



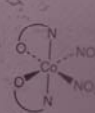
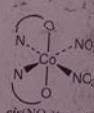
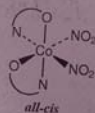
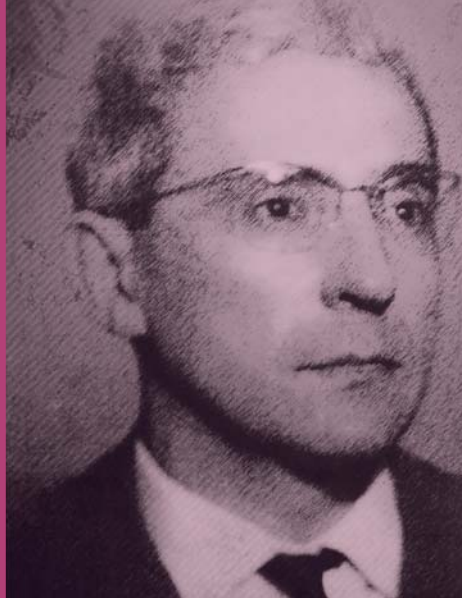
'20

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

год. 61

бр. 4 (септембар)

YU ISSN 04406826
UDC 54.011.93



100 година

од рођења

Миленка Ђелана (1920.-2004.)

Једног од утемељивача
координационе хемије у Србији

08/27/02
Celafo,
With your led been
here for 100 years, which
was a big success. The
program will tell you
what happened.
Hope all your work
with you and your colleagues
at UJ will show some of
them the progress.
Best Wishes
Fred

Хемијски Преглед
www.shd.org.rs/hp.htm

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW



Годиште 61

број 4
септембар

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

Volume 61
NUMBER 4
(September)

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 и 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

ЧЛАНЦИ

Видак РАИЧЕВИЋ
Vidak Raičević

СТЕРОИДНИ МОЛЕКУЛИ КАО СЕЛЕКТИВНИ
ДЕСТАБИЛИЗАТОРИ
ЕСТРОГЕНИХ РЕЦЕПТОРА
*STEROID MOLECULES AS SELECTIVE
ESTROGEN-RECEPTOR DEGRADERS* 78

Стефан С. ПЕТРОВИЋ, Снежана Б. ТОШИЋ,
Владимир Д. ДИМИТРИЈЕВИЋ, Ненад С. КРСТИЋ
*Stefan S. PETROVIĆ, Snežana B. TOŠIĆ,
Vladimir D. DIMITRIJEVIĆ, Nenad S. KRSTIĆ*

ТЕШКИ МЕТАЛИ И АРСЕН У БИЉКАМА
HEAVY METALS AND ARSENIC IN PLANTS 89

ВЕСТИ ИЗ ШКОЛА / ВЕСТИ ЗА ШКОЛЕ

Јелена ТАНАСКОВИЋ, Љиљана РАДОВАНОВИЋ
Jelena TANASKOVIĆ, Ljiljana RADOVANOVIĆ

СЦЕНАРИО ЧАСА (МЕЂУПРЕДМЕТНА
КОРЕЛАЦИЈА): АТОМСКИ И МАСЕНИ БРОЈ.
ИЗОТОПИ. ОСНОВНА СВОЈСТВА ОПЕРАЦИЈА
СА РЕАЛНИМ БРОЈЕВИМА
*LESSON SCENARIO (CROSS-CURRICULUM
CORRELATION): ATOMIC AND MASS NUMBER.
ISOTOPES. BASIC PROPERTIES OF
REAL NUMBER OPERATIONS* 98

ВЕСТИ ИЗ СХД

НАСТАВАК СЕРИЈЕ НАУЧНО-ПОПУЛАРНИХ
ПРЕДАВАЊА "УПОЗНАЈ ЕЛЕКТРОХЕМИЈУ" 100



УВОДНИК

Број 4 (септембар) сваке године је први број *Хемијског ирегледа* који излази после лета, после одмора. По традицији, у *Уводнику* септембарског броја *Хемијског ирегледа* сваке године по правилу бисмо написали реченицу налик на: "Надамо се да сте летњи предах искористили не само као одмор од свакодневних активности на послу који радимо, већ и као време потребно да се посветите својим мислима, плановима, идејама. То даје снагу за наставак започетог или за неки нови почетак. Добродошли у нову школску годину!" Уместо тога овог лета се нисмо одморили како доликује делатницима у најважнијој ативности у једној држави: у ОБРАЗОВАЊУ. Због вируса и могућих инфекција најпре смо крајем протекле школске године импровизовали наставу, а затим смо импровизовали и свој одмор. Колико смо сви заједно орни да се ухватимо у коштац са новим захтевима које намећу услови рада у свеопштој епидемији, а то подразумева и комплетну наставу на даљину, и то тако да обезбедимо да и ове нове генерације ђака које сада пролазе нашим системом школовања у суми знања које треба да понесу из школе, из хемије понесу сва потребна знања за остатак живота.

* * *

Рак је један од водећих светских узрочника смртности. Убедљиво најучесталији облик рака код жена представља рак дојке. У нашој земљи се годишње забележи око 4.000 новооткривених и 1.600 смртних случајева. Стопа морталитета од рака дојке у Србији износи око 40 на 100.000. Још 1896. године установљено је да је хируршка оваријектомија (одстрањивање јајника) успешна терапијска могућност код напредовалог рака дојке. То је уједно представљало и полазну тачку за изучавање узрока настанка ове болести. Иако су сами естрогени хормони откривени крајем двадесетих и почетком тридесетих година прошлог века, много више времена прошло је до открића једињења која могу да се користе као лекови у ендокриној терапији рака дојке.

Познато је да је већина облика рака дојке (око 75 %) хормонски зависна. У хелијама ових тумора експримирани су естрогени рецептори (ER), па се они обележавају и као тумори позитивни на естрогене рецепторе (ER+). Организми сисара поседују две изоформе ER, ER α и ER β . Оба облика се јављају у нормалним ткивима дојке, са нешто различитим заступљеностима у појединим врстама хелија, али се јављају и у неоплазми ER+ тумора. Присуство ER α у хелијама рака дојке довољно је да би се установило да је тумор ER+ и као такво то присуство важан је дијагностички параметар, док присуство ER β не поседује велики значај за прогнозу болести.

О овој теми, уз много више детаља и података, **Видак РАИЧЕВИЋ** (Департман за хемију, биохемију и заштиту животне средине, Природно-математички факултет Универзитета у Новом Саду) написао је за овај број *Хемијског ирегледа* чланак под насловом "Стероидни молекули као селективни десстабилизатори естрогенних рецептора". Уживајте у читању.

* * *

Биљке су током еволуције показале прилагођавање и/или толеранцију на различите абиотичке и биотичке еколошке факторе. *Абиотички еколошки фактори* су сви утицаји које остварује нежива природа на живе организме, и ту спадају фактори климе, земљишта и рељефа. *Биотички еколошки фактори* обухватају све утицаје организама на друге организме.

Биљке усвајају елементе у одговарајућем хемијском облику.

У раду су приказани неки ензими у чији састав улазе метали одговарајућег оксидационог стања. У овом прегледном раду приказане су хемијске трансформације за елементе: Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Cd, Hg и As, битне за усвајање супстанци од стране кореновог система биљака. За већину обрађених елемената наведен је њихов биолошки значај, као и обољења биљака проузрокована дефицитом одговарајућег елемента. Комплексирајући ефекат који доприноси повећаној мобилности јона метала, као и комплексирајуће супстанце које представљају метаболичке производе кореновог система биљака или бактерија које живе на корену биљке су обухваћени проблематиком овог чланка под насловом "Тешки метали и арсен у биљкам".

У раду аутора **Стефана С. ПЕТРОВИЋА**, **Снежане Б. ТОШИЋА**, **Владимира Д. ДИМИТРИЈЕВИЋА** и **Ненада С. КРСТИЋА**, сви са Департмана за хемију, Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу, описане су биљне врсте које показују велики афинитет према неким тешким металима (тзв. хиперакумулатори). Како на биодоступност елемената утичу физичко-хемијски параметри, попут: рН, електричне проводљивости, јоноизмењивачког капацитета земљишта и температуре; описан је њихов утицај на миграцију наведених елемената у систему земљиште-биљка.

* * *

За рубрику *Хемија из/за школе* су колегинице **Јелена ТАНАСКОВИЋ** (Наставница хемије у ОШ „Драган Ђоковић Уча“, Лађевци) и **Љиљана РАДОВАНОВИЋ** (Наставница математике у ОШ „Драган Ђоковић Уча“, Лађевци) направиле "Сценарио часа (међуиредмејна корелација): атомски и масени број. Извојоји. Основна својства ојерација са реалним бројевима". Жеља им је била да после одржаних часова сваки њихов ученик зна: шта је атомски број, шта је масени број, да атомски број прочита из таблице Периодног система елемената, да на основу познатог броја честица у атому одреди атомски и масени број, да на основу познатог атомског и масеног броја одреди број честица у атому, да дефинише изотопе и правилно заокругли број.

* * *

У рубрици *Весџи из СХД* у бројевима који су изишли из штампе од почетка ове, 2020. године **НЕЋЕТЕ НАЋИ** бројне извештаје са манифестација које је требало да буду до сада одржане у организацији Српског хемијског друштва ове године, а које су најпре привремено одложене, а потом и дефинитивно отказане за ову годину због Ковида 19. Ту, најпре **НЕЋЕТЕ НАЋИ** *Извештај са Априлских дана за насџавнике хемије за 2020. годину*, затим *Извештај о раду 57. Савешовања српског хемијског друштва*, па *Извештај са 56. Републичког такмичења из хемије за ученике основних школа и Извештај са 56. Републичког такмичења из хемије ученика средњих школа*. Ова листа извештаја са неодржаних активности: такмичења и саветовања ове године нека нам послужи као још један подсетник на све ово што нас је снашло ове године.

Једина манифестација која је (макар и електронским путем) одржана је 52. Међународна хемијска олимпијада. Извештај о томе, надамо се, објавићемо у наредног броју *Хемијског ирегледа*.

Овај број *Хемијског ирегледа* поново касни због тога што не добијам довољно квалитетних текстова. Можда ћете, иако недовољно одморни и орни за рад, ипак наћи снаге да напишете чланак за наш (и ваш) часопис.

Ратко М. Јанков



ЧЛАНЦИ



Видак РАИЧЕВИЋ, Департман за хемију, биохемију и заштиту животне средине,
Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду,
vidak.raicevic@dh.uns.ac.rs

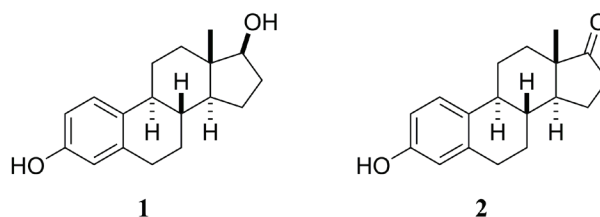
СТЕРОИДНИ МОЛЕКУЛИ КАО СЕЛЕКТИВНИ ДЕСТАБИЛИЗАТОРИ ЕСТРОГЕНИХ РЕЦЕПТОРА

1. УВОД

Рак је један од водећих светских узрочника смртности. Процењује се да је само у 2012. години било осам милиона смртних случајева од последица ове болести, када је забележено и четрнаест милиона нових случајева. Убедљиво најучесталији облик рака код жена представља рак дојке [1]. У нашој земљи се годишње забележи око 4.000 новооткривених и 1.600 смртних случајева. Сирова стопа морталитета од рака дојке у Србији износи око 40 на 100.000 [2].

Још 1896. године установљено је да је хируршка ооф-оректомија (одстрањивање јајника) успешна терапијска могућност код напредовалог рака дојке [3]. То је уједно представљало и полазну тачку за изучавање узрока настанка ове болести. Иако су сами естрогени хормони откривени крајем двадесетих и почетком тридесетих година прошлог века [4], много више времена прошло је до открића једињења која могу да се користе као лекови у ендокриној терапији рака дојке.

Познато је да је већина облика рака дојке (око 75%) хормонски зависна. У ћелијама ових тумора експримирани су естрогени рецептори (ЕР), па се они обележавају и као тумори позитивни на естрогене рецепторе (ЕР+) [5, 6]. Естрогени рецептори су врста једарних рецептора; они су трансдуктори естрогених сигнала који омогућавају хормонско деловање ендогених естрогена, у првом реду естрадиола (1) и естрона (2, слика 1). Као природни лиганди, ова једињења везују се за ЕР, где индукују конформационе промене које активирају рецептор. После различитих догађаја који укључују димеризацију и транслокацију из цитосола у једро, активирани рецептори доводе до промена брзине транскрипције одређених естроген-регулисаних гена. Ендогени естрогени обављају кључне физиолошке улоге попут развоја органа за размножавање и регулација кардиоваскуларне, мишићно-скелетне и имунолошке хомеостазе, као и хомеостазе централног нервног система, и то код оба пола. Код жена у репродуктивној доби утичу на развој секундарних полних карактеристика, али су и неизоставни део мушког репродуктивног система [7–11]. Код хормонски зависних тумора дојке, са друге стране, естрогени делују пролиферативно, поспешујући ћелијску деобу и прогресију тумора, а такође су у тесној вези са туморогенезом [12, 13].

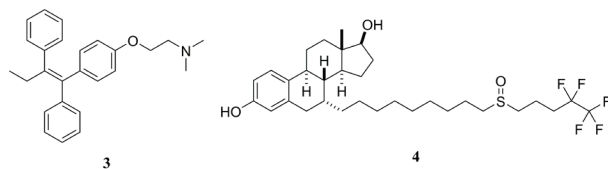


Слика 1

Организми сисара поседују две изоформе ЕР, ЕРа и ЕРβ. Оба облика се јављају у нормалним ткивима дојке, са нешто различитим заступљеностима у појединим врстама ћелија, али се јављају и у неоплазми ЕР+ тумора. Присуство ЕРа у ћелијама рака дојке довољно је да би се установило да је тумор ЕР+ и као такво то присуство важан је дијагностички параметар, док присуство ЕРβ не поседује велики значај за прогнозу болести. Тачна улога ЕРβ у туморогенези и прогресији болести и даље није сасвим јасна [6, 7, 10, 11, 13].

До првих добрих резултата на пољу развоја лекова за рак дојке дошло се пре открића естрогених рецептора, случајно, како то понекад бива. Трифенилетиленска једињења развијана су у фармацеутској индустрији као антиестрогени, за примену у контрацептивним средствима, али су и њихова анти туморска својства брзо примећена. Почетком шездесетих година истраживања на трифенилетиленима спроводила су се у британској компанији ICI Pharmaceuticals [14]. У ово време, истраживања Џенсена (Jensen) и Горског (Gorski) о механизму дејства естрогена била су тек у зачетку, те су фармаколошки тестови на животињским моделима једино на шта су се истраживачи ове компаније могли ослањати [15]. Група на челу са Валполом (Walpole), Харпером (Harper) и Ричардсоновом (Richardson) синтетисала је један трифенилетилен чији је *транс*-изомер поседовао наизглед чудна фармаколошка својства [16, 17]. Ово једињење је испољавало антиестрогено дејство код пацова, али и слабије естрогено дејство у одређеним тестовима код мишева. У клиничким испитивањима примећено је да ово једињење показује обећавајуће резултате код пацијената са раком дојке, али и да може да стимулише овулацију. Тада под шифром ICI 46,474, ово једињење је данас много познатије као тамоксифен (3, слика 2). Како се није показао као ефикасан контрацептив, компанија није била вољна да настави даља испи-

тивања, и упркос охрабрујућим новим клиничким резултатима, била је близу да у потпуности обустави истраживања, сматрајући да би излазак овог лека за тржиште био непрофитабилан [14]. Упркос томе, на велико инсистирање Валпола, ICI Pharmaceuticals креће да 1973. године продаје лек у облику цитрата овог молекула под брендом Nolvadex, за ановулаторну неплодност и палијативну терапију рака дојке [14, 15]. Тек осамдесетих година, када се већ увелико знало за ЕРа, разјашњена су фармаколошка својства тамоксифена. Откривено је да тамоксифен делује као парцијални антагониста ЕР: инхибира естрогени сигналинг у ћелијама тумора дојке, али изазива дејства слична агонистима у материци и коштаном ткиву. Ово једињење, заједно са бројним другим која су синтетисана касније, припада породици селективних модулатора естрогених рецептора (СМЕР, енгл. selective estrogen receptor modulators, SERM), чији је механизам дејства данас добро познат [18–20].



Слика 2

Тамоксифен је тренутно један од првих избора за терапију узнапредовалог тумора код жена пре и после менопаузе, а користи се и превентивно код високоризичних пацијената. Као парцијални антагониста, тамоксифен не сузбија кардиопротективно дејство естрогена, као и њихов пожељан утицај на густину костију, што је врло добра особина. Својим селективним дејством он изазива и једну озбиљну nusпојаву, а то је пролиферација ћелија ендометријума, која је у вези са повећаним ризиком настајања рака материце. Друга велика потешкоћа која се јавља приликом терапије тамоксифеном је резистенција која се на овај лек стиче релативно лако [6, 21–23].

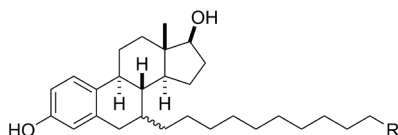
Када је улога естрогена у хормонској туморогенези постала јаснија, појавиле су се и друге стратегије за утицање на сигналинг естрогена и естрогене рецепторе. Још један програм који је постојао у компанији ICI Pharmaceuticals осамдесетих година имао је циљ да пронађе нове антиестрогене, овога пута у потпуности лишене естрогеног дејства, тзв. чисте антиестрогене [24]. Сматрало се да оваква једињења не би поседовала бројне токсиколошке проблеме парцијалних агониста, а можда би и њихово дејство на ремисију тумора било повољније. Могла би се користити и за немалигна стања или профилактички. Дуго се веровало да су стероидне структуре мање погодне за развој антиестрогена. Увођење супституената у одређене положаје стероидног скелета захтева велики број синтетских корака, а чинило се и да се инхерентна агонистичка својства хемијским модификацијама тешко могу елиминисати. Стога није чудно што је и у овом пољу водеће једињење откривено случајно. Овај рад описује како је из истраживања Вејклинга (Wakeling) и Боулерове (Bowler) произашло једињење фулвестрант (4, слика 2), данас један од најважнијих лекова за рак дојке [25].

Пошто је механизам дејства фулвестранта разјашњен, појам „чист антиестроген“ се у великој мери замењује дескриптивнијим називом „селективни дестабилизатор естрогених рецептора“ (СДЕР). У овом раду је дат преглед осталих праваца развоја стероидних СДЕР. Покушаји развоја других 7 α -супституисаних деривата естрадиола како би се оптимизовале фармаколошке особине фулвестранта описан је у другом поглављу, док је алтернативни правац дериватизације у положају 12 β описан у трећем поглављу.

2. 7 α -СУПСТИТУИСАНИ ДЕРИВАТИ ЕСТРАДИОЛА КАО СДЕР

Рејно (Raynaud) је показао да деривати естрадиола супституисани дугачким неразгранатим алкил-ланцима у положају 7 α задржавају велики афинитет према ЕРа [26]. Нешто касније је Бојеова (Baulieu) група развила ефикасне биоспецифичне адсорбенте за потребе пречишћавања ЕРа на бази полиамидне или агарозне матрице повезане са естрадиолом преко 7 α -положаја декаметиленим ланцем [27]. Ови резултати показали су се врло корисним за Вејклинга (Wakeling) и Боулерове (Bowler), који су при компанији ICI Pharmaceuticals трагали за чистим антиестрогенима од 1980. године [24, 28]. У резултатима истраживања које публикују 1988. године приказују серију 7-алкиламидних деривата естрадиола која садржи три структурне варијације: оријентацију супституента на С-7, укупни дужина супституента и функционалне групе на њему (табела 1) [29, 30]. Антагонистичка активност ових једињења установљена је у једноставном тесту утеротрофије/антиутеротрофије на полно незрелим пацовима. У овом тесту парцијални агонисти попут тамоксифена стимулишу раст утеруса и нису способни да у потпуности инхибирају утеротрофно дејство естрадиола када се пацовима дају заједно са овим хормоном. У првој серији тестирана су разнолика једињења као смеше 7 α - и 7 β -епимера, а сва су показала неки степен антиестрогене активности. Само је *N*-бутиламид (ICI 160,325, **9**) испољио дејство чистог антиестрогена: сам није изазвао никакве агонистичке ефекте. Раздвајањем изомера установљено је да биолошка активност смеше потиче искључиво од 7 α -изомера (ICI 163,964, **12**), а одређен је и релативни афинитет везивања (РАВ) овог једињења за ЕРа, који је износио 13 (према естрадиолу чији РАВ се узима као 100), што је значајна вредност. Установивши водеће једињење, даље су варирани амидни супституенти (**10**–**16**), а овим је установљено да неопходна дужина неразгранатог амидног алкил-ланца за чисту антиестрогену активност износи од четири до шест атома. У жељи да се даље истраже стерни предуслови активности, направљена је и серија терцијарних амида, са додатним алкил-супституентима. Иако су се метил- (ICI 164,384, **17**) и бутил-аналози (**19**) показали као чисти антиестрогени, етил- (**18**) и изопропил-једињења (**20**) имала су и незанемарљив агонистички карактер. Код најпотентнијих једињења **12** и **17** испитана је дозна зависност активности, као и ефекти при оралној администрацији, и као погодније једињење показао се терцијарни амид **17**, и то вероватно јер додатна метил-група умањује могућност метаболичке деградације.

Табела 1 [29]



једињење	R	доза (mg/kg, супкутано)	агонизам (%)	антагонизам (%)
смеше 7 α - и 7 β -изомера				
5	COOH	25	23	30
6	CH ₂ OH	25	28	33
7	CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	10	34	41
8	CONH(CH ₂) ₅ COOH	25	19	33
9	CONH(CH ₂) ₃ CH ₃	25	-3	100
7 α -секундарни амиди				
10	CONHCH ₂ CH ₃	25	34	63
11	CONH(CH ₂) ₂ CH ₃	10	20	70
12	CONH(CH ₂) ₃ CH ₃	10	-3	100
13	CONH(CH ₂) ₅ CH ₃	25	-5	105
14	CONH(CH ₂) ₇ CH ₃	10	36	27
15	CONHC(CH ₃) ₃	5	12	70
16	CONHCH ₂ C(CH ₃) ₃	10	-13	109
7 α -секундарни амиди, R = CON(R ¹)(CH ₂) ₃ CH ₃				
17	R ¹ = CH ₃	10	-7	105
18	R ¹ = CH ₂ CH ₃	10	10	93
19	R ¹ = (CH ₂) ₃ CH ₃	10	-1	46
20	R ¹ = CH(CH ₃) ₂	10	42	39

Општи поступак за синтезу ових једињења предложила је Боулерова, а приказан је на схеми 1 [31]. Полазно једињење био је 17 β -ацетоксиестра-4,6-диен-3-он (21) који је дозвољавао конјуговану адисију Грињаревог реагенса катализовану бакром(I) на диенонски систем. Како се као производ ове реакције добија смеша 7 α - и 7 β -епимера у приближном односу 7:3, неопходно је хроматографско пречишћавање жељеног 7 α -стероида (22). По замени силнил-етарске заштите ацетатном (23), а прстен је оксидативно ароматизован бакар(II)-бромидом, а након хидролизе ацетата примарне алкохолне групе и заштите насталог фенола у облику бензоата добијен је алкохол 24, а затим оксидацијом и киселина 25. За сврху амидације киселине она је прво преведена у мешовити анхидрид изобутилхлорформијатом у присуству *N*-метилморфолина, а затим третирана одговарајућим амином, што је дало циљна једињења (26). Нешто касније, када је боље схваћена важност ових једињења, предложени су и други, ефикаснији синтетски приступи. Наполитано (Napolitano) [32] и сарадници замерили су што је према претходном поступку неопходно вршити деароматизацију, па реароматизацију, јер је диенон 21 доступан практично само из естра-1,3,5(10)-триенских једињења. Њихов предлог синтезе (схема 2) полазио је од заштићеног 6-кетоестрадиола 27, чији је енолат могао бити алкилован претходно припремљеним јодамидом тако да у добром

приносу настаје 7 α -дериват 28 незапрљан 7 β -епимером. Циљно једињење 17 добија се редукцијом 6-кето групе хидросиланом у присуству бор-трифлуорида (29), и уклањањем метил-етарске заштите дејством бор-трибромида. Кинцеров (Künzler) предлог синтезе такође је почињао од заштићеног 6-кетоестрадиола (30, схема 3), а заснивао се на увођењу фенилсулфонил групе у положај 6 [33]. То је учињено адисијом тиолата тиофенола, а затим оксидацијом добијеног винил-сулфида 31 до винил-сулфона 32. Ово једињење је могло бити подвргнуто конјугованој адисији органолитијумових врсти на C-7, а стерно захтевни органолитијуми показивали су велику дијастереоселективност, нападајући у главном са α -стране стероидног скелета. Тако се понашао литијумов ацетирид одговарајућег амида, доступан из ундец-10-инске киселине, *N*-бутилметиламина и метил-литијума. Након потпуног деацетиловања, трострука веза једињења 33 каталиктички је редукована, а затим је извршено и редуктивно десулфониловање натријумовим амалгамом, што је дало циљно једињење.

Убрзо су уследиле модификације водећег једињења 17. Лабријева (Labrie) група синтетисала је 16 α -халогендеривате (схема 4) [34] који су се сви показали као чисти антиестрогени, при чему је хлорни дериват 37 показао као најпотентнији антиестроген. Њихова синтеза почела је од 17-кето аналога 34, а преко енол-ацетата 35 добијеног помоћу изопропенил-ацетата, хлоровањем и

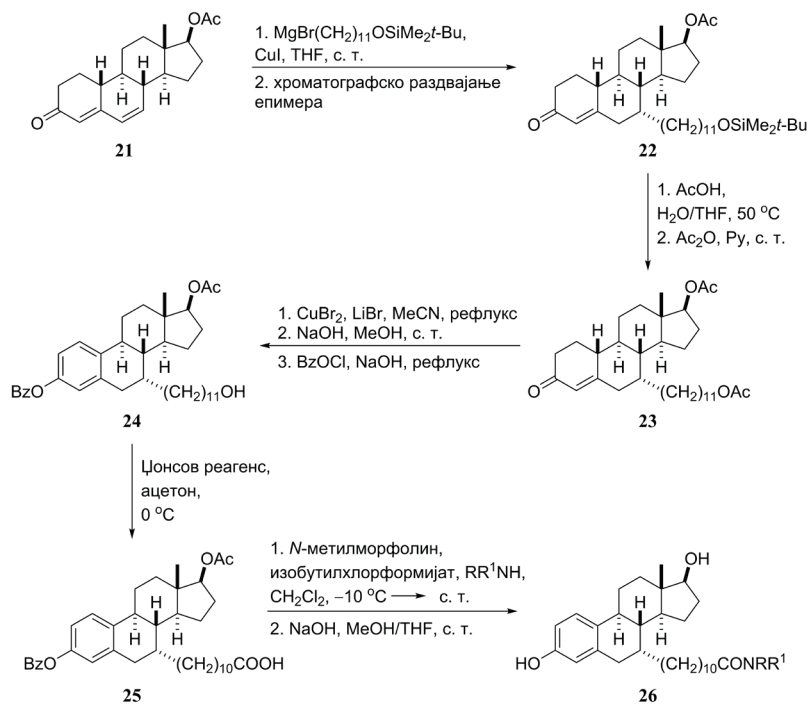


Схема 1 [31]

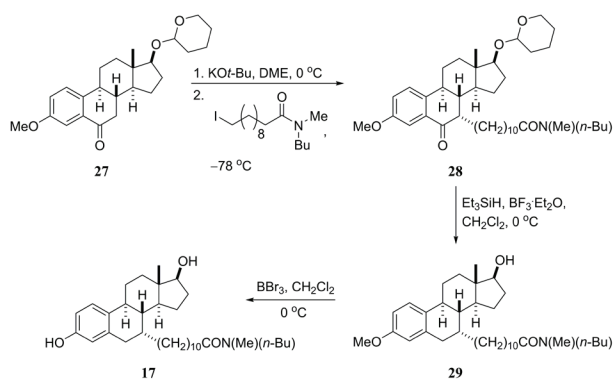


Схема 2 [32]

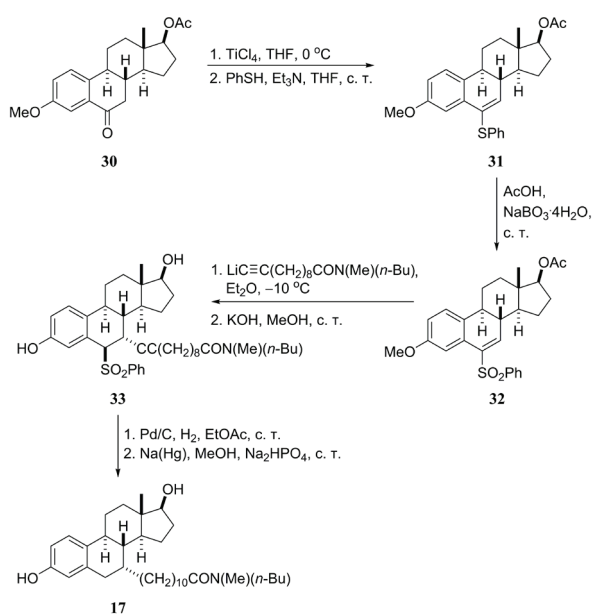


Схема 3 [33]

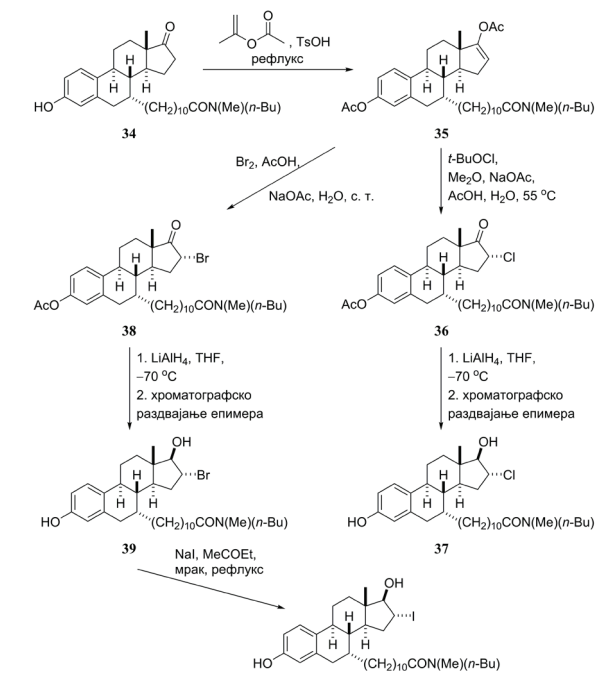
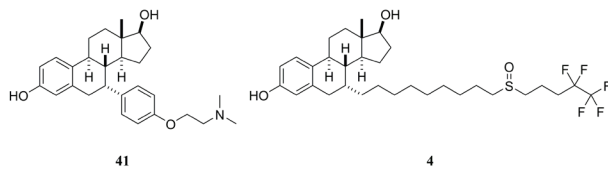


Схема 4 [34]

бромовањем настали су искључиво 16 α -халоген-17-кето-деривати (36 и 38). Њихова редукција литијум-алуминијум-хидридом чак и при ниској температури давала је смешу епимера (око 1:2 у корист 17 β -епимера), који су раздвојени колонском хроматографијом на силика-гелу како би се добили чисти 16 α -хлор- (37) и 16 α -бром-аналоги (39). Коначно, 16 α -јод-аналог (40) добијен је из једињења 39, отварањем интермеђерног епоксида натријум-јодидом.

Француска фармацеутска компанија Roussel-Uclaf патентирала је дериват естрадиола RU 45,144 (41, слика 3) [35] који у положају 7 α садржи тамоксифенов етоксиаминодиметил-ланац. Ово једињење је деловало

као антиестроген и инхибирало је раст ћелијских линија ER+ тумора дојке [36]. У међувремену, у ICI Pharmaceuticals Вејклинг и сарадници радили су на проналаску начина да се побољша *in vivo* потентност водећег 7 α -алкиламида 17. Иако је то једињење могло да изазове потпуну аблацију естрогена, то је захтевало врло велике дозе, те ово једињење није могло бити разматрано као кандидат за лек. У потрази за делотворнијим једињењем са једнако повољним фармаколошким профилем откривено је једињење ICI 182,780 (4) [37], у којем је амидна група замењена сулфоксидном, а терминални део алкил-ланца флуорисан како би се смањила могућност метаболичке деактивације. Ово једињење, данас познато као фулвестрант, имало је четири до пет пута већи афинитет према ER α (PAB = 89%) у односу на 17. Било је и пет пута потентније према MCF-7 ћелијским линијама (ER+ канцер дојке), и десет пута потентније у тесту утеротрофије/антиутеротрофије на пацовима. Врло добри резултати добијени су и код третирања мишева са ксенотрансплантатом MCF-7 тумора [38, 39].



Слика 3

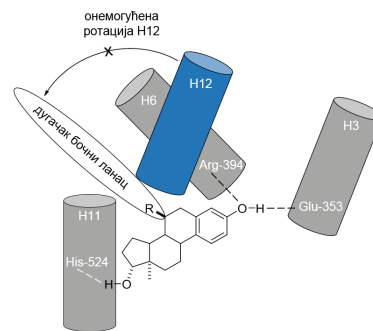
Даља испитивања дејства фулвестранта на ћелијску линију MCF-7 показала су да он доводи до значајног смањења количине ER α протеина [40], као и да инхибира ER α -индуковану експресију прогестеронског рецептора (ПР) [41]. У поређењу са тамоксифеном, фулвестрант је био значајно бољи инхибитор туморског раста. У концентрацијама од 5–10 nM, фулвестрант је у потпуности заустављао пролиферацију ћелија [42, 43].

Прва фаза клиничких испитивања на женама у постменопаузи које су оболеле од рака дојке показала је да се овај антиестроген добро толерише и да се испољавају у главном врло благе нуспојаве [44]. Од деветнаест пацијенткиња са узнапредовалим раком дојке отпорним на тамоксифен тринаест је реаговало на фулвестрант. Потврђено је његово чисто антиестрогено дејство; гонадотропини и глобулини који везују полне hormone у плазми нису се променили. Примећено је и значајно смањење експресије ER α , прогестеронских рецептора и Ki67 (антиген који има везе са пролиферацијом). Значај овог резултата испољава се у закључку да тумори код којих се јавила резистенција на тамоксифен нису неопходно резистентни и на фулвестрант. Није уочен никакав пролиферативни ефекат према ендометријуму. У трећој фази клиничких испитивања упоређено је дејство фулвестранта на пацијенткиње са узнапредовалим раком дојке након претходне ендокрине терапије са дејством анастразола, одобреног лека за третман рака дојке који инхибира ароматазу, ензим кључан за биосинтезу естрогена [45, 46]. Захваљујући повољним резултатима који су добијени, америчка Управа за храну и лекове (енгл. Food and Drug Administration, FDA) априла 2002. године одобрила је употребу фулвестранта за таква стања [47]. Компанија AstraZeneca (наследник

компаније ICI) продаје овај лек под брэндом Faslodex, какав се може наћи и у Србији од 2014. године [48]. После нових клиничких испитивања, употреба у виду монотерапије је 2017. године одобрена и за претходно нетретиране узнапредовале облике рака дојке [25].

Да чисти естрогени морају имати другачији механизам дејства од СМЕР било је јасно од њиховог открића. Са великим афинитетом везивања за ER α , фулвестрант делује као компетитивни инхибитор естрадиола [29]. Везивање фулвестранта за ER α онемогућава димеризацију рецептора и знатно отежава његову транслокацију у једру. Чак и у самом једру, фулвестрант–ER α комплекс не може да утиче на транскрипцију, јер су два домена овог протеина неопходна за такву активност (активационе функције 1 и 2, AF1 и AF2 [49]) у овом комплексу неактивни [50]. Структурни разлози оваквог дејства постали су јасни одређивањем кристалне структуре комплекса ER β и једињења 17 [51]. Када се фулвестрант или сродно једињење веже за ER α , дугачки бочни ланац физички спречава савијање хеликса H12 (слика 4), што онемогућава везивање коактиватора транскрипције преко AF2 [51, 52].

Попут денатурираних и погрешно савијених протеина, комплекс фулвестрант–ER α је нестабилан и склон ка убрзаној деградацији ћелијским механизмима [51–53]. У *in vitro* истраживањима показано је да фулвестрант може довести до брзог и квантитативног одстрањивања ER α из ћелије [54, 55]. Као што је већ поменуто у уводу, зато се данас фулвестрант и сродна једињења која делују као чисти антиестрогени сврставају у класу прозвану селективним дестабилизаторима естрогенних рецептора (СДЕР, енгл. selective estrogen receptor destabilizer, SERD²) [56].



Слика 4

Како одстрањивање естрогенних рецептора онемогућава сваки вид естрогеног сигналинга (што доводи до потпуног онеспособљавања експресије гена које регулишу естрогени), било је општеприхваћено да је овај ефекат кључни део механизма дејства фулвестранта као антиестрогена и његова важна предност у односу на друге класе лекова за рак дојке. Макдонел (McDonnell) и сарадници су 2011. године истакли да на брзину

¹ Процес којим ћелија смањује количину одређене ћелијске компоненте зове се још и „регулација на доле” или *долерегулација*, од енглеског downregulation.

² Синоними идентичног акронима на енглеском језику су и селективни разграђивачи естрогенних рецептора (selective estrogen receptor degrader) [25] и селективни „регулатори на доле” естрогенних рецептора (selective estrogen receptor downregulator) [55].

деградације ЕРа утичу фактори независни од структуре СДЕР, и показали да она варира од хелијског модела до хелијског модела, те да није најбоље мерило ефикасности лека [57]. Остаје нејасно да ли је одстрањивање рецептора неопходно за инхибицију естрогеног сигналинга у узнапредовалим туморима, или копетитивни антагонизам игра главну улогу.

Како су за продају лека биле неопходне тонске количине фулвестранта, стратегија индустријске синтезе морала је бити пажљиво размотрена и осмишљена. Комерцијално доступни прекурсор, иако скупи, били су 19-нортестостерон (**42**, схема 5), 1,9-нонадиол (**43**) и пентафлуорпентанол **44** [58]. Није било извесно да ли ће се довољне количине пентафлуорпентанола моћи прибавити, јер је његова производња из пентафлуоретилјодида значајно отежана великом испарљивошћу овог једињења и еколошким ризицима. Зато се приликом осмишљавања првог синтетског пута тежило се да се овај прекурсор уведе што је касније могуће. Попут синтезе једињења ICI 163,964 (**12**, схема 1, табела 1), предложена је стратегија која укључује конјуговану адицију органокупрата на стероидни диенон **21** и синтезу силилованог 1-бром-9-хидроскинонана **46**. Први проблем који се показао код оваквог приступа био је велики број некрystalних интермеђијера који се морају пречишћавати хроматографски. Ни увођење супституента на С-7 није текло уз повољну дијастереоселективност (1.9:1 у корист 7α-епимера).

После извесног времена успостављен је сигуран извор пентафлуорпентанола, па је његова доступност и цена престала да буде од пресудног утицаја. Убедљиво најскупљи прекурсор био је полазни стероид **42** и

најважније је било искористити га што ефикасније. То је навело истраживаче у фирми AstraZeneca да размишљају о приступу у којем се бочни ланац справља готово у целости пре стварања С-С везе са стероидом. Ово се постиже синтезом „фулвестрантовог бромида” **53** (схема 6). Начелно су постојале две могућности за тиол који би изградио сулфид супституцијом добре одлазеће групе: пентафлуорпентантиол и много мање испарљив меркаптононанол, једињење које уједно поседује и мање непријатног мириса. Као прекурсор за *in situ* стварање тиола за реакцију са мезилатом пентафлуорпентанола (**50**) одабрана је тиопсеудоуреа **51**, добијена дејством тиоурее на 9-бромнонан-1-ол (**45**). Бромовање насталог кристалног алкохола **52** помоћу трифенилфосфина и брома дало је течно једињење **53** без значајних споредних реакција [58].

Неопходна су још три корака за добијање фулвестранта из бромида **53** и стероидног диенона **42** (схема 7). Прво се бромид преводи у Грињарев реагенс, а затим се реакција са стероидом одвија уз каталитичку количину бакар(І)-хлорида на сниженој температури. Затим, као и пре, следи ароматизација А прстена бакар(ІІ)-бромидом и литијум-бромидом у ацетанхидриду и ацетонитрилу. Ацетанхидрид је одабран као корастварач јер уједно преводи фенол до ацетатног естра, који чини ароматични прстен мање подложним електрофилном бромовању које доводи до стварања споредних производа. Базна обрада хидролизује естре и добија се сулфид **49**. Оксидација сулфида водоник-пероксидом стаје на стадијуму сулфооксида. Неколико прекристализација даје чист фулвестрант. Треба истаћи хиралност сумпора у фулвестранту;

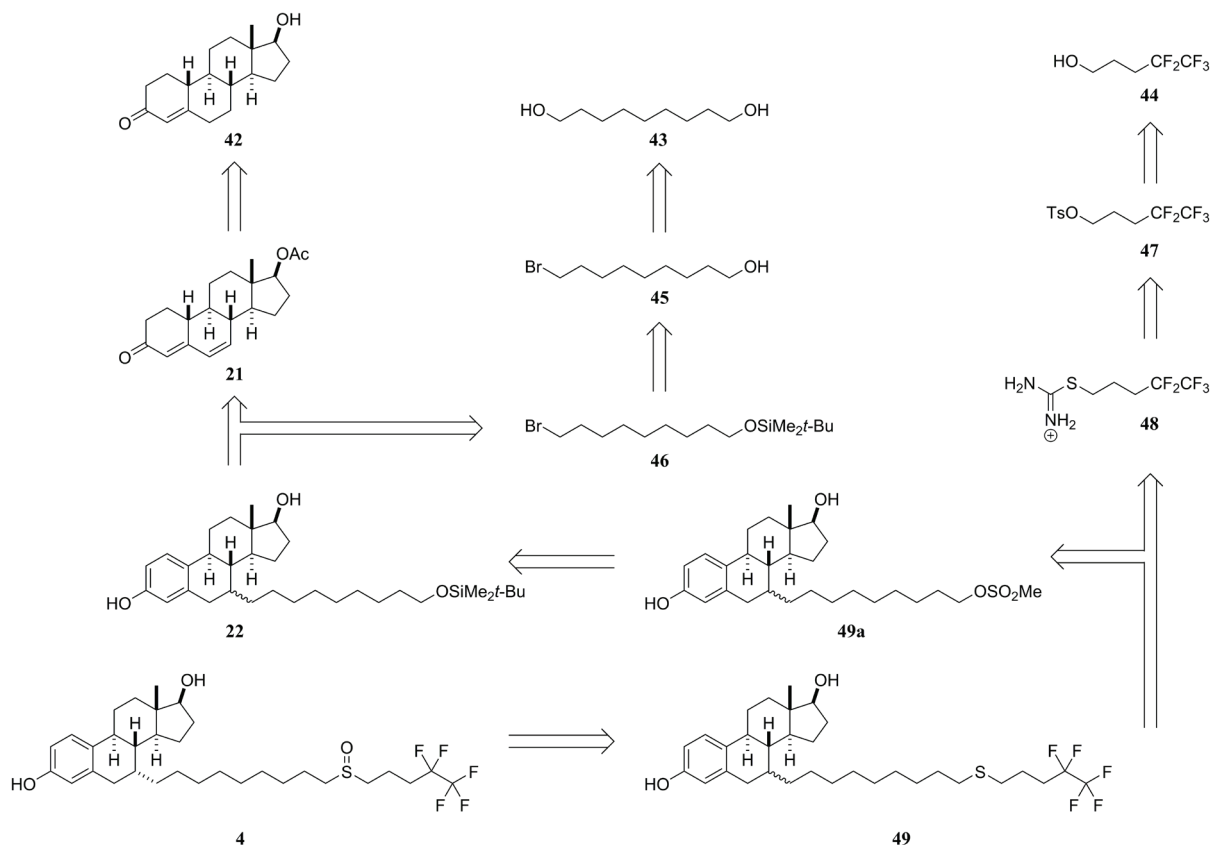


Схема 5 [58]

овом методом добија се приближно еквимоларна смеша еписмера. До сада нико није извршио раздвајање ових сулфоксидних еписмера. Испоставило се да оваква синтеза има више кристалних интермедијера и повољнију дијастереоселективност конјуговане адисије (2.5:1 у корист 7а-епимера), и она је данас у потпуности заменила претходни приступ. Остварени укупни принос чистог фулвестранта у односу на диенон износи 28% [58]. Описана је и четворофазна синтеза фулвестранта такође полазећи од диенона [59], у којој је кључни корак *in situ* хидроцирконовање 9-бромнон-1-ена и адисија насталог алкил-цирконијума који се у присуству каталитичких количина хиралног облика бакра(I) конјуговано адира на диенон са великом дијастереоселективношћу (4.6:1 у корист 7а-епимера). Укупни принос фулвестранта добијеног овим путем износи 35%.

Фактор који озбиљно ограничава ефикасност фулвестранта је његова ниска биодоступност. Орална биодоступност овог лека толико је мала [60] да се он мора давати у виду интрамускуларних инјекција. Инјектује се раствор активног једињења у уљу, а из формираних уљаних депоа она се контролисано отпушта [21, 25]. Дају се дозе од 250 или 500 mg једном месечно. Овакве формулације су дугоделујуће и обезбеђују стабилан ниво активне супстанце у организму, што је нарочито важно за лекове попут фулвестранта. Међутим, концентрације које се постижу на овај начин врло су ниске; концентрација фулвестранта у плазми у стационарном стању након интрамускуларне инјекције налази се у опсегу 10–14 nM, али она може бити и само 2 nM у близини тумора [21, 25, 61].

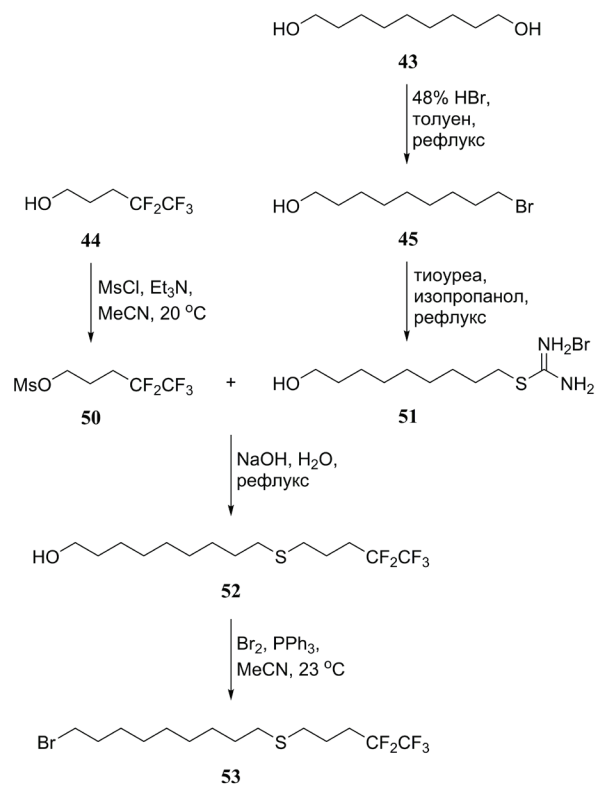


Схема 6 [58]

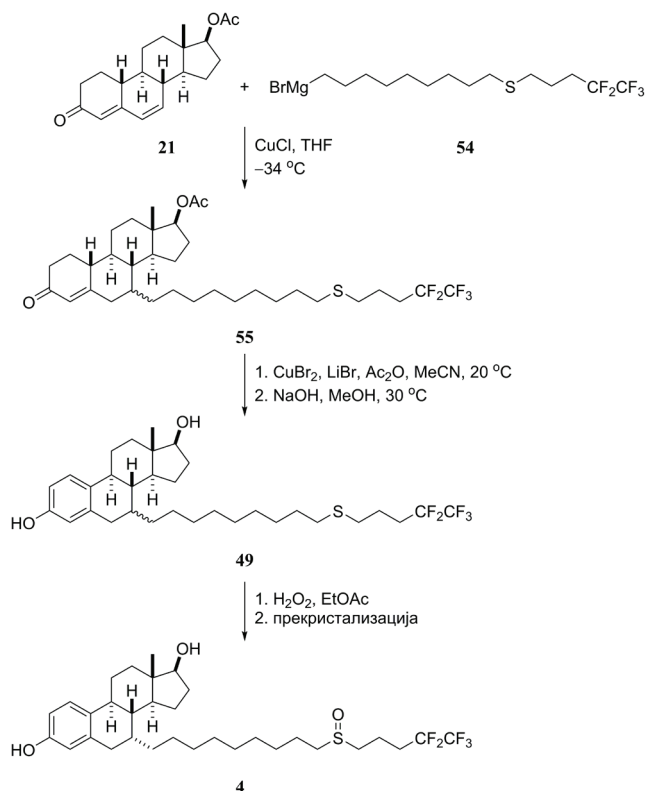
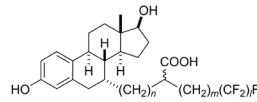


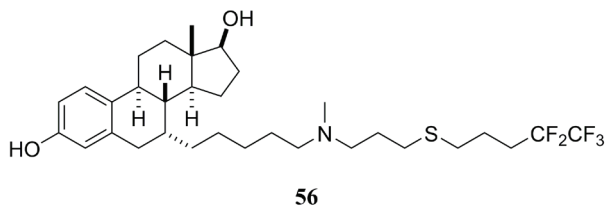
Схема 7 [58]

Како би се премостила ова потешкоћа, начињени су напори да се развију нестероидни СДЕР који би могли да се узимају орално [62], али и да се структура фулвестранта модификује. Истраживачи из немачке фармацеутске компаније Schering AG синтетисали су неколицину нових СДЕР [63], од којих су се као најпотентнији у *in vitro* и *in vivo* тестовима показали ZK-703 (56) и ZK-253 (57, слика 5), са сличним биолошким активностима попут фулвестранта [56]. Једињење ZK-703 било је значајно активније када је дато супкутано, док је једињење ZK-253 задржавало своју активност и при оралној администрацији. Група јапанских и корејских истраживача припремила је серију једињења са карбоксилном групом у бочном ланцу која су испољила јачу антиестрогену активност у односу на фулвестрант при оралној администрацији дозе од 10 mg/kg (табела 2) у тесту антиутеротрофне активности код мишева [64]. Ова једињења су ипак испољила много мање афинитете везивања за ERα. Како су тестиране смеше еписмера, извршено је и раздвајање рацемата хиралног прекурсора бочног ланца и синтеза чистих еписмера у случају једињења 59, а показало се да се афинитет везивања за естрогени рецептор и антиестрогена активност појединачних еписмера битно не разликују. Орални фармакокинетички профили ових еписмера били су изузетно повољни код пацова, док су код мишева и мајмуна били знатно лошији, и то услед оксидације до 17-кето-једињења. Касније је у додатним *in vivo* тестовима показано да (R)-епимер једињења 59 испољава снажније дејство одстрањивања ERα у односу на фулвестрант, али орална биодоступност овог једињења није одређена у клиничким студијама [65].

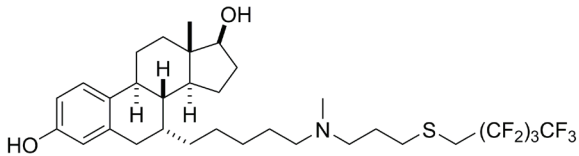
Табела 2 [64]



једињење	<i>n</i>	<i>m</i>	<i>l</i>	РАВ (%)	антагонизам (%)
58	8	3	2	0,8	87
59	8	3	4	1,4	96
60	8	2	4	0,6	98
61	9	3	2	1,4	80
62	9	3	4	0,7	85
63	9	2	4	0,7	92
фулвестрант				138	54



56



57

Слика 5

Сви ови покушаји да се припреми биодоступнији СДЕР заснивали су се на таквим модификацијама у бочном ланцу које би повећале поларност и растворљивост. Сматрајући да се овим не решава важнији узрок лоше биодоступности фулвестранта, а то је брза *O*-глу-

куронидација и *O*-сулфатација, Ванг (Wang) и сарадници предложили су замену фенолне групе фулвестранта борном киселином [66]. На основу претходних истраживања, претпостављали су да ова модификација може довести до смањења елиминативног метаболизма, при том не смањујући значајно афинитет везивања према ЕР α . Фулвестрант-3-борна киселина (ZB716, **67**, схема 8) у највећој мери је задржала фармаколошке особине фулвестранта, али је и поседовала много бољу оралну биодоступност, као што се очекивало. Могућност да се постигну много веће концентрације СДЕР у плазми пацијената, као и практичне погодности оралне формулације чине ово једињење важним кандидатом за клиничке студије [66, 67]. Синтеза овог једињења полази од 17-ацетата 7 α -епимера сулфидног интермеђијера **49** (једињења **64**) који се преводи у 3-трифлат **65** [66]. Преко њега, бор се уводи реагентом дис(пинаколато)дибором у присуству паладијум-ацетата и трициклохексилфосфина (**66**). Након сапонификације 17-ацетата и дејства *meta*-хлорпербензојеве киселине, чиме се хидролизује боратни естар и оксидује тиоетар до сулфоксида, добија се ZB716.

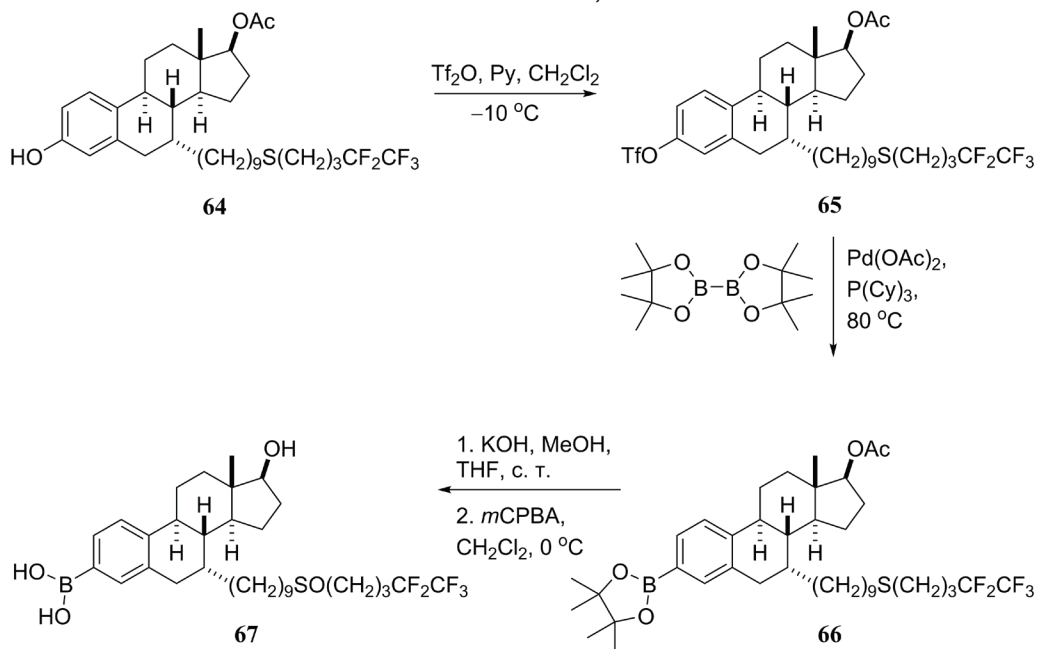
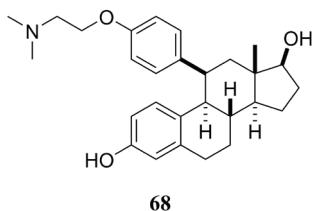


Схема 8 [66]

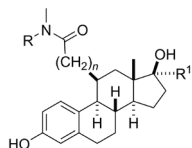
3. 11 β -СУПСТИТУИСАНИ ДЕРИВАТИ ЕСТРАДИОЛА КАО СДЕР

Други правац у развоју СДЕР настао је под итицајем претходног рада у пољу 11 β -супституисаних антипрогестина [68]. У потрази за антиестрогенима, истраживачи у фармацеутској компанији Roussel-Uclaf прво су припремили дериват естрадиола **68** (слика 6), супституисан у овом положају тамоксифеновом фармакофором. Иако је имало антиестрогена својства, ово једињење није било чист антиестроген [69, 70]. Свесни резултата Вејклинга и Боуерове, иста група 1992. године публикује серију 11 β -алкиламидних деривата естрадиола (табела 3) [71]. Ова једињења су показала добро везивање за ЕРа. У тестовима утеротрофије/антиутеротрофије на мишевима сва једињења понашала су се чисто антагонистички када су дата супкутано. Испојила су још снажнији антагонизам када су дата орално, али и врло благ агонизам. Примењена синтетска методологија, слично 7 α -серији, заснивала се на региоспецифичној адицији Грињаревог реагенса (ω -терц-бутилдиметилсилилоксиалкил-броид) у присуству бакра(I) (схема 9). Као стероидни прекурсор употребљен је алилни епоксид **73**. У киселим условима настали адукт **74** преводи се у конјуговани диенон **75**, чија се примарна алкохолна група оксидује до карбоксилне киселине **76**, а ова се затим подвргава амидацији при истим условима као код синтезе једињења **26**. Настали амид **77** ароматизује се дејством ацетанхидрида и ацетил-броида. Коначно, у зависности од циљног једињења, или се 17-кето група редукује (**69, 70, 72**), или се на њу адира калијум-ацетилид (**71**).



Слика 6

Табела 3 [71]

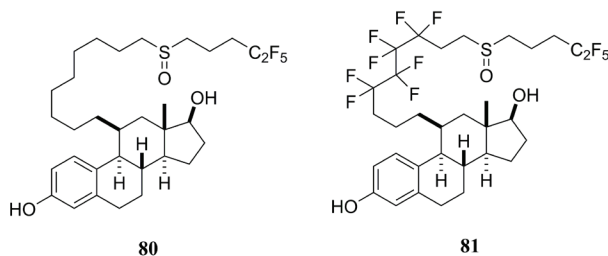
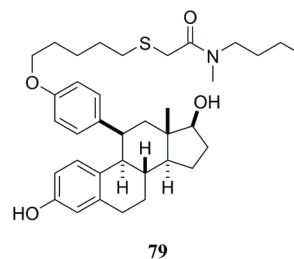


једињење	<i>n</i>	R	R ¹	РАВ (%)
69	10	<i>n</i> -Bu	H	27
70	10	<i>i</i> -Pr	H	50
71	10	<i>i</i> -Pr	C \equiv CH	45
72	12	<i>i</i> -Pr	H	12
4-хидрокситамоксифен				230

Пратећи у стопу Вејклинга и Боулерову, француски истраживачи даље припремају полифлуоровани сулф-

оксид RU 58 668 (**79**, слика 7) [72]. Иако се добро везивало за ЕРа, једињење **79** показало је и значајне афинитете према ПР и глукокортикоидном рецептору (ГР), а помало зачуђујуће, није изазивало прогестагено или (анти)глукокортикоидно дејство. Како је испољавало и чисто антагонистичко дејство, ово једињење представља неспецифичан чист антиестроген.

Иако се у почетку веровало да се естрадиолови 7 α - и 11 β -супституенти везују за различите хидрофобне џепове ЕР [73], подаци за афинитете везивања 7 α - и 11 β -изомера указивали су да то можда није случај, с обзиром да се афинитети изомера нису битно разликовали [74]. Када би се 7 α -изомер ротирао за 180° око осе коју одређују хидроксилне групе 3 и 17, 7 α -супституент заузимао би практично идентичан положај у простору као 11 β -супституент, што су потврђивале и студије молекулског моделовања. Ови резултати указивали су на постојање јединственог хидрофобног џепа за који се везују и 7 α - и 11 β -супституенти фулвестрантових изомера. Друга истраживања указују да хидрофобни џекови одређене величине и пластичности постоје у близини оба положаја [75, 76]. У недостатку кристалне структуре комплекса ЕРа са било којим 11 β -супституисаним СДЕР, геометрија везивања ових једињења остаје непотпуно разјашњена.



Слика 7

Последњи објављени 11 β -супституисани стероидни СДЕР синтетисани су у истраживању које је имало циљ да испита биолошку активност фулвестрантовог 11 β -изомера (**80**, слика 7) који до тад није добијен [77]. Као што је било очекивано, ово једињење имало је изузетно сличан фармаколошки профил фулвестранту. Још један занимљив резултат огледао се у биолошкој активности додатно флуорованог аналога **81**. Иако је показивало само антиестрогену активност и сличан афинитет везивања према ЕРа, једињење **81** није показивало способност одстрањивања ЕРа, што је приписано потенцијално различитој интеракцији комплекса **81**-ЕРа са ензимима који коначно доводе до деградиације рецептора.

4. ЗАКЉУЧАК

Селективни дестабилизатори естрогених рецептора представљају важну класу биолошки активних

стероидних молекула. Понашају се као конкуритивни инхибитори везивања естрадиола за ЕР α и делују као чисти антагонисти. Одсуство било каквог агонистичког ефекта објашњава чињеница да су ЕР–СДЕР комплекси транскрипционо у потпуности неактивни. Ови комплекси су такође и нестабилни, те су начелно подложни уништењу у хелији, што води ка потпуној обустави естрогеног сигналинга. Структурно, сви стероидни СДЕР су 7 α - или 11 β -деривати естрадиола супституисани хидрофобним групама.

Једино једињење из групе стероидних и нестероидних СДЕР које се тренутно налази у клиничкој употреби је фулвестрант, припадник групе 7 α -супституисаних једињења. Он је један од најважнијих лекова за ЕР+ рак дојке, а однедавно се препишује и самостално, као примарни лек за претходно нетретирано обољење. Предности фулвестранта у односу на конкурентне лекове из групе СМЕР и инхибитора ароматазе огледају се најпре у његовим благим нуспојавама и ефикасном дејству на туморе који су стекли резистенцију према другим најчешће коришћеним лековима. Како се сматра да је слаба биодоступност једна од ретких озбиљнијих мана фулвестраната, истраживања у којима се његова структура модификује не би ли се добило биолошки расположивије једињење, по могућству погодно за оралну употребу, и даље су у току и чине главни правац развоја нових стероидних СДЕР.

5. ЛИТЕРАТУРА

1. B. W. Stewart, C. P. Wild (уред.), *World Cancer Report 2014*, Lyon: World Health Organization (2014)
2. Уредба о Националном програму раног откривања карцинома дојке, *Службени гласник РС* 73 (2013)
3. G. T. Beatson, *Lancet* 2 (1896) 104
4. E. Simpson, R. J. Santen, *J. Mol. Endocrinol.* 55 (2015) T1
5. W. F. Anderson, N. Chatterjee, W. B. Ershler, O. W. Brawley, *Breast Cancer Res. Treat.* 76 (2002) 27
6. C. Williams, C. Lin, *Ecancermedicallscience* 7 (2013), DOI: 10.3332/ecancer.2013.370
7. J. M. Hall, J. F. Couse, K. S. Korach, *J. Biol. Chem.* 276 (2001) 36869
8. S. Nilsson, S. Mäkelä, E. Treuter, M. Tujague, J. Thomsen, G. Andersson, E. Enmark, K. Pettersson, M. Warner, J. Gustafsson, *Physiol. Rev.* 81 (2001) 1535
9. E. V. Jensen, H. I. Jacobson, A. A. Walf, C. A. Frye, *Physiol. Behav.* 99 (2010) 151
10. P. Yaşar, G. Ayaz, S. D. User, G. Güpür, M. Muyan, *Reprod. Med. Biol.* 16 (2017) 4
11. K. S. Korach, S. C. Hewitt, K. J. Hamilton, Y. Li, J. T. Ramsey, M. Garcia, E. Mathura, Y. Arao, *Physiological and Pathological Roles of Estrogen Receptor*, у: X. Zhang (уред.), *Estrogen Receptor and Breast Cancer*, Cham: Humana Press (2019) 15
12. E. V. Jensen, *Oncology*, у: M. Oettel, E. Schillinger (уред.), *Estrogens and Antiestrogens II*, Berlin: Springer (1999) 195
13. B. Huang, M. Warner, J. Gustafsson, *Mol. Cell. Endocrinol.* 418 (2015) 240
14. V. M. Quirke, *Front. Pharmacol.* 8 (2017), DOI: 10.3389/fphar.2017.0062
15. B. Abderrahman, V. C. Jordan, *The First Targeted Therapy to Treat Cancer: The Tamoxifen Tale*, у: X. Zhang (уред.), *Estrogen Receptor and Breast Cancer*, Cham: Humana Press (2019) 151
16. M. J. K. Harper, A. L. Walpole, *Nature* 212 (1966) 87
17. G. R. Bedford, D. N. Richardson, *Nature* 212 (1966) 733
18. M. Dutertre, C. L. Smith, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 295 (2000) 431
19. D. P. McDonnell, A. Wijayarathne, C. Chang, J. D. Norris, *Am. J. Cardiol.* 90 (2002) 35F
20. J. S. Lewis, V. C. Jordan, *Mutat. Res.* 591 (2005) 247
21. V. C. Jordan, M. M. Gottardis, P. G. Satyaswaroop, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 622 (1991) 439
22. V. C. Jordan, *J. Natl. Cancer Inst.* 90 (1998) 967
23. V. C. Jordan, B. W. O'Malley, *J. Clin. Oncol.* 25 (2007) 5815
24. A. E. Wakeling, *Steroidal pure antiestrogens*, у: M. E. Lippman, R. B. Dickson (уред.), *Regulatory Mechanisms in Breast Cancer*, New York: Springer Science (1991) 239
25. M. N. Shafae, M. J. Ellis, *Future Oncol.* 14 (2018) 1789
26. J. Raynaud, G. A. Boulanger, R. Bucourt, *J. Pharmacol. (Paris)* 5 (1974) 27
27. R. Bucourt, M. Vignau, V. Torelli, H. Richard-Foy, C. Geynet, C. Secco-Millet, G. Redeuilh, E. E. Baoulieu, *J. Biol. Chem.* 253 (1978) 8221
28. A. E. Wakeling, J. Bowler, *J. Endocr.* 112 (1987) R7
29. A. E. Wakeling, J. Bowler, *J. Steroid Biochem.* 30 (1988) 141
30. A. E. Wakeling, J. Bowler, *J. Steroid Biochem.* 31 (1988) 645
31. J. Bowler, T. J. Lilley, J. D. Pittam, A. E. Wakeling, *Steroids* 54 (1989) 71
32. R. Tedesco, J. A. Katzenellenbogen, E. Napolitano, *Tetrahedron Lett.* 38 (1997) 7997
33. H. Künzer, M. Thiel, G. Sauer, R. Wiechert, *Tetrahedron Lett.* 35 (1994) 1691
34. C. Levesque, Y. Merand, J. Dufour, C. Labrie, F. Labrie, *J. Med. Chem.* 34 (1991) 1624
35. F. Nique, L. Nédelec, M. M. Bouton, D. Philibert, *Eur. Patent Appl.* EP 280,618 (1988)
36. A. Bouhoute, G. Leclercq, *Biochem. Pharmacol.* 47 (1994) 748
37. A. E. Wakeling, M. Dukes, J. Bowler, *Cancer Res.* 51 (1991) 3867
38. A. E. Wakeling, J. Bowler, *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 43 (1992) 173
39. A. E. Wakeling, *Breast Cancer Res. Treat.* 25 (1993) 1
40. R. A. McClelland, J. M. W. Gee, A. B. Francis, J. F. R. Robertson, R. W. Blamey, A. E. Wakeling, R. I. Nicholson, *Eur. J. Cancer* 32 (1996) 413
41. R. I. Nicholson, J. M. W. Gee, A. B. Francis, D. L. Manning, A. E. Wakeling, B. S. Katzenellenbogen, *Endocr. Relat. Cancer* 2 (1995) 115
42. X. F. Hu, M. Veroni, M. De Luise, A. Wakeling, R. Sutherland, C. K. W. Watts, J. R. Zalberg, *Int. J. Cancer* 55 (1993) 873
43. A. E. Lykkesfeldt, M. W. Madsen, P. Briand, *Cancer Res.* 54 (1994) 1587
44. A. Howell, D. J. DeFriend, J. F. R. Robertson, R. W. Blamey, L. Anderson, E. Anderson, F. A. Sutcliffe, P. Walton, *Br. J. Cancer* 74 (1996) 300

45. C. K. Osborne, J. Pippen, S. E. Jones, L. M. Parker, M. Ellis, S. Come, S. Z. Gertler, J. T. May, G. Burton, I. Dimery, A. Webster, C. Morris, R. Elledge, A. Buzdar, *J. Clin. Oncol.* **20** (2002) 3386
46. A. Howell, J. F. R. Robertson, J. Quaresma Alabno, A. Aschermannova, L. Mauriac, U. R. Kleeberg, I. Vergote, B. Erikstein, A. Webster, C. Morris, *J. Clin. Oncol.* **20** (2002) 3396
47. P. F. Bross, M. H. Cohen, G. A. Williams, R. Pazdur, *Oncologist* **7** (2002) 477
48. Агенција за лекове и медицинска средства, Faslodex®, <https://www.alims.gov.rs/ciril/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/?id=337283>, приступљено II 2019.
49. C. M. Klinge, *Steroids* **65** (2000) 227
50. C. K. Osborne, A. Wakeling, R. I. Nicholson, *Br. J. Cancer* **90** (2004) S2
51. A. C. W. Pike, A. M. Brzozowski, J. Walton, R. E. Hubbard, A. Thorsell, Y. Li, J. Gustafsson, M. Carlquist, *Structure* **9** (2001) 145
52. C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs* (2nd ed.), Amsterdam: Elsevier (2015) 81
53. Z. Okat, *EJMO* **2** (2018) 189
54. R. I. Nicholson, J. M. W. Gee, D. L. Manning, A. E. Wakeling, M. M. Montano, B. S. Katzenellenbogen, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **761** (1995) 148
55. B. M. Wittmann, A. Sherk, D. P. McDonnell, *Cancer Res.* **67** (2007) 9549
56. J. Hoffmann, R. Bohlmann, N. Heinrich, H. Hofmeister, J. Kroll, H. Künzer, R. B. Lichtner, Y. Nishino, K. Parczyk, G. Sauer, H. Gieschen, H. Ulbrich, M. R. Shneider, *J. Natl. Cancer Inst.* **96** (2004) 210
57. S. E. Wardell, J. R. Marks, D. P. McDonnell, *Biochem. Pharmacol.* **82** (2011) 122
58. E. J. Brazier, P. J. Hogan, C. W. Leung, A. O'Kearney-McMullan, A. K. Norton, L. Powell, G. E. Robinson, E. G. Williams, *Org. Process Res. Dev.* **14** (2012) 544
59. D. Caprioglio, S. P. Fletcher, *Chem. Comm.* **51** (2015) 14866
60. M. Harrison, A. Laight, D. A. Clarke, P. Giles, R. Yates, *Pharmacokinetics and metabolism of fulvestrant after oral, intravenous and intramuscular administration in healthy volunteers*, Proceedings of the Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL (2003)
61. J. F. R. Robertson, *Oncologist* **12** (2007) 774
62. H. K. Patel, T. Bihani, *Pharmacol. Ther.* **186** (2018) 1
63. R. Bohlmann, D. Bittler, K. H. Fritzemeier, N. Heinrich, J. Hoffmann, H. Hofmeister, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **127** (2001) S42
64. Y. Kanbe, M. Kim, M. Nishimoto, Y. Ohtake, T. Yoneya, I. Ohizumi, T. Tsunenari, K. Taniguchi, S. Kaiho, Y. Nabuchi, H. Araya, S. Kawata, K. Morikawa, J. Jo, H. Kwon, H. Lim, H. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16** (2006) 4959
65. T. Yoneya, T. Tsunenari, K. Taniguchi, Y. Kanbe, K. Morikawa, H. Yamada-Okabe, Y. Lee, M. Lee, L. Kwon, *Oncol. Rep.* **21** (2009) 747
66. J. Liu, S. Zheng, V. L. Akerstrom, C. Yuan, Y. Ma, Q. Zhong, C. Zhang, Q. Zhang, S. Guo, P. Ma, E. V. Skripnikova, M. R. Bratton, A. Pannuti, L. Miele, T. E. Wiese, G. Wang, *J. Med. Chem.* **59** (2016) 8134
67. S. Guo, C. Zhang, M. Bratton, M. Mottamal, J. Liu, P. Ma, S. Zheng, Q. Zhong, L. Yang, T. E. Wiese, Y. Wu, M. J. Ellis, M. Matossian, M. E. Burow, L. Miele, R. Houtman, G. Wang, *Oncotarget* **9** (2018) 6924
68. G. Teutsch, T. Ojasoo, J. P. Raynaud, *J. Steroid Biochem.* **31** (549) 549
69. M. M. Gottardis, S. Jiang, M. Jeng, V. C. Jordan, *Cancer Res.* **49** (1989) 4090
70. A. Bouhoute, G. Leclercq, *Biochem. Pharmacol.* **47** (1994) 748
71. A. Claussner, L. Nédélec, F. Nique, D. Philibert, G. Teutsch, P. Van de Velde, *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* **41** (1992) 609
72. P. Van de Velde, F. Nique, F. Bouchoux, J. Brémaud, M. C. Hameau, D. Lucas, C. Moratille, S. Viet, D. Philibert, G. Teutsch, *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* **48** (1994) 187
73. G. Leclercq, J. C. Heuson, *Anticancer Res.* **1** (1981) 217
74. J. H. Poupaert, D. M. Lambert, J. Vamecq, Y. J. Abul-Hajj, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **5** (1995) 839
75. R. Tedesco, J. A. Katzenellenbogen, E. Napolitano, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **7** (1997) 2919
76. J. A. Katzenellenbogen, R. Muthyala, B. S. Katzenellenbogen, *Pure Appl. Chem.* **75** (2003) 2397
77. V. Agouridas, E. Magnier, J. Blazejewski, I. Laios, A. Cleeren, D. Nonclercq, G. Laurent, G. Leclercq, *J. Med. Chem.* **52** (2009) 883

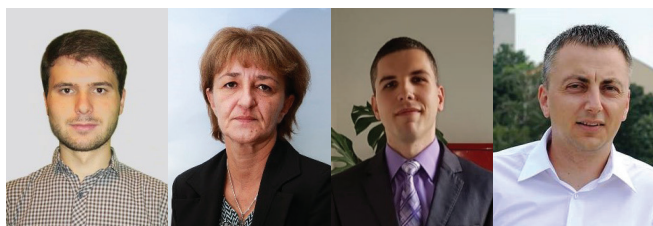
ABSTRACT

STEROID MOLECULES AS SELECTIVE ESTROGEN-RECEPTOR DEGRADERS

Vidak Raičević

Department of Chemistry, Biochemistry, and Environmental Protection, Faculty of Sciences, Novi Sad

Selective estrogen-receptor degraders (SERDs) constitute an important class of biologically active steroids; they are competitive inhibitors of estrogen receptor α (ER α) estradiol binding and act as pure antagonists. The absence of any agonism of these molecules for ER α is due to the fact that ER–SERD complexes are transcriptionally fully inactive, as well as unstable, and are prone to degradation in the cell, which in turn completely disables estrogen signalling. From a structural standpoint, all steroid SERDs are estradiol derivatives substituted at either 7 α - or 11 β -positions with hydrophobic groups. The only SERD to be currently in clinical use is fulvestrant, a 7 α -substituted SERD; it is a highly important component of ER-positive breast cancer treatment but has lately been made available as a standalone primary drug for previously untreated cases of breast cancer. Advantages of fulvestrant relative to SERMs and aromatase inhibitors include its mild side-effects and potency against drug-resistant tumors. As low bioavailability is considered one of its rare disadvantages, ongoing studies are focusing on preparing a new agent with more favorable bioavailability, and possibly with oral activity.



Стефан С. ПЕТРОВИЋ,
Снежана Б. ТОШИЋ,
Владимир Д. ДИМИТРИЈЕВИЋ,
Ненад С. КРСТИЋ,
Департаман за хемију, Природно-математички
факултет у Нишу, Универзитет у Нишу
(e-mail: stefanpetrovichem@gmail.com)

ТЕШКИ МЕТАЛИ И АРСЕН У БИЉКАМА

АПСТРАКТ

Биљке усвајају елементе у одговарајућем хемијском облику. У овом прегледном раду приказане су одговарајуће хемијске трансформације за следеће елементе: Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Cd, Hg и As а које су битне за усвајање од стране кореновог система биљака. У раду су описане биљне врсте које показују велики афинитет према неким тешким металима (тзв. хиперакумулатори). Како на биодоступност елемената утичу физичко-хемијски параметри, попут рН, електричне проводљивости, јоноизмењивачког капацитета земљишта и температуре, описан је њихов утицај на миграцију наведених елемената у систему земљиште-биљка. Комплексирајући ефекат који доприноси повећаној мобилности јона метала, као и комплексирајуће супстанце које представљају метаболитичке производе кореновог система биљака или бактерија које живе на корену биљке су обухваћени проблематиком овог рада.

С обзиром на чињеницу да су неки елементи кофактори ензима, у раду су приказани неки ензими у чији састав улазе метали одговарајућег оксидационог стања. За већину обрађених елемената дат је њихов биолошки значај, као и обољења биљака проузрокована дефицитом одговарајућег елемента.

УВОД

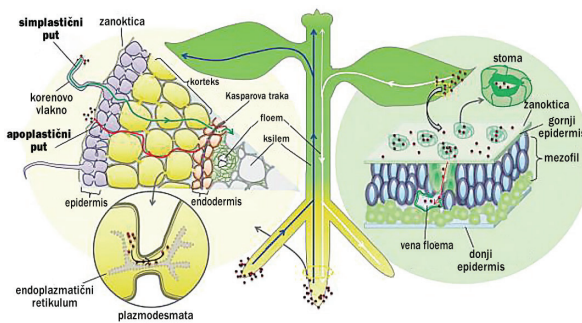
Биљке су током еволуције показале прилагођавање и/или толеранцију на различите абиотичке и биотичке еколошке факторе. Абиотички еколошки фактори су сви утицаји које остварује нежива природа на живе организме, и ту спадају фактори климе, земљишта и рељефа. Биотички еколошки фактори обухватају све утицаје организама на друге организме. Симбиоза спада у ову групу еколошких фактора где два организма живе заједно и оба имају користи од тога. Стимулисање важних путева толеранције као што је побољшање активности антиоксидативних ензима, акумулација електролита, стварање мембранских транспортера за ефикасно издвајање јона тешких метала и акумулација есенцијалних метала, су области које у данашње време интензивно проучавају. Биљке имају развијене механизме за јонску хомеостазу која им омогућава да опстану у подручју где је повећана концентрација тешких метала. [1] Хомеостаза је динамичко одржавање стабилне, релативно сталне унутрашње средине у биљкама упркос променама спољашње средине. Потенцијално токсични али есенцијални метали, потребни за нормалан раст, морају се апсорбовати и дистрибуирати у различите

делове биљака. Hall и Williams [2] су у свом раду описали еволуирале шапероне, хелаторе и специфичне трансмембранске протеине. Шаперони су посебни протеински молекули, који помажу у савијању и увијању полипептидног ланца протеина доводећи га у стабилну конформацију, али учествују и у постизању потребне тродимензионалне структуре за деловање протеина. Хелатори су супстанце које лучи корен биљке и које са јонима метала формирају растворне хелатне комплексе.

Биљке које се нису прилагодили на повећану концентрацију јона метала, показују повећану биосинтезу комплексирајућих супстанци као што су: фитохелатини, металотионеини и/или органске киселине, које својим деловањем у ткивима биљака омогућају опстанак биљака у подручјима са повећаном концентрацијом јона метала.

Метали попут Cu, Fe, Zn и Mn имају улогу кофактора за многе енземе и од суштинског су значаја за функционисање митохондрија и хлоропласта. Међутим, ако су присутни у вишку, ови есенцијални катјони могу постати токсични као и други тешки метали. [3]

Контактирање животне средине тешким металима узрокује њихово значајно нагомилвање у организмима на различитим нивоима ланца исхране. [4] У неким случајевима, накупљање тешких метала у биљкама тзв. хиперакумулаторима може да послужи као њихов механизам самоодбране против природних непријатеља (биљоједа). [5] Научна истраживања су показала да хиперакумулатори користе високе концентрације метала у одбрамбене сврхе од напада патогених микроорганизама и биљоједа. [4] Poschenrieder и сар. [6] су показали да повећана концентрација метала у ткивима биљака проузрокује непријатан укус, па такве биљке нису повољне као храна за биљоједе. Биљке хиперакумулатори имају способност акумулирања изузетно високе концентрације тешких метала у својим ткивима. На Слици 1 су представљени путеви усвајања нутријената путем корена и фолијарно (преко листа).



Слика 1. Путеви усвајања и транслокације хранљивих материја у биљкама

ТИТАН (Ti)

Титан ($^{47,88}_{22}\text{Ti}$) је прелазни елемент који припада 4. групи (IVB) периодног систем елемената. Заузима девето место по заступљености у Земљиној кори, а после гвожђа је најзаступљенији прелазни метал. Садржај титана у биљкама је контролисан карактеристикама и пореклом земљишта. Највећи пронађени садржај титана је око 100 mg/kg у зеленој салати, ротквици и кукурузу, а најнижи садржај је пронађен у житарицама и воћу (јабука, банана и поморанџа). Концентрација Ti у биљкама за исхрану се креће у интервалу од 0,13 до 6,7 mg/kg. Примећено је да концентрација титана у биљкама опада са годинама и код старијих биљака концентрација се може смањити за трећину у поређењу са биљкама у раној фази раста. Познато је да неки корови попут раставића и коприве акумулирају овај метал, више од 80 mg/kg.[7] Фитодоступност титана је мала па су тако израчунате TF (*Transfer Factor*) вредности (фактор преноса: однос концентрације метала у биљци и земљишту) за траву на pašњацима 0,03 – 0,04.[8]

Нема јасних доказа о биохемијској улози овог метала у биљкама. Постоје претпоставке да улази као катализатор у процесу фиксације азота и фитооксидације азотових једињења у вишим биљкама.[9] Такође, описани су и неки корисни ефекти титанових хелатних једињења (углавном аскорбата) у процесима фотосинтезе и фиксације молекулског азота.

Концентрација титана у маховини креће се у интервалу од 12 до 310 mg/kg, па према томе маховина и лишћајеви могу бити биоиндикатори загађености ваздуха титаном.

ВАНАДИЈУМ (V)

Ванадијум је 3d метал који је присутан у траговима код већине живих организама и свакако заузима значајно место у биосфери. У биљкама које се користе за исхрану садржај ванадијума варира у широком концентрацијском подручју и то од 10 до 700 µg/kg и не постоји јасна правилност у расподели међу биљним врстама. Ванадијум се релативно лако уноси у биљке помоћу кореновог система из киселих земљишта и претпоставља се да се пасивно апсорбује, што показује линеарна зависност садржаја овог метала у органима биљака у односу на његов садржај у земљишном раствору.[7]

Катјонске врсте ванадијума су доступније биљкама у односу на анјонске, али и катјонски и анјонски облици имају способност хелатирања са органским лигандима из земљишта. На тај начин овај ефекат доприноси узимању овог метала од стране биљака из земљишта. Запажена је биотрансформација ванадата (VO_3^-) у ванадил (VO^{2+}) јон пре усвајања ванадијума из земљишта.[10]

Ванадијум је есенцијалан елемент за одређене врсте алги и бактерија, док се још не сматра битним елементом за више биљке. Ванадијумов јон V^{5+} понаша се као инхибитор неколико ензима биљака, а постоје и неки докази да се ванадијум понаша као катализатор у процесу фиксације азота код неких нитрификационих бактерија.[9]

ХРОМ (Cr)

Овај метал у тровалентном облику (Cr(III)) је важна компонента у исхрани људи и животиња па његов недостатак проузрокује поремећаје метаболизма глукозе и липида. Насупрот овоме, шестовалентни хром (Cr(VI)) је веома токсичан и канцероген и ако доспе у организам у већим количинама може да проузрокује смрт. Што се тиче биљног света за сада нема доказа да је хром есенцијалан у метаболизму биљака, па се зато не може са сигурношћу тврдити да хром позитивно утиче на раст и развој биљака. Хром је мало доступан биљкама и слабо мигрира ка свим деловима биљака па је углавном концентрисан у корену. Cr^{6+} је хемијски облик хрома који је биљкама најповољнији за усвајање из земљишта, али је и врло нестабилан при нормалним условима земљишта. Такође, Cr^{3+} и неки анјонски облици хрома (нпр. хроматни јон, CrO_4^{2-}) су лако доступни биљкама. Проучавањем механизма апсорпције и транслокације хрома у биљкама дошло се до закључка да корен биљке има способност конвертовања Cr^{3+} у CrO_4^{2-} и ово је кључни процес при апсорпцији хрома.[9] Захваљујући овом процесу омогућено је испоручивање различитих хемијских облика хрома свим деловима биљака. Постоје докази да је у биљним ћелијама могућа хемијска трансформација Cr^{6+} у Cr^{3+} . [11] Fendorf и сар. [12] су закључили, на основу резултата објављених радова, да биодоступност хрома зависи од типа земљишта. Биљке акумулирају хром у корену због склоности Cr^{3+} јона да се адсорбује на хелијским зидовима биљака.[9] Однос концентрација хрома (изданак/корен) варира од 0,005 до 0,027 за већину биљних култура. Бројним истраживањима је показано да садржај овог метала у биљкама варира и да зависи од врсте биљака и типа земљишта на којима су оне узгајане. Максимално одређена концентрација хрома је у зобу и то 600 µg/kg суве биљне масе.

МАНГАН (Mn)

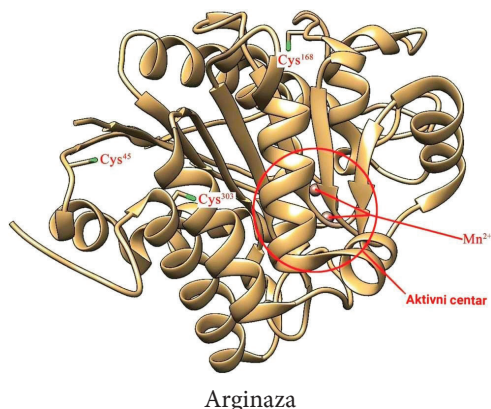
Манган је метал из 3d серије прелазних метала са електронском конфигурацијом $25\text{Mn}:[\text{Ar}]4s^23d^5$. Веома важна улога мангана у биљном свету се огледа у томе што активира више од 35 различитих ензима. Неки од њих биће касније наведени.

Садржај и овог метала у биљкама зависи од карактеристика биљке односно врсте и од биодоступности мангана, а то је контролисано својствима земљишта. Иако је унос мангана метаболички контролисан ипак у неким случајевима може постати токсичан за неке више биљке ако се у њиховим ткивима значајно повећа концентрација овог метала.

Садржај мангана у великој мери варира од биљне врсте, делова биљака и од вегетационог периода. Обично се повећава концентрација са старењем биљке тј. како одмиче вегетација. Код житарица је повећан садржај мангана у зрну и то просечно у интервалу од 27 до 50 mg/kg, али у плодовима воћа релативно је низак садржај мангана (1,3 до 1,5 mg/kg). Мали садржај мангана у воћу се приписује успореном транспорту мангана до плодова биљака јер се претпоставља да се комплексира са вели-

ким органским молекулима на путу до плодова.[7]

Најзначајнија улога мангана у биљкама је та што учествује у оксидо-редукционим процесима, јер Mn^{2+} катјони су кофактори неких оксидо-редукционих ензима. Mn^{2+} катјон је кофактор аргиназе и фосфотрансферазе (Слика 2).



Слика 2. Структура аргиназе и фосфотрансферазе

Познато је да Mn може да замени јон магнезијума у неким ензимима. Механизам којим Mn активира неколико оксидаза није познат, али претпоставља се да је у вези са лако променом оксидационог стања мангана из Mn^{2+} у Mn^{3+} или Mn^{4+} . Такође, учествује и у процесу фотосинтезе где има јако битну улогу у електрон-трансферном процесу.[13]

Установљено је да је неопходан биодоступан манган у процесу раста биљака како би се обезбедио успешан развој биљака. Установљено је да се манган транспортује из земљишта у корен у свом редуктованом Mn^{2+} облику. Комплексне интеракције између корена и метаболичких производа микроорганизама могу утицати на биодоступност мангана. Уобичајено је да је Mn у дефициту оних биљних култура које су узгајане на неутралном и карбонатном земљишту. У таквим земљиштима, интеракција између корена биљака и микроорганизама може да доведе до оксидације биодоступног (растворног Mn^{2+}) у недоступне (нерастворне Mn^{3+} и Mn^{4+}) хемијске облике овог метала.[9]

Симптоми недостатка мангана, који се често замењују са симптомима недостатка гвожђа, појављују се у облику интервеналне хлорозе а испољавају се на младим листовима (жути листови са зеленим нервима) као и у виду пегица које се појављују на хлоротичним местима између нерава (Слика 3). Такође, раст биљке може бити смањен и успорен.[14]



Слика 3. Аномалије на листовима услед недостатка Mn

За већину биљних врста оптимална концентрација мангана у земљишту је у опсегу 15-25 mg/kg. Хлоропласти су најосетљивији од свих ћелијских органа на недостатак мангана што се манифестује њиховим структурним оштећењем. Симптоми недостатка овог метала манифестују се као интервенална хлороза на младом лишћу док се у каснијим фазама развоја биљака појављују црвена и смеђа места на лишћу, а корен постаје смеђе боје. Раст биљака је успорен на земљиштима где је манган у дефициту а такође је смањена и њихова отпорност на болести и мраз. Најосетљивије пољопривредне културе на недостатак мангана су шећерна репа, грашак и неке врсте воћа. На повећање фитодоступности мангана утиче више фактора па повећана киселост ($pH < 5,5$), анаеробни услови и слаба аерација може да доведе и до испољавања токсичних ефеката на биљкама. Токсичност овог метала се може манифестовати и у базном земљишту, на pH око 8, јер је у таквој средини могуће формирање анјонских комплекса које биљке могу лако усвојити. Физиологија токсичности мангана је углавном повезана са смањењем активности неких ензима и хормона, али утиче и на смањење биосинтезе аминокиселина. Биљке које су отпорне на вишак мангана имају способност да га акумулирају у корену и/или да га преципитују као MnO_2 у епидермису. Код већине биљака садржај мангана је око 500 mg/kg; 1000 mg/kg код биљака које су отпорне на овај метал, а код хиперакумулаторских биљака је око 10 000 mg/kg. Толерантност неких биљака на Mn описује се следећим карактеристикама биљака као и неким њиховим метаболичким процесима:

- Оксидациона снага корена биљака-способност оксидације мангана до неактивног MnO_2 , који се и складишти у самом корену;
- Комплексирање Mn једињењима мале молекулске масе које лучи корен биљке или микроорганизми;
- Брзина апсорпције мангана у неметаболичким облицима и

- Интеракција са другим елементима, а нарочито са: Fe, Co, Ca, Al и Si.[7]

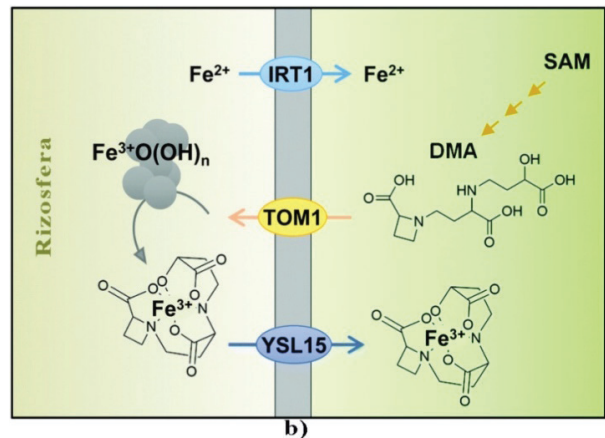
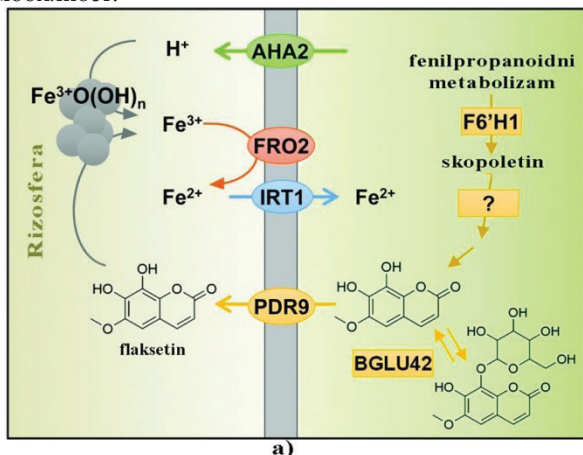
Биохемијска активност је контролисана интеракцијом са неколико елемената а посебно са гвожђем и кобалтом. Гвожђе и манган су међусобно повезани у својим метаболичким функцијама. Однос Fe/Mn у опсегу од 1,5 до 2,5 је показатељ здравих биљака. Утврђено је да фосфор и калцијум утичу на смањење али и на повећање уноса мангана у биљкама.[7]

ГВОЖЂЕ (Fe)

Гвожђе (${}_{26}\text{Fe}$) поред тога што има велику улогу пре свега у металургији, заузима значајно место и у биолошким системима, па из тог разлога биљке показују тенденцију према овом металу. Механизми уноса и транспорт гвожђа у биљкама, као и његове метаболичке функције су много проучаване зато што је гвожђе кључни метал у процесе преноса енергије потребне за синтезу као и остале животне процесе хелије. Начини усвајања Fe из земљишта су следећи:

- Биљке усвајају Fe углавном као Fe^{2+} , али и као Fe^{3+} и у виду његових хелатних комплекса;
- Корени биљака могу да редукују Fe^{3+} до Fe^{2+} и управо тај редуковани облик да апсорбују, што је случај код већине биљака;
- У условима недостатка Fe, корени (нарочито житарица) ослобађају мугиненске киселине које повећавају биодоступност овог метала;
- У киселинским екскудатима, Fe се налази у нехелатним облицима и
- Транспорт Fe је послешен цитратним хелатима.[7]

У условима недостатка Fe, корени неких биљака могу развити различите механизме одговорне за повећање растворљивости овог метала-путем редукције Fe^{3+} и/или хелатизацијом у фитосидерофилним облицима који ефикасно утичу на мобилност гвожђа. Фитосидерофори ослобођени од стране корена у ризосферу посебно утичу на доступност и унос Fe, али вероватно и других метала (Слика 4).[9] *Vocanegra* и сар. [15] наводе да комплекси овог метала са хуминским супстанцама утичу на његову мобилност.



Слика 4. Механизам усвајања гвожђа у корену дикотиледоних (а) и монокотиледоних биљних врста (б). АНА2, АТП-аза 2; FRO2, редукција гвожђа оксидазом 2; IRT1, гвожђе-регулаторни транспортер 1; Fe^3H_1 , feriloil CoA орто-хидроксилаза 1; BGLU42, бета-глукозидаза 42; PDR9, транспортер TOM1, транспортер мугиненске киселине у фитосидерофорима; SAM, S-аденозил метионин; DMA, 2-деокси-мугиненска киселина; YSL15, Yellow Stripe-Like 15.

Јон Fe^{3+} има електронску конфигурацију ${}_{26}\text{Fe}^{3+}:[\text{Ar}]3d^5$, јонски полупречник од 0,067 nm и висок јонски потенцијал, па према томе се понаша као тврда метална киселина. Из тог разлога показује нарочиту тенденцију ка лигандима са O-донор атомима.[16]

Услед недостатка Fe може доћи до појаве хлорозе. Хлороза је биљна болест услед које се синтеза хлорофила, зеленог пигмента који врши фотосинтезу, значајно смањује у листовима. Истовремено лишће жути, прво између вена, а онда потпуно (Слика 5) након чега се суше и опадају. Раст биљака се успорава, цветови и замци се суше и опадају.[17]



Слика 5. Хлороза листа услед недостатка гвожђа

Суштинска улога гвожђа у биохемији биљака може се сумирати на следећи начин:

- Улази у састав неколико Fe-протеина, углавном трансферина, феритина и сидерофора (транспортни, складишни и везивни);
- Fe се јавља у хем и не-хем протеинима и концентрисан је углавном у хлоропластима;
- Формирање хлорофила је под утицајем гвожђа;
- Органски Fe-комплекси су укључени у електрон-трансферним процесима фотосинтезе;

- Не-хем протеини су укључени у процесе редукције нитрита и сулфата и
- Fe^{3+} и Fe^{2+} заједно, могу играти каталитичку улогу у различитим биохемијским реакцијама.

Интеракције Fe са елементима у траговима као и са макроелементима су веома сложене и могу се појавити унутар биљака као и на површини корена. У већини случајева то су антагонистички односи и могу се представити на следећи начин:

- Вишак Mn, Ni и Co узрокује смањење апсорпције и транслокацију гвожђа, што доводи до смањења количине хлорофила у листовима биљака;
- Висока концентрација Fe у растућем периоду биљака доводи до смањеног уноса неких микроелемената, а најчешће Mn, Ni и Co;
- Интеракције између Fe и Mn у периоду развоја ткива биљака имају најважнији утицај на метаболизам биљака;
- Претпоставља се да је интеракција између Fe и Zn повезана са таложењем франклинита ($Zn-Fe_2O_3$), што смањује доступност оба метала;
- Уочене су антагонистичке реакције између Fe и Si, Fe и Se;
- Интеракције Fe-P, како у биљкама тако и у земљишту, углавном се односе на таложење $FePO_4 \times 2H_2O$. Установљено је да се анјони фосфора надмећу са биљкама за Fe што омета унос и транспорт овог метала. Одговарајући однос P/Fe је од суштинског значаја за здравље биљака;
- Fe може постати токсично услед недостатка K, зато што се ремети оксидација Fe^{2+} до Fe^{3+} ;
- Интеракције Fe-Ca, како у биљкама тако и у земљишту, веома су сложене. Значајан утицај Ca огледа се у сузбијању расположивости Fe па тако може да доведе до Fe хлорозе у биљкама на карбонатним земљиштима и
- Интеракције Fe-S могу да проузрокују смањење доступности Fe када је низак садржај S, али и висок садржај S може проузроковати малу растворљивост Fe, што зависи од окружења земљишта.

Физиологија токсичности Fe и отпорности биљака на вишак овог метала могу се представити на следеће начине:

- Повећан садржај Ca и SiO_2 могу учинити биљке толерантним на повећан садржај Fe у земљишту;
- Корен неких биљака може оксидовати гвожђе и депоновати га на површини корена;
- Микоризе показују велику способност ка везивању Fe на површини корена али и у ћелијама корена;
- Оштећење корена различитим факторима смањује оксидациону снагу корена и смањује доступност Fe, а тиме и токсичност Fe;
- Отпорност биљака на вишак Fe је повезана са различитим реакцијама као што је оксидација, имобилизација и искључивање мобилних Fe облика кореном и

- Биљке које се прилагођавају условима загађења обично су толерантније на висок садржај Fe него биљке које су узгајане на добро аерисаном земљишту.[7]

Одговор биљака на токсичност Fe или на недостатак је веома варијабилан међу генотиповима и биљним врстама. Такође, способност биљака да апсорбују Fe је варијабилна и зависи од промењивих услова земљишта и климе као и од фазе развоја биљака. Неке биљке, као нпр. Медени цвет (*Alyssum bertoloni*), показују посебну способност апсорпције Fe и акумулирања овог метала до око 4000 mg/kg у корену и 1300 mg/kg у листовима. Количина Fe у зрну житарица варира у интервалу од 31 до 98 mg/kg, а просечна вредност је 48 mg/kg. У подземним деловима (корену, луковици) просечан садржај варира од 34 до 46 mg/kg и од 3,3 до 3,7 mg/kg. Зелени, надземни делови поврћа (посебно спанаћ) садрже веће количине Fe од других делова биљака. Просечан садржај Fe у детелини креће се у интервалу од 117 до 400 mg/kg.[7]

КОБАЛТ (Co)

Кобалт ($^{58,93}_{27}Co$) има изузетно битну улогу у биљном свету. Улази у састав три врло битна ензима: метионин синтаза, рибонуклеотид редуктаза и метилмалонил-CoA мутаза. Метилмалонил-CoA мутаза је одговорна за синтезу легхемоглобина који утиче на фиксацију молекулског азота (N_2), па би у том случају недостатак кобалта проузроковао смањење фиксације азота односно смањење приноса код легуминозних биљака (махунарки).

Овај метал је поприлично заступљен у биљкама, а заступљеност зависи од особина земљишта као и од способности биљака да га апсорбују. Промењив садржај Co у биљкама директно зависи од неколико фактора. Међу њима најзначајнију улогу имају генотип биљака и услови животне средине при којима су узгајане биљке. Истраживања на узорцима пшенице и кукуруза узетих из 30 земаља показују да је текстура тла најзначајнији параметар који контролише ниво Co у биљкама. Просечан садржај Co у зрну житарица креће се у интервалу од 5 до 270 $\mu g/kg$. Кобалт у земљишном раствору као хранљива супстанца је лако доступан биљкама. Такође, садржај растворљивих врста у *AAAc-EDTA* екстракту је поприлично у корелацији са садржајем овог метала у биљним усевима. *AAAc-EDTA* је реагенс за екстракцију биодоступних количина метала из земљишта, а то је смеша амонијум-ацетата и *Na2EDTA*. [7]

Значајност Co према микроорганизмима, као и према вишим биљкама још није у потпуности схваћена, иако постоје докази о повољном утицају на раст биљака а посебно на процес фиксирања азота. Студије о улози Co у процесу фиксирања азота су показале да кобамидни коензими имају улогу у преношењу H атома током формирања молекула NH_3 . Недостатак кобалта у легуминозама инхибира формирање легхемоглобина и стога инхибира фиксирање N_2 . [7]

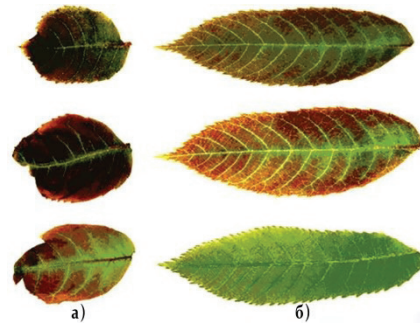
НИКЛ (Ni)

Релативно се мало знало о улози никла у метаболизму биљака све до почетка 20. века када је анализиран минерални садржај у биљкама и када је откривено да има и овог метала, што је навело на сумњу да никл има метаболичку функцију у биљном свету. Ова претпоставка је потврђена када је праћен утицај никла на раст разних усева, као што су: пшеница (*Triticum aestivum*), кромпир (*Solanum tuberosum*) и пасуљ (*Phaseolus vulgaris*). Ni,Fe-хидрогеназа, угљен-моноксид дехидрогеназа, ацетил-СоА декарбонилаза/синтаза, метил-коензим М редуктаза, супероксид дизмутаза, Ni-зависна гликоксилаза и метилен-уреаза су ензими неких бактерија и нижих биљака чији је активатор никл. [18]

Претпоставља се да је садржај Ni у биљкама контролисан својствима и пореклом земљишта, али и самом способношћу биљака да апсорбују Ni као што су нпр. акумулатори и хиперакумулатори. Никл се веома лако екстрахује из земљишта биљкама, али ипак тај процес зависи од хемијских облика никла. Установљено је да биљке лакше усвајају Ni у виду јонског Ni²⁺ него када је у виду хелата. Заједно и биљни и педолошки фактори утичу на процес усвајања овог метала, а најизраженији фактор је рН земљишта. Истраживања су показала да са повећањем рН вредности од 4,5 на 6,5 долази до смањења садржаја Ni за 8 пута у овсу. Примећено је да излучивање органских анјона и промена рН од стране корена биљака и гљива у подручју ризосфере смањују апсорпцију Ni из земљишта. Ni у биљкама је веома покретан па према томе се лако акумулира у листовима и семенкама.[7]

Механизам хиперакумулације Ni у биљкама још увек није добро познат, али истраживања показују да је уско повезан са органо-металним комплексима. Нађена је повезаност између концентрације Ni и концентрације неких органских (поликарбоксилних) киселина, нарочито лимунске киселине, у соку неколико генотипова хиперакумулатора. Очигледно је да је коњутована база ове киселине транспортни лиганд за Ni унутар биљака које акумулирају овај метал. Проучавањем је механизам комплексирања са Ni²⁺ јоном и неколико органских лиганада у биљкама који су укључени у процес акумулације овог метала. Анализом слатког цвета (*Alyssum*) примећена је повећана концентрација слободног хистидина чиме се објашњава појава хиперакумулације никла јер заједно граде стабилан комплекс.[7] Хиперакумулатори могу да концентришу више од 1000 mg/kg Ni у лишћу.[19]

Vai и *car*. (2006) [18] су навели морфолошке симптоме о недостатку никла у Пекан ораху који се манифестују појавом патуљастих листова и повећаном црвеном пигменту на истим (Слика 6).



Слика 6. Поређење боје и облика листова Пекан ораха услед дефицита Ni (а) и суфицита Ni (б)

БАКАР (Cu)

Поред тога што се користи за заштиту биља као фунгицид, бакар има и физиолошку улогу у биљном свету јер стимулише раст биљака, али и улази у састав неких ензима нпр. CuZn-СОД (бакар-цинк-супероксиддизмутаза).

Садржај бакра у биљкама значајно варира. Контролише га неколико фактора, а најзначајнију улогу играју садржај овог метала у земљишту као и карактеристике биљака. Различите пољопривредне културе садрже поприлично сличне количине Cu у свом саставу. У пшеници варира у интервалу од 3,8 до 6,7 mg/kg, а у лиснатом поврћу од 3 до 8 mg/kg. Бакар је есенцијални елемент у биљкама јер је саставни део неколико кључних ензима и игра важну улогу у физиолошким процесима као што су:

- Фотосинтеза и дисање;
- Метаболизам угљених хидрата и нитрата;
- Пропустљивост воде;
- Репродукција и
- Отпорност на болести.

Недостатак бакра снажно утиче на физиолошке процесе па самим тим и на заступљеност биљака. Уобичајене биљке које су осетљиве на недостатак Cu су: пшеница, зоб, сунцокрет, луцерка, мрква, зелена салата, спанаћ, лук и стабла цитруса.

Бакар је средње покретан у биљкама јер је снажно везан за азот из протеина. Биљке са недостатком бакра могу да остваре нормалну вегетацију, али то ће проузроковати прераспodelу Cu из старих листова и корена што проузрокује хлорозу на врховима нових листова. Ова трансформација на новим листовима користи се као симптом недостатка Cu. Биљке које расту на локацијама загађеним бакром, нарочито у близини индустријских постројења и у земљиштима која су третирана хербицидима који садрже Cu, имају тенденцију да акумулирају Cu.[7,9]

У корену или ризосфери бакар је у сложенем хемијском облику, али његово усвајање од стране биљака и његова транслокација је функција активности Cu²⁺ јона. Када је укупна концентрација Cu у земљишту у интервалу од 25 до 40 mg/kg и када је рН земљишта испод 5,5 рН јединица за многе више биљке овај метал може бити токсичан.[20]

Иако су биљке развиле толеранцију на овај метал, Cu се сматра веома токсичним. Добро су познати

ефекти повећаног садржаја бакра у земљишту, а једни од њих су смањење фотосинтезе и приноса. Најчешћи карактеристични симптоми токсичности Cu^{2+} и Cu^+ јона су:

- Разградња корена;
- Оштећење пермеабилних мембрана;
- Инхибирање транспорта електрона у процесу фотосинтезе;
- Оштећење ДНК и
- Имобилизација Cu у мембранама и комплексима протеина.

КАДМИЈУМ (Cd)

Кадмијум је тешки метал који показује високу токсичност према живом свету и одликује се великом мобилношћу за случајеве земљиште-корен, корен-изданак и изданак-лист. Биљке немају потребу за овим металом, али лако је доступан биљкама, па тиме може доспети у ланац исхране. Садржај Cd у јестивим биљкама варира од 5 до 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ и мало више у лиснатом поврћу и у корену него у другим деловима биљака. Доступност и овог метала зависи од параметара земљишта али и од биљне врсте, активности корена и начина узгајања.[21]

Садржај Cd у зрну житарица, као што је јесењи јечам, није значајно повећан када је повећана количина кадмијума у земљишту. Обично је концентрација Cd највећа у корену и смањује се према врху биљака.[9]

Апсорпција кадмијума преко корена и транспорт унутар биљака зависи од растворене количине Cd^{2+} у земљишту. рН земљишта утиче на доступност и овог метала, па тако са смањењем рН вредности долази до повећања растворљивости Cd у земљишном раствору па тиме и његова биодоступност. Иако унос Cd у биљке може да контролише неколико фактора, садржај Cd у земљишту и његова рН вредност су вероватно најбитнији.[22] Интеракција кадмијума са другим елементима има велики утицај на његово усвајање од стране биљака. Описана је интеракција са неколико метала од којих је најзначајнија са цинком.[7] Када је повећана концентрација Zn у биљци инхибира се усвајање кадмијума, као и обрнуто. Такође, оба ова метала показују велики афинитет према сумпору, а нарочито према сулфхидрилним групама.[9]

Симптоми токсичности код биљака од стране Cd су заостајање у расту и хлороза. Хлороза може бити последица недостатка гвожђа проузрокована вишком кадмијума у биљци.[23] Кадмијум ефикасно инхибира фотосинтезу, и то тако што повећава отпор при усвајању угљен-диоксида.[19] Кадмијум проузрокује деградацију хелијског зида ксилема што има за последицу смањење транспорта воде.[24]

ЖИВА (Hg)

Сматра се да је жива ($^{200,59}_{80}\text{Hg}$) један од најтоксичнијих полутаната и распрострањена је у свим сферама Земље (атмосфера, хидросфера, литосфера и биосфера). [25] Концентрација живе у биљкама, посебно у храни и крмном биљу, захтева много пажње због њеног пута у ланцу исхране. Садржај Hg у биљкама у току вегетације

је око 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Њен садржај се веома разликује, зависно од врсте биљака и услова узгајања и нижи је код житарица у односу на лиснато поврће. Биљке се разликују по способности усвајања Hg и могу развити толеранцију на њен висок садржај када је земљиште контаминирано овим металом. Установљено је да биљке прво акумулирају Hg у корену а онда се она дислоцира по свим деловима биљака, односно не задржава се у корену у дужем временском периоду. Повећан садржај живе у току вегетације указује на контаминираност локалитета живом са којих су узети биљни узорци. Међутим, познато је да њен атмосферски извор такође значајно доприноси садржају овог метала у биљкама. Претпоставља се да највећи део Hg у надземним деловима биљака потиче из атмосфере. Испитивањем је потврђено да лишајеви, шаргарепа, салата и печурке имају већи афинитет према живи од осталих биљака.[9]

У атмосфери, жива је присутна углавном у елементарном стању (Hg), али лако се трансформише у Hg^{2+} у унутрашњости биљака. Жива у виду неорганских једињења може се преносити из листова у плодове, од листова кромпира до кртоле и од лишћа пиринча до зрна. Симптоми токсичности живом су:

- Заостајање у расту;
- Инхибиција фотосинтезе;
- Инхибирање усвајања калијума и
- Смањен принос.[9]

Најосетљивије биљке на Hg су шећерна репа, кукуруз и руже. За неке микроорганизме токсична концентрација живе у земљишту је 10 mg/kg и/или већа.

ОЛОВО (Pb)

Због широке употребе овог метала у нашој цивилизацији (највише у производњи оловних акумулатора) животна средина је изложена загађењу оловом. Олово у биљкама потиче од загађеног земљишта и атмосфере, а промена садржаја Pb у биљкама је под великим утицајем фактора окружења. Када се биљке гаје на неконтаминираним локалитетима, садржај овог метала је мањи од 1 mg/kg у плодовима и семену житарица, а већи од 1 mg/kg у корену. Лиснато поврће и крмно биље садрже повећану количину Pb и то више од 2 mg/kg .

Олово се акумулира у корену јер је дистрибуција олова ка свим деловима биљке ограничена. Биорасположивост олова за биљке је ограничена али се може повећати смањењем рН вредности земљишта, органске материје, оксидима гвожђа и садржајем фосфора. Pb из ваздуха усвајају преко лишћа (фолијарно) и његова концентрација је увек већа у старијим деловима биљака у односу на млађе (изданке) или цветове.[26] Постоје докази базирани на експериментима са изотопом ^{210}Pb да је олово из атмосфере значајан извор овог метала у надземним деловима биљака.[27] Тако, ниво олова у листовима, иглицама четинара и пупољцима корелира са нивоом у атмосфери. Повећан садржај олова забележен је у различитим биљкама у околини следећих локација: топионице метала, земљишта близу саобраћајница, природна налазишта руде олова и фабрике за рециклажу оловних материјала. [9]

Токсичност олова зависи не само од укупне концентрације, већ и од хемијског облика. Токсична концентрација олова у земљишту за биљке није лако процењива, али се ипак за концентрацију олова у земљишту у опсегу од 100 до 500 mg/kg сматра да је прекомерна. Токсичност органских једињења на бази олова је већа од токсичности неорганских једињења олова. Уобичајени симптоми повећаног садржаја олова у биљкама су:

- Тамно-зелено лишће;
- Увенуће старијих листова и
- Смеђе и кратко корење.[7]

АРСЕН (As)

Арсен је уобичајени састојак већине биљака, али мало се зна о његовој биохемијској улози. Сматра се да није есенцијалан елемент за биљке и друге организме. Арсен може утицати на раст и продуктивност због многих морфолошких, физиолошких, биохемијских и молекуларних утицаја према разним врстама биљака. Најопаснији биохемијски утицај As на субћелијском нивоу је производња реактивних кисеоничних врста (ROS). Примећено је њихово настајање при редукцији As(V) до As(III) у метаболизму биљака. Ове слободнорадикалске кисеоничне врсте су опасне за биљни метаболизам јер разарају макромолекуле попут: липида, протеина, угљених хидрата и ДНК. На Слици 7 је представљена шема транспорта арсена као и трансформација As(V) у As(III) која је праћена настајањем (ROS).

Четинар Дагласова јела (*Douglas fir*) показује велику способност акумулирања арсена па се према томе и користи за геохемијска истраживања као индикатор овог елемента. Садржај арсена у биљкама које се користе за исхрану веома варира и то најчешће у интервалу од 10–60 µg/kg. Изузетак је зелено поврће у коме је садржај нешто већи али и биљке које су узгајане на контаминираном земљишту.

Употреба пестицида који садрже арсен забрањена је у неколико, углавном европских држава, од 1970.-тих година, јер је арсен у виду арсенита и арсената токсичан

за биљке пошто реагују са многим ензимима.[28] Неке биљке могу бити отпорне на повећан садржај арсена, што је и примећено код неких биљних врста као што су: Пахуљасти медуника (*Holcus lanatus*), Вресак (*Calluna vulgaris*) и Пуцавац (*Silene vulgaris*).[29] Такође, редукција арсената до арсенита може да изазове оксидативни стрес у биљкама, што је примећено код неких гљива (*Scopulariopsis brevicaulis*).[9] Ma и саp. [30] и Tu и саp. [31] су пронашли кинеску папрат (*Pteris vittate*) која ефикасно усваја As из земљишта. Ови аутори су установили да се ова папрат може користити за пречишћавање земљишта контаминираног овим елементом. Исти аутори су демонстрирали ефикасност ове биљке у пречишћавању земљишта од арсена тако што су засадили папрат на контаминираном земљишту (400 mg As/kg земљишта) и након шест недеља концентрација арсена у биљци била је 6 805 mg/kg суве биљне масе.

Садржај арсена у оштећеним листовима воћа је у интервалу од 2,1 до 8,2 mg/kg. Уопштено, толеранција биљака према арсену је око 2 mg/kg биљне масе.[7]

ЗАКЉУЧАК

На основу изложеног у овом прегледном раду, може се закључити да је већина обрађених елемената у некој оптималној концентрацији неопходна биљкама за њихово ефикасно функционисање, али да при већим концентрацијама показују токсична својства према биљкама. Такође, наведене су и неке хиперакумулационе биљке чија тенденција према тешким металима може бити искоришћена за евентуалну деконтаминацију загађених предела животне средине.

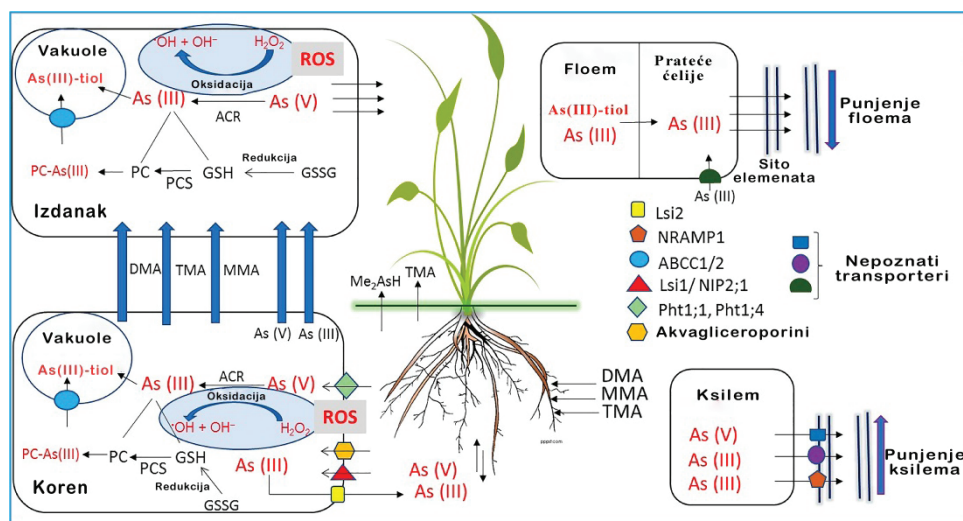
ABSTRACT

HEAVY METALS AND ARSENIC IN PLANTS

Stefan S. PETROVIĆ, Snežana B. TOŠIĆ, Vladimir D. DIMITRIJEVIĆ, Nenad S. KRSTIĆ

Department of Chemistry, Faculty of Science and Mathematics, University of Niš

(e-mail: stefanpetrovichem@gmail.com)



Слика 7. Шематски приказ усвајања арсена, као и транспорт арсена у биљкама

Plants uptake elements in exactly the appropriate chemical form. This review paper displays the appropriate chemical transformations for the following elements: Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Cd, Hg and As, which are important for the uptake by the root system of the plant. Since some plants show great affinity towards some heavy metals, some plant species exhibiting this feature (hyperaccumulators) have been described in this paper.

Since physical and chemical parameters such as pH, electrical conductivity, and the ion-exchange capacity of the soil and temperature affect the elements' bioavailability, their impact on the migration of the above-mentioned elements in the soil-plant system has been described in this paper. The effect of complex-formation that contributes to the increased mobility of metal ions, as well as the complex-formation substances which represent the metabolic products of the root system of plants or the bacteria living on their roots have also been dealt with in this paper.

Given that some elements are co-factors of enzymes, some enzymes that include the metals of a targeted oxidation state have been shown in this paper. For most of the processed elements, their biological significance has been shown, as well as the diseases of plants caused by the deficit of the corresponding element.

ЗАХВАЛНИЦА

Овај рад је део истраживања финансираног од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије а на основу уговора бр. 451-03-68/2020-14/200124.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] M. Becher, N. I. Talke, L. Krall, and U. Krämer, "Cross-species microarray transcript profiling reveals high constitutive expression of metal homeostasis genes in shoots of the zinc hyperaccumulator *Arabidopsis halleri*," *Plant J.*, vol. 37, pp. 251–268, 2004.
- [2] J. L. Hall and L. E. Williams, "Transition metal transporters in plants," *J. Exp. Bot.*, vol. 54, no. 393, pp. 2601–2613, 2003, doi: 10.1093/jxb/erg303.
- [3] I. Morkunas, A. Wozniak, V. C. Mai, R. Rucinska-Sobkowiak, and P. Jeandet, "The role of heavy metals in plant response to biotic stress," *Molecules*, vol. 23, no. 9, 2018, doi: 10.3390/molecules23092320.
- [4] A. C. Hörger, H. N. Fones, and G. M. Preston, "The current status of the elemental defense hypothesis in relation to pathogens," *Plant Sci.*, vol. 4, no. 395, pp. 1–11, 2013, doi: 10.3389/fpls.2013.00395.
- [5] N. Rascio and F. Navari-Izzo, "Heavy metal hyperaccumulating plants: How and why do they do it? And what makes them so interesting?," *Plant Sci.*, vol. 180, no. 2, pp. 169–181, 2011, doi: 10.1016/j.plantsci.2010.08.016.
- [6] C. Poschenrieder, R. Tolrà, and J. Barceló, "Can metals defend plants against biotic stress?," *Trends Plant Sci.*, vol. 11, no. 6, pp. 288–295, 2006, doi: 10.1016/j.tplants.2006.04.007.
- [7] A. Kabata-Pendias and H. Pendias, *Trace elements in soils and plants*, 3rd ed., no. 2. Boca Raton London New York Washington, D.C., 2001.
- [8] F. Vera Tome, M. P. Blanco Rodríguez, and J. C. Lozano, "Soil-to-plant transfer factors for natural radionuclides and stable elements in a Mediterranean area," *J. Environ. Radioact.*, vol. 65, no. 2, pp. 161–175, 2003, doi: 10.1016/S0265-931X(02)00094-2.
- [9] A. Kabata-Pendias, Alina; B. Mukherjee, *Trace Elements from Soil to Human*, vol. 53, no. 9. 2019.
- [10] B. G. Morrell, N. W. Lepp, and D. A. Phipps, "Vanadium uptake by higher plants: Some recent developments," *Environ. Geochem. Health*, vol. 8, no. 1, pp. 14–18, 1986, doi: 10.1007/BF02280116.
- [11] A. M. Zayed and N. Terry, "Chromium in the environment: factors affecting biological remediation," *Plant Soil*, vol. 249, pp. 139–156, 2003.
- [12] S. Fendorf, M. J. La Force, and G. Li, "Heavy Metals in the Environment," *J. Environ.*, vol. 33, pp. 2049–2055, 2004.
- [13] S. R. Mousavi, M. Shahsavari, and M. Rezaei, "A General Overview On Manganese (Mn) Importance For Crops Production," *Aust. J. Basic Appl. Sci.*, vol. 5, no. 9, pp. 1799–1803, 2011.
- [14] "<http://horticentar.mk/sr/role-of-manganese-mn-in-plant-culture/>."
- [15] M. P. Bocanegra, J. C. Lobartini, and G. A. Orioli, "Iron-Humate as a Source of Iron for Plants," *Commun. Soil Sci. Plant Anal.*, vol. 35, no. 17 & 18, pp. 2567–2576, 2004, doi: 10.1081/LCSS-200030378.
- [16] R. Nikolić and N. Krstić, "Biološki značaj gvožđa," *Hem. Pregl.*, vol. 1, pp. 19–26, 2011.
- [17] "<https://impulsagar.asortiman.rs/blog/index.php/?archives/5-Kako-se-nositi-sa-hlorozom.html>."
- [18] C. Bai, C. C. Reilly, and B. W. Wood, "Nickel deficiency disrupts metabolism of ureides, amino acids, and organic acids of young pecan foliage," *Plant Physiol.*, vol. 140, no. 2, pp. 433–443, 2006, doi: 10.1104/pp.105.072983.
- [19] M. Greger, M. Johansson, A. Stihl, and K. Hamza, "Foliar uptake of Cd by pea (*Pisum sativum*) and sugar beet (*Beta vulgaris*)."
- [20] A. J. M. Baker, S. P. McGrath, C. M. D. Sidoli, and R. D. Reeves, "The possibility of in situ heavy metal decontamination of polluted soils using crops of metal-accumulating plants," vol. 11, no. 1–4, pp. 41–49, 1994, doi: [https://doi.org/10.1016/0921-3449\(94\)90077-9](https://doi.org/10.1016/0921-3449(94)90077-9).
- [21] T. Lebeau, D. Bagot, K. Jézéquel, and B. Fabre, "Cadmium biosorption by free and immobilised microorganisms cultivated in a liquid soil extract medium: Effects of Cd, pH and techniques of culture," *The Science of the Total Environment*, vol. 291, no. 1–3, pp. 73–83, 2002, doi: 10.1016/S0048-9697(01)01093-2.
- [22] J. Eriksson, I. Öborn, G. Jansson, and A. Andersson, "Factors Influencing Cd-Content in Crops," vol. 26, pp. 125–133, 1996.
- [23] P. Das, S. Samantaray, and G. R. Rout, "Studies on cadmium toxicity in plants: A review," *Environ. Pollut.*, vol. 98, no. 1, pp. 29–36, 1997, doi: 10.1016/S0269-7491(97)00110-3.
- [24] J. Barceló and C. Poschenrieder, "Plant water relations as affected by heavy metal stress: A review," *J. Plant Nutr.*, vol. 13, no. 1, pp. 1–37, 1990.

- [25] A. Radošková, A. Pelfrène, F. Douay, P. Pelcová, V. Smolíková, and V. Adam, "Bioavailability of Mercury in Contaminated Soils Assessed by the Diffusive Gradient in Thin Film Technique in Relation to Uptake by *Miscanthus × giganteus*," *Environ. Toxicol. Chem.*, vol. 9999, no. 9999, pp. 1–8, 2019, doi: 10.1002/etc.4318.
- [26] K. Bunzl and W. Kracke, "Distribution of ^{210}Pb , ^{210}Po , stable lead and fallout ^{137}Cs in soil, plants and moorland sheep of a heath," *Sci. Total Environ.*, vol. 39, no. 1–2, pp. 143–159, 1984, doi: 10.1016/0048-9697(84)90032-9.
- [27] J. W. Dalenberg and W. Van Driel, "Contribution of atmospheric deposition to heavy-metal concentrations in field crops," *Netherlands J. Agric. Sci.*, vol. 38, pp. 369–379, 1990.
- [28] A. B. Mukherjee and P. Bhattacharya, "Arsenic in groundwater in the Bengal Delta Plain: slow poisoning in Bangladesh," *Environ. Rev.*, vol. 9, pp. 189–220, 2001, doi: 10.1139/er-9-3-189.
- [29] A. A. Meharg, M. Wood, and A. Ripton, "Integrated tolerance mechanisms: Constitutive and adaptive plant responses to elevated metal concentrations in the environment," *Plant, Cell Environ.*, vol. 17, pp. 989–993, 1994.
- [30] L. Q. Ma, K. M. Komar, C. Tu, W. Zhang, Y. Cai, and E. D. Kennelley, "A fern that hyperaccumulates arsenic," *Nature*, vol. 409, no. 6820, p. 579, 2001, doi: 10.1038/35054664.
- [31] C. Tu, L. Q. Ma, and B. Bondada, "Arsenic Accumulation in the Hyperaccumulator Chinese Brake and Its Utilization Potential for Phytoremediation," *J. Environ. Qual.*, vol. 31, pp. 1671–1675, 2002.



ВЕСТИ из ШКОЛЕ ВЕСТИ за ШКОЛЕ



Јелена ТАНАСКОВИЋ,
Наставница хемије у ОШ „Драган Ђоковић Уча“, Лађевци,
jellena_kv@yahoo.com

Љиљана РАДОВАНОВИЋ,
Наставница математике у ОШ „Драган Ђоковић Уча“, Лађевци,
ljiljamatis@gmail.com

СЦЕНАРИО ЧАСА (МЕЂУПРЕДМЕТНА КОРЕЛАЦИЈА): АТОМСКИ И МАСЕНИ БРОЈ. ИЗОТОПИ. ОСНОВНА СВОЈСТВА ОПЕРАЦИЈА СА РЕАЛНИМ БРОЈЕВИМА

Наставне теме: Структура супстанце (хемија). Реални бројеви (математика)

Наставне јединице: Атомски и масени број. Изотопи. Основна својства операција са реалним бројевима

Тип часа: Обрада новог градива

Облици рада: Фронтални и индивидуални рад

Методе рада: Монолошка, дијалогска и самостални рад

Наставна средства: Радни лист са задацима, Периодни систем елемената, табла, маркер

Циљеви часа су да ученици:

- повезују појмове атомски број, масени број и изотопи с бројем елементарних честица у атомима елемената;
- развију концентрацију, поступност и систематичност у раду;
- развију позитиван однос према математици и хемији, и уважавање за предмете чији је садржај настао људском делатношћу.

Задаци часа:

Образовни: Схватање повезаности предмета хемије и математике, стицање знања о атомском и масеном броју и изотопима. Развијање способности за коришћење података из

таблице Периодног система елемената.

Васпитни: Развијање функционалне хемијске писмености. Развијање радозналости и самосталности. Стицање знања да се на основу познатог броја честица у атому одреди атомски и масени број. Стицање знања да се на основу познатог атомског и масеног броја одреди број честица у атому.

Функционални: Развијање одговорности, тимског рада и сарадничког духа.

Корелација: Хемија и математика

Исходи часа: Ученик зна:

- Шта је атомски број.
- Шта је масени број.
- Да атомски број прочита из таблице Периодног система елемената.
- На основу познатог броја честица у атому одреди атомски и масени број.
- Да на основу познатог атомског и масеног броја одреди број честица у атому.
- Дефинише изотопе.
- Да правилно заокругли број.

Ток часа:**Корак 1:** Ученици обнављају традиво насћавне јединице Грађа аћома.

Наставник поставља следећа питања:

1. Шта је атом?
2. Опиши грађу атома.
3. Које елементарне честце чине атом?
4. Објасни наелектрисање атома.

По један ученик одговара на свако од питања. Остали ученици прате и, уколико је то потребно, предлажу алтернативне одговоре. Када се на сва питања добију тачни одговори, наставник најављује ученицима да ће на часу учити шта су атомски и масени број, и шта су изотопи.

Корак 2: Ученици сазнају шта је циљ часа и уводе се у нову насћавну јединицу.

Наставник пише на табли ознаке: за елемент (E), за атомски или редни број (Z) и за масени број (A). Током писања ознака, објашњава следеће: „Сваки атом се може описати са два броја: атомским и масеним бројем. Атоми различитих елемената разликују се по броју протона. Број протона у језгру атома назива се атомски број елемента. Обележава се великим латиничним словом Z: $Z = N(p^+)$. Како је атом у целини неутралан, то значи да је број протона у језгру атома једнак броју електрона у електронском омотачу: $N(p^+) = N(e^-)$. Сваки атом има и свој масени број. Масени број је једнак збиру броја протона и броја неутрона у језгру атома. Овај број је увек цео број и обележава се великим словом A: $A = N(p^+) + N(n^0)$. У запису на табли E представља симбол неког елемента, Z је атомски број, пишемо га у доњем левом углу, а A је масени број, пишемо га у горњем левом углу: ${}^A_Z E$.

Атоми истог елемента имају исти број протона у језгру. У природи могу постојати атоми истог елемента који се разликују по броју неутрона. Ти атоми се називају изотопи. Изотопи су атоми истог елемента који се међусобно разликују по масеним броју. Тако, на пример, у природи постоје три изотопа водоника: 1_1H , 2_1H и 3_1H .

Подаци о њима приказани су су следећој табели.“

Ознаке изотопа водоника	Називи изотопа водоника	Z	A	$N(p^+)$	$N(e^-)$	$N(n^0)$
1_1H	Протијум	1	1	1	1	0
2_1H обележава се и словом D	Деутеријум	1	2	1	1	1
3_1H обележава се и словом T	Трицијум	1	3	1	1	2

Корак 3: Ученици се погсећају иравила заокрућивања бројева.

Сви ученици испред себе имају Периодни систем елемената. Наставница прозива ученике да у Периодном систему елемената пронађу елементе чије су симболе учили. Уз симбол елемента у Периодном систему елемената наведен је податак о релативној атомској маси елемента. Релативна атомска маса елемента није цео број баш зато што елементи имају више изотопа у природи. Ученици добијају задатак да правилно заокругле тај број и да тако одреде масени број најзаступљенијих у природи изотопа следећих елемената: H, N, Cu, Fe, Hg, Zn, O, Na (може и других по избору ученика и наставника). По један ученик саопштава одговор за један елемент, а остали прате, допуњују или коригују тај одговор ако објашњење није тачно или број није добро заокругљен. Наставница на табли пише правила заокрућивања бројева с посебним освртом када је прва цифра која се одбацује 5.

Корак 4: Ученици иримерују знање хемије и математике у решавању нових задатака.

Ученици најпре индивидуално решавају следеће задатке, а затим један по један саопштавају решења у одељењу, објашњавају начин решавања; остали упоређују са својим решењима и коментаришу.

1. Одредите број протона, неутрона и електрона у атому чији је:

а) Атомски број 2^4 , а масени број 2^5 . Идентификујте тај елемент. $Z = \underline{\hspace{1cm}}$, $A = \underline{\hspace{1cm}}$, $N(p^+) = \underline{\hspace{1cm}}$, $N(e^-) = \underline{\hspace{1cm}}$, $N(n^0) = \underline{\hspace{1cm}}$, $E = \underline{\hspace{1cm}}$ б) Атомски број је $\sqrt{64}$, а масени број је два пута већи од атомског броја. Идентификујте тај елемент. $Z = \underline{\hspace{1cm}}$, $A = \underline{\hspace{1cm}}$, $N(p^+) = \underline{\hspace{1cm}}$, $N(e^-) = \underline{\hspace{1cm}}$, $N(n^0) = \underline{\hspace{1cm}}$, $E = \underline{\hspace{1cm}}$

Корак 5: Ученици износе сџавове о раду и вези између хемије и математики.

Наставик позива ученике да кажу шта мисле о примени математике у хемији и начину како су то радили на часу. Затим ученици добијају радни лист на којем је записан домаћи задатак.

Прилог 1: Домаћи задатак

Користећи таблицу Периодног система елемената попуните табелу подацима који недостају.

ABSTRACT

LESSON SCENARIO (CROSS-CURRICULUM CORRELATION): ATOMIC AND MASS NUMBER. ISOTOPES. BASIC PROPERTIES OF REAL NUMBER OPERATIONS

Jelena Tanasković and Ljiljana Radovanović,
Primary school: "Dragan Đoković Uča", Ladevci

The article shows how seventh grade students can practice the relations among atomic and mass numbers with the number of elementary particles in the atoms of elements by applying knowledge of mathematics about real number operations.

Назив елемента	Симбол	$N(p^+)$	$N(n^0)$	$N(e^-)$
Сумпор				
				9
	Al			
				17
	Na			
Калијум				
	P			
Бром				
		8		



**НАСТАВАК СЕРИЈЕ НАУЧНО-ПОПУЛАРНИХ ПРЕДАВАЊА
"УПОЗНАЈ ЕЛЕКТРОХЕМИЈУ"**

Циклус научно-популарних предавања "Упознај електрохемију", прекинут у марту због пандемије, наставиће се у малој сали Коларцеве задужбине кроз преостала два предавања из овог циклуса, и то:

ПЕТАК 02.10.2020. од 18 х "Зашто све кородира и како то успорити" - проф. др Јелена Бајат, Технолошко-металуршки факултет, Универзитет у Београду

ПЕТАК 09.10.2020. од 18 х "Електрохемијски биосензори" - проф. др Милица Гвозденовић, Технолошко-металуршки факултет, Универзитет у Београду

Не пропустите ову сјајну прилику да у ГОДИНИ ЕЛЕКТРОХЕМИЈЕ у Србији на интересантан начин прилагођен широј публици научите нешто ново о корозији и биосензорима, и каква је њихова веза са електрохемијом.

Нарочито вам саветујемо да анимирате своје млађе колеге које тек улазе у свет електрохемије, али и оне који о њој можда не знају баш ништа, да се УПОЗНАЈУ СА ЕЛЕКТРОХЕМИЈОМ У ГОДИНИ ЕЛЕКТРОХЕМИЈЕ. Плакат најаве предавања је у прилогу.

Срдачан поздрав,

Електрохемијска секција СХД

