



'20

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

год. 61
бр. 2 (април)

YU ISSN 04406826
UDC 54.011.93



100 година
од рођења
Миленка Ћелана
(1920.-2004.)

Једног од утемељивача
координационе хемије у Србији

Cellap, which you had been here for 100 years which was a big success. The program will take you to that point.
Hope all your work with you and your colleagues at SHD will come to a good end.
Best wishes to you
Rad

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

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW



Годиште 61

број 2
април

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

Volume 61
NUMBER 2
(April)

Publisher
SERBIAN CHEMICAL SOCIETY
Belgrade/Serbia, Karnegijeva 4

Издаје
СРПСКО ХЕМИЈСКО ДРУШТВО

Телефон 3370-467

Карнегијева 4

излази двомесечно

ОДГОВОРНИ И ГЛАВНИ УРЕДНИК
Ратко М. Јанков

ПОМОЋНИК ОДГОВОРНОГ И ГЛАВНОГ УРЕДНИКА
Драгица Тривић

ЧЛАНОВИ РЕДАКЦИЈЕ
Јелена Радосављевић, Наталија Половић и Воин Петровић

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

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

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

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

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

Припрема за штампу и штампа:
РИЦ графичког инжењерства Технолошко-металуршког
факултета Београд, Карнегијева 4

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

САДРЖАЈ

ЧЛАНЦИ

Александра СТЕФАНОВИЋ, Милена ЧАВИЋ
Aleksandra STEFANOVIC, Milena CAVIC
УЛОГА И ЗНАЧАЈ БЕЛИЈСКОГ СИСТЕМА ЗА ПОПРАВКУ
ДНК У РАЗВОЈУ КАРЦИНОМА
*THE ROLE AND SIGNIFICANCE OF THE CELLULAR
DNA REPAIR MECHANISMS IN THE DEVELOPMENT
OF CANCER* 26

Милица ИЛИЋ
Milica Z. ILIC
БРАСИНОСТЕРОИДИ
BRASSINOSTEROIDS 33

Миљан БИГОВИЋ, Владимир ГРУЈИЋ
Miljan BIGOVIC, Vladimir GRUJIC
ЦИТОСТАТИЦИ - МОЛЕКУЛИ КОЈИ ЛИЈЕЧЕ
CYTOSTATICS - MOLECULES THAT CURE 39

ВЕСТИ из ШКОЛА / ВЕСТИ за ШКОЛЕ

Авнија У. БЕЈСЕЛИ
Avnija U. VEJSELI
ПИСАНЕ ПРИПРЕМЕ ЗА ДВА ЧАСА ХЕМИЈЕ
LESSON PLANS FOR TWO CHEMISTRY CLASSES 49



УВОДНИК

Таман када је број 1 *Хемијског иреџеда* за 2020. годину изишао из штампе (а то је било у фебруару 2020. године), почеле су да се дешавају драматичне ствари у свету. Овај број *Хемијског иреџеда*, који држите у рукама, требало је да изиђе из штампе још у априлу 2020. године. Број касни три месеца. Не треба много објашњавања шта се десило свима који су март, април и почетак маја провели у карантину у Србији. Почетком марта 2020, после извесног нећкања, проглашена је пандемија Корона вирусом.

Од тог тренутка се Србија зауставила: људи су престали да иду на радна места, пензионерима је потпуно забрањено напуштање домова, заведени је полицијски час. Школе и факултети су затворени. Наставу у учионици заменила је настава на даљину, и све свело на електронску комуникацију ђака и студената са наставницима. У таквој ситуацији престали су да стижу и прилози аутора за *Хемијски иреџеда*.

Штампарија је била затворена. Са великом тугом могу да напишем да је тих дана преминуо и господин Зоран Димић, мој драгоцени сарадник који је слагао текст и преламао *Хемијски иреџеда*, а са којим сам (као главни уредник) сарађивао више од 20 година.

Обесмислила се и реклама којом смо, на корицама броја 1(2020) *Хемијског иреџеда* којом смо позивали наставнике да дођу и учествују на Априлским данима 2020, семинару за просветне раднике. Преслишајте се кроз шта смо сви пролазили ових неколико месеци. После тога добро је да је овај број *Хемијског иреџеда* стогао пред вас, макар и са закашњењем.

Како ће бити на даље - не знамо. Али, настављамо да живимо и радимо у нади да ће бити боље. И зато вам дајемо прилику да читајући нови број *ХП* прочитате неколико веома интересантних чланака које смо вам приредили, упркос свим препрекама.

Свака ћелија нашег организма током животног циклуса се бори да одржи хомеостазу у оквиру своје околине. Брз темпо живота и стрес, фактори средине и урођене генетичке карактеристике могу да доведу до настанка оштећења у молекулу ДНК. Свакодневно се све ћелије нашег организма труде да поправе настала оштећења и наставе свој циклус без негативних последица. Оне поседују низ механизма којима успевају да поправе велики број грешака. Механизми поправке се у зависности од типа оштећења могу поделити на механизме за поправку једноланчаних прекида и механизме за поправку дволанчаних прекида у оквиру молекула ДНК. У ретким случајевима оштећења могу бити таква да не постоји могућност поправке или да дође до неадекватне поправке. Када се то деси може доћи до нагомилавања оштећења у оквиру ћелије, њене трансформације и развоја карцинома. О овој веома интересантној теми за *Хемијски иреџеда* су написале чланак **Александра СТЕФАНОВИЋ** (Ка-

тедра за биохемију, Хемијски факултет, Универзитет у Београду) и **Милена ЧАВИЋ** (Институт за онкологију и радиологију Србије) под насловом "*Улога и значај ћелијског система за поправку ДНК у развоју карцинома*".

Са Департамента за хемију, биохемију и заштиту животне средине, ПМФ, Универзитета у Новом Саду, од ауторке **Милице ИЛИЋ**, добили смо чланак "*Брасиностероиди*". Брасиностероиди представљају класу биљних стероидних хормона који имају кључну улогу у регулацији биљног раста, развоја и одговора на абиотички стрес. Појава брасиностероида изазвала је велико интересовање за њих. Због свог деловања у изузетно малим концентрацијама своју примену налазе како у пољопривреди тако и у пољу генетике, ензимологије и физиологије. Имајући у виду да су структурне карактеристике одговорне за биолошко дејство, као и чињеницу да је њихово изоловање и хемијска синтеза комплексан посао, циљ многим научницима је добијање потенцијалних аналога природних брасиностероида одговарајућим структурним модификацијама.

Велики и нагли развој индустрије и технологије омогућио је бржи и ефикаснији начин свакодневног функционисања али, с друге стране, и промене неких навика, од којих су најважније оне које се тичу биолошких и хемијских фактора. Такође, напредком биомедицинских и хемијских наука, данас се лече болести које су пре само 50 или 100 година односиле животе. Међутим, убрзани савремени начин живота има и негативне стране – неправилна исхрана, мањак физичке активности, што може доприниети развоју разних болести. Једна од тешко излечивих болести је и канцер. У чланку "*Циљос-тајиници - молекули који лече*" аутори **Миљан БИГОВИЋ** (Природно-математички факултет Универзитета Црне Горе) и **Владимир ГРУЈИЋ** (Средња мјешовита школа "Вуксан Ђукић", Мојковац) пишу о механизмима настајања малигних болести, о самој молекулојској структури гена (структури ДНК) и проучавању структурних особености неких молекула – цитостатика - који се користе у таквим случајевима за лечење.

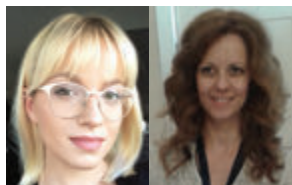
У рубрици Хемија из/за школе је **Авнија У. ВЕЈСЕЛИ**, професор хемије у Економско-туристичкој школи, Драгаш, за Хемијски преглед послао "*Писане иријере за два часа хемије*". Прва припрема се односи на лекцију Раствори електролита, за ученике првог разреда гимназије природно-математичког смера, а друга на лекцију Бакар и једињења бакра, за ученике другог разреда.

Срећно нам било свима.

Ратко М. Јанков



ЧЛАНЦИ



Александра СТЕФАНОВИЋ, Катедра за биохемију, Хемијски факултет,
Универзитет у Београду (aleksandrastefbho32015@gmail.com) и
Милена ЧАВИЋ, Институт за онкологију и радиологију Србије
(milena.cavic@ncrc.ac.rs)

УЛОГА И ЗНАЧАЈ ЋЕЛИЈСКОГ СИСТЕМА ЗА ПОПРАВКУ ДНК У РАЗВОЈУ КАРЦИНОМА

Свака ћелија нашег организма током животног циклуса се бори да одржи хомеостазу у оквиру своје околине. Брз темпо живота и стрес, фактори средине и урођене генетичке карактеристике могу да доведу до настанка оштећења у молекулу ДНК. Свакодневно се све ћелије нашег организма труде да поправе настала оштећења и наставе свој циклус без негативних последица. Оне поседују низ механизма којима утицају да поправе велики број грешака. Механизми поправке се у зависности од типа оштећења могу поделити на механизме за поправку једноланчаних прекида и механизме за поправку дволанчаних прекида у оквиру молекула ДНК. У рећким случајевима оштећења могу бити таква да не постоји могућност поправке или да дође до неадекватне поправке. Када се то деси може доћи до нагомилавања оштећења у оквиру ћелије, њене трансформације и развоја карцинома.

за проверу грешке, исправци настале грешке или у случају немогућности поправке имају улогу у индукцији програмиране ћелијске смрти - апоптозе. (3) Колико ће ћелија успети да се избори са насталим оштећењем зависи од ефикасности њеног система за поправку. Како би дошло до поправке оштећења неопходно је да ћелија има информацију да је до грешке дошло. Проблем може настати када ћелија даје неодговарајући сигнал систему за поправку или када сам систем направи грешку приликом поправке, тада долази до генетичке нестабилности која понекад води ка развоју карцинома (Слика 1). (4) У ћелијама карцинома, механизми који су укључени у поправку ДНК често су измењени, услед чега долази до нагомилавања мутација, нестабилности генома и високе стопе генетичке променљивости што представља једну од главних карактеристика ових ћелија. (3)

УВОД

Свака ћелија нашег организма свакодневно долази у контакт са великим бројем спољашњих и унутрашњих агенаса који доводе до настанка оштећења молекула ДНК, наследне основе живота. У неким од случајева оштећења могу бити таква да не постоји могућност поправке или услед неадекватне поправке може доћи до развоја карцинома (1). Оштећења молекула ДНК се могу поделити на оштећења настала услед деловања спољашњих или унутрашњих фактора, односно на екзогена и ендогена оштећења. Примери агенаса који доводе до екзогеног оштећења су УВ и јонизујуће зрачење као и агенси који узрокују алкиловање и умрежавање молекула ДНК. Уколико молекула ДНК посматрамо као хемијску структуру која учествује у хидролитичким и редокс реакцијама, јасно је да окружење у ком се ћелија налази може допринети развоју карцинома и тада говоримо о ендегеном оштећењу. (2) Оно што још разликује ове две групе оштећења јесу и механизми који доводе до поправке молекула ДНК када до њих дође. (1)

Како би се наше ћелије одбраниле од свакодневног негативног утицаја спољашње и унутрашње средине, еволутивно је настао систем који здравим ћелијама даје могућност поправке настале грешке. Стабилност генома превасходно зависи од протеина који учествују у поправци молекула ДНК. Ови протеини имају улогу у детекцији оштећења, иницијацији ћелијских процеса

ПОПРАВКА МОЛЕКУЛА ДНК

Поправка молекула ДНК се може дефинисати као скуп ћелијских одговора који одржавају интегритет секвенце ДНК здраве ћелије. Уколико у ћелији услед оштећења дође до неадекватне поправке молекула ДНК то за последицу може имати карциногенезу, односно настанак одређеног типа карцинома. До грешке приликом поправке може доћи услед промене у генима који учествују у системима за поправку, што за последицу може имати промену експресију тог гена или функцију протеина који кодира. (6) Промене у секвенци ДНК могу бити у виду малих нуклеотидних полиморфизама (eng. single nucleotide polymorphism-SNP) што значи да је промена заступљена у више од 1% популације и тада се она дефинише као природно заступљена варијанта гена у популацији. (7) Запажено је да полиморфизми сами за себе не могу утицати на развој карцинома као ни на одговор на терапију. Полиморфизми различитих гена у различитим путевима делују синергистички и за последицу имају повећан ризик за развој различитих типова и подтипова карцинома. Ефекат полиморфизма се може огледати и као промена у одговору на терапију током третмана лечења. (8) Интерпретација везе између поправке ДНК и развоја болести је уследила након низа експеримената на ћелијским линијама и животињама које су имале одређене промене на нивоу гена, што је довело до

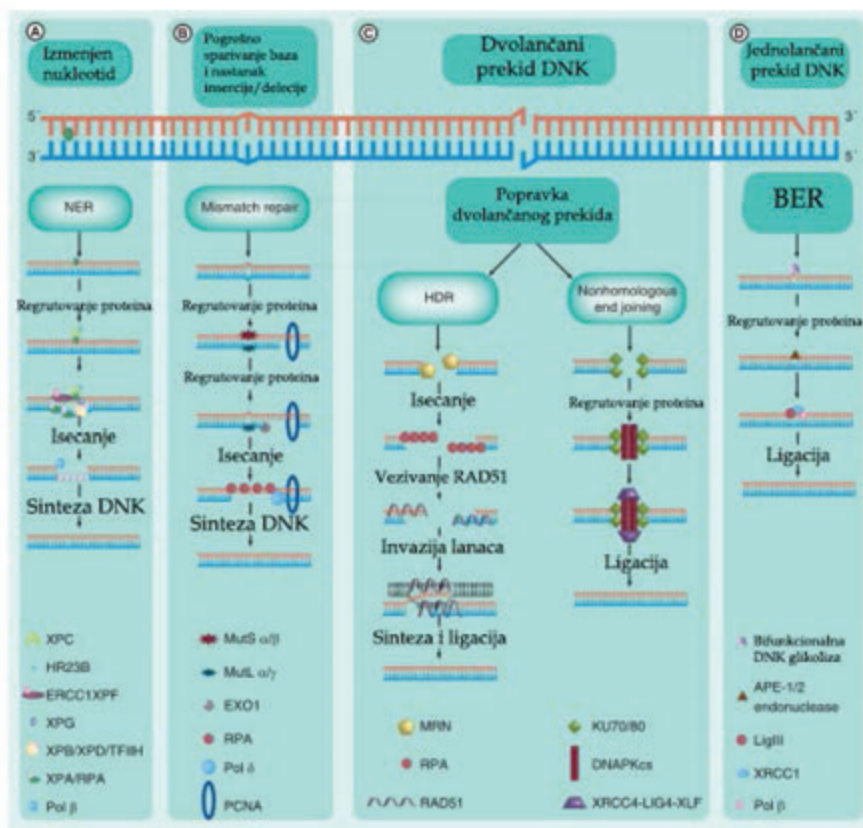


Слика 1. Могући исходи након оштећења геномске ДНК (5)

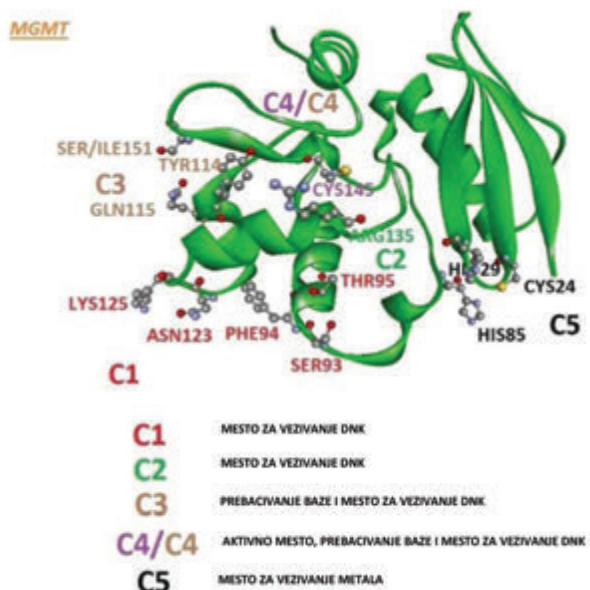
мапирања хромозома, клонирања и секвенцирања гена за поправку ДНК. Након генетичких експеримената уследили су и биохемијски експерименти који су се базирали на одгонетању специфичних биохемијских путева и одговора коју су оваквим променама били погођени. (6)

Како би се изборила са свим променама са којима се суочава, ћелија користи низ протеина који учествују у поправци молекула ДНК. До данас је идентификовано преко 160 протеина који учествују у овом процесу. Ови протеини су део различитих, али међусобно повезаних путева за поправку оштећења ДНК. Постоје многи различити начини поделе механизма за поправку оштећеног молекула ДНК и у оквиру овог рада ће бити описани најважнији од њих. Према општој подели

постоји пет главних начина за поправку ДНК и то: поправка ДНК исецањем базе (eng. base excision repair - BER), поправка погрешно спареног нуклеотида (eng. nucleotide excision repair - NER), поправка погрешно спарених база (eng. mismatch repair - MMR), хомолога рекомбинација (eng. homology-directed repair - HDR) и нехомолога рекомбинација (eng. nonhomologous end-joining - NHEJ) (Слика 2). (3) Поред горе наведених механизма постоји и пут директне поправке молекула ДНК. (2) Треба имати у виду да ова подела није стриктна и да су њене границе флуидне. У свакој од група постоји и скуп гена чије мутације могу довести до развоја карцинома и у овом раду ће из сваке групе бити приказан један представник као и типови карцинома са којима је према многим истраживањима повезан.



Слика 2. Механизми поправке молекула ДНК (3)



Слика 3. Приказ домена МГМТ протеина који формирају кластер омеђујући активно место (10)

Директна поправка ДНК (eng. Direct DNA repair)

Најједноставнији процес поправке молекула ДНК је уклањање или реверзија лезије у реакцији која се одиграва у једном кораку, доводећи до повратка дела секвенце ДНК у оригинално стање. Овај систем поправке је углавном заступљен код грешака насталих услед спољашњих фактора попут УВ зрачења или оксидативног стреса. УВ зрачење представља један од главних узрока настанка карцинома коже. Ефекат УВ зрачења се испољава на два начина, уколико је апсорбовано доводи до фотохемијских промена молекула или уколико сам молекул нема могућност апсорпције на њега индиректно могу утицати молекули који се налазе у близини и ту способност имају. У оба случаја долази до оштећења настанком димера нуклеотида који природно нису присутни у молекулу ДНК. Ензим који је кључан у директној поправци молекула ДНК је фототаза. Она представља ензим који је присутан у свим ткивима укључујући и ткива која нису директно изложена УВ зрачењу. Поред индукције УВ зрачењем, сматра се да се овај ензим индукује и оксидативним стресом. Везивање фототазе за ДНК служи као регулаторни сигнал за укључивање система за директну поправку. Други ензим који има улогу у директној поправци молекула ДНК од оштећења насталих услед алкилације је О6-метилгуанин ДНК метилтрансфераза (МГМТ). Алкил група која се налази у оквиру лезије се пребацује на цистеински остатак у активном месту МГМТ у иреверзibilној реакцији. У присуству О6-метилгуанина, МГМТ има могућност поправке већих алкилационих лезија, а новонастали пострепаративни алкил-МГМТ се деградира убиквитинационим протеолитичким путем. Овај принцип поправке алкилованих база због енергетске захтевности није основни вид исправљања грешке, али показано је да око 20% хуманих туморских линија има смањену активност МГМТ. (9) Поред измена у секвенци ДНК, ниска МГМТ активност указала је и на важност

епигенетичке регулације експресије овог протеина. Показано је да метилација цистеинских остатака CpG острваца у оквиру промотора овог гена доводи до смањења нивоа експресије МГМТ протеина. Метилација цистеинских остатака у оквиру промотора има за последицу немогућност везивања транскрипционих фактора који би омогућили непромењену синтезу МГМТ протеина. (6) Постоји велики број полиморфизма који су откривени у гену МГМТ и ове варијанте могу бити од користи као индикатори повећаног ризика за развој неког типа карцинома, као дијагностички параметри и као параметри којима се може предвидети одговор на одређени тип терапије. Две најзаступљеније варијанте гена МГМТ су Ile143Val и Lys178Arg и обе ове измене су интересантне јер се налазе близу цистеина у активном месту и могу да утичу на активност МГМТ. (9)

Поправка једноланчаних прекида у оквиру молекула ДНК

Једноланчани прекиди у молекулу ДНК најчешће настају услед деловања оксидативних агенаса, неадекватне активности ензима топоизомеразе 1, или услед настанка празног места у синтези које не садржи ни пуринску ни пиримидинску базу (eng. abasic site – AP site). Према механизму поправке ова оштећења се могу поделити на:

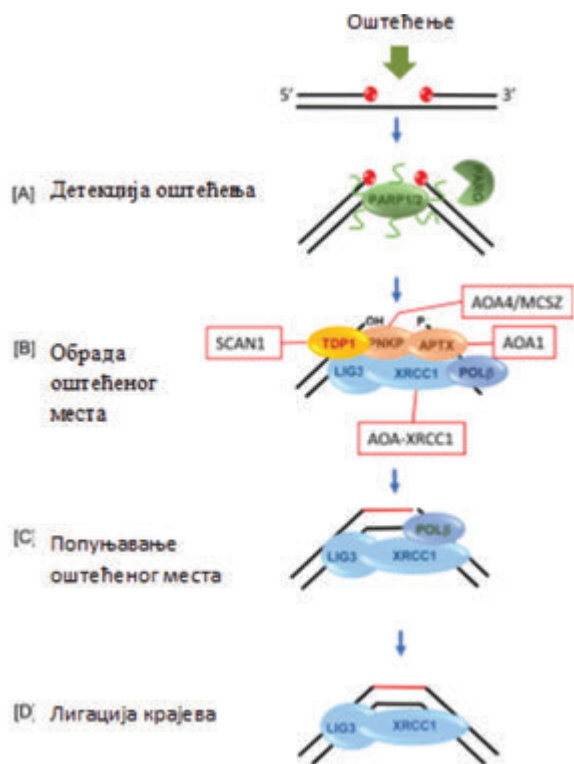
1. Поправка ДНК исецањем база (eng. Base excision repair - BER)
2. Поправка погрешно спареног нуклеотида (eng. Nucleotide excision repair - NER)
3. Поправка погрешно спарених база (eng. Mismatch repair - MMR)

Уколико хелија не успе да поправи настало оштећење тада долази до заустављања репликације ДНК, транскрипције и синтезе протеина и хелија ослобађа факторе који воде ка програмираној хелијској смрти - апоптози. (2)

Поправка ДНК исецањем база (eng. Base excision repair - BER)

Овај систем циљано исправља нестандартне базне адукте попут оних насталих услед метилације, оксидације, редукције или фрагментације база деловањем јонизујућег зрачења или оксидативног оштећења. Исецање база је катализовано деловањем ензима ДНК гликозидазе и овај ензим је главни протеин у поправци молекула ДНК овим механизмом. Постоји пет добро дефинисаних подтипова хуманих ДНК гликозидаза, које су мали, мономерни протеини који не захтевају кофакторе за препознавање лезије на молекулу ДНК или за своју ензимску активност. Након везивања гликозидазе, уз помоћ ДНК лигазе и ДНК хидролазе, база бива уклоњена а празно место попуњено деловањем ензима ДНК полимеразе која синтезом секвенце ДНК комплементарне неоштећеном ланцу поправља настану грешку. У последњем кораку ДНК лигаза спаја крајеве пукотине и резултат је ДНК која у себи нема погрешно спарене или неадекватне базе. Једна од лигаза која је најзаступљенија у путу поправке молекула ДНК је ензим XRCC1 (eng. X-ray repair cross-complementing protein 1) који је поред поправке базе важан и у једнонуклеоти-

дној поправци молекула ДНК. као и у алтернативном нехомологом спајању крајева. (6) XRCC1 се понаша као пратећи протеин који интеракцијом са другим протеинима који учествују у процесима поправке остварује своју функцију. Ген који кодира овај протеин се налази на хромозому 19q13.2. Постоје многи полиморфизми који су откривени у оквиру овог гена и за које се сматра да носе ризик за развој патолошких стања. Најзаступљенији полиморфизми који се помињу у овом контексту су: Arg194Trp, Arg280His и Arg399Gln. (11) Показано је да ови полиморфизми у комбинацији са променама у другим генима носе ризик за развој неких типова карцинома или утичу на одговор на неке врсте онколошких терапеутика, јер доводе до промене експресије и активности кључних ензима поправке ДНК.



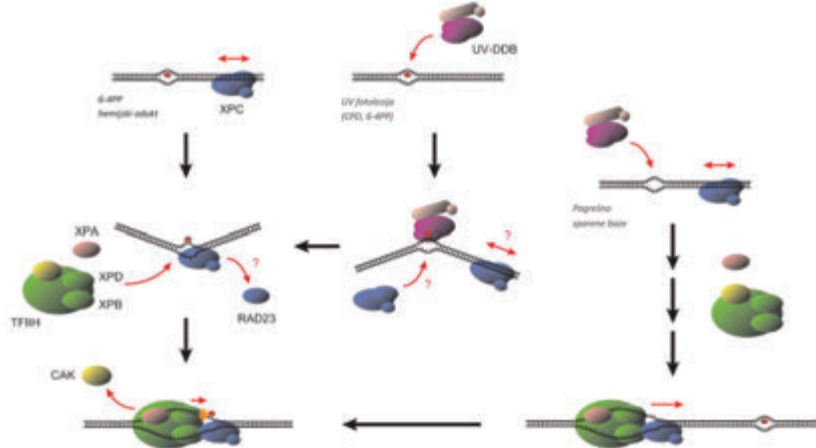
Слика 4. XRCC1 зависна поправка молекула ДНК(12)

Поправка погрешно сјареној нуклеотида (eng. Nucleotide excision repair - NER)

Поправка молекула ДНК овим механизмом укључује поправку адуката попут ацетиламинфлуор-гуанин, цисплатина-гуанин, псорален-тимин, димера тимина и других производа који могу настати услед оштећења. Измена погрешно насталог адукта се може поделити у четири фазе: препознавање, исецање, попуњавање празнина и лигација.(6)

У зависности од места где настају лезије, користи се једна од неколико стратегија за препознавање оштећења. Када је у питању препознавање повезано са транскрипцијом, тада долази до успоравања РНК полимеразе током преписивања, што делује као сензор за присуство оштећења. Иако овај начин препознавања омогућава откривање чак и суптилних промена у хемијској структури показано је да то није начин општег механизма контроле. У општем механизму поправке нуклеотида који има ефекат на целокупан геном, долази до интеракције више протеина који заједно проверавају интегритет генома и препознају сумњива места која могу бити место даље поправке. У ћелијама сисара постоје најмање четири таква протеина који се називају Xeroderma pigmentosum (XP)-related factors: XPC, UV- DDB, TFIIH и XPA.

На слици 5 се може видети да XPC протеин претражује молекул ДНК како би пронашао места са дестабилизацијом парова нуклеотида. Када дође до препознавања формира се стабилан комплекс, а да би се обезбедило исецање са обе стране оштећења XPC мора да ступи у интеракцију са базама из неоштећеног ланца. Након формирања комплекса долази до регрутације TFIIH, а затим и XPD хеликазе која се везује за оштећен низ. XPA ослобађа САК модул са TFIIH, чиме се стимулише 5'-3' транслокација XPD низ ДНК ланац. У оквиру другог механизма када је оштећење УВ индикована фотолезија, UV-DDB директно интерагује са оштећеном базом, па тада XPC добија приступ лезији са стране неоштећеног ланца уз ослобађање RAD23 са XPC. У последњем случају и UV-DDB и XPC имају могућност да препознају погрешно спарене базе, и тада се саставља XPC-TFIIH-XPA комплекс који омогућава транслокацију дуж ДНК ланца у 5'-3' смеру користећи XPD хеликазу. Овај механизам омогућава откривања већег броја оштећења. (13)



Слика 5. Механизам поправке заснован на препознавању оштећених нуклеотида(13)

Процењује се да постоји око 40 протеина који учествују у поправци ДНК где је дошло до формирања штетних адуката. Од укупног броја протеина десетак њих је у вези са развојем различитих патолошких стања. Карциноми често настају код особа са променама у ХР генима. Одсуство поправке деловањем ХР протеина такође доводи до настанка карцинома услед повећаног степена УВ индуковане мутагенезе.(14) Како би се манифестовало патолошко стање, потребно је да су оба алела тог гена мутирана, што је карактеристично за меланом, глиоме мозга и кичмене мождине, карцином плућа, дојке, панкреаса, желуца, бубрега и тестиса.(15)

Поправка погрешно спарених база (eng. Mismatch re-pair MMR)

Погрешно спарене базе најчешће настају као грешке приликом репликације. Долази до формирања хетеродуплекса и секундарних структура као што су неодговарајуће палиндромске секвенце. Погрешно спаривање може бити и последица деаминације 5-метилцитозина у урацил, када ова промена прође неопажено систему за поправку и води ка настанку дуплекса G:T. Ни директна поправка ни поправка исецањем немају могућност да поправе ову промену, односно немају механизме који ће омогућити разликовање добро спарених и погрешно спарених база. Овај механизам поправке је сличан претходно описаним механизмима, долази до препознавања, поправке и на крају лигације. Постоје два типа погрешног спаривања. Код погрешног спаривања дугог низа долази до замене већег броја нуклеотида, комплементарност између секвенци два ланца може бити мала или потпуно изостављена. Код измена кратког низа долази до замене једног или неколико нуклеотида. (6)

Грешке које се исправљају овим механизмом најчешће настају током активности ДНК полимеразе приликом синтезе молекула ДНК. Код људи у овом процесу поправке учествује најмање шест различитих протеина. Први протеин у низу који учествује у препознавању је MSH2 и тај протеин формира хетеродимер са два додатна протеина MSH6 или MSH3 у зависности да ли је дошло само да погрешног спаривања или је дошло до инсерције/делеције дела секвенце. Уочено је да приликом поправке погрешно спарених база долази до трансформације ADP у ATP, што доводи до активације комплекса MSH2/MSH6 и његовог превођења у клизајући комплекс који дифундује дуж молекула ДНК независно од хидролизе. Хетеродимер MLH1 и PMS2 (или MLH1 и MLH3, или чак MLH1 и PMS1) има улогу координације између комплекса за препознавање и протеина који даље учествују у поправци. Фактори који даље учествују у овом процесу су пролиферативни хелијски нуклеарни антиген (PCNA), егзонуклазе (нпр. EXO1), ДНК полимеразе (δ и ϵ), репликациони фактори (нпр. једноланчани ДНК протеини RPA) и у неким случајевима хеликазе. Герминативне промене у генима MSH2, MLH1, MSH6, PMS2 и PMS1 носе ризик за развој наследног неполипозног карцинома колона, карцинома ендометријума и других типова овог патолошког стања. Мутације у овим генима доводе до изостанка поправке што даље индукује настанак понављајућих секвенци ДНК. Стопа мутације у туморским хелијама које немају могућност поправке

погрешно спарених база је 100 до 1000 пута већа у поређењу са нормалним хелијама. Истраживањима је показано да хелије које имају мутације у генима који кодирају протеине који учествују у овом путу поправке имају и већу стопу мутације у генима APC, KRAS и p53 што је значајно за развој колоректалног карцинома.(16)

Поправка дволанчаних прекида у молекула ДНК

Дволанчани прекиди су најдраматичнија промена која може настати у оквиру генома. Уколико не дође до поправке оваквих прекида хелија иде у апоптозу или старење, или долази до настанка хромозомских аберација, које воде ка генетичкој нестабилности, а која је предуслов за карциногенезу. Узрок настанка дволанчаних прекида могу бити различити агенси попут радијације, инхибитори топоизомераза као и грешке приликом нормалних процеса попут репликације.

Путеви који имају улогу у поправци дволанчаних прекида су хомолога рекомбинација, нехомолога рекомбинација и алтернативни пут хомологе рекомбинације. Хомолога рекомбинација врши поправку ДНК на основу хомологе ДНК секвенце. Примарно је активна током S фазе или почетне G2 фазе хелијског циклуса. Нехомолога рекомбинација директно повезује два прекинута ланца ДНК помоћу темплат-независног механизма. У складу са тим не захтева одређену фазу хелијског циклуса. Алтернативни пут се укључује као помоћна варијанта за неки од горе поменутих механизма.(17) Једна од предности нехомологе рекомбинације је њена брзина и сузбијање настанка транслокација у оквиру хромозома. У ситуацијама када је овај механизам поправке инактивиран глобално или локално, дволанчани прекиди бивају поправљени алтернативним механизмом, али је брзина којом долази до поправке мања и често може доћи до транслокације у оквиру хромозома. Сматра се да алтернативни механизам има главну улогу онда када су друга два механизма инактивирани, он поправља грешку али по цену повећане транслокације.(18)

Хомолога рекомбинација (eng. homology-directed repair - HDR)

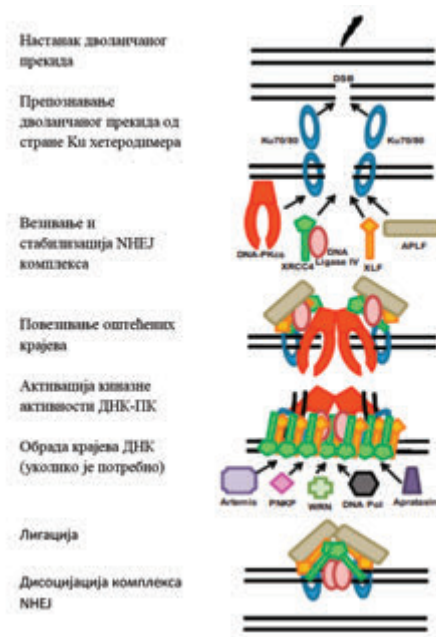
Хомолога рекомбинација је један од начина поправке дволанчаних прекида. RAD51 представља протеин хомолог RecA протеина код бактерије E. coli и има главну улогу у овом типу поправке. Хумани протеин RAD51 се састоји од 339 аминокиселина и експримира се у хелијама током пролиферације са пиком у S односно S/G2 фази хелијског циклуса. Ниво експресије RAD51 је регулисан на посттранслационом нивоу који укључује формирање активне мономерне структуре, фосфорилацију, убиквитинацију, раскидање и деградацију. (8) Поправка у којој учествује овај протеин обухвата његово везивање за 3' крај оштећеног молекула ДНК, миграцију комплекса до неоштећеног хомологог молекула ДНК на сестринској хроматиди, даље формирање Д-петље, синтезу комплементарног оштећеног ланца и разрешење раније формиране Холидејеве структуре. (19)

Присуство полиморфизама у гену RAD51 има битну улогу у развоју различитих типова карцинома, а настанак мутација има запажену улогу у њиховој патогенези. Ген RAD51 лоциран је на хромозому 15 (15q15.1), а

његова два најучесталија полиморфизма се налазе са 5' стране нетранслирајућег региона: 5'UTRG135C (135G>C) и 5'UTRG135T (172G>T). (8) RAD51 5'UTRG135C полиморфизам доводи до повећане експресије протеина као и до веће стопе поправке молекула ДНК што може довести до развоја карцинома. (20) Потенцијални карциногени ефекат овог полиморфизма проистиче из његовог ефекта на слепљивање, транскрипцију, транслацију и стабилност иРНК у комбинацији са регулаторним елементима на 5'UTR крају, из чега следе промене у нивоу синтезе полипептидног ланца и функцији протеина. (21)

Нехомолога рекомбинација (eng. nonhomologous end-joining - NHEJ)

Нехомолога рекомбинација представља још један механизам поправке дволанчаних прекида молекула ДНК. Након настанка оштећења први корак у овом путу је препознавање грешке од стране хетеродимера Ku70/80. Он се везује за оштећено место и омогућава стабилизацију комплекса NHEJ и има регулаторну улогу која се огледа у повећању тачности поправке. У следећем кораку долази до везивања ДНК зависне протеин киназе (ДНК-ПК) и активирања њене каталитичке субјединице која има киназну активност. Даље долази до процесуирања оштећених крајева и лигације деловањем комплекса ДНК лигазе IV и X-ray cross complementing протеина (XRCC4). На крају долази до раздвајања комплекса и завршетка процеса поправке. (22)



Слика 6. Механизам нехомологе рекомбинације (22)

Многобројним истраживањима је показано да једнонуклеотидни полиморфизми у генима који су кључни за нехомологу рекомбинацију воде ка карциногенези и настанку различитих типова тумора. Међутим, иако су подаци добијени, истраживања су изведена на малом броју пацијената, а даље нису верификована у већим студијама и из тог разлога се убрајају у факторе који вероватно носе ризик за развој болести. Један од најпознатијих полиморфизама се налази у оквиру промоторског региона гена Ku80 (G1401T). Претпоставља се да је прису-

ство овог полиморфизма повезано са променом у нивоу експресије и стабилности протеина Ku80. Утврђено је да ова варијанта гена носи ризик за развој карцинома дојке, бешике, колоректума, желуца и усне шупљине. Поред овог полиморфизма описани су слични и у генима за протеине Ku70, XRCC6, XRCC4 и LIG4 и утврђено да већина ових полиморфизама носи ризик за развој различитих типова карцинома. (17)

ИСТРАЖИВАЊА УТИЦАЈА ЋЕЛИЈСКОГ СИСТЕМА ЗА ПОПРАВКУ ДНК НА РАЗВОЈ КАРЦИНОМА У СРБИЈИ

У Србији је до сада испитана повезаност полиморфизама RAD51 и XRCC1 са појавом карцинома плућа, дојке и јајника. Приликом испитивања повезаности полиморфизма 135G>C у гену за RAD51 и аденокарцинома плућа и колоректалног карцинома није уочена значајна статистичка корелација. (23)(24) Резултати добијени одређивањем повезаности овог полиморфизма са карциномом оваријума, показују да 135C алел гена RAD51 доводи до статистички значајно повећаног ризика за оболевање када се примени доминантни модел наслеђивања (CC наспрам GC/GG)(11) Испитивањем утицаја више полиморфизама на развој карцинома дојке запажено је да комбинација немутираних (wild type) генотипова RAD51 (135G>C) GG, TP53 (Arg72Pro) ArgArg и XRCC1 (Arg399Gln) ArgArg има снажну протективну улогу на развој болести. (25) У истраживању које се бавило утицајем полиморфизама у гену TP53 и XRCC1 на ризик за развој аденокарцинома плућа показано је и да хомозиготна варијанта TP53 72 Pro и XRCC1 399 Arg носе ризик за развој овог типа карцинома, такође код пацијената који имају више од 50 година показано је да TP53 72Pro алел и XRCC1 399ArgArg генотип носе повећан ризик за развој болести. Истраживање које је такође показало значајне резултате за нашу популацију бавило се испитивањем повезаности комбинације полиморфизама гена XRCC1 Arg399Gln и RAD51 135G>C са карциномом оваријума. Истраживање је показало да присуство RAD51 135C и XRCC1 399Arg алела повећава ризик за развој овог карцинома. Повезаност одређеног полиморфизма са неким од типова карцинома није једнозначна и зависи од много фактора. Примера ради, приликом испитивања повезаности полиморфне варијанте 135G>C гена RAD51 у Пољској показано је да је генотип CC у јакој корелацији са развојем колоректалног карцинома док је у Србији показано да тај ген не носи ризик за развој болести.(26)(24) Популационо-специфични фактори, као и средински фактори и други фактори ризика заједно доприносе укупном ризику за развој одређеног типа карцинома. Такође, може се закључити да утицај неког полиморфизма на ризик за оболевање зависи и од типа карцинома, јер су биолошки фактори који носе превагу болести разнолики и негде имају значајнију улогу. На крају треба имати у виду да карцином није болест везана искључиво за један ген, тако да одређени полиморфизам може имати утицај на развој болести уколико је у корелацији са неком другом групом гена у односу на испитивану и да у том случају услед синергистичког ефекта добијемо потпуно другачији резултат.

THE ROLE AND SIGNIFICANCE OF THE CELLULAR DNA REPAIR MECHANISMS IN THE DEVELOPMENT OF CANCER

Aleksandra Stefanovic, Department of Biochemistry, Faculty of Chemistry, University of Belgrade (aleksandra-stefbho32o15@gmail.com) and Milena Cavic, Institute for Oncology and Radiology of Serbia (milena.cavic@ncrc.ac.rs)

ABSTRACT

Every cell in the human organism is trying to maintain homeostasis throughout its cell cycle. Fast lifestyles and stress, environmental factors and genetic characteristics can lead to damage in the DNA molecule. Every day, all the cells in our body are trying to repair the damage and continue their cycle without negative effects. They have a number of mechanisms that serve to repair any lesions. Depending on the type of damage, repair mechanisms can be divided into single-strand and double-strand repair mechanisms. In some cases, the damage is so extensive that standard repair mechanism fail and errors in the DNA molecule occur. This can lead to an accumulation of errors within the cell, its transformation and the development of cancer.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature* [Internet]. 2009;461(7267):1071–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature08467>
2. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair and mutagenesis. *Physiol Behav*. 2016;176(1):139–48.
3. Burgess JT, Croft L V, Wallace NC, Stephenson S-A, Adams MN, Ashton NW, et al. DNA repair pathways and their therapeutic potential in lung cancer. *Lung Cancer Manag*. 2014;3(2):159–73.
4. Bolderson E, Richard DJ, Zhou BBS, Khanna KK. Recent advances in cancer therapy targeting proteins involved in DNA double-strand break repair. *Clin Cancer Res*. 2009;15(20):6314–20.
5. DNA Damage and Repair [Internet]. Available from: <https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/biofiles/dna-damage-and-repair.html>
6. Yu Z, Chen J, Ford BN, Brackley ME, Glickman BW. Human DNA repair systems: An overview. *Environ Mol Mutagen*. 1999;33(1):3–20.
7. Savić Pavićević D, Matić G. *Molekularna biologija* 1. 2011. 364 p.
8. Richardson C. RAD51, genomic stability, and tumorigenesis. *Cancer Lett*. 2005;218(2):127–39.
9. Sharma S, Salehi F, Scheithauer BW, Rotondo F, Syro L V., Kovacs K. Role of MGMT in tumor development, progression, diagnosis, treatment and prognosis. *Anticancer Res*. 2009;29(10):3759–68.
10. Chikan NA, Bukhari S, Shabir N, Amin A, Shafi S, Qadri RA, et al. Atomic insight into the altered O6-Methylguanine-DNA methyltransferase protein architecture in gastric cancer. *PLoS One*. 2015;10(5).
11. Malisic EJ, Krivokuca AM, Boljevic IZ, Jankovic RN. Impact of RAD51 G135C and XRCC1 Arg399Gln

- polymorphisms on ovarian carcinoma risk in Serbian women. *Cancer Biomarkers*. 2015;15(5):685–91.
12. Caldecott KW. XRCC1 protein; Form and function. *DNA Repair (Amst)* [Internet]. 2019;81(July):102664. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2019.102664>
13. Sugawara K. Molecular mechanisms of DNA damage recognition for mammalian nucleotide excision repair. *DNA Repair (Amst)* [Internet]. 2016;44:110–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dnarep.2016.05.015>
14. Cleaver JE. Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(7):564–73.
15. Romero-Laorden N, Castro E. Inherited mutations in DNA repair genes and cancer risk. *Curr Probl Cancer* [Internet]. 2017;41(4):251–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crrprcancer.2017.02.009>
16. Peltomäki P. DNA mismatch repair and cancer. *Mutat Res - Rev Mutat Res*. 2001;488(1):77–85.
17. Sishc BJ, Davis AJ. The role of the core non-homologous end joining factors in carcinogenesis and cancer. *Cancers (Basel)*. 2017;9(7).
18. Iliakis G, Murmann T, Soni A. Alternative end-joining repair pathways are the ultimate backup for abrogated classical non-homologous end-joining and homologous recombination repair: Implications for the formation of chromosome translocations. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen* [Internet]. 2015;1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrgentox.2015.07.001>
19. Thacker J. The RAD51 gene family, genetic instability and cancer. *Cancer Lett*. 2005;219(2):125–35.
20. Kong F, Wu J, Hu L, Du Y, Pan Y. Association between RAD51 polymorphisms and susceptibility of head and neck cancer: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):6412–9.
21. Zeng X, Zhang Y, Yang L, Xu H, Zhang T, An R, et al. Association between RAD51 135 G/C polymorphism and risk of 3 common gynecological cancers. *Med (United States)*. 2018;97(26):1–9.
22. Davis AJ, Chen BPC, Chen DJ. DNA-PK: A dynamic enzyme in a versatile DSB repair pathway. *DNA Repair (Amst)* [Internet]. 2014; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dnarep.2014.02.020>
23. Cavic M, Spasic J, Krivokuca A, Boljevic I, Kuburovic M, Radosavljevic D, et al. TP53 and DNA-repair gene polymorphisms genotyping as a low-cost lung adenocarcinoma screening tool. *J Clin Pathol*. 2019;72(1):75–80.
24. Stefanović A. Ispitivanje povezanosti polimorfne varijante 135G > C gena RAD51 sa rizikom za obolevanje od kolorektalnog karcinoma u Srbiji. 2019;
25. Krivokuca AM, Cavic MR, Malisic EJ, Rakobradovic JD, Kolarevic-Ivankovic D, Tomasevic ZI, et al. Polymorphisms in cancer susceptibility genes XRCC1, RAD51 and TP53 and the risk of breast cancer in Serbian women. *Int J Biol Markers*. 2016;31(3):e258–63.
26. Romanowicz-Makowska H, Samulak D, Michalska M, Sporny S, Langner E, Dziki A, et al. RAD51 gene polymorphisms and sporadic colorectal cancer risk in Poland. *Polish J Pathol*. 2012;63(3):193–8.



Милица Илић, Департман за хемију, биохемију и заштиту животне средине, Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду, Трг Доситеја Обрадовића 3, 21000 Нови Сад, (е-пошта: ilicmilica@rocketmail.com)

БРАСИНОСТЕРОИДИ

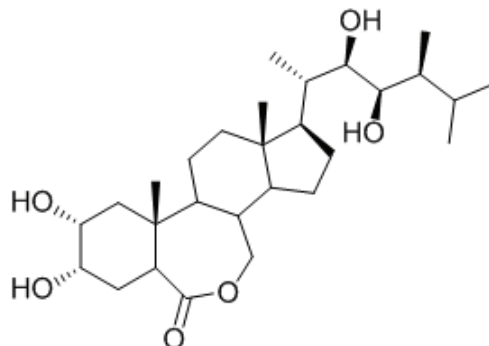
Брасиностероиди представљају класу биљних стероидних хормона који имају кључну улогу у регулацији биљног раста, развоја и одговора на абиотички стрес. Због свог деловања у изузетно малим концентрацијама своју примену налазе како у пољопривреди тако и у пољу генетике, ензимологије и физиологије. Појава брасиностероида изазвала је велико интересовање за њих и оно је у непрестаном порасту. Имајући у виду да су структурне карактеристике одговорне за биолошко дејство, као и чињеницу да је њихово изоловање и хемијска синтеза комплексан посао, у временском и синтетском домену, циљ многим научницима је добијање потенцијалних аналога природних брасиностероида одговарајућим структурним модификацијама.

УВОД

Биљни раст и развој су сложени процеси који су веома добро организовани и усклађени деловањем биљних хормона, познатијих као фитохормони. Регулатори раста, како их још називају, представљају сигналне молекуле унутар биљака који делују у изузетно малим концентрацијама. Иако имају веома сличне физиолошке ефекте, у зависности од хемијске структуре могу се поделити у неколико класа: ауксине, гибберелине, цитокинине, апцисинску киселину и етилен. Последњих година откривено је још четири представника ове групе хормона и ту спадају брасиностероиди, јасмионати, салицилати, и полиамини [1,2].

Због своје стероидне структуре, као и стимулативног дејства на биљке откриће брасиностероида утицало је на развој научних истраживања управо у овој области. У биљкама су ендогено присутни у врло малим количинама, стога делују при скоро хиљаду пута нижим концентрацијама у односу на друге фитохормоне. Захваљујући томе њихова употреба данас у пољопривреди је све већа [3-6]. Њихова појава датира још из 1970. када су први пут изоловани из етарског екстракта полена *Brassica napus*, из ког су издвојене активне компоненте назване брасини. Даљим пречишћавањем брасинског комплекса довело је до изоловања кристалне супстанце, а захваљујући спектроскопским подацима и рендгенској структурној анализи долази се до сазнања о првом представнику ове класе једињења, брасинолиду (слика 1). Има улогу стимулатора раста биљке и биљног хормона, а биолошким тестовима је потврђено да је његова активност била изузетно висока [1,7].

Од самог открића па до данас интересовање за брасиностероиде не престаје, и они су и даље главна тема многих истраживања. Утврђене су структурне карактеристике које су одговорне за њихово изражено физиолошко деловање на биљке, али је њихова изолација из биљног материјала тешка, као и поступак њихове хемијске синтезе.



Слика 1. Структура брасинолида

СТРУКТУРНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ

Општа подела брасиностероида је на слободне и коњуговане. Заједничко за све је основни скелет 5 α -холестана, а њихове структурне модификације потичу од врста и оријентација супституената у А/В прстеновима, као и бочном ланцу (слика 2). До промена у структури долази приликом биосинтезе процесима оксидације или редукције. У зависности од супституената у бочном ланцу, брасиностероиди се могу класификовати као C27, C28 и C29, а њихове структуре карактеристичне су за биљне стероле [8].

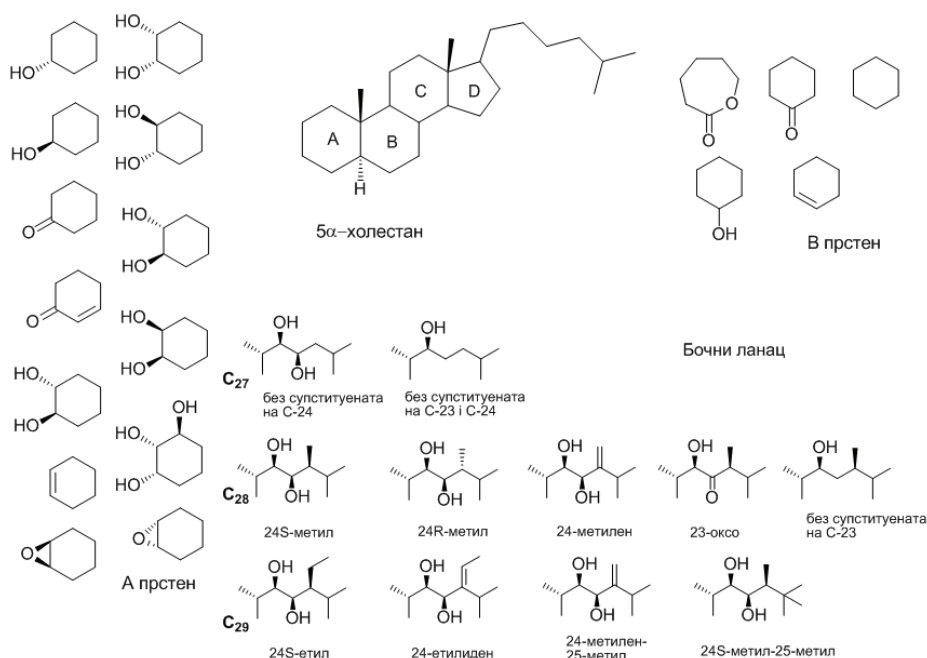
У зависности од супституената на C23, C24 и C25 у бочном низу холестерана, можемо их поделити у 11 група. Тако имамо: 23-оксо, 24S-метил, 24R-метил, 24-метилен, 24S-етил, 24-етилиден, 24-метилен-25-метил, 24-метил-25-метил, без супституената на C23, без супституената на C24 и без супституената на C23 и C24. Може се приметити да већина природних брасиностероида има S-конфигурације алкил групе на C24, и да присуство заштићене алкил групе на датом угљенику као и присуство метил групе на суседном угљенику (C25) значајно повећава биоактивност [9].

Имајући у виду могуће структурне варијације А/В прстена, следи друга подела:

- лактонска функција у В седмочланом прстену као и вициналним 2 α ,3 α -хидроксилним групама
- 6-оксо функција у шесточланом В прстену који има две хидроксилне функције у C2 и C3
- 6-оксо једињења са 2 β ,3 β -епоксидном функцијом
- 6-оксо једињења са хидроксилном функцијом у C1 која може бити α или β оријентације
- 6-оксо једињења са 3-оксо функцијом
- Кисеонична функција у В прстену
- Хидроксилна група у положају C6
- Двострука веза у А прстену ($\Delta_{2,3}$ или $\Delta_{4,5}$).

Брасиностероиди са хидрокси функцијом или кето функцијом у позицији C3 су прекурсори за добијање

Брасинолид ((22R,23R,24S)-2 α ,3 α ,22,23-tetrahidroksi-24-metil-B-homo-7-oks-a α -holestan-6-on, слика 1) је један од најзаступљенијих и најактивнијих брасиностероида, и његова структура је основни скелет осталих представника. Његов непосредни прекурсор је кастастерон ((22R,23R,24S)-2 α ,3 α ,22,23-tetrahidroksi-24-metil-



23-O-β-глюкопиранозил-25-метилдольхостерон
(25-MeDS-Glu)

23-O-β-глюкопиранозил-2-эпи-25-метилдольхостерон
(2-epi-25-MeDS-Glu)

таверстерон-3-мирицат
(TE-3-My)

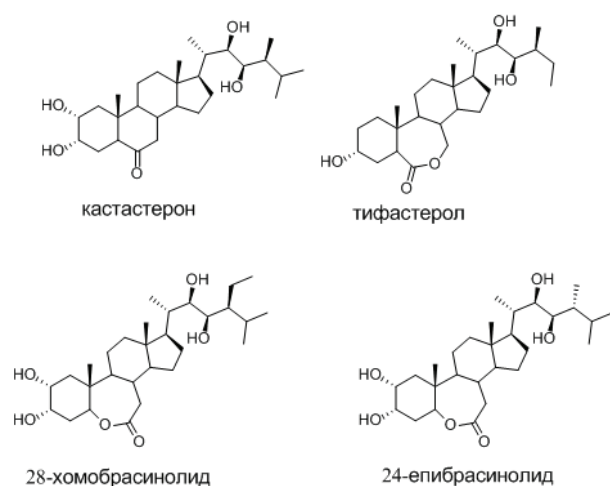
таверстерон-3-пальмат
(TE-3-La)

таверстерон-3-O-β-D-глюкозид
(TE-3-Glu)

34 Хемијски пуреїлед

5 α -cholestan-6-on, слика 4), који такође показује високу активност, а изолован је 1982. године из *Castanea crenata*. Њихова нумерација прати редослед њиховог открића и означавају се као BR1 до BRn, па тако је брасинолид означен као BR1, а кастастерон као BR2.

Како су варијације у бочном ланцу могуће, два битна представника брасиностероида са релативно јаком биоактивношћу су 28-хомобрасинолид ((22R,23R,24S)-2 α ,3 α ,22,23-tetrahidroksi-24-etilo-B-homo-7-oksa-5 α -cholestan-6-on) и 24-епибрасинолид ((22R,23R,24R)-2 α ,3 α ,22,23-tetrahidroksi-24-metil-B-homo-7-oksa-5 α -cholestan-6-on). Разликују се у структури односно по конфигурацији на C24 атому у бочном ланцу, па им је активност нижа од брасинолида. Ипак њихова синтеза је економски исплативија због чега су нашли већу примену у пракси [14]. Испоставило се да 28-хомобрасинолид најбоље делује у ублажавању ефекта абиотичког стреса, а 24-епибрасинолид има значајну улогу у смањењу токсичности као и подстицању здравог раста биљке под стресом [15,16].



Слика 4. Структуре природних брасиностероида

БИОЛОШКА АКТИВНОСТ

Брасиностероиди су неопходни за многе процесе раста и развоја биљака. Поред тога, они делују и на ћелијском нивоу регулишући ћелијску елонгацију, дељење и диференцијацију ћелија. Ова група фитохормона поред важних развојних функција као што су су раст, клијање семена, ризогенеза, сенесценција, фотоморфогенеза, успоравање апсесије, промоција биосинтезе етилена, имају важну улогу у пружању отпорности на спољашње факторе који неповољно утичу на биљку, при чему се највише мисли на абиотички стрес [17]. Могу се пронаћи у свим биљним органима, а доказано је да млада растућа ткива имају већи садржај брасиностероида у односу на зрела ткива [3,8].

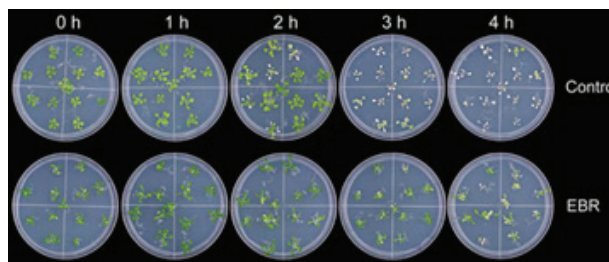
Утицај на ширење и дељење ћелија

Раст биљке зависи од ширења и дељења ћелије, а главну улогу у овим процесима имају управо брасиностероиди. Они индукују продужење дела стабла изнад и

испод кличних листића. Примећено је да брасиностероидна индукована експанзија ћелија бива праћена екструзијом протона и хиперполаризацијом мембране, што стимулативно утиче на биљку. Својим ефектима на експресију гена, али и на активност ензима брасиностероиди су укључени у процесе увећања ћелија. Повећањем транскрипта гена који кодирају циклин-Д3 (регулаторни протеин у ћелијском циклусу), тиме повећавају деобу ћелија. Захваљујући томе, брасиностероиди могу ефикасно заменити цитокидине у расту култура [3,13,18]. Применом 24-епибрасинолида на протопласте (ћелије без ћелијског зида) уочено је повећање брзине деобе ћелије и повећан број стварања кластера и колонија [19].

Утицај на стрес

Брасиностероиди утичу на повећање отпорности биљке на разне биотске и абиотске стресове, укључујући сушу, топлоту, хладноћу, хипоксију, пестициде, тешке метале и болест. Мерењем фотосинтетских параметара добар је показатељ утицаја стресова на биљке, и може се приметити чињеница да егзогено примењени брасиностероиди поред тога што умањују промене у фотосинтези изазване стресовима, они заправо имају израженије деловање на фотосинтетске процесе биљака под стресом, у односу на биљке које нису изложене стресом. Студије су доказале да биљке третиране 24-епибрасинолидом показују већу толеранцију повишених температура. Урађен је експеримент на садницама *Arabidopsis thaliana*, које су изложене температури 43 °C током 1h, 2h, 3h и 4h, након чега следи опоравак саднице на 22 °C и тако 7 дана (слика 5). Много већи удео саднице која је била третирана 24-епибрасинолидом је преживео (око 90%), док нетретирана садница имала је низак удео опстанка (22%). Исто тако третирани клијанци *Arabidopsis thaliana* изложени ниским температурама имају значајно јачу пигментацију од контролних, и показују повишену експресију гена повезаних с хладноћом у односу на контролне клијанце [19,20].



Слика 5. Клијанци *Arabidopsis thaliana* нетретирани и третирани 24-епибрасинолидом па изложени температури од 43 °C након 1, 2, 3 и 4 h [19]

Утицај на цветање

Фолијарна примена (ћубрење преко листа) брасиностероида манифестује се повећањем броја цвета код јагоде. Број цветова и цвасти повећани су за 30% и 45%, а доказано је да повећање броја круна код јагоде је повезано са повећањем цвасти. Применом брасиностероида на грожђе у јесен доводи до повећања броја цвета, а истом применом у касну зиму има контра ефекат на биљку [21,22].

Утицај на старење (Сенесценција)

Као и други фитохормони, брасиностероиди такође имају улогу у регулисању процеса старења биљака. Применом брасинолида довело је убрзавања експанзије сенесценције трновите дикице (*Xanthium*) и дивљег штавеља (*Rumex*). Оно што је још уочено јесте да неки брасиностероиди могу у одвојеним котиледонима да промовишу старење, а поједини мутанти којима недостају активни брасиностероиди показују одлагање сенесценције [23-25].

Утицај на људске ћелије

Улоге брасиностероида у биљним ћелијама интензивно су проучаване, док се о ефектима на људске ћелије мање зна. До сада, разне студије су показале могућу медицинску примену природних брасиностероида, обухватајући антивирусне, имуномодулаторне, антиоксидативне, неуропротективне активности и антипролиферативне ефекте у ћелијама животиња *in vitro*. Поједини природни брасиностероиди попут 28-хомобрасинолида и 28-епикастастерона показују добру активност против аренавируса, херпеса и малих богиња. Такође, главни представник ових фитохормона, брасинолид (слика 1), показује широке антивирусне активности. Као и 28-епикастастерон, брасинолид има активност на ДНК и РНК вирусе, HSV-1 и HSV-2 (*Herpes simplex virus*), вирус малих богиња, а ометањем утичу на синтезу вирусних протеина као и сазревање вирусних челија. Међутим, испоставило се да брасиностероиди могу имати различите медицинске ефекте па се претпостављало да могу имати и антипролиферативна својства. Утврђено је да 24-епибрасинолид и 28-хомокастастерон инхибирају раст и одрживост ћелија различитих линија карцинома. Примећен је цитотоксични ефекат брасиностероида на ћелије рака, док код непромењених ћелија тај утицај није забележен. То имплицира да брасиностероиди изазивају различите реакције код нормалних ћелија и код ћелија карцинома. Такође, забележен је ометајући утицај на ћелијски циклус и инхибиција раста ћелија што указује на

потенцијалну примену брасиностероида у лечењу рака дојке или простате. Апоптоза и оксидативни стрес су једни од узрочника оштећења неуронских ћелија, што доводи од различитих неуродегенеративних обољења. Већ је поменуто да брасиностероиди смањују утицај стреса код биљака, али примећена су и антиоксидативна својства појединих врста на инхибицију апоптозе ћелија изазваних неуротоксинима (нпр. МПП+). Први снажни антиоксидативни и неуропротективни ефекат примећен је код 24-епибрасинолида у ћелијској линији сисара (слика 6) [26-28].

СИНТЕЗА АНАЛОГА БРАСИНОСТЕРОИДА

Свакодневним напредовањем науке добија се све већи број синтетских аналога, а неки од њих су показали веома важну биолошку активност. Као полазне компоненте у синтезама могу се користити стероидни сапогенини, диосгенин, хекогенин, затим стероидни алкалоиди и жучне киселине [14].

Жучне киселине представљају један од најважнијих начина екскреције холестерола из организма. Код људи, главне жучне киселине су хенодеоксихолна, деоксихолна и холна киселина (слика 7). Погодна су сировина за добијање 5 β -холанских аналога са различитим структурним модификацијама бочног низа, као и стероидног дела [29]. Холна и хенодеоксихолна киселина представљају две главне жучне киселине произведене у јетри, док је деоксихолна киселина припадник секундарне групе киселина.

Синтеза аналога полазећи од хенодеоксихолне киселине

Селективним катилацијом метилхенодеоксихолата са етил-хлороформатом у диоксану и пиридину уводи се катилатна заштита хидроксилне групе у положају С3 (1). Након тога следи оксидација 7 α -хидроксилне групе са Џонсовим (Jones-овим) реагентом при чему се добија кето функција у положају С7 (2). Бајер-Вилигери



вом (Baeyer-Villiger-овом) оксидацијом деривата хенодеоксихолне киселине уводи се лактонска функција у В прстену (3), што је и кључна фаза ове синтезе (схема 1) [15, 29].

Синтеза аналога полазећи од деоксихолне киселине

За разлику од хенодеоксихолне киселине, деоксихолна киселина има једну битну структурну разлику. Присуство хидроксилне групе у положају С12, поједине је навело на синтезу аналога брасиностероида са кисеоничном функцијом у С прстену. Прво је извршена оксидација хидроксилне групе у положају С12 и увођење катилатне заштите у положају С3 метилдеоксихолата (1). Бромовање добијеног кетона праћено је алкалном хидролизом интермедијера брома и добијањем хидрокси кетона 3 и 4. Затим следи перјодно цепање праћено редукцијом са натријум-борхидридом, а даљом лактонизацијом у киселој средини и касније поновном естерификацијом долази до формирања жељеног лактона 5 (схема 2) [29-30].

Синтеза аналога полазећи од холне киселине

Холна киселина такође има 12-хидрокси функцију. Селективном ацетилацијом метил естра са анхидридом сирћетне киселине у бензену и пиридину доводи до формирања 3 α ,7 α -диацетата (1). Следи његова оксидација хидроксилне групе са Џонсовим реагенсом и добијање кетона 2. Бајер-Вилигеровом оксидацијом добијеног деривата са MCPBA довело је до формирања лактонске функције у Ц прстену (4), а уклањањем заштите из положаја С3 и С7 истом том деривату добија се још један аналог (3) (схема 3) [29].

ЗАКЉУЧАК

Од открића нове класе фитохормона па до данас, интересовање за брасиностероиде је све веће. Због своје изразите активности у малим концентрацијама брасиностероиди су постали све више употребљивани у пољопривреди. Започета су даља истраживања значаја ових фитохормона у пољу генетике, ензимологије и физиологије. Установљене су структурне карактеристике

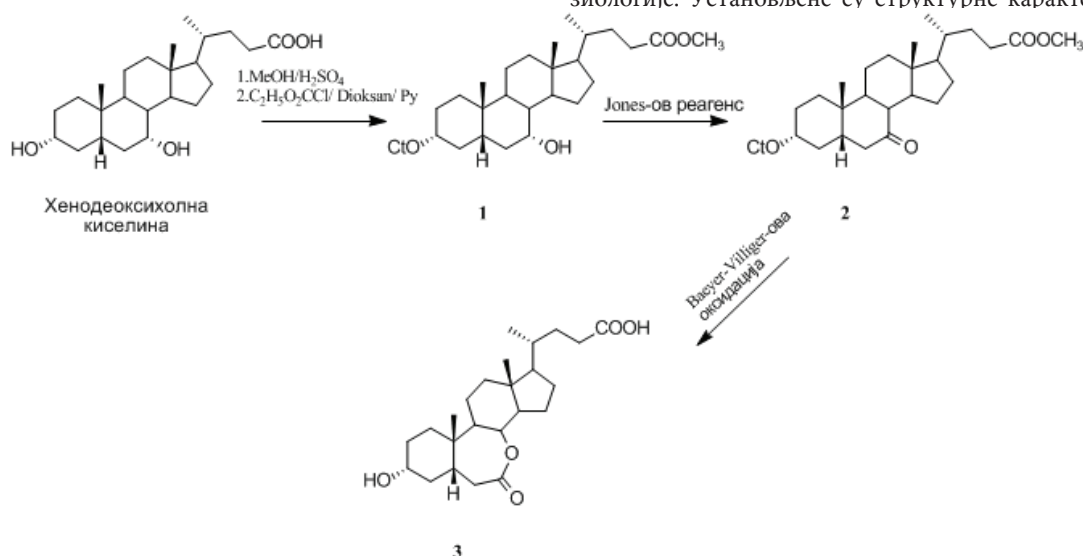


Схема 1. Синтеза из хенодеоксихолне киселине

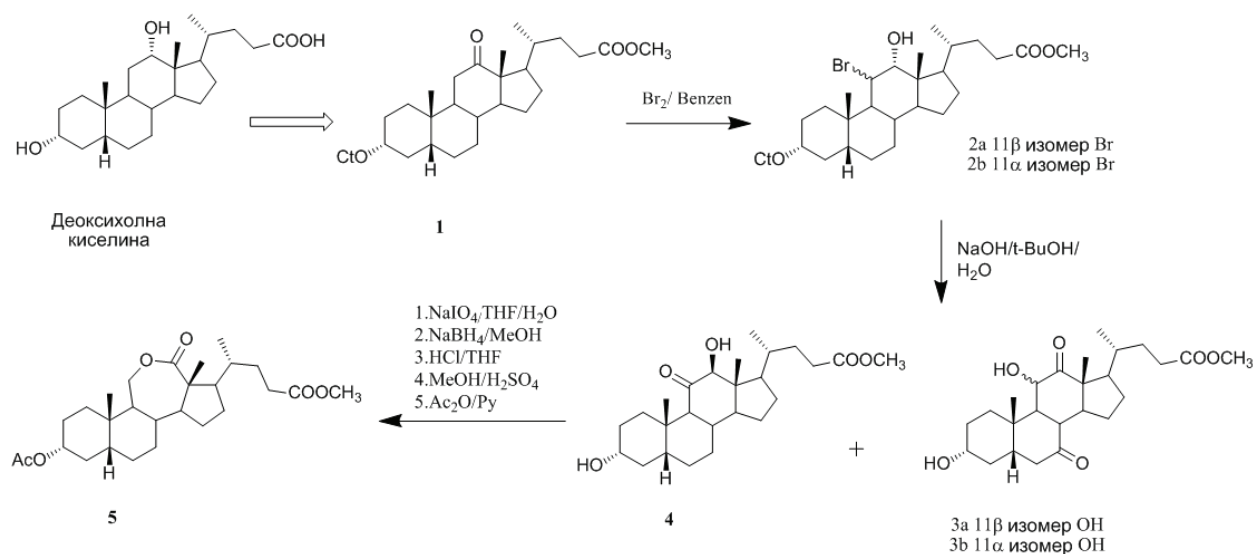


Схема 2. Синтеза из деоксихолне киселине

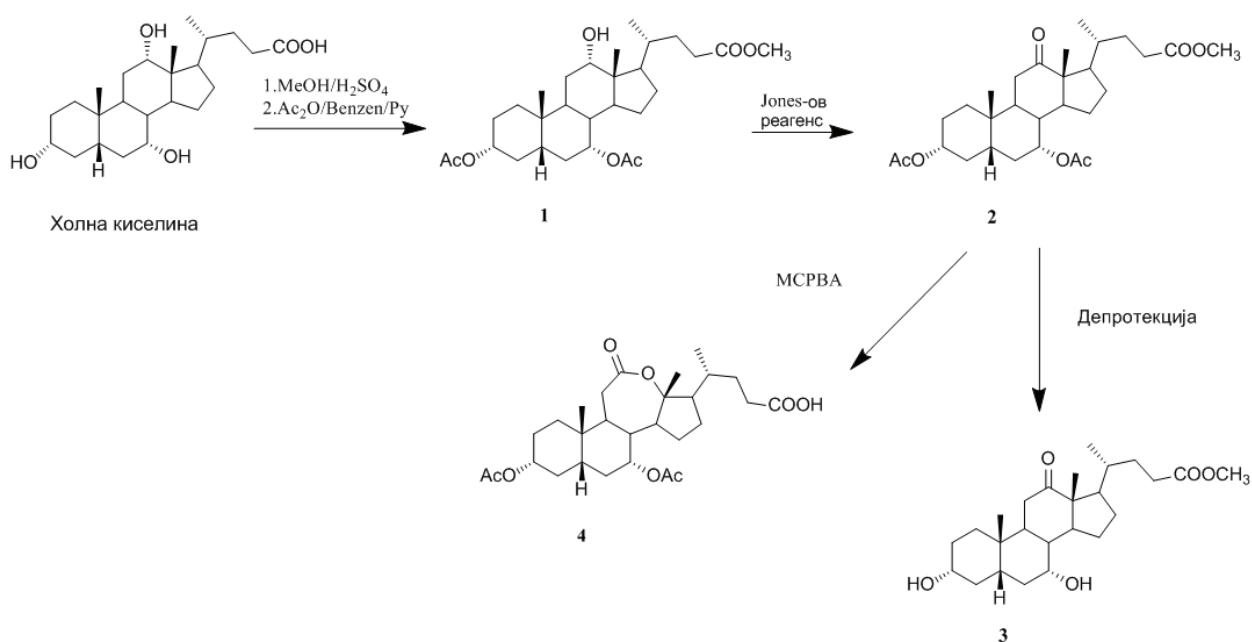


Схема 3. Синтеза из холне киселине

које су одговорне за њихово деловање, што може дати нове идеје за синтезу. Сама изолација из биљног материјала је тешка, а њихова синтеза сложен процес, па се данас настоји у проналаску једињења сличне структуре, али једноставније синтезе. Добра замена јесу жучне киселине које имају стероидни систем прстенова, као и велики број хидроксилних функција и карбоксилну функцију у бочном низу. Захваљујући томе погодне су за даље хемијске модификације у циљу добијања структуре сличне брасиностероидима.

ABSTRACT

BRASSINOSTEROIDS

Milica Z. Ilić

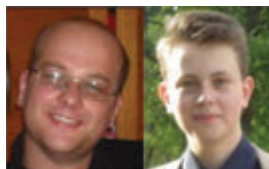
Department of Chemistry, Biochemistry and Environmental Protection, Faculty of Sciences, University of Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 3, 21000 Novi Sad, Serbia

Brassinosteroids are a class of plant steroid hormones which play a key role in regulating the growth, development and response to abiotic stress. Their application has been found not only in agriculture, but also in genetics, enzymology and physiology because of their action in extremely low concentrations. The advent of brassinosteroids has aroused great interest in them, which is on the rise. Keeping in mind the structural features which are responsible for biological action, as well as the known fact that their isolation and chemical synthesis are a complex process in the time and synthetic domain, scientists aim to obtain potential analogues of natural brassinosteroids by appropriate structural modifications.

ЛИТЕРАТУРА

- https://www.poljosfera.rs/agrosfera/agro-teme/vocarstvo-i-vinogradarstvo/regulatori-rasta-u-vinogradarstvu-znacaj-i-podela/ (приступљено 05.01.2020.)
- https://biologydictionary.net/plant-hormones/#other-plant-hormones (приступљено 05.01.2020.)
- Oklestkova, J., Rárová, L., Kvasnica, M., Strnad, M., *Phytochemistry Reviews* 14 (2015) 1053-1072
- Mitchell, J.W., Mandava, N., Worley, J.F., Plimmer J.R., Smith M.V., *Nature* 225 (1970) 1065-1066
- Mitchell, J.W., Mandava N, Worley J.F., Drowne, M.E., *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 19 (1971) 391-393
- Grove, M.D., Spencer, F.G., Rohwedder, W.K., Mandava, N.B., Worley, J.F., Warthen, J.D., Jr, Cook, J.C., Jr, *Nature* 281 (1979) 216-217
- https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Brassinolide (приступљено 05.01.2020.)
- Teixeira Zullo, M. A., Kohout, L., de Burgos Martins de Azevedo, M., *Plant Growth Regulation* 39 (2003) 1-11
- Bajguz, A., „Brassinosteroids - Occurrence and Chemical Structure in Plants“, u Hayat, S., Ahmad, A. (Eds.), *Brassinosteroids: A Class of Plant Hormone*, Netherlands: Springer, 2011, str. 1-20
- Bajguz, A., Tretyn, A., *Phytochemistry* 62 (2003) 1027-1046
- Piotrowska, A., Bajguz, A., *Phytochemistry* 72 (2011) 2097-2112
- https://www.maximumyield.com/10-facts-on-brassinosteroids/2/3516 (приступљено 07.01.2020.)
- Yusuf, M., Khan, T. A., Fariduddin, Q., „Brassinosteroids: Physiological Roles and its Signalling in Plants“, u: Sarwat, M., Ahmad, A., Abdin, M.Z., Ibrahim, M.M. (Eds.), *Genomics and Proteomics Perspective*, Netherlands: Springer, 2016, str. 241-260
- Duran, M., González, C., Acosta, A., Olea, A., Díaz, K., Espinoza, L., *International Journal of Molecular Sciences* 18 (2017) 516-DO
- Gil, R. P., Martínez, C. S. P., Manchado, F. C., *Synthetic Communications* 28 (1998) 3387-3396
- https://www.goldbio.com/ (приступљено 02.01.2020.)
- Vardhini, B., Vidya Sujatha, E., Seeta Ram Rao, S., *Bulgarian Journal of Agricultural Science* 18 (2012) 63-69
- Clouse, S.D., Langford, M, McMorris T., *Plant Physiol*

- 111 (1996) 671-67
19. Sasse, J. M., Physiologia Plantarum 100 (1997) 696-701
 20. Kagale, S., Divi, U. K., Krochko, J. E., Keller, W. A., Krishna, P., Planta 225 (2006) 353-364
 21. Pipattanawong, N., Fujishige, N., Yamane, K., Ogata, R., Journal of the Japanese Society for Horticultural 65 (1996) 651-654
 22. Yoshiok, T., Nesumi, H and Ito, Y., Journal of the Japanese Society for Horticultural 59 (1990) 44-45
 23. Mandava, N. B., Sasse, J. M., Yopp, J. H., Physiol Plant 53 (1981) 453-461
 24. Zhao, Y-J., Xu, R-J., Luo, W-H., Chinese Science Bulletin 35 (1990) 928-931
 25. He, Y-J., Xu, R-J., Zhao, Y-J., Acta Phytophysiological Sinica 22 (1996) 58-62
 26. Wachsman, M. B., López, E. M., Ramirez, J. A., Galagovsky, L. R., Coto, C. E., Antiviral Chemistry and Chemotherapy 11 (2000) 71-77
 27. Malíková, J., Swaczynová, J., Kolář, Z., Strnad, M., Phytochemistry 69 (2008) 418-426
 28. Hoffmannová, L., „A study of molecular and cellular activities of brassinosteroids and their derivatives“, Ph.D. Thesis, Olomouc, Palacký University in Olomouc, 2010, str.15-19
 29. Vazquez, M. N., Rodriguez, C. R., Manchado, F. C., „Synthesis and practical applications of brassinosteroids analogs“, u: Hayat, S., Ahmad, A. (Eds.), Brassinosteroids: Bioactivity and Crop Productivity, Boston: Kluwer Academic, 2003, str. 87-117
 30. Espinoza, L., Bulat, F., Coll, D., Coll, F., Preite, M. D., Cortés, M., Synthetic Communications 30 (2000) 196



Миљан БИГОВИЋ¹, Владимир ГРУЈИЋ²

¹Природно-математички факултет Универзитета Црне Горе,
Џорџа Вашингтона бб, 81 000, Подгорица (miljan@ucg.ac.me)

²Средња мјешовита школа „Вуксан Ђукић“, Његошева бб, 84205, Мојковац
(vladimirgrujic02@gmail.com)

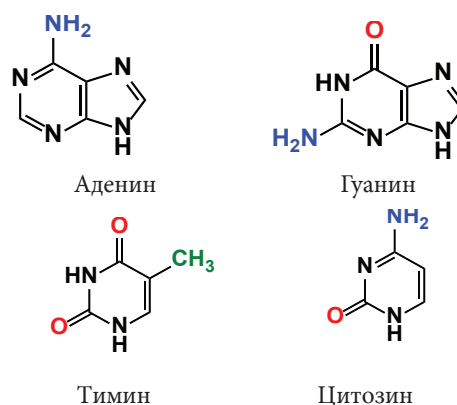
ЦИТОСТАТИЦИ - МОЛЕКУЛИ КОЈИ ЛИЈЕЧЕ

Савремени начин живота подразумијева прилагођавање на нове услове функционисања човјека какви нијесу били заступљени прије само пола вијека. Велики и нагли развој индустрије и технологије омогућио је држи и ефикаснији начин свакодневне функционисања али са друге стране и промјене неких навика, од којих су најважније оне које се тичу биолошких и хемијских фактора. Такође, најрећком диомедицинских и хемијских наука, данас се лијече болести које су прије само 50 или 100 година односиле животи. Велики значај њаквом стању доприносила је и сама хемија и досиђиња која су обиљежила ову науку. Међутим, убрзан живот има и негативне стране – неправилна исхрана, мањак физичке активности, сесилан начин живота, навике а све то може допринијети развоју разних обољења, па чак и тешко изљечивих болести. Једна од њаквих је и канцер. У овом раду се говори о механизмима настајања малићних обољења, о самој молекулској структури њена (структури ДНК) и проучавању структурних особености неких молекула који се користе за лијечење ових веома опасних болести – цитостатика. Добрим разумијевањем њаиофизиолошких промјена на здравим ћелијама, научници су у могућности да их преведу на молекулски ниво и да креирају молекуле који би могли да лијече.

УВОД

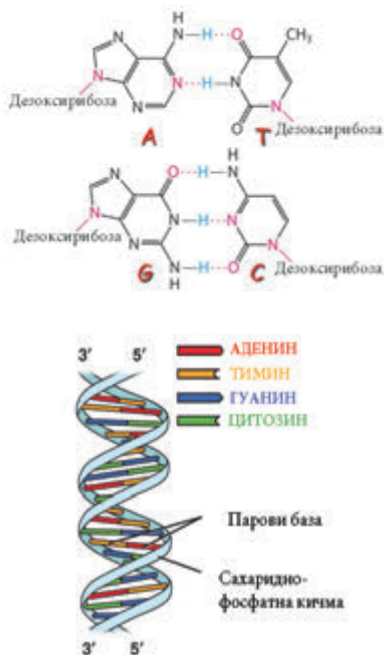
Дезоксирибонуклеинска киселина (ДНК) је полимер састављен од два ланца савијена у облику двоструке спирале (хеликса), чије се мономерне јединице називају нуклеотиди. Нуклеотиди су састављени од молекула шећера, фосфатне групе и азотне базе. Шећер који улази у састав нуклеотида ДНК је пентозни шећер дезоксири-

боза. У састав нуклеотида ДНК улази и једна од 4 азотне базе. Према облику молекула азотне базе се дијеле на пуринске и пиримидинске. Пуринске базе су аденин (А) и гуанин (Г), а пиримидинске су цитозин (С) и тимин (Т), (Слика 1).



Слика 1. Хемијске структуре азотних база

Полинуклеотиди су међусобно повезани фосфодиестерским везама које се остварују тако што се С3-атом пентозе једног нуклеотида веже за С5-атом пентозе наредног нуклеотида у ланцу. На овај начин формирана два полинуклеотидна ланца образују спиралу (Слика 2, доље) тј. хеликс. Двоструки хеликс формира се из два антипаралелна ДНК ланца међусобно повезана водоничним везама које се стварају између база које припадају наспрамним ланцима. Увијек се вежу аденин и тимин са двије водоничне везе, а гуанин и цитозин са три (слика 2, горе).[1] Вотсон (James Watson) и Крик (Francis Crick) су 1953. предложили први исправан модел двоструког хеликса ДНК структуре.[2]



<https://www.albert.io/blog/what-are-the-three-parts-of-a-nucleotide/>

Слика 2. Водоничне везе између нуклеотида и формирање двоструке спирале ДНК

Када би се ДНК само из једне ћелије извадила и исправила, њена дужина би износила скоро два метра.[3] Молекула ДНК има способност коју нема ни један други, нама до сада познати молекул, а то је способност сопственог удвајања, тј репликације (слика 3).[4] ДНК је матрица за сопствену репродукцију. Као веома прецизан и сложен молекуларни процес, репликација захтијева комплексне ензимске структуре. Од једног ланца ДНК настају два нова, од којих је један новосинтетисани, а други стари, родитељски.



Слика 3. Репликација молекула ДНК

НАСТАНАК КАНЦЕРА

Приликом репликације ДНК могуће су и грешке, али су зато укључени различити типови такозваних репарационих механизма (механизма поправке), који те грешке исправљају (најчешћи типови грешака су погрешно спарене базе, мутације, замјена једне базе другом, недостатак једне или више база, дуплирање сегмента ДНК. Брзина репарације ДНК зависи од многих фактора, укључујући тип ћелије, старост и екстраце-

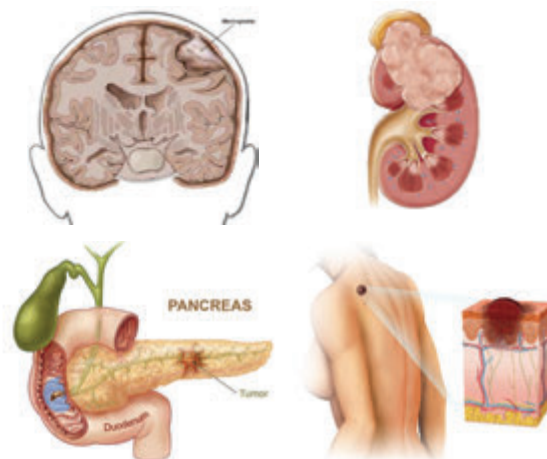
луларно окружење. Ћелија која је акумулирала велике количине ДНК-оштећења или ћелија која нема више способност ефективне поправке оштећења може да прими једно од следећих могућих стања:

- неповратно стање мировања, познато као старење;
- ћелијско самоубиство, такође познато као апоптоза или програмирана ћелијска смрт;
- неконтролисана ћелијска диоба, која може да доведе до формирања тумора.

Сматра се да је тумор резултат нарушавања нормалних механизма који регулишу ћелијски циклус. Када се циклус одвија без контроле, ћелије се неконтролисано дијеле и акумулирају генетичке дефекте који могу довести до стварања малигног тумора.

Тумор (познат још и као неоплазма или новотворина) означава скуп промијењених ћелија које показују неправилан и прогресиван раст. Тумори представљају ограничену израслину насталу бујањем ткива или отока (едема) ткива због задржавања течности или крварења унутар ткива. [5] Да би дошло до појаве тумора, мора доћи до грешака у репликацији ДНК. У већини случајева организам ће савладати тумор током неколико дана/недјеља/мјесеци од његовог настајања. Али, тумор понекад избјегне откривање и расте док не постане толико велики да садржи на стотине милиона ћелија. Тада је имуном систему тешко да организује ефикасну одбрану против оваквог нападача. Новонастале туморске ћелије се од полазних ћелија разликују и структурно и функционално.

Тумори (слика 4) могу бити **малигни** (злоћудни) и **бенигни** (доброћудни).[6] Разлика између њих је у агресивности раста, те у томе што малигни дају метастазе (ширење канцера из једног ткива или органа у околину, уз инфилтрацију у околно ткиво), док бенигни тумори не дају метастазе на друге органе.



<https://www.stetoskop.info/savremena-medicina/tumori-mozga>

<https://www.kancer.rs/wilms-ov-tumor/>

<https://zdravlje.eu/2009/11/06/benigni-tumori-pankreas/>

<https://www.kancer.rs/rak-koze/>

Слика 4. Изглед тумора мозга, бубрега, панкреаса и коже (меланом)

Рак (канцер, карцином) представља злоћудни облик тумора, који разара структуру и нарушава нормално функционисање ткива. Манифестује се брзим и неконт-

тролисаним умножавањем туморских ћелија. Ћелије рака се премјештају са мјеста на коме су настале на неко сусједно или удаљено мјесто у организму – **метастаза**. Стварају се израслине (тумори) и они се шире крвотоком. Метастаза је последња фаза напредовања канцера и најчешће је фатална. Рак је други узрочник болести у савременом свијету, после кардиоваскуларних обољења. Узроци настанка канцера се могу подијелити на генетске (склоности стварања одређених врста тумора) и на факторе средине или околине (подразумијевају све узроке који произилазе из средине у којој човек живи). Све супстанце које се могу директно повезати са канцерима се називају **канцерогеним супстанцама**.

Агенси су класификовани према канцерогености у неколико група:[7]

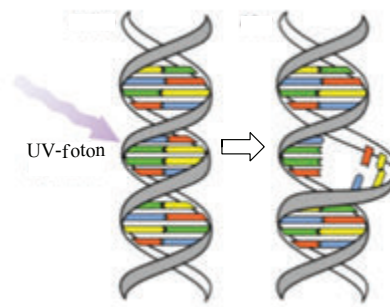
- Прва група (агенси канцерогени за људе);
- Друга А-група (вјероватно канцерогени агенси);
- Друга Б-група (могуће канцерогени агенси);
- Трећа група (агенси који се не могу класификовати према канцерогеном дејству);
- Четврта група (агенси који вјероватно немају канцерогених дејстава).

Канцерогени агенси могу бити хемијски, физички и биолошки. Неки од најраспрострањенијих и најканцерогенијих агенаса су: афлатоксини, азбест, бензен, хепатитис вируси (Б и Ц), HIV, никотин, дуван, винил-хлорид, X-радијација, ултраљубичасто зрачење (UV).

НАЈЗНАЧАЈНИЈИ КАНЦЕРОГЕНИ АГЕНСИ

Ултраљубичасто (UV) зрачење обухвата електромагнетно зрачење са таласним дужинама 10-400 nm.[8] Два типа UV-зрачења, означена као UVA и UVB продиру кроз ћелије коже и могу изазвати физичка и генетска оштећења.[9] Тако ултраљубичасто зрачење UVB, које не продире у дубље слојеве коже, изазива акутно оштећење коже у облику опеклина, које доводи до дегенерације коже, старења, а може изазвати и рак коже због оштећења гена за обнову ћелија коже.[10] Ултраљубичасто зрачење типа UVA ствара спонтану и непосредну пигментацију коже повећаном производњом меланина. Ултраљубичасти фотони оштећују ДНК молекуле код живих организама, на разне начине. Најчешћи облик оштећења је када се молекули базе тимина вежу међусобно, умјесто на различите стране ланца. Такав “тимин-димер” ствара испупчења, која искривљују ДНК молекулу, па он не може функционисати нормално (слика 5). [11]

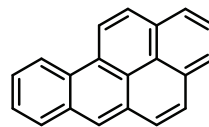
Употреба дувана у облику цигарета је активност коју данас практикује више од једне трећине одраслог становништва. Према подацима Свјетске здравствене организације, дуван је убједљиво најчешћи узрок смрти у свијету од чијих последица умре око 8 милиона људи. [12] Пушење је главни фактор ризика за срчани и можда ни удар, хроничне болести плућа и рак. Према подацима Америчке асоцијације за плућне болести (American Lung Association), у једној цигарети се налази око 600 састојака. Приликом сагоријевања, у цигарети настаје или се ослобађа око 7000 једињења, од којих је око 70 врло канцерогено.[13] Постоји јако велики број начина на који хемикалије из дувана штете нашем организму.



http://www.cancerindex.org/geneweb/UV_Gene_Effects

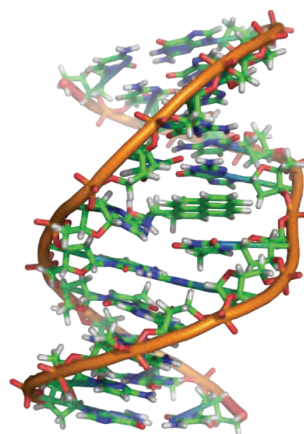
Слика 5. Нарушавање структуре ДНК дејством UV-зрака

Једна од њих, бензопирен (слика 6) прилично нарушава структуру ДНК. Овај полициклични ароматични угљоводоник пронађен је и у сушеном и роштиљском месу, а настаје и приликом шумских пожара.



Слика 6. Хемијска структура бензопирена

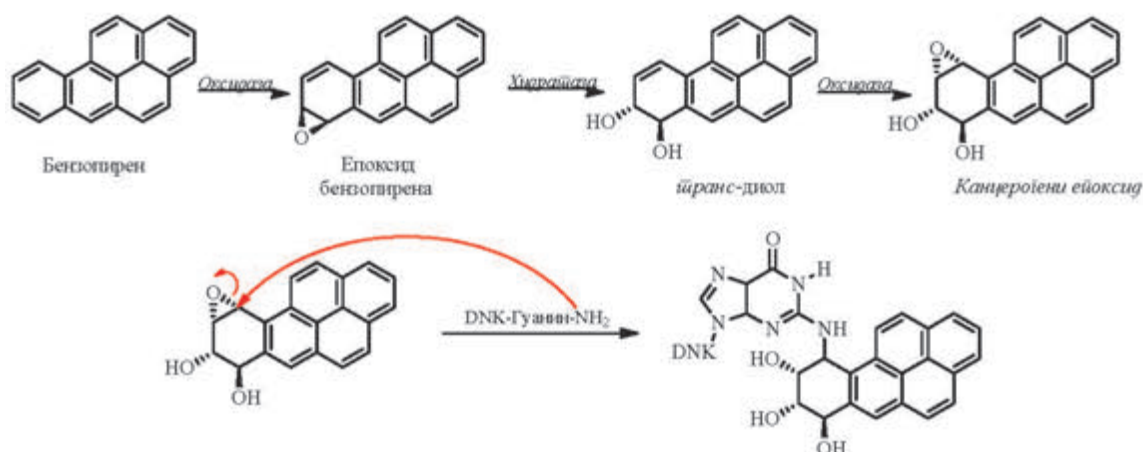
Бензопирен може оштетити ДНК на два начина: један је интеркалација (уметање) између базних парова ДНК (који имају планарну структуру као и сам бензопирен).[14] На тај начин, долази до удаљавања сусједних базних парова, извијања шећерно-фосфатне кичме, што доводи до нарушавања саме структуре ДНК (слика 7).



[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Benzo\[a\]pyrene_DNA_adduct_1JDG.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Benzo[a]pyrene_DNA_adduct_1JDG.png)

Слика 7. Интеркалација бензопирена у структуру ДНК

Други механизам дејства овог полицикличног угљоводоника на ДНК је његово оксидационо претварање у веома реактивни епоксид који може да награди транс-диолни интермедијер. Дејством оксидаза, могуће је формирање епоксидног прстена, који има изражено канцерогено дејство – може бити нуклеофилно нападнут од стране неког нуклеофила из ДНК (рецимо, аминок-групе из гуанина), при чему настаје модификована ДНК (слика 8):[15]



Слика 8. Механизам канцерогеног дејства бензо[a]пирена на ДНК

ЦИТОСТАТИЦИ

Терапијски приступи у лијечењу малигних болести су: хемиотерапија, зрачење, хируршки захват, ендокринологска терапија, имунотерапија, термотерапија, генска терапија.

ХЕМИОТЕРАПИЈА

Хемиотерапија се примјењује било као једини начин лијечења или као дио комбинованог терапијског поступка који сачињавају примјена радиотерапије (зрачења) и хируршких процедура (операције). Љекови који се користе у хемиотерапији и хемиопревенцији раста и развоја туморских ћелија и ткива називају се **цитостатици**. Развој ове посебне групе љекова као и њихова примјена по одређеним правилима (која су дефинисана у хемотерапијским протоколима) заснован је на карактеристикама малигних ћелија по којима се разликују од здравих ткива. Наиме, малигне ћелије се најчешће брже размножавају од ћелија здравог ткива, али истовремено су и осјетљивије на дејство одређених терапијских поступака. Највећи број цитостатичких љекова доводи и до оштећења здравог ткива. Ипак, због чињенице да малигне ћелије не поседују све биолошке заштитне механизме, нормална ткива се опорављају, док се малигне ћелије трајно уништавају. Овај недостатак терапије, односно дејство на нормална и здрава ткива је разлог за појаву великог броја нежељених дејстава ових љекова. Висока токсичност и мала специфичност дјеловања су управо и главни недостаци хемиотерапије.

Нежељена дејства хемотерапије посљедица су дјеловања на она здрава ткива чије се ћелије брзо дијеле. То су ћелије коштане сржи (долази до смањења броја бијелих крвних ћелија и настанка анемије), ћелије коријена длаке (привремени губитак косе), и ћелије слузокоже пробавних органа (запаљења слузокоже усне дупље, појава пролива и повраћања). Цитотоксична терапија може да доведе и до настанака нових малигних болести, што се објашњава дјеловањем на генетски материјал здравих ћелија.

Цитостатици (антитуморски љекови, антинеопластички, цитотоксични љекови) по свом поријеклу могу бити природне, синтетичке или полусинтетичке супстанце.

Историјат цитостатика

Прве кораке у истраживању љековитих супстанци које би могле да изађу на крај са канцерима направио је Ерлих (Paul Erlich). Он је открио атроксил, лијек против болести спавања и савларисан, лијек против сифилиса. Открићем овог лијека почињу и прва разматрања могућег развоја и других љекова, који би могли бити примјењени за лијечење систематски заразних болести и тумора.

Међутим прва медицинска употреба хемијских супстанци (љекова) за лијечење рака, почиње првих деценија 20. вијека. Први „могући“ лијек за лијечење тумора, који је откривен 1919. био је сумпорни иперит (слика 9). Он је коришћен као бојни отров у Првом свјетском рату. Током војних операција, код групе људи, који су били изложени ипериту, утврђено је да имају веома низак број леукоцита.[16] Ова појава врло брзо налази примјену у медицини, уз образложење да иперит може имати сличан утицај и на ћелије рака. 1931. године су S-иперити коришћени за третман пацијената (убризгавањем директно у тумор), али су показивали превисоку токсичност. Због тога су 1941. године примјену почели да налазе азотови иперити-један од првих је био мехлоретанамин (слика 9).[17]



Слика 9. Структурне формуле иперита и мехлоретанамина

Фармацеутска кућа Ели Лили у свом производу, екстракту добијеном из мадагаскарског цвијета *Catharanthus roseus*, а првобитно примјењиваном у лијечењу шећерне болести, открива да он блокира размножавање ћелија тумора. Антитуморски ефекат екстракта из ове биљке касније је показао директни утицај на блокирање ћелијске диобе.

Касније, лијечење тумора почиње примјеном ли-тијума у терапији.[18] Примјена комбиноване хемиоте-рапије цитостатицима са различитим механизмом дје-ловања и токсичности довела је до успјеха у лијечењу леукемије и Хоџкинове болести у периоду од 1960. до 1970., а нешто касније и у лијечењу тумора тестиса, рака дојке и других чврстих тумора.

Механизам дејства

Цитостатици онемогућавају ћелије рака да се дије-ле, расту и шире по организму. Сам механизам умно-гоме зависи од начина примјене и врсте цитостатика. Нормалне ћелије расту и дијеле се само до ограниченог броја, након чега умиру. Туморске ћелије имају способ-ност продора и инфилтрације у околину и стварање ме-тастаза у удаљеним дјеловима тијела.

Главна улога цитостатика у лијечењу тумора јесте ремећење диобе ћелије и процеса укључених у реплика-цију и транскрипцију, што има за последицу изумирање ћелија рака и заустављање даљег ширења туморског тки-ва.

Што се љекова који реагују са ДНК тиче, три су ос-новне групе ових једињења:

- они који се везују за ДНК нековалентним интерак-цијама (интеркалатори);
- они који алкилују ДНК (вежу се ковалентним инте-ракцијама);
- они који раскидају полинуклеотидне ланце ДНК ст-варањем слободних радикала.

Као последица ових дејстава долази до изумирања злоћудних ћелија (ћелија тумора). Идеалан лијек за ин-теракију са ДНК би морао бити непептидни молекул који се везује за специфични дио молекула ДНК.[19] До сада није утврђен ген који би био мета таквог једног лијека. Протеини јасно препознају одређену секвенцу молекула ДНК (захваљујући комплементарности водо-ничних веза између аминокиселинских остатака проте-ина и нуклеотидних база из ДНК). [20]

Подјела цитостатика

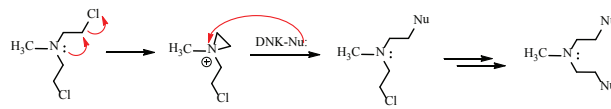
Цитостатици према начину дејства и метама на које дјелују могу бити: алкилујући агенси, интеркалатори, антиметаболити, хормони, цитотоксични антибиотици, биљни алкалоиди и гликозиди, радиоактивни изотопи. Основни недостаци цитостатика су неселективност, рез-истенција туморских ћелија и висока токсичност. [21]

Алкилујући агенси

Алкилујући љекови у хемијској структури имају једну или двије алкил-групе које реагују са биолошки важним дјеловима ћелије. Главно дејство ових љекова је онемогућавање транскрипције и репликације ДНК, ометање метаболизма протеина и активности ензима. Сва алкилујућа средства супримирају функцију коштане сржи и узрокују гастроинтестиналне поремећаје (муч-нину и повраћање). Дужом употребом, (посебно код мушкараца), доводе до стерилитета и повећаног ризика од акутне леукемије и других малигнитета.

Једна група ових реагенаса су азотови иперити. За све иперите је карактеристично присуство бис(2-хло-

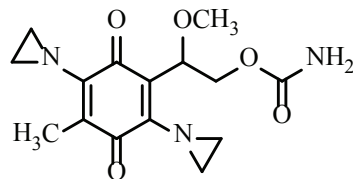
ретил) амино-групе. Механизам дејства азотових ипери-та је алкиловање положаја N-7 гуанина. Пошто у ипери-тима постоје два електрофилна мјеста, реаговаће са два гуанина и на тај начин довести до унакрсног повезивања двије спирале ДНК. Први корак је интрамолекулски на-пад нуклеофилног азота на електрофилни угљеников атом иперита, при чему настаје стерно напет и високо реактивни азиридијум-јон (слика 10). Алкиловани гуа-нин подлијеже хидролизи, што доводи до расплитања спирала.[22]



Слика 10. Механизам цитостатичког дејства мехлоретанамина

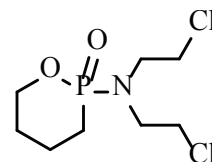
Нађено је да супституција метил-групе у веома реактивном, неселективном и лако хидролизабилном мехлоретамину неким електрон привлачним групама (различно супституисани арил-супституенти) смањује његову нуклеофилност па самим тим и реактивност аз-отних иперита. [23] На тај начин, и растворљивост им је повећана.

Карбоквон (слика 11) је хинон који садржи два ази-ридинска прстена. Примјена агенаса овог типа се темељи на механизму дејства азотних иперита, који се одвија преко азиридинских прстенова. За добро цитостатичко дејство довољна су два прстена.[24]



Слика 11. Структурна формула карбоквона

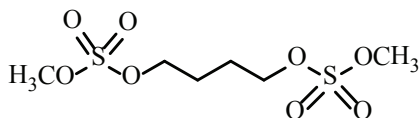
Циклофосфамид (слика 12) припада модификован-им азотним иперитима и најчешће је коришћено алки-лујуће средство. Растворан је у води. Неактиван је док се не метаболише у јетри. Дјелује снажно на лимфоците и може се користити и као имуносупресивни лијек – примјењује се у превенцији одбацивања органа након трансплатације. Најчешћа нежељена дејства ове групе алкилујућих љекова су мучнина и повраћање, смањење активности коштане сржи и хеморагични циститис (компликовани облик запаљења бешике).



Слика 12. Структурна формула циклофосфамида

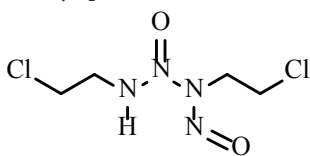
Бусулфан (слика 13) алкилује гуанидинско језгро у положају N-7 (амино-група гуанидина) [25], захваљујући чињеници да је метансулфонатна група одлична одла-зећа група. Он показује селективно дејство на коштану срж, смањује стварање гранулоцита и тромбоцита у

мањим дозама, а еритроцита у већим дозама. Слабо дјелује на лимфоидна ткива и гастроинтестинални тракт. Употребљава се у лијечењу хроничне гранулоцитне леукемије.



Слика 13. Структурна формула бусулфана

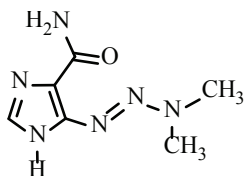
Кармустин (слика 14) је дериват нитрозоуреа. Љекови из ове групе који, због своје липосолубилности, могу пролазити крвно-мождану баријеру, користе се у терапији тумора мозга и можданих овојница.[26] Међутим, главни недостаци ове групе љекова су њихово заостајање у организму и кумулативно токсично дејство, посебно на коштану срж.



Слика 14. Структурна формула кармустина

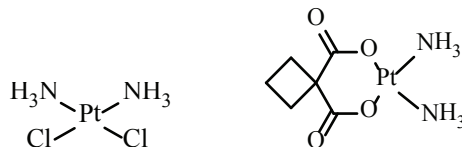
Механизам цитотоксичног дејства нитрозоуреа се манифестује у њиховом разлагању до метил-диазонијум-јона ($\text{CH}_3\text{-N}\equiv\text{N}^+$) са врло израженим алкилујућим својствима. Овај јон метилује N-7 азот гуанидина.[27]

Дакарбазин (слика 15) припада групи триазена. Он се активира у јетри, при чему настаје метил-диазонијум-јон. Показао је широк спектар антитуморског дејства, од лимфома, до меланома и саркома. Нежељена дејства укључују мијелотоксичност и изразиту мучнину и повраћање.



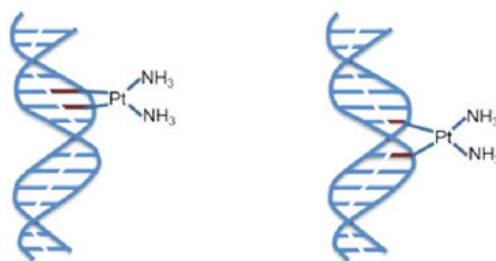
Слика 15. Структурна формула дакарбазина

Цисплатин (слика 16)[28] је хидросолубилни комплекс који као централни метални атом садржи атом платине, окружен са два атома хлора и два молекула амонијака. Дејство му је слично дјеловању алкилујућих агенаса. Користи се као ефикасан цитостатик за лијечење тумора јајника и бешике, чак и услед присутних метастаза. Ови љекови могу озбиљно да оштете функцију бубрега ако се не обезбиједи одговарајућа надокнада течности и измочкавање. Геометријски изомер цис-платине, транс-платина, веома је нефротоксичан. Само комплекси са +2 и +4 оксидационим стањима платине показују антитуморску активност. Карбоплатин (слика 16) је дериват цисплатина, мање је нефротоксичан, неуротоксичан и ототоксичан и прате га мања учесталост мучнине и повраћања, али и већа мијелотоксичност.



Слика 16. Структурне формуле цисплатина и карбоплатина

Цисплатин се примјењује интравенски. Када дође до туморске ћелије, хидролизује се на хлоридне јоне и платински катјон. Јони платине се ковалентно везују за азотове атоме пуринских база ДНК, при чему се формира комплекс, чиме је ометена њена транскрипција (слика 17).[29] Платина се може везивати за базе са исте стране ланца или за наспрамне ланце.[30] Укупна годишња продаја љекова на бази платине је преко милијарду USD.

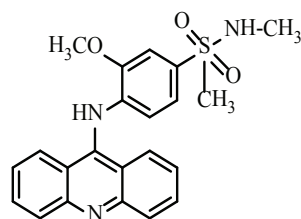


https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structures-of-cis-and-carboplatin-A-Action-of-platinum-Cisplatin_fig1_333342821

Слика 17. Начини везивања цисплатина за ДНК

Интеркалатори

Интеркалатори се за ДНК везују нековалентним интеракцијама, а алкилујући агенси ковалентним. Важна група интеркалатора су деривати акридина. Један од најбољих из те групе је амсакрин (слика 18), који садржи сулфонамидну и метокси-групу.[31] Он се умеће у структуру ДНК, инхибира ензим изомеразу и цијепа хеликс. Главна му је намјена лијечење леукемије, али му је велика мана ниска растворљивост у води.



Слика 18. Структурна формула амсакрина

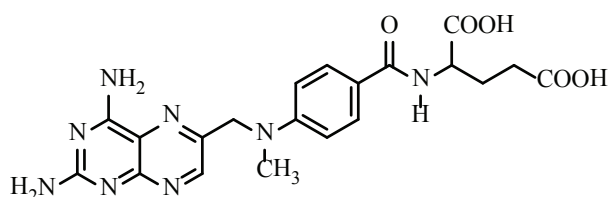
Актиномицин Д је антибиотик сложеније структуре који се везује за двоструки хеликс ДНК и спрјечава њену синтезу.[32]

Антиметаболити

Антиметаболити су синтетички љекови који, због своје хемијске сличности са физиолошки активним природним молекулима, имитирају исте и уграђују се у ДНК,

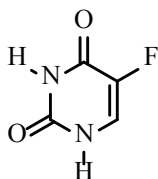
при чему настају производи који не могу функционисати на нормалан начин. Антиметаболити уништавају канцерогене ћелије било такмичењем са природним супстанцама за везивање у активни центар ензима, неопходних за биосинтезу ДНК (на тај начин их инхибирају) било уградњом у нуклеинске киселине, чиме изазивају биохемијски програмирану смрт туморске ћелије.

Метотрексат (слика 19) је антагонист фолне киселине. Фолна киселина је неопходна за процес преноса угљеничних фрагмената и де ново синтезу тимидалидата и пуринских нуклеотида. Метотрексат због структурне сличности са фолном киселином дјелује као реверзибилни инхибитор ензима дихидрофолат-редуктазе, који је кључан за синтезу тимидалидата. Он се користи за третман леукемија, лимфома и саркома, а у комбинованој терапији за лијечење тумора дојке, бешике, дебелог цријева и плућа.



Слика 19. Структурна формула метотрексата

5-Флуороурацил (слика 20) је аналог пиримидина. То је снажан инхибитор ензима тимидилат-синтетазе, који је одговоран за превозње уридина у тимидин.[33]



Слика 20. Структурна формула 5-флуороурацила

Овај цитостатик је ефикасан у лијечењу тумора дојке, панкреаса, желуца, дебелог цријева. У облику креме користи се за третирање рака коже.[34]

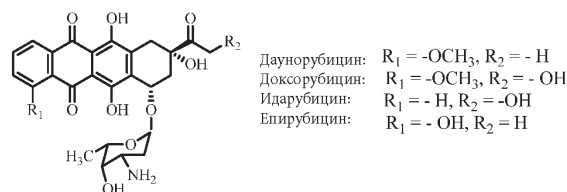
Аналози пурина (меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин, кладрибин) инхибирају биосинтезу пурина, ометају синтезу ДНК и РНК, репликацију ДНК као и синтезу гликопротеина. Главна намјена им је у лијечењу различитих облика леукемије, карцинома дојке, тестиса или бронхија.

Противтуморски антибиотици

Ови антибиотици су превише токсични, јер ометају стварање пептидних веза, па самим тим и протеина. На ћелије рака дјелују тако што онеспособљавају транскрипцију ДНК. Приликом употребе ослобађају слободне радикале, који су, услед велике реактивности и нестабилности, јако опасни. Нежељена дејства су депресија коштане сржи и кардиотоксичност. Ови лекови су инхибитори ћелијског раста.

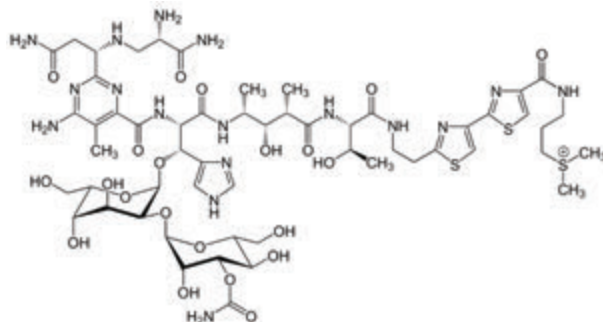
Антрациклини (слика 21) су изоловани из бактерије *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Механизам дејства им

се заснива на интеркалацији у молекул ДНК, на рачун чега су ометене транскрипција и репликација ДНК. Редукцијом хинона настају радикали, који доводе до липидне пероксидације и оштећења ћелијске мембране. Они су ефикаснији против већег броја типова канцера од било које друге класе хемотерапеутских агенаса: леукемије, лимфома, рака дојке, материце, јајника и рака плућа. Њихова главна нуспојава је кардиотоксичност, што у знатној мери ограничава њихову употребу. Обично се користе у гликозилованој форми, у циљу боље растворљивости.[35]



Слика 21. Структурне формуле антрациклина

Блеомицини се убрајају у групу гликопептидних антибиотика са израженим противтуморским дејством. На слици 22 је приказан блеомицин А2. Сулфолна група блеомицина везује се за фосфатне групе из ДНК, док присутни тиазолски прстенови доприносе том везивању. Азотови хетероцикли и аминокиселине омогућавају координовање јона метала. Сахаридне јединице повећавају растворљивост у води. Примјена им је у третману великог броја различитих карцинома (главе, врата, јајника, лимфома).

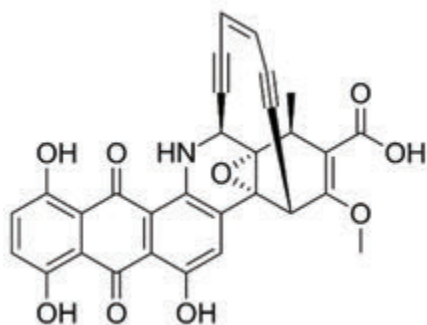


<https://en.wikipedia.org/wiki/Bleomycin>

Слика 22. Структурна формула блеомицина А2

Цитотоксично дејство блеомицина се темељи на оштећењу шећера дезоксирибозе код туморске ћелије, на рачун чега долази до раскидања једног или оба ланца ДНК. Блеомицин се везује за јон гвожђа и кисеоник, при чему настаје реактиван радикал кисеоника, који даље хомолитички раскида везу између атома водоника и С-4 атома дезоксирибозе. ДНК се оштећује и фрагментира, при чему на крају настају слободне нуклеинске базе и пропенали.[36]

Занимљив је и примјер динемидина А (слика 23) антибиотика који садржи антрациклински и ендиински фрагмент. Захваљујући првом, ефикасно се интеркалира у малу бразду ДНК, а помоћу другог редуктивно-нуклеофилним механизмом (такозвано Бергманово премјештање)[37] гради радикал, који уништава ДНК.[38]

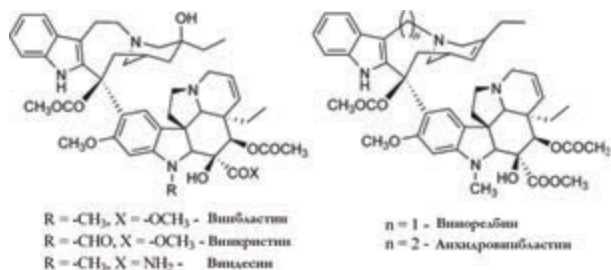


https://en.wikipedia.org/wiki/Dynemicin_A
Слика 23. Структурна формула динемичина А

Биљни алкалоиди

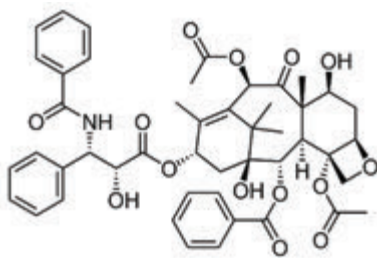
Биљни алкалоиди су лекови који се везују за диобно вретено и заустављају диобу ћелија у метафази митозе, чиме проузрокују њену смрт. Зато се они често називају и метафазни отрови или отрови диобног вретена. Поред тога, инхибирају све остале функције ћелије везане за микротубуле, као што су фагоцитоза леукоцита и спровођење нервних импулса.

Винка алкалоиди су изоловани из биљке *Vinca rosea*. Најважнији су винкристин, винбластин, виндесин, винорелбин (слика 24). Њихово дјеловање је могуће искључиво у току митозе туморске ћелије. Они спрјечавају настајање микротубула на рачун везивања за тубулин, протеин који је основна јединица микротубула.[39] Микротубуле су важне за унутарћелијске транспортне процесе, а улазе и у састав диобног вретена, које је одговорно за одвајање хромозома у току ћелијске диобе. Винка алкалоиди су релативно нетоксични.



Слика 24. Структурне формуле важнијих винка алкалоида

Таксол (паклитаксел, слика 25) је први пут изолован из коре тисе.[40] Таксол ремети равнотежу у стварању микротубула, чија је једна од функција и структурирање ћелије у фази диобе.



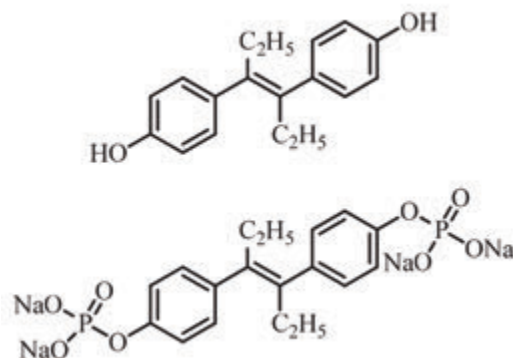
<https://en.wikipedia.org/wiki/Paclitaxel>
Слика 25. Структурна формула таксола

За разлику од винка алкалоида, који спрјечавају настајање микротубула, таксол их стабилизује у облику који је структурно измијењен у односу на уобичајену форму. Ово се дешава у осјетљивој фази диобе ћелије која бива заустављена, јер се микротубуле не могу раздвојити и резултат је смрт ћелије.[41] Таксол је најефикаснији агенс за лијечење рака јажника и рака дојке. Његова шира примјена била је ограничена проблемом добијања већих количина; терапија једног пацијанта захтјевала је три стабла пацифичке тисе, а ово дрво је релативно ријетко, а расте веома споро. За изоловање свега пола грама таксола потребно је 12 kg коре тисе. Због сложене структуре, тотална синтеза таксола је веома дуготрајан и скуп процес. Рјешење свих наведених проблема је понудио француски научник Потје (Pierre Potier), који је са својим сарадницима утврдио да се из лишћа европске тисе може изоловати 10-деацетил-бакатин, који се може превести у таксол синтетичким путем, у свега три корака. За изоловање 1 грама овог прекурсора потребно је око 3 kg иглица тисе. Укупна годишња продаја таксола је око 4 милијарде USD.

Хормонски лекови

Љековима који инхибирају синтезу одговарајућег хормона може се утицати и инхибиторно на поједина ткива која зависе од тих хормона, што се користи у лијечењу тумора поријеклом из тих ткива.

Естрогени не подстичу само настајање тумора, већ њихов раст, ширење у околна ткива и стварање ензима протеаза, које разарају ванћелијску околину. Међу најефикасније цитостатике ове групе убрајају се диетилстилбестрол и фосфоестрол – оба без стероидне структуре и оба транс-изомери (слика 26). Они се одлично везују за естрогенске рецепторе. Диетилстилбестрол се користи за лијечење тумора дојке, а фосфоестрол се користи за лијечење тумора простате.

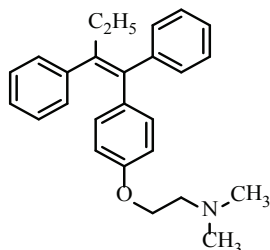


Слика 26. Структурне формуле диетилстилбестрола и фосфоестрола

Антагонисти хормона могу бити ефикасни против многих хормон-зависних тумора, а дејство им се заснива на потпуном или дјелимичном спречавању дејства стероидних хормона.

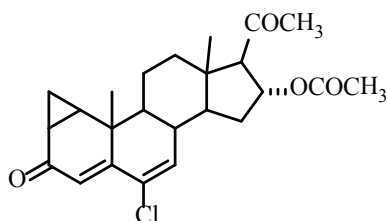
Анти-естроген тамоксифен (слика 27) се користи за лијечење рака дојке у раној али и у узнапредовалој фази јер инхибира пролиферацију ћелија рака дојке.[42] Може бити користан и у превенцији ове болести. У тки-

ву дојке, тамоксифен спрјечава дјеловање естрогена на специфичне рецепторе и инхибира транскрипцију естроген-зависних гена.



Слика 27. Структурна формула тамоксифена

Антиандрогени се користе у лијечењу карцинома простате. Повећана секреција тестостерона која се среће код пацијената са карциномом простате, може се спријечити антиандрогеном као што је ципротерон-ацетат (слика 28).



Слика 28. Структурна формула ципротерон-ацетата

Радиоактивни изотопи имају примјену за лијечење неких облика тумора. На примјер радиоактивни јод ^{131}I се користи за третман тумора штитне жлијезде, а додаје се у облику радиоактивног NaI . Он емитује β - и γ -зраке – док γ -зраци пролазе кроз ткиво, β -зраци се (као зраци кратког домета) задржавају у њему и дјелују цитотоксично.[43]

ЗАКЉУЧАК

Процјењује се да сваке године од тумора широм свијета умре око 9 милиона људи, а да је свака шеста смрт проузрокована канцером. Најраспрострањенији канцери су канцери плућа, желуца, дебелог цријева, јетре и дојке. Број обољелих је у порасту.

Медицина још нема конкретан одговор на ову болест. Највећи проблеми са којима се истраживачи сусрећу при лијечењу канцера јесу висока токсичност цитостатика и јако мала специфичност њиховог дјеловања. Ћелије канцера се најбрже дијеле у организму, јако су индиферентне, а при томе су јако инвазивне и представљају велику опасност за све остале ћелије организма. Превaziлажење проблема везаних за нежељена дејства цитотоксичних љекова донекле је постигнуто развојем такозване циљане терапије, односно развојем љекова који цитотоксична дејства испољавају само на малигним ћелијама. За сада је развијен мали број оваквих љекова.

У претходних 150 година, у свијету су искоријењене болести чије излечење некада није било ни замисливо. Постоје изгледи да ће удруженим снагама медицинских хемичара, физиолога, фармацеута, молекуларних би-

олога и генетичара у наредном периоду можда нека од хемијских супстанци која се добије у лабораторији или је сама природа већ прави бити добар кандидат за ефикасан третман туморских ћелија, са минималним последицама по здраве ћелије у организму.

Будућност у овој области медицине била би рад на испитивању мапирања гена који су укључени у развој карциномног догађаја, испитивање ензимских инхибитора, али и имунотерапија и примјена достигнућа у нанотехнологији. Много је сложених механизма који су укључени у ове процесе и зато се данас у свијету улажу огромни напори и средства за изучавање свих тих механизма.

ABSTRACT

CYTOSTATICS - MOLECULES THAT CURE

Miljan BIGOVIĆ¹, Vladimir GRUJIĆ²

¹Faculty for natural sciences and mathematics, University of Montenegro, George Washington street nn, 81 000, Podgorica

²Mixed secondary school „Vuksan Đukić”, Njegoseva street nn, 84205, Mojkovac

The modern way of life involves adapting to the new conditions of life of the modern man as they were not present just half a century ago. The large and rapid changing of industry and technology has enabled a faster and more efficient way of day-to-day functioning, but on the other hand, changes in some habits, the most important of which are the ones that concern biological and chemical factors. Also, with the advancement of biomedical sciences and chemistry, today's diseases are treated unlike 50 or 100 years ago. The great significance of such a state was also contributed by the very chemistry and achievements that marked this science. However, fast life also has negative side - irregular nutrition, lack of physical activity, succulent lifestyle, habits and all this can contribute to the development of rare diseases and even severe curable diseases. Cancer is one of these diseases. This paper deals with the mechanisms of malignant disease formation, the molecular structure of the gene (DNA structure) and the study of the structural integrity of some molecules used to treat these very dangerous diseases - cytostatics. By a good understanding of pathophysiological changes in healthy cells, scientists are able to translate them to the molecular level and to create molecules that can cure.

ЛИТЕРАТУРА:

- [1]. J. M. Gulland, The structure of nucleic acids, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol, 1947, 12, 95-101.
- [2]. J. D. Watson, F. H. Crick, A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid Nature, 1953, 171, 173-180.
- [3]. <https://hypertextbook.com/facts/1998/StevenChen.shtml>
- [4]. A. Martinović, M. Ojdanić, Molekularna biologija i genetika, udžbenik za treći ili četvrti razred gimnazije, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Podgorica, 2011.
- [5]. M. Mintas, Medicinska kemija protutumorskih lijekova, Medicinska naklada, Zagreb, 2013.
- [6]. „Defining Cancer“. National Cancer Institute. 17

- September 2007. Retrieved 28 March 2018.
- [7]. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/general-info/known-and-probable-human-carcinogens.html>
 - [8]. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/radiation-exposure/uv-radiation.html>
 - [9]. <https://www.skincancer.org/risk-factors/uv-radiation/>
 - [10]. T. Herzinger, J.O. Funk, K. Hillmer, D. Eick, D.A. Wolf, P. Kind, „Ultraviolet B irradiation-induced G2 cell cycle arrest in human keratinocytes by inhibitory phosphorylation of the cdc2 cell cycle kinase“, *Oncogene*, 1995, 11 (10): 2151–2156.
 - [11]. C. Bernstein, H. Bernstein, C.M. Payne, H. Garewal, „DNA repair/pro-apoptotic dual-role proteins in five major DNA repair pathways: fail-safe protection against carcinogenesis“. *Mutat. Res.* 2002, 511 (2): 145–178.
 - [12]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
 - [13]. <https://www.lung.org/quit-smoking/smoking-facts/whats-in-a-cigarette>
 - [14]. L. S. Lerman, Structural considerations in the interaction of DNA and acridines., *J. Mol. Biol.*, 1961, 3, 18–30.
C. C. Tsai, S. C. Jain, H. M. Sobell, Visualization of drug-nucleic acid interactions at atomic resolution: II. Structure of an ethidium/dinucleoside monophosphate crystalline complex, ethidium:5-iodocytidylyl (3'–5') guanosine, *J. Mol. Biol.* 1977, 114, 317–331.
 - [15]. K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, Organska hemija-struktura i funkcija, Data Status, Beograd, 2004. (str. 706).
 - [16]. E. B. Krumbhaar, H. D. Krumbhaar, The Blood and Bone Marrow in Yellow Cross Gas (Mustard Gas) Poisoning, *J. Med. Res.*, 1919, 40, 497–508.
 - [17]. A. Gilman, F. S. Philips, The Biological Actions and Therapeutic Applications of the B-Chloroethyl Amines and Sulfides, *Science*, 1946, 103, 409–436.
 - [18]. C.M. Richman, M. M. Makii, P. A. Weiser, A. L. Herbst, The effect of lithium carbonate on chemotherapy-induced neutropenia and thrombocytopenia, *Am. J. Hematol.*, 1984, 16, 313–323.
 - [19]. P. B. Dervan, Design of sequence-specific DNA-binding molecules, *Science*, 1986, 232, 464–471.
 - [20]. C. L. Kielkopf, S. White, J. Szewczyk, J. Turner, E. Baird, P. B. Dervan, D. C. Rees, A structural basis for recognition of A.T and T.A base pairs in the minor groove of B-DNA., *Science*, 1998, 282, 111–115.
 - [21]. D. Završnik, M. Medić-Šarić, Farmaceutska kemija 1, Farmaceutski fakultet, Sarajevo, 2015.
 - [22]. T. Oida, W. G. Humphreys, F. P. Guengrich, Interactions of N7-guanyl methyl- and thioether-substituted d(CATGCCT) derivatives with d(AGGNATG), *Biochemistry*, 1991, 30, 10513
 - [23]. J. L. Everett, J. J. Roberts, W. C. Ross, Aryl-2-halogenoalkylamines. Part XII. Some carboxylic derivatives of NN-di-2-chloroethylaniline, *J. Chem. Soc.* 1953, 2386.
 - [24]. A. H. Khan, J. S. Driscoll, Potential central nervous system antitumor agents. Aziridinybenzoquinones, *J. Med. Chem.*, 1976, 19, 313–317.
 - [25]. P. Brookes, P. D. Lawley, The alkylation of guanosine and guanylic acid, *J. Chem. Soc.*, 1961, 3923–3928.
 - [26]. F. M. Schabel, T. P. Johnston, G. S. McCaleb, J. A. Montgomery, W. R. Laster, H. E. Skipper, Experimental evaluation of potential anticancer agents VIII. Effects of certain nitrosoureas on intracerebral L1210 leukemia, *Cancer Res.*, 1963, 23, 725–733.
 - [27]. T. P. Johnston, J. A. Montgomery, Relationship of structure to anticancer activity and toxicity of the nitrosoureas in animal systems., *Cancer Treat. Rep.*, 1986, 70, 13–30.
 - [28]. B. Rosenberg, L. Van Camp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents, *Nature*, 1969, 222, 385–386.
 - [29]. J. Reedijk, The mechanism of action of platinum antitumor drugs, *Pure Appl. Chem.*, 1987, 59, 181–192.
 - [30]. R. C. Todd, S. J. Lippard, Structure of duplex DNA containing the cisplatin 1,2-{Pt(NH)₃}₂+·d(GpG) cross-link at 1.77 Å resolution, *J. Inorg. Biochem.* 2010, 104, 902–908.
 - [31]. R. Zittoun, Mitoxantrone and high-dose cytosine arabinoside for the treatment of refractory acute lymphocytic leukemia, *Cancer Treat. Rep.*, 1985, 69, 1447–1448.
 - [32]. W. Muller, D. M. Crothers, Studies of the binding of actinomycin and related compounds to DNA, *J. Mol. Biol.*, 1968, 35, 251–290.
 - [33]. D. B. Longley, D. P. Harkin, P. G. Johnston, 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies *Nat. Rev. Cancer*, 2003, 3, 330–338.
 - [34]. A. A. Adjei, A review of the pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999, 48, 265–277.
 - [35]. A. Dautant, B. L. Estraintot, B. Gallois, T. Brown, W. N. Hunter, A trigonal form of the idarubicin:d(CGATCG) complex; crystal and molecular structure at 2.0 Å resolution, *Nucleic Acid Res.*, 1995, 23, 1710–1716.
 - [36]. D. L. Boger, H. Cai, Bleomycin: Synthetic and Mechanistic Studies, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, 38, 448–476.
 - [37]. R. R. Jones, J. P. R. Bergman, o-Benzynes. Generation as an intermediate in a thermal isomerisation reaction and trapping evidence for the 1,4-benzenediyl structure, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 660–661.
 - [38]. Y. Sugiura, T. Arawaka, M. Uesugi, T. Siraki, H. Ohkuma, M. Konishi, Reductive and nucleophilic activation products of dynemicin A with methyl thioglycolate. A rational mechanism for DNA cleavage of the thiol-activated dynemicin A, *Biochemistry*, 1991, 30, 2989–2992.
 - [39]. M. A. Jordan, L. Wilson, Microtubules as a target for anticancer drugs, *Nat. Rev. Cancer*, 2004, 4, 253–265.
 - [40]. R. N. Saičić, Z. Ferjančić, Taksol: od prirodnog proizvoda dokomercijalnog leka protiv raka, Molekuli u tajnama života oko nas, Hemijski fakultet, Beograd, 2009. (str. 139–149).
 - [41]. J. Lowe, H. Li, K. H. Downing, E. Nogales, Refined structure of αβ-tubulin at 3.5 Å resolution, *J. Mol. Biol.*, 2001, 313, 1045–1057.
 - [42]. V. C. Jordan, Tamoxifen: a most unlikely pioneering medicine, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2003, 2, 205–213.
 - [43]. H. P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter, P. K. Moore, Farmakologija, Data Status, Beograd, 2005.



ВЕСТИ из ШКОЛЕ ВЕСТИ за ШКОЛЕ



Авнија У. ВЕЈСЕЛИ, професор хемије у Економско-туристичкој школи, Драгаш,
E-mail: avnijavejseliets@gmail.com

ПИСАНЕ ПРИПРЕМЕ ЗА ДВА ЧАСА ХЕМИЈЕ

УВОД

Настава хемије одређена је наставним планом и програмом које прописује Министарство просвете Републике Србије. У односу на раније наставне програме, нови наставни програми су усмерени на исходе који описују резултате учења предмета у одређеном разреду. Задатак наставника хемије јесте да планира активности на часу тако да ученици могу да формирају знања и вештине описане исходима. За сваки час би требало, према исходима, да се планирају активности кроз које ученици формирају нова знања или вештине, повезују претходно стечено и ново знање, и систематизују знање, и кроз формативно проверавање добијају одмах повратну информацију о сопственом напредовању у учењу, као и прилику да одмах исправе грешке у резону. Према исходима планирају се и домаћи задаци, контролни задаци, тест питања и други начини проверавања ученичких постигнућа. Успешност ученика у учењу зависи од услова у којима се настава одвија, од опремљености кабинета, расположивих наставних средстава (укључујући уџбенике, приручнике за лабораторијске вежбе, плакате, моделе, збирке минерала, таблу и креду), али и од компетенција које је наставник развио.

Предмет овог рада је припремање наставника хемије за часове обраде новог градива. Предложене су две припреме. Прва се односи на лекцију Раствори електролита, за ученике првог разреда гимназије природно-математичког смера, а друга на лекцију Бакар и једињења бакра, за ученике другог разреда. Разлог за такав избор лекција је што увод у лекције може да буде оглед. У првој лекцији то је оглед којим се испитује да ли водени раствори супстанци проводе или не проводе електричну струју. У другој лекцији то је добијање бакра хидрометалуршким поступком. Лично мислим да су часови хемије који почињу огледом за ученике најинтересантнији и да тако они најлакше науче градиво.

ПРВИ ПРИМЕР ПИСАНЕ ПРИПРЕМЕ ЗА ЧАС ХЕМИЈЕ - РАСТВОРИ ЕЛЕКТРОЛИТА

Наставни предмет: Хемија

Разред: Први разред гимназије природно-математичког смера

Назив теме: Дисперзни системи

Назив наставне јединице: Раствори електролита

Тип часа: Обрада новог градива

Циљ часа: Подстицање и развијање интелектуалне радозналости ученика, разумевања предмета изучавања хемије и у оквиру тога појмова у вези с електролитима, као и научног метода којим се у хемији долази до сазнања.

Облик наставног рада: Фронтални

Наставне методе: монолошка, дијалогска, демонстрациона

Наставна средства: супстанце, лабораторијски прибор и посуђе, табла, креда

Структура часа и садржај рада:

1. уводни део часа (трајање 13 минута)
 - уписивање часа и евидентирање ученика;
 - извођење огледа;
 - означавање наставне јединице.
2. главни део часа (трајање 25 минута)
 - дефинисање неелектролита и електролита;
 - објашњавање провођења електричне струје;
 - дефинисање степена дисоцијације;
 - подела електролита;
 - константа дисоцијације електролита и Оствалдов закон разблажења.
3. завршни део часа (трајање 7 минута)
 - резиме
 - питања за проверу степена усвојености знања о растворима електролита.

Уводни део часа

Час ћемо започети огледом којим ћемо испитати који раствори проводе електричну струју. За то ћемо користити извор једносмерне електричне струје, повезан помоћу проводника са сијалицом, прекидачем и две електроде. У чашу ћемо сипати до половине њене запремине дестиловану воду, а затим ћемо у воду спустити електроде и укључити струјно коло. Запажамо да сијалица не светли, што значи да дестилована вода практично не проводи електричну струју.

Поновићемо оглед, али уместо дестиловане воде у чашу ћемо улити 10 %-постотни раствор шећера (сахарозе). Запажамо да се и у овом случају сијалица није упалила, што значи да ни раствор шећера не проводи електричну струју.

Поновићемо оглед, а уместо раствора шећера у чашу ћемо улити 5 %-постотни раствор сумпорне киселине.

Запажамо да се сијалица упалила, што значи да раствор сумпорне киселине проводи електричну струју.

Поновићемо оглед, а уместо раствора сумпорне киселине у чашу ћемо улити 5 %-постотни раствор натријум-хидроксида. Запажамо да се сијалица упалила, што значи да раствор натријум-хидроксида проводи електричну струју.

Још једном ћемо поновити оглед, а уместо раствора натријум-хидроксида у чашу ћемо улити 5 %-постотни раствор натријум-хлорида. Сијалица се упалила, што значи да и раствор натријум-хлорида проводи електричну струју.

Раствор шећера не проводи електричну струју. Супстанце чији водени раствори не проводе електричну струју називају се неелектролити. Већина органских једињења растворљивих у води су неелектролити, нпр. шећер, глицерин и алкохол.

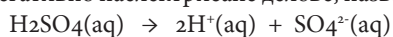
Раствори сумпорне киселине, натријум-хидроксида и натријум-хлорида проводе електричну струју. Супстанце чији водени раствори проводе електричну струју називају се електролити, које ћемо на овом часу проучавати.

Главни део часа: Раствори електролита

а) Електролитичка дисоцијација

Појава да водени раствори проводе електричну струју била је позната почетком XIX века. Тада се веровало да електрично поље изазива дељење неутралних честица на позитивне и негативне носиоце електрицитета, које је Фарадеј 1834. године назвао ЈОНИ. Касније је утврђено да електричну струју проводе и неки растопи база и соли, неке чврсте супстанце (нпр. сребро-јодид, AgI) и неке чисте течности (нпр. безводна сумпорна киселина), али су ипак најважнији водени раствори.

Појаву је први објаснио шведски научник Аренијус 1887. године својом теоријом електролитичке дисоцијације. Према овој теорији, киселине, базе и соли се при растварању у води спонтано разлажу (дисосују) на позитивно и негативно наелектрисане делове, назване ЈОНИ:



Јони се у електричном пољу крећу према супротно наелектрисаним електродама. Позитивни јони примају електроне од негативне електроде и тиме се неутралишу, а негативни јони предају електроне позитивној електроди и тиме се неутралишу. Описаним процесом раствором се преносе електрони па се он понаша као проводник електричне струје. У таквим случајевима сијалица светли зато што је струјно коло затворено.

У растворима неелектролита нема дисоцијације, нема јона, нема преноса електрона, сијалица не светли и струјно коло није затворено.

δ) Степен дисоцијације, α

Степен дисоцијације служи за изражавање јачине електролита. По дефиницији степен дисоцијације представља однос између броја молекула који су дисосовани на јоне, $N(\text{dis})$ и укупног броја молекула који су унети у раствор, $N(\text{uk})$:

$$\alpha = \frac{N_{\text{dis}}}{N_{\text{uk}}}$$

Степен дисоцијације је бездимензиона величина, а изражава се бројним вредностима које се крећу у интервалу од 0 до 1. Ако се горњи израз помножи са 100, тада се вредности крећу од 0 до 100 и изражавају у проценте. Тако, на пример, ако се од 1000 молекула унетих у раствор, 350 дисосовало на јоне, степен дисоцијације тог електролита је:

$$\alpha = N_{\text{dis}} / N_{\text{uk}} = 350 / 1000 = 0,35 ; \quad \text{или}$$

$$\alpha = 0,35 \cdot 100 \% = 35 \%$$

Степен дисоцијације електролита одређује се мерењем електричне проводљивости или осмотског притиска раствора.

Степен дисоцијације електролита зависи од природе електролита, природе растварача, температуре и концентрације раствора.

в) Подела електролита

Електролити се према вредности степена дисоцијације деле на јаке, умерене и слабе електролите.

Јаки електролити су они електролити чији је степен дисоцијације већи од 30 %, у раствору концентрације $0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$. У јаке електролите спадају једињења са јонском везом. С променом концентрације јаких електролита, степен дисоцијације се мало мења и вредност му је блиска јединици.

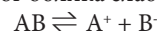
Слаби електролити су они електролити чији је степен дисоцијације мањи од 3 %, у раствору концентрације $0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$. У слабе електролите спадају једињења са поларном ковалентном везом. Што је поларнија ковалентна веза, то лакше долази до дисоцијације. Уколико је степен дисоцијације већи, утолико је електролит јачи. С променом концентрације, разблаживањем раствора слабих електролита, степен дисоцијације се изразито мења и постаје већи. Супротно томе при већим концентрацијама приближава се нули.

Између јаких и слабих електролита налазе се умерено јаки електролити.

Треба напоменути да јачина електролита зависи и од природе растварача. Тако је сирћетна киселина знатно јачи електролит у течном амонијаку него у воденом раствору.

и) Константа дисоцијације

Дисоцијација јаких електролита сматра се да је неповратан процес, али се дисоцијација слабих електролита сматра повратним процесом. Тако се при дисоцијацији слабог електролита јавља и супротан процес, долази до асоцијације, настају молекули слабог електролита. Ови процеси се одвијају све док се не изједначе њихове брзине, када настаје стање динамичке равнотеже између молекулског и јонског облика слабог електролита:



Применом закона о дејству маса можемо написати израз за константу равнотеже, која се у овом случају назива константа дисоцијације и означава K_c :

$$K_c = \frac{[A^+][B^-]}{[AB]}$$

$[A^+]$ и $[B^-]$ су равнотежне концентрације тих јона изражене у $\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, а $[AB]$ је равнотежна концентрација недисосованих молекула изражена у $\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

Уколико је константа дисоцијације већа, електролит је јачи. Тако је, на пример: $K_c(\text{HCl}) \approx 10^3 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, а $K_c(\text{CH}_3\text{COOH}) \approx 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$. Вредности константе дисоцијације се такође изражавају у $\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

Из израза за константу дисоцијације може се извести Оствалдов закон разблажења. Равнотежне концентрације молекула и јона електролита одређују се из израза за степен дисоцијације:

$$\alpha = \frac{N_{\text{dis}}}{N_{\text{uk}}}$$

Нека је концентрација слабог електролита c , тада је $N_{\text{uk}} = c$. Равнотежне концентрације јона електролита су једнаке $[A^+] = [B^-] = N_{\text{dis}}$, па заменом у горњи израз добијамо:

$$\alpha = \frac{N_{\text{dis}}}{N_{\text{uk}}} = \frac{[A^+]}{c}$$

из овога следи да је

$$[A^+] = \alpha \cdot c$$

Равнотежна концентрација молекула електролита једнака је разлици између концентрације електролита и производа степена дисоцијације и концентрације електролита, тј. $[AB] = c - \alpha \cdot c$. Заменом добијених вредност у израз за константу дисоцијације добијамо:

$$K_c = \frac{\alpha c \cdot \alpha c}{c - \alpha c} = \frac{\alpha^2 \cdot c^2}{c(1 - \alpha)}$$

из овога следи да је

$$K_c = \frac{\alpha^2}{1 - \alpha} \cdot c$$

Једначина повезује константу дисоцијације, степен дисоцијације и концентрацију, а илуструје Оствалдов закон разблажења: при разблаживању раствора расте степен дисоцијације, а смањује се концентрација раствора, јер је њихов производ константа K_c . Оствалдов закон важи само за растворе слабих електролита.

Покажимо на једном примеру:

Пример 1. Израчунајте константу дисоцијације сирћетне киселине, CH_3COOH у раствору концентрације $c = 0,01 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ и степена дисоцијације $\alpha = 0,042$

$$K_c = \frac{\alpha^2}{1 - \alpha} \cdot c = \frac{0,042^2}{1 - 0,042} \cdot 0,01 \frac{\text{mol}}{\text{dm}^3} = \frac{0,001764}{0,958} \cdot 0,01 \frac{\text{mol}}{\text{dm}^3} = 1,84 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$$

Завршни део часа

- Резиме наставне јединице
- Питања за проверу степена усвојености знања о растворима електролита

ДРУГИ ПРИМЕР ПИСАНЕ ПРИПРЕМЕ ЗА ЧАС ХЕМИЈЕ - БАКАР И ЈЕДИЊЕЊА БАКРА

Наставни предмет: Хемија

Разред: други разред гимназије природно-математичког смера

Назив теме: Прелазни метали

Назив наставне јединице: Бакар и једињења бакра

Тип часа: Обрада новог градива

Циљ часа: Подстицање и развијање интелектуалне радозналости ученика и разумевања физичких и хемијских својстава бакра, добијања и примене бакра и његових најважнијих једињења.

Облик наставног рада: Фронтални

Наставне методе: монолошка, дијалогска и демонстрациона

Наставна средства: супстанце, лабораторијски прибор и посуђе, табла, креда

Структура часа и садржај рада :

1. уводни део часа (трајање 8 минута)

- уписивање часа и евидентирање ученика;
- питања за проверу претходног градива;
- извођење огледа;
- означавање наставне јединице

2. главни део часа (трајање 30 минута)

- распрострањеност и налажење бакра у природи;
- добијање бакра;
- физичка и хемијска својства бакра;
- примена бакра;
- добијање, физичка и хемијска својства и примена најважнијих једињења бакра.

3. завршни део часа (трајање 7 минута)

- резиме;
- питања за проверу степена усвојености знања о баку и његовим једињењима.

Уводни део часа

Наставник (у даљем тексту Н): Које су руде никла најзначајније за његово добијање?

Ученик (у даљем тексту У): Пентландит и никелин.

Н: Како се никал добија из руда?

У: Никал се добија пирометалуршким или електрометалуршким поступком.

Н: Наведите физичка својства никла.

У: Никал је сребрнасто бео метал, тешко топљив, жилав метал, може се полирати до високог сјаја.

Н: Да ли никал реагује са кисеоником?

У: Да. Никал реагује са кисеоником, али само при енергичном загревању.

Н: Наведите најважније области примене никла.

У: Никал се примењује за израду нерђајућих челика, затим легура (са хромом, алуминијумом, силицијумом, цинком, бакром), поникловање, као катализатор у хемијској индустрији.

Н : Која су најзначајнија једињења никла?

У : Никал(II)-оксид, NiO и никал(II)-хидроксид, Ni(OH)₂.

Н : У коју групу елемената спада никал?

У : Никал спада у групу прелазних метала.

Н : Још један члан прелазних метала је бакар којег ћемо на овом часу проучавати. У следећем огледу добићемо овај метал хидрометалуршким поступком. У мању епрувету ћу сипати око 5 cm³ разблаженог раствора бакар(II)-сулфата, а затим у овај раствор уронити чист гвоздени ексер. После 3-4 минута на површини ексера издвојио се црвенкасти бакар.

Главни гео часа: Бакар и једињења бакра

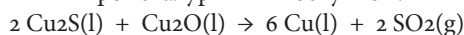
а) Распрострањеност и налажење бакра у природи

Масени удео бакра у Земљиној кори износи 1·10⁻³ %, али су му налазишта концентрисана, па је лако доступан. У природи се бакар налази у елементарном стању (самородни бакар) или у облику једињења. Најважније руде бакра су: халкопирит, CuFeS₂, халкозин, Cu₂S и ковелин, CuS.

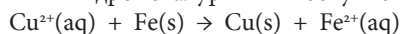
б) Добивање бакра

Бакар се из руда може добити на два начина:

- пиروметалуршким поступком:



- хидрометалуршким поступком:

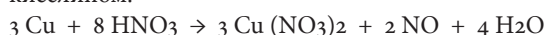


в) Физичка својства бакра

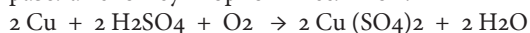
Бакар је метал светлоцрвенкасте боје, мекан, врло жилав и растегљив метал, добар је проводник електричне струје и топлоте.

г) Хемијска својства бакра

Дугим стајањем бакар се превлачи зеленом патином од базне соли бакра. Бакар реагује са киселинама које га могу оксидовати. Тако реагује са разблаженом азотном киселином:



У присуству кисеоника из ваздуха, бакар реагује с разблаженом сумпорном киселином:



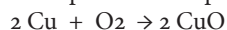
д) Примена бакра

Бакар има велику примену. Највише се употребљава у електротехници за израду проводника, грејних тела, електромотора, генератора и трансформатора. Велике количине бакра се употребљавају за израду легура: бронза (са калајем), месинг (са цинком) и ново сребро.

ђ) Једињења бакра

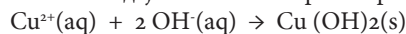
Најчешћи оксидациони број бакра у стабилним једињењима је +2, али су позната и комплексна једињења са оксидационим бројевима +1 и +3. Од свих једињења са оксидационим бројем +2 ми ћемо упознати само: бакар(II)-оксид, CuO; бакар(II)-хидроксид, Cu(OH)₂ и бакар(II)-сулфат пентахидрат, CuSO₄·5H₂O.

Бакар(II)-оксид, CuO, у облику црног праха, добија се загревањем бакра на ваздуху:



Може се добити и загревањем бакар(II)-нитрата или бакар(II)-хидроксида. То је базни оксид, који са киселинама гради соли бакра. Овај оксид се користи у техници као исправљач наизменичне струје, за доказивање угљеника и водоника у органским једињењима (редукује се до црвеног бакар(I)-оксида, Cu₂O) и за бојење стакла и емајла у плаву или зелену боју.

Бакар(II)-хидроксид, Cu(OH)₂, отвореноплаве боје, таложи се дејством база на растворе бакар(II)-соли:



Он има претежно базна својства, реагује са киселинама, док са вишком база слабо реагује. Са амонијаком гради комплексни тетрааминбакар(II)-јон, интензивно плаве боје. Овај раствор се користи као растварач за целулозу у производњи вештачких влакна од целулозе.

Бакар(II)-сулфат пентахидрат, Cu(SO₄)₂·5H₂O, је најпознатија и најчешће коришћена со бакра. Позната је и под називом плави камен или плава галица. Добива се реакцијом бакра са сумпорном киселином у присуству кисеоника из ваздуха. Кристалише у облику крупних, плавих кристала. При загревању губи кристалну воду и претвара се у безводну (анхидровану) со беле боје. Ова со јако привлачи воду и поново постаје плава. Плави камен се употребљава у пољопривреди као средство за сузбијање биљних болести (за прскање винове лозе), као мочило у бојарству, у галванопластици, као и за аналитичко доказивање воде (у етил-алкохолу).

Водени раствори једињења бакра са оксидационим бројем +2 су плавичасте боје због настајања хексааквабакар(II)-јона:



Завршни гео часа

- резиме изложене наставне јединице

- питања за проверу степена усвојенисти знања о бакру и његовим једињењима

ABSTRACT

Lesson plans for two chemistry classes

Avnija U. Vejseli, chemistry teacher at the School of Economics and Tourism, Dragaš

Two chemistry lesson plans for secondary school are presented in the article. The first lesson plan is dedicated to electrolytes, while the second lesson plan is related to copper and its compounds. Common to these two lesson plans is that the introduction to the lesson is made through the demonstration of experiments.