

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

год. 60

бр. 3 (јун)

YU ISSN04406826

UDC 54.011.93

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW



Годиште 60

број 3
јун

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

Volume 60
NUMBER 3
(June)

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

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
www.ratkovicdesign.net
office@ratkovicdesign.net

САДРЖАЈ

Јелена ГИТАРИЋ, Биљана Ђ. ГЛИШИЋ
Jelena GITARIĆ, Biljana Đ. GLIŠIĆ
ХЕЛАТНА ТЕРАПИЈА – ПРИМЕНА МЕТАЛ-
КОМПЛЕКСИРАЈУЋИХ ХЕЛАТНИХ АГЕНАСА У МЕДИЦИНИ
*CHELATION THERAPY – THE USE OF METAL CHELATING
AGENTS IN MEDICINE* 54

Драгана РОБАЈАЦ
Dragana ROBAJAC
ПОРЕКЛО ПРОТЕИНСКЕ РАЗНОВРСНОСТИ - ЗНАЧАЈ
ПРОТЕИНСКИХ МОДИФИКАЦИЈА
*ORIGIN OF PROTEIN DIVERSITY - IMPORTANCE
OF PROTEIN MODIFICATIONS* 60

ТРИБИНА

Живорад ЧЕКОВИЋ
Živorad ČEKOVIĆ
Милан Р. Ускоковић (1924-2015)
Milan R. Uskoković (1924-2015) 66

ВЕСТИ ИЗ ШКОЛА / ВЕСТИ ЗА ШКОЛЕ

Душица ЛАЗАРЕВИЋ
Dušica LAZAREVIĆ
СЦЕНАРИО ЧАСА: ПРЕЛАЗНИ МЕТАЛИ
SCENARIO FOR THE UNIT ABOUT TRANSITION METALS ... 70

ВЕСТИ ИЗ СХД

Извештај о одржаним АПРИЛСКИМ ДАНИМА
О НАСТАВИ ХЕМИЈЕ -
30. Стручно усавршавање наставника хемије и
3. Конференција методике наставе хемије 75



УВОДНИК

Неорганска хемија није само хемија “неживе природе”, већ представља важан део живота. Од 118 елемената Периодног система, 24 елемента, што метала, што неметала су есенцијални за сисаре, док се неки могу сматрати потенцијално есенцијалним елементима. Шест неметала, водоник, угљеник, кисеоник, азот, сумпор и фосфор, улазе у састав органских једињења: угљених хидрата, масти, нуклеинских киселина, протеина и витамина и чине основу живота на Земљи. Многи процеси у живим системима, као што су метаболизам, дисање, фотосинтеза, раст и размножавање, контракције мишића, пренос нервних импулса и фиксација азота, не могу се одвијати без јона метала.

Услед поремећаја у метаболизму или прекомерног уношења јона метала у организам, може доћи до њиховог повећаног депоновања у појединим органима, као што су мозак, јетра и бубрези. У третману поремећаја у метаболизму есенцијалних јона метала, као и проблема изазваних уносом јона неесенцијалних (токсичних) метала, у медицини се примењује хелатна терапија. Ови хелатни агенси комплексирају наталожене јоне есенцијалних метала у ткивима или унете јоне неесенцијалних метала, стварајући на тај начин растворне комплексе, који се, затим, из организма излучују путем уринарног тракта или фецеса. У прегледном раду “Хелатна терапија – примена мейшал-комплексирајућих хелатних агенаса у медицини”, који су написале **Јелена ГИТАРИЋ** и **Биљана Ђ. ГЛИШИЋ** (Институт за хемију, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу), дат је приказ хелатних агенаса, који се користе за комплексирање и њихово излучивање из организма, како у ткивима депонованих јона есенцијалних метала, гвожђа, бакра и цинка, тако и неесенцијалних метала, живе и олова.

Теоријски гледано, број протеина у организму требало би да буде једнак броју функција коју ти протеини остварују у том организму. Како су функције бројне, то би значило и да у организму мора постојати неколико стотина хиљада различитих протеина. За синтезу тако великог броја протеина била би неопходна и велика количина енергије, што би за ћелију било крајње енергетски неповољно. Пошто је за ћелију неповољно да синтетише тако велики број протеина, развили су се бројни механизми којима се исти протеини могу унеколико променити-модификовати. Тако измењени протеини могу имати измењена својства, и, тако измењени, играти улогу у још неким процесима. Модификације протеина су бројне, а у овом раду су описане две најзаступљеније - гликозиловање и фосфориловање. Захваљујући томе, од око 20-25 хиљада гена у људском геному може се синтетисати неколико стотина хиљада, или чак милион протеина. У раду под насловом “*Порекло њоршеинске разноврсности - значај њоршеинских модификација*”, колегиница **Драгана РОБАЈАЦ**, (Институт за примену нуклеарне енергије (ИНЕП), Земун-Београд) је дала врло добар преглед ових процеса и како се одвијају модификације протеина.

Пре неколико година, у 91. години, преминуо је у Tawson-y, Maryland, САД, Милан Р. Ускоковић, један од веома успешних америчких научника српског порекла, који се бавио синтезама стероидних једињења, других природних производа и фармаколошки активних супстанци. Неке од његових синтеза примењују се и у индустријским размерама. У свету је био најбољи познавалац хемије и биолошких активности витамина D. Нажалост, наша научна јавност, чак ни многи наши хемичари нити хемијски технолози који се баве науком, скоро да нису чули нити било шта знају о професору Милану Ускоковићу. Зато је колега **Живорад Чековић** (САНУ) желео, колико је било у његовом знању, да пружи животопис Милана Ускоковића, а нарочито приказ његовог веома богатог научног и стваралачког доприноса у областима органске синтезе, фармацеутске хемије и синтезе лековитих супстанци.

У тексту “*Сценарио часа: ѡрелазни мейшал*”, који је написала **Душица ЛАЗАРЕВИЋ** (студент студијског програма НАСТАВА ХЕМИЈЕ, Универзитет у Београду – Хемијски факултет), а рубрици *Хемија из/за школе* приказан је сценарио часа обраде градива о општим својствима прелазних метала, изведен у другој години средње школе.

Као циљеви овог часа предвиђено је да ученици употребују физичка и хемијска својства елемената d-блока и елемената s-блока и објашњавају разлике између њих, да наводе класе неорганских једињења које граде елементи d-блока, њихове представнике, и њихова својства, да повезују својства елемената d-блока са њиховом употребом у свакодневном животу и и да именују комплексна једињења, наводе од чега се састоје и дефинишу појмове: унутрашња сфера, спољашња сфера, централни метални јон, лиганд и координациони број.

Априлски дани о настави хемије одржани су 24. и 25. априла 2019. године на Хемијском факултету Универзитета у Београду у организацији Српског хемијског друштва и Хемијског факултета. И ове године је, као и претходне две, спајањем 30. стручног усавршавања наставника хемије с трећом конференцијом методике наставе хемије, омогућена размена резултата истраживања у области образовања и искустава из учионице између методичара наставе хемије и наставника хемије из основних и средњих школа широм Србије. Учесници су имали прилику да чују три пленарна предавања из различитих области хемије, чије садржаје могу прилагодити и применити у сопственој пракси. Осталих шест пленарних предавања односила су се на актуелна питања из области наставе хемије, која су разматрана из угла науке и праксе, што наставницима пружа прилику да у сопственој пракси доносе одлуке засноване на резултатима истраживања. Потпуни извештај о овој манифестацији, који је поднела проф. **Драгица ТРИВИЋ**, наћи ћете у рубрици *Вести из СХД*.

Ратко М. Јанков



ЧЛАНЦИ



Јелена ГИТАРИЋ и Биљана Ђ. ГЛИШИЋ, Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет, Институт за хемију, Крагујевац, Србија (e-mail: biljana.glisic@pmf.kg.ac.rs)

ХЕЛАТНА ТЕРАПИЈА – ПРИМЕНА МЕТАЛ-КОМПЛЕКСИРАЈУЋИХ ХЕЛАТНИХ АГЕНАСА У МЕДИЦИНИ

Услед поремећаја у метаболизму или прекомерног уношења јона метала у организам, може доћи до њиховог повећаног депоновања у појединим органима, као што су мозак, јетра и бубрези. У медицини се у третману поремећаја у метаболизму есенцијалних јона метала као и проблема изазваних уносом јона неесенцијалних (токсичних) метала примењује хелатна терапија. Ова терапија подразумева примену органских једињења која садрже више донорских атома (тзв. полидентатни лиганди или хелатни агенси). Ови хелатни агенси комплексирају наталожене јоне есенцијалних метала у ткивима или унете јоне неесенцијалних метала, стварајући на тај начин растворне комплексе, који се, затим, из организма излучују путем уринарног тракта или фецеса. У овом прегледном раду, дат је приказ хелатних агенаса, који се користе за комплексирање и њихово излучивање из организма, како у ткивима депонованих јона есенцијалних метала, гвожђа, бабра и цинка, тако и неесенцијалних метала, живе и олова.

УЛОГА ЈОНА МЕТАЛА У ЉУДСКОМ ОРГАНИЗМУ

Неорганска хемија није само хемија “неживих ствари”, већ представља важан део живота. Сматра се да су неорганска једињења, као што су сулфиди гвожђа, представљала изворе енергије за прве облике живота на Земљи [1]. Од 118 елемената Периодног система, 24 елемената су есенцијални за сисаре, док се неки могу сматрати потенцијално есенцијалним елементима (В и Cr) [1]. Шест неметала, водоник, угљеник, кисеоник, азот, сумпор и фосфор, улазе у састав органских једињења, угљених хидрата, масти, нуклеинских киселина, протеина и витамина и чине основу живота на Земљи. Ови неметали чине приближно 99% од укупног броја присутних елемената и спадају у групу макроелемената. Поред њих, хлор, натријум, калијум,

магнезијум и калцијум се убрајају у групу макроелемената. Остали присутни елементи (F, I, Se, Si, Sn, Fe, Zn, Cu, Mn, Mo, Co, V и Ni), с обзиром на своју заступљеност, називају се микроелементи. Као што се може приметити, осим F, I и Se који су неметали и Si који је металоид, у групу микроелемената се убрајају метали, који се још називају “метали живота” или биометали.

Познато је да се многи процеси у живим системима, као што су метаболизам, дисање, фотосинтеза, раст и размножавање, контракције мишића, пренос нервних импулса и фиксација азота, не могу одвијати без јона метала [2]. Јони алкалних метала, Na^+ и K^+ , имају важну улогу у процесу преноса нервних импулса, док Ca^{2+} јон, поред тога што изграђује кости и зубе, убрзава ритам и појачава јачину срчаних контракција. Mg^{2+} јон активно утиче на метаболизам калијума и калцијума, док код биљака учествује у процесу фотосинтезе, улазећи у састав биљног пигмента хлорофила. Гвожђе(II) јон улази у састав металопотеина дезоксихемоглобина, који везује кисеоник у процесу дисања. На тај начин, настаје оксихемоглобин, који садржи Fe^{3+} јон и који врши транспорт кисеоника од плућа до периферних ткива. Поред тога, $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ јон улази у састав металоензима који учествују у процесима преноса електрона у организму. Цинк(II) јон је неопходан за раст и развој организма, као и за нормално функционисање имуног система. Поред тога, овај јон метала улази у структуру великог броја металоензима, као што су карбоксипептидаза, угљена анхидраза, супероксид-дисмутаза и алкохол-дехидрогеназа. Бакар(II) јон има важну улогу у процесу везивања и транспорта кисеоника и гвожђа, у процесима преноса електрона и улази у састав преко 12 ензима, који имају широк спектар деловања. Један од најважнијих металоензима који у структури садржи бакар(II) јон је супероксид-дисмутаза, која има улогу у диспропорционисању токсичног супероксидног јона, који настаје

као производ редокс реакција у организму. Манган(II) има значајну улогу у неколико метаболичких процеса (раст костију, регулисање глукозе у крви, репродукција), док је молибден(IV) значајан за процес фиксације азота, који се одвија у многим махунастим биљкама. Биолошка активност кобалт(III) јона се везује за витамин B₁₂, који је од значаја за синтезу хемоглобина и примену у лечењу анемије. Иако се сматра канцерогеним у већим количинама, никл(II) јон улази у састав уреазе, ензима који учествује у елиминацији вишка амонијака из организма [2].

Област неорганске хемије која се бави изучавањем улоге есенцијалних макро- и микроелемената је позната под називом бионеорганска хемија. Ова мултидисциплинарна област повезује неорганску хемију, биологију, микробиологију, биохемију, физиологију, фармакологију и токсикологију и данас се веома брзо развија. Као посебна област у оквиру бионеорганске хемије издвојила се медицинска неорганска хемија. Веома важан аспект изучавања у оквиру медицинске неорганске хемије је примена елемената и њихових комплексних једињења у медицини за лечење различитих обољења, као што су комплекси платине(II) за лечење туморских обољења, комплекси злата(I) за лечење реуматоидног артритиса, комплекси сребра(I) као антимикуробни агенси, комплекси бизмута(III) за лечење чира желуца, комплекси ренијума и технецијума као радиофармацеутици, комплекси гадолинијума(III) као контрастни агенси и други [1]. Поред тога, важна област изучавања у оквиру медицинске хемије је примена органских једињења у медицини код лечења проблема изазваних поремећајем у метаболизму јона метала у људском организму или проблема изазваних уносом у организам јона неесенцијалних (токсичних) метала, тзв. *хелатина терапија*.

ХЕЛАТНА ТЕРАПИЈА

Иако су јони метала неопходни за нормално функционисање организма, поремећаји у њиховом метаболизму или прекомерно уношење у организам, може довести до појаве различитих болести [3]. Поред тога, озбиљни здравствени проблеми могу настати услед уношења јона неесенцијалних метала у организам путем хране, воде или ваздуха. Акумулација токсичних метала у организму узрокује оштећење ћелија, поремећаје функције ензима или генетског материјала (ДНК), а може довести и до смрти. Токсично дејство метала на људски организам се испољава формирањем слободних радикала и реактивних кисеоничних врста (ROS, "reactive oxygen species"), што доводи до оксидативног стреса и липидне пероксидације ћелијске мембране [4].

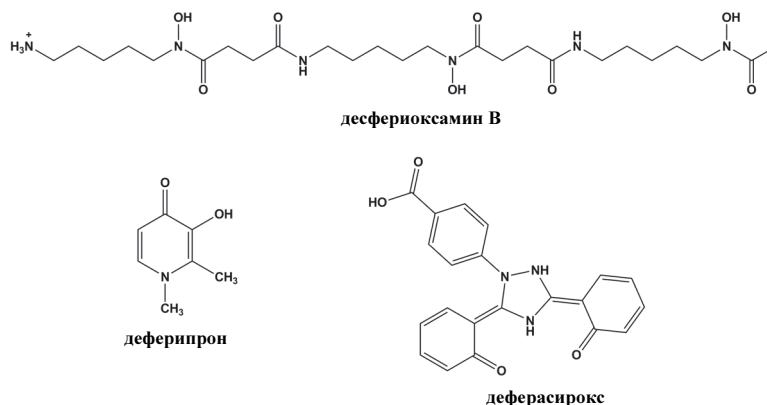
У циљу отклањања проблема изазваних поремећајем у метаболизму јона есенцијалних метала или проблема насталих уношењем јона неесенцијалних, по људски живот врло токсичних, метала у медицини се често примењује хелатна терапија [3]. Хелатна терапија подразумева примену различитих органских једињења (тзв. хелатни лиганди или хелатни агенси) за

уклањање јона есенцијалних метала наталожених у ткивима услед поремећаја у њиховом метаболизму или јона неесенцијалних метала из људског организма. Ова органска једињења садрже више донорских атома који граде везу са јонима метала (полидентатни лиганди) формирајући на тај начин комплексна једињења одређеног јона метала. Овако формирана комплексна једињења су растворна у води, што омогућава да се комплексирани јон метала излучи из организма путем уринарног тракта или фецеса. Карактеристике "идеалног" хелатног агенса су његов изражен афинитет према јону метала, незнатна токсичност, добра растворљивост у води, брза елиминација јона метала и иста дистрибуција као и за јон метала [5]. Поред тога, неопходно је да хелатни агенс формира са јоном метала нетоксичне комплексе, који су стабилнији у односу на комплексе са хелатним агенсима (протеини, пептиди и др) присутним у организму [5,6].

Хелатна терапија се заснива на интравенозном, интрамускуларном или оралном уношењу хелатног агенса у организам, уз надзор лекара. Предност примене хелатних агенаса у медицини јесте у чињеници да су они ефикасни у лечењу акутног тровања, да уклањају наталожене јоне метала у неким ткивима дајући нетоксичне комплексе и да постоји могућност примене оралне терапије. С друге стране, могући су и нежељени ефекти хелатне терапије, главобоља, мучнина и повишени крвни притисак, а услед редистрибуције токсичног метала и смањења количине есенцијалних метала [7]. Поред тога, неки хелатни агенси не могу уклонити јоне метала који се налазе унутар ћелије, док неки агенси могу да делују хепатотоксично и нефротоксично, или као про-оксиданти (ДТРА, диетилтриаминпентасирћетна киселина). Упркос томе, хелатна терапија се веома дуго користи у медицини у лечењу поремећаја у метаболизму јона метала или за уклањање јона токсичних метала из организма, али и као комплементарна метода за лечење других болести (туморска обољења).

Хелатина терапија за лечење поремећаја метаболизма гвожђа

Гвожђе припада групи есенцијалних микроелемената и има веома важну улогу у транспорту кисеоника од плућа до периферних ткива. Поред тога, овај метал у облику два оксидациона стања (+2 и +3) учествује у редокс процесима у организму и може допринети формирању реактивних кисеоничних врста, попут хидроксил радикала (OH[•]), који узрокују оксидативно оштећење важних биолошких макромолекула [8]. Поремећаји метаболизма гвожђа се могу поделити на поремећаје настале услед повећаног садржаја гвожђа у организму и на поремећаје услед његовог недостатка. Дефицит гвожђа може изазвати анемију, замор, убрзани рад срца, задиханост, смањену концентрацију, вртоглавицу, поремећен сан, тешке менструалне болове и крварење, испуцале усне, запаљење ока и губитак косе [2]. С друге стране, када количина апсорбованог гвожђа постане већа од количине овог метала која се



Слика 1. Структурне формуле хелатних агенаса који се користе у хелатној терапији за лечење поремећаја метаболизма гвожђа [3]

излучује из организма (не постоји механизам за излучивање гвожђа, већ се гвожђе елиминира кроз губитак крви), долази до неизбежног нагомилавања гвожђа у организму. Прекомерне количине гвожђа у организму могу узроковати оштећење цревног тракта, повраћање, дијареју, болове у зглобовима, губитак телесне масе, замор, осећај жеђи и глади, канцер, срчане поремећаје, артритис, остеопорозу, дијабетес, разне психичке поремећаје, цирозу јетре, прекомерну пигментацију коже и општу слабост организма [2]. Да би се спречио оксидативни стрес и евентуално оштећење органа, неопходно је уклонити вишак гвожђа применом хелатних агенаса. Неопходно је да се хелатни агенси, који се у ову сврху користе, довољно јако вежу за гвожђе које није везано за трансферин^{А)} и које је доступно за Фентонову реакцију, која води стварању OH^\cdot радикала.^{В)} Поред тога, ови агенси треба да онемогуће учешће јона гвожђа у редокс реакцијама [9]. Три најчешће коришћена хелатна агенса за елиминацију вишка Fe^{3+} јона из људског организма су десфериоксамин В, деферипрон и деферасирукс (Слика 1) [3].

Десфериоксамин В (Desferal[®]) је сидерофора^{С)} и представља један од многих хелатних лиганата који производе микроорганизми [3]. Садржи различите функционалне групе које се могу координовати за јоне метала. Десфериоксамин В се координује за Fe^{3+} јон преко три хидроксаматне групе у 1 : 1 молском односу, при чему настаје позитивно наелектрисани октаедарски комплекс (због присуства NH_3^+ групе). Дозира се интравенозно, а настали гвожђе(III) комплекс се елиминира из организма путем урина или фецеса. Могућа нежељена дејства приликом примене овог хелатног агенса су дијареја, повраћање, грозница, губитак слуха и поремећаји вида [10].

Деферипрон (Ferriprox[®]) је бидентатни хидрокси-пиридонатни лиганд, који се везује за Fe^{3+} јон у мол-

ском односу метал : лиганд = 1 : 3, градећи неутралан комплекс [11,12]. У организм се уноси орално, три пута дневно, док се настали комплекс елиминира преко уринарног тракта. Деферипрон је мање токсичан од десфериоксамина В [5], при чему је најозбиљнији токсичан ефекат деферипрона појава тешког облика леукопеније, агранулоцитозе [13].

Деферасирукс (Exjade[®]) припада новој класи тридентатних хелатних агенаса [3]. Садржи *N*-супституисани *bis*(хидроксифенил)триазол, који се везује за Fe^{3+} јон у молском односу метал : лиганд = 1 : 2 [12,14]. Као и деферипрон, овај хелатни агенс се у организм уноси орално, једном дневно, при чему се настали гвожђе(III) комплекс елиминира фецесом. Дуготрајна примена деферасирукса може узроковати поремећаје у раду бубрега и јетре, као и оштећење коштане сржи [15].

Хелатна терапија за лечење поремећаја метаболизма бакра

Бакар је есенцијални метал који је неопходан за ћелијско дисање, оксидацију Fe^{2+} у Fe^{3+} јон, биосинтезу неуротрансмитера, развој централног нервног система и формирање везивног ткива [16]. При физиолошким условима, бакар постоји у два оксидациона стања, +1 и +2, при чему улази у састав многих ензима. Бакар је, у облику јона, координативно везан за протеине, док слободни јони бакра, слично јонима гвожђа, катализују формирање слободних радикала [17].

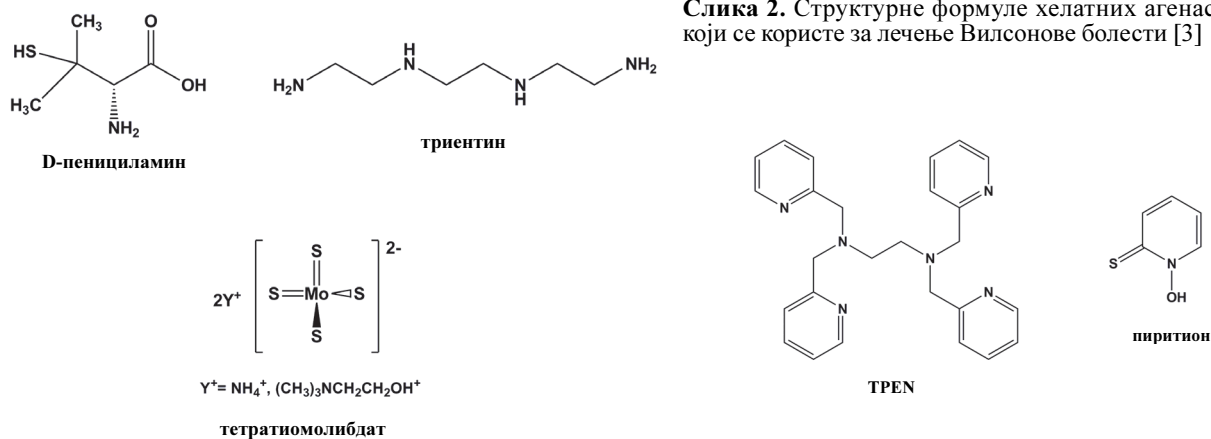
Услед поремећаја метаболизма бакра у организму, јавља се Вилсонова болест^{Д)} (*morbus Wilson*), аутозомно рецесивна болест, за коју је карактеристично повећано депоновање бакра у појединим ткивима [3]. Болест се јавља као последица недостатка церулоплазмина^{Е)}, услед чега није могуће одржавање нормалног метаболизма бакра, који се због недостатка носача везује слабом везом за серумске протеине и истовре-

А) Трансферин је транспортни протеин гвожђа у плазми.

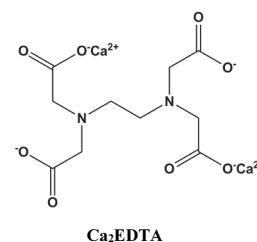
В) $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{OH}^\cdot$

С) Сидерофора је гвожђе-комплексирајући хелатни агенс који производе микроорганизми (бактерије и гљивице).

Д) Болест је добила назив по британском неурологу Вилсону (*Samuel Alexander Kinnier Wilson*, 1878 – 1937) који је 1912. године први описао ову болест.



Слика 3. Структурне формуле хелатних агенаса који се користе у хелатној терапији за лечење поремећаја метаболизма цинка [3]



мено таложи у органима [18]. Бакар се може акумулирати у јетри, услед чега долази до оксидативног стреса и цирозе јетре. Последице акумулације бакра у мозгу могу бити неуролошка обољења или психички поремећаји. Поред тога, пацијенти који болују од Вилсонове болести, ређе, могу имати бубрежне, кардиолошке, ендокринолошке и дерматолошке поремећаје [19]. Симптоми Вилсонове болести су дизартија, тремор, скандирани говор, укоченост удова и мускулатуре лица, поремећај хода, појачано лучење пљувачке и отежано гутање. Поред тога, присутан је Кајзер-Флајше-ров (*Kauser-Fleischer*) прстен, као последица таложења бакра у виду зелено-сивог до зелено-жутог прстена у очима [20].

Вилсонова болест се јавља код једне од тридесет хиљада особа [3]. Некада је ова болест била неизлечива и неизбежно је водила смрти, док се у данашње време, ако се детектује у довољно раној фази, ова болест лечи хелатном терапијом и третманом помоћу соли цинка [21,22]. Важно је напоменути да било да се користе соли цинка или хелатни агенси у лечењу Вилсонове болести, лечење је доживотно, а у случају да терапија не делује, неопходна је трансплантација јетре [3].

Три најчешће коришћена хелатна агенса у лечењу Вилсонове болести су D-пенициламин, триентин и тетратиомолибдат [3]. Структурне формуле ових хелатних агенаса су приказане на слици 2.

Пенициламин је први орално коришћен хелатни агенс за лечење Вилсонове болести. Претпоставља се да се овај хелатни агенс бидентатно координује и да формира веома стабилан Cu(I,II) комплекс сложене структуре [21,23,24]. Иако веома ефикасан, неки пацијенти показују хиперсензитивност према пенициламину, који је метаболит антибиотика пеницилина. У тим случајевима, за лечење Вилсонове болести се ко-

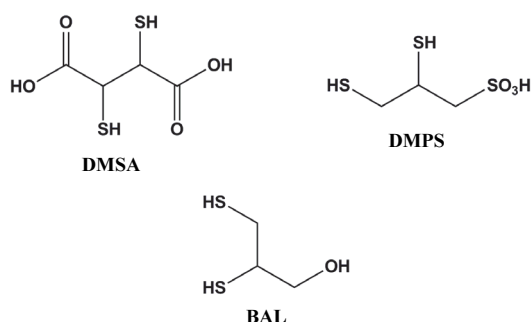
ристу триентин (триетилтетраамин). Триентин је тетрадентатни лиганд који се координује за Cu²⁺ јон у 1 : 1 молском односу преко четири аминска атома азота. Нуспојаве приликом примене овог хелатног агенса су могуће, али веома ретке [25]. Што се тиче тетратиомолибдата, претпоставља се да овај хелатни агенс формира кластер са бакром, у коме су три Cu²⁺ јона везана за лиганд у коме молибден(IV) има тетраедарску геометрију, при чему је наелектрисање комплекса -2 [26]. Тетратиомолибдат се веома успешно примењује код пацијената са неуролошким поремећајима, које су последица Вилсонове болести [21].

Од недавно се и соли цинка примењују за лечење болести које су последица акумулације бакра у различитим органима [3]. Цинк(II) јон стимулише производњу протеина металотионеина, који има веома изражен афинитет према Cu²⁺ јону. Захваљујући тој чињеници, вишак Cu²⁺ јона се везује за овај протеин, и на тај начин елиминише из организма [27].

Хелатна терапија за лечење поремећаја метаболизма цинка

Иако је цинк(II) јон есенцијалан за многе физиолошке процесе, његов вишак може изазвати токсичне ефекте [28]. Ако се дозира орално, цинк(II) јон се сматра нетоксичним, али ако се дозирају прекомерне дозе, може се јавити мучнина, повраћање, бол у трбуху и умор [28]. Поред тога, удисање цинк-оксида у индустријским процесима производње челика и месинга, може изазвати грозницу, главобољу, мијалгију, умор, потешкоће у дисању и друге поремећаје у раду плућа [27,28]. У циљу уклањања вишка цинк(II) јона из организма, примењује се хелатна терапија. У ту сврху се

E) Церулоплазмин је протеин бакра који има улогу у транспорту гвожђа.



Слика 4. Структурне формуле хелатних агенаса који се користе за уклањање живе из организма [36]

користе хелатни агенси чије су структурне формуле приказане на слици 3.

Калцијумова со етилендиаминтетрасирћетне киселине (Ca_2EDTA) је била најважнији и најчешће коришћени хелатни агенс за уклањање вишка Zn^{2+} јона [3]. Међутим, утврђено је да овај хелатни агенс не може проћи кроз крвно-мождану баријеру, због чега су у клиничку праксу уведени ТРЕН (N,N,N',N' -tetakis(2-пиридилметил)етилендиамин (ТРЕН) и 1-хидроксипиридин-2-тион (пиритион) [29]. ТРЕН показује изражен афинитет према јонима прелазних метала, док има мали афинитет према Ca^{2+} јону, штитећи ткиво срца од исхемијских оштећења [30]. Овај хелатни агенс се хексадентатно координује за Zn^{2+} јон, при чему настаје октаедарски комплекс [31]. Пиритион има слабији афинитет према Zn^{2+} јону у односу на ТРЕН лиганд, а координује се бидентатно за овај јон метала у 1 : 2 молском односу преко атома кисеоника и атома сумпора [32].

Хелатна терапија за уклањање живе из организма

Жива не припада групи есенцијалних метала. Међутим, органометална једињења живе се примењују у медицини као антимикуробни агенси [1]. Тиомерсал (натријум-етилмеркуритиосалицилат) је присутан у вакцинама, које се примењују против свињског грипа. Поред тога, неорганско једињење живе, жива(I)-хлорид (каломел, Hg_2Cl_2), вековима се користио као лаксатив, диуретик, антисептик, маст за кожу и за третман витилига (губљење пигмента на одређеним деловима коже), док се жива(II)-сулфид примењивао као седатив и хипнотик [1]. Такође, елементарна жива се примењивала у амалгамима за пломбирање зуба, док је веома токсична у облику паре. Један од најтоксичних облика живе је органометално једињење, метил-жива ($\text{CH}_3\text{-Hg}^+\text{X}^-$), које има изражен потенцијал за биоакумулацију [33]. У људском телу, $\text{CH}_3\text{-Hg}^+$ јон је обично везан за атом сумпора тиолних лиганата, при чему пролази кроз крвно-мождану баријеру координован преко аминокиселине L-цистеин [1]. Из ћелија сисара, уклања се у облику комплекса са редукованим глутатионом, али се поново *in vivo* преводи у комплекс са L-цистеином. Ако се метил-жива преведе у неорганско једињење живе (које је обично нерастворно у биолошким течностима), долази

до акумулације у централном нервном систему или излучивања преко фецеса.

Минамата болест (Minamata) представља озбиљан неуролошки поремећај који је изазван тешким тровањем живом [34]. Ова болест је први пут регистрована у јапанском граду Минамата, а узрокована је испуштањем метил-живе у индустријске отпадне воде од стране хемијске фабрике Chisso, у периоду од 1932. до 1968. године. Симптоми ове болести укључују атаксију, утрнулост руку и стопала, општу слабост мишића, сужење видног поља, оштећење слуха, отежан говор, малформације на фетусу, парализу, кому и смрт. Марта 2001. године, званично је регистровано 2265 особа оболелих од ове болести, од чега је 1784 људи преминуло, и преко 10000 особа које су примиле финансијску компензацију од Chisso фабрике [35].

За уклањање живе из организма, примењују се комплексирајући агенси који садрже тиолне групе, имајући у виду афинитет ових лиганата према јонима живе. Структурне формуле хелатних агенаса који се примењују за лечење тровања живом су приказане на слици 4 [36].

Раније се тровање живом лечило применом D-пенициламина (Слика 2) и 2,3-димеркаптопропанола (BAL, *British Anti Lewisite*) [36]. Међутим, утврђено је да BAL повећава таложење неорганских и органских облика живе у мозгу [36]. Имајући у виду ту чињеницу, у хелатну терапију за лечење тровања живом су уведени нови хелатни агенси, мезо-2,3-димеркаптосукцинска киселина (Succimer или DMSA) и D,L-2,3-димеркапто-1-пропансулфонска киселина (Dimaval или DMPS) (Слика 4) [36]. Испитивања су показала да DMSA и DMPS агенси значајно смањују количину живе у мозгу [37]. DMPS је веома ефикасан у лечењу акутног и хроничног тровања неорганским једињењима живе, укључујући и паре елементарне живе [38], док је DMSA ефикаснији за уклањање органометалних једињења живе [39]. Ова два хелатна агенса се не препоручују за лечење пацијената који болују од неуролошких поремећаја [39].

Хелатна терапија за уклањање олова из организма

Тровање оловом је познато још од античких времена, иако се ситуација значајно погоршала од XVIII века током индустријске револуције [36]. Олово нема

значајну биолошку функцију у организму, али је изузетно токсичан елемент који може да изазове веома озбиљне поремећаје у раду нервног и кардиоваскуларног система, јетре и бубрега [40]. Важно је напоменути да су деца посебно изложена великом ризику, јер њихов систем органа за варење апсорбује Pb^{2+} јон у већем степену и имају нервни систем који је још увек у развоју [41]. Механизам токсичног деловања Pb^{2+} јона се односи на формирање реактивних кисеоничних врста, које узрокују оштећење важних биомолекула, ДНК и ензима [40].

За уклањање олова из организма користе се раније поменути хелатни агенси, који се примењују за уклањање бакра, цинка и живе (Слика 2-4) [36,40]. $CaNa_2EDTA$ је један од хелатних агенаса који координује Pb^{2+} јон, али не показује селективност, тако да може значајно смањити количине јона есенцијалних метала (Zn^{2+} , $Fe^{2+/3+}$, Mn^{2+}) [42]. Поред тога, $CaNa_2EDTA$ може узроковати реналну токсичност, посебно код пацијената који имају бубрежне поремећаје [43]. $DMSA$ хелатни агенс је знатно ефикаснији од D -пенициламина у смањивању количине Pb^{2+} јона у меким ткивима и у повећању његовог излучивања преко уринарног тракта [36]. С друге стране, овај агенс не може координовати Pb^{2+} јон који је наталожен у костима. Иако терапија помоћу $DMSA$ може узроковати губитак апетита, повраћање и дијареју [44], сматра се да је најефикаснија за уклањање олова из организма.

УМЕСТО ЗАКЉУЧКА

Поремећаји метаболизма есенцијалних јона метала у организму и/или прекомерно уношење јона, како есенцијалних тако и неесенцијалних, метала могу узроковати различите здравствене проблеме: од лако излечивих до смртоносних. Терапија здравствених проблема ове врсте се углавном заснива на примени хелатних агенаса који са јонима метала граде растворне комплексе и који се, затим, излучују из организма путем уринарног тракта или фецеса. Иако хелатна терапија има одређене недостатке, уколико се хелатни агенси адекватно примењују и уз надзор лекара, она може бити врло ефикасна у лечењу. Упркос тој чињеници, постоји потреба за даљим истраживањима у овој области и за проналажењем нових хелатних агенаса, чији би ефекат био делотворнији.

Abstract

CHELATION THERAPY – THE USE OF METAL CHELATING AGENTS IN MEDICINE

Jelena GITARIĆ and Biljana Đ. GLIŠIĆ

University of Kragujevac, Faculty of Science, Department of Chemistry, Serbia

Due to the metabolism disorders or excessive uptake of metal ions in the organism, their accumulation in the certain organs, such as brain, liver and kidneys, may occur. Chelation therapy is applied in order to eliminate the essential metal ions deposited in the tissues and non-essential (toxic) metal ions from the human organism. This therapy involves the treatment with compounds containing

a large number of donor atoms (polydentate ligands or chelating agents). These chelating agents form complexes with the essential metal ions deposited in the tissues and with the non-essential metal ions. These complexes are soluble in water and can be excreted from the body via the urinary tract or faeces. In this review article, the overview of chelating agents, which are used to eliminate the essential metal ions deposited in the tissues (iron, copper and zinc) as well as non-essential metal ions (mercury and lead) is presented.

ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- П. Ђурђевић, М. Ђуран, Општа и неорганска хемија са применама у биологији и медицини, Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет, Крагујевац, 2002.
- Y. Mawani, C. Orvig, Essential Metal Related Metabolic Disorders, in Bioinorganic Medicinal Chemistry, ed. E. Alessio, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2011, pp. 307-350.
- J.F. David, J. American Med. Asso., **260** (2001) 1523.
- J. Aaseth, M.A. Skaug, Y. Cao, O. Andersen, J. Trace Elem. Med. Bio., **31** (2015) 260.
- V.M. Nurchi, M.C. Alonso, L. Toso, J.I. Lachowicz, G. Crisponi, Mini Rev. Med. Chem., **13** (2013) 1541.
- F.A. Soares, M. Farina, F.W. Santos, D. Souza, J.B. Rocha, C.W. Nogueira, Neurochem. Res., **28** (2003) 1859.
- E.S. Edison, A. Bajel, M. Chandy, Eur. J. Haematol., **81** (2008) 411.
- R.C. Hider, T. Zhou, Ann. N.Y. Acad. Sci., **1054** (2005) 141.
- S. Simon, P.A. Athanasiov, R. Jain, G. Raymond, J.S. Gilhotra, Indian J. Ophthalmol., **60** (2012) 315.
- I. Turcot, A. Stintzi, J. Xu, K.N. Raymond, J. Biol. Inorg. Chem., **5** (2000) 634.
- E.J. Neufeld, Blood **107** (2006) 3436.
- A. Piga, C. Gaglioti, E. Fogliacco, F. Tricta, Haematologica, **88** (2003) 489.
- B.B. Hasinoff, D. Patel, X. Wu, Free Radic. Biol. Med., **35** (2003) 1469.
- G.J. Kontoghiorghes, A. Kolnagou, C.T. Peng, S.V. Shah, A. Aessopos, Expert Opin. Drug Saf., **9** (2010) 201.
- E. Madsen, J.D. Gitlin, Annu. Rev. Neurosci., **30** (2007) 317.
- P. de Be, P. Muller, C. Wijmenga, L.W.J. Klomp, J. Med. Genet., **44** (2009) 673.
- K.H. Weiss, J.C. Lozoya, S. Tuma, D. Gotthardt, J. Reichert, R. Ehehalt, Am. J. Pathol., **173** (2008) 1783.
- T. Saito, Eur. J. Pediatr., **146** (1987) 261.
- M. Zudenigo, M. Relja, Neurologija, **38** (1990) 115.
- M.L. Schilsky, Curr. Gastroenterol. Rep., **3** (2001) 54.
- T.U. Hoogenraad, Brain Dev., **28** (2006) 141.
- H.M. Hosny, Y.E. Sherif, Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem., **184** (2009) 2786.
- Y. Sugiura, H. Tanaka, Mol. Pharmacol., **8** (1972) 249.
- R.M. Taylor, Y. Chen, A. Dhawan, Eur. J. Pediatr., **168** (2009) 1061.
- G.N. George, I.J. Pickering, H.H. Harris, J. Gailer, D. Klein, J. Lichtmanegger, K.-H. Summer, J. Am. Chem. Soc., **125** (2003) 1704.
- D.G. Barceloux, Clin. Toxicol., **37** (1999) 279.
- G.J. Fosmire, Am. J. Clin. Nutr., **51** (1990) 225.
- L. Cai, X.-K. Li, Y. Song, M.G. Cherian, Curr. Med. Chem., **12** (2005) 2753.

30. Y.A. Shmest, R. Kamburg, G. Ophir, A. Kozak, V. Shneyvays, Y.J. Appelbaum, A. Shainberg, J. Pharmacol. Exp. Ther., **313** (2005) 1046.
31. B.L. Barnett, H.C. Kretschmar, F.A. Hartman, Inorg. Chem. **16** (1977) 1834.
32. C.A. Blindauer, M.T. Razi, S. Parsons, P.J. Sadler, Polyhedron **25** (2006) 513.
33. J. Burger, M. Gochfeld, Environ. Res., **96** (2004) 239.
34. M. Harada, Crit. Rev. Toxicol., **25** (1995) 1.
35. <https://www.minamatadiseasemuseum.net/10-things-to-know>
36. Y. Cao, M.A. Skaug, O. Andersen, J. Aaseth, J. Trace Elem. Med. Bio., **31** (2015) 188.
37. J. Aaseth, D. Jacobsen, O. Andersen, E. Wickstrom, Analyst, **120** (1995) 853.
38. S. Bose-O'Reilly, G. Drasch, C. Beinhoff, S. Maydl, M.R. Vosko, G. Roider, D. Dzaja, Sci. Total Environ., **307** (2003) 71.
39. M. Boscolo, S. Antonucci, A.R. Volpe, M. Carmignani, M. Di Gioacchino, J. Biol. Regul. Homeost. Agents, **23** (2009) 217.
40. Q. Zhai, A. Narbad, W. Chen, Nutrients, **7** (2015) 552.
41. T.I. Lidsky, J.S. Schneider, Brain, **126** (2003) 5.
42. H.V. Aposhian, R.M. Maiorino, D. Gonzalez-Ramirez, M. Zuniga-Charles, Z. Xu, K.M. Hurlbut, P. Junco-Munoz, R.C. Dart, M.M. Aposhian, Toxicology, **97** (1995) 23.
43. S. Porru, L. Alessio, Occup. Med., **46** (1996) 41.
44. E.L. Liebelt, M.W. Shannon, Pediatr. Ann., **23** (1994) 616.



Драгана РОБАЈАЦ, Институт за примену нуклеарне енергије (ИНЕП), draganar@inep.co.rs

ПОРЕКЛО ПРОТЕИНСКЕ РАЗНОВРСНОСТИ - ЗНАЧАЈ ПРОТЕИНСКИХ МОДИФИКАЦИЈА

Теоријски гледано, број протеина у организму требало би да буде једнак броју функција коју протеини остварују. Како је за ћелију енергетски неповољно да синтетиче тако велики број протеина, развили су се бројни механизми којима се протеини могу модификовати. Тако измењени протеини могу имати измењене особине, а самим тим и функције. Модификације протеина су бројне, па су у овом раду описане две најзаступљеније - гликозиловање и фосфорилловање.

ПОРЕКЛО ПРОТЕИНСКЕ РАЗНОВРСНОСТИ

Људи. Високи, ниски, мршави, светле пути, тамне пути, или пак жути, буцмасти, плави, смеђи, риђи, црни... на крају, ипак, људи. Сличан модел прате и протеини, али да бисмо их разликовали они су модификовани, па сходно томе: фосфорилловани, метиловани, гликозиловани, хидроксилловани, ацетиловани, сумиловани, палмитоиловани итд. Као што један човек може бити висок, округласт и риђ, тако и протеини могу имати више различитих модификација које могу значајно утицати на његову активност, стабилност, локализацију и функцију.

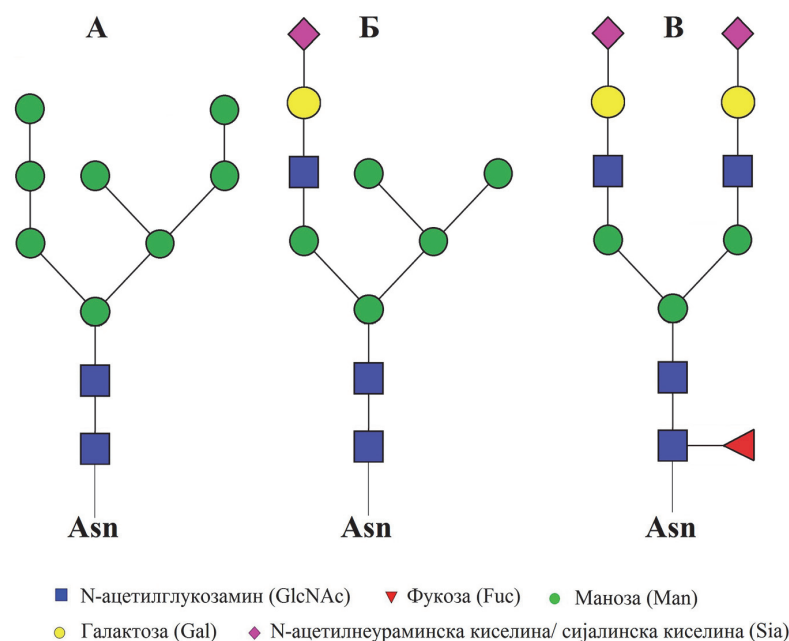
Суштина протеинских модификација није само у циљу разликовања протеина или у „ћелијској докониности“ већ, напротив, у економичности. Наиме, логички гледано, за сваку протеинску функцију био би потребан један протеин. Како су функције бројне, то би значило и да у организму мора постојати неколико стотина хиљада различитих протеина. За синтезу тако великог броја протеина била би неопходна и велика количина енергије, што би за ћелију било крајње енергетски неповољно. Управо из тог разлога, ћелије су се досетиле да рециклирају протеине, али и да их модификују. Захваљујући томе, од око 20-25 хиљада ге-

на присутних у људском геному може се синтетисати неколико стотина хиљада, или чак милион протеина.

КРАТАК ПРЕГЛЕД ГЛИКОЗИЛОВАЊА ПРОТЕИНА

Као што је већ поменуто, протеини могу бити подвргнути различитим модификацијама које су, исто тако, различито заступљене. Једна од најзаступљенијих протеинских модификација је гликозиловање. Ова промена може допринети величини насталог гликопротеина (гликан и протеин заједно чине гликопротеин), јер гликанска компонента може чинити и половину укупне масе гликопротеина, и може значајно утицати на различите особине и функције насталог гликопротеина. Да не би било забуне, постоје и биомолекули чији већи део чине гликани, док је протеински део заступљен у много мањој мери. Такви биомолекули се зову протеоглици, а како они представљају потпуно другу класу једињења они неће бити тема овог рада.

Типови гликозиловања се разликују према врсти атома аминокиселинског остатка протеина који гради ковалентну везу са угљениковим атомом угљенохидратне компоненте. Тако постоје: ГПИ модификација (модификација протеина гликозил-фосфатидил-инозитолом), глипијација (везивање манозе (Man) за фосфоетаноламин везан за терминалну карбоксилну групу протеина), фосфогликозиловање (везивање угљенохидратне компоненте за протеин фосфодиестарском везом), С-гликозиловање (везивање Man за триптофан (Trp)), О-гликозиловање (аномерни С атом N-ацетилгалактозамина (GalNAc) гради гликозидну везу са хидроксилном групом серина (Ser) или треонина (Thr)) и N-гликозиловање.



Слика 1. Типови N-гликана. А-високоманозни; Б-хибридни; В-комплексни.

N- И О-ГЛИКОЗИЛОВАЊЕ

N-гликозиловање је модификација протеина у којој се гликозидна веза формира између аномерног C атома N-ацетилглюкозамина (GlcNAc) и аминокиселине аспарагина (Asn). Да би неко место протеина било N-гликозиловано, Asn мора бити у секвенци Asn-X-Ser/Thr, где је X било која аминокиселина осим пролина (Pro). Уколико се у протеину цистеин (Cys) налази у редукованој форми, онда секвенца Asn-X-Cys такође може послужити као место N-гликозиловања [1]. Како су N-гликозиловани протеини компоненте плазмине мембране или протеини који се излучују из ћелије, сматра се да је чак 50% свих протеина N-гликозиловано [2]. Процес гликозиловања зависи од доступности угљених хидрата, али и бројних гликозил-трансфераза, гликозидаза, и других протеина. Пошто не постоји темплат гликозиловања, онда је и број могућих комбинација за настајање различитих гликоформи огроман.

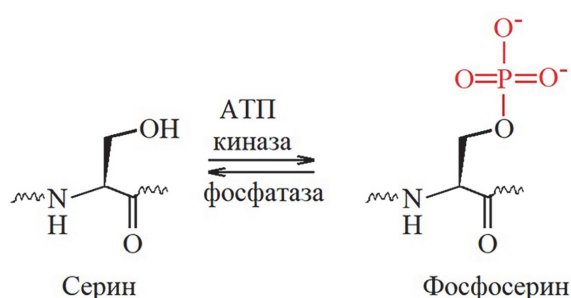
Постоји још подела које треба поменути. Тако постоје три типа N-гликана, а то су високоманозни, комплексни и хибридни. Заједничко за сва три типа је што садрже триманозно језгро повезано са два молекула GlcNAc, који је на крају везан за поменуту секвенцу протеина (слика 1).

Гликани могу имати две гране (као што је приказано на слици под В), па се тада зову биантенарни, али могу имати и три, четири, пет грана па бити три-, тетра- и пентаантенарни. Уз то, комплексни N-гликани могу имати и фукозу (Fuc) везану за триманозно језгро, или пак GlcNAc везан за централно постављену Man (због чега се назива уметнути GlcNAc). Број комбинација је скоро бексонанчан.

O-гликани се од N-гликана разликују како у комплексности, тако и у синтези и функцији. Занимљиво је да је O-гликозиловање мање испитивано од N-гликозиловања. Један од разлога је, свакако, чињеница да за O-гликозиловање не постоји концензусна секвенца. Дакле, иако се зна да овај тип гликозиловања почиње везивањем GalNAc за хидроксилену групу аминокиселина Ser или Thr (може и тирозина (Tyr) и хидроксилизина), ипак се не зна какве су остале аминокиселине које се налазе у њиховом окружењу и колико су од утицаја на O-гликозиловање потенцијалног места гликозиловања.

ФОСФОРИЛОВАЊЕ ПРОТЕИНА

Фосфориловање протеина настаје услед трансфера фосфатне групе са молекула аденозин-трифосфата (а у неким случајевима и гуанин-трифосфата) на хидроксилену групу аминокиселина Ser, Thr или Tyr. Постоје два механизма фосфориловања и они су означени као асоцијативни и дисоцијативни тип. Оба механизма се одвијају у три корака и у присуству Mg^{2+} , који додатно стабилизује наелектрисане групе трифосфата. Реакције фосфориловања катализују ензими киназе, док је уклањање фосфатних остатака под контролом ензима фосфатаза (слика 2). Ове две групе ензима модификују способност протеина да оствари своју функцију у ћелијском метаболизму и преносу сигнала. Фосфориловање је широко заступљена протеинска модификација, па су неки протеини активни тек након фосфориловања. Фосфориловани протеини имају значајну улогу у већини ћелијских процеса: у ћелијској деоби, расту, преносу сигнала, метаболизму угљених хидрата, па и расту вируса (инхибицијом киназа осетљивих на литијум, вирус губи способност репликације и преживљавања) [3].



Слика 2. Фосфориловање и дефосфориловање серина.

ЗНАЧАЈ МОДИФИКАЦИЈЕ ПРОТЕИНА

ПРИМЕР 1

Имуноглобулин Г (IgG) један је од најзаступљенијих протеина плазме, чија се концентрација креће између 7-18g/l. То је гликопротеин састављен од два тешка и два лака ланца. На сваком тешком ланцу, у константном (Fc) региону, постоји по један биантенарни N-гликан везан за Asn на позицији 297 (Asn297). Поменути N-гликан је стратешки постављен тако да игра важну улогу у везивању за Fc рецепторе. Састав N-гликана на позицији Asn297 утиче на кватернарну структуру Fc региона, јер он својим интеракцијама стабилизује Fc регион [4]. Гликозиловање Fc региона обезбеђује отворенију конформацију и на тај начин омогућава везивање за Fc γ рецептор [5,6]. Близина гликана самом рецептору обезбеђује интеракцију између гликана и протеина [6], а како хумани Fc γ RIIIa и Fc γ RIIIb експримирају конзервисани гликан на позицији Asn162, тако долази и до гликан-гликан интеракције [7,8]. Показано је да једна мала измена у саставу овог гликана (додатак Fuc која се везује за језгро N-гликана) може утицати на конформацију Fc региона, што за последицу има смањен афинитет за рецептор Fc γ RIIIa [9]. Чак 95% свих IgG носи фукозиловане N-гликане, што је неки вид заштите који спречава покретање потенцијално деструктивног механизма ћелијске цитотоксичности која зависи од антитела (енг. *antibody dependent cellular cytotoxicity*). Ове интеракције су изузетно значајне јер се Fc γ RIIIa рецептор налази на НК ћелијама тј. ћелијама природним убицама (енг. *natural killer cells*). Још једна занимљива карактеристика на нивоу гликанске структуре IgG, јесте и присуство тј. одсуство сијалинске киселине (Sia) везане α 2,6-гликозидном везом. У одсуству α 2,6-Sia, IgG је про-инфламаторни молекул, док присуство 2,6-Sia на крајевима ланца N-гликана преводи овај протеин у анти-инфламаторни [10]. Друга, наочиглед мала измена у саставу N-гликана, као што је некомплетно галактозиловање IgG, може довести до активације комплекса посредством протеина који везује Man, и на тај начин се овај протеин може укључити у део патолошког механизма [11].

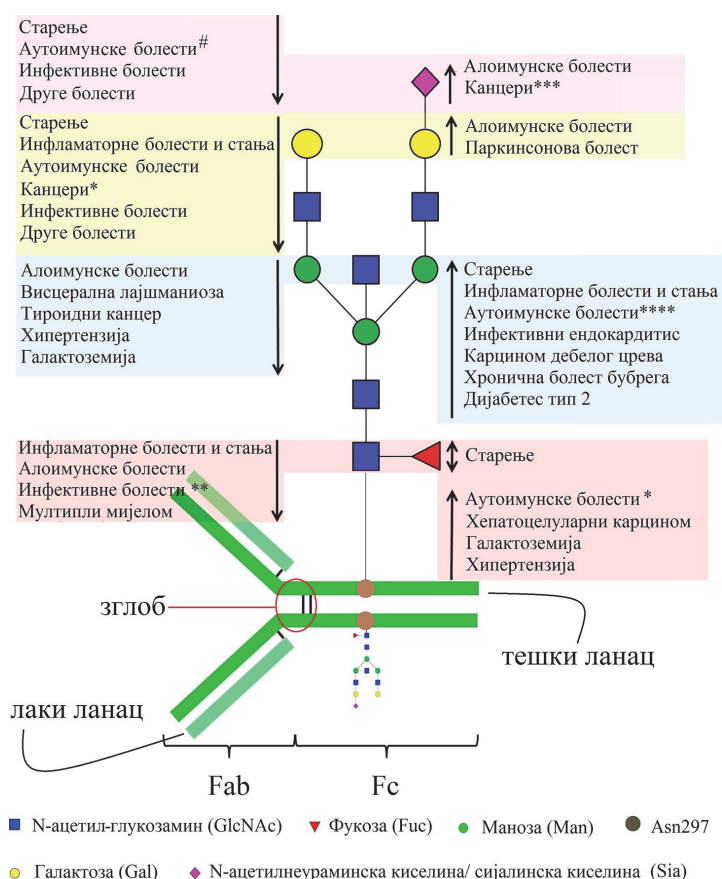
И следећи примери показују да је положај гликана важан за функцију IgG. У оквиру Fab региона, одго-

ворног за везивање IgG за антиген, такође се налази Asn који носи биантенарне N-гликане. До гликозиловања овог региона долази током имунског одговора на специфични антиген, као последица соматске хипермутације. Ови гликани могу значајно утицати на стабилност, полуживот и везујуће карактеристике антитела и рецептора на Б ћелијама. У поређењу са Fc регионом, гликани Fab региона имају висок садржај уметнутог GlcNAc, галактозе (Gal) и Sia, док је садржај Fuc везане за језгро мали. Поред тога, 4% поликлонских молекула IgG у Fab региону садржи и високоманозне гликане (могу бити доминантни на неким моноклонским антителима), док ових гликана нема у Fc региону. Висок степен сијалинизовања гликана Fab региона може потицати од селективног уклањања структура које нису сијалинизоване, захваљујући рецепторима за асијалогликопротеине који се налазе у јетри. На овај начин, захваљујући присуству Sia у Fab региону, продужава се полуживот имуноглобулина [12]. Гликани Fc региона постављени су са унутрашње стране C $_H$ 2 домена, док су гликани Fab региона знатно изложенији и, самим тим, доступнији различитим гликозилтрансферазама, што је показано неким тестовима са лектинима и степеном везивања антитела [13,14], док експерименти ензимске дигестије указују да су гликани Fc региона ипак приступачнији неким ензимима, за разлику од гликана Fab региона [15,16].

Степен гликозиловања IgG зависи од доступности угљених хидрата, ензима, и других протеина укључених у процес гликозиловања у Б ћелијама. Код неких физиолошких и патолошких стања примећена су антитела са одређеним гликоформама Fab и Fc региона (слика 3). Ове специфичности се могу десити захваљујући епигенетским утицајима на експресију гликозилтрансфераза, што је опет повезано са бројним факторима попут старости, трудноће, хормона, цитокина, бактеријске ДНК и метаболита хране [17].

Када су из особе са благим обликом хемиофилије А изолована LE2E9, антитела на фактор коагулације VIII (фVIII), показано је да она могу неутралисати чак 90% активности овог фактора и спречити његово везивање за фон Вилебрандов фактор (фВФ). Уклањање гликана Fab региона (ензимском дигестијом или мутагенезом) довело је до поновног формирања комплекса фVIII-фВФ и за 40% смањило ефикасност антитела која инхибирају фVIII, не утичући на афинитет LE2E9 за фVIII [19].

IgG се могу поделити у неколико подкласа означених бројевима 1, 2, 3 и 4, при чему је најзаступљенија подкласа 1 (IgG1), док је најмање заступљена подкласа 4 (IgG4) [20]. Сличност у аминокиселинској структури међу подкласама је велика (око 90%), али свака подкласа IgG има неке себи својствене карактеристике, као што су специфичност у: везивању антигена, формирању имунског комплекса, активацији комплекса, покретању ефекторских ћелија, полуживоту и транспорту кроз плаценту. Интересантно је да смањење концентрације одређене подкласе може би узроковано изложеношћу неким патогенима. Често се



Слика 3. Приказ структуре имуноглобулина Г и утицаја различитих патофизиолошких стања на састав гликанских структура. Fab-регион који везује антиген; Fc-константни регион. [#]осим у аутоимунској хемолитичкој анемији; *осим код тироидног канцера и мултиплих мијелома; **осим код висцералне лажшманиозе и ХИВ инфекције; ***осим код канцера јажника и дебелог црева; ****осим код остеоартритиса, аутоимунске хемолитичке анемије и васкулитиса повезаног са антителима на антигене цитоплазме неутрофил. Преузето из [18] и прилагођено.

дешава да су једна или две подкласе (најчешће IgG2 и/или IgG4) мање заступљене него што би требало, што може довести до поремећаја у имунском одговору на одређене патогене, као што су инкапсулиране бактерије [17].

Испитујући гликозиловање Fc региона подкласа IgG1, 2 и 4, низак степен галактозиловања и сијалинизовања, као и висок степен фукозиловања језгра, повезан је са неповољним метаболичким статусом (повећаном инфламацијом, ниском концентрацијом ХДЛ холестерола и високом концентрацијом триглицерида). Степен корелације је већи код IgG1 и IgG4, док је мањи код IgG2, чиме је потврђен потенцијал примене гликозиловања IgG као биомаркера инфламације и метаболичког статуса [21].

Детекција и анализа гликана подједнако су комплексни процеси, колико и њихова синтеза. На слици

4 приказан је профил укупних N-гликана присутних на IgG, који је одређен методом течне хроматографије хидрофилних интеракција у комбинацији са течном хроматографијом ултрависоких перформанси (енг. *hydrophilic interaction liquid chromatography-ultra performance liquid chromatography*, скраћено HILIC-UPLC).

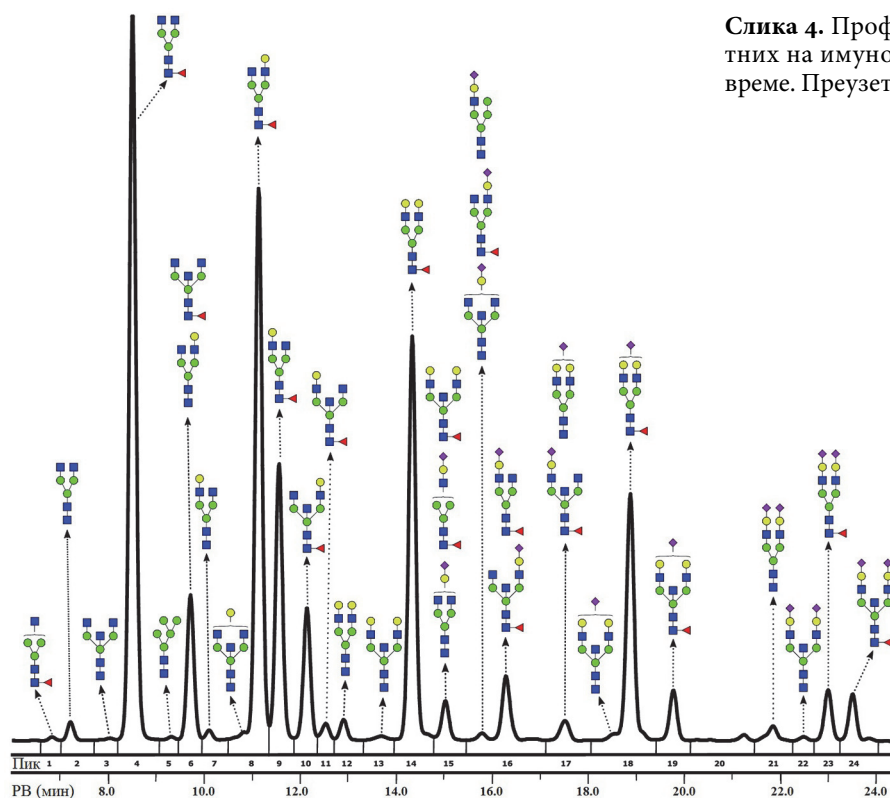
IgG је и O-гликозилован у зглобном делу што је нарочито изражено код IgG3, чији је зглобни део најиздуженији у односу на остале подкласе [23]. О овом типу гликозиловања биће речи у следећем примеру, о фибриногену, имајући у виду да је у питању исти тип O-гликана.

ПРИМЕР 2

Фибриноген је протеин крвне плазме и један је од главних фактора коагулације. Његова концентрација

Табела 1. Одлике подкласа имуноглобулина Г. ^азависи од алотипа (интериндивидуалне или разлике међу етничким групама); ^бнакон поновљене изложености протеинским антигенима (најчешће алергенима). Преузето из [17] и прилагођено.

Карактеристике различитих подкласа IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Молекулска маса (kDa)	146	146	170	146
Заступљеност у серуму одраслих (g/l)	6,98	3,8	0,51	0,56
Релативна заступљеност (%)	60	32	4	4
Полуживот (дана)	21	21	7-21 ^а	21
Одговор антитела на				
Протеине	++	+/-	++	++ ^б
Полисахариде	+	+++	+/-	+/-
Алергене	+	(-)	(-)	++



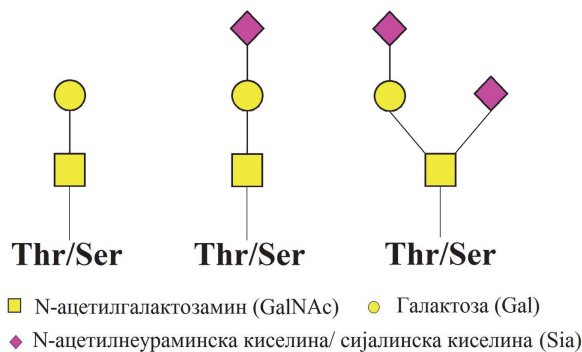
Слика 4. Профил укупних N-гликана присутних на имуноглобулину Г. РВ- ретенционо време. Преузето из [22] и прилагођено.

се креће у распону 2,0-4,5 g/l. То је хомодимер који се састоји од два А α , два Б β и два γ ланца. Познато је да су N-гликани присутни на Б β и γ ланцу, на положајима Asn394 и Asn78, док су тек новија испитивања указала на могуће присуство N-гликана и на А α ланцу, на позицији Asn686 [24]. N-гликани фибриногена су биантенарни, са једном или две Sia (или несијалинизовани), са Fuc везаном за биантенарно језгро или са уметнутим GlcNAc, што их чини сличним гликанима које носи IgG. Присуство Sia на N-гликанима фибриногена важан је фактор у формирању фибрина [25]. Степен сијалинизовања фибриногена може утицати на његову растворљивост, имати важну улогу у процесу коагулације и допринети стварању различитих структура влакана фибрина. Да је N-гликозиловање фибриногена значајан процес, говори и податак да се код Асахи фибриногена јавља мутација на γ ланцу, која уводи додатно место гликозиловања на положају Asn308 [26]. Ова промена за последицу има изузетно дуго време коагулације, на основу чега је закључено да додатно место гликозиловања омета процес полимеризације фибрина [26].

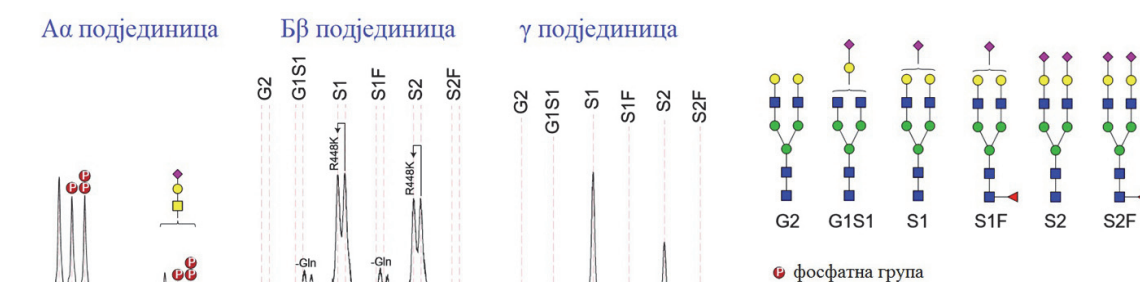
Поред присуства N-гликана, познато је да је фибриноген и O-гликозилован; 8 места се налази на А α , а једно на Б β ланцу [24]. Према неким подацима, А α ланац садржи можда чак 45, односно, 68 места O-гликозиловања, док Б β и γ имају по једно или, пак, по четири (Б β), односно, седам места (γ) [27]. Разноликост података може бити последица начина анализе узорка, као и начина детекције испитиваних структура. O-гликани фибриногена спадају у O-гликане тип 1, такође познат и као Т-антиген, који могу бити и сијалинизовани (слика 5). Приликом анализе фибриногена здравих и

особа са обољењима јетре (хепатоцелуларним карциномом или цирозом), указано је на везу између ових структура и обољења јетре [28]. Присуство O-гликана на А α ланцу се смањује код цирозе, док се степен сијалинизовања и фукозиловања N-гликана Б β и γ подјединица повећава код обе поменуте болести.

Поред гликозиловања, фибриноген подлеже и фосфорилловању, те је он пример протеина код кога се може наћи више различитих модификација. Познато је да је А α подјединица фосфориллована на неколико места, од којих су доминантни положаји Ser3 и Ser345. Анализом редукованих ланаца фибриногена, методом течне хроматографије на реверзно-фазној колони C8 и, потом, анализом појединачних фракција масеном спектрометријом (детекцијом ЕСИ-qТОФ), на релативно брз и једноставан начин добијене су информације о степену гликозиловања и фосфорилловања фибриногена. Установљено је да се А α подјединица јавља



Слика 5. Примери O-гликана муцинског типа 1 (Т-антиген).



Слика 6. Масени спектар подјединица фибриногена здравог донора. Преузето из [28] и прилагођено.

у три изоформе у релативном односу 1:1:1. То су нефосфорилувана, моно- и дифосфорилувана изоформа. Заступљеност трифосфорилуване изоформе је изузетно мала [29]. На слици 6 је дат приказ масеног спектра све три подјединице фибриногена здраве особе, на коме се може видети присуство фосфоформи на А α и гликана на А α , Б β и γ ланцима.

Да је и ова модификација фибриногена важна, говори податак да се у одређеним патолошким стањима фосфорилување А α подјединице мења - степен фосфорилувања је смањен код особа са хепатоцелуларним карциномом, док је удео монофосфорилуванних форми повећан код особа са цирозом [28].

ЗАКЉУЧАК

Да се вратимо на почетак. Разноврсност протеина не служи само да бисмо их разликовали. Модификацијом структуре протеина мењају се његова функција и понашање у организму. У овом раду је дат приказ само две модификације (најчешће заступљене), али њихов број је знатно већи. Један протеин подлеже различитим врстама модификација, на различитим местима у ланцу, уз различиту масу и конформацију додатка, те је број могућих протеинских комбинација изузетно велики. Пошто различита патофизиолошка стања доприносе и утичу на протеинске модификације, настале промене могу послужити и као биомаркери специфичних стања или болести.

Abstract

ORIGIN OF PROTEIN DIVERSITY - IMPORTANCE OF PROTEIN MODIFICATIONS

Dragana ROBAJAC, *Institute for the Application of Nuclear Energy (INEP)*

Theoretically, protein number should be somewhere close to the number of their functions in organism. As *de novo* protein synthesis is energetically unfavorable, cells have developed numerous mechanisms to modify proteins. Modified proteins can have different characteristics and different functions compared to their unmodified or differently modified versions. Although different protein modifications are present, in this paper only two of the most common are explained - glycosylation and phosphorylation.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Spiro R. *Glycobiology*, **12** (2002) R43.
- [2] Arweiler R, Hermjakob H, Sharon N. *Biochim. Biophys. Acta*, **1473** (1999) 4.

- [3] Green KD, Garneau-Tsodikova S. <https://doi.org/10.1016/B978-008045382-8.00662-6>, **5** (2010) 433.
- [4] Bowden TA, Baruah K, Coles CH, Harvey DJ, Yu X, Song BD, Stuart DI, Aricescu AR, Scanlan CN, Jones EY, Crispin M. *J. Am. Chem. Soc.*, **134** (2012) 17554.
- [5] Mimura Y, Sondermann P, Ghirlando R, Lund J, Young SP, Goodall M, Jefferis R. *J. Biol. Chem.*, **276** (2001) 45539.
- [6] Sondermann P, Huber R, Oosthuizen V, Jacob U. *Nature*, **406** (2000) 267.
- [7] Ferrara C, Grau S, Jäger C, Sondermann P, Brünker P, Waldhauer I, Hennig M, Ruf A, Rufer AC, Stihle M, Umaña P, Benz J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108** (2011) 12669.
- [8] Mizushima T, Yagi H, Takemoto E, Shibata-Koyama M, Isoda Y, Iida S, Masuda K, Satoh M, Kato K. *Genes Cells*, **16** (2011) 1071.
- [9] Masuda K, Kubota T, Kaneko E, Iida S, Wakitani M, Kobayashi-Natsume Y, Kubota A, Shitara K, Nakamura K. *Mol. Immunol.*, **44** (2007) 3122.
- [10] Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch JV. *Science*, **313** (2006) 670.
- [11] Rademacher TW, Williams P, Dwek RA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91** (1994) 6123.
- [12] van de Bovenkamp FS, Hafkenscheid L, Rispens T, Rombouts Y. *J. Immunol.*, **196** (2016) 1435.
- [13] Dalziel M, McFarlane I, Axford JS. *Glycoconj. J.*, **16** (1999) 801.
- [14] Lammerts van BJJ, Rispens T, Verploegen S, van der Palen-Merkus T, Stapel S, Workman LJ, James H, van Berkel PH, van de Winkel JG, Platts-Mills TA, Parren PW. *Nat. Biotechnol.*, **29** (2011) 574.
- [15] Anumula KR. *J. Immunol. Methods*, **382** (2012) 167.
- [16] Mimura Y, Ashton PR, Takahashi N, Harvey DJ, Jefferis R. *J. Immunol. Methods*, **326** (2007) 116.
- [17] Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. *Front. Immunol.*, **5** (2014) 520.
- [18] Gudelj I, Lauc G, Pezer M. *Cell. Immunol.*, **333** (2018) 65.
- [19] Jacquemin M, Radcliffe CM, Lavend'homme R, Wormald MR, Vanderelst L, Wallays G, Dewaele J, Collen D, Vermynen J, Dwek RA, Saint-Remy JM, Rudd PM, Dewerchin M. *J. Thromb. Haemost.*, **4** (2006) 1047.
- [20] Schur PH. *Monogr. Allergy*, **23** (1988) 1.
- [21] Plomp P, Ruhaak LR, Uh HW, Reiding KR, Selman M, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom PE, Beekman M, Wuhrer M. *Sci. Rep.*, **7** (2017) 12325.
- [22] Pavić T, Dilber D, Kifer D, Selak N, Keser T, Ljubičić Đ, Vukić Dugac A, Lauc G, Rumora L, Gornik O. *J. Transl. Med.*, **16** (2018) 323.
- [23] Plomp R, Dekkers G, Rombouts Y, Visser R, Koeleman CA, Kammeijer GS, Jansen BC, Rispens T, Hensbergen PJ, Vidarsson G, Wuhrer M. *Mol. Cell. Proteomics*, **14** (2015) 1373.
- [24] Hoffmann M, Pioch M, Pralow A, Hennig R, Kottler R, Reichl U, Rapp E. *Proteomics*, **18** (2018) e1800282.

- [25] Dang CV, Shin CK, Bell WR, Nagaswami C, Weisel JW. *J. Biol. Chem.*, **264** (1989) 15104.
- [26] Sugo T, Sekine O, Nakamikawa C, Endo H, Arocha-Pinango CL, Matsuda M. *Ann. NY Acad. Sci.*, **936** (2001) 223.
- [27] King SL, Joshi HJ, Schjoldager KT, Halim A, Madsen TD, Dziegiel MH, Woetmann A, Vakhrushev SY, Wandall HH. *Blood Adv.*, **1** (2017) 429.
- [28] Nagel T, Klaus F, Ibanez IG, Wege H, Lohse A, Meyer B. *Anal. Bioanal. Chem.*, **410** (2018) 7965.
- [29] Nagel T, Meyer B. *Biochim. Biophys. Acta*, **1844** (2014) 2284.



ТРИБИНА

Живорад ЧЕКОВИЋ

МИЛАН Р. УСКОКОВИЋ (1924-2015)

Један од најуспешнијих америчких научника српског порекла, давио се синтезама стероидних једињења, других природних производа и фармаколошки активних супстанци а неке од његових синтета примењују се и у индустријским размерама. У својој најбољој истраживачкој хемији и биолошких активности витамина D.

Пре неколико година у 91. години преминуо је у Tawson-у, Maryland, САД, Милан Р. Ускоковић, један од веома успешних америчких научника српског порекла. Нажалост, наша научна јавност, чак ни многи наши хемичари нити хемијски технолози који се баве науком, скоро да нису чули нити било шта знају о професору Милану Ускоковићу, зато овде желим, колико је у моме знању, дати његов животопис а нарочито приказ његовог веома богатог научног и стваралачког доприноса у областима органске синтезе, фармацеутске хемије и синтезе лековитих супстанци.

Милан Ускоковић био је директор Института за испитивање природних производа у хемијској компанији Hoffmann La Roche у Њу Џерсију, САД. Објавио је око 300 научних радова из области органске хемије, хемије природних производа и фармацеутске хемије, поред тога регистровао 144 патента у области хемијске и фармацеутске делатности. Његов стваралачки и научни опус представљен је у Кући славних научника-проналазача (Inventors Hall of Fame) у Њу Џерсију, САД, 1994. године. Био је водећи научник у области фармаколошких истраживања и синтезе витамина D и његових аналога. Овде треба додати да се Милан Ускоковић бавио научним радом са јасним циљем да научно откриће мора бити примењено. Нучни допри-

нос Милана Ускоковића утолико је већи ако се зна да сва открића до којих је дошао потичу из неакадемских лабораторија, односно из хемијско-фармацеутске компаније. Томе треба додати да се бавио искључиво експерименталним радом јер му је хемија била животни позив. Био је њоме опседнут и била његова пасија.



Др. Милан Ускоковић рођен је у Београду 1924. године где се и школовао. За време Другог светског рата учествовао је у ослободилачким борбама и одмах по ослобођењу земље уписао се на Технолошки одсек Техничке велике школе. Током студија упознао је колегиницу Наду са којом се касније и оженио. Студије хемијске технологије на Универзитету у Београду завршио је 1951. године и затим је радио у неколико мањих компанија које су финансирале Уједињене нације. У фармацеутску индустрију Плива у Загребу прелази са супругом Надом 1955. године. Непрестаног духа, радознао, амбициозан, конкурисао је 1956. године за стипендију на Clark University, Worcester, Massachusetts, САД за докторске студије из области хемијских наука. Захваљујући републиканском сенатору из Масачусетса (Leverett Saltonstall) добио је америчку академску стипендију и дозволу да настави докторске студије у САД, заједно са супругом Надом. Докторску тезу из области стероидне хемије одбранио је на истом универзитету, 1960. године, код професора Rulph Dorfman-а. После завршетка докторских студија добива посао и хемијским лабораторијама компаније Hoffmann La Roche, пресељава се у Upper Montclair у Њу Џерси где остаје до краја живота.

Мада је Милан Ускоковић радио у лабораторијама хемијско-фармацеутске компаније Hoffmann La Roche преко 50 година, бавио се фундаменталним научним истраживањима која су била од интереса за Компанију али никада није желео такве услове напустити и бави се научним истраживањима у некој академској или универзитетској институцији а за то је имао безброј прилика.

Др Милан Ускоковић се сматрао водећим научником у синтези витамина D, његових деривата и његових метаболита. Он је регистровао 66 патената из области органске и фармацеутске хемије под његовим именом а у компанији Hoffmann La Roche са сарадницима је регистровао укупно 144 патената у области синтезе фармацеутски значајних једињења и њихових фармаколошких примена. Поред тога Ускоковић је објавио 294 научна рада у најеминентнијим светским хемијским научним часописима. Без обзира што није радио у академским научним институцијама он је као веома успешан и истакнути научник биран у савете и уређивачке одборе најугледнијих научних часописа као што су *Journal of the American Chemical Society*, *Journal of the Organic Chemistry*, *Journal of the Biological Chemistry*, *Journal of the Steroid Biochemistry*, *Journal of Medicinal Chemistry*, *Cancer Research*, *International Journal of Molecular Sciences and Molecular Biology* и других часописа. Био је око 20 година члан уређивачког савета једне од најважнијих серијских издања у области органске хемије *Organic Reactions* која је до сада публикована у 95 волумена. Као аутор бројних патената у области органске хемије и фармације који се примењују у хемијској и фармацеутској индустрији изабран је за члана удружења научника-истраживача Њу Џерсија познатог као „Thomas Edison“ са којим се поносио. Његова врхунска научна достигнућа у области фармацеутске хемије и органске синтезе представљена су у Дому славних научника-проналазача (Hall of Fame) 1994. године у Њу Џерсију. Био је дугогодишњи директор научно-истраживачког института за природне производе компаније Hoffmann La Roche. Поред осталих признања изабран је и за члана New York Academy of Sciences затим за почасног професора University of California. Високо респектујући научна открића Милана Ускоковића открићу и синтезама нових лековитих супстанци Лабораторија Медицинске школе Brown University и болница за жене и децу државе Роде Ајланд (САД) посвећене су њему у част и његовим научним истраживања.

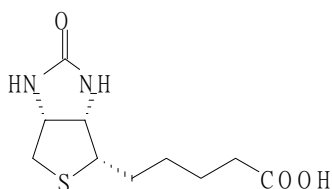
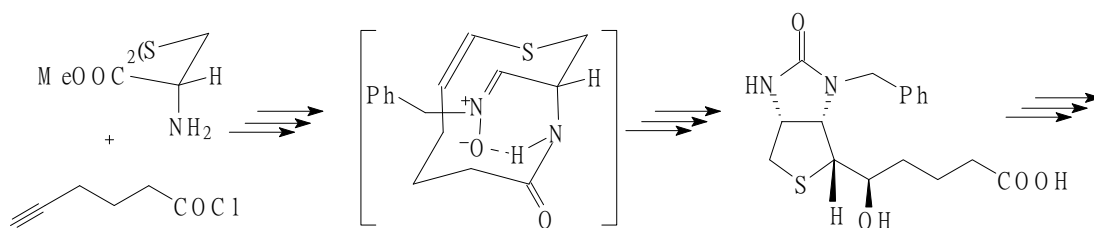
На почетку своје каријере у Hoffmann La Roche бавио се синтезама радиоактивних стероидних молекула. Извршио је синтезу већег броја радиоактивних стероидних молекула (са маркираним изотопом угљеника) као што су дехидроепиандростерон-4- C^{14} , 3- β -хидрокси-5-прегнен-20-он-4- C^{14} , естрадиол-4- C^{14} 17-ацетат и других.¹

Биотин је есенцијални витамин (H), налази се у малим количинама у свакој живој ћелији јер учествује у физиолошким процесима биосинтезе масних киселина па је неопходан у реакцијама карбоксилација у фи-

зиолошким условима. Познат је као фактор раста, јер је битан при синтези протеина и полипептида. Биотин је мали молекул који има занимљиву структуру са три суседна стереогена центра, молекул у коме је карбамид везан за тетрахидротиофенски прстен. За Hoffmann La Roche и фармацеутску индустрију комерцијално важан молекул па је стога био велики научни изазов за Милана Ускоковића да, поред неколико постојећих синтеза овог витамина, тражи још неки синтетички пут који би био јефтинији и за индустријску производњу прихватљивији поступак.^{2,3} Он се определио за релативно јефтине и приступачне полне производе као што су 5-хексиноил-хлорид и L-цистин. Систематична ретросинтетичка анализа молекула биотина и његове стереохемије као и његово велико синтетичко искуство и веома добро познавање синтетичких реакција навели су га да трасира најелегантнију и најјефтинију синтезу овог фармацеуски важног производа представљену следећом схемом у којој је кључна фаза 3+2 циклоадиција којом се успоставља коректна стереохемија хиралних центара на тетрахидротиофенском прстену. Посебан значај ове синтезе је што се она још увек реализује у индустријским размерама. Поред синтезе биотина извршио је синтезу још бројних деривата тетрахидротиофена и проучавао њихове биолошке и фармаколошке активности.

Друго значајно синтетичко остварење Милана Ускоковића које Hoffmann La Roche примењује у својим индустријским погонима је синтеза (-)-хинина. Још у 17. веку Инка народи су знали да екстракт коре дрвета званог „quina“ лечи неке грознице и друге опасне „болештине“, касније познате као маларија од које је, током историје, умирало више милиона људи. Недостатак екстракта од ове биљке и тешкоћа око његовог изоловања, подстакао је бројне хемичаре током 19. а и 20. века да потраже синтетичке путеве за добијање главног принципа овог екстракта молекула хинина (кинина). Хумани мотиви и комерцијални разлози мотивисали су и научнике из Hoffmann La Roche и Милана Ускоковића као руководиоца синтетичких пројеката у овој компанији да потраже економичнији синтетички пут за добијање важног лека против маларије хинина. Ускоковићева синтеза хинина заснивала се на једноставнијем поступку за добијање деоксихинина као важног синтетичког интермедијера али нарочито на реакцији за увођење хидроксилне групе на засићени угљеников атома коју је добро проучавао и применио на неким другим модел-једињењима. Хидроксилација интермедијерног деоксихинина заснивала се на реакцији интермедијерног карбанјона са кисеоником у диметилсулфоксиду. При чему се добива (-)-хинин као смеша диастереомера 14 : 1 а у приносу од 32%, (са вишком активнијег диастереомера хинина) што још увек представља најјекономичнију синтезу хинина.^{4,5}

Током своје веома успешне и дуготрајне научне каријере Др Милан Ускоковић дао је суштински битан допринос синтезама, применама и развоју аналога



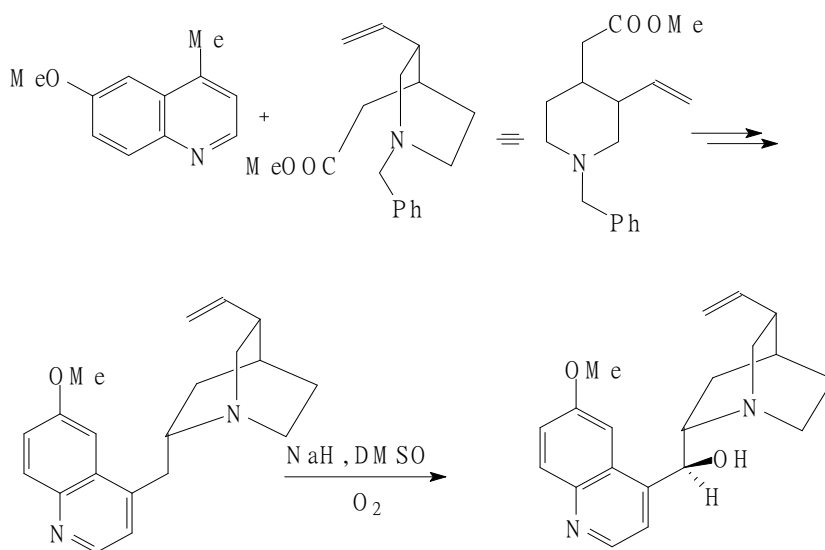
(+)-Biotin

витамина D.^{6,7} Извршио је синтезе бројних деривата, реализовао је њихова фармаколошка испитивања и клиничке примене сарађујући са истраживачима широм света. У својим синтезама деривата и аналога витамина D примењивао је Horner-Wittig-ову реакцију као кључну фазу у конструкцији витаминског скелета (калциферола и калицитриола). Нарочито су значајне његове синтезе флуоро деривата калциферола који поседују антирахитичне активности. Поред тога пронашао је да неки хексафлуоро-19-нор-деривати витамина D₃ инхибирају пролиферацију ћелија канцера простате.^{8,9} Затим је пронашао и синтетизовао аналоге витамина D₃ који показују високу ихибицију пролиферације канцерогених ћелија дојке.¹⁰ Пронашао је да неки аналози витамина D₃ су веома активни и у третирању дијабетичних обољења.¹¹ Синтетизовао је неколико стотина модификованих и нових деривата витамина D₃ и испитивао њихове фармаколошке активности, објавио многе научне радове и регистровао

бројне патенте у области витамина D₃ те су га због тога у свету сматрали најуспешнијим синтетичарем и најбољим познаваоцем хемије и фармакологије витамина D₃ (схема 3).

Широк је био научни и синтетички опус Милана Ускоковића. Поред његових синтеза биотина, хинина и неких деривата витамина D₃ које су приказане у многим књигама, уџбеницима и монографијама бавио се синтезама и у другим областима хемије природних производа од значаја за фармацеутску индустрију као што су аминок-шећери који показују антитуморне активности, затим бројне тетрахидротиофенске деривате. Извршио је асиметричну синтезу алкалоида логанина као и синтезу алкалоида цинхонина.

Респектујући велики научни допринос истраживањима бројних природних производа и нових фармаколошких значајних производа Милана Ускоковића уређивачки одбори више научних часописа, поводом његове смрти, посветили су посебна издања у



Деоксихинин

Хинин

Синтеза хинина

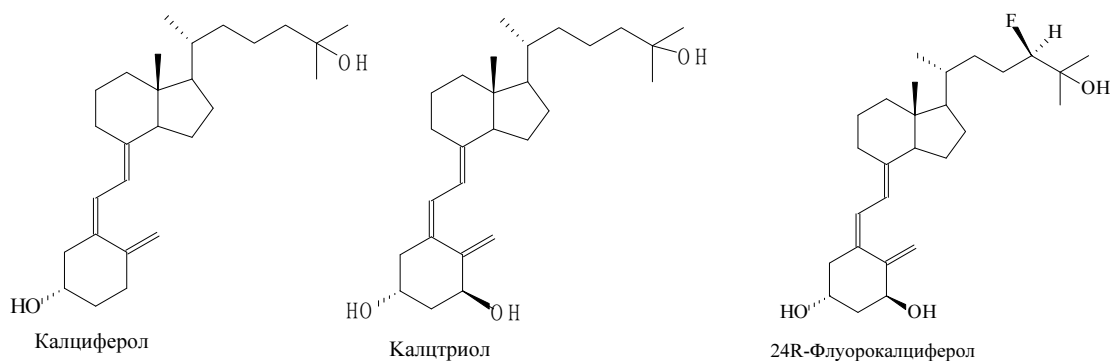


Схема 3

којима је представљен његов научни опус, биографски и библиографски подаци. Тако је поводом смрти Милана Ускоковића научни часпис *International Journal of Molecular Sciences* посветио је једну свеску њему у част са темом „Улога витамина D у терапији канцерогених обољења“, научној области којој је дао највећи допринос. Док је светски часпис *Chemical & Engineering News* дао приказ његовог научног стваралаштва као и биографске и библиографске податке поводом смрти научника нашег порекла.

Занимљиво је да Милан Ускоковић као веома успешан научник учествовао на разним научним скуповима и манифестацијама широм света па и у Европи али никада није посетио београдске хемичаре ни школу из које је потекао нити одржао предавање о својим значајним научним резултатима. С друге стране ни београдски хемичари нити хемијски инжењери никада нису позивали др Милана Ускоковића на неки од научних скупова и конгреса који су се у протеклом времену одржавали у Београду, а било је прилика и разлога за то, имао је шта да нам саопшти.

Мада је највећи део живота провео у иностранству стално је истицао своју националну припадност и посвећивао велику пажњу српској историји, традицији и култури, у својој породици неговао је традиционалне националне обичаје и обележја, чак је производио и српску шљивовицу. Нажалост није имао много веза са српским хемичарима, вероватно као резултат његовог емигрантског статуса у послератном комунистичком периоду када је прекинуо све везе са својим колегама и пријатељима и са матицом у целини. Но нажалост ни српски хемичари нису показивали велико интересовање за његова заиста врхунска научна достигнућа нити су га позивали да посети научне институције у Београду.

Многи од нас овде у Србији користе фармацеутске препарате који садрже неке од деривата витамина D₃, витамина H (биотина) или неких других активних хемијских компонената у лековима које је синтетизовао Милан Ускоковић.

Милан Ускоковић, учесник рата, српски емигрант, светски признат и познат научник у областима органске синтезе и фармацеутске хемије имао је патију која се звала хемија. Живео је за хемију и живео је

од хемије. Живео је за хемију јер је сву своју духовну снагу и физичку енергију посветио откривању нових лекова и лековитих једињења која ће исцељивати болеснике широм света. Одржио се многих обичних људских задовољстава да би што више уживао у свом највећем задовољству, у науци, у синтезама биотина, хинина, витамина D и још многих других значајних молекула. За здравље и добробит људи широм света Ускоковић је хемији и синтезама фармаколошки корисних једињења практично је посветио цео живот.

Имајући увида у научно стваралаштво и научне домете Милана Р. Ускоковића које је остварио бавећи се научним истраживањима у неакадемским научним институцијама, односно у једној од највећих светских корпорација у области хемијске и фармацеутске индустрије, које није познато широј, па ни научној, јавности у Србији, желео сам овим кратким приказом, макар и постхумно, да скромно и непотпуно укажем на његов огроман научни опус и велика научна достигнућа, надајући се да ћу овим подстаћи млађе хемичаре и хемијске инжењере да детаљније упознају и представе овог неправедно изопштеног великана српске хемијске науке.

Аутор се захваљује академику Велимиру Попсавину са Департмана за хемију Универзитета у Новом Саду и професору Веселину Маслаку са Хемијског факултета Универзитета у Београду, на њиховој помоћи у прикупљању библиографских података (научних радова и патената) Милана Р. Ускоковића.

Abstract

Živorad ČEKOVIĆ

Milan R. Uskoković born in Belgrade (1924), he was a member of the resistance during World War II. After the war he studied at Polytechnical University in Belgrade and got diploma of chemical engineering (1951). He made his Ph.D. in organic chemistry at Clark University, USA. Uskoković got a position in laboratories at Hoffmann La Roche and stay there next 45 years. Uskoković is considered a leading researcher in Vitamin D synthesis because of his substantial contributions to the developments of vitamin D analogs, studying its clinical applications and generously collaborating with researchers around the worlds. He published 294 of scientific papers and has 144 patents from the pharmaceutical chemistry and because of these important

achievements he was inducted into the New Jersey Inventors Hall of Fame (1994). He was the Director of Natural Products Research at Hoffmann La Roche. Among his accomplishments he was on the advisory or editorial boards of six professional journals, a member of New York Academy of Sciences and a Regents Professor at the University of California, USA. Laboratory at the Brown University, School of Medicine, Women and Infants Hospital of Rhode Islands was dedicated in honor of his research mentorship. He died on May 2015.

ЛИТЕРАТУРА

- Milan Uskokovic, sa saradnicima, *J. Org. Chem.*, **24**, 673 (1959); *J. Org. Chem.*, **23**, 1947 (1958).
- Milan Uskoković i saradnici, *J. Amer. Chem. Soc.*, **99**, 7020 (1977); *J. Org. Chem.*, **42**, 135 (1977).
- Milan Uskoković i saradnici, *J. Amer. Chem. Soc.*, **102**, 1954 (1980); *J. Amer. Chem. Soc.*, **104**, 6460 (1982).
- J. Gutzwiller, M. Uskoković, *J. Amer. Chem. Soc.*, **92**, 204 (1970).
- M. Uskoković, J. Gutzwiller, T. Henderson, *J. Amer. Chem. Soc.*, **92**, 203 (1970).
- J. J. Patridge, J. S. Shiuey, K. N. Chardha, G. E. Baggolini, F. J. Biount, M. R. Uskoković, *J. Amer. Chem. Soc.*, **103**, 1253 (1981).
- E. G. Baggolini, J. A. Iacobelli, M. B. Hennessy, A. D. Batcho, J. F. Sereno, M. R. Uskoković, *J. Org. Chem.*, **51**, 309m 8 (1986).
- M. A. Anzano, J. M. Smith, M. R. Uskoković, Ch. W. Peer, L. T. Mullen, J. L. Letterio, M. C. Welsh, M. W. Sharder, et al., *Cancer Research*, **54**, 1653 (1994).
- M. J. Campbell, E. Elstner, S. Holden, M. Uskoković, H. P. Koeffler, *J. Molec. Endocrinol.* **19**, 15 (1997).
- E. Elstner, M. Linker-Israell, J. Said, T. Umiel, S. De Vos, P. I. Shintaku. D. Herber, L. Binderup, M. R. Uskoković, P.H. Koeffler, *Cancer Research*, **55**, 2822 (1995)
- S. Gregori, N. Giarratana, S. Smioldo, M. Uskoković, L. Adorini., *Diabetis*, **51**, 1367 (2002).



ВЕСТИ из ШКОЛЕ ВЕСТИ за ШКОЛЕ



Душица ЛАЗАРЕВИЋ, студент студијског програма НАСТАВА ХЕМИЈЕ, Универзитет у Београду – Хемијски факултет, nho82014@student.chem.bg.ac.rs

СЦЕНАРИО ЧАСА: ПРЕЛАЗНИ МЕТАЛИ

У тексту је приказан сценарио часа обраде градива о ошћим својствима прелазних метала, изведен у другој години средње школе.

Наставна тема: Елементи *d*-блока

Наставна јединица: Општа својства прелазних метала

Разред: Други разред гимназије општег и природно-математичког смера

Тип часа: обрада новог градива

Циљеви часа:

- Ученици упоређују физичка и хемијска својства елемената *d*-блока и елемената *s*-блока и објашњавају разлике између њих.
- Ученици наводе класе неорганских једињења које граде елементи *d*-блока, њихове представнике и њихова својства.
- Ученици повезују својства елемената *d*-блока са њиховом употребом у свакодневном животу.
- Ученици именују комплексна једињења, наводе од чега се састоје и дефинишу појмове: унутрашња сфера, спољашња сфера, централни метални јон, лиганд и координациони број.

ТОК ЧАСА:

Корак 1: Ученици откривају наслов лекције решавајући укрштеницу (15 минута)

Наставник даје ученицима упутства за решавање укрштенице (прилог 1). Време предвиђено за решавање је 10 минута, а за проверавање одговора и дискусију 5 минута. Решење укрштенице представља наслов лекције који ученици пишу на крају радног листа. Наставник обилази ученике у току рада и помаже им уколико је то потребно.

Корак 2: Ученици читају садржај лекције и проналазе одговоре на постављена питања у тексту (20 минута)

Наставник дели ученицима нови радни лист (прилог 2). Ученици читају текст, а затим одговарају на питања. За ову активност предвиђено је 15 минута. Када ученици заврше рад, наставник их позива да усмено саопште одговоре на питања. За ову активност предвиђено је 5 минута.

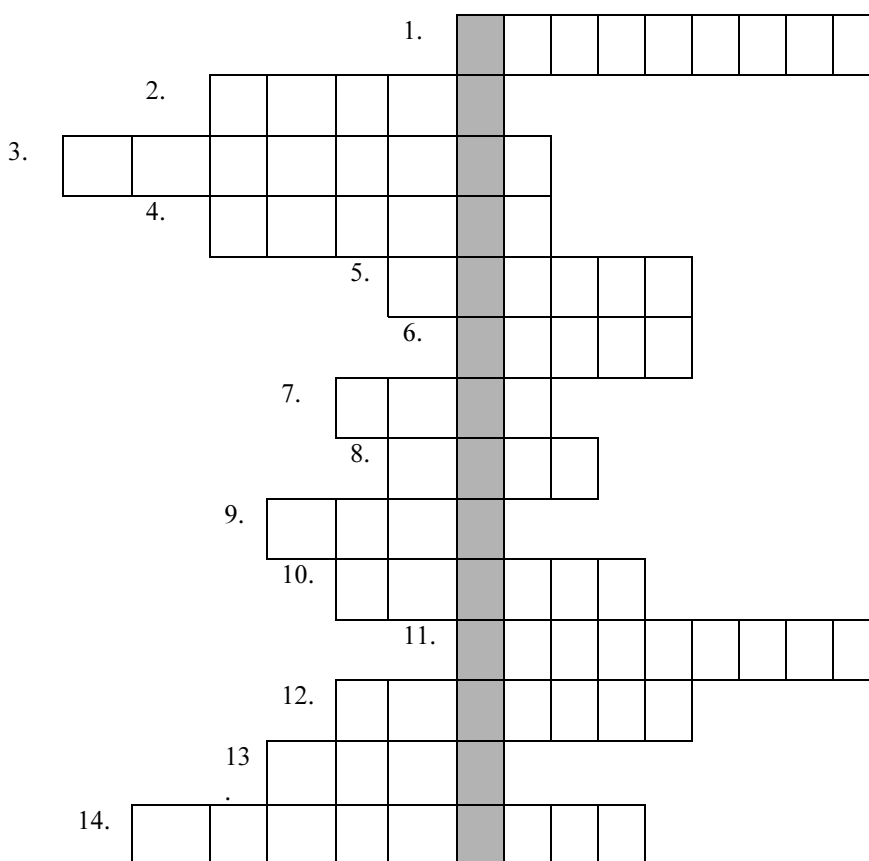
Корак 3: Ученици посматрају демонстрациони оглед и испуњавају задатке на радном листу (10 минута)

Наставник изводи демонстрациони оглед тако што у чашу са воденим раствором калијум-тиоцијана-

та постепено додаје водени раствор гвожђе(III)-хлорида. Ученици посматрају извођење огледа, бележе своја запажања и одговарају на питања са радног листа (прилог 3). Након тога ученици читају своје одговоре, а наставник проверава њихову тачност.

ПРИЛОГ 1: УКРШТЕНИЦА

Задатак 1: Реши укрштеницу.



- Најчешће се користи као катализатор у реакцијама хидрогенизације, дехидрогенизације и краковања нафте диспергован на слоју угљеника или сам. Електронска конфигурација овог елемента је $[Kr]4d^{10}$.
- Од овог метала се најчешће производе каблови и жице. Једно од његових најпознатијих једињења јесте плави камен.
- Биолошки важан елемент, улази у састав ензима. Његов редни број је 42.
- Прелазни метал 4. периоде који испољава магнетна својства. Улази у састав витамина Б12. Релативна атомска маса овог елемента је 58,933.
- Оксидациона стања овог метала у воденим растворима, као и боје тих раствора, зависе од рН вредности самог раствора. Његова једињења се користе при лабораторијском добијању хлора.
- „Ти си моје _____.“ Атомски број овог елемента је 79.
- Овај елемент *d*-блока не спада у прелазне метале. Налази се у 4. периоди Периодног система елемената.
- Једини метал који је на собној температури у течном агрегатном стању. Токсичан је.
- Један од изузетака од правила попуњавања орбитала електронима у 4. периоди, јер садржи попуњену *d*-орбиталу. Може се полирати, а на ваздуху се пасивизира.
- Од овог метала, поред злата, се најчешће израђује накит који временом потамни. Најбољи је проводник електричне струје од свих елемената Периодног система.
- Од овог метала израђују се најчвршће металне конструкције, као и медицински импланти. Налази се у 4. групи и 4. периоди Периодног система елемената.
- Један од племенитих метала. Користи се као катализатор у елементарном стању или у једињењима. Његова комплексна једињења у медицини користе се као цитостатици (лекови против канцера).
- Овај елемент се користи као катализатор у реакцијама хидрогенизације. Може се полирати, а на ваздуху се пасивизира. Релативна атомска маса му је 58,693.

14. Оксид овог метала користи се као катализатор у процесу добијања сумпорне киселине. Његова електронска конфигурација је $[Ar]3d^34s^2$.

ПРИЛОГ 2: ЕЛЕМЕНТИ *d*-БЛОКА И ЊИХОВА СВОЈСТВА

Задатак 2: На следећој линији напиши речи које представљају решење укрштенице.

Елементи *d*-блока и њихова својства

Задатак: Пажљиво прочитај текст, а затим подвучи делове текста који дају одговор на следећа питања.

- Где су у Периодном систему елемената смештени прелазни метали?
- Која је разлика између појмова прелазни метали и елементи *d*-блока?
- Код којих се прелазних метала четврте периоде јављају одступања од редоследа попуњавања електронских поднивоа и зашто?
- Како и због чега се мењају физичка својства прелазних метала у односу на метале *s*-блока?
- Која су својства јона прелазних метала у воденом раствору?
- Које врсте једињења граде прелазни метали?
- Из чега се састоје комплексна једињења и каква је њихова дисоцијација у воденим растворима?
- Које је значење следећих појмова: централни метални јон, лиганд и координациони број?
- Како настаје координативно-ковалентна веза и по чему се разликује од ковалентне везе?

Елементи *d*-блока смештени су у четвртој, петој, шестој и седмој периоди због тога што се електронима попуњавају *d*-орбитале четвртог, петог, шестог и седмог енергетског нивоа. Налазе се између *s*- и *p*-елемената. Заједничка електронска конфигурација атома прелазних метала може се представити као $(n-1)d^{1-10}ns^2$. Збир електрона у $(n-1)d$ и ns орбиталама указује на групу Периодног система елемената којој дати елемент припада.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
1	H																2 He	
2	3 Li	4 Be										5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne	
3	11 Na	12 Mg										13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar	
4	19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
5	37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
6	55 Cs	56 Ba		72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
7	87 Fr	88 Ra		104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Cn	113 Uut	114 Uuq	115 Uup	116 Uuh	117 Uus	118 Uuo
	57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu			
	89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr			

Слика 1. Положај елемената *d*-блока у Периодном систему елемената

У *3d* орбиталама атом скандијума садржи један електрон, атом титанијума два, атом ванадијума три, а атом хрома пет електрона. Зашто у атому хрома није попуњен *4s*- подниво, тј. зашто нема укупно четири електрона у *3d*-орбиталама него пет? Полунопуњен је *3d*-подниво атома хрома због тога што су стабилни атоми елемената који имају полунопуњене орбитале.

Елемент	Симбол	Z	Електронска конфигурација
Скандијум	Sc	21	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^1 4s^2$
Титанијум	Ti	22	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^2 4s^2$
Ванадијум	V	23	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^3 4s^2$
Хром	Cr	24	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^5 4s^1$
Манган	Mn	25	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^5 4s^2$
Гвожђе	Fe	26	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^6 4s^2$
Кобалт	Co	27	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^7 4s^2$
Никл	Ni	28	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^8 4s^2$
Бакар	Cu	29	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^1$
Цинк	Zn	30	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2$

Слика 2. Електронске конфигурације *d*-елемената четврте периоде Периодног система елемената

Атом гвожђа садржи шест електрона, атом кобалта седам, атом никла осам, а атом бакра десет електрона у *3d* орбиталама. Код атома бакра одступање у електронској конфигурацији је из истог разлога као код атома хрома, с тим што је *3d*-орбитала попуњена, а *4s*-орбитала полунопуњена. Раније су се **елементи *d*-блока** називали и **прелазни метали**, јер се у Периодном систему налазе између *s*- и *p*-блока. Међутим, нису сви *d*-елементи прелазни метали. По IUPAC правилима, елементи 12. групе (Zn, Cd, Hg) не убрајају се у прелазне метале због попуњених *d*-орбитала.

Физичка својства

У поређењу са металима *s*-блока исте периоде *d*-елементи имају много веће густине, као и више температуре топљења и кључања. Разлог за то су много јаче металне везе у кристалној решетки између атома ових метала. Што је већи број неспарених електрона у атому прелазног метала успоставља се већи број веза у кристалним решеткама, услед чега су и бројчане вредности за наведене вели-

чине веће. Оваква физичка својства омогућавају њихову лаку обраду и обликовање. Због великог броја електрона у d орбиталама, прелазни метали су добри проводници електричне струје и топлоте, а неки од њих показују и магнетна својства.

Хемијска својства

Елементи d -блока ретко граде јонска једињења. У поређењу са алкалним и земноалкалним металима вредности за енергије јонизације су им веће. Атоми прелазних метала теже отпуштају валентне електроне и у воденим растворима граде стабилне хидратисане јоне који имају карактеристичну боју. Како је енергија јонизације ns електрона мања од енергије јонизације $(n-1)d$ -електрона, s -електрони се први отпуштају. Елементи 3. групе (скандијум, итријум и лантан) реактивни су скоро као и алкални и земноалкални метали, док су остали прелазни метали хемијски мање реактивни.

Оксидациона стања елемената d -блока зависе од електронске конфигурације њихових атома. Број могућих оксидационих стања расте у периодима с порастом атомског броја, што је и приказано на слици 3. Максимално оксидационо стање одговара збиру електрона из s - и d -поднивоа.

$_{20}\text{Ca}$	$4s^2$	$\uparrow\downarrow$								+2
$_{21}\text{Sc}$	$4s^2$	$3d^1$	$\uparrow\downarrow$	\uparrow						+3
$_{22}\text{Ti}$	$4s^2$	$3d^2$	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\uparrow$						+2 +3 +4
$_{23}\text{V}$	$4s^2$	$3d^3$	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow$						+2 +3 +4 +5
$_{24}\text{Cr}$	$4s^1$	$3d^5$	\uparrow	$\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$						+2 +3 +4 +5 +6
$_{25}\text{Mn}$	$4s^2$	$3d^5$	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$						+2 +3 +4 +5 +6 +7
$_{26}\text{Fe}$	$4s^2$	$3d^6$	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$						+2 +3 +4 +5 +6 +7
$_{27}\text{Co}$	$4s^2$	$3d^7$	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$						+2 +3 +4 +5 +6 +7
$_{28}\text{Ni}$	$4s^2$	$3d^8$	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$						+2 +3 +4 +5 +6 +7
$_{29}\text{Cu}$	$4s^1$	$3d^{10}$	\uparrow	$\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$						+1 +2 +3 +4 +5 +6 +7
$_{30}\text{Zn}$	$4s^2$	$3d^{10}$	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$						+2 +3 +4 +5 +6 +7

Слика 3. Могућа оксидациона стања атома прелазних метала у њиховим једињењима

Прелазни метали граде велики број једињења, као што су: оксиди, хидроксици, киселине и комплексна једињења.

Оксиди

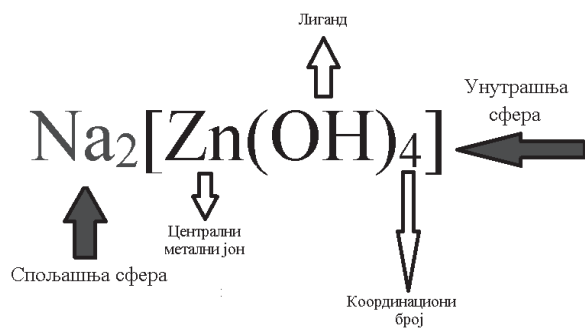
Оксиди елемената d -блока могу бити базни, амфотерни и кисели. Ако неки хемијски елемент гради више оксида, са порастом оксидационог броја атома тог елемента расте кисели карактер његових оксида. Већина оксида прелазних метала нерастворна је у води.

Хидроксици

Хидроксици прелазних метала могу испољавати слабо базна, амфотерна и кисела својства. Већина хидроксида ових елемената слабо је растворна у води.

Комплексна једињења

Својство по којем се прелазни метали разликују од других метала је изразита способност грађења комплексних једињења. Комплексна једињења су супстанце у којима постоји координативно-ковалентна веза између јона метала и анјона или молекула који поседују један или више слободних електронских парова. Формулу комплексног једињења препознајемо по угластим заградама, на пример $\text{Na}_2[\text{Zn}(\text{OH})_4]$. Комплексна једињења састоје се из спољашњег јона (спољашња сфера) и комплексног јона (унутрашња сфера). Спољашњу сферу на примеру $\text{Na}_2[\text{Zn}(\text{OH})_4]$ чине два јона натријума, а унутрашњу сферу јон цинка и четири хидроксидна јона. Грађа комплексног једињења је приказана на слици 4.



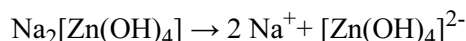
Слика 4. Грађа комплексног једињења

Дакле, у састав комплексног једињења улазе:

1. Градитељ комплекса који је, у ствари, јон метала. Назива се још и **централни метални јон**. Услов да би метал био градитељ комплекса је да његов јон садржи непопуњене d -орбитале. Због тога су градитељи комплекса сви d -елементи, али могу бити и јони p -метала као што су: алуминијум, калај и олово. Символ метала који је градитељ комплекса налази се у угластим заградама, испред свих других симбола и формула. Дакле, у датом примеру то је јон цинка.
2. **Лиганди** могу бити анјони (на пример Cl^- , I^- , CN^- , OH^-) или неутрални молекули (на пример H_2O , NH_3). Да би нека честица била лиганд мора да поседује бар један слободан електронски пар. Лиганди се пишу у угластим заградама одмах иза симбола градитеља комплекса. Може их бити и више од једног. У датом примеру лиганд је хидроксидни јон.
3. Ако је комплексни јон анјон, **спољашњу сферу** чини јон најчешће алкалног или земноалкалног метала (на пример K^+ , Na^+ , Ca^{2+}). Ако је комплексни јон катјон, јон у спољашњој сфери је обично киселински остатак (на пример SO_4^{2-} , Cl^- , NO_3^-) или хидроксидни јон (OH^-).

Веза између спољашњег јона и комплексног јона је јонска, тако да се већина комплексних једињења добро раствара у води (дисоцијација је потпуна). Спољашња сфера комплекса неутралише наелектрисање комплексног јона. Код овог јонског једињења,

комплексни јон је тетрахидроксоцинкат(II), а спољашњи јон је јон натријума односно два јона натријума, због баланса наелектрисања.



Координативно-ковалентна веза настаје тако што оба електрона за формирање ковалентне везе даје једна честица (донор), а друга их прима (акцептор). То је разлика у односу на ковалентну везу. **Координациони број** указује на то колико се координативних веза остварује у једном комплексу. Овај број зависи од својстава централног металног јона, односно броја расположивих орбитала у које се могу сместити елек-

трони лиганда. Укупан број лиганда који дају по један електронски пар одговара координационом броју.

Поставља се питање како се именују комплексна једињења. По одређеним правилима IUPAC номенклатуре за ова једињења најпре се наводи назив спољашњег јона, затим број лиганда, врста лиганда, а потом и централни метални јон уз ознаку оксидационог броја. Интернационалном називу централног металног јона додаје се суфикс -ат уколико је реч о анјонском комплексу. Уколико је реч о катјонском комплексу, централни метални јон наводи се уобичајеним називом, уз ознаку оксидационог броја у заграда, а затим се наводи назив спољашњег јона. Назив комплекса чија је формула $\text{Na}_2[\text{Zn}(\text{OH})_4]$ је натријум-тетрахидроксоцинкат(II).

ПРИЛОГ 3: ДЕМОНСТРАЦИОНИ ОГЛЕД

Вештачка крв

Прибор и реagensи:

- две стаклене чаше
- дестилована вода
- водени раствор гвожђе(III)-хлорида
- водени раствор калијум-тиоцијаната

Поступак:

У чашу са воденим раствором калијум-тиоцијаната додавати постепено водени раствор гвожђе(III)-хлорида.

Посматрај пажљиво оглед који наставник изводи, а потом испуни задатке на овом радном листу.

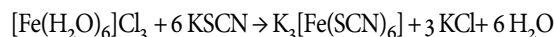
Задатак 1. Укратко опиши своја запажања.

Задатак 2. Напиши хемијске формуле реактаната који су наведени у поступку и боје њихових водених раствора.

Задатак 3. Јон гвожђа(III) је у воденом раствору хидратисан и остварује координативно-ковалентне

везе са шест молекула воде. Напиши хемијску формулу комплексног јона гвожђа(III) чији је координациони број је шест, а лиганди су молекули воде.

Задатак 4. На линијама предвиђеним за то напиши називе учесника по IUPAC номенклатури у датој хемијској реакцији.



1. 2. 3. 4. 5.

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

Abstract

SCENARIO FOR THE UNIT ABOUT TRANSITION METALS

Dušica LAZAREVIĆ, student of the study programme Chemical Education, University of Belgrade – Faculty of Chemistry

In the paper the scenario for the classroom period devoted to acquisition of knowledge concerning the general properties of transition metals with the second grade high school students is presented.



ИЗВЕШТАЈ О ОДРЖАНИМ АПРИЛСКИМ ДАНИМА О НАСТАВИ ХЕМИЈЕ - 30. СТРУЧНО УСАВРШАВАЊЕ НАСТАВНИКА ХЕМИЈЕ И 3. КОНФЕРЕНЦИЈА МЕТОДИКЕ НАСТАВЕ ХЕМИЈЕ

Априлски дани о настави хемије одржани су 24. и 25. априла 2019. године на Хемијском факултету Универзитета у Београду у организацији Српског хемијског друштва и Хемијског факултета. И ове године је, као и претходне две, спајањем 30. стручног усавршавања наставника хемије с трећом конференцијом методике наставе хемије, омогућена размена резултата истраживања у области образовања и искустава из учионице између методичара наставе хемије и наставника хемије из основних и средњих школа широм Србије. Учесници су имали прилику да чују три пленарна предавања из различитих области хемије, чије садржаје могу прилагодити и применити у сопственој пракси. Осталих шест пленарних предавања односила су се на актуелна питања из области наставе хемије, која су размотрана из угла науке и праксе, што наставницима пружа прилику да у сопственој пракси доносе одлуке засноване на резултатима истраживања.

На скупу је учествовао укупно 121 учесник: 102 наставника хемије из основних школа, гимназија и средњих стручних школа у Србији, 17 универзитетских наставника (Универзитет у Београду - Хемијски факултет, Универзитет у Београду - Факултет за физичку хе-

мију, Универзитет у Београду - Учитељски факултет, Универзитет у Београду - Рударско-геолошки факултет, Универзитет у Новом Саду - Природно-математички факултет, Универзитет Ђирило и Методије у Скопљу - Институт за хемију Природно-математичког факултета) и два студента пете године интегрисаног студијског програма Настава хемије Хемијског факултета Универзитета у Београду. Ове године, међу предавачима први пут смо имали госта са универзитета изван Републике Србије.

Укупно је одржано девет пленарних предавања, десет саопштења, три радионице и једна трибина. У оквиру два саопштења учествовали су ученици из Гимназије „Патријарх Павле“ и Основне школе „Младост“ из Београда са својим наставницама.

Програмски одбор скупа чинили су: Драгица Тривић, Весна Милановић, Биљана Томашевић, Јасна Адамов, Душица Родић, Тамара Рончевић, Саша Хорват и Миланка Џиновић. Програм скупа Априлски дани о настави хемије реализован је у потпуности изузев једног саопштења, а теме и активности су по данима наведени у наставку.

ПРВИ ДАН: 24. април 2019.

9:00 – 9:30	Отварање скупа (ВХА): Председник Српског хемијског друштва, проф. др Весна Мишковић Станковић Декан Хемијског факултета, проф. др Иван Гржегић		
9:30 – 10:15	Пленарно предавање (ВХА): Прича о антималярику артемизинину са Балкана Професор емеритус др Слободан Милосављевић , Универзитет у Београду - Хемијски факултет		
10:15 – 11:00	Пленарно предавање (ВХА): Стрес: биохемијске основе и како (себи и другима) помоћи Доц. др Милан Николић , Универзитет у Београду - Хемијски факултет		
11:00 – 11:30	Пауза		
11:30 – 12:00	Пленарно предавање (ВХА): Пројект - метода у настави хемије Проф. др Јасна Адамов и Станислава Олић , Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет		
12:00 – 13:30	Радионица 1 (ВХА) Припрема пројеката у настави хемије Проф. др Јасна Адамов , Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет	Радионица 2 (Учионица 279) Образовање у области хемије за одрживи развој Маринко Зубић и в. проф. др Драгица Тривић , Универзитет у Београду - Хемијски факултет	Радионица 3 (Учионица Нова 1) Трансформација класичне учионице у <i>escape room</i> учионицу в. проф. др Марина Стојановска , Институт за хемију, Природно-математички факултет, Универзитет Св. Ђирило и Методије, Скопље
13:30 – 14:30	Ручак		
14:30 – 15:00	Пленарно предавање (Сала за седнице): Ученичке способности тумачења илустрација из школских уџбеника хемије Доц. др Тамара Рончевић , Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет		

15:00 – 15:30	Пленарно предавање (Сала за седнице): Интернет – могућности за унапређење учења/наставе хемије Доц. др Биљана Томашевић , Универзитет у Београду - Хемијски факултет
15:30 – 16:00	Пленарно предавање (Сала за седнице): Увод у органску хемију у контексту историје хемије Весна Милановић и в. проф. др Драгица Тривић , Универзитет у Београду - Хемијски факултет
ДРУГИ ДАН: 25. април 2019.	
9:00 – 9:45	Пленарно предавање (ВХА): Функционализација и примена скелетних структура Проф. др Вера Дондур , Универзитет у Београду - Факултет за физичку хемију
9:45 – 10:15	Пленарно предавање (ВХА): (Не)Разумевање основних хемијских концепата заступљених у рачунским задацима Доц. др Душица Родић , Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет
10:15 – 10:45	Пленарно предавање (ВХА): Развој рубрика за рејтинг когнитивне комплексности проблема у хемији Доц. др Саша Хорват , Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет
10:45 – 11:00	Пауза
11:00 – 13:45	Саопштења (ВХА, председава доц. др Саша Хорват): <ul style="list-style-type: none"> · Примена драмске методе у настави хемије, Драгана Ивановић Божић и ученици Гимназије „Патријарх Павле“ у Београду · Физичкогеографски огледи из атмосфере у настави природе и друштва, доц. др Миланка Џиновић и доц. др Ивко Николић, Универзитет у Београду - Учитељски факултет · Зелена Хемија, Јелисава Гаровић, Универзитет у Београду - Хемијски факултет · Учење хемије кроз игре о периодном систему и хемијским везама, в. проф. др Марина Стојановска, Институт за хемију, Природно-математички факултет, Универзитет Св. Тирило и Методије, Скопље · Утицај примене хибридних илустрација на постигнуће ученика у наставној теми „Алкохоли“, Миријана Јанчић¹ и доц. др Тамара Рончевић², ¹Основна школа „Вук Караџић“ Лозница и „Вукова спомен школа“ Тршић, ²Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет · Водовод као контекст за утврђивање знања о смешама, поступцима за раздвајање састојака смеша и пречишћавању воде, Милош Козић¹ и в. проф. др Драгица Тривић², · ¹Основна школа „Уједињене нације“, Београд, ²Универзитет у Београду - Хемијски факултет · Настава хемије, технологије и сродних дисциплина - стање и перспективе, др Тамара Премовић, Средња стручна школа „4. јули“, Врбас · Настава хемије и технологије у средњим стручним школама на територији Јужнобачког округа, др Тамара Премовић, Средња стручна школа „4. јули“, Врбас · Учење хемије кроз истраживање и решавање проблема, Сања Перић¹ и проф. др. Јасна Адамов², ¹Основна школа „Бура Даничић“ и Гимназија „Светозар Марковић“ Нови Сад, ²Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет · Дигитални материјали за усвајање појмова растварање и раствори, Лидија Ралевић и доц. др Биљана Томашевић, Универзитет у Београду - Хемијски факултет · Вештица завера из прикрајка вреба, науком се против ње борити треба! Јелена Муцић и ученици Основне школе „Младост“ у Београду
14:00 – 15:00	Трибина (Сала за седнице): У сусрет новом циклусу такмичења из хемије ученика основних и средњих школа - искуства и препоруке Модератори: проф. др Душан Сладић¹ и доц. др Душица Родић² , ¹ Универзитет у Београду - Хемијски факултет, ² Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет
15:00 – 15:30	Евалуација и затварање скупа

Студенти Хемијског факултета су за време пауза скупа, у циљу обележавања 150 година од открића Периодног система елемената, демонстрирали огледе који се могу прилагодити и извести у школским условима. Одржана је и промоција студентског часописа Позитрон, а Збирка великана српске хемије била је отворена за посетиоце.

Наставници су високо оценили програм и организацију скупа. Скуп је од стране наставника оцењен просечном оценом 4,6 на скали од 1 до 5.

Доброј организацији Априлских дана допринели су својим ангажовањем Вера Ђушић и Дијана Курандић из Канцеларије Српског хемијског друштва, као и

студенти Хемијског факултета Универзитета у Београду кроз волонтерске активности.

Свим колегиницама и колегама се захваљујем на великом залагању да се постигну циљеви због којих су организовани **Априлски дани о настави хемије**. Захваљујем се управама Српског хемијског друштва и Хемијског факултета Универзитета у Београду за пружену подршку и помоћ у организацији и реализацији скупа. Посебну помоћ у реализацији скупа пружили су в. проф. др Тамара Годоровић и доц. др Љубодраг Вујисић.

У Београду, 13.5.2019.

В. проф. др Драгица Тривић