

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

год. 58

бр. 6 (децембар)

YU ISSN04406826

UDC 54.011.93

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW



Годиште 58

број 6
децембар

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

Volume 58
NUMBER 6
(December)

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
Владимир Вукотић, Бранко Дракулић, 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 2016. годину износи:

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

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

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

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

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

Насловна страна и Интернет верзија часописа:
Слободан и Горан Ратковић, RatkovicDesign
www.ratkovicdesign.net
office@ratkovicdesign.net

САДРЖАЈ

Снежана ЈОВАНОВИЋ СТЕВИЋ, Душан ЋОЋИЋ, Биљана
ПЕТРОВИЋ
Snežana JOVANOVIĆ STEVIĆ, Dušan ČOČIĆ, Biljana PETROVIĆ
ИНТЕРАКЦИЈЕ ДИНУКЛЕАРНИХ КОМПЛЕКСА
ПЛАТИНЕ(II) И ПАЛАДИЈУМА(II)
СА БИОЛОШКИ ВАЖНИМ МОЛЕКУЛИМА
*THE INTERACTIONS OF DINUCLEAR PLATINUM(II) AND
PALLADIUM(II) COMPLEXES WITH BIOLOGICALLY
IMPORTANT MOLECULES* 110

Милош И. Ђуран
Milos I. DJURAN
ХИДРОЛИЗА ПЕПТИДНЕ ВЕЗЕ ПОМОЋУ ЈОНА МЕТАЛА И
ЊИХОВИХ ЈЕДИЊЕЊА. КОМПЛЕКСИ ПАЛАДИЈУМА(II) И
ПЛАТИНЕ(II) КАО СИНТЕТИЧКЕ МЕТАЛОПЕПТИДАЗЕ
*HYDROLYSIS OF PEPTIDE BOND WITH METAL IONS AND THEIR
COMPOUNDS. PALLADIUM(II) AND PLATINUM(II)
COMPLEXES AS SYNTHETIC METALPEPTIDASES* 119

Ђорђе ВЕЉОВИЋ
Djordje VELJOVIĆ
ПРОЦЕСИРАЊЕ, МЕХАНИЧКА СВОЈСТВА И
БИОКОМПАТИБИЛНОСТ БИОКЕРАМИЧКИХ МАТЕРИЈАЛА
НА БАЗИ ХИДРОКСИАПАТИТА
*THE PROCESSING, MECHANICAL PROPERTIES AND
BIOCOMPATIBILITY OF BIOCERAMIC MATERIALS BASED
ON HYDROXYAPATITE* 125

ВЕСТИ ИЗ СХД

ИЗВЕШТАЈ СА ПЕТЕ КОФЕРЕНЦИЈЕ
МЛАДИХ ХЕМЧАРА СРБИЈЕ 133

ИЗВЕШТАЈ О РАДУ 54. САВЕТОВАЊА
СРПСКОГ ХЕМИЈСКОГ ДРУШТВА 134



УВОДНИК

Овај (децембарски) број *Хемијској њрепедга* из 2017. године излази тек у априлу 2018. Са сличном првом реченицом је почео *Уводник Хемијској њрепедга* проле године! Имамо ли разлог за задовољство што је завршена још једна година излажења? За прошлу годину сам сумњао, али верујем да ове године има, пошто смо, пре пар месеци направили неке договоре о *Хемијском њрепедгу* унутар Српског хемијског друштва. Верујем да ћу у овој, двадесетој години од када уређујем Хемијски преглед, на крају године моћи да кажем да је криза иза нас.

Чланке у овом броју Хемијског прегледа почињемо текстом о неким антитуморским лековима. Примена комплекса платине у медицини започела је након открића антитуморске активности комплекса цисплатине, $\text{cis-[PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$. До данас се цисплатина показала као веома ефикасан лек у хемиотерапији многих канцерогених обољења. Међутим, у току примене овог комплекса као антитуморског агенса долази до појаве низа нежељених ефеката (нефротоксичност, кардиотоксичност, неуротоксичност, мучнина, опадање косе и др.), док се после дуже употребе развија отпорност ћелија тумора на лек. Најновију генерацију таквих једињења чине полинуклеарни комплекси платине(II), који садрже више јона метала међусобно повезаних помоћу мостних лиганда, од којих су највише изучавани ди- и тринуклеарни комплекси. Поред комплекса платине(II), синтетисани су и испитивани многобројни полинуклеарни комплекси паладијума(II). Даља истраживања у овој области су довела до синтезе хетеронуклеарних комплекса, односно, комплекса који у својој структури садрже различите јоне метала, а најчешће се комбинују јони платине(II) и паладијума(II). Генерално, полинуклеарни комплекси реагују са молекулом ДНК на потпуно другачији начин у односу на цисплатину и друге мононуклеарне комплексе, што им омогућава шири спектар деловања и превазилажење појаве отпорности ћелија тумора на лек. **Снежана Јовановић Стевић, Душан Ђокић и Биљана Петровић**, сви са Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, у свом чланку "*Интиеракције динуклеарних комплекса ѡлајшине(II) и ѡпаладијума(II) са биолошки важним молекулима*" описали су полинуклеарне комплексе платине(ii) и паладијума(ii) као потенцијалне антитуморске лекове.

Пептидна (амидна) веза је ковалентна хемијска веза која настаје кондензационом реакцијом између две аминокиселине. Пептидна веза настаје у реакцији између карбоксилне групе једне аминокиселине и амино групе друге аминокиселине, при чему као производи реакције настају одговарајући пептид и молекул воде. Селективна хидролиза пептида и протеина је веома важан хемијски процес у биохемији и молекуларној биологији. Изузетна стабилност пептидне везе чини овај процес веома интересантним са хемијске тачке гледишта. Велики број јона метала и њихових једињења су показали добру каталитичку активност у реакцијама хидролизе пептидне везе у пептидима и протеинима. У овом раду академика **Милоша И. Ђурана** (САНУ, Бео-

град), по насловом "*Хидролиза ѡејшине везе ѡмоћу јона метала и њихових једињења. комплекси ѡпаладијума(II) и ѡлајшине(II) као синтетичке металоћелијске*", приказан је преглед резултата испитивања реакција комплекса паладијума(II) и платине(II) са пептидима који у бочном низу садрже аминокиселине L-метионин и L-хистидин. Са посебним акцентом приказани су резултати који се односе на динуклеарне комплексе платине(II) који садрже пиразин и пиридазин као мостне лиганде, а који су показали велику селективност и каталитичку активност у хидролизи пептидне везе у пептидима са аминокиселинама L-метионином и L-хистидином у бочном низу.

Калцијум-хидроксиапатит, $(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)$, ХАП, је у скелету човека присутан у различитим нано-кристалним формама, и као доминантна фаза неорганске компоненте коштаног ткива обезбеђује костима и зубима адекватна механичка својства. Захваљујући добрим механичким својствима, скелетни систем пружа потпору читавом телу, штити различите делове тела и обезбеђује функционисање појединих органа. Како је хидроксиапатит у коштаном ткиву присутан у нано-структурном облику, најлогичније је да биоматеријал који се дизајнира са циљем да замени одређени оштећени део хуманог скелетног система такође буде нано-структуран. Управо следећи овај концепт, различити биокерамички материјали на бази калцијум-хидроксиапатита и трикалцијум-фосфата (ТЦФ), због хемијске и структурне сличности са минералима костију и зуба, као и због биоактивних својстава и одговарајуће биокompatбилности, нашли су велику примену у максилофацијалној и реконструктивној хирургији, стоматолозији и ортопедији, у својству самосталних имплантата или делова комплексних система.

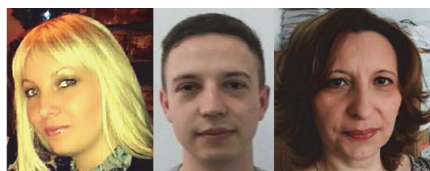
У чланку "*Процесирање, механичка својства и биокompatбилност биокерамичких материјала на бази хидроксиапатита*" је **Ђорђе Вељовић**, (Технолошко-металуршки факултет, Универзитет у Београду) дао преглед шта све омогућује побољшање биокompatбилности биокерамичким имплантатима, шта стимулише пролиферацију, распрострањење и адхезију различитих врста ћелија, а истовремено утиче и на повећање коефицијента живавости, тврдоће и притисне чврстоће биокерамичких материјала.

Традиционално 54. Саветовање Српског хемијског друштва одржано је 29. и 30. септембра 2017. године у Београду у просторијама Ректората и Технолошко металуршког факултета Универзитета у Београду. У рубрици *Вести из СХД* моћи ћете да прочитате **Извештај о раду 54. саветовања Српског хемијског друштва**. На истим страницама моћи ћете да прочитате и **Извештај о Петој конференцији младих хемичара Србије**, која је одржана у исто време кад и 54. Саветовање тј. 29. и 30. септембра 2017. године у Ректорату и Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду у организацији Српског хемијског друштва и Клуба младих хемичара Србије.

Ратко М. Јанков



ЧЛАНЦИ



Снежана ЈОВАНОВИЋ СТЕВИЋ, Душан ЧОЋИЋ, Биљана ПЕТРОВИЋ, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Радоја Домановића 12, Р.О. Вох 60, 34000 Крагујевац, Србија (e-mail: snezanaj@kg.ac.rs, dusan.cocic@pmf.kg.ac.rs, biljanap@kg.ac.rs)

ИНТЕРАКЦИЈЕ ДИНУКЛЕАРНИХ КОМПЛЕКСА ПЛАТИНЕ(II) И ПАЛАДИЈУМА(II) СА БИОЛОШКИ ВАЖНИМ МОЛЕКУЛИМА

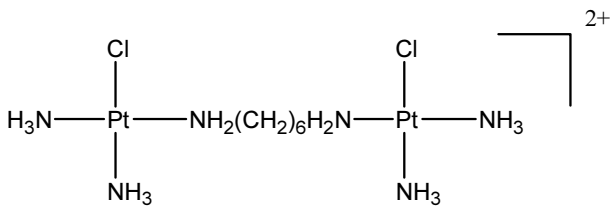
Примена комплекса платине у медицини заочела је након открића антићуморске активносћи комплекса цисплатине, $cis-[PtCl_2(NH_3)_2]$. До данас цисплатина се показала као веома ефикасан лек у хемиотерапији мноћих канцерогених обољења. Међућим, у ћоку примене овоћ комплекса као антићуморскоћ агенса долази до ћојаве низа нежељених ефеката (нефротоксичносћ, кардиотоксичносћ, неуротоксичносћ, мучнина, ојдање косе и др.), док се ћосле дуже ућоћреде развија отћорносћ ћелија ћумора на лек. Последњих ћодина синћетисани су мноћи комплекси платине коћи исћољавају већу антићуморску активносћ, а маћу ћоксичносћ у односу на цисплатину. Најновију ћенераћију ћаквих једићења чине ћолинуклеарни комплекси платине(II), коћи садрже више јона метала мећусобно ћовезаних ћомоћу мостних лићанада, од коћих су највише изучавани ди- и ћринуклеарни комплекси. Исћраживања су ћоказала да неки динуклеарни комплекси платине(II) моћу исћољити значајно већу антићуморску активносћ ћрема канцерогеним ћелијама у односу на цисплатину, док су неки били активни и ћрема ћелијама које су отћорне на цисплатину. Поред комплекса платине(II), синћетисани су и исћивани мноћобројни ћолинуклеарни комплекси паладијума(II). Даља исћраживања у овој обласћи су довела до синћезе ћећеронуклеарних комплекса, односно, комплекс коћи у својој сћрукћури садрже различити јоне метала, а најћешће се комбинују јони платине(II) и паладијума(II).

Генерално, ћолинуклеарни комплекси реаћују са молекулом ДНК на ћоћуно друћачићи начин у односу на цисплатину и друће мононуклеарне комплексе, шћо им омоћућава шири сћекћар деловања и ћревазилажење ћојаве отћорносћи ћелија ћумора на лек.

ПОЛИНУКЛЕАРНИ КОМПЛЕКСИ ПЛАТИНЕ(II) И ПАЛАДИЈУМА(II) КАО ПОТЕНЦИЈАЛНИ АНТИЋУМОРСКИ ЛЕКОВИ

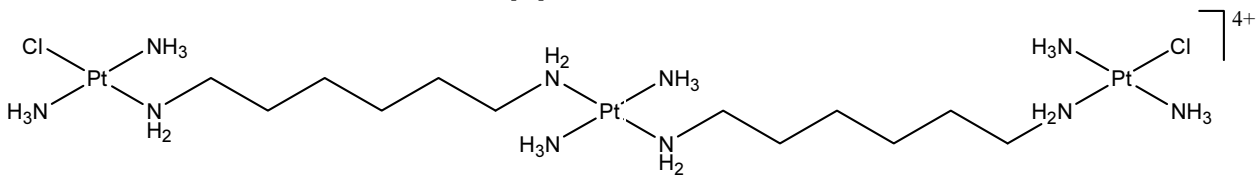
Полинуклеарни комплекси платине(II) и паладијума(II) спадају у трећу ћенераћију потенцијалних антићуморских лекова, коћи се налазе у фази предћлиничкоћ испитивања [1,2]. Ова једићења у својој сћрукћури могу да садрже два или више јона метала коћи су мећусобно повезани ћомоћу мостних лићанада. Као мостни лиганди највише су заступљени флексибилни алифатични диамини или крући мостни лиганди, попут молекула азола и азина [3-6]. Велико интересовање за изучавање полинуклеарних комплекса платине(II) је последица ћихове способности да са молекулом ДНК формирају производе коћи се сћрукћурно разликују од оних које формирају цисплатина и слични комплекси [7]. С обзиром да полинуклеарни комплекси у растворима постоје у катјонском облику, ћихова растворљивост у води је већа у односу на неутралне мононуклеарне комплексе [8]. Поред тога, ћелије ћумора показују маћу резистентност према полинуклеарним комплексима платине(II) у односу на мононуклеарне комплексе [9].

Прве идеје о увоћењу другог јона метала у молекуле коћи су антићуморски активни јавиле су се пре више година од стране Фарела (Farrell) [10]. На Слици 1 приказана је сћрукћурна формула динуклеарноћ комплекса платине(II) коћи у својој сћрукћури има две јединице цисплатине повезане флексибилним диаминским ланцем. Испитивања су показала да овај комплекс у *in vitro* условима исћпољава значајну цитотоксичност према ћелијама леукемије које су иначе отпорне на цисплатину [11].



Слика 1. Структурна формула динуклеарног комплекса платине(II) синтетисаног од стране Фарела [10]

Први полинуклеарни комплекс платине(II) који је клинички испитиван био је $\{[trans-PtCl(NH_3)_2]_2(\mu-trans-Pt(NH_3)_2(NH_2(CH_2)_6NH_2)_2)\}^{4+}$, **BBR3464** (Слика 2). Овај тринуклеарни комплекс испољава велику цитотоксичну активност према ћелијама тумора панкреаса, плућа и меланома, које су резистентне на цисплатину. Међутим, даља клиничка испитивања су обустављена због велике токсичности комплекса [12].



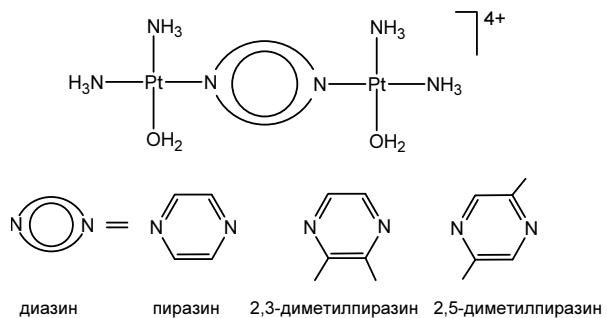
Слика 2. Структурна формула комплекса **BBR3464**

Познато је да се анти туморска активност комплекса платине(II) заснива на њиховој интеракцији са молекулом ДНК, док се токсичност комплекса може приписати њиховој интеракцији са тиолним групама из протеина, тачније, грађењу везе са цистеинским остацима [1]. Да би се постигла што боља стратегија у процесу дизајнирања нових лекова на бази платине, неопходно је познавати начин на који они реагују са биомолекулима при различитим експерименталним условима. Значајне информације добијене су испитивањем супституционих реакција полинуклеарних комплекса платине(II) са различитим сумпор- и азот-донорским лигандима. Тако, полинуклеарни комплекси платине(II) код којих су мостни лиганд и одлазећа група (група која се замењује у реакцији са биомолекулима) међусобно у *trans* положају, склони су разлагању у присуству сумпор-донорских лиганда. На тај начин долази до елиминације мостног лиганда и деградације полазних комплекса, што повећава њихов токсични ефекат у организму. Насупрот томе, истраживања су показала да у току супституције комплекса *cis* геометрије са сумпор-донорским молекулима не долази до раскидања везе Pt(II)-мостни лиганд [13]. На овај начин структура полинуклеарног комплекса остаје очувана, а могући токсични ефекти су сведени на минимум. Реакције полинуклеарних комплекса платине(II) са азот-донорским лигандима нису праћене нарушавањем структуре комплекса [4].

Као што је већ поменуто, у синтези динуклеарних комплекса платине(II) као крути мостни лиганди највише су коришћени молекули азина. Структурне формуле неких динуклеарних комплекса платине(II)

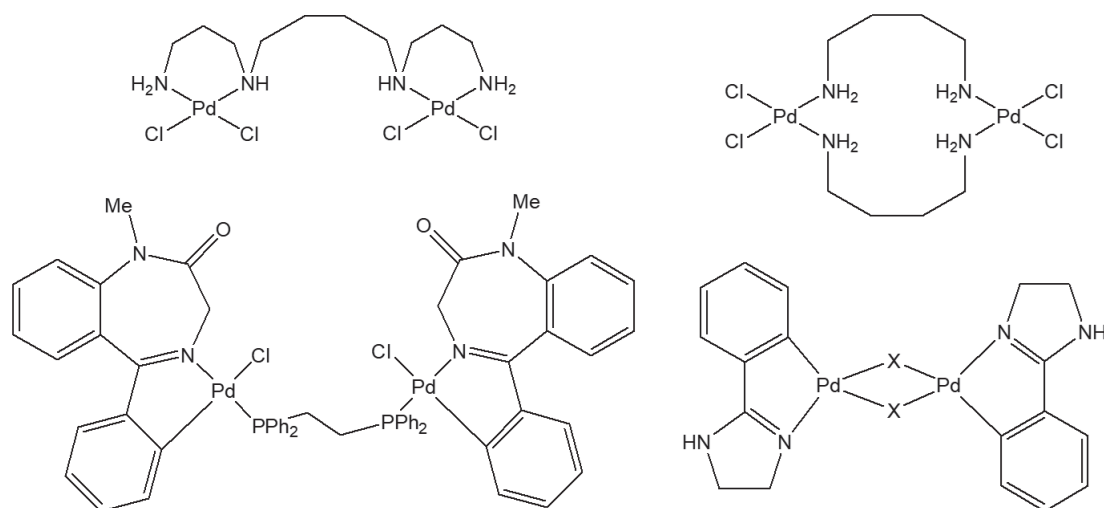
са пиразином и његовим дериватима приказане су на Слици 3. Ови комплекси су показали знатно већу цитотоксичност према ћелијама тумора дебелог црева и јајника у односу на цисплатину [14]. Такође, испитивани су кинетика и механизам супституционих реакција ових комплекса са биолошки значајним лигандима и на основу добијених резултата је закључено да увођење метил група у молекул пиразина смањује реактивност комплекса. Као разлог се може навести повећање стерних сметњи, чиме је улазном лиганду отежан прилаз јонима метала [6].

Упоредо са комплексима платине(II), синтетисани су и испитивани многобројни полинуклеарни комплекси паладијума(II). Наиме, комплекси паладијума(II) показују мању анти туморску активност, а већу реактивност од структурних аналога платине(II). Због своје изражене реактивности, комплекси паладијума(II) се често користе као модел молекули за испитивање кинетике и механизма супституционих реакција платина(II) комплекса. На Слици 4 приказане су структурне формуле неких динуклеарних комплекса паладијума(II) за које је утврђено да испољавају високу активност према ћелијама тумора дојке и леукемије [2].



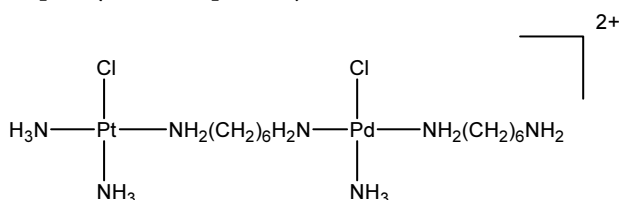
Слика 3. Динуклеарни комплекси $\{[trans-Pt(NH_3)_2(H_2O)]_2(\mu-(\text{дiazин}))\}^{4+}$ типа

С обзиром да су испитивани полинуклеарни комплекси платине(II) и паладијума(II) показали значајан цитотоксични ефекат према многим канцерогеним ћелијама, даља истраживања у овој области довела су до открића једињења која у својој структури имају два или више различитих јона метала. То су тзв. хетеронуклеарни комплекси, а највише су изучавани ди- и тринуклеарни комплекси, у којима су комбиновани јони платине(II) и паладијума(II) [2,15,16]. На Слици 5 приказан је динуклеарни комплекс који је тестиран према ћелијама тумора јајника, меланома и плућа. Резултати су показали већу цитотоксичност комплекса у односу на цисплатину према ћелијама јајника и мела-



Слика 4. Структурне формуле антитуморски активних динуклеарних паладијум(II) комплекса

нома, док је цитотоксични ефекат према ћелијама тумора плућа био израженији код цисплатине [2].

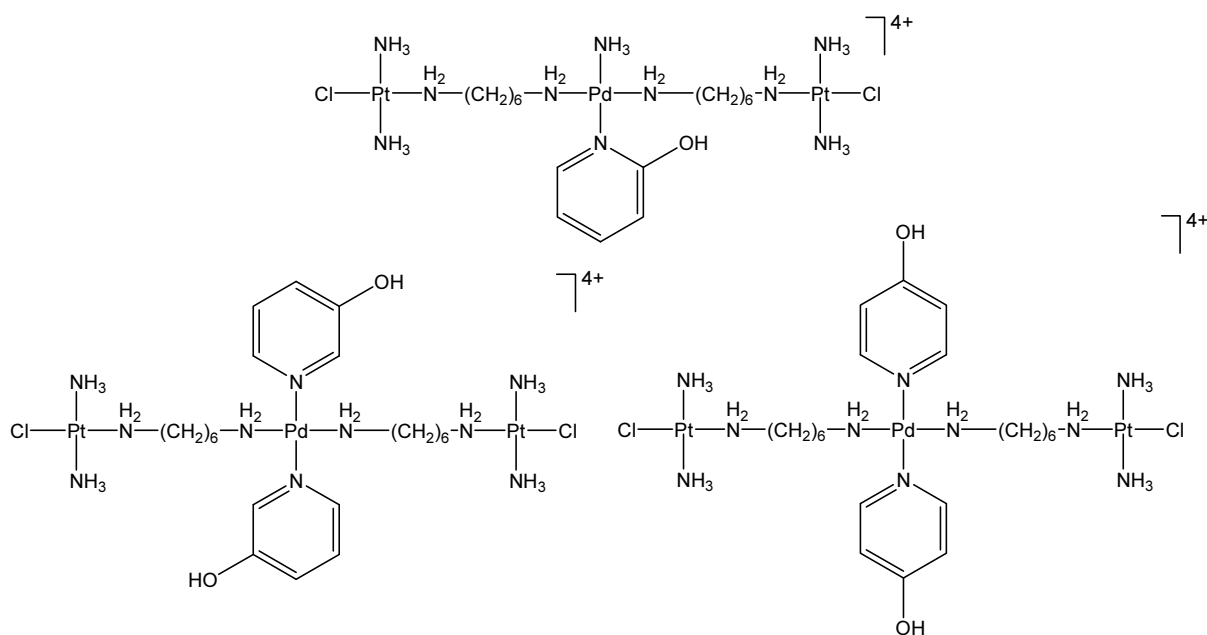


Слика 5. Хетеронуклеарни комплекс платине(II) и паладијума(II) као потенцијални антитуморски агенс

Истраживања су, такође, показала да неки тринуклеарни комплекси платине(II) испољавају сличну активност као и аналогни хетеронуклеарни компле-

кси платине(II) и паладијума(II) према истим ћелијским линијама [2]. Наиме, централни јон метала код тринуклеарних комплекса нема утицај на ковалентне интеракције терминалних јона метала. Међутим, он може имати значајан утицај на нековалентне интеракције. На Слици 6 приказани су неки тринуклеарни комплекси платине(II) и паладијума(II), структурни аналози **BBR3464**. Присуство једног или два аминска лиганда на централном јону метала омогућавају додатне нековалентне интеракције са ДНК, које утичу на ниво и спектар активности једињења [2]. Ови комплекси су показали већу цитотоксичност у односу на цисплатину према ћелијским линијама карцинома јајника. Међутим, ови комплекси су врло нестабилни у ћелијским условима [15].

На основу свега може се рећи да су полинуклеарни комплекси платине(II) и паладијума(II), као потен-



Слика 6. Тринуклеарни комплекси платине(II) и паладијума(II) као потенцијални антитуморски агенси

цијални антитуморски лекови, још увек на почетку испитивања. Досадашњи публиковани резултати указују да природа мостних и инертних лиганата значајно утиче на понашање ових једињења, тако да се приликом њиховог избора могу предвидети и карактеристике нових комплекса. Поред тога, испитивање интеракција ових комплекса са биолошки важним молекулима је од фундаменталног значаја за разумевање начина њиховог антитуморског деловања.

ИНТЕРАКЦИЈЕ ДИНУКЛЕАРНИХ КОМПЛЕКСА ПЛАТИНЕ(II) СА АЗОТ- И СУМПОР-ДОНОРСКИМ ЛИГАНДИМА

Антитуморска активност комплекса платине(II) заснива се на њиховој интеракцији са молекулом ДНК, и то првенствено са ДНК која је локализована у нуклеусу, док је интеракција са митохондријалном ДНК мање одговорна за антитуморску активност [17]. Везивање комплекса за ДНК се првенствено дешава преко N7 атома гуанина, док је мање заступљено везивање за N7 и N1 атоме аденина и N3 атом цитозина [1,17]. Међутим, у организму су присутни и други молекули (протеини, ензими, пептиди, аминокиселине и др.), који такође могу реаговати са комплексима платине(II) и смањивати њихову активност. Добро је познато да комплекси платине(II) показују велики афинитет према биомолекулима који садрже сумпор, а једињења настала као производ ових интеракција су одговорна за појаву токсичних ефеката [1]. Због тога је испитивање механизма реакција динуклеарних платина(II) комплекса са биомолекулима који садрже сумпор и азот као донорске атоме веома значајно, јер

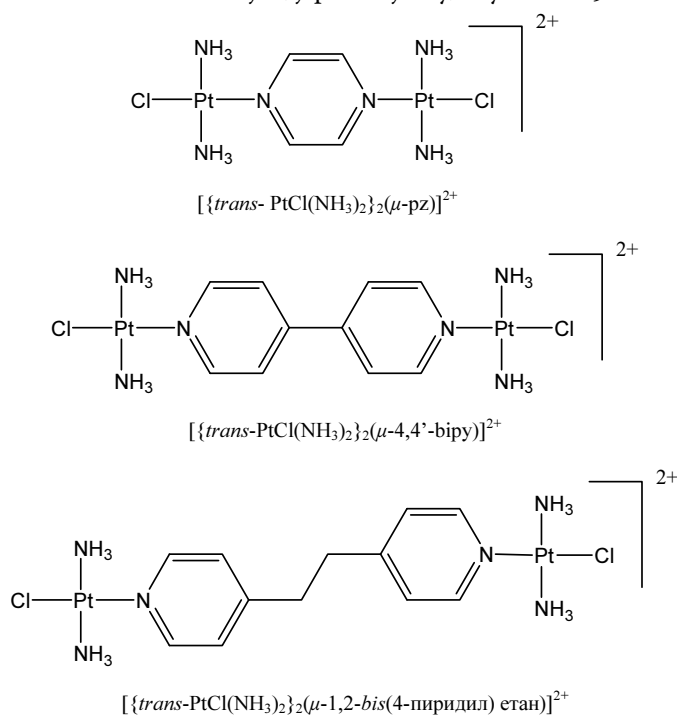
се на тај начин може предвидети понашање ових комплекса у биолошким условима.

Недавно су испитивани нови динуклеарни комплекси платине(II), $[\{trans-PtCl(NH_3)_2\}_2(\mu-pz)]^{2+}$, $[\{trans-PtCl(NH_3)_2\}_2(\mu-4,4'-bipy)]^{2+}$ и $[\{trans-PtCl(NH_3)_2\}_2(\mu-1,2-bis(4-пиридил)етан)]^{2+}$ (pz = пиразин, 4,4'-bipy = 4,4'- бипиридин) (Слика 7), у реакцијама са тиоуреом, глутатионом и гуанозин-5'-монофосфатом (Слика 8) [3].

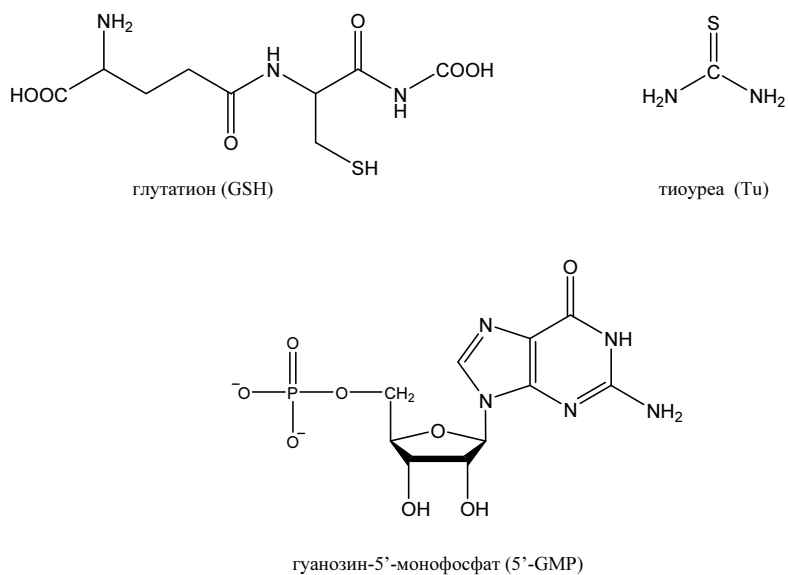
Тиоуреа и глутатион спадају у сумпор-донорске, док гуанозин-5'-монофосфат представља азот-донорски лиганд. Резултати су показали да испитивани комплекси имају велики афинитет према изабраним лигандима. Иначе, реакције су се одвијале у два узастопна корака, као што је приказано на Шеми 1. Први корак је подразумевао супституцију једног хлоридо лиганда из координационе сфере полазног комплекса нуклеофилом, док је у другом кораку дошло до замене и другог хлоридо лиганда.

Комплекс са пирaziном као мостним лигандом се показао као најреактивнији, док је најмању реактивност показао комплекс са 1,2-bis(4-пиридил)етаном. Наиме, природа мостног лиганда има велики утицај на кинетичко понашање динуклеарних комплекса у процесу супституције. Разлози највеће реактивности комплекса са пирaziном су мало растојање између два платина(II) јона као и π -акцепторска способност пиразина, која узрокује смањење електронске густине на јонима метала чинећи их електрофилнијим. У случају комплекса са 4,4'-bipy и 1,2-bis(4-пиридил)етаном не постоји добра електронска комуникација између удаљених јона метала, па су они мање електрофилни.

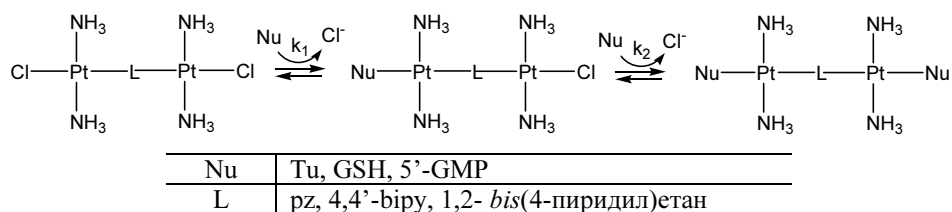
Од изучаваних лиганата, тиоуреа је показала највећу, а гуанозин-5'-монофосфат најмању реактив-



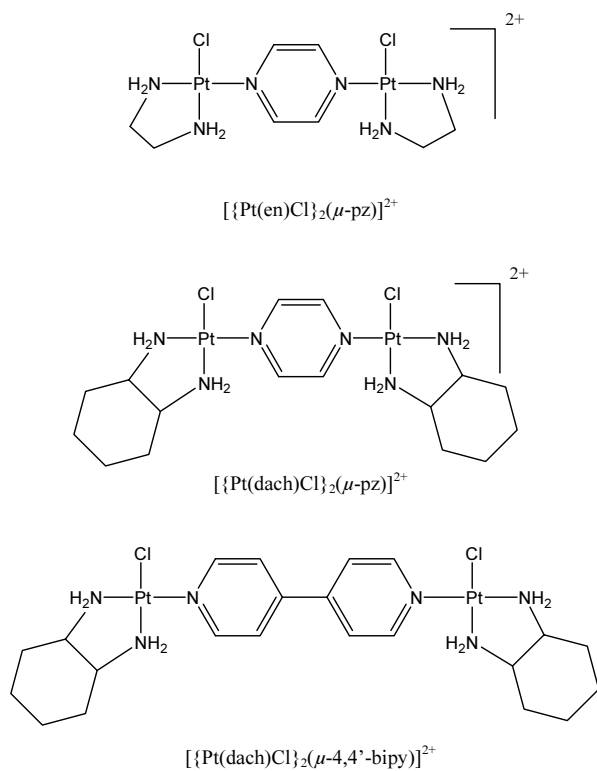
Слика 7. Структурне формуле неких динуклеарних комплекса платине(II)



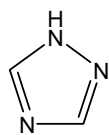
Слика 8. Структурне формуле неких биолошки значајних молекула



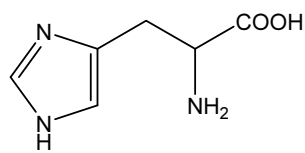
Шема 1.



Слика 9. Структурне формуле динуклеарних платина(II) комплекса



1,2,4-триазол



L-хистидин (L-His)

Слика 10. Структурне формуле 1,2,4-триазола и L-хистидина

ност. Већа реактивност сумпор-донорских лиганата је била очекивана, јер платина(II) јон има већи афинитет према биомолекулима који садрже сумпор [3]. Већа реактивност тиоурее у односу на глутатион се објашњава мањом волуминозношћу молекула.

У свим случајевима други корак реакције је знатно спорији. То се објашњава, са једне стране, повећањем стерних сметњи након координације првог молекула нуклеофила, али и променом укупног наелектрисања комплекса.

Испитивана је и цитотоксичност истих комплекса према хуманим ћелијским линијама тумора јажника (TOV21G) и дебелог црева (HCT-116) [18]. Највећи цитотоксични ефекат је забележен код комплекса са 1,2-bis(4-пиридил)етаном, док су преостала два били мање активни према TOV21G ћелијама. У случају HCT-116 ћелија, сви комплекси су показали приближно исту активност, али знатно мању у односу на цисплатину [3].

Поред испитивања утицаја природе мостног лиганда на понашање динуклеарних платина(II) комплекса у процесу супституције, избор инертних лиганата је подједнако важан. Резултати испитивања три нова динуклеарна платина(II) комплекса, $[\{Pt(en)Cl\}_2(\mu-pz)]^{2+}$, $[\{Pt(dach)Cl\}_2(\mu-pz)]^{2+}$ и $[\{Pt(dach)Cl\}_2(\mu-4,4'-bipy)]^{2+}$ (en = етилендиамин, dach = 1,2-диаминоциклохексан), Слика 9, су недавно публиковани [4]. Испитиване су реакције ових комплекса са 1,2,4-триазолом, L-хистидином и гуанозин-5'-монофосфатом, Слика 8 и 10. И у случају ових комплекса, реакције су се одвијале у два узастопна реакциона корака, као што је приказано на Шеми 2(a).

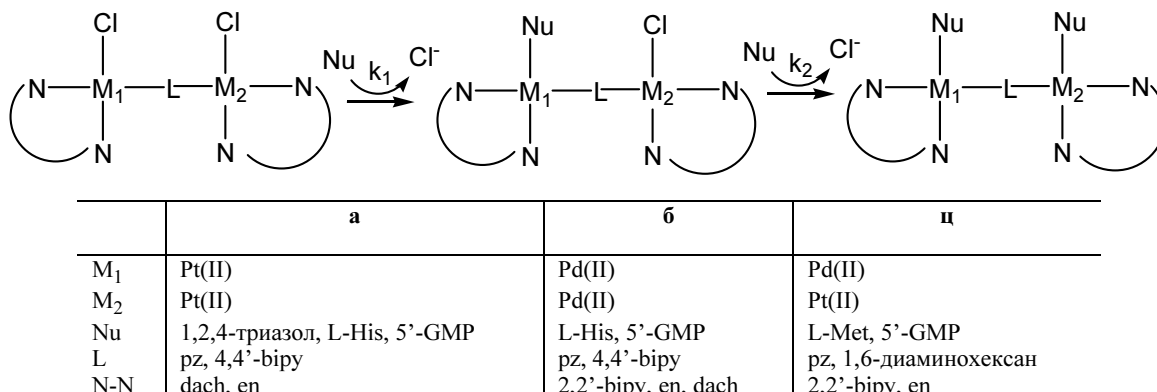
Резултати су показали да су комплекси са пиразином као мостним лигандом реактивнији. Такође, комплекс са *en* је реактивнији у односу на комплекс са *dach* лигандом, јер позитивни индуктивни ефекат циклохексановог прстена повећава електронску густину на платина(II) јону, што умањује његову реактивност [19]. Поред тога, *dach* лиганд је волуминознији, па је отежан прилаз улазног лиганда до јона метала. Од коришћених нуклеофила 1,2,4-триазол, као најмањи молекул, је показао највећу реактивност.

Добијени резултати у оквиру ових истраживања су потврдили да природа мостних и инертних лиганата има велики утицај на понашање динуклеарних платина(II) комплекса у реакцијама са биомолекулима. Дакле, правилним избором ових лиганата може се генерално утицати на карактеристике комплекса у процесу испитивања потенцијалне антитуморске активности.

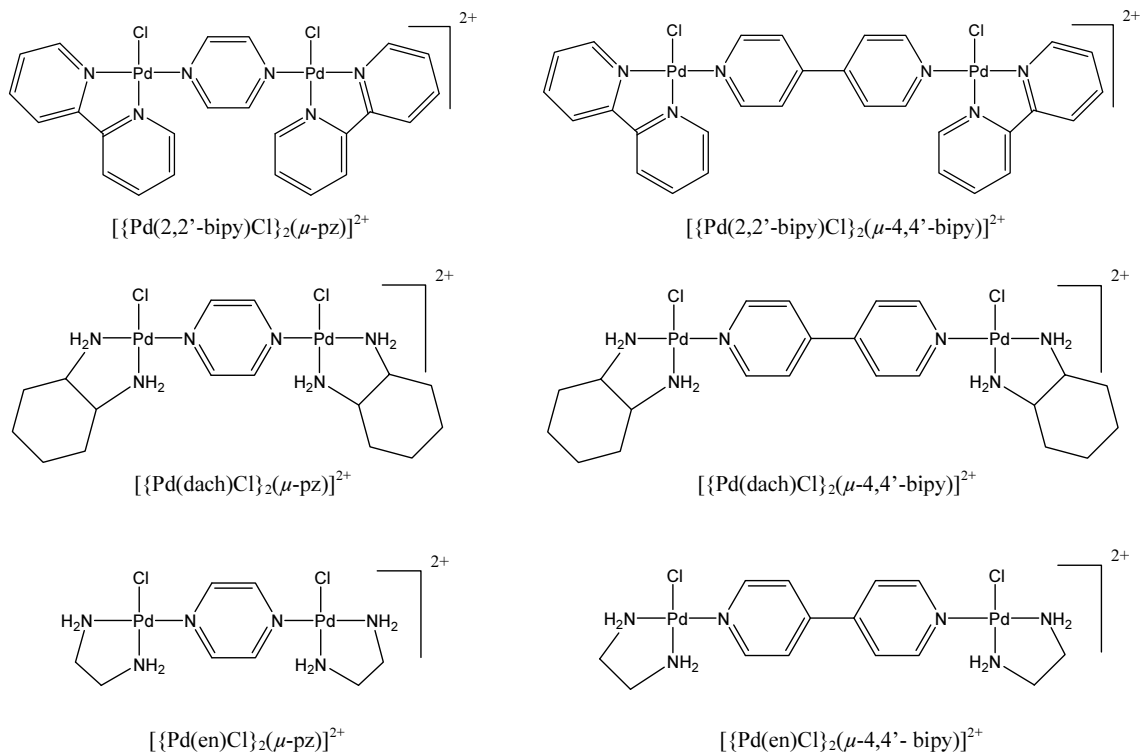
ИНТЕРАКЦИЈЕ ДИНУКЛЕАРНИХ КОМПЛЕКСА ПАЛАДИЈУМА(II) СА БИОЛОШКИ ВАЖНИМ МОЛЕКУЛИМА

Због велике сличности између комплекса платине(II) и паладијума(II), дошло се на идеју да се испитају и структурно слични динуклеарни комплекси паладијума(II). Шест нових динуклеарних паладијум(II) комплекса, $[\{Pd(2,2'-bipy)Cl\}_2(\mu-pz)]^{2+}$, $[\{Pd(dach)Cl\}_2(\mu-pz)]^{2+}$, $[\{Pd(en)Cl\}_2(\mu-pz)]^{2+}$, $[\{Pd(2,2'-bipy)Cl\}_2(\mu-4,4'-bipy)]^{2+}$, $[\{Pd(dach)Cl\}_2(\mu-4,4'-bipy)]^{2+}$ и $[\{Pd(en)Cl\}_2(\mu-4,4'-bipy)]^{2+}$ (2,2'-bipy = 2,2'-бипиридин), Слика 11, је испитивано у реакцијама са тиоуреом, L-цистеином, L-метионином, L-хистидином и гуанозин-5'-монофосфатом, Слика 8, 10 и 12.

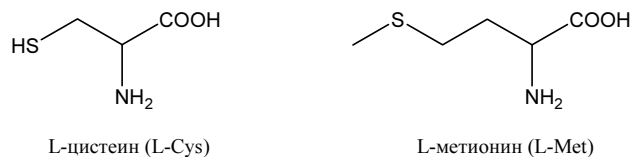
Механизам реакције комплекса са сумпор-донорским лигандима приказан је на Шеми 3. Реакције су се одвијале у четири узастопна корака, при чему се полазни динуклеарни комплекс разграђује до одговарајућих мононуклеарних комплекса паладијума(II), уз ослобађање мостног лиганда [5].



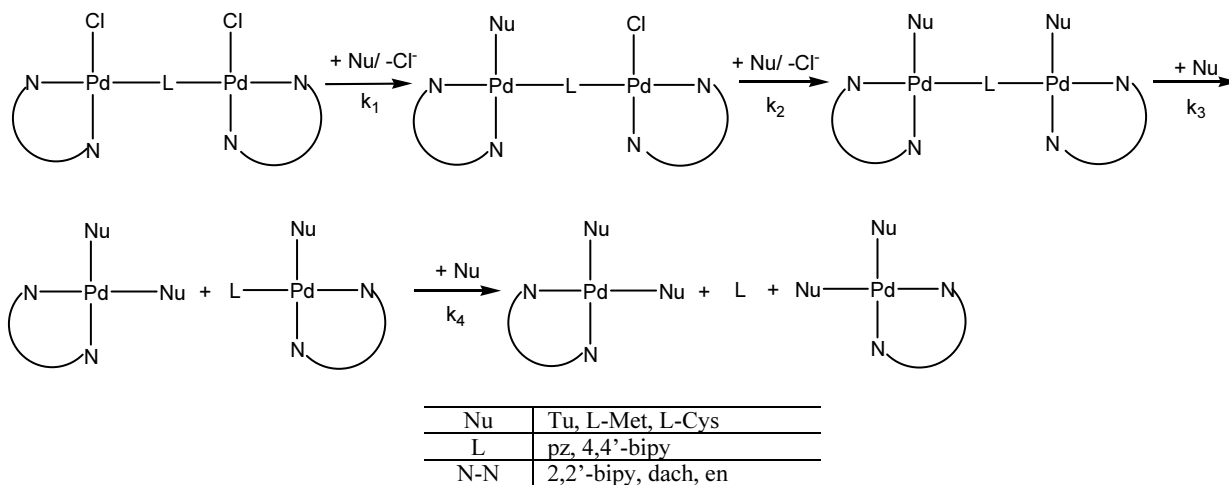
Шема 2.



Слика 11. Структурне формуле неких динуклеарних паладијум(II) комплекса



Слика 12. Структурне формуле L-цистеина и L-метионина



Шема 3.

Међутим, реакције са L-хистидином и гуанозин-5'-монофосфатом се одвијају на исти начин као што је приказано у Шеми 2(б), када структура полазног динуклеарног комплекса остаје очувана.

Резултати испитивања су, такође, показали да су комплекси који имају пиразин као мостни лиганд генерално реактивнији у односу на комплексе са 4,4'-бипиридином. Када се говори о утицају инертних лиганда, комплекси са 2,2'-бипиридином су најреактивнији, док су комплекси са *dach* лигандом најмање реактивни. Наиме, 2,2'-бипиридин, као π -акцептор, има могућност да привлачи електроне и тиме повећава електрофилност јона метала. Са друге стране, *en* и *dach*, као σ -донори, повећавају електронску густину на јону метала чиме успоравају процес супституције.

Детаљно су испитиване и интеракције истих комплекса са ДНК изолованом из тимуса телета. Резултати су показали да највећи афинитет према ДНК показује комплекс са *dach* лигандом као инертним и 4,4'-бипиридином као мостним лигандом. Поред тога, испитиване су и интеракције ових комплекса са говеђим серум албумином. Познато је да серум албумини представљају најзаступљеније транспортне протеине у крвној плазми, па испитивање ових интеракција пружа веома корисне информације о структурним особинама које одређују терапијску ефикасност лека [20]. Добијени резултати су показали да се сви комплекси везују за серум албумин, а највећи афинитет везивања је показао комплекс са 2,2'-бипиридином као инертним и пиразином као мостним лигандом. Такође, резултати су указали да су, са једне стране, интеракције комплекса и ДНК довољно јаке да потврде везивање комплекса за протеин, али и довољно слабе да се комплекс може ослободити након доласка до циљне ћелије [21].

У току испитивања цитотоксичности ових комплекса према канцерогеним ћелијама грлића материце (HeLa) и дојке (MDA-MB-231), резултати су показали да сви комплекси испољавају значајан цитотоксични ефекат у *in vitro* условима.

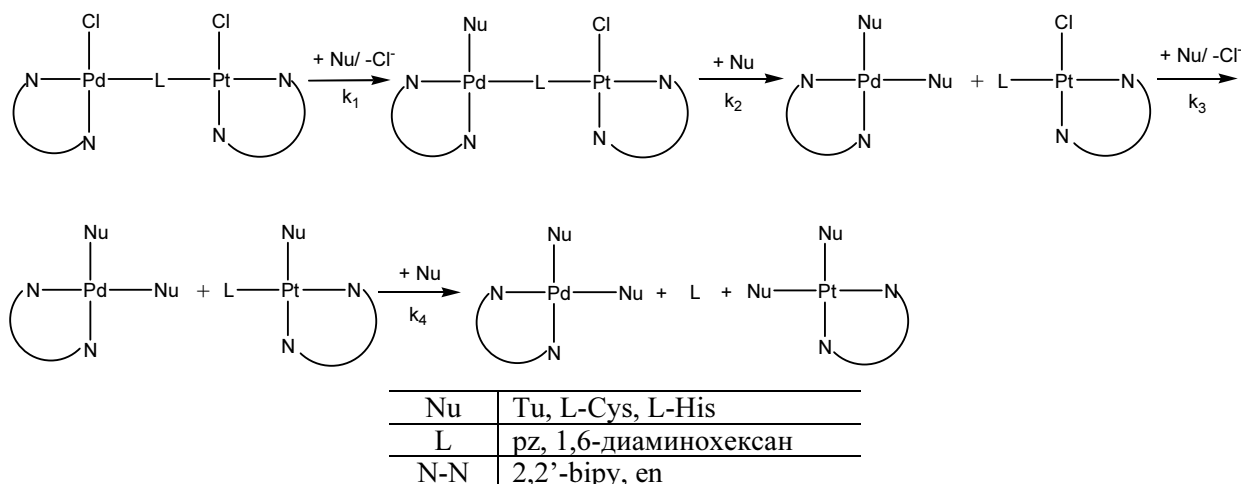
ИНТЕРАКЦИЈЕ ХЕТЕРОНУКЛЕАРНИХ КОМПЛЕКСА ПЛАТИНЕ(II) И ПАЛАДИЈУМА(II) СА БИОЛОШКИ ВАЖНИМ МОЛЕКУЛИМА

Најновија истраживања у области полинуклеарних комплекса довела су до открића нове класе једињења која у својој структури имају различите јоне метала. То су тзв. хетеронуклеарни комплекси, од којих су највише изучавани комплекси платине(II) и паладијума(II) као што су $[\{PdCl(bipy)\}\{\mu-(pz)\}\{PtCl(bipy)\}]^{2+}$, $[\{PdCl(en)\}\{\mu-(pz)\}\{PtCl(en)\}]^{2+}$ и $[\{PdCl(bipy)\}\{\mu-(1,6\text{-диаминохексан})\}\{PtCl(bipy)\}]^{2+}$ [22,23], чије су структурне формуле приказане на Слици 13. Испитиване су интеракције ових комплекса са различитим биомолекулима, а резултати су показали да се реакције са тиоуреом, L-цистеином и L-хистидином одвијају у четири узастопна корака, где се као крајњи производ добијају одговарајући супституисани мононуклеарни комплекси платине(II) и паладијума(II), уз ослобађање мостног лиганда, као што је приказано на Шеми 4. Реакције са L-метионином и гуанозин-5'-монофосфатом се дешавају у два корака, без нарушавања структуре динуклеарног комплекса, као што је приказано на Шеми 2(ц).

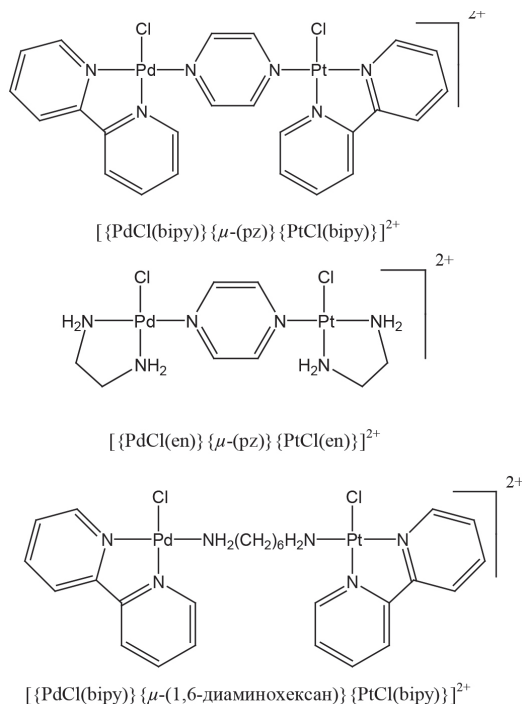
Резултати испитивања су, такође, показали да је комплекс са 2,2'-бипиридином као инертним и пиразином као мостним лигандом у овом случају најреактивнији. Испитивањем интеракција ових хетеронуклеарних комплекса са ДНК изолованом из тимуса телета и говеђим серум албумином доказано је да комплекси имају велики афинитет везивања у оба случаја, испољавајућу високе вредности константи везивања [22]. Додатно, сва три комплекса су показали значајан цитотоксични ефекат према канцерогеним ћелијама меланома (A375) и грлића материце (HeLa).

ЗАКЉУЧАК

Динуклеарни комплекси платине(II) и паладијума(II) представљају најновију генерацију потенцијалних антигуморских агенаса, који реагују са молекулом ДНК на потпуно другачији начин у односу на ком-



Шема 4.



Слика 13. Структурне формуле хетеронуклеарних комплекса платине(II) и паладијума(II)

плексе који се данас користе у хемиотерапији, што им омогућава широк спектар антитуморског деловања и превазилажење отпорности ћелија тумора на лек.

Публиковани резултати у овој области су показали да природа мостних и инертних лиганата има велики утицај на понашање динуклеарних комплекса платине(II) и паладијума(II) у реакцијама са биомолекулима који садрже азот и сумпор као донорске атоме

Ови резултати могу значајно допринети бољем разумевању интеракција нових динуклеарних комплекса платине(II) и паладијума(II) са биолошки важним молекулима, јер детаљно познавање ових интеракција је основа будућих испитивања и развоја нових антитуморских агенаса, као и проналаска алтернативних третмана у терапији.

Abstract

THE INTERACTIONS OF DINUCLEAR PLATINUM(II) AND PALLADIUM(II) COMPLEXES WITH BIOLOGICALLY IMPORTANT MOLECULES

Snežana JOVANOVIĆ STEVIĆ, Dušan ČOČIĆ, Biljana PETROVIĆ, Faculty of Science, University of Kragujevac, Radoja Domanovića 12, P.O.Box 60, 34000 Kragujevac, Serbia

The application of platinum complexes in medicine has began after discovery of antitumor activity of cisplatin, cis-[PtCl₂(NH₃)₂]. Until now, cisplatin has proven to be a very effective drug in chemotherapy of many tumors. However, during its application as antitumor agent, some adverse effects occur (nephrotoxicity, cardiotoxicity, neurotoxicity, nausea, hair loss, etc.) as well as the resistance of some tumor cells after longer use. In recent years number of platinum complexes, that exhibit greater antitumor activity and less toxicity than cisplatin, have been synthesized. The latest generation of such compounds are

polynuclear platinum(II) complexes, which contain mostly two or three metal ions linked by bridging ligands. The published results in this field have shown that some dinuclear platinum(II) complexes can exhibit significantly higher antitumor activity against cancer cells than cisplatin, while some of them are active against cisplatin-resistant cells. In addition to the platinum(II) complexes, numerous polynuclear palladium(II) complexes were synthesized and tested. Furthermore, research in this area leads to the synthesis of heteronuclear complexes, that contain different metal ions in their structure, mostly the combination of platinum(II) and palladium(II) ions.

Overall, the polynuclear complexes react with DNA molecule in a completely different way compared to cisplatin and other mononuclear platinum complexes, which enables them a broad spectrum of action and overcoming the resistance of tumor cells.

ЛИТЕРАТУРА

- E. Alessio, *Bioinorganic Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2011.
- A. R. Kapdi and I. J. S. Fairlamb, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 4751-4777.
- T. Soldatović, S. Jovanović, Ž. D. Bugarčić and R. van Eldik, *Dalton Trans.*, 2012, **41**, 876-884.
- S. Jovanović, J. Bogojeski, M. Petković and Ž. D. Bugarčić, *J. Coord. Chem.*, 2015, **68**, 3148-3163.
- D. Čočić, S. Jovanović, M. Nišavić, D. Baskić, D. Todorović, S. Popović, Ž. D. Bugarčić and B. Petrović, *J. Inorg. Biochem.*, 2017, **175**, 67-79.
- D. Reddy and D. Jaganyi, *Int. J. Chem. Kinet.*, 2011, **43**, 161-174.
- T. D. McGregor, Z. Balcarova, Y. Qu, M. C. Tran, R. Zaludova, V. Brabec and N. Farrell, *J. Inorg. Biochem.*, 1999, **77**, 43-46.
- Q. Liu, Y. Qu, R. van Antwerpen and N. Farrell, *Biochemistry*, 2006, **45**, 4248-4256.
- I. Kostova, *Recent Pat. Anti-Canc.*, 2006, **1**, 1-22.
- N. Farrell and Y. Qu, *Inorg. Chem.*, 1989, **28**, 3416-3420.
- Y. Qu, H. Rauter, A. P. Soares Fontes, R. Bandarage, L. R. Kelland and N. Farrell, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 3189-3192.
- J. Kjellström, S. M. Oredsson and J. Wennerberg, *Cancer Cell Int.*, 2012, **12**, 2-9.
- M. E. Oehlsen, Y. Qu and N. Farrell, *Inorg. Chem.*, 2003, **42**, 5498-5506.
- G. V. Kalayda, S. Komeda, K. Ikeda, T. Sato, M. Chikuma and J. Reedijk, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2003, **24**, 4347-4355.
- H. Cheng, F. Huq, P. Beale and K. Fisher, *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, **41**, 896-903.
- F. Huq, H. Daghri, J. Q. Yu, H. Tayyem, P. Beale and M. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.*, 2004, **39**, 947-958.
- Ž. D. Bugarčić, J. Bogojeski, B. Petrović, S. Hochreuther and R. van Eldik, *Dalton Trans.*, 2012, **41**, 12329-12345.
- M. Arsenijević, M. Milovanović, V. Volarević, D. Čanović, N. Arsenijević, T. Soldatović, S. Jovanović and Ž. D. Bugarčić, *Trans. Met. Chem.*, 2012, **37**, 481-488.
- S. Jovanović, B. Petrović, D. Čanović and Ž. D. Bugarčić, *Int. J. Chem. Kinet.*, 2011, **43**, 99-106.
- A. R. Timerbaev, C. G. Hartinger, S. S. Aleksenko and B. K. Keppler, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 2224-2248.
- J. Kljun, I. Bratsos, E. Alessio, G. Psomas, U. Repnik, M. Butinar, B. Turk and I. Turel, *Inorg. Chem.*, 2013, **52**, 9039-9052.
- S. Jovanović, K. Obrenčević, Ž. D. Bugarčić, I. Popović, J. Žakula and B. Petrović, *Dalton Trans.*, 2016, **45**, 12444-12457.
- S. Jovanović, B. Petrović, M. Petković and Ž. D. Bugarčić, *Polyhedron*, 2015, **101**, 206-214.



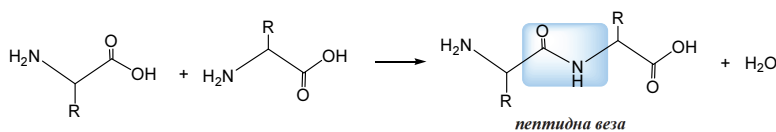
Милош И. Ђуран, Српска академија наука и уметности, Кнез Михаилова 35, 11000 Београд (djuran@kg.ac.rs)

ХИДРОЛИЗА ПЕПТИДНЕ ВЕЗЕ ПОМОЋУ ЈОНА МЕТАЛА И ЊИХОВИХ ЈЕДИЊЕЊА. КОМПЛЕКСИ ПАЛАДИЈУМА(II) И ПЛАТИНЕ(II) КАО СИНТЕТИЧКЕ МЕТАЛОПЕПТИДАЗЕ

Селективна хидролиза пептида и протеина је веома важан хемијски процес у биохемији и молекуларној биологији. Изузетна стабилност пептидне везе чини овај процес веома интересним са хемијске тачке гледишта. Велики број јона метала и њихових једињења су показали добру каталитичку активност у реакцијама хидролизе пептидне везе у пептидима и протеинима. У овом раду приказан је преглед резултата испитивања реакција комплекса паладијума(II) и платине(II) са пептидима који у дочном низу садрже аминокиселине L-метионин и L-хистидин. Са њиховим акцентом приказани су резултати који се односе на динуклеарне комплексе платине(II) који садрже иридин и иридазин као моћне лиганде, а који су показали велику селективност и каталитичку активност у хидролизи пептидне везе у пептидима са аминокиселинама L-метионином и L-хистидином у дочном низу.

УВОД

Пептидна (амидна) веза је ковалентна хемијска веза која настаје кондензационом реакцијом између две аминокиселине. Пептидна веза настаје у реакцији између карбоксилне групе једне аминокиселине и амино групе друге аминокиселине, при чему као производи реакције настају одговарајући пептид и молекул воде (Слика 1).



Слика 1. Формирање пептидне везе у реакцији између карбоксилне групе једне аминокиселине и амино групе друге аминокиселине.

У воденом раствору, при физиолошким условима, пептидна веза је веома стабилна. Полувреме раскидања пептидне везе при овим условима је између 350 и 600 година [1]. Велика кинетичка стабилност пептидне везе је неопходна за њену функцију, али зато њено раскидање при физиолошким условима је веома тешко. Уопштено, постоје три различита начина раскидања ове везе и то: оксидативни, фотооксидативни и хидролитички [2]. Прва два начина представљају

иреверзибилне хемијске процесе у току којих долази до ковалентне модификације производа ових процеса. Поред тога, ове хемијске процесе је веома тешко контролисати и врло често долази до промене у структури функционалних група протеина чија пептидна веза се раскида. Једино у току хидролитичког начина раскидања пептидне везе, који је супротан кондензационој реакцији грађења ове везе, настају производи који поново садрже амино и карбоксилну групу. Хидролитички начин раскидања пептидне везе је присутан у живим организмима, где се помоћу различитих пептидаза (ензими који катализују хидролизу пептидне везе) ова веза раскида при физиолошким условима.

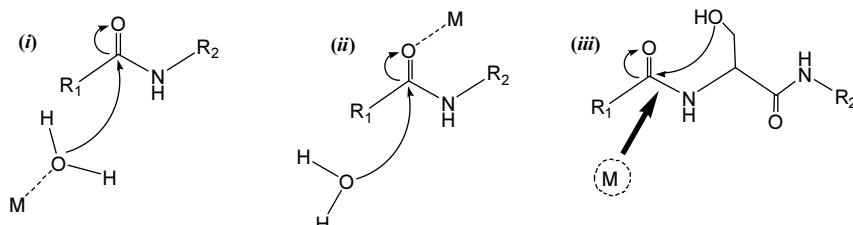
Примена хемијских реагенса као катализатора селективне хидролизе пептидне везе у протеинима и пептидима представља предмет интензивних изучавања [2-15]. Циљ ових изучавања је да се пронађу по структури једноставна једињења, која ће представљати модел-молекуле за металопептидазе присутне у живим системима и која ће селективно раскидати пептидну везу у протеинима при условима који су приближно слични физиолошким условима. Значајни резултати у овој области истраживања постигнути су применом јона метала и њихових једињења као катализатора селективне хидролизе пептидне везе.

ХИДРОЛИЗА ПЕПТИДНЕ ВЕЗЕ У ПРИСУСТВУ ЈОНА МЕТАЛА И ЊИХОВИХ ЈЕДИЊЕЊА

Механизам каталитичког дејства јона метала на хидролизу пептидне везе шематски се може приказати на три начина (Слика 2). Прва два начина су базирана на особини јона метала као Луисових киселина^{а)}. Према првом начину јон метала активира молекул воде, док у другом активира, односно дестабилизује, пептидну везу интеракцијом са њеним карбонилним кисеониковим атомом. Ова два начина се одвијају истовремено и тешко их је разликовати. У принципу оба ова начина могу катализовати хидролизу било које пептидне везе, али се одређен степен селективности постиже додатним реакцијама које прате овај механизам хидролизе. У односу на прва два механизма, трећи механизам за-

^{а)} Луисове (Gilbert Newton Lewis, 1923.) киселине су молекули или јони који у реакцији са другим молекулима или јонима имају способност да приме електронски пар.

виси од бочног низа секвенце протеина у коме се најчешће налазе хидроксилна, карбоксилна или тиолна група. Ове функционалне групе у присуству јона метала врше нуклеофилни напад на угљеников атом из карбонилне групе пептидне везе. Најчешће, механизам хидролизе пептидне везе у присуству јона метала представља комбинацију сва три претходно описана начина, што додатно ову реакцију чини веома сложеном.



Слика 2. Три начина хидролизе пептидне везе у присуству јона метала: (i) активација молекула воде помоћу јона метала, (ii) поларизација карбонилне групе интеракцијом јона метала са кисеониковим атомом и (iii) нуклеофилни напад функционалне групе из бочног низа секвенце протеина на угљеников атом карбонилне групе пептидне везе [2].

Велики број јона метала и њихових комплексних једињења (Cd(II), Ce(III), Ce(IV), Co(III), Cr(VI), Cu(II), Eu(II), Hf(IV), Mo(IV), Mo(VI), Ni(II), Pd(II), Pr(II), Pt(II), V(V), W(IV), W(VI), Zn(II) и Zr(IV)) су показали добру каталитичку активност у хидролизи пептидне везе у различитим субстратима и при различитим експерименталним условима [2]. Каталитички агенси хидролизе пептидне везе који у структури садрже јон метала се могу поделити у пет група:

1. Растворне просте соли метала, као што су хлориди Zn(II), Ni(II), Cd(II), Cu(II), Pr(III), Eu(III) и Ce(III) [3].
2. Оксоанјони метала, као што су MoO_4^{2-} , WO_4^{2-} , CrO_4^{2-} и VO_4^{3-} [4,5].
3. Слабо растворни хидроксиди Ce(IV) и Zr(IV). Ови јони, захваљујући високом оксидационом стању, граде комплексе са великим координационим бројем и лигандима који подлежу брзим супституционим реакцијама. Међутим, при неутралним условима средине долази до њиховог разлагања и грађења слабо растворних Ce(IV) и Zr(IV) хидроксида који су показали каталитичко дејство у хидролизи неких дипептида [6,7].
4. Полиоксометалати са Zr(IV) и Ce(IV) јонима у структури. Полиоксометалати (ПОМ) су полиатомски јони, обично анјони, који садрже три или више оксоанјона са јонима прелазних метала у структури (најчешће Mo и W, док у појединим случајевима могу бити V, Nb и Ta) међусобно повезаних кисеониковим атомима. Ако се у овим полиоксометалатима, тродимензионалне структуре, јони прелазних метала замене јонима Zr(IV) и Ce(IV) настају активни агенси који катализују хидролизу пептидне везе у различитим дипептидима [8]. У

структури полиоксометалата јони Zr(IV) и Ce(IV) могу бити замењени и са другим јонима метала, као што су Mn(III), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Y(III), La(III) и Eu(III).

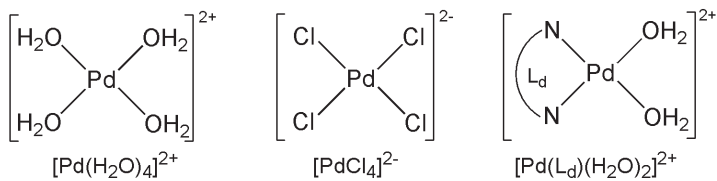
5. Комплекси Co(III), Cu(II), Ni(II), Zn(II), Pt(II) и Pd(II) су показали добру каталитичку активност у хидролизи пептидне везе у различитим пептидима [2]. Механизам каталитичког деловања и селективност хидролитичког раскидања пептидне везе је различит и зависи од врсте централног јона метала у овим комплексима. У овом раду описана је примена комплекса паладијума(II) и платине(II) као катализатора селективне хидролизе пептидне везе у пептидима који у бочном низу садрже аминокиселине L-хистидин и L-метионин.

Механизам каталитичког деловања и селективност хидролитичког раскидања пептидне везе је различит и зависи од врсте централног јона метала у овим комплексима. У овом раду описана је примена комплекса паладијума(II) и платине(II) као катализатора селективне хидролизе пептидне везе у пептидима који у бочном низу садрже аминокиселине L-хистидин и L-метионин.

КОМПЛЕКСИ ПАЛАДИЈУМА(II) КАО КАТАЛИЗАТОРИ ХИДРОЛИЗЕ ПЕПТИДНЕ ВЕЗЕ

Паладијум и платина се налазе у 10. групи Периодног система елемената. Платина са оксидационим стањем +2 (d^8 електронска конфигурација) гради комплексе квадратно-планарне геометрије, док су комплекси платине са оксидационим стањем +4 (d^6 електронска конфигурација) октаедарске геометрије. За разлику од платине, паладијум искључиво гради комплексе квадратно-планарне геометрије у којима је оксидационо стање овог метала +2 (d^8 електронска конфигурација).

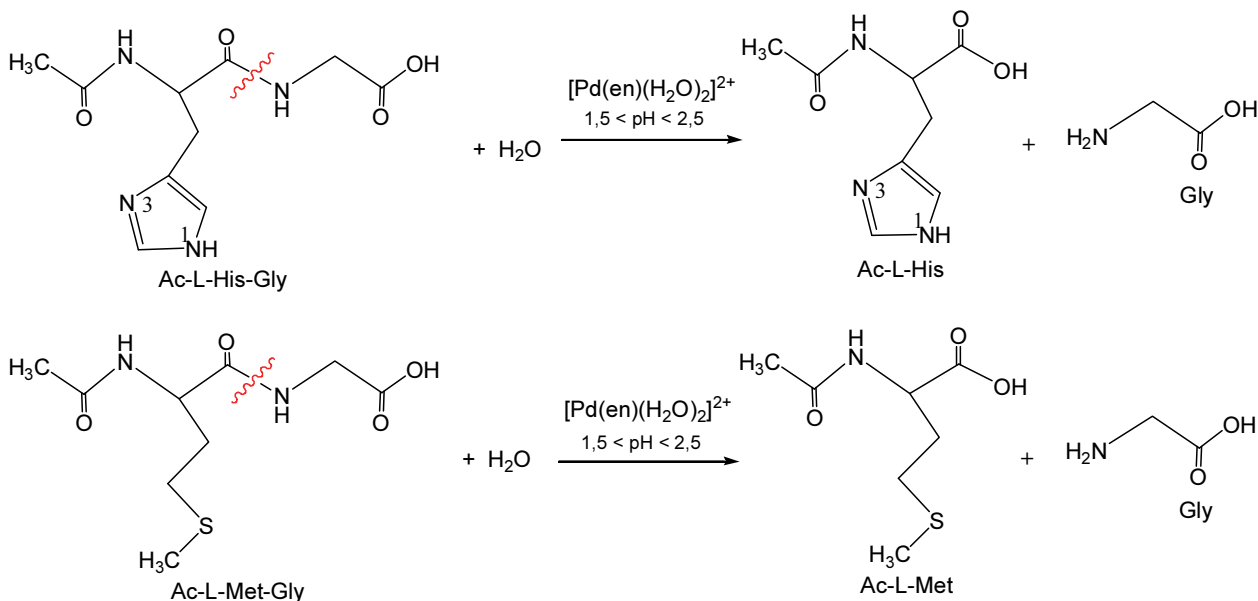
У току претходне три деценије интензивно су изучаване реакције комплекса паладијума(II) са пептидима који у структури садрже аминокиселине L-хистидин и L-метионин [9-15]. Опште формуле неких комплекса паладијума(II), који су показали добру каталитичку активност у хидролизи пептидне везе у реакцијама са овим пептидима, су $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$, $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ и $[\text{Pd}(\text{L}_d)(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ (L_d је бидентатно координовани диамински лиганд; Слика 3). У реакцији са пептидима који у бочном нису садрже аминио киселину L-метионин, хидролиза пептида је два пута бржа са $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ у односу на реакцију са $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ комплексом. Ово се објашњава чињеницом да молекула воде гради врло слабу везу са Pd(II) јоном у односу на хлоридни анјон. Због тога се молекули воде у $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ комплексу врло лако супституишу са донорским атомом сумпора из L-метионина у односу на хлоридни анјон из $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ комплекса. Поред тога, хлоридни анјон умањује способност Pd(II) јона за привлачење електрона, чиме је смањена његова способност за поларизацију карбонилне групе пептидне везе [16].



Слика 3. Структурне формуле квадратно-планарних комплекса паладијума(II) који су показали добру каталитичку активност у хидролизи пептидне везе у пептидима који садрже аминокиселине L-хистидин и L-метионин (L_d је бидентатно координовани диамински лиганд).

пептид комплекса који су окарактерисани на основу ^1H NMR спектроскопије. На основу ^1H NMR испитивања реакције овог комплекса са Ac-L-His-Gly дипептидом, у којем су селективно метиловани N1 и N3 атоми азота из имидазолног прстена аминокиселине L-хистидина, нађено је да само паладијум(II)-пептид комплекс са пептидом који је преко N3 имидазолног атома азота монодентатно координован за $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ комплекс представља каталитички активну форму (Слика 5) [10].

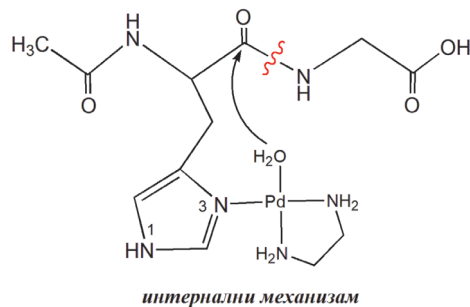
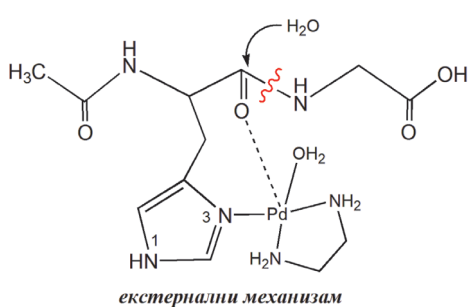
Механизам хидролизе пептидне везе у реакција-



Слика 4. Селективна хидролиза пептидне везе у Ac-L-His-Gly и Ac-L-Met-Gly дипептидима помоћу $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ комплекса. Реакције између $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ комплекса и одговарајућег дипептида су извођене у 1:1 молском односу реактанта у интервалу pH вредности 1,5 – 2,5 на 60 °C. При овим експерименталним условима комплетна реакција хидролизе пептида је завршена након 24 часа [10].

Бидентатно координовани диамински лиганд (L_d) у $[\text{Pd}(\text{L}_d)(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ комплексу чини један инертни део комплекса који директно не учествује у реакцијама хидролизе пептидне везе. Насупрот томе, координовани молекули воде представљају каталитички активни део овог комплекса и подлежу супституционим реакцијама у току хидролизе пептида [9-15]. Нађено је да се у првој фази $[\text{Pd}(\text{L}_d)(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ комплекс координује за атом сумпора из аминокиселине L-метионина или атом азота из имидазолног прстена аминокиселине L-хистидина, које се налазе у бочном низу пептида, а затим катализују хидролизу пептидне везе која је настала из карбоксилне групе координујуће аминокиселине (Слика 4). У реакцији између $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ (en је бидентатно координовани етилендиамин) и Ac-L-His-Gly у 1 : 1 молском односу реактанта и pH интервалу од 1,5 до 2,5 на 60 °C настаје пет паладијум(II)-

ма дипептида, опште формуле Ac-L-His-X или Ac-L-Met-X (X је Gly или нека друга аминокиселина), са $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ комплексом шематски се може приказати на два могућа начина, који се највероватније истовремено одвијају у току реакције (Слика 5) [9-15]. Да би се спречила координација терминалне амино групе испитиваних пептида за $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ комплекс и поспешила интеракција између комплекса и бочног низа пептида неопходно је извршити њено ацетиловање (Ac = $\text{CH}_3\text{CO}-$), што се успешно може постићи у реакцији пептида са анхидридом сирћетне киселине [9-15]. Према првом начину, Pd(II) јон интерагује са кисеониковим атомом из пептидне везе поларизујући њену карбонилну групу, а затим молекул воде из растварача врши нуклеофилни напад на карбонилни атом угљеника (Слика 5). С обзиром да у овом случају молекул воде потиче из растварача, овај механизам се обично назива екстернални начин хидролизе пептидне везе. Друга могућност је да молекул воде неопходан за хидролизу пептидне везе потиче из паладијум(II) комплекса који је координован за бочни низ пептида, па се због тога овај начин назива интернални механизам хидролизе пептидне везе (Слика 5). На исти начин се може приказати механизам хидролизе пептидне везе у реакцијама $[\text{Pd}(\text{L}_d)(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ типа комплекса са Ac-L-Met-X дипептидима [9-15].



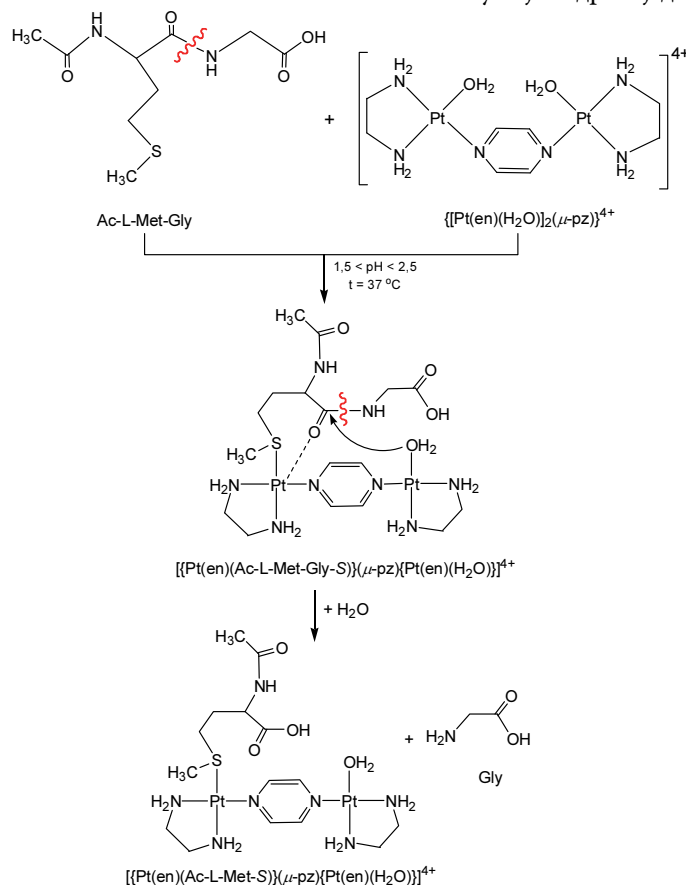
атомом азота у прстену, су показала да су ови комплекси ефикасни катализатори хидролизе пептидне везе у пептидима који у структури садрже аминокиселину L-метионин [14,17]. Два Pt(II) јона у динуклеарном комплексу са пиразином као мостним лигандом су много ефикаснији катализатори хидролизе пептида који садрже L-метионин у односу на један Pt(II) јон у одговарајућем мононуклеарном комплексу.

Слика 5. Могући механизам хидролизе пептидне везе у Ac-L-His-Gly помоћу $[Pd(en)(H_2O)_2]^{2+}$ комплекса као катализатора. Исти механизам је претпостављен за реакцију Ac-L-Met-Gly дипептида са овим комплексом [9-15].

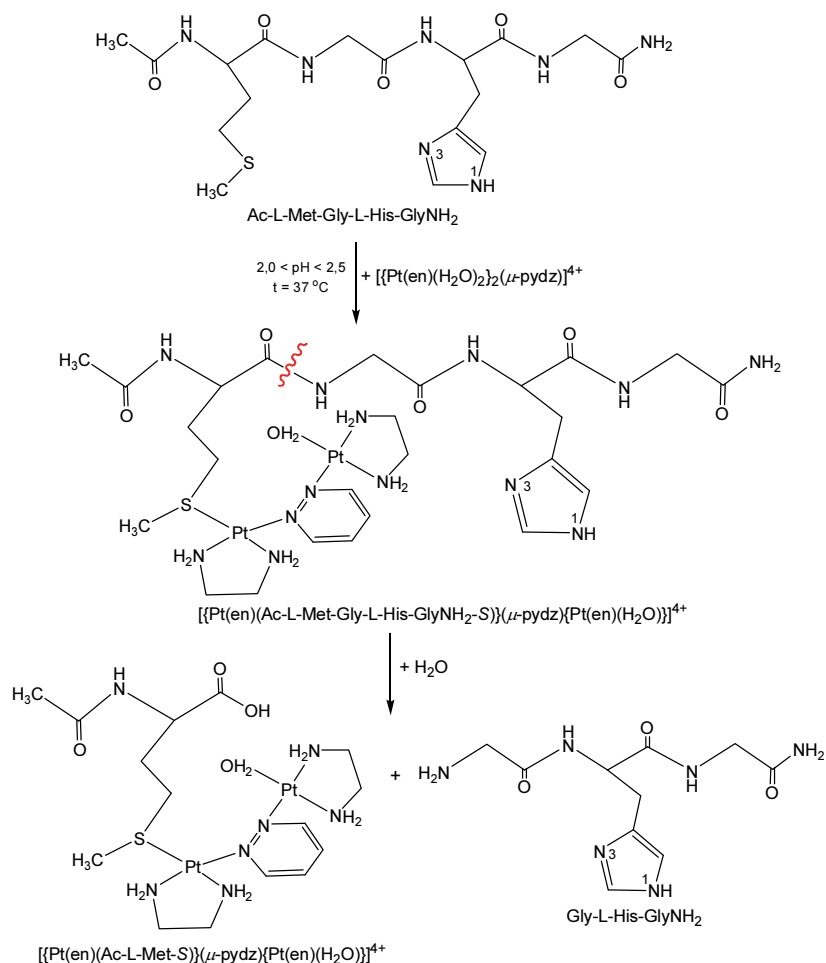
ПОЛИНУКЛЕАРНИ КОМПЛЕКСИ ПЛАТИНЕ(II) КАО СЕЛЕКТИВНИ КАТАЛИЗАТОРИ ХИДРОЛИЗЕ ПЕПТИДНЕ ВЕЗЕ

Најновија испитивања реакција динуклеарних комплекса платине(II), који као мостни лиганд садрже различита ароматична хетероциклична једињења са

Ово се објашњава чињеницом да два јона метала у динуклеарном комплексу истовремено учествују у хидролизе пептидне везе, тако што један Pt(II) јон интеракцијом са кисеониковим атомом поларизује карбонилну групу, док други јон овог метала донира молекул воде који је неопходан за хидролизу пептидне везе (види структурну формулу $\{[Pt(en)(Ac-L-Met-Gly-S)](\mu-pz)\{Pt(en)(H_2O)\}\}^{4+}$ комплекса; Слика 6). Овакав начин синергистичког каталитичког дејства на хидролизу пептидне везе није могућ у мононуклеарном комплексу који садржи један Pt(II) јон (види слику 5).



Слика 6. Селективна хидролиза Met-Gly пептидне везе у Ac-L-Met-Gly дипептиду у реакцији са динуклеарним $\{[Pt(en)(H_2O)_2]_2(\mu-pz)\}^{4+}$ комплексом (en је бидентатно координовани етилендиамин; pz је мостни лиганд пиразин). Дипептид и платина(II) комплекс су реаговани у 1 : 1 молском односу и pH интервалу од 1,5 до 2,5 на 37 °C. Истовремено учешће два Pt(II) јона у хидролизе пептидне везе приказано је у структури интермеђијерног платина(II)-пептид комплекса који представља хидролитички активну форму, $\{[Pt(en)(Ac-L-Met-Gly-S)](\mu-pz)\{Pt(en)(H_2O)\}\}^{4+}$ [14,17].

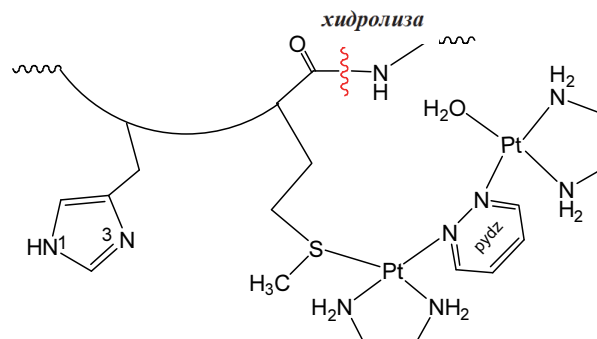


Слика 7. Селективна хидролиза Met-Gly пептидне везе у Ac-L-Met-Gly-L-His-GlyNH₂ пептиду помоћу [Pt(en)(H₂O)₂]₂(μ-pydz)]⁴⁺ комплекса. Реакција хидролизе је испитивана при различитим молским односима реактанта (пептид: комплекс = 1 : 1, 2 : 1 и 1 : 2) у pH интервалу од 2,0 до 2,5 на 37 °C [23].

Такође, полинуклеарни комплекси су се показали као ефикаснији катализатори хидролизе деоксирибонуклеинске (DNA) и рибонуклеинске (RNA) киселине у односу на одговарајуће мононуклеарне комплексе [14, 18-22].

Недавни резултати испитивања реакција динуклеарног [Pt(en)(H₂O)₂]₂(μ-pydz)]⁴⁺ комплекса (pydz је пиридазински мостни лиганд који повезује две [Pt(en)(H₂O)]²⁺ јединице) са тетрапептидом Ac-L-Met-Gly-L-His-GlyNH₂ су показали да се овај комплекс једино координује за тиоетарски атом сумпора из аминокиселине L-метионина [23]. Координација динуклеарног [Pt(en)(H₂O)₂]₂(μ-pydz)]⁴⁺ комплекса за метионински бочни низ овог пептида узрокује селективну хидролизу његове Met-Gly пептидне везе (Слика 7). На основу ових резултата претпостављено је да ће динуклеарни комплекс платине(II) са пиридазином као мостним лигандом у реакцији са неким полипептидом који у бочном низу има већи број аминокиселина L-метионина и L-хистидина хидролизовати само оне пептидне везе које су настале из карбоксилне гру-

пе L-метионина и аминокиселине. Селективна хидролиза пептидне везе у хипотетички претпостављеном полипептиду у присуству динуклеарног платина(II) комплекса са пиридазином у мосту приказана је на слици 8.



Слика 8. Шематски приказ селективне хидролизе Met-Gly пептидне везе у неком хипотетички претпостављеном полипептиду који у бочном низу има аминокиселине L-метионин и L-хистидин помоћу динуклеарног [Pt(en)(H₂O)₂]₂(μ-pydz)]⁴⁺ комплекса [23].

ЗАКЉУЧАК

Најновији резултати који се односе на селективну хидролизу пептида који садрже аминокиселине L-метионин и L-хистидин у бочном низу помоћу динуклеарних комплекса платине(II) у којима су јони метала међусобно повезани ароматичним хетероцикличним једињењима са азотом у прстену могу бити од изузетног значаја у биохемијској и биоаналитичкој пракси. Селективна хидролиза пептидне везе представља важан истраживачки задатак, чији резултати могу бити од изузетног значаја код одређивања структуре протеина. Поред тога, ови полинуклеарни комплекси као потенцијалне синтетичке металопептидазе могу послужити као модел-молекули код тумачења сложеног механизма деловања металоензима у живим системима. Ова истраживања су последњих двадесет година врло актуелна у нашој истраживачкој лабораторији на Природно-математичком факултету у Крагујевцу.

У последње време посебна пажња посвећена је испитивању реакција хидролизе пептидне везе у пептидима са атомом сумпора у бочном низу у присуству комплекса платине(II) који су показали добру антитуморску активност. Добијени резултати хидролизе пептида у присуству ових комплекса су поређени са одговарајућим резултатима за комплексе платине(II) који се користе у хемиотерапији као антитуморски агенси, као што су цисплатина ($cis\text{-[PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$) и карбоплатина ($[\text{Pt}(\text{CBDCA})(\text{NH}_3)_2]$, CBDCA = 1,1-циклобутандикарбонска киселина). Хидролиза пептида у присуству новосинтетисаних антитуморских комплекса платине(II) се доводи у везу са токсичним дејством ових комплекса. Основ за ово поређење је претпоставка да већа количина хидролизованог пептида одговара већем степену токсичног дејства одговарајућег антитуморског комплекса платине(II). Циљ ових истраживања је да се на основу количине хидролизованог пептида претпостави који ће од испитиваних комплекса платине(II) у току *in vivo* испитивања имати највеће, а који најмање токсично дејство. Резултати ових испитивања су од значаја за синтезу нових антитуморских комплекса платине(II), који ће у односу на цисплатину и карбоплатину имати веће антитуморско, а мање токсично дејство.

Abstract

HYDROLYSIS OF PEPTIDE BOND WITH METAL IONS AND THEIR COMPOUNDS. PALLADIUM(II) AND PLATINUM(II) COMPLEXES AS SYNTHETIC METALPEPTIDASES

Milos I. DJURAN, *Serbian Academy of Sciences and Arts, Knez Mihailova 35, 11000 Belgrade, Serbia*

Selective cleavage of peptides and proteins is an important procedure in biochemistry and molecular biology. However, the extreme kinetic inertness of the peptide bond, makes this procedure particularly interesting from the chemical point of view. Many metal ions and complexes have been found to be effective at

promoting the hydrolysis of unactivated amide bonds in peptides and proteins. In the present article we report an overview of the findings in the field of the reactions of palladium(II) and platinum(II) complexes with peptides containing L-methionine or L-histidine amino acids in the side chains. Special attention is focused on the catalytic activity of pyrazine- and pyridazine-bridged dinuclear platinum(II) complexes which have shown high selectivity and efficiency in the hydrolysis of the L-methionine- and L-histidine-containing peptides.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. Radzicka, R. Wolfenden, *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 6105
2. N. E. Wezynfeld, T. Frączyk, W. Bal, *Coord. Chem. Rev.* 327-328 (2016) 166
3. M. Yashiro, Y. Sonobe, A. Yamamura, T. Takarada, M. Komiyama, Y. Fujii, *Org. Biomol. Chem.* 1 (2003) 629
4. P. H. Ho, K. Stroobants, T. N. Parac-Vogt, *Inorg. Chem.* 50 (2011) 12025
5. P. H. Ho, T. Mihaylow, K. Pierloot, T. N. Parac-Vogt, *Inorg. Chem.* 51 (2012) 8848
6. T. Takarada, M. Yashiro, M. Komiyama, *Chem. Eur. J.* 6 (2000) 3906
7. M. Kassai, R. G. Ravi, S. J. Shealy, K. B. Grant, *Inorg. Chem.* 43 (2004) 6130
8. G. Absillis, T. N. Parac-Vogt, *Inorg. Chem.* 51 (2012) 9902
9. T. N. Parac, N. M. Kostić, *J. Am. Chem. Soc.*, 118 (1996) 51
10. T. N. Parac, N. M. Kostić, *J. Am. Chem. Soc.*, 118 (1996) 5946
11. M. I. Djuran, S. U. Milinković, *Polyhedron*, 19 (2000) 959
12. N. M. Milović, N. M. Kostić, in: A. Sigel, H. Sigel (Eds.), *Metal Ions in Biological Systems, Palladium(II) and Platinum(II) Complexes as Synthetic Peptidases*, vol XXXVIII, Marcel Dekker Inc, 2001, p. 145
13. S. Rajković, M. D. Živković, C. Kállay, I. Sóvágó, M. I. Djuran, *Dalton Trans.* (2009) 8370
14. S. Rajković, M. D. Živković, M. I. Djuran, *Current Protein & Peptide Science* 17(2) (2016) 95
15. M. D. Živković, S. Rajković, B. Đ. Glišić, N. S. Drašković, M. I. Djuran, *Bioorg. Chem.* 72 (2017) 190
16. N. M. Milović, N. M. Kostić, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 4759
17. D. P. Ašanin, M. D. Živković, S. Rajković, B. Warzajtis, U. Rychlewska, M. I. Djuran, *Polyhedron* 51 (2013) 255
18. N. Strater, W. N. Lipscomb, T. Kabunde, B. Krebs, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 35 (1996) 2024
19. D. E. Wilcox, *Chem. Rev.* 96 (1996) 2435
20. M. A. Aquino, J. Lim, A. G. Sykes, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1992) 2135
21. E. Hough, L. K. Hansen, B. Birknes, K. Jynge, S. Hansen, A. Hordvik, C. Little, E. Dodson, Z. Derewenda, *Nature* 338 (1989) 357
22. E. E. Kim, H. W. Wyckoff, *J. Mol. Biol.* 218 (1991) 449
23. S. Rajković, U. Rychlewska, B. Warzajtis, D. P. Ašanin, M. D. Živković, M. I. Djuran, *Polyhedron* 67 (2014) 279



Ђорђе ВЕЉОВИЋ, Технолошко-металуршки факултет, Универзитет у Београду, Карнегијева 4, 11120 Београд, Србија. djveljovic@tmf.bg.ac.rs

ПРОЦЕСИРАЊЕ, МЕХАНИЧКА СВОЈСТВА И БИОКОМПАТИБИЛНОСТ БИОКЕРАМИЧКИХ МАТЕРИЈАЛА НА БАЗИ ХИДРОКСИАПАТИТА

Нано-димензије зрна и честичица калцијум-хидроксиапатитних омогућавају побољшање биокompatibilности биокерамичким имплантатима, стимулишу пролиферацију, дисперзирање и адхезију различитих врста ћелија, а истовремено утичу на повећање коефицијента жилавости, тврдоће и притисне чврстоће биокерамичких материјала. Различити концепти су испитивани током примене конвенционалне синтероване, топло пресоване, "spark plasma" синтероване и једнослојне и двослојне микропаласне синтероване ХАП, са циљем да се добију нано-структурни биокерамички материјали побољшаних механичких и биолошких својстава. Резултати проистекли из прелиминарних испитивања наводе на закључак да је густина биокерамичких материјала на бази ХАП блиска теоријској и величина зрна на нано-нивоу довољан предуслов за значајно побољшање механичких својстава. In vitro и in vivo испитивања су показала да смањење величине зрна има утицаја на природу контакта ћелија-материјал и ткиво-материјал, а и показано је да смањење величине зрна до нано-нивоа може побољшати структуру и квалитет контакта ткиво-материјал, а самим тим и да подстиче процес осеинтеграције. Полазећи од сферично агломерисаних ХАП нано-честичица, конвенционалним и микропаласним синтеровањем су добијени контролисано порозни дифазни ХАП/ТЦП биокерамички материјали, који су се одликовали релативно високим вредностима коефицијента жилавости. Фазни састав контролисано порозних биокерамичких материјала имао је занемарљив утицај на жилавост и поређењу са специфичном микроструктуром са сферичним ираагломератним порима и условањем јаким вртљивима између веома чврстих сферних агломерата. Показано је и да је контролисано порозна микроструктура биокерамичких материјала добра основа за процесирање и примену дениталних инсерција као имплицитне замене за денитин.

УВОД

Калцијум-хидроксиапатит, $(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)$, ХАП, је у скелету човека присутан у различитим нанокристалним формама, и као доминантна фаза неорганске компоненте коштаног ткива обезбеђује кости и зубима адекватна механичка својства. Захваљујући добрим механичким својствима, скелетни систем пружа потпору читавом телу, штити различите делове тела и обезбеђује функционисање појединих органа. Како је хидроксиапатит у коштаном ткиву

присутан у нано-структурном облику, најлогичније је да биоматеријал који се дизајнира са циљем да замени одређени оштећени део хуманог скелетног система такође буде нано-структуран. Управо следећи овај концепт, различити биокерамички материјали на бази калцијум-хидроксиапатита и трикалцијум-фосфата (ТЦП), због хемијске и структурне сличности са минералима костију и зуба, као и због биоактивних својстава и одговарајуће биокompatibilности, нашли су велику примену у максиларној и реконструктивној хирургији, стоматологији и ортопедији, у својству самосталних имплантата или делова комплексних система [1-5].

У наведеним гранама медицине, биокерамички материјали на бази ХАП и ТЦП најчешће се примењују у облику густих, контролисано порозних и скафолдних синтерованих форми, биоактивних калцијум-фосфатних цемената, биокерамичких превлака на различитим металима и металним легурама, као пуниоци у различитим композитним формама итд. [6-12]. ХАП у густој синтерованој форми нашао је примену као замена за дентин приликом испуне зубне пулпе, приликом замене корена зуба и при повећавању алвеоларног гребена, као материјал за максиларне реконструкције или као део комплексних система као што је вештачки кук [2, 13-15].

Различите технике синтеза нано-честичних ХАП прахова (различите модификоване преципитационе методе, хидротермални поступци, сол-гел технике, итд.) су до сада коришћене са циљем да се добију прехови оптималних својстава, који би се синтеровањем превели у нано-структурни биокерамички материјал, који би био адекватна замена за кост. Синтерабилност нано-честичних ХАП прахова, а самим тим и могућност њиховог превођења у нано-структурни биокерамички материјал оптималних својстава зависи како од карактеристика полазног праха (облика и величина честица, нивоа агломерисаности, односа Ca/P , специфичне површине, присуства различитих допаната, итд.), тако и од услова процесирања, примене технике синтероване и потенцијалног инкорпорирања различитих нано-честица у хидроксиапатитни матрица [16-23].

Конвенционално синтеровање биокерамичких материјала на релативно високим температурама обично је праћено растом зрна до микронских димензија, понекад и до неконтролисаног раста појединих зрна и значајном деградацијом механичких својстава. Релативно лоша механичка својства биокерамичких

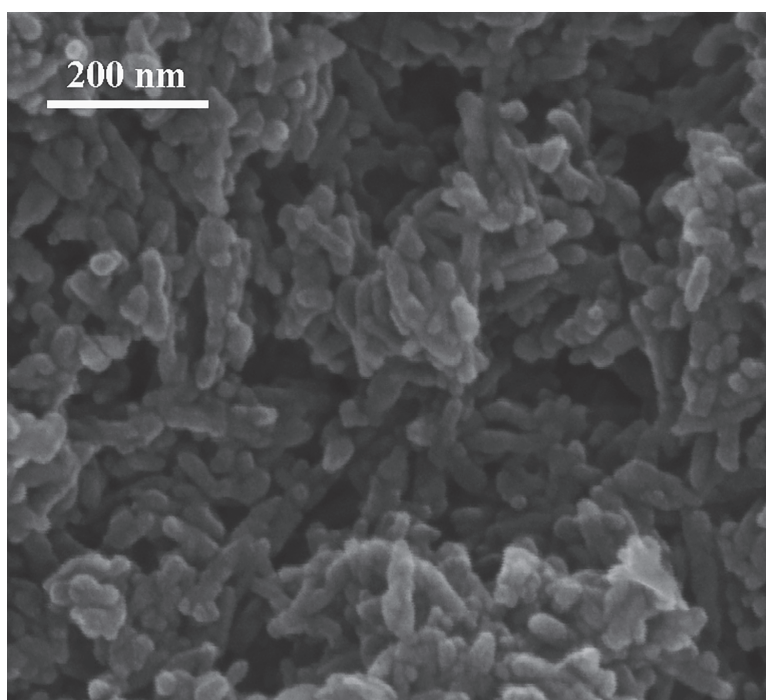
материјала на бази ХАП и ТЦП, посебно у физиолошким условима, у неким случајевима ограничавају њихову примену приликом репарације и регенерације различитих кошганих ткивних структура [2, 6, 13, 24-26]. Присуство нано-зрна и нано-честица у структури биокерамичких имплантата на бази ХАП позитивно утиче на вијабилност, метаболичку активност и пролиферацију различитих ћелијских култура [27-29]. Лимитирање раста зрна на нано-нивоу оптимизацијом процеса формирања различитих хидроксиапатитних биокерамичких форми, заједно са њиховом више пута потврђеном биокомпатибилношћу и остеокондуктивношћу, као и могућношћу да остваре чврсту везу са природним коштаном ткивом и евидентним остеогенетским потенцијалом, може бити један од кључних корака како у регенерацији и репарацији различитих делова скелета, тако и у инжењерству ткива током формирања нових ткивних структура у *in vivo* и *in vitro* условима.

КОНТРОЛИСАНИ РАСТ ЗРНА БИОКЕРАМИЧКИХ МАТЕРИЈАЛА – УТИЦАЈ НА МЕХАНИЧКА СВОЈСТВА И БИОКОМПАТИБИЛНОСТ

Контролом својстава нано-честичних прахова, оптимизацијом параметара процесирања биокерамичких материјала и применом различитих техника синтеровања (топлог пресовања, “*eng. spark plasma*“ синтеровања и микроталасног синтеровања, итд.), постиже се контрола фазног састава, густине материјала и величине зрна, што води ка истовременом побољшању биокомпатибилности и механичких својстава

биокерамичких материјала. Као што је претходно поменуто, веома битну улогу при процесирању материјала на бази ХАП имају карактеристике полазних прахова, а велики утицај на процес синтеровања и својства биокерамичких материјала има молски однос Ca/P , који у случају стехиометријског хидроксиапатита има вредност 1,67. Калцијум-дефицитарни прахови током синтеровања, у зависности од степена дефицитарности и максималне температуре синтеровања трансформишу делимично у α - или β -ТЦП, које су са једне стране биоактивније фазе од самог хидроксиапатита, док са друге негативно утичу на денсификацију, иницирају бржи раст зрна и имају негативан утицај на механичка својства синтерованог ХАП [24, 30-32]. Стехиометријски однос Ca/P у полазном наночестичном праху калцијум-хидроксиапатита, контролисано агломерисане нано-честице у форми меких агломерата које је применом високих притисака могуће превести у униформне и релативно густе полазне компактe, су суштински кораци приликом процесирања високо квалитетних монофазних биокерамичких наноструктурних материјала. Наночестични прах са стехиометријским Ca/P односом добијен претходно описаном модификованом преципитационом методом [13, 17], контролисано агломерисан сушењем “*eng. spray dry*” методом приказан је на Слици 1. Као што се види на слици прах је сачињен од игличастих наночестица дужине 50-100 *nm*.

Различити концепти синтеровања и примена наведених савремених техника, које подразумевају синтеровање на нижим температурама од конвенционалних и скраћење времена финалног изотермског дела процеса синтеровања, уз оптимизацију параметара



Слика 1. Прах калцијум-хидроксиапатита синтетисан преципитационом методом

процеса могу резултирати густинама блиским теоријским вредностима, просечном величином зрна на нано-нивоу и побољшаним механичким својствима биокерамичких материјала. Коришћењем две различите технике, конвенционалног синтеровања и топлог пресовања, претходно изостатски испресованог праха приказаног на Слици 1 на 400 MPa, први пут је показано да се са смањењем величине зрна са микро-нивоа на нано-ниво истовремено могу повећати жилавост и тврдоћа [13]. Топлим пресовањем на 950 °C током 2 h добијен је потпуно густ нано-структурни монофазни биокерамички материјал са вредношћу коефицијента жилавости $1,52 \text{ MPa m}^{1/2}$ и тврдоћом по Vickers-у од 4,3 GPa. И тврдоћа и жилавост била су значајно побољшана у поређењу са узорком конвенцијално синтерованим на 1200 °C током 2 h, што су у литератури најчешће коришћени параметри за конвенционално синтеровање ХАП. Касније је истовремено повећање жилавости и тврдоће са смањењем просечне величине зрна са микро-нивоа на нано-ниво, у случају монофазних биокерамичких ХАП материјала, потврдио Wang са сарадницима користећи једну технику, а узорак са нано-димензијама зрна су добили конвенционалним синтеровањем на 850 °C током 24 h (тврдоћа по Knoop-у је износила 5,0 GPa, а вредност коефицијента жилавости $1,06 \text{ MPa m}^{1/2}$) [33].

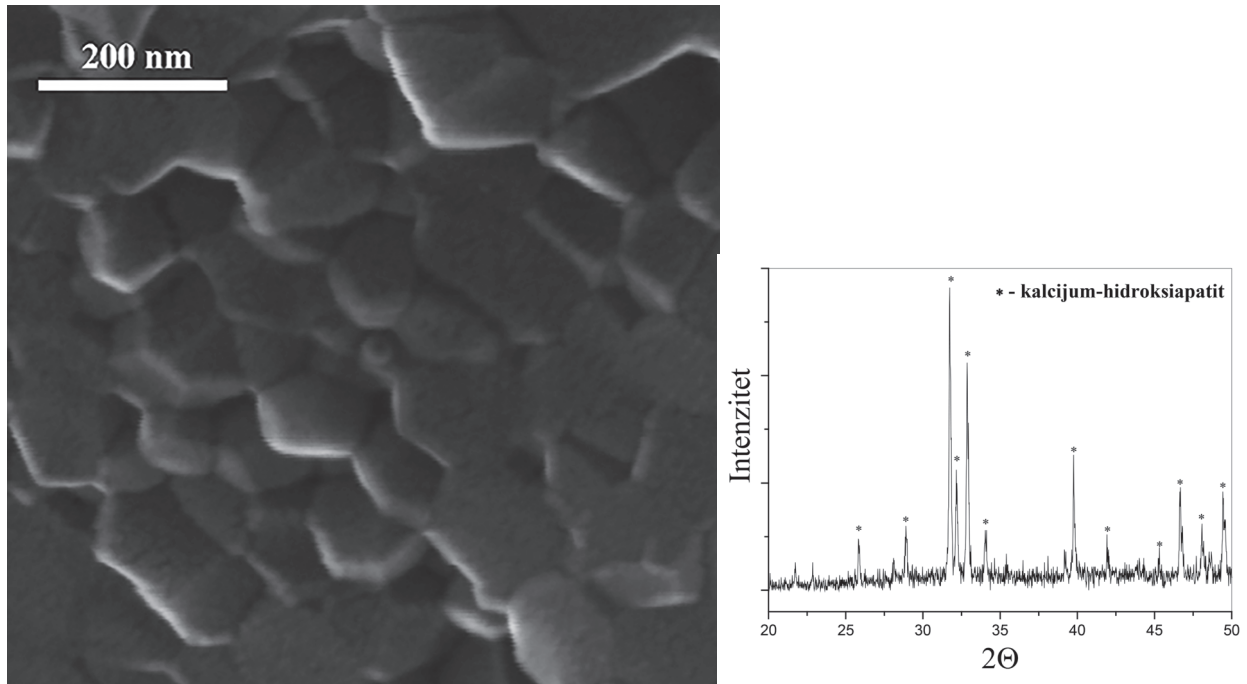
Микроталасно синтеровање има низ предности у односу на претходно коришћене технике, а најважније су висок ниво контроле микроструктурних параметара, енергија се преноси равномерно кроз читаву запремину узорка уз одсуство температурног градијента, одсуство лимита по питању облика и величине прецизно израђених биокерамичких имплантата, што има посебан значај у стоматологији и максилофацијалној хирургији. Наведене предности иду у прилог чињеници да се процесом микроталасног синтеровања могу добити материјали униформније нано-структуре, на знатно нижим температурама од конвенционалних, током знатно краћег времена, а при већим иницијалним брзинама загревања [27, 29, 32]. Полазећи од праха ХАП приказаног на Слици 1, микроталасним синтеровањем на 900 °C током 15 min добијен је монофазни биокерамички материјал са просечном величином зрна од 130 nm, коефицијентом жилавости $1,34 \text{ MPa m}^{1/2}$ и тврдоћом по Vickers-у 4,75 GPa [32].

Двостепено микроталасно синтеровање је такође успешно примењен концепт са циљем да се изотермски део синтеровања одвије на још нижим температурама, а раст зрна додатно лимитира. Концепт се заснива на загревању полазног компакта током првог корака на нешто вишу температуру током веома кратког временског интервала, да би се достигла довољна енергија активације за постизање критичне густине. У наставку процеса температура се релативно брзо смањује на вредност која је довољна да се одвије потпуна денсификација, а да се при томе има контрола над растом зрна током предвиђеног времена трајања другог корака [34-36]. На Слици 2 приказан је монофазни хидроксиапатитни биокерамички материјал

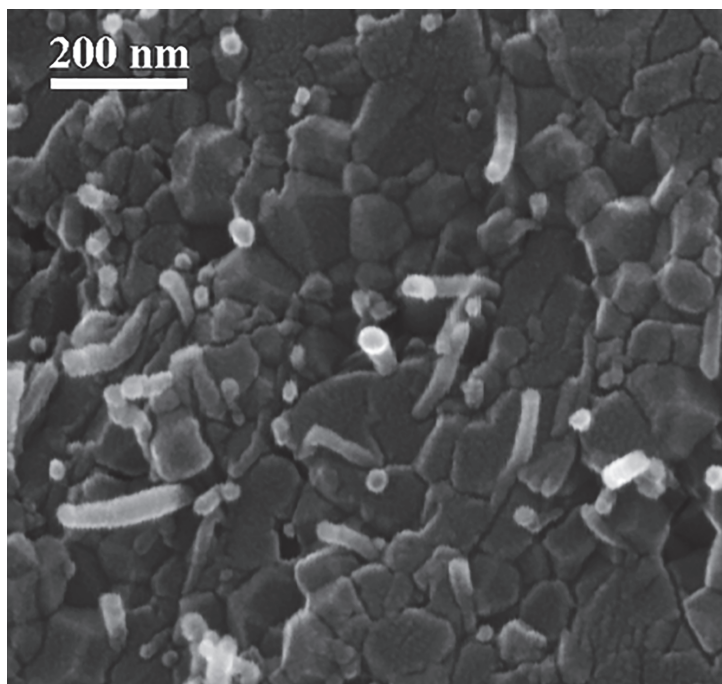
са просечном величином зрна од 78 nm добијен двостепеним микроталасним синтеровањем идентичног праха као и у случају једноступеног микроталасног синтеровања. Узорак је најпре на 950 °C синтерован током 2 min, а затим након хлађења до 850 °C синтерован током 10 min [35]. На Слици 2а се јасно уочавају зрна нано-димензија добијеног материјала, док Слика 2б указује на присуство ХАП као једине кристалне фазе. Смањење просечне величине зрна на 78 nm утицало је на истовремено повећање коефицијента жилавости и тврдоће у поређењу са финозрним узорком једноступено микроталасно синтерованим на 900 °C током 15 min, а вредности су износиле $1,58 \text{ MPa m}^{1/2}$ и 5,0 GPa, респективно. Bose са сарадницима је показала да је могуће да се применом микроталасног синтеровања са смањењем зрна уз жилавост и тврдоћу истовремено повећа и притисна чврстоћа биокерамичких материјала [27].

Објашњење за повећање тврдоће биокерамичких материјала са смањењем зрна најчешће се заснива на примени Hall-Petch једначине [24, 37]. Објашњење повећања жилавости биокерамичких материјала са смањењем величине зрна заснива се на повећаном броју граница зрна на који пукотина наилази приликом простирања, што утиче на повећање апсорпције енергије пукотине, тако да се њена дужина скраћује. Други механизам повећања жилавости материјала са смањењем величине зрна на нано-ниво заснива се на промени начина простирања пукотине кроз материјал из трансгрануларног у интергрануларни, при чему се пукотина креће између нано-зрна биокерамичког материјала, на тај начин губи енергију заобилазећи зрна нано-димензија, што директно утиче на пораст коефицијента жилавости материјала [32, 33, 35].

Инкорпорирањем и униформном дистрибуцијом различитих механички супериорних нано-честица (угљеничних нано-туба, графена, стабилисаних нано-честица ZrO_2 , Al_2O_3 , итд.) у биокерамичку матрицу могуће је додатно побољшање механичких својстава биокерамичких материјала. Наилазећи на механички супериорне нано-честице, поукотина приликом простирања додатно губи енергију, а жилавост материјала се повећава. Пример за овај тип ојачања нано-структурних биокерамичких материјала био би композитни материјал добијен "spark plasma" синтеровањем стехиометријског преципитационо синтетисаног ХАП са додатком три масена процента оксидисаних угљеничних вишеслојних нано-туба на 900 °C током 5 min (Слика 3). На Слици 3 се уочавају деагломерисане угљеничне нано-тубе, униформно распооређене по "spark plasma" синтерованој ХАП матрици. Директна последица инкорпорирања угљеничних вишеслојних нано-туба у ХАП матрицу била је за 30 % већа вредност коефицијента жилавости [23]. Улога угљеничних нано-туба током самог процеса "spark plasma" синтеровања огледа се најпре у повећању проводности хидроксиапатитне матрице, а у самом материјалу има утицај на додатно лимитирање раста зрна, као и на повећање жилавости матрице због своје механичке супериорности над керамичким честицама.



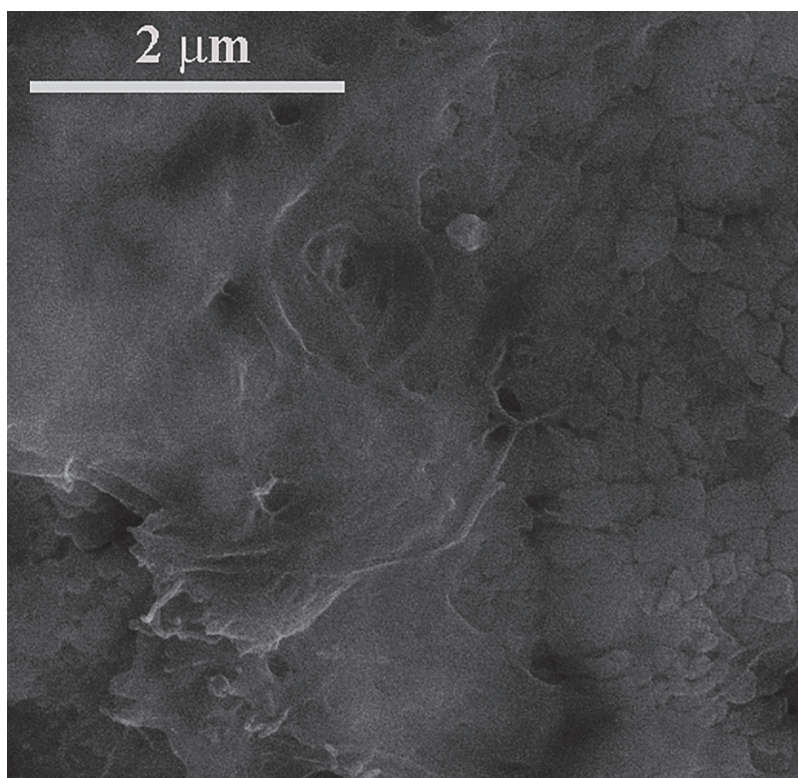
Слика 2. Двостепено синтеровани нано-структурни биокерамички материјал: а) микроструктура и б) фазни састав одређен рендгенском дифракционом анализом)



Слика 3. Микроструктура “spark plasma” синтерованог биокерамичког композита на бази хидроксиапатита и угљеничних нанотуба

Поред потврђеног позитивног утицаја на механичка својства, као што је претходно напоменуто, смањење динемзија зрна у структури биокерамичких имплантата утиче и биокompatibilност материјала [5, 27-29]. Поједине студије су претходно тврдиле да је

лимитирање раста зрна на нано-нивоу обично праћено непотпуном денсификацијом, која у случају полазних компаката сачињених од нано-честица може довести до локалних запаљенских процеса и одбацивања уграђеног импланта од стране организма [38, 39].



Слика 4. Контакт двостепено синетрованог материјала на бази ХАП са околним ткивом након *in vivo* теста

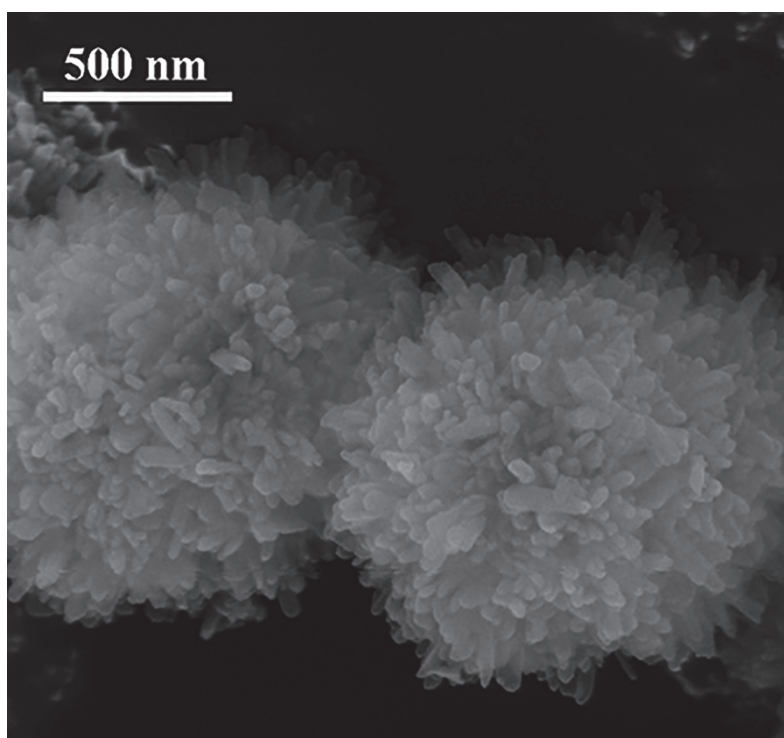
Са друге стране, у исто време друга група аутора је показала да присуство нано-зрна у густим синтерованим биокерамичким структурама позитивно утиче на биоактивност, биокompatibilност, метаболичку активност, вијабилност и пролиферацију различитих ћелијских култура [27-29].

Webster је са сарадницима показао да се адхезија остеокластних ћелија на површину биокерамичког материјала побољшава са смањењем величине зрна [40]. Bose је са сарадницима показала побољшану биокompatibilност остеобластних ћелија са смањењем зрна у случају микроталасно синтерованих биокерамичких материјала у *in vitro* условима. Они објашњавају да је боља пролиферација и јака веза између остеобласта и имплантата у директној вези са квашљивошћу површине и присуства већег броја граница зрна у случају нано-структурног материјала [27]. *In vitro* испитивања на L929 и MRC5 фибробластним ћелијама су потврдила позитиван ефекат смањења зрна на биокompatibilност и пролиферацију оба типа ћелија, као и одсуство цитотоксичног ефекта у случају финозрног биокерамичког материјала. Скенирајућом електронском микроскопијом је такође потврђена чвршћа веза и већа покривеност површине биокерамичког монофазног хидроксиапатитног материјала од стране оба типа ћелија у случају имплантата са присутним нано-зрнима у структури [29]. *In vivo* испитивањима, применом теста примарне кутане иритације је доказано одсуство иритационог потенцијала у случају финозрног биокерамичког материјала. Утицај смањења величине зрна на квалитет везе са тврдим и меким тки-

вом такође је испитана у *in vivo* условима. Скенирајућом електронском микроскопијом је показано да је прилично континуалан спој ткива и материјала уочљив у случају двостепено синтерованог материјала, где се уочава јака веза између нано-зрна биокерамичког материјала и околног ткива (Слика 4). Хистолошком анализом је такође показано да нано-димензије зрна нису имале никакве негативне ефекте по околно ткиво [41]. Наведени резултати потенцијално указује на одсуство ризика по здравље у случају примене монофазних наноструктурних хидроксиапатитних биокерамичких имплантата у биомедицини.

КОНТРОЛИСАНА ПОРОЗНОСТ БИОКЕРАМИЧКИХ МАТЕРИЈАЛА – УТИЦАЈ НА МЕХАНИЧКА СВОЈСТВА И ПРИМЕНУ КАО ЗАМЕНЕ ЗА ДЕНТИН

Уз контролисан раст зрна приликом процесирања биокерамичких материјала, веома битан аспект је контрола микро и макро порозности, тј. облика и величине порисутних пора код материјала који нису достигли теоријску вредност густине након синтеровања. Контролом порозности материјала на бази ХАП и ТЦП могуће је ојачати везу између ткива и имплантираног биокерамичког материјала. Док макропорозност има утицаја на пролиферацију ћелија и ткива, као и на транспорт биолошких флуида кроз сам биокерамички материјал, микропорозност утиче на квалитет везе између ткива и имплантата, а истовремено утиче и на брзину ресорпције калцијум-фосфатних материјала [42]. Облик и величина пора биокерамич-



Слика 5. Прах калцијум-хидроксиапатита синтетисан хидротермалном методом

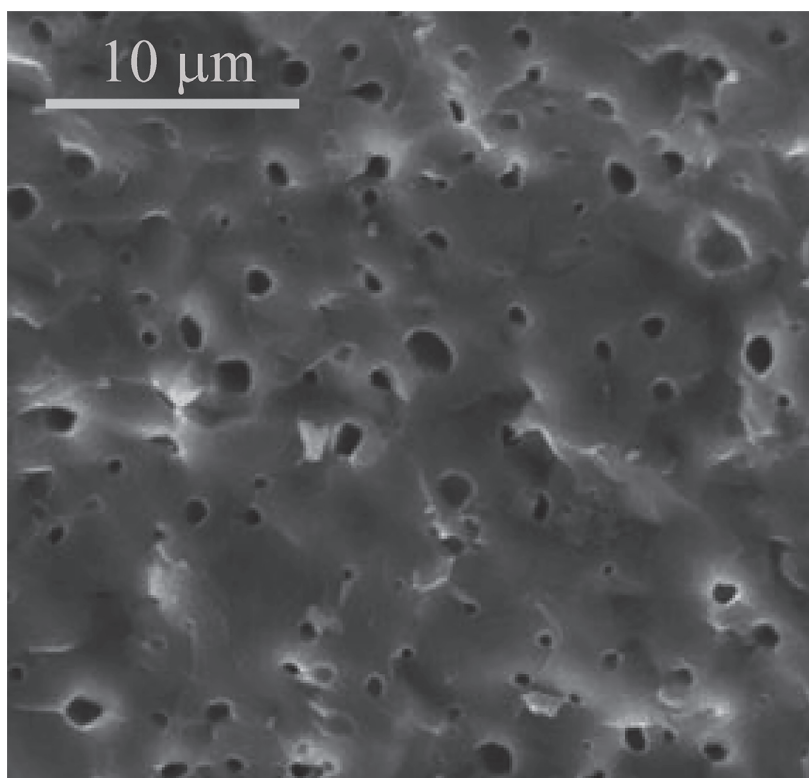
ких материјала има утицај и на механичка својства материјала, а самим тим уз све наведено и на њихову примену у биомедицини и стоматологији.

Контролисано порозни материјали на бази калцијум-хидроксиапатита и трикалцијум-фосфата добијени су полазаћи од сферно агломерисаних игличастих наночестица (Слика 5) синтетисаних претходно описаним хидротемалним поступком [19, 20, 43]. Изостатским пресовањем сферних агломерата на 400 МПа добијени су релативно густе полазни компакти, при чему сферна структура агломерата, а самим тим ни сферних интраагломератних пора у њиховом средшту није нарушена [44].

Конвенционалним и микроталасним синтеровањем, на температурама већим од 1200 °С добијени су контролисано порозни биокерамички материјали, чија је максимална димензија пора одређена димензијом сферних интраагломератних пора, што се може уочити на Слици 6. Конвенционалним и микроталасним синтеровањем, на температурама већим од 1200 °С добијени су контролисано порозни биокерамички материјали, са уочљивим сферним порима на преломној површини приказаној на Слици 6, чија је максимална димензија пора одређена димензијом сферних интраагломератних пора полазних ХАП честица [44]. Веома сличне микроструктуре су добијене полазећи од два калцијумом-дефицитарна праха са различитим Ca/P односом. Рендгенска дифракциона анализа је показала да су добијени контролисано порозни материјали у оба случаја бифазни, али да се значајно интензивнија фазна трансформација хидроксиапатита у трикалцијум-фосфат одвила у случају праха са мањим

односом Ca/P . У случају оба материјала вредности коефицијената жилавости су биле веома сличне и релативно високе обзиром на релативно велику порозност. На основу ове чињенице закључено је да фазни састав има инфериоран утицај на жилавост ових материјала у односу на њихову специфичну микроструктуру која се одликује присуством сферних интраагломератних пора и успостављених континуалних вратова између врло постојаних сферних агломерата [43, 44].

Статистичком анализом облика и величина пора закључено је да се са повећањем температуре синтеровања контролисано порозних биокерамичких материјала укупан број пора смањује док се њихова сферичност повећава. Такође је показано да сферичне поре не мењају облик, док се неправилне поре елиминису или постају сферичније [44]. Методом коначних елемената је показано да је присуство сферних пора у контролисано порозном ХАП/ТЦП биокерамичком материјалу један од предуслова за добра механичка својства. Објашњење релативно високих вредности коефицијената жилавости контролисано порозних биокерамичких материјала (коефицијент жилавости у случају ХАП синетрованог на 1200 °С током 120 min износио је $1,30 MPam^{1/2}$) заснива се на чињеници да пукотина током простирања губи енергију услед заобилажења сферних пора при чему додатно слаби услед наиласка на јаке вратове формиране између веома отпорних сферних агломерата [44, 45]. На тај начин се њена дужина смањује што директно утиче на повећање жилавости биокерамичких материјала контролисане порозности.



Слика 6. Микроструктура контролисано порозног биокерамичког материјала

Формирана контролисано порозна микроструктура, због важне биолошке функције порозности, праћена релативно добрим механичким својствима, била је основ за испитивање потенцијалне примене добијених биокерамичких материјала као замене за дентин у својству денталних инсерата [14, 15]. Чињенице да коефицијент жилавости добијених контролисано порозних материјала од $1,30 \text{ MPam}^{1/2}$ припада интервалу измерених вредности коефицијената жилавости за дентин $1,13 - 2,02 \text{ MPam}^{1/2}$ [46], као и да због хемијске сличности са дентином може потенцијално да оствари хемијску интеракцију са функционалним мономерним групама комерцијалних денталних атхезива, композита или глас-јономер цемената, биле су база за испитивање потенцијалне примене цилиндричних денталних инсерата израђених од контролисано порозног ХАП/ТЦП биокерамичког материјала. Након примене више клиничких протокола, испитивања су показала да дентални инсерти на бази контролисано порозног биокерамичког материјала могу бити замена за дентин, посебно у великим лезијама због димензионе стабилности рестаурације у чијем су централном делу димензионо стабилни инсерти, уз знатно мању количину примењених денталних композитних материјала на полимерној бази који су подложни променама димензија током полимеризације [14, 15].

Приказани кратак преглед до сада остварених резултата на пољу процесирања густих нано-структурних и контролисано порозних биокерамичких материјала на бази калцијум-хидроксиапатита и трикал-

цијум-фосфата, евидентна потреба за даљим побољшавањем механичких својстава, као и потреба за испитивањем могућности нових примена у биомедицини, стоматологији и инжењерству ткива указују на перспективу свих научних дисциплина које већ дуго година дају синергетски допринос претходно описаним мултидисциплинарним истраживањима.

ЗАХВАЛНИЦА

Аутор се захваљује Министарству просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, за финансирање истраживања у оквиру пројекта ИИИ45019.

ЛИТЕРАТУРА

1. L.L. Hench, J. Am. Ceram. Soc., **74** (1991) 1487.
2. R.Z. LeGeros, J.P. LeGeros, ed. L.L. Hench, J. Wilson, World Scientific Publishing Co. Pti. Ltd, **1** (1993) 139.
3. L.L. Hench, Biomater., **19** (1998) 1419.
4. J. Chevalier, L. Gremillard, J. Eur. Ceram. Soc. **29** (2009) 1245.
5. S.V. Dorozhkin, ed. R.B. Heimann, Nova Science Publishers, Inc., (2014) 121–206.
6. Dj. Veljović, B. Jokić, I. Janković-Častvan, I. Smičiklas, R. Petrović, Dj. Janačković, Key Engin. Mater., **330** (2007) 259.
7. D. Stojanović, B. Jokić, Dj. Veljović, R. Petrović, P. S. Uskoković, Dj. Janačković, J. Eur. Ceram. Soc., **27** (2007) 1595.
8. S. Eraković, A. Janković, Dj. Veljović, E. Palcevskis, M. Mitrić, T. Stevanović, Dj. Janačković, V. Mišković-Stanković, J. Phys. Chem. B, **117** (2013) 1633.
9. M. Ležaja, B. Jokić, Dj. Veljović, V. Miletić, J. Adh. Sci. Technol., **30** (2016) 2678.

10. E. Landi, A. Tampieri, G. Celotti, R. Langenati, M. Sandri, S. Sprio, *Biomater.*, **26** (2005) 2835.
11. B. Jokić, I. Janković-Častvan, Dj. Veljović, R. Petrović, S. Drmanić, Dj. Janačković, *Key Engin. Mater.*, **309** (2006) 821.
12. M. Ležaja, Dj. Veljović, B. Jokić, I. Cvijović-Alagić, M. Zrilić, V. Miletić, J. *Biomed. Mater. Res. B: App. Biomater.*, **101** (2013) 1469.
13. Dj. Veljović, B. Jokić, R. Petrović, E. Palcevskis, A. Dindune, I. N. Mihailescu, Dj. Janačković, *Ceram.Int.*, **35** (2009) 1407.
14. M. Lezaja, Dj. Veljović, D. Manojlović, M. Milosević, N. Mitrović, Dj. Janačković, V. Miletić, *Dental Mater.*, **31** (2015) 171.
15. J. Marjanović, Dj. Veljović, J. Stašić, T. Savić-Stanković, B. Trifković, V. Miletić, *Dental Mater.*, (2018) doi.org/10.1016/j.dental.2018.01.017.
16. A. Osaka, Y. Miura, K. Takeuchi, M. Asada, K. Takahashi, *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, **2** (1991) 51.
17. E. Palcevskis, A. Dindune, L. Kuznecova, A. Lipe, Z. Kanep, *Lat. J. Chem.*, **2** (2005) 128.
18. I. Smičiklas, A. Onjia, S. Raičević, *Sep. Purif. Technol.*, **44** (2005) 97.
19. Dj. Janačković, I. Petrović-Prelević, Lj. Kostić-Gvozdenović, R. Petrović, V. Jokanović, D. Uskoković, *Key Engin. Mater.*, **192** (2001) 203.
20. Dj. Janačković, I. Janković, R. Petrović, Lj. Kostić-Gvozdenović, S. Milonjić, D. Uskoković, *Key Engin. Mater.*, **240** (2003) 437.
21. T. Hattori, Y. Iwade, J. Am. Ceram. Soc., **73** (1990) 1803.
22. P. Layrolle, A. Ito, T. Tateishi, *J. Am. Ceram. Soc.*, **81** (1998) 1421.
23. Dj. Veljović, G. Vuković, I. Steins, E. Palcevskis, P. S. Uskoković, R. Petrović, Dj. Janačković, *Sci. Sinter.*, **45** (2013) 233.
24. C. Y. Tang, P. S. Uskoković, C. P. Tsui, Dj. Veljović, R. Petrović, Dj. Janačković, *Ceram. Int.*, **35** (2009) 2171.
25. M. Jarho, C. H. Bolen, M. B. Thomas, J. Bobick, J. F. Kay, R. H. Doremus, *J. Mater. Sci.*, **11** (1976) 2027.
26. K. de Groot, ed. K. de Groot, CRC Press, Boca Ration, FL. (1983) 100.
27. S. Bose, S. Dasgupta, S. Tarafder, A. Bandyopadhyay, *Acta Biomater.*, **6** (2010) 3782.
28. S.A. Catledge, M.D. Fries, Y.K. Vohra, W.R. Lacefield, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **2** (2008) 293.
29. Dj. Veljović, M. Čolić, V. Kojić, G. Bogdanović, Z. Kojić, A. Banjac, E. Palcevskis, R. Petrović, Dj. Janačković, *J. Biomed. Mater. Res. A*, **100** (2012) 3059.
30. A. Tampieri, G. Celotti, F. Szontagh, E. Landi, *J. Mater. Sci: Mater. Med.*, **8** (1997) 29.
31. S. Raynaud, E. Champion, D. Bernache-Assollant, *Biomater.*, **23** (2002) 1073.
32. Dj. Veljović, I. Zalite, E. Palcevskis, I. Smičiklas, R. Petrović, Dj. Janačković, *Ceram.Int.*, **36** (2010) 595.
33. J. Wang, L.L. Shaw, *Biomater.*, **30** (2009) 6565.
34. M. Lukić, Z. Stojanović, S.D. Škapin, M. Maček-Kržmanc, M. Mitrić, S. Marković, D. Uskoković, *J. Eur. Ceram. Soc.*, **31** (2011) 19.
35. Dj. Veljović, E. Palcevskis, I. Zalite, R. Petrović, Dj. Janačković, *Mater. Lett.*, **93** (2013) 251.
36. Dj. Veljović, Ž. Radovanović, A. Dindune, E. Palcevskis, A. Krumina, R. Petrović, Dj. Janačković, *J. Mater. Sci.*, **49** (2014) 6793.
37. R.A. Masumura, P.M. Hazzledine, C.S. Pande, *Acta Mater.*, **46** (1998) 4527.
38. K. Lin, W. Yuan, L. Wang, J. Lu, L. Chen, Z. Wang, J. Chang, *J. Biomed. Mater. Res.B: App. Biomater.*, **99** (2011) 350.
39. J. Lu, M.C. Blary, S. Vavasseur, M. Descamps, K. Anselme, P. Hardouin, *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, **15** (2004) 361.
40. T.J. Webster, C. Ergun, R.H. Doremus, R.W. Siegel, R. Bizios, *Biomater.*, **22** (2001) 1327.
41. Dj. Veljović, D. Marković, M. Kovačević-Filipović, D. Djurdjević, V. Danilović, Dj. Janačković, *Yucomat conference 2014: Book of Abstracts*, (2014) 114.
42. R. Vani, E.K. Girija, K. Elayaraja, S.P. Parthiban, R. Kesavamoorthy, S.N. Kalkura, *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* **20** (2009) 43.
43. Dj. Veljović, E. Palcevskis, A. Dindune, S. Putić, I. Balać, R. Petrović, Dj. Janačković, *J. Mater. Sci.*, **45** (2010) 3175.
44. Dj. Veljović, R. Jančić-Hajneman, I. Balać, B. Jokić, S. Putić, R. Petrović, Dj. Janačković, *Ceram. Int.*, **37** (2011) 471.
45. R. Kumar, K.H. Prakash, P. Cheang, K.A. Khor, *Acta Mater.* **53** (2005) 2327.
46. N. Iwamoto, N.D. Ruse, *J. Biomed. Mater. Res. A* **66** (2003) 507.

Abstract

THE PROCESSING, MECHANICAL PROPERTIES AND BIOCOMPATIBILITY OF BIOCERMIC MATERIALS BASED ON HYDROXYAPATITE

Djordje Veljovic, Faculty of Technology and Metallurgy, University of Belgrade

Nano-dimensions of grains and particles of calcium hydroxyapatite provided the improvement in the biocompatibility of bioceramic implants, better proliferation, spreading and attachment of various types of cells, and simultaneously the enhancement of the fracture toughness, hardness and compressive strength of bioceramic. Different approaches were investigated during conventional sintering, hot pressing, spark plasma sintering and single-step and two-step microwave sintering of HAP in order to obtain nano-structured bioceramic materials with improved biological and mechanical properties. Based on last investigations it could definitely be concluded that a nano-sized grains and full density of a HAP bioceramics are sufficient prerequisite for certainly improved mechanical properties. In vitro and in vivo investigations indicated that decreasing the grain size affected differences in cell-materials and tissue-material interfaces, and showed that reducing of grain size to the nano level could improve the structure and quality of tissue-material interfaces, and consequently to encourage the osseointegration process. Starting from spherical agglomerated HAP nano-particles, controlled porous biphasic HAP/TCP bioceramics with relatively high fracture toughness were obtained by conventional and microwave sintering. The phase composition of controlled porous bioceramics had a minor effect on the fracture toughness compared to unique microstructure consisting of spherical intra-agglomerate pores with strong bonds between the strong spherical agglomerates. It was showed that controlled porous microstructure of bioceramics can be a good basis for processing and application of dental inserts as potential dentin substitutes.



ИЗВЕШТАЈ СА ПЕТЕ КОФЕРЕНЦИЈЕ МЛАДИХ ХЕМИЧАРА СРБИЈЕ

Пета конференција младих хемичара Србије одржана је 29. и 30. септембра 2017. године у Ректорату и Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду у организацији Српског хемијског друштва и Клуба младих хемичара Србије.

У раду научног одбора Конференције учествовали су др Тамара Тодоровић и др Игор Опсеница са Хемијског факултета Универзитета у Београду. У раду Организационог одбора учествовали су: Јелена Радивојевић, Живота Селаковић и Вук Филиповић, чланови Управног одбора Клуба младих хемичара Србије, и Јелена Лазић, чланица Клуба и чланица Управног одбора Европске мреже младих хемичара (EYCN-European Young Chemists' Network).

Гошћа Конференције била је др Alice Soldà председавајућа Европске мреже младих хемичара (EYCN).

Научном одбору Конференције на рецензију је послато 15 радова. Један рад је на захтев аутора повучен са рецензије. Преосталих 14 радова је прихваћено и налазе су у књизи апстракта. Радови су ове године припадали само једној тематској области: медицинска хемија.

Научни програм Конференције био је посвећен медицинској хемији. У оквиру програма одржана су три предавања по позиву. Прво предавање по позиву „Кардиобутанолд и његови аналози као потенцијални антитуморски агенси: синтеза, SAR и механизам деловања“ одржала је др Ивана Ковачевић, са Природно-математичког факултета Универзитета у Новом Саду. Друго предавање по позиву „Рецензирање, кључни елемент процеса евалуације научног сазнања: Како то добро урадити?“ одржао је др Александар Декански са Института за хемију, технологију и металургију Универзитета у Београду. Треће предавање по позиву „Медицинска хемија - пример добре праксе“ одржала је др Сузана Јовановић-Шанта са Природно-математичког факултета Универзитета у Новом Саду.

У оквиру Конференције пет учесника је радове представило као усмена саопштења на енглеском језику. Двоје учесника Конференције освојило је награде

за најбоља усмена саопштења на енглеском језику. Трећу награду освојила је Јелена М. Константиновић, Хемијски факултет, Универзитет у Београду са радом *Aminoquinoline derivatives with activity against Leishmania parasites in vivo* (Деривати аминоквинолина показују активност против Лајшманија паразита у *in vivo* условима), а другу награду освојила је Јелена О. Лазић, Хемијски факултет, Универзитет у Београду, са радом *Multiple effects of bis-guanylhydrazines on C. albicans* (Вишеструки ефекти бис-гуанилхидразона на *C. albicans*). Преосталих шест учесника представило је радове у оквиру постерских саопштења.

Европска мрежа младих хемичара и њихова партнерска компанија EVONIK обезбедили су новчану награду за учеснике Конференције за најбоље постерско саопштење у износу од 150 ЕУР. Награђена учесница је Драгана Барјактаревић са Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду са радом: Електрохемијска испитивања анодних Ti-13Nb-13Zr нанотуба у симулираној телесној течности. Награду је уручила др Alice Soldà, председница Европске мреже младих хемичара. Програм Конференције ове године је укључио и презентацију о активностима и пројектима Европске мреже младих хемичара и радионицу под називом „POSTER PRESENTATION - Tips, tricks & tools“ коју је председница ове организације одржала.

Српско хемијско друштво и Клуб младих хемичара Србије обезбедили су награду за најбоље усмено саопштење на Конференцији у виду промотивне шоље са логом Српског хемијског друштва и логом Клуба младих хемичара Србије. Награђена учесница је Јелена Лазић са Хемијског факултета Универзитета у Београду са радом: Вишеструки ефекти бис-гуанилхидразона на *C. albicans*.

Научни одбор се захваљује Министарству просвете, науке и технолошког развоја на обезбеђеним средствима којима је помогло у суфинансирању одржавања Конференције.

Игор Опсеница
Тамара Тодоровић

ИЗВЕШТАЈ О РАДУ 54. САВЕТОВАЊА СРПСКОГ ХЕМИЈСКОГ ДРУШТВА

Традиционално 54. Саветовање Српског хемијског друштва одржано је 29. и 30. септембра 2017. године у Београду у просторијама Ректората и Технолошко металуршког факултета Универзитета у Београду. Овогодишњи скуп био је посвећен презентацији оригиналних научних достигнућа из хемије и сродних дисциплина, као и обележавању 120. годишњице постојања Српског хемијског друштва. У научном делу учествовало је 85 учесника из девет земаља (Србија, Белгија, Кореја, Холандија, Швајцарска, Словенија, Румунија, Хрватска и Црна Гора), који су своје резултате представили кроз два пленарна предавања, шест предавања по позиву, 11 усмених излагања (5 на српском и 6 на енглеском језику) и 66 постерских презентација.

Пленарна предавања одржали су научници светског реномеа:

1. Wesley Browne
University of Groningen, Stratingh Institute for Chemistry
Photo- and Electrochemical Molecular switching: mechanisms and the non-innocence of spectroscopic techniques
2. Tanja Ćirković Veličković
Center of Excellence for Molecular Food Sciences, Faculty of Chemistry, University of Belgrade, Serbia; Faculty of Bioscience Engineering, Ghent University, Belgium; Ghent University Global Campus, Korea
Proteomics in food, nutrition and environmental sciences

Предавања по позиву одржали су истакнути домаћи научници:

1. Милица Гвозденовић, УБ-ТМФ: *Електрихемијски извори електричне енергије на бази холийрола и водених раствора електролита*
2. Љубодраг Вујисић, УБ-ХФ: *НМР спектроскопија у анализи нових недозвољених супстанци на српском тржишту*
3. Нико Радловић, УН-ПМФ: *Комбиновање растварачем изазваних промена хемијских параметара, теоријској предвиђања НМР параметара и оптичне анализе при структурној анализи једињења са сложеним ^1H NMR спектрима*
4. Биљана Глишић, УК-ПМФ: *Утицај N-терминалне аминокиселине и конформација на структурну и биолошку активност комплекса злата(III) са диетилцидима који садрже L-хистидин*

5. Срђан Рончевић, УНС-ПМФ: *Ремедијација седимента загађеног перзистентним органским полутањима*
6. Филип Андрић, УБ-ХФ: *Непараметријски приступи поређењу хроматографских система (колоне)*

Усмена саопштења презентована су на српском (5) и енглеском језику (6). Истовремено са 54. саветовањем СХД одржана је и 5. Конференција младих хемичара Србије на којој су такође била заступљена усмена излагања на енглеском језику. Пријатељи Српског хемијског друштва, професори Татјана Парац Вогт (КУ Лувен, Белгија), Марсел Сварт (Универзитет у Ђирони, Шпанија) и Весли Браун (Универзитет у Гронингену, Холандија) саслушали су сва излагања на енглеском језику, дискутовали са сваком од излагача и на основу целокупног утиска проистеклог из начина презентације и квалитета резултата наградили три најбоља рада новчаном наградом из сопствених извора. Прву награду освојила је Марија Лучић Шкорић са УБ-ТМФ за рад *Polyhydroxyalkanoates films with antifungal properties*, док су друга и трећа награда додељене учесницама 5. Конференције младих хемичара Србије Јелени Лазић (УБ-ХФ) и Јелени Константиновић (УБ-ХФ) за радове *Multiple effects of bis-guanylhydrazines on C. albicans* (ЈЛ) и *Aminoquinoline derivatives with activity against Leishmania parasites in vivo* (ЈК).

Жеља пријатеља друштва да охрабривањем излагања на енглеском језику подстакну интернационализацију СХД, као и да подстреком младих истраживача унапреде његов рад произвела је осим искрене захвалности и велики позитиван одјек код свих учесника. Посебно је инспиративно било је обраћање председника жирија, професора Марсела Сварта при додели награда на затварању Саветовања. Његов говор, преузет са личног блога на страници <http://trends-in-science.blogspot.rs/2017/09/encouraging-to-speak-in-english.html>, свакако завређује да буде у целости пренет.

We are living in turbulent times in the world these days. Spain vs. Catalunya; Brexit; North Korea vs. the United States, are all examples of this. Within Science, these national borders fall away. The exchange of ideas and results is not limited because of them. They may however remain limited because of language, which reintroduces borders and puts up barriers that hampers the free flow of these ideas. In the past decades, English has become the scientific language of the world, which enables the

advancement of science in general, and scientists in particular.

Therefore, after last year's Annual Meeting in Kragujevac, Maja Gruden, Tanja Parac, Wesley Browne and me discussed how we could improve the situation of chemical sciences in Serbia, and decided to introduce awards for the best talks given in English, by young researchers working in Serbia. And here I speak as well as Chair of the Young Academy of Europe when I say that positive changes in the European scientific world is best done by young researchers.

Today we have been at two sessions of the Serbian Chemical Society meeting with only English talks, and I must admit: we were highly impressed by you. It is not only the level of English, or the scientific results, but we were especially impressed with the communication of your results, in a natural way. Making a connection to the audience, explaining to them WHY you do the research, before you describe HOW, and WHAT you have obtained, is the most difficult part of science communication. And today you all did a really great job!

So, without further a due, I would like to announce the winners of the awards. Making the decision about the prize winners was easy, with unanimous votes by the jury for all three places.

3rd place: Jelena Konstantinović

2nd place: Jelena Lazić

and finally, especially because of an exceptional communication and connection with the audience:

1st place: Marija Lučić

Congratulations to all eleven speakers, because you all deserve an award

Живимо у турбулентним временима данашње е светиа. Штанија насѣрам Кайалоније, Брезији, Северна Кореја насѣрам Сједињених Држава – примери су који то показују. У Науци су овакве националне границе највише. Размена идеја и резултата није њима ограничена. Међутим, размена може да остане омеђена језиком, који поново уводи границе и подиже баријере чиме се омеђа слободан проток идеја. Последњих деценија енглески језик постао је светски научни језик, чиме је омогућен најпредак науке уопште, а посебно научника.

Стога смо, после прошлогодње Савешовања у Крајевцу, Маја Груден, Тања Парац, Весли Браун и ја, разматрајући начине на које бисмо могли да побољшамо ситуацију у српској хемији и сродним наукама, одлучили да уведемо награде за најбоља излагања на енглеском језику, представљена од стране младих истраживача који раде у Србији. Када кажем да позитивне промене у европском научном свету најбоље до-

носе млади истраживачи, обраћам вам се и као председник Европске академије младих.

Данас смо присуствовали два сесијама Саветовања Српској хемијској друштва на којима су била представљена само излагања на енглеском језику и морам вам признати: веома сте нас импресионалирали. Није у питању само ниво енглеског језика, или научних резултата. Поседан утисак оставило је представљање ваших резултата на природан начин. Устављање ваших контаката са аудијоријумом објашњавајући им ЗАШТО се давите истраживачким радом пре него што оштите КАКО и ШТА сте добили, најтежи је део научне комуникације. А данас сте сви ви то урадили заиста добро!

Дакле, жалео бих без даље задржавања да објавим имена добитника награда. Одлуку смо донели лако и једноласно за све три награде.

Треће место: Јелена Констаниновић,

Друго место: Јелена Лазич.

И коначно, посебно због изузетне комуникације и контаката са аудијоријумом, прво место: Марија Луčić. Честитке и осталим излагачима, свих једанаест је заслужио награде.

У оквиру **постерских презентација** приказано је 66 радова, подељених у секције за аналитичку хемију (7), биохемију (3), биотехнологију (2), електрохемију (8), физичку хемију (4), хемијско инжењерство (3), хемију и технологију хране (4), хемију и технологију макромолекула (4), хемију животне средине (8), медицинску хемију (9), науку о материјалима (2), неорганску (4) и органску хемију (8).

Жири у саставу Мелина Калагасидис Крушић (председник), Мирјана Попсавин (члан) и Игор опсеница (члан) је на основу оригиналности, квалитета експерименталних резултата и примењених метода, јасноће и техничког квалитета презентације изложених постера одабрао три најквалитетнија постера која су награђена IUPAC-овим постерским наградама за 2017. годину. Ова награда додељује се на IUPAC-овим конгресима и одабраним националним конференцијама у оквиру IUPAC POSTER PRIZE програма. Овогодишњи добитници су:

1. Милена Стевановић, Марија Ђошић, Ана Јанковић, Маја Вукашиновић-Секулић, Весна Мишкоковић-Станковић: Biocompatible coating hydroxyapatite / chitosan / gentamicin obtained by electrophoretic deposition on titanium from aqueous suspension
2. Нада Савић, Биљана Глишић, Aurélien Crochet, Katharina M. Fromm, Милош Ђуран: Silver (I) complexes with phenanthrolines: the influence of ligand and silver(I) salt on the complex nuclearity

3. Александра Минић, Иван Дамљановић, Анка Пејовић, Јована Јовановић, Драгана Стевановић, Нико Радуловић, Горан Богдановић: Атропоизомеризам код 1-арил-4-фероценил-3-фенилтетрахидропиримидин-2(1H)-она

Један број аутора искористио је могућност да саопштења припреми на српском или енглеском језику према датим упутствима и у форми рада на четири стране. Ови радови се вреднују као радови на скупу националног значаја штампани у целини ($R_{65} = 0,5$). Као саставни део материјала 54. Саветовања СХД публикован је зборник кратких извода и радова у форми компакт диска.

У складу са прихваћеном праксом наводимо аутора који није презентовао пријављени рад:

Bojana Bradić, Uroš Novak, Blaž Likozar, National Institute of Chemistry, Department of Catalysis and Chemical Reaction Engineering, Hajdrihova 19, 1000, Ljubljana, Slovenia: Dissolution of chitin in eutectic solvents and quantitative analysis by using ATR-FTIR spectroscopy

Одржавање 54. Саветовања СХД помогли су Министарство просвете, науке и технолошког развоја Србије, компанија „Браћа Мирчић“ из Младеновца у сарадњи са Grovana Watch Co. LTD из Швајцарске, професор Татјана Парац-Вогт са Универзитета у Лувену из Белгије, професор Марсел Сварт са Универзитета у Ђирони из Шпаније и професор Весли Браун са Универзитета у Грононгену из Холандије.

Као знак пажње и захвалности за **посебан допринос раду СХД**, професорима Браниславу Николићу из Београда и Марселу Сварту из Ђироне уручени су сатови са гравуром грба СХД, дар компаније „Браћа Мирчић“ из Младеновца и Grovana Watch Co. LTD из Швајцарске.

Припрема и одржавање Саветовања организовани су кроз рад Научног и Организационог одбора, чији су чланови:

Научни одбор – Драгана Милић, председник, Биљана Абрамовић, Горан Бошковић, Марија Гавровић Јанкуловић, Маја Груден, Иван Гутман, Милош Ђуран, Владислава Јовановић, Бранимир Јованчићевић Мелина Калагасидис Крушић, Зорица Кнежевић, Гордана Ђирић-Марјановић, Бојана Обрадовић, Рада Петровић, Мирјана Попсавин, Маја Радетић, Нико Радуловић, Славица Ражић и Драгица Тривић;

Организациони одбор – Живослав Тешић, председник, Рада Баошић, Мелина Калагасидис Крушић, Игор Опсеница и Марија Лучић Шкорић. У раду Организационог одбора извесно време, до неопозиве оставке, учествовао је и Александар Декански.

Такође, ефикасном раду Саветовања значајно су допринели Вера Ђушић из канцеларије СХД и студенти волонтери са Хемијског и Технолошко металуршког факултета у Београду.

Драгана Милић

председник Научног одбора

54. Саветовања СХД

САДРЖАЈ ХЕМИЈСКОГ ПРЕГЛЕДА ЗА 2017. ГОДИНУ

ЧЛАНЦИ

Иван ГУТМАН

Ivan GUTMAN

НАЈТЕЖИ ХЕМИЈСКИ ЕЛЕМЕНТИ ДОБИЛИ ИМЕНА

THE HEAVIEST ELEMENTS RECEIVED NAMES ----- 2

Милица М. ТОДОРОВСКА, Ружица С. НИКОЛИЋ, Ненад С.

КРСТИЋ

Milica M. TODOROVSKA, Ružica S. NIKOLIĆ, Nenad S. KRSTIĆ

БИОЛОШКИ ЗНАЧАЈ СЕЛЕНА

BIOLOGICAL IMPORTANCE OF SELENIUM ----- 5

Душан ЂОБИЋ, Биљана ПЕТРОВИЋ

Dušan ĐOBIĆ, Biljana PETROVIĆ

ЧЕСТИЦЕ У ВАЗДУХУ - АТМОСФЕРСКИ ЗАГАЂИВАЧИ

PARTICULATE MATTER - ATMOSPHERIC POLLUTANTS ----- 9

Иван ГУТМАН, Горица ДЈЕЛИЋ

Ivan GUTMAN, Gorica ĐELIĆ

ДРОГА, ЛЕК, ШТРУДЛА - СВЕ ОД МАКА

DOPE, MEDICATION, STRUDEL - ALL FROM POPPY ----- 30

Ерне Е. КИШ, Радослав Д. МИЋИЋ, Ференц Е. КИШ

Ernő E. Kiss, Radoslav D. Mičić, Ferenc E. Kiss

МОГУЋНОСТИ ВАЛОРИЗАЦИЈЕ ГЛИЦЕРОЛА У ВРЕДНИЈЕ

ПРОИЗВОДЕ КАТАЛИТИЧКИМ ПОСТУПЦИМА

POSSIBILITIES OF BIOGLYCEROL CONVERSION INTO MORE

VALUABLE PRODUCTS VIA CATALYSIS ----- 33

Снежана БОЈОВИЋ

Snežana BOJOVIĆ

ДРАГОЉУБ - ДРАГИ К. ЈОВАНОВИЋ (1891 - 1970)

DRAGOLJUB - DRAGI K. JOVANOVIĆ (1891 - 1970) ----- 41

Наташа ЈЕЛАЧИЋ, Наташа ИВАНОВИЋ, Андреа ЈОВАНОВИЋ,

Невена МИЛОВАНОВИЋ

Nataša JELACIĆ, Nataša IVANOVIĆ, Andrea JOVANOVIĆ,

Nevena MILOVANOVIĆ

ЗЕЛЕНИ ЧАЈ

GREEN TEA ----- 47

Лела ВУЈОШЕВИЋ

ЖИВОТНИ И РАДНИ ЈУБИЛЕЈ ИВАНА ГУТМАНА ----- 58

Александар МИЈАТОВИЋ, Јована БОГОЈЕСКИ

Aleksandar MIJATOVIĆ, Jovana BOGOJESKI

СУПСТИТУЦИОНЕ РЕАКЦИЈЕ Pd(II) КОМПЛЕКСА СА

БИОЛОШКИ ВАЖНИМ БИОМОЛЕКУЛИМА

SUBSTITUTION REACTION OF Pd(II) COMPLEXES WITH

BIOLOGICALLY IMPORTANT BIOMOLECULES ----- 60

Милена СИМИЋ, Предраг ЈОВАНОВИЋ, Милош ПЕТКОВИЋ

Milena SIMIĆ, Predrag JOVANOVIĆ, Milos PETKOVIĆ

ПРОТОБЕРБЕРИНСКИ АЛКАЛОИДИ-СТРУКТУРА,

РАСПРОСТРАЊЕНОСТ И БИОЛОШКА АКТИВНОСТ

PROTOBERBERINES - STRUCTURE, OCCURENCE AND BIOLOGICAL

ACTIVITY ----- 67

Милица МАТИЈЕВИЋ, Јадранка МИЛЕТИЋ, Марија РАДОИЧИЋ,

Анамарија НИКОЛЕТИЋ, Ана ПЕТРОВИЋ, Ања СТАНИЋ,

Братислав ДАЧЕВИЋ, Маја СТОШИЋ, Марија НЕДЕЉКОВИЋ,

Мина МИЛУТИНОВИЋ, Саиша КОРАЋ, Соња БОЖОВИЋ, Тодор

ЦВЕТАНОВИЋ

Milica MATIJEVIĆ, Jadranka MILETIĆ, Marija RADOIČIĆ, Anamarija

NIKOLETIĆ, Ana PETROVIĆ, Anja STANIĆ, Bratislav DAČEVIĆ, Maja

STOŠIĆ, Marija NEDELJKOVIĆ, Mina MILUTINOVIC, Saima KORAC,

Sonja BOŽOVIĆ, Todor CVETANOVIĆ

НАНОКОМПОЗИТНИ ФОТОДИНАМИЧКИ СИСТЕМ ЗА

КОНТРОЛИСАНУ ДОСТАВУ МЕДИКАМЕНАТА БАЗИРАНИХ НА

КОМПЛЕКСИМА ПРЕЛАЗНИХ МЕТАЛА

NANOCOMPOSITE PHOTODYNAMIC SYSTEM FOR CONTROLLED

DELIVERY OF MEDICAMENTS BASED ON TRANSITION METAL

COMPLEXES ----- 73

Марта СПАСИЋ, Дејан М. ОПСЕНИЦА

Marta SPASIĆ, Dejan M. OPSENICA

УМЕТНИК ХЕМИЈСКЕ СИНТЕЗЕ: РОБЕРТ БЕРНС ВУДВОРД

(ROBERT BURNS WOODWARD), 1917-1979.

THE ARTIST OF CHEMICAL SYNTHESIS: Robert BURNS WOODWARD,

1917-1979. ----- 86

Иван ГУТМАН, Горица ЂЕЛИЋ

Ivan GUTMAN, Gorica ĐELIĆ

КАМФОР

SAMPHOR ----- 93

Снежана РАДИСАВЉЕВИЋ, Ана РИЛАК СИМОВИЋ

Snežana RADISAVLJEVIĆ, Ana RILAK SIMOVIĆ

РЕОЛОГИЈА ХРАНЕ СА КРАТКИМ ОСВРТОМ НА ЗАГАЂИВАЊЕ

ХРАНЕ ТОКСИЧНИМ МЕТАЛИМА

FOOD RHEOLOGY WITH A BRIEF OVERVIEW OF TOXIC

METAL CONTAMINATION ----- 96

Снежана ЈОВАНОВИЋ СТЕВИЋ, Душан ЂОБИЋ, Биљана

ПЕТРОВИЋ

Snežana JOVANOVIĆ STEVIĆ, Dušan ĐOBIĆ, Biljana PETROVIĆ

ИНТЕРАКЦИЈЕ ДИНУКЛЕАРНИХ КОМПЛЕКСА

ПЛАТИНЕ(II) И ПАЛАДИЈУМА(II)

СА БИОЛОШКИ ВАЖНИМ МОЛЕКУЛИМА

THE INTERACTIONS OF DINUCLEAR PLATINUM(II) AND

PALLADIUM(II) COMPLEXES WITH BIOLOGICALLY

IMPORTANT MOLECULES ----- 110

Милош И. Ђуран

Milos I. DJURAN

ХИДРОЛИЗА ПЕПТИДНЕ ВЕЗЕ ПОМОЋУ ЈОНА МЕТАЛА И

ЊИХОВИХ ЈЕДИЊЕЊА. КОМПЛЕКСИ ПАЛАДИЈУМА(II) И

ПЛАТИНЕ(II) КАО СИНТЕТИЧКЕ МЕТАЛОПЕПТИДАЗЕ

HYDROLYSIS OF PEPTIDE BOND WITH METAL IONS AND THEIR

COMPOUNDS. PALLADIUM(II) AND PLATINUM(II)

COMPLEXES AS SYNTHETIC METALPEPTIDASES ----- 119

Ђорђе ВЕЉОВИЋ

Djordje VELJOVIĆ

ПРОЦЕСИРАЊЕ, МЕХАНИЧКА СВОЈСТВА И

БИОКОМПАТИБИЛНОСТ БИОКЕРАМИЧКИХ МАТЕРИЈАЛА НА

БАЗИ ХИДРОКСИАПАТИТА

THE PROCESSING, MECHANICAL PROPERTIES AND

BIOCOMPATIBILITY OF BIOCEMIC MATERIALS BASED

ON HYDROXYAPATITE ----- 125

ВЕСТИ ИЗ ШКОЛЕ / ВЕСТИ ЗА ШКОЛЕ

Тамара ПРЕМОВИЋ, Мила ТОМОВИЋ, Аница ГРАЧАНИН

Tamara PREMOVIĆ, Mila TOMOVIĆ, Anica GRAČANIN

ПРИМЕНА PLTL METODE - METODE ИСТРАЖИВАЧКОГ ГРУПНОГ

УЧЕЊА ХЕМИЈЕ НА ПРЕДМЕТУ ОПШТА ХЕМИЈА

APPLICATION PLTL METHODS - METHODS RESEARCH

GROUP STUDY OF CHEMISTRY (IN THE CASE OF GENERAL

CHEMISTRY) ----- 15

Наташа ИВАНОВИЋ

Nataša IVANOVIĆ

СЦЕНАРИО ЧАСА: УТВРЂИВАЊЕ ГРАДИВА О ВАЛЕНЦИ,

ЈЕДНАЧИНАМА ХЕМИЈСКИХ РЕАКЦИЈА И ХЕМИЈСКИМ

РЕАКЦИЈАМА АНАЛИЗЕ И СИНТЕЗЕ СА УЧЕНИЦИМА СЕДМОГ

РАЗРЕДА ОСНОВНЕ ШКОЛЕ

SCENARIO FOR THE CLASS DEVOTED TO FORTIFICATION OF

KNOWLEDGE CONCERNING VALENCE, CHEMICAL EQUATIONS AND

CHEMICAL REACTIONS OF ANALYSIS AND SYNTHESIS WITH

SEVENTH GRADE PRIMARY SCHOOL STUDENTS ----- 52

Наташа ЈЕЛАЧИЋ

Nataša JELACIĆ

СЦЕНАРИО ЧАСА: УТВРЂИВАЊЕ ГРАДИВА О ВАЛЕНЦИ,

ЈЕДНАЧИНАМА ХЕМИЈСКИХ РЕАКЦИЈА И ХЕМИЈСКИМ

РЕАКЦИЈАМА АНАЛИЗЕ И СИНТЕЗЕ СА УЧЕНИЦИМА СЕДМОГ

РАЗРЕДА ОСНОВНЕ ШКОЛЕ

SCENARIO FOR THE CLASS DEVOTED TO FORTIFICATION OF

KNOWLEDGE CONCERNING VALENCE, CHEMICAL EQUATIONS AND

CHEMICAL REACTIONS OF ANALYSIS AND SYNTHESIS WITH

SEVENTH GRADE PRIMARY SCHOOL STUDENTS ----- 84

ВЕСТИ ИЗ СХД

ПРОГРАМ ЗА АПРИЛСКЕ ДАНЕ О НАСТАВИ ХЕМИЈЕ ----- 19

ИЗВЕШТАЈ О РАДУ СРПСКОГ ХЕМИЈСКОГ ДРУШТВА

У 2016. ГОДИНИ ----- 20

КОНФЕРЕНЦИЈА "7th EUROVARIETY - ЕВРОПСКА РАЗНОВРСНОСТ

У УНИВЕРЗИТЕТСКОМ ХЕМИЈСКОМ ОБРАЗОВАЊУ" ----- 55

IN MEMORIAM

проф. др Иштван ЖИГРАИ (1943 - 2016) ----- 56

ИЗВЕШТАЈ О УЧЕШЋУ СРБИЈЕ НА 49. МЕЂУНАРОДНОЈ

ХЕМИЈСКОЈ ОЛИМПИЈАДИ ----- 104

ПРАВИЛНИК О ТАКМИЧЕЊУ ИЗ ХЕМИЈЕ УЧЕНИКА ОСНОВНИХ

ШКОЛА ----- 104

ИЗВЕШТАЈ СА ПЕТЕ КОНФЕРЕНЦИЈЕ

МЛАДИХ ХЕМЧАРА СРБИЈЕ ----- 133

ИЗВЕШТАЈ О РАДУ 54. САВЕТОВАЊА

СРПСКОГ ХЕМИЈСКОГ ДРУШТВА ----- 134