



УВОДНИК

Са Новом годином увек имамо и нове корице за *Хемијски преглед*. Као што сте већ видели у последњих десетак година, сваке године на корице стављамо неки мотив који је значајан за хемију. Често имамо муку да се одредимо којем ћемо од великана који су задужили хемију кроз векове, или коме ћемо догађају посветити корице дате године. Ове године одредили смо се за двестогодишњицу од догађаја који је заиста из основе изменио хемију и поставио је на нове темеље. Године 1808. у Лондону је изашао први том књиге *Нови системи хемијске филозофије* чији је аутор био **Џон Далгон**, учитељ у Манчестеру. Он је у том делу изложио атомску теорију која је успешно објаснила темељне законе хемије који су се темељили на материји сазданој од атома. Да није било тога, не би било ни данашње хемије.

* * *

На почетку ове године подсећамо вас да се што пре учланите у СХД. На тај начин обезбедићете свој примерак *Хемијског прегледа*. *Хемијски преглед* се штампа у ограниченом тиражу, односно у онолико примерака колико имамо чланова и претплатника у датом тренутку. Ако чланарину не уплатите на почетку године не можемо вам гарантовати да ћете моћи обезбедити све бројеве из дате године, односно оне бројеве који су изишли пре ваше уплате за текућу годину. Чланарина за ову годину је 1.200 динара. Све детаље о начину плаћања чланарине можете наћи на сајту Српског хемијског друштва (www.shd.org.yu).

* * *

На Свечаној скупштини СХД, која је одржана 14. децембра 2006. године, а у оквиру које, традиционално, говоре добитници најзначајнијих признања, скупу се обратило два добитника две медаље СХД из 2005. године. Проф. др **Константин И. Попов**, добитник Медаље за трајан и изванредан допринос науци за 2005. годину, тада је одржао је предавање под насловом «Расподела струје у електрохемијским ћелијама». Претпостављам да се сећате да смо током 2007. године у *Хемијском прегледу* наставили да

објављујемо излагања добитника медаља које Српско хемијско друштво додељује. У наставку те исте свечане седнице предавање је одржала и доц. др Тања Ђирковић Величковић, добитник медаље за прегалаштво и успех у науци за 2005. годину. Наслов тог предавања био је «Нове форме имунотерапије алергијских обољења»

У жељи да и они чланови СХД који нису били на Свечаној скупштини имају прилику да прочитају о чему су наши добитници највиших одличја говорили, успели смо да успоставимо систем да се предавања лауреата штампају у *Хемијском прегледу*. Са том праксом наставићемо и убудуће.

* * *

У овом броју наћи ћете и веома интересантан рад нашег новог члана редакције мр Бранка Дракулића «Од 1Д до 3Д структуре – визуелизација и примена», где је прегледно написано о формулама и писању молекулских структура. Овај рад смо одабрали да бисмо још више подвукли пут који је хемија прешла у последњих 200 година – од Далтонове књиге (изишле 1808.) до данас.

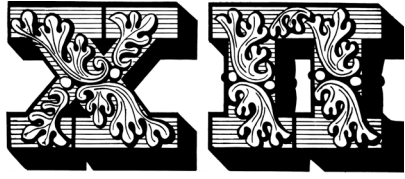
* * *

У жељи да се сви још једном подсетимо на важне ствари које је проф. др **Слободан Рибникар** урадио за хемију у Србији, Факултет за физичку хемију, Институт Винча и Друштво физикохемичара Србије направили су комеморативни скуп почетком ове године. У *Весницима из СХД* дајемо кратак текст са тог скупа о животу и раду проф. Слободана Рибникара.

* * *

И, као што смо већ уобичајили у сваком првом броју годишта, на крају овог броја објављујемо сугестије којих би требало да се придржавају аутори при достављању својих текстова за објављивање у *Хемијском прегледу*.

Ратко М. Јанков



ПРИЧА СА НАСЛОВНЕ СТРАНЕ

ВЛАДИМИР ВУКОТИЋ, ОШ „Старина Новак“, Београд (vukotav@sbb.co.yu)
РАТКО М. ЈАНКОВ, Хемијски факултет, Београд (rjankov@chem.bg.ac.yu)

ЏОН ДАЛТОН, ЧОВЕК КОЈИ ЈЕ ХЕМИЈУ ПОСТАВИО „НА НОГЕ“

Ове године навршава се 200 година од књиге, која је камен темељац савремене хемије. У првом тому тог капиталног дела под насловом ”Нови *систем хемијске филозофије*” (*New System of Chemical Philosophy*), је Џон Далтон, учитељ у Манчестеру, 1808. године формулисао правилност, коју ми данас знамо као Далтонов закон о парцијалним (делимичним) притисцима. Укратко, укупни притисак који нека смеша гасова врши на зидове суда, једнак је збиру притисака који сваки од тих гасова, у тој концентрацији, врши и кад би био сам. Како би објаснио поставке тог закона, у том делу, са чијим је писањем започео око 1800. године, Далтон је дао и своју визију начина, како и од чега је саздан свет који нас окружује, која је врло брзо добила назив *Далтонова атомска теорија материје*.

Главне тачке *Далтонове атомске теорије*, могле би се свести на следеће тврдње:

- Целокупна материја састоји се од изванредно малих честица, названих атоми.
- Сви атоми једног елемента међусобно су идентични.
- Атоми датог елемента разликују се од атома неког другог елемента; атоми различитих елемената разликују се један од другог тиме што имају различите релативне тежине (масе).
- Атоми једног елемента могу се комбиновати са атомима другог елемента стварајући при томе хемијска једињења.
- Атоми се не могу стварати, не могу се даље делити и не могу се уништавати током хемијских промена.

Упркос томе што је у самој Далтоновој теорији било и неких заблуда (Далтон је, верујући у максималну једноставност структуре материје, сматрао да је формула воде OH , а формула амонијака NH), његова атомска теорија материје је у основи остала до данас темељ савремене хемије.



Далтонова теорија је успешно објаснила основне законе хемије: закон одржања масе, као последицу непромењеног броја атома пре и после хемијске реакције, закон сталних масених односа и закон умножених масених односа, као резултат спајања одређеног броја атома сваког елемента у молекуле хемијског једињења. Раније атомске теорије материје, пре Далтона, биле су потпуно начелног карактера, Далтон своје замисли излаже у једноставном јасном и конкретном облику, тако да се лако могу експериментално проверити.

Иако је Далтон (рођен 1766. године) најзначајнији научни допринос дао у периоду од 1795. до 1805.г., највећу славу је стекао тек касније, кад је схваћен значај атомске теорије. 1802.г. увео је појам релативне атомске тежине (масе), а за основ масе узео је масу атома водоника, као најлакшег елемента. Данас, у његову част, атомска јединица масе назива се далтон (Da). Творац је специфичне атомске симболике, која као непрактична, није шире прихваћена. Далтон је постао члан Краљевског друштва (британски еквивалент академије наука) 1822. године, своју прву краљевску медаљу добио је 1826. године, а 1833. године му је, уз остале почасте, додељена и државна пензија. Интензивно се дуги низ година бавио и метеорологијом локалне области, па се верује да је његово интересовање за ову тематику водило касније формулисању закона парцијалних притисака гасова. Био је слеп за боје и проучавао је ту аномалију, која је по њему названа „далтонизам“. Умро је 27. јула 1844. године, а на сахрани, у жељи да му одају почаст, било је 40.000 људи. Један кратер на Месецу, носи његово име.

Мада је последњих година била пракса, да се на крају овог, уводног чланка *Хемијског прегледа*, читаоцима дају занимљиви линкови који више говоре о задатој теми, овај пут за то очигледно нема потребе. У Интернет претраживачу откуцајте реч Џон Далтон и добићете јако велики број резултата претраге. Покушате, видећете и сами.



ЧЛАНЦИ

Константин И. ПОПОВ¹, Предраг М. ЖИВКОВИЋ²

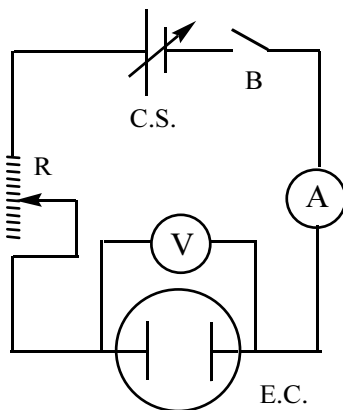
¹ ИХТМ - Центар за електрохемију, Универзитет у Београду (kosta@tmf.bg.ac.yu)

² Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду

РАСПОДЕЛА СТРУЈЕ У ЕЛЕКТРОХЕМИЈСКИМ ЋЕЛИЈАМА

Расподела струје у електрохемијским ћелијама зависи од низа фактора и од посебног је значаја у процесима заснованим на електрохемијском таложењу метала. До сада је анализа ове расподеле вршена уз примену компликованог математичког апарата [1-3]. У овом раду изнета је суштина новог поступка, развијеног у потпуности код нас, којим се проблем расподеле струје у електрохемијским ћелијама решава на једноставан и физички очигледан начин применом апарата електрохемијске кинетике [4-16].

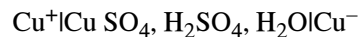
У основи протицања електричне струје кроз металне проводнике стоји кретање слободних електрона, а кроз растворе електролита кретање јона у електричном пољу. Да би се раствор електролита укључио у електрохемијско струјно коло потребно је остварити електрични контакт до и од раствора електролита металним проводницима. Метални проводник уроњен у раствор електролита је електрода, а две електроде повезане раствором електролита чине електрохемијску ћелију. Најједноставније електрохемијско струјно коло приказано је на Сл. 1.



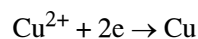
Слика 1. Електрохемијско струјно коло. C. S. - извор електричне струје, R-омски отпор, V-волтметар, A-амперметар, E. C. - електрохемијска ћелија, B-прекидач.

Електрохемијско струјно коло се састоји од извора струје, металних проводника (жица), електрохемијске ћелије, уређаја за мерење струје и напона и прекидача. Стална струја у струјном колу приказаном на Сл. 1 може да протиче само ако се на граници фаза електрода/раствор одиграва електрохемијска реакција, односно хемијска реакција у којој електрони учествују као независни реагенти. Електрохемијска реакција повезује кретање јона у раствору електролита и кретање електрона у металном проводнику.

Ако се има систем



односно ако су две бакарне електроде уроњене у сумпорно кисели раствор сулфата бабра, тада ће се на граници катода (електрода везана за негативни пол извора струје) | раствор електролита одигравати реакција

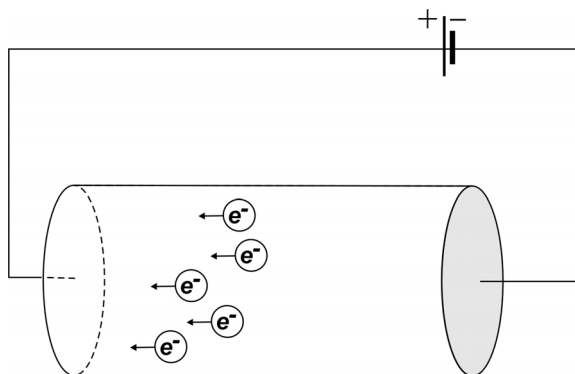


а на граници анода (електрода везана за позитивни пол извора струје) | раствор електролита реакција

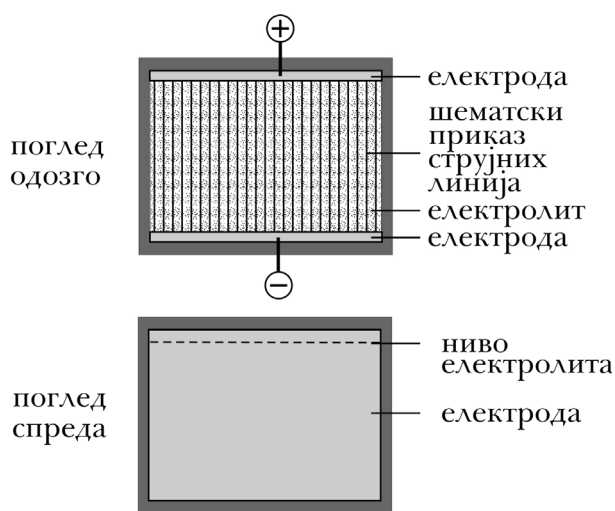


Кретање електрона кроз метални проводник одиграва се кроз читав попречни пресек проводника, као што се види на Сл. 2, док се усмерено кретање јона у електролиту под дејством електричног поља не врши у читавом простору електрохемијске ћелије. Јони се усмерено крећу кроз читаву електрохемијску ћелију само у случају да ивице електрода налажу на дно и зидове суда, као што је приказано на Сл. 3.

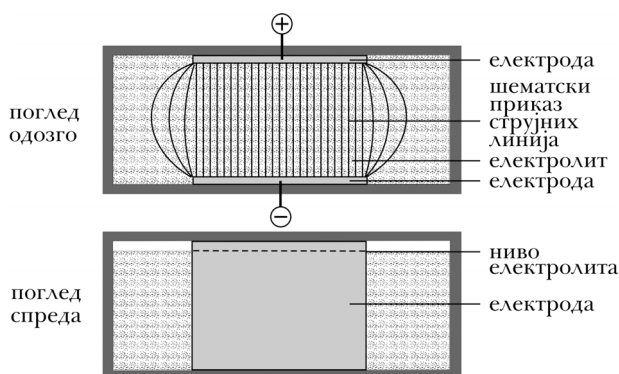
У случају приказаном на Сл. 3 исто као код металног проводника, струјне линије се простиру читавим расположивим простором, док се у случају представљеном на Сл. 4 струјне линије простиру и изван простора оивиченог електродама, значи између ивица електрода и зидова суда, али не и кроз читав расположиви простор.



Слика 2. Кретање електрона кроз метални проводник



Слика 3. Електрохемијска ћелија у којој ивице електрода налажу на дно и зидове суда: а) поглед одозго, б) поглед спреда



Слика 4. Електрохемијска ћелија у којој ивице електрода не налажу на дно и зидове суда: а) поглед одозго, б) поглед спреда

На Сл 4. је приказана идеализована слика расподеле струје у оваквом случају, јер се све струјне линије изван хомогеног поља концентришу на ивице електрода, док се у реалности област хомогеног по-

ља своди само на сужени простор око средине електрода. То значи да се локална густина струје мења од тачке до тачке површине електроде, што у случају таложења метала доводи до појаве талоба различитог квалитета у различитим тачкама електродне површине. Ова појава је веома важна у техничкој примени електрохемијског таложења метала. У наносењу галванских превлака расподела густине струје осим квалитета одређује и дебелину талоба метала у појединим тачкама електродне површине. У електрохемијској рафинацији и екстракцији метала нехомогена расподела струје може да доведе до појаве дендрита¹ на ивицама који могу да узрокују кратке спојеве између аноде и катоде. У свим наведеним примерима пожељна је униформна расподела струје као на Сл. 3. То практично значи да је пожељно да се струјне линије простиру само у области хомогеног поља у ћелији приказаној на Сл. 4, без обзира на удаљеност ивица електроде од дна и зидова суда.

Пад напона E_{cel} на електрохемијској ћелији дат је као:

$$E_{cel} = U_{rav} + \eta_a + \eta_k + \rho \cdot l \cdot j, \quad (1)$$

односно

$$E_{cel} = U_{rav} + b_a \cdot \log \frac{j}{j_0} + b_k \cdot \log \frac{j}{j_0} \cdot \frac{1}{1 - \frac{j}{j_L}} + \rho \cdot l \cdot j \quad (2)$$

у области активационо-дифузне контроле процеса, где су E_{cel} напон на ћелији, U_{rav} равнотежни напон ћелије, η_a анодна пренапетост, η_k апсолутна вредност катодне пренапетости, ρ специфична електрична отпорност, l растојање између наспрамних тачака на планпаралелним електродама, j густина струје, b_k катодни Тафелов нагиб, b_a анодни Тафелов нагиб, j_0 густина струје измене и j_L гранична дифузиона струја за катодни процес.

Ако се посматра шематски приказ електрохемијске ћелије (Сл. 5) за наспрамне тачке катоде и аноде може се писати

$$E_{cel} = \frac{b_a}{2,3} \cdot \ln \frac{j_b}{j_{0a}} + \frac{b_k}{2,3} \cdot \ln \frac{j_b}{j_{0a}} \cdot \frac{j_L}{j_L - j_b} + \rho \cdot (l - h) \cdot j \quad (3)$$

за пар тачака на мањем растојању (индекс b значи ближе) и за пар тачака на већем растојању (индекс d значи даље)

$$E_{cel} = \frac{b_a}{2,3} \cdot \ln \frac{j_d}{j_{0a}} + \frac{b_k}{2,3} \cdot \ln \frac{j_d}{j_{0a}} \cdot \frac{j_L}{j_L - j_d} + \rho \cdot l \cdot j \quad (4)$$

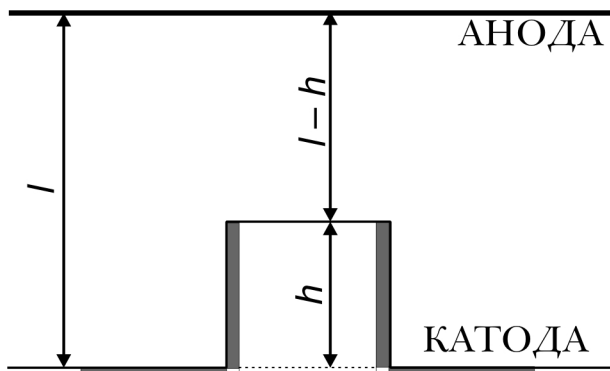
ако се посматра систем код кога се процеси на аноди и катоде исти, али супротног смера, па је $U_{rav} = 0$. Да би густина струје између пара тачака на мањем растојању и пара тачака на већем растојању била иста, из једначина (3) и (4) следи да омски пад напона на ћелији треба да буде близак нули, што је случај када $\rho \rightarrow 0$. На супрот томе, ако $\rho \rightarrow \infty$, тада је лако

¹ Дендрити су облици налик на игле, папрати или дрвеће који настају у областима високих густина струје и расту веома брзо. Могу да направе кратак спој између аноде и катоде.

показати занемаривањем η_a и η_k у односу на $\rho \cdot l \cdot j$ да је за $j < j_L$

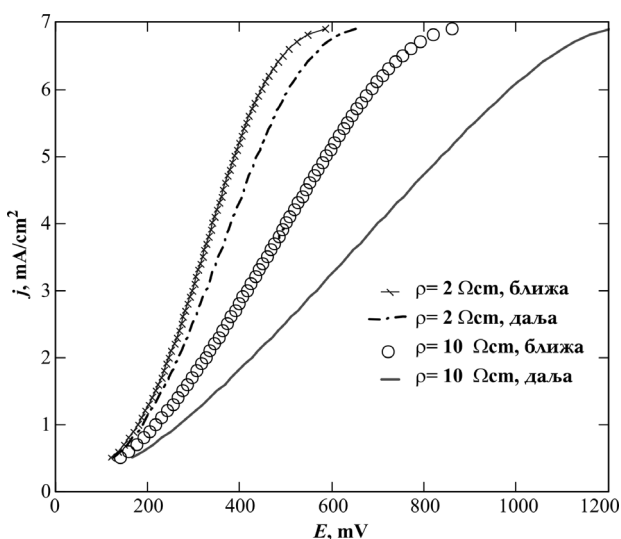
$$j_d = j_b \frac{l-h}{l} \quad (5)$$

што значи да расподелу струје у електрохемијској ћелији одређује однос електрохемијске компоненте пада напона $\eta_a + \eta_k$ и омског пада напона $\rho \cdot l \cdot j$.

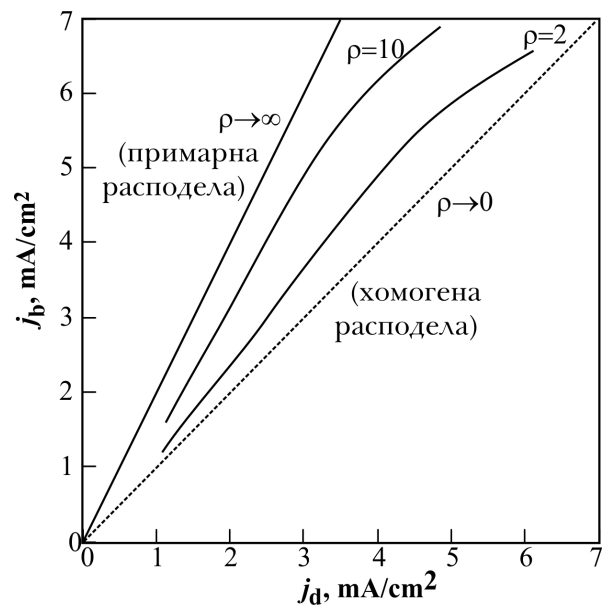


Слика 5. Шематски приказ електрохемијске ћелије

Како то изгледа у реалном систему може да се оцени ако се *Ećel* прорачуна и стави у функцију густине струје између парова тачака на мањем и већем растојању. Ако се узме да је $h = l = 5$ cm, $b_a = 40$ mV/dec, $b_k = 120$ mV/dec, $j_{0a} = j_{0k} = 0.1$ mA/cm² и $j_L = 7$ mA/cm², тада се за $\rho_1 = 2$ Ω cm и $\rho_2 = 10$ Ω cm добијају криве приказане на Сл. 6; односно када се густина струје између пара тачака на мањем растојању стави у функцију густине струје између пара тачака на већем растојању добија се Сл. 7. Са Сл. 6 и 7. се види и утицај специфичног отпора електролита. Што је специфични отпор мањи расподела је равномернија.



Слика 6. Зависност густине струје на ближем и даљем делу катоде од напона на ћелији, за различите специфичне електричне отпорности раствора и остале параметре исте: $h = l = 5$ cm, $b_a = 40$ mV/dec, $b_k = 120$ mV/dec, $j_{0a} = j_{0k} = 0.1$ mA/cm² и $j_L = 7$ mA/cm², тада се за $\rho_1 = 2$ Ω cm и $\rho_2 = 10$ Ω cm



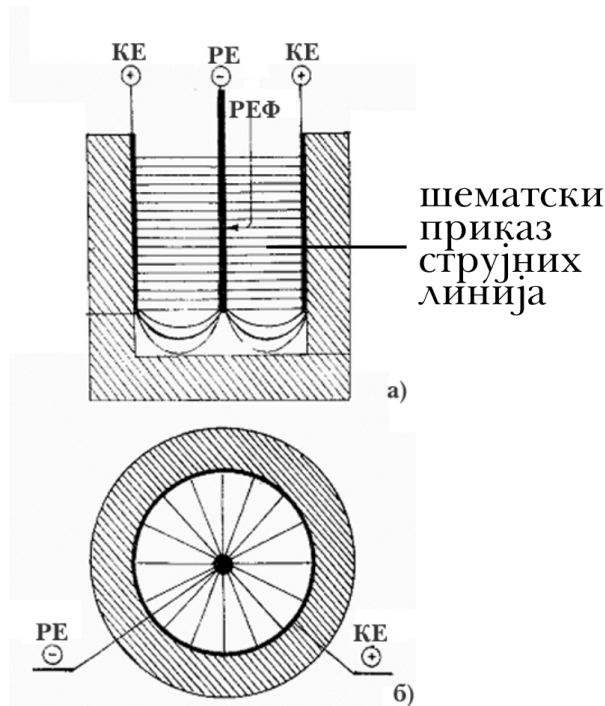
Слика 7. Зависност густине струје између ближег пара тачака од густине струје између даљег пара тачака за различите специфичне електричне отпорности раствора

Када $\rho \rightarrow \infty$ расподелу струје одређује само омски пад напона (примарна расподела), а када $\rho \rightarrow 0$ расподела је хомогена, што се види са Сл. 7, када се густина струје између пара тачака на мањем растојању стави у функцију густине струје између пара тачака на већем растојању.

У реалним системима расподела се налази негде између. У сваком случају треба настојати да се проводљивост електролита учини што већом, а да растојања између катоде и аноде буду што више уједначена. На тај начин се обезбеђује да расподела струје буде што равномернија.

Са друге стране, познато је да се на ивицама електрода и на испупчењима на електродној површини концентришу струјне линије и да је у тим тачкама густина струје знатно већа него на другим местима. Расподела струје у ћелији са паралелним и подједнаким електродама које су постављене симетрично једна наспрам друге приказана је на Сл. 4. Очигледно је да је у сваком попречном пресеку распоред струјних линија исти. То значи да се између наспрамних тачака на аноди и катоде у хомогеном пољу простире само једна струјна линија. У једној равни између тачака које се налазе на ивицама електрода простире се велики број струјних линија због могућности простирања и у простору између ивица електрода и зидова суда. Ако се учини разумна претпоставка да свакој струјној линији одговара омски отпор тада је очигледно да је, као отпор паралелно везаних проводника, отпор између наспрамних тачака на ивицама мањи од отпора између тачака у хомогеном пољу, што доводи до повећања густине струје на ивицама електроде. Исти ефекат, само јаче изражен, постоји на врху цилиндричне електроде приказане на Сл. 8. Ефекат је овде јаче изражен, јер се за

разлику од планпаралелног распореда електрода, где се расипање струјних линија одиграва у једној равни, овде то дешава у простору.



Слика 8. Расподела струје у цилиндричном распореду електрода: а) поглед са стране; б) поглед одозго; КЕ - контра електрода, РЕ - радна електрода, РЕФ - референтна електрода

Наравно, за $\rho \rightarrow 0$ и ефекат ивице и шилка се губи, па се ток струјних линија у ћелијама на Сл. 4 и 8 може приказати као на Сл. 9 и 10, респективно.

Омски пад напона, односно геометрија система немају утицај на расподелу струје када $\rho \rightarrow 0$, па се струјне линије између две планпаралелне електроде у ћелији у којој ивице електрода не налажу на зидове суда простиру као да ивице електрода налажу на зидове суда (Сл. 3).

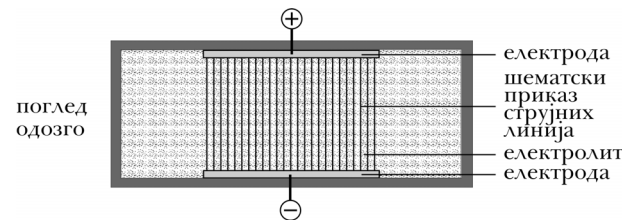
На основу изложеног лако је установити да је за постизање равномерне расподеле струје у електрохемијским ћелијама потребно пре свега да омски пад напона на ћелији буде што мањи, у идеалном случају да буде занемарљив у односу на збир апсолутне вредности анодне и катодне пренапетости.

Код рафинације и екстракције метала омски пад напона се умањује одговарајућим одабиром концентрације помоћног електролита, најчешће сумпорне киселине.

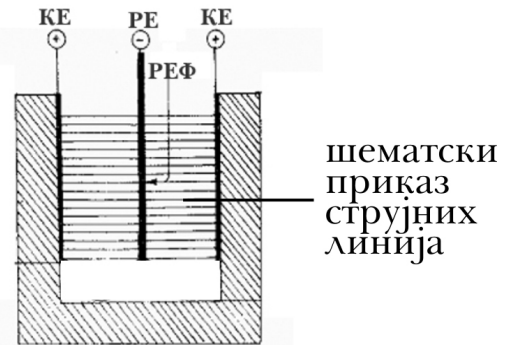
Повећање проводљивости утиче повољно како на расподелу струје тако и на утрошак енергије, што је од примарног значаја код ових електролиза.

У галванотехници се исти ефекат постиже на други начин. Наравно, и овде се настоји да проводљивост буде што је могуће већа, али се применом раствора комплексних соли и додатака који се јако апсорбују на катоди тежиште помера на знатно повећање катодне пренапетости. У галванотехници је

примена комплексних соли и додатака условљена потребом да се добије талог, односно галванска превлака, жељеног квалитета, који се без њих не може добити. Утрошак енергије код наношења галванских превлака мање је важан него код рафинације и екстракције, јер се ради о талозима мањих дебљина, као и због немогућности да се талог жељеног квалитета добије на неки други начин. У неким случајевима се облик аноде прилагођава облику катоде, тако да се растојање анода - катода учини што равномернијим по целој површини предмета на који се наноси галванска превлака, а и код пројектовања предмета који се галванизују настоји се да се избегну у што већој мери оштре ивице и испупчења.



Слика 9. Расподела струје електрохемијској ћелији са Сл. 4, за $\rho \rightarrow 0$



Слика 10. Расподела струје електрохемијској ћелији са Сл. 8, за $\rho \rightarrow 0$, поглед спреда

Циљ овог рада био је да се проблем расподеле струје у електрохемијским ћелијама изложи на начин који би био приступачан и разумљив и колегама којима електрохемија није основно опредељење, као и будућим колегама, који су се са електрохемијом тек срели. Надамо се да смо у томе успели.

У основи изложеног стоји један нови приступ анализи расподеле струје у електрохемијским ћелијама, развијен у потпуности у нашој средини, којим је математички апарат математичке физике замењен апаратом електрохемијске кинетике, чиме је омогућен пуни увид у физичку суштину проблема, као и знатно поједностављење читавог поступка.

Из разумљивих разлога у овом тексту није било позивања на литературу, већ је комплетна библиографија дата у прилогу. Увид у цитиране радове омогућава да се развој овог приступа прати од основне идеје до заокруженог математичког модела, који омогућаје да се израчуна густина на ивици, као и критична густина струје у хомогеном електричном пољу при којој се на ивицама електрода појављују дендрити. Обједињени преглед радова са комплет-

ним извођењима може се наћи у поглављу 4 књиге *Fundamental aspects of Electrometallurgy* [16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ibl, N., *Current distribution in Comprehensive Treatise of Electrochemistry*, Vol. 6, E. E. Jaeger, J. O'M. Bockris, B. E. Conway and S. Sarangapani, eds., New York, NY, Plenum Press, 1983
2. Ibl, N., *Current distribution in electrolysis (in French)*, Oberfläche - Surface, 16(1975)23
3. Wagner C., *Theoretical analysis of the current density distribution in electrochemical cells*, J. Electrochem. Soc. 98(1951)116
4. Popov K. I., Maksimović M. D., Totovski D. Č, Nakić V. N. Some aspects of current density distribution in electrolytic cells I: Dendritic growth of cadmium at the cathode edge in galvanostatic electrodeposition. Surf. Technol. 19(1983)173
5. Popov K. I., Krstajić N. V., Popov S. R. Fundamental aspects of plating technology, III. The effect of electrodeposition from complex salt solutions on metal distribution over macroprofiles. Surf. Technol. 22(1984)245
6. Popov K. I., Rodaljević Z. P., Krstajić N. V., Novaković S. D. Fundamental aspects of plating technology, V. The effect of strongly adsorbed species on the morphology of metal deposits. Surf. Technol. 25(1985)217
7. Popov K. I., Zečević S. K., Pešić S. M. The current distribution in an electrochemical cell. Part I: The current voltage relationship for a cell with parallel plate electrodes. J. Serb. Chem. Soc. 60(1995)307
8. Popov K. I., Zečević S. K., Pešić S. M. The current distribution in an electrochemical cell. Part II: Qualitative considerations of the basis of polarization curve shape. J. Serb. Chem. Soc. 61(1996)583
9. Popov K. I., Zečević S. K., Pešić S. M. The current distribution in an electrochemical cell. Part II: A novel approach to the determination of the throwing power of an electroplating electrolyte and the effect of the cell geometry. J. Serb. Chem. Soc. 61(1996)1225
10. Popov K. I., Pavlović M. G., Stojilković E. R., Stevanović Z. Ž. The current density distribution on stationary wire electrodes during copper and lead electrodeposition. Hydrometallurgy 46(1997)321
11. Popov K. I., Pešić S. M., Kostić T. M., The current distribution in a electrochemical cell. Part IV. J. Serb. Chem. Soc. 64(1999)341
12. Popov K. I., Pešić S. M., Kostić T. M. The current distribution in an electrochemical cell. Part V: The determination of the depth of the current line penetration between the edges of the electrodes and the side walls at the cell. J. Serb. Chem. Soc. 64(1999)795
13. Popov K. I., Stevanović R. M. A new line division concept for the determination of the current distribution in electrochemical cell. Part I. Theoretical background of the "corner weakness" effect in electroforming. J. Serb. Chem. Soc. 65(2000)905
14. Popov K. I., Pešić S. M., Živković P. M. The current distribution in an electrochemical cell. Part VI: The quantitative treatment for cells with three plane parallel electrode arrangements. J. Serb. Chem. Soc. 66(2001)491
15. Popov K. I., Stevanović R. M., Živković P. M. The effects of electrodeposition process parameters on the current density distribution in an electrochemical cell. J. Serb. Chem. Soc. 66(2001)131
16. Popov K. I., Pešić S. M., Živković P. M. The current distribution in an electrochemical cell. Part VII: The concluding remarks. J. Serb. Chem. Soc. 67(2002)273
17. Popov K. I., Pešić S. M., Živković P. M. A new dimensionless group for the estimation of the current density distribution in an electrochemical cell. J. Serb. Chem. Soc. 70(2005)251
18. Konstantin I. Popov, Stojan S. Đokić, Branimir N. Ggur, *Fundamental Aspects of Electrometallurgy*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2002, Chapter 4, pp. 101 – 143

Abstract

THE CURRENT DISTRIBUTION IN ELECTROCHEMICAL CELLS

Konstantin I. Popov¹, Predrag M. Živković²

¹ Institute of Chemistry, Technology and Metallurgy, Department of Electrochemistry, University of Belgrade

² Faculty of Technology and Metallurgy, University of Belgrade

The essence of a new method, based on simple equation of electrochemical kinetics, by which a desired current density distribution in an electrochemical cell can be obtained, or an undesired one avoided is presented. The complete bibliography is also given.



Тања ЂИРКОВИЋ ВЕЛИЧКОВИЋ (tcirkov@chem.bg.ac.yu)
Катедра за Биохемију, Хемијски факултет, Универзитет у Београду

НОВЕ ФОРМЕ ИМУНОТЕРАПИЈЕ АЛЕРГИЈСКИХ ОБОЉЕЊА

Алергијске болести су данас један од најозбиљнијих здравствених проблема модерног човека које немају фаталан исход, али озбиљно ремете квалитет живота. Према најновијим статистичким подацима, 25% популације на планети има неки од симптома алергијске преосетљивости. Постоје различите теорије које објашњавају драматичан пораст алергијских обољења, посебно у индустријски развијеним

земљама. Једна од њих, тзв. "хигијенска теорија" објашњава да услед повећања хигијене услова у којима живимо и недостатка чешћег контакта са правим непријатељима имуног система (а то су патогене бактерије), имуни систем почиње неконтролисано да реагује на иначе безазлене стимулусе спољашње средине.

Постоје четири типа имунолошке преосетљивости. Тип I представљају алергије у ужем смислу и посредоване су имуноглобулином E (IgE), типови II и III обухватају аутоимуне болести посредоване антителима и имуним комплексима, а у типу IV учествују цитолитички T-лимфоцити као ефекторске ћелије.

Алергијска реакција је неадекватан, претерано јак одговор на антигене спољашње средине (алергене). Основа за тако драматичну реакцију је на молекуларном нивоу. Као одговор на присуство алергена у околној мукози се нагомилава већи број специфичних ћелија и реактивних молекула. У првој фази, алерген изазива сензибилизацију, односно стварање алерген-специфичног имуноглобулина E који се везује за рецептор високог афинитета (Fc ϵ RI) на мастоцитима и базофилима. При следећем сусрету са истим, или структурно сличним алергеном, развија се потпуна алергијска реакција која подразумева повезивање имуноглобулина E на површини мастоцита и базофила, и испуштање садржаја гранула (хистамин и ензими) у ткиво. Такође, одвија се и стварање и ослобађање сета цитокина и ткивних медијатора (простагландини, простаглицлини, леукотриени) [1].

Антиген може бити пореклом од бактерије, као у класичној закаснелој реакцији преосетљивости на туберкулопротеин, или алерген, као нпр. полен, који резултује у IgE-посредованој преосетљивости. Алергијске болести су у принципу изазване “спољним” (страним) не-инфективним агенсима који се могу инхалирати, ингестовати, ињектовати или који дођу у контакт са мукозним површинама изазивајући различите поремећаје: астма, ринитис, коњунктивитис, дерматитис, гастроентеритис (алергија на храну), уртикарија или чак системска реакција анафилаксе које могу да имају и фатални исход. На основу пута којим су изазвали сензитизацију, алергени се и деле на инхалационе, нутритивне, ињектоване и контактне. Алергени су најчешће (глико)протеини, молекуларних маса од 15-75 kD и неки поседују и ензимску активност [2, 3], која може, али не мора да утиче на алергеност датог молекула.

Полени се убрајају у групу инхалационих алергена и најчешћи су изазивачи алергија. Алергија на полен је позната још под називом поленска грозница, а симптоми који је прате су кијање, ринитис, коњунктивитис и свраб ушију, а у тежим случајевима може да проузрокује и астму, назалне полипе, синуситис и инфекцију уха. При третману алергијских поремећаја препоручује се избегавање алергена, фармаколошки третман и имунотерапија (специфична десензитизација).

ТРЕТМАН АЛЕРГИЈСКИХ ОБОЉЕЊА

Имунотерапија (специфична десензитизација) је у употреби око 80 година као форма третмана пацијената са IgE-посредованим алергијским обољењима [4]. Овај третман обезбеђује извесну заштиту против ефеката излагања природним алергенима, обезбе-

ђујући регуларну администрацију (најчешће ињектирањем) антигена одговорних за алергијске симптоме. Процес се често зове десензитизација или специфична хипосензибилизација. Поред позитивних ефеката које имунотерапија доноси могу да се јаве и нежељене последице (чак и анафилактички шок) у групи изразито осетљивих пацијената. Да би се умањио ризик од нежељених (понекад и фаталних) реакција на имунотерапију, прешло се на алтернативне начине администрације алергена [5]. Развијене су: орална (ОИТ), сублингвална (СЛИТ), локална назална (ЛНИТ) и локална бронхијална имунотерапија (ЛБИТ). До сада су за имунотерапију коришћене смеше алергена (нпр. пун поленски екстракт), што носи велики ризик од сензитизације пацијента неким другим алергеном, на који до тада није реаговао. Са развојем молекуларске алергологије, појављује се све више чистих или рекомбинантних алергена који налазе своју примену у “component based immunotherapy”. Ова терапија подразумева ињектовање чистих алергена, што значајно умањује ризик од појаве нових сензитизација током вакцинације.

МЕХАНИЗАМ ДЕЈСТВА ИМУНОТЕРАПИЈЕ

Иако је у употреби већ неколико деценија, механизам специфичне имунотерапије није у потпуности разјашњен. Познато је да овај третман изузетно ефикасан код пацијената који су сензитизовани само на један узрочник алергија (моносензитизација), нпр. отров пчеле, или код пацијената који имају ринитис, али без компликација на доњим дисајним путевима. Нормалан развој нетретираног алергијског стања је од моносензибилизације ка полисензибилизацији, од горњих ка доњим дисајним путевима, тј. од акутног стања (ринитис, ринокоњунктивитис) до хроничног стања (астма). Уколико се са имунотерапијом почне на време, нпр. у раном детињству, могуће је спречити развој ове болести; што је изузетно важно. Отуда и не изненађује да се велики тимови у свету баве истраживањима која би појаснила механизам дејства имунотерапије и развила средства која би ову терапију, до сада једини куративни приступ алергијским обољењима, учинила безбеднијом и ефикаснијом.

По тренутно важећој теорији успешну имунотерапију карактеришу промене на свим ћелијама укљученим у регулацију имуног одговора: ћелијама које „приказују“ антигене имуном систему («антиген-presenting cells», APC), T-ћелија које у синхронизацији са B-ћелијама преусмеравају лучење IgE на IgG и тако стварају масу алерген-специфичних антитела класе IgG, која се називају и блокирајућа антитела), али и T-регулаторних ћелија, за које се сматра да су у дисбалансу код особа које имају неко од стања преосетљивости [6]. Ове ћелије, регулишу активност других T-ћелија, и важне су у третману стања која карактерише небалансирана активност T ћелија типа Th2 (алергије) или типа Th1 (аутоимунa обољења).

НОВЕ ФОРМЕ ИМУНОТЕРАПИЈЕ

Нове форме имунотерапије у односу на класичну имунотерапију (хипосензибилизацију), алерген у растућим дозама администрирају у измењеном облику. У зависности од тога који део имуног система пацијента је циљ у модификованој форми имунотерапије, разликују се следећи основни модалитети: једни мењају тип ћелија које презентују алерген (АРС), други утичу на IgE-везујуће епитопе, трећи делују на нивоу Т-ћелија (тј. Т-ћелијских епитопа), или евентуално циљају регулаторне Т-ћелије. Одговор пацијента на измењен алерген, или на измењен начин, се увек манифестује кроз све нивое одбране организма, и успешност модификоване имунотерапије се огледа кроз генерисање: специфичног IgG (блокирајућа антитела), регулаторних Т-ћелија, смањивање нивоа цитокина који генеришу алергијску инфламацију [7].

ИМУНОСТИМУЛАТОРНИ КОЊУГОВАНИ ДЕРИВАТИ АЛЕРГЕНА

Од посебног су интереса нови препарати који би могли да у исто време утичу на IgE-епитопе и стимулишу имуни систем да генерише анти-алергијски одговор. Такви препарати могу бити алерген-хибридне вакцине [8] (генерисани техникама молекуларне биологије), препарати који делују на нивоу Toll-like рецептора (TLR) [9] (нпр. CpG мотиви који се хемијски купују на молекуле алергена) [10], или они који делују на нивоу других рецептора укључених у тзв. урођени имуни одговор, као што су PR рецептори (pattern recognition receptors), чији природни лиганди су полианјони [11, 12]. Лиганди TLR и PR рецептора, који повезују урођени и адаптивни имунитет, су изузетно потентни стимулатори имуног система [13, 14].

ХЕМИЈСКЕ МОДИФИКАЦИЈЕ АЛЕРГЕНА

Хемијским модификацијама алергена могуће је генерисати лиганде PR рецептора, што је и показано за пептиде алергена кућне прашице [15] (Der p) и тропомиозин алерген шкампа [16]. Ови молекули су након модификовања малеилацијом генерисали снажан имуни одговор, тј. стимулисали лучење анти-алергијских цитокина на експерименталним животињама током имунизације, што није био случај са немодификованим (контролним) алергенима. Лиганди PR рецептора нису детаљно проучени, али постоје студије које указују да су важна нагомилана негативна наелектрисања на потенцијалном лиганду која формирају везивно место за PR рецептор [17]. Природним процесом генерисан малондиалдехид такође даје лиганде за PR рецепторе [18]. Могуће је и да се ови протеини ефикасније процесују у макрофагама, ћелијама урођеног имуног одговора које најчешће експримирају PR рецепторе, што све доприноси снажнијем имуном одговору на иначе слабе стимулаторе имуног система (као што је често случај са алергенима) [19].

Неки ранији радови модификовања алергена екстраката полена трава малеил-анхидридом нису да-

ли добре резултате у смислу смањене алергености ових деривата *in vitro*, и овај поступак модификације је напуштен услед недовољно умањене алергености (у поређењу са неким другим хемијским агенсима) [20, 21] која би могла да овај дериват учини потенцијално интересантним препаратом (тзв. алергоидом), слично формалерогидима и алергоидима добијеним третманом глутаралдехидом који су нашли пуну клиничку примену [22]. Увођење локалне имунотерапије као новог вида специфичне имунотерапије, уз све бројније доказе повезаности урођеног и адаптивног имуног одговора (чиме се лиганди PR рецептора и TL рецептора директно повезују са генерисањем Т-ћелијског имуног одговора) је поново усмерило интерес ка ацил дериватима алергена, потенцијалним терапеутицима алергијских обољења.

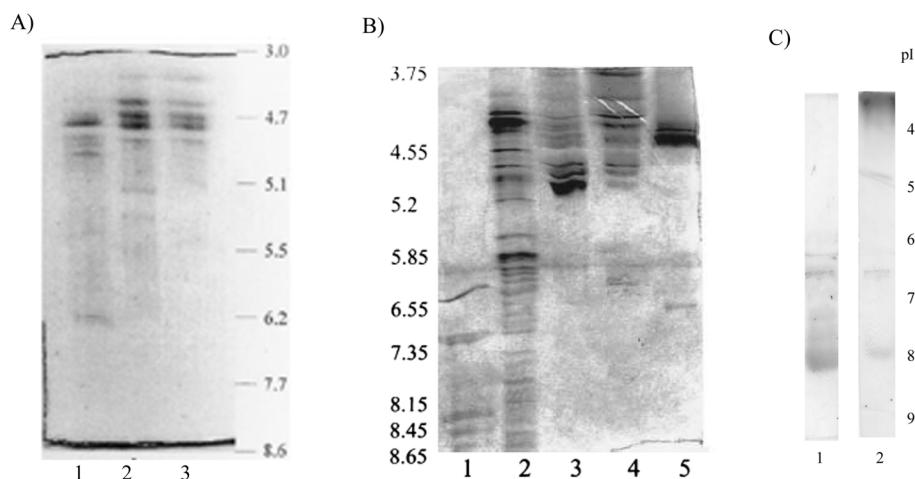
ДОБИВАЊЕ И КАРАКТЕРИЗАЦИЈА АЦИЛ ДЕРИВАТА АЛЕРГЕНА

Поступак хемијске модификације аминокиселина група у молекулу алергена (које су на физиолошком рН позитивно наелектрисане) анхидридима киселина, при благим условима, даје ацил дериватизоване алергене (негативно наелектрисане на физиолошком рН) који могу да буду потенцијални лиганди PR рецептора. У исто време, дериватизацијом позитивно наелектрисаних врста у молекулу алергена, мењају се и потенцијални IgE везујући епитопи, чиме може да се мења IgE везујући потенцијал хемијски модификованих деривата алергена, алергеност, а потенцијално и имуногеност ових деривата.

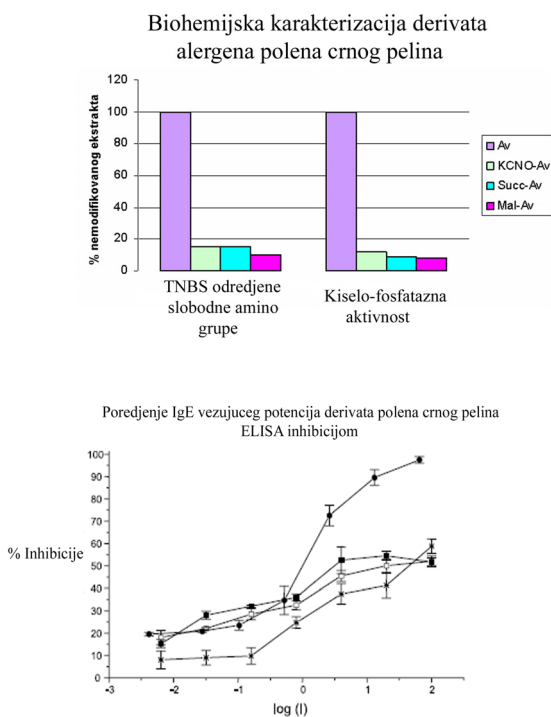
Хемијске модификације могу да се примене и на пуним екстрактима алергена, а и на пречишћеним протеинима, што је велика предност овог поступка дериватизације у односу на технике протеин инжењеринга.

Деривати протеина полена јежевице (*Dactylis glomerata*) [23] и црног пелина (*Artemisia vulgaris*) [23] су добијени модификацијом анхидридима малеинске и ћилибарне киселине и њихова биохемијска карактеризација је указала да су: задржали мономерну структуру, променили укупни (net) вредност површинског наелектрисања (из позитивног у негативно) док је ензимска активност ових препарата (кисело-фосфатазна) у потпуности пратила проценат резидуалних аминокиселина група (немодификованих деривата киселина). Сви ови биохемијски параметри који су праћени и који указују на успешност поступка модификације су приказани на Слици 1 и 2.

Карбамилација алергена полена црног пелина [23] (формирање уреидо групе након третмана аминокиселина група калијум-цијанатом) даје деривате који према *in vitro* испитивањима показују мање измењен капацитет да везују специфични IgE од деривата добијених ацилацијом (Слика 3). Ови деривати су већ у клиничкој примени [24, 25] и показали су добре резултате као препарати који могу да се примене у локалним формама имунотерапије, услед задржавања мономерне структуре дериватизованих алергена,



Слика 1. Испитивање површинског наелектрисања ацилдериватизованих алергена полена. А) Изоелектрофокусирање протеина екстракта полена јежевице (1), малеил деривата протеина полена јежевице (2) и сукцинил деривата протеина полена јежевице (3). Б) Изоелектрофокусирање протеина екстракта полена црног пелина (2), карбамил деривата протеина полена црног пелина (3), сукцинил деривата протеина полена црног пелина (4), малеил деривата протеина полена црног пелина (5) и pI маркер протеина (1). Изоелектрофокусирање Art v 1, главног алергена полена црног пелина (1) и ацетил деривата Art v 1 (2).



Слика 2. Биохемијска карактеризација деривата алергена полена црног пелина одређивањем слободних аминок група тринитробензенсулфонским реагенсом (TNBS) након дериватизације протеина и праћењем заостале ензимске активности уз употребу 4-нитрофенил фосфата (4-NPP) као супстрата за киселе фосфатазе. Екстракт протеина полена црног пелина (Av), карбамил дериват (KCNO-Av), малеил дериват (Mal-Av) и сукцинил дериват (Succ-Av).

Слика 3. IgE везујући потенцијал протеина екстракта полена црног пелина и ацилдеривата алергена полена црног пелина одређен ELISA инхибицијом. За микротитар плочицу је куплован недериватизован алерген, а растућим концентрацијама контролног (недериватизованог) и ацилдериватизованих деривата алергена полена је испитиван потенцијал блокирања везивања хуманог IgE из серума алергичних пацијената за микротитар плочицу. Инхибитори: екстракт протеина полена црног пелина (-?-), карбамил дериват протеина полена црног пелина (-?-), малеил дериват протеина полена црног пелина (-?-) и сукцинил дериват протеина полена црног пелина (-*-).

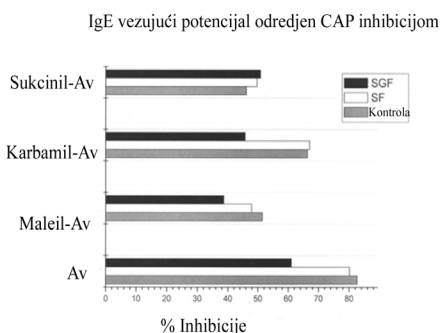
што у случају формалергоида и алергоида добијених третманом глутаралдехидом није могуће.

Због могуће примене ових деривата у локалним видовима имунотерапије, тестирана је и њихова стабилност у симулираним условима интестиналних флуида, пре свега желудачном флуиду (SGF) и у присуству протеаза [26, 27]. Слика 4 приказује понашање деривата алергена црног пелина у условима симулираних интестиналних флуида. Деривати су

стабилни колико и недериватизовани, контролни екстракт полена црног пелина.

АЛЕРГЕНОСТ АЦИЛ ДЕРИВАТА АЛЕРГЕНА ПОЛЕНА

Смањена реактивност у кожној проби (SPT) је важан параметар у проучавању дериватизованих алергена, јер може да укаже на побољшане особине алергених екстраката у смислу смањења нежељених



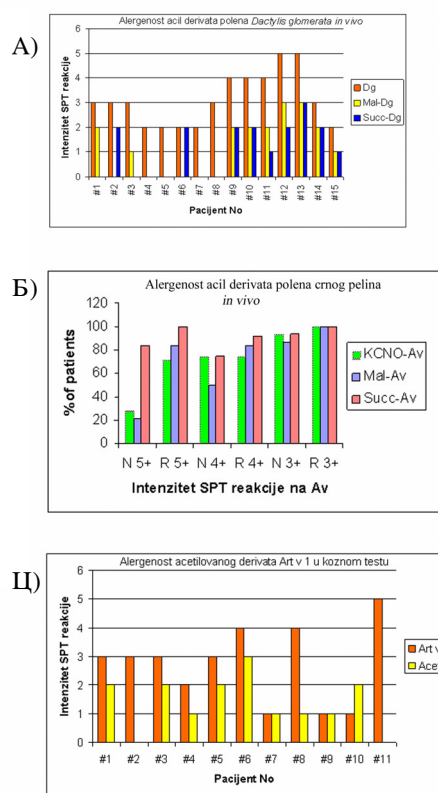
Слика 4. IgE везујући потенцијал екстракта полена црног пелина и ацилдеривата алергена полена црног пелина одређен CAP инхибицијом IgE везивања. Протеини су били изложени дејству симулираних услова гастроинтестиналног система: SF (саливарни флуид, имитира пљувачку) и SGF (желудачни флуид, имитира желудачни сок). Екстракт протеина полена црног пелина (Av), карбамил дериват (карбамил-Av), малеил дериват (малеил-Av) и сукцинил дериват (сукцинил-Av).

ефеката током потенцијалне имуноterapiје. Кожна проба је мерило тренутне кожне реактивности и односи се на реакције IgE и алергена (деривата алергена) при првом контакту у ткиву пацијента. Манифестација реакције препознавања алергена (деривата алергена) од стране IgE ускладиштеног на мастоцитима је ослобађање хистамина и бројних других медијатора инфламације. Огледа се у појави отока и црвенила на месту контакта алергена са кожом тестираног пацијента. Квантитативним кожным тестом (користећи хистамин као позитивну контролу) могуће је поредити алергени потенцијал дериватизованих алергена са контролним (немодификованим) алергеном, или алергеним екстрактом. Слика 5 приказује резултате добијене квантитативним кожным тестом у популацији пацијената алергичних на полне трава (јежевица) и корова (црног пелина). Ацил деривати и у овом тесту показују висок степен редуковане способности за везивање IgE, тј. премошћавање IgE на површини мастоцита и дегранулацију хистаминских гранула.

ИМУНОГЕНОСТ АЦИЛ ДЕРИВАТА АЛЕРГЕНА

Важност стимулације алерген-специфичних Т-ћелија и покретање имуног одговора у смислу стварања специфичних антитела IgG класе (блокирајућих антитела) [28] и преусмеравање имуног одговора од алергијског (Th2 типа) ка «нормалном» имуног одговору (Th1 типа) је важна особина сваког потенцијалног препарата за имуноterapiју алергијских обољења. Модификовање IgE везујућих епитопа, може, али и не мора да измени и IgG везујуће епитопе. Наравно, уколико је хемијском модификацијом драматично измењена структура алергена, велика је вероватноћа да ће се тим поступком модификовати и Т-ћелијски епитопи, који представљају важну карику у имуномодулацији имуног одговора на дати алерген, или дериват алергена. Неке најновије студије показују да управо овај параметар није задовољен у потпуности када су у питању формалергоиди и алергоиди добијени третманом глутаралдехидом[29]. Умањена имуногеност у односу на немодификовани алерген није пожељан параметар у смислу потенцијалне клиничке примене ових препарата.

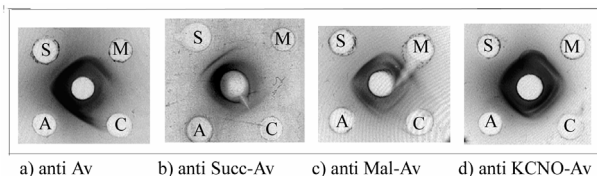
Имунизацијом експерименталних животиња и проучавањем укрштене реактивности серума генерисаних на дериватизоване алергене са немодифи-



Слика 5. Испитивање алергеног потенцијала алергена полена јежевице, црног пелина и њихових ацил деривата квантитативним кожным тестом (SPT). А) СРТ алергена екстракта полена јежевице (Dg) и малеил- (Mal-Dg) и сукцинил- деривата (Succ-Dg) на групи од 15 пацијената алергичних на полен јежевице. Б) СРТ алергена екстракта црног пелина, карбамил деривата (карбамил-Av), малеил деривата (Maleil-Av) и сукцинил деривата (Sukcinil-Av) на групи од 46 пацијената алергичних на полен црног пелина. Ц) SPT главног алергена екстракта црног пелина, Art v 1, и ацетил деривата Art v 1 на групи од 11 пацијената.

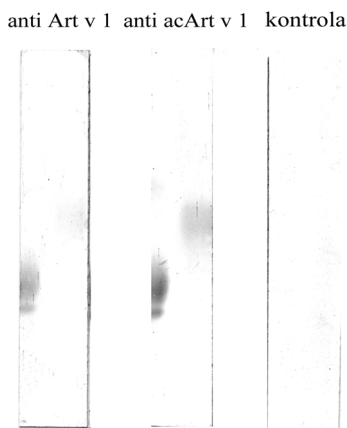
кованим протеинима, проучава се тзв. имуногеност дериватизованих алергена и квалитет имуног одговора који би евентуално могао да буде генерисан током потенцијалне имуноterapiје алергичних пацијената. Пожељно је да имуногеност буде у потпуности очувана и да антитела генерисана имунизацијом дериватима алергена препознају немодификоване

епитопе на природном алергену (тзв. укрштена реактивност). Ацил деривати су у нашим експериментима показали очувану имуногеност при имунизацији зечева. Укрштена реактивност је показана у тесту имунопреципитације антигена и антитела генерисаног имунизацијом (Слика 6).



Слика 6. Имуногеност алергена полена црног пелина (Ав), карбамил деривата (КСНО-Ав), малеил деривата (Мал-Ав) и сукцинил деривата (Сукс-Ав) на зечевима тестирана у двострукој имунодифузији. Антитела су генерисана на протеине екстракта полена црног пелина (а), сукцинил дериват (б), малеил дериват (ц) и карбамил дериват (д) и испитивана је њихова укрштена реактивност са контролним (немодификованим протеинима полена црног пелина) и свим осталим дериватима.

Ацетил дериват главног алергена полена црног пелина (Art v 1)[30] имунизацијом зечева даје антитела која су у потпуности укрштено-реактивна са немодификованим алергеном у имуноблоту (Слика 7), а показују и имају блокирајући потенцијал у ELISA тесту [31].



Слика 7. Имуногеност главног алергена полена црног пелина, Art v 1, и ацетил деривата Art v 1 на зечевима, тестирана у имуноблоту. Антитела су генерисана Art v 1 (antiArt v 1) и ацетил Art v 1 (anti acetilArt v 1) и испитивана је њихова укрштена реактивност.

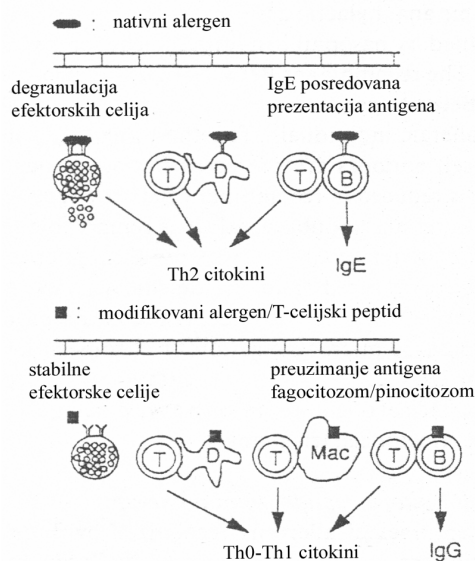
ПРЕТПОСТАВЉЕНИ МЕХАНИЗАМ ДЕЛОВАЊА АЦИЛ ДЕРИВАТА АЛЕРГЕНА У СПЕЦИФИЧНОЈ ИМУНОТЕРАПИЈИ

Ацил деривати би у потенцијалној специфичној имуноterapiји деловали на неколико начина:

- блокирањем IgE везујућих епитопа на алергену (ациловањем) ефекторске ћелије (ма-

стоцити) би биле стабилне током ињектовања алергена,

- IgE-посредована презентација алергена од стране Б-ћелија би била блокирана,
- на нивоу антиген-предентујућих ћелија користећи преференцијално макрофаге као APC уместо дендритских ћелија,
- стимулацијом Т-ћелија генерисала би се антитела IgG класе (блокирајућа антитела),
- имуни систем би се стимулисао и преусмеравао ка Th1 типу путем интеракције ацил деривата алергена и PR рецептора на APC, у првом реду макрофага (Слика 8).



Слика 8. Разлика у презентацији и имуном одговору на нативне и модификоване алергене.

Потенцијална имуноterapiја дериватизованим алергенима би у сваком случају требало да буде безбеднија за пацијента, услед смањеног лучења хистамина и других медијатора инфламације који поспешују алергијску инфламацију и дуготрајним излагањем алергену могу да доведу и до хроничног стања. Очување мономерне (нативне) структуре дериватизованих алергена би омогућило њихову примену и у локалним формама имуноterapiје.

Напомена: Резултати који су приказани у овом раду су део докторске дисертације др Тање Ђирковић Величковић која је урађена под руководством проф. Ратка М. Јанкова. Део приказаних резултата су и резултати дипломских и магистарских радова дипломираних биохемичара мр Наталије Половић, Иве Перовић и Милана Блануше, који су рађени под руководством др Тање Ђирковић Величковић. Драгоцену помоћ у раду на овој проблематици и кроз вишегодишњу сарадњу су пружиле колеге: др Марија Гавровић-Јанкуловић са Хемијског факултета, др Споменка Петровић, мр Лидија Буразер, др Љиљана Димитријевић и др Оља Вучковић са Института за Имунологију и Вирусологију Торлак, као и колеге клинички имунолози и алерголози, др Мина Миловановић, др Марина Атанасковић-Марковић, др Светлана Паранос, др Мирјана Букилица, др Зорица Шпорчић и др Олика Дробњак.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Gieras A, Focke-Tejkl M, Ball T, Verdino P, Hartl A, Thalhamer J, Valenta R. Molecular determinants of allergen-induced effector cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(2):384-90.
2. Breiteneder H, Clare Mills EN. Plant food allergens—structural and functional aspects of allergenicity. *Bio-technol Adv* 2005;23(6):395-9.
3. Cirkovic Velickovic T, Gavrovic-Jankulovic M, Jankov RM. Overview of the most commonly used methods in allergen characterization. *Journal of the Serbian Chemical Society* 2005;70(3):347-60.
4. McEldowney SJ, Bush RK. Pollen immunotherapy: selection, prevention, and future directions. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6(5):420-6.
5. Dabbagh K, Dahl ME, Stepick-Biek P, Lewis DB. Toll-Like Receptor 4 Is Required for Optimal Development of Th2 Immune Responses: Role of Dendritic Cells. *J Immunol* 2002;168(9):4524-30.
6. Larche M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006;6(10):761-71.
7. Senti G, Gomez JM, Rettig L, Wuthrich B, Kundig TM, Johansen P. Immunotherapeutic targeting of allergic disease. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006;5(4):243-52.
8. Kussebi F, Karamloo F, Rhyner C, *et al.* A major allergen gene-fusion protein for potential usage in allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(2):323-9.
9. Johansen P, Senti G, Martinez Gomez JM, Storni T, von Beust BR, Wuthrich B, Bot A, Kundig TM. Toll-like receptor ligands as adjuvants in allergen-specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2005;35(12):1591-8.
10. Agrawal S, Kandimalla ER. Modulation of Toll-like Receptor 9 Responses through Synthetic Immunostimulatory Motifs of DNA. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1002:30-42.
11. Murphy JE, Tedbury PR, Homer-Vanniasinkam S, Walker JH, Ponnambalam S. Biochemistry and cell biology of mammalian scavenger receptors. *Atherosclerosis* 2005;182(1):1-15.
12. Limmon GV, Arredouani M, McCann KL, Corn Minor RA, Kobzik L, Imani F. Scavenger receptor class-A is a novel cell surface receptor for double-stranded RNA. *Faseb J* 2007.
13. Cirkovic Velickovic T, Thunberg S, Polovic N, Neimert-Andersson T, Gronlund H, van Hage M, Gafvelin G. Low Levels of Endotoxin Enhance Allergen-Stimulated Proliferation and Reduce the Threshold for Activation in Human Peripheral Blood Cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;146(1):1-10.
14. Gao B, Wang Y, Tsan MF. The heat sensitivity of cytokine-inducing effect of lipopolysaccharide. *J Leukoc Biol* 2006;80(2):359-66.
15. Bhatia S, Mukhopadhyay S, Jarman E, *et al.* Scavenger receptor-specific allergen delivery elicits IFN-gamma-dominated immunity and directs established TH2-dominated responses to a nonallergic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(2):321-8.
16. Rajagopal D, Ganesh KA, Subba Rao PV. Modulation of allergen-specific immune responses to the major shrimp allergen, tropomyosin, by specific targeting to scavenger receptors on macrophages. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;121(4):308-16.
17. Shakushiro K, Yamasaki Y, Nishikawa M, Takakura Y. Efficient scavenger receptor-mediated uptake and cross-presentation of negatively charged soluble antigens by dendritic cells. *Immunology* 2004;112(2):211-8.
18. Willis MS, Thiele GM, Tuma DJ, Klassen LW. T cell proliferative responses to malondialdehyde-acetaldehyde haptenated protein are scavenger receptor mediated. *Int Immunopharmacol* 2003;3(10-11):1381-99.
19. Nicoletti A, Caligiuri G, Tornberg I, Kodama T, Stemme S, Hansson GK. The macrophage scavenger receptor type A directs modified proteins to antigen presentation. *Eur J Immunol* 1999;29(2):512-21.
20. Moran DM, Wheeler AW. Chemical modification of crude timothy grass pollen extract. I. Antigenicity and immunogenicity changes following amino group modification. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1976;50(6):693-708.
21. Wheeler AW, Jenkins PM, Moran DM. Chemical modification of crude timothy grass pollen extract. II. Class and specificity of antibodies induced by chemically modified timothy grass pollen extract. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1976;50(6):709-28.
22. Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy* 2005;60(6):801-7.
23. Cirkovic T, Gavrovic-Jankulovic M, Prusic S, Jankov RM, Burazer L, Vuckovic O, Sporicic Z, Paranos S. The influence of a residual group in low-molecular-weight allergoids of *Artemisia vulgaris* pollen on their allergenicity, IgE- and IgG-binding properties. *Allergy* 2002;57(11):1013-20.
24. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela GS, Canonica GW. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet* 1998;351(9103):629-32.
25. Passalacqua G, Pasquali M, Ariano R, *et al.* Randomized double-blind controlled study with sublingual carbamylated allergoid immunotherapy in mild rhinitis due to mites. *Allergy* 2006;61(7):849-54.
26. Cirkovic Velickovic TD, Polovic ND, Gavrovic-Jankulovic MD, *et al.* *Artemisia vulgaris* pollen allergoids digestibility in the simulated conditions of the gastrointestinal tract. *Journal of the Serbian Chemical Society* 2006;71(8-9):879-88.
27. Polovic N, Cirkovic Velickovic T, Gavrovic-Jankulovic M, Burazer L, Dergovic-Petrovic D, Vuckovic O, Jankov RM. IgG binding of mugwort pollen allergens and allergoids exposed to simulated gastrointestinal conditions measured by a self-developed ELISA test. *Journal of the Serbian Chemical Society* 2004;69(7):533-40.
28. van Neerven RJ, Knol EF, Eijraes A, Wurtzen PA. IgE-mediated allergen presentation and blocking antibodies: regulation of T-cell activation in allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141(2):119-29.
29. Wurtzen PA, Lund L, Lund G, Holm J, Millner A, Henmar H. Chemical modification of birch allergen extract leads to a reduction in allergenicity as well as immunogenicity. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144(4):287-95.
30. Blanus M, Perovic I, Popovic M, *et al.* Quantification of Art v 1 and Act c 1 being major allergens of mugwort pollen and kiwi fruit extracts in mass-units by

ion-exchange HPLC-UV method. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2007.

31. Cirkovic Velickovic T, Perovic I, Petrovic D, Gavrovic-Jankulovic M, Burazer L, Milovanovic M, Atanasovic-Markovic M, Jankov R. Allergenicity and immunogenicity of the major mugwort pollen allergen Art v 1 chemically modified by acetylation. Allergy 2007;62:260-.

Abstract

NEW FORMS OF IMMUNOTHERAPIES OF ALLERGIC DISEASES

Tanja Ćirković Veličković, Department of Biochemistry, Faculty of Chemistry, Belgrade University

The prevalence of allergic disorders, such as hayfever and asthma has increased worldwide, mostly in westernised

countries where up to 20 % of the population are affected. In recent years, a better understanding of the immunopathogenesis of allergic diseases has evolved, which has contributed to the development of novel more targeted forms of therapy. Allergen injection immunotherapy is the only treatment in current use with the curative potential. The use of modified allergens, allergen peptides and the use of novel adjuvants represent alternatives to conventional immunotherapy with potential for improved efficacy with less side effects. Although, immunomodulatory strategies provide a promising outlook for the treatment of allergic patients, more studies are needed in the future to address issues of efficacy, safety and long-term effects of altered immune responses.



Бранко Ј. Дракулић, Центар за хемију – ИХТМ, Универзитет у Београду, bdrakuli@chem.bg.ac.yu

ОД 1Д ДО 3Д СТРУКТУРЕ МОЛЕКУЛА - ВИЗУАЛИЗАЦИЈА И ПРИМЕНА

Хемијски преглед за циљну групу има средњошколце и њихове професоре - овај шекс је првенствено њима намењен. У оквиру наставних планова из хемије у вишим разредима основне и у средњој школи молекули се исправно представљају бруто и дводимензионалним формулама. Тродимензионалну представу молекула користимо тек онда када је потребно укључити неке стереохемијске концепције. На тај начин никако не правимо суштинску грешку. Дидактика налаже да се крене од основног, онога што се мора научити, (молим Вас читати схватити) да би се учило даље. Чињеница да су молекули тродимензионални објекти, на одређени начин иако осећају негде у позадини и до ње ће директно доћи они који се за предмет више интересују. Оно што ће прочитати је прича о молекулима, како они заиста изгледају, како их представљамо и због чега то радимо.

1Д, 2Д

Бруто формула садржи једнозначну информацију о томе које атоме садржи молекул и колико атома одређене врсте тачно у молекулу има (Слика 1а). Поред тога из бруто формуле као молекулску особину можемо једино израчунати релативну молекулску масу.



Слика 1. Кондензоване бруто формуле

Прво што ћете уочити да је прво једињење највероватније бензен, друго може бити диметил етар или етанол, треће је највероватније етанска киселина (сирћетна киселина), али може исто тако да буде метил естар метанске (мравље киселине), 1,2-етандиол, хидроксиетанол; понешто екзотичнији 1,2- или 1,3-диоксетан, или метилдиоксиран и тиме су могућности углавном исцрпљене. Последња бруто формула која садржи двадесет атома може да опише састав 1066 органских једињења која релано постоје.¹

Када бруто формулу разложимо, и даље је можемо представити у једној линији текста и на тај начин много једнозначније одредити како су групе атома повезане, односно смањити број могућих комбинација атома. На тај начин ономе који чита нашу записану информацију о молекулу показујемо скоро једнозначно који молекул смо хтели да прикажемо.



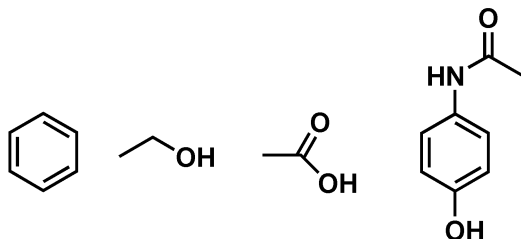
Слика 2. Бруто формуле

На слици 2 први молекул у горњем реду је бензен², друго је етанол, треће етанска киселина, а четврто од могућих 1066 ће за нашу причу бити парацетамол [*N*-(4-Хидроксифенил)ацетамид], лек који пијемо уместо аспирина када добијемо температуру или имамо главобољу.

¹ Податак о броју молекула преузет из електронске верзије Chemical Abstracts (SciFinder Scholar database) половином фебруара 2008.

² Овакав приказ цикличних структура је чест у старијим текстовима из времена када је слагање текста било засновано на Гутенберговом методу.

Можемо нацртати структурне формуле молекула са слике 2 (Слика 3) и то је најчешћа представа коју срећемо у уџбеницима. И даље остајемо у две димензије.

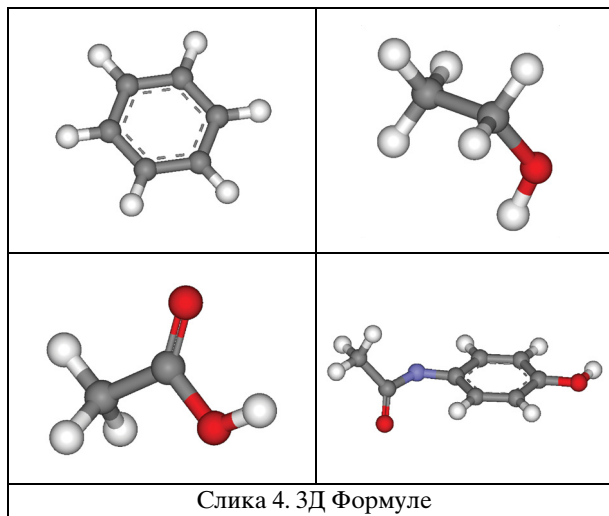


Слика 3. 2Д Формуле.

Запажамо да једноструку, двоструку (као и троструку везу) обележавамо са јеноструком, двоструком или троструком цртом; да водоникове атоме везане за угљеник не обележавамо и да хетератоми (кисеоник и азот у нашим формулама; као и сумпор, фосфор и халогене) обележавамо симболом елемента, исто тако обележавамо све атоме водоника који су везани за хетероатоми (O, N, S, P). На овај начин добијамо информацију о томе који су типови истоврсних (нпр. у молекулу бензена постоје само sp^2 хибридизовани угљеникови атоми, док у молекулу параацетамола постоје и sp^2 и sp^3 C атоми) или различитих атома присутни у молекулу и како су они међусобно везани (connectivity); исто тако први поглед на слику нам даје информацију које функционалне групе који молекул садржи, и из тога можемо (квалитативно) закључити о реактивности или типу нековалентних интеракција које су својствени одређеном молекулу. На пример етанска киселина садржи карбоксилну групу, која се може депротонувати (губљење водоника везаног за хидроксилни кисеоник карбоксилне групе) па има и одређену киселинску константу. Са друге стране, етанол и парацетамол садрже хидроксилну групу чији водоник може формирати водоничну везу са хетероатомом неког другог молекула. Исти кисеоник хидроксилне групе носи два слободна електронска пара и сваки од њих може створити водоничну везу са водоником везаним за хетероатом са неког другог молекула (нпр. $-NH-$ или $-OH$).

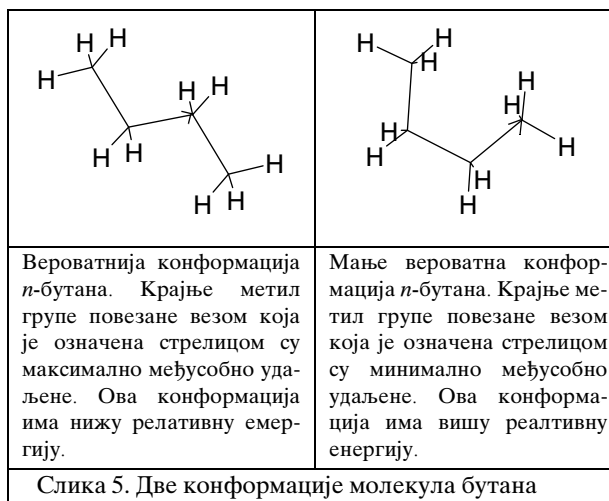
3Д

Из једнодимензионалних и дводимензионалних формула смо до сада могли да закључимо много о особинама молекула који су узети за пример, а нешто детаљнија анализа би дала још података. Међутим молекули су заиста тродимензионални (у даљем тексту 3Д) објекти (Слика 4), и њихово тродимензионално представљање нам нуди додатне важне информације.



Слика 4. 3Д Формуле

Пре свега међусобни однос атома у простору – конформације молекула. Један молекул који садржи једнострукуре везе око којих је могућа ротација може имати много конформација - неке од њих су вероватније неке мање вероватне. Разлог за то је разлика у просторној близини два (или више) волуминозна дела молекула који су међусобно повезана једнострукуром везом (Слика 5).

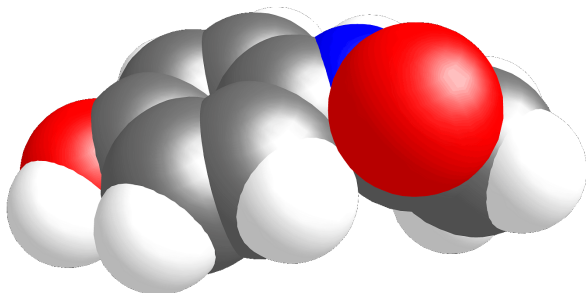


Слика 5. Две конформације молекула бутана

Детаљније о мање или више вероватним конформацијама флексибилних молекула се може наћи у основним универзитетским уџбеницима органске хемије.¹ Наши 2Д (као на слици 3) или 3Д цртежи молекула (као на сликама 4 и 5 - која треба да да утисак треће димензије користећи перспективу) су апроксимација направљена ради јасноће представљања. Атоми се апроксимирају тачкама или куглицама а везе између њих линијама или “штапићима”. Сваки атом има одређену запремину, па реалнија представа молекула укључује и запремину атома. На Слици 6 је приказан молекул парацетамола. Сви атоми су приказани сферама које приказују релан однос van der Waales-ових (у даљем тексту vdW) за-

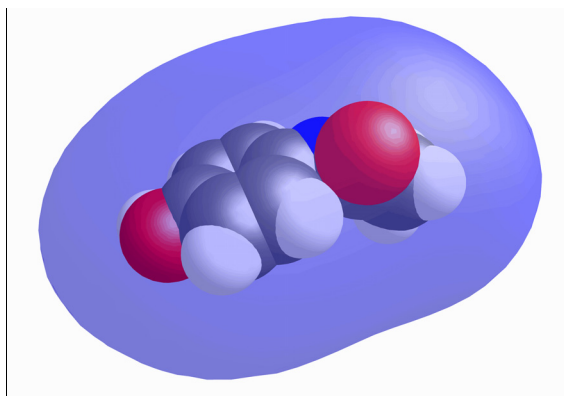
¹ Аутор препоручује Волхардов уџбеник Органске хемије који је преведен на наш језик.

премина појединачних атома. Запазите ћете да је овакава представа молекула слична калотним моделима које сте видели на часовима хемије. Графичка представа се договорно назива ЦПК (Corey-Pauling-Koltun) модели (Слика 6).



Слика 6. СРК модел парацетамола.

Поред тога графички 3Д запис најчешће представља молекулским површинама који дају бољу апроксимацију стерног распореда делова молекула у простору (Слика 7). Саме молекулске површине могу бити дефинисане као скуп атомских површина од којих је атом састављен. Како су дужине веза увек мање од збира атомских vdW радијуса, то се површине рачунају на основу спојених сфера. На слици 6 се види да ни један од атома није представљен пуном сфером, него да је свака од њих на месту контакта са другим атомом “стопљена” са сфером атома за који је тај атом везан (и обрнуто). Избор молекулске површине директно зависи од избора атомских пречника. Ако изаберемо vdW радијусе, добијамо vdW површину изведену из “стопљених” сфера, што је добра апроксимација стерних особина молекула (Слика 7).

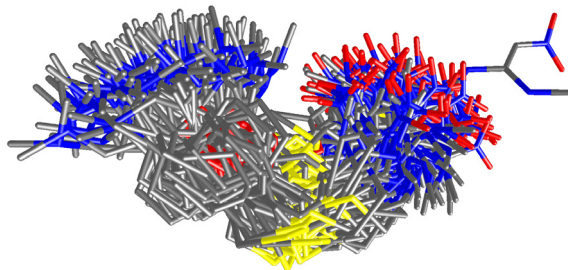


Слика 7. vdW Површина молекула парацетамола.

Наважнији су делови молекула они који су изложени растварачу (или околини). Да би се таква површина израчунала, преко површине молекула се у

свакој тачки пројектује сфера чији је пречник једнак пречнику молекула растварача (другим речима, таква сфера се “ваља” преко површине молекула). Збир свих тачака у којој сфера додирне површину молекула се бележи и добија се површина која површину доступну растварачу – Solvent Assessable Area (SAS). Пробна сфера се апроксимира својим центроидом и за најчешћи растварач – воду има пречник 1,4-1,5 Å. Укупна површина молекула се може поделити на поларну и неполарну. Поларна површина молекула се добија када се од укупне површине молекула одбију делови који припадају атомима угљеника, водониковим атомима везаним за њих и атомима халогених елемената (F, Cl, Br, I). Другим речима део површине молекула који потиче од хетероатома (O, N, P) и водоникових атома везаних за њих представља поларну површину молекула - Polar Surface Area (PSA).

Све особине појединачног молекула од фармаколошке и биолошке важности укључујући хидрофобност, капацитет стварања водоничних веза, део укупне површине која је поларна и део површине која је неполарна су јако зависне од 3Д геометрије молекула. Велики број конформација једног молекула се може приказати заједно и на тај начин се дефинише његов “конформациони простор” (Слика 9).

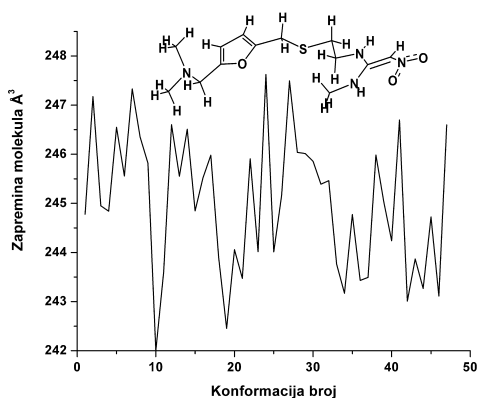


Слика 9. Сто конформација молекула Ранитидина

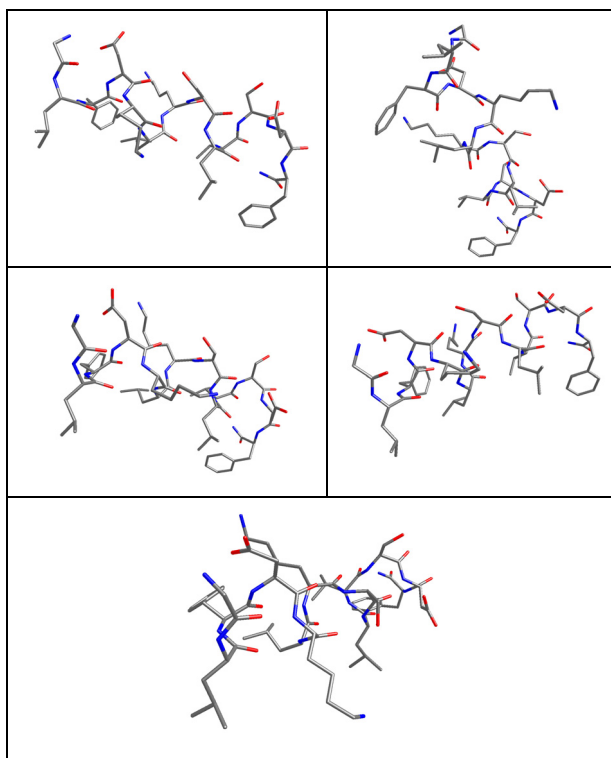
Свака конформација има припадајућу вредност неке од молекулских особина. Међутим особине које се разликују од једног до другог конформера су и временски зависне, зато што молекул током времена прелази из једне у неку блиску (следећу) конформацију.

Варијација молекулских особина са променом конформације је илустрована на примеру зависности запремине молекула Ранитидина (лека који се комерцијално користи за смањивања желудачне киселине), флексибилног молекула који има 10 једноструких веза¹ око којих је ротација могућа, од конформације. Близу педесет конформација (оних које имају релативно ниске енергије) је укључено у израчунавање. Графички приказ је дат на слици 10.

¹ Ако неко пажљиво преброји једноструке везе (које нису део прстена) у молекулу на слици 10 запазиће да молекул садржи тринаест таквих веза. Три једноструке везе се налазе на крајевима молекула и не доприносе много “мобилности” молекула. Обично се зову “метил ротори”.



Слика 10. Графички приказ промене запремине молекула ранигидина у зависности од конформације.



Слика 11. Конформације синтетичког пептида одређене НМР спектроскопијом.^а

^а Анимација доступна са: <http://hemija.chem.bg.ac.yu/home.htm> у html верзији бр. 1/2008.

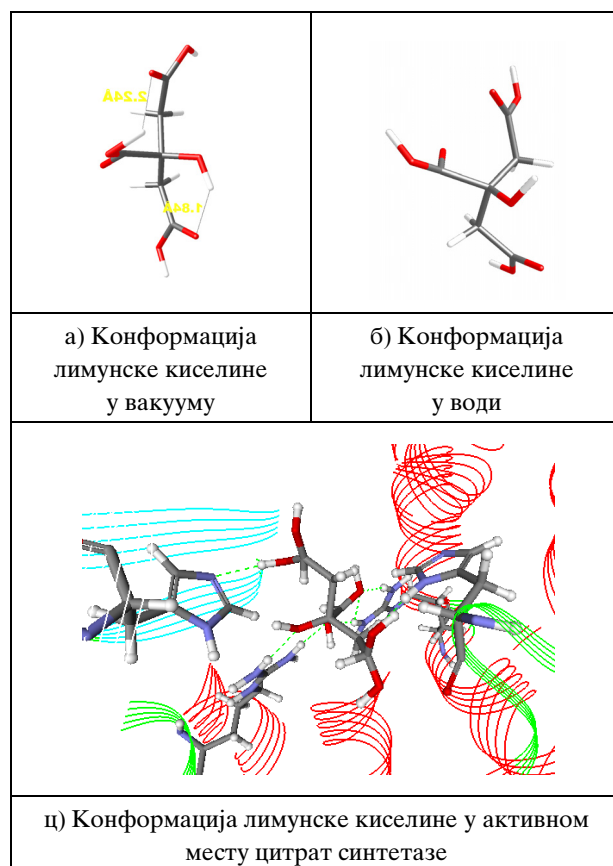
На примеру Ранигидина (Слике 9 и 10) су приказане израчунате конформације релативно ниске енергије. На слици 11 је приказано пет конформација синтетичког пептида који има антибактеријско дејство (PDB 1VM2).¹ Свих пет конформација је одређено НМР спектроскопијом у растварачу, што значи да приказане конформације реално постоје.

До сада смо видели да су молекули тродимензионални објекти, да њихове особине у многе зависе

од међусобног распореда атома у простору као и да су молекули флексибилни ентитети који показују динамичко понашање. Досадашње разматрање нам је (надам се) помогло да створимо релану слику о појединачном молекулу блиску његовом реалном изгледу, а сада ћемо покушати ту слику да уклопимо у контекст.

До сада смо молекула посматрали као изоловани ентитет а сада га укључујемо међу мноштво истих (на пример кристал) или различитих молекула (на пример растварач). У реалној ситуацији молекула је увек окружен другим молекулима са којима интерагује.

Хелмхолц тврди² да (парафразирано) не постоји унутрашња особина, зато што је особина увек способност субјекта да изврши утицај на објекат, чак иако објекат није дефинисан или се подразумева (имплицитно). Такав имплицитни објект може бити добро илустрован околином или медијумом који окружује субјекат. Овакав модел наглашава интерактивну природу једне особине (у нашој причи, молекула). Особине које се изводе из 1Д или 2Д представе молекула нису зависне од околине, док 3Д стереоелектронске особине јесу. Добра илустрација су конформације лимунске киселине у вакууму (Слика 11 а)), води (Слика 11 б)) и активном месту ензима цитрат синтетазе (Слика 11 ц)).

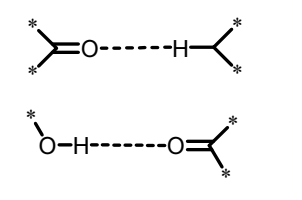
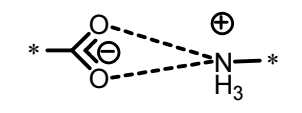
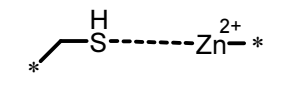
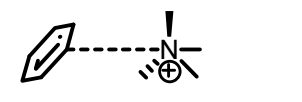
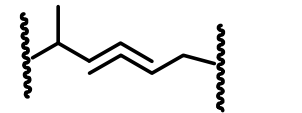


¹ G. Wang, Z. Li, X. Li, "Correlation Of Three-Dimensional Structures with the Antibacterial Activity of a Group of Peptides Designed Based on a Nontoxic Bacterial Membrane Anchor" *J. Biol. Chem.* **280**, 5803-5811(2005)

² H. Helmholtz, *Gesammelte Abhandlungen* **3**, 356-391 (1887)

У вакууму једна хидроксилна група и две од три карбоксилне групе граде *интрамолекулске* водоничне везе. У околини нема никаквих молекула, па ни молекула који могу да граде водоничне везе са водониковим атомима везаним за хетероатоме (-ОН или -COOH). У води, молекул лимунске киселине је окружен молекулима растварача (нису приказани на слици) са којима гради *интермолекулске* водоничне везе. У активном месту ензима цитрат синтетазе (PDB^{1#} 1A59)² молекул лимунске киселине је везан водоничним везама са остацима аминокиселина аргинина и хистидина. Све три конформације лимунске киселине на слици 11 су значајно међусобно различите. Примери на слици 11 показују да је усмереност поларних атома водоника једног молекула, који могу да граде водоничне везе као и усмереност слободних електронских парова на хетероатомима (који су акцептори (примаоци)) водоничних веза, јако зависна од тога у каквом се окружењу молекул налази. Таблица 1 даје преглед врста нековалентних интеракција које су важне за интеракцију између два молекула.

Таблица 1. Врсте нековалентних интеракција

	Водоничне везе	Таблица
	Јонски мостови	
	Комплексирање металних јона	
	Катјон – пи интеракције	
	Хидрофобне интеракције	

Макроскопске физичко-хемијске особине молекула (растворљивост, способност јонизације, поларност, диполни моменат, липофилност) као и биолошке особине - интеракција молекула са аминокиселинским остацима у активном центру ензима на који молекул делује и тако испољава своју активност - су директна последица способности молекула да интерагује једном или обично више врста нековалентних интеракција са својом околином.

Овде ћемо поменути само једну важну молекулску особину - липофилност, која се дефинише као партициони коефицијент између 1-октанола и воде ($\log P$). За једињење А:

$$P = \frac{[\text{концентрација А у 1-октанолу}]}{[\text{концентрација А у води}] \times (1-\alpha)}$$

α је степен дисоцијације једињења у води (ако је једињење подложно дисоцијацији).

Да би се смањило опсег вредности, за опис партиционог коефицијента 1-октанол/вода се користи логиратамска вредност.

1960. Године³ је проучавањем серије сличних једињења установљено да је липофилност молекула директно пропорционална њиховој биолошкој активности. Као мера липофилности је установљен подеони коефицијент 1-октанола/воде. 1-Октанол се састоји од хидрофобног⁴ *n*-алкил низа (*n*-октил) и хидроксилне групе, која има један поларни водоник који је донор водоничне везе и кисеоника који има два слободна електронска пара који су акцептори водоничне везе. Тако 1-октанол грубо представља модел ћелијске мембране (која је фосфолипидни двослој), а вода је (поново) груб модел цитосола. Последњих тридесетак година $\log P$ вредности се многу чешће израчунавају него мере.⁵

У новије време, у складу са сазнањем да особине свих молекула много зависе од њихове 3Д структуре дефинисан је и молекулски липофилни потенцијал⁶ и са њим повезан виртуална $\log P$ вредност, која се (поједностављено) добија пројекцијом атомских фрагмената који припадају хидрофобним атомима на молекулску површину. Због тога је виртуална $\log P$ вредност зависна од конформације молекула (Слика 12).

¹ PDB – Protein Data Bank, <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>

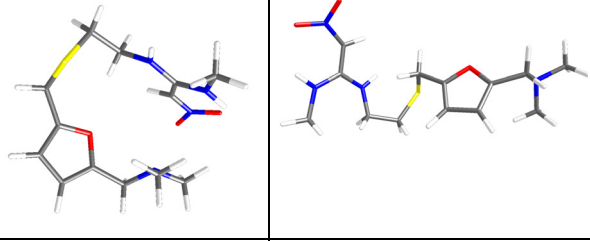
² R. J. Russell, U. Gerike, M. J. Danson, D. W. Hough, G. L. Taylor “Taylor Structural Adaptations of the Cold-active Citrate Synthase from an Antarctic Bacterium” *Structure* 6, 351-361 (1988)

³ C. Hansch, P.P. Maloney, T. Fujita, R. M. Muir “Correlation of Biological Activity of Phenoxyacetic Acids with Hammett Substituent Constants and Partition Coefficients” *Nature* (London, United Kingdom) 194, 178-180 (1960)

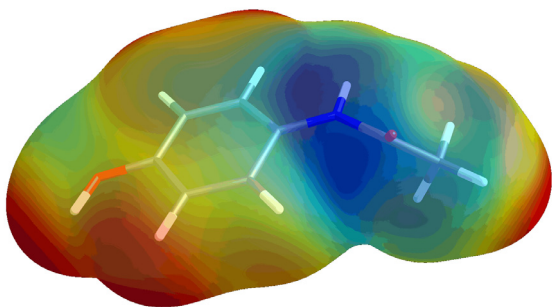
⁴ Одличан преглед природе хидрофобних интеракција се може наћи у тексту: D. Chandler “Interfaces and the driving force of hydrophobic assembly” *Nature* (London, United Kingdom), 437 (7059), 640-647 (2005).

⁵ Погледајте, на пример: A. K. Ghose, G. M. Crippen “Atomic Physicochemical Parameters for Three-Dimensional-Structure-Directed Quantative Structure-Activity Relationships. 2. Modeling Dispersive and Hydrophobic Interactions” *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 27, 21-35 (1987)

⁶ P. Gaillard, P. A. Carrupt, B. Testa, A. Boudon “Molecular lipophilicity potential, a tool in 3D QSAR: method and applications” *J. Comput. Aid. Mol. Des.* 8, 83-96 (1994)

	
Виртуелни $\log P = 2.1797$	Виртуелни $\log P = 2.1778$
Слика 12. Виртуелна $\log P$ вредности две конформације ранитидина	

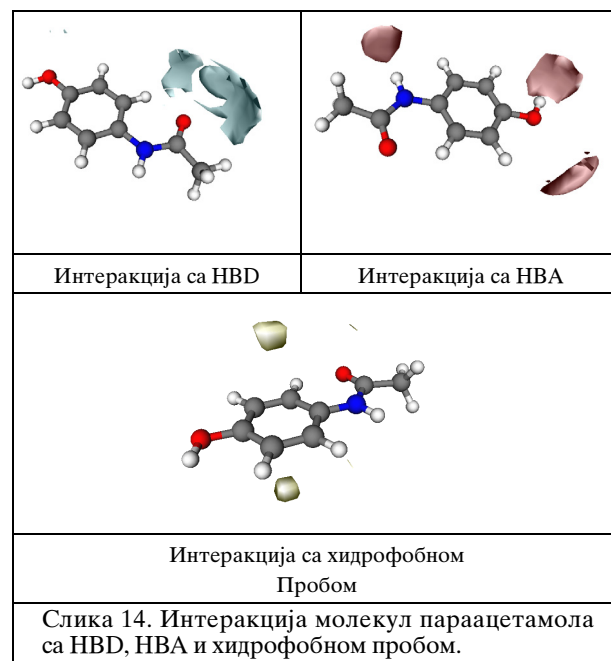
На слици 13 је приказан молекулски електростатички потенцијал параацетамола (МЕР). Плавом бојом (погледајте html верзију текста са <http://hemija.chem.bg.ac.yu/home.htm>, под “бројеви”) су обележени делови површине који одговарају деловима молекула који на хетероатомима имају слободне електронске парове -NH-CO-, док је црвеном обележен део површине који одговара -ОН групи која је даваоц водоничне везе. Пи електронски систем (изнад и испод фенил прстена) је приказан тамније зеленом бојом док делови површине који одговарају алкилним деловима молекула имају нешто светлије зелену боју. Значи сама површина даје информацију о томе где има више или мање електронске густине што је представљено бојама. Информација је изведена из бројчаних вредности за сваку тачку површине и ти бројеви се користе за анализу способности молекула да *интерагује са околином*, што је суштина ове приче.



Слика 13. Молекулски електростатички потенцијал (МЕР) ранитидина.

Ако су израчуната атомска наелектрисања за сваки атом у молекулу, један од начина да се одреди његов електростатички потенцијал је померање позитивног тачкастог наелектрисања из велике удаљености према молекулу и мерење привлачења или одбијања такве пробе у свим тачкама око молекула. Тако се добија површина приказана на слици 13. Међутим, и даље није довољно јасно у којим деловима

ће молекула најповољније интераговати са деловима других молекула који имају способност давања водоничних веза (hydrogen bond donor – HBD), примања водоничних веза (hydrogen bond acceptor – HBA) или стварања хидрофобних интеракција, односно оним деловима блиских молекула који могу да створе комплементарне интеракције. При томе није само важан положај у коме ће се највероватније наћи део другог молекула који са нашим испитиваним молекулом интерагује, него и колико ће те интеракције бити јаке. Јачина интеракција се изражава у јединицама енергије по молу (kcal/mol или kJ/mol). Што је интеракција повољнија, то је енергија интеракција нижа (негативан број који по апсолутној вредности има већу вредност). Позитивне енергије интеракције одговарају неповољним интеракцијама. Постоје програми који положај и енергију интеракције могу израчунати и представити и графички и бројно^{1,2}. Пример положаја интеракције са HBD, HBA и хидрофобном пробом (проба - елемент који је еквивалент дела молекула са којим испитивани молекула интерагује) изгледају као на слици 14.



Очигледно је да се HBD проба позиционира у правцу слободниј електронских парова карбонилног кисеоника amidне везе молекула. HBA проба се позиционира у близини хидроксилне групе везане за бензенов прстен и у близини водоника везаног за азот amidне групе параацетамоал. Хидрофобна проба се позиционира изнад и испод бензеновог прстена, значи да је најповољнија интеракција она између хидрофобне пробе и пи електронског система ароматичног дела молекула.

¹ P. J. Goodford “A Computational Procedure for Determining Energetically Favorable Binding Sites on Biologically Important Macromolecules” *J. Med. Chem.* **28**, 849- 857 (1985)

² “Molecular Interaction Fields: Applications in Drug Discovery and ADME Prediction”; (2006), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, G. Cruciani (ed.). <http://www.moldiscovery.com>

СМИЛЕС ©

Овај кратак опис начина представљања молекула не би био потпун ако не поменемо и начин да се молекули потпуно опишу једном линијом знакова која је значајно различита од бруто формула са слика 1 и 2. Зашто је то потребно? У фармацеутској индустрији у којој се дневно синтетизује и тестира велики број хемијских једињења је често потребно сачувати податке о једињењима заједно са њиховим израчунатим или измереним особинама. Да би се уштедело на простору, или направиле велике “библиотеке” које садрже структуре и особине једињења, установљена је договор за бележење структура који се назива SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System). У табlici 2 су примери SMILES нотације. Очигледна су нека правила: Атоми водоника (осим ако су везани за стереогени центар – последњи ред таблице) се не бележе; двострука веза се бележи знаком једнакости, трострука знаком #. Ароматични атоми (шести ред таблице) се бележе малим словима, алифатични великим. Цис-конфигурација са две супротне косе црте / \, (S)- стереохемија са двоструким знаком @. Много детаљнији опис SMILES нотације се може наћи на <http://www.daylight.com/dayhtml/doc/theory/theory.smiles.html>.

СМИЛЕС	Молекул
CC	Етан
O=C=O	Угљен диоксид
C#N	Цијановодоник
CC(=O)O	Сирћетна киселина
c1ccccc1	Бензен
F/C=CF	цис-Дифлуоретан
N[C@@H](C)C(=O)O	(S)-Аланин

ПРОГРАМИ ЗА ЦРТАЊЕ МОЛЕКУЛСКИХ ФОРМУЛА

И на самом крају неколико информација о томе где се легално и бесплатно могу наћи програми за цртање 2Д структурних једињења, као и програми за цртање и прегледање 3Д структура. Линкови дати као референце^{1 а), б)} ће вас одвести до веб страна произвођача програма. За преузимање програма је потребна једино регистрација. Програм ISIS Draw служи за цртање 2Д структурних формула. Нацртане структуре се могу чувати у изворном формату програма или копирати у друге документе, могуће је израчунавање основних података о нацртаним молекулима - релативна молекулска маса и састав молекула. Ако се инсталира и додатак AutoNom, који је талкође бесплатан, програм даје имена нацртаним структурама по IUPAC-овој номенклатури.² Корисно је за учење правила номенклатуре, посебно органских једињења. Пакет ACDLabs садржи програм

за цртање структура, даје могућност израчунавања већег броја особина молекула, као и давање имена нацртаним молекулима. Молекули се могу конвертовати у 3Д и таквим 3Д структурама се може манипулисати (ротација у простору, трансляција, зумирање). Ово може бити корисно за учење основних стереохемијских појмова у недостатку палстичних молекулских модела, којих на жалост, на нашем тржишту нема. Цео пакет садржи још доста напредних могућности, и врло исцрпна упутства. Препоручујем вам да се по инсталацији мало поиграте и сами откријете шта је са програмом могуће урадити.

О формату фајлова 2Д и 3Д структура молекула, као и о структурама протеина и програмима за њихову манипулацију у неком од следећих текстова.

УМЕСТО ЗАКЉУЧКА

Текст који сте прочитали је покушај аутора да на једноставан начин уведе младог читаоца у причу о реланом изгледу молекула, њиховој визуализацији и разлозима због чега је често молекуле потребно на одређени начин представити. У тексту су најчешће направљена многа поједностављења да би се тема изложила на разумљив начин, али се надам да тиме нисам описао ни један концепт погрешно. Циљ текста је да да основне податке и заинтересује читаоца да претражујући литературу (понуђене референце и интернет стране, које су често одличан едукативни материјал). Такође аутор жели да овим текстом скрене пажњу на потребу укључивања концепата описних у тексту, свакако на елементарном нивоу, у средњошколске програме предмета хемија.

За даље читање препоручујем два текста, која су ми дала идеју да овакав текст напишем и напомињем да су аутори другог препорученог текста први јасно дефинисали део појмова који су поменути и који нису старији од неколико година;

1. Johann Gasteiger, *Of Molecules and Humans*, *Journal of Medicinal Chemistry* 49 (22) 1-6 (2006).
2. Gullio Vistoli, Alessandro Pedretti, *Molecular Fields to Assess Recognition Forces and Property Spaces* у *Comprehensive Medicinal Chemistry II* 5, 577-602 (2007) Elsevier Ltd, Oxford Велика Британија

Abstract

FROM 1D TO 3D STRUCTURES OF MOLECULES - VISUALIZATION AND APPLICATION

Branko J. Drakulić, *IChTM, University of Belgrade*

Very simplified and brief review about different forms of molecular formula recording is given. Secondary scholars and their professors are the main target groups of the Journal; therefore article was aimed to introduce concepts of the 3D structures of molecules, molecular surfaces as well as influences of conformation on molecular properties. The brief description of SMILES notation is included and recommendations for further reading are given.

¹ а) ISIS Draw: <http://www.mdli.com/downloads/index.jsp>

б) ACDLabs: <http://www.acdlabs.com/download/>

² IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry, http://www.iupac.org/dhtml_home.html



ВЕСТИ из ШКОЛЕ ВЕСТИ за ШКОЛЕ

Љубиша ВАСОВИЋ, Основна школа “Живадинка Дивац”, Крагујевац
Александар В. ТЕОДОРОВИЋ, Јелена БУРЂЕВИЋ, Иван ГУТМАН,
Природно-математички факултет Крагујевац

ПОЈАМ ХЕМИЈСКОГ ЕЛЕМЕНТА У ОСНОВНОЈ ШКОЛИ

На самом почетку настава хемије у основној школи ученицима треба објаснити појам хемијског елемента. То није ни лако ни једноставно, јер су за правилну дефиницију хемијског елемента потребна многа знања који ученици у том узрасту не поседују. У овом чланку размотримо наставне, а укратко и научне, аспекте овог проблема. На почетку, уознаћемо се са историјским развојем појма елемента [1, 2].

ИСТОРИЈА ПОЈМА „ЕЛЕМЕНТ” И „ХЕМИЈСКИ ЕЛЕМЕНТ”

О елементима су изгледа први почели да разматрају филозофи у античкој Грчкој. Колико нам је данас познато, први који је о томе дао свој суд био је Талес (око 625-548 п. н. е.). Овај мудрац се упитао нису ли све оне шаролике ствари које опажамо у свету у којем живимо само различити појавни облици једне исте основне супстанце. Одговор који је Талес понудио – да се у основи свега постојећег налази вода – нама се данас може учинити наивним. Оно што је важно јесте да је он поставио право питање, и сматрао да је у својој основи Природа једноставна.

Филозофи који су живели после Талеса изнели су бројна друга гледишта. За Анаксимандра (око 610-546 п. н. е.) то је нека недефинисана супстанца „апеирон”, за Анаксимена (око 585-528 п. н. е.) то је ваздух, за Хераклита (око 535-475 п. н. е.) то је ватра, за Питагору (око 580-500 п. н. е.) то су бројеви, за Анаксагору (око 500-428 п. н. е.) елементи не постоје, него је свака ствар елементат за себе. Емпедокле (око 490-430 п. н. е.) је први схватио да један елемент неће бити довољан и тврдио је да их постоје четири – вода, ватра, ваздух и земља. Емпедоклова схватања прихватили су Платон (427-347 п. н. е.) и његов славни ученик Аристотел (384-322 п. н. е.).

Током Средњег века Аристотелова учења су била беспоговорно прихватана, па је теорија о четири елемента опстала током готово две хиљаде година. Ипак, средњовековни алхемичари су, почев од Џабира (око 715-815), сматрали да се метали састоје из два састојка - „филозофске живе” (принципа металности) и „филозофског сумпо-

ра” (принципа горљивости). Парацелзус (1493-1541) је томе додао и трећи елемент „со”.

Преокрет у конципирању појма хемијског елемента настао је радовима Роберта Бојла (1627-1691), који је увео експериментални критеријум: *елемент је она супстанца која се не може разложити на просте* (1661). Та дефиниција хемијског елемента, уз незнатне измене, јесте оно што се наводи на почетку уџбеника за ученике основне школе.

Исти, емпиријски, приступ појму хемијског елемента изрекао је и Лавоазје (1743-1797): *Хемијски елементи су супстанции које су последњи састојци тела до којих можемо доћи анализом, и не сматрамо их сложеним телима све док нам експеримент и опажање не пружи доказ за то* (1789). Лавоазје је дао и списак свих тада познатих елемената. У том списку је било 33 елемента, међу којима и светлост и калорик (топлота).

Уводећи појам атома у хемију, Далтон (1766-1844) је постулирао да се различити елементи састоје из различитих врста атома (који се првенствено разликују по масама), а да су сви атоми једног елемента међусобно идентични (1808). Развитком атомистике постало је могуће дати једну савим другачију, структурну дефиницију хемијског елемента. Када је Радерфорд (1871-1937) године 1911. открио да атоми имају позитивно наелектрисано језгро и електронски омотач, и када је Мосли (1887-1915) године 1913. пронашао експериментални начин да се одреди наелектрисање атомског језгра, хемијски елементат се могао дефинисати као *супстанца састављена од атома који сви имају језгра са истим наелектрисањем, истим атомским бројем* (при чему масе атома истог елемента могу и да се разликују – изотопија). И ова дефиниција хемијског елемента излаже се ученицима основне школе, али тек након обраде структуре атома.

У најновије време у вези дефиниције хемијског елемента појавила се једна нова тешкоћа: атоми најтежих до данас добивених елемената су екстремно нестабилни и краткоживући. Њихово време полураспада је реда величине хиљадитог дела секунде [3, 4].

Због тога је усвојен следећи критеријум [5]: *Открићем новој хемијској елементу смањено се експериментални доказ да постоји нуклид чији атомски број не одговара ни једном раније познатом елементу, и који постоји најмање 10^{-14} секунди.* (Време од 10^{-14} секунди је изабрано зато јер је оно довољно да се око нуклида – атомског језгра – оформи електронски омотач.)

ПРИСТУП ПОЈМУ ХЕМИЈСКИ ЕЛЕМЕНТ У ОСНОВНОЈ ШКОЛИ

У нашој земљи хемија се почиње изучавати у седмом разреду.

Кроз наставне јединице: „**Материја и супстанца**”, „**Физичка и хемијска својства супстанци**” и „**Физичке и хемијске промене супстанци**” ученици треба да разумеју међусобну повезаност појмова: материја (све што постоји), физичко поље, *супстанца* (вид материје од које су изграђена физичка тела) и чиста супстанца. Треба, такође, да разумеју разлике између супстанце и физичког поља, супстанце и физичког тела. Треба наводити што више примера супстанци, поготово оних које познају из живота. Вода, шећер, со, сирће, ацетон, алкохол, гвожђе, рђа, бакар, сумпор, алуминијум, жива, злато, стакло, земљиште, кисеоник, азот, ваздух итд. могу за то послужити. Ученици треба да схвате да се супстанце могу, за разлику од физичких поља, осетити чулима (мирис сирћета, укус соли, додир, вид).

Затим их треба навести да уоче како су супстанце најчешће помешане, али могу да постоје и у чистом стању. Када су *чисте*, супстанце (вода, со, злато, гвожђе, жива) *не садрже нимало других супстанци*. Реч „**чисто**” у животу има другачије значење: чиста вода (за пиће, за купање) и дестилована вода (чиста супстанца – вода). Било би корисно да ученици прихвате договор, да *назив супстанце* подразумева ту супстанцу као чисту супстанцу.

У оквиру наставне јединице „**Елементи и једињења**” ученици упознају дате појмове. Треба нагласити да се ради о чистим једноставним (простим) супстанцама и чистим сложеним супстанцама. Неке примере коришћене раније треба поново употребити да би ученици разумели да ти примери представљају чисте супстанце (заједничка одлика и елемената и једињења). Међутим, овде треба да схвате и разлику: елемент се не може разложити на простије супстанце, а једињење се може разложити на елементе од којих се састоји. Згодно је употребити аналогију из уџбеника [6]: елемент-слово, једињење-реч састављена од слова. Од 30 слова може се саставити огроман број речи – од стотинак елемената (90 постоје у природи) – огроман број једињења (око 30 милиона). Дефиниција која се даје ученицима је следећа [6]: *Елемент је најједноставнија чиста супстанца, која се хемијским променама не може разложити на једноставније супстанце.*

Даље се ученицима скреће пажња на следеће: Сваки елемент има своје физичке особине (агрегатно стање, боју, мирис, растворљивост, тачку кључања, тачку топљења, густину). Једињење, такође има своје особине, које не морају бити (најчешће и нису) исте са особинама елемената од којих се то једињење састоји (примери: вода – водоник и кисеоник, со – натријум и хлор). Неки елементи могу да постоје у слободном стању, неки могу бити и слободни и у облику једињења, а неки само везани са другим елементима – у облику једињења. Неки елементи улазе у састав многих једињења, а неки се „нерадо удружују” са другим елементима. Елементи, по својим особинама могу бити метали (најбројнији), металоиди и неметали.

Наставна тема „**Структура супстанце**” почиње наставном јединицом **Атом**, која треба да упозна ученике са честичном грађом супстанци. Уситњавањем супстанце, на пример бакарне жице, добићемо, на крају, најситније делове бакра који још увек имају особине бакра – атоме бакра (пример из уџбеника [6]). Атоми су, дакле најситније честице елемента које још увек имају особине тог елемента. Постоји онолико врста атома, колико има елемената. Елемент је супстанца састављена од атома исте врсте.

Приликом обраде наставних јединица „**Грађа атома. Језгро атома**”, „**Атомски и масени број. Изотопи**” даље се развија-проширује појам елемента. Сада ученици могу да схвате *елемент као супстанцу (прости, чисти) чији сви атоми имају исти број протона у својим језгрима, њј. исти атомски број*. Елемент може да садржи и атоме који се међусобно разликују по броју неутрона. Такви атоми истог елемента зову се изотопи тог елемента. Елемент калај, на пример, има 10 изотопа, водоник 3 итд. Постоје и елементи – „чистунци” (састављени од само једног изотопа, на пример злато, натријум, алуминијум).

Овде се може на више примера нагласити да је *елемент супстанца састављена од атома истог атомског броја*. На пример жива је супстанца састављена од атома живе (чији атомски број је 80, а то значи да сваки атом тог елемента има 80 протона у језгру), *сумпор* је супстанца састављена од атома сумпора (чији је атомски број 16, а то значи да сви атоми те супстанце имају 16 протона у својим језгрима). . .

У оквиру наставне јединице „**Периодни систем елемената**” треба ученике упознати са везом између грађе атома елемента и његовог положаја у табlici периодног система, као и са утицајем грађе атома на особине елемента (метали, неметали, племенити гасови). Приликом представљања грађе атома првих неколико елемената, корисно је наглашавати како *само* атоми датог елемента имају одређени број протона.

Приликом обраде наставне јединице „**Анализа и синтеза**” поново се може нагласити разлика између елемената и једињења. Хемијским променама се могу из једињења добити елементи, као

чисте супстанце, састављене од „истоврсних” атома. Такође је могуће од елемената (једноставних супстанци) добити једињења, опет као чисте супстанце.

У осмом разреду, предмет изучавања хемије су неметали (водоник, кисеоник, хлор, сумпор, азот, фосфор, угљеник) и њихова једињења, а такође и метали (натријум, калијум, магнезијум, калцијум, гвожђе, алуминијум, бакар, олово, цинк) и њихова једињења.

Изучавање физичких и хемијских својстава ових елемената, повезује се са њиховим положајем у периодном систему елемената, чиме се утврђује структурна дефиниција елемента.

КОМЕНТАРИ

У садашњем уџбенику хемије за 7. разред основне школе [6], на страни 25 даје се следећа, уобичајена, дефиниција хемијског елемента: „Супстанце које се хемијским променама не могу разложити на једноставније супстанце називају се хемијски елементи.” На први поглед то је она иста дефиниција коју је дао Бојл. Међутим, постоји једна значајна разлика, а то је израз „хемијска промена”. Наиме, када би се ове две речи избациле из школске дефиниције, онда би (према данашњем стању науке) постојала само три „елемента” – електрон, протон и неутрон. Ученици никада неће приметити овај суптилни детаљ, а тешко да то примећују и наставници.

Ми, наравно, не предлажемо да се било шта измени у постојећем уџбенику (који је по много чему изванредан), али ипак желимо да укажемо на ову „ситницу”. Многи ће рећи да је разлагање атома на елементарне честице „физичка промена”, па се самим тим искључује из разматрања. Ево три мало тежа случаја:

Када се врши електролиза воде (што тешко да неко неће признати да је „хемијска промена”), онда се на катода издваја лаки изотоп водоника, а у течной фази заостаје тежи изотоп – деутеријум. Овај процес се данас изводи у индустријским размерама. На тај начин је водоник хемијским путем разложен на две друге супстанце – лаки водоник и деутеријум.

Ако било који метал загревамо (по могућности у вакууму), онда из њега излазе слободни електрони. Дакле, загревањем (што је традиционални поступак у хемији) метал се разлаже на електроне и нешто што је позитивно наелектрисано.

Ако имамо неки радиоактивни елемент, рецимо уран, онда чак не треба ништа ни да радимо – он ће се сам од себе разложити на једноставније супстанце. Конкретно, уран ће се сам од себе разложити на олово и хелијум, иако ће за то бити потребно прилично времена.

Поменимо, узгред, да се на страни 24 поменутог уџбеника каже да постоји 113 елемената. Још пре више од десет година знало се за 115 елемената, а од 2006. године њихов број је 117 [3, 4].

Након што се ученици упознају са структуром атома, може се дати нова дефиниција елемента (стр. 66 у уџбенику [6]): „Хемијски елемент је супстанца чији сви атоми имају једнак број протона у језгру, што јест једнак атомски број.” Овога пута можемо само да похвалимо ову јасну и ученицима потпуно разумљиву реченицу. На жалост, није свуда тако. У једном другом уџбенику (чије податке намерно не наводимо) налазимо следећу дефиницију: „У савременој хемији под појмом хемијског елемента подразумевамо скуп свих атома исте врсте у природи (свемиру).” И ова дефиниција је у суштини тачна, али садржи такве ученицима неразумљиве (и потпуно непотребне) фразе као „скуп свих атома” или „у свемиру”. Ученици који на овај (други) начин треба да науче шта је хемијски елемент, хемију никада неће заволети.

Abstract

THE CONCEPT OF CHEMICAL ELEMENT IN ELEMENTARY SCHOOL

Ljubiša Vasović, Aleksandar V. Teodorović, Jelena Đurđević, Ivan Gutman

Elementary School “Živadinka Divac” and Faculty of Science Kragujevac, Serbia

It is discussed how the concept of chemical element has to be introduced to elementary school students. Some peculiarities in the respective textbook definitions are pointed out.

ЛИТЕРАТУРА

- Д. Грденић, Повијест хемије, Нови Либер, Загреб, 2001.
- И. Гутман, Изабрана поглавља из историје хемије, ПМФ Крагујевац, Крагујевац, 2005.
- И. Гутман, Р. Ковачевић, Хем. преглед 45 (2004) 85.
- И. Гутман, Хем. Преглед 48(6) (2007) 114.
- А. Н. Wapstra, Pure Appl. Chem. 63 (1991) 879.
- Љ. Мандић, Ј. Королија, Д. Даниловић, Хемија за 7. разред основне школе, Завод за уџбенике, Београд, 2007.



IN MEMORIAM

АКАДЕМИК СЛОБОДАН В. РИБНИКАР ПОЧАСНИ ЧЛАН ДРУШТВА ФИЗИКОХЕМИЧАРА СРБИЈЕ



Слободан В. Рибникар је рођен 24. маја 1929. године. Дипломирао 1952. године на Групи за физичку хемију ПМФ-а у Београду, где је и докторирао 1958. Научну каријеру је започео у Институту за нуклеарне науке - Винча још као дипломац, где је радио све до 1968. Био је два пута на студијском боравку у Брук-

хевенској националној лабораторији (Уптон, САД, од 1959-1961. и 1965-1967). За доцента у Институту за физичку хемију ПМФ-а, за предмете Радиохемија и Физичка хемија течног стања, изабран је 1968., а за редовног професора 1977. Бавио се хемијом изотопа и молекулском спектроскопијом. Аутор је преко 60 научних радова, од којих је око 30 штампано у међународним научним часописима. Цитираност радова је око 260. Има девет саопштења на научним скуповима штампаних у целини, преко 60 стручних радова, публикованих углавном на страним језицима, и пет књига. Ау-

тор је универзитетског уџбеника „Молекуларни аспекти физичке хемије“ (1968) и „Српско-енглеског речника хемијских термина“ (1983). Коаутор је четири уџбеника за средње школе.

Био је управник Одсека за хемијске и физикохемијске науке ПМФ-а (1975-1977), продекан за наставу ПМФ-а (1981-1983) и шеф Катедре за нуклеарну и радиохемију од 1971. до одласка у пензију 1994. године. Био је 10 година уредник Гласника Српског хемијског друштва (1975-1985), уредник Гласа и Билтена САНУ. За дописног члана САНУ изабран је 1983., а за редовног 1994. године. Добитник је Октобарске награде града Београда (1959) и носилац Ордена рада са црвеном заставом (1987)

Био је председник Научног одбора 1. и 2. Саветовања Друштва: „Физичка хемија '92“ и „Физичка хемија '94“, конференције са међународним учешћем „Physical Chemistry '96“ и међународних конференција „Physical Chemistry“ одржаних 1998, 2000 и 2002. године, као и ко-едитор Књига радова (*Proceedings*-а) саопштених на овим конференцијама. Био је члан Почасног одбора конференције „Physical Chemistry 2000“.

(Текст преузет из: 15 година Друштва физикохемичара Србије под уредништвом А. Антић-Јовановић, ДФХС, Београд 2005, 36)

Уредништво Хемијског прегледа објављује неке сугестије којих би требало да се држи сваки аутор при достављању чланка за објављивање у овом часопису.

1. Рад би требало да буде читко и јасно написан, на компјутеру (писаћом машином само уколико нема других могућности).
2. Рад би требало доставити у две копије. Уз папирне примерке обавезно доставити рад и на дискети (пожељно у програму WORD).
3. Поред имена аутора рада обавезно се наводи установа у којој је аутор запослен, а пожељна је и е-маил адреса аутора.
4. Добро је да рад има кратки извод на српском језику, као увод у тему чланка.
5. Пошто је наш часопис сложен ћирилицом, потребно је да сви делови текста који треба да остану у LATINICI (на пример: оригинална имена – упутство 6, или јединице – упутство 7 или литературни подаци – упутство 9) буду куцани (на дискети) у фонту различитом од оног у коме се куцају делови који ће бити штампани ћирилицом. Избор фонтова препушта се ауторима.
6. Страна имена у чланку требало би да буду транскрибована; при њиховом првом појављивању у тексту потребно је у загради навести име у оригиналу.
7. Сlike, цртежи и шеме достављају се на квалитетном белом папиру (као цртежи и/или црно-беле фотографије). Сlike се могу доставити и скениране (на дискети), али их не треба уметати у текст, већ их треба записивати као независне фајлове.
8. Препоручујемо да сlike молекулских формула једињења не преузимате са интернета у облику jpg, bmp, gif и сличних фајлова, већ да све сlike урадите у **Chem Draw** или неком сличном програму за цртање молекулских формула.
9. У раду требало би да буде употребљен искључиво Међународни систем мерних јединица (SI). С обзиром да је наш часопис штампан ћирилицом писму, мерне јединице требало би да буду написане латиницом, одговарајућим фонтом.
10. Сва наведена једињења у чланку требало би да буду усаглашена са IUPAC-овом номенклатуром.
11. Краћи извод (резиме) рада наводи се на његовом крају, и то обавезно на енглеском језику: прво се наводи наслов рада, затим име аутора и назив установе у којој ради.
12. На крају рада наводи се литература коју је аутор користио при писању чланка. Сва наведена литература мора да буде написана на оригиналном језику (на пример, руска литература на руском писму, руским фонтом. Наводе литературе у тексту треба давати у угластим заградама, на пример: [4]. Пожељни начин навођења часописа је: Назив часописа, годиште (година) стр., на пример: J. Serb. Chem. Soc., **44** (1998) 123.
13. Сваки достављени рад подлеже рецензији, а рецензенте одређује уредништво. Рукописи се не хоноришу и не враћају.

Рад се може послати на адресу СХД, Карнегијева бр. 4, или директно у редакцију, на име проф. др Ратко М. Јанков, Хемијски факултет, Студентски трг 16.