

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

год. 59

бр. 6 (децембар)

YU ISSN04406826

UDC 54.011.93

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW



Годиште 59

број 6
децембар

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

Volume 59
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
Јелена Радосављевић, Наталија Половић и Воин Петровић

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

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

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

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

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

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

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

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

САДРЖАЈ

Јелена ЂОРОВИЋ, Зорица ПЕТРОВИЋ, Зоран МАРКОВИЋ,
Дејан МИЛЕНКОВИЋ
*Jelena ĐORVIĆ, Zorica PETROVIĆ, Zoran MARKOVIĆ, Dejan
MILENKOVIĆ*

АНТИОКСИДАНТИ И СЛОБОДНО-РАДИКАЛСКЕ ВРСТЕ
ANTIOXIDANTS AND FREE RADICAL SPECIES 126

Ивана КУЗМИНАЦ

Ivana Z. KUZMINAC
ЕНЗИМ ЦИТОХРОМ P₄₅₀ АРОМАТАЗА И ЊЕГОВИ
ИНХИБИТОРИ
*ENZYME CYTOCHROME P₄₅₀ AROMATASE AND ITS
INHIBITORS* 135

ВЕСТИ из ШКОЛА / ВЕСТИ за ШКОЛЕ

Наташа ЈОВАНОВИЋ, Јелисава ГАРОВИЋ и Бојана
ГОЛУБОВИЋ
Nataša JOVANOVIĆ, Jelisava GAROVIĆ and Bojana GOLUBOVIĆ
СЦЕНАРИО РАДИОНИЦЕ: ЗАГАЂУЈУЋЕ СУПСТАНАЦЕ У
ЖИВОТНОЈ СРЕДИНИ
*SCENARIO FOR THE WORKSHOP: POLLUTANTS IN THE
ENVIRONMENT* 141



УВОДНИК

Уводник у броју 6 за 2015. годину почео сам текстом: "Поштовани читаоци *Хемијској њрепедга!* Уводник за овај број пишем са закашњењем од готово три месеца. Дакле, уместо да сам га за децембарски број 2015. написао крајем новембра, овај уводник написан је у фебруару 2016. Зашто се ово дешава? Изгледа да је „нормирање“ истраживачких резултата само кроз радове на SCI листи довело до тога да су бројни истраживачи одустали од публиковања у *Хемијском њрепедгу*, пошто им то не доноси поене."

У Уводнику броја 6 из 2016. године пише: "Децембарски број *Хемијској њрепедга* из 2016. године изашао је у марту 2017. Имамо ли разлог за задовољство што је завршена још једна година излажења? Ово је деветнаеста година како уређујем *Хемијски њрепедг* и могу да кажем да је криза у приливу радова за објављивање у *XII* све већа. Ово није нова чињеница и траје то већ пар година."

Ни Уводник броја 6 из 2017. године није више обећавао: "Овај (децембарски) број *Хемијској њрепедга* из 2017. године излази тек у априлу 2018. Са сличном првом реченицом је почео *Уводник Хемијској њрепедга* прошле године! Имамо ли разлог за задовољство што је завршена још једна година излажења?"

А онда смо, на иницијативу председнице СХД Весне Мишковић-Станковић, направили неке договоре о *Хемијском њрепедгу* унутар Српског хемијског друштва и превазишли смо кризу. Колеге су поново почеле да пишу за *Хемијски њрепедг*. Уводник броја 6 из 2017. пишем првих дана јануара 2019, дакле са само месец дана закашњења. Верујем да ће, уз договорени прилив радова током 2019. године, *Хемијски њрепедг* излазити редовно.

Оксидативни стрес представља прекомеру производњу слободних радикала која премашује одбрамбене капацитете организма и доводи до оштећења важних биомолекула. Хемијске врсте које индукују ову врсту стреса продукцијом реактивних радикалских врста или инхибицијом антиоксидативног система одбране називају се прооксидантима. У биолошким системима улогу прооксиданата углавном имају реактивне врсте кисеоника и реактивна једињења азота. Нормално функционисање биолошких система, које се постиже одржавањем равнотеже између настанка реактивних радикалских врста и деловања антиоксидативног система, зовемо још и редокс хомеостаза. Сваки орган и биолошко „место“ окарактерисани су специфичним условима ове равнотеже. Померањем равнотеже у било ком правцу може доћи до оштећења ћелија, као и организма у целини. **Јелена ЂОРОВИЋ** (Истраживачко-развојни центар за биоинжењеринг БиоИРЦ), **Зорица ПЕТРОВИЋ** (Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу), **Зоран МАРКОВИЋ** (Државни универзитет у Новом Пазару) и **Дејан МИЛЕНКОВИЋ** (Истраживачко-развојни центар за биоинжењеринг БиоИРЦ) у свом опширном чланку под насловом: "Антиоксидантни и слободно-радикалске врсте" описали су комплексне механизме који се дешавају у живим организмима, а који се тичу оксидативног стреса, антиоксиданата и различитих слободнорадикалских врста.

Постоје бројни докази да оксидативни стрес организма доводи до настанка бројних патофизиолошких стања и болести.

Слободним радикалима називају се атомске, јонске или молекулске врсте које имају један или више неспарених електрона у атомској или молекулској орбитали. Процесима просте оксидације или редукције атома или молекула, као и

хомолитичким раскидањем хемијске везе између атома исте, односно сличне, електронегативности могу настати слободно-радикалске врсте. У биолошким системима слободно-радикалске врсте интереагују са неутралним биомолекулима оштећујући их и стварајући нове радикале.

Слободни радикали имају веома важну улогу и у процесу старења организма. Они узрокују умрежавање полипептидних ланаца молекула протеина чиме се мења њихова функционална и структурна улога. Такође, учествују и у хемијским реакцијама које могу утицати на физичка, хемијска и биолошка својства прехранбених, фармацеутских и козметичких производа.

Реактивне врсте кисеоника формирају се у митохондријама у процесу ћелијског дисања услед редукције кисеоника дуж електрон-транспортног ланца или настају као интермедијери у читавом низу ензимских и других реакција.

Процес биосинтезе стероидних хормона (глукокортикоида, минералокортикоида, прогестина, андрогена и естрогена) полазећи од холестерола назива се стероидогенеза. Све трансформације које се врше у оквиру стероидогенезе су катализоване одговарајућим ензимима. Ови ензими се могу поделити у две велике класе протеина: цитохром Р450 протеине који садрже хем и хидрокси стероид дехидрогеназе. Ароматаза је ензим који катализује последњу фазу у биосинтези естрогена, ароматизацију прстена А код андрогена. На тај начин је индиректно задужена за развој и одржавање примарних и секундарних полних карактеристика код жена и мушкараца. Инхибитори овог ензима су једни од најважнијих лекова у лечењу естроген зависног канцера дојке. Осим тога, имају и ређу "off-label" примену у лечењу појединих патолошких стања код мушкараца. Инхибитори ароматазе се налазе на листи забрањених супстанци Светске антидопинг агенције, пошто се злоупотребљавају самостално или у комбинацији са анаболичким андрогеним стероидима.

Цитохром Р450 је група оксидативних ензима који у својој структури садрже око 500 остатака аминокиселина и једну хем групу [5-7]. Ознаку Р450 су добили као скраћеницу од пигмент 450, зато што у свом редукованом стању комплексом са угљен-моноксидом апсорбују светлост на 450 nm. О овим ензимима, који у стероидогенези врше реакције хидроксилације и раскидања везе између атома угљеника, написала је **Ивана КУЗМИНАЦ** (Депарتمان за хемију, биохемију и заштиту животне средине, Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду) у чланку под насловом "Ензим цитохром р450 ароматаза и његови инхибитори".

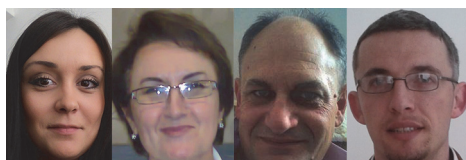
Наташа ЈОВАНОВИЋ, **Јелисав ГАРОВИЋ** и **Бојана ГОЛУБОВИЋ**, студенти студијског програма НАСТАВА ХЕМИЈЕ са Хемијског факултета, Универзитета у Београду, направиле су "Сценарио радионице: загађујуће сујстанице у животној средини" за тему: Загађујуће супстанце у животној средини - води, ваздуху и земљишту за ученике осмог разреда основне школе. Циљеви радионице су да: 1. Ученик прикупа информације и наводи загађујуће супстанце воде, ваздуха и земљишта, и 2. Ученик објашњава мере заштите животне средине.

Сигуран сам да ће наши ученици много боље разумети проблем пошто прођу предложеној радионици.

Ратко М. Јанков



ЧЛАНЦИ



Јелена ЂОРОВИЋ, Истраживачко-развијни центар за биоинжењеринг БиоИРЦ, Зорица ПЕТРОВИЋ, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Зоран МАРКОВИЋ, Државни универзитет у Новом Пазару, Дејан МИЛЕНКОВИЋ, Истраживачко-развијни центар за биоинжењеринг БиоИРЦ (e-mail: jelena.djorovic@kg.ac.rs, zorica@kg.ac.rs, zmarkovic@np.ac.rs, deki82@kg.ac.rs)

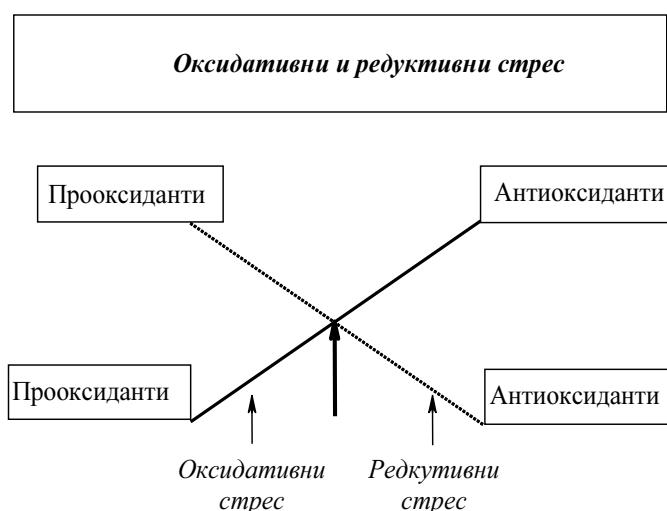
АНТИОКСИДАНТИ И СЛОБОДНО-РАДИКАЛСКЕ ВРСТЕ

ОКСИДАТИВНИ СТРЕС

Оксидативни стрес представља прекомерну производњу слободних радикала која премашује одбрамбене капацитете организма и доводи до оштећења важних биомолекула као што су нуклеинске киселине, аминокиселине, молекули ДНК, протеини и др. Хемијске врсте које индукују ову врсту стреса продукцијом реактивних радикалских врста или инхибицијом антиоксидативног система одбране називају се прооксидантима [1]. У биолошким системима улогу прооксиданата углавном имају реактивне врсте кисеоника (енг. "reactive oxygen species" - ROS) и реактивна једињења азота (енг. "reactive nitrogen species" - RNS). Нормално функционисање биолошких система, које се постиже одржавањем равнотеже између настанка реактивних радикалских врста и деловања антиоксидативног система, зовемо још и редокс хомеостаза. Сваки орган и биолошко „место“ окарактерисани су специфичним условима рав-

нотеже. Померањем равнотеже у било ком правцу може доћи до оштећења ћелија, као и организма у целини. Померањем равнотеже у правцу пораста концентрације прооксиданата настаје оксидативни стрес, док померањем равнотеже ка порасту концентрације антиоксиданата настаје редуктивни стрес (Слика 1.) [2].

Постоје бројни докази да оксидативни стрес организма доводи до настанка бројних патофизиолошких стања, као што су на пример неуродегенеративне болести (нпр. Алцхајмерова болест, амиотрофично латерална склероза (АЛС), Даунов синдром, итд.) [3-6], малигне болести, дијабетес [7, 8], сепса [9], артеросклероза [10], и да убрзава процеса старења [1, 11]. Такође се сматра да на здравствени статус, поред оксидативног стреса, знатно утичу и прекомерно излагање сунчевој светлости, дувански дим, медикаменти, јонизујуће зрачење, загађење ваздуха и др.



Слика 1. Утицај промене концентрације прооксиданта и антиоксиданта на оксидативни и редуктивни стрес [2]

Слободни радикали

Слободним радикалима називају се атомске, јонске или молекулске врсте које имају један или више неспарених електрона у атомској или молекулској орбитали. Процесима прости оксидације или редукције атома или молекула, као и хомолитичким раскидањем хемијске везе између атома исте, односно сличне, електронегативности могу настати слободно-радикалске врсте. Хомолитичко раскидање везе праћено је ендотермним процесима, сем у случајевима ензимске регулације, код којих је неопходна велика енергија активације [12]. Слободно-радикалске врсте су нестабилне захваљујући присуству неспарених електрона, који се такође сматрају и узроком високе и неселективне реактивности слободних радикала. Слободни радикали се на основу релативне стабилности деле на *нејосћојане* (краткоживеће) и *јосћојане* (дугоживеће). Може се извршити подела и на основу наелектрисања, па се слободни радикали деле на: неутралне, позитивно наелектрисане јоне (радикал катјоне) и негативно наелектрисане јоне (радикал анјоне). Редукционим агенсима називају се радикали који могу пренети електрон на молекулску врсту са спареним бројем електрона. Када радикали преузимају електрон од молекулске врсте, каже се да се понашају као оксидациони агенси. У овом процесу долази до формирања нове радикалске врсте.

Сталним метаболичким процесима који се дешавају у људском организму долази до непрекидног формирања слободних радикала. Они могу настати у ендогеним и екзогеним процесима. Један од ендогених процеса је производња супероксидног радикал анјона, $\cdot\text{O}_2^-$, који се веома брзо трансформише у реактивне

кисеоничне врсте као што су хидроксилни радикал, $\cdot\text{OH}$, и хидропероксилни радикал. Екзогеним процесима сматрају се реакције које се дешавају под дејством јонизујућег зрачења, UV зрачења, загађења, дуванског дима, лекова, дрога, хербицида, пестицида, конзерванаса, адитива итд.

У биолошким системима слободно-радикалске врсте интерагују са неутралним биомолекулима оштећујући их и стварајући нове радикале. Тако, на пример, слободно-радикалском оксидацијом ћелијских протеина и мембрана могу настати оштећења ткива која су одговорна за настанак многих обољења која су дуги низ година описивана као обољења непознатих етиологија (реуматоидни артритис, запаљенска цревна обољења, Паркинсонова болест и друге). Оксидацијом ЛДЛ холестерола повећава се ризик за настанак атеросклерозе, док оксидационо оштећење ДНК молекула може допринети настанку карцинома.

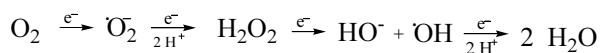
Слободни радикали имају веома важну улогу и у процесу старења организма. Они узрокују умрежавање полипептидних ланаца молекула протеина чиме се мења њихова функционална и структурна улога. Такође, учествују и у хемијским реакцијама које могу утицати на физичке, хемијске и биолошке особине прехранбених, фармацеутских и козметичких производа [13-16].

Реактивне врсте кисеоника (ROS), Табела 1, формирају се у митохондријама у процесу ћелијског дисања услед редукције кисеоника дуж електрон-транспортног ланца (Шема 1.) или настају као интермедијери у читавом низу ензимских и других реакција [17].

Табела 1. Реактивне врсте кисеоника и азота^[18]

Реактивне врсте кисеоника	
Супероксид анјон, $\cdot\text{O}_2^-$	Водоник пероксид, H_2O_2
Хидроксил, $\cdot\text{OH}$	Хипобромна киселина, HOBr
Хидропероксил, $\cdot\text{OH}_2$	Хипохлорна киселина, HOCl
Карбонат, $\text{CO}_3^{\cdot-}$	Озон, O_3
Пероксил, NO_2^{\cdot}	Органски пероксид, ROOH
Алкоксил, NO^{\cdot}	Пероксинитрит, ONOO^{\cdot}
Угљендиоксид радикал, $\text{CO}_2^{\cdot-}$	Пероксинитрат, $\text{O}_2\text{NOO}^{\cdot}$
Синглетски кисеоник, $\text{O}_2, ^1\Sigma_g^+$	Пероксимонокарбонат, $\text{HOOCO}_2^{\cdot-}$
Реактивне врсте азота	
Азотмоноксид, NO^{\cdot}	Азотаства киселина, HNO_2
Азот диоксид, NO_2^{\cdot}	Нитрозил катјон, NO^+
Нитрат радикал, NO_3^{\cdot}	Нитроксил анјон, NO^-
Азот тетраоксид, N_2O_4	Динитроген триоксид, N_2O_3
Пероксинитрит, ONOO^{\cdot}	Пероксинитрат, $\text{O}_2\text{NOO}^{\cdot}$

Пероксинитратна киселина, HNO_4	Нитронијум катјон, NO_2^+
Алкил пероксинитрат, RO_2	Алкил пероксинитрит, ROONO
Нитрил хлорид, NO_2Cl	Пероксиацетил нитрат, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OONO}_2$

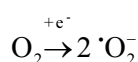


Шема 1. Редукција молекулског кисеоника у процесу ћелијског дисања

ROS настају и као продукти метал-катализованих реакција, унутар неутрофила и у макрофагама током инфекција, а могу настати и као одговор на јонизационо зрачење (UV, X, γ), на загађење околине, или као резултат различитих физиолошких процеса [19-21]. У биолошким системима ROS показују особине и токсичних и корисних једињења [22]. Корисно дејство се испољава учествовањем у развоју имуног система организма за одбрану од патогена [23]. Уколико су заступљени у већим концентрацијама могу да изазову оштећења ћелијске структуре, нуклеинских киселина, протеина, липида и хлорофила код биљака [19]. Контролисање равнотеже између ова два антагонистичка дејства је изузетно важан аспект за функционисање виталних ћелијских и биохемијских процеса.

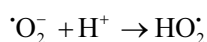
Супероксид радикал анјон, $\cdot\text{O}_2^-$

Када се молекулском кисеонику дода један електрон у антивезивну π^* орбиталу настаје реактивнији облик, супероксид радикал анјон ($\cdot\text{O}_2^-$) (Шема 2.). У биолошким системима он се производи ензимским путем уз помоћ никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат оксидазе, ксантин оксидазе или пероксидазе [24].



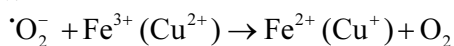
Шема 2. Настајање супероксидног радикал анјона [13]

У зависности од природе и рН вредности медијума, супероксид радикал анјон показује различите карактеристике. Време полуживота $\cdot\text{O}_2^-$ у воденој средини на рН = 6, када је заступљен у концентрацијама 10 и 1 μM износи између 0,2 и 20 ms, респективно [25]. На нижим рН вредностима протоновањем $\cdot\text{O}_2^-$ настаје реактивнији пероксилни радикал (HO_2^\cdot) (Шема 3.) [26]:



Шема 3. Настајање пероксилног радикала

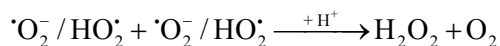
Супероксид радикал анјон може да делује као редукционо средство способно да редукује гвожђе или бакар (Шема 4.), и на тај начин иницира Фентонову реакцију.



Шема 4. Дејство супероксидног радикал анјона

У органским растварачима повећава се растворљивост $\cdot\text{O}_2^-$, чиме расте и његова редукциона способност. Супероксид радикал анјон има особине јаког нуклеофила, па самим тим и способност да нападне позитивно наелектрисане центре. Као оксидационо средство може да реагује са једињењима која имају способност донирања H^+ атома (нпр. са аскорбатом и токоферолом) [27].

Супероксид радикал анјон може да реагује сам са собом, и та реакција се назива дисмутација или диспропорционисање (Шема 5.) [28]:



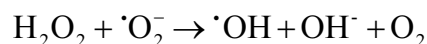
Шема 5. Дисмутација супероксидног радикал анјона

Ова реакција је спонтана и вредност константе брзине је релативно ниска. Константа брзине се повећава у киселој средини, где долази до формирања пероксилног радикала. На овај начин смањује се његова реактивност услед настанка неактивног молекулског кисеоника (O_2) и водоник пероксида (H_2O_2).

Водоник пероксид, H_2O_2

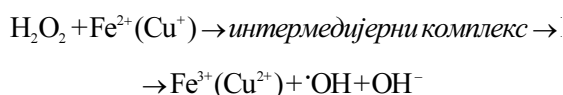
Молекул водоник пероксида, за разлику од супероксид радикал анјона, спада у групу нерадикалских врста. Може настати ензимским путем или као резултат дисмутације супероксид радикал анјона. У биолошким системима је присутан у ниским концентрацијама (10 μM), али и поред тога може изазвати оштећења ћелија. У реакцијама са биомолекулима, директним, као и индиректним, водоник пероксид исказује своје токсично хемијско понашање. Неке од директних реакција у којима учествује су деградација протеина, инактивација ензима, оксидација молекула ДНК, липида, -SH група и карбонилних киселина. Haber-Weiss-ова и Fenton-ова реакција, у којима настају високореактивни радикали [2], спадају у групу индиректних реакција.

Haber-Weiss-овом реакцијом (реакцијом H_2O_2 са $\cdot\text{O}_2^-$) настаје веома реактиван и токсичан хидроксилни радикал $\cdot\text{OH}$ (Шема 6.) [28]:



Шема 6. Приказ Haber-Weiss-ове реакције

Водоник пероксид се понаша као слабо оксидационо и слабо редукционо средство које је релативно стабилно у одсуству јона прелазних метала. У присуству јона редокс-активних прелазних метала, нпр. бакра(I) и гвожђа(II), H_2O_2 прелази у веома реактивне $\cdot\text{OH}$ радикале (Шема 7.) [18]:

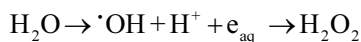
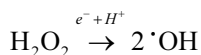


Шема 7. Приказ Fenton-ове реакције

Fenton-ова реакција се константно одиграва у *in vivo* условима, али је организми успешно контролишу ограничавајући расположивост гвожђе(II) јона и H_2O_2 [18].

Хидроксилни радикал, $\cdot\text{OH}$

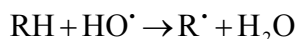
Хидроксилни радикал најчешће настаје у ензимским реакцијама, дисмутацијом супероксид радикал анјона, у Фентоновој реакцији, разлагањем водоник пероксида, високоенергетским разлагањем воде - радиолиза воде (Шема 8.), и деловањем UV зрачења на водоник пероксид [18, 29, 30].



Шема 8. Настајање хидроксилног радикала: разлагање водоник пероксида (горе) и радиолиза воде (доле)

У поређењу са другим радикалима хидроксилни радикал има најизраженији цитотоксичан ефекат. Хидроксилни радикал је високореактивна врста са изразито кратким временом полуживота (10^{-9} s) због чега *in vivo* у условима, веома брзо реагује са молекулима који га окружују [31].

Хидроксилни радикал је јако оксидационо средство, и као такав реагује брзо са органским и неорганским молекулима у ћелији, укључујући молекуле ДНК, протеине, липиде, аминокиселине, угљене хидрате и метале. Најзначајнија хемијска реакција биолошких молекула и хидроксилног радикала је одвајање водониковог атома (Шема 9.):



Шема 9. Реакција биолошких молекула и хидроксилног радикала

RH представља било коју врсту молекула у ћелији, нпр. ДНК, глутатион или аминокиселину. На овај начин $\cdot\text{OH}$ радикал раскида водоничне везе у молекулима ДНК доводећи до расплитања ланца и оштећења [12].

АНТИОКСИДАТИ

Антиоксиданти су први пут употребљени у деветнаестом веку при производњи гума, када је примећено да неки молекули могу да успоре деградацију производа и побољшају процес вулканизације. Данас знамо да реакције које се одвијају у процесу производње гума укључују слободне радикале, кисеоник, и антиоксиданте као реактанте [32]. У двадесетом веку антиоксиданти су уведени и у процесе производње у прехранбеној индустрији, као кључно средство за сузбијање

оксидативне деградације складиштене хране. У том смислу, треба истаћи, да је у то време механизам оксидације као и антиоксидативни ефекат могао бити описан само емпиријски, и да су само идентификована нека једињења, односно уведене одговарајуће процедуре које могу довести до успоравања деградације и ужглости производа [33]. Тридесетих година двадесетог века Алберт Сент Ђерђи (Albert Szent-Györgyi) је анализирајући процес промене боје јабука (тамњење), открио витамин Ц, и то откриће представља прекретницу у равоју знања о антиоксидантима. Педесетих и шездесетих година двадесетог века се спознало да у процесу дисања, такође могу настати слободни радикали.

Крајем двадесетог века (1995) Бери Халивел (Barry Halliwell) [31] је дефинисао антиоксиданте: „*Антиоксиданти су супстанце које, када су засићене у нижим концентрацијама у односу на сујсирати који подлеже оксидацији, могу значајно одложити или инхибирати његову оксидацију*“ и ова дефиниција је опште прихваћена. У литератури се налази и на друге дефиниције које описују антиоксиданте „као супстанце које директно хватају или делују индиректно тако што инхибирају продукцију реактивних кисеоничних врста (ROS) регулисањем антиоксидативне одбране“ [34].

Антиоксиданти после реакције са радикалом прелазе сами у радикалске облике који су, најчешће, стабилнији од радикала које „хватају“. Један од начина стабилизације радикалских облика молекула антиоксиданата је грађење интрамолекулских водоничних веза услед којих молекули спорије подлежу оксидацији [35].

У биолошким системима антиоксиданти делују као инхибитори реакција оксидације (нпр. превентивни антиоксиданти у реакцији инхибиције грађења слободних липидних радикала); прекидају ланчане реакције аутооксидације у фази пропације (енг. *chain breaking antioxidants*); елиминишу дејство синглетних облика кисеоника; делују синергистички са другим антиоксидантима; делују као редукциона средства и преводе водоник пероксид у стабилна једињења; делују као хелатори јона прелазних метала и као инхибитори прооксидативних ензима [33-40].

Током еволуције аеробни организми су развили сложене антиоксидативне системе заштите да би се супроставили токсичном деловању ROS-а који се могу поделити у две групе: унутрашње (ендогене) и спољашње (егзогене). Ендогени ензими (каталаза, глутатион пероксидаза или супероксид дизмутаза), металопротеини (на бази бакра и гвожђа) и антиоксиданти који не испољавају ензимску активност (коензим Q10, ретинол (витамин А) и уреа) спадају у унутрашње системе заштите. Антиоксиданти које се у организам уносе путем исхране или употребом суплемената (аскорбинска киселина-витамин Ц, токоферол-витамин Е, фенолне киселине, флавоноиди и др.) спадају у егзогене системе заштите [41].

Карактеристике добрих антиоксиданата

Независно од извора од којих потичу, има неколико пожељних карактеристика које би било добро да антиоксиданти поседују [42]:

1) **Неоксичност** – Ово је јако битан аспект када се разматра потенцијална употреба неког једињења као антиоксиданта. Особине једињења које се користи треба да буду такве да оно буде нетоксично пре и после антиоксидативне активности. Такође, важно је и предвидети могуће интеракције са лековима који се истовремено конзумирају.

2) **Досијуйност** - Ова карактеристика подразумева да се антиоксиданти могу лако унети исхраном или да могу настати *in situ*. Као што је већ поменуто у претходном тексту, могу се уносити и кроз дијететске суплементе.

3) **Месито и концентracија** - Поред тога што треба да буде присутан, ефикасан антиоксидант треба да буде у адекватној концентрацији заступљен у ћелијама. Ово је важно јер радикали имају кратак полу-живот у биолошким система, захваљујући њиховој високој реактивности. Сходно томе, врло је вероватно да ће они реаговати са молекулима који се налазе у подручју у коме настају. Стога је веома важно да антиоксиданти буду присутни у тим подручјима како би ефикасно пресрели слободне радикале пре него што стигну до биолошке мете.

4) **Разноврсност** - Дobar антиоксидант би требао да има способност да лако реагује са различитим слободним радикалима који се могу наћи у биолошким системима. Такође, антиоксидант би требао да има могућност деактивирања свих слободних радикала присутних у биолошким системима, јер не постоји начин да се предвиди са којим ће слободним радикалом најпре реаговати.

5) **Брзина реакције** – Антиоксиданти могу ефикасно да заштите биолошке мете само ако реагују са слободним радикалима брже од молекула који представљају биолошке мете, стога је брзина реакције деловања веома битан фактор.

6) **Прелаз физиолошке баријере** – Још једна од кључних карактеристика антиоксиданта је способност превазилажења физиолошких баријера и брз транспорт у ћелије где су најнеопходнији. Ово је је разлог због кога су амфифилни молекули (хидрофилни и липофилни карактер) посебно пожељни. Такође, значајну улогу има и величина молекула антиоксиданта, због лакшег транспорта преко ћелијске мембране.

7) **Рејенерација** - Термин регенерација је повезан са антиоксидантима који могу да сакупљају више радикалских врста. Антиоксиданти који поседују физиолошки механизам којим обнављају свој првобитни

облик су веома ефикасни у редукцији оксидативног стеса, захваљујући способности хватања више од једног слободног радикала. Реакцијом између антиоксиданта и слободних радикала настају оксидовани облици антиоксиданата. Ови облици по дефиницији имају нижу антиоксидативну способност од почетног једињења, али у неким случајевима тако оксидоване врсте и даље ефикасно инактивирају слободне радикале.

8) **Минималан губитак** - У циљу избегавања великих уринарних губитака који могу да изазову кратко време полуживота антиоксиданата, идеални антиоксиданти требали би да имају могућност ресорпције после филтрирања кроз бубреге. Генерално говорећи, метаболички процеси у физиолошкој средини утичу на смањење концентracије сваког хемијског једињења. Због тога се очекује да су они антиоксиданти који стварају метаболите који поседују антиоксидативну активност и даље ефикасни у хватању слободних радикала, нпр. мелатонин.

МЕХАНИЗМИ АНТИОКСИДАТИВНОГ ДЕЛОВАЊА

Као што је већ поменуто у претходном делу текста, молекулске врсте које у реакцијама са радикалима имају способност формирања стабилнијих радикала називају се антиоксиданти (АОН). Најчешће, новонастали стабилнији радикал настаје као последица преноса атома водоника. Пренос водониковог атома може бити описан са неколико различитих механизма. Неки од њих се састоје из једног корака, али је значајан број механизма које чине два корака. У даљем тексту ћемо описати следеће механизме:

- Трансфер атома водоника - енг. Hydrogen atom transfer (HAT),
- Купловани пренос протона и електрона - енг. Proton Coupled Electron Transfer (PCET),
- Пренос једног електрона - енг. Single Electron Transfer (SET),
- Пренос једног електрона праћен преносом протона – енг. single electron transfer followed by proton transfer (SET-PT),
- Секвенционални губитак протона праћен губитком електрона – енг. sequential proton loss electron transfer (SPLET),
- Образовање радикалског адукта – енг. Radical Adduct Formation (RAF)
- Секвенцијални губитак протона пренос атома водоника – енг. Sequential proton loss hydrogen atom transfer (SPLHAT).

Трансфер атома водоника

Један од најзаступљенијих је HAT механизам, који је окарактерисан енталпијом хомолитичког раскидања O–H везе молекула антиоксиданта (АОН), што се може представити реакцијом 1.:



Енталпија раскидања ове везе, или BDE (енг. Bond dissociation enthalpy), се рачуна на основу следеће једначине:

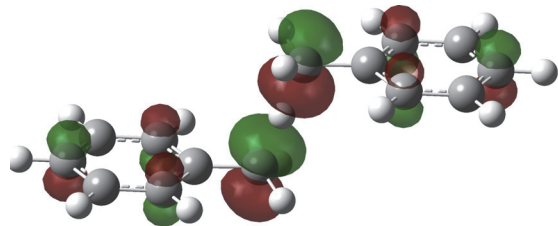
$$\text{BDE} = H(\text{A-O}^\bullet) + H(\text{H}^\bullet) - H(\text{A-OH}) \quad (2)$$

где је $H(\text{A-O}^\bullet)$ енталпија антиоксидативног радикала, $H(\text{H}^\bullet)$ је енталпија водониковог радикала, $H(\text{A-OH})$ је енталпија молекула антиоксиданта.

Овај механизам има круцијалну улогу у антиоксидативној активности многих хемијских једињења, која је најизраженија код полифенолних једињења у неутралном облику. Окружење у коме се реакција дешава веома утиче на механизам реакције. Имајући у виду ову чињеницу, може се рећи да је НАТ механизам главни реакциони механизам фенолних једињења у неполарном и липидном окружењу, тј. у окружењу у коме су процеси депротоновања занемарљиви. Постоје резултати како експерименталних, тако и теоријских истраживања који потврђују да је за антиоксидативну активност фенолних једињења одговоран управо НАТ механизам [43].

Куйловани пренос протона и електрона

Треба истаћи да реакције које се одвијају по НАТ и РСЕТ механизму имају исте производе, али се међусобно разликују по реакционим путевима. Код НАТ механизма протон и електрон се преносе заједно као атом водоника, док се код РСЕТ механизма електрон и протон преносе у једном кораку, али као две одвојене честице. То значи да протон и електрон путују различитим путевима. Реакција преноса атома водоника између бензил радикала и толуена је добар пример за објашњење реакција које се одвијају по НАТ механизму. С друге стране реакција преноса атома водоника између фенокси радикала и фенола је пример за реакцију која се одвија по РСЕТ механизму [44]. За објашњење разлике између НАТ и РСЕТ механизма најчешће се користи анализа SOMO орбитала (енг. single occupied molecular orbital) прелазног стања (Слика 2). У реакцији која се одвија између бензил радикала и толуена раван симетрије која садржи угљеник-водоник-угљеник везу је ортогонална у односу на бензенове прстенове. Код реакције између фенокси радикала и фенола геометрија прелазног стања је скоро планарна, а протон који се преноси налази се у равни са кисеониковим атомима. У реакцији између фенокси радикала и фенола, геометрија прелазног стања се формира између хидроксилне групе и усамљеног електронског пара на кисеонику фенокси радикала.

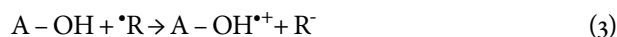


То значи да протон прелази са фенола на усамљени електронски пар фенокси радикала. С друге стране, електрон прелази из 2p орбитале фенола у којој се налази усамљени електронски пар до SOMO орбитале фенокси радикала.

Сматра се да ове реакције имају веома важну улогу у хемијским и биолошким процесима и да је овај механизам релевантан за размену водониковог атома у тирозил/тирозин пару, који учествује у хемији редуктаза рибонуклеотида [45]. РСЕТ механизам има важну улогу у процесима оксидативне заштите витамина Е и убихинола [46], еупатилина [47], диариламина [48] и сулфенске киселине [49-51].

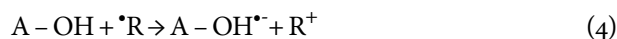
Пренос једног електрона

SET је механизам који се заснива на електрон-акцепторском карактеру слободног радикала, и на електрон-донорском карактеру антиоксиданта. Треба нагласити да постоје два начина на основу којих се SET механизам одвија. Најчешће се одиграва реакција преноса електрона са антиоксиданта на слободни радикал и овај механизам се често назива SET-I.



На овај начин се формира радикал катјон антиоксиданта и анјон слободног радикала.

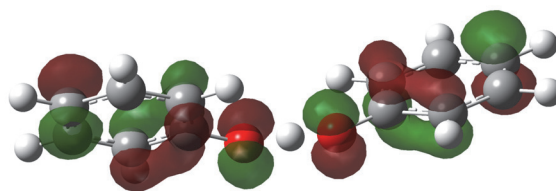
Такође, постоје и случајеви код којих се овај процес дешава у супротном смеру, при чему настаје радикал анјон антиоксиданта и катјон слободног радикала. Овај процес се тада назива SET-II:



SET-I реакциони пут се сматра главним антиоксидативним механизмом енолних изомера куркумина [52], а сматра се и изузетно важним за реакције деривата едаравона са $\bullet\text{OH}$ радикалом, $\bullet\text{OCCl}_3$ и $\text{CH}_3\text{COO}^\bullet$ радикалом [53], планарних аналога катехина са пероксил радикалима [54], и реакције каротеноида са $\text{CCl}_3\text{OO}^\bullet$ [55, 56] и $\bullet\text{NO}_2$ радикалом [57, 58].

Са друге стране, SET-II механизам се сматра одговорним за реакције супероксидног радикал анјона са каротенима [59], и ксантонима [60], за реакције NO радикала са уринском и кафеинском киселином, тролоксом и генистеином [61].

Врло је ретко наићи на изолован SET механизам као реакциони пут одговоран за антиоксидативну активност. Много се чешће може сусрести у коњугацији са неким другим хемијским процесима.



Слика 2. SOMO код НАТ механизма за структуру прелазног стања система бензил/толуен (лево) и SOMO код РСЕТ механизма за структуру прелазног стања система фенокси/фенол (десно)

Пренос једног електрона израћен преносом ирониона

Овај механизам се одиграва у два корака. Први корак SET-PT механизма је одређен енергијом отпуштања електрона, односно јонизационим потенцијалом (IP – енг. Ionization Potential), што се може представити следећом реакцијом:



Производ ове реакције је радикал катјон. IP се може израчунати на основу представљене једначине:

$$IP = H(A-OH^{*+}) + H(e^{-}) - H(A-OH) \quad (6)$$

где $H(A-OH^{*+})$ представља енталпију радикал катјон антиоксиданта, а $H(e^{-})$ је енталпија електрона.

Други корак SET-PT механизма је одређен енталпијом дисоцијације протона радикал катјон, услед чега долази до депротонавања, што се може представити следећом реакцијом:



Производ ове реакције је радикал антиоксиданта. Енталпија дисоцијације протона - PDE (енг. Proton dissociation enthalpy) се може израчунати на основу следеће једначине:

$$PDE = H(A-O^{+}) + H(H^{+}) - H(A-OH^{*+}) \quad (8)$$

$H(H^{+})$ је енталпија протона.

Постоје подаци који указују да је други корак овог механизма веома брз код бајкалеина [62] и кверцетина [63]. Међутим, SET-PT није укључен само у антиоксидативну активност хемијских једињења већ утиче и на оксидативна оштећења биомолекула настала дејством реактивних радикала као што су $\cdot OH$. Доказано је да је SET-PT главни механизам у реакцији између гуанозина и хидроксилног радикала [64], што је омогућило да се објасне неки експериментални подаци.

Секвенционални љубиљак ирониона израћен љубиљком електрона

Још један од механизма који се састоје из више од једног корака је SPLET. Први корак SPLET механизма је хетреолитичко ракидање O-H везе, и одређен је PA вредношћу (енг. Proton affinity), односно афинитетом према протону.



Производ ове реакције је анјон. PA вредност се рачуна на основу следеће једначине:

$$PA = H(A-O^{-}) + H(H^{+}) - H(A-OH) \quad (10)$$

$H(A-O^{-})$ је енталпија анјона.

Други корак SPLET механизма је одређен енталпијом отпуштања електрона из анјона, што се може представити следећом реакцијом:



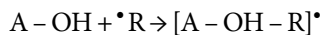
Производ ове реакције је радикал. Енталпија преноса електрона - ETE (енг. Electron Transfer Enthalpy) се рачуна помоћу следеће једначине:

$$ETE = H(A-O^{\bullet}) + H(e^{-}) - H(A-O^{-}) \quad (12)$$

Постоји велики број резултата који се могу сматрати доказима да је управо овај механизам кључан у заштити од оксидативног оштећења. SPLET механизам је идентификован као доминантан у вршењу антиоксидативне активности бројних једињења у поларним условима. Неки примери су куркумин [65], ализарин [66], хидроксibenзоове и дихидроксibenзоове киселине [67, 68], ресвератрол [69], морин [70], флавоноиди [71], витамин Е [72], кверцетин и епикатехин [73], гална киселина [74] и еродиол [75].

Образовање радикалског адукија

Потенцијална улога овог механизма зависи од структуре антиоксиданта, конкретно зависи од присуства вишеструких веза у молекулу антиоксиданта. Такође, важну улогу код овог механизма играју и особине слободних радикала. Генерално говорећи, електрофилни слободни радикали имају највећи потенцијал учешћа у реакцијама са антиоксидантима које се одигравају по RAF механизму. Реакциони центар молекула антиоксиданта треба да буде лако доступан, а слободни радикал би требао да буде мали или средње величине да би се избегле потенцијалне стерне сметње које могу да ометају реакцију која се одиграва по овом механизму. RAF механизам је представљен на Шеми 10.

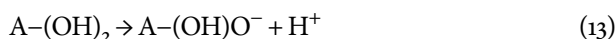


Шема 10. Реакција по којој се одвија RAF механизам

Овај механизам антиоксидативног деловања је аступљен код различитих антиоксиданта. Претпоставља се да је веома важан код каротеноида кад реагују са $\cdot OOH$ радикалом [76], глутатионом и 2-меркаптоетанол тиолом [77], алкил, алкоксилним и алкилпероксилним радикалом [78], као и у реакцији са бензилпероксилним радикалом [78]. Такође, сматра се да је RAF највероватнији механизам за хватање $\cdot OH$ радикала генистинском киселином [79], кафеином [80], мелатонином [81], хидроксibenзил алкохолима [82], као и карнозином [83].

Секвенцијални љубиљак ирониона израћен преносом атома водоника

Овај механизам се састоји из два корака, а први корак је идентичан првом кораку SPLET механизма и огледа се у депротонавању антиоксиданта, док се други корак огледа у преносу водониковог атома. Разлика између SPLET-а и овог механизма је управо у другом кораку, односно у честици која се преноси у другом кораку овог механизма. Код SPLET механизма у другом кораку преноси се електрон, а овде долази до преноса атома водоника.



SPLHAT механизам је под овим именом поменут само једном [84], и то код антоцијанидина, али се описује његов утицај на неутралисање слободних радикала и код других једињења. Један од примера је реакција галне киселине са •ОН радикалом [85]. Такође, постоје подаци који потврђују да је овај механизам значајан за антиоксидативну активност елагинске киселине [86], пропилен галата [87], кафеинске и других фенолних киселина [88].

SPLHAT се сматра компетитивним SPLET механизму, с обзиром на чињеницу да им је први корак заједнички. Стога се сматра да сваки чинилац који доприноси повећању депротоновања фаворизује оба процеса. Заправо, који ће механизам преовладати зависи од могућности депротонивања антиоксиданта да пренесе водоников атом или електрон. Уколико депротонивани антиоксидант показује високу електрон донорску способност већа је вероватноћа да ће се реакција одиграти по SPLET механизму. Насупрот томе, код врста код којих је већа вероватноћа отпуштања водониковог атома, SPLHAT је доминантнији од SPLET механизма.

ЗАКЉУЧАК

Оксидативни стрес је врста стреса који је најчешће изазван одређеним хемијским процесима, а који се јавља у живим организмима када је нарушена равнотежа између производње слободних радикала и њихове неутрализације. Овај процес може озбиљно угрозити људско здравље. Постоји велики број доказа који повезују оксидативни стрес са многим обољењима, због чега се сматра да би било од великог значаја ако би се утврдиле ефикасне методе којима би се могло утицати на његово смањење. Ове методе се могу сматрати методама превенције и заштите. Превенција се може постићи избегавањем изложености изворима слободних радикала, или коришћењем антиоксиданата који могу да инхибирају настајање слободних радикала, макар оних који изазивају највећа оштећења (као што је нпр. •ОН). Када превенција и заштита нису довољне, једина преостала опција је поправка оксидативно оштећених биомолекула. Неки од најважнијих услова које хемијско једињење треба да испуњава да би се сматрало добрим антиоксидантом су нетоксичност, доступност, дистрибуција, регенерација, као и његова способност да брзо пређе одређену физиолошку баријеру и реагује са радикалом. Антиоксиданти испољавају способност скупљања слободних радикала разним реакционим механизмима: преносом атома водоника, преносом једног електрона, куплованим преносом протона и електрона, секвенцијалним губитком протона и преносом електрона, преносом једног електрона праћеним преносом протона и др.

Оксидативни стрес и антиоксидативна заштита су комплексни процеси који могу бити испитивани експерименталним (*in vivo* или *in vitro*) и теоријским (*in silico*) приступима. Комбиноване студије су свакако најбољи избор.

Abstract

ANTIOXIDANTS AND FREE RADICAL SPECIES

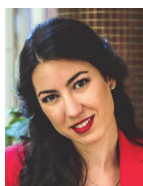
Jelena ĐORVIĆ, BioIRC – Bioengineering Research and Development Center, **Zorica PETROVIĆ**, Faculty of Science, University of Kragujevac, **Zoran MARKOVIĆ**, State university of Novi Pazar, Serbia, **Dejan MILENKOVIĆ**, BioIRC – Bioengineering Research and Development Center

Oxidative stress in human organism is a type of stress that occurs when the balance between the production of free radicals (reactive oxygen and nitrogen species) and their neutralization by the antioxidative defense system was disturbed. This process has been implicated in the progression of serious health problems. Bearing in mind this facts, it is considered that the establishment of the efficient methods that can reduce the oxidative stress is important for improving human health. These methods can be considered as the methods of prevention and protection. Prevention can be achieved by avoiding exposure to sources of free radicals (if it is possible today), or using secondary antioxidants that may inhibit the formation of free radicals. Some of the most important conditions that a chemical compound must fulfill in order to be considered as a good antioxidant are non-toxicity, availability, distribution, concentration and regeneration, as well as its versatility and ability to quickly cross physiological barriers and react with free radicals. Antioxidants scavenge free radicals following various reaction mechanisms: hydrogen atom transfer, transfer of one electron, proton coupled electron transfer, sequential proton loss electron transfer, single electron transfer followed by proton transfer, and others. Oxidative stress and antioxidant protection are very complex processes that can be examined experimentally (*in vivo* or *in vitro*) and with theoretical approaches (*in silico*), but a combination of these studies are probably the best choice.

ЛИТЕРАТУРА

1. N. Lane, J. Theor. Biol. 225 (2003) 531.
2. R. Koheni, A. Nyska, Toxicol. Pathol. 30 (2002) 620.
3. K.J. Barnham, C.L. Masters, A.I. Bush, Nat. Rev. Drug Discov. 3 (2004) 205.
4. M.R. Cookson, P.J. Shaw, Brain Pathol. 9 (1999) 165.
5. Y. Luo, G. S. Roth, Antiox. Redox Sign. 2 (2000) 449.
6. J. B. De Haan, E. J. Wolvetang, F. Christiano, R. C. Iannello, C. Bladier, M.J. Kelner, I. Kola, Adv. Pharmacol. 38 (1997) 379.
7. D. Dreher, A. F. Junod, Eur. J. Cancer 32 (1996) 30.
8. L.W. Oberley, Free Radical Bio. Med. 5 (1988) 113.
9. J. Bullen, E. Griffiths, H. Rogers, G. Ward, Microbes Infect. 2 (2000) 409.
10. R.W. Alexander, T. Cooper, Hypertension 25 (1995) 155.
11. D. Harman, The aging process, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 78 (1981) 7124.
12. B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge, "Free radicals in biology and medicine", 3rd Edition, Oxford University Press, Oxford 1999.
13. G. Baskol, H. Demir, M. Baskol, E. Kilic, F. Ates, C. Karakukcu, M. Ustdal, Cell Biochem. Funct. 24 (2006) 307.
14. E.R. Stadtman, Ann. N.Y. Acad. Sci. 928 (2001) 22.
15. R. L. Levine, E. R. Stadtman, Exp. Gerontol. 36 (2001) 1495.
16. F. Shahidi, P.K. Janitha, P.D. Wanasundara, Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 32 (1992) 67.
17. K.J. Davies, Biochem. Soc. Symp. 61 (1995) 1.
18. B. Halliwell, Plant Physiol. 141 (2006) 312.

19. M. Valko, C.J. Rhodes, J. Moncol, M. Iyakovic, M. Mazur, *Chem-Biol. Interact.* 160 (2006) 1.
20. K. E. Burke, H. Wei, *Toxicol. Ind, Health* 25 (2009) 219.
21. S. Pillai, C. Oresajo, J. Hayward, *Int. J. Cosmetic Sci.* 27 (2005) 17.
22. L. Ai Pham-Huy, H. He, C. Pham-Huy, *Inter. J. Biomed. Sci.* 4 (2008) 89.
23. O. Simeon, E. Kotchoni, W. Gachomo, *J. Biosciences* 31 (2006) 389.
24. M.N. Chatterjea, R. Shinde, "Textbook of Medical Biochemistry" 8th Edition, Jaypee-Highlights Medical Publishers, Panama, 2012.
25. B.H.J. Bielski, D.E. Cabelli, R.L. Arudi, *J. Phys. Chem.* 14 (1985) 1041.
26. B.H.J. Bielski, D. E.Cabelli, Superoxide and hydroxyl radical chemistry in aqueous solution. In: *Active Oxygen in Chemistry*, C. S. Foote, J. S. Valentine, A. Greenberg, J. F. Liebman, Chapman and Hall, London, pp66-104, 1995.
27. S.L. Cuddihy, E.S. Musiek, J.D. Morrow, L.L. Dugan, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1031 (2004) 428.
28. J.P. Kehrer, *Toxicology* 149 (2000) 43.
29. J. A. LaVerne, *J. Radiat. Res.* 118 (1989) 201.
30. N. Pastor, H. Weinstein, E. Jamison, M.A. Brenowitz, *J. Mol. Biol.* 304 (2000) 55.
31. B. Halliwell, J.M. Gutteridge, *Free Radical Bio. Med.* 18 (1995) 125.
32. S. Kumar, *Asian Jour. Res. Chem. Pharm. Scie.* 1 (2014) 27.
33. Y.J. Pokom, *Eur. J. Lipid Sci. Tech.* 109 (2007) 629.
34. A.D. Khlebnikov, I. A. Schepetkin, N.G. Domina, L.N. Kirpotina, M.T.Quinn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2007) 1749.
35. B. Halliwell, *Free Radic. Res. Commun.* 9 (1990) 1.
36. V.D. Kancheva, *Eur. J. Lipid Sci. Tech.* 111 (2009) 1072.
37. A. P. Darmanyan, D. D. Gregory, V. Guo, W. S. Jenks, L. Burel, D. Eloy, P. Jardon, *J. Am. Chem. Soc.* 120 (1998) 396-403.
38. K. E. Heim, A. R. Tagliaferro, D. J. Bobilya, *J. Nutr. Biochem.* 13 (2002) 572.
39. D.B. Min, J. M. Boff, *Compr. Rev. Food Safety* 1 (2002) 58.
40. F.L. Senifiz, *Food Chem. Toxicol.* 51 (2013) 15-25.
41. C.D. Puglia, S.R. Powell, *Environ. Health Persp.* 57 (1984) 307.
42. R.C. Rose, A.M. Bode, *FASEB J.* 7 (1993) 1135.
43. L. Cao, H. Yu, S. Shao, S. Wang, Y. Guo *Anal. Methods.* 6 (2014) 7149.
44. J.M. Mayer, D.A. Hrovat, J.L. Thomas, W.T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 11142.
45. G.A. DiLabio, E.R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 6199-6203.
46. T. Inagaki, T. Yamamoto, *J. Phys. Chem. B* 118 (2014) 937.
47. M. Li, W. Liu, C. Peng, Q. Ren, W. Lu, W. Deng, *Int. J. Quantum Chem.* 113 (2013) 966.
48. J.J. Hanthorn, R. Amorati, L. Valgimigli, D.A. Pratt, *J. Org. Chem.* 77 (2012) 6895.
49. R. Amorati, P.T. Lynett, L. Valgimigli, D.A. Pratt, *Chem. Eur. J.* 18 (2012) 6370.
50. P.T. Lynett, K. Butts, V. Vaidya, G.E. Garrett, D.A. Pratt, *Org. Biomol. Chem.* 9 (2011) 3320.
51. V. Vaidya, K.U. Ingold, D.A. Pratt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 48 (2009) 157.
52. A. Barzegar, *Food Chem.* 135 (2012) 1369.
53. A. Pérez-González, A. Galano, *J. Phys. Chem. B* 116 (2012) 1180.
54. I. Nakanishi, K. Ohkubo, K. Miyazaki, W. Hakamata, S. Urano, T. Ozawa, H. Okuda, S. Fukuzumi, N. Ikota, K. Fukuhara, *Chem. Res. Toxicol.* 17 (2004) 26.
55. T. J. Hill, E.J. Land, D.J. McGarvey, W. Schalch, J.H. Tinker, T.G. Truscott, *J. Am. Chem. Soc.* 117 (1995) 8322.
56. J.E. Packer, J.S. Mahood, V.O. Mora-Arellano, T.F. Slater, R.L. Willson, B.S. Wolfenden, *Biochemical and biophysical research communications* 98 (1981) 901.
57. A. Mortensen, L.H. Skibsted, J. Sampson, C. Rice-Evans, S.A. Everett, *FEBS Lett.* 418 (1997) 91.
58. S.A. Everett, S.C. Kundu, S. Maddix, R.L. Willson, *Biochem. Soc. Trans.* 23 (1995) 230S.
59. A. Galano, R. Vargas, A. Martínez, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 12 (2010) 193.
60. A. Martínez, E. Hernández-Marin, A. Galano, *Food Funct* 3 (2012) 442.
61. Y. Sueishi, M. Hori, M. Kita, Y. Kotake, *Food Chem.* 129 (2011) 866.
62. Z. Marković, S. Marković, J.M. Dimitrić Marković, D. Milenković, *Int. J. Quantum Chem.* 112 (2012) 2009.
63. Z. Marković, D. Amić, D. Milenković, J.M. Dimitrić Marković, S. Marković, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 15 (2013) 7370.
64. A. Galano, J.R. Alvarez-Idaboy, *Org. Lett.* 11 (2009) 5114.
65. G. Litwinienko, K.U. Ingold, *J. Org. Chem.* 69 (2004) 5888.
66. S. Jeremić, N. Filipović, A. Peulić, Z. Marković, *Comput. Theor. Chem.* 1047 (2014) 15.
67. Z. Marković, J. Đorović, J.M. Dimitrić Marković, M. Živić, D. Amić, *Monatsh. Chem.* 145 (2014) 953.
68. A. Pérez-González, A. Galano, J.R. Alvarez-Idaboy, *New J. Chem.* 38 (2014) 2639.
69. C. Iuga, J.R. Alvarez-Idaboy, N. Russo, *J. Org. Chem.* 77 (2012) 3868.
70. Z. Marković, D. Milenković, J. Đorović, J.M. Dimitrić Marković, V. Stepanić, B. Lučić, D. Amić, *Food Chem.* 135 (2012) 2070.
71. M. Musialik, R. Kuzmicz, T. Pawlowski, G. Litwinienko *J. Org. Chem.* 74 (2009) 2699.
72. M. Musialik, G. Litwinienko, *Org. Lett.* 7 (2005) 4951.
73. F. Di Meo, V. Lemaure, J. Cornil, R. Lazzaroni, J.-L. Duroux, Y. Olivier, P. Touillas, *J. Phys. Chem. A* 117 (2013) 2082.
74. J. Đorović, J.M. Dimitrić Marković, V. Stepanić, N. Begović, D. Amić, Z. Marković, *J. Mol. Model.* 20 (2014) 2345.
75. Z. Marković, J. Đorović, M. Dekić, M. Radulović, S. Marković, M. Ilić, *Chem. Pap.* 67 (2013) 1453.
76. A. Galano, M. Francisco-Marquez, *J. Phys. Chem. B* 113 (2009) 11338.
77. D.C. Liebler, T.D. McClure, *Chem. Res. Toxicol.* 9 (1996) 8.
78. A. Mortensen, *Free Radic. Res.* 36 (2002) 211.
79. R. Joshi, R. Gangabhagirathi, S. Venu, S. Adhikari, T. Mukherjee, *Free Radic. Res.* 46 (2012) 11.
80. J.R. León-Carmona, A. Galano, *J. Phys. Chem. B* 115 (2011) 4538.
81. A. Galano, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 13 (2011) 7178.
82. S.B. Dhiman, J.P. Kamat, D.B. Naik, *Chem. Biol. Interact.* 182 (2009) 119.
83. M. Tamba, A. Torreggiani, *Int. J. Radiat Biol.* 75 (1999) 1177.
84. L. Estévez, N. Otero, R.A. Mosquera, *J. Phys. Chem. B* 114 (2010) 9706.
85. T. Marino, A. Galano, N. Russo, *J. Phys. Chem. B* 118 (2014) 10380.
86. A. Galano, M. Francisco Marquez, A. Pérez-González, *Chem. Res. Toxicol.* 27 (2014) 904.
87. M.E. Medina, C. Iuga, J.R. Alvarez-Idaboy, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 15 (2013) 13137.
88. R. Amorati, G.F. Pedulli, L. Cabrini, L. Zambonin, L. Landi, *J. Agric. Food Chem.* 54 (2006) 2932.



Ивана КУЗМИНАЦ, Департаман за хемију, биохемију и заштиту животне средине, Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду, Трг Доситеја Обрадовића 3, 21000 Нови Сад, (e-mail: ivana.kuzminac@dh.uns.ac.rs)

ЕНЗИМ ЦИТОХРОМ P₄₅₀ АРОМАТАЗА И ЊЕГОВИ ИНХИБИТОРИ

Ароматаза је ензим који катализује последњу фазу у биосинтези естрогена, ароматизацију прегнено А код андрогена. На овај начин је индиректно задужена за развој и одржавање примарних и секундарних полних карактеристика како код жена тако и код мушкараца. Инхибитори овог ензима су једни од најважнијих лекова у лечењу естроген зависног канцера дојке. Осим тога нашли су и у рећој "off-label" примени у лечењу појединих психолошких стања код мушкараца. Инхибитори ароматазе се налазе на листи забрањених супстанци Свешке антидопинг агенције, пошто се злоупотребљавају било самостално било у комбинацији са анаболичким андрогеним стероидима.

УВОД

Стероидогенеза је процес биосинтезе стероидних хормона (глюкокортикоида, минералокортикоида, прогестина, андрогена и естрогена) полазећи од холестерола [1-3]. Све трансформације које се врше у оквиру стероидогенезе су катализоване одговарајућим ензимима. Ови ензими се могу поделити у две велике класе протеина: цитохром P₄₅₀ протеине који садрже хем и хидрокси стероид дехидрогеназе [2, 4]. Цитохром P₄₅₀ је група оксидативних ензима који у својој

структури садрже око 500 аминокиселина и једну хем групу [5-7]. Ознаку P₄₅₀ су добили као скраћеницу од пигмент 450, зато што у свом редуктованом стању комплексираним са угљен-моноксидом апсорбују светлост на 450 nm. Ови ензими у процесу стероидогенезе врше реакције хидроксилације и раскидања везе између угљеника [3]. Постоје два типа P₄₅₀ ензима, која се биохемијски разликују према механизму по којем примају електроне од NADPH, као и њиховој интрацелуларној локацији. Ензими типа 1 примају електроне од NADPH преко флавопротеина фередоксин редуктазе и малог протеина фередоксина, док они типа 2 примају електроне од NADPH преко једног 2-флавин протеина названог P₄₅₀ оксидоредуктаза (скр. ПОР) [6]. Типу 2 припада ензим ароматаза који се налази у ендоплазматичном ретикулуму [5-7].

МЕСТО ЕКСПРЕСИЈЕ И УЛОГА ЕНЗИМА АРОМАТАЗЕ

Цитохром P₄₅₀ ароматаза (др. називи: Ароматаза, CYP19, P₄₅₀arom, цитохром P₄₅₀arom, естроген синтаза) катализује конверзију C₁₉ андрогена, андростендиона и тестостерона, у C₁₈ естрогене, естрон и естрадиол, респективно, и то ароматизацијом прстена А стероидног скелета (схема 1) [1, 4, 5]. С обзиром да су

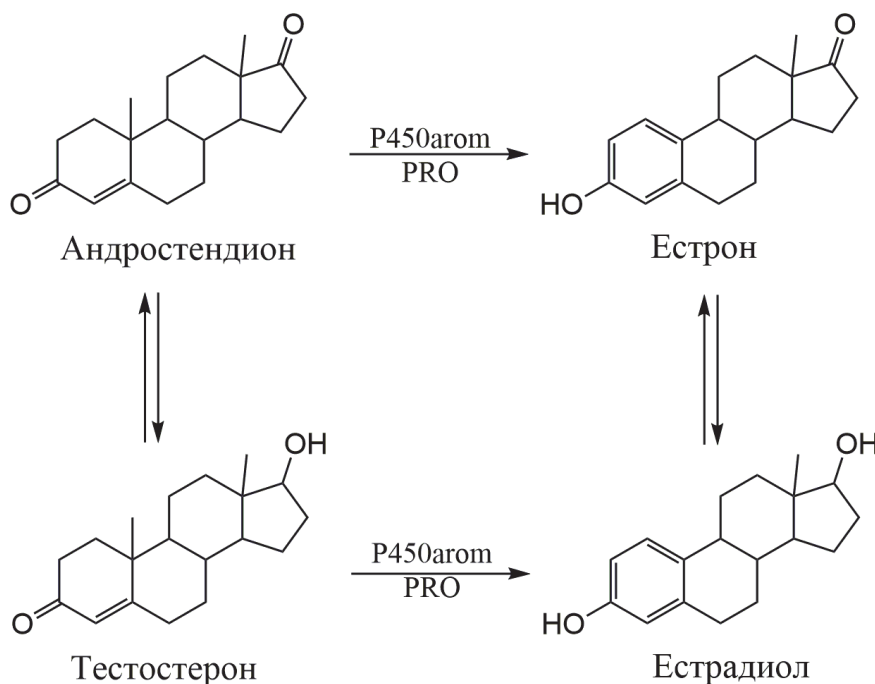
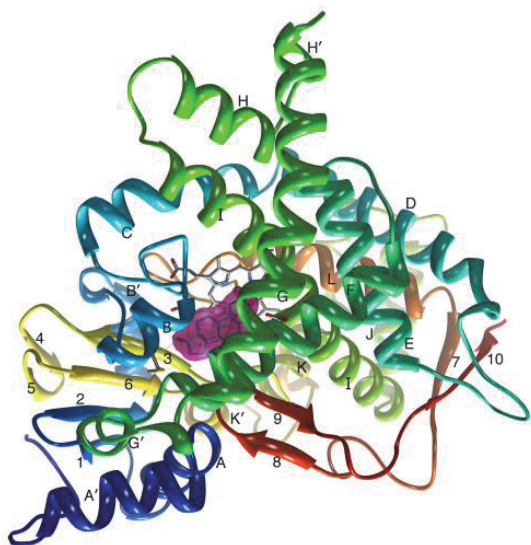


Схема 1. Улога ароматазе у биосинтези стероида

андрогени, мушки полни хормони, одговорни за процес стимулације раста и развоја мушких секундарних полних карактеристика, а естрогени, женски полни хормони, одговорни за женке секундарне полне карактеристике, експресија ароматазе је изузетно битна пре свега у развоју а затим и правилном функционисању организма, како код жена тако и код мушкараца. Код жена је овај ензим највише експресован у гранулоза ћелијама оваријума, али и у адипоцитима (масном ткиву), грудима, костима, централном нервном систему и плаценти, као и тестисима мушкараца, хипофизе, туморима мозга, дојке итд. [1, 6, 8].

СТРУКТУРА АРОМАТАЗЕ И МЕХАНИЗАМ АРОМАТИЗАЦИЈЕ

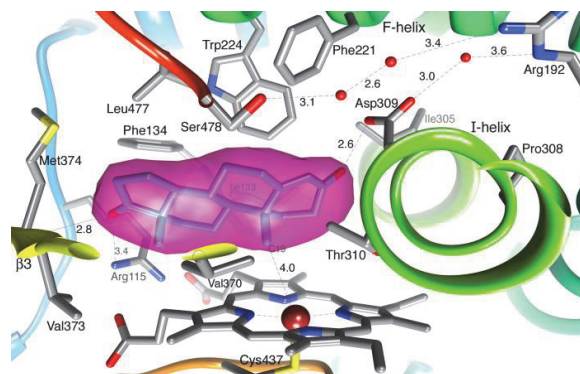
Као и сви цитохром P450 ензими, ароматаза се састоји из протеинског дела и хема [9, 10]. Протеински део представља један полипептидни ланац који се састоји из дванаест α -хеликса (A-L) и десет β -низова (1-10) распоређених у једну већу и три мање плоче, и прати карактеристично цитохром P450 савијање (слика 1). Аминокиселинске резидуе које су укључене у координацију хема су Arg115, Trp141, Arg145, Arg375 и Arg435 и за њихове бочне ланце се ХЕМ везује преко својих пропионских остатака јонским и водоничним везама.



Слика 1. Структура ароматазе [10]

Ради разумевања самог механизма ароматизације, али и компетитивања инхибитора ароматазе са природним лигандима ензима ароматазе потребно је упознати се са начином везивања најчешћег природног лиганда, андростендиона у активном центру ензима. Везивање андростендиона је утврђено заједно са решењем X-гау структуре цитохром P450 ароматазе, пошто је ензим кристалисан у комплексу са овим андрогеним хормоном. Андростендион се везује за активни центар у коме се налази хем помоћу три водоничне везе које се формирају између 3- и 17-кисеоника из карбонилних група и бочних низова Asp309 и Arg115 и Met374, респективно, а сам активни центар се налази дубоко у сферичном ензиму близу његовог ге-

ометријског центра. Андростендион се везује својом β -страном окренутом ка хему и 19-метил групом удаљеном 4 Å од атома гвожђа (слика 2. [10]). Хидрофобне резидуе и порфирински прстенови хема се добро пакују уз стероидни скелет и формирају шупљину која је комплементарна облику везаног стероида. Оно што је јединствено за ароматазу међу другим P450 ензимима је дисторзија хеликса која доводи до померања осе хеликса за 3,5 Å што је кључно за формирање специфичног андроген-везујућег џепа у активном центру а у који може да се смести А прстен. Скретање хеликса је проузроковано резидуом Pro308, а стабилизовано водоничним везама (слика 2. [10]).



Слика 2. Везивање андростендиона у активном центру ароматазе [10]

Предложена су два механизма ароматизације А прстена андрогена, али ниједан није поуздано потврђен. Тако према једном у прве две фазе долази до увођења две ОН групе на C19, при чему се добија диол 2 који се потом дехидратише до алдехида 3 (схема 2) [11, 12]. У наредној фази долази до елиминације C19 у облику мравље киселине, која је праћена ароматизацијом прстена А. Механизам ове елиминације/ароматизације није још увек у потпуности разјашњен али се претпоставља да се састоји из хидроксилације у положају C2, која је праћена премештањем преко интермедијерног цикличног хемиацетала.

Други предлог за механизам елиминације и ароматизације је помоћу гвожђа из хема који веже молекулу кисеоника и потом врши нулеофилни напад на алдехидну групу (схема 3) [11]. Овако добијени адукт подлеже јонском или радикалском механизму елиминације молекула мравље киселине.

ИНХИБИТОРИ ЦИТОХРОМ P450 АРОМАТАЗЕ

Инхибитори ароматазе (скр. ИА) су нашли примену у лечењу канцера дојке. Пошто је канцер дојке најчешћи малигни узрочник смрти код жена и две трећине канцера дојке је естроген зависно (естроген рецептор позитивни канцери, ER+) хормонска терапија је једна од најчешћих врста терапија канцера дојке. Ароматаза је значајно боље експресована у хуманом ткиву канцера дојке него у здравом ткиву дојке. Стога је један од главних праваца у лечењу и истраживању ове болести потискивање експресије или инхи-

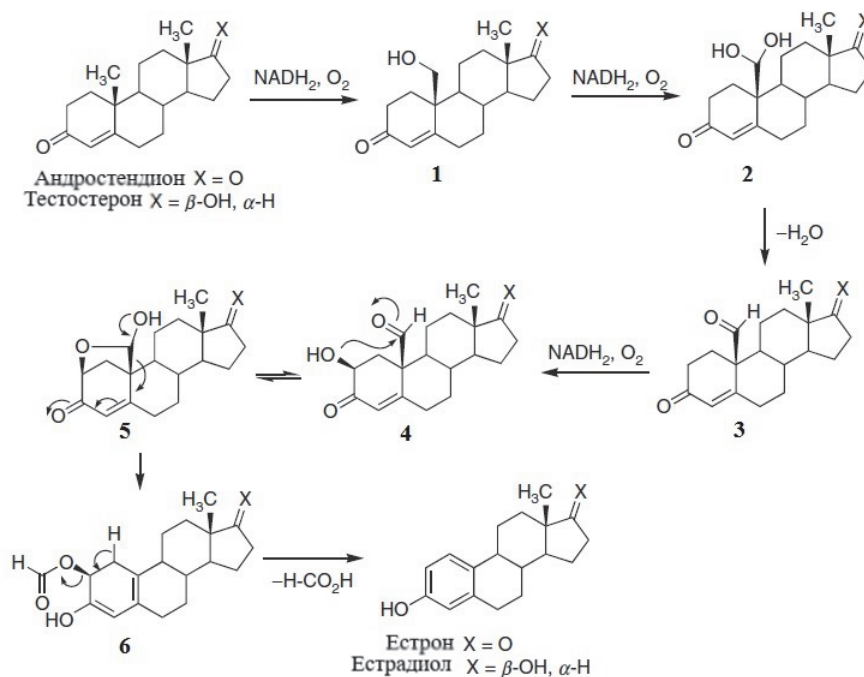


Схема 2. Један од предложених механизма ароматизације [11]

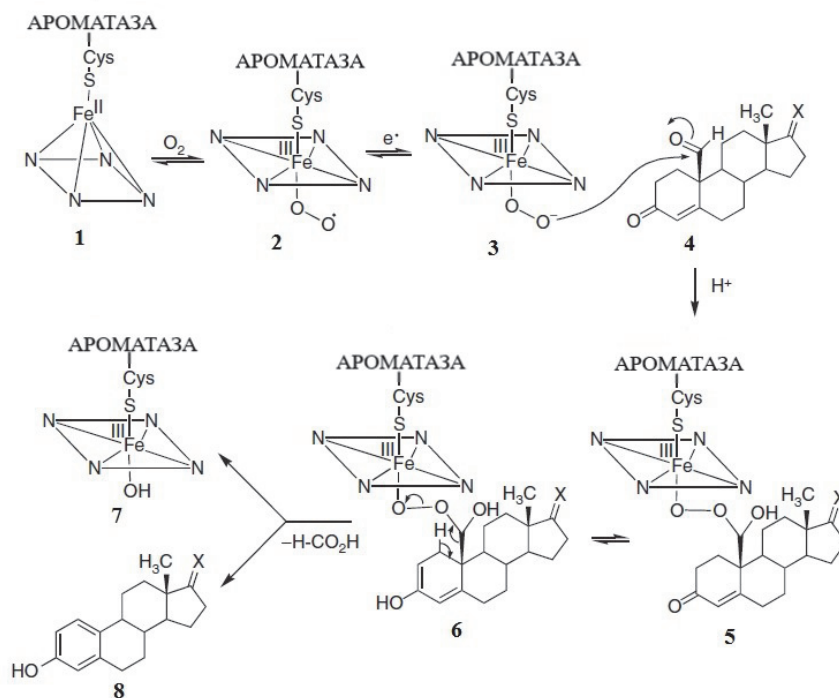
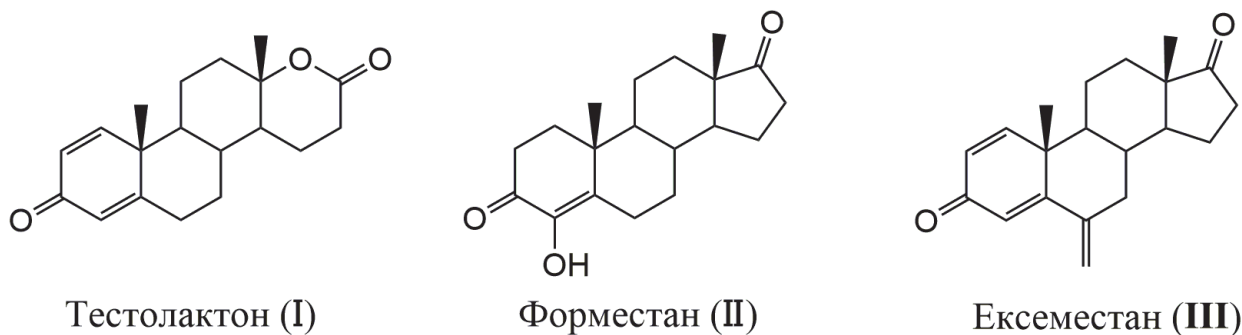


Схема 3. Други предложени механизам ароматизације [11]

Табела 1. Подела инхибитора ароматазе

Инхибитори ароматазе	Прва генерација	Друга генерација	Трећа генерација	Четврта генерација	Инактиватори (преверзибилни инхибитори) Реверзибилни инхибитори
Стероидни (тип I)	Тестолактон	Форместан	Ексеместан		
Нестероидни (тип II)	Аминоглутетимид	Роглетимид Фадрозол	Летрозол Ворозол	Анастрозол*	

* У зависности од литературног извора анастрозол се негде наводи као трећа генерација [11, 23], а негде као четврта генерација [24] инхибитора ароматазе.



Слика 3. Структуре стероидних инхибитора ароматазе

биција активности ароматазе. Механизам експресије ароматазе у ткиву канцера дојке још увек није у потпуности разјашњен, па се у клиничкој пракси ИА употребљавају као друга линија терапије након антиестрогена, пре свега њиховог најважнијег представника тамоксифена. Уколико канцер развије резистенцију на тамоксифен, лекари се okreћу овој врсти хормонске терапије. Од 2002. године истраживања су усмерена на испитивање њихове неоађувантне и ађувантне, али и превентивне примене [13-17]. ИА су показали исту или бољу ефикасност у лечењу карцинома дојке у поређењу са тамоксифеном. За разлику од тамоксифена, употребом инхибитора не долази до појаве канцера ендометријума, вагиналних крварења и тромбоемболије, али се повећава вероватноћа појаве остеоопорозе и фрактура костију [18-20]. Негативан утицај на кости се спречава употребом стероидних ИА, који пак могу да поседују андрогено дејство [21].

Постоје две поделе ИА (табела 1) [22-24]. Они се могу поделити према својој структури и механизму деловања у две велике групе: стероидне (Тип I или инактиваторе, иреверзибилне инхибиторе) и нестероидне (тип II или реверзибилне инхибиторе). Према хронологији њиховог клиничког испитивања ИА се деле на прву, другу, трећу и, евентуално, четврту генерацију. Са сваком новом генерацијом ИА повећавала се њихова потентност, а смањивао спектар дејства, односно повећавала селективност [25].

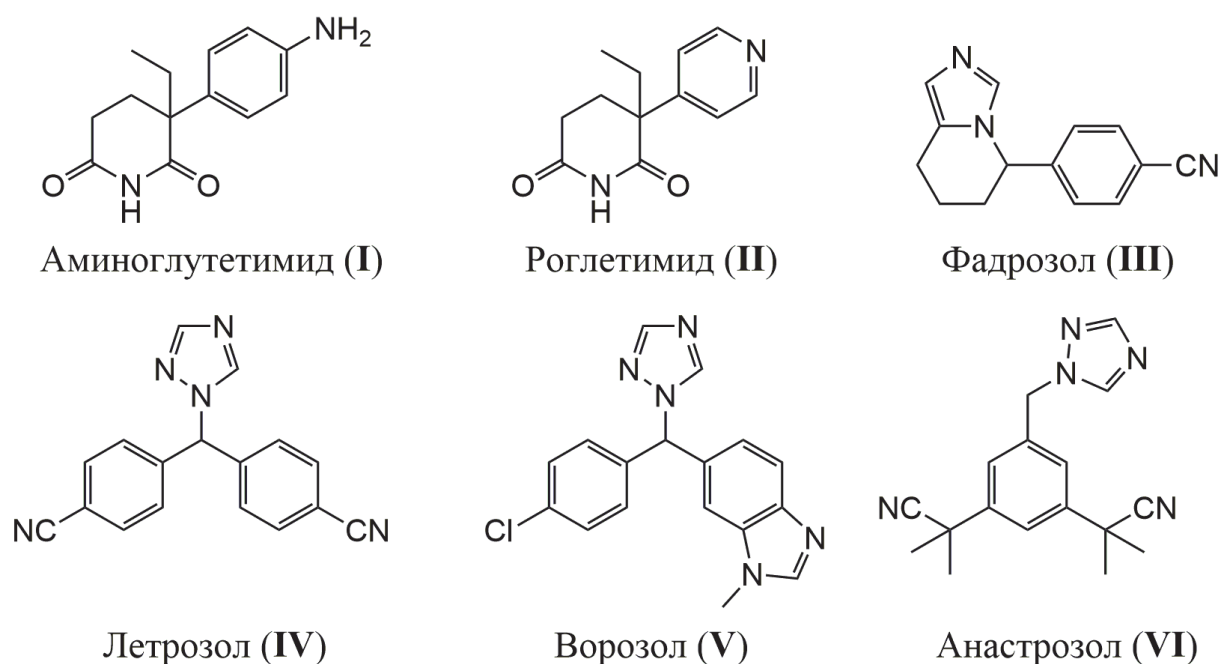
Стероидни инхибитори ароматазе

Стероидни ИА или инхибитори типа I (слика 3) су аналози андрогена и компетитују са андрогенима за активни центар ензима ароматазе [17, 26]. Они се ковалентном везом везују за ензим и трајно га инактивирају. Њиховим иреверзибилним везивањем спречава се дејство ензима а поновна функција се постиже само синтезом новог ензима. Из тог разлога се они називају иреверзибилним инхибиторима или инактиваторима. До сада је синтетисан низ стероидних једињења са различитим модификацијама у А, В или D прстену [24], али и C19-дериватизованих једињења која су се показала као потентни ИА [27-28]. На слици 3 приказане су структуре стероидних инхибитора ароматазе који су или примењивани или се и даље примењују у лечењу канцера дојке.

Тестолактон (трговачки назив: Teslac[®], други називи: Fludestrin, Teolit, 1-Дехидротестолактон, I, слика 3) је неселективни, иреверзибилни стероидни инхибитор ароматазе (тип I) прве генерације. Често се меша са својим монохидронованим дериватом тестололактоном (хидротестолактоном) [25, 26, 29, 30]. Његова примена у лечењу канцера дојке је почела 1960. год., иако до 1979. год. није утврђена његова способност инхибиције ароматазе [11]. Ово једињење осим инхибиторне активности поседује и анаболичко и слабо андрогено дејство [31]. Међутим због слабог инхибиторног дејства и низа нежељених ефеката који воде порекло од друга два дејства, његова клиничка примена и производња су званично престале 2008. године.

Форместан (трговачки називи: Formestane[®] и Lentaron[®], други називи: 4-хидроксиандрост-4-ен-3,17-дион, 4-хидроксиандростендион, 4-ОНА, CGP 32 349, II, слика 3) је селективни, стероидни инактиватор ароматазе друге генерације широке клиничке примене [32]. У клиничку примену је ушао раних 1990тих година. Може се аплицирати оралним путем или ињекцијом. Уколико се примењује оралним путем, инхибитор се само 57-72% активности ароматазе, док се ињективним путем инхибира 85-92% [26]. Стога се и примењује ињективним путем а само 13% пацијената осећа бол и/или има упалу на ињективном месту. Интрамускуларна апликација се користи и ради избегавања глукуронидације хидроксилне групе на C4 [11]. Злоупотребљава се од стране спортиста који га узимају заједно са анаболичким андрогеним стероидима. Нежељени ефекти овог лека су валунзи, констипација, алопеција и свраб на кожи код 11% пацијената, док се код 8% јављају свраб и црвенило коже и локални болови [25]. С обзиром на неопходност ињективне апликације и нижу потентност у односу на инхибиторе треће генерације, форместан се све ређе употребљава у лечењу канцера дојке.

Ексеместан (трговачки назив: Aromasin[®], други назив: 6-Метиленадроста-1,4-диен-3,17-дион, III, слика 3) је иреверзибилни, стероидни инхибитор ароматазе (тип I) треће генерације. Има предност у односу на форместан због своје веће потентности и могућности оралне примене. Оралном применом од 25 mg дневно инхибира се 97,9% активности ароматазе [26,



Слика 4. Структуре нестероидних инхибитора ароматазе

33]. Добро се толерише, без значајнијих нежељених ефеката [34].

Нестероидни инхибитори ароматазе

Нестероидни ИА или инхибитори типа II (слика 4) се реверзибилно везују за активни центар ензима, координацијом хетероцикличног азотовог атома, најчешће из имидазоловог или триазоловог прстена, са гвожђем из хема [17, 22, 23, 29]. Због сличности ароматазе са осталим ензимима цитохром P450 групе овде је велики проблем селективности инхибитора, али зато имају предност у односу на стероидне инхибиторе јер не подлежу метаболичким трансформацијама под дејством ензима [11].

Аминоглутетимид (Cytadren®, I, слика 4) је први нестероидни инхибитор одобрен за лечење канцера дојке али је повучен из употребе због своје ниске специфичности што је као нежељени ефекат изазивало адреналну инсуфицијенцију [30, 35]. Фадрозол (III, слика 4) је селективнији и седамсто пута потентнији од аминоглутетимида, али показује неселективност када су у питању биосинтеза алдостерона, прогестерона и кортикостерона [27]. Роглетимид (II), иако потентни ИА друге генерације, у клиничким испитивањима је показао мању ефикасност у поређењу са аминоглутетимидом [36]. Летрозол (femara®, IV), ворозол (V) и анастрозол (arimidex®, VI, слика 4) су високо потентни, специфични, компетитивни и реверзибилни инхибитори ароматазе, којима се постиже скоро потпуно сузбијање дејства естрогена [37]. Не показују афинитет према другим P450 ензимима. Летрозол се показао посебно добар код пацијената код којих се канцер проширио на лимфне жлезде. Ефикасност анастрозола је скоро иста тамоксифеновој, али за раз-

лику од њега много ређе се јављају нежељени ефекти као што су валунзи, вагинално крварење и секрет, тромбоемболија, кардиоваскуларни проблеми и рак ендометријума.

ЗЛОУПОТРЕБА ИНХИБИТОРА АРОМАТАЗЕ У СПОРТУ

Инхибитори ароматазе нису званично регистровани за лечење патолошких стања код мушкараца. Они су нашли такозвану “off-label” примену у лечењу мушке неплодности (настале услед гојазности која узрокује неадекватан тестостерон/естрадиол однос), ниског раста дечака у пубертету и гинекомастије [38]. Особе мушког пола најчешће употребљавају инхибиторе ароматазе не ради лечења већ у својству допинга. Као допинг, инхибитори ароматазе се употребљавају на два начина. Први начин употребе је индиректни допинг [39]. У својству индиректног допинга се употребљавају ради спречавања трансформације андрогена у естрогене у организму. На тај начин се повећава концентрација и продукција андрогена у организму а самим тим и њихово анаболичко дејство. Други начин допинг примене је као додаток употреби или након употребе анаболичких андрогених стероида. Ова врста употребе има корективну улогу ради спречавања или уклањања нежељених ефеката који се пре свега огледају у феминизацији односно појави женских полних карактеристика, репродуктивној токсикологији, болестима срца и коже. На листи забрањених супстанци Светске антидопинг агенције се налазе следећи инхибитори ароматазе: 4-андростен-3,6,17-трион (6-оксо), аминоглутетимид, анастрозол, андроста-1,4,6-триен-3,17-дион (андростатриендион), андроста-

3,5-диен-7,17-дион (аримистан), ексеместан, форместан, летрозол и тестолактон [40]. Постоји мало података који указују на дугорочни ризик употребе ИА код мушкараца, али се као потенцијални проблеми наводе оштећење костију и репродуктивна токсикологија.

ЗАХВАЛНИЦА

Овај рад је урађен у оквиру пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (бр. пројекта 172021).

Abstract

ENZYME CITOCHROME P₄₅₀ AROMATASE AND ITS INHIBITORS

Ivana Z. Kuzminac, *Department of Chemistry, Biochemistry and Environmental Protection, Faculty of Sciences, University of Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 3, 21000 Novi Sad, Serbia*

Aromatase is an enzyme that catalyses the last phase in estrogen biosynthesis, aromatization of ring A in androgens. It is indirectly responsible for the development and maintenance of primary and secondary sexual characteristics in both women and men. Inhibitors of this enzyme are one of the most important medicines in the treatment of estrogen-dependent breast cancer. In addition, they found in the off-label use for the treatment of certain pathological conditions in men. Aromatase inhibitors are listed on the World Anti-Doping Agency's Prohibited List, because they are misused alone or in combination with anabolic androgenic steroids.

ЛИТЕРАТУРА

1. К. Пенев-Гаши, Е. Ђурендић, Љ. Медић-Матијевић, Хемија андрогена, антиандрогена и њихова примена у биомедицини, Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет, Нови Сад, 2001, стр. 9–11, 15, 115, 116
2. J. T. Sanderson, *Toxicol Sci* 94:1 (2006) 3–21
3. H. K. Ghayee, R. J. Auchus, *Rev Endocr Metab Disord* 8 (2007) 289
4. A. H. Payne, D. B. Hales, *Endocr Rev* 25:6 (2004) 947
5. W. L. Miller, *Endocr Rev* 9:3 (1988) 295
6. W. L. Miller, R. J. Auchus, *Endocr Rev* 32:1 (2011) 81
7. W. L. Miller, *Disorders of the Human Adrenal Cortex. Endocr Dev. Basel, Karger* 13 (2008) 1
8. I. Hanukoglu, *J. Steroid Biochem Molec Biol* 43:8 (1992) 779
9. D. Ghosh, J. Griswold, M. Erman, W. Pangborn, *Nature* 457:7226 (2009) 219
10. D. Ghosh, Jennifer Griswold, M. Erman, W. Pangborn, *J Steroid Biochem Mol Biol* 118 (2010) 197
11. C. Avendano, J. C. Menendes, *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, Elsevir, 2015, str. 96–104
12. S. Chen, *Front in Biosci* 3 (1998) 922
13. A. Brodie, *Trends Endocrinol Metab* 13:2 (2002) 61
14. V. J. Assikis, A. Buzdar, *Am J Cancer* 1:2 (2002) 93
15. A. U. Buzdar, *Clin. Breast Cancer* 4, Suppl. 2 (2003) S84
16. R. Kudchadkar, R. M. O'Regan, *CA Cancer J Clin* 55 (2005) 145
17. J. M. Nabholz, *EJSO* 34 (2008) 1199–1207
18. I. C. Henderson, M. J. Piccart-Gebhart, *Clin Breast Cancer* 6:3 (2005) 206
19. M. Kalidas, P. Brown, *Clin Breast Cancer* 6:1 (2005) 27
20. J. M. Dixon, *Expert Opin Pharmacother* 7:18 (2006) 2465
21. W. R. Miller, J. Bartlett, A. M. H. Brodie, R. W. Brueggemeier, E. Di Salle, P. E. Lønning, A. Lombart, N. Maass, T. Maudelonde, H. Sasano, P. E. Goss, *The Oncologist* 13 (2008) 829
22. A. Gupta, B. S. Kumar, A. S. Nagi, *J Steroid Biochem Mol Biol* 137 (2013) 242
23. R. W. Brueggemeier, J. C. Hackett, E. S. Diaz-Cruz, *Endocr Rev* 26:3 (2005) 331
24. M. R. Yadav, M. A. Barmade, R. S. Tamboli, P. R. Murumkar, *Eur J Med Chem* 105 (2015) 1
25. R. J. Santen, H. A. Harvey, *Endocr Relat Cancer* 6 (1999) 75
26. P. E. Lønning, *Drugs Aging* 19:4 (2002) 277
27. M. Numazawa, Y. Watari, S. Komatsu, K. Yamashita, M. Nagaoka, *Steroids* 73 (2008) 1262
28. L. Banting, S. Ahmed, *Anticancer Agents Med Chem* 9 (2009) 627
29. U. Dutta, K. Pant, *Med Oncol* 25 (2008) 113
30. G. Cocconi, *Breast Cancer Res Treat* 30 (1994) 57
31. T. L. Lemke, D. A. Williams, V. F. Roche, S. W. Zito, *Foye's principles of medicinal chemistry: Seventh edition*, Wolters Kluwer Health Adis (ESP), 2012, str. 1362
32. A. Brodie, Q. Lu, B. Long, *J Steroid Biochem Mol Biol* 69 (1999) 205
33. J. Geisler, N. King, G. Anker, G. Ornati, E. Di Salle, P. E. Lønning, M. Dowsett, *Clin Cancer Res* 4 (1998) 2089
34. P. Lombardi, *Biochim Biophys Acta* 1587 (2002) 326
35. K. Hoffken, *Cancer Treat Rev* 19:Suppl B (1993) 37
36. F. A. MacNeill, A. L. Jones, S. Jacobs, P. E. Lønning, T. J. Powles, M. Dowsett, *Br J Cancer* 66 (1992) 692
37. P. E. Lønning, *The Breast* 5 (1996) 202
38. C. E. Vari, B. E. Ösz, A. Miklos, A. Berbecaruiovan, A. Tero-Vescan, *Farmacía* 64:6 (2016) 813
39. D. J. Handelsman, *Br. J. Pharmacol.* 154 (2008) 598
40. <https://www.wada-ama.org/en/content/what-is-prohibited/prohibited-at-all-times/hormone-and-metabolic-modulators> (приступљено 13.7.2018.)



ВЕСТИ из ШКОЛЕ ВЕСТИ за ШКОЛЕ



Наташа ЈОВАНОВИЋ, Јелисава ГАРОВИЋ и Бојана ГОЛУБОВИЋ, студенти студијског програма НАСТАВА ХЕМИЈЕ, Универзитет у Београду – Хемијски факултет, naackee@gmail.com, jela_garovic94@hotmail.com, bgolubovicoo@gmail.com

СЦЕНАРИО РАДИОНИЦЕ: ЗАГАЂУЈУЋЕ СУПСТАНЦЕ У ЖИВОТНОЈ СРЕДИНИ

Тема радионице: Загађујуће супстанце у животној средини - води, ваздуху и земљишту

Разред: осми разред основне школе (план рада за 27 ученика)

Циљеви радионице:

Ученик прикупља информације и наводи загађујуће супстанце воде, ваздуха и земљишта.

Ученик објашњава мере заштите животне средине.

Материјал за радионицу: картице за поделу ученика у групе (Прилог 1), радни листови (Прилог 2), прибор, посуђе и супстанце (решо, мањи кухињски лонац, три крпе, шпатула, кеса, вага, стаклена тегла са поклопцем, шибице, новинска хартија, земља на картонској подлози, водоводска вода).

Напомена: Радна места за групе опремљена су пре часа на следећи начин:

- три радна места за разматрање загађујућих супстанци воде - радни лист, решо, мањи лонац (кухињски), крпа и водоводска вода;
- три радна места за разматрање загађујућих супстанци ваздуха - радни лист, стаклена тегла са поклопцем, новинска хартија, шибице, крпа.
- три радна места за разматрање загађујућих супстанци земљишта – радни лист, земља на картонској подлози, шпатула, кеса, вага и крпа.

ТОК РАДИОНИЦЕ:

Корак 1: Ученици добијају информације о циљевима и начину рада

Наставник саопштава ученицима тему часа, објашњава да ће се поделити у девет група и да ће по три групе разматрати загађујуће супстанце у води, три у ваздуху и три у земљишту.

Корак 2: Ученици формирају групе

Ученици извлаче картице на којима пише вода, ваздух или земљиште, и број 1, 2 или 3 (на позадини картица је слика према којој ученици формирају групе у кораку 6). Они који извуку исти појам и број формирају једну групу. Тако се формира девет група са по три ученика.

Наставник саопштава ученицима шта им је све на располагању за рад на радним местима.

Корак 3: Ученици раде у групама

Ученици у групама читају текст, изводе оглед и одговарају на питања у радним листовима.

Корак 4. Усаглашавање одговора група које су разматрале загађујуће супстанце исте средине

Када групе заврше рад, оне које су разматрале загађујуће супстанце исте средине (вода, ваздух или земљиште) се окупљају око једног стола да усагласе одговоре и припреме заједнички извештај.

Корак 5. Извештавање група о резултатима рада

Представник сваке од нове три велике групе извештава остале о резултатима рада. Остали ученици бележе одговоре у својим радним листовима, тако да сваки ученик прође кроз питања сваке групе.

Корак 6. Ученици предлажу начине решавања проблема загађивања земљишта у локалној средини.

Формирају се четири нове групе на основу слике на позадини претходно извучених картица. По две групе добијају задатак да припреме акциони план који се односи на уклањање загађујућих супстанци земљишта у школском дворишту, а две групе добијају задатак да припреме акциони план који се односи на уклањање загађујућих супстанци земљишта у парку у месту.

ПРИЛОГ 1: ИЗГЛЕД КАРТИЦА (ПРЕДЊА И ЗАДЊА СТРАНА)



ПРИЛОГ 2

Радни лист за групу *Вода*

Вода у природи



Незагађена вода



Вода загађена отпадом

Вода из водовода. Да ли у водоводској води има растворених супстанци?	
<p>Ог На решо ставите лончић у који сте сипали воду до петине запремине лончића. Укључите решо и загревајте воду док она не испари. Забележите запажања.</p> <p>Вода коју користимо у свакодневном животу назива се тврда вода. У њој се налазе растворене соли калцијума и магнезијума. Разликује се пролазна и непролазна тврдоћа воде. Пролазна тврдоћа воде се уклања кључањем воде док се за непролазну тврдоћу морају користити специјални уређаји за омекшавање воде. За прање веша потребна је омекшана вода, а томе могу допринети детергенти за веш.</p>	<p>Запажања:</p> <p>Питање 1. Каква је тврдоћа воде која се кондезује на поклопцу лонца у коме кључа вода у поређењу с тврдоћом воде пре загревања?</p>
У води коју пијемо и у водама у природи се налазе растворене супстанце. У водама у природи налазе се и супстанце које се практично не растварају у води. Када говоримо о загађењу воде?	
<p>Загађење вода. Загађење воде, односно водених система као што су језера, реке, океани, подземне воде, јавља се кад се загађујуће супстанце директно или индиректно испуштају у воду, без одговарајућег третмана за уклањање штетних супстанци.</p>	<p>Питање 2. Да ли загађивање вода подразумева само загађивање површинских вода? Објасните.</p>

<p>Вода је животна средина у којој је настао живот и без чисте и здраве воде нема живота. Загађење воде утиче на биљке и друге организме који живе у тим воденим системима. У скоро свим случајевима ефекат је штетан не само за поједине врсте и популације, него за целокупну биолошку заједницу.</p>	<p>Питање 3. Ко трпи последице загађења вода у природи?</p>
<p>Загађивање воде може бити хемијско, физичко и термално. Главне загађујуће супстанце потичу из отпадних вода. Индустијске и комуналне отпадне воде испуштају се у водене токове у толиким количинама да вода није у стању да те отпадне супстанце разгради. Према проценама на планети Земљи има 1,4 милијарди km³ воде. Од тога само 0,8 % чини слатка вода у подземним водотоковима, рекама и језерима. С повећањем стандарда људи, урбанизацијом и развојем индустријске производње, потрошња воде стално расте. Паралелно са порастом потрошње воде, повећава се и количина произведених отпадних вода.</p>	<p>Питање 4. Какво загађење вода у природи може бити?</p>
<p>Загађивање воде, осим здравствених проблема, ствара и друге проблеме. Река Кајахога у САД, која се код Кливленда улива у језеро Ири, позната је по еколошким проблемима изазваним великим количинама нафте у реци. Запаљивала се више пута, а пожар 1952. године нанео је велике штете укључујући и потпуно уништење дрвеног железничког моста. Услед лошег еколошког стања, у реци могу опстати само оне биљке, животиње и микроорганизми којима одговарају штетне супстанце.</p>	<p>Питање 5. Опишите један проблем који је настао услед загађивања воде (а да то није здравствени).</p>
<p>Нечистоће у води се разграђују помоћу разграђивача. Међутим, ако је вода оптерећена великим количинама штетних супстанци, потребан је већи довод раствореног кисеоника ради повећаних оксидационих процеса. Због тога се смањује количина кисеоника потребног живим бићима. У крајњем случају, недостатак кисеоника доводи до угинућа живих бића у води и таква вода постаје мртва.</p>	
<p>Река По у Италији доноси тоне отпада, пестицида и вештачких ђубрива. Тако у делу Јадранског мора настаје „цветање воде“, тј. ширење алги. То спречава продирање Сунчеве светлости потребне за фотосинтезу, долази до угинућа алги и стварање слузи на површини воде. Организми који разлажу алге троше кисеоник растворен у води. Смањење количине раствореног кисеоника у води доводи до угинућа живог света у води.</p>	<div data-bbox="411 1547 667 1753" data-label="Image"> </div> <p data-bbox="416 1753 568 1783">Цветање воде</p> <p data-bbox="683 1597 1238 1675">Питање 6. Због чега се јавља недостатак кисеоника у загађеној води? Потражи додатне информације од наставника и на Интернету.</p> <p data-bbox="683 1675 1155 1704">Питање 7. Шта представља „цветање воде“?</p>

Осим наведених, постоји читав низ загађујућих супстанци чији је утицај наизглед занемарљив, али су у стварности оне врло опасне. Такав пример загађујуће супстанце је уље из моторних возила. О озбиљности проблема говори податак да 1 dm^3 испушеног потрошеног уља може да загади око $1\,000\,000 \text{ dm}^3$ воде.	
Како се загађивање воде тешко може спречити, заштита вода првенствено је усмерена на смањење утицаја отпадних вода, у најбољем случају, потпуно отклањање утицаја. Загађење може да се смањи коришћењем система за обраду отпадних вода. Најважнија је стална контрола отпадних вода у близини водотокова, пречишћавање отпадних вода и измештање индустрије на места на којима ће загађивање бити минимално. Примењују се опште еколошке мере (нпр. радне акције), и мере специфичне за воде, које укључују и образовање појединаца о значају воде за планету Земљу.	Питање 8. Како се може смањити загађивање вода?
Подаци који забрињавају <ul style="list-style-type: none"> • Шест милијарди килограма отпада доспева у океан сваке године, а већина тог отпада је пластика. • На сваких милион тона нафте која се испоручи танкерима на води, око једна тона се излије у ту воду. • Језеро Карачај у Русији је најрадиоактивније и најзагађеније језеро на свету. • На хиљаде морских врста умре због гутања пластичних кеса, јер у води личе на медузе. • Риба у загађеном језеру губи осећај за мирис. 	
Питања – ваздух: <ol style="list-style-type: none"> 1. Каково је загађење ваздуха у тегли према горе наведеној подели? 2. Какав је састав загађеног ваздуха? 3. Када говоримо о загађењу ваздуха? 4. На који начин киселе кише представљају опасност? 5. Како се извори загађења ваздуха деле? 6. На који начин вулкани загађују ваздух? 7. Каково загађење представља космичка прашина? 8. На који начин покретни извори загађења загађују ваздух? 	
Питања – земљиште: <ol style="list-style-type: none"> 1. Зашто је важно узети репрезентативан узорак земљишта? Како се узоркује земљиште? 2. Које активности човека могу довести до загађења земљишта? 3. Које супстанце доспевају у земљиште с намером, а које због немара? 4. На које начине се земљиште загађује? 5. Како загађено земљиште утиче на здравље људи? 6. Шта је циљ ремедијације? 7. Шта је фиторемедијација? 8. Наведите пример биљке која се користи у фиторемедијацији? 	

Радни лист за групу *ваздух*




Незагађен ваздух



Загађење ваздуха

Унапређивање индустрије и квалитета живота (коришћење моторних возила и разних кућних апарата) довело је до загађивања ваздуха. Загађење ваздуха може бити физичко или хемијско. Изведите оглед, а онда објасните о ком се загађењу ваздуха ради.

<p>Оглед</p>	<p>На дну тегле ставите новински папир и запалите га шибицом. Када крене издвајање дима, теглу затворите помоћу поклопца.</p>	<p>Запажања:</p>
<p>Опишите запажања и одговорите на питање.</p>		<p>Питање 1. Какво је загађење ваздуха у тегли према горе наведеној подели?</p>
<p>Ваздух је смеша гасова, запреминског састава: 78 % азота, 21 % кисеоника и 1 % других гасова. Загађење ваздуха потиче од супстанци, честица или биолошких материјала који носе штету или узрокују нелагодност код човека и других живих бића, односно који угрожавају природну средину у атмосфери. Ваздух изнад многих градова је данас непрозиран од смога, који је последица његовог загађења.</p> 		<p>Питање 2. Какав је састав незагађеног ваздуха? Питање 3. Када говоримо о загађењу ваздуха?</p>
<p>До загађења ваздуха долази када се гасови и микроскопске честице чађи и прашине ослобађају у Земљину атмосферу, што изазива промену природног односа и концентрације основних састојака ваздуха. Понекад ове честице доспевају у атмосферу природним путем, на пример ослобађањем услед вулканских ерупција и пожара у природи. Ипак, много чешћи је случај да оне доспеју у атмосферу као последица човекових активности.</p>		<p>Питање 4. На који начин вулкани загађују ваздух?</p>
<p>Саобраћај и индустрија су основни извори загађења ваздуха. Сагоревање различитих горива у моторима или фабрикама, осим ослобађања енергије, доводи и до испуштања велике количине штетних супстанци, као што су CO, CO₂, SO₂, оксиди азота, пепео и чађ. Људи загађују ваздух на много начина: паљењем шума ради ослобађања пољопривредног земљишта, вожњом аутомобила и авиона, радом у фабрикама и термоелектранама, сагоревањем огрева у домаћинствима, коришћењем кућних апарата. Научници су пронашли трагове сагоревања из аутомобила чак и у леду Антарктика. Због тога многе индустријализоване земље данас смањују ослобађање сумпор-диоксида у атмосферу, а модерни аутомобили више не користе бензин са оловом.</p>		
<p>Када једном доспеју у атмосферу, гасови ослобођени током сагоревања фосилних горива ступају у различите хемијске реакције, при чему настају многа опасна једињења. Такве су сумпорна и азотна киселина, од којих настају киселе кише, које падају на земљу и улазе у циклус кружења воде. Киселе кише уништавају шуме на великим пространима. Улазе у реке и језера, где убијају рибе и друге врсте. Због тога што хемијски загађивачи ваздушним струјама лако и брзо прелазе са једног на други крај континента, киселе кише данас представљају велики светски проблем. Киселе кише су уништиле огромна шумска пространства. Економска штета настала због губитка дрвне масе је велика. Међутим, још је већа еколошка штета због уништавања живих бића у шумским екосистемима.</p>		<p>Питање 5. На који начин киселе кише представљају опасност?</p>

<p>Извори загађивања ваздуха су бројни. Њихов састав и број зависе од степена развитка друштва и друштвено-економских могућности подручја где се налазе. Они се према пореклу деле на: природне и вештачке - антропогене (створене људском делатношћу).</p>	<p>Питање 6. Како се извори загађења ваздуха деле према пореклу?</p>
<p>Природни извори загађивања ваздуха су: вулкани, пожари (сагоревањем дрвне масе ослобађају се велике количине угљен-моноксида, чађи, канцерогених супстанци), минерални и термални извори (ослобађају угљен-диоксид, сумпор-водоник, метан), космичка прашина (по неким прорачунима на нашу планету падне годишње 2-5 милиона тона прашине из космоса), океани (могу ослобађати угљен-диоксид, угљен-моноксид, оксиде сумпора, хлориде).</p>	<p>Питање 7. Каково загађење представља космичка прашина?</p>
<p>Вештачки извори загађивања ваздуха (антропогени извори) настају као последица човекове активности. Они се деле на: непокретне (стационарне) и покретне (мобилне). Непокретни извори загађивања ваздуха су: индустријски објекти, термоелектране, топлане, кућна ложишта. Покретни извори загађивања ваздуха су: саобраћајна превозна средства и кућни апарати.</p>	<p>Питање 8. На који начин покретни извори загађења загађују ваздух?</p>
<p>Занимљивости Загађеност великих европских градова забрињава све. Глобално загревање и велики број возила све више утичу на квалитет живота. Квалитет ваздуха у Лондону, главном граду Велике Британије, веома је лош, а загађеност прелази дозвољене границе. У настојању да се реши тај проблем, у Лондону су постављене „зелене“ клупе. Ове клупе уз помоћ маховине и других биљака уклањају угљен-диоксид, прашину и гасове из ваздуха. Садрже соларне плоче које их снабдевају енергијом. Захваљујући вези с Интернетом, „зелена“ клупа приказује податке о квалитету ваздуха, температури, квалитету воде и влажности тла. „Зелена“ клупа нема велику површину, а према информацијама произвођача, делује као 275 правих стабала и годишње може да филтрира до 265 тона угљен-диоксида и осталих честица. Осим у Лондону, клупе су постављене у Хонгконгу, Амстердаму, Паризу и у Ослу.</p>	
<p>Питања – вода:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Каква је тврдоћа воде која се кондезује на поклопцу лонца у коме кључа вода у поређењу с тврдоћом воде пре загревања? 2. Да ли загађивање вода подразумева само загађивање површинских вода? Објасните. 3. Ко трпи последице загађења вода у природи? 4. Каково загађење вода у природи може бити? 5. Опиши један проблем који је настао услед загађивања воде (а да то није здравствени). 6. Због чега се јавља недостатак кисеоника у загађеној води? 7. Шта представља „цветање воде“? 8. Како се може смањити загађивање вода? <p>Питања – земљиште:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Зашто је важно узети репрезентативан узорак земљишта? Како се узоркује земљиште? 2. Које активности човека могу довести до загађења земљишта? 3. Које супстанце доспевају у земљиште с намером, а које због немара? 4. Које су најчешће загађујуће супстанце земљишта? 5. Како загађено земљиште утиче на здравље људи? 6. Шта је циљ ремедијације? 7. Шта је фиторемедијација? 8. Наведите пример биљке која се користи у фиторемедијацији? 	

Радни лист за групу *земљиште*



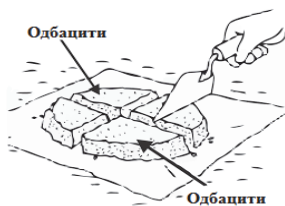
Незагађено земљиште



Земљиште загађено отпадом

Може се рећи да загађење земљишта на првом месту потиче од употребе вештачких ђубрива који се користе да би се повећали приноси у пољопривредној производњи. Уколико се вештачко ђубриво не користи на одговарајући начин, то може довести до великог загађења земљишта и изазвати тровање живог света. Да би се контролисао квалитет земљишта најпре се врши узорковање земљишта, а затим анализа тог узоркованог земљишта. Узорковање земљишта врши се методом званом четвртање како би се узео репрезентативан узорак земљишта.

Оглед На картонској подлози стави узорак земљишта и методом четвртања, приказаној на слици ниже, смањи његову количину на 200 g узорка.



Опиши запажања

Запажања:

Питање 1. Зашто је важно узети репрезентативан узорак земљишта? Зашто се узорковање врши баш на овај начин? Потражи додатне информације на Интернету или од наставника.

Загађење земљишта може бити изазвано супстанцама или другим променама земљишта у природним животним срединама, услед индустријских активности, супстанци које се користе у пољопривреди (пестициди и ђубрива), или неправилног одлагања отпада (слика испод). Загађење земљишта може бити изазвано и рударством, истоваром уља и горива, одлагањем пепела насталог сагоревањем угља, изливањем контаминираних вода у тло, изливањем септичких јама. Најчешће загађујуће супстанце земљишта су: нафта, растварачи, пестициди, олово и други тешки метали.



Загађено земљиште одлагањем отпада

Питање 2. Које активности човека могу довести до загађења земљишта?

Питање 3. Које супстанце доспевају у земљиште с намером, а које због немара?

Питање 4. Које су најчешће загађујуће супстанце земљишта?

<p>Загађено земљиште утиче на здравље људи кроз директан контакт са земљом, удисањем испарљивих загађујућих супстанци, док су потенцијално веће претње оне загађујуће супстанце земљишта које су доспеле у подземне воде. Биљке које расту на загађеном земљишту у свом саставу имају и штетне супстанце, које исхраном уносе у организам човек и друга жива бића.</p>	<p>Питање 5. Како загађено земљиште утиче на здравље људи?</p>
<p>Стање загађености земљишта најчешће анализирају стручњаци који користе теренско мерење супстанци у земљишту и примењују одређене моделе за анализу и предвиђање промена земљишта. Примењују се различите мере за санацију постојећег загађења земљишта (ремедијација) у циљу снижавања концентрације загађујућих супстанци до нивоа који не представља опасност по животну средину. Једна од мера је фиторемедијација, која представља коришћење виших биљака у процесима чишћења земљишта и околине. Истраживања су показала да одређене врсте биљака имају способност да уклоне, метаболишу или деградирају настало загађење. Тако се користи врба за пречишћавање земљишта од једињења олова.</p>	<p>Питање 6. Шта је циљ ремедијације? Питање 7. Шта је фиторемедијација? Питање 8. Наведите пример више биљке која се користи у фиторемедијацији?</p>
<p>Додате информације Земљиште се загађује и путем:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ерозије – представља најраспрострањенији и најтежи облик деградације земљишта. Ветар или вода, кретањем по површини земљишта, покрећу површинске честице земље и померају их са једног места на друго. Ерозија као природан процес, у коме је количина однетог земљишта једнака количини новоствореног земљишта, може подмлађивати земљиште. Ерозија може бити интезивирани сечом шума, уништавањем вегетације, неконтролисаним испашом и неодговарајућом обрадом земљишта. 2. Ацидификације – представља повећање киселости земљишта. Због прекомерне употребе азотних ђубрива у пољопривреди и исушивања земљишта, и овај процес у последње време је убрзан. Временом ацидификација доводи до смањења плодности земљишта. 3. Збијања – најчешће се јавља због погрешне употребе различитих пољопривредних машина у току припреме земљишта за гајење биљака. Земљиште губи порозност, смањује се количина воде и ваздуха у њему, па се самим тим смањује квалитет земљишта. 	
<p>Питања – вода:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Каква је тврдоћа воде која се кондезује на поклопцу лонца у коме кључа вода у поређењу с тврдоћом воде пре загревања? 2. Да ли загађивање вода подразумева само загађивање површинских вода? Објасните. 3. Ко трпи последице загађења вода у природи? 4. Какво загађење вода у природи може бити? 5. Опиши један проблем који је настао услед загађивања вода (а да то није здравствени). 6. Због чега се јавља недостатак кисеоника у загађеној води? 7. Шта представља „цветање воде“? 8. Како се може смањити загађивање вода? <p>Питања – ваздух:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Какво је загађење ваздуха у тегли према горе наведеној подели? 2. Какав је састав загађеног ваздуха? 3. Када говоримо о загађењу ваздуха? 4. На који начин киселе кише представљају опасност? 5. Како се извори загађења ваздуха деле? 6. На који начин вулкани загађују ваздух? 7. Какво загађење представља космичка прашина? 8. На који начин покретни извори загађења загађују ваздух? 	

Abstract

SCENARIO FOR THE WORKSHOP: POLLUTANTS IN THE ENVIRONMENT

Nataša JOVANOVIĆ, Jelisava GAROVIĆ and Bojana GOLUBOVIĆ

The paper presents a scenario for the workshop that includes the pupils' consideration of the pollutants in the air, waters in nature and in the ground, as well as prevention of the pollution of the environment, by working in groups. This workshop is planned for the eighth grade of primary school.

САДРЖАЈ ХЕМИЈСКОГ ПРЕГЛЕДА ЗА 2018. ГОДИНУ

ЧЛАНЦИ

Живорад ЧЕКОВИЋ
Živorad ČEKOVIĆ

СТОГОДИШЊИЦА РОЂЕЊА ДЕРЕКА Х. Р. БАРТОНА
CENTENNIAL BIRTH ANNIVERSARY OF DEREK R. H. BARTON ----- 2

Биљана Ђ. ГЛИШИЋ
Biljana Đ. GLIŠIĆ

КОМПЛЕКСИ СРЕБРА КАО АНТИМИКРОБНИ АГЕНСИ: УТИЦАЈ
СТРУКТУРЕ ЛИГАНДА НА БИОЛОШКУ АКТИВНОСТ
КОМПЛЕКСА
SILVER(I) COMPLEXES AS ANTIMICROBIAL AGENTS: THE
INFLUENCE OF THE LIGAND STRUCTURE ON THE COMPLEX
BIOLOGICAL ACTIVITY ----- 5

Давор АНТАНАСИЈЕВИЋ
Davor ANTANASIJEVIĆ

ПРИМЕНА ВЕШТАЧКИХ НЕУРОНСКИХ МРЕЖА КОД
МОНИТОРИНГА ЕМИСИЈЕ И КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ЗАГАЂУЈУЋИХ
МАТЕРИЈА У ВАЗДУХУ И ВОДАМА
APPLICATION OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS FOR THE
MONITORING OF AIR AND WATER POLLUTANTS EMISSION AND
CONCENTRATION ----- 12

**Лена АРИЗАНОВИЋ, Данира С. КАДРАЛИЈА, Милан Р.
НИКОЛИЋ, Чедо Д. МИЉЕВИЋ**

*Lena ARIZANOVIĆ, Danira S. KADRALIJA, Milan R. NIKOLIĆ,
Čedo D. MILJEVIĆ*
НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА ЛЕКОВА - ПРИМЕР ПСИХОФАРМАКА
DRUG SIDE EFFECTS IN THE CASE OF PSYCHOFARMACS ----- 26

Ерне Е. КИШ
Erno E. KISS

ВЕЧИТО МЛАДА КАТАЛИЗА
FOREVER YOUNG CATALYSIS ----- 33

**Иван ДАМЉАНОВИЋ, Миорад ВАСОЈЕВИЋ, Јелена ЂУРЂЕВИЋ-
НИКОЛИЋ**

*Ivan DAMLJANOVIĆ, Miorad VASOJEVIĆ,
Jelena ĐURĐEVIĆ-NIKOLIĆ*
УПОТРЕБА ВИДЕО СНИМАКА У НАСТАВИ ОРГАНСКЕ ХЕМИЈЕ
USE OF VIDEO RECORDINGS IN ORGANIC CHEMISTRY
TEACHING ----- 39

Јелена ЂУРЂЕВИЋ НИКОЛИЋ, Борис ФУРТУЛА, Иван ГУТМАН
Jelena ĐURĐEVIĆ NIKOLIĆ, Boris FURTULA, Ivan GUTMAN

ДА ЛИ ЋЕ СЕ МЕЊАТИ ДЕФИНИЦИЈА МОЛА?
WILL THE DEFINITION OF MOLE BE CHANGED? ----- 54

**Наташа БУКУМИРИЋ, Весна М. АЛИВОЈВОДИЋ, Шимон
А. ЂАРМАТИ**

*Nataša BUKUMIRIĆ, Vesna M. ALIVOJVODIĆ and Šimon A.
DJARMATI*
МОГУЋЕ ПОСЛЕДИЦЕ НЕУПОТРЕБЉИВИХ ЛЕКОВА НА
ЖИВОТНУ СРЕДИНУ
POSSIBLE CONSEQUENCES OF UNUSABLE DRUGS ON
ENVIRONMENT ----- 56

Слађана ЂОРЂЕВИЋ, Славко РАДЕНКОВИЋ
Sladana ĐORĐEVIĆ, Slavko RADENKOVIĆ

ВЕЗИВАЊЕ ПОМАКОМ НАЕЛЕКТРИСАЊА - НОВИ ТИП
ХЕМИЈСКЕ ВЕЗЕ
CHARGE-SHIFT BONDING - A NEW TYPE OF CHEMICAL
BONDING ----- 60

Анђела А. ФРАНИЦХ, Снежана РАЈКОВИЋ и Милош И. ЂУРАН
Anđela A. FRANICH, Snežana RAJKOVIĆ, Miloš I. DJURAN

АНТИТУМОРСКА АКТИВНОСТ КОМПЛЕКСА ПЛАТИНЕ(II).
ПОЛИНУКЛЕАРНИ КОМПЛЕКСИ ПЛАТИНЕ(II) КАО НОВА
КЛАСА ПОТЕНЦИЈАЛНИХ АНТИТУМОРСКИХ АГЕНАСА
ANTITUMOR ACTIVITY OF PLATINUM(II) COMPLEXES.
POLYNUCLEAR PLATINUM(II) COMPLEXES AS A NEW CLASS OF
POTENTIAL ANTITUMOR AGENTS ----- 64

Лидија ВРХОВАЦ
Lidija VRHOVAČ

МЕХАНИЗМИ Б-ЋЕЛИЈСКЕ ТОЛЕРАНЦЕ
MECHANISMS OF B-CELL TOLERANCE ----- 78

Марија БЛАЖИЋ
Marija BLAŽIĆ

КАРАКТЕРИСТИКЕ И ПРИМЕНА ЦЕЛОБИОЗА-ДЕХИДРОГЕНАЗЕ
CHARACTERISTICS AND APPLICATION OF CELOBOZA-
DEHYDROGENASE ----- 81

Богдан ШОЛАЈА
Bogdan ŠOLAJA

ДА ЛИ ЈЕ МОГУЋЕ ИСКОРЕНИТИ МАЛАРИЈУ?
Размишљање једног хемичара

IS IT POSSIBLE TO ERADICATE MALARIA?

Reflections of a Chemist ----- 102

Александар ДЕКАНСКИ
Aleksandar DEKANSKI

ЕЛЕКТРОХЕМИЈСКИ СУПЕРКОНДЕНЗАТОРИ:
ELECTROCHEMICAL SUPERCAPACITORS ----- 114

**Јелена ЂОРОВИЋ, Зорица ПЕТРОВИЋ, Зоран МАРКОВИЋ, Дејан
МИЛЕНКОВИЋ**

*Jelena ĐOROVIĆ, Zorica PETROVIĆ, Zoran MARKOVIĆ, Dejan
MILENKOVIĆ*
АНТИОКСИДАНТИ И СЛОБОДНО-РАДИКАЛСКЕ ВРСТЕ
ANTIOXIDANTS AND FREE RADICAL SPECIES ----- 126

Ивана КУЗМИНАЦ
Ivana Z. KUZMINAC

ЕНЗИМ ЦИТОХРОМ P₄₅₀ АРОМАТАЗА И ЊЕГОВИ ИНХИБИТОРИ
ENZYME CYTOCHROME P₄₅₀ AROMATASE AND ITS
INHIBITORS ----- 135

ВЕСТИ ИЗ ШКОЛЕ / ВЕСТИ ЗА ШКОЛЕ

Марија ОБРАДОВИЋ
Marija OBRADOVIĆ

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

Јелисава ГАРОВИЋ

Jelisava GAROVIĆ
СЦЕНАРИО ЧАСА: МАСЕНИ ПРОЦЕНТНИ САСТАВ РАСТВОРА
SCENARIO FOR THE LESSON: MASS PERCENT COMPOSITION OF
SOLUTIONS ----- 71

Милица СТЕФАНОВИЋ, Марија СИМИЋ, Невена ВУЈИЋ
Milica STEFANOVIĆ, Marija SIMIĆ and Nevena VUJIĆ

РАДИОНИЦА: НУКЛЕИНСКЕ КИСЕЛИНЕ - СТРУКТУРА,
СВОЈСТВА И ФУНКЦИЈА МОЛЕКУЛА ДНК
WORKSHOP: NUCLEIC ACIDS - STRUCTURE, PROPERTIES
AND FUNCTION OF DNA ----- 86

Милица РИСТИЋ

Milica RISTIĆ
СЦЕНАРИО ЧАСА: ЕСТРИ
SCENARIO FOR THE TEACHING UNIT ON ESTERS ----- 121

Наташа ЈОВАНОВИЋ, Јелисава ГАРОВИЋ и Бојана ГОЛУБОВИЋ
Nataša JOVANOVIĆ, Jelisava GAROVIĆ and Bojana GOLUBOVIĆ

СЦЕНАРИО РАДИОНИЦЕ: ЗАГАЂУЈУЋЕ СУПСТАНЦЕ У
ЖИВОТНОЈ СРЕДИНИ
SCENARIO FOR THE WORKSHOP: POLLUTANTS IN THE
ENVIRONMENT ----- 141

ВЕСТИ ИЗ СХД

АПРИЛСКИ ДАНИ О НАСТАВИ ХЕМИЈЕ
IN MEMORIAM
Бранко Дракулић (1965-2016) ----- 44

ИЗВЕШТАЈ О РАДУ СРПСКОГ ХЕМИЈСКОГ ДРУШТВА
У 2017. ГОДИНИ ----- 45

Извештај о одржаним АПРИЛСКИМ ДАНИМА
О НАСТАВИ ХЕМИЈЕ -

29. Стручно усавршавање наставника хемије и
2. Конференција методике наставе хемије ----- 73

Пета српска хемијска олимпијада ученика средњих школа
Извештај о одржаном 8. симпозијуму Хемија и заштита
животне средине EnviroChem 2018 ----- 76

Извештај о резултатима са 54. Републичког такмичења
из хемије за ученике основних школа ----- 91

54. Републичко Такмичење из хемије ученика средњих школа ----- 96

55. Саветовање Српског хемијског друштва ----- 98

Извештај о учешћу Србије на 50. међународној хемијској
олимпијади ----- 99

Скуп посвећен академику др Радославу Ацићу
ИЗВЕШТАЈ СА ШЕСТЕ КОНФЕРЕНЦИЈЕ
МЛАДИХ ХЕМЧАРА ----- 123

ФЕСТИВАЛ ХЕМИЈЕ „ХЕМИЈА ОКО НАС“ ----- 124