

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

год. 48

бр. 3 (јун)

YU ISSN04406826

UDC 54.001.93

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW



Годиште 48.

број 3
ЈУН

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

Volume 48
NUMBER 3
(Jun)

Publisher
SERBIAN CHEMICAL SOCIETY
Belgrade/Serbia, Karnegijeva 4

Издаје
СРПСКО ХЕМИЈСКО ДРУШТВО

Телефон 3370-467

Карнегијева 4

излази двомесечно

ОДГОВОРНИ И ГЛАВНИ УРЕДНИК
Ратко М. Јанков

ПОМОЋНИК ОДГОВОРНОГ И ГЛАВНОГ
УРЕДНИКА
Драгица Тривић

ЧЛАНОВИ РЕДАКЦИЈЕ

Владимир Вукотић, Милена Спасић, Јелена Радосав-
љевић и Милан Драгићевић

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

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Никола Благојевић, Иван Гутман, Снежана Зарић, Јо-
ван Јовановић, Славко Кеврешан, Драган Марковић,
Радо Марковић, Владимир Павловић, Слободан Риб-
никар, Радомир Саичић, Живорад Чековић (председ-
ник).

Годишња чланарина за СХД за 2007. годину је 1.000
дин, а за ђаке, студенте и пензионере је 450 дин. Го-
дишња претплата за студенте и ученике који нису чла-
нови СХД 700 дин, за појединце који нису чланови
СХД 1400 дин, за радне организације 2.000 дин, за
иностранство 25 US \$. Претплату прима Српско хе-
мијско друштво, Београд, Карнегијева 4/III.

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

Web site: www.shd.org.yu/hp.htm
e-mail редакције: hempred@chem.bg.ac.yu

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

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

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

САДРЖАЈ

ЧЛАНЦИ

ЖИВОРАД ЧЕКОВИЋ *ŽIVORAD ČEKOVIĆ*

О ПОРЕКЛУ ЖИВОТА: Настанак хомохиралности у
пребиотичкој хемији као основа разноликости живота на
земљи

ABOUT ORIGIN of LIFE: Arising of Homochirality in Prebiotic
Chemistry is Essential for such Diversity of Life on Earth ___58

ИВАН АМАТО *IVAN AMATO*

СЛЕДЕЋИ СЛОЈ ЗНАЧЕЊА У ГЕНЕТСКОМ КОДУ
NEXT STRATUM OF MEANING IN GENETIC CODE ___71

МИЛЕНА РИКАЛОВИЋ *MILENA RIKALOVIĆ*

ВАКЦИНА НА HIV
HIV VACCINE _____74

ВЕСТИ ИЗ ШКОЛЕ, ВЕСТИ ЗА ШКОЛЕ

МИРЈАНА МАРКОВИЋ, МИОМИР РАНЂЕЛОВИЋ, ДРАГИЦА ТРИВИЋ *MIRJANA MARKOVIĆ, MIOMIR RANĐELOVIĆ, DRAGICA TRIVIĆ*

ПРАКТИЧНИ ДОМАЋИ ЗАДАТАК У НАСТАВИ
ХЕМИЈЕ
PRACTICAL HOMEWORK IN CHEMISTRY _____79

43. РЕПУБЛИЧКО ТАКМИЧЕЊЕ ИЗ ХЕМИЈЕ ЗА
УЧЕНИКЕ ОСНОВНИХ ШКОЛА _____82

43. РЕПУБЛИЧКО ТАКМИЧЕЊЕ ИЗ ХЕМИЈЕ
УЧЕНИКА СРЕДЊИХ ШКОЛА _____83



УВОДНИК

Осамнаести Априлски дани за професоре хемије одржани су ове године 10. и 11. априла у организацији Српског хемијског друштва и Хемијског факултета на Хемијском факултету Универзитета у Београду. На основу извештаја Организационог одбора Семинар је оцењен као успешан, а било је присутно више од 310 регистрованих учесника.

Памтите да је, још 2002. године, Министарство просвете и спорта Републике Србије престало да финансијски помаже ову манифестацију, после чега је СХД одлучило да самостално изнесе целокупну организацију овог скупа. Тако је и данас. Начелни проблеми организације и финансирања система усавршавања наставника, као једног изузетно важног аспекта обезбеђивања квалитетне наставе/учења, још увек нису решени. На жалост, уместо **система** усавршавања имамо појединачне, парцијалне подухвате, који се спроводе највише захваљујући вери и ентузијазму појединаца или група стручњака који су спремни да без икаквих посебних надокнада реализују ваљане програме чији су квалитет проверили у пракси. Озбиљно питање, које се и у овом контексту поставља, јесте како учинити наш образовни систем довољно флексибилним и отвореним за иновације које су претходно проверене и примерене нашем социо-културном контексту.

* * *

Потсећам вас да је 1964. године организовано и одржано прво такмичење из хемије ученика у Србији. Од тада па све до данас стално се организују годишња такмичења, која се завршавају са завршетком школске године. Тако је и ове године управо завршено Републичко такмичење из хемије ученика основних и средњих школа, у организацији Српског хемијског друштва и Министарства просвете и спорта Републике Србије. Већ пар година унатраг организација Такмичења подељена је у два дела: део који се односио на основне школе и део такмичења средњошколаца. “Финале” средњошколског такмичења одржано је од 18. до 20. маја у Суботици, са dobrим условима за такмичење (које су обезбедили још бољи домаћини) и одличним резултатима, које су приказали такмичари. Основне школе су, на укупно за-

довољство свих, своје „финале“ одржале од 25 до 27. маја у гостољубивом месту Бошњаце (на југу Србије, код Лесковца).

У категорији Тест и експерименталне вежбе у групи ученика VII разреда прво место је освојио **Јован Дамјановић** из ОШ "8. септембар" (Пирот), кога је за такмичење спремала наставница **Валентина Ненчић**. У истој тој категорији, такође у првом рангу, на друго место пласирала се **Јелена Младеновић** из ОШ "Радоје Домановић" (Манојловце), коју је за такмичење спремала наставница **Оливера Тасић**.

У категорији Тест и експерименталне вежбе у групи ученика VIII разреда прво место је освојила **Емилија Љубисављевић** из ОШ "Коле Рашић" (Ниш), коју је припремала наставница **Љиљана Ђирић**, док су друго место, али у истом (првом) рангу, освојили **Ђорђе Вучковић** из ОШ "Владислав Рибникар" (Београд) и његова наставница **Сунчица Душмановић**.

У категорији Тест и истраживачки рад прво место освојила је Александра Илић из VII разреда ОШ "Миодраг Чајетинац Чајка" (Трстеник) и њен наставник **Василије Планић**.

И на такмичењу средњошколаца било је квалитетних такмичара. У категорији тест и експерименталне вежбе за 1. разред најбоља је била **Александра Димић** из Математичке гимназије (Београд), на шта може да буде поносна њена професорка хемије **Аника Влајић**.

У категорији тест и експерименталне вежбе за 2. разред најбоља је била **Невена Арсеновић** из Гимназије у Обреновцу, и њена професорка хемије **Ружица Ковачевић**.

У категорији тест и експерименталне вежбе за 3. и 4. разред најбољи је био **Владимир Пауновић** из Медицинске школа у Ужицу, за шта је најзаслужније његова професорка хемије **Слађана Басуровић**.

Извештај о оба ова такмичења, са резултатима и табелама, имаћете прилике да видите у овом броју *Хемијског прегледа*, у *Весћима из школе*. Честитамо свим добитницима.

Ратко М. Јанков



ЧЛАНЦИ

ЖИВОРАД ЧЕКОВИЋ, Хемијски факултет, универзитет у Београду (e-mail: zcekov@chem.bg.ac.yu)

О ПОРЕКЛУ ЖИВОТА: НАСТАНАК ХОМОХИРАЛНОСТИ У ПРЕБИОТИЧКОЈ ХЕМИЈИ КАО ОСНОВА РАЗНОЛИКОСТИ ЖИВОТА НА ЗЕМЉИ

1. ДЕФИНИЦИЈА ЖИВОТА

Савремена наука дала је многе одговоре о структурама живих организма и детаљне податке о бројним животним процесима али још увек не постоји опште прихваћена дефиниција „шта је живот“? Још увек постоје приметне разлике у дефиницијама живих система које потичу од научника различитих специјалности као што су анатоми, физиолози, биохемичари, хемичари, генетичари, еколози, филозофи или теолози. Ипак, од свих је прихваћена општа констатација да се живи системи разликују од неживих предмета у томе што живи организми врше асимилацију и хемијску трансформацију материја као извора енергије, врше измену материје, реагују на спољње надражаје и способни су да се репродукују [1, 2].

Ове основне животне карактеристике могу имати и најмањи, једноћелиски живи организми величине од неколико милионитих делова сантиметра, који се могу видети само помоћу јаких микроскопа, као и огромни живи системи као што је дрво секвоја (високо око 75 м) или неке врсте китова тешких и преко 160 тона. Сматра се да на Земљи постоји око два милиона живих биљних и животињских организама, да је то приближно само стоти део од броја организама који се појављивао, живео и исчезаво у току дуге историје еволуције. Очито је да су живи организми имали тенденцију да се мењају и да се прилагођавају условима у којима су постојали и егзистирали.

Сви живи организми овако широког спектра величина и облика састоје се од ћелија. Независно да ли постоје као моноцелуларни или мултицелуларни, живи организми имају наведене карактеристике (метаболизам, репродукција и др.). Свака од живих ћелија састоји се од сферичног једра и спољњег хетерогеног омотача, цитоплазме. Материје које улазе у састав једра и цитоплазме чине протоплазму и у којој се налазе специфичне супстанце које карактеришу живи организам. Те специфичне супстанце омогућавају овакву разноликост живих организама биљног и животињског света. Специфичне супстанце у живој ћелији изграђене су од мањих или већих биолошких молекула, који имају комплексне структуре и архитектуре, које су пуне чудесних, за живот важ-

них детаља. Када се ћелије посматрају помоћу јаких микроскопа уочавају се тако брзе и драматичне активности. Да би се ове активности у ћелијама боље схватиле наводимо податак да нпр. ензим катализује синтезу више од 100 других молекула у секунди. То значи да велика фракција бактеријских ћелија може за само 10 минута синтетизовати масу величине саме ћелије. Тако чудесно брзе активности ћелија, које чине суштину живота, засноване су на једном, феноменално усклађеном распореду атома повезаних у огроман број обичних и био-макромолекула који изграђују ћелију. *Не постоји никаква „жива сила“ која покреће и одржава животној активности у ћелијама нешто само „осцилације“ појединих делова молекула или пак целих молекула, засноване на хемијским и физичким карактеристикама атома појединих елемената који улазе у састав малих и великих молекула који чине ћелију.*

Живот се заснива на само неколико врста органских молекула који имају комплексне тродимензионалне структуре. Под овим великим молекулима углавном се подразумевају нуклеинске киселине и протеини, који могу садржавати и до милион атома. Животне функције омогућавају углавном органска једињења угљеника и зато елеменат угљеник има круцијалну улогу у изградњи и функционисњу живих организама. Поред угљеника у састав биолошки важних, мањих или већих, органских молекула улазе још и водоник, кисеоник и азот, тако да ова четири елемента представљају око 99% свих атома у живим ћелијама. Онај 1% атома у живим организмима чине још 12 елемената, од којих је фосфор најважнији за изградњу нуклеинских киселина а сумпор је, поред азота, кључни елеменат у структурама протеина, док су натријум, калијум и хлоридни јон одговорни за транспорт материја кроз ћелијске мембране.

Нуклеинске киселине су једињења, која се углавном налазе у ћелијском једру, и значајне су за ћелијске синтезе протеина и за преносе генетских информација. Постоје две врсте нуклеинских киселина: дезокси-рибонуклеинска киселина (DNA) и рибонуклеинска киселина (RNA). Обе су у облику дугачких ланаца који садрже три врсте конституената: базу (најчешће хетероцикличну азотну базу), шећер (рибозу или дезокси-рибозу) и фосфат.

Протеини су најважнији конструктивни материјали живих организама. Тако 70 до 90% (рачунато на суву материју) конституената ћелија чине протеини. Најважнији биолошки катализатори, ензими, углавном садрже само протеине. Дугачки протеински ланци изграђени су од само 20 појединачних (есенцијалних) аминокиселина. Пошто често више (до хиљаду) појединачних аминокиселина улази у састав неког протеина то може постојати неограничен број комбинација аминокиселина (секвенција) у могућем протеинском ланцу (нпр. 20^{1000}), па су могући најразличитији структурни и стереохемијски односи, што омогућава овако велику разноликост живих система.

Поред нуклеинских киселина и протеина важне компоненте које улазе у састав структурног материјала живих ћелија још су масти и угљени-хидрати. Хлорофил је комплексан молекул који садржи поред угљеника још и водоник, кисеоник, азот и магнезијум и кључни је молекул који омогућава зеленим биљкама да помоћу сунчеве енергије производе корисне материје, које су нарочито важне за животињски свет.

Мада није угљениково једињење вода је суштински важна за живот и тешко је замислити живот без воде. Она је важна због тога што је у течном стању у широком температурском интервалу, од 0° до 100°C , што је добар растварач и што је идеалан циркулациони медијум кроз који се преносе материје у живој ћелији, уносе у ћелију и избацују из ње. Вода је извор атмосферског кисеоника, биљке фотосинтезом разлажу молекуле воде на водоник који реагује с угљен-диоксидом и гради угљене хидрате, при том процесу ослобађа се атмосферски кисеоник и одлази у атмосферу.

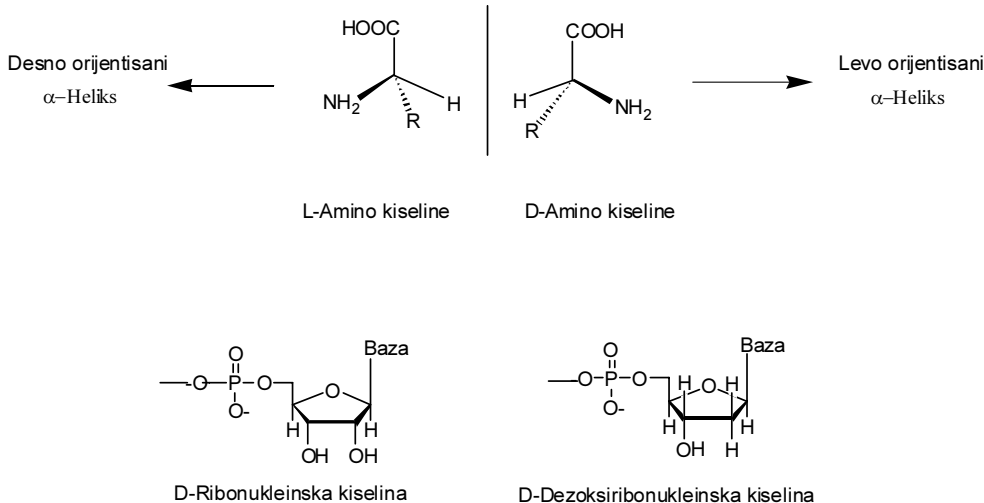
2. УЛОГА ХИРАЛНОСТИ У ЖИВОТНИМ ПРОЦЕСИМА

Овај покушај стварања јасније слике о животу и дефинисања услова и молекулских структура без којих живи системи не би могли да извршавају живот-

не функције није потпун без најважније чињенице о животињу а то је да сви познати живи системи садрже *једи* наведене *групе* биополимера: нуклеинске киселине, *једи* и угљене-хидрате, као хомохиралне макромолекуле [2, 3]. Свака различита класа биолошких макромолекула састављена је од јединствених молекулских блокова који имају тродимензионални распоред. Тако су протеини који су нађени у ћелијама састављени искључиво од *L*-енантиомера 20 оптички активних аминокиселина. Слично, сви природни угљени-хидрати (мономерни, димерни и полимерни) имају *D*-конфигурацију а међу њима и *D*-рибоза и 2-дезокси-*D*-рибоза, који су, не само централну делови рибонуклеинских киселина (RNA) и дезоксирибонуклеинских киселина (DNA), већ битно утичу на њихов просторни распоред пошто имају само *D*-конфигурацију (сл. 1.). Стереохемија нуклеинских киселина суштинска је у синтезама протеина у ћелијама као и за пренос генетских информација са једне генерације на следећу [2, 3].

Како је порекло биолошке хиралности (оптичке изомерије односно енантиомерије) и како је она настајала и успешно се увећавала до предоминантности једног енантиомера велика је загонетка. Порекло биолошке хиралности интригантна је и суштинско питање од значаја за разумевање тих чаробних структура биолошки важних молекула (протеина и нуклеинских киселина), као и вршење животних функција а тиме и за дефиницију живота.

Поуздано је доказано и опште прихваћено да је хомохиралност биолошких полимера есенцијална за просторни распоред појединих атома у биополимерима а тиме и за постојање живота, тако да *животи не би био могућ без једи* хиралности у молекулским *структурама*. Зато је хомохиралност блиско повезана са загонетком о пореклу живота на Земљи. Питања о томе да ли је селекција једне стереохемијске структуре, односно једног енантиомера, случајан догађај или последица одређених еволутивних процеса, као и питање механизма процеса који је довео до доминације и опстанка малог вишка хиралних молекула на ранијој Земљи, још увек немају потпуне и



Слика 1.

јасне одговоре. А она су суштинска за порекло живота на Земљи.

3. ПОРЕКЛО БИОЛОШКЕ ХИРАЛНОСТИ И ЕНАНТИОМЕРНЕ ХОМОГЕНОСТИ У ПРИРОДИ

Просторни распоред супституената на тетраедарском угљениковом атому омогућава да угљеникова једињења са различитим супституентима могу постојати у два стереохемијски различита, стереоизомерна односно енантиомерна облика који се односе један према другом као предмет и његов лик у огледалу.

Полазна тачка за решавање мистерије настанка овоземаљске хомохиралности обично је тражена у факторима који су способни да спонтано наруше молекулску симетрију, значи условима при којима би могли преференцијално постајати одређени стереохемијски молекулски облици, односно енантиомери. Једна од могућности је да природа угљениковог атома, као центра хиралности, има уграђен приоритет за настајање једног енантиомера у извесном вишку у односу на други што се рефлектује и на хомохиралност биополимера у целини. Видећемо да постоје такви енергетски приоритети, мада су они веома мали у односу на енергију околине, тако да њено присуство не може бити поуздано одређено. Друга могућност је да нека кретања и таласања материје могу довести до преференцијалне селекције једног енантиомера над другим при самом настајању или интеракцијама неких рацемских система. Трећа могућност је да су пребиотички хемијски системи били изложени неким спољним екстремним условима који су нарушили њихову хиралну симетрију а то значи да је фаворизовано настајање одређене стереохемијске структуре (енантиомера) у односу на њену слику у огледалу (другог енантиомера). Таква нарушавања симетрије, односно настајања асиметричних молекула, могла су се дешавати под утицајем спољних сила као што су циркуларно поларизована светлост (*cpl*) у којој преовлађује једна ротација, затим поларизована β -радијација, или пак укрштеним силама електричног, магнетног, гравитационог или ротационог поља, од једног или више извора. Када се једном успостави неки облик примитивног само-реплицирајућег хиралног молекулског система његова способност може бити да репродукује самог себе и да метаболизује своје окружење тако да једна стереохемијска структура може бити доминантна у односу на њен лик у огледалу [2].

Наведене су три могућности, које би могле да објасне абиотичко порекло молекулске хиралности у живим системима, али још увек не постоји општа сагласност које објашњење је најбоље. У сваком од предложених сценарија може се замислити стварање неког малог, иницијалног, енантиомерног вишка (е. в.) али је за потпуно разумевање овог процеса битно знати како се тако мали вишак једног изомера може увећати до потпуне доминације једног изомера у односу на други. Друго битно питање је и како може

опстајати једном успостављена хомохирална доминација једног изомера.

Овде ће прво бити изложен преглед неких механизма који су предложени за успостављање почетног енантимерног вишка у рацемској смеси оптички активних стереоизомера. Затим ће бити дат преглед експеримената који су извршени да би се боље разумели путеви којима би се тако мали енантимерни вишкови могли умножити и увећати да се добије висок енантиомерни принос. Даље ће бити дискутовани начини којима би хомохиралност опстајала у условима који су раније владали на Земљи. На крају ће бити изложене и неке од најприхватљивијих теорија о пореклу и опстанку хомохиралности а тиме и живота на земљи.

Крај XX века означава скоро сто година од првог критичног коментара о хемијском пореклу живота. После интензивних, бриљантних, оптимистичких радова многих научника, изгледа да су се, после једног века истраживања, могли појавити кредибилни научни подаци који обећавају све елементе, проверљиве и само-сагласне теорије о пореклу живота. [3].

3. i. Порекло енантиомерне хомогености у природи

Енантиомерно чиста једињења нађена у природи потичу из хемијских реакција које су катализоване енантиселективним катализаторима, односно ензимима. Али још увек је део мистерије о пореклу енантиомерно чистих, нпр. аминокиселина и других природних производа. Део фасцинације која потиче од питања о пореклу живота на Земљи стално је повезан са пореклом енантиомерне чистоте једињења [4].

Без разумевања питања о пореклу природне хиралности, односно енантиомерне чистоте једињења тешко се могу прихватити поуздане теорије о настанку живота на Земљи.

Све теорије о настајању и пореклу хиралне хомогености класификоване су као *биотичке* или *абиотичке* [5, 6].

Биотичке теорије претпостављају да је живот настао у раној фази хемијске еволуције у присуству бројних рацемских биомолекулских блокова. Ове теорије су конзистентне са гледиштем да конкурентне форме живота постепено *одабирају* оне енантиомере (*L*-амино киселине и *D*-шећере) као ефикасније за опстанак. Последица таквих теорија је да пребиотичка енантиомерна хомогеност није била предуслов за порекло живота. Биотичка теорија је спекулативна, коју је скоро немогуће експериментално проверити.

Абиотичке теорије, обрнуто, претпостављају да је живот постајао после настајања иницијалног енантиомерног вишка, што значи да молекули који карактеришу животне процесе (нпр. RNA, протеини и DNA) не би могли настајати или бити обухваћени без предоминантности (макар мале) једног од енантиомерних облика неопходног прекурсорског молекула. Абиотичко успостављање енантиомерно обо-

гаћене хемијске средине могло се десити случајно и у ограниченом времену. Механизам који може бити у складу са хипотетичком шансом (у неком процесу, вероватноћа за стварање енантиомерног пара је једнака) укључује спонтану кристализацију конгломерата и догађање асиметричне трансформације лако рацемизованих једињења. Други могући случајни механизам обухвата догађање хемијске реакције на хиралним кристалима под утицајем кристалне решетке, као на кристалима кврца одређене конфигурације или у неким течним кристалима, услед апсорпције и катализе на чврстој хиралној подлози [5]. Догађање случајног механизма наизглед је веома уверљиво па се може закључити на основу статистичких разматрања да је насумично успостављање хиралне хомогености у неколико места на Земљи могло довести до доминације једног од ових облика у току хемијске еволуције [6].

3. ii. *Нарушавање симетрије и пребиотичка хирална индукција*

У редуктивној атмосфери, каква је постојала на ранијој Земљи, богатој водоником, метаном, амонијаком и водом, постојали су услови за абиогено стварање органских молекула а међу њима и једињења која имају асиметричан, хирални, угљеников атом [7, 8].

Хирални молекули поседују суштински тродимензионални распоред у простору. У савршено симетричном, хиралном свету, стереоизомерни молекули могу постајати са истом вероватноћом. *Уочен вишак једног енантиомера над другим у биомолекулама указује да је нарушена симетрија.* Индукција за нарушавање симетрије и стварања хиралног вишка је поуздан доказ почетка евентуалне хиралне доминације једног енантиомера. Предложено је неколико механизма који објашњавају нарушавање хиралне симетрије и стварање почетног енантиомерног вишка.

Претпоставка да механизам успостављања неког иницијалног енантиомерног вишка обухвата интеракцију неке физичке силе на рацемат или да сила делује за време настајања рацемског једињења при чему се ствара мали вишак једног енантиомера, доста поуздано је потврђена. Овај, макар мали енантиомерни вишак се постепено увећава (нпр. полимеризационим механизмом) све док се не добије енантиомерна хомогеност а затим се настала чиста енантиомерна једињења преводу у оне молекуле које ми препознајемо као есенцијалне за животне процесе. У последње четири деценије извршене су бројне и успешне експерименталне студије усмерене ка верификацији одређеног механизма. Основни механизам који је проучаван обухвата нарушавање хиралне једнакости за време интеракције материје са хиралним радијацијама.

Тако, пре више од четири деценије примећене су аномалије при β -распаду радиоактивних језгара које су указивале да није очувана једнакост за извесне слабе интеракције. Ово предвиђање експериментално је потврђено и нађено је да лонгитудинално

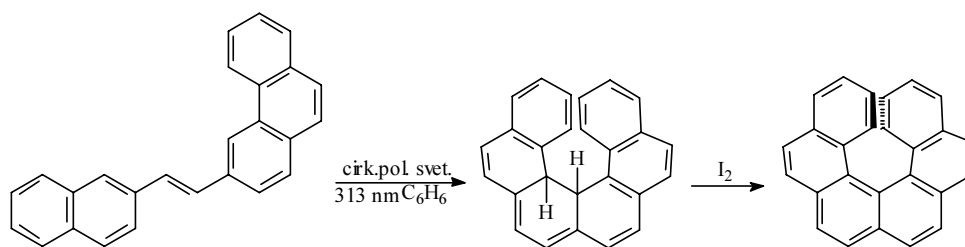
поларизовани електрони емитовани за време β -распада језгра ^{60}Co имају знатно више (40%) леву оријентацију. Ови експерименти засновани на неодржавању једнакости и нарушавању симетрије врше се на нуклеарном нивоу [9]. Затим је покушано да се ово сазнање о нарушавању једнакости на нуклеарном нивоу споји и примени на молекулски ниво [10]. Сугерирано је да циркуларно поларизовани гама зраци, настали када лонгитудинално поларизовани електрони β -распада ударе на материју, могу у присуству погодних органских супстрата, да изврше стереоселективне фотохемијске, синтетичке или деградационе, реакције које могу водити хиралним производима који имају вишак једног енантиомера.

Предложен је механизам за повезивање асиметрије β -распада са хиралитетом биомолекула (Vester-Ullbricht-ова хипотеза) [10, 11]. Тако, за време проласка лонгитудинално поларизованих електрона β -распада кроз материју електрони успоравају и при томе емитишу γ -зраке (тзв. преломљене зраке). Доказано је да је γ -радијација циркуларно поларизована, па је предложено да се услед апсорпције преломљених зракова у органским једињењима могу вршити стереоселективни фотохемијски процеси који би водили акумулацији енантиомерно обогаћеног једињења [11].

Касније су објављени позитивни резултати у сагласности са Vester-Ullbricht-товом хипотезом, када је нађено да одвојена β -озрачивања (од $^{90}\text{SrCl}_2$) раствора *D*- и *L*-тирозина за време од 18 месеци воде већем разлагању *D*- него *L*-енантиомера [12]. Овај податак засниван је само на редукцији у интезитету UV-апсорпције узорка аминокиселине, то није метода директне провере енантиомерног састава узорка. Врло пажљиво поновљеним испитивањима асиметричне деструкције овога типа, користећи осетљивије аналитичке методе (GC анализе на енантиоселективним колонама), као и оптичке методе, изостала је битна вредност ове хипотезе. Такође је било наглашено да дешавање радиорацемизације аминокиселина може имати тенденцију да смањи ефикасност овог механизма када су сличне реактивне брзине енантиоселективне радиолизе и рацемизације или су померене у правцу брже рацемизације

Извршени су покушаји добивања енантиомерних вишкова помоћу електричних магнетних и гравитационих поља на стереоселективне синтезе и добијени резултати били су врло контраверзни.

Постоје и друга тумачења нарушавања симетрије, поред начина у коме су битне слабе нуклеарне силе. Нпр. добро је познато да хиралне молекуле карактерише циркуларни дихроизам (CD), то значи да лева циркуларно поларизована светлост (*l-cps*) и десна циркуларно поларизована светлост (*r-cps*) нису једнако апсорбоване од два енантиомерна облика. Због циркуларног дихроизма, *cps* од спољњег извора светлости способан је да изврши асиметричне стереоселективне фотодеградационе реакције, фотохемијске синтетичке реакције или фотохемијски индуковане интерконверзије хиралних молекула, тако стварајући мали енантиомерни вишак. Такви про-



Слика 2.

цеси и теорије су основа пионирске асиметричне фотолизе коју је објавио Kuhn пре 70 година а која је касније детаљно описана [13].

У супротности са горњим контраверзним ефектима, апсолутна асиметрична синтеза под утицајем циркуларно поларизоване светлости била је примењена и реализована више пута (*cps* је истински хирална физичка сила). Најуспешнији су два типа експеримента: фотохемијске асиметричне синтезе и асиметричне фотолизе. Први случај објашњен је примером циклизације диарил-етилена у хелиоцене. Оптички активани хексахелиоцен $[\alpha]_{436}^{23} -30.00^\circ$ (CHCl_3) добивен је озрачивањем диарил-етилена са десном циркуларно поларизованом светлошћу, док је хексахелиоцен који има $[\alpha]_{436}^{23} +30.5^\circ$ настао озрачивањем левом *cps* (Слика 2.) [14].

Други поменути процес, асиметрична фотодеструкција, важнији је са тачке гледишта абиотичког стварања енантиомерно обогаћених једињења. Важна су три разлога везана за асиметричну фотодеструкцију: а) процес је широко применљив на стварање било којег типа рацемског органског једињења које поседује хромофоре, б) достижан енантиомерни вишак може бити значајан, чак се приближити до 100% када је γ -број реалтивно висок и значајна је конверзија, ц) извор *cps* је расположив на земљи пошто се *cps* генерише на небу рефлексацијом и расипањем од аеросола. Асиметричном фотолизом биолошки значајних једињења, *D*, *L*-леуцина са десном *cps* (на 212.8 nm, светлошћу добијеном из ласерског извора) при конверзији од 75% ствара се узорак са 2% енантиомерним вишком (*L*-леуцин > *D*-леуцин) и 2.5% вишком (*D* > *L*) при конверзији од 75% са левом *cps*, без конкурентне фоторацемизације [15].

При изласку сунца светлост на Земљи може показивати слабу (око 0, 2 %) леву циркуларно поларизацију а десна циркуларна поларизација јавља се на заласку сунца. Ове разлике, како је описано [16], у збиру су нула преко комплетне равне површине земље. Тамо где је терен нагнут, као укупан резултат је појава циркуларне поларизације светлости. Па тако фотолизом рацемске смесе органских молекула на земаљским теренима окренутих ка источној страни, могло би се прихватити као реално објашњење за појаву одређене хиралности на земљи. Исти ефекти али супротне оријентације *cps* јављају се и на теренима нагнутим према западу. Ово објашњење, не може бити одбачено, али изгледа да је само облик објашњења после чињеница.

Пошто је сунчева циркуларно поларизована светлост слаба и варијабилна, сматрало се да би различита циркуларно поларизована светлост могла настати од поларизоване синхротоне радијације неутрона звезда. Према овом механизму даље озрачивањем међузвезданих ситнозрнаних омотача са звезданом циркуларно поларизованом UV светлости могао би настати енантиомерни вишак у органским материјама у облацима међузвездане прашине [17]. Планете у сунчевом систему које су формиране кондензацијом овако озрачених облака прашине могле су бити почетно семе са органским молекулама у којима постоји вишак једног енантиомера или пак вишак енантиомера потиче од метеоритски доспеле прашине, комета и карбонизираних метеоритних гранула. Овај процес тако је разматран да може да обезбеди иницијални хирални ембрион, а која ће хиралност према овој теорији доминирати животом случајно је дешавање.

Значајан аспект нарушавања симетрије услед интеракције материје са хиралним радијацијама је његов ефекат на енергије *D*- и *L*-енантиомера, јер се раније предпостављало да су енантиомери енергетски идентични [18]. Тада је указано да би *D*- и *L*-облици хиралних молекула могли имати незнатно различиту енергију и тако различиту вероватноћу за хемијске реакције услед чега би дошло до нарушавања једнакости. Даље је сугерирано да би ово нарушавање једнакости услед енергетске разлике између енантиомера могло бити значајно и за појаву асиметрије биомолекула на Земљи.

Сматра се да би се нарушавање једнакости услед енергетске разлике између енантиомера, могло дешавати у току милиона године еволуције, и тако довести до потпуне селекције једног енантиомера [19]. Нађено је да је разлика у брзини нарушавања једнакости при постајању енантиомера, услед енергетске разлике, тако мала, реда 10^{-16} , што би захтевало 10^8 до 10^9 година да буде довољно за потпуну селекцију једног од два стереоизомерна облика аминокиселина које су настале у оживотвореној природи.

При стварању раније теоријске шеме за спонтано ауто-каталитичко нарушавање симетрије, у којој енантиомери делују као катализатори за њихову сопствену производњу, сугерирана је општа схема по којој мали вишак једног енантиомера може изазвати нарушавање једнакости услед енергетских разлика што може водити стању енантиомерне хомогености. Па је тако израчунато да би и релативно кратак пе-

риод, као што је 15. 000 година, могао проузроковати хиралну доминацију једног енантиомера [20].

Разматрано је понашање рацемских смеша, које нису у равнотежи, да ли се могу насумично раздвојити у појединачне енантиомере, при пролазу кроз неку критичну тачку. Тада је доказано да су такви системи веома осетљиви на асиметрију околине која у критичној тачки може утицати да систем радије прихвати једну стерну оријентацију у односу на другу [21]. Да ли су такви системи нађени у природи? Овакво понашање је примећено када се омогући кристализација силицијум-диоксида у магма цевима које се постепено хладе. Мада силицијум-диоксид није хиралан на молекулском нивоу али може кристалисати из растопа у једној од две хемијске структуре које су морфолошки хиралне. Под овим условима нарушена је кристална симетрија услед настајања хиралних области инетаркцијом молекула силицијум-диоксида и без спољње силе или индукције [22]. Избор који ће се од два кристалографска хеликса догодити, хлађењем засићеног растопа, потпуно је случајан догађај при стварању кристалног нуклеуса

Дистрибуција хиралних облика нађена међу кристалима кварца у Земљи веома је блиска 50: 50, као што би се и очекивало из случајно одабраних узорака ограничене величине, под условима да укупни земаљски кварц нема нето хиралан вишак. Тако је у највећој студији података, од 27. 053 природно насталих кристала кварца, нађено да су 49. 83% били лево-оријентисани а 50. 17% је нађено да су били десно-оријентисани што указује да је под природним условима створен мали вишак једног хиралног облика кварца [23].

Код органских молекула је нађено да и извесне велике само-асоцијације молекула, које у раствору имају специфичан облик, који им омогућава да се могу повезивати у макроскопске хиралне регионе, једне или друге оријентације [24]. Затим је даље доказано да слични молекули могу да граде приметне хиралне области упркос непостојању било каквог молекулског хиралног центра. Хиралне области наизменично се смењују у флуиду и тако не постоји нето хирална индукција. Исто тако, рацемске смесе хиралних амфифилиних структура растворених у липидним монослојевима могу се спонтано раздвојити у *D*- и *L*-обогаћене регионе [25]. Слично понашање у монослојевима примећено је и код рацемске (*R*)(*S*)-2-бромоексадеканове киселине на графиту. Нађено је да се рацемски монослој спонтано раздваја у алтернативне хиралне регионе који се директно визуелизују применом сканинг-тунелинг-спектроскопије [26].

Из ових примера постаје јасно да се молекулска симетрија може спонтано нарушити и настати хиралне области у одсуству неке спољње силе или индукције. Међутим, у свим познатим случајевима задржава се непромењена укупна симетрија а свеукупна хиралност у окружењу је нула. Спонтано стварање макроскопских хиралних области, у систему асоцираних ахиралних молекула, од интереса је за оне

који проучавају индукцију молекулске хиралности у контексту пребиотичке реакционе хемије.

4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ СТУДИЈЕ О ПРЕБИОТИЧКОЈ ХИРАЛНОЈ ИНДУКЦИЈИ

Да би се добили што поузданији подаци о неким од описаних механизма за настајање малог енантиомерног вишка у смеси енантиомера, вршене су експерименталне верификације. Јер се тек после појаве почетног енантиомерног вишка овај могао увећавати до стања хомохиралности односно до енантиомерне чистоће једињења које може да омогући појављивање само-реплицирајућих биополимера. Овде је дат кратак преглед неких експерименталних система који су фокусирани на абиотичке индукције енантиомерног вишка.

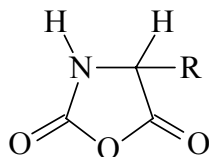
Експериментално је проверена хипотеза да је поларизована β -емисија могла индуковати настајање хиралног вишка у рацемским смешама и то у присуству неколико β -емисионих нуклида али нису нађени полариметријски подаци за енантиомерни вишак хиралних производа [10, 11]. Овај проналазак ипак је био подстрек за бројна друга истраживања која су недавно реализована [27]. Тако су добијени експериментални подаци који показују да настаје преференцијалнија молекулска хиралност помоћу спин-поларизованих субатомских честица обухватајући индуковану хемијску трансформацију. Тако је нађено да после годину дана ауто-радиолизе чврсте смесе ^{14}C -обогаћеног *D*, *L*-леуцина β -радијацијом настаје вишак *L*-изомера [28]. Овај податак указује на преференцијалну декарбоксилацију *D*-изомера услед поларизације емитоване β -честице. Такође, када се врши кристализација воденог раствора натријум-хлората индукована β -радијацијом ствара се вишак кристала натријум-хлората који показују ротацију у смеру казaljке на сату, док користећи позитроне настаје вишак кристала супротног смера. Ови резултати указују и на алтернативни пут појаве хиралног вишка на ранијој Земљи.

За молекуле малих атома постоји неко мало нарушавање једнакости услед енергетске разлике између енантиомера, реда величине $10^{-18 \pm 3}$ пута просечне термичке енергије, на собној температури. Ова енергетска разлика, нпр. у молу рацемске смесе аминокиселина, води вишку од приближно један милион молекула више енергетски стабилнијег енантиомера. То упућује на експериментална истраживања која треба да одговоре колико би тако малих вишкова било потребно да се добије макро-скална енантиомерна предност. Поред тога постоји проблем мерења енергетских разлика код различитих енантиомера, јер је тешко извршити детекцију тако малих енергетских разлика.

Испитивана је и могућност примене ефекта енергетских разлика између енантиомера за време полимеризације *N*-карбокси-анхидрида са пажљиво рацемизованим узорцима аланина, α -аминобутерне киселине и лизина и полариметријски је мерена оп-

тичка активност сваког добијеног полимера. Сви полимери показивали су ротацију (на 310 nm) која је била у интервалу између -0.00025° и -0.00084° . Ове ротације указују на релативну разлику у брзинама полимеризације *L*- и *D*-амино киселина од око 8×10^{-6} [29]. Ови резултати јасно показују да је мали или скоро непостојећи утицај енергетских разлика између енантиомера на акумулацију једног енантиомера.

За проучавање порекла биомолекулске хиралности поуздани подаци за енантиомерно увећавање добивени су у експериментима у којима се врше полимеризације. Тако при некомплетној полимеризацији енантиомерно обогаћеног аланин-N-карбокси анхидрида ($R = CH_3$) ($L > D$) радије се врши инкорпорација преобладајућег енантиомера у почетку полимеризације (слика 3.). Селективност је била приписана конфигурацији аминокиселине на растућем крају полимерног ланца као и енантиомерно увећавању које је последица стварања α -хеликсне конформације полмера [30].



Слика 3. аланин-N-карбокси анхидрид ($R = CH_3$)
леуцин-N-карбокси анхидрид ($R = i-Bu$)

Слични резултати су нађени и за леуцин-N-карбокси-анхидрид ($R = i-Bu$) али не и за валин ($R = i-Pr$), који није способан да гради α -хеликсе услед стерних сметњи. Енантиомерно обогаћење такође се врши и за време парцијалне хидролизе полипептида, нпр. поли-(*DL*-леуцина).

Такође могућа је синтеза изотактичког линеарног полимера нерацемског поли-(трифенилметил-метакрилата), чије оптичке особине потичу услед стварања преференцијалног хеликсног смера. Овај хеликс настаје за време полимеризације (ахиралног) трифенилметил-метакрилат мономера помоћу бутил-литијума у присуству (-)спартеина (односно мономера/иницијатор 40: 1). Јасно је да један хирални молекул у анијонски иницираним полимеризацијама (молекула који чак није инкорпориран у полимер) је одговоран за стварање преференцијалног хеликсног смера у полимерном молекулу [31].

Заједнички ефекат одговоран за енантиомерно увећање такође је примећен за време кополимеризације ахиралног хексил-изоцијаната са малим (тако као 0.12%) нерацемским хиралним изоцијанатом. Настали полизоцијанат кополимер садржи 56: 44 смеше хеликса као предмет и лик у огледалу (на $-20^\circ C$). Још већи утицај малог хиралног поремећаја примећен је и при полимеризацији (*R*)-1-деутеро-1-хексил-изоцијаната ($n-C_5H_{11}CHD-NCO$) при чему настаје хеликсни полимер који има велику оптичку ротацију $[\alpha]^{10} -45^\circ$ ($CHCl_3$). Ова ротација била је протумачена да потиче од вишка једног од хеликсних смерова а не од структурних или конформационих поремећаја. Механизам увећања који ствара

вишак једног хеликсног смера је услед изотопног ефекта конформационе равнотеже у којој енергетска разлика по деутеријуму је врло мала (око 1 cal mol^{-1}) по полимерном остатку [31a].

Овај модел експеримента сугерира да су секундарне структуре полимера обухваћене при повећању енантиомерне склоности за време синтезе полимера и да оне могу заштити стереохемијску целину полимера која је створена за време парцијалне деградације. Очигледна је важност модел експеримената који показују увећање малог енантиомерног обогаћења у полимеру до ширег питања порекла енантиомерне склоности у природи, због важне улоге коју имају хирални биополимери (полисахариди, полинуклеотиди и протеини) у одржавању енантиомерне хомогености у природи.

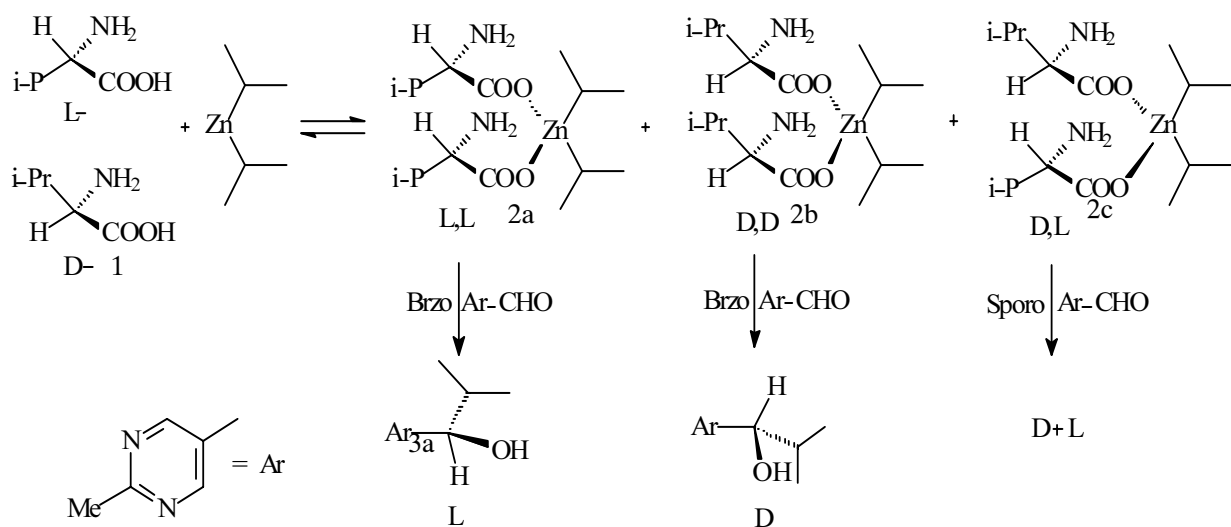
5. ХИРАЛНО УВЕЋАЊЕ И ПРЕДОМИНАЦИЈА

Како су мали вишкови једног енантиомера над другим били способни да претворе целу смесу у коначно стање енантиомерне чистоће, према неком од горе наведених сценарија? Развијени су математички модели за ауто-каталитичко насумично нарушавање симетрије рацемског система. Претпостављено је да реакција једног енантиомера даје нови производ који делује као катализатор за даље стварање тог истог енантиомера а као инхибитор за стварање његовог антипода

5. i. Енантиомерно увећање помоћу метала

Добар пример за хирално увећање малих иницијалних енантиомерних вишкова је индукција прохиралног центра у ахиралном алдехиду, који у реакцији са диизопропил-цинком, као алкилујући реагенсом, даје алкохол са малим енантиомерним вишком (0.1%) хиралног молекула. Активни интермедијери у овој реакцији су молекули *2a-c* (Слика 4) који садрже хиралне лиганде везане за цинк. Било који енантиомерни облик интермедијера *2a-c* да преовладава добија се енантиомерни вишак одређеног хиралног производа. Претпоставља се да се хирално увећање постиже обухватајући интермедијерне молекуле *2a-c* са тетраедарским цинкатом који везује два хирална интермедијерна молекула као носиоца лиганда [32]. Лиганди носиоци хиралности могу бити различити молекули укључујући и аминокиселине. Настали хирални алкохолни производ може даље преносити хиралитет поновним комплексирањем са диизопропил-цинком и поновном реакцијом са алдехидом [32].

Такви системи могу се вршити са хиралном наклоношћу ка једном стереоизомеру, када је активни алкилујући реагенс са тетраедарским комплексом цинка, када је мала иницијална концентрација интермедијерних тетраедарских цинкових комплекса *2a-c* у поређењу с алдехидним реактантом и када је тетраедарски *D*, *L*-цинков комплекс термодинамички стабилнији од тетраедарских *D*, *D-2b* и *L*, *L*-комплекса *2a*, тада је реакција *D*, *L*-комплекса с ал-



Слика 4.

дехидом кинетички спорија у поређењу са брзинама реакција хомохиралних комплекса **2a** (*L*, *L*-) и **2b** (*D*, *D*-). Тако када је под овим условима употребљен *L*-валин **1** са 1% енантиомерног вишка настаје 51% *L*-пиримидил алкохола **3a**. Настали хирални алкохол **3a** реагује са вишком диизопропил-цинка па настаје нови хирални цинков-комплекс који тако даље катализује своју сопствену хиралну доминацију (слика 4.).

Када мали иницијални енантиомерни вишак хиралног активног комплекса евентуално доминира услед нешто мање концентрације другог енантиомерног лиганда током времена тада ће бити ограничена равнотежа према кинетички споријем *D*, *L*-комплексу, што доприноси увећању *L*-енантиомерног алкохола.

Мада пребиотичке реакције нису реалистичне овај пример указује да је принцип ауто-каталитичког увећања малог хиралног вишка хемијски прихватљив процес. Ова реакција извршена је и под условима који могу бити слични пребиотичком режиму и нађено је да се хиралност може индуковати и на површинама морфолошки хиралних материјала као што је кварц. Тако, када се реакција диизопропил-цинка са алдехидима изводи без активних хиралних једињења (нпр. аминокиселина) али у присуству спрашеног оптички чистог кристалног кварца или кристала NaClO₂ настаје алкохолни хирални производ који је превасходно одређен морфолошким симетријом минерала. У овој реакцији настаје алкохол са малим хиралним вишком. Овај мали иницијални енантиомерни вишак затим брзо доминира у коначни производ према наведеном механизму за увећање хиралности.

5. ii. Порозни минерали

Постоји ранија идеја да је живот могао настати у глинама на ушћима река или језерима и на њиховим обалама и то тако што се вршила апсорпција и концентрација пребиотичких органских молекула на глинае. У контексту пребиотичке хемије, детаљно је разматрана хемија и порозна морфологија глинае у

Cairns-Smith-овој књизи о улози глинених минерала у пореклу живота [33]. Услед порозне структуре глинае поседују велики број расположивих каталитичких места која могу апсорбовати органске молекуле и комплексирањем са металним јонима или протонима извршити њихово активирање. Мада није поуздано доказано да глинае имају хиралне предности према неком енантиомеру али је сигурно доказано да се помоћу ових материјала може извршити концентрација органских молекула као и каталитичка трансформација апсорбованих органских молекула.

Идеје које се тичу укључивања глинае у порекло живота биле су све јасније и сугерирано је да је живот настао спајањем органских молекула апсорбованих у међуслојевима глинае као што су монтморилонит или каолин [34]. Према овој схеми оргинални само-реплицирајући елементи били су минерални системи који потичу од самих глина [35]. За овај концепт постоје неке експерименталне подршке. Ови системи били су замењени прво глина-органски молекул системом а затим чистим органским аутокаталитичким реакционим системима из којих је касније настао живот. Сматрало се да су положаји метала по ивицама и угловима пора глинених материјала могли помоћи и подстаћи појављивање органских самореплицирајућих система селекцијом између огромног броја производа и каталитичких хемијских процеса.

Све ове схеме снажно подржавају идеју да глинае и порозни материјали апсорбују и коначно концентрују било који постојећи органски молекул из разблажене океанске чорбе на ранијој Земљи. Ова идеја је критична јер је тешко замислити да би процеси полимеризације и хиралног увећања, која су раније разматрани, могли да се изврше у воденим растворима који садрже не више од милимоларног раствора органских молекула.

Предложено је ново и специфично решење проблема разблаживања и дифузије пребиотичких реактаната засновано на минералима. Сматрало се да фелдспатне површине изложене времену врше преузимање органских молекула у тродимензио-

налне попречно везане мреже пора, микронских величина, за које је нађене да су димензија око 50 μm , и да су сиромашне алуминијумом а богате силицијумом [36]. Номинална површина атмосферских фелдспатних равни очито је умножена за фактор од око 130 који потичу од ове мреже. Посебно је наглашена сличност ових пора са каталитичким местима у материјалима зеолитског типа.

Фелдспати изложени времену стварају силицијумом богате површине које су природно липофилне. Такве површине су идеалне за преузимање и концентрацију аминокиселина, полимера и амфифилних органских молекула. Амфифилни молекули, укључујући масне киселине, фосфолипиде и стероле, су велики неполарни угљоводоници који садрже једну или више малих поларних група и које су површински активне у међуфазу ваздух-вода. У тим условима они се само-организују у монослојеве са њиховим хидрофилним поларним групама које су усмерене унутра и са њиховим хидрофобним неполарним групама које остају ван водене површине. Тако липофилне силицијумом богате површине нису неопходне за преузимање амфифилија јер природа активне површине амфифилија пептида, карбоксилних киселина и аминокиселина, може бити довољна да трансформише чак поларне алуминијумом-богате површине у липофилне [37].

Нагласак је такође учињен што врло висока површинска равна и богато повезана тродимензионална мрежа ових простора микро величине, изложених периодима сушења, могли би заједно произвести микро-окружење богато у каталитички произведеним хемикалијама и омогућити мембранско затварање везикула величине бактерија. Ови процеси би обезбедили непосредно везивање липидних везикуларних прекурсора са комплексним хемикалијама које би на крају произвеле ауто-каталитичке само-реплицирајуће хиралне системе. Гранитна жица од 2.5 km процењено је да садржи могуће 10^{18} каталитичких микрореактора створених дифузијом као динамички резервоар органских молекула али заштитених од дисперзионих ефеката протока и струјања као и од високог удара UV радијације које су падале на ранију Земљу [36, 38].

5. iii. Амфифилне везикуле

Горње критичке концентрације извесних амфифилија могу се повезати у мембранске мицеле које су глобуларне структуре које имају неполарну унутрашњост и поларне спољне површине које су међуфаза воденом окружењу. У још већој концентрацији мицеле се могу спојити у мултиламеларне структуре састављене од двоструких слојева [39].

Мицеле су способне за само-репликацију ако се унутар саме мицеле могу извршити погодне хемијске реакције које би произвеле више истих амфифилија које чине мицелу. Такве само-репликације испољавају обичне мицеле у воденим медијумима а исто тако и »реверзне мицеле«, које су сферно стабилизоване водом, помоћу амфифилија у органском растварачу [40]. Испитиване су неке од пребиотичких

могућности за репликацију мембранских везикула а које су окарактерисане као »минимална протоћелија«.

Важна особина минималне протоћелије у пребиотичком окружењу била је њена способност да секвестрира и издвоји друге молекуле, укључујући и неке макромолекуле. Експеримент којим су моделирани пребиотички базени настали плимом а који садрже дисперзије фосфолипида у присуству спољних раствора, са дехидратационо-рехидратационом циклусима, представљају епизоде суве и влажне ере. Тако је фосфолипидна везикула подвргнута дехидратационом-рехидратационом циклусу у присуству мономерног 6-карбоксифлуоресцеинског молекула као спољњег растварача. Нађено је да везикуле настале после рехидратације капсулирају како мале флуоресцеинске молекуле тако и полимере са степеном капсулације који прати количину оригиналног липозома [41].

Сугерирано је да се за време дехидратационог стања оригиналне везикуле скупе и заједно сједине, при томе хватајући растворне молекуле између алтернативних липидних двослојева мултиламеларног сендвича. Рехидратацијом ламеле набубре, па се тако реконструишу веће везикуле које могу да укапсулирају знатан проценат оригиналних мономерних или полимерних раствора. Такође је претпостављено да ако су и модел и мономер били заједнички секвестрирани, тада је близак контакт у затвореном микро-окружењу могао повећати ефикасност модел-усмерене репликације. Ова идеја најавила је каснију могућност да мембранске амфифилне везикуле могу обезбедити »подесно микро-окружење за инкорпорацију и еволуцију полимерне синтезе система«.

Даље је сугерирано да се дехидратационо-рехидратационо капсулирање макромолекула унутар везикула може вршити истовремено са увећавањем иницијалног енантиомерног вишка у полипептидима и то парцијалном полимеризацијом (за време дехидратације) и парцијалном хидролизом (за време рехидратације). Заједничко дејство би омогућило еволуцију од аминокиселина ниског енантиомерног вишка до хомохиралних полипептида издвојених у заштитеној унутрашњости везикула. Другим речима, такво капсулирање могло је увећати горњи енантиомерни вишак што је засновано на Wald-овој хипотези. Мада ова могућност није била експериментално испитивана, стварње мембранских везикуларних протоћелија заједно са њиховим способностима за само-репликацију и капсулирање спољних молекула били су експериментално поуздано доказани. Заједнички механизам истовременог капсулирања праћеног увећавањем енантиомерног вишка могао је представљати реалан и вероватан пребиотички процес на првобитној Земљи.

Постављало се питање потенцијалне расположивости потребних амфифилних прекурсора у пребиотичком окружењу па су испитивани неконтаминирани Murchison-ови хондрити на присуство таквих амфифилних конституената [41]. Узорци метеорита били су екстраховани са хлороформ-метанолом

и екстракт је фракционисан танкослојном хроматографијом, где је нађено да неке фракције дају компоненте које граде мономолекулске филмове на међуфази ваздух-вода и који су били способни да се само-уреду у мембранске везикуле способне да капсулирају поларне растворке. Ова обсервација јасно указује да су амфифилије вероватно постојале на примитивној Земљи, и да имају способност за само-удруживање у мембране везикуларне »минималне протоћелије«.

6. СТВАРАЊЕ УСЛОВА ЗА ЖИВОТ

Услови за стварање енантиомерог вишка на ранијој Земљи могли су бити створени и увећани према неком од механизма који су раније описани, мада новији подаци фаворизују метеорско настајање хиралних молекула који су синтетизовани у облацима међузвездане прашине и на Земљу падали са метеорима. Процењује се да је укупно повећање органских материја које су синтетизоване према земаљским механизмима или су доспеле на Земљу помоћу комета или других метеора било реда величине $7 \times 10^8 \text{ kg/god}$ у умерено редуктивној атмосфери састављеној углавном од угљен-диоксида и азота. Укупан тада постојећи земаљски угљеник укључивао је горе наведене органске материје и амфифилије, чије је порекло из међузвезданих молекулских облака и које су откривене у Murchison-овом метеориту, као и хиралне вишкове наведених аминокиселина нађених у Murchison-овом метеориту [42].

Да се мали енантиомерни вишак, који је близу рацемској смеши, може реактивно увећати тако да настане хирална доминација једног енантиомера показало је метал-катализовано увећање енантиомерног вишка у малим молекулима као и хирално обогаћење полимерима аминокиселина насталим секвенционим полимеризационо-деполимеризационим процесима. Ови реални хемијски системи, који укључују вероватне пребиотичке реакције, експериментално потврђују принцип хиралног увећања спонтанним нарушавањем хиралне симетрије у динамичком и аутентичном хемијском окружењу. Зато увећавање малог хиралног вишка до његове доминације, како малих тако и полимерних молекула, може вероватно бити укључено у моделе о пореклу живота.

Данас је познато да су области које су окруживале постојеће подводне и површинске земаљске хидротермалне изворе биле богате амонијаком, водоник-сулфидом, водоником, угљен-моноксидом и другим простим молекулима што се сматрало неопходним за биогене хемијске процесе [43]. Слабо редуктивна атмосфера азот/угљен-диоксид не би обезбеђивала реактивне хемикалије и редукционо окружење неопходно за стварање Miller-Urey-ове хемије. Под редукционим хидротермалним условима очекивана је ефикасна синтеза богатог низа аминокиселина и органских молекула [44]. Таква хидротермална активност на примитивној Земљи могла је да обезбеди богата и разноврсна хемијска „складишта“ на неким комбинованим порозним каталитичким

минералним скупинама, за које се предпоставља да су могле извршити непредвидиве биогено-хемијске процесе.

Поузвано је утврђено стварање и стабилизација дугих полипептида на површини глине под утицајем простих упаравајућих циклуса разблажених раствора аминокиселина као и лако стварање аминокиселина и других органских молекула из простих прекурсора под различитим условима [44]. Зато је разумљиво да се могу екстраполирати ови лабораторијски резултати до пребиотичке полимеризације прво-насталих аминокиселина у предложеним минералним приобалним језерима и базенима као и изворима у хидротермалним пољима на ранијој Земљи. Познати су неки облици насумичних полипептида, насталих вероватно у критичном времену тек пре него што ће се појавити прва само-реплицирајућа праћелија (протоћелија), а ови полипептиди имају чланове који се организују у веома изувијане молекуле сличне протеинима који могу да имају α -хеликсне садржаје [45]. Може се очекивати да неки од ових облика може да има корисне каталитичке особине.

Такође су објављене сличне абиотичке синтезе прекурсора нуклеотида и њихове полимеризације на глини које проширују горње коментаре који се односе на аминокиселине као критичне молекуле. Такви молекули такође имају интересантне каталитичке активности које би могле вршити селекције неких материја. Јер, познато је да привлачење и лигандо-везивање металних јона тако као Mg^{2+} преноси каталитичке активности чак и на насумице уређене RNA олигомере.

Ранија Земља вероватно је била више геотермално активна него што је данас. Континенти на ранијој Земљи били су највероватније мали са приобалним узвишењима поред морског нивоа или у њиховим близинама. Зоне са тектонским пукотинама на површини Земље и испод мора, као и поља са хидротермалним изворима, биле су вероватно присутне и веома бурне. Обилне хидротермалне зоне биле су богате у покретљивим редукционим неорганским и органским производима који су подлежали влажно/сувим циклусима који су били вероватно свакидашњи и обични. Нижи делови континента на Земљи били су нашироко покривени са базалтом и вулканском стеном риолитом од којих су неке биле порфиритне а на површинама оваквих стена могле су се вршити редуктивне хемијске реакције [46].

Парцијални притисак CO_2 у Земљној атмосфери за време раног Архаика вероватно је био 10 или виша бара. А последица нивоа угљене киселине јесу киселе кише (pH око 3.9) па су површинске воде светских океана биле благе киселости (pH око 6). Обилне вулканске активности дневно су избацивале знатне количине хлороводоника и водених пара у атмосферу при чему се даље закишељавале површинске воде [47]. Под овим условима топлоте и киселих вода, што је вероватно била типична хидросфера раније Земље, била су брза и ефикасна атмосферска хемијска дејства такве средине, чак и на високо кал-

цитне, базалтне и риолитне вулканске површине. Под датим условима дешавале су се фелдспатне инклузије и друге фенокристалне минералне скупине па су се могли развијати неки облици раније описаних порозних мрежа. Вредно је напоменути да једанпут покривене унутрашње поре стена са адсорбованим органским молекулима могле су бити отпорне на даље водене хемијске промене под утицајем таквих атмосферилија.

6.1. Пути до живоћа преко сивена.

Сада је наука у стању да понуди хипотезе и теорије према којима се могла дешавати пребиотичка хемија али ипак у недостатку плочица свих боја да се склопи мозаик, готово је извесно да никада нећемо сазнати када је тачно почео животни процес на Земљи. Научна открића из којих се изводе вероватне теорије засноване су на демонстративној хемији и потврђеним осматрањима.

Досадашњи развој и идеје у области пребиотичке хемије могу бити комбиновани са наведеним концептима радије за стварање научне скице него детаљније хипотезе, усмерене ка кохерентној теорији о пореклу комплексних, само-одрживих, само-реплицирајућих хиралних скупина. У ономе што следи представљен је један могући сценарио који је сагласан са текућим знањима о хиралној индукцији и њеном увећавању као и са природом раније Земље и ранијег живота. Ово фундаментално питање формулисано је на начин који дозвољава систематско експериментално проверавање у 21. веку.

Били су идентификовани вероватни механизми за ванземаљско настајање и достављање органских молекула и аминокиселина, које садрже мали енантиомерни вишак, на ранију Земљу. Касније, земаљско секвестрирање почетног енантиомерног вишка и његово увећавање до доминације једног енантиомера су процеси за које постоје биогенски вероватни механизми. Поред тога било је доказано стварање и пропација биомимичних хиралних органских полимера, у складу са пребиотичким механизмом.

Преко 200 милиона година, или томе слично, између краја Нееданске ере и прве појаве биолошког метаболизма, органски молекули и аминокиселина, укључујући почетне хиралне аминокиселине доспеле су на Земљу помоћу угљеничних метеорских порозних стена, комета и честица интерпланетарне прашине. Додатни земаљски органски молекули и аминокиселине били су вероватно обилно синтетизовани у хидротермалним отвореним воденим површинама и повезаних у веће системе који су постојали на Земљи. Сугерирано је да су органски материјали били адсорбовани и концентровани помоћу различитих глина и минерала, са специјалном пажњом поклоњеном на апсорпцију и преузимање у порозни фелдспат, у тадашњим атмосферским и временским условима. Ови фелдспати и други порозни минерални материјали сматрало се да су били лоцирани близу пространих отворених хидротермалних поља поред обала и изложени атмосферилијама и текућим

редуктивним и реактивним молекулима и термичким сталним променама.

Стално постојање безбројних независних микрореактора увелико увећавају почетне смесе како ванземаљских органских молекула и хемикалија тако и оних насталих у хидротермалним временским условима, и оне су могле бити веома различито апсорбоване и трансформисане у материјале који укључују липиде, амфифилне молекуле, хиралне металне комплексе, полимерне аминокиселина и нуклеотидне базе. Стварање и хирално увећавање полипептида и других полимерних молекула индуковано је поддегањем апсорбованих аминокиселина и органских молекула дехидратационо/рехидратационим циклусима услед протока топлоте испод морског нивоа и нивоа хидротермалних поља или спорадичном излагању атмосферским утицајима на површини у близини хидротермалних извора.

У оваквим околностима енантиомерни вишкови хиралних молекула аминокиселина могли су бити лигандно везани за металне центре који су способни да катализују енантиомерну доминацију. Тако да ауто-увећавање малог енантиомерног вишка L-аминокиселина, независно дали су ванземаљски достављене или таласно индуковане, постаје концептуално разумљиво.

Фелдспатни микрореактори изложени атмосфери, који унутар поседују шупљине микро величине, које брзо могу пропагирати преузимање једног енантиомера насталог увећањем било кога енантиомерног вишка. Може се чак замислити да је овај процес помогнут спонтаном појавом вишка хиралних течних кристала и настајањем области са подесном стереохемијом, које су састављене од мембрански састављених ахиралних комплекса, који на растворене хиралне молекуле делују као клице са енантиомерним вишком које секвестрирају одређене енантиомере. Порозана унутрашњост минерала такође омогућава велику вероватноћу бројним металним јонима да повећавају каталитичку реактивност полипептида као претходника садашњим широко присутним металопротеинима, а тиме се повећава и вероватноћа еволуционе селекције између насталих реактаната. Овај веома заступљени паралелни процес природних експеримената подстакнут мрежом микропорозних минерала наговештава вероватноћу коеволуције а затим повезивања више протобиохемијских путева.

Ове могућности коригују предложени ред појављивања и увећавања хиралних ауто-каталитичких молекула хиперцикличних затворених система. Неки ауто-каталитички системи пропагирају широко повезивање хидратисаних порозних мрежа, које су већ богата у слојевитим амфифилним молекулима, липидима, полимерним материјалима, аминокиселинама, тиолима и сл. Поред тога познато је да се амфифилни молекули могу организовати у липидне мембране интеракцијом са унутрашњим површинама порозних минерала [48]. То је мали организациони помак од ових мембрана ка потпуно формираној липидној везикули.

Као што је наведено, догађање такве хемије унутар порозног фелдспата или других минералних скупина у близини хемијски богатих и јако редуктивних хидротермалних извора у ранијим океанима и језерима објашњава два проблема. Прво, објашњава проблем рационалних полимерizacionих реакција у разблаженим растворима, друго, решава питање претпоставке о про-животној органској хемији у одсуству редуктивних молекула и амонијака у раној неутралној земљиној атмосфери. Ове хемијске промене које се догађају у близини и унутар шупљина (величине 0.5 μm), у материјалима сличним фелдспату и изложени времену које је владало у ранијој Земљи, обезбеђују јединствене услове како за синтезу сложенијих и већих молекула тако и за одржавање битних производа у критичним концентрацијама.

При секвестрацији пребиотичких реакција, унутар микропора, код фелдспата или других матрица порозних стена изложених времену, избегавају се многи други проблеми катализе и разблажења који се јављају код модела хемијске биогенезе. Овим механизмом врше се **еволуционе хемијске селекције** које су способне да се развијају и репродукују између просторно дискретних система, без потребе о претпоставци да се врше друкчија хватања и затварања одређених материја а која подразумевају пра-постојање липидне мембране [49]. Тако је ауто-катализа хиралних молекула могла бити укључена пре прве појаве слободно-пловећих липидних везикула.

У условима када је амфифилија била оспособљена да обезбеди прекурсоре ћелијских мембарана, стабилне липидне везикуле могле су бити укључене да затворе ауто-каталитичке хиралне макро-цикличне системе. Детаљно су описани поуздани модели за еволуцију везикула које садрже само-реплицирајуће хиралне молекуле [49, 50]. Ове везикуле могле су настати из фелдспатних структура као само-репродуктивни енергетски-метаболизирани системи микронске величине па су тако настале протобактерије спремне да се на самом почетку изложе хидротермалним условима.

Молекули који садрже фосфор такође су од критичне важности за промоцију биолошких процеса. Космичко порекло и земаљска геохемија фосфора важни су за биогену хемију. Хидротермално порекло животог унутар порозних минерала изложених времену, објашњава проблем очите контрадикције свуда присутних полифосфата у биохемији, на супрот релативно ретким наслагама фосфата, нерастворне природе калцијум-фосфата (апатита: $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{X}$, $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{OH}$) и услед тога ниске просечне концентрације (око 2 μM) раствореног фосфата у океанима. Познато је да се фосфати апсорбују на силикатне глине и имају специфичан афинитет за хидроксилне површинске силикате, па је нађено да је био концентрованији, за неколико редова величине у седиментним и глиним депозитима у језерима, речним ушћима и океанима, у односу на ниво раствореног фосфата [51]. Апатитне инклузије су нађене унутар неких фелдспата а тамо су могле бити сталожене апсорпцијом и рекристализацијом ра-

створеног фосфата. Ови подаци подржавају идеју да би првобитни фосфат могао бити преузет и концентрован помоћу истог минерала богатог силицијумом, као првобитни органски молекули и аминокиселине.

Као што је познато, многи фосфати у првобитним наслагама били су издвојени у скоро нерастворне калцијум-фосфате или у базалте а растворни мономерни фосфати настали су под утицајем атмосферилеја. Међутим, познато је да је испарљиви полифосфат P_4O_{10} био састојак вулканских гасова. Овај материјал потиче од полимеризације фосфатних минерала у магматском растопу. Тетраполифосфат P_4O_{10} у хидротермалним отвореним системима хидролизује се до полифосфата и триметафосфата. Јер је познато је да се водена фосфорна киселина ефикасно полимеризује у полифосфате на температурама 250-350°C, значи унутар оних температура које су биле у хидротермалним изворским системима. Па су тако услед високе температуре постојали дехидратационо/хидратациони циклуси из којих су могли настајати полипептиди на површинама хидротермалних система док су у подземним дубинама могли настати полифосфати.

7. АНТИЧКИ ЖИВОТ

Нађено је да најстарији фосили датирају око 3.1 милијарду година. Ови организми идентификовани су као бактерије и зелено-плаве алге. Разумљиво је да су најстарији фосили били радије прокариотски него еукариотски. Мада су прокариотски организми били врло компликовани и широко обухваћени организми. Пошто је поуздано доказано да је Земља стара око 4.5 милијарди година то се сматра да су први облици живота могли настати у неколико стотина милиона година, после постанка Земље.

На основу хемијских анализа најстаријих седимената може се рећи нешто више о врстама органских молекула који су могли настати биолошким или абиолошким путем у примитивним временима. Тако су аминокиселине и порфирини идентификовани у најстаријим седиментима као и угљоводоници пристан и фитан, типични производи разлагања хлорофила. Постоји и неколико индикација да су ови органски молекули биолошког порекла и да су старости око 2-3 милијарде година. За ове молекуле заједнички је њихов дугачак угљоводонични ланац који показује предност правих облика за алкил-ланце, док познати абиолошки процеси имају тенденцију да производе много већи однос рачвастих и цикличних угљоводоничних молекулски структуру него што је нађено у овим седиментима. Поред тога абиолошки процеси имају тенденцију да производе једнаке количине угљеникових једињења дугачких молекула са непарним и са парним бројем угљеникових атома. Док најстарији седименти показују одређену преференцијалност за непарене бројеве угљеникових атома по молекулу, као што је без сумње случај са производима биолошког порекла.

Нађени фосил који је дефинисан у комплетном смислу, сматра се да је стар око 600 милиона година. Геолошким методама и радиоактивним датирањем старости живих организама, нађених у слојевима познатих седимената, указује да се у прво време појавило највише главних група бескичмењака. Сви ови организми који су се прво појавили били су адаптирани за живот у води, па се верује да су раније форме живота развијене у океанима и воденим површинама. Јер не постоје чврсти подаци о широко распрострањеној фотосинтези и стварању кисеоника пре овог времена. Садржај кисеоника у Земљној атмосфери у Прекамбријско време био је вероватно знатно мањи него данас. Поред тога у Прекамбијска времена сунчева UV радијација, које је могле доспети на површину Земље (нарочито близу 2600 Å), била је веома деструктивна за нуклеинске киселине, пошто није могла бити потпуно апсорбована у горњим слојевима атмосфере помоћу озона као што је и данас. У одсуству озона сучева UV светлост је тако јака да су леталне дозе за највише организме могле бити достављане за мање од једног сата, па је сугерирано да је живот у та времена био ограничен само на оне океанске дубине на којима је сва UV светлост била апсорбована, а где је видљива светлост још увек пролазила кроз водени филтар. Како се количина атмосферског кисеоника и озона повећавала услед биљне фотосинтезе и фотодисоцијације водених пара и одлажење водоника у вационски простор, живот се приближавао све ближе земљној површини где је био могућ. Сугерисано је да настањивање Земље било је могуће, пре око 425 милиона година, само због тога што је до тада произведено довољно озона да заштити површину од UV светлости.

Живот је затим настајао између сунца и Земље. Па је тако живот скренуо соларну енергију у своју властиту корист и примену, проналазио је све више и више начина и облика за коришћење све више и више простора а тиме и сунчеве енергије. Неки «природни експерименти» били су погрешни па су се такви облици и форме живота гасиле, док су други били успешнији и те форме живота представљају данашњи живи свет на Земљу.

8. ЗАВРШНЕ НАПОМЕНЕ

Свет је изгледа је самоорганизован у свим својим облицима и деловима. Подаци о самоорганизовању су очити у самоуређењу атома из кваркова и лептона као и у изградњи периодног система елемената помоћу организације електрона у љускама и подљускама. Самоорганизовање је очито и у природи биополимера у ћелијама до неуронске мреже у мозгу, до развитка организама у еволуционој биологији и екологији, затим до организације звезда у галаксијама и чак до скале самога света у најширем смислу те речи. После пионирског рада Опарин-а, Кауфманн-а и других порекло живота се сматра као да произилази из хемијског самоуређења молекула и организама. Зато при тражењу одговора на питање

„шта је живот“ прво се мора одговорити на питање „одакле живот“.

У центру живота, као што се зна, су хомохирални биополимери као што су RNA, DNA као и протеини. Овде је разматрано питање како хомохирални биополимери могу настати из приближно једнаких смеса хиралних мономера. Не само да је важно како је настао иницијални енантиомерни вишак на Земљи, већ је још важније, која врста механизма повећавања и очувања је могла бити у стању да трансформише тако мали енантиомерни вишак у хомохирални скуп који се налази у савременим биомолекулима. У току проучавања овога питања настојало се да се развије скица о томе шта се заиста десило. Овај нацрт инспирисао је серију експеримената и допринео развијању радног модела за овај процес. Овај истраживачки нацрт потенцијално укључује све елементе који могу да се развијају, проверавају у самосагласне и последне теорије о пореклу живота. Јасно, питање порекла живота је међу најосновнијим питањима постављеним од људског рода. Може се замислити да ће се у току 21 века појавити кохерентне и поуздане теорије хемијске биогенезе

Abstract

ABOUT ORIGIN OF LIFE: Arising of Homochirality in Prebiotic Chemistry is Essential for such Diversity of Life on Earth

Živorad Čeković, Faculty of Chemistry, University of Belgrade

All living systems involve three variety homochiral biopolymers and each of these is composed of unique molecular building blocks having three-dimensional stereochemistry. Thus, the proteins, sugars and nucleic acids found in Nature consist of the enantiomerically pure monomeric *L*-amino acids and *D*-carbohydrates.

The mystery of terrestrial homochirality has been searched in factors capable of spontaneous breaking of molecular symmetry, thus causing a small stereochemical preference for one isomer. One of the possibilities is that Nature has a built-in-preference for one stereochemistry over another and this preference is reflected in the homochirality of biopolymers. Another possibility is that some statistical fluctuation led to the preferential selection of one enantiomer over the other in the racemic systems. There is also possibility that prebiotic chemical systems have been exposed to some external set of conditions (such as circularly polarized light and other radiations) that have broken their chiral symmetry and favour the particular stereochemical structures over their enantiomers.

ЛИТЕРАТУРА

1. D. E. Green, R. F. Goldberger, *Molecular Insights into the Living Process*, Academic Press, 1967.
2. J. D. Bernal, *The Origin of Life*, World publ. Co. 1967
3. P. Frank, W. A. Bonner, R. N. Zare, *On One hand but not the other: The Challenge of the Origin and Survival of Homochirality in Prebiotic chemistry*, in *Chemistry do the 21st Century*, Eds. E. Keinan, I. Schechter, Wiley, 2001.
4. W. A. Bonner, *The Quest for Chirality in Physical Origin of Homochirality in Life*, Ed. D. B. Cline, Amer. Inst. Of Physics, 1996.

4. E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, 1994.
5. W. A. Bonner, *Origins of Chiral Homogeneity in Nature*, *Top. Stereochem.* **1988**, 18, 1
6. S. Mason, *Origins of Biomolecular Handedness, Nature / London*, **1984**, 311, 19.
7. S. L. Miller, *Science*, **1953**, 117, 528; S. L. Miller, H. C. Urey, J. Oro, *J. Mol. Evol.*, **1876**, 9, 59.
8. V. Niketić, I. Gutman, *Hemijska evolucija i poreklo života u Hemijskoj čitanci*, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2001.
9. C. S. Wu, E. Vmblar, R. W. Hayward, D. D. Hoppes, R. P. Hudson, *Phys. Rev.*, **1957**, 105, 1413.
10. F. Vester, T. L. Ulbricht, *Naturwiss.* **1959**, 46, 68.
11. T. L. Ulbricht, F. Vester, *Tetrahedron*, **1962**, 18, 629.
12. A. S. Garay, *Nature (London)*, **1968**, 219, 338.
13. H. Rau, *Chem. Rev.*, **1983**, 83, 535.
14. A. Moradpour et. al. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 2353; H. B. Kagan, J. C. Fiand, *Top. Stereochem.*, **1978**, 10, 175.
15. J. J. Flores, W. A. Bonner, G. A. Massey, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 3622.
16. W. A. Bonner, *Homochirality and Life*, *Top. Stereochem.* **1988**, 18, 1.
17. W. A. Bonner, E. Rubenstein, *BioSystems*, **1987**, 20, 99.
18. Y. Yamagata, *Theor. Biol.* **1966**, 11, 495.
19. V. S. Letokhov, *Phys. Lett.*, **1975**, A53, 275.
20. F. C. Frank, *Biochem. Biophys. Acta*, **1953**, 11, 459; D. K. Kondepindi, G. W. B. Nelson, *Nature*, **1985**, 314, 438
21. G. Nicolis, I. Prigogine, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **1981**, 78, 659.
22. C. Frondel, *The System of Mineralogy*, Vol. 2, Wiley, 1962.
23. C. Frondel, *Amer. Mineral.* **1978**, 63, 17.
24. T. Niori, T. Sekine, J. Watanabe, T. Furukawa, H. J. Takezoe, *Mater. Chem.*, **1996**, 6, 1231.
25. P. Nassoy, M. Goldmann, O. Bouloussa, F. Rondelez, *Phys. Rev. Lett.* **1995**, 75, 457.
26. H. Fang, L. C. Giancarlo, C. W. Flynn, *J. Phys. Chem.*, **B1998**, 102, 7311.
27. W. A. Bonner, *Origins Life Evol. Biosphere*, **1996**, 26, 27.
28. R. K. Tokay, B. Norden, J. -O. Liljenzin, S. Andersson: *Radiocanal. Nucl. Chem. Lett.*, **1986**, 104, 337
29. W. Thiemann, W. Darge, *Origin Life*, **1974**, 5, 263.
30. K. Mattsura, S. Inone, T. Tsuruta, *Makromol. Chem.*, **1965**, 85, 284.
31. H. Yuki, Y. Okamoto, I. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 6356.
- 31a. M. M. Green et. al. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1988**, 104, 4063.
32. K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature*, **1995**, 378, 767.
- T. Shibata, J. Yamamoto, S. Osanai, K. Soai, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1988**, 120, 12157.
33. A. G. Cairns-Smith, H. Hartman, *Clay Mineral and the Origin of Life*, Cambridge University Press, 1986.
34. A. G. Cairns-Smith, *The Life Puzzle*, University of Toronto Press, 1971. i *Genetic Takeover and the Mineral Origins of Life*, Cambridge University Press, 1982.
35. A. Weiss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 850.
36. J. V. Smith, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1998**, 95, 3366, 3370, 15173.
37. H. Van Olphen, *An Introduction to Clay Colloid Chemistry*, Intersciences, 1963.
38. J. E. Glover, *Precambrian Research*, **1992**, 56, 159.
39. D. W. Deamer, *Orig. Life*, **1986**, 17, 3.
40. P. A. Bachman, P. L. Luisi, J. Lang, *Nature*, **1992**, 357, 57; *Chimia*, **1991**, 45, 266.
41. D. W. Deamer, G. L. Barchfeld, *Mol. Evol.*, **1982**, 18, 203.
42. C. Chyba, C. Sagan, *Comets as a Source of Prebiotic Organic Molecules for the Early Earth in Comets and Origin and Evolution of Life*, Eds. P. J. Thoma, C. F. Chyba, Springer, 1997.
43. J. A. Brandes, N. Z. Boctor, G. D. Cody, B. A. Cooper, R. M. Hazen, H. S. J. Yader, *Nature*, **1988**, 395, 365, A. L. Weber, *Origin Life Evol. Biosphere*, **1998**, 28, 259.
44. J. P. Amend, E. L. Shock, *Science*, **1998**, 281, 1659.
45. A. R. Davidson, R. T. Sauer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994**, 91, 2146.
46. M. De Wit, *Precambrian Research*, **1998**, 91, 181.
47. A. Tabazadeh, R. P. Turco, *Science*, **1993**, 260, 1082.
48. R. E. Grim, *Clay Mineralogy*, McGraw-Hill, 1968.
49. A. L. Koch, *J. Mol. Evol.*, **1985**, 21, 270.
50. D. Segre, D. Lancet, O. Kedem, Y. Pilpel, *Origin Life Evol. Biosphere*, **1998**, 28, 501.
51. R. Silver, *Form Phosphate on the Early Earth in Proc. Of the 4th Confer. On Origins of Life Chemistry and Radiocchemistry*, Ed. L. Margulis, Springer, 1973.



IVAN AMATO, Chemical & Engineering News (ACS)

СЛЕДЕЋИ СЛОЈ ЗНАЧЕЊА У ГЕНЕТСКОМ КОДУ¹

Текст који је пред вама је превод чланка "Silent No Longer"² који је написао Иван Амато, новинар *Chemical & Engineering News (American Chemical Society)*. Преводиоца је текст привукао пре свега информацијом коју је у тексту нашао, због ситног детаља који је чланак написао. Пре много година, у средњој школи, никако нисам могао да схватим чему различити кодони који кодирају исту аминокиселину.

Вероватно постоји разлог. И много касније када бих се сећивао тога, објашњење нисам налазио. Сада сам добио одговор на то питање. Са друге стране, начин на који је прича испричана даје добру слику о томе како се у науци помера праг знања. А само оштрије које текст описује је, без сумње, значајно. Како Хемиски Преглед за циљну групу има углавном средњошколце и професоре основних и средњих

¹ Прево и за Хемиски преглед прилагодио: Бранко Ј. Дракулић, Центар за хемију ИХТМ, Универзитет у Београду
² Ivan Amato "Silent No Longer" *Chemical & Engineering News* 85 (04) 38-40, 2007 <http://pubs.acs.org/cen/science/85/8504sci1.html>

школа, мислио сам да је добро тексти превести како би онима које интересује био доспуван. Током превода сам се трудио да се држим оригинала, али сам на одређеним местима додавао коментаре, а негде текст у мањој мери модификовао како бих саставио превод који одговара Хемијском Прегледу. Искрено сам захвалан аутору текста који се срдечно и у врло краћком временском року сагласио да овај превод буде направљен; као и главном и одговорном уреднику *Chemical & Engineering News* (*American Chemical Society*) Рудију Бауму (*Rudy Baum*), који је одобрио објављивање превода у нашем журналу.

Што је више проучаван, генетски код све више изгледа као песма. У песми свака реч, сваки стих, свака рима носи више од њеног изворног значења. Исто тако постоје молекуларна слова, слогови и речи генетског кода који имају много дубље значење него што је то на први поглед изгледало. Истраживачи сада долазе до дубљег значења “синонима” у генетском коду. Добро је познато да постоје кратке, речима сличне секвенце – кодони које се састоје од три различите нуклеинске базе, а преписују се у идентичне аминокиселине током биосинтезе протеина. Пронађено је да синонимни кодони утичу на временски образац по коме се информациона рибонуклеинска киселина РНК (иРНК), носећи генетску спецификацију из једра ћелије, преписује на рибозомима у молекуле протеина. Тако различити кодони који носе информацију (кодирају) за исту аминокиселину изгледају као граматички знаци, тачке и зарези, у процесу преписивања (биосинтезе протеина) и имају смислене и дубље последице: они могу променити временски период у коме се протеин који настаје на рибозому продужава и набира.^{1,2} То значи да информационе РНК које кодирају исту аминокиселину и имају “синонимне” кодоне могу кодирати протеине који имају исту секвенцу (след аминокиселина од којих су састављени), али различиту терцијарну структуру (тродимензионални изглед), што за последицу може имати велике разлике у биолошкој функцији два, на тај начин створена, протеина. Као поређење, прсти савијени у песницу или песница са палцем подигнутим нагоре исказује различита расположења. Какве последице тога могу бити?

“Знамо да ће једна особа спавати три дана ако јој дамо лек А, али ако неко други узме исти лек за њега последице неће бити исте.” каже Мајкл М. Готсман (*Michael M. Gottesman*) шеф лабораторије за ћелијску биологију Националног Института за Рак (*National Cancer Institute (NCI) Bethesda, Maryland*) у

Сједињеним Америчким Државама. Он мисли да такве индивидуалне разлике у реаговању на лекове, исто као и разлике у подложности различитим болестима могу бити последица различитих “синонимних” кодона који условљавају различито набирање и паковање протеина. Са друге стране, многи истраживачи сумњају да такве генетске варијације могу имати посебно значајан утицај. Најчешће коришћен израз за генетске разлике те врсте је “нечујни полиморфизам” (*silent polymorphism*).

Резултати истраживања Готсмана и сарадника³ објављеног пре неколико месеци указују да “нечујни полиморфизам” и није тако нечујан. Они су проучавали ген који кодира П-гликопротеин (P-gp), интегрални мембрански протеин (протеин зарођен у ћелијску мембрану), чија је примарна функција избацивање молекула страних ћелија, пре свега лекова, ван ње.⁴ Половина хуманих тумора резистентних на лекове је последица дејства P-gp пумпе. Готсманова група је пронашла да је нечујни полиморфизам присутан у генима који кодирају P-gp неких особа “одговоран” за значајно мање ефикасно избацивање лекова из ћелије у поређењу са остатком популације (код које је присутан “wild type”⁵ протеина). Истраживачи су повезали промену функцију протеина са ефектом “синонимних” кодона на време трансляције и набирања протеина током његовог набирања у току биосинтезе на рибозому и уметања у ћелијску мембрану. Готсманова група је вршила експресију гена са и гена без тих полиморфизма на културама ћелија хуманог тумора, на хуманим ћелијама повезаним са хуманим имунодефицитарним синдромом (AIDS) и на две ћелијске линије бубрега мајмуна.

“Изузетно у објављеном раду је да је он заснован на природним примерима”, односно живим ћелијама каже Антон Комар (*Anton Komar*) са Кливлендског Државног Универзитета (*Cleveland State University*), САД. Он је био први научник који је касних осамдесетих сугерисао да нечујни полиморфизам у генима може имати важне биолошке последице. Претходно су Комар и други истраживачи пронашли доказе да синонимни кодони могу утицати на набирање протеина, али се до тих доказа дошло у експериментима ван ћелија. “Нико тада на то није обратио пажњу” сећа се Комар и наглашава да је већ дуго прихваћено мишљење да једино полиморфизам који за последицу има замену одређених аминокиселина у секвенци протеина има биолошки или медицински значај. Према Комару, Готсманово откриће може да промени такво уврежено мишљење: “Гледајући изблиза, нечујни полиморфизам сада мо-

1 Протеин који се ствара (на рибозому) почиње да се набира и формира своју терцијарну структуру одмах по спајању аминокиселина на рибозому. Можете то замислити као писаћу машину која избацује исписани текст у виду еластичне траке која на себи носи неколико привлачних и одбијајућих елемената постављених на одређеним размацама који утичу на њено савијање и набирање (чинећи тродимензионални облик протеина). Такво набирање је униформно (стално исто) за сваки појединачни молекул идентичног протеина који је генетски кодиран. *Примедба преводиоца.*

2 Неким протеинима је потребан и цео минут да постигну своју тродимензионалну структуру када напусте рибозом на коме се стварају, али набирање (стварање 3Д структуре) почиње у току саме биосинтезе. *Примедба преводиоца.*

3 Kimchi-Sarfaty C., Oh J-M., Kim I-W., Sauna Z. E., Calcagno A-M., Ambudkar S. V., Gottesman M. M. A “Silent” Polymorphism in the MDR1 Gene Changes Substrate Specificity. *Science* (Washington, DC, United States) 315 (5811), 525-528, 2007

4 У литератури се функција P-gp најчешће означава као “P-gp пумпа” (*P-gp pump*). *Примедба преводиоца.*

5 Као “wild type” се у литератури обично наводи немутирани природни облик протеина, ћелије, вируса итд. *Примедба преводиоца.*

же постати значајна област истраживања. Сада имамо читав геном у рукама.”

Готсмана је пре три године проучавању нечујног полиморфизма привукао разговор са Рандалом Кинкејдом (Randall Kincaid), бившим шефом имунолошке лабораторије Националног Здравственог Института САД (National Institutes of Health). Кинкејд је тада споменуо свој рад на вакцини против маларије који је захтевао производњу хуманих протеина у бактеријама.¹ Такви протеини су се и даље набирали током и после биосинтезе, али су се агреговали у необичне грудвице. Проблем су покушали да реше тако што су заменили неке кодоне хуманих гена који су кодирали жељене протеине са синоним кодонима чешћим у бактеријама које су користили за производњу протеина у већим количинама.

За Готсмана је Кинкејдов проблем са набрањем протеина изгледао као могући одговор на необичну појаву са којом се његова група сусрела док је проучавала Р-гр. Током разговора 2003. године Готсман се запитао да ли је Кинкејдов проблем са грудвањем протеина решен заменом синонимних кодона и одговор на различито набрање Р-гр-а који су они опазили и да ли је такво различито набрање Р-гр-а последица синонимних кодона у генима који Р-гр кодирају.

Нечујни полиморфизам припада широј класи познатој као једно-нуклеотидни полиморфизам, или SNP (изговара се “снп”). SNP је замена једног нуклеотида који чини кодон који одговара, и на крају се преписује, у једну од двадесет аминокиселина. На пример, кодон информационе РНК UUU (урацил-урацил - урацил) кодира аминокиселину фенилаланин, док кодон UUA (урацил- урацил - аденин) кодира леуцин. Ако леуцин замени фенилаланин у протеинској секвенци такав полиморфизам није нечујан. Са друге стране сви кодони информационе РНК: GGU, GGC, GGA и GGG кодирају глицин. Зато су последња четири наведена кодона синонимни и протеин настао посредством било којег од њих ће увек имати исту секвенцу.

Готсманова група је пратила једну нечујну SNP у гену који кодира Р-гр – у којој је GGC кодон промењен у GGT. То је за последицу имало разлику у активности два, на тај начин настала протеина. Оба кодона одговарају глицину. Употребом различитих аналитичких метода закључали су да су набрање, коначни облик и функција два Р-гр-а, у који су кодирани нуклеотидном секвенцом у којој постоји и секвенцом у којој не постоји нечујна SNP, заиста различите.

“Ови резултати, поред тога што могу да промене наше размишљање о механизму резистенције према лековима, могу за последицу имати промену укупног схватања нечујног полиморфизма (SNP) као и улоге које има у настајању болести,” тврди ди-

ректор Националног института за рак САД (NCI) Џон Е. Нидерхубер (John E. Niederhuber) у извештају за штампу.

Комарова претпоставка да синонимни кодони могу утицати на набрање протеина је заснована на различитом временском периоду у коме се набрање дешава. Концентрација транспортних рибонуклеинских киселина (тРНК) у ћелији које носе аминокиселине до рибозома, а од којих свака одговара специфичном кодону информационе рибонуклеинске киселине (иРНК) је грубо поредива са фреквенцијом којом се одговарајући кодон иРНК појављује. Током транслације протеина кодон иРНК одређује која тРНК мора доћи на рибозом да би испоручила следећу аминокиселину која ће продужити настајући протеински ланац. Полиморфизам у коме мање чести синонимни кодон (иРНК) замењује онај који је учесталији довешће до малог временског застоја у транслацији због тога што у окружењу рибозома статистички има мање тРНА са комплементарним кодоном. У том тренутку настаје кратка пауза и до тада настали део протеина се набира на различит начин у односу на то како би се набрао да паузе није било.

За сада су детаљи о кинетици промењеног набрања протеина са идентичном секвенцом у великој мери непознати. Скоро објављени рад Луде Дјаченко (Luda Diatchenko) и сарадника² са Универзитета у Северној Каролини, САД отвара пут за истраживање у том правцу. Њен тим је проучавао ген који кодира хуману катехол-О-метилтрансферазу (скраћено КОМТ), ензим који разлаже неуротрансмитере (једињења која преносе сигнале у нервном систему) и централни ензим у регулацији доживљаја бола. Ген који кодира КОМТ постоји у три облика и у сваком од њих постоје нечујне и нормалне разлике у секвенци кодона. У зависности од тога који од ова три облика гена нека особа има зависи и степен њене перцепције бола: ниска, средња или висока. Истраживање је потврдило да разлике у производњи КОМТ-а зависе много више од синонимних кодона него од несинонимних који воде до промена аминокиселинске секвенце. Такође, Дјаченко и сарадници могу да повежу синонимне кодоне и опажене клиничке разлике у сензацији бола са присуством или одсуством специфичне стабилизујуће структуре у облику омче у молекулима информационе РНК (иРНК) које преносе информације за биосинтезу КОМТ-а. Стабилније информационе рибонуклеинске киселине воде до производње ензима који је до двадесетпет пута активнији него онај који је “производ” мање стабилних иРНК. Истраживачи су претпоставили да таква разлика у стабилности иРНК утиче или на брзину којом се она разграђује или на брзином којом се она “преписује” у протеин. Како стабилнија иРНК “производи” више ензима који раз-

1 Уобичајено је да се гени који кодирају одређени протеин “уметну” у генетски код бактерије која на тај начин производи жељени протеин. На тај начин се, на пример, добија највећи део хуманог инсулина потребног за терапију шећерне болести. *Примедба преводиоца.*

2 Nackley A. G., Shabalina S. A., Tchivileva I. E., Satterfield K., Korchynskyi O., Makarov S. S., Maixner W., Diatchenko L. **Human catechol-O-methyltransferase haplotypes modulate protein expression by altering mRNA secondary structure.** *Science* (Washington, DC, United States) 314 (5807), 1930-1933, 2006

грађује неуротрансмитере, то одговара слабијој осетљивости на бол. “Потребно је придати много више пажње разликама у синонимним кодонима” закључује Луда Дјаченко “Сада када знамо да разлика у експресији КОМТ-а зависи од секундарне структуре иРНК, можемо размишљати о циљаном утицају на тај механизам” да би ублажили стања као што је сталан бол.

Потврда да генетски код садржи уписане паузе (као граматичке зарезе или :) које утичу на кинетику биосинтезе протеина и њиховог набирања, запажа Комар, подсећа нас да генетски код треба тек да буде потпуно дешифрован. То је молекуларна песма за чијим се потпуним обликом мора даље трагати. Питање које се поставља је да ли смо сада дошли до предходно скривеног слоја значења у генетском коду који нам може помоћи да схватимо разлике које нас као особе чине јединственим у здрављу и болести.

Abstract

NEXT STRATUM OF MEANING IN GENETIC CODE

Ivan Amato, *Chemical & Engineering News (ACS)*

This text is a translation of the article “Silent No Longer”¹, written by Ivan Amato, Chemical & Engineering News (American Chemical Society) that describes the new knowledge of biological and medicinal implications of silent polymorphism found in genetic code. The meaning of silent mutations and the consequent mechanisms that leads to biosynthesis of same proteins having different three-dimensional structures is clearly described. Discussion with the leading scientist from the field offers a brief review of silent polymorphism influence that differentiates individuals having silent mutated codons in their genome in new light. The novel knowledge on silent polymorphism and its manifestations are recognized as an important topic that should be further examined to attain deeper understanding of the meaning and sense of a way in which the genetic code is constructed and consequences.

1 Translated and for Hemijski Pregled adapted: Branko J. Drakulić, Department of Chemistry ICTM, University of Belgrade



МИЛЕНА РИКАЛОВИЋ студент биохемије, Хемијски факултет у Београду,
e-mail: delicious_penguin@yahoo.com

ВАКЦИНА НА HIV

Један од највећих проблема савременог друштва је *Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)* који изазива *Human Immunodeficiency Virus (HIV)*. *AIDS* доводи организам до стања у коме имуни систем почиње да слаби, што временом резултира мноштво бројним опортунистичким инфекцијама, које на крају имају фатални исход. Дуги низ година научници у целом свету уносе и испробају овај репировирус да би пронашли ефикасну превентивну вакцину и лекове који би продужили животи људима оболелим од *AIDS*-а. Постипоји велики број идеја за *HIV* вакцину. Везе између хуморалног и ћелијског посредованог имуног одговора током инфекције *HIV* вирусом још увек нису потпуно разјашњене. Због тога се сматра да стратегије које укључују и један и други имуни одговор имају највеће шансе за успех. У тексту је објашњена структура вируса, његов животињи циклус, карактеристике инфекције и даљи преглед о досадашњим испробивањима превентивне вакцине на *HIV*. Посебан акценат је стављен на *VICHPREPOL*, која је нови кандидат за вакцину и резултат је рада групе руских научника.

УВОД

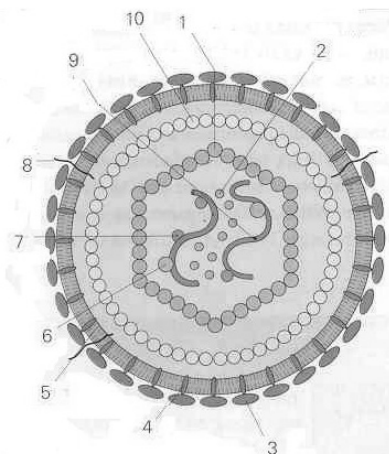
Инфекција *AIDS* (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) је откривена 5. јуна 1981. године, када је Центар за контролу и превенцију болести (*Centers for Disease Control and Prevention*) пријавио случајеве

Pneumocystis pneumonia (PCP) код пет оболелих хомосексуалаца. Болест је тада називана *GRID* (*Gay-Related Immune Deficiency*), али је убрзо откривено да скоро половина људи са са *PCP*-ом и низом других симптома нису хомосексуалци. 1982. је уведен назив *AIDS* да се опише нова болест. 1983. група научника под вођством Лука Монтањера (*Luc Montagnier*) на Пастеровом институту (*Pasteur Institute*) у Француској прва је открила вирус који изазива *AIDS* и назвала га *LAV* (*Lymphadenopathy-Associated Virus*). Годину дана касније Роберт Гало (*Robert Gallo*) и његов тим у Сједињеним Америчким Државама су потврдили откриће вируса и назвали га *HTLV-III* (*Human T Lymphotropic Virus type III*). Између два тима научника дошло је до спора, тако да је вирус имао два различита имена. 1986. године су се састали тадашњи председници Америке *Reagan* и Француске *Mitterand* и смисљено је ново име *HIV* (*Human Immunodeficiency Virus*) које су сви прихватили. [1] *AIDS* данас има размере пандемије. У јануару 2006. Заједнички национални програм за *HIV/AIDS* (*Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* или *UNAIDS*) и Светска здравствена организација (*World Health Organization* или *WHO*) објавио је да је од *AIDS*-а умрло више од 25 милиона људи од 1. децембра 1981, при чему годишња смртност достиже број од око 3 милиона. Данас је више од 42 милиона људи инфицирано *HIV*-ом од тога 2 милиона деце. Највећи проценат инфици-

раних је у Африци, где је у неким земљама преко 30% популације заражено. У Србији је први случај HIV инфекције забележен 1984. године. Од тада па до почетка 2006. године код нас је регистровано 2005 HIV позитивних особа, мада се претпоставља да је број већи. У просеку сваких 8 секунди у свету се једна особа инфицира овим вирусом. Процењује се да ће се 2010. године, уколико се не пронађе ефикасна вакцина, број оболелих утростручити.

HIV- СТРУКТУРА

HIV припада породици *Retroviridae*, роду *Lentivirus* и у оквиру њега се разликују две врсте HIV1 и HIV2. Вирус је грађен од: две копије (+) једноланчане RNK (single-strandend RNA или ssRNA), која кодира 9 гена, коничног капсида (налик геометријском телу састављеним од 20 једнакоугаоних троуглова) који је компонован од око 2000 копија виралног протеина који се зове р24, матрикса и омотача. Једноланчана RNK је чврсто везана за нуклеокапсидне протеине (р7) и ензиме неопходне за развој вириона: реверзну транскриптазу, интегразу и протеазу. Матрикс, кога чини вирални протеин р17, окружује капсид и омогућава интегритет вирусне честице. Око матрикса се налази омотач у форми двослоја фосфолипида који су преузети из мембране инфициране ћелије. У омотач се умећу протеини из ћелије домаћина и око 70 копија комплексног HIV протеина, који штрчи са површине вируса. Тај протеин се зове Env (gp160) и састоји се од капе коју чине три молекула гликопротеина gp120 и петелке која причвршћује протеин за омотач, а састоји се од три молекула гликопротеина gp41 (Слика1.). Овај гликопротеински комплекс омогућује вирусу да се причврсти и фузионише са ћелијом и на тај начин започиње циклус инфекције. Оба протеина, посебно gp120, се сматрају циљаним деловима (target) приликом третмана и проналажења вакцине против HIV-а. [1]



Слика 1. Структура HIV-а. 1-Главни структурни протеин омотача р24, 2- Протеин р9, 3-Протеин gp41, 4-Протеин gp120, 5-Липидна мембрана омотача (липиди преузети из мембране домаћина), 6-Реврзна транскриптаза, 7-Нуклеокапсидни протеин р7, 8-Протеин који је преузет од домаћина, 9-Једноланчана RNK, 10- Матриксни протеин р17. [8]

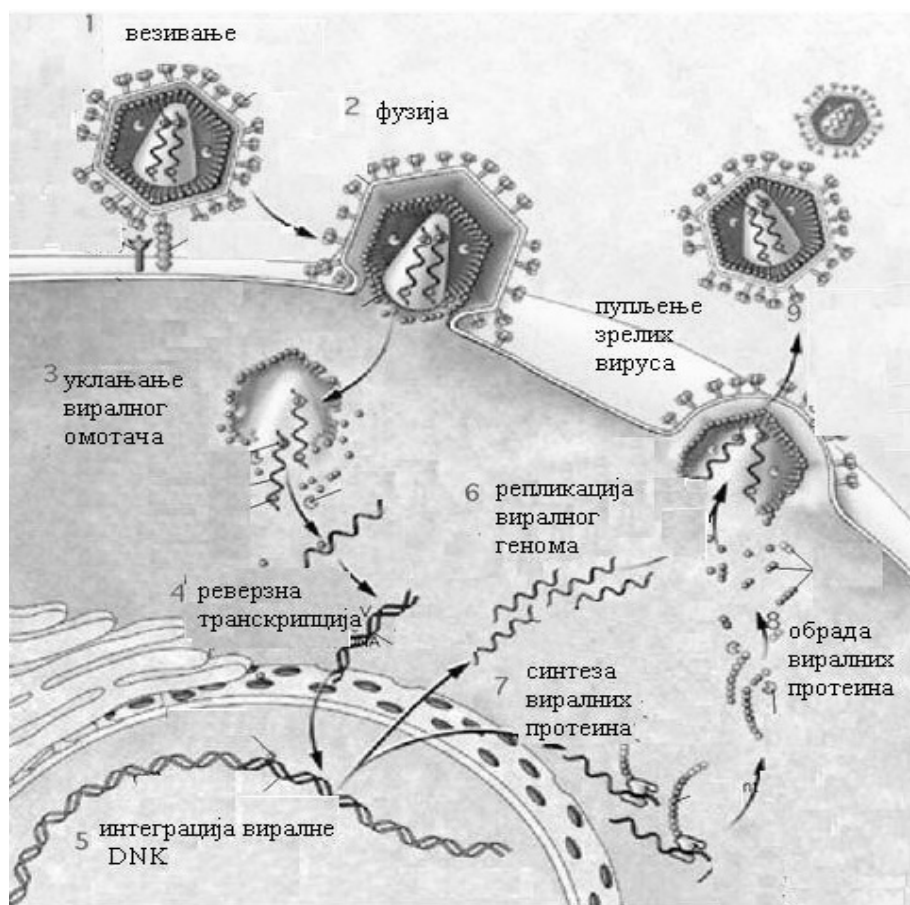
HIV инфицира виталне CD4⁺T ћелије у хуманом имуном систему, али напада и макрофаге, дендритичне ћелије и микроглије у нервном ткиву. HIV инфекција води ниском нивоу CD4⁺T ћелија кроз три механизма: директно вирално убијање ћелија (лизом ћелије приликом ослобађања зрели вирусних партикула); повећање апоптозе у инфицираним ћелијама; убијање инфицираних ћелија CD8⁺ цитотоксичним лимфоцитима (класичан ћелијама посредован имуни одговор). Када број CD4⁺ T ћелија падне испод критичног (нормално је око 1200 ћелија по милилитру, критично близу 200 ћелија по милилитру), губи се ћелијама посредован имуни одговор и организам постаје прогресивно доступан многобројним инфекцијама. [1]

МУТАБИЛНОСТ HIV-а

HIV се разликује од многих вируса по високој генетичкој варијабилности. Такав диверзитет је резултат брзе репликације - од 10⁹ до 10¹⁰ генерација вируса свакога дана; која је комбинована са високом фреквенцијом мутација од 3·10⁵ по бази по циклусу репликације, као последица рекомбиногених особина реверзне транскриптазе. У самој једној инфицираној особи у једном дану настаје много варијанти (сојева) HIV-а. Када једну ћелију симултано инфицирају два или више различитих сојева вируса, ова варијабилност је додатно повећана. Тада настају хибридни вириони који инфицирају наредну ћелију. [1]

ЖИВОТНИ ЦИКЛУС HIV-У

Животни циклус вируса се може поделити на неколико фаза: улазак у ћелију, репликација и транскрипција, паковање и ослобађање зрелих вирусних партикула (Слика 2). HIV улази у макрофаг или CD4⁺ T ћелију адсорпцијом вирусних гликопротеина за рецепторе на циљној ћелији након које следи фузија виралног омотача са ћелијском мембраном и ослобађање капсида са нуклеинском киселином у цитоплазму. Прво долази до интеракције високог афинитета између gp160 (домен који учествује у интеракцији се налази у gp120) на омотачу и CD4 корцептора. Затим комплекс подлеже структурној промени, што доводи до излагања домена (такође на gp120) који везује хемокин рецептор (генерално или CCR5 или CXCR4, али могу и други) на површини ћелије. То доводи до блиског контакта виралне и ћелијске мембране, до пенетрације gp41 у мембрану и убризгавања садржаја капсида у ћелију. Уколико HIV инфицира дендритичну ћелију то може бити преко CD4-CCR5 или преко DC-SIGN пута (спада у према манози специфичне (mannose-specific C type) лектин рецепторе), који је карактеристичан за преношење HIV-а сексуалним односом. По уласку у ћелију ензим реверзна транскриптаза одваја (+)ssRNK од протеина са којима је асоцијована и синтетиче комплементарну ssDNK величине око 9 килобаза. Затим исти ензим прави њој комплементарну ssDNK да би се формирала дволанчана вирална DNK, која се транспортује у нуклеус и интегрише у геном дома-



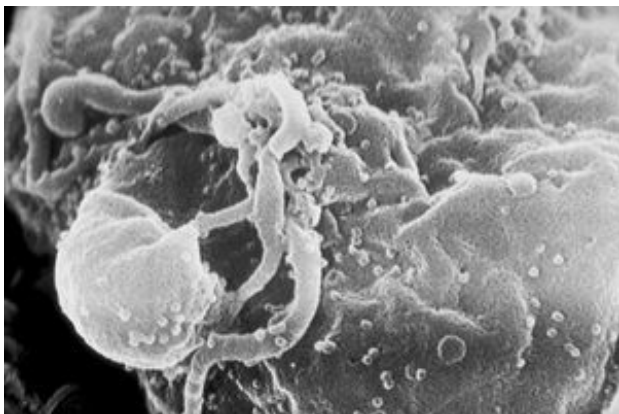
Слика 3. Фазе животног циклуса HIV-а. 1- Везивање (препознавање вируса и домаћина, причвршћивање), 2- Фузија вираљне и ћелијске мембране, 3- Уклањање капсида, 4- Реверзна транскрипција (формирање вираљне DNA), 5- Интеграција вираљне ДНК у геном домаћина, 6- Репликација генома вируса, 7- Синтеза вираљних протеина у форми олигомера, 8- Обрада протеина (помоћу протеаза), 9- Паковање зрелих вирусних партикула и пуњење са ћелијске мембране. Циклус је приказан на примеру инфекције Т помоћничке ћелије. [4].

ћина помоћу ензима интегразе. У тој форми вираљна ДНК остаје „мирна” у латентном периоду инфекције. За вирус се тада каже да се налази у форми провируса. Да би дошло до продукције активних вируса морају бити присутни транскрипциони фактори, а најбитнији међу њима је NFκB чија је количина повишена у активираним Т ћелијама. То значи да су ћелије које се тренутно боре са инфекцијом те које ће бити захваћене. Транскрипцијом се интегрисани провирус преписује у iRNK, која се затим прекраја у мање комаде. Помоћу њих се синтетишу регулаторни Tat протеини (који стимулишу продукцију нових вируса) и Rev протеин који инхибира прекрајање. Тада долази до продукције структурних Gag и Env протеина помоћу записа на потпуној („full-length”) iRNK која је, уствари, вирусни геном. За вираљну RNK се везују Gag протеини и воде је ка плазминој мембрани. HIV1 и HIV2 пакују своју RNK на различите начине. Док HIV1 узима били коју „прикладну” RNK, HIV2 прихвата само ону која кодира сам Gag протеин. Ово може указати на то да је HIV1 способнији да мутира (HIV1 инфекција напредује брже од

HIV2 инфекције и ова врста HIV-а одговорна је за пандемију). Финални корак у циклусу је паковање и ослобађање зрелих вирусних честица и дешава се на самој плазминој мембрани. Env полипротеин пролази кроз ендоплазматични ретикулум до Голџијевог апарата где га протеаза кидају и обрађују до gp120 и gp41. Ови протеини затим одлазе до мембране на место где су нековалентно везани (асосовани) Gag протеини са ssRNK и ту долази до формирања вириона и пуњења. [1, 7]

ВАКЦИНА НА HIV

Које особине је потребно да има ефикасна HIV вакцина? Да би одговорили на ово питање, прво се морамо упознати са имуним одговором организма на HIV у тренутку инфекције. Шта се дешава када HIV доспе у организам? Он се најчешће прво среће са дендритичним ћелијама у мукози. Дендритичне ћелије затим циркулацијом одлазе до лимфних чворова и на својој површини истакну преко мембранског рецептора специфичну секвенцу антигена (антиген презентујуће ћелије). Како се у лимфним чво-



Слика 4. Електронска микрографија: HIV пупи са култивисаног лимфоцита. [1]

ровима налазе В и Т ћелије на овај начин вирус долази директно у контакт са њима. Како наш организам није био изложен HIV инфекцији нема В и Т меморијских ћелија. Док се Т ћелије спремају за први одговор на HIV он се већ увелико умножава и мутира. Као што је на почетку објашњено у састав омотача улази Env протеин, који се синтетише у форми прекурсора који се протеолитички кида на два дела (gp120 и gp 41). Диференциране CD4⁺Т ћелије цитокинима индукују активацију В ћелија које производе специфична антитела, односно покреће се хуморални имуни одговор на HIV. Неколико особина gp160 ограничава способност антитела да интерагују са њим. Протеин gp 120 је јако гликозилован на свом N терминушу што ограничава интеракције, комплекс постоји као олигомер и на тај начин спречава везивање антитела на епитопе мономера. Такође, већина антитела не препознаје непроцесовани gp160, мономерни gp120, нити омотач зрелог вируса. Цитокини CD4⁺ Т ћелија утичу на активацију и пролиферацију CD8⁺ Т ћелија које елиминишу вирус. Пошто HIV елиминише CD4⁺ ћелије цитотоксични лимфоцити долазе у стање летаргије (анергија). Меморијске ћелије које настају су у највећем броју дефектне, а одређена количина вируса увек остаје у латентној форми. У принципу, HIV изазива два типа инфекције: активну инфекцију која се шири преко инфицираних Т ћелија у друге делове тела, укључујући мозак; и латентну инфекцију која егзистира у лимфним чворовима као резервоарима. [14] Хуморални имуни одговор касни и слаб је, а ћелијама посредован константно опада.

Према приступу вакцине на HIV се могу поделити на неколико група: рекомбинантне вакцине са протеинским подјединицама (recombinant subunit вакцине), живе рекомбинантне вакцине (live recombinant вакцине), вакцине засноване на пептидима (peptide-based вакцине), вакцине са живим ослабљеним HIV-ом, вакцине засноване на DNK (DNA-based вакцине), псеудовириони и честице налик вирусима („virus-like“ честице). [2, 17, 18]

Успешна превентивна вакцина на HIV би требало да добро припреми организам за инфекцију, односно да индукује јак имуни одговор, а да буде сигур-

на и да је организам толерише. Само неке од поменутих вакцина су ушле у клиничка испитивања на људима, па ће због тога бити описане. На истраживања у овој области до сада је потрошено око 682 милиона долара. [2]

Рекомбинантне вакцине са протеинским подјединицама (Recombinant subunit vaccine)

Рекомбинантне вакцине са протеинским подјединицама садрже као имуногене рекомбинантне протеине који су добијени из gp160 и gp120, а појавиле су се 1997. године. Добра особина ових вакцина је што су сигурне, односно вакцинацијом не може доћи до инфекције, али постоје и бројни недостаци. Имуногеност коришћених протеина зависи и од њихове конформације и од ћелија у којима су произведени, као и од степена гликозилације. Вакцинација рекомбинантним gp160 или gp120 протеином генерише у ћелијама ону количину антитела која је обрнуто сразмерна гликозилацији, односно природнија гликозилација изазива стварање мање количине антитела. Други разлог за редуковану имуногеност је то што се синтетишу антитела на мономерне форме gp160 и gp120, па таква антитела неће препознати олигомерне форме на HIV-у. Такође subunit вакцине не индукују ендегену синтезу виралних протеина па не активирају CD8⁺CTL [2]. Ипак, показало се да овакве вакцине могу бити корисне за почетну имунизацију (DNA prime/protein subunit boost) против HIV-а и сличних инфекција када је тешко постићи јак антивирални хуморални одговор. Тренутно се испитују вакцине са олигомерним gp160 и gp120. [8, 18]

Живе рекомбинантне вакцине (Live recombinant vaccine)

Живе рекомбинантне вакцине су антигени који имитирају догађаје током природне виралне инфекције. Њихове предности су то што: укључују потенцијално присуство антигена у његовој природној конформацији, гликозилацији и олигомеризацији, продужавају присуство антигена (чиме продужавају имуни одговор) и имају способност да индукују имуни одговор посредован CD8⁺ цитотоксичним лимфоцитима. Потенцијални недостаци ових вакцина су то што могу изазвати инфекцију као и могућност да имунитет према коришћеним векторима може да вакцину учини неефикасном. Као вектори се користе: поксивируси, аденовируси, полиовируси, салмонела. . . Ове вакцине су се појавиле 2000. године. [2, 18]

Тренутно најпознатија live recombinant вакцина је ALVAC-HIV вакцина, која се појавила 2002. године и предмет је интензивних испитивања. Вакцина је добијена генетским инжењерингом где је коришћен жив ослабљен канарипокс вируса. Овај вирус инфицира птице и не може да се развија у хуманом организму или да изазива инфекцију. У вирус је убачено неколико делова гена који кодирају неинфективне компоненте HIV-а. Када ALVAC инфицира хуману ћелију долази до продуковања HIV протеина. Про-

теини се пакују у „HIV-like“ честице и пупе са мембране. Оне су неинфективне, али обмањују имуни систем који одговара као и на присуство HIV-а; па стимулишу и хуморални и ћелијама посредовани имуни одговор. [12]

Вакцине засноване на DNK (DNA-based vaccine)

Почетком 2006. започета су клиничка истраживања на две вакцине за које се сматра да могу бити коришћене комбиноване против HIV инфекције. Прва је рекомбинантна аденовирус серотип 5 (recombinant adenovirus serotype 5 или rAd5) која је спада у live recombinant вакцине које су описане, а друга је вакцина заснована на плазмидној DNK (plasmid DNA-based вакцина) која експресује гене три доминантна HIV подтипа. Ова вакцина не развија имунитет на вектор (DNK у којој се генетским инжењерингом убацује DNK секвенца која кодира неки пептидни антиген), али су истраживања показала да је мање потентна. Такође за ову вакцину се показало да је сигурна и да је испитаници добро подносе, док rAd5 у већим дозама доводи до појаве бола и грознице. [2]

Вакцине засноване на пептидима (Peptide-based vaccine)

Ова врста вакцина има предност због могућности циљаног утицаја (targeting) на специфичне епитопе који су конзервирани код вируса. Међутим, како се још увек не зна шта све утиче на протективни имунитет, код HIV инфекције постоји могућност да индуковани имуни одговор буде слаб. Пептиди који се користе без адјуванса су често слабо имуногени. Највећи број peptide-based вакцина користе пептидну секвенцу V3 петље (структура на омотачу коју са којом интерагују антители), која може бити мање изложена у оквиру олигомерног комплекса вирусног омотача. Метод који повећава имуногеност укључује додаток PPD (*M. tuberculosis* purified protein derivatе – пречишћен протеински дериват изазивача туберкулозе), *Pseudomonas aeruginosa* токсина А или увођењем помоћних епитопа. Једна од ових вакцина која је ушла у клиничка испитивања је октамерни пептид везан за хептализил који се састоји од осам V3 петљи из HIV1 MN соја. Тестирањем испитаника је уочено да је вакцина толерантна, да је дошло до синтезе антиген специфичних антитела на V3 петљу и да се код лимфоцита развио пролеферативни одговор. [2]

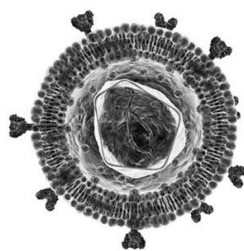
Најновија истраживања: VICHREPOL HIV вакцина

Крајем 2005. године број особа инфицираних HIV-ом у Русији је био преко 350000, због чега су истраживања везана за проналажење вакцине интензивирани. У истраживањима је учествовао велики број научника са московског Института за имунологију, Института за биоорганску хемију и Института за вирусологију. Као резултат њиховог рада појављује се Vichrepol који је први руски кандидат за HIV вакцину. [9]

Vichrepol је нова полимер-протеинска (polymer-subunit) HIV вакцина која се састоји од рекомбинантног рес (24-41) протеина и адјуванса полиоксидонијума (polyoxidonium или PO). Рес (24-41) садржи HIV1 Gag и Env декодиране делове, тачније р24 и фрагмент р41, конзервирани (истоветне) међу различитим HIV подтипovima. PO је синтетички дериват N-оксид поли-1, 4-етиленепиперазина и снажан је имуностимулатор. Клиничким истраживањима је одобрен за коришћење код људи. Данас се испитује и као анти-HIV вагинални микробцид за превенцију преношења HIV-а сексуалним односом. [10]

Испитивања су рађена прво на животињама. Мишеви су имунизовани различитим дозама Vichrepola ињективаним на три начина: интраперитонеално, интрамускуларно и субкутано. Имунизација је рађена у три наврата. Дозе су биле: 2, 5, 10 и 100 μg по животињи. Потентност неутрализације серума праћена је коришћењем линије мишијих Т4 лимфоцитских ћелија које су инфициране сојем HIV-1ПВ. Анализе имуногености Vichrepola испитиване су различитим ELISA модификацијама, ELISPOT-ом и одређивањем индекса неутрализације (neutralizing antibody есејом). Титар серума имунизованих мишева је испитиван HIV-Ag „огрнутим“ плочицама са комерцијалним ELISA китовима. Експерименти су показали да мање дозе рес (24-41) дају антители са бољим титром активности специфичних неутрализујућих антитела. Такође се показало да је интраперитонеално ињектовање даје најпотентније одговор, затим следи субкутано, док је најлошије интрамускуларно, јер серум препознаје само Gag протеине. Највећа добијена вредност титра је је 1:50000, а највећи индекси неутрализације вируса 67, 6 и 79, 3%. Коришћење у комбинацији са полиоксидонијумом повећава одговор неутрализујућим антителима. ELISPOT је показала да Vichrepol повећава број IL-4 (интерлеукин) подкукујућих ћелија за 56, 5%, што указује на појачан хуморални одговор. Резултати су показали да: животиње добро толеришу вакцину, да је вакцина апиروجена, да нема инфламаторних реакција, морфолошких, хистолошких, биохемијских и функционалних поремећаја на третираним организмима као и да вакцина индукује потентан хуморални и ћелијама посредовани имуни одговор. [9, 11, 16, 19] Следећи корак су клиничка испитивања на људима.

ЗАКЉУЧАК



Из свега наведеног може се закључити да су највеће препреке налажењу вакцине недовољно познавање механизма помоћу којих вирус напада ћелије имуног одговора, при чему се најмање зна о апоптози здравих Т ћелија, слабом хуморалном одговору који касни и високом степену мутабилности вируса. Због тога је приступ руских научника [9, 11, 19] који су секвенцирали велики број сојева и користили

снажан имуностимулатор обећавајућа стратегија за проналажење вакцине. Ипак, за сада можемо говорити пре о терапеутској него превентивној вакцини. Због тога је важна стална едукација, поготово младих људи, о начинима преношења HIV-а и уопште о AIDS-у. То је још увек најефикаснији начин у педенцији ове опасне инфекције.

ЛИТЕРАТУРА:

1. <http://en.wikipedia.org/wiki/HIV>
2. <http://hivinsite.ucsf.edu/>
3. <http://aids.about.com/cs/prevention/a/knownhiv.htm>
4. hiv.buffalo.edu/~images/hiv_virus_in_action.jpg
5. www.dez3d.com/content/hiv.jpg
6. www.mclcd.co.uk/hiv/images/gp120-gp41.gif
7. <http://www.sciencemuseum.org.uk/on%20line/lifecycle/120.asp>
8. <http://www.portfolio.mvm.ed.ac.uk/studentsweb/session4/3/hiv2.htm>
9. Bameett S. W., Rajasekar S., Legg H., Doe B., Fuller D. H., Haynes J. R., Walker C. M., Steimer K. S. Vaccination with HIV-1 gp120 DNA induces immune responses that are boosted by a recombinant gp120 protein subunit. *Vaccine*, **15**, 8, 869 (1997)
10. Nikolaeva I., Korobova S., Chevalier A., Ignatjeva G., Karamov E., Komilaeva G., Pavlova T., Vorobjova M., Savinova I., Nekrasov A., Ivanova A., Gudima G., Khaitov R., Sidorovich I. HIV Epidemic Profile in Russia and Preparing for Clinical Trials of the First Russia HIV Vaccine "VICHREPOL". 15. *Int. Conf. AIDS*, Jul 11-16, 2004; Abstract no. A10210.
11. Karamov E., Pavlova T., Komilaeva G., Korobova S., Nikolaeva I., Sidorovich I.: The first Russian candidate HIV vaccine "VICHREPOL" was approved for first stage of clinical trial. 3rd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; Jul 24-27, 2005; Abstract No. WePe13. 9P01.
12. Chekanova T., Nikolaeva I., Karpenko L., Korobova S., Sidorovich I., Gudima G., Ilichev A., Vorobieva M., Raschepkina M., Bektimirov T.: Comparative Studies of the Specific Activity of Russian Candidate Vaccines Against HIV/AIDS., XXV Congress of the European Academy of Allergo-

- logy and Clinical Immunology (EAACI), Wiena 10-14 June, p. 437, 2006, Abstract no. 1603.
13. HIV Vaccine Trials Unit Saint Louis University, HIV Trials Network, <http://medschool.slu.edu/hvtu/>
 14. <http://www.physorg.com/news82923202.html>
 15. Jefferys R. The New Frontier: The Immune System, Issue 9, June 2000. (<http://www.aidsinfonyc.org/hivplus/>)
 16. Singh M. No vaccine against HIV yet-are we not perfectly equipped? *Virology Journal* **3**, 60 (2006); (<http://www.virologyj.com/content/3/1/60>)
 17. Duerr A., Wasserheit J. N., Corey L.: HIV Vaccines: New Frontiers in Vaccine Development. *CID* **43**, 500 (2006)
 18. Girard M. P., Osmanov S. K., Kieny M. P. A review of vaccine research and development: The human immunodeficiency virus (HIV). *Vaccine* **24**, 4062 (2006)
 19. Chekanova, T. A.; Vorob'eva, M. S.; Rasshchepkina, M. N.; Bektimirov, T. A.; Gudima, G. O.; Sidorovich, I. G.; Nikolaeva, I. A.; Korobova, S. V. Adaptation of various modifications of enzyme immunoassay and immunoblotting for assessment of HIVPEROL candidate vaccine against HIV/AIDS. *Voprosy Virusologii*, **51** (4), 42 (2006)
 20. Цела друга свеска часописа Current Pharmaceutical Design из 2007, волумен 13 је посвећена новим приступима HIV инхибиторима и вакцини на HIV

Abstract

HIV VACCINE

Milena Rikalović, student of biochemistry, Faculty of Chemistry, Belgrade

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) infection that is caused by Human Immunodeficiency Virus (HIV), is one of the biggest health and social problem today. HIV infection makes immune system weak. Then if is not treated condition goes to AIDS and different opportunistic infections with final lethal result. Thought last two decades scientists have study this retrovirus. Number of laboratories in the world is devoted to HIV vaccine. All aspects of HIV infection are not fully understand so far. Because of this, strategies of developing HIV vaccine include humoral and cell mediated immune response, which would have a better chance for success. Text explains HIV structure, HIV life cycle and principal of HIV vaccine trials till today, with accent on VICHREPOL vaccine (the first Russian candidate for HIV vaccine).



ВЕСТИ из ШКОЛЕ ВЕСТИ за ШКОЛЕ

МИРЈАНА МАРКОВИЋ, ОШ „Гаврило Принцип“, Земун (mirjana.markovic@sbb.co.yu)
МИОМИР РАНЂЕЛОВИЋ, ОШ „Јосиф Панчић“, Београд (dimar@eunet.yudimar@eunet.yu)
ДРАГИЦА ТРИВИЋ, Хемијски факултет, Београд (dsisovic@chem.bg.ac.yu)

ПРАКТИЧНИ ДОМАЋИ ЗАДАТАК У НАСТАВИ ХЕМИЈЕ

УВОД

Домаћи задатак представља активност ученика која проистиче из наставног процеса, доприноси остваривању наставних циљева и изводи се после на-

ставе. У историји наставе однос и ставови према домаћим задацима стално су се мењали у смислу „ЗА и ПРОТИВ“. Постоје два приступа изради домаћих задатака. Први приступ је репрезентован у тзв. „традиционалној школи“ кроз домаће задатке који нај-

чешће подразумевају ниво репродукције, односно вишеструко понављање лекција у циљу памћења садржаја или увежбавања вештина. У „новој школи“ смисао и садржај домаћих задатака се мења. Тежи се продуктивним домаћим задацима. Овакви домаћи задаци су прихваћенији од стране ученика, развијају самосталност, креативност, одговорност.

И данас се расправља о корисности домаћих задатака и потреби за њима. Захтеви се крећу од тога да се потпуно укину, а да се уместо њих интензивира допунски рад, да се домаћи задаци задрже на нивоу добровољности (како за наставнике, тако и за ученике), до тога да их треба у потпуности задржати уз озбиљније планирање.

Заговорници укидања домаћих задатака износе следеће аргументе:

- Ученици пуно времена проводе у школи, тако да би код куће требало да имају више слободног времена за спорт и рекреацију.

- Често домаће задатке раде укућани тако да ученици немају никакву корист од тог рада.

- Неки ученици немају услове код куће за израду домаћих задатака.

- Израда домаћег задатка често се своди на преписивање урађених задатака од другова за време наставе.

И заговорници домаћих задатака имају аргументе:

- Наставни програми су преобимни, тако да на часовима нема довољно времена за увежбавање и понављање.

- Сваки ученик се разликује по темпу, начину и техникама учења, тако би ученик кроз рад домаћег задатка могао да искаже индивидуалност.

- Кроз домаће задатке ученик развија осећај одговорности према својим обавезама.

Домаћи задаци могу имати различиту намену: стицање искустава неопходних за обраду новог наставног градива, стварање интересовања за одређено градиво, утврђивање, проширивање и продубљивање знања, формирање умења и навика, проверавање стечених знања, хипотеза, идеја.

Најчешћи облици рада који се примењују у изради домаћих задатака су: индивидуални рад, тандем облик, групни облик и колективни облик рада. Основна тежња и циљ домаћих задатака је индивидуализација наставе у оквиру које ће ученик развити самосталност у раду. Требало би истаћи да резултати могу бити бољи уколико наставник задаје диференциране задатке. Тандем облик рада се примењује у ситуацијама које су прикладне за рад у паровима. Групни облик рада се примењује када су домаћи задаци комплекснији. У колективном облику рада удружују се ученици на решавању заједничког задатка.

Постоје различите технике израде домаћих задатака:

- техника рада са штампаним текстовима;
- техника рада са илустрацијама;
- техника рада у посматрању и експериментисању;

- техника рада у манипулисању и конструисању.

По начину реализације домаћи задаци могу бити: усмени, писани и практични.

Домаћи задаци би требало да буду потпуно планирана и континуирана делатност. У свакој писаној припреми за час посебно место би требало посветити планирању домаћих задатака. При томе би најпре требало одредити циљеве учења кроз израду домаћег задатка. На основу развојних карактеристика и могућности ученика требало би унапред осмислити домаће задатке.

Домаћи задатак никада не би требало задавати на самом завршетку часа, већ на завршетку оне фазе часа којој ће домаћи задатак бити логички наставак. Задавање домаћег задатка треба да буде прецизно и јасно. Потребно је указати ученицима на финесе, потребан материјал, технику рада и проверити да ли су разумели задатак. Потребно је и мотивисати ученике за рад домаћег задатка.

Успех домаћег задатка зависи од тога колико је наставник озбиљно приступио планирању. Важно је истаћи, ако се резултати домаћих задатака буду примењивали у савладавању новог градива и ако ученици те резултате могу да примењују у свакодневном животу, то ће бити велики стимуланс за ученике да редовно и одговорно раде домаће задатке.

За успешност домаћих задатака најважније је да наставник стално контролише редовност и тачност израде задатака. То може бити контрола индивидуалних резултата, квалитета израде, оригиналности, слушање мишљења ученика о тежини задатака, испитивање разлога за неиспуњавање обавеза, образлагање поступака, демонстрирање, примена резултата домаћег задатка у даљњем наставном раду.

ДОМАЋИ ЗАДАТАК У НАСТАВИ ХЕМИЈЕ У СЕДМОМ РАЗРЕДУ

У наставку рада приказан је пример домаћег задатка у настави хемије у седмом разреду. По начину реализације ово је практичан домаћи задатак. Облик рада је индивидуалан или тандем облик (ученик/укућанин, ученик/ученик). Техника рада је експериментисање и манипулисање.

Домаћи задатак је задат ученицима током првог часа посвећеног наставној јединици *Расивора*. На основу дефиниције растворљивости супстанци ученици су добили задатак да код куће одреде растворљивост шећера и соли у води на собној температури. Од ученика се очекивало да самостално или уз помоћ укућана пронађу начин да што тачније измере 100 g воде (користећи везу између масе и запремине воде преко густине), као и да пронађу начин за мерење масе растворене супстанце за припрему zasiћеног раствора.

У уводном делу следећег часа, *Квантитативни расивора*, анализирани су домаћи задаци. У анализи домаћег задатка посебно је праћена процедура у раду и биће приказано неколико ученичких радова. Током главног дела часа ученици су по први

пут радили рачунске задатке који су се односили на растворљивост супстанци и процентну концентрацију раствора. Они су веома успешно решавали задатке. Када су постојали проблеми у решавању рачунских задатака, ученици су упућивани на искуства у изради практичног домаћег задатка.

ПРИКАЗ УЧЕНИЧКИХ НАЧИНА РЕШАВАЊА ДОМАЋЕГ ЗАДАТКА

Пример бр. 1:

Чашу сам ставио на вагу и вагу вратио на нулу. Потом сам сипао у чашу 100 g воде и поново вагу вратио на нулу. У чашу са водом сам додавао шећер уз мешање. Пошто сам урадио експеримент са ваге сам прочитао масу. У том моменту у чаши је било 210 g шећера.

Пример бр. 2:

Измерила сам 100 g воде помоћу флашице за бебе. Уствари, то је било 100 cm³. На ваги сам измерила 300 g шећера и кашиком додавала шећер у чашу са водом уз непрекидно мешање. Пошто сам завршила са радом видела сам да ми је на ваги остало још 110 g шећера, што значи да је растворљивост 190 g.

Пример бр. 3:

Да бих одмерила 100 g воде узела сам чашу од павлаке и у њу сипала до пола запремине воду. То сам касније проверила и на ваги. Овај начин мерења масе воде показао се као добар. На кућној ваги сам одмерила колика је маса једне пуне кашике шећера. Кашику сам користила и за даље извођење огледа. У чашу са водом додавала сам пажљиво кашику по кашику шећера све док нисам добила засићен раствор. До употребљене масе шећера дошла сам множењем масе садржаја једне кашике шећера и укупног броја додатих кашика шећера.

Пример бр. 4:

Одмерио сам мерицом за колаче 100 g воде и потом 500 g шећера, такође, помоћу мерице за колаче. У посуду са водом сам додавао шећер и на крају сам видео колико сам шећера из мерице утрошио.

Пример бр. 5:

Пластичну чашу од павлаке нисам прецизно могао да измерим кућном вагом па сам то урадио у продавници. Маса пластичне чаше била је 1 g. У њу сам сипао воду све док вага није показала 100 g. У чашу са водом додавао сам со. Пошто сам завршио ог-

лед измерио сам поново масу чаше. Овог пута маса је била 137 g. Одузимањем 101 g (маса чаше и маса воде) добио сам масу соли растворене у 100 g воде, а то је било 36 g.

Пример бр. 6:

Запремину воде, тј. масу воде (густина 1000 kg/m³) измерила сам помоћу чаше за нескафу која на себи има нацртан лењир. 100 g соли сам измерила на ваги и постепено додавала уз мешање у чашу са водом. По завршетку огледа видела сам да ми је маса соли на ваги мања за 40 g.

Наведени примери показују велику разноликост у приступу решавању практичног задатка. Овакав домаћи задатак био је вишеструко користан за ученике.

У раду домаћег задатка ученици су сарађивали, како са родитељима, тако и са друговима, тражећи савете и размењујући искуства. Учили су, изводили или увежбавали процедуре изузетно битне за свакодневни живот, као што су мерење запремине и мерење масе супстанце. Научили су да се један исти задатак може урадити на више различитих начина што би било добро да им постане водиља у решавањима будућих задатака. Стекли су знање да се супстанце разликују по растворљивости у води. Примере су проналазили у свом окружењу.

На основу дискусије на часу ученици су сами закључивали о практичној примени знања о растворљивости у свакодневном животу. Примењивали су знања из домаћег задатка у обради новог градива (решавању рачунских задатака из области растворљивости и процентне концентрације раствора). Овакав домаћи задатак је посебно добар за школе које нису добро опремљене.

Abstract

PRACTICAL HOMEWORK IN CHEMISTRY

Mirjana Marković, Miomir Randjelović Dragica Trivić

This paper presents the different approaches to the solving practical homework: the determination of the solubility of salt and sugar in the water.

ЛИТЕРАТУРА:

1. М. Баковљев, Дидактика, четврто издање, Научна књига, Београд, 1992.
2. Т. Продановић и Р. Ничковић, Дидактика, пето издање, Завод за уџбенике и наставна средства, Београд, 1984.
3. В. Пољак, Дидактика, пето издање, Школска књига, Загреб, 1985.

43. РЕПУБЛИЧКО ТАКМИЧЕЊЕ ИЗ ХЕМИЈЕ ЗА УЧЕНИКЕ ОСНОВНИХ ШКОЛА

43. Републичко такмичење из хемије за ученике основних школа, у организацији Министарства просвете Републике Србије и Српског хемијског друштва (СХД), одржано је 26. и 27. маја 2007. године. Школа домаћин била је О. Ш. "Радоје Домановић", Бошњаце, општина Лебане. Директор школе господин Светислав Павловић, професор хемије Петар Ивановић, као и целокупан школски колектив, показали су се као одлични домаћини, што је допринело пријатној атмосфери током такмичења. Републичка комисија за организовање такмичења радила је у саставу: др Рада Баошић, доцент, Хемијски факултет, Београд (председник), Мр Биљана Томашевић, асистент, Хемијски факултет, Београд, Вера Муждека, професор хемије, Саветник за школско развојно планирање, Крагујевац, др Снежана Николић-Мандић, доцент, Хемијски факултет, Београд, Радојка Ђурђевић, Специјалиста методике наставе хемије, Београд, мр Милан Николић, асистент, Хемијски факултет, Београд, Мр Драгана Станић, истраживач сарадник, ИХТМ - Центар за хемију,

Београд и Радојка Ушћумлић, Просветни саветник Министарства просвете, Ниш. Такмичење је отворила, у име председника СХД-а др Богдана Шолаје, др Љуба Мандић. Током такмичења одржана су и два предавања за наставнике: "Молекулске основе живота", др Љубе Мандић, и "Уводни час за наставну тему: Структура супстанце", др Јасминке Королије, обе са Хемијског факултета у Београду.

У категорији Тест и експерименталне вежбе учествовала су 52 ученика VII разреда и 46 ученика VIII разреда. У категорији Тест и истраживачки рад учествовало је 14 ученика VII и VIII разреда основних школа. Веома добри резултати постигнути су у све три такмичарске категорије. Наводимо списак награђених ученика, заједно са називима школа и местима из којих су дошли, као и именима ментора који су ученике припремали за такмичење. Комплетне резултате такмичења можете погледати (и преузети) на сајту школе домаћина: www.osbosnjase.edu/yu.

VII разред - ТЕСТ И ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ВЕЖБЕ

Пласман	Име и презиме ученика	Назив школе	Место	Име и презиме ментора	Ранг
1.	Јован Дамјановић	"8. септембар"	Пирот	Валентина Ненчић	I
2.	Јелена Младеновић	"Радоје Домановић"	Манојловце	Оливера Тасић	I
3.	Милан Тодоровић	"Попински борци"	Врњачка бања	Светолик Јочић	II
4.	Милан Корњача	"Милош Црњански"	Хртковци	Спасоје Божић	II
5.	Катарина Симић	"Рајак Павићевић"	Бајина Башта	Љубинка Алексић	II
6.	Олга Обреновић	"Карађорђе"	Београд	Снежана Илић-Јанковић	III
7.	Стефан Лекић	"Сестре Илић"	Ваљево	Ружа Панић	III
8.	Стефан Мојсиловић	"Милинко Кушић"	Ивањица	Сремка Ковачевић	III
9.	Душан Ђорђевић	"Ратко Вукићевић"	Ниш	Десмирка Станисављевић	III

VIII разред - ТЕСТ И ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ВЕЖБЕ

Пласман	Име и презиме ученика	Назив школе	Место	Име и презиме ментора	Ранг
1.	Емилија Љубисављевић	"Коле Рашић"	Ниш	Љиљана Ђирић	I
2.	Ђорђе Вучковић	"Владислав Рибникар"	Београд	Сунчица Душмановић	I
3.	Анђелка Грбић	"Душан Јерковић"	Ужице	Брана Арсовић	II
4.	Андреа Трифковић	"Д. Марковић"	Крушевац	Радица Јањић	II
5.	Маријана Мацаревевић	"Никола Тесла"	Београд	Драгана Живковић	II
6.	Данило Николић	"Милинко Кушић"	Ивањица	Сремка Ковачевић	II
7.	Александра Радојчић	"Ј. Ј. Змај"	Обреновац	Данијела Глигорић	II
8.	Ана Арсенијевић	"Владислав Рибникар"	Београд	Сунчица Душмановић	II
9.	Милица Д. Костић	"Коле Рашић"	Ниш	Љиљана Ђирић	III
10.	Миличи Милош	"Д. Обрадовић"	Ђињевац	Виолета Арсенијевић	III

VII и VIII разред - Категорија: ТЕСТ И ИСТРАЖИВАЧКИ РАД

Пласман	Име и презиме ученика	Разред	Назив школе	Место	Име и презиме ментора
1.	Александра Илић	VII	"Миодраг Чајетинац Чајка"	Трстеник	Василије Планић
2.	Вељко Живковић	VIII	"Миодраг Чајетинац Чајка"	Трстеник	Василије Планић
3.	Анђелка Грбић	VIII	"Душан Јерковић"	Ужице	Брана Арсовић



43. РЕПУБЛИЧКО ТАКМИЧЕЊЕ ИЗ ХЕМИЈЕ УЧЕНИКА СРЕДЊИХ ШКОЛА

Од 18. до 20. маја 2007. одржано је XLII Републичко такмичење из хемије ученика средњих школа у организацији Српског хемијског друштва, Министарства просвете Републике Србије, Хемијског факултета Универзитета у Београду и школе домаћина, Хемијско-технолошке средње школе «Лазар Нешић», Суботица. Такмичење је било веома добро организовано, за шта су, пре свега, заслужни одлични домаћини. Директор школе господин Фрањо Хорват, помоћник директора професор хемије Стеван Рајковић, помоћник директора Габријела Кором и остали чланови колектива школе показали су се као беспрекорни домаћини и допринели су пријатној атмосфери и поштовању сатнице током такмичења. На отварању такмичења био је присутан председник СХД др Богдан Шолаја. Изузетно добри резултати, постигнути у свим категоријама, одраз су великог интересовања такмичара за хемију и квалитетног рада њихових ментора.

У категорији Тест и експерименталне вежбе

учествовала су 44 ученика I разреда, 47 ученика II разреда и 52 ученика III и IV разреда. У категорији Тест и истраживачки рад учествовало је 7 ученика I и II разреда и 8 ученика III и IV разреда. Учествовали су ушеници из 64 школе. У организацији такмичења учествовали су: др Душан Сладић, др Зоран Вујчић, др Каталин Месарош-Сечењи, др Горан Роглић, др Драгица Тривић, др Нико Радуловић, мр Ирена Новаковић, мр Татјана Божић, мр Наташа Божић, мр Мирослава Вујчић, Александра Миловановић, Срђан Туфегџић, Радојка Ушћумлић, Драгиња Калинић, мр Верица Милићевић, мр Александра Симић. На отварању такмичења у Градској кући био је присутан председник СХД др Богдан Шолаја. На жалост, дипломе нису подељене због промене министра, па ће накнадно бити достављене школама. Наводимо списак награђених и похваљених ученика у свим такмичарским категоријама, називе школа и места из којих су дошли, као и имена ментора који су припремили ученике за ово такмичење.

I разред - ТЕСТ И ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ВЕЖБЕ

Пласман	Име и презиме ученика	Назив школе	Место	Име и презиме ментора	Ранг
1.	Александра Димић	Математичка гимназија	Београд	Аника Влајић	I
2.	Бојана Дамњановић	Гимназија у Обреновцу	Обреновац	Ружица Ковачевић	II
3.	Небојша Пријовић	Прибојска гимназија	Прибој	Брана Станчић	II
4.	Александар Ђорђевић	Гимназија «Бора Станковић»	Ниш	Зорица Ташков	III
5.	Младен Бугарчић	Гимназија	Чачак	Зора Остојић	III
6.	Милош Јовановић	Гимназија	Прокупље	Милена Младеновић	VI

II разред - ТЕСТ И ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ВЕЖБЕ

Пласман	Име и презиме ученика	Назив школе	Место	Име и презиме ментора	Ранг
1.	Невена Арсенић	Гимназија у Обреновцу	Обреновац	Ружица Ковачевић	I
2.	Марија Зорић	Гимназија	Чачак	Радојка Миливојевић	II
3.	Игор Прлина	Земунска Гимназија	Земун	Светлана Перовић	III
4.	Наталија Татић	Гимназија "Бора Станковић"	Ниш	Ивана Тонса	IV
5.	Филип Спасојевић	Гимназија «Јосиф Панчић»	Бајина Башта	Надежда Читаковић	V
6.	Филип Младеновић	Медицин. школа «Др М. Хаџић»	Ниш	Светлана Јефтић	VI

III и IV разред - ТЕСТ И ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ВЕЖБЕ

Пласман	Име и презиме ученика	Назив школе	Место	Име и презиме ментора	Ранг
1.	Владимир Пауновић	Медицинска школа	Ужице	Слађана Басуровић	I
2.	Владимир Прокоповић	Гимназија	Лесковац	Предраг Стоиљковић	II
3.	Марко Спасић	Гимназија	Крушевац	Радава Станојков	II
4.	Милош Баљозовић	Гимназија	Лесковац	Предраг Стоиљковић	II
5.	Јелена Константиновић	XII београдска гимназија	Београд	Милосав Ђорђевић	II
6.	Лука Новковић	XII београдска гимназија	Београд	Милосав Ђорђевић	II
7.	Даница Маринковић	Гимназија "Бора Станковић"	Ниш	Зорица Ташков	II
8.	Љубица Љубисављевић	XII београдска гимназија	Београд	Милосав Ђорђевић	II
9.	Стеван Влајин	Гимназија "Бора Станковић"	Ниш	Зорица Ташков	III
10.	Душан Коларски	Гимназија	Смедерево	Персида Мрдаковић	III
11.	Александра Думић	Средња школа	Крупањ	Милија Тешић	III

I и II разред - ТЕСТ И ИСТРАЖИВАЧКИ РАД

Пласман	Име и презиме ученика	Назив школе	Место	Име и презиме ментора	Ранг
1.	Игор Прилина	Земунска гимназија	Земун	Светлана Перовић	I
2.	Марко Поповић	IX београдска гимназија	Београд	Милица Мишић	II
3.	Стефан Вучковић	Гимназија	Куршумлија	Зорица Радоичић	III
4.	Душан Влајин	Гимназија "Бора Станковић"	Ниш	Ивана Тонса	IV
5.	Стефан Ђорђевић	Гимназија "Бора Станковић"	Врање	Смиљана Голубовић	V

III и IV разред - ТЕСТ И ИСТРАЖИВАЧКИ РАД

Пласман	Име и презиме ученика	Назив школе	Место	Име и презиме ментора	Ранг
1.	Милош Баљозовић	Гимназија	Лесковац	Предраг Стоиљковић	I
2.	Александра Думић	Средња школа	Крупањ	Милија Тешић	II
3.	Владимир Прокоповић	Гимназија	Лесковац	Предраг Стоиљковић	III
4.	Никола Ракић	XIII београдска гимназија	Београд	Милена Бојацић	IV
5.	Никола Лијескић	Медицинска школа	Чачак	Јелена Броћић	V
6.	Даница Маринковић	Гимназија "Бора Станковић"	Ниш	Зорица Ташков	VI

