

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

Годиште 39.

број 3-4

Издаје

СРПСКО ХЕМИЈСКО ДРУШТВО

Телефон 3370-467

Карнегијева 4

излази двомесечно

ОДГОВОРНИ И ГЛАВНИ УРЕДНИК

Станимир Р. Арсенијевић

Издавање часописа „ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД“ помажу: Технолошко-металуршки факултет, Хемијски факултет и Факултет за физичку хемију у Београду.

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Никола Благојевић, Драгомир Виторовић, Иван Гутман, Милосав Драгојевић, Војислав Илић, Јован Јовановић, Славко Нешић, Владимир Павловић, Владимир Рекалић, Слободан Рибникар, Момчило Ристић (председник), Љубиша Ристовић, Миленко Ђелап, Живорад Чековић, Миленко Шушић.

Годишња претплата за студенте и ученике који нису чланови СХД 30 дин, за појединце који нису чланови СХД 50 дин, за радне организације 200 дин., за иностранство 30 US\$. Претплату прима Српско хемијско друштво, Београд, Карнегијева 4/II. Жиро рачун 40803-678-0-5738.

Штампа: Завод за графичку технику Технолошко-металуршког факултета Београд, Карнегијева 4

САДРЖАЈ

1. **Иван Г. Драганић**, Радијационохемијски приступи процесима хемијске еволуције на Земљи и у космосу _____ 53
2. **Весна Никетић**, Сви добитници Нобелове награде из хемије за 1997. годину су биохемичари _____ 62
3. **Слободан Мацура, Ненад Јуранић**, Одређивање структуре протеина нуклеарно-магнетно-резонантном спектроскопијом _____ 65
4. **Милош И. Ђуран, Снежана У. Милинковић**, Примена комплекса злата у медицини за лечење реуматоидног артритиса _____ 76
5. **Љубомир Крстић, Слободан Сукдолак, Славица Солујић**, Значај и улога фенолних једињења _____ 81
6. **Ју. Н. Кукушкин**, Кухињска со _____ 87
7. **Јован Вучетић, Снежана Вујин, Анита Израел**, Минералне супстанце воћа и поврћа и њихов значај у исхрани _____ 89

БЕЛЕШКЕ

in memoriam

- Владимир Прелог** 1906-1998 _____ 96
Дерек Х. Р. Бартон 1918-1998 _____ 97

CHEMICAL REVIEW

Volume 39

NUMBER 3-4

Editor in chief

STANIMIR ARSENIJEVIĆ

SERBIAN CHEMICAL SOCIETY

Karnegijeva 4

Belgrade/Yugoslavia

ХИМИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Том 39

№ 3-4

Ответственный редактор

СТАНИМИР АРСЕНИЕВИЧ

СЕРБСКОЕ ХИМИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Карнегиева 4

Белград/Югославия

CONTENTS

1. **Ivan G. Draganić**, Radiation Chemical Approaches to Chemical Evolution Processes on Earth and Beyond 53
2. **Vesna Niketić**, All 1997 Nobel Prize Winners in Chemistry are Biochemists 62
3. **Slobodan Macura and Nenad Juranić**, Determining Protein Structures Using Nuclear-Magnetic Resonance Spectroscopy 65
4. **Miloš I. Đuran and Snežana U. Milinković**, The Use of Gold Complexes in Medicine for Treatment of Rheumatoid Arthritis 76
5. **Ljubomir Krstić, Slobodan Sundolak, Slavica Solujić**, Significance and Role of Phenolic Compounds 81
6. **Yu. N. Kukushkin**, Table Salt 87
7. **Jovan Vučetić, Snežana Vujin, Anita Izrael**, Mineral Substances in Fruits and Vegetables and Their Importance in Nutrition 89

NOTES

in memoriam

- Vladimir Prelog (1906-1998)** 96
Derek H. R. Barton (1918-1998) 97

СОДЕРЖАНИЕ

1. **Иван И. Драганич**, Рационально-химический подход к процессам химической эволюции на Земле и в космосе 53
2. **Весна Никетич**, Все лауреаты Нобелевской премии за достижения в химии за 1997 год - биохимики 62
3. **Слободан Мацура и Ненеад Юранич**, Определение структуры протеина методом ЯМР спектроскопии 65
4. **Милош И. Джуран и Снежана У. Милинкович**, Применение комплекса золота для лечения от ревматоидного артрита 76
5. **Любомир Кристич, Слободан Сукдолак и Славица Солуич**, Значение и роль фенольных соединений 81
6. **Ю. Н. Кукушкин**, Поваренная соль 87
7. **Йован Вучетич, Снежана Вуйин и Анита Израел**, Минеральные вещества в фруктах и овощах и их значение в питании 89

ЗАМЕТКИ

in memoriam

- Владимир Прелог (1906-1998)** 96
Дерек Х. Бартон (1918-1998) 97

РАДИЈАЦИОНОХЕМИЈСКИ ПРИСТУПИ ПРОЦЕСИМА ХЕМИЈСКЕ ЕВОЛУЦИЈЕ НА ЗЕМЉИ И У КОСМОСУ

(УВОДНО ПРЕДАВАЊЕ НА INTERNATIONAL CONFERENCE ON THE ROLE OF RADIATION
IN THE ORIGIN AND EVOLUTION OF LIFE*, ОСАКА, ЈАПАН, 1-5 МАРТ 1998.)

1. УВОД

Недавна истраживања показују да су космичка зрачења значајнија енергетска компонента галаксије него што се то до сада претпостављало (1). Свуда присутно узајамно дејство космичког зрачења и интерстеларне материје чини да је за радијационог хемичара наша галаксија место одигравања највећег радијационог експеримента. Посебно значајну улогу је имало зрачење у првим данима живота Сунчевог система када је младо Сунце, магнетно активно, било извор повишеног интензитета јонизујућих зрака и Сунчевог ветра.

Подаци које нам шаљу аутоматске летелице говоре о присуству јонизујућих зрачења у близини планета, као Сатурна где се ради о јонима нижих енергија (до 2 MeV) и протонима виших енергија, до 152 MeV (2). Европа, други по величини сателит Јупитера, има лед воде на својој површини (3), и кисеоник у слабащој атмосфери који је вероватно настао радијационим процесингом леда (4).

На улогу јонизујућих зрачења у хемији у космосу указано је одавно (5). Ипак, оно има скромно место у изучавањима космохемијских реакција у чврстој фази као и у хладном сценарију постанка живота (6). Ово је такође случај са пребиотичком хемијом на нашој планети, где се енергије радиоактивног распада и зрачења ретко узимају у обзир за органске синтезе. Сматра се да радиоактивни елементи уран, торијум и калијум, уграђени у стене, производе енергију која није поједна за изазивање промена или синтезе угљеникових једињења (7).

Радијационохемијски симулациони експерименти су данас још увек ретки у поређењу са другим изворима зрачења (8), иако су још пре тридесетак година омогућили увид у феномене значајне за хемијску еволуцију у кометарном леду (9, 10) и у воденом медијуму (11).

Један од разлога је што се на јонизујуће зрачење још увек гледа као на мање значајан извор у групи извора енергије која је била на располагању процесима хемијске еволуције на раној Земљи и у космосу. Овакво схватање, оправдано када се упоређује обилност енергије зрачења са неким другим изворима, занемарује предност зрачења: ефикасност у производ-

њи слободних радикала и радикал-јона. Ове хемијски реактивне јединке су покретачи хемијских процеса и у условима који су непријатељски за пребиотичку хемију као што су они у дубинама океана и подземним водама ране Земље (12; 13), или у кометама и космичком пространству (14; 15).

Сврха овог рада је општа слика радијационохемијских приступа процесима хемијске еволуције: основни принципи хемијског дејства зрачења, врсте и количине енергије јонизујућих зрачења на располагању процесима хемијске еволуције у специфичним условима, као и значајнији налази изучавања неких једињења и модел-система. Детаљнији приказ биогених једињења која настају у симулационим експериментима није био предмет овога приказа и дат је на другом месту (16).

2. ЗАВИСНОСТ РАДИЈАЦИОХЕМИЈСКЕ ПРОМЕНЕ: ВОДА КАО МОДЕЛ-СИСТЕМ

У радијационој хемији се изучавају хемијске промене изазване јонизујућим зрачењем. Када се упоређују радијационохемијски подаци у литератури неопходно је водити рачуна о експерименталним условима. Обилност радиолитичке промене строго зависи од више чинилаца: врста и енергија зрачења -LET (keV/μm), апсорбоване дозе (eV/g), брзине дозе (eV/g/s), као и физичког стања озрачене средине (гасовите, течне, чврсте). Како су сви ови аспекти детаљно изучавани за воду и она спада у најбоље познате радијационохемијске системе (17; 18), то ћемо воду узети као модел-систем.

LET - ефекат

Када наелектрисана честица или фотон високе енергије јонизују молекуле воде, ослобођени електрон има довољно енергије да јонизује друге молекуле воде. При томе дуж путање јонизујућег зрака настаје грозд јона и ексцитованих молекула. У једној датој средини величина гроздова, њихова структура и просторна расподела зависе од густине примарних догађаја дуж путање упадног зрака, тј. од линеарног енергетског трансфера (Linear Energy Transfer, LET). На пример, за алфа честицу енергије 5300 keV, чији

* Међународну конференцију је организовао Research Reactor Institute, Kyoto University, у сарадњи са Society for the Study of the Origin and Evolution of Life, Japan.

Уводним пленарним предавањем у Јапану, које је одржао физикохемичар др Иван Драганић, указано је признање нашој науци и резултата тима наших истраживања у области радијационе хемије и хемијске еволуције.



Слика 1. Зависност примарних приноса радиоллизе воде, $G(P)$, од LET зрачења.

Примедба: $G(P)$ = број јединки P које су настале или разложене за 100 eV апсорбоване енергије.

је домет у води 38,9 μm , $\text{LET} = 5300 \text{ keV}/38,9 \mu\text{m} = 136 \text{ keV}/\mu\text{m}$.

Неколико наносекунди после проласка зрака течна вода садржи производе радиоллизе: молекуле H_2 и H_2O_2 и слободне радикале, оксидујуће (OH) и редукујуће (H , e_{aq}^-). Дифундијући са места постанка ови реагују међу собом: за зрачења са ниским LET вредностима као што су гама-зраци и брзи електрони, приноси слободних радикала су виши, а молекулских производа нижи. Разлог за ово је ефикасније удаљавање слободних радикала са места постанка (H , OH, e_{aq}^-) и мања вероватноћа за међусобно реаговање и постанак молекулских производа (H_2 , H_2O_2). За зрачења са високим LET (нпр. тешке честице), реакције рекомбинације су ефикасније и тиме приноси молекулских производа виши, а слободних радикала нижи. Слика 1 приказује зависност радијационохемијских приноса радиоллизе течне воде од LET (17).

Количина насталог производа радиоллизе зависи од количине апсорбоване енергије (eV/g). Примарни радијационохемијски приноси се односе на збивања у области ниских апсорбованих доза, пре него што зрачењем - индуковани механизам постане сложен због нагомилавања производа радиоллизе и њиховог учешћа у реакционом процесу.

Види се да воду мање разлажу тешке наелектрисане честице (тј. снажно јонизујућа зрачења (10 keV/ μm и више), него гама-зраци или брзи електрони (1 keV/ μm и мање). То је и случај озрачивања при високим брзинама доза (10^{20} keV/g/s и више), као што су снопови зрачења акцелератора. Разлог за смањење количине хемијске промене у овим случајевима је повећана концентрација реактивних јединки, а тиме и вероватноћа њиховог ишчезавања реакцијама рекомбинације.

Физичко стање: пара и лед

Пролазак зрачења доводи у воденој пари до стварања ексцитованих и јонизованих молекула воде и општа слика је слична оној у течној води: долази до разлагања воде и настанка атомског водоника и хидроксил-радикала. Одсуство ефекта кавеза и повећана мобилност реактивних јединки чине да су радијационохемијски приноси око два пута виши у пари него у течној води. Они су и релативно независни од LET: мала густина медијума дозвољава да се реактивне јединке удаље са места постанка пре него што реагују међу собом тако да, на пример, гама-зраци и алфа-честице практично имају исто хемијско дејство (18).

Хемијско дејство зрачења на лед такође доводи до стварања ексцитованих и јонизованих молекула воде. Међутим, структура чврстог тела фаворизује ефекат кавеза као и губитак енергије ексцитованих јединки без дисоцијације. На ниским температурама електрони и други интермедијери остају имобилисани на месту постанка. Вредност $G(\text{H}_2\text{O})$ су у леду осетно ниже од оних у течној води (4,2 на 20°C): крећу се од 0,48 на -200°C до 0,96 на -78°C. Зрачењем индуковане хемијске реакције одигравају се и у леду; радијационохемијски приноси расту са порастом температуре изнад -50°C када H и OH јединке ефикасније дифундују кроз чврсту структуру и механизам реакција постаје сличан оном у течној фази (18).

3. ИЗВОРИ И КОЛИЧИНЕ ЕНЕРГИЈЕ ЈОНИЗУЈУЋИХ ЗРАЧЕЊА У СПЕЦИФИЧНИМ СРЕДИНАМА

Зрачења уграђених радионуклида у кометарним језгрима

Ради се о радионуклидима чији су полуживоти око или дужи од милион година, који су били присут-

ни у пресоларној небули: калијум - 40, уран - 235 и уран - 238, торијум - 232, плутонијум - 244, јод - 129, киријум - 247, берилијум -10 и непт унијум - 237. Укупна апсорбована доза у току 4600 милиона година живота комете је око 2,8 MGy.

Посебно је значајна улога алуминијума-26, једног од многобројних кратко-живећих радиоактивних изотопа рођених у експлозији супернове која је и покренула процес нагомилавања и срастања материје пресоларне небуле. Његов распад са полуживотом од 0,7 милиона година је омогућио, током првих милиона година живота комете, значајан допринос укупној апсорбованој дози: 10,88 MGy (14).

Могуће дејство зрачења алуминијума-26 и других уграђених радионуклида, на аминокиселине у кометарном језгру, изучавано је компјутерском симулацијом која је узела у обзир реакције познате у радијационој хемији (19).

Космичко зрачење и радијациони процесинг комета

У састав космичког зрачења улазе електрони, протони, тешки јони и електромагнетни зраци; енергије се крећу од 1 keV до десетак милијарди GeV (10^3 eV - 10^{10} eV). У интерстеларном простору доминирају протони, око 95% флуksа космичког зрачења; најобилнији су протони чија је енергија око 2 GeV, а домет у води око 20 метара (20).

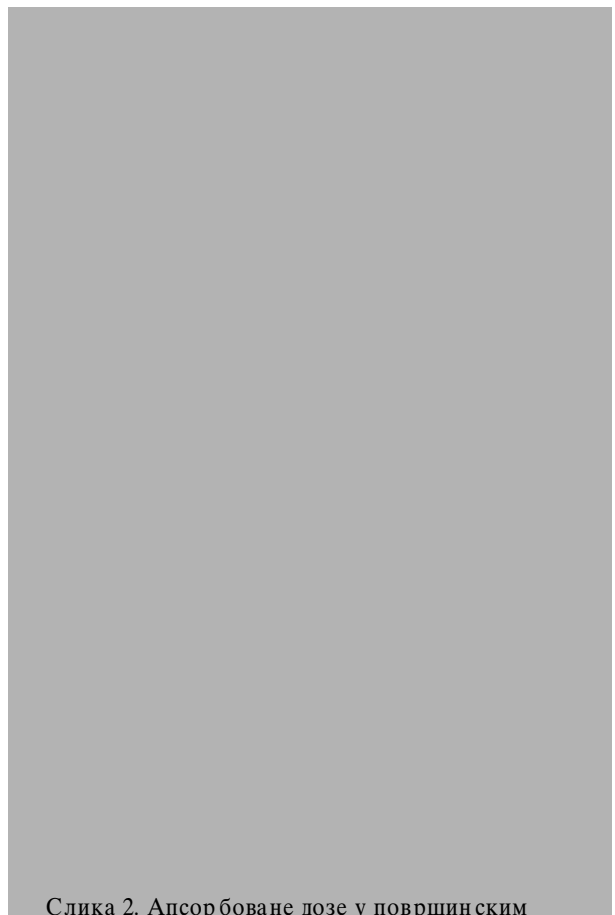
Интеракција протона високих енергија са кометарним материјалом је врло сложен каскадни процес у коме учествују и други нуклиди (секундарни, терцијарни итд.). Значајну улогу у каскади има и енергија избачених језгара, као и реакције са електронима крајњих производа каскаде ниских енергија. За израчунавање депозита енергије у овим условима је предложена аналитичка формула и израчунате апсорбоване дозе на различитим дубинама до 20 метара (21).

Допринос других састојака космичког зрачења (гама, електрони, тешки јони) укупној дози је значајан само у првом слоју од 1 метра (до 100%) и брзо опада да би већ на дубини од 2 метра био само 1%. Вредно је поменути да су у Земљиној атмосфери флуксеве космичких зрачења мањи за ред величине и, према томе, и одговарајуће дозе.

Радијациона оштећења такође имају значајну улогу у процесима интеракције космичких протона са кометарним материјалом. Честица високе енергије се на свом путу судара са атомима на које наилази и избације их стварајући тако празнине у чврстој структури. Избачени атоми завршавају у међуатомском простору; често су то врући атоми који за свој рачун изазивају хемијске промене на лицу места.

Честице у звезданом (Сунчевом) ветру и зрна праха

Радијациони процесинг се занемарује у разматрањима природе и еволуције интерстеларног леда



Слика 2. Апсорбоване дозе у површинским слојевима кометарног језгра. Рачун се односи на слојеве дебљине 1 метар. У обзир је узет допринос космичких протона чије су енергије од 0.001 GeV до 10 GeV, као и зрачења присутних радионуклида; време озрачивања 4600 милиона година (22).

Примедбе: а) $1 \text{ GeV} = 10^9 \text{ eV}$;

б) $1 \text{ MGy} = 100 \text{ Mrad} = 10^8 \text{ rad} = 239 \text{ cal}_H/\text{g} = 6.24 \times 10^{21} \text{ eV/g}$

(23; 24; 25). Међутим, има пуно разлога да се верује да због дејства звезданог (Сунчевог) ветра, потока наелектрисаних честица чије су енергије у keV - MeV области, долази до ерозије леда и хемијских промена у зрнима интерстеларног (интерпланетарног) праха. Познато је да је лед многих тела у спољњем Сунчевом систему бомбардован релативно интензивним флуksом јона и електрона. При томе долази до избацивања молекула са њихових површина и стварања гасних омотача ледених тела (26).

Озрачивање зрна праха и/или леда честицама звезданог (Сунчевог) ветра и космичким зрацима се сматра одговорним за синтезу мањих органских молекула у космосу (27). Угљена киселина је нађена у замрзнутим смешама воде и угљен-диоксида после озрачивања јонима водоника и хелијума keV енергија (28).

Природни нуклеарни реактори и подземне воде

Природни нуклеарни реактори су геолошке конфигурације урана и воде где се, као у наслагама урана старим 2000 милиона година у Оклу (Габон, Африка), одвијао ланчани процес фисије баш као у нуклеарним реакторима које човек изграђује данас (29; 30; 31).

Рутински поступци реакторске дозиметрије нам омогућују увид у енергије које су се ослобађале током рада природних нуклеарних реактора (32). Полазећи од чињенице да им је снага била реда величине киловата, налазимо да су брзине доза биле Gy/час. На пример у случају критичне масе урана у слоју пречника 2 метра, старом 3200 милиона година, израчунавамо следеће доприносе брзинама доза (Gy/час): 36,5 фисиони фрагменти, 11 неутрони, 41 гама-зраци и 17 бета-зраци фисионих производа.

Циркулација подземних вода је помогла и кружењу материјала који се у реакторском језгру озрачивао. Радиоактивност фисионих продуката, око 14% имају полуживоте дуже од 1 године, била је ефикасан извор зрачења у периодима када је фисиони процес бивао обустављен. Такође, неки од радионуклида су се удаљавали из језгра реактора (око 7% у случају Окло) и наставили да зраче негде у околини, или уграђени у биоту Прекамбриана. Брзине доза су биле скромне али, с обзиром на могућност озрачивања на дужој временској скали, могле су да буду значајни узрочници еволуционих промена у генерацијама примитивних форми живота.

Зрачења калијума-40 у водама раних океана

Калијум-40 је радиоактивни изотоп хемијског елемента калијума (полуживот 1250 милиона година), који емитује 1,46 MeV гама (11%) и 1,31 MeV бета-зрачења (89%). Овај изотоп данас представља 0,012% природног калијума; пре 3800 милиона година било га је 0,1%. За процене енергије коју је овај радионуклид депоновало узели смо у обзир (13) податке за састав океана пре 3800 милиона година који почивају на познавању најстаријих познатих седиментних стена на нашој планети (33); њихов састав говори да се соли и главни састојци вода примитивних океана нису битно разликовали од ових данас. Процењена годишња брзина дозе ($1,84 \times 10^{15}$ eV/kg/god) је скромна у поређењу са другим изворима енергије на раној Земљи. Међутим, укупна количина је била значајна с обзиром на временску скалу озрачивања (милијарде година), као и на чињеницу да је калијум био хомогено распоређен у читавој воденој запремини укључујући и дубине океана. Природа радиоактивног распада је чинила да је калијум-40 био идеалан *in situ* извор: ослобађање енергије се одиграло неометано и непрекидано тако да су количине енергије на располагању хемијским процесима биле значајне на геолошкој скали времена.

Изучавање могуће улоге калијума-40 у глинама указује да ове не изгледају као оазе за синтезу орган-

ских молекула. Разарање адсорбованих нуклеинских киселина и њихових деривата зрачењем калијума изгледа много ефикасније него радијацијама индуковане полимеризације и органске синтезе. Закључено је, међутим, да ова разматрања још увек чекају експерименталну потврду (34).

4. ПОГЛЕД НА СИМУЛАЦИОНЕ ЕКСПЕРИМЕНТЕ

Једноставни молекули - важни конституенти првобитног сценарија

Гасови. Изгледа да зрачењем-индуковане промене првобитне атмосфере не интересују истраживаче пребиотичке хемије. Један од разлога би могао да буде то што је радиолитичко понашање њених потенцијалних конституената добро познато из страних изучавања у широком опсегу експерименталних услова. Располажемо подацима за водоник, азот, амонијак, угљен-диоксид, водоник-сулфид, метан, етан и друга једноставна органска једињења и њихове смеше (35; 18). Ефикасна абиотичка синтеза аминокиселина је показана у симулационим експериментима у којима је атмосфера ране земље изложена дејству протона (36).

Лед. Замрзнута вода, амонијак, метан и њихове смеше су били прва једињења изучавана у вези са хемијом у кометарном леду. Зрачења су били гама, електрони и протони у области MeV енергија; температуре су биле између 5 K и 77 K (9; 37; 10). Узорци са ледом метана су зрачени на 10 K и 50 K протонима и јонима хелијума MeV енергија (38). Полимеризација цијановодоника, изазвана гама-зрачењем, изучавана је на 77 K (39). Присуство ацетилена, метана и етана у кометарним језгрима је подстакло на изучавања леда оних и других угљоводоника у вези са кометарним језгром (40; 41). Запажено је настајање низа органских једињења у симулационим експериментима од интереса за хемију у интерстеларном медијуму: озрачивања су вршена електронима 15 MeV и протонима 2,8 MeV и 35 MeV (42).

Вода и водени системи. Хемијске промене изазване јонизујућим зрачењем запажене су на воденим растворима радијума још у првим данима радиохемије, почетком овога столећа. Поступно је растао интерес за разумевање радиолитичког понашања течне воде због места које ово има у разним областима нуклеарних наука, као и у физичкој хемији и радијационој биологији (43). Последица су биле познавања хиљада реакција, њихових константи брзина као и интермедијера и стабилних једињења који у овим процесима учествују. Ово омогућује поуздану компјутерску симулацију реакционих механизма од интереса за пребиотичку хемију и зрачењем-индуковане хемијске процесе у лабораторији (44) и у природи (12).

Радиолиза водених раствора угљен-моноксида и диоксида је била предмет рутинских истраживања и

добро се разуме (18). Амонијум-бикарбонат се сматра као важан извор угљеника за зрачењем изазване синтезе биолошки значајних једињења на раној планети Земљи и свестрано је изучаван у широком опсегу доза (45; 48). Експериментални налази у радијолизи једноставних алдехида, алкохола и карбоксилних киселина у воденим растворима су добро познати (18). Радијациона хемија водених раствора аминокиселина је сложен процес као што је показано на растворима глицина (46).

Водени раствори цијанида и нитрила су предмет бројних изучавања због велике вероватноће њиховог присуства у примордијалној хидросфери и реактивности троструке везе угљеник-азот (47). Изучавани су рани стадијуми радијолизе, идентификовани интермедијери кратког живота и одређене константе брзина реакција (48; 49; 50; 51; 52; 53; 54; 55). Систематска изучавања су вршена у широком опсегу апсорбованих доза (до више kGy) и утврђено присуство различитих биогених једињења (56; 50; 57; 58; 59; 60; 61).

Полимери у растворима цијановодоника, сматрани као могући извор тамне материје у кометама и соларном систему (62), свестрано су изучавани у радијационој хемији. Налаз пептидног скелета у зрачењем произведеним полимерима је подржан карактеристичним инфрацрвеним спектрима (63), као и ензиматском карактеризацијом пептидног материјала (64). Показано је и присуство више аминокиселина (протеинских и непротеинских) у хидролизатима неиспарљивих остатака продуката радијолизе цијанида (65), као и у узорцима радијолизе водених раствора нитрила (66). Вредно је помена да се зрачењем-индукована полимеризација одиграва и у врло разблаченим воденим растворима цијанида (67).

Модел-системи

Кометарно језгро. Јонизујуће зрачење као извор енергије је узимано у обзир у најранијим прилазима хемији у језгру комета (68). Радијационохемијски аспекти кометарне хемије су детаљније разматрани: хемијски састав модел система, услови озрачивања како у вези са радијационим процесингом површинских спојева тако и могућа хемија у течном језгру изазваном радиогеном топлотом алуминијума-26 (14).

Радијациона хемија мултикомпонентног система у којем доминира вода изучавања је озрачивањима гама-зрацима кобалта-60 на 77 К и 310 К, у широком опсегу доза (69). Модел-систем је полазио од претпоставке да су комете настале у спољним областима пресоларне небуле (70) и да су интерстеларна једињења хемијски конституенти језгра комете (71). Хемијски састав су сачињавали једноставни органски молекули у односу у којем постоје у интерстеларном облаку:



Вођено је рачуна и о другим налазима у космохемији. Укупне количине састојака су подешене та-

ко да однос угљеник/азот буде 1,8, а да вода представља око 50% укупне масе као у кометарним језгрима где је однос прах/испарљиви састојци 1. При томе је укупна количина једињења са CN групом подешена тако да представља 0,4% кометарне масе.

У експериментима на 310 К нађено је око четрдесет производа, међу којима су алдехиди, амини и карбоксилне киселине. Констатовано је и присуство полимерног материјала чије су масе биле до 80 000 а.м. Ови су налази потврђени и у узорцима зраченим на 77 К само су радијационохемијски приноси били нижи за један до два реда величине. Формирање продуката радијолизе је праћено са порастом дозе и добивени подаци коришћени за претпоставке о реакцијама којима настају.

Треба подсетити да су анализе замрзнутих узо-рака вршене после отапања. Као што показују експерименти у вези са постанком органских молекула у астрофизичким условима (72), разумевање пост-радијационе хемије заслужује пажњу.

Подземне воде на раној Земљи. Вода је имала значајну улогу у стварању услова да депозит урана постане нуклеарни реактор: успоравала је неутроне и омогућавала ланчани процес фисије, и одводила топлоту. У исто време су она и растворене супстанце у њој биле изложене зрачењу и тако долазило до радијационохемијских промена.

Користили смо компјутерску симулацију да добијемо увид у дејство мешовитог зрачења нуклеарног реактора (неутрони, наелектрисане честице, гама-зраци) на подземну воду пешчаника као модел-систем (12). Моделовање је почивало на подацима о феномену Окло (30; 31): брзина дозе (десетак Gy/час), висока температура (око 300°C) и притисак (200 атмосфера). Механизам радијолизе воде је узео у обзир хемијски састав и представљен је са четрдесет реакција добро познатих из лабораторијских изучавања. Резултати кажу да су се на геолошкој скали времена у овим условима стварале значајне количине кисеоника, водоника и водоник-пероксида (Слика 3). При томе су хемијски реактивне јединке, настале радијолизом, учествовале у реакцијама са неорганским и органским једињењима присутним у води и тако доприносиле променама од интереса за хемијску еволуцију.

Воде раног океана. Компјутерска симулација да је увид у радијолизу воде океана изазвану дејством зрачења калијума-40 пре 3800 милиона година (13). Модел-систем је вода океана са јонима натријума, магнезијума, калцијума и калијума као главним састојцима. Реакциони механизам, представљен са 58 реакција, узима у обзир и друге катјоне и ајјоне о чијем присуству у раним океанима говоре стене пешчаника старе 3,8 милијарди година. Резултати указују на синтезу значајних количина продуката радијолизе у води океана $M_{\text{ocean}} = 1.4 \times 10^{24}$ g, на геолошкој скали времена од 100 Ма (1 Ма = 100 милиона година:



Слика 3. Производња водоник-пероксида, водоника и кисеоника у подземној води пешчаника пре 3200 милиона година, изложеној зрачењу природног нуклеарног реактора током тридесет дана. Брзина дозе 120 Gy/час. У симулацији процеса је претпостављено да ослобођени гасови остају у реакционој зони (12).

- 3×10^{19} g O₂ / M_{ocean} / 100 Ма; поређења ради 1.2×10^{21} g O₂ је данас присутно у атмосфери;
- 3.8×10^{18} g H₂ / M_{ocean} / 100 Ма; поређења ради, количина водоника је слична оној коју је током 100 Ма ослободила вулканска активност;
- 1.1×10^{18} g H₂O₂ / M_{ocean} / 100 Ма

Анализа реакционог механизма показује да се поред снажно оксидујућег хидроксил-радикала (ОН), који директно настаје разлагањем воде, као интермедијери јављају и више других оксидујућих јединки. Такође, присутно је и обиље примарних и секундарних редукујућих интермедијера. Ове реактивне јединке су могле да изазову синтезу значајних количина нових хемијских једињења. Уз претпоставку да се ради о ниском радијационохемијском приносу производа P, G(P) = 0.15, чија је средња молекулска маса M_r = 75 и око 10¹⁴ g органских супстанци је могло да буде синтезовано у водама океана током 100 милиона година; поређења ради, укупна биомаса у океанима данас процењује се на 10¹⁵ g.

5. НЕКА ЗАПАЖАЊА О РАДИЈАЦИОНОЈ ХЕМИЈИ У ИЗУЧАВАЊИМА СУНЧЕВОГ СИСТЕМА

Јонизујуће зрачење је само један од извора енергије за хемијске процесе у Сунчевом систему, данас и у прошлости. Због своје опште присутности и ефикасне производње хемијски реактивних јединки, оно заслужује више пажње него што је то сада случај. Досадашњи резултати подстичу на систематске експерименталне и теоријске приступе неким темама.

1) *Јонизујућа зрачења и еволуција раног живота.* Испитивање важнијих догађаја у раној биолошкој еволуцији указују да су главне еволуционе промене у животу прокариота биле више последица биохемијских него морфолошких иновација. Детаљнија анализа података о радиолитичком понашању биогених једињења и могућих мутација индукованих зрачењем у раној биотичкој еволуцији тек треба да се обави. Сигурно је, међутим, да је започињајући

слободно-радикалске процесе у раној еволуцији јонизујуће зрачење могло да буде ефикасан мутагени агенс за биоту Прекамбриана.

2) *Изучавања радијационохемијског процесинга материјала у Сунчевом систему* треба да се односе не само на рану Земљу, комете и интерпланетарни прах него, такође, и на планете и сателите, као и њихове атмосфере и неке појаве на њиховим површинама.

3) *Примитивна природа кометарног материјала.* Испарљива једињења у кометарном језгру се обично сматрају као добро сачувани материјали који су преживели од времена постанка Сунчевог система, дакле, најстарији састојци који нам потенцијално омогућују увид у првобитну соларну небулу. Нема, међутим, опште сагласности да су кометарна језгра у потпуности задржала молекулски састав наслеђен од протосоларног облака (73). И симулациони експерименти сугерирају да при разматрању примитивне природе кометарних материјала не сме да се занемари радијационохемијски процесинг током живота комете.

Значајну улогу у хемијској еволуцији су имала бомбардовања наше планете кометама (74). Радијационохемијски експерименти говоре да, поред доприноса водама раног океана, треба боље разумети и њихов допринос инвентару биогених једињења, као и малих молекула, укључујући кисеоник и водоник-пероксид.

4) *Познавање ефекта LET* је неопходно за боље разумевање улоге различитих врста и енергија зрачења у хемијском процесингу тела у Сунчевом систему (интерпланетарни прах, комете, планете, сателити). Наелектрисане честице високих енергија се рутински производе у акцелераторским инсталацијама али је, врло често, приступ радијационим хемичарима ограничен. Ово може и да се разуме с обзиром да експериментални канали за радијациону хемију треба да задовоље бројне специфичне захтеве. Задовољавајућа решења се налазе када радијациони

хемичари имају прилику да дефинишу своје потребе у раним фазама изградње инсталације, као што је то случај у Институту у Винчи са акцелераторском инсталацијом Теста (75).

5) *Инерентни оксидујући катионски првобитни вода и рани атмосферски кисеоник*. Стене старе 3800 милиона година, нађене у области Исуа на Западном Гренланду, садрже примарно оксидоване минерале гвожђа (33). Сматра се да су приликом таложења и формирања ових седиментних стена кисеоник обезбедила два извора за процесе оксидације. Један је абиотички: фотодисоцијација водене паре под дејством Сунчевих ултраљубичастих зрачења и дифузија насталог кисеоника у воде раног океана. Други је биотички извор, локализован у хидросфери: фотосинтетичка производња кисеоника активностима првих микроорганизама.

Једна од полазних претпоставки Опаринове идеје о постанку живота је неопходност редукујуће атмосфере у којој се одигравају синтезе органских једињења (76). Радијациона хемија, међутим, указује на неизбежно рано појављивање кисеоника и оксидујућих радикала у водама ране Земље. Компјутерска симулација зрачењем индукованих хемијских процеса у водама раног океана казује да је годишња производња оксидујућих јединки била око десет пикомолова у dm^3 ($10^{-11} \text{ mol / dm}^3 / \text{god}$). Могла је да игра улогу у обликовању природне средине у којој су се развијале форме живота толератне према кисеонику. За разлику од фотодисоцијације, радиолитичка производња оксидујућих јединки се одиграла свуда у океану укључујући и његове дубине. Такође, она је могла да почне да производи кисеоник пре појаве микроорганизама способних за фотосинтезу.

Abstract

RADIATION CHEMICAL APPROACHES TO CHEMICAL EVOLUTION PROCESSES ON EARTH AND BEYOND

Ivan G. Draganić

The Institute of Nuclear Sciences Vinča, Belgrade, Yugoslavia

Ionizing radiation is still taken as a minor partner in the group of energy sources available for chemical processes on early Earth and in space. Justified when comparing its amount with those of some other sources, this attitude neglects its advantage: the efficiency in producing free-radicals and radical-ions, the promoters of chemical processes even in conditions hostile for prebiotic chemistry like those in comets and other bodies in space, or in ocean depths and underground waters of primitive Earth. The purpose of this review is to give a general picture of radiation chemical approaches to the studies of extraterrestrial and endogenous origins of biogenic compounds.

The consequences of interaction of ionizing radiation with matter depend on the type and energy of

radiation, as well as on the physical state of irradiated matter. To present facts we take the radiolysis of water as a model system both because of its simplicity and the ubiquitous presence of water and ionizing radiation in nature.

We consider the types of ionizing radiation and amounts of energy which are available for chemical evolution in specific environments: the cosmic ray-protons and radiations of radioactive aluminium (Al-26) in cometary nuclei, the radiation of radioactive potassium (K-40) in early ocean water and mixed ionizing radiation of natural nuclear reactors in primitive underground waters.

Large number of biogenic compounds is observed in radiation chemical simulation experiments but their survey was beyond the scope of this work and is given elsewhere (Draganić and Vujošević, this conference). Present study surveys main findings in the radiolysis of some compounds and model systems of interest to prebiotic chemistry. One is the modest, yet significant, intrinsic oxidizing capacity of primitive waters due to the radiolytic generation of various oxidizing free radical species in addition to molecules of oxygen and hydrogen peroxide. Other implications concern the consequences of radiation chemical processing of interstellar and interplanetary matter in particular the cometary nuclei.

ЛИТЕРАТУРА

1. Webber, W.R. (1997). New experimental data and what it tells us about the sources and acceleration of cosmic rays. *Space Science Reviews*, 81, 107-142.
2. Paranicas, C., Cheng, A.F., Mauk, B.H., Keath, E.P. and Krimigis, S.M., (1997). Evidence of a source of energetic ions at Saturn. *J. Geophys. Res. - Space Physics* 102, 17459-17466.
3. Hall, D.T., Strobel, D.F., Feldman, P.D., McGrath, M.A., Weaver, H.A. (1995). Detection of an oxygen atmosphere on Jupiter's moon Europa. *Nature*, 373, 677-679.
4. McDonald, G.D. and Ockert-Bell, M.E. (1997). Oxidative destruction of polymeric material on the surface of Europa. *Lunar Planet. Sci. XXVIII*, 905-906.
5. Donn, B. (1960) Trapped radicals in astrophysics. In *Formation and Trapping of Free Radicals* (Bass, A.M. and Broida, H.P., Eds.) Academic Press, New York.
6. Goldanskii, V. I. (1997). Nontraditional pathways of extraterrestrial formation of prebiotic matter. *J. Phys. Chem. A*, 101, 3224-3432.
7. Brack, A. and Raulin, F. (1991). *L'évolution chimiques et les origines de la vie*. Masson, Paris.
8. Oberbeck, V. R. and Aggarwal, H. (1992). Comet impacts and chemical evolution on the bombarded earth, *Origins of Life and Evolution of the Biosphere*, 21, 317-338.
9. Berger, R. (1961). The proton irradiation of methane, ammonia and water at 77 K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 47, 1434-1436.

10. Oro, J. (1963). Synthesis of organic compounds by high-energy electrons, *Nature*, 197, 971-974.
11. Ogura, H. (1967). Radiolysis of hydrogen cyanide in aqueous system. Part I. Estimation of radiolytic yields of hydrogen cyanide and product investigation. *J. Rad. Res. (Jpn)*, **8**, 93-99.
12. Bjergbakke, E., Draganić, Z. D., Sehested, K. and Draganić, I. G. (1989). Radiolytic products in waters - Part II. Computer simulation of some radiolytic processes in nature. *Radiochim. Acta*, **48**, 73-77.
13. Draganić, I. G., Bjergbakke, E., Draganić, Z. D. and Sehested, K. (1991). Decomposition of ocean waters by potassium-40 radiation 3800 Ma ago as a source of oxygen and oxidizing species. *Precambrian Res.*, **52**, 337-345.
14. Draganić, I. G., Draganić, Z. D. and Vujošević, S. I. (1984). Some Radiation Chemical Aspects of Chemistry in Cometary Nuclei, *Icarus*, **60**, 464-475.
15. Draganić, I. G. and Draganić, Z. D. (1988), Radiation chemical approaches to comets and interstellar dust, *J. chim. phys.*, **85**, 55-61.
16. Draganić, I. G. and Vujošević, S. I. (1998): Compounds observed in some radiation chemical simulation experiments relevant to prebiotic chemistry (*This Conference*).
17. Draganić, I. G. and Draganić, Z. D. (1971). *The Radiation Chemistry of Water*, Academic Press, New York.
18. Spinks, J. W. T. and Woods, R. J. (1990) *An Introduction to Radiation Chemistry*, Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.
19. Navarro - Gonzales, R. and Romero, A. (1996). On the survivability of an enantiomeric excess of amino acids in comet nuclei during the decay of Al - 26 and other radionuclides. *Astrophysics and Space Science*, **236**, 49-60.
20. Moore, M. H., Donn, B., Khanna, R. and A'Hearn, M. F. (1983) Studies of proton irradiated cometary-type icy mixtures. *Icarus*, **54**, 388-405.
21. Ryan, M. P. Jr. and Draganić, I. G. (1986). An Estimate of the Contribution of High Energy Cosmic-Ray Protons to the Absorbed Dose Inventory of a Cometary Nucleus, *Astrophys. Space Sci.*, **125**, 49.
22. Draganić, I. G., Ryan, M. P. Jr. and Draganić, Z. D. (1987). Radiation Dosimetry and Chemistry of a Cometary Nucleus, *Adv. Space Res.*, **7**, 13.
23. Chiar, J. E. (1997). The nature and evolution of interstellar ices. *Origins of Life & Evolution of the Biosphere*, **27**, 79-100.
24. Basiuk, V. A. and Navarro-Gonzales, R. (1995). Dust in the universe: implications for terrestrial prebiotic chemistry. *Origins of Life & Evolution of the Biosphere*, **25**, 457-493.
25. Tielens, A. G. M. and Chamley, S. B. (1997). Circumstellar and interstellar synthesis of organic molecules. *Origins of Life and Evolution of the Biosphere*, **27**, 23-51.
26. Johnson, R. E. (1996). Sputtering of ices in the outer solar system. *Reviews of Modern Physics*, **68**, 305-312.
27. Bibring, J. P. and Rocard, F. (1984). Organic chemistry by irradiation in space. *Adv. Space Res.* **4**, 103-106.
28. Brucato, J. R., Palumbo, M. E. and Strazzulla, G. (1997). Carbonic acid by ion implantation in water/carbon dioxide ice mixtures. *Icarus*, **125**, 135-144.
29. Kuroda, P. K. (1956) On the nuclear stability of the uranium minerals. *J. Chem. Phys.*, **25**, 781-782.
30. IAEA (1975). *The Oklo Phenomenon*. International Atomic Energy Agency, Vienna.
31. IAEA (1978) *Natural Fission Reactors*. International Atomic Energy Agency, Vienna.
32. Draganić, I. G., Draganić, Z. D. and Altiparmakov, D. (1983). Natural nuclear reactors and ionizing radiation in the Precambrian. *Precambrian Res.*, **20**, 283-298.
33. Dymek, F. R. and Klein, C. (1988). Chemistry, petrology and origin of banded iron-formation lithologies from the 3800 Ma Isua supracrustal belt, West Greenland. *Precambrian Res.*, **39**, 247-302.
34. Mosqueira, F. G., Albaran, G. and Negron-Mendoza A. (1996). A review of conditions affecting the radiolysis due to K-40 on nucleic acid bases and their derivatives adsorbed on clay minerals: implications in prebiotic chemistry. *Origins of Life and Evolution of the Biosphere*, **26**, 75-94.
35. Lind, S. C., Hohanadel, C. J. and Ghormley, J. A. (1961) *Radiation Chemistry of Gases*, Reinhold Pub., New York.
36. Kobayashi, K., Tsuchia, M., Oshima, T. and Yanagawa, H. (1990). Abiotic formation of amino acids and imidazole by proton simulated primitive earth atmosphere. *Origins of Life and Evolution of the Biosphere*, **20**, 99-109.
37. Glasel, J. A. (1962) The bombardment of solid D₂O by low-energy electrons under astronomical conditions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **48**, 491-496.
38. Kaiser, R. I., Eich, G., Gabrysch, A. and Roessler, K. (1997). Theoretical and laboratory studies on the interaction of cosmic-ray particles with interstellar ices. 2. Formation of atomic and molecular hydrogen in frozen organic molecules. *Astrophysical Journal* **484**, 487-498.
39. Mozhaev, P. S., Kichigina, G. A., Kiriyukhin, D. P. and Barkalov, I. M. (1995) Radiation-induced polymerization of hydrogen cyanide, *High Energy Chemistry*, **29**, 15-18.
40. Moore, M. H., Ferrante, R. F. and Nuth, J. A. (1996). Infrared spectra of proton irradiated ices containing methanol. *Planetary & Space Science*, **44**, 927-935.
41. Hudson, R. L. and Moore, M. H. (1997). Hydrocarbon radiation chemistry in ices of cometary relevance. *Icarus*, **126**, 233-235.
42. Kasamatsu, T., Kaneko, T., Saito, T. and Kobayashi, K. (1997). Formation of organic compounds in simulated interstellar media with high energy particles. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **70**, 1021-1026.
43. Draganić, I. G. (1996). Radioactivity and radiation chemistry of water, in ONE HUNDRED YE-

- ARS after the DISCOVERY of RADIOACTIVITY, R. Oledenburg Verlag, Munchen, pp. 317-321.
44. Bjergbakke, E., Draganić, Z. D., Sehested, K. and Draganić, I. G. (1989). Radiolytic products in waters - Part I. Computer simulation of some radiolytic processes in the laboratory. *Radiochim. Acta*, **48**, 65-71.
 45. Draganić, Z. D., Negron-Mendoza, A., Sehested, K., Vujošević, S. I., Navarro-Gonzales, R., Albarran-Sanchez, M. G. and Draganić, I. G. (1991). Radiolysis of aqueous solutions of ammonium bicarbonate over a large dose range. *Radiat. Phys. Chem.* **38**, 317-321.
 46. Draganić, Z. D., Nikolić, V. and Vujošević, S. I. (1985). Radiation chemistry of an aqueous solution of glycine: compounds of interest to chemical evolution studies. *J Mol Evol*, **22**, 82-90.
 47. Draganić, I. G., Draganić, Z. D. (1981). A Survey of Compounds Formed by Radiolysis of Aqueous Solutions of Simple Cyanides and Nitriles, in PLENARY LECTURES, III SYMPOSIUM ON NUCLEAR CHEMISTRY, RADIOCHEMISTRY AND RADIATION CHEMISTRY, A. Negron, G. Albarran (eds), Universidad Nacional Autonoma de Mexico, Ciudad Mexico.
 48. Draganić, Z. D., Negron-Mendoza, A., Navarro-Gonzales, R. and Vujošević, S. I. (1987). The presence of polymeric material in radiolysed aqueous solutions of ammonium bicarbonate. *Radiat. Phys. Chem.* **30**, 229-231.
 49. Draganić, I., Draganić, Z., Petrović, Lj. and Nikolić, A. (1973). The radiation chemistry of aqueous solutions of simple RCN compounds. *J. Amer. Chem. Soc.*, **95**, 7193-7199.
 50. Draganić, I. G., Draganić, Z. D. and Shusharian, M. J. (1976). The radiation chemistry of aqueous solutions of acetonitrile and propionitrile in the megarad dose range. *Radiat. Res.*, **66**, 54-65.
 51. Draganić, I. G., Draganić, Z. D. and Marković, V. M. (1976). The pulse radiolysis of aqueous of simple RCN compounds. *Int. J. Radiat. Phys. Chem.* **8**, 339-342.
 52. Draganić, I. G., Draganić, Z. D. and Sehested, K. (1978). A pulse radiolysis study of aqueous cyanamide solutions. *J. Phys. Chem.*, **82**, 757-761.
 53. Draganić, Z. D., Draganić, I. G. and Jovanović, S. V. (1978). The radiation chemistry of aqueous solutions of cyanamide. *Radiat. Res.*, **75**, 508-518.
 54. Draganić, Z. D., Draganić, I. G. and Sehested, K., 1979. Radiation chemistry of aqueous solutions of dicyandiamide. *J. Phys. Chem.*, **83**, 220-224.
 55. Draganić, I. G., Beltran-Lopez, V., Draganić, Z. D. and Vujošević, S. I. (1985). Stable free radicals produced radiolytically in aqueous solutions of acetonitrile and propionitrile. *Radiat. Phys. Chem.* **26**, 247-251.
 56. Draganić, Z. D., Draganić, I. G. and Borovičanin, M. (1976). The radiation chemistry of aqueous solutions of hydrogen cyanide in the megarad dose range. *Rad. Res.*, **66**, 42-53.
 57. Draganić, Z., Niketić, V., Jovanović, S. and Draganić, I. G. (1980). The radiolysis of aqueous ammonium cyanide: Compounds of interest to chemical evolution studies. *J Mol Evol*, **15**, 239-260.
 58. Draganić, I. G., Jovanović, S., Niketić, V., and Draganić, Z. D. (1980). The radiolysis of aqueous acetonitrile: Compounds of interest to chemical evolution studies. *J Mol Evol*, **15**, 261-275.
 59. Draganić, Z. D., Draganić, I. G., Azamar, J. A., Vujošević, S. I., Berber, M. D. and Negron-Mendoza, A. (1985). Radiation chemistry of overirradiated aqueous solutions of hydrogen cyanide and ammonium cyanide. *J Mol Evol*, **21**, 356-363.
 60. Draganić, Z. D., Draganić, I. G. (1977). The radiation chemistry of aqueous solutions of ammonium and sodium cyanides in the megarad dose range. *Radiat. Res.*, **69**, 223-229.
 61. Negron-Mendoza, A., Draganić, Z. D., Navarro-Gonzalez, R. and Draganić, I. G. (1983). Aldehydes, ketones, and carboxylic acids formed radiolytically in aqueous solutions of cyanides and simple nitriles. *Radiation research*, **95**, 248-261.
 62. Matthews, C. N. (1992). The dark matter in the solar system. *Origins of Life and Evolution of the Biosphere*, **21**, 421-434.
 63. Draganić, I. G., Draganić, Z. D., Jovanović, S. and Ribnikar, S. V. (1977). Infrared spectral characterization of peptidic material produced by ionizing radiation in aqueous cyanides. *J Mol Evol*, **10**, 103-109.
 64. Niketić, V., Draganić, Z., Nešković, S. and Draganić, I. (1982). Enzymatic characterization of peptidic materials isolated from aqueous solutions of ammonium cyanide (pH 9) and hydrocyanic acid (pH 6) exposed to ionising radiation. *J Mol Evol*, **18**, 130-136.
 65. Draganić, Z., Draganić, I., Shimoyama, A. and Ponnampereuma, C. (1977). Evidence for amino acids in hydrolysates of compounds formed by ionizing radiations: I. Aqueous solutions of HCN, NH₄CN, and Na CN. *Origin of Life*, **8**, 371-376.
 66. Draganić, Z., Draganić, I., Shimoyama, A. and Ponnampereuma, C. (1977). Evidence for amino acids in hydrolysates of compounds formed by ionizing radiations: II. Aqueous solutions of CH₃CN and C₂H₅CN. *Origin of Life*, **8**, 377-382.
 67. Vujošević, S. I., Negron-Mendoza, A. and Draganić, Z. D. (1990). Radiation-induced Polymerization in Dilute Aqueous Solutions of Cyanides. *Origin of Life and Evolution of the Biosphere*, **20**, 49-54.
 68. Draganić, I. G. and Draganić, Z. D. (1987). Radiation chemistry under unconventional conditions: dosimetry and aqueous radiolyses relevant to comet nuclei and early Earth structure. *Radiat. Phys. Chem.*, **29**, 227-230.
 69. Draganić, Z. D., Vujošević, S. I., Negron-Mendoza, A., Azamar, J. A. and Draganić, I. G. (1985). Radiation chemistry of a multicomponent aqueous system relevant to chemistry of cometary nuclei. *J Mol Evol*, **22**, 175-187.

70. Biermann, I. and Michel, K. W. (1978). On the origin of cometary nuclei in the presolar nebula. *The Moon and the Planets*, **18**, 447-464.
71. Mitchell, G. F., Prasad, S. S. and Huntress, W. T. (1981). Chemical model calculations of C₂, C₃, CH, CN, OH and NH₃ abundance in cometary comae. *Astrophys. J.* **244**, 1087-1093.
72. Schutte, W. A., Allamandola, L. J. and Sandford, S. A. (1993). Formaldehyde and organic molecules production in astrophysical ices at cryogenic temperatures. *Science*, **259**, 1143-1145.
73. Vanysek, V. and Moravec, Z. (1995). Protosolar nebula and composition of comets. *Earth, Moon and Planets*, **68**, 95-106.
74. Chyba, C. F., Thomas, P. J., Brookshaw, L. and SAGAN, C. (1990). Cometary delivery of Organic Molecules to the Early Earth. *Science*, **249**, 366-373.
75. Nešković, N., Ostojić, R., Susini, A., Milinković, Lj., Ćirić, A., Dobrosavljević, B., Brajušković, S., Ćirković, B., Bojović, M., Josipović, V., Toprek, D., Manasijević, M. and Koićki, S. (1992). Tesla accelerator installation. *Proceedings of the Third European Particle Accelerator Conference*, vol. 1, p. 415. Frontières.
76. Miller, S. L., Schopf, W. J. and Lazcano, A., (1997): Oparin's "Origin of Life": Sixty years later, *J. Mol. Evol.*, **44**, 351-353.

ВЕСНА НИКЕТИЋ, Хемијски факултет, Универзитета у Београду

СВИ ДОБИТНИЦИ НОБЕЛОВЕ НАГРАДЕ ИЗ ХЕМИЈЕ ЗА 1997. ГОДИНУ СУ БИОХЕМИЧАРИ

Краљевска шведска академија наука доделила је за 1997. годину, половину Нобелове награде из хемије професору Полу Д. Бојеру (Paul D. Boyer) и Џону Е. Вокеру (Dr John E. Walker), а половину професору Јенсу Ц. Скоу (Jens C. Skou). Професор Бојер је рођен 1918. године у месту Прово, Јута, САД. Докторирао је 1943. године из биохемије на универзитету у Винконсину (САД). Од 1963. до 1989. г. био је професор хемије у Одељењу за хемију и биохемију, Универзитета у Калифорнији, Лос Анђелес (UCLA), а од 1990. је професор у пензији на истом универзитету. Члан је Националне академије наука од 1970. године. Др Волкер је рођен 1941. године у Халифаксу, Велика Британија. Магистрирао је и докторирао на универзитету у Оксфорду, а од 1982. године ради као научни сарадник Лабораторије за молекуларну биологију Савета за медицинска истраживања (Medical Research Council) у Кембриџу. Члан је Краљевског друштва од 1995. године. Професор Ско је рођен 1918. године у Данској. Медицински факултет је завршио у Копенхагену, докторирао је 1954. г. на универзитету у Орхусу, на којем је постао професор физиологије 1963. године, а професор биофизике 1977. године. Професор Ско је члан Данске академије наука. Упркос поодмаклим годинама, професор Бојер и професор Ско настављају да се баве својим истраживањима која су започели пре много година.

Сва тројица лауреата су урадила пионирски посао у истраживању ензима који учествују у конверзији "високо-енергетског" једињења аденозин-трифосфата (АТФ). Бојер и Волкер су открили како ензим АТФ-синтаза катализује стварање АТФ-а из неорганског фосфата и АДФ-а. Њихова истраживања су била задивљујуће комплементарна: Бојер је предложио механизам, док је Волкер одредио структуру

ензима и тако потврдио предложен механизам. Ско је први открио један ензим, Na⁺, K⁺ -АТФ-азу, који катализује транспорт јона кроз ћелијску мембрану. Ова, још једна у низу Нобелових награда из хемије која је додељена за открића из биохемије, указује на значај биохемије као хемијске дисциплине.

Прво ћемо се осврнути на структуру и функцију АТФ-а, а потом ћемо укратко описати открића овогодишњих добитника Нобелове награде.

АТФ функционише као преносилац енергије у свим живим организмима: микроорганизмима, биљкама, животињама укључујући и човека. АТФ има "висок потенцијал трансфера (преноса) фосфатне групе". То значи да у процесима који су купловани (повезани) са хидролизом (трансфером) фосфатне групе са АТФ-а, постаје доступна велика количина слободне (хемијске) енергије (стандардна промена слободне енергије за хидролизу АТФ до АДФ и фосфата износи 30.5 kJ/mol). Ова слободна енергија се користи за процесе који захтевају утрошак (слободне) енергије. То су: биосинтеза ћелијских састојака (протеини, нуклеинске киселине, итд.), механички рад, активни транспорт (транспорт супстанци кроз ћелијску мембрану на супрот концентрационом градијенту), пренос нервних импулса и др.

Концентрација АТФ-а у свим ћелијама изузетно је ниска (нпр. у мишићном ткиву се налази 5 μmol АТФ/g ткива). Због тога је потрошња АТФ-а, тј. његов прелазак у АДФ, праћен обрнутим процесом: синтезом АТФ из АДФ и неорганског фосфата. (Слободна) енергија потребна за фосфорилацију АДФ-а добија се оксидацијом хранљивих састојака.

Оксидација хранљивих састојака у ћелији врши се у неколико фаза. Њихова оксидација је праћена редукцијом коензима, NAD⁺ и FAD који се редуктују

до NADH и FADH₂. Највећа количина АТФ-а синтезује се при оксидацији ових редукованих коензима помоћу молекулског кисеоника. Ово се дешава у процесу ћелијског дисања у митохондријама. Оксидација редукованих коензима врши се помоћу електрон-транспортног (респираторног) низа који је смештен у унутрашњој мембрани митохондрија (слика 1), а праћена је ослобађањем водоникових (H⁺) јона, који из матрикса митохондрије пролазе кроз њену унутрашњу мембрану и улазе у међумембрански простор (слика 1). Тако ће се успоставити мембрански потенцијал, а концентрација водоникових јона (pH) биће различита са две стране мембране. Успостављени pH градијент и мембрански потенцијал представљају електрохемијски потенцијални градијент (PMF). Питер Мичел (Peter Mitchell), је 1961. г. поставио хемиосмотску теорију за коју је добио Нобелову награду 1978. г. којом је показао да је



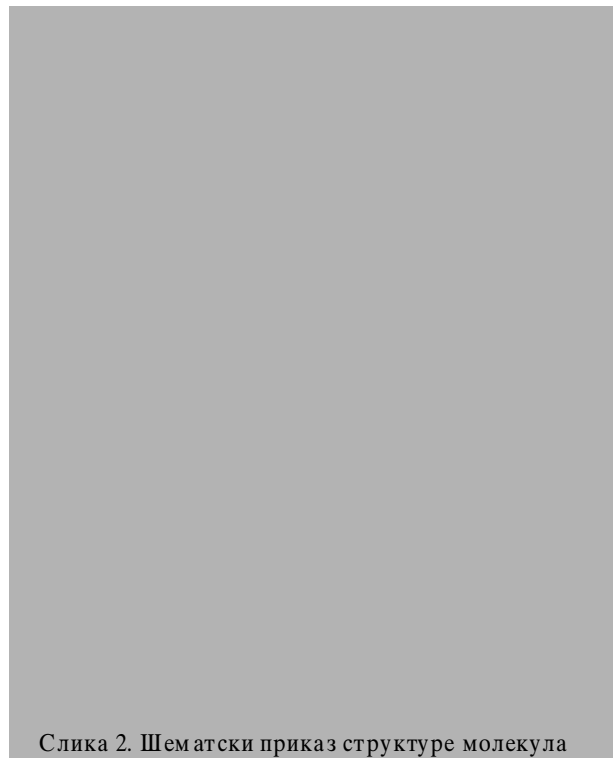
Слика 1. Шематски приказ везе између респирације (дисања) и производње АТФ-а у митохондријама: Реоксидација редукованих коензима NADH и FADH₂ уз помоћ интегралног мембранског транспорта електрона, у којем је кисеоник крајњи акцептор електрона праћен је пумпањем протона из матрикса митохондрија у међумембрански простор. Синтеза АТФ из ADP и неорганског фосфата настаје при пумпању протона у супротном смеру уз помоћ ензима АТФ-синтазе.

синтеза АТФ-а из ADP-а и фосфата повезана са овим градијентом. Саму синтезу АТФ-а из ADP-а и фосфата врши ензим АТФ-синтаза (слика 1, 2).

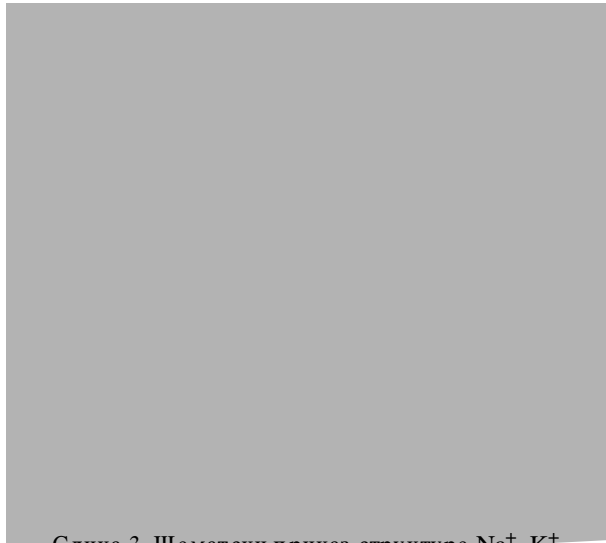
АТФ-синтаза синтезује у човечијем организму 40 kg АТФ-а дневно. Једну трећину ове количине АТФ-а угроши Na⁺, K⁺-АТФ-аза, други ензим о којој ће бити речи у наредном одељку.

АТФ-синтазу је први изоловао из митохондрија, 1960. године амерички научник Е. Ракер (E. Racker) са сарадницима. Напорима Бојера и Вокера са сарадницима дешифровани су механизми дејства и структура овог необичног ензима (слика 2).

Молекул АТФ-синтазе се састоји из 2 компоненте, F₀ и F₁ од којих се свака састоји из више субјединица (слика 2). Компонента F₀ је хидрофобне природе и налази се као интегрални протеин у мембрани. Она се састоји из више различитих субјединица и то: α(1), β(2) и c(9-12). Компонента F₁ се налази изван мембране и представља каталитичку јединицу за чије се субјединице везује ADP и фосфат. Она се састоји из 11 субјединица: α₃, β₃, γ₃, δ, ε. При протоку протона кроз компоненту F₀ (слика 1, 2) долази до ротације компоненте F₀ и субјединице γ, што изазива конформационе промене у каталитичким субјединицама F₁ ензимске компоненте. То изазива везивање фосфата за ADP, а потом дисоцијацију насталог АТФ-а из активног места ензима. Због оваквог механизма, који подсећа на воденични камен (у којем проток протона одговара протоку воде!) Бојер је назвао АТФ-синтазу ефикасном молекулском машином.



Слика 2. Шематски приказ структуре молекула АТФ-синтазе (за објашњење видети текст).



Слика 3. Шематски приказ структуре Na^+ , K^+ -АТР-азе и оријентације транспорта Na^+ , K^+

Структура, функција и механизам дејства Na^+ , K^+ -АТР-азе су другачији. Наиме, још од 1920-тих година било је познато да се концентрација јона унутар ћелије разликује од концентрације јона у спољашњој околини. Тако је концентрација јона Na^+ у ћелији нижа, а концентрација K^+ виша од њихове концентрације у спољашњој средини.

Транспорт јона кроз ћелијску мембрану повезан је са низом метаболичких процеса. Тако, при стимулацији нервних ћелија, јони Na^+ улазе у унутрашњост нервне ћелије, а да би се концентрација Na^+ у ћелији вратила на првобитну вредност јони Na^+ излазе из ћелије (у област веће концентрације Na^+). Да је за овај транспорт потребан АТР указивала је чињеница да до транспорта не долази, уколико се спречи синтеза АТР-а.

Полазећи од ових чињеница Ско је почео 1950-тих да у мембрани нервне ћелије трага за АТР-азом (ензим који хидролизује АТР), код које је хидролиза АТР-а повезана са транспортом Na^+ и K^+ јона. Први рад о АТР-ази која се активира са Na^+ и K^+ јонима публиковао је 1957. године. Било је то прво откриће ензима који врши управљени (вектор-

ски) транспорт супстанци кроз ћелијску мембрану, што је фундаментална особина свих живих ћелија. После овога, откривен је и низ других ензима који имају ову особину.

Применом методологије коју су сами разрадили, Ско и сарадници су показали да се Na^+ и K^+ јони везују са високим афинитетом за различита места у молекулу АТР-азе. Такође је показао да се ензим фосфорилује реакцијом са АТР-ом, при чему настаје АДФ. Na^+ јони имају висок афинитет за фосфорилувани, а K^+ јони за дефосфорилувани облик ензима. Ово указује да фосфорилувани и дефосфорилувани молекули ензима имају различите конформације, што објашњава и њихове различите активности у односу на Na^+ и K^+ јоне. Ско је такође показао да се ензим инхибира неким кардиотоничним стероидима и алкалоидима који се везују за његово активно место (слика 3).

ЛИТЕРАТУРА

Више о овогодишњим добитницима Нобелове награде може се наћи на Интернету на адреси: <http://nobelprizes.com/nobel/chemistry/1997a.html>

Више о АТР-синтази и Na^+ , K^+ -АТР-ази може се наћи у било којем од многобројних савремених уџбеника из биохемије.

Abstract

ALL 1997 NOBEL PRIZE WINNERS IN CHEMISTRY ARE BIOCHEMISTS

Vesna Niketic

Department of Chemistry, University of Belgrade, Belgrade, Yugoslavia

The key position of biochemistry as a branch of chemical sciences was demonstrated by the decision of the Nobel Committee to award the 1997 Nobel Prize in Chemistry to Professor Paul D. Boyer and Dr John E. Walker for their elucidation of the enzymatic mechanism underlying the synthesis of ATP and to Professor Jens C. Skou for the first discovery of an ion-transport enzyme Na^+ , K^+ -ATPase. The contributions of all three Nobel laureates are briefly described.

Paul Boyer

John Walker

Jens-Christian Skou

ОДРЕЂИВАЊЕ СТРУКТУРЕ ПРОТЕИНА НУКЛЕАРНО-МАГНЕТНО-РЕЗОНАНТНОМ СПЕКТРОСКОПИЈОМ

Нуклеарно-магнетно-резонантна спектроскопија (НМР) је свестрана спектроскопска дисциплина која може да региструје сигнале атома из различитих положаја у молекулу и при томе да сваки сигнал доведе у везу са неком од познатих спинских интеракција, главним изворима података о молекулској структури и динамици. НМР спектроскопија је данас, уз рендгено-структурну анализу (кристалографију x -зрака), једина метода којом може да се одреди структура биополимера са разлагањем на атомском нивоу.

ИСТОРИЈСКИ ПРЕГЛЕД

НМР спектроскопија, као експериментална техника, позната је од 1946. године када су истраживачке групе из Станфорда и са Харварда независно успеле да детектују НМР сигнал у кондензованог материји [1][2]. Први НМР спектар протеина добијен је 11 година касније [3][4], а требало је да прође још 25 година док није потпуно асигниран¹ и први спектар протеина [5]; прва комплетна НМР структура протеина решена је 1985. године [6]. До данас је решено (и депоновано у Протеинској банци података) близу 1000 структура одређених НМР спектроскопијом и преко 5000 кристалографски одређених структура протеина, не тако слаб резултат за НМР спектроскопију, ако се има у виду да је рендгено-структурна анализа много старија и зрелија метода. Први дифрактограм x -зрака са кристала добијен је још 1912. године [7] а са кристала протеина 1934. године [8]. Комплетна рендгено-структурна анализа протеина саопштена је први пут 1960. године [9][10], што је, у односу на НМР, рендгено-структурној анализи дало предност од 25 година. У поређењу са кристалографском анализом НМР спектроскопија је још увек у развојном стадијуму. Стога, у НМР спектроскопији, у погледу примене у одређивању структуре биомолекула треба очекивати још много открића. Међутим, основне интеракције међу спиновима и технике снимања спектра већ су добро познате [11][12].

ОСНОВНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ

Атомска језгра елемената са непарним бројем протона и/или неутрона поседују механички момент (спин) и њему придружени магнетни момент. Спин атомског језгра, и њему придружени магнетни мо-

мент, нису куриозитет већ фундаментална особина протона и неутрона, попут масе или наелектрисања. Дакле, магнетни момент атомског језгра је универзална особина хемијских елемената. Само језгра са парним бројем протона и парним бројем неутрона немају магнетни момент, рецимо ${}^4_2\text{He}$, ${}^{12}_6\text{C}$, ${}^{16}_8\text{O}$... Међутим, за сваки елемент са парним редним бројем (парним бројем протона) може се наћи стабилни изотоп са непарним масеним бројем (непарним бројем неутрона) из којег се НМР сигнал може детектовати, на пример, ${}^3_2\text{He}$, ${}^{13}_6\text{C}$, ${}^{17}_8\text{O}$...

Нуклеарни спин у спољашњем магнетном пољу

У одсуству магнетног поља енергија изолованог нуклеарног спина не зависи од његове оријентације. То је хипотетичка ситуација јер су у атомима и молекулима нуклеарни спинови окружени електронима. Око електрона се простире магнетно поље које потиче од сопственог спина електрона или од његовог орбиталног кретања. Дакле, у материји која нас окружује нуклеарни спинови се налазе у магнетном пољу али се та интеракција за све практичне сврхе може занемарити. Рецимо, интеракција нуклеарних спинова са магнетним пољем електрона (или, еквивалентно, интеракција електрона са магнетним пољем језгра) испољава се кроз хиперfino цепање спектралних линија што се може опазити само у специјалним случајевима и са инструментима врло високе моћи разлагања. Мали је број хемијских реакција (или природних процеса) чији исход зависи од постојања нуклеарног спина. У одсуству спољашњег магнетног поља нуклеарни спин је практично невидљив.

Унет у магнетно поље, нуклеарни спин се оријентише, попут магнетне игле компаса у магнетном пољу Земље. Због квантне природе феномена, могуће су само дискретне оријентације чији је број дефинисан списним квантним бројем I . Број оријентације је $2I + 1$; у најједноставнијем случају, када је $I = 1/2$, број оријентација је 2, па нуклеарни спин може да се оријентише само "паралелно" или "антипаралелно" спољашњем магнетном пољу. Знаци навода указују да је таква представа само приближна. Наиме, спин поседује и механички момент, дакле понаша се и као чигра. По аналогiji, као што земљино гравитационо поље не може да обори чигру (док се

¹ Асигнација (assignare = лат. придружити, прикључити) спектра је једнозначно придруживање опажених спектралних линија (сигнала) атомима или атомским групама у молекулу из којих сигнали потичу.

окреће) већ је само наводи на прецесионо кретање² тако и спољашње магнетно поље не може потпуно да оријентише спин већ га наводи на прецесионо кретање. Дакле, у спољашњем магнетном пољу у спин прецесује око правца поља нагнут под одређеним углом. При томе је прецесиона фреквенција једнака резонантној фреквенцији.

Енергија спина у спољашњем магнетном пољу, као и код макроскопског магнетног момента, зависи од угла који спин заклапа са пољем. Пошто сваком углу одговара одређена енергија то су и могућа енергијска стања нуклеарног спина подељена на дискретне, добро дефинисане нивое. Енергијска разлика међу суседним нивоима зависи од природе спинова и јачине (индуције) спољашњег магнетног поља. Што је јаче поље то је и разлика већа.

Спински прелаз

Спинови из једног енергијског нивоа у други могу да пређу под утицајем електромагнетних таласа, али само ако је енергија кванта електромагнетног таласа једнака енергијској разлици међу нивоима. Из услова за једнакост енергија (који се назива и резонантни услов) следи да, у датом пољу, прелаз могу да изазову само електромагнетни таласи одређене фреквенције. Пошто је број спинова у нижем енергијском нивоу већи од броја спинова у вишем енергијском нивоу (и за спинове важи Болцманов закон расподеле) укупан резултат је да приликом прелаза долази до апсорпције радиоталаса. НМР спектар је слика, при константном спољашњем магнетном пољу апсорбованих таласа, уређена по њиховим фреквенцијама. Интензитет спектралне линије пропорционалан је броју спинова и јачини магнетног поља.

Хемијски помак

У идеалном случају свако атомско језгро у хомогеном спољашњем пољу треба да има само једну резонантну линију тачно одређене фреквенције. То су бар очекивали физичари који су и развили НМР спектроскопију да би испитивали структуру атомског језгра тачним мерењима резонантне фреквенције код различитих изотопа. Међутим, на њихово велико разочарење, а на (каснију) радост хемичара³, врло брзо се показало да положај спектралне линије, односно резонантна фреквенција, зависи не само од јачине магнетног поља и врсте језгра него и од хемијског једињења у коме се посматрано језгро налази. Врло брзо је уочено да је померање спектралне линије под утицајем хемијског окружења, хемијски помак, последица заклањања атомског језгра орбиталним електронима. Електронске орбитале могу се

замислити као микроскопске струјне контуре које стварају сопствено магнетно поље. Због тога се стварно поље на положају језгра разликује од примењеног спољашњег магнетног поља. Локално поље зависи од типа оргитала, дакле од хемијског окружења, и стога резонантна фреквенција спина зависи од његовог положаја у молекулу. Може се очекивати да молекул покаже онолико НМР линија колико има атома посматране врсте. Међутим, због додатних интеракција то се дешава само у изузетним случајевима (рецимо у потпуно реаспрегнутим спектрима ¹³C).

Хемијски помак је пропорционалан спољашњем магнетном пољу и зависно од врсте језгра износи од неколико милионитих до неколико хиљадитих делова од примењеног спољашњег поља. За језгра водоника ¹H (протоне) помаци су реда 0 - 10 ppm (ppm = parts per million, енгл. делова на милион) а за језгра угљеника ¹³C 0 - 240 ppm.

Скаларно спрезање

У НМР спектрима високог разлагања, поред померања, уочено је и цепање спектралних линија. То је био и добар и лош знак; добар, јер је уочена нова интеракција помоћу које је могло још нешто да се сазна о детаљима грађе молекула, а лош зато што је постало јасно да су НМР спектри и релативно малих молекула компликовани за директно тумачење. Цепање НМР спектралне линије опажено је само у системима са више спинова из чега је било јасно да је у питању спин-спин интеракција. Међутим, пошто се јавља и у изотропној средини (течностима), интеракција не може бити векторског типа. Због тога се назива скаларна интеракција. Такође, пошто до интеракције долази само између спинова који се налазе у истом молекулу, било је јасно да су хемијске везе, односно електрони из молекулских орбитала, важни посредници. Заиста, показало се да до скаларне интеракције између два нуклеарна спина долази посредством електрона који их окружују. Интеракција је тим јача што је већа вероватноћа да се орбитални електрон нађе на положају атомског језгра, дакле, интеракција расте са порастом s-карактера орбитале. Електрон и сам поседује спин (дакле има угаони моменат и њему придружени магнетни моменат) који, када се нађе довољно близу језгра, ступа у интеракцију са нуклеарним спином. Због тога енергија електрона зависи од његове оријентације у односу на нуклеарни спин, и обрнуто, енергија нуклеарног спина постаје зависна од оријентације електрона. Како електрон у затвореној молекулској орбитали има свог партнера са чијим спином стриктно мора да бу-

2 Прецесија је сложено кретање ротирајућег објекта у коме примарна оса ротације полако ротира око неког другог правца. На пример, Земља ротира око сопствене осе (нагнуте у односу на осу орбите по којој се креће око Сунца) са периодом од 24 часа. При томе оса ротације прецесује са периодом од 26000 година око правца паралелног са осом орбите. Прецесија је последица сфероидног облика Земље. Привлачна сила Сунца јаче делује на екватор настојећи да земљину осу доведе у правац орбиталне осе. Због постојања сопственог угаоног момента Земље, та сила не може да исправи земљину ротациону осу него је наводи на прецисионо кретање.

3 Откриће хемијског помака дефинитивно је учинило НМР спектроскопију непривлачном за нуклеарну физику и истовремено, једном од најважнијих метода за хемију.

де антипаралелан (Паулијев принцип), то и спин "удаљеног електрона" преко свог електронског партнера, осећа интеракцију са посматраним језгром. Истовремено спин "удаљеног" електрона интерагује са другим језгром, својим суседом, па је укупни ефекат да локално поље на положају једног језгра зависи од оријентације другог језгра са којим дели електроне у молекулу. На пример, језгро ^{13}C може бити "паралелно" или "антипаралелно" спољашњем пољу па свако језгро, сусед кроз хемијске везе, осећа малу промену локалног поља. За једну оријентацију језгра ^{13}C поље је мало веће а за другу оријентацију мало мање од вредности коју би имало да је уместо изотопа ^{13}C на истом месту у молекулу изотоп ^{12}C , (који нема спин). Тако се спектрална линија посматраног спина помера на једну страну када је ^{13}C спин "паралелан", и на другу страну када је "антипаралелан" спољашњем пољу. У НМР експерименту увек се посматра велики скуп молекула (реда величине 10^{17}) па се за сваку интеракцију види само усредњен ефекат. Како је, због изванредно мале интеракције нуклеарног спина са спољашњим магнетним пољем, вероватноћа да спин ^{13}C буде "паралелан" или "антипаралелан" спољашњем пољу приближно иста,⁴ то је и укупни резултат спин-спин интеракције појава спектралних линија (истог интензитета) које су симетрично померене у односу на оригинални положај. Дакле, НМР линија суседа се цепа на две компоненте једнаких интензитета. Пошто је интеракција реверзибилна, то се и линија ^{13}C спина цепа под утицајем суседног спина. Величина цепања је иста за оба партнера а број компонената зависи од броја дозвољених оријентација суседног спина, тј., од спинског квантног броја суседа, I по једноставној релацији $2I + 1$. Дакле, за $I = 1/2$ (^1H , ^{13}C , ^{15}N ,...) спектрална линија суседа цепа се на две компоненте, за $I = 1$ (^2H), на 3 итд. Ако постоји n еквивалентних спинова,⁵ тада се спектрална линија суседа цепа на $2nI + 1$ компонената. На пример ^{13}C линија из $-\text{CH}_3$ групе цепа се на квартет (^1H , $I = 1/2$, три спина $n = 3$), из $-\text{CH}_2-$ групе на триплет ($n = 2$) и из $-\text{CH} =$ на дублет. Истовремено, протонска линија сваке групе, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH} =$ је дублет под утицајем ^{13}C спина. При томе је цепање ^1H линије (дакле растојање међу компонентама дублета) једнако растојању међу суседним линијама мултиплета у одговарајућем ^{13}C спектру. Величина цепања изражена у херцима назива се константа скаларног спрезања. Означава се словом J ; $^1J_{\text{XY}}$ означава да се спрезање између спинова X и Y простире кроз n хемијских веза; на пример $^1J_{\text{NC}}$, $^3J_{\text{HH}}$ итд. Скаларно спрезање, по правилу, опада са бројем веза и за $n \geq 4$ ретко се опажа. Не зависи од јачине спољашњег поља. Константа спрезања

кроз три хемијске везе, 3J , зависи од диједралног угла који те везе заклапају. Међу еквивалентним спиновима нема скаларног спрезања.

Дакле, скаларна спин-спин интеракција компликује спектре повећавајући број линија али повећава и број информација које се из спектра могу добити. На пример, из броја компонената мултиплета може се одредити број еквивалентних спинова на суседној спинској групи (рецимо из мултиплетности линија ^{13}C проузроковане спрезањем $^1J_{\text{CH}}$ могу се препознати $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH} =$ групе) а из вредности константе 3J могу се одредити диједрални углови. Скаларна интеракција је квантне природе и нема класичног аналога; простире се тренутно.

Дипол-дипол интеракција

Дипол-дипол интеракција, мада у суштини квантне природе, може се описати класичним представом као интеракција микроскопских магнетних дипола. Због једноставности, посматрајмо изолован пар спинова са спинским квантним бројем $1/2$. Нуклеарни спин се може схватити као мали магнет који се оријентише "паралелно" или "антипаралелно" у односу на спољашње магнетно поље. Дакле, локално магнетно поље на положају неког спина зависи од геометријског распореда и оријентације других спинова у његовој околини. Као што је електрични дипол окружен електричним пољем, тако је и магнетни дипол окружен сопственим магнетним пољем. Поље сваког дипола, на растојању много већем од димензија дипола, обрнуто је пропорционално трећем степену растојања од центра дипола. Јачина диполног поља зависи и од угла који потез од посматране тачке у простору до центра дипола заклапа са осом дипола. Пошто су димензије магнетних дипола занемарљиво мале у односу на растојања међу њима, геометријска слика се најлакше може описати преко међуспинског вектора. То је вектор који има почетак на положају једног спина а крај на положају другог. Тада се растојање међу спиновима описује интензитетом међуспинског вектора а угао под којим се спинови налазе једнак је углу који тај вектор заклапа са спољашњим магнетним пољем. Ако је изолован спински пар "замрзнут" тада локално поље на положају једног спина зависи од растојања међу спиновима и угла који међуспински вектор заклапа са спољашњим магнетним пољем. Зависно од оријентације суседног спина локално поље ће бити мало јаче или мало слабије од спољашњег поља. Интеракција се простире кроз простор, без обзира на присуство хемијских веза. У макроскопском узорку, отприлике половина спинова се налази у мало јачем, а половина у мало слабијем пољу од спољашњег, пош-

4 Ра злика заправо постоји и реда је величине $1:10^{-5}$; овде је небитна јер се директно не може опазити. Међутим, разлика је кључна за детектовање НМР сигнала чије интензитет од ње зависи директно. Због мале разлике међу популацијама НМР спектроскопија је врло слабо осетљива у поређењу са другим спектроскопским методама.

5 Еквивалентни, у НМР смислу, су спинови у атомима који имају исто хемијско окружење, на пример, протони у $-\text{CH}_2-$, или $-\text{CH}_3$ групама. Дакле, еквивалентни спинови имају исте хемијске помаке.

то је број "паралелних" спинова скоро исти као и број "антипаралелних". Дакле, дипол-дипол интеракција, у одсуству кретања (у крутој решетки) доводи до цепања спектралне линије, при чему величина цепања зависи од угла који међуспински вектор заклапа са правцем спољашњег магнетног поља. Ова интеракција је изванредно важна за испитивање система у чврстом стању где су геометријски односи међу спиновима константни. Рецимо, из зависности цепања линије од угла под којим је кристал оријентисан у односу на спољашње магнетно поље може се одредити релативан положај спинова у кристалу као и њихово међусобно растојање. Међутим, у течном стању (које представља природно стање за већину биолошких молекула) долази до усредњавања локалног магнетног поља услед термалног ротационог кретања. Средња вредност локалног диполног поља једнака је нули јер, због ротације молекула, спински пар пролази кроз све могуће оријентације (и оне где је поље мало јаче и оне где је поље слабије) па се њихови ефекти узајамно поништавају. Отуда и цепање линија, као последица статичког деловања диполног поља, ишчезава. Међутим, диполно поље кретањем није уклоњено већ је само усредњено. Стога се мора узети у обзир и диманички аспект диполне интеракције.

До сада смо сматрали да је стање спинова непроменљиво, тј. "паралелни" спинови су остајали паралелни а "антипаралелни" антипаралелни. Занемаривали смо могућност прелаза између спинских енергијских стања. Раније смо видели да се прелаз између спинских стања може изазвати електромагнетним пољем (радио-таласима), тачније, магнетном компонентом електро-магнетног поља. До прелаза спина из једног стања у друго (из "паралелног" у "антипаралелно" и обрнуто) долази под утицајем променљивог магнетног поља. При томе је важно да фреквенција променљивог поља одговара резонантној фреквенцији прелаза и да му правац буде нормалан на правац спољашњег поља. Порекло поља није битно. За време снимања НМР спектра променљиво поље долази из инструмента, дакле, споља. Међутим, прелазе може да изазове и свако друго променљиво поље, на пример локално поље суседног спина, али само ако има одговарајућу фреквенцију. Та фреквенција може потицати од прецесије спинова, молекулског кретања или комбинације фреквенција прецесије и кретања. Јасно да у течностима, због хаотичног кретања, молекули не ротирају тачно одређеном фреквенцијом. У ствари, молекули ротирају свим могућим фреквенцијама. Из детаљније анализе термалног кретања заиста следи да се кретање може разложити на читаво подручје фреквенција чији максимум зависи од величине молекула, температуре и осталих физичкохемијских услова. Битно је да у течном стању постоје компоненте кретања и са фреквенцијом која одговара резонантној фреквенцији за дату спинску врсту. Другим речима, локално

магнетно поље нуклеарног спина који се налази у молекулу у течности може да има флукуације са компонентама које одговарају резонантној фреквенцији суседног спина и да тако изазове код њега резонантни прелаз. Очигледно ефекат је повратни, тј. ако спин А изазива прелаз на спину Б онда и спин Б може да изазове прелаз на спину А. Дипол-дипол интеракција, мада усредњена термалним кретањем, није уклоњена већ се само испољава на нови начин. Расмотримо укратко три главне експерименталне манифестације дипол-дипол интеракције у течностима:

а) *Релаксација*. То је процес у коме се систем (не мора бити спински) након поремећаја враћа у термалну равнотежу, према Болцмановој расподели. Код система са великом енергијском разликом, рецимо код побуђених електронских стања, повратак у равнотежно стање се обично дешава емитовањем фотона. Код нуклеарних спинова вероватноћа за таква прелаз је занемарљиво мала; због врло мале разлике међу суседним енергијским нивоима побуђена стања су релативно стабилна. Ипак, сваки спински систем се враћа у равнотежу и без зрачења, дакле, систем се релаксира. У току релаксације систем мора да преда вишак енергије својој околини. (У радијационом прелазу ту енергију односи фотон). Стога је за релаксацију неопходно да постоји механизам којим спински систем може да размењује енергију са околином. Један од најефикаснијих механизма је дипол-дипол интеракција модулисана термалним кретањем. Иако се квантитативни опис добија једино квантно-механичким разматрањем, коришћењем класичних представа може се добити приближна слика. На пример, у константном магнетном пољу, спин мења стање ако на њега делује још осцилаторно магнетно поље чија је фреквенција једнака резонантној фреквенцији. Код спинског пара извор поља је суседни спин а извор потребне фреквенције термално кретање. Довољно је да молекул у коме се налази спински пар има компоненте кретања чија је фреквенција једнака резонантној да се изазове прелаз. Те компоненте су увек присутне, једино је питање са коликом вероватноћом. Превише брзо кретање смањује ефикасност дипол-дипол интеракције за релаксацију исто као и превише споро. Ако се релаксација једног спинског пара посматра као функција температуре онда се налази да постоји температура при којој је релаксација најбржа. Из те зависности може да се одреди покретљивост молекула јер при максималној брзини релаксације компоненте кретања са фреквенцијом једнаком резонантној, имају максималну вероватноћу. Дакле, из мерења брзине релаксације (или времена релаксације) може да се одреди покретљивост крутог молекула.

б) *Ширење спектаралне линије*. Јавља се као последица скраћења средњег живота спинског стања. До скраћивања долази услед учесталих прелаза индивидуованих флукуирајућим локалним пољем сусед-

них спинова. То доводи до повећања неодређености њихових енергијских нивоа,⁶ односно до проширења подручја фреквенција које могу да изазову резонантни прелаз. За ширење НМР линија одговорне су компоненте спорог кретања (дакле, компоненте чије фреквенције одговарају разлици резонантних фреквенција интерагујућих спинова). Да би се овај ефекат разумео треба имати у виду да у спољашњем магнетном пољу спинови прецесују фреквенцијом једнаком сопственој резонантној фреквенцији. Сама прецесија се може схватити као извор флукутирајућег магнетног поља. Ако спинови у спинском пару имају потпуно исту резонантну фреквенцију онда сваки код свог суседа може да изазове прелаз сопственим локалним магнетним пољем које је модулисано прецесијом. Два спина исте врсте могу и без спољашњег кретања узајамно да изазову енергијске прелазе. Пошто не размењују енергију са околином, спинови нужно врше прелазе у супротним смеровима; један прелази из нижег стања у више а други обрнуто. Укупан ефекат је да спинови дипол-дипол интеракцијом размењују енергију, скраћујући тако време живота основног и побуђеног стања. Ако им резонантне фреквенције нису исте, рецимо због хемијског помака, резонантни услов се ипак може испунити тако што се разлика у резонантним фреквенцијама надокнађује фреквенцијом из молекулског кретања. Ефекат је најизраженији код великих молекула јер код њих споро кретање (потребно да надокнади разлику у фреквенцијама) има највеће амплитуде, а у малим молекулима се опажа у вискозним течностима или на сниженим температурама.

в) *Крос-релаксација (узајамна релаксација)*. То је појава најважнија за одређивање структуре макромолекула НМР спектроскопијом. Релаксација се феноменолошки може схватити као размена магнетизације између посматраног система спинова и околине. У процесу релаксације, мерљива магнетизација цури из система и губи се у околини. У том контексту, крос-релаксација се може схватити као размена магнетизације међу спиновима. Магнетизација изгубљена на једном месту, дакле на једној фреквенцији, појављује се на другом месту односно на другој фреквенцији. Треба уочити да је крос-релаксација, као последица исте дипол-дипол интеракције, у тесној вези са релаксацијом и ширењем линије. Описани процес у коме се НМР линија шири због узајамно индукованих прелаза код суседних спинова је истовремено и један од важнијих механизма за крос-релаксацију. Ако се сви спинови на једној резонантној фреквенцији селективно побуде и систем препусти самом себи тада ће, због узајамних интеракција, та побуда да се пренесе и на спинове, блиске суседе. Посматрањем путања којима се магнетизација са једне спинске групе преноси на друге добијамо податке о молекулској геометрији и покретљивости

молекула. Брзина крос-релаксације зависи од покретљивости молекула и обрнуто је пропорционална шестом степену растојања међу спиновима. Једна од најважнијих експерименталних манифестација крос-релаксације је нуклеарни Оверхаузеров ефекат, НОЕ. То је појава да се након селективне пертурбације једне НМР линије, мења интензитет друге линије.

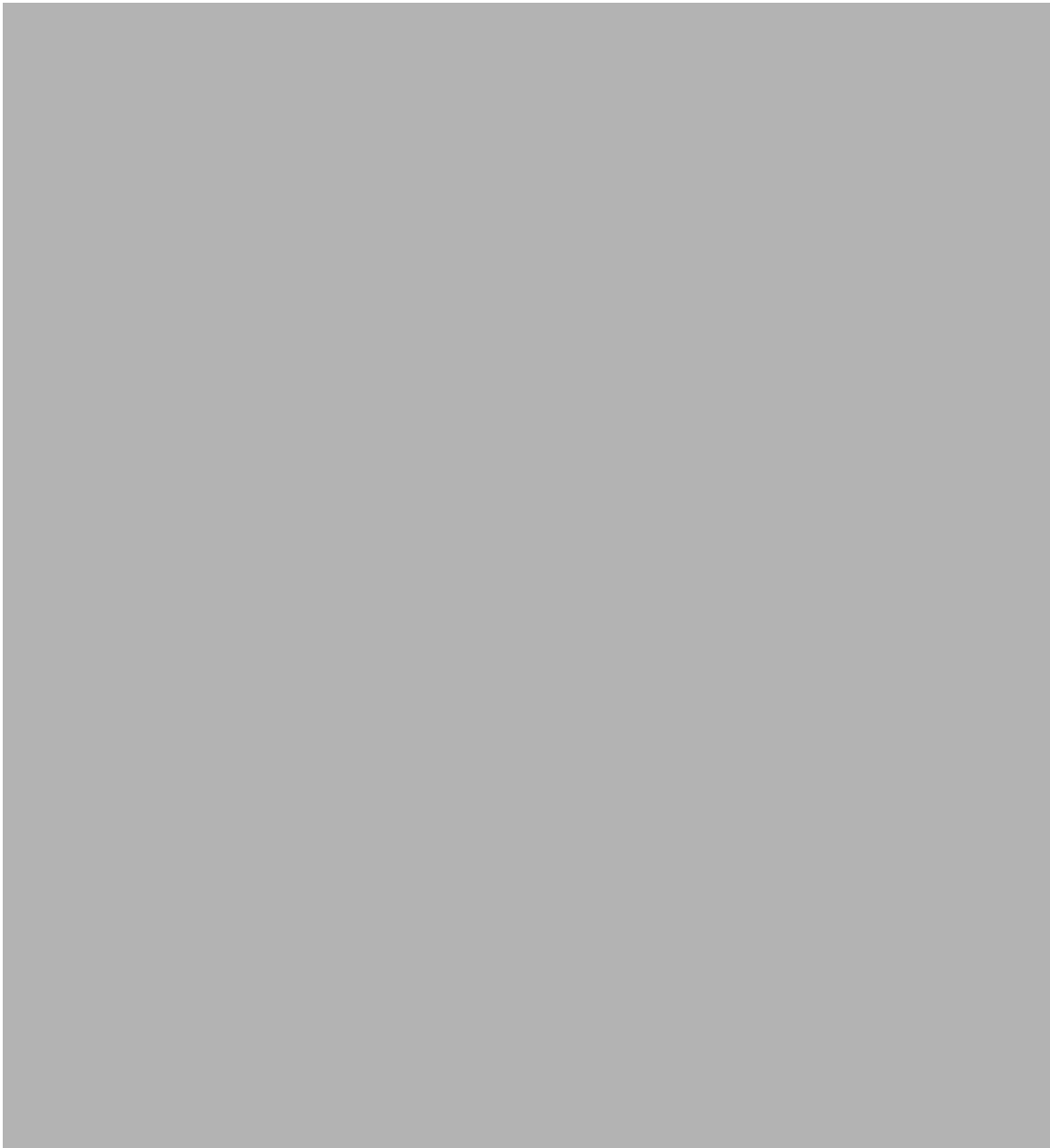
СТРУКТУРА ПРОТЕИНА [13]

Функцију протеина одређује његова тродимензионална структура. Стога је за проналажење везе између структуре и функције потребно знати структуру са довољно високим разлагањем. Проблем је што тродимензионалну структуру протеина није могуће предвидети на основу општих принципа, упркос великим напорима који се улажу у том правцу.

Протеини су линеарни полимери алфа-амино-киселина спојених пептидним везама, -NH-CO-, слика 1. Примарна структура различитих протеина разликује се само по бочним ланцима, R_i, који потичу од једне од двадесет α-амино-киселина. Због парцијалне двоструке везе између азота и карбонилног угљеника у пептидној вези, пептидна група је планарна. Међутим, због једноструке хемијске везе C^α атома са суседима, постоје две хемијске везе по аминокиселини око које главни ланац може да ротира релативно слободно. Те се ротације описују диједралним угловима φ и ψ, слика 1. Исто тако, бочни ланац (осим код пролина) може да ротира скоро слободно око C^α-C^β везе што се описује диједралним углом χ₁, слика 1. Због тога постоји огроман број енергијски повољних конформација протеина. Немогуће је (још увек) тродимензионалну структуру предвидети на основу примарне.

Према разлагању са којим је позната, структура протеина се може грубо поделити на четири нивоа: примарну, секундарну, терцијарну и кватернарну. Примарна структура представља редослед аминокиселина у секвенци са смером од амидног ка карбокилном крају секвенце. Систематским испитивањима (углавном кристалографском анализом) пронађено је да упркос великој разноликости структура, постоји неколико добро дефинисаних структурних мотива; њима се карактерише секундарна структура. То су α-спирала (α-хеликс), паралелни и антипаралелни β-слој, и неколико врста β-завоја, слика 1. Терцијарна структура протеина добија се када се знају геометријски односи међу елементима секундарне структуре, дакле, релативни положаји α-спирала, β-слојева итд. На крају, кватернарна структура описује релативне односе протеинских домена са добро дефинисаном терцијарном структуром. Јасно је да за опис структуре на неком нивоу треба знати структуру на свим поднивоима. Троди-

⁶ Ово је једна од последица Хајзенбергове релације неодређености; што је краће време живота енергијског стања, Δt, тим је већа неодређеност његове енергије, ΔE, при чему је ΔE Δt = h, где је h Планкова константа.



Слика 1. Основни елементи структуре протеина:

- а) Протеин је линеарни низ аминокиселинских остатака повезаних пептидном везом $-\text{CO}-\text{NH}-$. Пептидна група $-\text{CO}-\text{NH}-$ је планарна због парцијално двоструке везе $\text{CO}-\text{NH}$; међутим, везе пептидне групе са другим атомима су једноструке па је око њих могућа скоро слободна ротација како је означено угловима ϕ и ψ . Исто тако бочни ланци (осим пролина) могу слободно да ротирају око $\text{C}^\alpha-\text{C}^\beta$ везе, угао χ_1 .
- б) Пошто се у главном ланцу увек ређају исти елементи, $\cdots\text{NH}-\text{C}^\alpha-\text{CO}-\text{NH}\cdots$, а међају се само бочни ланци, структура се може приказати још једноставније. Двострука веза означава пептидну карбонилну групу, а бочни ланац, **R**, везан је за атом C^α . Такво поједностављење олакшава приказивање елемената секундарне структуре.
- в) Паралелни (лево) и антипаралелни (десно) β -слој стабилизују водоничне везе између карбонилног кисеоника и амидног протона са ланца који се протежу паралелно. Код паралелног, ланци се простиру у истом смеру а код антипаралелног у супротним смеровима, како је назначено стелицама.
- г) Када водоничне везе настају међу релативно блиским пептидним групама тада се јављају други облици секундарне структуре; α -спирала настаје када амидни протон из положаја $i+4$ образује водоничну везу са карбонилним кисеоником на положају i . Спирала има смер десног завртња; ако се гледа дуж протеинског ланца, од амидног ка карбоксилном крају, смер спирале је одређен правилом десне руке. Слика приказује стерео пар. Испрекиданим линијама назначене су водничне везе

мензионална структура протеина подразумева познавање просторних координата тешких атома из главног и бочних ланаца. Из ње се, очигледно, може извести и структура на сваком жељеном нивоу.

Чак и када је тродимензионална структура позната, проблем је како је представити и како је користити. За представљање структуре (као и за све ма-

нипулације и израчунавања) данас се користе рачунари али у њима је структура само погодно организован скуп бројева. Структуру треба представити на најједноставнији начин из кога се виде елементи који су битни за решавање конкретног проблема. Слика 2 илуструје приказ структуре протеина на различи-



Слика 2. Различити облици приказивања структуре протеина. Слика приказује кристалографску структуру парвалбумина шарана, увек из исте перспективе, само на различитим нивоима апстракције:

а) Схематизован модел у коме се α -спирала приказује као цилиндар а β -слој (кога заправо нема у структури парвалбумина) као пантљика. Овај модел је згодан за препознавање елемената секундарне структуре, дакле за преглед терцијарне структуре код великих протеина.

б) Овде су α -спирале приказане са више детаља што олакшава процену њихове дужине (из броја навоја).

в) Модел штапића и куглица у коме су приказани само тешки елементи згодан је за оцену паковања протеина али се због мноштва детаља потпуно губе из вида елементи секундарне структуре.

г) Модел исуњеног простора приказује све атоме као сфере са релативним димензијама које одговарају ван дер Валсовим радијусима. Модел је добар за посматрање површине протеина и његових контаката са другим молекулима и даје реалистичну слику о димензијама молекула и његовом општем облику. Елементи секундарне структуре не могу да се виде.

д) Ово је модел у коме је показан основни скелет; правим линијама су повезани положаји C^α атома. Модел је добар за праћење глобалног склупчавања молекула, дакле начина смотавања главног ланца. Стрелица показује амидни крај протеина, дакле почетак аминокиселинског ланца.

ђ) Овде је главни скелет, приказан са мало више детаља, као на слици 1 б, али без бочних ланаца.

е) Као ђ) с тим што су показани и тешки атоми из бочних ланаца. Због мало веће гужве, спирале је већ теже препознати.

ж) Суперпозиција више различитих представљања структуре корисна је за посматрање детаља и за њихово лоцирање у структури. На пример, суперпозицијом модела б) и е) добија се детаљна слика као код е) али се елементи секундарне структуре лако могу препознати као код б). Испрекиданим линијама приказане су водоничне везе

тим нивоима апстракције. Међутим, да би смо приказивали структуру у различитим облицима морамо прво да је добијемо. Једине две методе помоћу којих може да се добије структура протеина на атомском нивоу су рендгенска кристалографија и НМР спектроскопија.

Принципи кристалографског одређивања структуре протеина [14]

Структура протеина се добија анализом дифрактограма x -зрачења које је расејано са монокристала протеина. Рендгено-структурна анализа је врло развијена метода са добро дефинисаним принципима и технологијом. Када је добијен правилан кристал протеина, структура са атомским разлагањем може да се реконструише за неколико недеља. Поред тога што може да решава структуре и највећих протеина и протеинских агрегата, новије методе рендгено-структурне анализе у којима се као извор x -зрачења користи синхротронско зрачење, у стању су да добију дифрактограм у хиљадитом делу секунде што отвара могућност да се добијају структуре интермедијера у брзим процесима. Упркос бројним успесима рендгено-структурне анализе, решавање структуре је далеко од тривијалног: проблем је добити квалитетан кристал без дефеката; због познатог фазног проблема⁷ морају се примењивати индиректне рачунске методе или методе уградње тешких метала у кристале протеина; x -зраци се незнатно расејавају са атома водоника због чега се ови не виде; због сличних фактора расејања азот и кисеоник се не разликују у мапама електронских густина на основу којих се реконструише структура итд.

Принципи НМР одређивања структуре протеина [15][16]

За разлику од рендгено-структурне анализе која "не види" водоник, јер врло слабо расејава x -зраке, данашња НМР метода за одређивање структуре протеина заснива се на одређивању растојања међу атомским језгрима водоника (протонима). Најчешће је довољно проценити растојања што се лако постиже анализом нуклеарног Оверхаузеровог ефекта. Кључни проблем у анализи протонских НМР спектра протеина је асигнација. Поред великог броја линија и релативно мале дисперзије протонских хемијских помака тешкоћу причињава и то што се иста аминокиселина у протеину појављује више пута. Значи, поред врсте аминокиселине треба утврдити и њен положај у секвенци протеина. Тај задатак није нимало лак, и као што ће се видети, секвенцијална асигнација спектра протеина могућа је само стрпљивом анализом неколико десетина различитих спектра. Укратко, главну тешкоћу у одређивању

структуре протеина представља то што нема лаког начина да растојања која смо проценили или измерили, придружимо одговарајућим протонима у протеину. Дакле, пут није ни кратак ни лак а почиње од НМР спектра протеина.

НМР СПЕКТРИ ПЕПТИДА И ПРОТЕИНА [15]

Због униформне структуре протеина имају релативно једноставне спектралне особине. Слика 3 показује једнодимензионалне ^1H спектре неколико пептида и протеина. Заједничка особина свих спектра је да се линије амидних (и ароматичних) протона јављају у подручју 6-10 ppm, линије H^α 4-6 ppm, а H^β , H' итд. 2-5 ppm. Протони из метил-група се јављају у области од -1 до +2 ppm. Код малих пептида може се уочити цепање линија услед скаларног спрезања. Мерљиво скаларно спрезање се простира кроз неколико веза; амидни протони, H^N спрежу се са алфа протонима, H^α , кроз три везе, H^α са H^β исто кроз три везе итд... Важно је уочити да хомонуклеарно спрезање, дакле спрезање Н-Н, врло слабо делује кроз пептидне везе чиме је скаларна интеракција практично ограничена унутар аминокиселина.

Груба подела хемијских помака (која је једино могућа) од користи је само код анализе врло малих пептида где су линије малобројне и добро раздвојене. На пример, код дипептида глицил-валина, слика 3 а, лако је асигнирати линију на 8,4 ppm као NH (протони из NH_3^+ групе се не виде јер се налазе убрзој измени са протонима из воде), групу линија на 3,6-3,8 ppm као H^α (симетричан пар дублета потиче од глицина; протони из CH_2 групе нису еквивалентни, и пошто их деле само две хемијске везе, спрегнути су. Ово је добар пример где се скаларно спрезање може искористити за асигнацију спектралне линије); линија на 2,1 ppm је H^β валина и линија на 1,0 ppm, H' валина. Код тетрапептида, слика 3 б, могу се идентификовати и главне протонске групе али се спектралне линије не могу асигнирати без додатних података. Спектар на слици је асигниран тек након анализе додатних експеримената.

Код пептида са десетак аминокиселина спектар постаје пренасељен и треба се потрудити уз помоћ других експеримената да се линије добро раздвоје. Са порастом броја аминокиселина у молекулу долази до пораста броја линија и њихове ширине а тиме и до појачаног прекривања. Код протеина са стотинак аминокиселина тешко је наћи линију која није преклопљена својим суседима. На асигнацију спектра не треба ни помишљати без употребе читавог арсенала спектроскопских техника.

У састав протеина поред водоника улазе и угљеник, азот и кисеоник. И док је снимање НМР спектра

⁷ Дете ктори x -зрачења, уместо амплитуде, региструју интензитет, дакле квадрат амплитуде. То значи да се не може направити разлика између максимума насталог од слагања таласа са позитивном амплитудом од максимума насталог од слагања негативних амплитуда. Овај губитак податка о фази расејаних таласа онемогућава директно израчунавање структуре из дифрактограма, које је у принципу могуће.



Слика 3. Једнодимензионални протонски спектри пептида и протеина на резонантној фреквенцији од 500 MHz:

- а) Дипептид глицил-ванил, Gly-Val.
- б) Тетрапептид серил-глицил-леуцил-серин, Ser-Gly-Leu-Ser.
- в) Конотоксин, полипептид са 12 аминокиселина.
- г) Парвалбумин шарана, протеин са 108 аминокиселина.
- д) Протеин који везује масне киселине, 134 аминокиселине.

ра водоника релативно лако, НМР сигнал угљеника, азота и кисеоника тешко је регистровати. При томе, свако језгро представља проблем за себе. Језгро најзаступљенијег изотопа угљеника, ^{12}C , нема спин а природна заступљеност изотопа ^{13}C , свега је 1,1%. Због ширења линија у протеинима (до кога долази као и код протона) интензитети су слабији тако да је у природном материјалу, директним посматрањем резонанције ^{13}C сигнал врло тешко детектовати. Природни изотоп азота ^{14}N , има спински квантни број $I = 1$; међутим, због квадруполне релаксације⁸ његове линије су толико широке да је сигнал практично немогуће детектовати. Други стабилни изотоп азота, ^{15}N , има природну заступљеност од свега 0,37% па га је теже детектовати него ^{13}C . Са кисеоником ситуација је још безнадежнија с обзиром да природни изотоп ^{16}O не поседује спин а следећи стабилни изотоп ^{17}O има најнеповољнију комбинацију особина - малу изотопску распрострањеност (0,037%) и велики квадруполни моменат ($I = 5/2$). Дакле, директно посматрање спектра хетеро-језгара⁹ у протеину са природним изотопским саставом практично је неизводљиво. Ситуација није безизлазна јер се изотопским обележавањем (тачније, обогаћивањем) може се повећати концентрација спинова ^{13}C и ^{15}N што хетеронуклеарну спектроскопију протеина чини могућом али не и практичном јер је осетљивост ових језгара релативно мала. И тај проблем је решен тако што се детекција ових језгара не врши директно него посредно преко протона. Дакле, постоје методе снимања да се детектују резонантне фреквенције слабо осетљивих језгара са осетљивошћу протона. На пример, тиме се, осетљивост ^{15}N спектра повећава приближно 700 пута. Добијање ^{13}C и ^{15}N спектра протеина вредно је труда јер је преклапање линија знатно мање него у протонским спектрима због много веће скале хемијских помака. Тако се линије ^{15}N у амидној групи јављају у подручју 100-140 ppm, у поређењу са 6-10 ppm код амидних протона; слично, спектралне линије ^{13}C се јављају у области од 170 ppm, у поређењу са еквивалентним протонима који су концентрисани унутар 10 ppm. Поред тога, атоми угљеника и азота чине скелет протеина и изучавањем ^{13}C и ^{15}N може се сазнати доста тога о протеину што је недоступно из протонских спектра.

За одређивање структуре протеина НМР спектроскопијом пресудан је био развој суперпроводних магнета, откривање метода за добијање вишедимензионалних спектра, и усавршавање техника молекуларне биологије. Суперпроводни магнети су омогућили снимање спектра на вишим пољима и тиме

повећали спектроскопско разлагање и осетљивост, технике вишедимензионалне спектроскопије су додатком бројних корелација олакшале асигнацију спектралних линија, и најзад, нове технике молекуларне биологије омогућиле су изолацију и изотопско обележавање протеина у милиграмским количинама неопходним за НМР мерења.

Дводимензионална спектроскопија

Из једнодимензионалног (1Д) спектра добијају се подаци о прелазима међу енергијским нивоима који, за потпуније разумевање система, морају да буду идентификовани. У једноставнијим случајевима то се постиже директно, као што је показано на слици 3 а. У сложенијим молекулима колекција спектралних линија није од велике користи пошто је тешко утврдити њихово порекло. На пример, код тетрапептида серил-глицил-леуцил-серин, слика 3 б, спектралне линије су релативно разложене, можемо да препознамо 3 амидна протона али нема начина да их придружимо одговарајућим аминокиселинама без додатних података. На пример, користан податак би био када би спектралне линије амидних протона могле да се повежу (корелишу) са спектралним линијама припадајућег бочног ланца. Такву врсту података даје дводимензионална (2Д) спектроскопија где се поред енергијских прелаза успостављају и корелације међу њима. Развијено је на десетине експеримената којима се корелације међу линијама успостављају на основу различитих принципа, од којих ћемо неколико најважнијих укратко описати.

Снимање и анализа свих 2Д корелационих спектра заснива се на истом принципу. Експеримент је подељен на четири временска интервала: припрему, еволуцију, мешање и детекцију [17]. У периоду припреме једним или серијом импулса припрема се почетна магнетизација. Током еволуционог периода компоненте магнетизације (протони из различитих делова молекула) постају обележене сопственим резонантним фреквенцијама. За време мешања долази до размене магнетизације међу компонентама што се на крају читава у периоду детекције. Након обраде добија се 2Д спектар са две ортогоналне осе од којих једна одговара фреквенцијама за време еволуције а друга детектованим фреквенцијама, слика 4. У хомонуклеарној спектроскопији у оба домена ради се о истим фреквенцијама због чега је спектар симетричан у односу на главну дијагоналу. На дијагонали се налазе компоненте магнетизације које су после мешања задржале своје оригиналне фреквенције, дакле, компоненте које се нису мешале са другима. Пројекција дијагонала на вертикалну или хо-

8 Језгра са спинским квантним бројем већим од $1/2$ имају и квадруполни моменат. То значи да на ширину НМР линије, поред дипол-дипол интеракције, може да утиче и градијент електричног поља. Због асиметричног хемијског окружења градијент електричног поља око језгра азота у амидној групи увек је врло велики.

9 Из историјских разлога НМР експерименти који се односе на протоне и на интеракције међу протонима називају се хомонуклеарним. Све што се односи на друга језгра је хетеронуклеарно. Међутим, интеракција између било која два идентична језгра је хомонуклеарна.

ризонталну осу одговара у потпуности 1Д спектру. Стога дијагонала, осим за скалирање, није од веће користи. Линије ван дијагонале потичу од компонента које су за време периода мешања промениле своје фреквенције. Њихов положај показује између којих фреквенција је дошло до размене магнетизације а интензитет говори о величини размене. Дакле, ортогоналном пројекцијом на дијагоналне линије са положаја посматране недијагоналне линије налазе се спинови који су партнери у размени. Ако се експеримент ради тако да у периоду припреме систем достигне термодинамичку равнотежу, спектар је увек симетричан. Спин (или спинска група) предаје магнетизацију свакој групи у истој мери у којој може да прими магнетизацију од њих.¹⁰ Тип корелације зависи од услова који владају за време периода мешања, дакле, од врсте експеримента.



Слика 4. Дводимензионални, хомонуклеарни, протонски спектар (NOESY) парбалабумина шарана на 500 MHz. Линије на дијагонали одговарају линијама из 1Д спектра. Недијагоналне линије успостављају корелације међу дијагоналним. У овом случају (NOESY) корелације се успостављају на основу блискости спинова у простору.

Линија В показује да су спинови који одговарају припадајућим дијагоналним линијама А и Б на растојању краћем од 5 Å. НМР структура протеина добија се на основу великог броја таквих корелација (слика горе).

NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) сџектроскопија нуклеарног Оверхаузеровог ефекта. Ово је најважнији експеримент за одређивање структуре протеина. Корелација међу различитим спинским групама (молекулским фрагментима) успоставља се преко нуклеарног Оверхаузеровог ефекта (НОЕ), дакле преко дипол-дипол интеракције. Како је већ раније речено, НОЕ зависи од растојања међу спиновима и молекулске покретљивости. За круте молекуле, при довољно кратким временима мешања, запремина недијагоналне линије обрнуто је пропорционална шестом степену растојања међу спиновима. Типичан NOESY спектар протеина приказан је на слици 4. Из положаја недијагоналних линија и њихових запремина могу се добити подаци о међусобним растојањима за огроман број спинских парова. На жалост, из NOESY спектра се не може сазнати о којим паровима је реч. Тај се проблем решава новим 2Д корелационим експериментом.

COSY (COrelated Spectroscopy) корелациона сџектроскопија Ова метода је једна од првих 2Д метода, и помоћу ње се успостављају корелације међу спектралним линијама које су међусобно спрегнуте. За време периода мешања магнетизација се преноси међу спинским групама само ако међу њима постоји мерљиво скаларно спрезање. Како је домет скаларног спрезања ограничен на суседне протоне унутар аминокиселина то се COSY експериментом повезују линије које потичу из исте аминокиселине и, обично са суседних група. Рецимо, добро се види корелације протона $H^N - H^\alpha$, $-H^\alpha - H^\beta$, $H^\beta - H^\gamma$ итд. На први поглед, COSY спектар је врло сличан NOESY спектру. Многе недијагоналне линије се јављају на истим фреквенцијама јер је већина спрегнутих протона истовремено међусобно блиска и у простору. (Јасно је да се за исти узорак дијагоналне у COSY и NOESY експерименту јављају на истим фреквенцијама). Код мањих пептида COSY и NOESY спектри су довољно јасни да из њих могу да се добију подаци о пореклу спинских група и релативна растојања међу њима. Међутим, због слабе дисперзије H^α хемијских помака обично се неколико $H^N - H^\alpha$ и $H^\alpha - H^\beta$ корелација слива у исту тачку на H^α фреквенцији због чега није могуће једнозначно асигнирати спектар. И за такву ситуацију постоји одговарајући 2Д спектар.

(Наставак у следећем броју)

10 Ово је директна последица принципа детаљне равнотеже и микрореверзибилности.

ПРИМЕНА КОМПЛЕКСА ЗЛАТА У МЕДИЦИНИ ЗА ЛЕЧЕЊЕ РЕУМАТОИДНОГ АРТРИТИСА

Данас се велики број неорганских хемичара бави истраживањима из области биокоординационе хемије радећи на синтези и карактерисању различитих комплекса метала са лигандима који су присутни у биолошким системима, или са синтетизованим лигандима који могу послужити као модел-молекули за сложене биомолекулске структуре. Основни циљ ових истраживања јесте да се испита улога јона метала који су укључени у многе биолошке процесе у живим системима (*процес дисања, метаболички процеси, процес фиксације азота, фотосинтеза, раст и размножавање, нервне трансмисије, мишићне контракције* итд.). Постоје подаци да се у Земљиној кори налази око 90 елемената, од којих су 9 радиоактивни, а за 80 се претпоставља да су значајни за живи свет. Од ових 80 елемената 61 су метали. За 25 метала се данас поуздано зна да су битни за људски живот, али је познавање биохемијске функције неких од њих, нпр. V., Ni, Sn, још увек прилично неиспитано.

Други аспект ових изучавања произилази из чињенице да се јдноставни комплекси многих јона метала, сами или у комбинацији са другим препаратима, већ дужи низ година користе у медицини за лечење различитих обољења. Од метала чија се једињења данас активно примењују у медицини¹ поменућемо само неке као што су једињења злата у лечењу реуматоидног артритиса, платине у третману канцерогених обољења, литијума у лечењу нервне депресије, бизмута код лечења чира желуца, сребра и живе као антимикуробилошких агенаса и др. Поред тога, последњих година комплекси рутенијума привлаче посебну пажњу као антиметастатички агенси са потенцијалном применом у антиканцерогеној терапији.³ Данас је једино прилично испитан механизам анти туморског деловања комплекса платине за које се претпоставља да ступају у реакцију са молекулима дезоксирибонуклеинске киселине (ДНК) спречавајући репликацију њиховог хеликса. Механизам деловања комплекса осталих елемената је прилично неиспитан и предмет је интензивних изучавања био неорганских хемичара широм света. Треба напоменути да комплексна једињења поменутих елемената, поред корисног, имају и токсично деловање на људски организам што често ограничава њихову примену у медицини. Овај чланак има за циљ да читаоцу

скрене пажњу на потребу изучавања координационе хемије злата с обзиром на примену његових комплексних једињења у медицини за лечење веома сложених обољења.

ПРВЕ ПРИМЕНЕ ЈЕДИЊЕЊА ЗЛАТА У МЕДИЦИНИ

Пре много векова злато је заузимало посебно место у медицини као потенцијални лек за многе болести. Постоје подаци да се злато користило у медицини старих Кинеза и Арапа још 2500 година пре нове ере. У VIII веку једињења злата користила су се као еликсир младости, а у средњем веку различите смеше једињења злата употребљавале су се за побољшање општег стања организма.⁴ Немачки научник Кох (Koch) је 1890. године открио да дицијано-злато(I) комплекс поседује анти туберкулозну активност, међутим због израженог токсичног деловања ово једињење није имало значајну примену.⁵ Са циљем да се нађе одговарајући комплекс злата, који показује анти туберкулозну активност са мањим токсичним деловањем, синтетизован је тиолато-злато(I) комплекс. Комплекси злата интензивно су се користили у лечењу туберкулозе у периоду од 1925. до 1935. године, по чему је овај период назван *златна декада*.⁴ Форестиер је 1929. године открио да се нека једињења злата могу користити за лечење реуматоидног артритиса, али тек 1969. године након клиничких испитивања потврђена је ефикасност деловања комплекса злата у лечењу ове болести.⁶ Метода лечења реуматоидног артритиса помоћу комплекса злата позната је у медицини под именом хризотерапија (*chrysotherapy*).

ВЕЗА ИЗМЕЂУ СТРУКТУРЕ КОМПЛЕКСА ЗЛАТА И ЊИХОВЕ БИОЛОШКЕ АКТИВНОСТИ

У комплексним једињењима злато се најчешће јавља у оксидационим стањима +1 и +3, а у литератури се још помињу и комплекси са оксидационим стањем злата +2 и +5. Злато(I)-јон показује велики афинитет за лиганде који садрже сумпор и фосфор (тзв. *меке Луисове базе*), а врло мали афинитет за лиганде који имају кисеоник и азот као донорске атоме. Злато(I)-комплекси су са биолошког аспекта

* Руматоидни артритис је системска болест везивног ткива, хромичног или постепеног тока, чије најизраженије промене најчешће воде до деструкције, деформације и укочености зглобова. У крви, по правилу постоје ненормална антитела (реуматоидни фактор), а поткожно често реуматоидни чворићи. Иако је запаљење зглобова доминантна манифестација болести, могу бити захваћени и други органи и системи. У садашњем тренутку узрок реуматоидног артритиса, као и његов начин настанка, су непознати и поред врло обимног проучавања.²

најинтересантнији и имају највећу примену у медицини. Рендгенско-структурна испитивања су показала да је координациони број метала у злато(I)-комплексима најчешће 2, 3 и 4. Комплекси са координационим бројем 2 имају линеарну геометрију, док је геометрија комплекса са координационим бројем 3 и 4 тригонална, односно тетраедарска. Примери злато(I)-комплекса са одговарајућом геометријом приказани су на слици 1. Уопштено се може рећи да се злато(I)-комплекси најчешће добијају из одговарајућих $Au(III)$ -комплекса. Као полазна супстанца за ове сврхе обично се користи $AuCl_4^-$ јон, при чему се злато(III) редукује до злата(I) у реакцији са вишком одговарајућег фосфина или тиодигликола. Међутим, у последње време за добијање одговарајућег биолошки активног злато(I)-комплекса обично се примењују електролитичке методе. Комплекси злата (I) су у воденим растворима прилично нестабилни и обично се диспропорционишу у злато(III)-комплекс и колоидно злато (0). Постоје подаци да се ово диспропорционисање одвија *in vivo*, на пример преко миелопероксидазног система у тзв. белим крвним ћелијама. Настајање злато(III)-комплекса у организму након третмана са одговарајућим злато(I)-комплексом је процес који је одговоран за токсичне ефекте комплекса злата.⁷ Важно је напоменути да се злато(I)-комплекси који у структури садрже π -акцепторске лиганде теже диспропорционишу у $Au(III)$ и $Au(0)$, јер ови лиганди граде са $Au(I)$ -јоном додатну донорско-акцепторску везу чиме се стабилизује одговарајући комплекс.

Комплекси злата (III) имају најчешће квадратну геометрију, али су могући и комплекси са квадратно-пирамидалном и октаедарском структуром (види Сliku 1). Злато(III)-комплекси имају високе позитивне вредности редокс потенцијала што говори о њиховим изразитим оксидационим особинама. Ови комплекси, изузев чињенице да су одговорни за токсично деловање комплекса злата (I), не поседују одговарајућу биолошку активност.⁷ Под одговарајућим експерименталним условима раствор злато(III)-комплекса се редукује до колоидног злата, које у зависности од начина добијања, величине колоидне честице и облика може бити црвене, плаве или љубичасте боје. На површини колоидне честице налази се негативно наелектрисање преко којег се ова честица веже за беланчевине. Захваљујући овој чињеници колоидно злато се користи за изучавања реакција беланчевина као цитохемијски маркер у електронској микроскопији.⁸ Тако, антитела обележена са колоидним златом могу се употребити за испитивање рецептора за антигене (антиген је страног тела које је доспело у ћелију) на ћелијској мембрани. Такође, јаснији снимак јетре може се добити тако што се у ткиво ињектира колоид радиоактивног изотопа ¹⁹⁸Au.

За злато(II)-комплексе се претпоставља да су важан интермедијарни производ у току биолошког деловања комплекса злата(I), док се за злато(V)-комплексе верује да немају биолошки значај.

СТРУКТУРА НЕКИХ ЗЛАТО(I)-КОМПЛЕКСА КОЈИ СЕ КОРИСТЕ ЗА ЛЕЧЕЊЕ РЕУМАТОИДНОГ АРТРИТИСА

С обзиром на начин примене у медицини за лечење реуматоидног артритиса данас се комплекси злата(I) могу поделити у две групе:

- 1) Тиолато-злато(I)-комплекси који се дају помоћу инјекција;
- 2) Фосфински комплекси злата (I) који се у организам уносе оралним путем.

Структура тиолато-злато(I)-комплекса са одговарајућим фармацеутским називима приказана је на слици 2.⁹ Као што се види сви ови комплекси имају линеарну структуру. У раствору, као и у чврстом стању, ови комплекси постоје у облику полимерних ланчаних или цикличних структура у којима су појединачни молекули комплекса међусобно повезани преко атома сумпора (Слика 2). Од свих ових комплекса једино је структура комплекса под именом санохризин (*sapochrysin*) потврђена помоћу рендгенске структурне анализе.¹⁰ Резултати анализе показују да $[Au(S_2O_3)_2]^-$ јон има линеарну структуру са углом везе између S-Au-S од 176° и дужином везе Au-S од $2,28 \text{ \AA}$. Велики проблем у примени тиолато-злато(I) комплекса у медицини јесу њихови токсични ефекти од којих су најзначајнији појава разних врста дерматита (неспецифична обољења коже), оштећење коштане сржи и различити облици нефрозе (специфична форма обољења бубрега).¹¹ Да би се смањила наведена токсичност често се након дозирања комплекса вишак адсорбованог злата из организма избацује помоћу D-пенциламина или 2,3-димеркаптопропанола. У циљу изналажења злато(I)-комплекса који ће имати мању токсичну активност синтетизован је комплекс познат по имену **ауранофин** или "**Ридаура**" (2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1-тио- β -D-глюкопиранозлато-S) (триетилфосфин)-злато(I); Слика 3. Кристална структура показује да овај комплекс има линеарну геометрију са углом P-Au-S везе од $173,6^\circ$ и дужином веза Au-S и Au-P од $2,293 \text{ \AA}$, односно $2,259 \text{ \AA}$.¹² За разлику од ауртоиомалонатног комплекса који се даје путем инјекција у недељним или месечним дозама, ауранофин се даје оралним путем у дневним дозама. Такође, код примене ауранофина важно је напоменути да адсорпција злата у организму зависи од начина дозирања комплекса. Ако се комплекс даје у чврстом стању онда након 24 часа проценат адсорбованог злата у организму је око 20-25%, а ако се даје у облику раствора (нпр. етанолни раствор) онда је адсорпција злата у току 24 часа комплетна.¹³

Слика 1. Типичне структуре Au(I)- и Au(III)-комплекса



Слика 2. Структуре неких злато (I)-комплекса који се користе у лечењу реуматоидног артритиса.⁹ Приказани комплекси се у организам уносе помоћу инјекција



Слика 3. Структура ауранофина или "Ридаура"
(орални начин примене)

МЕХАНИЗАМ ДЕЛОВАЊА КОМПЛЕКСА ЗЛАТА

Механизам деловања комплекса злата у лечењу реуматоидног артритиса још увек није потпуно разјашњен. Оно што се поуздано зна јесте чињеница да се у организму комплекс злата веже за албумин преко аминокиселине цистеин-34.¹⁴ Албумин је беланчевина која се налази у крвној плазми у концентрацији од 0,63 mM. Албумин се веже за ауранофин супституишући тетраацетилтиоглукозидни лиганд у комплексу. Преко албумина комплекс доспева у црвене крвне ћелије где се даље веже за трипептид глутатион (γ -глутамил-цистеинил-глицин) и хемоглобин.⁸ Један од главних метаболита код свих комплекса злата детектован у урину пацијената јесте дицијано-злато(I) комплекс, $[\text{Au}(\text{CN})_2]$.¹⁵ Ово потврђује да цијанид игра врло важну улогу у процесу антиреуматоидног деловања комплекса злата у организму. Примена комплекса злата у медицини за лечење реуматоидног артритиса, као и неких туморских обољења, представља данас предмет интезивних изучавања. О томе сведоче и чињенице да се данас у свету одржавају посебне конференције намењене искључиво примени комплекса злата у медицини, постоји часопис који објављује само радове посвећене овој проблематици (*Gold Bullten*), као и то да су досадашњи резултати у овој области обрађени у преко десет обимних ревијских чланака.

Abstract

THE USE OF GOLD COMPLEXES IN MEDICINE FOR TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Miloš I. Đuran and Snežana U. Milinković

Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, 34000 Kragujevac

Gold has long been associated with pharmacy and medicine. Various gold(I) complexes have been used for treating rheumatoid arthritis. There are two main classes of gold antiarthritic drugs in current chemical use:

1. Injectable gold(I) triolates such as aurothiomalate, aurothioglucose or aurothiopropionol sulfonate, and
2. The oral gold(I) complex known as auranofin.

The mechanism of action of gold drugs is still unknown. But, there is strong evidence that the major binding site for gold drugs in plasma is the free thiol group of cysteine-34 of human serum albumine.

ЛИТЕРАТУРА

1. P. J. Sadler, *Adv. Inorg. Chem.*, **36** (1991) 1.
2. S. Stefanović i saradnici, "Specijalna knjiga fiziologija", Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1978, str. 718.
3. G. Sava, In "Metal Compounds in Cancer Therapy", ed. S. P. Fricker, Chapman and Hall, London, 1994, p. 65.
4. P. J. Sadler, *Gold Bull.*, **110** (1976) 10.
5. B. M. Sutton, *Gold Bull.*, **19** (1986) 15.
6. J. Forestier, *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. (Paris)*, **53** (1929) 3231.
7. S. L. Best, T. K. Chattopadhyay, M. I. Djuran, R. A. Palmer, P. J. Sadler, I. Sóvágó, K. Varnagy, *J. Chem. Dalton Trans.*, (1997) 2587.
8. J. E. Beesley, "Colloidal Gold: A New Perspective For Cytochemical Marking", Oxford University Press, Oxford, 1989.
9. P. J. Sadler, R. E. Sue, *Metal-Based Drugs*, **1** (1994) 107.
10. H. Ruben, A. Zalkin, M. O. Faltens, D. H. Templeton, *Inorg. Chem.*, **13** (1974) 1836.
11. S. L. Best, P. J. Sadler, *Gold Bull.*, **29** (1996) 87.
12. D. T. Hill, B. M. Sutton, *Cryst. Struct. Comm.* **9** (1980) 679.
13. S. M. Cottrill, H. L. Sharma, D. B. Dyson, R. V. Parish, C. A. McAuliffe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, (1989) 53.
14. A. E. Finkelstein, D. T. Walz, V. Batista, M. Mizraji, F. Toisman, A. Misher, *Ann. Rheum. Dis.*, **35** (1976) 251.
15. G. G. Graham, J. R. Bales, M. C. Grootveld, P. J. Sadler, *J. Inorg. Biochem.*, **25** (1985) 163.

ЗНАЧАЈ И УЛОГА ФЕНОЛНИХ ЈЕДИЊЕЊА

Под појмом фенолна једињења подразумевају се супстанце широко распрострањене у биљкама, које у свом ароматичном прстену садрже једну или више хидроксилних група. До сада је познато неколико стотина структура природних фенолних једињења. Међу њима је најзаступљенија група флавоноида, мада се моноциклични феноли, фенил-пропаноиди и фенолни хинони такође јављају у великом броју. У биљкама се могу наћи и друге групе полимерних производа, као на пример: лигнини, меланини, танини, затим полифеноли и феноли везани за протеине, алкалоиде, стероиде и терпеноиде. Функције неких од ових група фенолних једињења су добро познате, док за остале се може рећи да су још недовољно истражене.

Слободни феноли и фенолне киселине у биљном царству се налазе здружени (смесе) са другим једињењима. Претежно се јављају као метил-етри уз лигнине, а одатле се киселом хидролизом и екстракцијом са етром лако ослобађају. Понекад се при екстракцији могу наћи у алкохолним фракцијама везани као гликозиди. Проста фенолна једињења, као на пример окси-бензени (пирокатехин, резорцинол, хидрохинон и флороглуцин) и њихови метил-етри у биљкама се ретко срећу. Вицинални триокси-бензени (пирогалол) у етарској форми се налази у високо полимеризованим структурама лигнина. Понекад у облику галне киселине представљају важан облик хидролизујућих раствора танинских супстанци (галотанин). Гална киселина¹⁾, настаје непосредно из шикимске киселине у биосинтетским процесима. На сличан начин антају: салицилна, елагова и гентизинова киселина (окси-салицилна киселина). Веома интересантна је еудесминска киселина (триметил-гална), која улази у састав алкалоида резерпина. Од нижих фенолних киселина у биљном растињу се често могу наћи C₇ - окси и метиловане окси-ароматичне киселине као на пример: p-хидрокси-бензоева, ванилинска, протокатехинова и синапинска киселина. Друге метиловане фенолне киселине (анисова, вератрална) сусрећу се ређе у биљкама. Од фенолних једињења са C₉ - атома угљеника често је присутна окси-циметна киселина. У неким случајевима се заједно могу издвојити кумаринска (окси-циметна) поред кафене киселине, а понекад и њени метиловани деривати, ферулична и синапинска киселина. Киселине са C₉ - атома угљеника сусрећу се у слободном облику врло ретко и то претежно у минималним количинама (слика 1).

Као природна фенолна једињења често се у биљкама налазе присутне супстанце са фенилпропа-

ноидним скелетом. Ова једињења имају у свом саставу бензенев прстен везан за три угљеникова атома у бочном низу. Фенилпропаноиди²⁾ настају у биосинтетским процесима из ароматичне аминокиселине фенилаланина и обично садрже један или више C₆C₃ остатака. Најраспрострањенија из ове групе једињења је хидрокси-циметна киселина. Њена четири различита деривата нађена су у биљним ткивима као: ферулична, кафена, синапинска и p-кумаринска киселина. Изоловање и детекција ових киселина врши се хроматографијом на хартији при чему флуоресцирају у UV-области од плаве до зелене боје. Кафена киселина³⁾ се јавља обично као естар хинске киселине. Она се може добити раскидањем ериодиктола (флаванона), а такође и деградацијом хлорогенске киселине. Хлорогенска киселина је у великој количини присутна у зрну кафе и то у облику калијумове соли везана са једним молекулом кафеина. Констатовано је да хлорогенска киселина представља депсид састављен од једног молекула кафене киселине и једног молекула хинске киселине. Кафена киселина се јавља у различитим облицима, али најчешће као монометил-етар под именом ферулична или хесперетинова киселина (слика 2).

Кумарини такође спадају у једињења изолована из биљних врста. Најпознатији су: умбелиферон, ескулетин и скополетин. Јављају се у травама, сточној храни и детелини, једном речју у више од 27 биљних врста. Кумарин претставља лактон цис-о-кумаринске киселине. Тако је ескулетин по структури лактон кафене, а скополетин феруличне киселине. Сви кумарини се одликују горким укусом и jakim физиолошким дејством. Под дејством микроорганизама њихова количина у воћу и поврћу нагло повећава, проузрокујући горак укус и трујење плода. Кумарини се у биљкама могу јавити у облику фуурокумарина или као лигнани. Лигнани⁴⁾ су димери C₆ - C₃ једињења као што је пиноресинол који се налази у кори и стаблу дрвета. Једну другу групу фенилпропаноида чине фенилпропени. За њих је интересно истаћи да дају мирис цвећу и заједно са етеричним уљима изграђују арому коре неких биљака. Неке од ових структура могу се често срести у биљкама тропских предела. Тако се еуенол представник ове класе јавља као главни састојак каранфиличевог уља, док се анетол може наћи у мирисном орашчићу (слика 4).

Природни хинони се у биљкама јављају као пигменти у варијетету боја од бледо жуте до скоро црне. Њихова присутност је доказана у преко 450 познатих структура. Иако су заступљени у овако великом



Слика 1. Фенолне киселине



Слика 2. Хидроксициметне киселине

броју структурних облика, њихов допринос у стварању боје код виших биљака је релативно мали. Често су присутни у неким деловима биљака у корену, стаблу, кори и лишћу маскирани другим пигментима. За разлику од биљака, хинони у бактеријама, алгама и лишцајевима учествују у стварању боје. Хинони су обојени и садрже исту основну хромофору самог бензохинона која се састоји од две карбонилне групе у коњугацији са две двоструке везе угљеник-угљеник. Ради лакше идентификације хинони се могу поделити у четири групе: бензохиноне, нафтохиноне, антрахиноне и изопреноидне хиноне. Прве три групе су углавном хидроксиловане са “фенолним” особинама и могу се јавити као гликозиди, или у безбојном понекад димерном хинолном облику. У тим случајевима неопходно је извршити киселу хидролизу биљног материјала да би се ослободили слободни хинони. Изопреноидни хинони су присутни у биљкама при целуларној распирацији (ћелијско дисање) као убихинони и фитосинтези (као пластохинони). Убихинон или витамин Q је откривен од стране Мортона⁵) као саставни део митохондрија ћелијске мембране. Он се јавља као важан антиоксиданс у биосинтетским и метаболичким процесима великог броја живих организама. Детаљније појединости и улога хинона у биљном расту могу се наћи у књизи Томсона (Thomson)⁶) (слика 3).

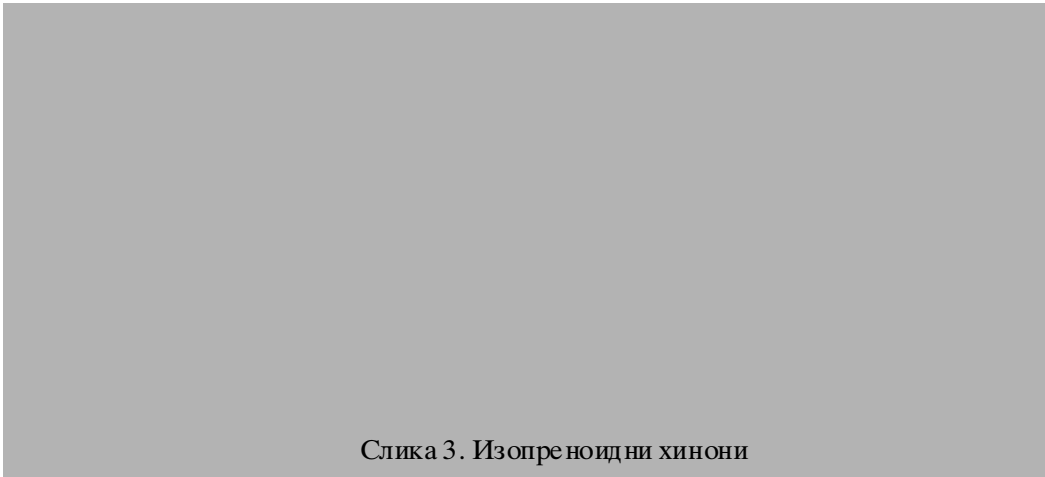
Антоцианини⁷) су најраспрострањенија група флавоноида⁸) која својим присуством у биљкама изазива прави ватромет дивних боја. Сви антоцианини се јављају као гликозиди. Под дејством киселине или ензима, они се лако разлажу на шећерну компоненту и агликон антоцианидин. До сада је познато шест основних антоцианидина. Цианидин је највише заступљен у нијансама плаве, црвене па све до боје магента (метално-зелена, боја фуксина). Тако боја маковог цвета има дивну црвену боју услед присуства дигликозида цианидина познатог као мекоцианидин. Боја плода шљиве потиче од пруницианина, глюко-рамнозида цианидина. Оранж-црвена боја је карактеристична за пеларгонидин, који има једну хидроксилну групу мање него цианидин, док је светло љубичаста, пурпурна и плава боја резервисана за делфинидин са једном хидроксилном групом више него цианидин. Такође су и три антоцианидина као метил-етри врло присутни у већини биљних врста. Ту спадају: пеонидин дериват цианидина и петунидин са малвидином, који су настали из делфинидина. Сваки од ових шест антоцианидина се јављају у биљкама везани за различите природне шећере, често за глюкозу, а понекад и за галактозу, рамнозу, ксилозу и арабинозу. Шећерне компоненте су обично везане за антоцианидине у положају 3-хидрокси или 3 и 5-хидрокси образујући моно, ди или три гликозиде. Делфинидин, цианидин и понекад пеларгонидин се могу добити из безбојних полимерних танина или из једињења познатих као леукоантоцианидини (проантоцианидини), киселом хидролизом биљног мате-

ријала. Добивање антоцианидина на овај начин представља уједно и методу за изоловање ових безбојних супстанци из биљака (слика 4).

Поред антоцианина готово у свим биљним врстама јављају се флавоноли као њихови ко-пигменти. До сада је познато преко стотину флавонолних агликона, од којих су три представника најпознатија и то: кемферол (одговара по броју хидроксилних група антоцианидину - пеларгонидину), кверцетин (одговара му цианидин) и мирицетин (њему одговара делфинидин). Други познати флавоноли се једноставно јављају као структурни облици ове три поменуте класе флавонола, а њихово присуство је сведено на одређене врсте у природи. У случају кверцетина, два његова о-метилована деривата су више заступљена у расту као изорамнетин (3'-метил-етар) и азалеатин (5'-метил-етар). Неке структуре кверцетина садрже хидроксилну групу у положају С-8 (госипетин) тако да учествују у стварању жути боје код цвећа примуле и памука. У биљкама су флавоноли присутни као гликозиди (слика 5).

Изофлавоноли се у природи јављају као изомери флавонола, тј. као 3-хидрокси-флавоноли. Њихов удео у стварању боје је готово минималан, али зато сви показују јако физиолошко дејство. До сада их је изоловано преко шездесет различитих једињења и то претежно из велике фамилије Leguminosae. Једињења као што су даидзеин (7,4'-дихидро-изофлавонол) и генистеин (5,7,4' - трихидрокси-изофлавонол) јављају се као слаби природни естрогени присутни у детелини. Комплексни изофлавоноли као што је ротенон су моћни природни инсектициди. Насупрот куместанима ови инсектициди (писатин) формирани у самим биљкама играју улогу заштитника, спречавајући код истих појаву инфекција и болести⁹). Бензофеноли и ксантони се јављају у биљкама као фенолни пигменти. По распореду фенолних хидроксилних група као и карактеристичним спектралним особинама доста су блиски флавоноидима. Ксантон по имену мангиферин је С-гликозилован и може се наћи у папратицама као и код неких виших биљних врста рода Moraceae и Gentianaceae. Хидроксистилбени су биогенетски сродни халконима, али за разлику од њих имају у свом основном скелету један угљеников атом мање. Они се јављају као С₆ - С₂ - С₆ остатак и присутни су у биљкама и средишном ткиву дрвета. Недавно је откривено да дихидростилбен карбонска киселина представља важан фактор код спречавања алги при врењу пива. Ова фенолна супстанца позната као луналарна киселина замењује у биљкама сесквитерпене, преузимајући улогу недовољно развијеног хормона присутног у свим биљним врстама. Присутност луналарне киселине у биљном материјалу постао је предмет интересовања великог броја физиолога¹⁰).

У биљном царству се могу срести и друге флавоноидне структуре познате под називом “минофлавоноиди”¹¹). Овде спадају: халкони (чалкони), аурони, дихидрохалкони, флаванони, бифлавоноиди



Слика 3. Изопреноидни хинони



Слика 4. Антоцијанидини и кумарини



Слика 5. Структуре - флавоноли

и катехини. Присуство ових једињења у биљкама је сведено искључиво на одређене врсте, тако да они немају неког већег значаја по питању настанка боје.

ЗНАЧАЈ ФЕНОЛНИХ ЈЕДИЊЕЊА

Фенолна једињења имају велики значај за физиологију живих организама јер се одликују фармаколошким дејством¹²). Од фенолних једињења изолованих из живих организама поменимо на пример фенолне хормоне (адреналин, норадреналин и тироксин) као и естрогене хормоне. Адреналин је изолован из коре надбубрежне жлезде као регулатор крвног притиска, док тироксин представља активни део хормона штитне (тироидне) жлезде. Естрогени хормони (естрон, естрадиол, естриол, ...) се налазе у гонадама полних органа сисара и служе за размножавање. Међутим, неку одређену везу између грађе естрагона и њихове биолошке активности још увек је тешко дефинисати. Мада се примењују код терапије канцера жлезда простате и тироиде, њихова улога је до данас остала необјашњена. Они активирају синтезу беланчевина и учествују у размени липида. С друге стране, фенолна једињења се могу употребити при лечењу артериосклерозе, јер имају способност да смањују холестерин у крви. Примећено је да естрогени хормони делују на централни нервни систем и на опште расположење људи. Међутим, највећу улогу од фенолних једињења има аминокиселина тирозин, која улази у састав свих протеина нађених у бактеријама, биљкама и животињама. Код животиња тирозин се јавља као биогенетски фактор пигмента коже, познат као меланин¹³). Тирозин се налази као пептидни хормон у хипофизи, а такође и у инсулину пептидном хормону панкреаса. Улога тирозина у вегетативном нервном систему (симпатикосу) је врло сложена. Заједно са његовим дерива-

тима: фенилетил амином, допа-амином, тирамином и адреналином, учествује у регулисању општег расположења (раздражљивости - блаженог и опуштеног стања) организма. Биолошку активност такође испољавају хидроксилувани индол-амини, производи аминокиселине триптофана. Физиолошки значај имају и катехин-амини, који делују на централни нервни систем. У животињским ткивима срећу се и друга фенолна једињења, чији физиолошки карактер је још неидентификован. Тако се знатне количине биолошки неактивних фенола повремено могу наћи у неким деловима људског организма. Овде доспевају као метаболити или унети храном. Интересантно је дејство флавоноида, на пример гликозида кверцетина на еластичност крвних судова. Он снижава крвоток капилара, па на тај начин спречава губитак крви који би настао на местима крварења.

Једно од најважнијих фенолних једињења које се употребљава у медицини су салицилати. Они се примењују за ублажавање болова и као средство против запаљења. Синтетички производи салицилне киселине на пример: аспирин и салол су одлични аналгетици и антипиретици, а у новије време се употребљавају као благи антикоагуланси. За аспирин се може рећи да је можда једини универзални лек који до сада није показао негативна својства. Салицилна киселина се због свог врло јаког антисептичког дејства примењује као конзерванс воћа и животних намирница. Њен дериват р-аминосалицилна киселина (ПАС) употребљава се као лек против туберкулозе.

Фенолне компоненте налазе се као биолошки активне супстанце у многим прехранбеним производима. Тако на пример: чај, плодови цитруса, јабуке, крушке, шљиве, шумско воће, зрнасти производи, хмељ, кафа, какао, грождје и др. воће и поврће не би могли да имају одговарајући укус и сласт без присутности фенолних једињења. Супстанце за штављење

(танини) су саставни део великог броја воћа, сокова, пива и црних вина. При проучавању укучних особина свих ових набројаних плодова примећено је да укус зависи од садржаја низа фенолних једињења. Ови плодови садрже велику класу флавоноида, флавоноидних гликозида, агликона и метоксилованих флаванона. Као агликони подједнако су заступљени у овим плодовима и проста фенолна једињења. Та једињења се налазе у великој концентрацији у кожури и јестивом делу плода. У незрелим плодовима наранџе пронађен је поред хесперетина и њеног изомер гликозид неохесперидин. У плоду грејпфрута изолован је гликозид наригин, дисахарид састављен од L- рамнозе, D- глукозе и агликона 5,7,4' - трихидроксифлаванона.

Фенолна једињења имају опор укус, но то не значи да морају испољавати горке особине. Горчина се приписује гликозидној структури флавана. У великој мери на њу утиче састав дисахарида, а посебно веза између рамнозе и глукозе. Степен горчине те групе гликозида не зависи од врсте агликона. С друге стране положај карбонилне групе флавоноида¹⁴⁾ има посебан значај за укусна својства тих једињења. Познато је да биолошка активност флавоноида зависи од распореда супституената на фенолном делу молекула флавоноида. Ова активност се може повећати увођењем нових супституената¹⁵⁾. Фенолна једињења се као природни производи могу наћи у морским организмима. Тако је из сунђера изолован аварол¹⁶⁾, а из морске траве и алге једињење зонарол¹⁷⁾. Утврђено је да ова једињења показују антимикробно дејство на грам-позитивне бактерије и неке гљиве, да делују као ефикасни цитостатици и да дејствују на вирус хумане имунодефицијенције (HIV). Антоцианини као и њихови ко-пигменти флавоноли учествују у стварању боје биљака. У фотосинтетским процесима они регулишу количину пропуштене светлости која допире до биљних ткива. Затим преносе енергију и подстичу хормоне раста биљака. Флавоноиди играју важну улогу као антиоксиданти а такође и као фитоалексини.

Улога фенолних једињења у живим организмима и код човека је још увек недовољно испитана. За њих се зна да у процесу исхране и метаболизма представљају важан чинилац. Уношење хране без присуства воћа и поврћа у исхрани људи је катастрофално по људски организам¹⁸⁾. Утврђено је да фенолна једињења¹⁹⁾ помажу или узимају учешће у свим биохемијским процесима у организму. Њихово одсуство може изазвати велика обољења па и смрт. Доказано је да се данас чак и неки облици канцера и вируса HIV-a²⁰⁾ покушавају лечити конзумирањем одређених врста биљног растиња у којима се заправо налазе фенолна једињења. Напици у облику чајева и сокова справљени од природних плодова и растиња благотворно делују на дигестивни тракт помажући да се храна лакше разложи и вари.²¹⁾ Узимање једноличне хране или разних концентрата у којима

се налазе само одређене врсте хемијских једињења (витамини, масти, шећери) такође може изазвати нежељене последице. Само разноврсна исхрана²²⁾ у којој воће и поврће мора бити фаворизовано, омогућава дуг и правилан живот људског организма. Зато се све више инсистира на уношењу свежих природних производа у исхрани људи, јер се у њима налазе сва ова до сада описана фенолна једињења.

Abstract

SIGNIFICANCE AND ROLE OF PHENOLIC COMPOUNDS

Ljubomir Krstić¹, Slobodan Sundolak² i Slavica Solujić²

1. *Institute of Chemistry, Tehnology and Metallurgy, Njegoševa 12, 11000 Belgrade*
2. *Faculty of Sciences, Department of Chemistry, Radoja Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Yugoslavia*

In this article some important natural phenolic compounds from plant and animal kingdoms are described. The classification according to the types of structures of phenolic compounds is presented. Their color, distribution in particular plant parts, biosynthesis and physiological role are discussed in detail. The presence of phenolic compounds in fruit and vegetables, their use in nutrition, and also their significance in biochemical processes in living organisms are particularly emphasized.

ЛИТЕРАТУРА

- 1) Pryce, R. J., *Phytochemistry* 11, 1911 (1972)
- 2) Blažej, A, Šutóy, L, *Fenolóné soedineniù rastitelónogo proishoždeniù, izdatelòstvo "Mir" Moskva* 1977
- 3) Harborne, J. B., *Z. fur Naturforschg.* 21 b, 604 (1966)
- 4) Hathway, D. E., *The lignans in Wood Extractives*, ed Hills W. E., Academic Press, New York - London, p. 182 (1962)
- 5) Morton, R. A., *Nature* 182, 1764 (1958); Isler, O. and Bruba - cher, G. (1982), *Vitamine Vol I, Georg Thieme, Stuttgart*
- 6) Thomson, R. H., *Naturally occurring Quinones*. Academic Press, London 1971
- 7) Harborne, J. B., Mabry, T. J. and Mabry, H., *The Flavonoids*, Chapman and Hall, London 1975; Harborne, J. B., *Comparative biochemistry of the flavonoids*, Acad. Press, London 1967
- 8) Zollinger, H. (1987), *Color Chemistry, VCH Verlagsgesell. Weinheim, Germany*; Goodwin, T. W., *Chemistry and biochemistry of plant pigment (chapter 8 T. Swain, Nature and Properties of flavonoids)* Acad. Press, London 1976
- 9) Deverall, B. J. (1972) in *Phytochemical Ecology* ed. Harborne J. B., pp. 217-34 Academic Press, London
- 10) Pryce, R. J., *Planta* 97, 354 (1971)

- 11) Harborne, J. B., *Phytochemical Methods*, Chapman and Hill, London (1973)
- 12) Harborne, J. B., *Biochemistry of Phenolic Compounds*, Acad. Press, London 1964; Darbarwar, M. and Sundaramurthy, V., *Synthesis* 5, 337-388 (1982) Reviews
- 13) Nicolaus, R. A., *Melanins*, Hermann, Paris 1968
- 14) Horowitz, R. M., *The orange its biochemistry and Physiology*, W. B., Sinclair, Berkeley 1961
- 15) Krstić, Lj., Sukdolak, S. i Solujić, S., *Hem. Pregled*, 37 (1-2), 32 (1996)
- 16) Gašić, M., *J. Serb. Chem. Soc.*, 53 (5), 229-249 (1988) Rev. paper
- 17) Goodwin, T. W., *Chemistry and biochemistry of plant pigments* (chapter 10, Thomson, R. H., *Nature, Distribution and Biosynthesis*), Acad. Press, London 1976
- 18) De Whalley at al., *Biochem. Pharmacol.*, 39, 1743-1750 (1990)
- 19) Majid. S., Khanduja, K. L., Gandhi, R. K., *Biochem. Pharmacol.* 42, 1441-1445 (1995)
- 20) Mukhtar? H., Wang, S. Y., *Prev. Med.*, 21, 351-360 (1992)
- 21) Nakayama, T., *Cancer Res.*, 54, 1991 (1994) S-12993D
- 22) Bock, G., *Am. J. Clin. Nutr.*, 53, 356S-357S (1991)

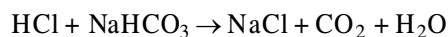
ЈУ. Н. КУКУШКИН, Санкт-Петербуршки технолошки институт, Санкт Петербург

КУХИЊСКА СО¹

У сваком домаћинству, у свакој породици постоји само неколико хемијских једињења у прилично чистом облику. Са сигурношћу можемо рећи да се међу њима налази кухињска со, или - како је њен хемијски назив - натријум-хлорид. Познато је да ловци и планинари напуштајући колибу или заклон увек остављају шибице и со. Ради се о томе да је кухињска со неопходна организму човека и животиња. Недостатак соли доводи до функционалних и органских поремећаја: може доћи до грчева глатких мишића, понекад до оштећења централног нервног система. Продужена "сона глад" може изазвати чак и смрт. Дневне потребе одраслог човека за кухињском сољу износе 10-15 g. У условима жарке климе потреба расте на 25-30 g. То је повезано са чињеницом да се со знојењем излучује из организма, па се губици морају надокнадити уношењем више соли. Радницима који раде у врелим просторијама, као и људима који живе у жарким и сувим климатским условима лекари препоручују да пију слану воду (0,3-0,5% раствор кухињске соли), јер со има способност да задржава воду у ткивима.

Ако се у организам не уноси храна, после неког времена долази до смрти од исцрпљености. Међутим, исхрана без икаквог ограничења, али храном из које је одстрањена со, доводи до још брже смрти. Објашњење лежи у чињеници да кухињска со служи као извор за стварање соне (хлороводоничне) киселине, која је саставни део желудачног сока. Дневна количина желудачног сока одраслог човека достиже 2 литра. Његова киселост се карактерише вредношћу рН између 1,5 и 2.

При смањену киселости желудачног сока лекари су раније преписивали да се пије веома разблажени водени раствор соне (хлороводоничне) киселине. При повећању киселости пацијент осећа горушицу, па је препоручивано узимање соде-бикарбоне. Она неутралише вишак киселине у складу реакцијом која је приказана једначином:



Данас се за отклањање ових тегоба обично користе други, савременији лекови.

Под дејством фермента пепсина (биолошки катализатор) беланчевине које са храном доспеју у желудац разграђују се на саставне аминокиселине или групе аминокиселина. Од њих се касније синтетишу друге беланчевине својствене датом организму. Фермент пепсин настаје од ругог фермента - пепсиногена. За претварање пепсина у пепсиноген такође је потребна сона киселина. Код недостатка соне киселине у желудачном соку варење и искоришћавање беланчевина су јако отежани и смањени. Сона киселина такође учествује у стварању хормона секретина и других хормона, који стимулишу рад неких жлезда. Поред тога, она потпомаже прелазак хранљиве масе из желуца у дванаестопалачно црево, као и уништавање микроорганизама доспелих у желудац из спољашње средине.

Натријум-хлорид је нужен организму човека или животиња и из многих других разлога. Ова со улази у састав ткивне течности, лимфе и крви. На пример, концентрација соли у крви износи 0,5-0,6%.

¹ Поглавље "Поваренная соль", из књиге Ю. Х. Кукушкин, "Химия вокруг нас", Высшая школа, Москва, 1992. Са руског превео и прилагодио **Дејан Полети**.

У медицини се водени раствори NaCl користе као замена за крв после крвављења или при појави шока. Смањење садржаја NaCl у крвној плазми доводи до смањења размене супстанци у организму. Ако организам не добије NaCl споља, он је узима из крви и ткива.

Већ је речено да натријум-хлорид има способност да задржава воду у организму, што може проузроковати повишење артеријског притиска. Због тога при хипертонији, појави масноћа у крви или отока, лекари препоручују да се смањи употреба кухињске соли. Велики вишак NaCl у организму је такође опасан, може изазвати јака тровања или парализу нервног система.

Људски организам брзо реагује на нарушавање оног баланса уз појаву слабости мишића, брзог замарања, губитка апетита или неутољиве жеђи.

Кухињска со има и антисептичка својства, мада су она слабо изражена. Развој неких бактерија престаје тек при садржају соли 10-15%. Ово својство се користи у прехранбеној индустрији и при чувању-конзервацији намирница у домаћинству.

Данас је тешко замислити да је у многим земљама со некада била важан предмет трговине и служила за попуњавање државне благајне. Због соли су се водили крвави ратови између суседних народа, а високи порези који су наплаћивани у соли били су узрок и неких народних устанака. На пример, један такав устанак је избио у Москви у пролеће 1648. год. Сличних устанака било је у Кини, другим земљама Азије и Европе.

У неким земљама со је чак имала улогу платежног средства. Светски путник и путописац из Венеције, Марко Поло, посетивши Кину 1286. год. описао је тамошњу употребу монете од кристала камене соли. Посебно много таквих случајева било је у Централној Африци, а у Етиопији се оваква улога соли задржала све до XIX века. Многобројни историјски документи сведоче о томе да су римски војници, а касније и крсташи често исплаћивани сољу. Језички стручњаци сматрају да је са овим повезано порекло француске речи “салер” (salaire = плата, награда), енглеске речи “селери” (salary = плата) и италијанског “солди” (soldi = ситан метални новац).

Организам прачовека добијао је неопходну со из намирница животињског порекла. Међутим, потребе организма захтевале су да се потражи со у концентрованијем виду. Одавно је откривено да неке биљке имају пријатан слани укус. Такве биљке су сушене и спаљиване, а добијени пепео коришћен је као додатак исхрани. Касније су људи научили да запаљене комаде дрвета преливају сланом водом из мора или језера и настали пепео такође користе као додатак.

Још две хиљаде година пре Хирста Кинези су знали да добијање кухињске соли испаравањем морске воде. Овај начин извлачења соли из морске воде упаравањем откривен је независно и у неким другим

земљама. На почетку он се појавио у земљама са сувом и жарком климом - у Индији, Грчкој, Риму. Касније су со на исти начин почели да добијају у Француској, Шпанији и на Криму. На северу Русије морска вода је упаравана у великим посудама, а као извор енергије служила су дрва. Међутим, у северним крајевима, посебно на обалама Белог мора, долази и до суштинског усавршавања начина извлачења соли из морске воде. Поморци су давно приметили да је лед добијен замрзавањем морске воде неслан, а преостала, незамрзнута вода постаје много сланија. Топљењем леда је могуће добити питку воду, док се упаравањем заостале слане воде кухињска со добија уз мањи утрошак енергије.

Сви који су пробали морску воду знају да она, поред тога што посећа на водени раствор кухињске соли, има и горак укус. То показује да морска вода осим натријум-хлорида садржи и друге соли. Опет, они који су имали прилику да посете различита мора памте разлику у укусу, густини и утицају морске воде на очи, што значи да се она разликује по саставу. Ипак, може се дати просечан садржај разних соли у морској води и он износи (у мас. %): NaCl - 77,8; MgCl₂ - 10,9; MgSO₄ - 4,7; K₂SO₄ - 2,5; CaCO₃, Ca(HCO₃)₂ - 0,3; друге соли 0,2.

Током упаравања морске воде на температури 20-35° С прво кристалишу најмање растворљиве соли - карбонати калцијума и магнезијума и калцијум-сулфат, затим се издвајају растворљивије соли - сулфати натријума и магнезијума, хлориди натријума, калијума и магнезијума и на крају калијум-сулфат. Редослед кристализације и састав насталих талога може донекле да варира променом температуре, брзине упаравања и других услова. При упаравању морске воде у природним условима настају следећи минерали:

Калцит, CaCO ₃	Гипс, CaSO ₄ · 2H ₂ O
Магнезит, MgCO ₃	Анхидрит, CaSO ₄
Доломит, MgCO ₃ · CaCO ₃	Глауберит, Na ₂ SO ₄ · CaSO ₄
Неквезенит, MgCO ₃ · 3H ₂ O	Тенардит, Na ₂ SO ₄
Мирабилит, Na ₂ SO ₄ · 10H ₂ O	Епсомит, MgSO ₄ · 7H ₂ O
Астраханит, Na ₂ SO ₄ · MgSO ₄ · 4H ₂ O	Хексахидрит, MgSO ₄ · 6H ₂ O
Халит, NaCl	и други сулфати магнезијума
Силвин, KCl	Калнит, KCl · MgSO ₄ · 3H ₂ O
Карналит, KCl · MgCl ₂ · 6H ₂ O	Бишофит, MgCl ₂ · 6H ₂ O

Без обзира што је списак минерала дугачак, треба имати на уму да основну масу сувог остатка чини натријум-хлорид. Упаравање морске воде у соланама се никада не врши до краја, већ се преостали раствор богат солима магнезијума одбацује. Горак укус морске воде потиче управо од магнезијумових соли.

Многи знају да се кухињска со згрудва стајањем на влажном ваздуху. Чист натријум-хлорид није хигроскопан, тј. не привлачи влагу. Хигроскопни су хлориди магнезијума и калцијума. Они су као примесе увек присутни у кухињској соли, па због тога и долази до везивања влаге.

И у областима које су удаљене од мора понекад се срећу подземни слани извори или слана језера. Они се такође од давнина користе за добијање соли. Познат је пример језера Елтон у Русији. Његово дно чине два огромна слоја соли раздвојена слојем глине. Дебљина нижег слоја је у просеку 14,4 m, а вишег 18,2 m. Површина слојева је преко 150 km².

У земљиној кори се често срећу наслеге соли. Оне су настале као резултат испаравања морске или језерске воде. Свеже сталожена со се током многих геолошких периода претворила у седиментну стену - камену со, чија боја и прозрачност зависе од врсте примеса. Током каснијих деформација земљине коре камена со је потискивана навише образујући чврсте куполе соли, које обично имају кружну основу и пречник од неколико километара.

Поред камене соли позната су и налазишта силвинита, смеше NaCl и KCl. При његовој преради KCl се извлачи за производњу вештачких ђубрива, а NaCl је отпадак. Међутим, једноставним испирањем водом (KCl се раствара боље него NaCl) може се добити техничка со са 98% садржајем NaCl.

Кухињска со спада у најважније сировине за хемијску индустрију. Из ње се добијају натријум-карбонат, хлор, хлороводонична киселина, натријум-хидроксид и метални натријум.

Изучавајући својства земљишта научници су установили да тло импрегнирано натријум-хлоридом не пропушта воду. Ово откриће је искоришћено при изградњи канала за наводњавање и базена за во-

ду. Ако се дно базена покрије слојем земље која је нагопљена натријум-хлоридом спречава се губитак воде. Грађевинари користе NaCl да би спречили замрзавање земљишта током зиме. Делови тла се с јесени поспу великом количином техничког NaCl, па земља упркос мразевима остаје мека и током зиме.

Хемичари добро знају да се мешањем ситно самлевеног леда и кухињске соли могу припремити смеше за хлађење. На пример, смеша састава 30 g NaCl и 100 g леда хлади се до температуре од -20° C. Ради се о томе да водени раствори соли мрзну на температурама испод нуле. Следи да се лед, чија је температура око 0° C, топи у оваквој смеси одузимајући топлоту од околине. Ова особина смеше леда и воде може успешно да се користи и у домаћинству.

A b s t r a c t

TABLE SALT

Yu. N. Kukushkin

Table salt (sodium chloride) is widely used raw material for chemical industry. Many very important products, for example HCl, H₂, Cl₂, NaOH, Na₂CO₃ and metallic sodium, are prepared from aqueous or melted NaCl in a large quantities. On the other hand, NaCl plays very important role in human metabolism.

Since ancient times NaCl has been obtained by evaporation of sea water or the other brines. It is less known that in some countries (e.g. China, Ethiopia) grains of NaCl were used as currency. All mentioned and many other facts about NaCl have been described and clarified in this article.

ЈОВАН ВУЧЕТИЋ, СНЕЖАНА ВУЈИН, спец. биох. наука, АНИТА ИЗРАЕЛ, дипл. биохем.

МИНЕРАЛНЕ СУПСТАНЦЕ ВОЋА И ПОВРЋА И ЊИХОВ ЗНАЧАЈ У ИСХРАНИ

Правилна исхрана захтева стално уношење макро и микроелемената. Воће и поврће је најсигурнији извор њиховог уношења. У раду је наведено воће и поврће које се код нас највише употребљава као и метаболичке облике дајих макро и микроелемената.

УВОД

Минералне супстанце улазе у састав сваке ћелије живог организма. Оне су неопходан састојак хране човека. Приближно 4% суве масе хране састоји се од минералних супстанци. Скоро сви елементи периодног система налазе се у живом организму као и у храни. У зависности од њиховог садржаја у организму и потребе, минералне супстанце се деле на: макроелементе (Na, K, Ca, Mg, P, S, Cl), микроелементе

(Zn, Mn, Cu, Fe, Se, Ni, Cr, Si, Sn, Al, Mo, F, Cl, Br, I и ултрамикроелементе (Hg, Ag, Au). Дневна потреба за макроелементима одређена је у грамима, док је за микроелементе та потреба изражена у милиграмима или пак микрограмима, а за ултрамикроелементе њихов садржај се налази у траговима.

Макроелемената у организму имамо 99,6%, док микроелемената само 0,4%. Минералне супстанце имају изузетно важан значај у метаболизму и метаболичким процесима, тако макроеленти учествују у грађењу ткива костију, хрскавица, зуба, регулишу пермеабилност и осетљивост ћелијских мембрана, одржавају кисело-базну равнотежу, одређују осмотски притисак крвне плазме, регулишу метаболизам воде.

Микроелементи, иако се у организму налазе у веома малим количинама, имају необично важне

улоге, јер са хормонима, витаминима, аминокиселинама и ензимима граде комплексе у којима метал има централну улогу. Активно учествују у стварању крви и других метаболичким процесима.

У воћу и поврћу налазе се готово све минералне супстанце потребне организму. Воће и поврће је нарочито богато органским једињењима калијума, а незнатна је количина натријума. Тако се пепео воћа

и поврћа одликује базном реакцијом и при њиховој већој употреби, може доћи до промене кисело-базног стања. Ова се особина воћа и поврћа користи при лечењу болесника од шећерне и кардиоваскуларних болести.

У раду је дат преглед најважнијих макро и микроелемената који су заступљени у воћу и поврћу, као и њихова метаболичка улога.

Таблица 1. Садржај неких основних макро и микроелемената у воћу (mg/100 g сировог производа и µg/100 g сировог производа)

Производ	Na mg	K mg	Ca mg	P mg	Mg mg	Fe mg	Zn mg	Cu µg	Mn µg	F µg	F µg	Cr µg	Se µg	Mo µg
Јабuka	1	134	6	12	5	0,12	0,03	0,04	0,09	0,2	10	0,5	0	3
Грожђе	2	85	11	13	9	0,28	0,05	0,07	0,04	0,4	10	1	0	0
Рибизла-црвена	4	260	43	35	14	0,79	0,2	0,07	0,19	1,1	10	2	0	10
Купина	1	80	15	9	8	0,73	0,25	0,05	2,7	0	-	1	0	10
Крушка	траг	125	11	11	7	0,13	0,13	0,10	0,05	0,4	10	2	0,4	1
Шљива	траг	172	4	10	10	0,26	0,09	0,08	0,10	0,4	10	2	0	1
Бресква	траг	197	5	12	11	0,45	0,14	0,13	0,07	0,3	10	2	0	1
Лубеница	4	120	5	8	11	0,3	1,10	0,03	-	-	-	-	-	-
Диња	14	320	19	30	20	0,8	0,10	0,4	-	-	-	-	-	-
Трешња	3	280	30	18	8	0,6	0,10	0,07	0,06	0,1	3	1	-	-
Вишња	2	250	15	17	9	0,4	0,09	0,07	0,08	0,20	5	3,2	-	-
Јагода	2	198	32	30	15	0,5	0,17	0,06	0,46	10	1	0	0	-
Малина	1	120	27	28	25	1,1	0,28	0,12	1,1	20	2	0	0	-
Грејпфрут	траг	148	12	8	11	0,14	0,07	0,04	0,1	0,1	10	1	0,2	0
Лимун	2	138	26	16	9	0,08	0,06	0,04	0,04	0,3	-	-	1,8	-
Банана	1	395	6	20	33	0,44	0,21	0,12	0,24	0,4	10	3	0,5	8

Таблица 2. Садржај неких основних макро и микроелемената у поврћу (mg/100 g сировог производа и µg/100 g сировог производа)

Производ	Na mg	K mg	Ca mg	P mg	Mg mg	Fe mg	Zn mg	Cu mg	Mn µg	F µg	F µg	Cr µg	Se µg	Mo µg
Купус	14	270	45	30	13	0,38	0,23	0,04	0,24	0,7	0	0,5	0	6
Краставац	9	163	22	35	10	0,19	0,18	0,04	0,10	0,3	6	0	0	0
Кељ	12	530	157	56	30	1,7	0,62	0,09	0,5	1,4	15	10	2,3	2
Цвекла	100	400	30	40	-	1,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Рен	8	580	120	70	36	2,0	-	0,14	-	-	-	-	-	-
Шаргарепа	35	225	40	30	12	0,6	0,40	0,08	-	-	-	-	-	-
Кромпир	7	570	8	40	24	0,5	0,30	0,15	-	-	-	-	-	-
Грашак зелени	1	370	31	130	40	2	1,3	0,22	0,38	0,15	12	2	0,2	20
Бундева сирова	1	340	21	44	12	0,8	0,11	0,04	0,05	0	10	3	0	0
Спанаћ сиров	6	550	93	30	79	2	0,91	0,11	1,7	1	40	2	0	7
Лук бели	17	400	181	153	25	1,7	1	0,26	0,46	2,7	-	-	20	70
Коприва сирова	116	640	490	126	86	10	1,7	0,27	3,1	0	140	0	0	0

Паприка сирова	2	176	12	23	9	0,5	0,24	0,08	0,1	0,4	10	1	0,2	70
Целер сиров	62	320	70	26	8	0,4	0,17	0,04	0,14	1,9	11	-	-	-
Пасуљ млад	6	235	48	39	22	1	0,36	0,07	0,25	0,8	10	0,5	0	20
Першун зелени део	34	710	340	71	25	3,6	1,5	0,16	2,7	6	80	7	0	10

Натријум

У организму одраслог човека налази се око 115 g натријума. Приближно 1/3 у облику неограничаних једињења и налази се у коштаном ткиву. Остале 2/3 се налазе у ванћелијској течности организма у облику Na^+ јона. Садржај натријума у крви износи 310-340 mg%. Натријум одржава осмотски притисак, кисело-базну равнотежу, нормалну осетљивост мишића и пропустљивост ћелија, регулише метаболизам воде. Натријум се брзо ресорбује у танком цреву, а излучује се највећим делом урином и знојењем.

Потреба за натријумом није дефинитивно утврђена. Тако је за одржавање метаболичких процеса довољно 2 g. а, људи у својој исхрани обично употребљавају знатно више 4-6 g на дан. То одговара 10-15 g NaCl, зависно од услова рада.

Недостатак натријума у организму може настати претераним знојењем, повраћањем, дијареом, при хроничној болести бубрега, Адисоновој болести. Недостатак натријума у организму доводи до пада крвног притиска, малаксалости, несанице, грчева руку, ногу, стомака, гађења, психичких поремећаја. При повећаном уношењу кухињске соли, путем хране, долази до повећања крвног притиска.

Болесници који болују од шећерне болести, кардиоваскуларних болести, јетре, повећаног крвног притиска, бубрежни болесници, треба да користе мање соли, или да једу несољену храну.

Калијум

Одрастао човек садржи 250 g калијума. Слично натријуму, калијум учествује у физиологији и метаболизму воде. Калијум задржава воду у организму, регулише осмотски притисак, учествује у одржавању кисело-базне равнотеже, регулише потенцијал ћелијске мембране. Калијум се првенствено налази унутар ћелија 95%, а у екстраћелијској течности га има око 5%.

Калијум који се налази у течности изван ћелија утиче на активност мишића срца, па је улога калијума због тога веома значајна. Он учествује у функцији низа ензима, укључујући и гликолитички ензим пируват-киназу. Нарочито је важан за метаболизам угљених хидрата, у грађењу пуферских система, процесу појачаног излучивања натријума. Калијум се врло лако ресорбује, али се и врло лако излучује из организма. Недостатак калијума у организму настаје услед исцрпљености организма, лоше исхране (гладовања), обилних мокрења, повећаног лучења коре надбубрежне жлезде. Губитак калијума преко

бубрега настаје код шећерне болести, затим применом диуретика.

Повећан садржај калијума настаје услед болести бубрега, смањеног лучења мокраће. Знаци овог обољења су успорен рад срца, слаби откуцаји. Дневна потреба за калијумом је 2-4 g дневно.

Калијумом су богате разне врсте меса: говеђе, овчије, телеће, свињско, месо ћурке, кокоши, пилета, затим разне врсте риба. Калијум је довољно добро распрострањен у биљним производима, воћу и поврћу. У лакшим случајевима обољења, исхрана воћем и поврћем може отклонити недостатак калијума.

Калицијум

Калицијум се у организму човека налази у великим количинама, 1,5-2% масе тела. Човек масе 70 kg садржи око 1200 g калцијума, од тога 99% у скелету, костима и зубима у облику хидроксиапатита. Осталих 1% калцијума налази се у телесним течностима и меким ткивима, делимично јонизованог, делимично везаног за протеине (албумин). Јонизован калцијум има важну улогу у коагулацији крви, пермеабилности ћелијских мембрана, осетљивости срца, мишића и нерава. У организму се највише калцијума налази у облику фосфата.

Калицијум је најтеже усвојив елемент. Ресорбује се само 10-30% из хране, а ресорпција калцијума се врши у горњим деловима цревног тракта. Повећање његове ресорпције захтева висок садржај протеина у храни, шећера лактозе и аминокиселина, као и витамин D.

Повећан садржај липида (масти), соли калијума, магнезијума као и присуство оксалне киселине, инозитфосфорне киселине, блокира усвајање калцијума, због грађења нерастворних соли. Смањује се усвојивост калцијума при смањеној киселости желуца. Битан утицај на усвојивост калцијума има његов однос са фосфором и магнезијумом у исхрани. Оптималан однос калцијума према фосфору је 1:1. При вишку фосфора калцијум се практично не усваја.

На метаболизам калцијума нарочито утичу парагиреоидне жлезде. Болест неправилног окоштавања, рахитис, настаје услед недовољног садржаја калцијума, фосфора и витамина D, или неуравнотежености ова два елемента у храни. У недостатку витамина D, ресорпција калцијума и фосфора је знатно смањена, због тога се лучи параксормон, који у циљу одржавања нормалне концентрације калцијума у крви, мобилише калцијум из костију. То се код деце

манифестује као рахитис, а код одраслих као остео-малација (размекшавање костију).

Највећи део калцијума се из организма излучује фецесом, мањи урином, а један део преко зноја. Дневна потреба у калцијуму за одрасле износи 0,8-1,0 g. Она се знатно повећава код деце, гравидних жена и жена које доје. Тако се за одрасле препоручује 400-500 mg калцијума дневно. Главни извор калцијума у исхрани су млеко и млечни производи (јогурт, сир), махунасто поврће. Дobar извор калцијума су и поврће и воће, где је однос Са : Р правилнији него у махунастом биљу, и ресорпција калцијума је при томе већа.

Фосфор

Фосфор је тесно везан за метаболизам калцијума. Ово даје основу неким истраживачима да говоре о “метаболичком дуету” ових супстанци. Фосфор са-чињава 0,8-1,1% укупне масе човека, а његов садржај у организму одраслог човека се креће око 500-600 g. Фосфор се усваја знатно лакше него калцијум. У организму се налази у облику неорганичких фосфата у костима и зубима, телесним течностима, а у облику органских једињења саставни је део протеина, угљених хидрата и липида. Присуство супстанце фитина у храни (црни хлеб, црно брашно, махунасте биљке) отежава ресорпцију фосфора из хране.

За грађење костију употребљава се 80-90% фосфора. Остали део фосфора 10-20%, учествује у различитим метаболичким процесима, вршећи необично важне улоге. На пример, фосфорилација глюкозе, глицерола, акумулација енергије у облику АМР, АDР, АТР. Фосфати, фосфорна киселина и њене соли граде важан пуферски систем, обезбеђујући кисело-базну равнотежу. Фосфорна киселина улази у састав многих комплексних једињења, која се одликују високом биолошком активношћу. Тако фосфор улази у састав нуклеинских киселина, нуклеопротеида хелијског једра, фосфопро-теида, фосфатида, и других. Уколико храна не садржи довољно фосфора и тада може доћи до рахитиса. Неадекватна исхрана изазива губитак калцијума и фосфора.

Дневна потреба одраслог човека је приближно иста као и за калцијумом. Код гравидних жена и жена које доје тај је однос нешто већи. Фосфором су богати рибе брашно, бадем, сир, пасуљ, орах, лешник, каша од овса, црни хлеб, грашак, разне врсте меса. У већини случајева воће и поврће може да послужи као прихватљив извор фосфора.

Магнезијум

Магнезијум се налази у организму човека у количини око 25 g, а 70% ове количине налази се сједињено са калцијумом и фосфором градећи основу коштаног ткива. При нормалној исхрани организам усваја 40-50% магнезијума. Чиниоци који нарушавају ресорпцију калцијума, такође нарушавају усва-

јање магнезијума. Јонизовани магнезијум узима активно учешће у процесима протеинског, угљено-хидратног и фосфорног метаболизма. У организму, магнезијум слично калцијуму има улогу у контракцији мишића. Услед недостатка магнезијума у организму долази до грчења мишића, а ако се унесе у великим количинама парентерално доводи до парализе мишића. Магнезијум улази у састав низа ензима који учествују у гликолитичкој разградњи глукозе, регулише ниво фосфора у крви. Сматра се да јони магнезијума чине беочуг у грађењу комплекса између структурних RNК са транспортним и информаци-оним RNК што обезбеђује синтезу протеина. У мишићима има улогу активатора ензима који учествују у метаболизму угљених хидрата (гликолитички ензими, декарбоксилазе).

Магнезијум се налази осам пута више у ћелијама, него у течностима изван ћелија. Магнезијум показује антисептично дејство, шири крвне судове, учествује у нормализацији побуђености нервног система, стимулише перисталтику црева, повећава издвајање жучи. Губитак магнезијума у организму настаје код акутних диареја, протеинског дефицита у исхрани, хроничног нефритиса и алкохолизма.

Магнезијум је распрострањен у биљним производима. Главни извор магнезијума су зрна, махунасте биљке пасуљ, грашак, орах, какао. Месо, јаја, рибе, млечни производи релативно су сиромашнији магнезијумом. Дневна потреба за магнезијумом износи 200-300 mg. Исхрана нашег поднебља задовољава потребу у магнезијуму. Гравидне жене и жене које доје имају повећану потребу за магнезијумом.

МИКРОЕЛЕМЕНТИ

Гвожђе

У организму одраслог човека налази се 3-4 g гвожђа. Око 73% гвожђа улази у састав хемоглобина. Осим у хемоглобину, гвожђе се налази и у феритину. То је облик гвожђа који се депонује у јетри. Извесна количина гвожђа налази се и у протеину трансферину.

Биолошка улога гвожђа условљена је тиме, што гвожђе улази у састав хемоглобина, миоглобина и низа важних оксидо-редукционих ензима (цитохрома, каталазе, пероксидазе, цитохром-оксидазе), који обезбеђују транспорт кисеоника и хелијско дисање. Век црвених крвних зрнаца (еритроцита) под нормалним условима је око 120 дана. Приликом њиховог распадања ослобађа се гвожђе које се поново уграђује у хемоглобин.

У храни је углавном заступљено тровалентно гвожђе. У киселој средини желуца оно се редукује до двовалентног и као такво се и усваја. При обичном мешаном оброку хране усваја се 10% гвожђа. Његова се ресорпција обавља у дванаестопалачном цреву. Ресорпцију гвожђа потпомаже и аскорбинска киселина (витамин С), омогућавајући, прелаз тровалент-

тног гвожђа у двовалентно. Због тога се за лечење малокрвности храном, или препаратима двовалентног гвожђа стално уноси витамин С. Усвајање гвожђа јако нарушавају смањена киселост желудачног сока, присуство фосфата у храни, оксалата, фитинске киселине, млеко и лекови који се употребљавају за неутрализацију желудачне киселине.

Недостатак гвожђа у организму манифестује се хипохромном анемијом која може бити изазвана недостатком садржаја гвожђа у храни, затим нарушавањем желудачно-цревног тракта (гастритис, чир на желуцу висок садржај фосфата и фитинских једињења), губитком гвожђа из крви (менструални циклус, повреде), трудноћом брзим растом деце, посебно девојчица. Антибиотици тетрациклине не треба уносити са храном богатом гвожђем, јер се међусобно вежу, па је на тај начин смањена искоришћеност гвожђа.

Главни извори гвожђа су месо и месни производи, јаје, орах, беле гљиве. Поврће је богато гвожђем, док је у воћу мало заступљено. У производима зрна 60% гвожђа је неусвојиво. Оно се најбоље усваја из поврћа и воћа због присуства витамина С у њима.

Дневна потреба у гвожђу за одрасле износи 10 mg, а за труднице и дојиље она је повећана.

Цинк

У организму одраслог човека цинк се налази у знатним количинама 1,3-2,3 g. Цинк се углавном налази у ћелијама, тако да је он најзаступљенији интрацелуларни микроелемент. Биолошки значај цинка састоји се у томе што је он важна структурна и функционална компонента металоензима. Цинк улази у састав ензима карбоанхидразе који има изузетно важну улогу у дисању (изношење угљене киселине из ткива, њен пренос крвљу и удаљавање из организма плућима). Ензими који садрже метале у активном центру могу да катализују две врсте хемијских реакција: реакције хидролизе и реакције оксидо-редукције.

Велики део цинка се налази у косотима, кожи, а његова највећа концентрација је у сперми и простати.

Тако се из угљендиоксида и хидроксилне групе ствара бикарбонатни јон:



Ову реакцију катализује у организму металоензим карбоанхидраза која у активном центру садржи цинк.

Ензим је глобуларан, у састав протеинског дела ензима улази 260 аминокиселинских остатака. Унутар глобуле се налази цинк координативно везан са три имидазолне групе из аминокиселина, а за четврто координационо место је везан молекул воде.

Од других металоензима цинка изучене су карбоксипептидазе које хидролизују пептиде. Необично су важне пептидазе желудачно-цревног трак-

та. Хидролиза пептидних веза се дешава под јаким поларизационим дејством цинка који се налази у активном центру ензима. Велику улогу у биохемијским процесима организма имају оксидоредукциони процеси који су катализовани ензимима. Међу ове реакције спадају реакције дехидрогенизације (одвајање хидрид јона од супстрата). Тако алкохол-дехидрогеназа катализује дехидрогенизацију алкохола при чему настаје алдехид. Овај металоензим садржи у активном центру атом цинка. Постоји још велики број ензима у чији састав улази цинк.

Биолошка улога цинка одређује се његовом неопходношћу за нормалан раст, развитак, полно sazревање, одржавање репродуктивне функције, затим за нормалан ток процеса зрастања рана. Упоредо се учешћем у грађи ензимских система цинк делује као активатор низа ензима. Цинк гради комплекс са неким органичким једињењима, улази у структуру нуклеинских киселина, улази у састав и стабилизује структуру инсулина.

Утврђено је учешће цинка у процесима биосинтезе протеина и нуклеинских киселина.

Канцерогена ткива садрже много веће количине цинка од здравих. Међутим, није доказано да цинк директно изазива стварање канцерогених ћелија, иако је број канцерогених обољења повећан у областима које у тлу и води садрже веће количине цинка.

Цинк показује и липотропно дејство, повећава интезитет разградње масти у организму. Неопходан је за синтезу аминокиселине триптофана. Цинк се ресорбује у горњем делу танког црева путем активног процеса чији механизам није још довољно изучен. Транспорт цинка у ткива помаже аскорбинска киселина. У облику комплекса са протеинима цинк се налази готово у свим органима. Највише се акумулира у простати, затим га има у јетри, бубрезима, слезини, панкреасу, плућним мишићима, срцу, аорти, мозгу, кожи и др. Цинк, такође има улогу у одржавању конформације молекула RNA. У крвној плазми цинк је око 60% везан за албумин.

Из организма се цинк већим делом излучује фекалном, а мањим урином. Код одраслог мушкарца потребна дневна количина цинка износи 2,2 mg. Међутим, дневни оброк мора да садржи већу количину цинка с обзиром да она количина која се налази у храни није сва биолошки доступна организму, тј. не може се сва ресорбовати. Ако се узме да се практично може искористити 10% цинка онда се у дневном obroку може налазити 22 mg. Главни извори цинка су производи животињског порекла и то говедина, свињетина, млада овчетина које садрже 20-60 mg/kg цинка, затим риба 15 mg/kg. Пшеница садржи око 50 mg/kg. Прерадом пшенице драстично се смањује количина цинка тако да у белом хлебу износи свега 1,2 mg/kg. Највише га зато има у мекињама, затим гљивама, жуманцету јајета.

Усвојивост цинка из животињских производа је знатно већа него из зрна и поврћа. Зрна, као поврће

и воће садрже знатну количину фитина (хексозофосфорног естра инозита) који гради нерастворан комплекс са цинком, нарочито у присуству калцијума, који се не ресорбује у танком цреву.

У воћу га има само нешто више у ораху и бадему. Млеко и млечни производи су сиромашни цинком. Токсичност цинка је мала у поређењу са токсичношћу бакра, селена и кадмијума.

Бакар

Организам одраслог човека садржи око 150 mg бакра. Заједно са гвожђем бакар учествује у процесима грађења крви (хемоглобина), ћелијском дисању. Осим тога, бакар улази у састав великог броја ензима, нарочито оних који су неопходни за оксидо-редукционе процесе као што су цитохроми, тирозиназа, аскорбат-оксидаза, каталаза, алдолаза. Улази у састав протеина, еритрокупреина, церулоплазмине, хемоцијанина. У састав церулоплазмине бакар учествује у оксидацији Fe^{2+} у Fe^{3+} при грађењу трансферина. Стимулише сазревање еритроцита. Убрзава усвајање гвожђа у танком цреву. Постоје подаци да повећава дејство инсулина и неких хормона хипофизе. Бакар смањује количину шећера у крви, показује хипогликемички ефекат, а заједно са цинком, овај се ефекат појачава. Стимулише раст, као и стварање пигмента и кератина у коси, мијелина у нервном систему.

Недостатак бакра код неких животиња може да доведе до хипохромне анемије, губитка телесне масе и смрти. У тежим случајевима долази до депигментације косе и деформације костију. Та појава код људи није уочена, јер га наша свакодневна храна садржи у довољним количинама.

Багром су нарочито богате клице зрна, говеђа јетра, бубрези, шкољке, шампињони, јетра риба, црно брашно.

Манган

Недостатак мангана испољава се нарушавањем нормалног раста, аномалијама при формирању скелета и нервним растројствима (атаксија новорођенчади). Ово се односи на поједине животиње јер се слични симптоми нису запазили код човека. Минимална потреба за манганом код човека није позната, у литератури постоје различити подаци о дневној потреби мангана и та количина износи 3-6 mg. Манган активира многе ензиме као што су карбоксилаза, арагиназа, фосфатаза и неке друге.

Доказан је позитиван утицај мангана на грађење крви. Манган делује против масне дегенерације јетре, смањује степен укупних липида и делимично зауставља развој артериосклерозе. Садрже га сви органи, а највише јетра и скелет. Месо и млеко садрже мало мангана, док га доста садржи лишће поврћа. Нарочито је манганом богат чај.

Токсичност мангана је за сисаре и птице мала. Код човека је познато тровање манганом само у руд-

ницама. Плућа служе као депо при овим тровањима одакле се манган непрекидно апсорбује. Болест која се јавља због токсичног дејства мангана позната је под називом "манганово лудило". Ову болест праги раздражљивост, сметње у говору, отежан ход и астенија. Тешки психички симптоми личе на шизофренију и изазивају трајни инвалидитет.

Јод

У организму одраслог човека налази се око 25 mg јода, од чега је половина сконцентрисана у штитастој жлезди, јер тироидеа има способност сакупљања јода. Главни физиолошки значај јода састоји се у активном учешћу грађења тироксина, хормона штитасте жлезде.

Оптимална потреба у јоду у већини земаља је 100-200 μ g.

Главни извори јода су производи мора: морски купус, морске рибе, затим соја, репа, кељ. Садржај јода у пијаћој води и производима исхране је променљив и подлеже великим колебањима.

Ендемска струма (гушавост) настаје због недовољног уношења јода, чија дневна потреба износи 0,1 mg., у ту сврху данас се најчешће јодира кухињска со, при чему се додаје 10 mg KI на 1 kg соли.

Флуор

Флуор има важну улогу у заштити зуда од каријеса, затим формирању дентина и зубног емајла. Флуор показује веома велики утицај на фосфорно-калцијумом метаболизам. Флуор је заступљен у свим намирницама биљног и животињског порекла али у веома малим количинама. У својој природи флуор је мала, 35% се лако усваја из прехранбених производа, док је усвојивост флуора из пијаће воде 65%. У води за пиће требало би да се налази 1,2 mg флуора на литар. Дневна потреба у флуору је 0,5-1,2 mg/l., при слувишном уношењу флуора развија се болест флуороза (храпаваост зубног емајла).

За профилаксу каријеса препоручује се флуорисање воде за пиће, или таблете флуора у циљу превенције.

Хром

Само тровалентан хром показује биолошку активност при чему се његова биолошка улога тек се изучава. Знаци недостатка хрома код човека се испољавају у виду нетолерантности према глукози. Недостатак хрома у организму може бити проузрокован његовим недостатком у храни.

Употреба великих количина шећера у храни изазива губитак хрома са мокраћом. Код човека се највеће количине хрома налазе у јетри, жлездама са унутрашњим лучењем и цревима. У крви се налази 7-20 μ g.

Хром повећава активност церулоплазмине, повећава количину гвожђа у трансферину. То показује да постоји узајамна веза микроелемената у метабо-

лизму. Токсичност хрома потиче само од хрома у шестовалентном стању. Летална доза хрома износи 0,8 g/kg ако се унесе поткожно. Дневна потреба за хромом износи од 20-50 µg у зависности од природе једињења хрома у прехранбеним производима. Биљна храна садржи мање хрома од животињске. Жути шећер, за разлику од белог, садржи много више хрома, а знатне количине хрома садржи пијаћа вода.

Селен

Селен је есенцијални микроелемент (микронутритијент) који се у организам уноси водом, храном, што значи да задовољавање препоручених дневних потреба (50-200 µg) зависи од његове геохемијске распрострањености, тј. присуства у води и доступности за биљке.

Недостатак селена у храни доводи до низа обољења, првенствено кардиоваскуларног и локомоторног система, уз смањење опште отпорности, физиолошке виталности целог организма и повећање ризика од канцера.

Биохемијска улога селена се манифестује кроз његову активност у селен-зависним ензимима, на првом месту глутатион-пероксидазе, која је један од састојака антиоксидационог система организма. У организму се селен налази у облику селено-аминокиселина, највише као селено-метионин и селено-цистеин. Селена највише има у јетри, бубрезима, срцу, гуштерачи и скелетним мишићима. Сматра се, да селен показује стимулативно дејство на имуни систем, штити организам од старења, спречава тромбозу - згрушавање крви, посебно у крвним судовима мозга и срца. Повољно дејствује код оболелих од артритиса. Утврђено је, да је број прехлада и грипозних стања знатно мањи када се селен уноси у организам. Механизам дејства селена најчешће се објашњава "теоријом слободних радикала", при чему има улогу да прекида слободно радикалске реакције, гашењем примарних извора слободних радикала, који се у организму нормално јављају из водоник-пероксида и кисеоника. Слободни радикали су изузетно реактивни због тога што оштећују ћелију и имају мутагени и канцерогени ефекат. Дневна доза у селену треба да износи 50-200 µg.

Молибден

Молибден је углавном заступљен у биљној храни. У животињским ткивима углавном се налази у јетри, бубрезима, панкреасу, плућима, мозгу, мишићима у веома малим количинама. Животно је важан елемент, јер улази у састав ензима чија је функција везивање азота и редукција нитрата. Молибден је незамењив састојак и активатор ензимских система, као нитрогеназе, ксантинооксидазе, као и неких ензима флавинске групе. Ензими који садрже молибден учествују у метаболизму пурина и усвајању азота. Молибден омогућава оксидацију ксантина и пурина у млеку у јетри.

У природним условима недостатак молибдена никада није примећен.

Највећи садржај у молибдену имају зрна махунастих биљака, затим луцерка, детелина и купус.

Abstract

MINERAL SUBSTANCES IN FRUITS AND VEGETABLES AND THEIR IMPORTANCE IN NUTRITION

Jovan Vučetić

Faculty of Chemistry, University of Belgrade

Snežana Vujin

Institute of Chemistry, Technology and Metallurgy, Belgrade

Anita Izrael

Institute of Chemistry, Technology and Metallurgy, Belgrade

Good health included good nutrition, and good nutrition starts with a balanced diet that provides necessary quantities of essential nutrients and adequate energy. Vitamins, minerals and trace elements are essential in small amounts and human body must be provided with them through food because they cannot be produced by the body itself or they are not produced enough.

Structure of nutrition is unsatisfactory and represents a factor of risk for appearance of a number of disorders, conditions and diseases. It is necessary to increase intake of fruits, vegetables, meat fish (specially sea-fish), because, as we can see, they are important source of macro and microelements (Na, K, Ca, P, Mg, Zn, Cu, Mn, I, F, Cr, Se, Mo).

The participation of minerals is important because of their role in special metabolic pathways

ЛИТЕРАТУРА

1. Huges N. The inorganic chemistry of biological process, Wiley, London, 1972.
2. Vučetić J., Jaredić M. Uloga bora kao mikroelementa u živim sistemima. Savremena biologija br. 1, 16, 1979.
3. Jacimirskij K. B. Uvod u bioneorgansku hemiju (prevod sa ruskog). Privredni pregled 1980.
4. Vučetić J., Šoškić V. Uloga bakra kao mikroelementa u živim sistemima. Hemijski pregled br. 4 i 5, 111, 1980.
5. Vučetić J., Jaredić M. Uloga cinka kao mikroelementa u živim sistemima. Hemijski pregled br. 4, 83, 1984.
6. Vučetić J., Jaredić M. Biološka uloga hroma. Hrana i ishrana br. 2, 125, 1986.
7. Jaredić M., Vučetić J. Mikroelementi u ljudskoj ishrani. Medicinski podmladak br. 4, 79, 1987.
8. Underwood E. J. Trace elements in human and animal nutrition 4rd. Academic Press, New York, London, 1987.

9. Vučetić J., Kaluđerović D., Nikić D., Čirović M. Mikroelementi i njihov biloški uticaj na aktivnost enzima, vitamina i hormona. Hemijski pregled, 26, 19, 1987.
10. A. Kaić-Rak, Antonić K. Tablice o sastavu namirnica i pića. Zavod za zaštitu zdravlja Hrvatske, 1990.
11. Kastor R. Neophodni mikroelementi. Fiziološka uloga i značaj u biljnoj proizvodnji. Naučna knjiga, Beograd, 1990.
12. Prehrambene tablice, Diana, Poslovna zajednica za dijetetiku i biloški vrednu hranu. Zagreb, 1990.
13. Vučetić J., Kaluđerović D. Mikroelementi u ishrani. Hrana i ishrana 33, 37, 1992.
14. Vučetić J., Cvijović G., Vlahović M. Uloga mobilna u živim sistemima. Hrana i ishrana br. 1-2, 14, 1995.

in memoriam

ВЛАДИМИР ПРЕЛОГ 1906-1998

Добитник Нобелове награде за хемију, почасни члан и пријатељ Српског хемијског друштва *Владимир Прелог* преминуо је 7. јануара 1998. године у Цириху у 92. години живота.

Владимир Прелог је рођен 23. јула 1906. године у Сарајеву. За време Првог светског рата родитељи су му се преселили у Загреб, где је завршио гимназију (1924). Студије хемије завршио је 1928. године на Хемијско-технолошком факултету Универзитета у Прагу а докторску тезу одбранио је 1929. године, такође на Универзитету у Прагу. У Загреб се вратио 1935. године на Технолошки факултет Универзитета у Загребу, где се бавио истраживањима у области алкалоида (цинхонина), хетероцикличних једињења и тада је извршио синтезу адамантана. Поред основних истраживања бавио се и медицинском и фармацеутском хемијом.

У децембру 1941. године, после окупације Загреба, емигрирао је у Швајцарску и уз помоћ Леополда Ружичке (Нобелова награда 1939) добио је швајцарску визу. Пошто је тада већи број Јевреја напустио Цирих, било је упражњених места у Ружичкиним лабораторијама у Хемијском институту Федералне техничке школе (ЕТН) у Цириху, па је Прелог искористио ове околности и отпочео научну сарадњу са Ружичком у разним областима хемије природних производа (хормони, стероиди, мириси). Већ 1942. године Прелог је изабран за доцента, а 1945. године за ванредног професора на ЕТН. У том периоду систематски изучава реакције и услове за синтезу разних макроцикличних једињења и факторе који утичу на принос. Проучавајући хемију средњих и великих прстенова нарочито је студирао трансануларне ефекте и реакције као и стереохемију цикличних система.

После одласка Л. Ружичке у пензију 1959. године, Прелог преузима водећу улогу у органским лабораторијама на ЕТН. У шездесетим годинама бавио се хемијом антибиотика, одређивањем структуре и

синтезом. Проучавао је макроцикличне лактонске антибиотике као што су нанактини, ацетомицин, ехиномицин и други. Одређивао је и структуре антагониста антибиотика. Ову врсту истраживања подржавала је фармацеутска индустрија, што је омогућило Прелогу да окупи већи број способних и за науку заинтересованих сарадника. Велики научни доприноси и важна открића у разним областима хемије природних производа уврстили су га у ред веома респектованих научника у свету. Тада је имао успешну сарадњу са Робертом Робинсоном (R. Robinson), Робертом Вудвордом (R. Woodward), Дерекком Бартоном (D. H. R. Barton), Џоном Корнфортом (J. Cornfort), Ернестом Елијелом (E. Eliel) и наравно са колегама са ЕТН Дулиом Аригоњем (D. Arigoni), Албертом Ешенмосером (A. Eschenmoser), Оскаром Јегером (O. Jeger) и другима.

У свим научним студијама професора Прелога осећала се његова посебна наклоност и заинтересованост за стереохемијске односе у молекулима и у реакционим токовима. Проучавао је асиметричне синтезе а често је користио и ензиме за остваривање одређених стереоспецифичних трансформација.

За органску хемију, а нарочито за стереохемију, од великог значаја била је његова сарадња са Каном (R. Cahn) и Инголдом (C. Ingold) из које је настало познато *Кан-Инголд-Прелогово стереохемијско правило*. Сарадња је започела на једном симпозијуму о динамичкој стереохемији који је одржан у Манчестеру 1954. године. На завршној свечаности научницима је приређена забава са плесом. У једном моменту, међу неплесачима остали су само Кан, Инголд и Прелог и наравно почели су дискусију о стереохемији и о употреби атомских бројева и тополошких разлика супституената на асиметричним атомима, да би се одредио њихов приоритет при одређивању апсолутне конфигурације. На овим основама уведено је означавање R и S апсолутне конфигурације на појединим асиметричним угљенико-

вим атомима. У сарадњи са познатим научницима у свету Прелог је дао велики допринос органској стереохемији и увео је многе нове прецизније стереохемијске појмове као што су псеудоасиметрија, геометријска енантиометрија и друге.

За његово целокупно научно стваралаштво, а нарочито за његову систематичност у решавању стереохемијских проблема Владимир Прелог је, заједно са Корнфортом (J. Cornfort), добио Нобелову награду за хемију за 1975. годину.

Прелог је заиста имао плодну и успешну научну и професорску каријеру. Под његовим руководством урађено је преко стотину докторских теза, публиковао је преко 400 стотине научних радова, одржао је бројна предавања на научним скуповима и на најпознатијим универзитетима у свету. У својим истраживањима је налазио складну равнотежу између основних и примењених истраживања. Веровао је да су сви научни резултати, које неко радо прихвата и примењује, вредни резултати, независно да ли су примењени или фундаметални.

Леополд Ружичка је био велики Прелогов пријатељ и учитељ, који му је помогао да оствари тако плодну и успешну научну каријеру. Међутим, није остала незапажена паралела између Прелоговог живота и његовог ментора и кума Ружичке: обадва су рођена на простору бивше Југославије, обадва су обишли у Швајцарску пре или за време светских ратова, обадва су постали професори органске хемије на ЕТН, бавили су се хемијом природних производа, обадва су добили Нобелове награде.

Владимир Прелог је сарађивао са београдским хемичарима, био је велики пријатељ Српског хемијског друштва, учествовао је на научним скуповима које је организовало Друштво и на њима држао предавања. У знак захвалности за његово искрено пријатељство, помоћ нашим колегама и успешну сарадњу изабран је за почасног члана Српског хемијског друштва. Они који су га познавали задржаће га у најлепшим успоменама.

Живорад Чековић

ДЕРЕК Х. Р. БАРТОН 1918-1998

Добитник Нобелове награде за хемију, почасни доктор Универзитета у Београду, инострани члан Српске академије наука и уметности, почасни члан и велики пријатељ Српског хемијског друштва, енглески научник светског угледа **сер Дерек Х. Р. Бартон** умро је 16. марта 1998. године у College Station у Тексасу, САД.

Професор Бартон је рођен 8. септембра 1918. године у Gravesend-у, војводство Кент у Великој Британији. Његов деда и његов отац били су дрводеље, па се сматрало да је и његова судбина била да се бави истим послом. На традиционалним породичним пословима Бартон је издржао две године, стално прогањан мислима "мора имати нешто интересантније у животу". Ове мисли одвеле су га на Imperial College of Science у Лондон, где је започео своје студије хемије и научну каријеру. О свом детињству, у једном аутобиографском запису сам Дерек је записао, "нико ко је познавао моју фамилију и моје претке није могао претпоставити да ћу једног дана отићи у Стокхолм да примим Нобелову награду.

Студије хемије завршио је 1940. године а докторску тезу (Ph. D.) одбранио је 1942. године, такође на Imperial College-у. За време Другог светског рата радио је у војним установама. Докторат наука (D. Sc.) стекао је 1949. године. Статус гостујућег предавача хемије природних производа добио је на Harvard University у САД (1950). У Енглеску се вратио 1953. године на Birkbeck College, а већ 1955. године прелази на University of Glasgow. На Imperial College се вратио као професор 1957. године, где је остао све до пензионисања по енглеским законима 1978. године.

За време свог боравка као гостујући предавач на Harvard University, написао је научни рад о конформационој хемији "*The conformation of the steroid molecules*", објављен у *Experientia*, 1950, VI, 316, који је био довољан да му донесе Нобелову награду за хемију у 1969. години, заједно са норвежанином О. Nessel-ом. У овом раду изложена је, за та времена, револуционарна идеја о тродимензионалним структурама молекула. Тим научним радом Бартон је увео трећу димензију у органску хемију и поставио темеље конформационој анализи.

Са својих 60 година (1978. године) пензионисан је за енглеске универзитете и тада је прихватио изазов да пређе у Француску и преузме директорско место у Институту за природне производе CNRS у Gif-sur-Yvette крај Париза. Преласку Бартона у Француску значајно је допринела и његова супруга Кристиан, која је била Францускиња.

После осам година проведених у Gif-у задесила га је слична судбина као и у Енглеској, јер је и по сили, сада француских, закона морао отићи у пензију. Немиран и још увек стваралачки дух одвео га је преко океана у Тексас на Texas A & M. University у College Station, САД, на коме је и завршио своју научну и стваралачку мисију.

Широк је опус научног стваралаштва професора Бартона, широк али у оквирима органске хемије. После историјског рада о конформационој анализи стероидних молекула бавио се структурном анализом комплексних молекула природног порекла као што су терпени, стероиди и алкалоиди. Проучавао је биогенезе и биосинтезе секундарних метаболита. Тада је открио нову слободно-радикалску реакцију

оксидативног купловања фенола и применио је у синтезама сложених молекулских структура, као што је нпр. узна киселина.

Крајем педесетих година Бартон проучава фотохемијске реакције неких органских једињења и природних производа и открио је нове скелетне трансформације неких терпеноида, као што су еуфол и α -сантонин. У исто време Бартон открива нову реакцију фотолитичког разлагања алкил-нитрита при којима се врши увођење оксимске функционалне групе на δ -угљеников атом. Ову реакцију Бартон је применио на стероидне молекуле и извршио функционализације ангуларних метил група. Фотолизом одговарајућег стероидног нитрита извршио је синтезу алдостерон-ацетата. Синтеза овог виталног хормона реализована је у фармацеутској индустрији.

Бартонова научна девиза била је "Хемија: кроз хемију и за хемију". У решавању одређених хемијских проблема, како бисмо ми рекли примењеног карактера, увек је почињао од самог почетка и тражио оригинална, фундаментална нова решења. Тако је у циљу добивања неких аминокиселинских антибиотика, који су поседовали деокси-шећерну јединицу, проучавао могућности деоксигенације секундарних алкохола преко алкил-радикалских интермедијера. Пронашао је да се превођењем алкохола у њихове тиокарбонилне деривате а затим редукцијом помоћу трибутилкалај-хидрида добивају се угљоводоници, односно врши се превођење алкохолне групе у метиленску групу. Овај тип реакције касније је применио и на карбоксилне киселине, односно за декарбоксилације киселина преко одговарајућих тио-хидроксамних естера. Касније, ова реакција је постала општа метода за стварање угљеникових радикала у нередукованим условима. Ове врсте радикалских реакција нашле су велику примену у органској синтези и допринеле су примени радикалских реакција у решавању веома сложених синтетичких проблема.

Бартонов прелазак у француски национални научни институт (CNRS, 1978) није пореметио његова научна опредељења нити изменио област његовог интересовања. Тако је и у Gif-sur-Yvette наставио проучавање радикалских реакција и њихове примене у органској синтези. Тада је Бартон пронашао да гвожђе и други прелазни метали активирају молекулски кисеоник тако да он може оксидовати засићене угљоводонике који су инертни према другим оксидансима. Пронашао је да смеша гвожђа у праху, пиридина и сирћетне киселине у присуству кисеоника, селективно оксидује засићене угљоводонике у кетоне и друге производе. Овај реагенс назвао је "Gif-reagens", по месту у коме га пронашао и применио. Из ове области објавио је велики број научних радова и патената, а неки од ових реагенаса нашли су индустријску примену.

Дерек Бартон је аутор преко 1000 научних радова публикованих у научним часописима и аутор је великог броја патената који су нашли примену у индустрији. Бартон је био и веома успешан учитељ и под његовим менторством хемијске школе завршили су

многи, данас познати научници на универзитетима широм света као и стручњаци у најпознатијим компанијама хемијске и фармацеутске индустрије.

Поред Нобелове награде, Бартон је добитник и многих других награда и почаси широм света, укључујући и Davy-јеву, Sorley-ијеву и Краљевску медаљу Краљевског научног друштва, Adams-ову и Pristley-јеву медаљу Америчког хемијског друштва. Орден легије части француске владе и Lavoasier-ову медаљу Француског хемијског друштва.

Огроман је научни допринос професора Бартона. Међутим, од огромног значаја за развој органске хемије јесте и његова делатност на оснивању и издавању више научних часописа као што су *Tetrahedron*, *Tetrahedron Letters*, *Tetrahedron Asymmetry*, *Bioorganic and Medical Chemical Letters*, без којих би данас хемијска научна литература била јако осиромашена. Поред тога публиковао је и *Comprehensive Organic Chemistry* (8 томова), прву у серији *Comprehensive...*, после које је публиковано више серија у различитим областима хемије. Нажалост није дочекао појављивање најновије серије *Comprehensive Natural Product Chemistry*, чијом припремом и израдом је руководио.

Професор Бартон је поседовао изванредан осећај за хемију и енциклопедијско знање из хемије, што му је омогућило да предвиђа и пројектује нове реакције и нове синтетичке методе. Његова "далекост" у хемији омогућила му је да пре других стигне до одређеног циља. Често је говорио: кључ успеха је одабрати прави проблем и не упуштати се у велике проблеме за које нема довољно услова (знања и реакција) да се може решити. Сам избор проблема и начин његовог решавања за њега је било "лично задовољство које се увећавало са елеганцијом решавања и достизања циља пре других".

Дерек Бартон је научну репутацију стекао у Енглеској, потврдио је у Француској, а каријеру завршио у САД. Међутим, Бартон није припадао ниједној нацији, ниједној држави, он је припадао хемијској науци и свим хемичарима света. Био је заиста прави светски научник, уважаван и респектован широм света (члан је 15 националних академија наука, 34 почасна доктората и почасни члан 22 национална хемијска друштва). Био је прави хемијски апостол, тумачио је, објашњавао и на најбољи начин популарисао ову науку по целом свету.

У Београду је боравио више пута и одржао већи број предавања на научним скуповима у Српској академији наука и на Хемијском факултету. Прихватио је наше студенте и сарађивао са нашим колегама. Био је велики и искрени пријатељ београдских органских хемичара и допринео је унапређењу наше органске хемије.

Успомене на професора Бартона, на његов креативни дух, на његову стваралачку енергију, на његов ентузијазам, дисциплину у раду и дисциплину у мислима, остаће дуго у нашим сећањима и подстицати нас у нашем раду.

Живорад Чековић