, подела и номенклатура). Постоји велики број аминокиселина, али само њих 20 улази у састав протеина и оне су протеиногене. Аминокиселине су органска једињења чији молекули садрже карбоксилну (-COOH) и аминок групу (-NH<sub>2</sub>). Општа формула аминокиселина је R-CH(NH<sub>2</sub>)-COOH (наставник пише на табли). Обратите пажњу да је за исти С атом везана и карбоксилна и аминок гру-

па. Како се означава С атом који је у суседству карбоксилног С атома?

У:  $\alpha$  С атом.

Н: (На табли изнад угљениковог атома наставник пише  $\alpha$ ). Све аминокиселине које улазе у састав протеина означавају се као  $\alpha$  аминокиселине.  $\alpha$ С атом је хиралан центар. Шта то значи?

У: Да би атом С био хиралан центар, он мора бити асиметричан, повезан са 4 различите групе атома и он је  $sp^3$  хибридизован.

Н: Код свих протеинских аминокиселина, осим једне,  $\alpha$ -С атом је асиметричан, те се исте могу јавити у облику два енантиомера. Шта су то енантиомери?

У: Енантиомери су молекули исте конституције, који се односе као предмет и лик у огледалу. Имају скоро једнака физичка и хемијска својства. Разликују се у смеру ротације равни поларизоване светлости.

Н: За све протеиногене аминокиселине је доказано да имају апсолутну конфигурацију која одговара L-глицералдехиду (алдотриози), односно да се ради о  $\alpha$ -L-аминокиселинама. Као што је код L-глицералдехида ОН група са леве стране, код  $\alpha$ -L-аминокиселинама је амино група увек са леве стране. Која група у општој формули аминокиселина је базна, а која кисела?

У: Карбоксилна група је кисела, а амино група је базна.

Н: Према природи Р групе, протеинске аминокиселине се могу сврстати у седам група, и то (наставник пушта PowerPoint презентацију): аминокиселине са неполярним (хидрофобним) бочним низом, аминокиселине са ароматичним бочним низом, аминокиселине са базним бочним низом, аминокиселине са киселинским остатком у бочном низу, аминокиселине са амидним остатком у бочном низу, аминокиселине са хидроксилном групом у бочном низу и аминокиселине са сумпором у бочном низу. Запишите ову поделу аминокиселина са презентације у свеске и оставите места за формуле аминокиселина. (Наставник оставља неколико минута да ученици препишу поделу аминокиселина са презентације). Свих 20 морате да знате како бисте могли да пратите наставак приче о протеинима. Да ли вам је ово до сада јасно? Да ли имате питања?

Уколико ученици искажу да им нешто није јасно или имају питања, наставник објашњава и одговара на питања.

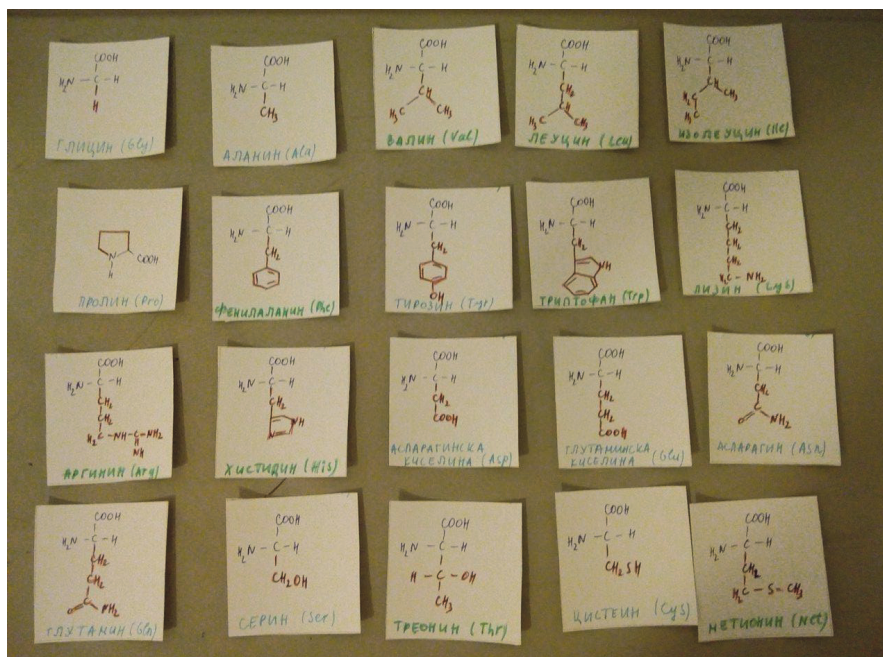
**Корак 3: Подела 20 самолепљивих картица сваком ученику на којима су најисане структурне формуле свих 20 аминокиселина и инструкција за даљи рад.**

Н: Испред вас се налазе самолепљиве картице са структурама свих 20 аминокиселина. Раширите их по вашем радном месту. Ваш задатак је да на основу објашњења о свакој аминокиселини, пронађете формулу те аминокиселине, јавите се (без хорског одговарања) ако сте је нашли и онда сви лепите формулуте аминокиселине у групу аминокиселина којој припада.

**Корак 4: Класификовање аминокиселина на основу ојиса њихове стуктуре и издвајање**

**формула есенцијалних аминокиселина које су на картицама најисане друом дојом.**

Н: Прву групу чине аминокиселине са неполярним бочним низом и то нам указује на присуство угљоводоничног низа. Има их укупно шест, а прва од њих је најједноставнија. Ова аминокиселина једина није оптички активна. Она је једина ахирална јер су за исти С атом везана два атома водоника. Дакле, у свом Р-остатку има атом водоника. (Ученици проналазе да је то глицин и лепе картицу са формулом у свеске). Наставник скреће пажњу ученицима да се на картицама поред назива аминокиселина налази и скраћеница за ту аминокиселину од три слова. За неки полипептидни низ, скраћујемо време писања аминокиселина ако се служимо овим скраћеницама. Зато би било добро да знате и те скраћенице. Наредна аминокиселина садржи метил групу у Р-остатку (ученици проналазе да је то аланин и лепе картицу са формулом у свеске). Наредне три аминокиселине имају разгранат угљоводонични низ. Следећа аминокиселина у свом Р-остатку има 1С атом који је терцијаран и 2С атома која су примарна. (Ученици проналазе да је то валин и лепе картицу са формулом у своје свеске). Следеће две аминокиселине у свом Р-остатку имају 1С атом који је секундаран, 1С атом који је терцијаран и 2С атома која су примарна. (Ученици проналазе да су то леуцин и изолеуцин и лепе у свеске картице са формулама). У основи Р-остатка наредне аминокиселине налази се хетероциклично једињење са N, тетрахидропирол (пирролидин). Тетрахидропирол настаје у реакцији каталитичке хидрогенизације пирила (услови:  $H_2/Pt$ ). (Ученици налазе да је то пролин и лепе картицу са формулом у свеске). Следећу групу аминокиселина чине аминокиселине са ароматичним бочним низом. У ову групу се убрајају три аминокиселине. Прва од њих је добила име од хемијске структуре која у Р-остатку има фенил групу уместо атома водоника у бочном низу аланина. (Ученици проналазе да је то фенилаланин и лепе картицу у свеске). Наредна аминокиселина је јако слична претходној, само што је за ароматично језгро везана ОН група. (Ученици проналазе да је то тирозин и лепе картицу са формулом у свеске). Наредна аминокиселина у свом Р-остатку има бицикличну структуру која се састоји од бензеновог прстена који је спојен са петочланим пироловим прстеном. Ову структуру која је позната под називом индолско језгро смо до сада сусрели и код алкалоида (ЛСД (најјачи халуциноген)) и код боја (индиго). (Ученици проналазе да је то триптофан и лепе картицу са формулом у свеске). Трећу групу аминокиселина чине аминокиселине са базним бочним низом. Њих такође има 3. Пошто су ово базне аминокиселине, улазе у обзир оне аминокиселине са амино групом. Прва базна аминокиселина има у свом Р-остатку у низу 4С атома и на крају амино групу. (Ученици проналазе да је то лизин и лепе картицу са формулом у своје свеске). Наредна аминокиселина је јако базна, што би значило да у свом Р-остатку има доста амино група. (Ученици проналазе да је то аргинин и лепе картицу са формулом у свеске). Наредна аминокиселина у свом Р-остатку има петочлани хетероцикл са 2N атома (имидазалов прстен). (Ученици



**Прилој:** Картице са формулама аминокиселина

проналазе да је то хистидин и лепе картицу са формулом у свеске). Наставник пита ученике да ли су чули за појам антихистаминака.

**Н:** Након што ученици одговоре да ли су чули за појам антихистаминака, наставник пружа детаљније објашњење о овом појму.

**Н:** У нашем организму када се деси алергијска реакција, долази до декарбоксилације хистидина, елиминише се  $\text{CO}_2$ , настаје амин који се зове хистамин. Антихистаминаци су лекови који спречавају настајање хистамина декарбоксилацијом хистидина и нема алергијске реакције. Следећу групу чине аминокиселине са киселинским остатком у бочном низу. Коју групу очекујемо у структури ових аминокиселине?

**У:** Карбоксилну групу.

**Н:** Од преосталих формула аминокиселина пронађите две са карбоксилном групом. Оне се разликују само у једној  $\text{CH}_2$  групи. (Ученици проналазе формуле аспарагинске и глутаминске киселину и лепе картице у свеске). Следећу групу чине аминокиселине са амидном групом у бочном низу. Да ли знате шта је то амидна група?

**У:** Не.

**Н:** Наставник на табли пише структурну формулу амидне групе. Када се хидроксилни део карбоксилне групе супституише амино групом, онда настаје амидна група. Пронађите две аминокиселине које се добијају из аспарагинске и глутаминске киселине, заменом  $\text{OH}$  групе амино групом. (Ученици проналазе да су то аспарагин и глутамин и лепе картице са формулама у своје свеске). Шесту групу аминокиселина чине аминокиселине са хидроксилом групом у бочном низу. (Ученици од преостале 4 картице одмах увиђају да су то серин и треонин и лепе картице са формулама у свеске). Последњу групу чине аминокиселине са

сумпором у бочном низу. (Ученицима остаје да залепе картице са формулама цистеина и метионина). Тиолна група цистеина лако подлеже оксидацији при чему долази до грађења дисулфида при чему настаје цистин који има важну улогу у изградњи структуре протеина. Човек може да синтетиче само неке аминокиселине, док остале, неопходне за изградњу протеина, морају да се уносе храном. Ове аминокиселине се зову есенцијалне аминокиселине. Питам ученике да ли су приметили да су неке аминокиселине на картицама подебљане зеленом бојом. Аминокиселине које су означене зеленом бојом, а то су: валин, леуцин, изолеуцин, фенилаланин, триптофан, лизин, аргинин, хистидин, треонин и метионин, су есенцијалне аминокиселине и њих људски организам мора храном да уноси. Само биљни организми су способни да синтетичу све аминокиселине које су им неопходне.

### Корак 5: Провера класификације аминокиселина уз помоћ PowerPoint презентације

### Корак 6: Испитивање важности есенцијалних аминокиселина и дискусија о намирницама у којима се налазе њихови

**Н:** У којим се намирницама налазе протеини?

**У:** Протеини се налазе у месу, млеку, јајима, риби, махунаркама, житарицама, орашастим плодовима...

**Н:** За правилан раст и развој дечијег организма потребна је исхрана са протеинима који садрже довољне количине есенцијалних аминокиселина. Дефицитарност неких од есенцијалних аминокиселина у протеинској храни може имати за последицу неправилан развој неких ткива или њихових делова, што касније у животу може бити узрок обољења таквих ткива. То је исто као када неимар гради кућу, при стављању бетона не стави довољно цемента, па је бе-



тонска носећа конструкција мање отпорна на разне поремећаје. Наставник провера да ли ученици имају питања.

**Корак 7: Провера усвојеног знања помоћу његовој ишестии.**

Набројати улоге протеина

Која је разлика између протеинских и есенцијалних аминокиселина?

На основу чега се врши подела аминокиселина и које групе аминокиселина познајеш?

Напиши структуру аминокиселине по избору.

Abstract

SCENARIO FOR THE CLASS ABOUT AMINO ACID (STRUCTURE, CLASSIFICATION, NOMENCLATURE, ESSENTIAL AMINO ACIDS) FOR STUDENTS OF THE THIRD GRADE OF MATHEMATICAL GYMNASIUM.

**Marija OBRADOVIĆ**, student on study programme Chemical Education at University of Belgrade – Faculty of Chemistry, marimariobradovic94@gmail.com

The scenario for the class about structure of amino acids, their classification and nomenclature, as well as about essential amino acids for students of the third grade of mathematical gymnasium is presented in this text .



**АПРИЛСКИ ДАНИ О НАСТАВИ ХЕМИЈЕ**



**29. СТРУЧНО УСАВРШАВАЊЕ ЗА НАСТАВНИКЕ ХЕМИЈЕ И 2. КОНФЕРЕНЦИЈА МЕТОДИКЕ НАСТАВЕ ХЕМИЈЕ**

**УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ - ХЕМИЈСКИ ФАКУЛТЕТ, СТУДЕНТСКИ ТРГ 12-16, БЕОГРАД**

**26. и 27. АПРИЛ 2018.**

**СРПСКО ХЕМИЈСКО ДРУШТВО** организује **СТРУЧНИ СКУП – КОНФЕРЕНЦИЈУ „АПРИЛСКИ ДАНИ О НАСТАВИ ХЕМИЈЕ“** као облик сталног стручног усавршавања одобрен одлуком Завода за унапређивање знања и васпитања.

**ВРЕМЕ ОДРЖАВАЊА:** 26.април 2018 са почетком у 9 h  
27.април 2018. са почетком у 9 h

**ТРАЈАЊЕ СКУПА:** 2 дана

**БРОЈ БОДОВА:** 2

**МЕСТО ОДРЖАВАЊА:** Хемијски факултет Београд, Студентски трг 12-16, Београд

**ЦИЉНА ГРУПА УЧЕСНИКА:** 1002,1003,1004,1005

**ИЗНОС КОТИЗАЦИЈЕ:**

- 2.000 динара - за учеснике са радом
- за чланове СХД са плаћеном чланарином
- 3.000 динара - за све остале учеснике

**ПРИЈАВА УЧЕСНИКА:** закључно са датумом 20.04.2018.

**УПЛАТА КОТИЗАЦИЈЕ:** закључно са датумом 24.04.2018.

Пријава учесника је обавезна, према достављеном обрасцу за пријаву.

Котизацију можете уплатити лично на шалтерима банке и поште. Уколико котизацију за Вас уплаћује школа или факултет, према новом Правилнику о регистрацији фактура неопходно је доставити захтев за издавање предрачуна канцеларији Друштва на e-mail адресу office@shd.org.rs са следећим подацима:

ПУН НАЗИВ И АДРЕСА ШКОЛЕ / ФАКУЛТЕТА,  
ИМЕ УЧЕСНИКА

ПИБ број, МБ број

ЈБКЈС – Јединствени број корисника јавних средстава-  
ОБАВЕЗНО

Предрачуни институцијама ће се издавати искључиво до 20.04.2018.године. Молимо Вас да се истовремено пријавите и затражите предрачун.

## ПРОГРАМ

ПРВИ ДАН: 26. април 2018.			
9:00 - 9:30	Отварање скупа		Председник Српског хемијског друштва, <b>проф. др Весна Мишковић Станковић</b>  Декан Хемијског факултета, <b>проф. др Иван Гржетић</b>
9:30 - 10:00	Хемијска писменост као део научне писмености	Пленарно предавање	<b>В. проф. др Драгица Тривић</b> , Универзитет у Београду - Хемијски факултет
10:00 - 10:30	Епизоде из историје хемије – контекст за проверавање ученичких постигнућа	Пленарно предавање	<b>Весна Милановић</b> , Универзитет у Београду - Хемијски факултет
10:30 - 11:00	Контексти за учење појмова органске хемије	Пленарно предавање	<b>Др Катарина Путица</b> , Иновациони центар Хемијског факултета у Београду
11:00 - 11:30	Пауза		
11:30 - 12:00	Дизајн вишеслојних тестова у настави хемије	Пленарно предавање	<b>Доц. др Душица Родић</b> , Универзитет у Новом Саду - Природно-математички факултет
12:00 - 13:30	Проверавање као подршка процесу учења хемије; Хемијска писменост као део научне писмености; Учење хемије у различитим контекстима; Епизоде из историје хемије у настави хемије; Игра у настави хемије	Саопштења	Председава <b>доц. др Душица Родић</b>
13:30 – 14:30	Ручак		
14:30 – 16:00	Идентификовање ученика даровитих за хемију  Учење хемије кроз игру	Радионица 1  Радионица 2	<b>Проф. др Јасна Адамов</b> , Универзитет у Новом Саду – Природно-математички факултет  <b>Невена Вујић, Бојана Голубовић, Ивана Шкоро</b> , Универзитет у Београду - Хемијски факултет
ДРУГИ ДАН: 27. април 2018.			
9:00 – 9:30	Дизајнирање хибридних илустрација у уџбенику хемије	Пленарно предавање	<b>Доц. др Тамара Рончевић</b> , Универзитет у Новом Саду - Природно-математички факултет
9:30 – 10:00	ИКТ подршка настави и учењу хемије	Пленарно предавање	<b>Доц. др Биљана Томашевић</b> , Универзитет у Београду - Хемијски факултет
10:00 – 11:30	ИКТ подршка настави и учењу хемије; Учење хемије кроз истраживање и решавање проблема; Интердисциплинарни приступ у настави предмета из области природних наука; Карактеристике метода наставе и учења хемије – истраживање и пракса.	Саопштења	Председава <b>доц. др Биљана Томашевић</b>
11:30 – 12:00	Пауза		
12:00 – 13:00	Постер презентација		
13:00 – 14:00	У сусрет новом циклусу такмичења из хемије ученика основних и средњих школа: искуства и препоруке	Трибина	<b>Модератори:</b> <b>Проф. др Душан Сладић</b> Универзитет у Београду – Хемијски факултет  <b>Доц. др Биљана Томашевић</b> Универзитет у Београду – Хемијски факултет
14:00 – 15:00	Евалуација и затварање скупа		

**Неке сугестије којих би требало да се држи сваки аутор при достављању чланка за објављивање у Хемијском ирејледу:**

1. Рад треба да буде јасно написан.
2. Рад обавезно доставити у електронској форми, на CD-у, или електронском поштом (пожељно у програму OpenOffice-Writer или Microsoft Word). Две копије у папиру су пожељне али не и обавезне.
3. Поред имена аутора рада обавезно се наводи установа у којој је аутор запослен, обавезна је фотографија сваког аутора, коју треба послати у електронској форми, а неопходна је и електронска адреса аутора (е-пошта).
4. Пожељно је да рад има кратак извод на српском језику, као увод у тему чланка.
5. Како је часопис штампан ћирилицом, потребно је да сви делови текста који треба да остану LATI-NIČNI (на пример: оригинална имена – погледајте тачку 6, или мерне јединице – погледајте тачку 10, или литературни подаци – погледајте тачку 13) буду у фонту различитом од оног којим је написан остатак рада. Ово под условом да аутор цео текст напише латиничним писмом. Избор фонтова препушта се ауторима.
6. Страна имена у чланку требало би да буду транскрибована; а при првом појављивању у тексту потребно је у загради навести име у оригиналу.
7. Слике треба доставити у електронској форми (TIFF, JPG) у одговарајућој резолуцији (цртежи и шеме, као што су хемијске формуле или графици, 600 dpi или више; црно-беле слике (grayscale) и слике у боји 300 dpi или више), али их не треба уметати у текст, већ их треба доставити као независне фајлове. Пожељно је, али не и обавезно, слике, цртеже и шеме доставити и на квалитетном белом папиру. Све слике и шеме приспеле од аутора у боји, као такве објављујемо у PDF и html верзији.
8. Препоручујемо да слике молекулских формула не преузимате са интернета у облику jpg, bmp, gif и сличних фајлова, већ да их нацртате у ACD/ChemSketch-у (<http://www.acdlabs.com/resources/freeware/chemsketch/>), Accelrys Draw-у (<http://accelrys.com/products/informatics/cheminformatics/draw/index.html>), који су (после регистрације) бесплатно доступни, или неком сличном програму. Исто тако препоручујемо коришћење ACS стила за цртање молекулских формула (предефинисана опција у оквиру препоручених, и већине других, програма за цртање формула).
9. Сви коментари у сликама треба да буду написани ЋИРИЛИЦОМ (ово не важи за ознаке хемијских елемената на цртежима молекулских формула), копија слика са латиничним натписима за html верзију часописа је пожељна.
10. У тексту треба да буде употребљен искључиво Међународни систем мерних јединица (SI). Иако је часопис штампан ћирилицом, мерне јединице треба да буду написане латиницом, одговарајућим фонтом.
11. Хемијска имена свих једињења наведена у тексту требало би да буду усаглашена са IUPAC-овом номенклатуром (<http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/>).
12. Краћи извод (резиме) рада наводи се на његовом крају, обавезно на енглеском језику. Изнад извода текста на енглеском језику треба прво навести наслов рада, затим име аутора и назив установе у којој ради.
13. На крају рада наводи се литература коју је аутор користио при писању текста, или коју жели да читаоцима препоручи за даље читање. Сва наведена литература (имена аутора и скраћенице имена журнала) мора да буде наведена на изворном језику (на пример, руска литература руским писмом, руским фонтом; енглеска – енглеским, итд.). Наводе литературе у тексту треба означавати у углас-тим заградама, на пример: [4]. Препоручени формат навођења часописа је: Назив часописа, годиште (година) стр., на пример: J. Serb. Chem. Soc., **44** (1998) 123. Списак стандардних скраћеница имена журнала је слободно доступан са: <http://www.cas.org/expertise/cascontent/caplus/corejournals.html>.
14. Део литературе су и интернет адресе, које треба цитирати на стандардни начин, копирањем потпуног линка који је перманентно везан за навод.

Сваки достављени рад подлеже рецензији, а рецензенте одређује уредништво. Рукописи се не хоришу и не враћају.

Рад се може послати на адресу СХД, Карнегијева бр. 4, или директно у редакцију, на име проф. др Ратко М. Јанков, Хемијски факултет, Студентски трг 16; или електронском поштом на адресу [rjankov@chem.bg.ac.rs](mailto:rjankov@chem.bg.ac.rs)