СХД 1897

´20

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

год. 61
бр. 5 (новембар)

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 61
NUMBER 5
(November)

Publisher
SERBIAN CHEMICAL SOCIETY
Belgrade/Serbia, Karnegijeva 4

Годиште 61

број 5
новембар

Издаје
СРПСКО ХЕМИЈСКО ДРУШТВО

Телефон 3370-467

Карнегијева 4

излази двомесечно

ОДГОВОРНИ И ГЛАВНИ УРЕДНИК
Ратко М. Јанков

ПОМОЋНИК ОДГОВОРНОГ И ГЛАВНОГ УРЕДНИКА
Драгица Тривић

ЧЛАНОВИ РЕДАКЦИЈЕ
Јелена Радосављевић, Наталија Половић и Воин Петровић

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

Годишња чланарина, укључује часопис „Хемијски преглед", за 2020. годину износи:
- за све запослене и студенте докторских студија 1.800,00
- за професоре у основним и средњим школама 1.000,00
- за пензионере, студенте основних и мастер студија, ђаке и незапослене.....800,00
- претплата за школе и остале 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 и штампа:
РИЦ графичког инжењерства Технолошко-металуршког факултета Београд, Карнегијева 4

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

САДРЖАЈ

ЧЛАНЦИ

Јелена М. АКСИЋ, Марија С. ГЕНЧИЋ, Иван Р. ПАЛИЋ
Jelena M. AKSIĆ, Marija S. GENČIĆ, Ivan R. PALIĆ

ФЕРОКИН, ЈЕДИНСТВЕНИ ОРГАНОМЕТАЛНИ АНТИМАЛАРИК:
ОД ОТКРИЋА ДО КЛИНИЧКЕ УПОТРЕБЕ
FERROQUINE, AN UNIQUE ORGANOMETALLIC ANTIMALARIAL: FROM BENCH TO CLINIC _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ *102*

Урош Стојиљковић
Uroš Stojiljković

МЕХАНИЗМИ ХЕМИЈСКЕ МУТАГЕНЕЗЕ
MECHANISMS OF CHEMICAL MUTAGENESIS _ _ _ _ _ _ _ _ _ *110*

Иван ГУТМАН
Ivan Gutman

ИНДИЈУМ И ИНДИЈА
INDIUM AND INDIA _ *119*

ВЕСТИ из ШКОЛА / ВЕСТИ за ШКОЛЕ

Љиљана БОЖОВИЋ, Златана ЗАРИЋ
Ljiljana Božović, Zlatana Zarić

ЛАБОРАТОРИЈСКА ВЕЖБА ЗА УЧЕНИКЕ 8. И 4. РАЗРЕДА ОСНОВНЕ ШКОЛЕ У ОКВИРУ ПРЕДМЕТА ХЕМИЈА И РУКА У ТЕСТУ – ОТКРИВАЊЕ СВЕТА
LABORATORY EXERCISE FOR 8th AND 4th GRADE PRIMARY SCHOOL STUDENTS WITHIN THE COURSE OF CHEMISTRY AND HANDS IN THE TEST - DISCOVERING THE WORLD _ *121*

ВЕСТИ ИЗ СХД

УСПЕХ НАШИХ СРЕДЊОШКОЛАЦА НА 52. МЕЂУНАРОДНОЈ ХЕМИЈСКОЈ ОЛИМПИЈАДИ _ _ _ _ _ _ 124

УВОДНИК

Број заражених корона вирусом ових недеља расте из дана у дан. Искрено желим да честитам наставницима у школама, који су од свих чланова Српског хемијског друштва најизложенији ризицима инфекције, за одржавање најважнијег фронта за све нас - ОБРАЗОВАЊА! Сигуран сам да је у овом тренутку то најосетљивији и најрискантнији посао, после лекарског.

* * *

Маларија је тропска болест од које годишње умре скоро три милиона људи, углавном деце и трудница у Африци и југоисточној Азији. То је једна од најстаријих инфективних болести. Први историјски записи о симптомима болести који се поклапају са симптомима маларије датирају још од древних Кинеза, Египћана и Грка. Верује се да су паразити који су узрочници маларије постојали пре најмање пола милијарде година. Први записи о лечењу маларије датирају још из 17. века када су староседеоци северне Америке користили кору Cinhona дрвета која је богата кинином. Од тада па све до средине 20. века маларија је представљала једну од најпроучаванијих инфективних болести. Хлорокин, који је касније откривен, сматрао се идеалним леком. Овај хинолински лек нагомилава се у дигестивној вакуоли паразита и изазива његову смрт. Међутим, појава резистенције *Plasmodium* паразита на хлорокин показала се као једна од непремостивих препрека у покушајима искорењивања и контроле маларије. Ферокин је несумњиво најефикаснији металоантималарик који је до сада откривен. Први пут је синтетисан 1994. године, а већ до краја 2000. године је укључен у клиничка испитивања.

У броју 59 (5), стр. 102 Хемијског прегледа из 2018. године објављен је чланак занимљивог наслова: "Да ли је могуће искоренити маларију? - Размишљање једног хемичара", који је написао Богдан Шолаја (Српска академија наука и уметности), на основу предавања које је одржао на Свечаној скупштини СХД 07. децембра 2016. године. Нове податке о лечењу маларије и информације чега има новог на фронту борбе против ове болести написали су **Јелена М. АКСИЋ**, **Марија С. ГЕНЧИЋ** и **Иван Р. ПАЛИЋ**, сви са Департмана за хемију, Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу. У јако интересантном прегледном чланку под насловом "ФЕРОКИН, јединствени органометални антималарик: од открића до клиничке употребе", аутори су писали о деловању новог лека у лечењу маларије. После читања оба чланка много ћете научити о маларији.

* * *

После маларије, у овом броју вас чека и чланак о раку (као да нам није довољна пандемија Ковида-19)! У овом броју Хемијског прегледа, у чланку "Механизми хемијске мутагенезе" аутор **Урош СТОЈИЉКОВИЋ** (Универзитет у Београду - Хемијски факултет), прикупио је важне податке о раку и процесима како се он генерише. Рак је веома широк појам који укључује велики број болести којима је заједничка карактеристика неконтролисана пролиферација ћелија. Здрава ћелија се, под дејством канцерогена претвара у ћелију рака и размножавање се врши великом брзином. Рак је, по подацима Светске здравствене организације (WHO) и Међународне агенције за истраживање о раку (IARC), други по реду узрок смрти у свету, са 9,6 милиона смртних случајева у 2018. години. Претпоставља се да између 30 % и 50 % смртних случајева може бити спречено. Научна заједница данас улаже велике напоре да објасни механизме канцерогенезе, на основу чега је могуће извести закључке о узроцима рака. Самим тим, доста ефикасније је спречити процесе канцерогенезе, с циљем превенције настанка малигних обољења. Разумевање механизама канцерогенезе је од велике важности и за лечење малигних обољења. Хемијска канцерогенеза је чест механизам канцерогенезе, а подразумева канцерогенезу која је индукована хемијским једињењима. Имајући то у виду, класификација хемијских канцерогена на основу механизма хемијске канцерогенезе који та једињења индукују је од великог значаја. У овом раду, хемијски мутагени су класификовани на основу механизма процеса иницијације у целокупном процесу канцерогенезе и категорисани на основу функционалних група које су одговорне за мутагени догађај.

* * *

Већи број хемијских елемената назван је по државама. Подсетимо се: француијум по Француској, полонијум по Пољској, рутенијум по Русији (на латинском: Ruthenia), германијум по Немачкој, нихонијум по Јапану (на јапанском: Nihon или Nippon), да не помињемо европијум и америцијум. По аналогији, могло би се помислити да је елемент индијум назван по Индији. То није тачно, мада није ни сасвим нетачно. Већ смо навикли да од професора **Ивана ГУТМАН**А (са Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу) сазнамо неку нову и интересантну причу о неком од хемјских елемената. И у овом броју можете прочитати његов чланак под насловом "*Индијум и Индија*". А од општих података о индијуму ево неколико најважнијих: индијум је метал сребрно беле боје, мекан и врло ниске температуре топљења (156,6 °C). То је елемент атомског броја Z=49, а симбол му је In. У периодном систему елемената смештен је у групи са галијумом (Z=31) и талијумом (Z=81), а по физичким и хемијским својствима је сличан овим елементима. У једињењима је најчешће тровалентан, у облику јона In^{3+}. У данашње време, највећа примена индијума је у његовој легури са калајем, допираној кисеоником у разним масеним односима (такозвани „indium tin oxide", ITO), која се користи у индустрији електронике, највише као течни кристали у екранима компјутера и мобилних телефона.

* * *

У рубрици *Хемија из/за школе* аутори **Љиљана БОЖОВИЋ и Златана ЗАРИЋ** (из ОШ „Светозар Марковић", Краљево) приказале су како у исто време и на истом (заједничком) часу могу да уче ученици 4. и 8. разреда основне школе, под мотивом: **Предмети у школи могу бити врло интересантни, треба их само зачинити вољом, забавом и презентацијом**. Ученици су били веома заинтересовани, а нарочито они млађи. Можда ће и друге на сличне сарадње инспирисати сценарио који су осмислиле и реализовале колегинице: "*Лабораторијска вежба за ученике 8. и 4. разреда основне школе у оквиру предмета Хемија и Рука у тесту – откривање света*". Задале су себи пуно образовних и функционалних задатака да их постигну са ђацима оба узраста на овом часу. Колико су у томе успеле, сазнаћете у чланку.

* * *

Једина манифестација која је (макар и електронским путем) одржана ове године је 52. Међународна хемијска олимпијада. Извештај о успешном наступу нашег тима на Олимпијади поднео је Душан Сладић, а наћи ћете га у рубрици *Вести из СХД*. Других вести о нашим активностима током лета није било, па нема ни извештаја.

Ратко М. Јанков

ЧЛАНЦИ

Јелена М. АКСИЋ, Марија С. ГЕНЧИЋ, Иван Р. ПАЛИЋ
Департман за хемију, Природно-математички факултет, Универзитет у Нишу (е-пошта:denijum@yahoo.com)

ФЕРОКИН, ЈЕДИНСТВЕНИ ОРГАНОМЕТАЛНИ АНТИМАЛАРИК: ОД ОТКРИЋА ДО КЛИНИЧКЕ УПОТРЕБЕ

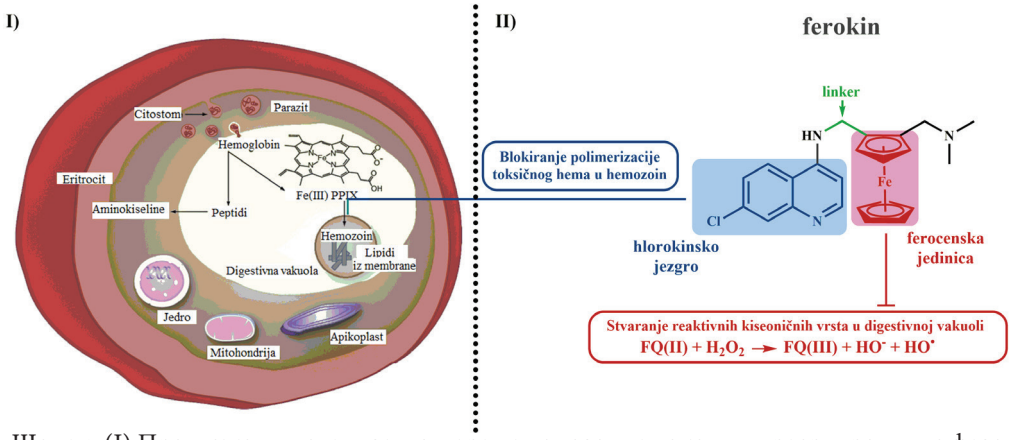
Маларија је тропска болест од које годишње умре скоро три милиона људи, углавном деца и трудница у Африци и југоисточној Азији. Од пет Plasmodium врста које могу инфицирати људе P. falciparum узрокује највећи број тешких обољења и смртних случајева. Ферокин је несумњиво најефикаснији металоантималарик који је до сада откривен. Први пут је синтетисан 1994. године, а већ до краја 2000. године је укључен у клиничка испитивања. Ферокин је веома активан in vitro и према хлорокин-сензитивним и хлорокин-резистентним сојевима P. falciparum паразита. Још увек није разјашњено на који начин овај молекул задржава своју јаку активност и према хлорокин-резистентним сојевима, а тренутно се испитују улоге интрамолекулске водоничне везе, редокс потенцијала и природе металоцена. Праћени успех ферокина синтетисани су многи структурни аналози како би се одредио утицај јединствене структуре овог молекула на његову активност, а самим тим и утврдио механизам деловања. У овом раду је описано откриће ферокина, његова антималаријска активност, тренутне хипотезе о механизму активности, као и резултати клиничких испитивања.

УВОД

Маларија је једна од најстаријих инфективних болести. Први историјски записи о симптомима болести који се поклапају са симптомима маларије датирају још од древних Кинеза (око 3000 година п.н.е.), Египћана (око 1550 година п.н.е.) и Грка (око 413 година п.н.е.) [1,2]. Верује се да су паразити који су узрочници маларије постојали пре најмање пола милијарде година [2]. Ова болест се из места порекла, западне и централне Африке, проширила на остале области пратећи миграције људи прво ка Медитерану, Месопотамији, Индији, југоисточној Азији, северној Европи, а затим и ка јужној и северној Америци [1,2]. До краја 18. века маларија се проширила на северну Америку, а током 19. века је већ била присутна свуда у свету при чему су милиони људи годишње умирали од ове инфективне болести [1].

Први записи о лечењу маларије датирају још из 17. века када су староседеоци северне Америке користили кору *Cinhona* дрвета која је богата кинином (((*R*)-6-метоксихинолин-4-ил)((2*S*,4*S*,8*R*)-8-винилкиноклидин-2-ил)метанол). Значајан напредак у лечењу ове болести је начињен тек крајем 19. века када су доктори Алфонс Леверан и Роналд Рос (Alphonse Laveran и Ronald Ross) утврдили да су паразити рода *Plasmodium* узрочници маларије, а да су женке комараца из рода *Anopheles* преносиоци болести. За овај свој проналазак су награђени Нобеловом наградом за физиологију или медицину 1902. и 1907. године. Од тада па све до средине 20. века маларија је представљала једну од најпроучаванијих инфективних болести [3].

Скоро половина светске популације је у константној опасности од маларије, при чему су најугроженији сиромашни и деца до 5 година старости. Од преко 300 познатих врста рода *Plasmodium*, само пет инфицирају људе и изазивају јасне симптоме болести маларије. *Plasmodium falciparum* је најлеталнији међу њима и сматра се одговорним за око 90% пријављених случајева. *Plasmodium vivax* није ни близу смртоносан као *P. falciparum*, али опстаје годинама скривен у јетри домаћина. Инфекције врстама *P. malariae*, *P. ovale* и *P.knowlesi* нису тако честе [3].

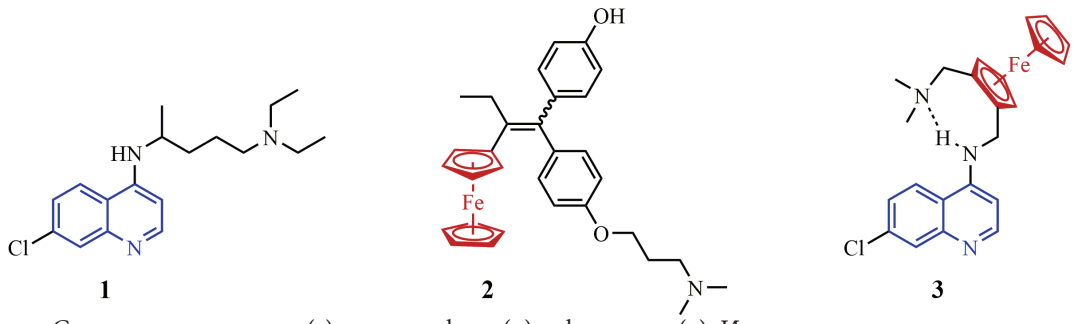


Шема 1. (I) Предложени механизам стварања хемозоина током интраеритроцитне фазе *P. falciparum* паразита (преузето из [10]) и (II) механизми активности хлорокина (1) и ферокина (3)

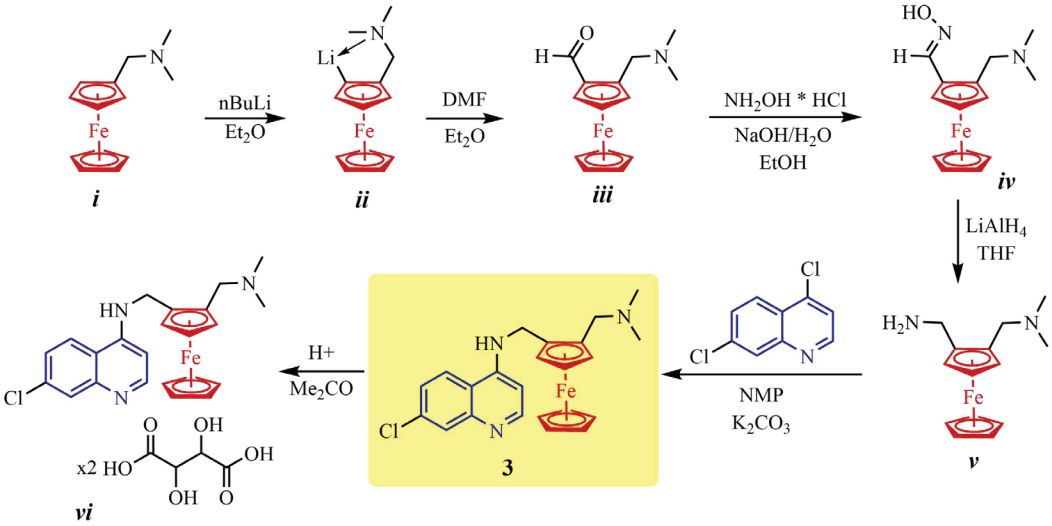
Хлорокин (**CQ**, **1**; **слика 1**) се сматрао идеалним леком у третману маларије због своје ефикасности, безбедности (чак и током трудноће), ниске цене и оралне примене [4]. Овај хинолински лек се нагомилава у дигестивној вакуоли паразита и изазива његову смрт блокирајући полимеризацију токсичног хема у нерастворан и нетоксичан (за паразит) пигмент (хемозоин), што доводи до лизе и аутодигестије ћелије паразита (**шема 1**) [5]. Међутим, појава резистенције *Plasmodium* паразита на хлорокин (**1**) се показала као једна од непремостивих препрека у покушајима искорењивања и контроле маларије [6]. Тренутно Светска здравствена организација препоручује за лечење некомпликоване маларије комбиновану терапију артемисинином која укључује комбинацију деривата артемисинина (на пример: артеметра или артесуната) и неког хинолинског деривата (на пример: мефлокина, амодиакина или лумефантрина) [7,8]. Недавна појава и ширење резистенције на артемисинин у Камбоџи [9] указује на неодложну потребу за развојем нових ефективних антималарика.

МЕДИЦИНСКИ ЗНАЧАЈНА ОРГАНОМЕТАЛНА ЈЕДИЊЕЊА

Органометална једињења код којих су угљеник и метал директно везани σ или π везом су постала веома значајна у биологији и медицини у последњих неколико деценија [11]. Један од најистакнутијих примера је фероцифен (**2**), фероценил-аналог 4-хидрокситамоксифена, који представља активни метаболит тамоксифена, лека који се најчешће прописује за лечење хормон-зависног канцера дојке. Фероцифен (**2**) није само активнији од 4-хидрокситамоксифена већ представља први хемитерапеутик активан и према хормон-зависном и хормон-независном тумору [12,13]. До сада је синтетисано и тестирано на биолошку активност хиљаде структурно различитих органометалних једињења. Најуспешнији резултати су добијени за антималарике код којих је део структуре (нпр. ароматично језгро) замењен фероценом. Увођењем фероценске јединице је повећана антиплазмодијална активност у односу на полазни молекул, а у неким случајевима је чак омогућено и заобилажење резистенције паразита. Претпоставља се да металоцен може утицати на особине и структуру полазног



Слика 1. Структуре хлорокина (**1**), тамоксифена (**2**) и ферокина (**3**). Интрамолекулска водонична веза у ферокину (**3**) је обележена испрекиданом линијом



Шема 2. Прва синтеза ферокина [17]

молекула на различите начине (нпр. мењањем конформације, липофилности, базности и оксидо-редукционих својства) чиме може доћи и до промене његове фармакодинамике. Такође, могуће је да фероцен делује и на јединствен начин који није повезан са осталим структурним ентитетима [14], јер га одлукују специфичне особине као што су: стабилност у воденим и аеробним условима, нетоксичност, погодан редокс потенцијал, висока липофилност, мала величина, а и реалативно лако се може дериватизовати што га чини врло атрактивним за примену у биолошким испитивањима [15,16].

Ферокин (**FQ, 3**; **слика 1**) представља фероценил-аналог хлорокина (**1**) код кога је фероцен уметнут у бочни алкил низ хлорокина (**1**) између два егзоциклична атома азота, при чему су два sp^3 хибридизована угљеника замењена са два sp^2 хибридизована угљеникова атома фероцена. Овај молекул је први пут синтетисан 1994. године од стране Кристофа Биота (Christophe Biot) и сарадника (**шема 2**), а недуго затим је препознат као водеће једињење које би могло испунити строге захтеве за примену у лечењу маларије, па је већ крајем 2000. године укључен у клиничка испитивања [17,18]. Нису уочена нежељена дејства рацемата ферокина (**3**) у току I и IIa фаза клиничких испитивања [19], а тренутно је у IIb фази (ефикасност/безбедност код одраслих, адолесцената и деце) која је започета у Африци 2009. године [20].

У првој синтези ферокина (**3**; **шема 2**) најпре је извршена металација комерцијално доступног (*N*,*N*-диметиламино)метилфероцена (***i***) помоћу *n*-бутил-литијума, а добијено органолитијумово једињење (***ii***) је затим кондензовано са *N*,*N*-диметилформамидом на собној температури у атмосфери азота, што је као производ дало 2-(*N*,*N*-диметиламино)метилфероценкарбалдехид (***iii***). Алдехид (***iii***) је даље преведен у амин (***v***) редуктивном аминацијом. Кондензовањем овог диамина фероцена (***v***) са 4,7-дихлорхинолином у *N*-метил-2-пиролидинону (NMP) добијен је ферокин (**3**) са укупним приносом од 40% након пречишћавања хроматографијом. На крају, ферокин (**3**) је преведен у одговарајућу со (***vi***) закишељавањем са два еквивалента L-(+)-винске киселине [17].

АНТИМАЛАРИЈСКА АКТИВНОСТ ФЕРОКИНА

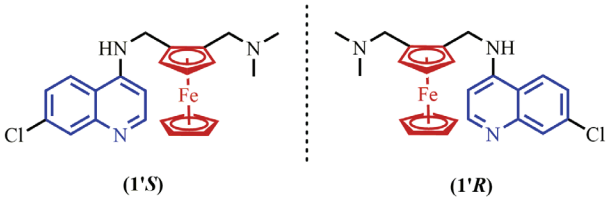
Иако су структура и биолошке особине хлорокина (**1**) и ферокина (**3**) сличне њихове активности према сојевима *P. falciparum* су најчешће веома различите. Наиме, ферокин (**3**) показује изразиту *in vitro* активност и према хлоркин-сензитивним (XC) и хлоркин-резистентним (XP) сојевима. Према XC сојевима ферокин (**3**) је ефикасан попут хлорокина (**1**) са IC_{50} вредностима у опсегу од 3.5 до 218 nM, а ту активност задржава и према XP сојевима где је и до 20 пута активнији од хлоркина (**1**) са IC_{50} вредностима од 5 до 241 nM [3]. Показано је да је ферокин (**3**) подједнако активан и као база и у облику соли (нпр. дитартарата или дихлорхидрата) [20].

Антималаријска активност ферокина (**3**) је, такође, испитана и *in vivo* на глодарима који су претходно били инфицирани различитим *Plasmodium* сојевима (*P. berghei*, *P. yoelii* и *P. vinckei*) у стандардном четвородневном Петерсовом тесту (Peters, 1987) који је прилагођен за одређивање лековите дозе. Нађене

су сличне EC_{50}[a] вредности и за ферокин (**3**) и за хлорокин (**1**) према *P. berghei* и *P.yoelii* сојевима, тако да није било могуће одредити који антималарик је ефикаснији. Међутим, додатни тестови су показали да су инфекције изазване *P. berghei* и *P. vinckei* паразитима излечене у присуству 8.3 mg/kg/дан ферокина (**3**) у року од четири дана, док је неопходна доза за лечење хлорокином (**1**) износила 30 до 55 mg/kg/дан при чему лек није деловао на резистентне сојеве чак ни у токсичним дозама [20]. Осим тога, испитивањем фармакокинетике лека потврђено је да је ферокин (**3**) активан и када се узима орално, а не само парентерално, што поред активности представља главни адут овог антималарика за његов даљи развој и примену [21]. Још једна од предности ферокина (**3**) у односу на хлорокин (**1**) је брза ефикасност према паразитима и смањење CD4+CD25+ Т-ћелија. Редуковање броја ових ћелија одлаже повећање паразитемије, тако да и њихово минимално смањење може деловати погодно на одговор имуног система [22].

Ферокин (**3**) је до сада тестиран на више од 500 клиничких изолата из југоисточне Азије и Африке. Коришћени су изолати *P. falciparum* сензитивни и резистентни на хлорокин (**1**), као и изолати који су резистентни на више лекова. У свим овим студијама ферокин (**3**) се показао као врло активан антималарик са IC_{50} вредностима испод 30 nM [13 ng/mL] при чему је био једнако ефикасан и према ХС и ХР клиничким изолатима [20]. У овим студијама није примећена укрштена резистенција са хлорокином (**1**) и другим хинолинским антималарицима, а одсуство ове резистенције је подржано резултатима испитивања која су показала да не постоји повезаност између IC_{50} вредности за ферокин (**3**) и полиморфизма *pfcrt* гена који је главни маркер за осетљивост изолата на хлорокин (**1**) и ферокин (**3**) [23].

Ферокин (**3**) поседује планарну хиралност услед 1,2-несиметричне супституције фероценске јединице (**слика 2**). Чисти ентантиомери, (1'*R*)- и (1'*S*)-ферокин, добијени су ензимским раздвајањем. Поређењем *in vitro* активности чистих енантиомера са рацемском смешом нађено је да су подједнако активни, у наномоларној концентрацији, и према ХС и ХР соју *P. falciparum* (HB3 и Dd2). При *in vivo* тестирању оба енантиомера су била незнатно мање активна од рацемске смеше и према ХС и ХР сојевима *P. vinckei*, сугеришући на постојање адитивног и/или синергистичког ефекта међу њима. Штавише, (1'*R*)-ферокин је показао незнатно боље лековито дејство у односу на (1'*S*)-ферокин што указује да ипак постоје мале разлике у фармакокинетици ова два енантиомера [24].



Слика 2. Енантиомери ферокина (3)

Антивирусна и друге активности

С обзиром на то да хлорокин (**1**) поседује јаку антивирусну активност на узрочнике тешког акутног респираторног синдрома (SARS) испитана је и активност ферокина (**3**) према мачјем и људском SARS корона вирусу и упоређена са хлоркином (**1**). Уочено је да је ферокин (**3**) ефективан инхибитор SARS CoV репликације у Веро ћелијама у концентрационом опсегу од 1 до 10 μM. Међутим, због ниског селективног индекса (SI^b = 15) примена ферокина (**3**) у ове сврхе није препоручљива [25]. Осим према корона вирусу, ферокин (**3**) показује добру активност и према Хепатитис Ц вирусу, док је уочена слаба активност према паразиту *Schistosoma mansoni* који је узрочник шистозомијазе (Катајама грозница), занемарене тропске болести. Поред тога, нађено је да ферокин (**3**) веома добро инхибира *in vivo* раст ћелија тумора простате [26,27,28].

Механизми антималаријске активности

Механизам антималаријске активности ферокина (**3**) је обимно изучаван, али је и даље само делимично расветљен. Предложене су две главне хипотезе о пореклу ефикасности овог органометалног једињења. Прва хипотеза истиче одсуство већ познатог механизма резистенције

[a] EC50 - Концентрација лека при којој долази до смањења паразитемије на 50% до краја теста.

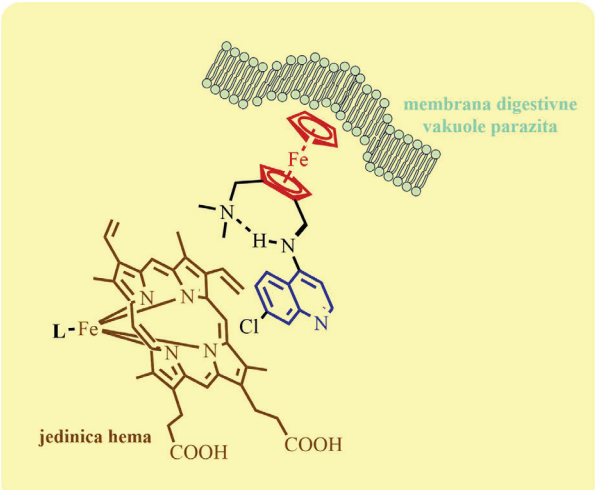
[b] Селективни индекс (SI) представља однос између IC50 вредности за цитотоксичност (према некој људској ћелијској линији) и IC50 вредности према *Plasmodium* паразиту. Користи се како би се проценио потенцијал једињења да инхибирају раст *Plasmodium* паразита без испољавања токсичности. Ниске вредности селективног индекса указују на то да антиплазмодијална активност највероватније потиче од цитотоксичности, док високе вредности селективног индекса указују на то да је лек безбедан. Генерално, када је вредност овог индекса мања од 2,0 једињење се сматра токсином и не би требало да се користи као лек, без обзира што је показало јаку антималаријску активност.

паразита на хинолинске антималарике који су у употреби, а друга хипотеза предлаже да се механизам активности разликује од оног којим делује хлорокин (**1**), али овај механизам до сада није у потпуности утврђен. Активност ферокина (**3**) се приписује томе што се акумулира у дигестивној вакуоли паразита у 50 пута већој концентрацији у поређењу са хлорокином (**1**) [29]. Такође, претпоставља се да: његове слабо базне особине, висока липофилност и повољна конформација коју заузима услед интрамолекулске водоничне везе, представљају главне разлоге за повећану акумулацију у вакуоли [23]. Претходне студије су показале да ферокин (**3**) може да формира водоничну везу између N11 и N24 што чини молекул крутијим и омогућава да фероценско језгро интерагује са хидрофобним макромолекулима (мембране и липиди) присутним у дигестивној вакуоли (**слика 3**) [29].

Као и хлорокин (**1**), ферокин (**3**) формира комплексе са хематином у воденим срединама (log K = 4.95 ± 0.05). Иако је вредност ове константе слична оној за хлорокин (**1**), утврђено је у другим тестовима да је ферокин (**3**) ипак јачи инхибитор стварања β-хематина. Једно од алтернативних објашњења високе активности у поређењу са хинолинским антималарицима јесте да се овај молекул претежно нагомилава на додирној површини водене и липидне средине, близу мембране вакуоле које је уједно и место кристализације хемозоина. Зато се претпоставља да ферокин (**3**) може спречити прелазак хематина у хемозоин тако што задржава токсични хематин у воденој средини (**слика 3**). Ова хипотеза објашњава зашто је активност ферокина (**3**) константна независно од нивоа резистенције *Plasmodium* сојева [29].

За разлику од хлорокина (**1**), флексибилност бочног ланца ферокина (**3**) је мања због присуства ригидног фероценског језгра. Међутим, интеракција фероценске јединице са флексибилним липидима мембране, доводи до повећања укупне ентропије система, што се сматра једним од главних разлога окретања фероценске јединице из ферокина (**3**) ка липидима мембране, док се хинолинско језгро излаже воденој средини (**слика 3**) [29].

У чврстом стању ферокин (**3**), у неутралном облику, је стабилизован јаком интрамолекулском водоничном везом између анилинског азота (N11) и азота из терцијарне амино групе (N24). НМР подаци су показали да је у растворима ниске диелектричне константе (слично као у липидном окружењу) просторни распоред атома у ферокину (**3**) готово идентичан оном у кристалном облику, па је испитиван утицај ове нековалентне интеракције на антималаријску активност. Утврђено је да у поларним растварачима, као што је вода, или када је молекул протонован, не долази до формирања интрамолекулске водоничне везе. Ово непостојање/постојање водоничне везе у отвореној (наелектрисан молекул) и затвореној конформацији (неутрални молекул) може допринети транспорту ферокина (**3**) из водене средине до хидрофобних мембрана. Поред тога, једно истраживање је показало да аналог ферокина (**3**) који садржи метил групу уместо водониковог атома на анилинском азоту (N11) је приметно мање активан и према ХС и ХР сојевима, иако су његове физичко-хемијске особине практично непромењене у односу на ферокин (**3**). Ово наводи на закључак да ферокин (**3**) највероватније заузима повољну конформацију у којој је бочни ланац копланаран са хинолинским прстеном, а волуминозна фероценска јединица је оријентисана према споља (**слика 3**) [29].



Слика 3. Предложена места интеракције ферокина (3) у дигестивној вакуоли паразита. L означава молекул воде или други молекул феропротопорфирина [29]

Хлорокин (**1**) и ферокин (**3**) се значајно разликују по базности и липофилности. Када се протонују у вакуоли, при pH 5.2, њихова липофилност постаје слична (log *D* = -1.2 и -0.77, редом), док је у цитосолу, при pH 7.4, значајно различита (log *D* = 0.85 и 2.95, редом). Осим тога, p*K*a вредности ферокина (**3**; pKa_1 = 8.19 и pKa_2 = 6.99) су ниже у односу на хлорокин (**1**; pKa_1 = 10.03 и pKa_2 = 7.94), што утиче на релативну концентрацију при вакуоларном

pH. При вакуоларном pH концентрација неутралног и монопротонованог облика ферокина (**3**) може бити и 10 пута већа од хлорокина (**1**), а претпоставља се да ферокин (**3**) спречава превођење хематина у хемозоин баш у овим облицима. У цитосолу (pH 10) ферокин (**3**) је 100 пута липофилнији од хлорокина (**1**), а при вакуоларном pH би требало да концентрација дипротонованог облика ферокина (**3**) буде 50 пута већа. С обзиром на претходно наведене различите особине ових молекула сматра се да ферокин (**3**) делује на место стварања хемозоина у липидима много ефикасније [29].

Осим претходно описаних механизама дејства, један од битнијих је онај који се заснива на могућности генерисања реактивних кисеоничних врста од стране феро јона у фероценској јединици. Наиме, у еритроцитној фази паразит је изложен средини богатој кисеоником и гвожђем, погодној за оксидативни стрес. Током дигестије хемоглобина, ослобађање хема прати стварање супероксидних радикала ($O_2^{\cdot-}$) који брзо дисмутирају до водоник-пероксида (реакција под (1)). Ову трансформацију катализује ензим супероксидна дисмутаза [18].

$$2\,O_2^{\cdot-} + 2\,H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2 \qquad (1)$$

Супероксидни радикали не могу да прођу кроз ћелијску мембрану за разлику од водоник-пероксида који то може. Настали водоник-пероксид реагује са Fe(II)-једињењима присутним у еритроцитима на начин сличан Фентон-овој (Fenton) реакцији стварајући тиме хидроксилне радикале (реакција под (2)) [18].

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \longrightarrow Fe^{3+} + HO^- + HO^{\cdot} \qquad (2)$$

Феро јони се затим регенеришу реакцијом са супероксидним радикалом (реакција под (3)).

$$Fe^{3+} + O_2^{\cdot} \longrightarrow Fe^{2+} + O_2 \qquad (3)$$

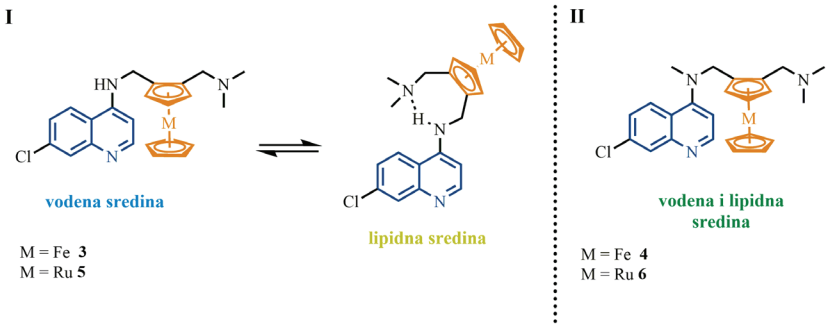
Упркос сложеном антиоксидативном одбрамбеном систему паразита и еритроцита домаћина показано је да се у еритроцитима инфицираним *P. falciparum* паразитом стварају радикали, док они нису детектовани у здравим еритроцитима. Вредност концентрације водоник-пероксида у дигестивној вакуоли паразита је оквирно 15 mM. И заиста, показано је да при оксидационим условима сличним оним у дигестивној вакуоли ферокин (**3**) може реаговати на овај начин (реакција под (4)) [30].

$$FQ(II) + H_2O_2 \longrightarrow FQ(III) + HO^- + HO^{\cdot} \qquad (4)$$

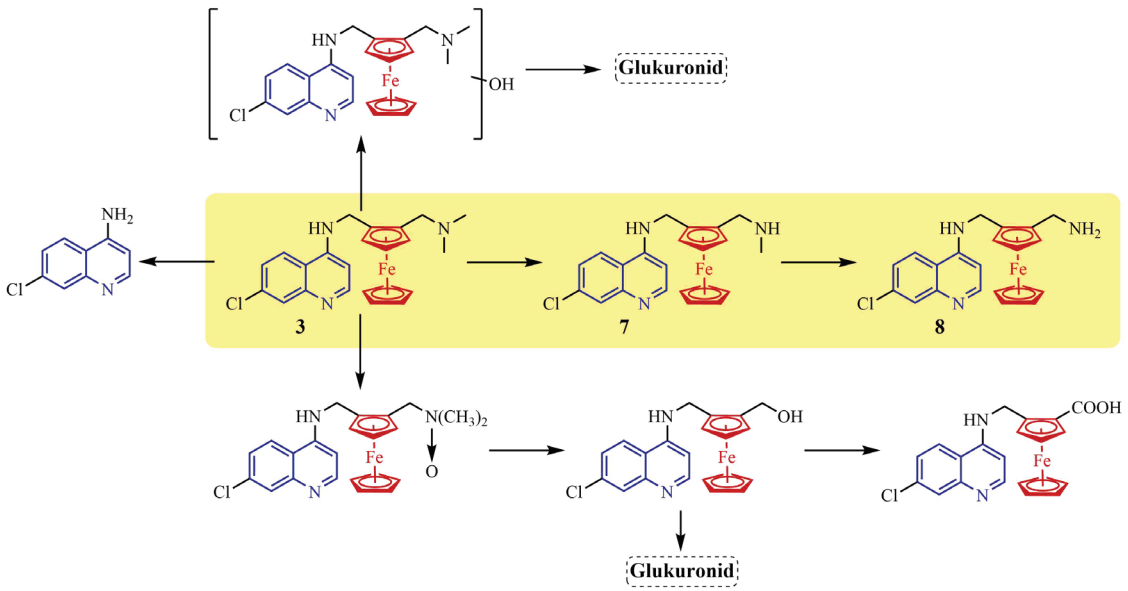
Верује се да управо ова могућност стварања хидроксилних радикала доприноси антималаријској активности ферокина (**3**). Познато је да ови радикали могу изазвати озбиљна оштећења на свим биолошким важним молекулима, нпр. сматрају се одговорним за пероксидацију полинезасићених масних киселина [18]. Показано је да хлорокин (**1**) не може да ствара хидроксилне радикале у присуству водоник-пероксида при вакуоларном pH, док при истим експерименталним условима ферокин (**3**) ствара радикале у микромоларној концентрацији [30]. Претпоставља се да хидроксилни радикали при овако ниским концентацијама не утичу на стабилност самог ферокина (**3**), али је њихова концентрација довољна да промени осетљиви редокс баланс дигестивне вакуоле паразита [18].

Деривати ферокина и њихов антималаријски потенцијал

Како би се одредио утицај феро јона и интрамолекулске водоничне везе у ферокину (**3**) на његову јаку антималаријску активност и одсуство резистенције, синтетисани су његови аналози: метилферокин (**4**; **слика 4**), рутенокин (**RQ**; **5**; **слика 4**) и метилрутенокин (**6**; **слика 4**). Ова органометална једињења су тестирана на 15 различитих сојева *Plasmodium* пара-



Слика 4. (I) Приказ равнотеже између отворене и затворене конформације ферокина (3) и рутенокина (5), (II) док метиловани аналози (4 и 6) могу заузети само отворену конформацију, независно од средине у којој се налазе [23]



Шема 3. Предложени метаболички путеви ферокина (3) у јетри. Главни метаболички пут је обележен жутом бојом [24]

зита и испољила су боља антималаријска својства од хлорокина (**1**), при чему су најактивнији били ферокин (**3**) и рутенокин (**5**) при изузетно ниским IC_{50} вредностима, које су биле у опсегу од 5 до 12 nM. Поред тога, нађено је да ферокин (**3**) и метилферокин (**4**) могу оштетити мембрану дигестивне вакуоле паразита, док рутенокин (**5**) и метилрутенокин (**6**) не могу. Установљено је да се у неводеној средини у молекулу ферокина (**3**) и рутенокина (**5**) формира интрамолекулска водонична веза, док она не настаје у молекулима метилферокина (**4**) и метилрутенокина (**6**; **слика 4**). Такође, нађено је да заменом гвожђа рутенијумом долази до повећања липофилности одговарајућих аналога 3 пута. Утврђено је још и да се не јавља укрштена резистенција ферокина (**3**) и рутенокина (**5**) са хлорокином (**1**), док је за метилферокин (**4**) и метилрутенокин (**6**) она примећена. Чињеница да ферокин (**3**) и метилферокин (**4**) могу стварати хидроксилне радикале, док рутенокин (**5**) и метилрутенокин (**6**) не могу, највероватније због значајне разлике у редокс потенцијалима ($\Delta E_{1/2} = E_{1/2}(RQ) - E_{1/2}(FQ) = +0{,}92$ V), наводи на закључак да је могућност генерисања хидроксилних радикала главни *modus operandi* ферокина (**3**). На жалост, и поред јаког антималаријског дејаства, не може се очекивати нека будућа примена рутенокина (**5**) у лечењу маларије због већих трошкова његове синтезе у односу на ферокин (**3**), као и због потенцијалне токсичности рутенијума као тешког метала [23].

Покушај изазивања резистенције паразита на ферокин

У једној *in vitro* студији покушано је да се створи резистенција код W2 клона *P. falciparum* паразита којим су била заражена људска црвена крвна зрнца. Након два месеца под притиском ферокина (**3**) није добијен ниједан вијабилан резистентни сој паразита. Током ових експеримената је примећено да неколико паразита није успело да се развије након преласка у медијум без лека. Током покушаја да се генерише ферокин-резистентни сој *P. yoelii* код глодара добијен је генетички нестабилан фенотип па се резистенција губила одмах по уклањању притиска ферокина (**3**). Овај фенотип је настајао веома споро, био је строго ограничен на ретикулоците и домаћин га је лако уклањао. Резултати ових истраживања несумњиво показују да паразит не може да створи вијабилно потомство отпорно на ферокин (**3**) и способно за преживљавање до следеће генерације [20].

Метаболизам и активност метаболита ферокина

На основу експеримената на *in vitro* моделима јетре (животињским и људским) предложен је метаболизам ферокина (**3**). Утврђено је да углавном подлеже оксидативном метаболизму при чему настаје главни метаблит *N*-монодеметиловани ферокин (**7**; **шема 3**), који затим даје *N*,*N*-дидеметиловани ферокин (**8**; **шема 3**). У овај процес су углавном укључене изоформе 2C9, 2C19 и 3A4 ензима цитохрома. Идентификовани су и неки минорни метаболити.

На пример, као и код метаболизма хлорокина, 4-амино-7-хлорхинолин представља један од производа деградације без икакве антималаријске активности. Два главна метаболита (**7** и **8**) су синтетисана и тестирана на ХС (3D7) и ХР (W2) сојеве. Нађено је да је антималаријска активност *N*-монодеметилованог ферокина (**7**) слична ферокину (**3**), а далеко већа од хлорокина (**1**) према ХР сојеву, док је активност *N*,*N*-дидемтилованог метаболита (**8**) много мања према оба соја у односу на **3** и **7**, али и даље већа од хлорокина (**1**) према резистентном сојеву [24].

ЗАКЉУЧАК

Ферокин (**3**) је јединствени металоценски кандидат за лечење маларије јер је активан и према ХС и ХР сојевима *P. falciparum* паразита у изузетно ниским концентацијама. Међутим, и даље није у потпуности разјашњено на који начин његова структура утиче на то да показује јаку активност и према ХР сојевима. Тренутно се испитују улоге интрамолекулске водоничне везе, редокс потенцијала и природе металоцена на механизам уласка ферокина (**3**) и његових аналога у инфицирани еритроцит, на место и механизам деловања, као и на интеракције са транспортним протеинима за које се зна да су укључени у појаву резистенције на друге аминохинолине, који изгледа не могу ефикасно да изврше ефлукс ферокина (**3**). Такође, потребно је у будућим клиничким испитивањима одредити начин примене овог органометалног антималарика у комбинованој терапији тако да ризик од појаве резистенције буде сведен на минимум. Проналазак ферокина (**3**) инспирисао је бројне истраживаче да дизајнирају, синтетишу и тестирају велики број његових аналога с циљем да нађу онај који би био још ефикаснији и са још мањим бројем нежељених ефеката од ферокина (**3**), а да притом задржи способност ферокина (**3**) да заобиђе резистенцију код *Plasmodium* паразита.

ABSTRACT

FERROQUINE, AN UNIQUE ORGANOMETALLIC ANTIMALARIAL: FROM BENCH TO CLINIC

Jelena M. AKSIĆ, Marija S. GENČIĆ, Ivan R. PALIĆ
Department of Chemistry, Faculty of Sciences and Mathematics, University of Niš

Malaria is a tropical disease that causes almost three million deaths every year, mainly among children and pregnant women in Africa and Southeast Asia. Among the five *Plasmodium* species able to infect humans, *P. falciparum* is responsible for most cases of severe disease and death. Ferroquine is undoubtedly the most successful of all metallo-antimalarials synthesized and tested to date. It was first synthesized in 1994 and entered clinical trials as an antimalarial drug by 2000. Ferroquine is highly active both in chloroquine-sensitive and chloroquine-resistant *P. falciparum* parasite strains *in vitro*. The basis of the potent activity of the drug towards chloroquine-resistant parasites and its relation with the structure of the molecule still remains unknown. Thus far, it was examined profoundly the role of the hydrogen bond, the redox activity, and the nature of the metal ion present in the metallocene moiety. Following the success of ferroquine, many other structural analogs were synthesized to delineate structure-activity relationships and to determine the mechanism of action. This article focuses on the discovery of ferroquine, its antimalarial activity, the hypotheses of its mode of action, and the results of the recent clinical trials.

ЛИТЕРАТУРА

1 R. Carter, K.N. Mendis, Clin. Microbiol. Rev., 15 (2002) 564.
2 S.M. Rich, F.H. Leendertz, G. Xu, M. LeBreton, C.F. Djoko, M.N. Aminake, E.E. Takang, J.L.D. Diffo, B.L. Pike, B.M. Rosenthal, P. Formenty, C. Boesch, F.J. Ayala, N.D. Wolfe, Natl.Acad.Sci. USA., 106 (2009) 14902.
3 P.F. Salas, C. Herrmann, C. Orvig, Chem. Rev., 113 (2013) 3450.
4 P.A. Winstanley, A.M. Breckenridge, Ann. Trop. Med. Parasit., 81 (1987) 619.
5 J.X. Kelly, M.J. Smilkstein, R. Brun, W. Sergio, A.R. Cooper, K.D. Lane, A. Janowsky, R.A. Johnson, R.A. Dodean, R. Winter, D.J. Hinrichs, M.K. Riscoe, Nature, 459 (2009) 270.
6 P.I. Trigg, A.V.E. Kondrachine, (1998) The current global malaria situation, in: I.W. Sherman (Ed.), Malaria. Parasite biology, pathogenesis and protection. ASM Press: Washington, DC, pp. 11–22.
7 World Health Organization, 2009. World Malaria Report 2009; WHO Press, Geneva.
8 R.T. Eastman, D.A. Fidock, Nat. Rev. Microbiol., 7 (2009) 864.
9 H. Noedl, Y. Se, K. Schaecher, B.L. Smith, D. Socheat, M.M. Fukuda, N. Engl. J. Med., 359 (2008) 2619.
10 K.Y. Fong, D.W. Wright, Future Med. Chem., 5 (2013) 1437.
11 N. Chavain, C. Biot, Curr. Med. Chem., 17 (2010) 2729.

12 G. Jaouen, S. Top, A. Vessieres, G. Leclercq, M.J. McGlinchey, Curr. Med. Chem., 11 (2004) 2505.
13 S. Top, J. Tang, A. Vessieres, D. Carrez, C. Provote, G. Jaouen, Chem. Commun., 8 (1996) 955.
14 X. Wu, P. Wilairat, M-L. Go, Bioorg. Med. Chem. Lett., 12 (2002) 2299.
15 M.F.R. Fouda, M.M. Abd-Elzaher, R.A. Abdelsamaia, A.A. Labib, Appl. Organomet. Chem., 21 (2007) 613.
16 D.R. Van Staveren, N. Metzler-Nolte, Chem. Rev., 104 (2004) 5931.
17 C. Biot, G. Glorian, L.A. Maciejewski, J.S. Brocard, O. Domarle, G. Blampaln, P. Millet, A.J. Georges, H. Abessolo, D. Dive, J. Lebibi, J. Med. Chem., 40 (1997) 3715.18
18 F. Dubar, C. Biot, (2015) Bioorganometallic Chemistry: Applications in DrugDiscovery, Biocatalysis, and Imaging, in: G. Jaouen,M. Salmain (Eds.), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KGaA.
19 M. Navarro, W. Castro, C. Biot, Organometallics, 31 (2012) 5715.
20 C. Biot, F. Nosten, L. Fraisse, D. Ter-Minassian, J. Khalife, D. Dive, Parasite, 18 (2011) 207.
21 C. Biot, D. Dive, Top. Organomet. Chem., 32 (2010) 155.
22 T.T. Long, S. Nakazawa, S. Onizuka, M.C. Huaman, H. Kanbara, Int. J. Parasitol., 33 (2003) 175.
23 F. Dubar, T.J. Egan, B. Pradines, D. Kuter, K.K. Ncokazi, D. Forge, J-F. Paul, C. Pierrot, H. Kalamou, J. Khalife, E. Buisine, C. Rogier, H. Vezin, I. Forfar, C. Slomianny, X. Trivelli, S. Kapishnikov, L. Leiserowitz, D. Dive, C. Biot, ACS Chem. Biol., 6 (2011) 275.
24 D. Dive, C. Biot, ChemMedChem, 3 (2008) 383.
25 C. Biot, W. Daher, N. Chavain, T. Fandeur, J. Khalife, D. Dive, E. De Clercq, J. Med. Chem., 49 (2006) 2845.
26 T. Vausselin, N. Calland, S. Belouzard, V. Descamps, F. Douam, F. Helle, C. François, D. Lavillette, G. Duverlie, A. Wahid, L. Fénéant, L. Cocquerel, Y. Guérardel, C. Wychowski, C. Biot, J. Dubuisson, Hepatology, 58 (2013) 86.
27 A. Kondratskyi, K. Kondratska, F.V. Abeele, D. Gordienko, C. Dubois, R-A. Toillon, C. Slomianny, S. Lemière, P. Delcourt, E. Dewailly, R. Skryma, C. Biot, N. Prevarskay, Nature, 7 (2017) 15896.
28 J. Keiser, M. Vargas, R. Rubbiani, G. Gasser, C. Biot, Parasite Vector., 7 (2014) 424.
29 F. Dubar, J. Khalife, J. Brocard, D. Dive, C. Biot, Molecules, 13 (2008) 2900.
30 N. Chavain, H. Vezin, D. Dive, N. Touati, J.F. Paul, E. Buisine, C. Biot, Mol. Pharmaceut., 5 (2008) 710.

Урош Стојиљковић, Универзитет у Београду, Хемијски факултет
e-mail: uros.stojiljkovic@outlook.com

МЕХАНИЗМИ ХЕМИЈСКЕ МУТАГЕНЕЗЕ

ИЗВОД

Рак је, по подацима Светске здравствене организације (WHO) и Међународне агенције за истраживање о раку (IARC) други по реду узрок смрти у свету, са 9,6 милиона смртних случајева у 2018. години. Претпоставља се да између 30% и 50% смртних случајева може бити спречено[1,2]. Научна заједница данас улаже велике напоре са циљем да објасни механизме карциногенезе, на основу чега је могуће извести закључке о узроцима рака. Самим тим, доста ефикасније је могуће спречити процесе карциногенезе, са циљем превенције настанка малигних обољења. Разумевање механизама карциногенезе је од велике важности и за лечење малигних обољења. Хемијска карциногенеза је чест механизам карциногенезе, а подразумева карциногенезу која је индукована хемијским једињењима

Имајући то у виду, класификација хемијских карциногена на основу механизма хемијске карциногенезе који та једињења индукују је од јако великог значаја. У овом раду, хемијски мутагени су класификовани на основу механизма процеса иницијације у целокупном процесу карциногенезе и категорисани на основу функционалних група које су одговорне за мутагени догађај.

УВОД

Према Светској здравственој организацији (WHO)[a] и Међународној агенцији за истраживање о раку (IARC)[b], рак представља други по реду узрок смрти, након кардиоваскуларних болести[1]. У 2018. години је забележено 9,6 милиона смртних случајева које су последица малигних обољења, а претпоставља се да чак до 50%

[a] Енгл. World Health Organization, WHO
[b] Енгл. International Agency for Research on Cancer, IARC

смртних случајева може бити спречено[2]. Данас, превенција и лечење рака представљају битне задатке медицинске хемије. У циљу лечења рака, неопходно је разумети механизам настајања и развоја ћелија рака.

Упркос давно прихваћеном мишљењу, стил живота представља кључни фактор у развоју рака, уколико се под „стилом живота" подразумевају начин исхране, животна средина, радно место, употреба цигарета, алкохола и слично[3,4]. Сваки од поменутих сегмената стила живота укључује изложеност различитим хемијским једињењима од којих нека могу изазвати рак [5]. Разумевање метаболичких путева ових хемијских једињења којима је појединац изложен представља кључни фактор у развоју нових метода којим је могуће лечити рак селективније, са знатно мање нежељених дејстава на здраво ткиво.

Рак је веома широк појам који укључује велики број болести којима је заједничка карактеристика неконтролисана пролиферација ћелија. Здрава ћелија се, под дејством карциногена претвара у ћелију рака и размножавање се врши великом брзином.

ПРОЦЕС КАРЦИНОГЕНЕЗЕ

Процес карциногенезе представља процес трансформације здравих ћелија у ћелије рака и укључује велики број процеса у ћелији који су секвенцијално повезани, у зависности од врсте изазивача карциногенезе[6]. Уколико је хемијско једињење изазивач, укупан процес туморогенезе се може представити као секвенца три процеса: иницијација, промоција и прогресија[7]. Процес карциногенезе укључује додатни корак након туморске промоције, односно малигну конверзију, с обзиром на то да је конверзија бенигног ткива у малигно неопходан процес како би била могућа манифестација метастазе ћелија рака на друго ткиво [c][8]. Хемијска карциногенеза је процес који почиње излагањем хемијском карциногену. Најпотентнији хемијски карциногени су углавном комплексне смеше различитих хемијских једињења из животне средине[9].

Иницијација је процес који почиње мутационим догађајем, односно стварањем дефекта у генетском материјалу који није отклоњен механизмима репарације ДНК током процеса пролиферације ћелије[10]. ДНК секвенца која се трансформише назива се онкоген[11]. Мутација је иреверзибилан и изузетно брз процес, који се јавља као последица дејства хемијских мутагена[10]. Хемијски мутагени стварају ДНК–мутаген адукте (ковалентне или нековалентне), што доводи до даљих мутација током процеса синтезе ДНК[12]. Овакви адукти улазе у касније фазе карциногенезе[10,13,14].

Ћелија након иницијације може остати безопасна у случају да даљи раст, развој и размножавање ћелије нису стимулисани. Процес промоције укључује експанзију клона ћелија (процес настанка истих ћелија у великом броју) које су претрпеле процес иницијације. С обзиром на то да акумулација мутација зависи искључиво од брзине размножавања ћелија које су претрпеле процес иницијације, експанзија клона иницираних ћелија ствара велики број ћелија које могу да подлегну даљим генетским променама[15]. Медијатори у овом процесу (канцер промотери) су различита хемијска једињења која сама по себи нису мутагени. Канцер промотери убрзавају процес настајања рака[16]. Овај процес је реверзибилан и могућ само у ћелијама које су претрпеле процес иницијације.

Канцер промотери имају изузетно сложен и, у зависности од промотера, различит механизам дејства. Пример канцер промотера је уље изоловано из семена биљке Croton Tiglium. Форбол-миристил-ацетат, липид овог етарског уља активира ензим протеин киназу С, што за последицу има убрзану пролиферацију ћелија[17,18].

Процес прогресије укључује испољавање малигног фенотипа ћелија. Дефинишућа карактеристика малигног фенотипа је неконтролисана пролиферација малигних ћелија[19]. Током овог процеса долази до нових мутација, уз активацију прото-онкогена[d] и инхибицију анти-онкогена [e][20]. Малигне ћелије током прогресије добијају агресивније карактеристике (способност метастазирања) и долази до другог мутационог догађаја[20,21]. Овај процес је иреверзибилан.

МУТАГЕНОСТ, КАРЦИНОГЕНОСТ И ГЕНОТОКСИЧНОСТ

Појмови који се често срећу у литератури која се бави молекуларном биологијом ћелија рака су мутагеност, карциногеност и генотоксичност. Врло често се ови појмови мешају, с обзиром на то да обухватају сличне појаве у ћелији. Због тога, пре уласка у даља разматрања механизма дејства хемијских мутагена, неопходно је

[c] У овом раду ће бити причано о карциногенези, без узимања у обзир малигну конверзију

[d] Прото-онкоген је ген који мутацијом може постати онкоген.

[e] Анти-онкоген (тумор-супресорски ген, енгл. Tumor Suppressor gene) је ген који регулише процес репликације

разграничити шта је то што се подразумева под наведеним појмом.

Карциногенима се сматрају супстанце које здраве ћелије трансформишу у ћелије рака. Свака супстанца која може довести до брзог и неконтролисаног размножавања ћелија спада у карциногене. Дакле, карциногенима се сматрају супстанце које имају улогу у процесу карциногенезе.

Мутагени су супстанце које изазивају генетски поремећај, што укључује мутацију гена, аберацију хромозома и сличне појаве. Мутагени не морају искључиво интераговати са ДНК. С обзиром на то да процес иницијације обухвата мутагени догађај, велики број мутагена су заправо и карциногени[22].

Свеобухватнији појам од мутагености је генотоксичност. Генотоксичност обухвата све мутагене, а мутагенима придодаје супстанце које изазивају промене које се не преносе на следеће генерације ћелија. Сви мутагени су и генотоксици, али постоје генотоксици који нису мутагени. Процес карциногенезе може, али и не мора укључивати генотоксични догађај[23].

Треба нагласити да је једини дефинитивни доказ карциногености и генотоксичности одређеног једињења на човека опажање које је изведено на основу података о контакту човека са тим једињењем. Велики број супстанци се сврстава у карциногене на основу истраживања на животињама. Истраживања се обично врше на мишевима и пацовима, с обзиром на кратак животни век, цену и лакоћу одгајања у односу на друге животиње[24,25].

ЕЛЕКТРОФИЛНА ТЕОРИЈА

Механистичка испитивања метаболизма карциногена и мутагена су изузетно мало рађена у прошлости. Велику прекретницу у механистичким испитивањима игра електрофилна теорија хемијских карциногена, коју су дали Елизабет и Џејмс Милер (енгл. Elizabeth и James Miller) [26,27]. Теорија Милерових обухвата већину хемијских карциногена откривених до дана формулације теорије. Првобитна формулација теорије повезује електрофилне алкилујуће реагенсе са њиховим карциногеним дејством. Касније, велики број карциногених алканоилујућих реагенаса је откривен. Теорија Милерових, иако нетачна у неким формулација, има изузетно велики значај, с обзиром на то да ова теорија обједињује велики број једињења различите структуре која имају врло сличан метаболизам.

Након првобитне формулације, откривен је и велики број карциногена који по својој структури нису електрофили. Након ових открића, Милерови су дали нову формулацију теорије, где као хемијске карциногене препознају супстанце које су или електрофили *per se*, или се трансформишу у електрофилне врсте *in vivo*[26].

Данас, теорија Милерових има углавном историјски значај, с обзиром на то да постоји велики број једињења које не укључује[28]. Електрофилна реактивност хемијских карциногена је још увек прихваћен механизам, али су овакви карциногени сврстани у свеобухватније теорије хемијских карциногена. Са становишта механистичког дејства, хемијски карциногени се могу поделити у две категорије: генотоксични карциногени и негенотоксични карциногени[29].

Генотоксични карциногени су супстанце које изазивају мутације у првом кораку настајања рака (иницијацији). Милерови карциногени[f] су сврстани у ову врсту карциногена[29,30]. Негенотоксичним карциногенима се сматрају супстанце које не интерагују директно са ДНК, формирајући ДНК–карциноген адукте, већ изазивају рак другим механизмима[29]. Док генотоксични карциногени углавном делују на сличан начин, механизми дејства негенотоксичних карциногена су изузетно разнолики[31].

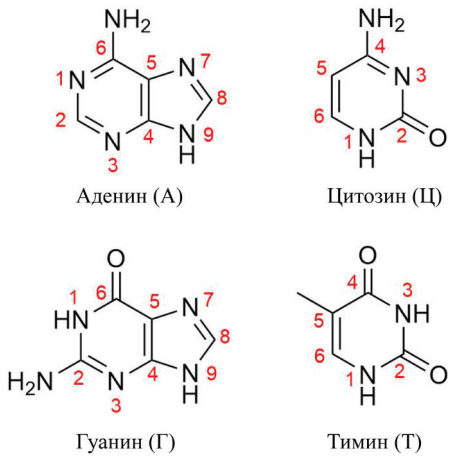
ГЕНОТОКСИЧНИ КАРЦИНОГЕНИ

Већ је речено да генотоксични карциногени обухватају Милерове карциногене, који као електрофили интерагују са нуклеофилним центрима ДНК. Реакциони центри су углавном азотне базе ДНК (слика 1.), а региоселективност зависи од нуклеофилности атома азотних база и стерних фактора[32].

Најнуклеофилнији центри су ендоциклични атоми азота који се налазе у тригонално-планарном окружењу, а чији електронски пар се не налази у π-орбитали, односно N3 и N7 атоми гуанина и аденина, док су егзоциклични атоми азота, атоми азота чији је електронски пар π-орбитали, атоми кисеоника и атоми угљеника нешто мање нуклеофилни[32,33]. Релативна нуклеофилност хетероатома азотних база је предвиђена теоријским прорачунима[32]. Уколико прихватимо теорију резонанције[34], можемо објаснити овакав тренд нуклеофилности, с обзиром на то да се алкиловањем наведених атома добијају резонанционо стабилизовани адукти. Међутим, без

[f] Под појмом Милерови карциногени се подразумевају једињења за која теорија Милерових предвиђа карциногени ефекат на човека

обзира на сличну нуклеофилност N3 и N7 атома азота, пуринске азотне базе ће са електрофилима предоминантно реаговати у положају N7, што је последица кинетичких фактора[35,36].



Слика 1 Структуре азотних база и нумерација атома која је коришћена у раду

У литератури су познати и адукти формирани са мање нуклеофилним, или стерно заштићенијим атомима[37–39]. Такође, познати су и C-алкиловани деривати, а механизам формирања оваквих адукта углавном укључује иницијални нуклеофилни напад N7 атома, уз касније премештање[40,41]. Детектовани су и O-алкиловани деривати[42,43]. Разлог региоселективне O-алкилације је интеракција између HOMO [g] орбитале нуклеофила и LUMO[h] орбитале електрофила. Уколико прихватимо Пирсонову (енгл. Ralph Pearson) теорију тврдих и меких киселина и база [44], можемо објаснити предоминантно O-алкиловање тврдим, а N-алкиловање меким алкилујућим реагенсима, с обзиром на то да су по овој теорији фаворизоване тврдо-тврдо, односно меко-меко интеракције.

НЕГЕНОТОКСИЧНИ КАРЦИНОГЕНИ

У ранијем тексту је наглашено да је механизам дејства негенотоксичних карциногена врло разнолик. У литератури још увек не постоји концепт који разврстава негенотоксичне карциногене према њиховом метаболизму. У овом сегменту ће бити описане неке мете негенотоксичних карциногена.

Због недостатка експерименталних доказа о генотоксичном дејству великог броја једињења на човека, супстанце се сврставају у генотоксичне или негенотоксичне на основу резултата Амесовог (енгл. Bruce Ames) теста на генетски модификованом соју бактерија *Salmonella Typhimurium* (Амесов или *Salmonella* тест)[22,45]. Овај тест је *in vitro* тест који даје позитивне резултате за све Милерове карциногене. Генотоксични карциногени дају позитивне резултате, а негенотоксични негативне[46,47].

Једна од класа негенотоксичних карциногена су пролифератори пероксизома, класа једињења која изазива рак јетре код мишева и пацова[48]. Једињења која припадају овој класи су алифатичне карбоксилне киселине чији је α-положај активиран и деривати фталне киселине[49]. Претпоставља се да ова једињења интерагују са пероксизом пролифератор-активираним рецептором α (PPARα, NR1C1)[50], рецептором који регулише процес експресије гена у јетри, бубрегу, масном ткиву и другим органима[51]. Ова једињења изазивају карциногенезу оксидативним стресом[49,50,52].

Други механизам дејства је цитотоксичност. Велика концентрација цитотоксина може довести до хиперпролиферативног стања ткива, што за последицу може имати развијање неоплазије[53,54]. Вештачки заслађивач сахарин кристалише у уринарном тракту и представља кокарциноген код рака бешике негенотоксичном, цитотоксичном карциногенезом[55].

МЕХАНИЗМИ ДЕЈСТВА ПОЈЕДИНАЧНИХ КЛАСА КАРЦИНОГЕНА

У оквиру поделе карциногена на генотоксичне и негенотоксичне, неопходно је обе групе поделити на мање класе, с обзиром на различит механизам дејства различитих генотоксичних, односно негенотоксичних карциногена. Прву поделу је направио Ешби (енгл. John Ashby) 1988. године[56]. Ешбијева подела је 2008. године проширена у класификацију коју су дали Бенигни (енгл. Romualdo Benigni) и Боза (енгл. Cecilia Bossa) (табела 1.) [57]. Треба водити рачуна да је ова класификација карциногена дата на основу механизма дејства који предвиђају *in silico* методе. Дакле, не сме се ни у ком случају апсолутно водити поделом.

Када се говори о карциногенима, неопходно је поменути и поделу хемијских једињења на основу карциногеног дејства на човека, коју је дала Светска агенција за истраживање рака (IARC)[i] (табела 2)[58].

[g] Енгл. HOMO – Highest occupied molecular orbital. Попуњена молекулска орбитала највише енергије

[h] Енгл. LUMO – Lowest unoccupied molecular orbital. Непопуњена молекулска орбитала најниже енергије

[i] Енгл. International Agency of Research on Cancer, IARC

[j] Енгл. Polycyclic aromatic hydrocarbons

Табела 1. *Подела канцероген на основу механизма дејства (лево) са представницима класе (десно)* [57]

Алканоилујући, директно делујући	Алканоил-халогениди Изоцијанати и изотиоцијанати β-лактони
Алкилујући, директно делујући	Алкил- (C<5) и бензил- естри сумпорне и фосфорне киселине, сулфонати и фосфонати *N*-метилол деривати S и N иперити β-лактони и γ-султони Оксирани и азиридини Алифатични халогеналкани α,β-незасићени карбонили Алкил-нитрити Алдехиди Хинони
Алкилујући, индиректно делујући	Халогеналкени Хидразини Азо- и азокси- једињења Карбамати и тиокарбамати *N*-нитрозо једињења Азиди
Интеркалирајући, индиректно делујући	Полициклични ароматични угљоводоници (PAH)[j] Хетероциклични полициклични аромати Кумарини
Аминоарилујући, индиректно делујући	Ароматична нитрозо једињења Ароматични *N*-оксиди Диазо једињења Нитроаромати Ароматични амини и оксими
Негенотоксични	Халогеновани циклоалкани Тиокарбонили Халогеновани бензени и PAH

Табела 2. *Подела једињења према канцероген-ином дејству на човека*[58]

Група 1	Канцерогени
Група 2А	Вероватно канцерогени
Група 2Б	Могућа канцерогеност
Група 3	Немогуће класификовати као канцерогене

Алканоилујући, директно делујући канцер-ени

Алканоил-халогениди су супстанце са јако електрофилним карбонилним угљениковим атомом. Пример врло потентног канцерогена је диметилкарбамоил-хлорид, који IARC препознаје као канцероген групе 2А[59]. Ово једињење је врло чест интермедијер у фармацеутској индустрији и индустрији боја. У литератури су пријављени O6 алканоиловани деривати добијени *in vitro* експериментима[60].

Изоцијанати и изотиоцијанати су реактивне врсте које имају широку примену у индустрији пластике, фармацеутика и пестицида. Региоселективност реакције формирања адукта *in vivo* између изоцијаната и ДНК није описана у литератури, али су описани синтетички деривати азотних база са изоцијанатима. Нуклеофилни напад преференцијално врше егзоциклични атоми азота цитозина, гуанина и аденина[61].

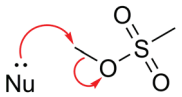
Алкилујући, директно делујући канцер-ени

Хемијска једињења која припадају овој групи су алкил- и бензил- естри сумпорне и фосфорне киселине, као и сулфонати и фосфонати. Ова једињења се углавном користе у индустрији пестицида. Врло су често неуротоксини који инхибирају ацетилхолинестеразу, фосфорилацијом овог ензима[62]. У случају фосфоната и фосфата, у фрагменту P–O–C, електрофилни центри су и атом фосфора и атом угљеника. Према томе, могућа су два механизма интеракције са ДНК: 1) алкиловање уз раскидање C–O везе; 2) фосфориловање[63]. У већини случајева генотоксичност је испољена првим механизмом, уз издвајање фосфата као добре одлазеће групе. Алкиловање се преференцијално врши на N7 атому гуанина[64].

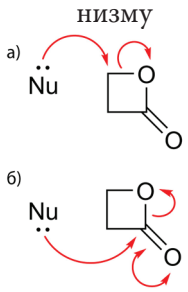
Сулфонатни естри испољавају генотоксичну активност директним алкиловањем азотних база уз издвајање сулфоната као добре одлазеће групе. Реакција се одвија преко карбокатјонског интермедијера, према механизму мономолекулске нуклеофилне супституције (S_N1), или концертовано, према механизму бимолекулске нуклеофилне супституције (S_N2)[65]. Метил-метансулфонат алкилује N7 атом гуанина према S_N2 механизму[66] (слика 2), а изопропил-метансулфонат O6 атом према S_N1 механизму[67].

β-лактони су јако реактивне врсте због великог напона у четворочланом прстену, који се лако отвара нападом нуклеофила, при чему се тај нуклеофил алкилује или алканоилује[68] (слика

3). β-пропиолактони интерагује са ДНК *in vitro*, везујући се за N7 атом гуанина, или N1 атом цитозина[63]. γ-султони реагују са азотним базама према сличном механизму, уз раскидање C–O везе и издвајање сулфоната као добре одлазеће групе[63].



Слика 2. Метиловање нуклеофила по SN2 механизму



Слика 3. Механизми отварања бета-лактона. а) алкилујући, б) алканоилујући

Алкилујући, индиректно делујући канцерогени

Винил-халогениди (халоалкени) су једињења која су нашла широку примену у индустрији, без обзира на то што су врло чести загађивачи животне средине. Ова једињења се *in vivo* активирају, трансформишући се у електрофилне врсте. Винил-халогениди се под утицајем ензима цитохрома P450 трансформишу у епоксиде, затварајући оксирански прстен[69]. Настали оксиран се лако отвара у присуству нуклеофила (слика 4), а региоселективност зависи од киселости средине и стерних фактора[70–72]. Винил-хлорид испољава своје канцерогено дејство по овом механизму, оксидујући се до 2-хлороксирана[73]. Моносупституисани оксирани се преференцијално отварају нападом на несупституисани угљеников атом[74].

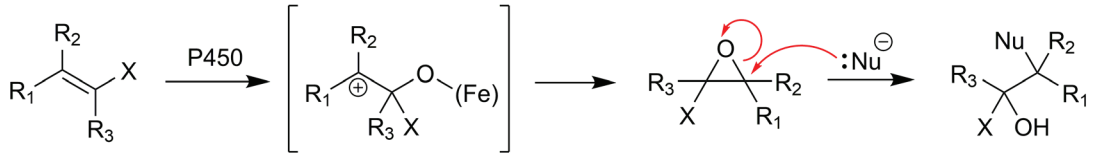
Интеркалирајући, индиректно делујући канцерогени

Полициклични ароматични угљоводоници (PAH) и њихови хетероциклични аналози морају бити активирани *in vivo* како би испољили своје мутагено дејство. Најчешће се активирају оксидујући се до диол-епоксида[75]. Прво, цитохром P450 ензим епоксидује двоструку везу. Даље, настали оксиран се отвара под утицајем епоксид хидролазе (EX) градећи *trans*-диол, након чега се суседна двострука веза епоксидује, опет под утицајем ензима цитохрома P450 (слика 5). Добијене врсте су нестабилне и лако ступају у даље интеракције што за последицу има мутагени догађај.

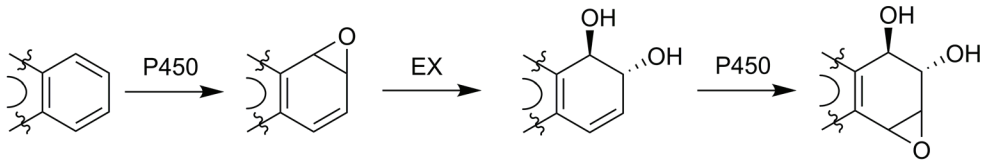
Аминоарилујући, индиректно делујући канцерогени

Већина ароматичних једињења азота (укључујући и хетероцикличне системе) се сврстава у групу аминоарилујућих канцерогена. Ароматична једињења азота имају веома широку примену у индустрији боја, пестицида, фармацеутика, а чести су и интермедијери у синтези великог броја органских молекула. Треба нагласити и употребу оваквих једињења у прехрамбеној индустрији. Због употребе једињења која припадају овој групи канцерогена у индустрији меса, човек конзумацијом хране у себе уноси ова једињења, што знатно олакшава испољавање њиховог канцерогеног дејства[76–78]. Све аминоарилујуће врсте се прво метаболишу у електрофилни нитренијум-катјонски интермедијер. Разлика постоји у иницијалном кораку биоактивације и у ензимским трансформацијама, али искључиво нитренијум-катјон врши аминоариловање азотних база[79].

Ароматични амини, како би испољили свој канцерогени потенцијал се морају метаболисати у електрофилне врсте. Механизам биоактивације ароматичних амина и амида је дат на слици



Слика 4. Биоактивација винил-халогенида и механизам отварања епоксида



Слика 5. Биоактивација ПАХ-ова

6. Први корак биоактивације укључује ензимску N-оксидацију ароматичних амина (1A) или амида (1B) до хидроксиламина (2A) и хидроксиламида (2B), респективно. У јетри пацова, овај процес је ензимски регулисан, под дејством ензима цитохрома P450. Даље, настали хидроксиламин се N-алканоилује (2A) или O-алканоилује (естерификује, 3), под дејством N-ацетилтрансферазе (N-AcT). Хидроксиламидни интермедијер (2B), се трансформише у O-алканоиловани производ (3) под дејством N,O-ацетилтрансферазе (N,O-AcT) (3). Настали N-ацетокси дериват (3) је нестабилан и лако отпушта ацетат, уз настанак нитренијум катјона (4)[80–86]. нитренијум-катјона представља јако електрофилну врсту и лако ступа у реакције са нуклеофилним центрима биомакромолекула.

Нитроаромати и нитрозоаромати имају углавном сличан метаболизам, с тим што је иницијални корак биоактивације редукција до деривата хидроксиламина (2A)[87]. Диазо једињења се *in vivo* редукују до ароматичних амина под утицајем азоредуктазе, а настали амини се биоактивирају по већ приказаном механизму[88].

Негенотоксични карциногени

Већ је речено да је механизам дејства негенотоксичних карциногена изузетно сложен и разнолик, а често није ни разјашњен у потпуности. У овом раду ће акценат бити бачен на две индустријски важне класе негенотоксичних карциногена без улажења у механистичке детаље.

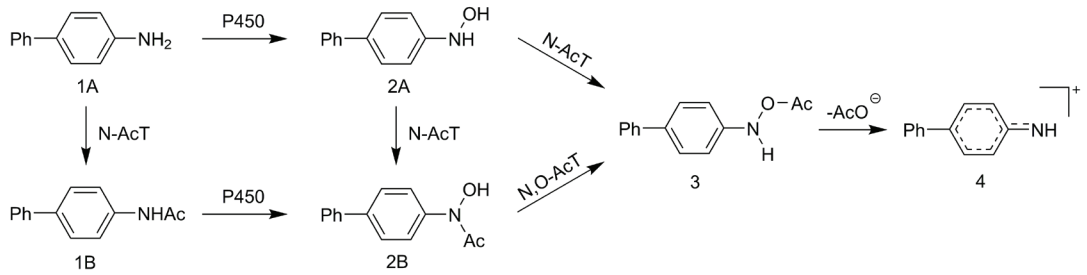
Тиокарбонили спадају у класу негенотоксичних карциногена, а индустријски су важни пестициди. Карциногенеза тиоурее се повезује са дејством овог једињења на тироидну жлезду, нарушавајући хормонски баланс и метаболизам јода. Међутим, тиоуреа се повезује са раком органа који се не могу повезати са тироидном жлездом, што указује на сложеност механизма дејства овог једињења[89]. Други представници групе негенотоксичних карциногена су монохалогеновани и полихалогеновани циклоалкани. Механизам дејства ових једињења такође није разјашњен у потпуности. Претпоставља се да ова једињења инхибирају процесе комуникације у ћелији и дегранулирају ендоплазматични ретикулум, што доводи до карциногеног догађаја[90].

ЗАКЉУЧАК

Разумевање механизма хемијске карциногенезе је изузетно битан задатак хемијске биологије данас. Разумевањем како одређене функционалне групе интерагују са биомакромолекулима се велики број болести може излечити, а чак и спречити, или дијагностиковати у раном стадијуму. Већ је речено да је рак једна од најсмртоноснијих болести данас[1]. Због тога, изузетно је битно пронаћи методу којом је могуће лечити рак на селективнији начин, смањујући нежељене ефекте на здраво ткиво. Ово и представља битан задатак медицинске хемије данас, с обзиром на то да се данашње клиничке методе за лечење рака одобрене од Светске здравствене организације (WHO) и Агенције за администрацију хране и лекова (FDA)[j] могу окарактерисати као деструктивне[91]. Даље, врло је битно разумети и процесе који се дешавају у ћелијама рака, с обзиром на то да велики број ћелија врло лако развија резистенцију на данашње лекове за рак[92].

Разумевањем механизама испољавања карциногеног ефекта различитих хемијских једињења могуће је претпоставити карциногеност неког хемијског једињења. Без обзира на то што постоји читав дијапазон различитих карциногена, у већини случајева ови карциногени имају сличан метаболизам. Веома битну улогу у медицинској хемији данас играју *in silico* методе[93]. Ове методе омогућавају предвиђање метаболизма хемијских једињења рачунарским методама, што у значајној мери може смањити време трајања и цену истраживања. Због тога се велика пажња придаје развоју нових, као и унапређењу већ постојећих *in silico* метода.

Карциногенеза представља један врло сложен процес. Немогуће је објединити све информације о карциногенези у раду овог типа. Такође, немогуће је и објединити све начине на које хемијски



Слика 6. Биоактивација ароматичних амина и амида

[k] Енгл. U.S. Food and Drug Administration, FDA

карциногени могу да интерагују са биомакромолекулима. О овим темама је написан велики број књига[8,94–100] и ревијалних радова[101–105]. Међутим, читањем овог рада могуће је стећи увид у основе хемијске карциногенезе и механизме дејства хемијских мутагена.

ABSTRACT

MECHANISMS OF CHEMICAL MUTAGENESIS

Uroš Stojiljković,

University of Belgrade, Faculty of Chemistry

According to the World Health Organization (WHO) and International Agency for Research on Cancer (IARC), cancer is the second leading cause of death worldwide, accounting for an estimated 9.6 million deaths in 2018. It is estimated that between 30% and 50% of deaths due to cancer could be prevented [1,2]. Chemists find an explanation of mechanisms of carcinogenicity as an important task today. If mechanisms that are involved in the carcinogenic process are understood, assumptions about causes of cancer could be given, and therefore, an efficient inhibition of carcinogenic processes would be possible, which is crucial for the prevention of malignant diseases. If carcinogenenic process is induced by chemical compounds, the whole process is known as chemical carcinogenesis, which is a common mechanism of carcinogenicity. Bearing this in mind, the classification of chemical carcinogens regarding the mechanism of chemical carcinogenesis that they induce is very important. In this work, chemical mutagens are classified according to the initiation mechanism, which precedes later stages of chemical carcinogenesis. Additionally, chemical compounds are classified according to the functional group that is responsible for the mutagenic event.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization, https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf (05.2020.)
2. International Agency for Research on Cancer, https://gco.iarc.fr/ (05.2020.)
3. T. Albreht, M. McKee, D.-M. Alexe, M. P. Coleman, J. M. Martin-Moreno, European Journal of Cancer 2008, 44, 1451.
4. P. Lichtenstein, N. v Holm, P. K. Verkasalo, A. Iliadou, J. Kaprio, M. Koskenvuo, E. Pukkala, A. Skytthe, K. Hemminki, New England Journal of Medicine 2000, 343, 78.
5. D. Belpomme, P. Irigaray, L. Hardell, R. Clapp, L. Montagnier, S. Epstein, A. J. Sasco, Environmental research 2007, 105, 414.
6. P. Vineis, A. Schatzkin, J. D. Potter, Carcinogenesis 2010, 31, 1703.
7. J. E. Trosko, Toxicology Research and Application 2017, 1, 2397847317710837.
8. Holland, Frei, Cancer Medicine, 6th ed. , BC Decker, 2003.
9. G. N. Wogan, S. S. Hecht, J. S. Felton, A. H. Conney, L. A. Loeb, Seminars in Cancer Biology 2004, 14, 473.
10. R. E. Scott, J. J. Wille Jr., M. L. Wier, Mayo Clinic Proceedings 1984, 59, 107.
11. C. J. Tabin, S. M. Bradley, C. I. Bargmann, R. A. Weinberg, A. G. Papageorge, E. M. Scolnick, R. Dhar, D. R. Lowy, E. H. Chang, Nature 1982, 300, 143.
12. S. H. Yuspa, M. C. Poirier, Advances in Cancer Research 1988, 50, 25.
13. M. A. Warpehoski, L. H. Hurley, Chemical Research in Toxicology 1988, 1, 315.
14. L. R. Ferguson, W. A. Denny, Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis 2007, 623, 14.
15. J. Cairns, Nature 1975, 255, 197.
16. C. C. Travis, H. Belefant, Toxicology Letters 1992, 60, 1.
17. A. K. Verma, R. K. Boutwell, Carcinogenesis 1980, 1, 271.
18. C. L. Ashendel, Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Biomembranes 1985, 822, 219.
19. C. Lengauer, K. W. Kinzler, B. Vogelstein, Nature 1998, 396, 643.
20. J. Yokota, Carcinogenesis 2000, 21, 497.
21. B. Vogelstein, E. R. Fearon, S. R. Hamilton, S. E. Kern, A. C. Preisinger, M. Leppert, A. M. M. Smits, J. L. Bos, New England Journal of Medicine 1988, 319, 525.
22. B. N. Ames, W. E. Durston, E. Yamasaki, F. D. Lee, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1973, 70, 2281.
23. B. E. Butterworth, Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology 1990, 239, 117.
24. V. A. Fung, J. C. Barrett, J. Huff, Environmental health perspectives 1995, 103, 680.
25. J. Huff, J. Haseman, D. Rall, Annual Review of Pharmacology and Toxicology 1991, 31, 621.
26. E. C. Miller, J. A. Miller, Cancer 1981, 47, 1055.
27. E. C. Miller, J. A. Miller, Cancer 1981, 47, 2327.
28. I. C. Shaw, H. B. Jones, Trends in Pharmacological Sciences 1994, 15, 89.
29. S. J. Lee, Y. N. Yum, S. C. Kim, Y. Kim, J. Lim, W. J. Lee, K. H. Koo, J. H. Kim, J. E. Kim, W. S. Lee, S. Sohn, S. N. Park, J. H. Park, J. Lee, S. W. Kwon, Scientific Reports 2013, 3, 2783.
30. Y. Hayashi, Experimental and Toxicologic Pathology 1992, 44, 465.
31. L. G. Hernández, H. van Steeg, M. Luijten, J. van Benthem, Mutation Research/Reviews in Mutation Research 2009, 682, 94.
32. A. Stachowicz-Kuśnierz, J. Korchowiec, Structural Chemistry 2016, 27, 543.
33. G. Boysen, B. Pachkowski, J. Nakamura, J. Swenberg, Mutation research 2009, 678, 76.
34. E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, F. Weinhold, Journal of Computational Chemistry 1998, 19, 628.
35. J. A. Hartley, J. P. Bingham, R. L. Souhami, Nucleic Acids Research 1992, 20, 3175.
36. J. Reedijk, Chemical Reviews 1999, 99, 2499.
37. M. Koskinen, P. Vodička, K. Hemminki, Chemico-

Biological Interactions 2000, 124, 13.
38. R. v. Joshi, J. Zemlicka, Tetrahedron 1993, 49, 2353.
39. T. J. Boritzki, B. D. Palmer, J. M. Coddington, W. A. Denny, Chemical Research in Toxicology 1994, 7, 41.
40. W. G. Humphreys, F. F. Kadlubar, F. P. Guengerich, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1992, 89, 8278.
41. F. P. Guengerich, Drug Metabolism Reviews 2002, 34, 607.
42. E. de Clercq, E. Darzynkiewicz, D. Shugar, Biochemical Pharmacology 1975, 24, 523.
43. T. V. McCarthy, P. Karran, T. Lindahl, The EMBO Journal 1984, 3, 545.
44. R. G. Pearson, Journal of Chemical Education 1968, 45, 581.
45. D. M. Maron, B. N. Ames, Mutation Research/ Environmental Mutagenesis and Related Subjects 1983, 113, 173.
46. E. Zeiger, Cancer Research 1987, 47, 1287.
47. R. Benigni, C. Bossa, Mutation Research/Reviews in Mutation Research 2008, 659, 248.
48. J. K. Reddy, M. S. Rao, D. L. Azarnoff, S. Sell, Cancer Research 1979, 39, 152.
49. J. E. Klaunig, Z. Wang, X. Pu, S. Zhou, Toxicology and Applied Pharmacology 2011, 254, 86.
50. J. Youssef, M. Badr, British journal of pharmacology 2011, 164, 68.
51. J. Berger, D. E. Moller, Annual Review of Medicine 2002, 53, 409.
52. L. Michalik, B. Desvergne, W. Wahli, Nature Reviews Cancer 2004, 4, 61.
53. J. J. McCormick, V. M. Maher, Environmental health perspectives 1985, 62, 145.
54. M. O. Bradley, in Basic and Applied Mutagenesis: With Special Reference to Agricultural Chemicals in Developing Countries, ed. Amir Muhammed, R. C. von Borstel, Dorothy Woslyng, Springer US, Boston, MA, 1985, pp. 99–109.
55. R. M. Hicks, J. S. T. J. Wakefield, J. Chowaniec, Nature 1973, 243, 347.
56. J. Ashby, R. W. Tennant, Mutation Research/Genetic Toxicology 1988, 204, 17.
57. R. Benigni, C. Bossa, N. Jeliazkova, T. Netzeva, A. Worth, Mutat. Res. 2008, 659, 248.
58. V. J. Cogliano, R. Baan, K. Straif, Y. Grosse, B. Lauby-Secretan, F. el Ghissassi, V. Bouvard, L. Benbrahim-Tallaa, N. Guha, C. Freeman, L. Galichet, C. P. Wild, JNCI: Journal of the National Cancer Institute 2011, 103, 1827.
59. World Health Organization International Agency for Research on Cancer, IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide, Volume 71 ed. , WHO, 1999.
60. B. L. van Duuren, S. Melchionne, I. Seidman, Journal of the American College of Toxicology 1987, 6, 479.
61. N. Tamura, K. Aoki, M.-S. Lee, Mutation Research Letters 1992, 283, 97.
62. D. M. Maxwell, K. M. Brecht, I. Koplovitz, R. E. Sweeney, Archives of Toxicology 2006, 80, 756.
63. L. Fishbein, J. Toxicol. Environ. Health 1980, 6, 1133.
64. M. F. Wooder, A. S. Wright, Acta Pharmacologica et Toxicologica 1981, 49, 51.
65. M. Zielenska, M. J. Horsfall, B. W. Glickman, Mutagenesis 1989, 4, 230.
66. M. D. Wyatt, D. L. Pittman, Chemical Research in Toxicology 2006, 19, 1580.
67. E. Eder, W. Kütt, C. Deininger, Chemico-Biological Interactions 2001, 137, 89.
68. J. A. Manso, M. T. Pérez-Prior, M. del P. García-Santos, E. Calle, J. Casado, Chemical Research in Toxicology 2005, 18, 1161.
69. E. T. Farinas, M. Alcalde, F. Arnold, Tetrahedron 2004, 60, 525.
70. Opsenica, I., Hemija heterocikličnih jedinjenja I, 1. izdanje, 2016., Univerzitet u Beogradu, Hemijski fakultet.
71. S. Winstein, L. L. Ingraham, Journal of the American Chemical Society 1952, 74, 1160.
72. L. Durán Pachón, P. Gamez, J. J. M. van Brussel, J. Reedijk, Tetrahedron Letters 2003, 44, 6025.
73. F. P. Guengerich, P. S. Mason, W. T. Stott, T. R. Fox, P. G. Watanabe, Cancer Research 1981, 41, 4391.
74. C. A. Stewart, C. A. VanderWerf, Journal of the American Chemical Society 1954, 76, 1259.
75. W. M. Baird, L. A. Hooven, B. Mahadevan, Environmental and Molecular Mutagenesis 2005, 45, 106.
76. L. R. Ferguson, Meat Science 2010, 84, 308.
77. N. LeLeiko, AAP Grand Rounds 2016, 35, 48.
78. S. Barlow, J. Schlatter, Toxicology and Applied Pharmacology 2010, 243, 180.
79. R. J. Turesky, L. le Marchand, Chemical Research in Toxicology 2011, 24, 1169.
80. C. Agus, K. F. Ilett, F. F. Kadlubar, R. F. Minchin, Carcinogenesis 2000, 21, 1213.
81. R. Kato, Y. Yamazoe, Japanese Journal of Cancer Research GANN 1987, 78, 297.
82. C. C. Irving, Xenobiotica 1971, 1, 387.
83. S. Ozawa, H. C. Chou, F. F. Kadlubar, K. Nagata, Y. Yamazoe, R. Kato, Japanese journal of cancer research : Gann 1994, 85, 1220.
84. D. W. Hein, Toxicology Letters 2000, 112–113, 349.
85. H. A. J. Schut, E. G. Snyderwine, Carcinogenesis 1999, 20, 353.86. L. Ji, G. Schüürmann, Angewandte Chemie International Edition 2013, 52, 744.
87. S. D. Nelson, Journal of Medicinal Chemistry 1982, 25, 753.
88. P. Møller, H. Wallin, Mutation Research/Reviews in Mutation Research 2000, 462, 13.
89. K. Ziegler-Skylakakis, S. Nill, J. F. Pan, U. Andrae, Environmental and Molecular Mutagenesis 1998, 31, 362.
90. F. Pfannkuch, L. Suter-Dick, Predictive Toxicology, Wiley, 2015.
91. A.-M. Florea, D. Büsselberg, Cancers 2011, 3, 1351.
92. D. J. Stewart, Critical Reviews in Oncology/Hematology 2007, 63, 12.
93. T. S. Deisboeck, L. Zhang, J. Yoon, J. Costa, Nature Clinical Practice Oncology 2009, 6, 34.
94. M. Lacroix, A Concise History of Breast Cancer, Nova Science Publishers, Inc, New York, 2011.

95. K. Viktorsson, Advancements in Cancer Research, Nova Science Publishers, Inc, Hauppauge, N.Y., 2012.
96. S. Clark, A Guide to Cancer Genetics in Clinical Practice, TFM Publishing, Harley [England], 2009.
97. E. Valdes, Advanced Cancer : Support for Patients and Caregivers, Nova Science Publishers, Inc, New York, 2014.
98. M. A. Hayat, Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging : Volume 1 - Molecular Mechanisms, Academic Press, Amsterdam, 2013.
99. M. J. Waring, Cancer II, 1st ed. , Springer International Publishing, 2018.
100. Holland-Frei Cancer Medicine. 6th Edition, BC Decker., 2003.
101. N. Birkett, M. Al-Zoughool, M. Bird, R. A. Baan, J. Zielinski, D. Krewski, Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B 2019, 1.
102. M. Korenjak, J. Zavadil, Cancer Science 2019, n/a.
103. F. G. Sonugür, H. Akbulut, Frontiers in Genetics 2019, 10, 1063.
104. K. Kiwerska, K. Szyfter, Journal of Applied Genetics 2019, 60, 329.
105. J. Kay, E. Thadhani, L. Samson, B. Engelward, DNA Repair 2019, 83, 102673.

Иван ГУТМАН, Природно-математички факултет Крагујевац
(e-mail: gutman@kg.ac.rs)

ИНДИЈУМ И ИНДИЈА

Већи број хемијских елемената названо је по државама. Подсетимо се: француијум по Француској, полонијум по Пољској, рутенијум по Русији (на латинском: Ruthenia), германијум по Немачкој, нихонијум по Јапану (на јапанском: Nihon или Nippon), да не помињемо европијум и америцијум. По аналогији, могло би се помислити да је елемент индијум назван по Индији. То није тачно, мада није ни сасвим нетачно.

ИНДИЈУМ

Индијум је метал сребрно беле боје, мекан и врло ниске тачке топљења (156,6 °C). То је елемент атомског броја Z=49, а симбол му је In. У периодном систему смештен је у групи са галијумом (Z=31) и талијумом (Z=81), а по физичким и хемијским особинама је сличан овим елементима.[1] У једињењима је најчешће тровалентан, у облику јона In^{3+}. У данашње време, највећа примена индијума је у његовој легури са калајем допираној кисеоником у разним тежинским односима (такозвани „indium tin oxide", ITO), који се користе у индустрији електронике, највише као течни кристали у екранима компјутера и мобилних телефона.

Слика 1. Метални индијум чистоће 99,995% какав се обично користи у електронској индустрији.

ОТКРИЋЕ ИНДИЈУМА

Индијум су 1863. године открили немачки хемичари Рајх и Рихтер (Ferdinand Reich, 1799-1882, Theodor Richter, 1824-1898).[2,3] Рајх је испитивао разне руде за које је очекивао да садрже талијум. Присуство талијума требало је утврдити спектроскопски, засновано на томе да у спектру талијума постоји лако уочљива зелена линија. Рајх је патио од далтонизма, то јест није могао да разликује боје. Зато је као помоћника ангажовао много млађег Рихтера.

Рајх и Рихтер су третирали руде хлороводоничном киселином и затим дестиловали. Добили су супстанцу која се већим делом састојала од цинк хлорида. Снимањем спектра установили су да талијум није присутан, али да у спектру постоји плава линија која не одговара ни једном тада познатом хемијском елементу. Ево како то аутори кажу[2]: „Није се указала талијумова линија, међутим (појавила се) једна до сада непозната индиго плава линија. Након што смо успели да изолујемо претпостављену супстанцу - истина у незнатно малој количини - као хлорид, као оксихидрат, и као

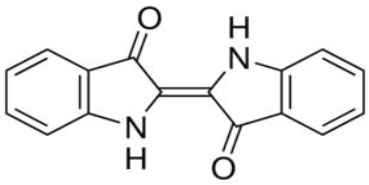
метал, добили смо у спектроскопу плаву линију тако оштру, сјајну и перманентну да смо се усудили претпоставити да се ради о једном до сада непознатом металу, који бисмо назвали индијум.“

Рајх и Рихтер су касније објавили још неколико радова о индијуму. На Светској изложби у Паризу, 1867. године, они су изложили узорак металног индијума тежак пола килограма.

ИНДИГО

Из претходног поглавља је јасно да елемент индијум није назван по Индији, него по индиго плавој боји његове спектралне линије.[4]

Индиго је једињење плаве боје које се добија из лишћа биљке Indigofera tinctoria (Слика 2) као и из других биљака из рода Indigofera. Ова биљка расте у тропским крајевима, а боја која се из ње добија, хиљадама година се користи за бојење тканина (Слика 3). Indigofera tinctoria расте у Азији а највише се узгаја у Индији.



Слика 2. Индиго биљка Indigofera tinctoria, плава боја која се добија из њеног лишћа и хемијска формула индига.

Слика 3. Фармерке су вероватно најпознатији одевни предмет обојен индигом.

Немачки хемичар Бајер (Adolf von Baeyer, 1835-1917) синтетизовао је индиго 1878. године да би убрзо започела и индустријска производња ове боје. Будући да је синтетски индиго био много јефтинији од оног добивеног из биљке, већина плантажа индиго биљке у Индији је пропала.

Слика 4. Адолф фон Бајер, хемичар који је синтетисао индиго (1878). Индустријска производња синтетичког индиго почела је 1882.

ИПАК ИНДИЈА

Речи „индиго” и „Индија” су упадљиво сличне. То није случајно. Будући да је плава боја у Европу стизала из Индије, стари Грци су је означавали придевом „indikos” = индијска (боја). Од тога је настала именица „indikon” (на грчком) „indicum” (на латинском), „indico” (на шпанском), „endego” (на португалском), и коначно негде у 17. веку, „indigo” (прво на холандском а онда и на другим језицима). Дакле, морамо закључити да је име хемијског елемента индијума ипак, на индиректан начин, повезано са Индијом. Према томе, ако кажемо да је индијум назван по Индији (што није тачно), нисмо потпуно погрешили.

ABSTRACT

INDIUM AND INDIA

Ivan Gutman, University of Kragujevac, Faculty of Science

Some basic facts on the chemical element indium and its discovery are given. This element is named by the indigo-blue color of its spectral line, and not by India. Yet, there is an indirect etymological connection between “indium” and “India”.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Јанковић, Хемијски елементи – глобални параметри, Завод за уџбенике и наставна средства, Београд, 2002.
2. F. Reich, T. Richter, Vorläufige Notiz über ein neues Metall J. Prakt. Chem. 89 (1863) 441-448.
3. E. Pilgrim, Entdeckung der Elemente, Mundus-Verlag, Stuttgart, 1950.
4. I. Gutman, J. Chem. Educ. 62 (1985) 674.

Љиљана БОЖОВИЋ и Златана ЗАРИЋ, ОШ „Светозар Марковић“ Краљево, ba.ljiljana@gmail.com

Предмети у школи могу бити врло интересантни, треба их само зачинити вољом, забавом и презентацијом.

ЛАБОРАТОРИЈСКА ВЕЖБА ЗА УЧЕНИКЕ 8. И 4. РАЗРЕДА ОСНОВНЕ ШКОЛЕ У ОКВИРУ ПРЕДМЕТА ХЕМИЈА И РУКА У ТЕСТУ – ОТКРИВАЊЕ СВЕТА

Наставна тема: Биолошки важна органска једињења
Тип часа: Лабораторијска вежба: испитивање растворљивости масти и уља, угљених хидрата, доказивање скроба, денатурација протеина - да ли нас очи варају?
Циљ часа: Ученици кроз лабораторијску вежбу испитују и сазнају о својствима биолошки важних органских једињења и неких неорганских једињења.

Образовни задаци:

Ученик треба да:

- наводи шта су масти и уља, угљени хидрати, протеини, витамини, минерали, вода и њихова физичка својства;
- објасни основна хемијска својства биолошки важних органских једињења;
- наводи практичну примену биолошки важних органских једињења.

Функционални задаци:

Ученик треба да:

- развије способност повезивања појмова;
- развије способност доношења закључака;
- развије способност комуницирања са ученицима различитог узраста.

Васпитни задаци:

Ученик треба да:

- развије радозналост и потребу за сазнањем о својствима једињења у окружењу, и кроз то позитиван став према учењу предмета Хемија и Рука у тесту – откривање света.

Облици рада: фронтални, групни и индивидуални
Наставне методе: дијалошка, лабораторијска, демонстрациона и рад на тексту
Наставно средство: лабораторијски прибор, посуђе и супстанце
Место извођења наставе: кабинет за хемију
Корелација: биологија (фотосинтеза), рука у тесту (промене у природи)
Корелација унутар предмета: кисеоник, соли
Очекивани резултати часа/исходи: ученик описује и објашњава физичка и хемијска својства и примену биолошки важних органских једињења;

Ток часа

УВОДНИ ДЕО ЧАСА (10 минута)

1. Ученици обнављају раније учено градиво одговарањем на следеће питалице и загонетке:
2. Шта је комплетан оброк спакован у белој кућици?
3. Хода опрезно, као да хода _____?
4. Они личе као _____?
5. За кување једног јајета потребно је пет минута од кад вода проври. Колико је потребно да се скувају три јајета?
6. Кокошка и по снесе јаје и по за дан и по. Колико јаја снесе 9 кокошака за 9 дана?
7. Шта треба разбити да би се могло употребити?

Када се добију одговори на наведена питања (на свако питање одговара по један ученик), ученици се поделе у шест група тако да сваку групу чине по два осмака и два четвртака.

Групе су означене на следећи начин:

1. ПРОТЕИНИ (месо, јаје, млеко, риба)
2. УГЉЕНИ ХИДРАТИ (глукоза, сахароза, целулоза, скроб)
3. МАСТИ И УЉА (маслац, маргарин, млеко, сунцокрет)
4. ВИТАМИНИ (A, B, C, D),
5. МИНЕРАЛИ (Na^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, K^+)
6. ВОДА (морска, речна, изворска, дестилована)

ГЛАВНИ ДЕО ЧАСА (25 минута)

Наставник дели групама радне листиће. У наставку је описан садржај радног листића за сваку групу.

Испитивање растворљивости уља

Прибор: сталак за епрувете, две епрувете, мензура

Супстанце: сунцокретово уље, дестилована вода, медицински бензин

Поступак: У две епрувете сипајте по 2 cm^3 уља. У прву епрувету додајте 2 cm^3 дестиловане воде, а у другу 2 cm^3 медицинског бензина. Промућкајте садржај обе епрувете и оставите их у сталку.

Заокружите слово испред тачног одговора. У ком растварачу се уље раствара?

а) Води б) Медицинском бензину

Закључак: _____

(Очекивани одговор: слично се у сличном раствара)

Испитивање растворљивости угљених хидрата у води

Прибор: сталак за епрувете, четири епрувете, аван с тучком, чаша од 100 cm^3, троножац, метална мрежица, кашичица, шпиритусна лампа

Супстанце: моносахариди (глукоза, фруктоза), дисахариди (сахароза), полисахариди (скроб и целулоза из вате), дестилована вода

Поступак: У четири епрувете сипајте по 2 cm^3 дестиловане воде и редом додајте на врх кашичице глукозу, сахарозу, скроб и мало вате. Промућкајте садржаје епрувета и оставите их у сталку.

Шта запажате? _____

У авану истрљајте тучком мало скроба са хладном водом (скробно млеко). У чаши од 100 cm^3 загрејте 50 cm^3 воде до кључања. Испитајте растворљивост скробног млека и целулозе у врелој води.

Штазапажате?_____

Доказивање скроба

Прибор: 5 сахатних стакала, сталак за епрувете, епрувете, мензура, шпиртусна лампа, дрвена штипаљка

Супстанце: чврст скроб, раствор јода, комад хлеба, један кромпир, млеко, шећер

Поступак:

а) Растворите мало скроба у млакој води. Одлијте 1cm^3 овог раствора на сахатно стакло и додајте у раствор на сахатном стаклу неколико капи раствора јода.

б) На друго сахатно стакло ставите комад хлеба и на њега нанесите неколико капи раствора јода.

в) На треће сахатно стакло ставите колут сировог кромпира и на њега нанесите неколико капи раствора јода.

г) На четврто сахатно стакло накапајте неколико капи млека и на њих неколико капи раствора јода.

д) На пето сахатно стакло ставите коцку шећера и на њу накапајте неколико капи раствора јода.

Заокружите слово испред узорка где је дошло до реакције с јодом:

а) Скроб б) Хлеб в) Кромпир
г) Млеко д) Шећер

Денатурација протеина (таложење протеина загревањем и у реакцијама са соли метала и органским растварачем)

Прибор: сталак за епрувете, три епрувете, водено купатило, чаша од 100 cm^3, шпиритусна лампа

Супстанце: водени раствор беланцета (беланце пажљиво размутите стакленим штапићем у 100 cm^3 дестиловане воде и додајте неколико капи сирћета), дестилована вода, 5 % водени раствор олово(II)-ацетата, етанол

Поступак: У три епрувете сипајте по 2 cm^3 воденог раствора беланцета. У прву епрувету укапајте 1 cm^3 раствора олово(II)-ацетата, а у другу 1 cm^3 етанола све док се протеини таложе. Трећу епрувету са раствором беланцета загревајте у кључалом воденом купатилу.

Шта запажате? _____

Течност изнад талога у свакој епрувети одлијте и у све три епрувете сипајте по 5 cm^3 дестиловане воде. Снажно промућкајте садржаје епрувета.

Допуните реченице:
Талози нису растворљиви у дестилованој води у епруветама где су за таложење протеина употребљени _____.
То значи да је при таложењу протеина _____ _____ настала трајна промена протеина, односно да је дошло до њихове трајне денатурације.

Одвајање и уситњавање љуске јајета
Прибор: шира чинија, чаша од 200 cm^3, тањирић, чачкалица, порцелански аван с тучком
Супстанце: јаје
Поступак: Разбијте јаје о ивицу шире чиније. Одвојите беланце у чашу. Жуманце сачувајте у чинији. Оставите љуску јајета да се мало просуши. Помоћу чачкалице одвојите танку опну с унутрашње стране љуске. Љуску јајета изломите и пренесите у аван. Помоћу тучка уситните љуску јајета.

Дејство киселина на љуску јајета
Прибор: Две чаше од 250 cm^3, сталак за епрувете, две епрувете, фломастер, гумени балони
Супстанце: љуска јајета, сирће, раствор лимунске киселине, дестилована вода
Поступак: У две епрувете ставите по 3 кашичице спрашене љуске јајета. У једну епрувету сипајте сирће, а у другу раствор лимунске киселине. Брзо на обе епрувете навуците гумене балоне. Посматрајте садржај у епруветама, опишите и објасните запажено.

Састојак беланцета и жуманцета
Испитајте и докажите један састојак беланцета (жуманцета) употребом анхидрованог бакар(II)–сулфата (анхидрована со).
Прибор и посуђе: 3 сахатна стакла, кашичица, пипета, шприц боца за воду.
Супстанце: беланце, жуманце, анхидровани бакар(II)–сулфат, вода.
Поступак: на једном сахатном стаклу помешајте анхидровани бакар(II)–сулфат са водом, на другом са беланцетом, а на трећем сахатном стаклу са жуманцетом.
Који састојак беланцета (жуманцета) сте доказали изведеним огледом? _____

ЗАВРШНИ ДЕО ЧАСА

У завршном делу часа ученици посматрају демонстрације огледа: *Слоновска паста*, *Дух из боце* и прављење сапуна. Огледе су изводили осмаци уз асистенцију наставнице хемије. На крају су ученици добили дипломе за успешан лабораторијски рад и сарадњу.
Овако осмишљеним часом, који је реализован 28. маја 2019. године, омогућиле смо ученицима да шире и богате разноврсна интересовања. Свако је имао прилику да кроз занимљиве активности оствари своје потенцијале, да се бави темама које га интересују, да размишља о будућем занимању…
Млађи ученици су у раду помагали старијима. Пажљиво су пратили упутства и са задовољством испуњавали поверени задатак.
Наша очекивања су у потпуности остварена. Намера нам је била да промовишемо хемију и изазовемо радозналост код млађих ученика. Комуникација ученика различитог узраста била је на завидном нивоу. Доказ су била озарена лица ученика, њихови коментари, којих се још увек сећају и радо их препричавају.

ABSTRACT

LABORATORY EXERCISE FOR 8th AND 4th GRADE PRIMARY SCHOOL STUDENTS WITHIN THE COURSE OF CHEMISTRY AND HANDS IN THE TEST - DISCOVERING THE WORLD

Ljiljana Božović and Zlatana Zarić, Primary school „Svetozar Marković“, Kraljevo

The article describes a laboratory exercise on biologically important organic compounds performed in mixed groups of eighth and fourth grade students.

ВЕСТИ ИЗ СХД

УСПЕХ НАШИХ СРЕДЊОШКОЛАЦА НА 52. МЕЂУНАРОДНОЈ ХЕМИЈСКОЈ ОЛИМПИЈАДИ

Ове године је (због пандемије ковида 19) Међународна хемијска олимпијада одржана као **онлајн** (on-line) такмичење од 23. до 30. јула 2020. године. Организатор је била Турска, јер је требало да Истанбул буде домаћин регуларне Олимпијаде. Организатор је саставио задатке, обезбедио преко **Зум платформе** одржавање састанака жирија и подношење жалби на оцењивање, и приредио завршну церемонију онлајн.

Олимпијада ове године није имала практични део, него се састојала само од теоријског дела са девет задатака, за чије решавање је било предвиђено 5 сати. Називи задатака су били: „Две турске лепотице: ванска и ангорска мачка“ (органска хемија), „Прича о реактивном интермедијеру“ (органска хемија), „(±)-Церулесцин“ (органска хемија), „Симетрија је важна!“ (органска хемија), „Коња, шаргарепа, бета-каротен, витамин А, имунски систем, вид“ (физичка хемија), „Термодинамика примењена на међузвездано путовање“ (физичка хемија), „Фталоцијанини“ (неорганска хемија), „Једињења бора и складиштење водоника“ (неорганска хемија) и „Одређивање јона тешких метала“ (аналитичка хемија). Наша екипа је тест радила у библиотеци Хемијског факултета Универзитета у Београду, уз снимање целог тока израде теста. Дежурни су затим морали да у врло кратком року скенирају радове такмичара и да их проследе на имејл адресу организатора.

На Олимпијади је учествовало 235 такмичара из 60 земаља. Сви наши ученици су освојили медаље – сребрне медаље **Филип Колцић**, ученик IV разреда Математичке гимназије из Београда, **Жарко Ивковић**, ученик IV разреда Гимназије „Светозар Марковић“ из Ниша и **Јован Марковић**, ученик III разреда Гимназије из Крушевца, а бронзану медаљу **Василије Пантелић**, ученик III разреда XIV београдске гимназије. По билансу медаља на овој олимпијади Србија заузима 6. место у Европи, а 15. место на свету. Двонедељне припреме за олимпијаду су, у организацији Српског хемијског друштва, одржане на Природно-математичком факултету у Нишу под руководством др **Ника Радуловића**, редовног професора, и на Хемијском факултету Универзитета у Београду под руководством др **Душана Сладића**, редовног професора, који су били и ментори екипе на Олимпијади. На припремама и у организацији такмичења су били ангажовани и **Видак Раичевић** са Природно-математичког факултета Универзитета у Новом Саду и др **Ирена Новаковић** из Института за хемију, технологију и металургију Универзитета у Београду. Учешће на Олимпијади и припреме екипе су финансирани од стране *Српског хемијског друштва*, *Иновационог центра Хемијског факултета* и од стране *Хемијског факултета Универзитета у Београду*.

Душан Сладић