СХД 1897

'16

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

год. 57
бр.1 (фебруар)

YU ISSN 04406826
UDC 54.011.93

српско хемијско друштво

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW

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

Volume 57
NUMBER 1
(February)

Publisher
SERBIAN CHEMICAL SOCIETY
Belgrade/Serbia, Karnegijeva 4

Годиште 57

број 1
фебруар

Издаје
СРПСКО ХЕМИЈСКО ДРУШТВО

Телефон 3370-467

Карнегијева 4

излази двомесечно

ОДГОВОРНИ И ГЛАВНИ УРЕДНИК
Ратко М. Јанков

ПОМОЋНИК ОДГОВОРНОГ И ГЛАВНОГ УРЕДНИКА
Драгица Тривић

ЧЛАНОВИ РЕДАКЦИЈЕ
Владимир Вукотић, Бранко Дракулић, Јелена Радосављевић, Наталија Половић и Воин Петровић

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

Годишња чланарина, укључује часопис „Хемијски преглед", за 2016. годину износи:
- за све запослене 1.800,00
- за професоре у основним и средњим школама..... 1.000,00
- за пензионере, студенте, ђаке и незапослене.....800,00
- претплата за школе и остале нституције..... 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: hempr_ed@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

ПРИЧА СА КОРИЦА

Снежана БОЈОВИЋ
120 ГОДИНА ОД РОЂЕЊА И 35 ГОДИНА ОД СМРТИ ВУКИЋА МИЋОВИЋА (1896 – 1981), ЈЕДНОГ ОД УТЕМЕЉИВАЧА САВРЕМЕНЕ ХЕМИЈЕ У СРБИЈИ _____ 2

ЧЛАНЦИ

Магдалена М. ТАСИЋ, Ружица С. НИКОЛИЋ
Magdalena M. TASIĆ, Ružica S. NIKOLIĆ
БИОЛОШКИ ЗНАЧАЈ НИКЛА
BIOLOGICAL IMPORTANCE OF NICKEL _____ 3

Ана РИЛАК, Живадин Д. БУГАРЧИЋ
Ana RILAK, Živadin D. BUGARČIĆ
АНТИТУМОРСКИ КОМПЛЕКСИ РУТЕНИЈУМА
ANTICANCER RUTHENIUM COMPLEXES _____ 9

Весна М. АЛИВОЈВОДИЋ, Наташа БУКУМИРИЋ, Шимон А. ЂАРМАТИ
Vesna M. ALIVOJVODIĆ, Nataša BUKUMIRIĆ, Šimon A. ĐARMATI
РЕТКЕ ЗЕМЉЕ - ОСОБИНЕ, ЗНАЧАЈ И ПРИМЕНА
RARE EARTHS - PROPERTIES, IMPORTANCE AND APPLICATION _____ 17

Бранко Ј. ДРАКУЛИЋ
Branko J. DRAKULIĆ
КАКО ИЗГЛЕДА ФАЈЛ КОЈИ ОПИСУЈЕ 3Д СТРУКТУРУ ПРОТЕИНА?
HOW RECORD OF THE PROTEIN DATA BANK (PDB) FILE LOOKS LIKE? _____ 21

ВЕСТИ ИЗ СХД
ХЕМИЧАРИ ПРОТИВ ХЕМИЈСКОГ ОРУЖЈА
ЈУКЕМС (EUCHEMS) ПОВОДОМ 100 ГОДИНА ХЕМИЈСКИХ ОРУЖЈА – СЕЋАЊЕ И ОДГОВОРНА НАУКА _____ 26

УВОДНИК

Доминантни тренутни проблем *Хемијском прегледа* на почетку 2016. године је одсуство интересовања аутора да пишу за наш часопис. У *Уводнику* броја 6 (за 2015) написао сам: "Уводник за овај број пишем са закашњењем од готово три месеца. ... Зашто се ово дешава? Изгледа да је „нормирање“ истраживачких резултата само кроз радове на СЦИ листи довело је до тога да су бројни истраживачи одустали од публиковања у *Хемијском прегледу*, пошто им то не доноси поене. Да ли је могуће да нико од њих ни на тренутак не помисли који је значај једног часописа као што је *Хемијски преглед* за популаризацију науке..". Понављам део истог текста и у овом Уводнику са надом да ће га већи број вас прочитати и можда послати свој рад у *Хемијски преглед*. Овај проблем сам истицао у последњих пар година и свакој прилици на састанцима Прседништва у СХД, али није било никаквог ефекта. Тако смо сад дошли у ситуацију да сам, једва (са закашњењем од два месеца), успео да "саставим" број 1 (из 2016). Срећно нам свима било у 2016. години.

* * *

На сву срећу у исто време можемо да кажемо да смо, упркос малом приливу радова, задовољни квалитетом радова који пристижу. "Заштитно лице" овогодишњег издања *Хемијског прегледа* је Вукић М. Мићовић, један од оснивача савремене хемије у Србији. У рубрици *Приче са корица,* коју публикујемо у сваком првом броју у новом годишту, у чланку *"120 Година од рођења и 35 година од смрти Вукића Мићовића (1896 – 1981), једног од утемељивача савремене хемије у Србији"*, који је за ХП написала **Снежана Бојовић** можете наћи све значајне податке о доприносима које је професор Мићовић дао радећи целог живота на Београдском универзитету.

* * *

Никл је за живи свет есенцијалан биоелемент, иако се налази у траговима. У телу одраслог човека има око 10 mg никла. Дневне потребе за овим елементом се обезбеђују уравнотеженом исхраном. Никл се, као каталитички центар, налази у неколико металоензимима, који учествују у различитим оксидо-редукционим процесима, врше синтезу биомолекула и штите организам од неких токсичних једињења. Најважнију улогу ензими никла су раније имали у анаеробној средини, јер су катализом реакција у којима се троше и/или призводе гасови омогућили примитивним организмима да живе. Поремећаји у метаболизму никла данас доводе до озбиљних неуролошких, генетски и репродуктивних проблема. Дефицит се ретко дешава, али антропогено повећање концентрације никла у природи доводи до све чешће појаве тровања никлом. О свему томе пишу **Магдалена М. ТАСИЋ** и **Ружица С. НИКОЛИЋ**, (Департман за хемију, ПМФ Универзитета у Нишу) у чланку "*Биолошки значај никла*".

* * *

Ана Рилак и **Живадин Д. Бугарчић** (ПМФ у Крагујевцу) су у свом исцрпном и прегледном раду под насловом "*Антитуморски комплекси рутенијума*" дали пуно нових и интересантних података о овој теми. Велики је број научника су истраживали комплексе рутенијума као потенцијалне антитуморске агенсе. У чланку можете прочитати са којим успехом су они то учинили и шта би могло бити узрок за селективну токсичност према канцерогеним ћелијама, као и за ефикасност према хипоксичним туморима који могу бити отпорни на хемотерапију и радиотерапију.

* * *

Нове технологије као и многи производи у сектору информационих технологија у великој мери зависе од материјала који поседују специфичне хемијске и физичке карактеристике (укључујући магнетна, каталитичка и луминесцентна својства). Ови материјали најчешће у својој структури садрже и елементе јединствених особина који се обједињени називају *ретке земље*. О овој не тако широко познатој групи елемената, која је изузетно важна за живот какав ми живимо данас, чланак под насловом "*Ретке земље - особине, значај и примена*" написали су **Весна М. Аливојводић**, **Наташа Букумирић** и **Шимон А. Ђармати** (сви са Високе школе струковних студија - Београдска политехника).

* * *

Бранко Ј. Дракулић (Центар за хемију-ИХТМ, Универзитет у Београду) је члан редакције и повремени аутор чланака у *Хемијском прегледу*. У неколико претходних текстова које је написао *(ХП 1 (2008) 14-19, ХП 4 (2008) 91-93, ХП 4 (2009) 104-107)* говорио је о моделима тродимензионалних структура малих молекула, више органских него неорганских, као и о начинима за њихову визуелизацију. Што је најважније, у тим текстовима смо објаснили како се из модела 3Д структура малих молекула могу извести закључци о њиховим особинама. У његовом тексту под насловом "*Како изгледа фајл који описује 3Д структуру протеина?*" наћи ћете наставак приче о тродимензионалним структурама протеина, пре свега о томе како запис фајлова који описују 3Д структуре потеина изгледа, али и о бази података у којима се могу пронаћи експериментално одређене 3Д структуре протеина.

* * *

У овом броју нема прилога за рубрику *Вести из/за школе.*

У рубрици *Вести из СХД* можете можете наћи текст ЈУКЕМС-а (као представника 160,000 хемичара у Европи и шире) којим се ова организација придружује свим људима од разума у повлачењу хемијског оружја и позива на његову потпуну елиминацију у свим земљама.

И, као што смо већ уобичајили, у сваком првом броју годишта на задњим корицама објављујемо сугестије којих би требало да се придржавају аутори при достављању својих текстова за објављивање у *Хемијском прегледу*. Ако до сада нисте објављивали у ХП, учините то ове године. Ваши радови и прилози су више него икад добродошли.

Ратко М. Јанков

ПРИЧА СА КОРИЦА

Снежана БОЈОВИЋ

120 ГОДИНА ОД РОЂЕЊА И 35 ГОДИНА ОД СМРТИ ВУКИЋА МИЋОВИЋА (1896 – 1981), ЈЕДНОГ ОД УТЕМЕЉИВАЧА САВРЕМЕНЕ ХЕМИЈЕ У СРБИЈИ

Вукић М. Мићовић, један од оснивача савремене хемије у Србији, рођен је 1. јануара 1896. у селу Краљске Баре. код Андријевице у Црној Гори.

Основну школу завршио је у Барама, а гимназију је учио у Подгорици и Другој мушкој гимназији у Београду. Завршетак средње школе прекинуо је Први светски рат. Ратовао је у ђачкој чети Краљског батаљона до 1916, када је заробљен и одведен у логор у Мађарској, где је дочекао крај рата. За ратне заслуге и испољену храброст примио је неколико одликовања. После рата завршио је студије хемије на Филозофском факултету у Београду 1922. године. Пре завршетка студија постављен је за асистента у Хемијском институту Филозофског факултета. У Хемијском институту у Нансију, као стипендиста Француске владе, урадио је докторску дисертацију (1926-1928). Затим је годину дана радио код Робинсона у Лондону (R. Robinson, Нобелова награда за хемију 1947). У земљу се вратио крајем 1930, а почетком 1931. изабран је за доцента на Катедри хемије Филозофског факултета, 1938. за ванредног професора. Одлуком окупационих власти пензионисан је јануара 1943. као управник Физичког и Хемијског завода Филозофског факултета. После рата био је управник Хемијског института (до 1960) и шеф Катедре за хемију (до 1966). За редовног професора изабран је 1950. године. У периоду 1949-52. био је декан ПМФ, а 1952. и 1953. ректор Београдског универзитета. Године 1958. изабран је за дописног, а 1961. за редовног члана САНУ. У периоду 1965-1972. био је на дужности генералног секретара САНУ.

Више од две деценије Мићовић је утицао на развој хемије на Београдском универзитету и при томе успео да оснује и обликује Београдску хемијску школу. Заједно с Ђорђем Стефановићем изабрао је петнаестак најбољих студената из неколико послератних генерација, поставио их за асистенте, омогућио им израду докторских дисертација и бављење научним радом у различитим областима хемије. Од рата па до његовог одласка у пензију (1966) докторске тезе одбранила су 44 кандидата. Нови наставно-научни кадар омогућио је модернизацију наставе, организовање последипломских студија, развијање нових научних области. Зах-ваљујући Мићовићевом планском и систематском раду на стварању модерног Хемијског института, овај Институт се крајем шездесетих и почетком седамдесетих година 20. века, према нивоу наставе, обиму научноистраживачког рада и опремљености, могао поредити са сличним институтима у свету.

За време двогогодишњег руковођења Универзитетом Мићовић је много урадио на унапређењу наставе, материјалног положаја и интегритета Универзитета. Године 1952. добио је сагласност за подизање зграде Института за хемију, физичку хемију и минералогију. Заједно с Ђорђем Стефановићем обишао је највеће хемијске институте у Европи и на основу прикупљених скица и документације израђени су детаљни пројекти Хемијског института. Следећих седам година Мићовић је бдео над грађевинским, инвестиционим и административним пословима. Нов Хемијски институт (1961) омогућио је брз развој хемије и хемијске индустрије у Србији.

Мићовић се бавио научним радом у области органске хемије. Великог одјека имали су радови у области примене металних хидрида за редукцију органских једињења. Одмах после Другог светског рата у САД је пронађен литијум-алуминијум-хидрид, који је Мићовић, с млађим сарадницима, пре свега с Михаилом Михаиловићем, одмах применио за редукције неколико класа органских једињења. Године 1955. са Михаилом Михаиловићем објавио је прву монографију о литијум-алуминијум-хидриду, за коју је предговор написао творац овог реагенса Шлезингер (H. I. Schlesinger). Монографија је приказана у најпознатијим светским часописима и на научним скуповима.

Проучавајући систематски реакције алкохола с олово-тетра ацетатом, Мићовић је са сарадницима открио нове интрамолекулске реакције, што је довело до открића великог броја сличних реакција и до њихових примена у синтезама важних органских јсдињења. Откриће ове реакције и њена примена допринели су афирмацији Хемијског института на светском нивоу. Мићовићева метода за естерификацију карбоксилних киселина, до које је дошао крајем тридесетих година, по приносу и једноставности до данас није превазиђена.

Објавио јс двадесетак расправа о хемијској номенклатури, терминологији и тумачењу израза и речи у на-

шем језику. Успео је да уједначи наш хемијски језик, пре свега називе елемената и једињења. Године 1965. према препорукама IUPAC-а сачинио је српску верзију *Предлог југословенске номенклатуре неорганске хемије.*

У чланцима и расправама објављеним у часопису *Наш језик* зналачки је тумачио смисао неких стручних израза и речи и препоручивао њихову правилну примену. Писао је и о значењу речи и израза у народним песмама и у *Горском вијенцу.* Придавањем значаја неговању језика утицао је на бројне генерације хемичара да се прецизно и тачно изражавају и користе „Мићовићеве језичке препоруке".

Поред бројних признања, Мићовићу је за животно дело додељена Седмојулска награда Србије (1965), а одликован је Орденом рада са црвеном заставом (1964) и Орденом заслуга за народ са златном звездом (1979).

Умро је у Београду, 19. јануара 1981.

ЧЛАНЦИ

Магдалена М. ТАСИЋ, Ружица С. НИКОЛИЋ, Департман за хемију, Природно-математички факултет, Универзитет у Нишу (e-mail: magdalena.tasic@gmail.com)

БИОЛОШКИ ЗНАЧАЈ НИКЛА

Никл је есенцијалан биоелемент за живи свет, иако се налази у трговима. У телу одраслог човека има око 10 mg никла. Дневне потребе за овим елементом се обезбеђују уравнотеженом исхраном. Као каталитички центар налази се у неколико металоензима, који учествују у различитим оксидо-редукционим процесима, врше синтезу биомолекула и штите организам од неких токсичних једињења. Најважнију улогу ензими никла су имали у анаеробној средини, јер су катализом реакција у којима се троше и/или производе гасови омогућили примитивним организмима да живе. Поремећаји у метаболизму никла доводе до озбиљних неуролошких, генетски и репродуктивних проблема. Дефицит се ретко дешава, али антропогено повећање концентрације никла у природи доводи до све чешће појаве тровања никлом.

НАЛАЖЕЊЕ У ПРИРОДИ

Садржај никла на Земљи је око 2 %, а већи део се налази у језгру (концентрација 20 mg kg^{-1}), омотачу језгра и земљишту (24. елемент по заступљености у литосфери). Јако мала количина никла се налази у живом свету. Никл као халкофилни и сидерофилни елемент се лако једини са гвожђем, сумпором, арсеном и антимоном. У Земљином језгру и метеоритима се јавља заједно са гвожђем у односу Fe/Ni 11:1. Са халкогеним елементима гради минерале *милерит* NiS, *николит* NiAs и *улманит* NiSbS, а присутне су и велике количине магнезијум никл силиката (*гарнијерит*) у литосфери. Садржај у стенама и земљишту које настаје од датих стена, зависи од киселости и варира од 0,0001 % никла у пешчарама и гранитним стенама до преко 0,3 % никла у јако киселим стенама. Концентрација никла у земљишту и ваздуху зависи нарочито од антропогених извора никла, као што су сагоревање угља и нафте, производња и прерада никла. [1,2]

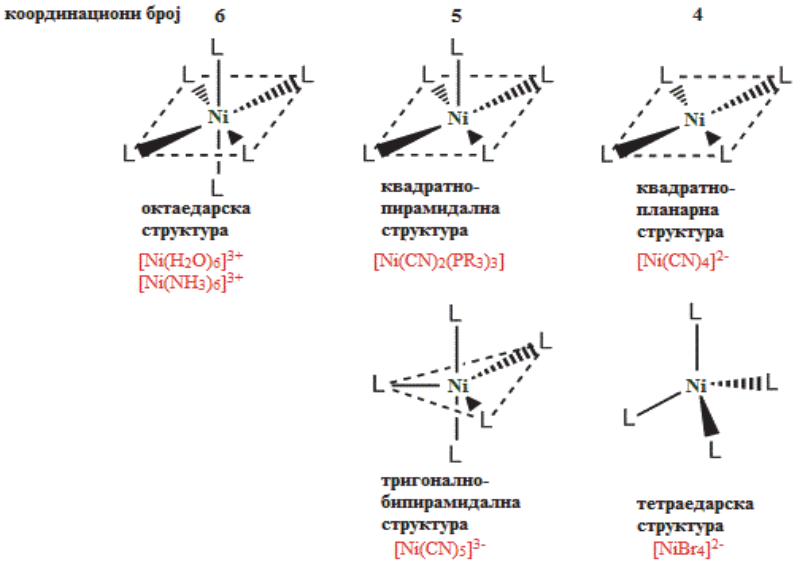
Намирнице у којима се налази никл су: житарице (нарочито овас), грашак, пасуљ, купус, шаргарепа, лук, парадајз, краставац, кромпир, јабука, поморанџа, лешник, орах, какао. [2]

ХЕМИЈА НИКЛА

Никл може имати оксидациона стања од -1 до +4, али у биолошким системима се јавља обично у оксидационом стању +2 са конфигурацијом [Ar] $3d^8$ у високо и нискоспинском стању. Иако су виша оксидациона стања нестабилна и брзо се редукују, Ni(III) може се јавити у неким ензимима и доводи до оштећења генетског материјала. Од нижих оксидационих стања, једино Ni(I) има биолошки значај у комплексима са тетраазамакроцикличним и тиолатним лигандима, а постоје докази да се јавља и у оквиру тетрапироловог прстена у метил-коензим М редуктази. [1]

Никл(II) формира комплексе са координационим бројем 4, 5 и 6, и свих структурних типова - октаедарске, тригонално-бипирамидалне, квадратно-пирамидалне, квадратно-планарне и тетраедарске структуре (слика 1). Карактеристика комплексних једињења никла(II) је да постоји равнотежа између различитих структурних типова, чији положај зависи од температуре, концентрације и врсте лиганда. Реверзибилним везивањем лиганда у аксијалном положају квадратно-планарних комплекса или повезивањем комплекса са координационим бројем 4 у асоцијате или полимере настају комплекси код којих је координациони број никла 5 или 6. [1,3]

Како се никл сматра елементом који је на граници између „меке" и „тврде" Луисове (Lewis) киселине мо-



Слика 1. Структурни типови комплекса никла(II) у зависности од координационог броја са примерима (L - лиганд)

же реаговати са „тврдим" (пр. OH^-, NH_3, Cl^-, SO_4^{2-}, NO_3^-), „интермедијарним" (пр. R_3N, N_3^-, NO_2^-) и „меким" лигандима (пр. RSH, RS^-, CO, CN^-). Комплекси никла(II) са органским лигандима (цитрат, хистидин, цистеин) су растворни, за разлику од скоро нерастворних сулфида, карбоната, фосфата и оксида у природним условима. [1]

НИКЛ У ЉУДСКОМ ОРГАНИЗМУ

У телу одраслог човека има око 10 mg никла. Највише га има у плућима, а најмање у панкреасу. Дневна потреба човека за никлом је реда величине μg, а подаци варирају од 25 - 35 до 600 μg дневно у зависности од пола и старости, што се обезбеђује правилном исхраном. Мање од 10 % унетог никла храном се апсорбује у дигестивном тракту, а остатак се елиминише фецесом. У организму се налази у различитим ензимима и комплексима са биомолекулима (аминокиселине - цистеин, хистидин; протеини - албумин плазме; сахариди; нуклеинске киселине - DNK, RNK) који омогућују транспорт никла. Екскреција никла се врши преко уринарног и дигестивног тракта и жучи. [2,4]

ЕНЗИМИ НИКЛА

Ензими никла се деле у две групе на основу врсте реакције коју катализују: редокс ензими и хидролазе. У редокс ензиме спадају [NiFe] хидрогеназа, CO дехидрогеназа (CODH), ацетил-коензим А синтетаза (ACS), метил-коензим М редуктаза (MCR) и супероксид дисмутаза (SOD), а уреаза, глиоксалаза-I и ациредуктон диоксигеназа спадају у хидролазе. Седам од осам наведених ензима катализује реакције у којима се троше и/или производе гасови (CO, CO_2, CH_4, H_2, NH_3 и O_2), док осми ензим глиоксилаза-I катализује конверзију токсичног метилглиоксала, који се може ковалентно везати за DNK (табела 1). [5,6]

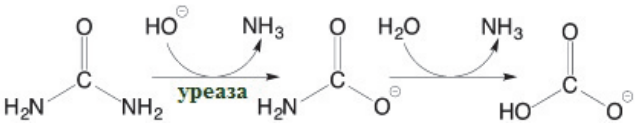
Табела 1. Ензими никла и једначине реакција које катализују

Ензим	Реакција
уреаза	уреа + $H_2O \rightarrow 2\ NH_3 + H_2CO_3$
[NiFe] хидрогеназа	$2\ H^+ + 2\ e^- \rightleftharpoons H_2$
CO дехидрогеназа	$2\ H^+ + CO_2 + 2\ e^- \rightleftharpoons CO + H_2O$
ацетил-коензим А синтетаза	CH_3- CoCFeSP + CoASH + CO → CH_3-CO-SCoA + CoCFeSP
метил-коензим М редуктаза	CH_3-SCoM + CoBSH → CH_4 + CoBS-SCoM
супероксид дисмутаза	$2\ O_2^- + 2\ H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$
глиоксилаза-I	метилглиоксал → лактат + H_2O
ациредуктон диоксигеназа	1,2-дихидрокси-3-оксо-5-(метилтио)-1-пентен + O_2 →HCOOH + CO + метилтиопропионат

Никл је погодан као каталитички центар због могућности промене структурног типа и координационог броја комплекса, а лиганди регулишу потенцијал редокс парова Ni^{2+}/Ni^{1+} и Ni^{3+}/Ni^{2+} како би били у оквиру биолошки прихватљивих граница од приближно -0,6 V до +0,9 V. [5,7]

Уреаза

Сви сисари излучују уреу путем урина као производ детоксикације, а просечан човек излучи око 10 kg урее годишње. Полувреме реакције разлагања урее на амонијак и цијанатну киселину (HO-CN) у воденој средини, без каталитичког дејства ензима, траје приближно 40 година, а хидролиза урее око 520 година. Без присуства уреаза дошло би до озбиљних проблема са загађењем природе. Уреаза катализује хидролитичко разлагање урее, убрзава реакцију 10^{14} пута и може се наћи у биљкама, алгама, гљивицама и одређеним микроорганизмима. Процес се одиграва у два корака: хидролиза урее до амонијака и карбамата (процес који катализује уреаза) и спонтана хидролиза карбамата до још једног молекула амонијака (слика 2). [1, 5-7]

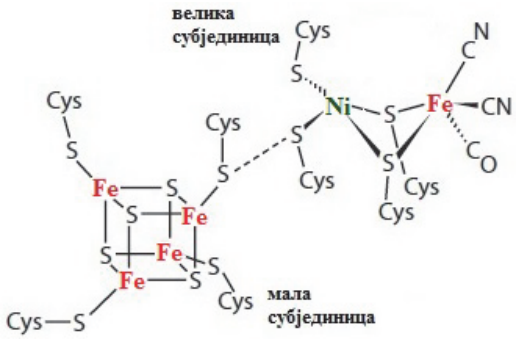


Слика 2. Шема разлагања урее до бикарбоната и амонијака

Активни центар ензима садржи два никл(II)-јона у високоспинском стању, међусобно повезаних мостовима које чине хидроксилна група и карбоксиловани лизин (слика 3). Један јон никла је квадратно-планарно координисан са два хистидина и једним молекулом воде, а други јон октаедарски координисан са два хистидина, молекулом воде и аспарагинском киселином. Уреа се везује за јоне никла супституцијом молекула воде. Хидроксилна група, која представља мост, је у таквом положају да може извршити нуклеофилни напад чиме настаје интермедијер тетраедарске структуре. Распадањем интермедијера, NH_2 група бива протонована и даје амонијак, док карбамат спонтано хидролизује до амонијака и угљене киселине. [5-7]

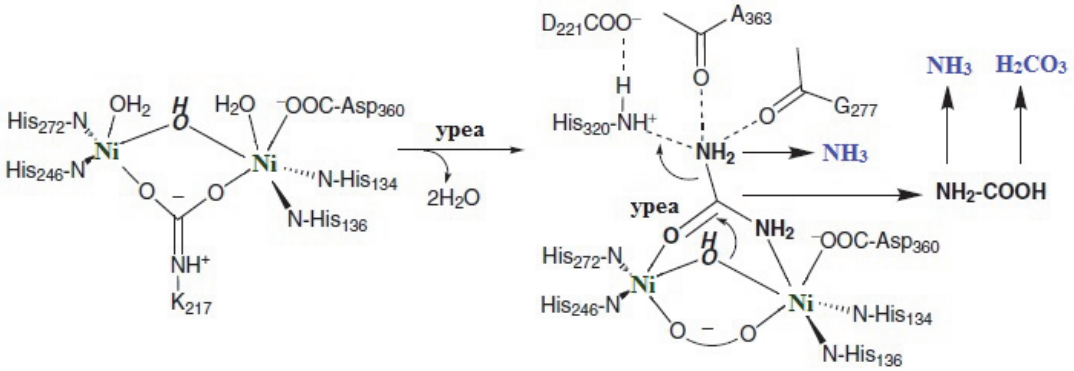
[NiFe] хидроїеназа

Хидрогеназе су ензими који катализују реакцију оксидације H_2 и супротну реакцију редукције H^+-јона. Спрезањем реакције оксидације водоника са редукцијом CO_2, O_2, сулфата, нитрата, фумарата и других акцептора електрона, генерише се енергија и уклања вишак потенцијала. Настали градијент протона се користи за синтезу ATP-а. Хидрогеназе се деле у четири класе на основу металних јона у активном центру: [NiFe], [NiFeSe], [FeFe] и [Fe] хидрогеназе. [NiFe] хидрогеназа садржи активни центар Ni-Fe са лигандима (велика субјединица), Mg^{2+}-јона на C-терминалном крају хистидина у оквиру велике субјединице и најмање један $[Fe_4S_4]$ кластер који усмерава проток електрона ка активном месту (мала субјединица). Нискоспинско гвожђе у активном центру је везано за три двоатомска непротеинска лиганда - један CO и два CN^-, а никл за четири цистеина, од којих два представљају мостне лиганде између Ni и Fe (слика 4). [NiFeSe] хидрогеназа се разликује по томе што је један од лиганда везаних за никл селеноцистеин. [5,6]

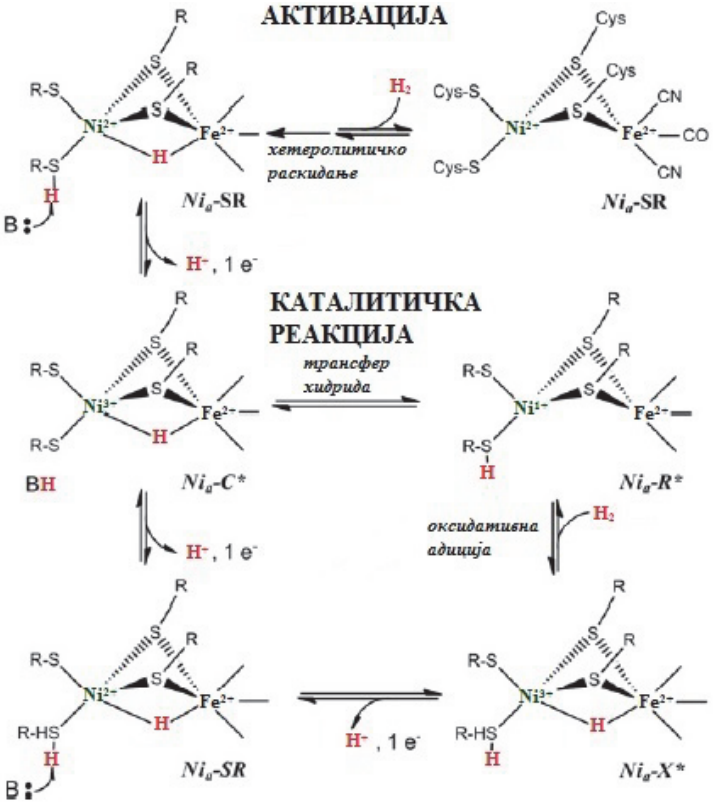


Слика 4. Структура [NiFe] хидрогеназе

[NiFe] хидрогеназа захтева активацију дуготрајним излагањем водонику, када долази до хетеролитичког раскидања H-H везе и везивањем хидрида као мостног лиганда, уз оксидацију Ni(II) до Ni(III) (стање Ni_a-C^*). Трансфер хидрида узрокује редуковање до Ni(I) (стање Ni_a-R^*), за који је могуће везивање водоника механизмом оксидативне адиције уз раскидање H-H везе (стање Ni_a-X^*). Интермедијер пролази кроз два сукцесивна процеса преноса електрона и ослобађања протона, чиме настаје почетно стање Ni_a-C^* (слика 5). [5]



Слика 3. Механизам дејства уреазе



Слика 5. Механизам дејства [NiFe] хидрогеназе (Crichton, 2008.)

CO дехидрогеназа и ацетил-коензим А синтетаза

CODH је одговоран за реверзибилну реакцију редукције CO_2 до CO, који се користи за синтезу ацетил-коензима А под дејством ацетил-CoA синтетазе. Ови ензими су омогућили примитивним организмима да живе у анаеробној средини богатој угљеник(IV)-оксидом и може се наћи свуда где постоји анаеробни метаболизам (пр. тресет, румен краве, црева код људи). CO_2 се користи као извор угљеника и енергије, а Wood-Ljungdahl-ова путања описује синтезу ацетил-Co A из CO_2. [5]

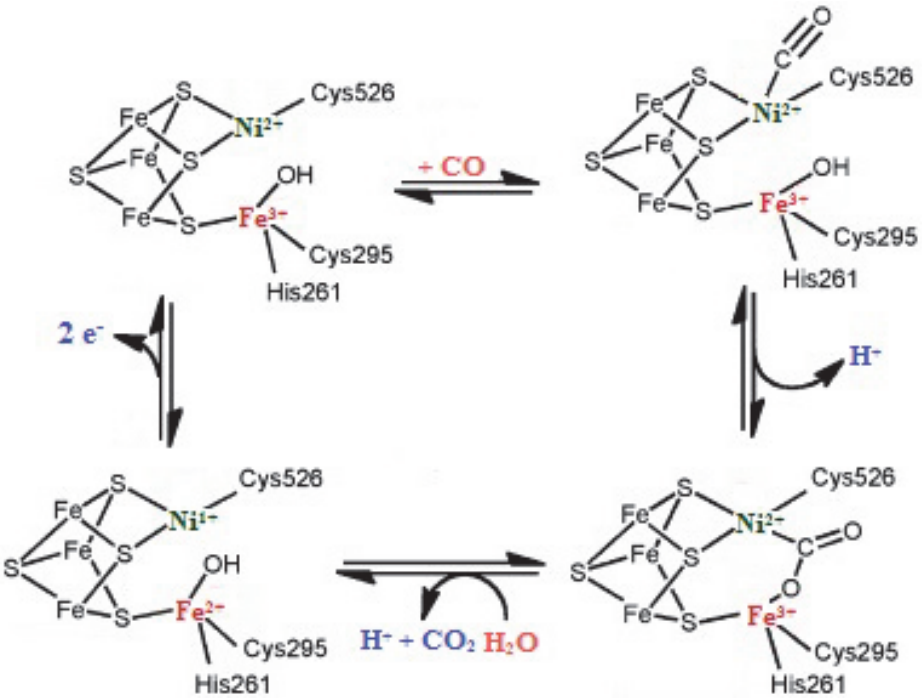
CODH садржи пет металних кластера (B, C и D кластери), од којих два C-кластера садрже $[Fe_3S_4]$ кластер повезан са активним центром Ni-Fe, а три (B и D) кластера су типични $[Fe_4S_4]$ кластери. Катализована реакција се одвија у четири корака (слика 6). У првом кораку долази до везивања CO за никл(II), а потом хидроксилна група везана за гвожђе(II) интрамолекулски напада CO. Трећи корак подразумева отпуштање CO_2 и протона, уз редукцију C-кластера. Како би се C-кластер оксидовао до почетног стања, два електрона се предају електрон-акцепторским врстама (феродоксин, флаводоксин, рубредоксин, FAD, FMN, редокс ензими). [5,6,10]

Ацетил-коензим А синтетаза се састоји од $[Fe_4S_4]$ кластера који је повезан преко цистеина као мостног лиганда са проксималним јоном никла, а проксимални јон је повезан са дисталним јоном никла преко два мостна лиганда (цистеин). Ацетил-коензим А се синтетише из три супстрата - CO, коензима А и метил групе из метилованог Fe-S протеина. Предложена су два механизма - мононуклеарни (CO и метил група се везују за проксимални јон никла) и бинуклеарни (CO се везује за проксимални, а метил група за дистални јон никла). У оквиру мононуклеарног механизма, активацијом се редукује проксимални никл(II) до никла(I), а потом долази до везивања CO и метил групе и настанка ацетил-групе. Ацетил-група бива нападнута од стране депротонованог $CoA\text{-}S^-$ и настаје ацетил-CoA (слика 7). [5,6,10]

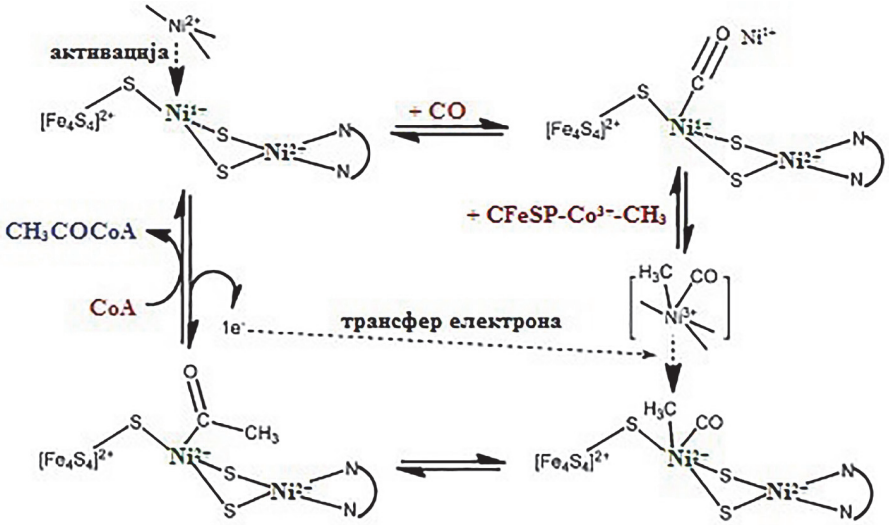
Метил-коензим М редуктаза

MCR катализује последњи корак у биолошкој синтези метана од стране метаногених бактерија у анаеробним условима. Катализована реакција је реакција конверзије метил-коензима M и N-7 меркаптохептаноилтреонин-фосфата (коензим B) до метана и мешовитог дисулфида. Ензим је хетеротример са два активна центра - коензима F_{430} са јоном никла у тетрапироловом прстену. [5]

За објашњење овог процеса предложена су два механизма чија је главна разлика у структури првог интермедијера (слика 8). Механизам 1 садржи метил-никл(III), а механизам 2 предлаже метил-радикал и коензим M-S-Ni(II) као први интермедијер. У оквиру механизма 1, никл(I) напада метил-SCoA у S_N2 реакцији на угљениковом атому и настаје метил-никл(III) интермедијер, који примањем електрона прелази у метил-



Слика 6. Механизам дејства CO дехидрогеназе



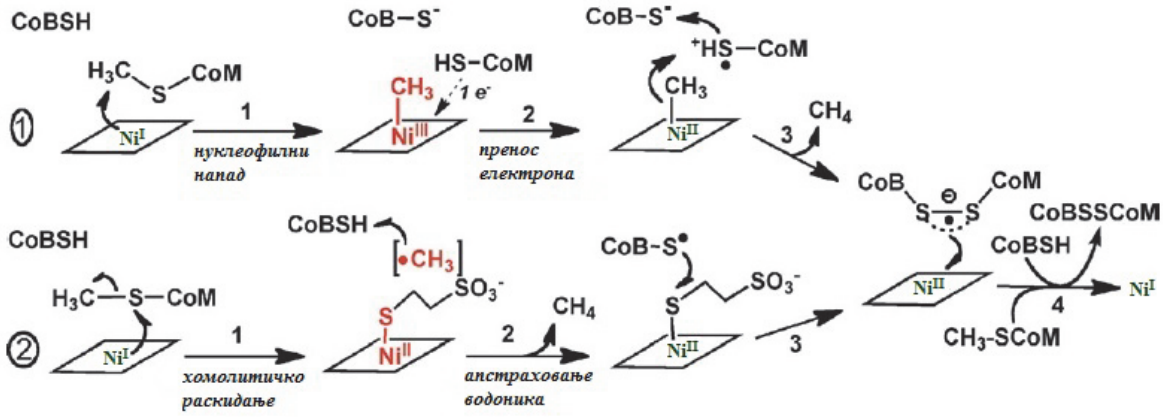
Слика 7. Мононуклеарни механизам синтезе ацетил-коензима А

никл(II). Трансфером протона на метил-никл(II) настаје метан, а нападом $CoBS^-$ настаје дисулфид радикал анјон. Радикал анјон предајом електрона даје производе - полазно једињење са никлом(I) и мешовити дисулфид. Механизам 2 предлаже настанак метил-радикала након нуклеофилног напада никла(I) на сумпор у метил-коензиму М, који одмах врши апстраховање водоника из коензима В и даје метан. Остали ступњеви су исти као и у механизму 1. [5,6,11]

ПОРЕМЕЋАЈИ МЕТАБОЛИЗМА НИКЛА

Уношење мање или веће количине никла од препоручене може довести до озбиљних проблема код људи. Дефицит никла се ретко дешава, али у случају мањег уноса никла долази до поремећаја у метаболизму липида. Тровање никлом је чешћа појава и степен и последице тровања зависе од начина уношења никла, а може довости до озбиљних неуролошких, генетских, репродуктивних поремећаја и поремећаја у развоју, као и до појаве рака и алергија. Растворна једињења никла су токсичнија од слабо растворних. Никл је јако токсичан када се удише и доводи до рака плућа. Пушачи удишу од 2 до 12 μg овог метала за сваку кутију цигарета. [2,4]

Тетракарбонилникл(0) $[Ni(CO)_4]$, који се користи у преради нафте, једна је од најотровнијих компоненти. Након инхалације се апсорбује, пролази кроз све биолошке мембране и инхибира дејство АТР-азе и RNK полимеразе. Долази до гушења услед немогућности везивања кисеоника за хемоглобин и настанка



Слика 8. Механизам дејства метил-коензим М редуктазе (Crichton, 2008.)

лезија на плућима, бубрезима, јетри, слезини и надбубрежној жлезди. [12]

НИКЛ У БИЉНОМ И ЖИВОТИЊСКОМ СВЕТУ

На доступност никла биљкама утичу параметри тла, пре свега садржај глине и органске материје, pH земљишта и присуство органских лиганада који повећавају мобилност и растворљивост грађењем хелатних комплекса никла. Садржај никл директно зависи од садржаја у земљишту на коме се налази биљка. [2]

Никл је есенцијални елемент за биљке и животиње, иако није у потпуности објашњена улога у метаболизму виших биљака. Дефицит никла се ретко примећује, а у случају повећаног садржаја никла у биљкама, долази до хлорозе и некрозе листова, смањене апсорпције хранљивих материја, проблема у метаболизму и смањеног развоја корена. [2]

Код животиња дефицит никла доводи до проблема са хемоглобином и еритроцитима, а тровање никлом до оштећења плућа, алергије, канцерогених, репродуктивних и тератогених поремећаја. [2]

ЗАХВАЛНИЦА

Овај рад је урађен у оквиру Пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије III 45017

Abstract

BIOLOGICAL IMPORTANCE OF NICKEL

Magdalena M. TASIĆ, Ružica S. NIKOLIĆ, *Department of chemistry, Faculty of Sciences and Mathematics, University of Niš (e-mail: magdalena.tasic@gmail.com)*

Nickel is essential biometal for a living world, although it can be found only in a trace. In the adult body is around 10 mg of nickel. The daily requirement for this element is provided by a balanced diet. As the catalytic center, nickel is located in several metalloenzymes, participating in various redox processes, synthesis of biomolecules and protection of the body from some toxic compounds. The most important role of nickel enzymes was in the anaerobic environment, because they catalyze reactions with the use and/or production of gases, which allowed primitive organisms to live there. Disorders in the metabolism of nickel lead to severe neurological, genetic and reproductive problems. The deficiency is rare, but the anthropogenic increase of nickel's concentration in nature leads to more frequent occurrence of nickel poisoning.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hausinger R. (1993) Biochemistry of Nickel, Springer, New York
2. Kabata-Pendias A., Mukherjee A.B. (2007) Trace Elements from Soil to Human, Springer-Verlag Heidelberg, Berlin
3. Cotton A., Wilkinson G., Murillo C., Bochmann M. (1999) Advanced Inorganic Chemistry - 6th edition, John Wiley and sons, New York
4. Nielsen F. (1984) Nickel, *Biochemistry of the essential ultratrace elements*, Plenum Press, New York, 293-308.
5. Crichton R. (2008) Biological Inorganic Chemistry: An Introduction, Elsevier, Amsterdam
6. Ragsdale S. (2006) Nickel Enzymes and Cofactors, *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, John Wiley and sons, New York
7. Maroney M., Ciurli S. (2014) Nonredox Nickel Enzymes, *Chemical Reviews*, **114 (8)**, 4206 - 4228.
8. Ogata H., Lubitz W., Higuchi Y. (2009) [NiFe] hydrogenases: structural and spectroscopic studies of the reaction mechanism, *Dalton Trans.*, **37**, 7577 – 7587.
9. Thauer R., Kaster A. K., Goenrich M., Schick M., Hiromoto T., Shima S. (2010) Hydrogenases from Methanogenic Archaea, Nickel, a Novel Cofactor, and H_2 Storage, *The Annual Review of Biochemistry*, **79**, 507 - 536.
10. Can M., Armstrong F., Ragsdale S. (2014) Structure, Function, and Mechanism of the Nickel Metalloenzymes, CO Dehydrogenase, and Acetyl-CoA Synthase, *Chemical Reviews*, **114 (8)**, 4149 - 4174.
11. Ragsdale S. (2014) Biochemistry of Methyl-Coenzyme M Reductase: The Nickel Metalloenzyme that Catalyzes the Final Step in Synthesis and the First Step in Anaerobic Oxidation of the Greenhouse Gas Methane, *Metal Ions in Life Sciences*, Springer, 125–145.
12. Burtis C., Ashwood E., Bruns D., Sawyer B. (2008) Fundamentals of Clinical Chemistry (Tietz) - 6th edition, Elsevier, USA

Ана РИЛАК, Живадин Д. БУГАРЧИЋ, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Радоја Домановића 12, P.O. Box 60, 34000 Крагујевац, Србија. (e-mail: anarilak@kg.ac.rs, bugarcic@kg.ac.rs)

АНТИТУМОРСКИ КОМПЛЕКСИ РУТЕНИЈУМА

Рутенијум спада у VIII групу прелазних метала и заједно са Os, Rh, Ir, Pd и Pt чини платинску групу метала. Име је добио по латинском називу за Русију (Ruthenia). Рутенијум има атомски број 44 (Kr $5s^1 4d^7$) и атомску масу 101,07. Постоји неколико изотопа рутенијума (^{96}Ru, ^{98}Ru, ^{99}Ru, ^{100}Ru, ^{101}Ru, ^{102}Ru и ^{104}Ru) од којих је изотоп ^{102}Ru најзаступљенији са 31,6%. Рутенијум има широк опсег оксидационих стања од -2 до +8 тако да су његови комплекси редукционо активни и њихова примена као редукционих агенаса у различитим хемијским реакцијама је од великог значаја. У физиолошким условима може постојати у три оксидациона стања: рутенијум(II), рутенијум(III) и рутенијум(IV). Рутенијум(III) је доминантно оксидационо стање у физиолошким условима док су рутенијум(II) и рутенијум(IV) оксидациона стања која се лако постижу у присуству биолошких редуктаната (аскорбинска киселина или глутатион) или оксидационих агенаса (O_2 или H_2O_2). Сва три оксидациона стања граде координациона једињења октаедарске геометрије, док рутенијум(II) органометални комплекси граде једињења псеудооктаедарске геометрије (тзв. „piano stool" комплекси).

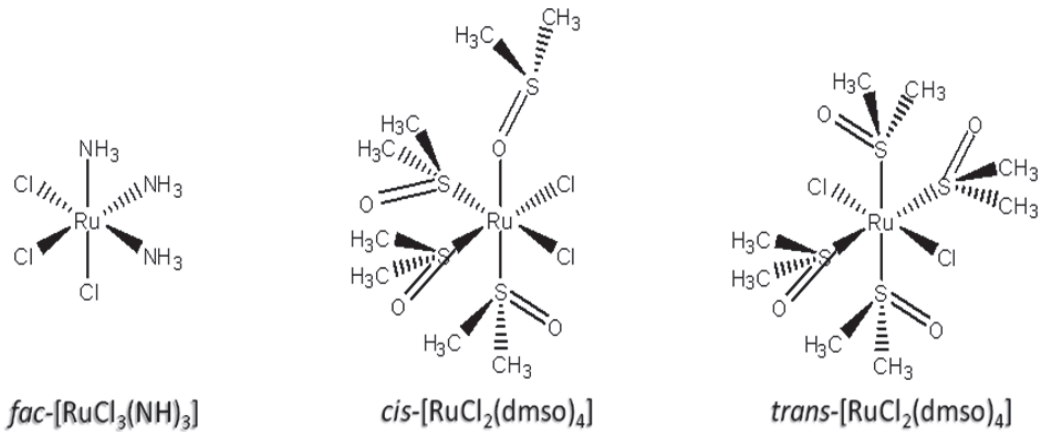
Рутенијум(II) има попуњене све три (t_{2g}) d орбитале што га чини дијамагнетичним док рутенијум(III) има један неспарен електрон у (t_{2g}) d орбитали и он је парамагнетичан. Разлика у само једном електрону између ова два оксидациона стања значајно утиче на њихове хемијске карактеристике. Рутенијум(II) се понаша као мека киселина и може имати π-донорске особине, а рутенијум(III) се понаша као тврда киселина и може имати π-акцепторске особине.

Комплекси рутенијума(III) су инертнији у односу на одговарајуће комплексе рутенијума(II). Из тог разлога активациони механизам тзв. „активација редукцијом" предложен је од стране професора Clarke-а, који је био међу првима који су истраживали комплексе рутенијума као потенцијалне антитуморске агенсе. Он је заједно са својим сарадницима предложио да комплекси рутенијума(III) прво подлежу *in vivo* редукцији до мање инертног рутенијум(II) оксидационог стања, а затим долази до отпуштања хлоридо лиганда и стварања аква метаболита који је способан да се веже за биолошке мете. Ови комплекси остају у релативно неактивном рутенијум(III) оксидационом стању све док не стигну до туморског ткива где је присутан нижи сарджај кисеоника и pH, и повећана концентрација глутатиона (редукциони агенс) у односу на нормална ткива. У овим условима олакшана је редукција рутенијума(III) до рутенијума(II). Овај активациони пут може бити одговоран за селективну токсичност према канцерогеним ћелијама, као и за ефикасност према хипоксичним туморима који могу бити отпорни на хемотерапију и радиотерапију.

Још једна важна особина комплекса рутенијума(III) је способност да замени гвожђе при везивању за многе биомолекуле, укључујући серум протеине (нпр. трансферин и албумин). Рутенијум се везује за трансферин, при чему настаје трансферин-рутенијумски комплекс који може бити активно транспортован у туморска ткива на чијој се површини налази знатно већи број трансфериских рецептора у односу на здрава ткива. Када се једном веже за трансферински рецептор, комплекс ослобађа рутенијум који се може лако интернализовати у тумор. Верује се да је ово други узрок селективног деловања комплекса рутенијума према ћелијама канцера што доводи и до смањења споредних нежељених ефеката терапије.

Први комплекси рутенијума тестирани на антитуморску активност су хлоро-амин-Ru(III) комплекси јасно инспирисани цисплатином, за које се сматрало да реагују примарно са ДНК. Clarke је заједно са својим сарадницима први објавио резултате о антитуморској активности комплекса *fac*-[$RuCl_3(NH_3)_3$] (Слика 1).[1] Испитивања су показала да има чак и већу активност у односу на цисплатину у случају леукемије P388. Међутим, недостатак и велики проблем у примени овог комплекса представља његова слаба растворљивост у физиолошком раствору, па због тога никада није нашао фармаколошку примену.

Местрони (Mestroni) је са својим сарадницима испитивао антитуморску активност рутенијум(II) комплекса, *cis*-[$RuCl_2(dmso)_4$] (dmso = диметилсулфоксид) (Слика 1). Овај комплекс није цитотоксичан *in vitro*, а *in vivo* је показао токсичност три пута мању у односу на цисплатину. Ипак, при максималној толерантној дози овај комплекс је показао велику активност и према примарном тумору и према метастазама на примеру миша са чврстим метастазирајућим тумором. На моларној основи, цитотоксичност *trans* изомера (Слика 1) је чак око 20 пута већа у односу на *cis* изомер и овај комплекс је ефикаснији у смањењу броја и тежине спонтаних метастаза које потичу од примарних тумора. У експериментима на мишевима којима је оперативно уклоњен примарни тумор, *trans*-[$RuCl_2(dmso)_4$] је ефикаснији у односу на цисплатину по питању постоперативног продужења животног века. Другим речима, овај *trans* изомер је показао мању активност према примарном тумору, али већу селективност и ефикасност према метастазама. Ова чињеница указала је на разлику у механизму



Слика 1. Структурне формуле неких комплекса рутенијума који показују антитуморску активност

реакција комплекса рутенијума у односу на комплексе платине.[2]

На основу Шеме 1. можемо видети да постоје два главна метаболичка пута рутенијум комплекса опште формуле L_nRu-X, где су L инертни лиганди као што су арена или N-донори, а X је одлазећа група као што је хлоридо или карбоксилато:

- пропустљивост ћелије пасивном дифузијом или специфичним транспортним механизмом из ванћелијског у унутарћелијски простор и
- хидролиза комплекса и везивање за одговарајуће биомолекуле.

Након интравенске администрације, комплекс рутенијума може подлећи хидролизи у крвној плазми у већој или мањој мери, а затим везивању за серум протеине, као што су албумин или трансферин (Шема 1). Предложени механизам је да се рутенијум(II) ослобађа из рутенијум(III)-трансферинског комплекса унутар ћелије, при чему се редукција врши глутатионом или аскорбинском киселином. Међутим, уколико рутенијум(III) доспе у ћелију у облику стабилног комплекса са трансферином, следиће метаболички пут гвожђе(III)-трансферинског комплекса, укључујући везивање за трансферинске рецепторе на површини ћелије, затим енкапсулацију у ендозому (Шема 1), из ког се ослобађа као комплекс рутенијума(II) комбинацијом ензимске редукције и смањене pH вредности у ендозому.

Уколико се комплекс рутенијума не веже за протеине у крвној плазми, може дифундовати у ванћелијски матрикс и формирати адукте са колагеном или протеинима на површини ћелије (као што је актин) који могу бити одговорни за антиметастатску активност NAMI-A и рутенијум(II) арена комплекса.

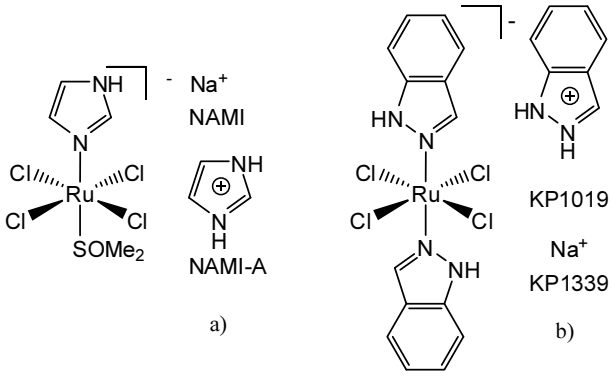
Неизреаговани комплекс може даље дифундовати кроз ћелијску мембрану у цитоплазму (Шема 1) и везати се за активне центре разних ензима, ковалентно или нековалентно. На крају, врсте које стигну до ћелијског нуклеуса, дифузијом или транспортним механизмом, могу формирати ДНК адукте. Способност да се прати пут комплекса рутенијума из крвне плазме до ћелије, као и хемијске трансформације рутенијума, су од изузетне важности за разумевање механизма антитуморске активности комплекса рутенијума.

Шема 1. Предложени активациони путеви антиканцерогених комплекса рутенијума (L су инертни лиганди, а X је одлазећа група)

КОМПЛЕКСИ РУТЕНИЈУМА(III)

NAMI-A

Раних 90-тих синтетисан је комплекс [Na]*trans*-[$RuCl_4$(im)(dmso-S)] (NAMI) (Слика 2а), који је посебно активан према чврстим метастазирајућим туморима.[3] У преклиничким истраживањима NAMI је замењен својим аналогом, односно имидазолном сољу истог комплекса, NAMI-A [Him]*trans*-[$RuCl_4$(im)(dmso-S)] (Слика 2а). Ово је први комплекс рутенијума који је ушао у фазу I клиничког испитивања, 1999. године, на холандском Институту за борбу против рака у Амстердаму. NAMI-A поседује повољне биолошке и хемијске карактеристике: добра антиметастатска активност, ниска општа токсичност, лака и репродуктивна припрема, добра стабилност, а те особине иницирају његов даљи развој. Успешно је завршена I фаза испитивања на 24 пацијента, показујући добру подношљивост широког опсега суб-токсичне дозе без неочекиване токсичности.



Слика 2. Структурне формуле комплекса рутенијума(III) а) [Him]*trans*-[$RuCl_4$(im)(dmso-S)] или NAMI-A, б) [Hind]*trans*-[$RuCl_4(ind)_2$] или KP1019

Механизам деловања

Механизам деловања NAMI-A је још увек недовољно познат. *In vitro* и *in vivo* испитивања показују да се снажно везује за протеине плазме, албумин и трансферин. NAMI-A показује способност интеракције и са ДНК, али сматра се да то није примарна мета. Интеракција са актинима унутар ћелије или са колагеном ванћелијског матрикса који доводе до редуковане мобилности инвазивних ћелија канцера, предложена је као могући механизам антиметастатског дејства NAMI-A. Показује способност не само да превентира формирање метастаза већ и да инхибира њихов раст када су већ успостављене.

Предложени механизам дејства укључује:

- интеракцију са регулацијом ћелијског циклуса која резултује у пролазној акумулацији ћелија у G_2/M фази;
- инхибицију матриксних металопротеиназа и активацију адхезионих молекула;
- повећање дебљине капсуле око примарног тумора и ванћелијског матрикса око крвних судова, чиме спречава туморске ћелије да продиру у околно ткиво и крвне судове и
- везивање за нуклеинске киселине, показујући директни ефекат на ДНК туморских ћелија.

KP1019

Истовремено са развојем комплекса NAMI-A од стране Алесиа (Alessio) и сарадника са Универзитета у Трсту, Кеплер (Keppler) и његови сарадници са Универзитета у Бечу су синтетизовали рутенијум(III) комплекс [Hind]*trans*-[$RuCl_4(ind)_2$] (ind = индазол), KP1019 (Слика 2б). KP1019 показује велику активност према примарним цисплатина резистентним колоректалним туморима, али не показује значајну антиметастатску активност. Овај комплекс је ушао у I фазу клиничких испитивања 2004. године при чему су добијени обећавајући резултати: пет од шест доступних пацијената доживело је стабилизацију болести и лечење које је праћено једино умереном токсичношћу, што може бити узрок високог степена везивања за серум протеине и селективне активације у ткиву тумора.[4] Међутим, због релативно слабе растворљивости овај комплекс је замењен својим аналогом, односно натријумовом сољу KP1339, за даља клиничка испитивања. Комплекс је прилично стабилан у инфузионом раствору што је од важног значаја за складиштење и транспорт комплекса као и за клиничку употребу.

Механизам деловања

Након интравенског уношења комплекса предложени механизам је следећи:

- хидролиза комплекса у крви праћена интеракцијом са серум протеинима као што су албумин и трансферин;
- транспорт комплекса у ћелију преко трансферинског циклуса;
- ослобађање комплекса проузроковано нижом pH вредношћу;
- редукција у хипоксичној ћелији тумора;
- везивање за нуклеинске киселине и
- индукција апоптозе преко митохондријалног пута.

Органометални рутенијум(II) арена комплекси

Последњих година многобројна истраживања су фокусирана на органометална „half-sandwich", рутенијум(II) арена једињења, која поседују антитуморску активност у *in vitro*, а у неким случајевима, и у *in vivo* условима. Органометални рутенијум(II) комплекси опште формуле [(η^6-арен)Ru(XY)Z] (Слика 3), где је арен бензен или дериват бензена, XY неутрални или моноанјонски *N,N-*, *N,O-* или *O,O*-хелатни лиганд и Z халоген, интензивно су истраживана од стране Sadler-а и његових сарадника.[5] Ови комплекси имају *pseudo*-октаедарку „piano-stool" структуру са неутралним арена лигандом који заузима три координациона мес-

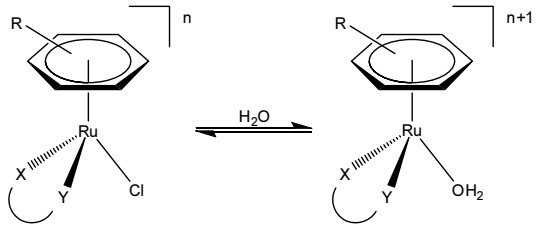
та и чини „седиште столице за клавир”, а хелатни лиганд заједно са халогеном чини „ноге столице”.

Структура рутенијум(II) арена комплекса, дозвољавајући варијације три главне градивне компоненте (монодентатни лиганд Z, бидентатни лиганд XY и арен), омогућава фино подешавање фармаколошких особина ових комплекса. Присуство координованог аренског лиганда пружа хидрофобне особине комплексу и стабилизује рутенијум у +2 оксидационом стању, тако да је оксидација до рутенијума(III) веома тешка. Одлазећа група, која је обично хлорид и ослобађа место на металу за везивање биомолекула, може бити од важности за контролу кинетике активације комплекса. Супституција хлорида неким другим халогеном (бромидом или јодидом) има врло мали утицај на цитотоксичност комплекса. Хелатни лиганд може да одреди стабилност и кинетику супституције лиганада у комплексу. Комплекси који садрже бидентатни хелатни лиганд показују већу активност у односу на комплексе са монодентатним лигандом.

Интензивна истраживања односа структуре и активности одговарајућих комплекса показала су да су најактивнији комплекси са хелатним лигандом XY = en и одлазећом групом Z = Cl. Заиста, комплекси [(η^6-арен)Ru(en)Cl][PF_6] (Слика 3) показали су обећавајућу антиканцерогену активност, *in vitro* према канцерогеним ћелијским линијама, укључујући цисплатина резистентне канцерогене ћелије AR2780cis, и *in vivo* са значајним спречавањем раста A2780 и A2780cis ћелија.[6] Цитотоксичност расте са повећањем величине координованог арена: бензен (ben) < p-цимен (cym) < бифенил (bip) < дихидроантрацен (DHA) < тетрахидроантрацен (THA), тако да bip комплекс има сличну цитотоксичност као и карбоплатина (IC_{50} = 6 μM), а THA комплекс показује активност као и цисплатина (IC_{50} = 0,6 μM). Структурне формуле неких од поменутих комплекса приказане су на Слици 3.

Хидролиза рутенијум(II) арена комплекса

Хидролиза је веома битан механизам активације антитуморских комплекса као што је цисплатина, стога испитивано је хемијско понашање рутенијум арена комплекса у воденој средини. У воденој средини, комплекси опште формуле [(η^6-арен)Ru(L)Cl]$^+$ подлежу хидролизи градећи одговарајуће аква комплексе [(η^6-арен)Ru(L)H_2O]$^{2+}$ (Слика 4). Хлоридо комплекси подлежу реакцијама супституције доста спорије у односу на одговарајуће аква врсте, па је веома битно познавање кинетике и термодинамике реакције хидролизе тј. формирање активног облика рутенијум(II) арена комплекса. Реакције хидролизе [(η^6-арен)Ru(en)Cl][PF_6] комплекса (где је арен bip, DHA и THA) на 310K, у раствору $NaClO_4$ концентрације 0,1 M (k_{H2O} = 3,95 - 6,84 x 10^{-3} s^{-1}), су за један ред величине брже у односу на реакције хидролизе цисплатине.[7]

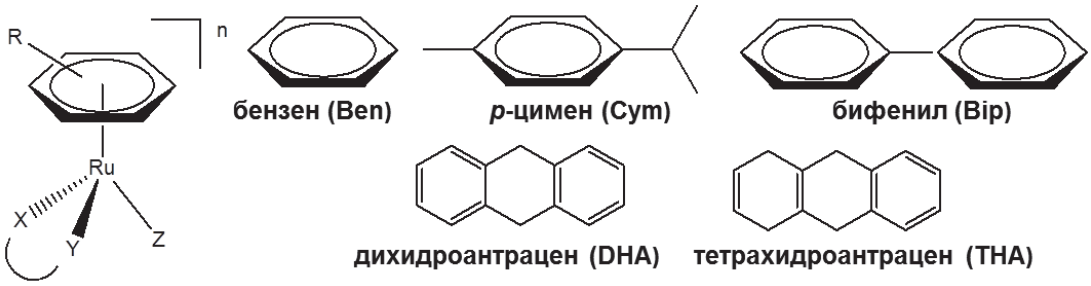


Слика 4. Хидролиза рутенијум(II) арена комплекса у воденом раствору и формирање аква адукта

Рутенијум(II) арена комплекси при екстрацелуларној концентрацији хлорида ([Cl^-] = 104 mM) присутни су у облику мање активне хлоридо врсте, док се унутар ћелије где је концентрација хлорида знатно ниža ([Cl^-] = 4-25 mM) налазе се у облику активне аква врсте. pKa вредности аква комплекса [(η^6-арен)Ru(en)(H_2O)]$^{2+}$ крећу се између 7 и 8, тако да при физиолошкој pH, Ru-OH_2 врсте преовладавају над мање активним Ru-OH врстама. На основу добијених резултата нађено је да константа брзине реакције хидролизе зависи у великој мери од природе бидентатног хелатног лиганда као и од pKa вредност аква адукта.

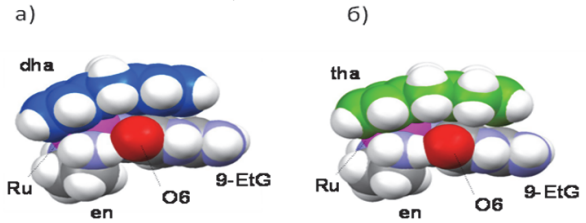
Интеракције рутенијум(II) арена комплекса са нуклеобазама

Изучавање интеракција рутенијум(II) арена комплекса са нуклеобазама је од изузетне важности с обзиром да је ДНК примарна мета антитуморских комплекса као што је цисплатина. Стога, испитиване су реакције комплекса [(η^6-арен)Ru(en)X]$^{n+}$, где је η^6-арен = bip, THA, DHA, *p*-cym и Ph, X = Cl^- или H_2O, са дериватима нуклеинских киселина као моделима ДНК од стране Sadler-ове групе.[8] Испитивања су показала претежно формирање монофункционалног производа преко N7 азотовог атома гуанина. У овим реакцијама прво долази до хидролизе хлоридо комплекса и формирања одговарајућег активног аква адукта који



Слика 3. Општа струкура рутенијум(II) арена комплекса

се координује за нуклеотид преко кисеоника фосфатне групе, а затим долази до спорог премештања и формирања N7 адукта као главног производа.[8] Реактивност различитих места координовања нуклеобаза према рутенијуму(II) при неутралној pH опада у следећем низу: гуанозин(N7) > тимидин(N3) > цитидин(N3) > аденозин(N7) > аденозин(N1). Производи интеракције са 9-етилгуанином (9EtG) су изоловани и окарактерисани помоћу рендгенске структурне анализе (Слика 5). Уочена је селективна Ru-N7(гуанин) координација која је додатно стабилизована стереоспецифичном водоничном везом између C6=O гуанина и NH групе en, као и π-π интеракцијама између ароматичног лиганда и нуклеобазе.[9]

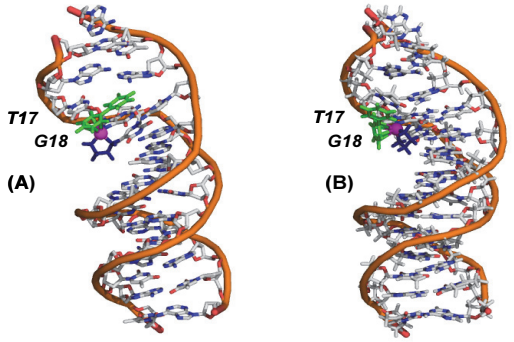


Слика 5. Кристалне структуре а) $[(\eta^6\text{-DHA})Ru(en)(9EtG)]^{2+}$ и б) $[(\eta^6\text{-THA})Ru(en)(9EtG)]^{2+}$, представљајући арена-пурин π-π интеракцију и водоничну везу између NH en и C6O гуанина(G).[9]

Интеракције рутенијум(II) арена комплекса са олигонуклеотидима и ДНК

Интеракција рутенијум(II) арена комплекса са ДНК је од посебне важности, јер ДНК може бити крајња мета за ову врсту потенцијалних антитуморских агенаса. Комплекс $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})Ru(en)Cl][PF_6]$ се везује селективно за гуанин (G) на олигонуклеотидима, формирајући монофункционалне производе Ru-G7 и Ru-G8, као и бифункционални производ G7(Ru)-G8(Ru).[10] Интеракција комплекса $[(\eta^6\text{-bip})Ru(en)Cl][PF_6]$ са дуплексом d(ATACATGGTACATA)·d(TAT^{17}G^{18}TACCATGTAT) је проучавана помоћу HPLC-ESI-MS методе, као и помоћу 2D NOESY NMR спектроскопије. Такође, нађено је да се координација рутенијума одиграва преко N7 атома G, везујући се моно- и бифункционално за олигонуклеотид. На једном конформеру уочена је интеркалација арена лиганда (bip) између G18 и суседног тимина (T17), док на другом конформеру нема интеркалације, већ је арена лиганд наслоњен на благо савијен T17 (Слика 6).

Интеракцијом рутенијум(II) арена комплекса са ДНК дуплексом долази до координације претежно за N7 азотов атом G остатка. Поред тога, присутне су и некоординативне интеракције као што су електростатичке интеракције, јака интрамолекулска водонична веза између NH групе en и C6O гуанина и хидрофобне π-π интеракције између ароматичног лиганда и база ДНК.

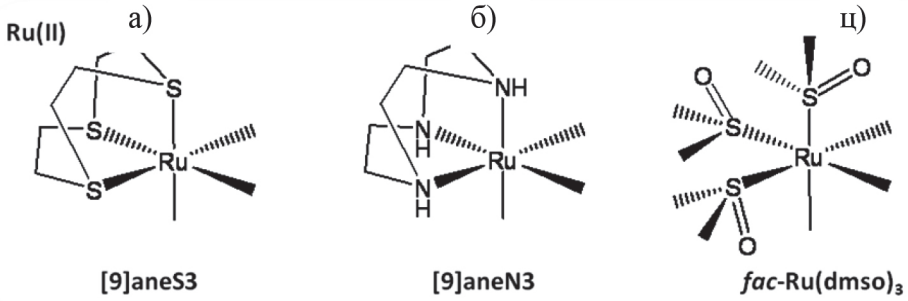


Слика 6. Молекуларни модели два конформера 14-мер d(ATACATGGTACATA)·d(TAT^{17}G^{18}TACCATGTAT) за које је везан монофункционални фрагмент $\{(\eta^6\text{-bip})Ru(en)\}^{2+}$ преко N7 атома гуанина (G18) а) показујући интеркалацију арена између G18 и T17 и б) нема интеркалације, већ је арена лиганд наслоњен на благо савијен T17. (Рутенијум је представљен љубичастом бојом, en тамно плавом и арена лиганд зеленом)[7]

Реакције са амино киселинама и протеинима

Реакције рутенијум(II) арена комплекса са амино киселинама које садрже сумпор, као што су L-цистеин (L-Cys) и L-метионин (L-Met), су од великог интереса у погледу јаког утицаја на интрацелуларну хемију антитуморских комплекса платине, посебно њихово ангажовање у детоксификацији и механизму резистенције. Протеини могу такође имати важну улогу у механизму деловања рутенијум(II) арена комплекса, укључујући могућност да рутенијум може заменити гвожђе у протеинима.

Sadler је са својим сарадницима испитивао интеракцију рутенијум(II) арена комплекса са амино киселинама, L-Cys и L-Met.[11] На основу експерименталних резултата, нађено је да $[(\eta^6\text{-bip})Ru(en)Cl]^+$ комплекс реагује споро са тиолном амино киселином L-Cys (1:2) у воденом раствору на 310 K, дајући на почетку реакције три мононуклеарна производа, при чему је цистеин координован за рутенијум преко сумпора или кисеоника. Након 24 сата уочена су и два динуклеарна производа која настају као резултат губитка координованог етилендиамина и садрже један или два мостна цистеинска лиганда. При високим концентрацијама L-Cys долази и до грађења неуобичајеног кластера $\{(\eta^6\text{-bip})Ru\}_8$. Интеракција са тиоетарским сумпором L-Met је такође слаба и само 28% $[(\eta^6\text{-bip})Ru(en)Cl]^+$ комплекса реагује дајући само један производ $[(\eta^6\text{-bip})Ru(en)(L\text{-Met-}S)]^{2+}$. Слаба реактивност испитиваног арена комплекса са одговарајућим амино киселинама које садже атом сумпора у бочном низу, и висока реактивност према гуанину, указује да се адукти са ДНК могу формирати чак и у присуству амино киселина, пептида и протеина. У супротности са тим, сматра се да се рутенијум(III) комплекси везују јаче за протеине као што су албумин и трансферин него за ДНК, при чему протеин може послужити за доставу комплекса до канцерогених ћелија. Ово указује да се



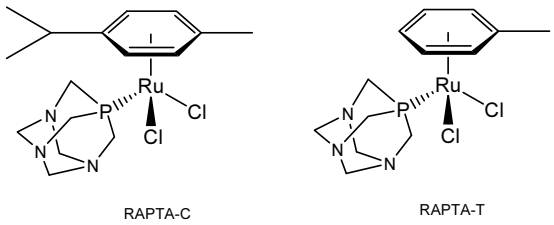
Слика 8. Структурне формуле рутенијум(II) „half-sandwich" комплекса који се разликују у природи „face-capping" лиганда: а) 1,4,7-тритиациклононан ([9]aneS3), б) 1,4,7-триазациклононан ([9]aneN3) и ц) три dmso-S лиганда у фацијалном положају $(dmso\text{-}S)_3$

механизам деловања рутенијум(II) арена антиканцерогених комплекса разликује од механизма рутенијум(III) комплекса.

Постоји неколико публикованих радова у којима је испитивана интеракција рутенијум(II) арена комплекса са разним молекулима протеина.[12] Ове интеракције су веома важне за утврђивање механизма деловања органометалних антиканцерогених комплекса. Интеракције два арена комплекса, $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})Ru(en)Cl][PF_6]$ и $[(\eta^6\text{-bip})Ru(en)Cl][PF_6]$, са хуманим серум албумином, испитиване су помоћу масене спектрометрије (MS). Добијени резултати показују да се оба комплекса координују за хистидин (His128, His247, His510) и за метионин (Met298) на површини албумина. Поред тога, $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})Ru(en)Cl][PF_6]$ комплекс може ући у шупљину протеина, везати се за Cys34 и изазвати оксидацију тиолата до сулфината. С обзиром да се Cys34 налази унутар шупљине, $[(\eta^6\text{-bip})Ru(en)Cl][PF_6]$ комплекс се не може координовати за Cys34, због фенил прстена који представља стерну сметњу. Закључено је да арена лиганд има кључну улогу у интеракцијама са протеинима. Стога такве оксидационе реакције тиола изазване координацијом рутенијума могу бити веома значајне у фармаколошкој активности ових рутенијум(II) комплекса.

RAPTA комплекси

Рутенијум(II) арена комплекси опште формуле $[(\eta^6\text{-арен})Ru(X)_2(pta)]$ (pta = 1,3,5-триаза-7-фосфатрицикло[3.3.1.1]-декан, X = Cl или дикарбоксилати (Слика 7) названи RAPTA комплекси, синтетисани су од стране Dyson-ове групе.[13] Ове комплексе карактерише присуство pta лиганда на месту етилендиамина у комплексима синтетисаним од стране Sadler-ове групе. Органометални комплекси, $[(\eta^6\text{-cym})RuCl_2(pta)]$ (RAPTA-C) и $[(\eta^6\text{-толуен})RuCl_2(pta)]$ (RAPTA-T), су предмет детаљних *in vitro* и *in vivo* испитивања. *In vitro* испитивања показују да је RAPTA-T практично лишен цитотоксичности, али интерагује са компонентама ванћелијског матрикса, чиме инхибирају неке од фаза метастатског процеса, као што су одвајање ћелија од примарног тумора, миграција и адхезија на новом месту. *In vivo*, на моделу карцинома дојке, оба комплекса инхибирају формирање метастазе плућа, без значајнијег деловања на примарни тумор. RAPTA-T комплекс показује *in vitro* и *in vivo* понашање веома слично NAMI-A, што је изненађујуће с обзиром на структурне разлике.



Слика 7. Структурне формуле RAPTA комплекса

„Half-sandwich" рутенијум(II) комплекси

Пре неколико година Alessio је започео истраживање у циљу утврђивања да ли је η^6-арена лиганд код органометалних „half-sandwich" комплекса неопходан за антитуморску активност или може бити успешно замењен неким другим неутралним 6-електрон донорским „face-capping" лигандом, или са три монодентатна лиганда која формирају стабилан *fac*-$Ru(L)_3$ фрагмент, док остали лиганди остају непромењени (Слика 8). Стога, Alessio је заједно са својим сарадницима развио нову серију рутенијум(II) „half-sandwich" комплекса опште формуле $[Ru(fcl)(chel)X][Y]_n$, у којима је арена лиганд замењен неутралним „face-capping" макроцикличним лигандом (fcl) као што су 1,4,7-тритиациклононан ([9]aneS3), 1,4,7-триазациклононан ([9]aneN3), chel је неутрални или анјонски хелатни лиганд (*N-N*, као што су en, dach, bpy или супституисан bpy, супституисани триазоли; *O-O*, оксалат, малонат, acac; *N-O*, пиколинат (pic)), X је Cl или dmso-S, а Y је CF_3SO_3, PF_6 или Cl (n зависи од наелектрисања хелата и X).[14]

Недавно је синтетизована и нова серија рутенијум(II) „half-sandwich" комплекса опште формуле *fac*-$[Ru(dmso\text{-}S)_3(N\text{-}N)Cl][PF_6]$ (*N-N* је en, dach или 2 NH_3), који уместо арена и макроцикличног лиганда садрже три S-координована dmso лиганда у фацијалном положају.

Антипролиферативна активност ових комплекса испитивана је према хуманој ћелијској линији карцинома дојке MDA-MB-231. Добијени резултати су показали да једино $[Ru([9]aneS3)(en)Cl][PF_6]$ и $[Ru([9]aneS3)(dach)Cl][PF_6]$ комплекси показују *in*

vitro цитотокичност. Добијене IC_{50} вредности су 80 μM (en) и 124 μM (dach),[14c] које су за један ред величине више у односу на најактивнији органометални комплекс $[Ru(\eta^6\text{-bip})(en)Cl][PF_6]$ (IC_{50} = 10 μM). Оба ова Ru-[9]aneS3 комплекса подлежу реакцији хидролизе у току неколико минута и поседују могућност грађења водоничне везе преко хелатног лиганда.[15] Ове две особине су веома важне за антипролиферативну активност. Комплекс као што је $[Ru([9]aneS3)(bpy)Cl][PF_6]$, иако хидролизује сличном брзином као и $[Ru([9]aneS3)(en)Cl][PF_6]$ комплекс, због губитка могућности да гради водоничну везу показује веома ниску антипролиферативну активност. Са друге стране, комплекси као што су $[Ru([9]aneN3)(chel)(dmso\text{-}S)][PF_6]_2$[14c] и *fac*-$[Ru(dmso\text{-}S)_3(chel)Cl][PF_6]$[16] (где је chel = en или dach), који су инертни према супституцији, су такође неактивни.

Реактивност Ru-[9]aneS3 комплекса са три деривата гуанина је испитивана помоћу ^1H и ^{31}P NMR спектроскопије, као и помоћу UV-Vis спектрофотометрије.[15] Интеракцијом испитиваних рутенијум-тритиа комплекса са дериватима гуанина настаје само један монофункционални производ Ru-(N7)DNA, директно или преко интермедијера. Ред реактивности испитиваних комплекса за интеракције са 5'-GMP зависи такође од природе хелатног лиганда. Рендгенска структурна анализа комплекса $[Ru([9]aneS3)(en)(9MeG\text{-}N7)][PF_6]_2$ и $[Ru([9]aneS3)(pic)(9MeG\text{-}N7)][PF_6]$ показује да када хелатни лиганд поседује могућност формирања водоничне везе (chel = en), долази до додатне стабилизације стварањем интрамолекулске водоничне везе између C(6)=O гуанина и NH групе en.[15]

Рутенијум(II) полипиридил комплекси

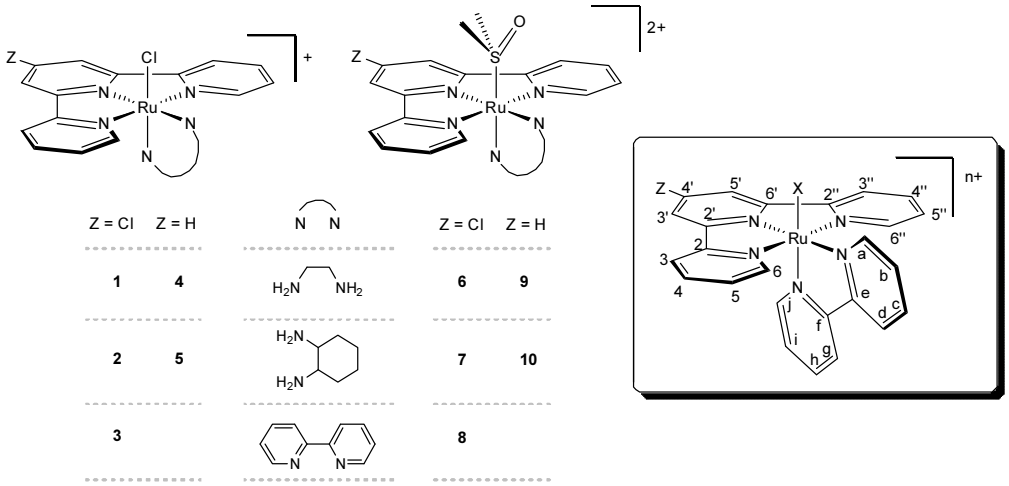
Последњих неколико деценија, рутенијум полипиридил комплекси су били мета многобројних истраживања као могућа алтернатива за коришћење у класичној хемотерапији. За неке од њих је пронађено да поседују обећавајућу антитуморску активност. Цитотоксичност три хлорополипиридил рутенијум(II) комплекса, [Ru(tpy)(bpy)Cl][Cl], *cis*-$[Ru(bpy)_2Cl_2]$ и *mer*-$[Ru(tpy)Cl_3]$ (tpy = 2,2',6',2"-терпиридин), испитивана је према разним ћелијским линијама тумора.[17] Комплекс *mer*-$[Ru(tpy)Cl_3]$ је показао знатно већу цитотоксичност у односу на друга два комплекса. Висока активност овог комплекса предпоставља се да потиче од његове способности да везује ДНК преко два деривата гуанина у *trans* положају, на супротним ланцима.

Последњих година је синтетисан велики број монофункционалних рутенијум(II) терпиридин комплекса опште формуле *mer*-$[Ru(tpy)(N\text{-}N)Cl]^+$ (*N-N* = бидентатни азот-донорски хелатни лиганд). Испитивањем се дошло до закључка да се већина ових комплекса ковалентно везује за N7 атом гуанина, формирајући монофункционалне производе, док неки од њих стопирају репликацију ДНК.

Већина рутенијум(II) терпиридин комплекса, која има такође и N-N полипиридил лиганд (нпр. bpy), има веома ниску растворљивост у воденом раствору, што ограничава биолошки релевантна истраживања. Овај проблем је довео до смањеног интересовања у области антиканцерогене активности *mer* комплекса у односу на комплексе фацијалне геометрије. Имајући то у виду, било је од значаја усмерити испитивања ка синтези и карактеризацији рутенијум(II) терпиридин комплекса меридијалне геометрије и њиховој интеракцији са ДНК нуклеобазама. Синтетисана је серија рутенијум(II) комплекса опште формуле *mer*-$[Ru(L_3)(N\text{-}N)X][Y]_n$, где је L_3 tpy или Cl-tpy (4'-хлоро-2,2':6',2"-терпиридин), X је Cl или dmso-S, N-N је бидентатни хелатни лиганд који има способност водоничног везивања са нуклеобазама (*N-N* = en или dach), Y је Cl, PF_6 или CF_3SO_3, n = 1 или 2 у зависности од природе лиганда X (Слика 9).[18]

Резултати рендгенске структурне анализе су показали да комплекси имају типичну издужену октаедарску структуру, који садрже тридентатни Cl-tpy или tpy лиганд у очекиваном меридијалном положају, N-N бидентатни хелатни лиганд и шесто место окупирано је јоном хлора или молекулом dmso-S координованог преко сумпора.[18]

Ови рутенијум(II) терпиридин комплекси су добро растворни у води, при чему хлоридо деривати хи-



Слика 9. Шематски приказ рутенијум(II) терпиридин комплекса 1-10.

дролизују релативно брзо, док су dmso деривати инертни у воденом раствору. За одговарајуће рутенијум(II)-tpy комплексе одређене су pK_a вредности: 10,50 ± 0,03 за $[Ru(Cl\text{-}tpy)(en)(H_2O)]^{2+}$, 10,26 ± 0,02 за $[Ru(Cl\text{-}tpy)(dach)(H_2O)]^{2+}$ и 9,56 ± 0,01 за $[Ru(Cl\text{-}tpy)(bpy)(H_2O)]^{2+}$.[18] Депротонација аква комплекса зависи од природе N-N хелатног лиганда: присуство ароматичног bpy повећава киселост аква лиганда, док измена en са dach лигандом има веома мали утицај.

Интеракција рутенијум(II)-tpy комплекса са дериватима гуанина (9MeG и 5'-GMP) испитивана је помоћу NMR спектроскопије и UV-Vis спектрофотометрије. Ред реактивности испитиваних комплекса за реакцију супституције са 9MeG и 5'-GMP зависи од природе хелатног лиганда: $[Ru(Cl\text{-}tpy)(dach)(Cl)]^+$ > $[Ru(Cl\text{-}tpy)(en)(Cl)]^+$, као и од наелектрисања улазног лиганда (5'-GMP > 9-MeG). Интеракцијом испитиваних рутенијум-tpy комплекса са дериватима гуанина настаје само један монофункционални производ Ru-(N7)DNA.[18]

Последњих година велики број истраживања је усмерен ка испитивању интеракција рутенијум(II/III) комплекса са серум протеинима и амино киселинама које садрже сумпор. Ове интеракције су веома важне јер након интравенског уношења комплекса рутенијума, протеини плазме постају потенцијалне мете за координовање рутенијум(II/III) комплекса. Експериментални подаци прикупљени до сада пружају информацију о нижој реактивности амино киселина и протеина према рутенијум(II) комплексима. Релативно слаба веза амино киселина и протеина са овим комплексима може бити одговорна за транспорт и допремање комплекса рутенијума до канцерогених ћелија, односно неке амино киселине, а пептиди и протеини могу да служе као резервоари рутенијума. Ово може бити и узрок мањих споредних нежељених ефеката комплекса рутенијума у односу на комплексе платине.

Имајући у виду да су ове интеракције од изузетне важности за разумевање механизма антитуморске активности комплекса рутенијума, проучаване су реакције рутенијум(II) терпиридин комплекса, [Ru(Cl-tpy)(en)Cl][Cl] и [Ru(Cl-tpy)(dach)Cl][Cl], са тиоуреом (Tu), амино киселинама које садрже сумпор (L-Cys и L-Met) и хетероциклима који садрже азот (Pz, Tz и Py).[19] Резултати јасно показују да брзина реакције зависи од природе хелатног лиганда: $[Ru(Cl\text{-}tpy)(en)Cl]^+$ комплекс реагује 2 пута брже у односу на $[Ru(Cl\text{-}tpy)(dach)Cl]^+$ комплекс. Такође, брзина реакције зависи и од природе улазног лиганда. Реактивност улазних лиганада опада у следећем низу: Tu > L-Cys > Pz > Tz > Py > L-Met.

ЗАКЉУЧАК

У потрази за лековима који нису на бази платине, рутенијум заузима важно место, нарочито због мање токсичности и веће селективности према ћелијама канцера. Детаљно разумевање механизма понашања комплекса рутенијума у биолошким условима је основа будућих испитивања и развоја нових антитуморских агенаса, као и проналаска алтернативних третмана у терпији канцера.

Abstract

ANTICANCER RUTHENIUM COMPLEXES

Ana Rilak, Živadin D. Bugarčić

Faculty of Science, University of Kragujevac, Radoja Domanovića 12, P.O. Box 60, 34000 Kragujevac, Serbia

In the search for drugs that are not based on platinum, ruthenium occupies an important place, especially because of lower toxicity and higher selectivity towards cancer cells. A detailed understanding of the mechanism of behavior of the ruthenium complex in the biological conditions is a basis for future investigations and the development of new antitumor agents, as well as for the invention of alternative treatments in cancer therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. M. J. Clarke, *Coord. Chem. Rev.*, 2002, **232**, 69-93.
2. I. Bratsos, A. Bergamo, G. Sava, T. Gianferrera, E. Zangrando and E. Alessio, *J. Inorg. Biochem.*, 2008, **102**, 606-617.
3. E. Alessio, G. Mestroni, A. Bergamo and G. Sava, *Met. Ions Biol. Syst.*, 2004, **42,** 323-351.
4. C. G. Hartinger, M. A. Jakupec, S. Zorbas-Seifried, M. Groessl, A. Egger, W. Berger, H. Zorbas, P. J. Dyson and B. K. Keppler, *Chem. Biodiversity*, 2008, **5**, 2140-2155.
5. S. J. Dougan and P. J. Sadler, *Chimia*, 2007, **61**, 704–715.
6. Y. K. Yan, M. Melchart, A. Habtemariam and P. J. Sadler, *Chem. Commun.*, 2005, 4764-4776.
7. F. Wang, H. Chen, S. Parsons, I. D. H. Oswald, J. E. Davidson and P. J. Sadler, *Chem. Eur. J.*, 2003, **9**, 5810-5820.
8. H. Chen, J. A. Parkinson, R. E. Morris and P. J. Sadler, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 173-186.
9. H. Chen, J. A. Parkinson, S. Parsons, R. A. Coxall, R. O. Gould and P. J. Sadler, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 3064-3082.
10. R. E. Morris, R. E. Aird, P. del S. Murdoch, H. Chen, J. Cummings, N. D. Hughes, S. Parsons, A. Parkin, G. Boyd, D. I. Jodrell and P. J. Sadler, *J. Med. Chem.*, 2001, **44**, 3616-3621.
11. F. Wang, H. Chen, J. A. Parkinson, P. del S. Murdoch and P. J. Sadler, *Inorg. Chem.*, 2002, **41**, 4509-4523.
12. F. Wang, J. Xu, A. Habtemariam, J. Bella and P. J. Sadler, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 17734-17743.
13. C. S. Allardyce, P. J. Dyson, D. J. Ellis and S. L. Heath, *Chem. Comm.*, 2001, **15**, 1396-1397.
14. a) I. Bratsos, S. Jedner, A. Bergamo, G. Sava, T. Gianferrara, E. Zangrando and E. Alessio, *J. Inorg. Biochem.*, 2008, **102**, 1120-1133; b) I. Bratsos, G. Birarda, S. Jedner, E. Zangrando and E. Alessio, *Dalton Trans.*, 2007, 4048-4058; c) I. Bratsos, E. Mitri, F. Ravalico, E. Zangrando, T. Gianferrara, A. Bergamo and E. Alessio, *Dalton Trans.*, 2012, **41**, 7358-7371.
15. A. Rilak, I. Bratsos, E. Zangrando, J. Kljun, I. Turel, Ž. D. Bugarčić and E. Alessio, *Dalton Trans.*, 2012, **41**, 11608-11618.
16. I. Bratsos, C. Simonin, E. Zangrando, T. Gianferrara, A. Bergamo and E. Alessio, *Dalton Trans.*, 2011, **40**, 9533-9543.
17. V. Brabec and O. Novakova, *Drug Resist. Updates*, 2006, **9**, 111–122.
18. A. Rilak, I. Bratsos, E. Zangrando, J. Kljun, I. Turel, Ž. D. Bugarčić and E. Alessio, *Inorg. Chem.*, 2014, **53**, 6113-6126.
19. A. Rilak, R. Pushta and Ž.D. Bugarčić, *Polyhedron*, 2015, **91**, 73-83.

Весна М. АЛИВОЈВОДИЋ (valivojvodic@politehnika.edu.rs), Наташа БУКУМИРИЋ (natasa.bukumiric@gmail.com), Шимон А. ЂАРМАТИ (simondjar@politehnika.edu.rs), Висока школа струковних студија - Београдска политехника

РЕТКЕ ЗЕМЉЕ - ОСОБИНЕ, ЗНАЧАЈ И ПРИМЕНА

САЖЕТАК

Нове (чисте) технологије као и многи производи у сектору информационих технологија, у великој мери зависе од материјала који поседују специфичне хемијске и физичке карактеристике (укључујући магнетна, каталитичка и луминесцентна својства). Ови материјали најчешће у својој структури садрже и елементе јединствених особина који се обједињени називају ретке земље.

Ова не тако широко позната група елемената изузетно је важна за живот какав ми живимо данас. Срећом ретке земље у природи и нису толико ретке како то њихов назив сугерише (а нису ни земље). Имајући у виду разноврсну примену ових метала и стални раст и ширење производње, која за основу има њихову употребу, потребе за елементима ретких земаља свакако ће расти, па је стога од пресудне важности на време обезбедити и довољне количине ових не тако широко познатих, али по значају признатих елемената.

Циљ рада је пружање сажетог приказа својстава и видова примене ових изузетних метала.

УВОД

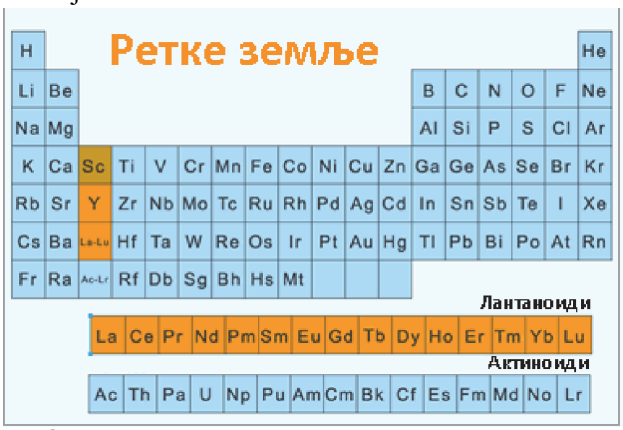
Злато и сребро су важни пратиоци развоја друштва од давнина, а што се тиче новијих дешавања, читава Силицијумска долина у Калифорнији (САД) носи назив по једном важном елементу - силицијуму. Ко су, међутим, тихи хероји модерне технологије?

Ретке земље имају важну и јединствену примену у оквиру савремених технологија. Ова не тако позната група елемената изузетно је важна за живот какав ми живимо данас. На основу количина у којима се користе, тешко је закључити колики економски значај ретке земље реално имају, пошто је, поређења ради, годишња потрошња бакра већа за чак два реда величине од укупно потребне годишње количине елемената целе ове групе [1]. Њихову вредност могуће је наслутити и на основу тога што се елементи ретких земаља (енг. *rare earth elements*, REE) називају и "витаминима" за метале, пошто мала количина неког од њих битно појачава својства метала с којим чини легуру [2]. Због својих особина потражња за њима непрестано расте [3]. Они налазе примену у никл-метал-хибридним батеријама (које се користе за напајање хибридних и електричних возила), горивим ћелијама, флуоресцентним сијалицама, користе се за екране телевизора, мобилних телефона, преносивих рачунара, користе се у катализаторима, соларним панелима, магнетима итд.

ЕЛЕМЕНТИ РЕТКИХ ЗЕМАЉА

Назив ове групе елемената, "ретке земље", потиче из времена када су ови елементи први пут изоловани из ретких минерала (комплексних оксида који су се у то време називали "земља"). Иначе, реч "лантанид", која се понекад користи као назив за ретке земаље, води порекло од грчке речи *λαντηανειν* која има значење „лежи скривен“.

Ретке земље представљају групу од седамнаест повезаних метала 3. групе (IUPAC нумерисање) периодног система елемената (слика 1), изузимајући актиноиде [4]. У ову групу елемената убрајају се скандијум (Sc, атомски број 21), итријум (Y, атомски број 39) и лантаноиди (група од 15 хемијских елемената од лантана до лутецијума (табела 1) [4]. Скандијум и итријум сматрају се делом ове групе због тенденције да се појављују у природи у истим рудним лежиштима као и лантаноиди, а поред тога показују и сличне хемијске особине.



Слика 1. Ретке земље - распоред елемената у периодном систему елемената

Ретке земље се најчешће деле на лаке (*церијумове земље*) и тешке (*итријумове земље*), при чему је груписање извршено према електронској конфигурацији елемената (табела 1).

У лаке ретке земље спадају елементи од атомског броја 57, лантана, до елемента с атомским бројем 64, гадолинијума. У тешке спадају елементи почев од атомског броја 65, тербијума, до елемента с атомским бројем 71, лутецијума, при чему је итријум такође прикључен овој групи [5,6,8]. Скандијум не показује довољно сличности ни с једном од ове две групе. Разлике у електронској конфигурацији елемената од пре-

судног су утицаја на својства која испољава сваки од елемената из групе, што даље, утиче и на вид интеракције које сваки од њих испољава у комбинацији с другим елементима и једињењима [2].

Табела 1. Елементи ретке земље (атомски број, хемијски симбол и подела)

	АТОМСКИ БРОЈ	ХЕМИЈСКИ ЕЛЕМЕНТ	ХЕМИЈСКИ СИМБОЛ	
	21	Скандијум	Sc	
Лаки елементи ретких земаља	57	Лантан	La	ЛАНТАНОИДИ
	58	Церијум	Ce	
	59	Празеодијум	Pr	
	60	Неодијум	Nd	
	61	Прометијум	Pm	
	62	Самаријум	Sm	
	63	Еуропијум	Eu	
	64	Гадолинијум	Gd	
Тешки елементи ретких земаља	65	Тербијум	Tb	
	66	Диспрозијум	Dy	
	67	Холмијум	Ho	
	68	Ербијум	Er	
	69	Тулијум	Tm	
	70	Итербијум	Yb	
	71	Лутецијум	Lu	
	39	Итријум	Y	

Ова група елемената толико је сложено повезана да је било потребно да протекне 151 година између открића првог од њих, итријума (откривен је 1794. године) и последњег, 1945. године откривен је прометијум [5]. Како их није било лако изоловати, тако, није било једноставно ни потпуно разумети њихова својства, што представља један од разлога релативно дугог временског раздобља између њиховог открића и момента када је пронађена и примена за њих. Није пуно помогло то што се ови елементи и не налазе сами, већ се у природи јављају у пакету. Да би се дошло до једног, неопходно је изоловати га од осталих.

Од преко 200 познатих минерала који у мањој или већој мери садрже ову групу елемената, економски најзначајнији минерали су бастнезит, моназит и ксенотим [5,6]. Како су елементи ретких земаља веома сличних особина, њихово међусобно раздвајање, као и раздвајање од других метала из руде, није једноставно спровести и било је неопходно да се пронађе погодан хемијски процес за то.

Издвајање ретких земаља из руда може се вршити на два начина. Први начин је третирањем руде сулфатном киселином тако да се ретке земље преводе у растворљиве сулфате. Други начин је загревање руде са натријум-хидроксидом, при чему се део нечистоћа раствара, а ретке земље остају у талогу као хидратисани оксиди који се накнадно преводе у растворљиве хлориде. Ни једним од наведених поступака није могуће издвајање појединих елемената ретких земаља, што због поменутих сличних хемијских особина захтева знатно сложеније процесе [7].

Најпре се индустрија није ни трудила да врши раздвајање груписаних елемената на индивидуалне, уместо тога користила их тако што их је везивала у легуру под називом мешани метал (енг. mischmetal, од немачког - mischmetall), што је представљало прву комерцијалну примену.

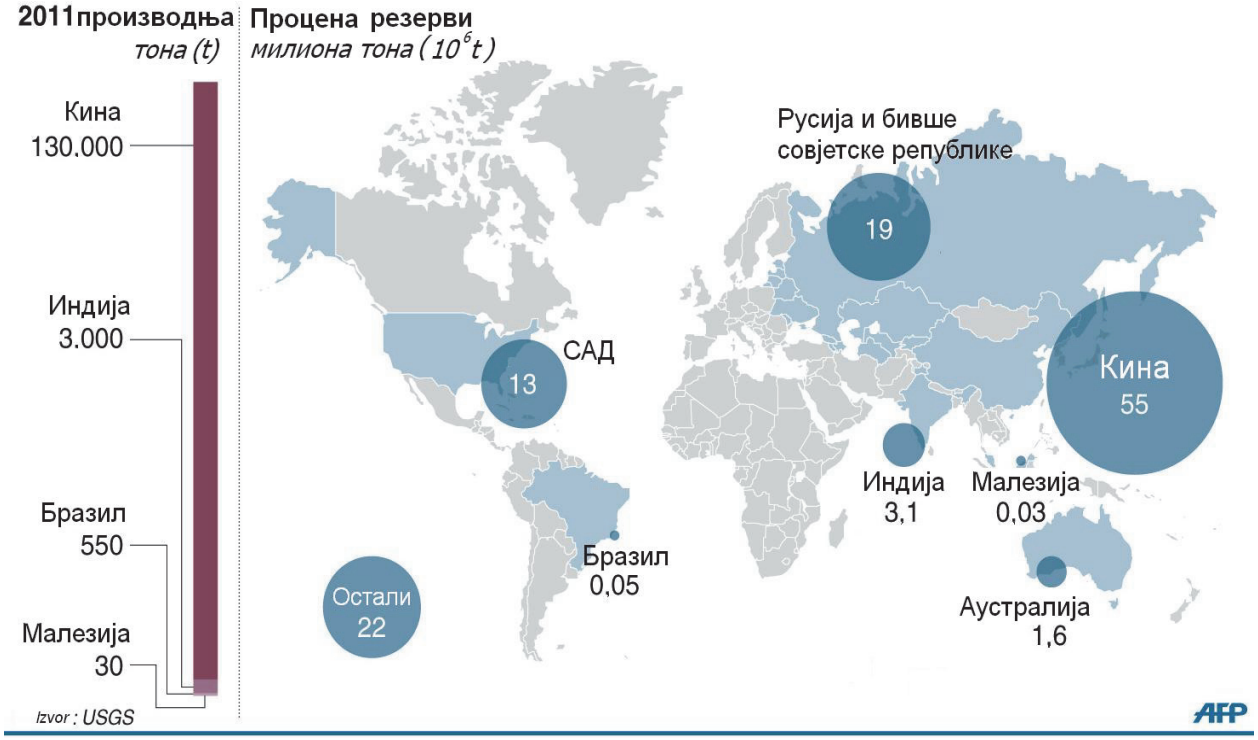
Данас се може рећи да елементи ретких земаља нису *ретки* (с изузетком радоактивног прометијума). Забуна је настала управо због начина њиховог појављивања у природи. Због својих геохемијских својстава, минерали који садрже ретке земље су обично расути и не налазе се често у количинама довољним за економски исплативу експлоатацију, али то не значи да их има мало [1]. Церијум, на пример, заузима 25. место по распрострањености у Земљиној кори са 60 ppm (слично бакру, 50 ppm), чешћи је од олова (18 ppm) или злата (0,004 ppm), док су количине лантанијума (30 ppm) у природи такође веће од количина олова, али и сребра (лантанијум је други најраспрострањенији елемент ретких земаља) [5,6,9].

Елементи ретких земаља налазе све ширу примену чиме добијају на значају на светском тржишту. Потражња за производима у које се они уграђују свакодневно расте. Услед повећања захтева за све већим количинама ових метала (слика 2), свет се данас суочава с неопходношћу проналажења нових налазишта минерала који у себи садрже елементе ретких земаља. Највише налазишта елемената ретких земаља налазе се у Кини (слика 2), која према неким проценама контролише око 96 % светске производње ових метала [10]. Раст производње оксида ретких земаља је у директној корелацији с порастом њихове потрошње [11]. Распоред светских резерви елемената ретких земаља и количине које су произведене у 2011. години приказане су на слици 2.

ПРИМЕНА РЕТКИХ ЗЕМАЉА

Ретке земље важне су на пољу магнетизма, топлотне отпорности и отпорности на корозију, користе се као катализатори, али намену налазе и у поступцима добијања стакла [9]. Лаптопови, мобилни телефони, телевизори, хибридни аутомобили, соларне ћелије и још много других производа зависи у великој мери од ретких земаља. Значајно место ови елементи имају и у секторима који су у развоју, посебно за производњу нових генерација производа. Назиру се нови видови примене на пример: уградња у левитирајуће магнетне возове, даље, у сортирању отпада, за нове технике снимања у медицини, а и учествују у развоју информационих технологија.

Елементи ретких земаља се углавном не користе самостално, уместо тога, додају се у малим дозама композитима и легурама. На пример - уношењем јона ретких земаља у кристалну решетку различитих материјала добијају се луминесцентни материјали различити по карактеристикама (примена у електролуми-



Слика 2. Ретке земље - експлоатисане количине за 2011. годину и процењене светске резерве [10]

несцентним уређајима, кристалним ласерима и катодним цевима). Фосфори допирани јонима ретких земаља представљају једну од најважнијих класа луминесцентних материјала [12]. Ови елементи примену налазе у металургији - додавањем у малим количинама алуминијуму, гвожђу, челику и другим металима, побољшавају одабрана физичка својства резултујућих легура [11].

Конкретнијим разматрањем употребе неких од елемената ретких земаља могуће је уочити још нека њихова својства. Легуре церијума и гвожђа, или мешаног метала и гвожђа, имају широку примену у производњи кремена за упаљаче. Ретке земље су пирофорне што представља и основу за наведену употребу, односно, спонтано се пале на ваздуху када су у фино спрашеном стању [7].

За перманентне магнете изузетно су важни неодијум, празеодијум и диспрозијум. Ови магнети се користе у високо-ефикасним електричним моторима и у генераторима за хибридна возила, али такође примену налазе и у технологијама на пољу обновљиве енергије (попут турбина за ветар, малих хидроелектрана или плимних електрана). Међу елементима с магнетним својствима можда најистакнутије место припада неодијуму. На пример, омиљене мелодије некад није било могуће слушати у ходу. Седамдесетих година прошлог века компанија *Sony* је представила Walkman - преносиви касетофон. Овакав уређај било је могуће произвести, управо уградњом електромотора с магнетима који су довољно снажни али уз то и прихватљиве величине. Овакви магнети настали су захваљујући пре свега неодијуму. Данас ови магнети имају знатно ширу примену и представљају неизбежни део савремених електронских уређаја. Неодијум-гвожђе-бор (NdFeB) магнети, најјачи су познати стални (перманентни) магнетни материјали и широко се користе.

Што се тиче батерија нове генерације, већина ових батерији садржи легуру коју првенствено чини лантанијум (заједно с другим лантаноидима попут церијума и празеодијума), уз никл и још неке метале (нпр. кобалт) [13]. Лантанијум се у прошлости није примењивао у значајној мери. Данас, сваки *Приус* хибридни аутомобил поседује бетерију са 10-15 kg лантанијума [14], али и поред тога мало је ко од власника овог аутомобила упућен да свакодневно користи елемент ретких земаља, пре свега због тога што се батерија коју ови аутомобили користе назива *никл-метал хибридна* батерија (енг. *nickel-metal-hybride*: NiMH, Ni-MH). Никл-лантанијум хибридне батерије представљају искорак на пољу израде и примене батерија, пре свега због производње веће снаге, уз истовремено заузимање мањег простора у поређењу са стандардним батеријама [13]. Овакве батерије готово су два пута ефикасније од стандардних оловних акумулатора.

Неке од примена елемената ретких земаља су и врло необичне, на пример ербијум се користи за нијансирање стакла - без додавања ербијума стаклу готово да није могуће добити постојану и пристојну ружичасту нијансу (примену налази у нијансирању стаклених ваза, али и за стакла наочара за сунце). Ербијум је сјајан пример за то у коликој мери ретке земље могу да нађу разнолику примену, пошто он помаже и да се информације преносе широм света. Пренос података значајно се убрзава додавањем малих

количина ербијума у оптичка влакна. Такође користи се и као појачавач ласера који се могу користи у денталној хирургији или за третмане коже.

Све наведене примене су тек мали део видова употребе елемената ретких земаља које су у овом моменту актуелне, с друге стране правац развоја нових технологија и специфична својства ових елемената говоре у прилог тврдњи да се тек очекује њихово знатно шире присуство у различитим производним процесима, као и у бројним новим производима.

Изазов за светску привреду лежи у проналажењу нових издашних, исплативих, налазишта ових елемената, у исто време улажу се напори на плану проналажења алтернативних решења овог проблема. Издвајањем ових вредних метала из уређаја и система који су дошли на крај свог употребног века, односно који су постали отпад, може се доћи до вредних сировина за примену у новим производним циклусима. Електрични и електронски отпад на овај начин постаје нови ресурс, имајући у виду да удео елемента ретких земаља у овим уређајима непрестано расте. За сада рециклажа се углавном ограничава на батерије, флуросцентне лампе и перманентне магнете [1].

ЗАКЉУЧАК

Елементи ретких земаља захваљујући својим јединственим својствима налазе своју примену у батеријама, компјутерским чиповима, еколошким аутомобилима, турбинама које покреће ветар и другим технологијама које су део савременог живота. Срећом ретке земље у природи нису толико ретке како то њихов назив сугерише. Потражња за овим металима је непрестано у порасту. Изазов за светску привреду лежи у проналажењу нових издашних, исплативих, налазишта ових елемената, а један од алтернативних приступа у проналажењу довољних количина ретких земаља, лежи у рециклажи електричних уређаја, односно у искоришћавању већ постојећих количина ових метала.

Abstract

RARE EARTHS - PROPERTIES, IMPORTANCE AND APPLICATION

Vesna M. ALIVOJVODIĆ, Nataša BUKUMIRIĆ, Šimon A. ĐARMATI

College of Professional Studies - Belgrade Polytechnics

New (clean) technologies, as well as many products in the sector of information technologies, largely depend on materials with specific chemical and physical characteristics (including magnetic, catalytic and luminescent properties). The materials usually contain elements of unique characteristics, which are conjoint under the name *rare earths*.

This, not so widely known group of elements, is extremely important for the way of life that we live today. Fortunately, in nature, rare earths are not as "rare" as their name implies (and are not even the earths). Bearing in mind many applications of these metals and steady growth and the expansion of theirs production (based on their use), it can be assumed that the need for the rare earth elements will certainly grow - therefore it is essential to provide in time sufficient amounts of these not so widely known, but certainly recognized elements.

The aim of this paper is to provide a summary of the characteristics and application forms of these exceptional metals.

ЛИТЕРАТУРА

1. U.S.G.S. Mineral commodity summaries 2015, U.S. Geological Survey, Reston, Virginia, 2015.
2. Wu, C. at all: Properties of lead-free solder alloys with rare earth element additions, Materials Science and Engineering: R: Reports, 44 (1), 1-44, 2004.
3. Shaw, S.,Chegwidden, J.: Global drivers for rare earth demand. Roskill Consulting Group, 2012.
4. IUPAC: Nomenclature of Inorganic Chemistry - IUPAC Recommendations 2005. Cambridge: RSC Publ, 2005. ISBN 0-85404-438-8
5. Hedrick, B.: REE Handbook - The ultimate guide to Rare Earth Elements, Toronto, Canada. (on line at: http://www.reehandbook.com/definition.html)
6. Castor, B.,Hedrick. J.: Rare Earth Elements, Industrial Minerals and RocksPages, 769-792, 2006.
7. Полети Д.: Општа хемија II део, Хемија елемената, Технолошко-металуршки факултет, Београд, 2000.
8. U.S.G.S.: The Principal Rare Earth Elements Deposits of the United States - A Summary of Domestic Deposits and a Global Perspective, Scientific Investigations Report 2010–5220, U.S. Department of the Interior U.S. Geological Survey, 2010.
9. Walters, A., Lusty P.: Rare Earth Elements, British Geological Survey, 2011.
10. Spillmann, C.: EU fights to catch Chinese in Greenland rare-earths gold rush, Inquirer.net, 2012. (on line at: http://business.inquirer.net/75115)
11. Goonan, T.G.: Rare earth elements— End use and recyclability, U.S. Geological Survey Scientific Investigations Report 2011–5094, 2011.
12. Buchert M. at all: Recycling critical raw materials from waste electronic equipment, Öko-Institut e.V., Commissioned by the North Rhine-Westphalia State Agency for Nature, Environment and Consumer Protection, Darmstadt, 2012.
13. Batteries - Group work according to the Puzzle Method. Documentation for the expert groups, Kantonsschule Baden, 2010.
14. Gorman S.: As hybrid cars gobble rare metals, shortage looms, Reuters, 2009.

Бранко Ј. ДРАКУЛИЋ, Центар за хемију-ИХТМ, Универзитет у Београду (е-пошта: bdrakuli@chem.bg.ac.rs)

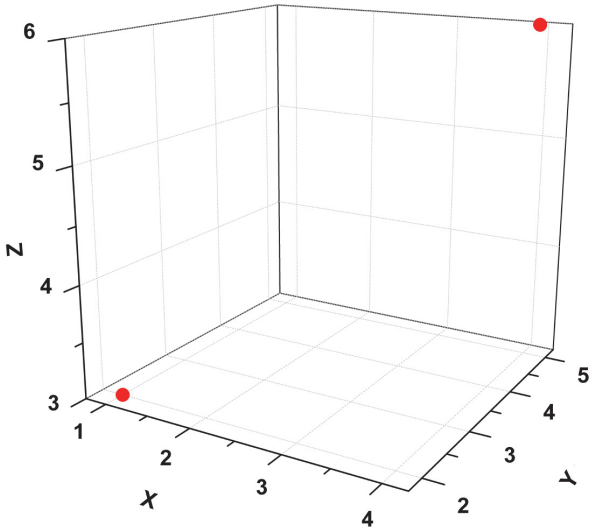
КАКО ИЗГЛЕДА ФАЈЛ КОЈИ ОПИСУЈЕ 3Д СТРУКТУРУ ПРОТЕИНА?

У неколико претходних текстова (ХП 1 (2008) 14-19; ХП 4 (2008) 91-93; ХП 4 (2009) 104-107) говорили смо о моделима тродимензионалних структура малих молекула, (више органских него неорганских) као и начинима за њихову визуелизацију. Што је најважније, у тим текстовима смо објаснили како се из модела 3Д структура малих молекула могу извести закључци о њиховим особинама. У овом тексту ћемо испричати причу о тродимензионалним структурама протеина. Прича ће се односити пре свега на то како запис фајлова који описују 3Д структуре протеина изгледа, али и о бази података у којима се могу пронаћи експериментално одређене 3Д структуре протеина.

Тродимензионалне структуре великих молекула, протеина и нуклеинских киселина се најчешће одређују кристалографском анализом - дифракцијом Рендгенских зрака, али и дифракцијом неутрона и нуклеарно-магнетном резонанцом. Експериментално одређене 3Д структуре протеина и нуклеинских киселина се депонују у протеинској бази података (Protein Data Bank, PDB, http://www.rcsb.org/pdb), која је основана 1971. године [1,2]. 1974. године у бази података било је тринаест експериментално одређених 3Д структура протеина. У фебруару 2016. године база садржи 107 520 структура протеина; са структурама дезокисрибонуклеинских и рибонуклеинских киселина укупно 115 764 експериментално одређених 3Д структура. Приступ бази података и преузимање фајлова је свима потпуно слободно доступно, а на интернет странама PDB-а постоји много додатних корисних сервиса који истраживачима и свима које структуре интересују помажу да брзо и лако пронађу податке. Уз то постоје и врло квалитетни едукативни сервиси. 'PDB-101' (http://pdb101.rcsb.org/) је едукативни садржај PDB сервиса, а у оквиру њега је посебно занимљив део о структурама и начину одређивања структура (Structures and Structure Determination). Поред тога, као изузетан едукативни садржај везан за структуру и функцију протеина (независан од PDB сервиса), треба поменути 'Протопедију' (http://proteopedia.org/wiki/index.php/Main_Page).

Протеин који нас интересује у PDB бази података можемо тражити по имену, PDB идентификационом броју који се сатоји од четири карактера (комбинација бројева и слова), имену малог органског или неорганског молекула са којим је протеин кокристалисан, или именима аутора који су у научном раду описали 3Д структутру. Ако протеин тражимо само према имену, обично добијамо велики број структура и избор можемо 'сужавати' по различитим критеријумима: организму из кога протеин потиче, експерименталном методу којим је структура одређена, резолуцији – ако је структура одређена дифракцијом Рендгенских зрака или неутрона, временском периоду у коме је структура депонована итд. На пример, ако тражимо по имену протеина и наведемо само 'албумин' као одговор ћемо добити око 115 структура. Добијени одговор можемо 'сузити' према организму из кога албумин потиче (human – хумани), а затим методу којим је структура одређена (x-ray, дифракција Рендгенских зрака). Свакако да сами можете да посетите интернет страну PDB-а и потражите протеин који вас интересује.

Основна сврха овог текста је да читаоца упозна са изгледом записа фајла који 3Д структуру великих молекула, протеина пре свега, описују, те ће већи део текста томе и бити посвећен. У *ХП* 4 (2008) 91-93 смо описали фајл који бележи 3Д структуру малих органских молекула на примеру mol2 фајла. Mol2 фајлови и фајлови са екстензијом 'pdb' који бележе 3Д структуре протеина су у великој мери слични. И mol2 и pdb су ASCII фајлови у којима су информације описане у виду текста који се лако може прочитати када се фајл отвори листером (нпр. Notepad или WordPad). Положаји атома у простору су записани у Декартовом координатном систему, тако да је положај свког атом описан координатама по x, y и z оси. На слици 1 видимо две тачке од којих доња има координате 1, 2 и 3, док горња има координате 4, 5 и 6. Свака од ових тачка може описати положај по једног атома у молекулу.



Слика 1. Положај атома у Декартовом координатном систему.

Да видимо сада шта је специфично за запис pdb фајла. Како су протеини велики молекули, из практичних разлога - да бројеви који описују координате

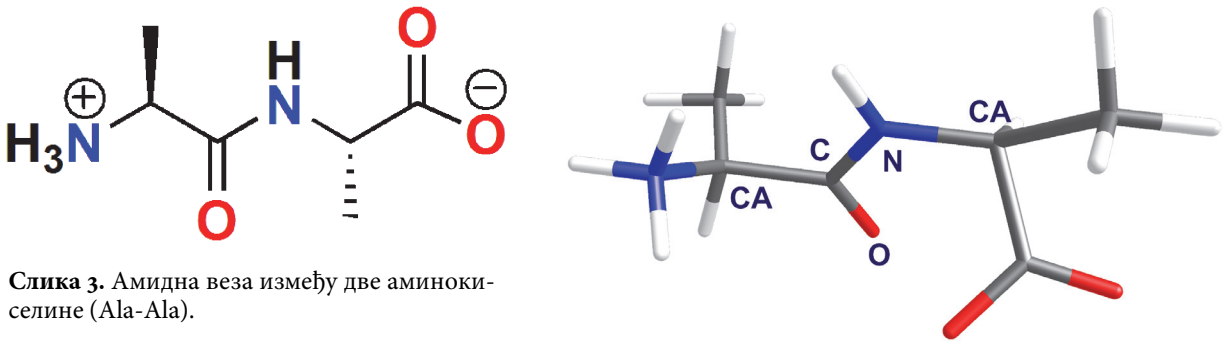
```
ATOM      1  N   SER A   5      -18.090 -16.086  25.766  1.00 90.22
ATOM      2  CA  SER A   5      -17.875 -14.717  25.333  1.00 90.60
ATOM      3  C   SER A   5      -16.628 -14.620  24.486  1.00 91.23
ATOM      4  O   SER A   5      -15.694 -15.414  24.614  1.00 91.35
ATOM      5  CB  SER A   5      -17.728 -13.790  26.535  1.00 89.24
ATOM      6  OG  SER A   5      -17.557 -12.448  26.118  1.00 87.42
ATOM      7  N   GLU A   6      -16.619 -13.633  23.611  1.00 91.62
ATOM      8  CA  GLU A   6      -15.478 -13.425  22.750  1.00 91.77
ATOM      9  C   GLU A   6      -14.802 -12.144  23.202  1.00 91.60
ATOM     10  O   GLU A   6      -13.582 -12.075  23.338  1.00 91.43
ATOM     11  CB  GLU A   6      -15.940 -13.300  21.302  1.00 92.01
ATOM     12  CG  GLU A   6      -14.819 -13.170  20.290  1.00 93.08
ATOM     13  CD  GLU A   6      -14.122 -14.483  20.015  1.00 93.29
ATOM     14  OE1 GLU A   6      -14.738 -15.546  20.245  1.00 93.51
ATOM     15  OE2 GLU A   6      -12.956 -14.445  19.568  1.00 93.69
ATOM     16  N   VAL A   7      -15.609 -11.120  23.442  1.00 91.59
ATOM     17  CA  VAL A   7      -15.068  -9.846  23.881  1.00 91.88
ATOM     18  C   VAL A   7      -14.182 -10.046  25.110  1.00 92.21
ATOM     19  O   VAL A   7      -13.189  -9.339  25.292  1.00 91.96
ATOM     20  CB  VAL A   7      -16.194  -8.855  24.212  1.00 91.37
ATOM     21  CG1 VAL A   7      -15.606  -7.495  24.530  1.00 91.59
ATOM     22  CG2 VAL A   7      -17.152  -8.754  23.039  1.00 91.42
```

Слика 2. Део текстуалног записа PDB фајла.

по x, y и z оси за атоме (који су веома удаљени једни од других) не буду исувише велики - центар масе протеина се поставља у координатни почетак. Протеини се састоје од 20 природних аминокиселина. Поред 20 природних постоји неколико аминокиселина које се мање често срећу, нпр. селеноцистеин и хидроксипролин, а уз то неке аминокиселине могу да буду модификоване, на пример фосфорилацијом или везивањем различитих моно- или олигосахарида. Очигледно да је број 'саставних блокова' од којих се протеини састоје, слично као и нуклеинске киселине, ограничен. Због тога, за разлику од фајлова који бележе структуре малих молекула, део фајла који описује како су повезани атоми у протеину није неопходан – програм који претвара текстуални запис у слику на радном простору рачунара 'зна' како су међуобно повезани атоми сваке аминокиселине и може да прикаже повезаност атома. У PDB фајлу, поред колона које описују положај атома по x, y и z оси постоје колоне које бележе који атом припада којој аминокиселини, а и сваки атом сваке аминокиселине има своје ознаку. Да погледамо слику 2 на којој је приказан део PDB фајла који описује 3Д структуру хуманог серум албумина (PDB ознака 1E78) [3].

У првој колони у сваком реду пише 'ATOM'. Ова ознака значи да је у том реду описан атом аминокиселине или нуклеотида (рибонуклеинске и дезоксирибонуклеинске киселине). Сви атоми који не припадају стандардним аминокиселинама или нуклеотидима (нпр. вода, јони метала, неорганski јони, кофактори, мали молекули кокристалисани са протеинима, фосфатни део фосфорилованих остатака или 'шећерни део' гликозилованих остатака) обележавају се као 'HETATM'. У другој колони је редни број атома, почевши од првог атома у запису. Секвенца протеина се по конвенцији записује од *N*-терминални ка *C*-терминалу, па је тако редослед аминокиселина записан и у PDB фајлу, видимо да је у трећој колони први атом N, то је *N*-терминални атом прве аминокиселине у низу. Ова колона је посебно занимљива због тога што су у њој ознаке сваког атома сваке амоинокиселине. Знамо да све аминокиселине имају 'заједнички' NH_2-CH-COOH фрагмент и да се разликују по 'остатку' који је везан за -<u>C</u>H-. Атом азота једне од аминкиселина и карбонилна група карбоксилата друге аминокиселине формирају амидну везу (NH_2-CH-<u>C(O)NH</u>-CH-COOH), погледајте слику 3.

Тако се азот амино групе која формира амидну везу сваке аминокиселине у трећој колони нашег PDB фајла обележава са **N**, атом угљеника NH_2-<u>C</u>H-COOH фрагмента се увек обележава као **CA**, карбонилни угљеник амидне везе је **C** док је кисеоник карбонилне групе увек **O**. Атоми 'остатака' (бочних низова) везаних за **CA** у различитим аминокиселнама се обележавају са B, G, D, E, нпр. CB, CG, CD, OE1, OE2 у запису глутаминксе киселине на слици 2. Приметили сте да се за обележавање атома у бочним низовима **C** никада не користи. Да се на овом месту подсетимо и да је <98 % пептидних (амдних) веза протеина у *trans*-конфигурацији. У четвртој колони PDB фајла је трословна скраћеница аминокиселине којој атоми припадају, у петој колони је ознака сегмента. Протеини се често састоје од више подјединица, тако да свака подјединица може да добије посебну ознаку. Хемоглобин се сас-



Слика 3. Амидна веза између две аминокиселине (Ala-Ala).

тоји од две алфа- и две бета-подјединице и у PDB фајлу је свака подјединица обележена као посебан сегмент, погледајте нпр. фајл са PDB ознаком 1BUW [4]. На крају записа сваког сегмента у PDB фајлу се налази линија која означава крај сегмента и обележава се са 'TER', слика 4, док се на крају записа целог фајла налази линија текста у којој пише 'END'.

У шестој колони PDB фајла је записан редни број аминокиселине у пептидном низу. Примећујете на слици 2 да прва аминокиселина у фајлу није обележена бројем 1. Често су *N*-терминални и *C*-терминални делови протеина флексибилни, па кристалограф не може са довољном тачношћу да одреди њихов положај, тако да често сам 'почетак' и сам 'крај' протеина нису записани у фајлу. Поред тога, често се кристалише део протеина, а не цео протеин, и тиме одређује структура само дела протеина. У седмој, осмој и деветј колони фајла су записане координате положаја атома по x, y и z оси. Бројеви у десетој колони представљају 'occupancy'. На наш језик би ово најприближније превели као заступљеност. Бројеви у овој колони могу да имају вредност између 0 и 1 и најчешће имају вредност 1. Шта 'occupancy' заиста показује? Кристал протеина на коме се структура одређује дифракциојом Рендгенских зрака или дифракцијом неутрона се састоји од много *молекула* протеина који су врло правилно распоређени у кристалној решетци. Међутим, дешава се да положај једног истог атома у сваком молекулу протеина није идентичан. Разлика у положају атома је најшешћа када се аминокиселине са флексибилним бочним низовима (аргинин, лизин, глутаминска киселина) налазе на површини протеина. Ако 'дифракциона слика' покаже да се у 50% молекула протеина у кристалу неки атом налази на координатама x1, y1 и z1, а у других 50% молекула протеина у кристалу тај исти атом налази у положају x2, y2 и z2, онда ће 'occupancy' тог атома бити 0,5. Уско повезано са овим, у PDB фајлу један исти аминокиселински остатак (бочни низ) може бити зписан два, или ређе више од два пута. Обично је прва оријентација (конформација) обележена са A, друга са B, итд., нпр. ARG**A**, ARG**B**. То значи да је бочни низ у две могуће оријентације, а на ономе ко користи фајлје да одлучи коју ће оријентацију користити. У последњој колони фајла је записан 'температурни фактор' који показује колико је положај одређеног атома различит од средње вредности. Бројеви у овој колони такође указују на флексибилност бочних низова. Најчешће атоми бочних низови флексибилних остатака на површини протеина имају велике бројчане вредност. Из претходних неколико редова можемо да закључимо да чак и у кристалу молекул протеина није потпуно крут и да су неки делови протеина и у кристалном, чврстом стању, флексибилни.

Флексибилност бочних низова аминокиселина понекад онемогућавају кристалографу да одреди њихов положај и због тога у неким PDB фајловима положаји бочних низова таквих остатака уопште нису записани. Међутим, већина програма за визуелизацију 3Д структура протеина 'зна' како да процени положај недостајућих атома и да их 'дода' структури коју видите на радном простору.

Приметили сте да у претходним редовима нисмо уопште поменули атоме водоника, који свакако јесу саставни део протеина. Када је структура протеина одређена дифракцијом Рендгенских зрака положај атома водоника не може да се одреди због тога што је таласна дужина Рендгенских зрака већа од величине атома водоника. Када такву структуру отворите у програму за визуелизацију 3Д структура атоме водоника не видите, нису забележени у фајлу, али програм аутоматски може да процени њихов положај и 'дода' их структури протеина. Међутим структуре протеина

```
ATOM    1066  CZ   ARG A 141      67.398  28.852  30.695  1.00116.47
ATOM    1067  NH1  ARG A 141      67.213  27.591  31.074  1.00120.50
ATOM    1068  NH2  ARG A 141      68.648  29.300  30.562  1.00122.27
ATOM    1069  OXT  ARG A 141      66.076  29.631  24.618  1.00 71.75
TER     1070       ARG A 141
ATOM    1071  N    VAL B   1      25.056  44.968  19.251  1.00 23.28
ATOM    1072  CA   VAL B   1      25.235  43.873  20.219  1.00 24.98
ATOM    1073  C    VAL B   1      23.931  43.087  20.333  1.00 26.54
```

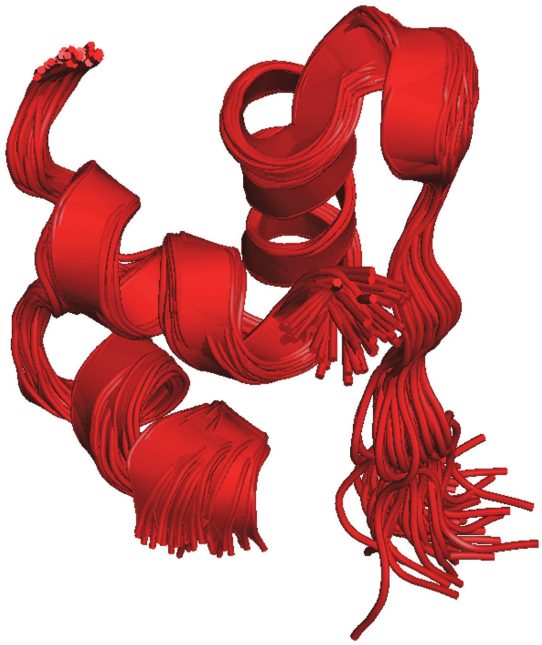
Слика 4. Запис краја сегмента у PDB фајлу.

```
ATOM    172  N    TYR A  29      27.195  31.145  29.498  1.00  3.00
ATOM    173  CA   TYR A  29      26.033  30.208  29.552  1.00 11.00
ATOM    174  C    TYR A  29      26.433  28.725  29.376  1.00  8.00
ATOM    175  O    TYR A  29      25.583  27.834  29.505  1.00 18.00
ATOM    176  CB   TYR A  29      24.947  30.460  28.479  1.00  4.00
ATOM    177  CG   TYR A  29      25.605  30.600  27.116  1.00  2.00
ATOM    178  CD1  TYR A  29      26.027  31.855  26.678  1.00  4.00
ATOM    179  CD2  TYR A  29      25.841  29.528  26.300  1.00  3.00
ATOM    180  CE1  TYR A  29      26.641  32.089  25.470  1.00  7.00
ATOM    181  CE2  TYR A  29      26.504  29.721  25.079  1.00  4.00
ATOM    182  CZ   TYR A  29      26.894  31.011  24.647  1.00  3.00
ATOM    183  OH   TYR A  29      27.475  31.309  23.459  1.00 12.00
ATOM    184  H    TYR A  29      27.376  31.497  28.594  1.00  4.00
ATOM    185  HA   TYR A  29      25.544  30.249  30.530  1.00 13.00
ATOM    186  HB2  TYR A  29      24.234  29.610  28.466  1.00 12.00
ATOM    187  HB3  TYR A  29      24.409  31.397  28.681  1.00 13.00
ATOM    188  HD1  TYR A  29      25.950  32.781  27.244  1.00  4.00
ATOM    189  HD2  TYR A  29      25.462  28.537  26.617  1.00  4.00
ATOM    190  HE1  TYR A  29      26.910  33.126  25.200  1.00 11.00
ATOM    191  HE2  TYR A  29      26.663  28.854  24.444  1.00 11.00
ATOM    192  HH   TYR A  29      27.672  30.483  22.960  1.00 13.00
```

Слика 5. Део текстуалног записа PDB фајла у коме је забележен положај атома водоника.

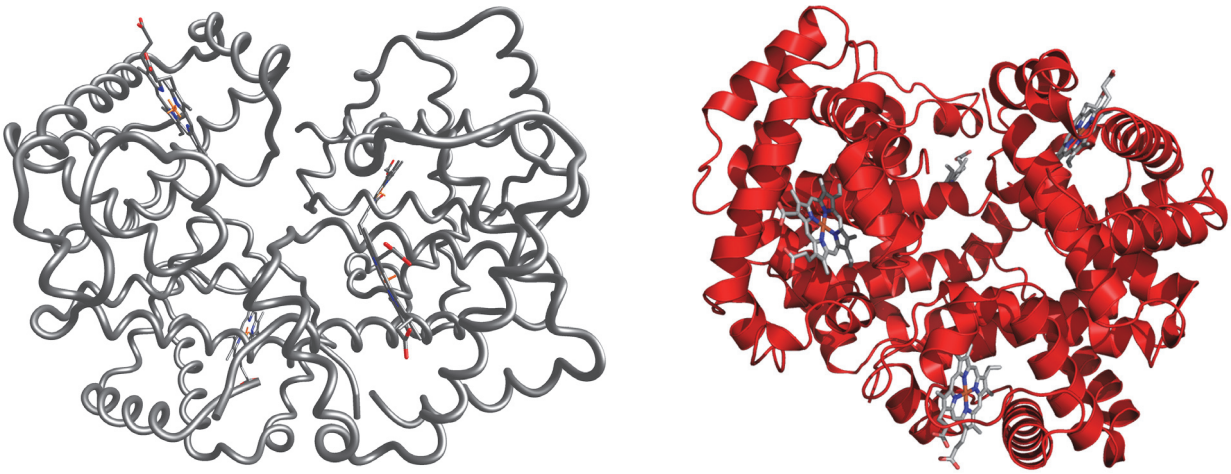
одређене дифракцијом неутрона или нуклерано-магнетном резонанцом садрже податке о положају атома водоника. Погледајте на пример фајл PDB ознаке 1NTP [5]. То је структура трипсина одређена дифракцијом неутрона. Ако листером (Notepad или WordPad) отворимо фајл видећемо да је забележен и положај атома водоника, слика 5. Ознаке атома водоника (у трећој колони фајла) су направљене по логици сличној логици којом су осталим атомима у фајлу дате ознаке: H, HA, HB, HD, HE…. H је атом водоника везан за **N,** HA атом водоника везан за **CA**...

За одређивање структура протеина дифракцијом Рендгенских зрака, или дифракцијом неутрона се користе кристали протеина. За одређивање структура протеина нуклеарно-магнетном резонанцом се користи протеин у раствору. Протеин је у раствору много флексибилнији у поређењу са протеином у чврстом, кристалном стању, па се PDB фајлови који описују структуру протеина одређене нуклеарно-магнетном резонанцом састоје од неколико конформација протеина. На слици 6 је приказан хумани инсулин, PDB фајл 2MVC [6], који се састоји од 50 конформација. Конформације се међусобно мало разликују. Ако овакав фајл отворите листером видећете да је врло сличан другим PDB фајловима, само је структура протеина више пута записана, за сваку конформацију постоји по један запис структуре. У већини програма за визуелизацију овакве структуре можете видети као кратку анимацију. Да се овде потсетима да је кристална структура инсулина била прва структура протеина одређена дифракцијом Рендгенских зрака (PDB ознаке 1INS и 4INS) [7].



Слика 6. Педест конформера инсулина, слика је направљена из фајла са PDB ознаком 2MVC.

Поред записа који описује структуру протеина у PDB фајлу има много додатних корисних информација. Како су циљна група овог текста млађи читаоци, пре свега ученици средњих школа и њихови наставници, као и студенти полазних година хемије, фарма-



Слика 7. Тјуб (лево) и картјун (десно) репрезентација хемоглобина. Хем је приказан у ' штапићастој' репрезентацији. Слике су направљене из фајла са PDB ознаком 1BUW.

ције, биологије, или медицине, овде ћемо поменути само неке, најважније информације које PDB фајл поред записа саме структуре садржи. Много више детаља се може наћи на следећој интернет адреси: http://www.wwpdb.org/documentation/file-format . Од додатних информација у PDB фајлу је свакако најважнији потпуни навод научног рада у коме је структура први пут описана. Овде треба поменути да постоји значајан број PDB фајлова који овај податак не садрже. Неки аутори, најчешће врло продуктивни, депонују структуре у базу података, али своје резултате не опишу у назучном раду. Како би све структуре депоноване у PDB-у могле да се наводе (цитирају) у научним радовима, од пре пар година је свака структура, поред јединственог PDB идентификационог броја (слично нашем јединственом матичном броју грађана), добила и DOI ознаку (https://www.doi.org/). Поред тога, у фајлу је увек наведена потпуна секвенца протеина који је коришћен за одређивање структуре, порекло протеина (нпр. хумани), али и податак о томе на ком организму је протеин експримован. Протеини виших организама се често експримују у гљивицама или бактеријама. Затим, у фајлу су записани и детаљни подаци о самом експерименту којим је структура одређена као и о резолуцији, уколико је структура одређена дифракцијом Рендгенских зрака или неутрона. Резолуција се описује у Ангстремима (Å), мањи број означава бољу резолуцију. Свакако да су структуре одређене са већом резолуцијом бољег квалитета, али за наше почетничко интересовање за 3Д структуре протеина овај податак није претерано важан. Само да поменемо да резолуција у којој је структура одређена није директно пропорционална тачности положаја атома описаних координатама у фајлу; нпр. у структурама решеним са резолуцијом од 2 до 2,5 Å тачност положаја атома варира ~0,4 до 0,8 Å.

Текст који говори о изгледу фајла који описује 3Д структуру протеина свакако не би био потпун ако не препоручимо неколико програма у којима преузете структуре можемо гледати и мало се поиграти са њима. На самој интернет страници PDB-а сваку структуру можете видети интерактивно у интернет претраживачу (browser-у), коришћењем неколико програма који су део интернет стране. Сви такви програми су Java апликације (https://www.java.com/en/download/) па је неопходно да на вашем рачунару буде инсталирана Java. Веб страна PDB-а је прилагођена и приступу путем модерних, 'паметних' телефона.

Има много програма које можете преузети и инсталирати у свом рачунару за преглед PDB фајлова и велика већина је бесплатно доступна, мада је за неке неопходно да се пре преузимања реиструјете. Ево неколко програма које препоручујем: Jmol (http://jmol.sourceforge.net/), VMD (http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/), Chimera (http://www.cgl.ucsf.edu/chimera/), VegaZZ (http://nova.disfarm.unimi.it/cms/index.php?Software_projects:VEGA_ZZ) и PyMol (http://www.lfd.uci.edu/~gohlke/pythonlibs/#pymol). Jmol захтева да у рачунару имате инсталирану Java апликацију, док PyMol захтева Python (https://www.python.org/). Наведени линк за преузимање програма PyMol води ка легалној инернет страни за преузимање компајлираног програма за Windows оперативне системе. Сви препоручени програми поред основних функција имају и много напредних, тако да је сам рад са њима добра прилика да научите много о визуелизацији 3Д структура, и то не само протеина него и малих органских и неорганских молекула. Да за сам крај овог текста поменемо да и протеине и мале органске молекуле можете приказати у различитим репрезентацијама: 'жичаној' (wireframe), 'штапићастој' (stick), као 'лоптице и штапиће' (ball and stick)... али да су за приказивање структура протеина најпогоднија 'тјуб' (tube) или 'картјун' (cartoon) репрезентације. Тако најлакше јасно можете видети који део протеина је у облику завојнице (helix), набране структуре (sheet) или где се налазе делови потеина који немају високо уређену структуру (тзв. петље, loops). Погледајте слику 7 као илустрацију.

Abstract

HOW RECORD OF THE PROTEIN DATA BANK (PDB) FILE LOOKS LIKE?

Branko J. DRAKULIĆ, *Department of Chemistry – Instutute of Chemistry, Technology and Metallurgy, University of Belgrade (e-mail: bdrakuli@chem.bg.ac.rs)*

Brief introduction to Protein Data Bank and the basic data on the record of the protein structure in PDB files are provided, including atom coordinates, atom types, residue and segment assignations. Some freely accessible software packages for the visualization of 3D structures are recommended.

ЛИТЕРАТУРА

[1] 'Protein Data Bank' Nature New Biology 233 (1971) 223
[2] H.M. Berman, The Protein Data Bank: a historical perspective, Acta Crystallographica Section A 64 (2008) 88-95
[3] A.A. Bhattacharya, S. Curry, N.P. Franks, Binding of the general anesthetics propofol and halothane to human serum albumin. High resolution crystal structures, Journal of Biological Chemistry 275 (2000) 38731-38738
[4] N.L. Chan, P.H. Rogers, A. Arnone, Crystal structure of the *S*-nitroso form of liganded human hemoglobin, Biochemistry 37 (1998) 16459- 16464
[5] A.A. Kossiakoff, Use of the neutron diffraction-H/D exchange technique to determine the conformational dynamics of trypsin, Basic Life Science 27 (1984) 281-304
[6] K. Krizkova, V. Veverka, L. Maletinska, R. Hexnerova, A.M. Brzozowski, J. Jiracek, L. Zakova, Structural and functional study of the Glnb22-insulin mutant responsible for maturity-onset diabetes of the young, Plos One 9 (2014) e112883
[7] T.L. Blundell, J.F. Cutfield, S.M. Cutfield, E.J. Dodson, G.G. Dodson, D.C. Hodgkin, D.A. Mercola, M. Vijayan, Atomic positions in rhombohedral 2-zinc insulin crystals, Nature 231 (1971) 506-511

ВЕСТИ ИЗ СХД

САОПШТЕЊЕ ЗА ШТАМПУ

ХЕМИЧАРИ ПРОТИВ ХЕМИЈСКОГ ОРУЖЈА ЈУКЕМС (EUCHEMS) ПОВОДОМ 100 ГОДИНА ХЕМИЈСКИХ ОРУЖЈА – СЕЋАЊЕ И ОДГОВОРНА НАУКА

Дана 22. априла 1915. у Ипру (Ypres), Белгија, први пут је употребљено хемијско оружје у великим размерама. Иако су хемијска оружја коришћена вековима, у облику отрованих стрела, арсениковог дима или кључалог катрана, њихова употреба никад није изазвала толико патње и уништавања као у Првом Светском Рату, када су оружја попут гасовитог хлора или иперита (mustard gas) проузрочила 90 000 погинулих и преко милион повређених. Председник ЈУКЕМС-а, Дејвид Кол-Хамилтон (David Cole?Hamilton), који ће присуствовати комеморацији ОЗХО (Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons, OPCW) у Ипру 21. априла, 2015, каже: "Хемичари су у стању да направе, контролишу и деактивирају хемијска оружја, зато се ЈУКЕМС као представник 160,000 хемичара у Европи и шире, придружује свим људима од разума у повлачењу хемијског оружја и позива на његову потпуну елиминацију у свим земљама."

Овом приликом, ЈУКЕМС, Асоцијација за Хемијске и Молекулске Науке поздравља забрану хемијског оружја како је већ показано радом ОЗХО, али једнако важно, ЈУКЕМС позива на етичко мобилисање свих хемичара, како у образовању и истраживању, тако и у индустрији, да негују критичко мишљење да делују морално, и да ваљано информишу нехемичаре о потенцијалним добрим странама, али и о опасностима хемије. Укратко, ЈУКЕМС позива на одговорност у науци.

100 година је прошло од кобног дана када су хемијска оружја први пут употребљена у великим размерама и од тада се, срећом, много тога променило. У области међународног права, уследили су многи уговори и протоколи, кулминирајући са Конвенцијом о Хемијском Оружју која је ступила на снагу 1997. године. Овом конвенцијом се руководи Организација за Забрану Хемијских Оружја (ОЗХО) која се ослања на

рад многих хемичара да би анализирала и контролисала потенцијалне претње хемијског оружја. ОЗХО је недавно добила Нобелову награду за мир.

Историја стално показује да хемија јесте, као и свака наука, неизвесна активност која се може користити са позитивним и са негативним намерама. То је добро позната чињеница коју не смемо заборавити. Један исти молекул може бити спас или уништење, зависно од тога како се користи. Многа опасна једињења која се користе као хемијско оружје су изучавана детаљније да би се разумео њихов утицај на болести попут рака или Алцхајмерове болести.

Као хемичари и као грађани, немојмо заборавити све патње које још увек изазивају не-хемијска оружја, хајде да на примеру хемије научимо да наука мора бити ограничена моралним ставом и да се користи на опште добро. Колективно сећање је кључни део нашег идентитета (личности), и 22. април 1915. је датум који сваки хемичар треба да зна, као симбол понашања које никада не сме да се понови, и као супротност ономе шта наука увек мора да буде ? *одговорна наука*.

ДВОЈНОСТ ХЕМИЈЕ И ПРВИ СВЕТСКИ РАТ

Феручо Трифиро (Ferruccio Trifirò)
Научни члан НСО (ОЗХО); Професор емеритус Универзитета у Болоњи

У овој белешци се говори о улози хемијске културе током Првог Светског Рата, нарочито у производњи експлозива и хемијских оружја, користећи супстанце и процесе који су се касније показали од велике користи за човечанство. Првом светском рату, такође названом "хемијским ратом" због велике употребе хемијских оружја, хемијске науке су дале такође велики допринос и у прозводњи експлозива. Поред доприноса хемије разорним активностима, то је такође и типичан пример двојности хемије.

ПРОИЗВОДЊА ЕКСПЛОЗИВА

Немачко царство је било у стању да покрене рат тек након открића синтезе амонијака који се користи за производњу експлозива, а који су се у другим земљама производили из Чилеанске шалитре[a)] (натријум-нитрат), која би била недоступна Немачкој током рата у Европи. Синтезу амонијака је открио немачки хемичара, Фриц Хабер (Fritz Haber) (1), откриће је заштитио патентом 1909., а онда је конструисао индустријско постројење 1913. са Карлом Бошом (Carl Bosch), хемичарем из BASF. За откриће добијања амонијака Хабер је 1918. добио Нобелову награду за хемију, а Бош је заједно са Фридрихом Бергиусом (Friedrich Bergius) добио Нобелову награду 1931. за откриће хемијских синтеза под притиском (почело се са синтезом амонијака). Синтеза амонијака из азота и водоника сматра се једном од најзначајнијих хемијских реакција за људско друштво, пошто је омогућила производњу азотних ђубрива у већим количинама и уз нижу цену. Заиста је после овог значајног открића светска популација знатно повећана. Једно друго значајно откриће је било остварено свега неколико година раније, једнако важно за производњу експлозива као и производњу ђубрива. То је била оксидација амонијака до азотне киселине, реакција коју је пронашао немачки хемичар Вилхел Оствалд (Wilhelm Ostwald) (Нобелова награда за хемију 1909.) каталитичким процесом на високој температури, користећи платинску жицу као катализатор. Други хемијски производ који је био значајан за ратна дејства била је сумпорна киселина, чија је производња нагло порасла непосредно пре и током Првог Светског Рата нарочито „контактним процесом", користећи хетерогене катализаторе (2). Пре Првог Светског Рата сумпорна киселина се већином производила коришћењем процеса „оловних комора", који је био оптималан за производњу ђубрива. Али за проитводњу експлозива било је неопходно да се користи концентрована сумпорна киселина (oleum), која се може добити лакше и јефтиније контактним процесом. То је био разлог због кога је коришћење контакног процеса нагло порасло током рата. Типичан пример оваквог развоја ствари је чињеница да је у Италији први контакни процес остварила Dynamit Nobel AG (немачка компанија коју је основао Алфред Нобел) 1902., а после 1908. контактни процес је коришћен на много места. Подизање погона са контактни процесом за производњу сумпорне киселине значио је, у многим земљама, почетак модерне хемијске индустрије и развој културе коришћења хетерогене катализе у хемијским процесима. Друга иновација која се појавила баш почетком рата 1914. у Енглеској била је синтеза ацетона за коју је заслужан британски хемичар Чајм Вајцман (Chaim Weizmann), развивши процес АБЕ (ацетон, бутанол, етанол) (3) на захтев Британске Владе. АБЕ процес се састоји од синтезе ацетона, бутанола и етанола ферментацијом угљених хидрата коришћењем бактерије *Chlostridium acetobutylicum*. То је постао други ферментациони процес у свету након производње етанола. Процес је био користан за производњу ацетона, потребног за добијање кордита (cordite), супстанце која се користи као експлозивни прах за топове.[b)] Изгледа да је Вајцман (из жидовске породице) добио надокнаду за свој изум од стране влада Британије и Америке њиховом подршком стварању државе Израел, чији је први председник био.

АБЕ процес је коришћен у целом свету до 1960. У новије време је измењен тако да се овим процесом претежно производи бутанол, који би могао бити гориво будућности.

Хлор и фозген

Француске трупе су прве употребила „сузавац" 1914. године, на што су Немчке трупе одговориле смртоноснијим гасом. Хабер није само индиректно био укључен у производњу експлозива, већ је и лично био

a) Код нас је био уобичајен израз 'чилска шалитра'
b) Познат је и као 'бездимни барут'.

ангажован у примени хемијских оружја, први пут примењеним у Ипру (Белгија) у априлу 1915. Хабер не само да је предложио употребу хлора и фозгена, већ био присутан током њиховог распоређивања на бојном пољу, надгледајући све операције (4, 5). Због улоге које Хабер лично имао у употреби хемијских пружја, његова жена, која је такође била хемичар, извршила је самоубиство 1915. Међутим, фозген нису употребиле само Немачке трупе, већ и Француске. Још један уважени отац хемије, Виктор Грињар (Victor Grignard) (Нобелова награда за хемију 1912.) помогао је влади у његовој производњи. Хлор и фозген си били сировине широко коришћене у хемијској индустрији. На самом почетку 20. столећа био је развијен електрохемијски процес за производњу NaOH из NaCl, и велике количине хлора су добијене као споредни производ. Са хлором као доступном сировином било је лако произвести фозген, који се касније користио за производњу поликарбоната и за синтезу изоцијанида, полазног мономера за полиуретане.

Иперит (Yperite)

Бис(2-хлороетил)сулфид, познат као иперит или слачични гас, Немачких трупе су први пут користиле као хемијско оружје на Ипру 12. јула 1917., али је синтетизован први пут у Француској 1820. Током година појавило се доста информација о различитим синтезама, а такође и о његовој отровности. Најзанимљивија је информација из 1913. када је Британски хемичар, Ханс Тачер Кларк (Hans Tacher Clarke), отишао у Берлин да ради са Емилом Фишером (Emil Fischer) (Нобелова награда за хемију 1902.) где је синтетизовао слачични гас на веома једноставан начин, полазећи од калијум-сулфида, 2-хлороетанола и HCl. Добијени производ је био веома чист, али боца у којој је држан била је поломљена и Карк се отровао и провео два месеца у болници. Фишер је, због предострожности, обавестио Немачко Хемијско Друштво о опасности коришћења овог типа сулфида, али је ова информација стигла и до Немачке Владе, и они су одмах почели његову индуструјску производњу да би га користили као хемијско оружје. Касније су Британски хемичари проучавали азотне слачичне гасове да би се користили као хемијска оружја, али су они нашли примену и као антитуморски агенси.

Луизит (Lewisite)

2-Хлоровинилдихлороарсин, познат као Луизит (6, 7), први пут је синтетисан од стране Џулиуса Артура Њуленда (Julius Arthur Nieuwland) током његовог рада на докторској тези на универзитету Нотр Дам у Сједињеним Америчким Државама, реакцијом између ацетилена и арсентрихлорида. Током рада на тези Њуленд се отровао супстанцом коју је проучавао и провео је неколико дана у болници. После ове незгоде Њуленд је одлучио да не ради више са овим производом и усредсредио се на хемију ацетилена, али је предмет његове тезе заувек остао као синтеза отровних арсенових једињења. Њуленд је био католички свештеник и, када је постао професор органске хемије на Универзитету Нотр Дам, радио је на ацетилену и открио синтезу дивинилацетилена и његову полимеризацију у гуму. Касније су научници из Дипона (Dupont) модификовали Њулендов поступак и синтетисали неопрен, прву синтетичку гуму која се показала бољом од природне. У САД је 1917. формиран центар за проучавање хемијских оружја, и професор Грифин (Griffin), Њулендов ментор, је обавестио хемичара у овом центру, Ли Луиса (Lee Lewis), о Њулендовој тези, њеном садржају и дао му копију тезе. Луис је сместа репродуковао синтезу у својој лабораторији и конструисао индустријски погон 1918., дајући производу своје име. Луизит се није користио у Првом Светском Рату пошто је добијен тек када је почело примирје.

Прилог: Феручо Трифиро (Ferruccio Trifirò): Двојност хемије и Први Светски Рат

За више информација молимо да се контактира Dr. Nineta H. Majcen, EuCheMS Secretary General на њен службени телефон +32 2 289 2690 или преко њене е-поште: nineta@euchems.eu - www.euchems.eu

О EuCheMS-у: EuCheMS, Европска Асоцијација за Хемијске и Молекулске науке, тежи да негује платформу за научну дискусију и да обезбеди јединствен, непристрасан Европски глас о кључним питањима политике у хемији и сродним пољима. Представљајући више од 160 000 хемичара из више од 40 Друштава Чланица и других хемији сродних организација, EuCheMS се ослања на межу активних истраживача у свим областима хемије.

Прилог EuCheMS-овом Саопштењу за Штампу Ипр 2015

БИБЛИОГРАФИЈА

1) http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1918/haber-bio.html
2) http://www.treccani.it/enciclopedia/acido-solforico_(Enciclopedia-Italiana)/
3) http://opensourceecology.org/wiki/Acetone-butanol-ethanol_fermentation
4) http://www.historylearningsite.co.uk/poison_gas_and_world_war_one.htm
5) http://www.firstworldwar.com/features/chemical_warfare.htm
6) http://www.historynet.com/weaponry-lewisite-americas-world-war-i-chemical-weapon.htm
7) http://www.britannica.com/EBchecked/topic/414713/Julius-Arthur-Nieuwland