

# **ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД**

год. 55

бр. 5 (ноембар)

YU ISSN04406826

UDC 54.001.93

# ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW



Годиште 55

број 5  
новембар

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

Volume 55  
NUMBER 5  
(November)

Publisher  
SERBIAN CHEMICAL SOCIETY  
Belgrade/Serbia, Karnegijeva 4

Издаје  
СРПСКО ХЕМИЈСКО ДРУШТВО

Телефон 3370-467

Карнегијева 4

излази двомесечно

ОДГОВОРНИ И ГЛАВНИ УРЕДНИК  
Ратко М. Јанков

ПОМОЋНИК ОДГОВОРНОГ И ГЛАВНОГ  
УРЕДНИКА  
Драгица Тривић

ЧЛАНОВИ РЕДАКЦИЈЕ  
Владимир Вукотић, Бранко Дракулић, Јелена Радосављевић  
и Воин Петровић

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

Годишња чланарина, укључује часопис „Хемијски преглед”,  
за 2014. годину износи:

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

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

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

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

Штампа: РИЦ графичког инжењерства Технолошко-  
металуршког факултета Београд, Карнегијева 4

Насловна страна и Интернет верзија часописа:  
Слободан и Горан Ратковић, [RatkovicDesign](http://RatkovicDesign.com)  
[www.ratkovicdesign.net](http://www.ratkovicdesign.net)  
[office@ratkovicdesign.net](mailto:office@ratkovicdesign.net)

## САДРЖАЈ

### ЧЛАНЦИ

Воин ПЕТРОВИЋ  
Voин PETROVIĆ  
ТРОВАЊА ГЉИВАМА  
MUSHROOM POISONING ..... 114

Јелена ПОПОВИЋ-ЂОРЂЕВИЋ, Весна ВИТНИК  
Jelena POPOVIC-DJORDJEVIC, Vesna VITNIK  
ЦИКЛИЧНИ ИМИДИ:  
општи поступци за затварање имидног прстена примењени у  
синтезама биолошки активних једињења 5  
CYCLIC IMIDES: General methods for imid ring closing applied in  
synthesis of biologically active compounds ..... 117

Теодора ДИМИТРИЈЕВИЋ, Марија ЛАЗИЋ  
Teodora DIMITRIJEVIĆ, Marija LAZIĆ  
ДЕПСИДИ  
DEPSIDES ..... 126

Живота СЕЛАКОВИЋ  
Života SELAKOVIĆ  
ЕБОЛА ВИРУС  
EBOLA VIRUS ..... 131

### ВЕСТИ ИЗ ШКОЛЕ

ИЗВЕШТАЈ СА 50. РЕПУБЛИЧКОГ ТАКМИЧЕЊЕ ИЗ ХЕМИЈЕ  
ЗА УЧЕНИКЕ ОСНОВНИХ ШКОЛА ..... 138

50. Републичко Такмичење из хемије ученика средњих школа \_139



## УВОДНИК

\*\*\*

Примичемо се новембру месецу, а тиме и дану када Српско хемијско друштво обележава 117 година свог постојања и рада. Већ је постало традиција да Друштво организује Свечану скупштину поводом дана свог оснивања - 15. новембра 1897. године (по старом календару). Свечана скупштина ће се ове године одржати у среду, 03. децембра 2014. године у Свечаној сали Српске академије наука и уметности у Београду, Кнез Михаилова 35, са почетком у 11 часова. Поред поруке Председништва Друштва, присутни чланови и гости на скупштини имаће прилику да чују и предавања добитника прошлогодишњих медаља: **Миљенка Перића**, добитника Медаље за трајан и изванредан допринос науци (за допринос у области квантне хемије) и **Јоване Богојевић**, добитнице Медаље за прегалаштво и успех у науци (у области неорганске хемије). Уз ово, биће и интересантних прилога из историје нашег Друштва. Као и током низа претходних година, на овој свечаности биће уручене награде и признања најбољим дипломираним студентима хемије и хемијске технологије из целе Србије и заслужним члановима Друштва. Надамо се да ћете и ви својим присуством увеличати овај наш заједнички лепо професионални скуп и да ћете уживати у њему. Добродошли на Свечану скупштину Српског хемијског друштва!

\*\*\*

Скрећемо вам пажњу на неколико веома интересантних чланака у овом броју ХП. Гљиве су изузетно важан чинилац сваке здраве исхране, јер имају врло специфичан однос нутријената, који обилује протеинима и нуклеинским киселинама, несварљивим влакнима и egzотичним угљеним хидратима. Традиционалне кухиње широм света вековима употребљавају најразличитије врсте гљива у припреми хране за људе и домаће животиње. Употреба гљива се креће од крајње прозаичног приступа припреми јела од гљива у којем се плодносна тела, односно „печурке“, уз мало или нимало обраде користе у исхрани, до врло софистицираних видова ферментације и „намерног кварања“ намирница помоћу различитих бући и квасаца. Нажалост, не мали број гљива је и отрован за људе, било у сировом или обрађеном облику. Лоше познавање гљива или њихова кварљивост најчешћи су узроци тровања гљивама. Нису сва тровања гљивама подједнако тешка и нису сва фатална. Појединци би чак рекли да нису сва ни непријатна. О свему томе нам, у свом интересантном чланку под насловом „Тровања гљивама“, пише колега **Воин Петровић** (Институт за нуклеарне науке „Винча“).

\*\*\*

Циклични имици су значајна биоактивна једињења широког спектра дејства. Делују као антагонисти адреногених рецептора, антиинфламаторни агенси, анксиолитици, антибиотици и агенси који спречавају раст појединих врста тумора. У раду **Јелене Поповић-Ђорђевић** (Пољопривредни факултет, БУ) и **Весне Витник** (Институт за хемију, технологију и металургију, БУ) под насловом „Циклични имици: ојшшии иосиуици за затишвање имициној ирсшениа иримењени у синтешама биолошки активних једињења“ приказане су опште методе за затварање имициних прстенова и примена појединих поступака у синтети фармаколошки активних молекула: метсукцимида, буспирона, сесбанимида, инхибитора алдоза редуктазе (ARI) и дидемнимида А и Б. У раду је описана и биолошка активност коју испољавају природни и синтетички сукцинимидни и глутаримидни деривати. С обзиром на њихову широку примену, постоји оправдан интерес за развој нових метода за њихову синтезу.

Депсиди представљају велику групу фенолних једињења, која су углавном производи секундарног метаболизма лишћајева, међутим, могу се наћи и у многим вишим биљкама. Још крајем XIX века почело се са изоловањем и карактеризацијом депсида из природних производа, да би се у новије време почело са њиховом синтезом у лабораторији, захваљујући развоју различитих аналитичких и хемијских метода. Депсиди су предмет великог броја научних истраживања због својих разноврсних физиолошких улога. Установљена су антибактеријска, антиоксидативна и антигљивична дејства одређених врста депсида, док се неки од њих понашају као инхибитори раста канцерогених ћелија. У раду „*Deisidi*“, две младе ауторке **Теодора Димитријевић** и **Марија Лазич** (студенткиње хемије, Хемијски факултет, БУ) представљени су неки од најпознатијих депсида, објашњене су њихове главне физиолошке улоге и, сходно томе, њихова примена. Посебна пажња у раду посвећена је једној групи депсида галне киселине – то јест танинима. Танини су природна и синтетичка полифенолна једињења која налазе примену у медицини и фармацеутској индустрији.

\*\*\*

Актуелност тема којима се бави ХП добро илуструје и следећи пример. Да ли због egzотичности и непредвидивости избијања епидемија, или због веома мучне смрти која задеси више од половине оболелих, или због чињенице да се до скоро није знало шта је природни резервоар овог вируса, ебола вирус (и њој сродан марбург) често је привлачио велику пажњу. Толику, да је овај вирус тема популарног романа „Врела зона“ (*The Hot Zone*), а био је и директна инспирација за холивудско остварење „Епидемија“ (*Outbreak*), са Дастином Хофманом, Рене Русо и Морганом Фриманом у главним улогама. Тренутна светска епидемија даје овом вирусу веома велики публицитет, тако да је „заслужио“ да се нађе и на страницама *Хемијској ирепелега*.

Ебола вирус није ни по чему екстремни представник групе вируса који нападају човека, чак нема ни највећу стопу смртности. Беснило (лат. *Rabies virus* и други из рода *Lyssavirus*), на пример, фатално је у готово 100% случајева (уколико се одговарајућа вакцина не примени одмах након ризичног контакта са зараженом животињом). Ебола вирус није вирус који најбрже доводи до смрти, није ни вирус који се лако преноси капљицама телесних течности кроз ваздух, као што су то грип или овчије богиње (варичеле). Епидемије су ретке и, све до последње, веома ограничене, тако да није у питању вирус који је однео много људских живота, премда је и један живот превише. На страницама овог броја *Хемијској ирепелега* наћи ћете одличан чланак „Ебола вирус“ **Животе Селаковића** (Хемијски факултет Универзитета у Београду) о свим аспектима овог вируса. Верујемо да би и ученицима било занимљиво да из стручног, хемијског угла анализирају филм или књију на ову тему, тј. да се тим поводом разговара колико је хемијски тачно и коректно грађена уметничка прича.

\*\*\*

У рубрици *Хемија из/за школе*, наћи ћете два извештаја: „Извештај са 50. републичког такмичења из хемије за ученике основних школа“, „Извештај са 50. републичког такмичења из хемије ученика средњих школа“. Пуно прегалачког рада наших колега, пуно и извештаја о тим активностима.

Док читате овај број ХП, желимо да вам буду ведри новембарски дани, ако не по временским приликама, онда по расположењу свакако.

Ратко М. Јанков



## ЧЛАНЦИ



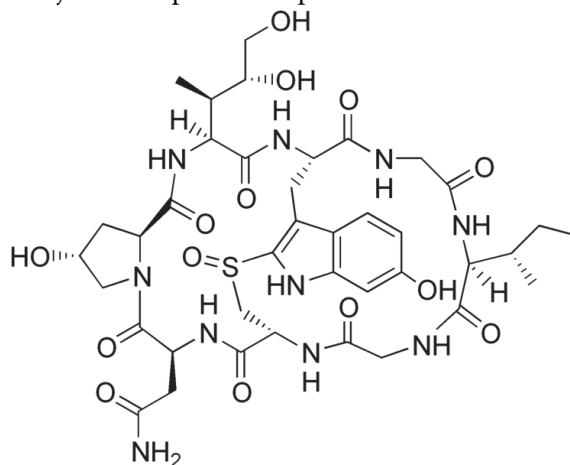
Воин ПЕТРОВИЋ, Институт за нуклеарне науке „Винча“ (е-пошта: [onagrus@yahoo.com](mailto:onagrus@yahoo.com))

### ТРОВАЊА ГЉИВАМА

Традиционалне кухиње широм света вековима употребљавају најразличитије врсте гљива у припреми хране за људе и домаће животиње. Употреба гљива се креће од крајње прозаичног приступа припреми јела од гљива у којем се плодносна тела, односно „печурке“ уз мало или нимало обраде користе у исхрани, до врло софистицираних видова ферментације и „намерног кварења“ намирница помоћу различитих буђи и квасаца. Гљиве су изузетно важан чинилац сваке здраве исхране јер имају врло специфичан однос нутријената, који обилује протеинима и нуклеинским киселинама, несварљивим влакнима и егзотичним угљеним хидратима. Нажалост, не мали број гљива је и отрован за људе, било у сировом или обрађеном облику. Лоше познавање гљива, њихова кварљивост или пак намерна тровања, најчешћи су узроци.

Нису сва тровања гљивама поједнако тешка и нису сва фатална. Појединци би чак рекли да нису сва ни непријатна. Ипак, свакако најпознатија, најотровнија и најчешће фатална гљива је *Amanita phalloides*, у народу позната као зелена пупавка. Специфична је по томе што садржи циклооктапептидна једињења из фамилије **аманитина** и **фалоидина**. Носиоци токсичног деловања при тровању поједеном гљивом су пре свега аманитини, јер се фалоидини не ресорбују током варења. Ово су кратки, циклични пептиди који имају изузетно јаку способност инхибиције ензима РНК полимеразе типа 2 и 3. Инхибиција овог ензима је погубна по ћелију јер у потпуности спречва синтезу протеина и деобу ћелије. Тровања почињу благим гастроинтестиналним сметњама, након чега наступа привидно побољшање клиничке слике отрованог. Међутим након 3 до 5 дана (тзв. фазе „ходајућег духа“) његово стање се нагло погоршава, долази до отказа јетре и бубрега, унутрашњих крварења, шока и смрти. Тренутно постоје само експерименталне терапије које су ефикасне само ако се рано примене. Правог противотрова нема и овај тип тровања је најчешће фаталан. Ово тровање уједно је и најчешће ненамерно тровање гљивама, првенствено због тога што неискусни сакупљачи гљива процене да је реч о јестивој гљиви, јер она има пријатан мирис и укус, не мења боју кад је пресечена и друге животиње је једу без проблема.

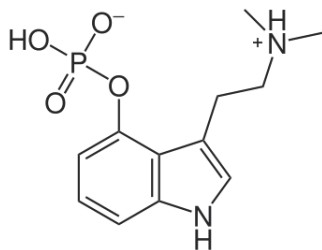
Оваква претпоставка се најчешће плаћа главом. Не постоје општа правила о отровности гљива!



Слика 1. –  $\alpha$  – Аманитин, главни отровни састојак смртоносне зелене пупавке.

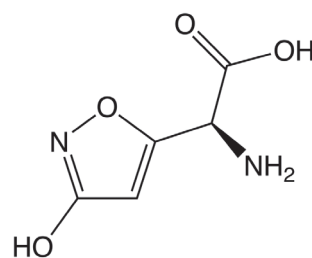
Поред оваквих тешких и случајних тровања гљивама, аутохтоне културе широм света познају и блага али намерна тровања гљивама у верске ритуалне сврхе. Свакако најпознатији обреди потичу из Централне Америке, али овакви ритуали постоје широм света. Њихово проучавање са антрополошке, историјске и биохемијске перспективе често је отежано чињени-

цом да су магијски ритуали у којима се оне користе углавном табу теме у друштвима која их упражњавају. Познате су тзв. магичне печурке из Мексика које садрже **псилоцибин** и **псилоцин**. Ово су два алкалоида који делују на серотонергичке рецепторе у мозгу и могу утицати на промене у емотивном стању, расположењу и перцепцији. Високе су селективности и не ремете функције виталних органа, већ свој ефекат испољавају искључиво на мозгу. У последње време псилоцибин је препознат као потенцијално терапијско средство за различите опсесивно компулзивне поремећаје, пост трауматске поремећаје, кластерске мигрене и као средство у психотерапији. Осим овога постоје назнаке да би могао бити укључен у регулацији животног циклуса неурона и лучењу нервних фактора раста из мозга. Студије које ће расветлити ова питања су у току. Ипак, употреба псилоцибина у многим деловима света забрањена је законом, иако су врсте гљива које садрже псилоцибин и псилоцин распрострањене на свим континентима изузев Антарктика, а њихова употреба позната је у готово свим људским друштвима већ вековима.



Слика 2. - Псилоцибин

Сличну историју употребе имају и гљиве *Amanita muscaria* (мухара) и *Amanita pantherina* (пантеровка). Различите верске праксе које су постојале у прехришћанским религијским системима Европе и Азије обухватале су употребу обих гљива у ритуалне сврхе. За разлику од гљива које садрже псилоцибин и псилоцин, ове гљиве садрже **иботенску киселину** која је неуротоксична, али током сушења гљиве она се распада у активни **мусцимол** који је седативно хипнотичан и халуциноген, а делује преко GABA (гама-аминобутерна киселина) рецептора типа А. Ове гљиве нарочито су популарне у северноевропским заједницама у Лапонији, па тако једна од хипотеза о настанку легенде о деда Мразу предлаже да је овај мит заснован на култу мухаре. Наиме, ирваси могу вез последица конзумирати ову гљиву, али њихово месо и млеко тада постају психоактивни. Један од симптома тровања мухаром је вазодилатација у лицу, те се тако нос и образи отрованог црвене, попут носа ирваса који предводи остале ирвасе и образа деда Мрази. Један од ефеката је осећај летења или лебдења, па се зато каже да деда Мраз лети кроз ваздух у санкама које вуку ирваси црвеног носа. Традиционално, ова гљива се суши у чарашама или врећама изнад огњишта.

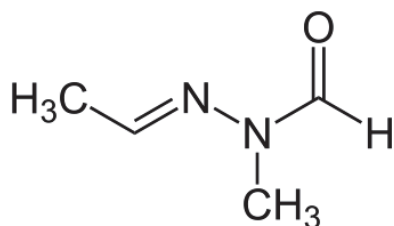


Слика 3. – Иботенска киселина, главни токсин мухаре.

У народу су познате гљиве лударе. Неколико врста се подвлачи под ове називе, али модерна микологија данас за гљиву лудару сматра токсичну гљиву *Boletus satanas*, ако нема никаква психоактивна дејства. Напротив, она изазива тешка гастроинтестинална тровања, премда молекуларни узрочник тровања није дефинитивно идентификован. Да ли је ова замена назива део табуа који обавија психоактивне гљиве, није познато. Било како било, она није једина гљива која изазива тешка али несмртоносна тровања. Ту су поједине гљиве рода *Gyromitra* које изазивају гиромитрински синдром због тога што садрже **гиромитрин**, који се у организму распада на изузетно реактиван **монометил хидразин**. Он доводи до метхемоглобинемије и хемоллизе, које уколико се не третирају могу довести до отказа бубрега. Примећено је да долази и до инхибиције неуротрансмисије помоћу GABA. Тровања су јака и тешка, али углавном несмртоносна. Хемолитички синдром тровања такође изазивају преслице, односно гљиве рода *Amanita* које немају прстен на стручку, као и друге врсте. Токсични принцип није идентификован, али се сматра да је пептидне природе и познато је да је термолабилан. Кухање на изнад 65° С инактивира токсин, па су стога ове гљиве јестиве после термичке обраде. Уколико се поједу необрађене, токсин из гљива доводи до лизе еритроцита и тешког хемолитичког тровања услед нагомилавања продуката смрти еритроцита, што даље доводи до престанка рада бубрега.

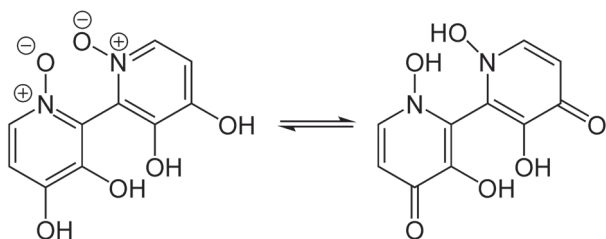
**Мускарин** је токсични алкалоид који је идентификован у многим гљивама, пре свега из рода *Amanita* и *Musena*, али се ретко налази у довољним количинама да доведе до токсичних ефеката. Он је значајан фармаколошки јер је селективан за тзв. мускаринске ацетилхолинске рецепторе, који су распрострањени

широм парасимпатичког нервног система. Он јако надражује ове рецепторе и користи се као алат у ис-траживању. Његов селективни антагонист је атропин.



Слика 4. - Гиромитрин

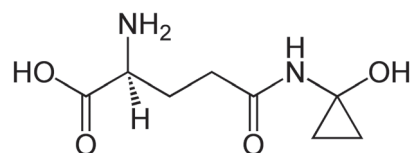
Тешко је дефинисати сам појам отрова, па стога и тровања, јер понекад наизглед безазлене супстанце могу изазвати тровања уколико се у организам унесу у превеликој количини или у комбинацији са другим супстанцама. Неке супстанце чак могу потпуно да буду елиминисане из организма пре него што покажу иакве токсичне ефекте. Једно такво једињење је и **ореланин**, пореклом из гљиве *Cortinarius orellanus* и сродних. Дуто се није знало шта изазива тешка тровања људи и стоке широм Европе док половином двадесетог века није идентификован ореланин. Специфичан је по томе што је изузетно токсичан за митохондрије нефроцита, ћелија бубрега. Након што убије митохондрије нефроцита, он бива даље нормално метаболисан и излучен из организма. Како нефроцити могу део енергије за нормалан рад да обезбеде кроз анаеробни процес, симптоми тровања некад касне данима, па чак и до три недеље након што је гљива поједена. Када више не могу да надокнаде за утрошак енергије и одумирање ћелија, бубрези отказују и у року од неколико сати отровани почиње да пада у тешко здравствено стање. Приморан је да живи на дијализи док не добије трансплантацију бубрега. Ипак, у тренутку када доживљава ефекте тровања, токсична супстанца је углавном већ напустила организм.



Слика 5. – Структуре два таутомерна облика ореланина.

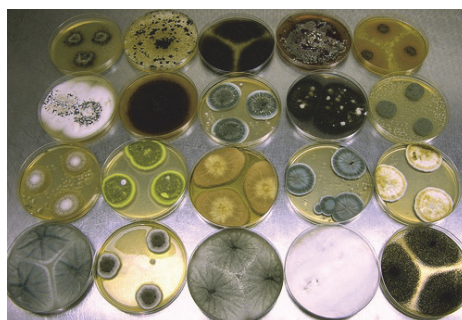
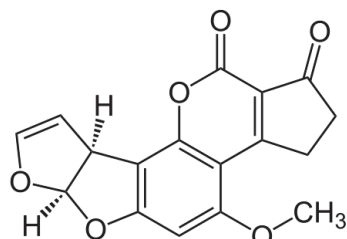
„Оно што је једноме отров друго је лек“. Нигде ова пословица није очигледнија него код алергијских реакција. Иако већи део популације једе јестиве гљиве без проблема, постоји мали број оних који не могу да једу гљиве јер су алергични на њих. Алергијске реакције могу бити сасвим благе, или пак бурне и потенцијално смртоносне. У терапији оваквих ретких случајева користе се антихистаминици и адреналин, али алергије најчешће прате човека кроз цео живот. Интересантан је и копрински синдром тровања, изазван гљивама рода *Coprinus* које садрже **коприн**, који се у

организму распада на 1-аминоциклопропанол, инхибитор алкохол дехидрогеназе. Уколико се ове гљиве једу саме, не изазивају никакве проблеме, али уколико се у малом временском размаку уз њих унесу чак и најмање количине алкохола, долази до изузетно бурне и непријатне физиолошке реакције, налик на јаку алергију. Ово својство коприна користи се у комбинованим терапијама алкохолизма, заједно са дисулфирамом, једињењем које такође инхибира разградњу алкохола.



Слика 6. - Коприн

Најзад, како примена гљива у исхрани није једноставна, тако ни тровања гљивама нису једноставна. Поједине гљиве могу своје токсичне производе убаци-ти у наш ланац исхране иако никад саме не бивају конзумиране од стране људи. **Афлатоксини** се налазе у гљивама (тј. буђима) рода *Aspergillus*, које често могу да расту на храни за стоку. Када их стока конзумира, афлатоксини доспевају у људску исхрану кроз месо и млеко тих животиња. Издржљивост стоке према овим токсинима далеко је већа од људске, па тако иако стока не доживљава токсичне ефекте, људи их могу доживети. Читава палета микотоксина који се налазе у буђима, попут **трихотецена**, **охратоксина**, **сатратоксина**, **цитринина**, **цитохалазина** и многих, многих других довели су до тога да генерално избегавамо да једемо намирнице које су побуђале, уз неколико часних изузетака попут племенитих буђи које се користе у припреми буђавих сирева, пиринча и сличних намирница. Из буђи су изоловани и антибиотици попут **пеницилина** и **цефалоспорина**, на које су неки људи алергични.



Слика 7. – Афлатоксин B<sub>1</sub>, један од представника велике групе микотоксина какви се налазе у разним врстама плесни, приказаним на десној слици.

Из наведеног се види да постоје разна тровања гљивама, па тако постоје и различити видови борбе против тих тровања. Едукација сакупљача гљива је углавном довољна да предупреди већину тровања, али се нека вероватно не могу тако лако избећи. Надлежне службе за контролу квалитета хранљивих намирница се труде да обезбеде низак ниво микотоксина у исхрани, јер је њих немогуће потпуно елиминисати. Коначно, ту је увек и питање токсичне дозе. Како у нашој околини увек постоји мала концентрација спора токсичних гљива, наши организми еволутивно су навикнути да подносе ниске дозе микотоксина. Уколико поведемо рачуна да ти токсини не пређу безбедне нивое у намирницама које уносимо, тровања ће бити избегнута. Ипак, уколико до тровања гљивама дође, проблеми ће бити веома велики, јер је реч о неким од најјачих хемијских оружја које је су ови микроорганизми еволутивно стекли, будући да немају канце, оклопе или крила да их заштите од грабљиваца.

Abstract

## MUSHROOM POISONING

**Voин PETROVIĆ**, *Institute Vična, Belgrade*

Fungi are an extremely important component of any healthy diet because they have a very specific ratio of nutrients, which is rich in proteins and nucleic acids, digestible fibers and exotic carbohydrates. Unfortunately, there is a small number of fungi that are poisonous to humans, either in raw or processed form. Poor knowledge of fungi, their perishability or intentional poisoning are the most common causes for poisoning.

## ПРЕПОРУЧЕНА ЛИТЕРАТУРА

1. Бранислав Узелац, Гљиве Србије и Западног Балкана, БГВ Логик, Београд, 2009.
2. Paul Stamets, Psilocybin Mushrooms of the World, Ten Speed Press, Berkeley, 1996.
3. <http://www.erowid.org/plants/amanitas/amanitas.shtml>
4. <http://en.wikipedia.org/wiki/Mycotoxin>
5. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.1988.tb02037.x/abstract>
6. Web претрага по именима наведених токсина



Јелена ПОПОВИЋ-ЂОРЂЕВИЋ<sup>1</sup>, Весна ВИТНИК<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Пољопривредни факултет, Универзитет у Београду, Немањина 6, 11080 Београд, Србија

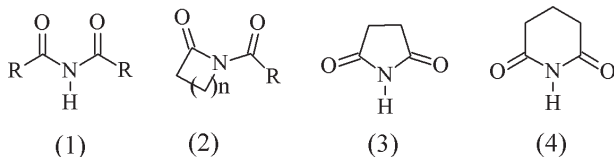
<sup>2</sup>Институт за хемију, технологију и металургију, Његошева 12, 11000 Београд, Србија  
Е-пошта: [jelenadj@agrif.bg.ac.rs](mailto:jelenadj@agrif.bg.ac.rs)

## ЦИКЛИЧНИ ИМИДИ: општи поступци за затварање имидног прстена примењени у синтезама биолошки активних једињења

Циклични имиди су значајна биоактивна једињења, широког спектра дејства. Делују као антагонисти адренотичких рецептора, антиинфламаторни агенси, анксиолитици, антибиотици и агенси који спречавају раст појединих врста тумора. У раду су приказане опште методе за затварање имидних прстенова и примена појединих поступака у синтези фармаколошки активних молекула метсукцимида, буспирона, сесбанимида, инхибитора алдо редуктазе (ARI) и дидемнимида А и Б. Такође је описана и биолошка активност коју испољавају природни и синтетички сукцинимидни и глутаримидни деривати. С обзиром на њихову широку примену, постоји оправдан интерес за развој нових метода за њихову синтезу.

**ХЕМИЈСКА СТРУКТУРА ИМИДА-** Имиди су диациловани деривати амонијака или примарног амина. По својој структури могу бити ациклични (1), полумциклични (2) и циклични (3,4) слика 1. У почетку свог открића имиди су третирано као деривати киселина и нису сврставани у посебну класу једињења. Познати подаци о њиховим физичким особинама дати-

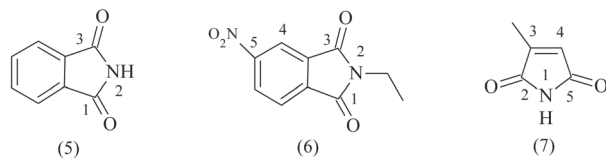
рају тек из 50-тих година прошлог века, када је почело интензивно испитивање ових једињења као биолошки активних молекула и њихова примена у фармацеутској и другим гранама индустрије<sup>[1]</sup>



Слика 1. 2,5-пиролдиндион (3) и 2,6-пиперидиндион (4)

Моноциклични карбоксилни имиди се сматрају дериватима који настају у реакцији одговарајуће дикарбоксилне киселине и амонијака, уз елиминацију воде. У тривијалној номенклатури, циклични имиди се именују према имену одговарајуће алифатичне дикарбоксилне киселине. На пример, називи малеимид, сукцинимид, фталимид и нафталимид су у општој употреби. Имену једноставних супституената на азотом атому прстена додаје се префикс *N*. На **слици 2**,

приказани су фталиимид (5) чији је назив по номенклатури изоиндол-1,3-дион а његов дериват *N*-етил-3-нитрофталиимид (6) је 2-етил-5-нитроизондол-1,3-дион. Метилмалеимид (цитраконимид) (7) је једноставнији назив за 3-метилпирол-2,5-дион.<sup>[1]</sup>



Слика 2. Фталиимид (5), *N*-етил-3-нитрофталиимид (6) и метилмалеимид (7)

Систематска имена изводе се из одговарајућих цикличних амина пирролидина и пиперидина. Примери су 2,5-пирролидиндион (сукцинимид) (3) и 2,6-пиперидиндион (глутаримид) (4), слика 1. Имидни прстенови који садрже 4-7 чланова (3-6 угљеникових атома) описани су у литератури, док имици са 3,8 или више чланова у прстену нису познати. Сукцинимид (4) је први циклични имид синтетизован давне 1835 године.<sup>[2]</sup>

**БИОЛОШКА АКТИВНОСТ** - Петочлани и шесточлани циклични имици су значајна биоактивна једињења, која делују као антагонисти адренотичних рецептора, имуномодулатори, антиинфламаторни агенси, анксиолитици, антивиротици, антибиотици и агенси који спречавају раст појединих врста тумора.<sup>[3]</sup> Супституисани сукцинимиди и глутаримиди срећу се код неких фармаколошких активних природних производа.

Сукцинимид и његови деривати познати су по широком спектру биолошке активности и делују као регулатори раста биљака, фунгициди, инсектициди и бактерициди.<sup>[4]</sup> Алкалоиди метиликаконитин (*Methyllycaconitine*) и ребекамицин (*Rebecamycin*) имају изражену биолошку активност. Метиликаконитин се јавља у врстама *Delphinium*, *Consolida ambigua* и *Inula ryaleana* и делује као инсектицид.<sup>[5]</sup> У новије време ово једињење се интензивно испитује као потенцијални терапутик који може да умањи потребу за конзумирање марихуане.<sup>[6]</sup> Ребекамицин је природни антибиотик, изолован из културе *Saccharotrix aerocolonigenes* са израженим антиканцерогеним дејством.<sup>[7]</sup>

Интензивно испитивање активности сукцинимидних деривата као антиконвулзаната, седатива и мишићних релаксаната почиње 50-тих година прошлог века. Етосукцинимид (трговачка имена *Emesid*<sup>®</sup> и *Zarontin*<sup>®</sup>) и метсукцинимид су у широкој употреби као антиконвулзантски лекови а фенсукцинимид се користи као антиепилептик и за третирање других неуролошких поремећаја.<sup>[4,8]</sup> Сукцинимиди се примењују у индустрији као полимери, активатори, стабилизатори, оптичка средства за осветљавање, избелјивачи и боје за штампу.<sup>[1]</sup>

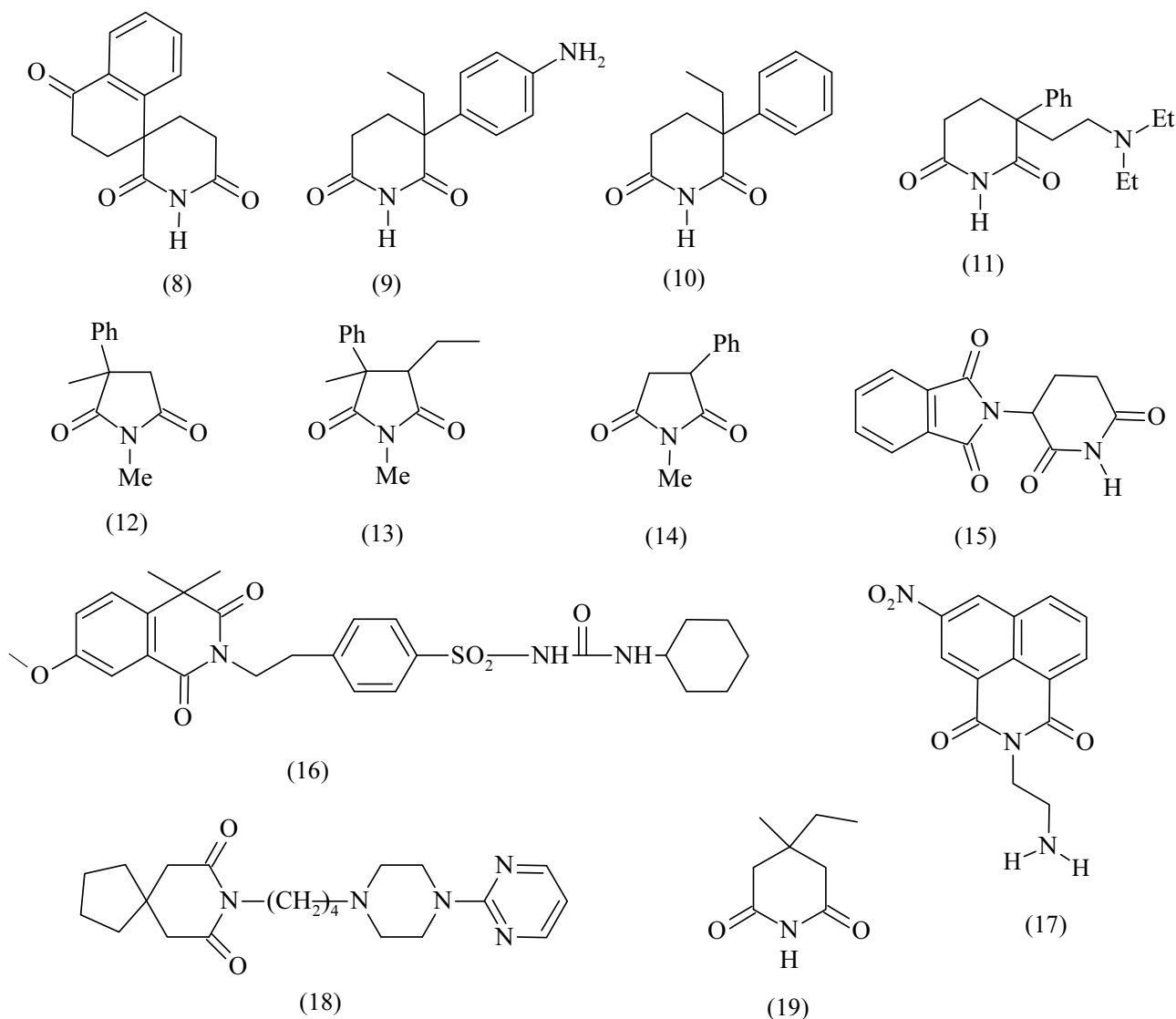
Од природних глутаримидних деривата највише су проучавани сесбанимид, циклохексимид, стрептимидон, изомиграсатин, миграсатин и лактимидомицин. Сесбанимид А и Б су јаки анти туморни алкалоиди, изоловани из семена биљке *Sesbania drumondii* и испољавају значајну инхибиторну активност према П388 ћелијама мурина леукемије *in vivo*.<sup>[9]</sup> Циклохексимид је првобитно изолован из гљивице *Streptomyces griseus*. Испољава снажно антибиотско дејство тако што инхибира биосинтезу протеина у еукариотским организмима. Најновија истраживања у хуманој медицини показала су да циклохексимид значајно појачава цитотоксични ефекат рекомбинантног фактора α некрозе хуманог тумора (*recombinant human tumor necrosis factor-α* (rHuTNF-α)) на ћелије назофарингалног карцинома (NPC).<sup>[10]</sup> Стрептимидон испољава антифунгицидно дејство тако што спречава развој неких болести код одређених биљака и при томе не испољава токсичност према самој биљци. Деривати стрептимидона 9-MS и S6332A3 испољавају антиинфламаторно и анти туморно дејство.<sup>[11]</sup>

Макролидни антибиотици изомиграсатин (*izo-MGS*)<sup>[12]</sup>, миграсатин (*MGS*) и лактимидомицин (*LTM*), поседују глутаримидни прстен у бочном низу који се ретко среће код природних производа, изоловани су из различитих врста рода актинобактерија *Sterptomyces*. Миграсатин је метаболит изомиграсатина, и досадашња истраживања су доказала његово инхибиторно дејство на миграцију туморних ћелија, као и потенцијално антимагастатско дејство.<sup>[13]</sup> Лактимидомицин (*LTM*) испољава снажно цитотоксично дејство ( $IC_{50}=3-65$  nM) према великом броју ћелијских линија хуманих тумора у *in vitro* тестовима, према туморима мишева у *in vivo* тестовима и делује инхибиторно на развој гљивица.<sup>[12,14]</sup> Синтетизовани су и бројни препарати са шесточланим имидним прстеном који испољавају разноврсну фармаколошку активност. Буспирон (*Buspar*<sup>®</sup>) се од 80-тих година прошлог века примењује као лек за третирање општег поремећаја анксиозности.<sup>[15]</sup> У Кини и Јапану, као анксиолитик и антидепресант, у широкој употреби је његов структурни аналог Тандоспирон.<sup>[16]</sup>

Талидомид (*Immunoprin*<sup>®</sup>, *Thalomid*<sup>®</sup>) је као седатив уведен у употребу касних 1950-тих година, али је брзо повучен са тржишта због тога што је проузроковао низ озбиљних урођених аномалија код новорођенчади. Касније је откривено да талидомид испољава антиинфламаторно дејство и да је веома ефикасан лек у терапији неких врста канцера (*multiple myeloma*) и болних кожних компликација прозрукованих лепром (*erythema nodosum leprosum-ENL*).<sup>[17]</sup> Од недавно су на тржишту два нова лека базирана на структури талидомида, леналидомид (*Revlimid*<sup>®</sup>)<sup>[18]</sup> и помалидомид (*Pomalyst*<sup>®</sup>).<sup>[19]</sup>

На слици 3. приказане су структуре одабраних цикличних имида (8-19) и фармаколошка активност коју испољавају.<sup>20</sup>





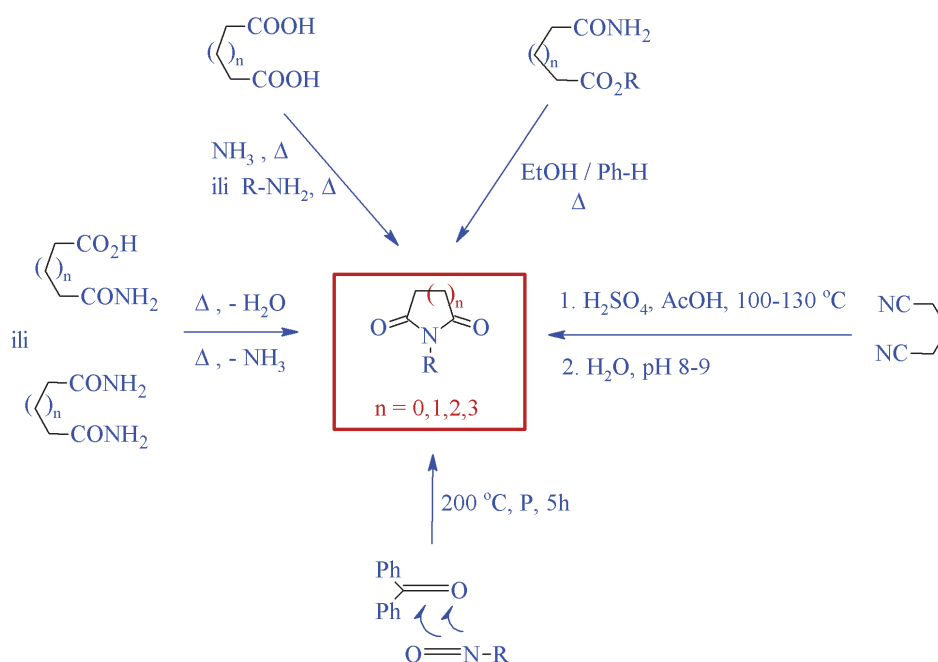
**Слика 3.** Алонимид (8)- седатив, хипнотик; Аминоглутемид (9)-антинеопластик, за лечење едема; Глутетимид (10)- седатив, хипнотик (краће време деловања); Фенглутаримид (11)-антихолинергик, лек против Паркинсонове (Parkinson) болести; Метсукцимид (12)- антилептик; Фенимид (13)- транквилајзер, седатив, антиконвулзант и антиспазмолитик; Фенсукцимид (14)-антиконвулзант; Талидомид (15)- транквилајзер; Гликвидон (16)-антидијабетик; Бемегрид (17)- стимулатор централног нервног система, антидот код тровања барбитурата; Буспирон (18)-транквилајзер, неуролептик; Митонафид (19)-антинеопластик, антимитотик

**ПОСТУПЦИ ЗА СИНТЕЗУ ЦИКЛИЧНИХ ИМИДА И ЊИХОВА ПРИМЕНА У СИНТЕЗАМА БИОЛОШКИ АКТИВНИХ ЈЕДИЊЕЊА** - Постоји неколико значајних општих поступака за затварање имидних прстенова и они обухватају: **А.** реакцију одговарајућих дикарбоксилних киселина са амонијаком (или дериватима амонијака); **Б.** циклизацију амидо-

естара; **В.** циклизацију амидо-киселина или диамида; **Г.** циклизацију динитрила; **Д.** циклоадицију (типа 2+2) између дифенил-кетена и алкил-изоцијаната (у овим реакцијама постају искључиво четворочлани имидни прстенови-малонимида), **шема 1.**

Остали поступци за добијање цикличних имида су: **Ђ.** циклизација диестара и урее; **Е.** циклизација амидоацил-хлорида или диацил-хлорида; **Ж.** адиција угљен-моноксида на  $\alpha,\beta$ -незасићене амиде; **З.** оксидација лактама или цикличних амина; **И.** премештање арил-азирин; **Ј.** тандем Мајкелова (Michael) реакција активних метиленских једињења са секундарним коњугованим амидима.

Поступци за затварање петочланих и шесточланих имидних прстенова **А., Б., В. и Г.** примењени су у синтези биолошки активних молекула метсукцимида, буспирона, сесбанимида, инхибитора алдо редуктаза (ARI) и дидемнимида. Синтезе ових једињења приказане су даље у тексту.



**Шема 1.** Општи поступци за синтезу цикличних имида

### СИНТЕЗА МЕТСУКЦИМИДА - затварање сукцинимидног прстена

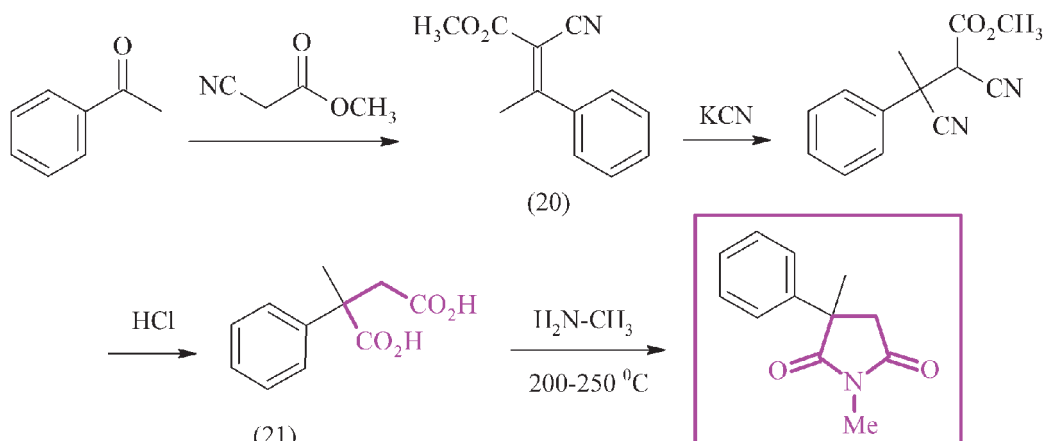
реакцијом одговарајућих дикарбоксилних киселина са аминима.

Реакција одговарајућих дикарбоксилних киселина са аминијаким (или дериватима аминијака) је стандардна метода која се примењује за синтезу цикличних имида.

Циклизација се одвија на високој температури (~200 °C) у присуству еквимоларне количине аминијака (или једињења из ког се под реакционим условима добија аминијак) или супституисаних деривата аминијака (уреа, тиоуреа, формамид, дицијандимид, нитрили, дицијанидиетаноламин, сулфаминска киселина, натријум-азид или аминијум-карбонат). Применом модификованог поступка који подразумева употребу аминијумових соли одговарајућих киселина, реакција се може изводити на нижим температурама.<sup>[1]</sup>

Метсукцимид (12) (Petinitin®, Celontin®) је сукцинимидни дериват који се употребљава као антиконвулзант. Синтеза метсукцимида започиње реакцијом кондензације метилцијано-ацетата и ацетофенона при чему настаје цијано-естар (20). Увођењем друге нитрилне групе (KCN) а затим хидролизом насталог динитрилног деривата настаје одговарајућа дикисели-

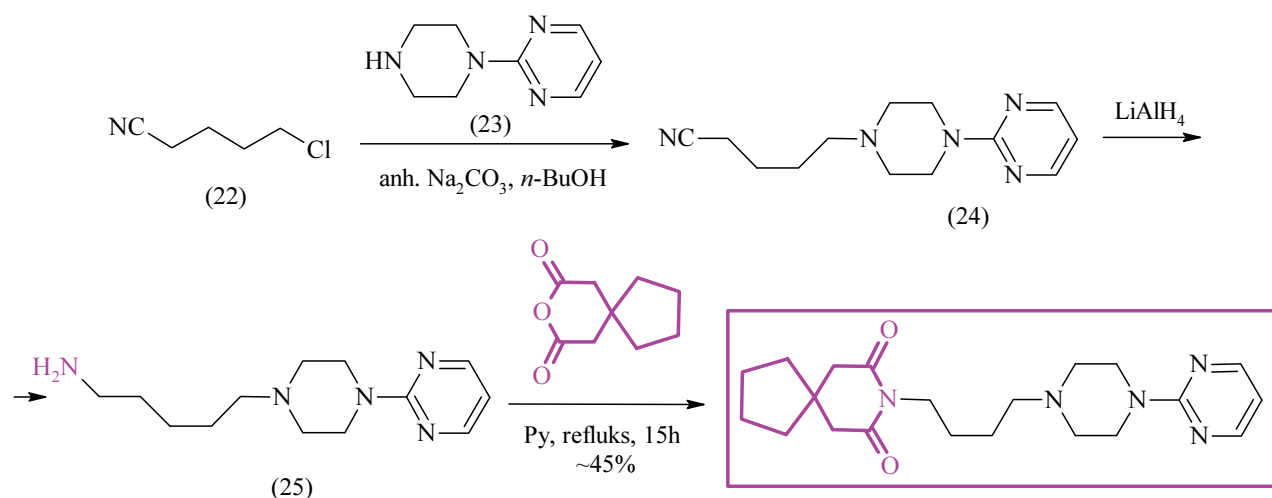
на (21). Реакцијом 2-фенил-2-метилхилибарне киселине (21) са метиламином настаје метсукцимид (*N*-метил-2-фенил-2-метилсукцинимид), **шема 2.**<sup>[21,22]</sup>



**Шема 2.-** Синтеза метсукцимида

**СИНТЕЗА БУСПИРОНА-** затварање глутаримидног прстена циклизацијом амидо-киселина или диамида.

Синтеза буспирона (Buspar®) (18) приказана је у **шеми 3.** Реакцијом 5-хлорпентанонитрила (22) са пиперазин-2-пиримидином (23) у присуству вишка анхидрованог натријум-карбоната у *n*-бутанолу добијен је цијаноалкил-4-пиримидинилпиперазин (24), који је затим редукован (LАН) до аминокалкил-4-пиримидинил пиперазинског деривата (25). Кондензацијом са 3-циклопентилглутаранхидридом у сувом пиридину уз продужено загревање настаје (преко интермедијерне амидо-киселине) буспирон (18) у приносу од ~45%.<sup>[23]</sup> Анхидрид глутарне киселине добијен је стандардном методом из Гуарешијевог (Guareshi) имида.<sup>[24]</sup>



### Шема 3.- Синтеза буспирона

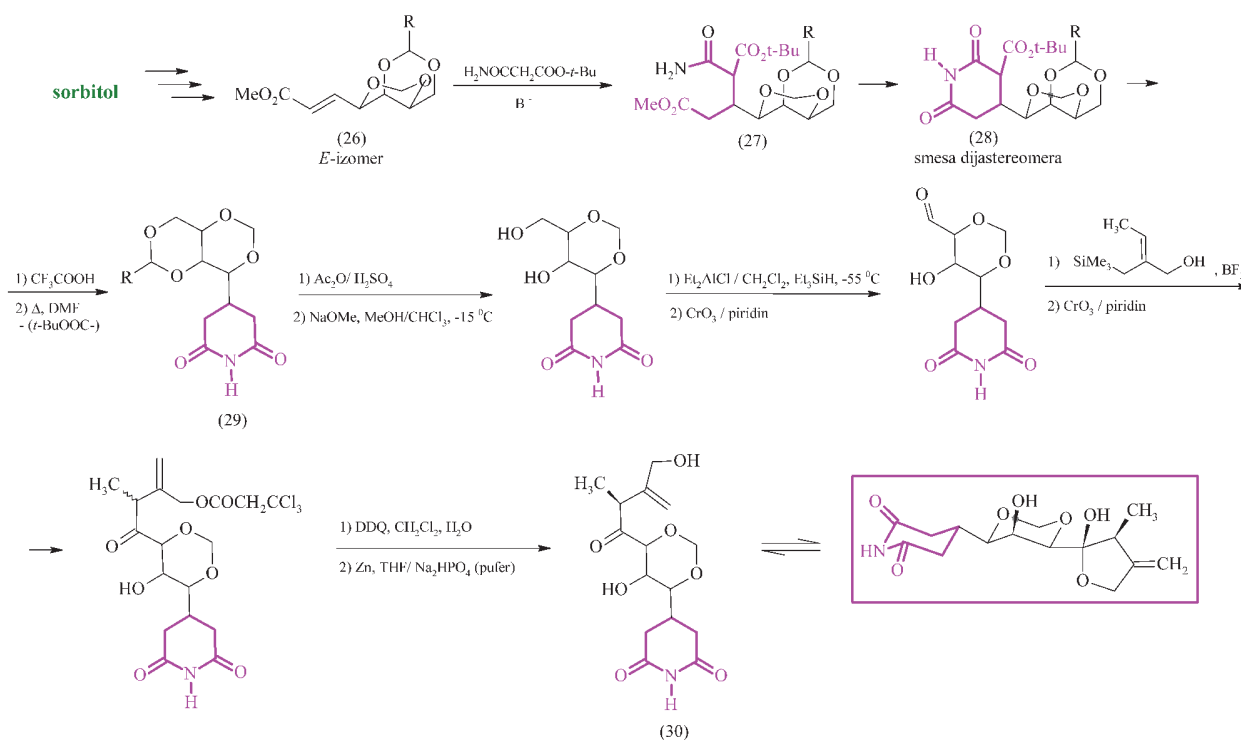
**СИНТЕЗА СЕСБАНИМИДА**- затварање глутаримидног прстена циклизацијом амидо-естра

Због значајних биолошких особина коју испољавају алкалоиди сесбанимид А и Б, и мале распрострањености ових једињења у природи, 80-тих и 90-тих година прошлог века постојало је велико интересовање за изналажење ефикасних синтетских поступака за њихово добијање. У **шемама 4., 5. и 6.** илустрована је примена општих метода за затварање глутаримидног прстена у синтезама сесбанимида.

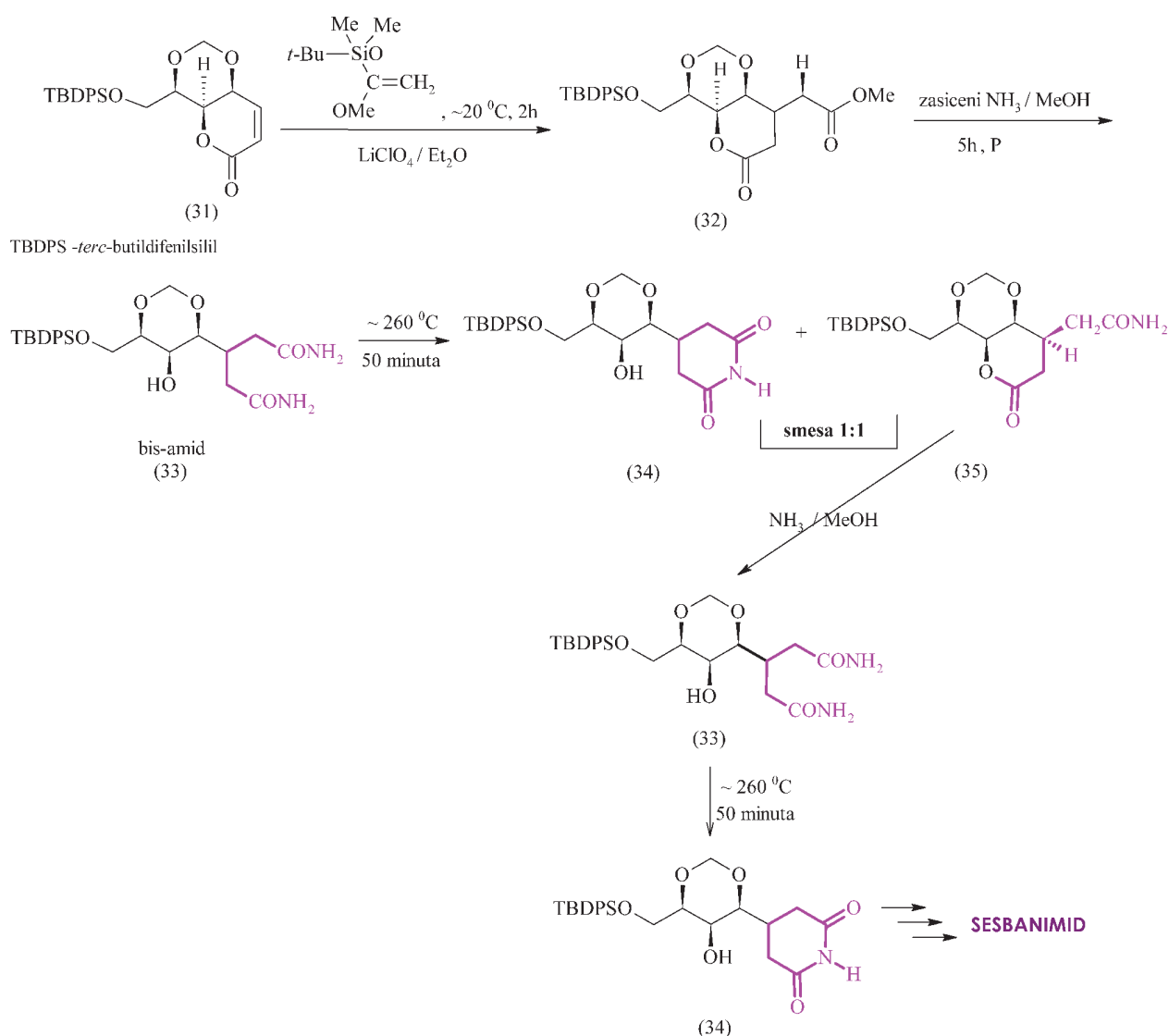
У литератури су описани поједини примери добијања петочланих и шесточланих цикличних имида циклизацијом одговарајућих амидо-естара. Према овој методи прстен се затвара нуклеофилном ади-

цијом *N*-амидног анијона на естарску групу. Уз пажљиво одабране реакционе услове приноси реакција су и до 90%.<sup>[25]</sup> Ова метода је примењена за затварање глутаримидног прстена у синтези сесбанимида (**шема 4.**) и малеимидног прстена у синтези дидемнимида (**шема 8.**).

У **шеми 4.** приказана је синтеза (-)-сесбанимида А полазећи од деривата L-ксилозе. У неколико реакционих фаза добијен је коњуговани естар (26). Адицијом карбанјона *џериц*-бутилестра малонамида, под базним условима формира се амидо-естар (27) као интермедијер који није изолован, већ циклизује до одговарајућег глутаримида (28). Хидролизом и декарбоксилацијом помоћу трифлуор-сирћетне киселине уклања се *џериц*-бутоксикарбонилна група при чему постаје дериват (29). Даље трансформације врше се на ацетал-



### Шема 4. Синтеза (-)-сесбанимида А



Шема 5. Затварање glutаримидног прстена сесбанимида термолизом диамида

ном прстену, у више реакционих фаза, при чему настаје хидрокси-кетон (30). Кетон (30) је у равнотежи са два ацетална облика, идентификована као (-)-сесбанимид А и 11-деметилсесбанимид. Други енантиомер, природни производ (+)-сесбанимид А, добијен је из D-ксилозе. [26]

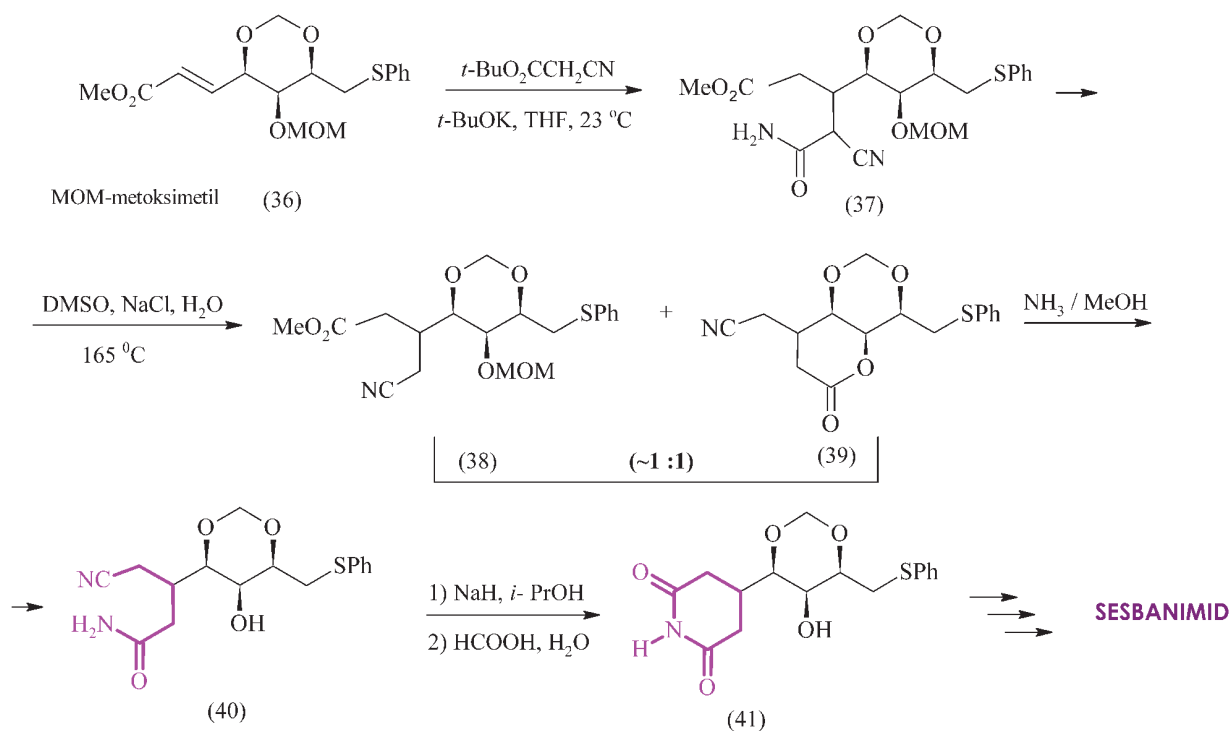
**СИНТЕЗА СЕСБАНИМИДА**- затварање glutаримидног прстена термолизом диамида

Још један приступ синтези glutаримидног прстена у молекулу (-) сесбанимида А приказан је у **шеми 5**. [27] Овај пример илуструје добијање имида термолизом из диамида. Коњуговани лактон (31) подлеже 1,4-адитији Мајкеловог (Michael) типа 1-метокси-1-(*терц*-бутил-диметилсилкс)етена (синтон за метилицетат) при чему постаје интермедијер (32). Амонолизом лактонске и естарске групе постоје одговарајући glutардиамид (33), који се применом одговарајућег реакционог поступка може превести у glutаримид (34).

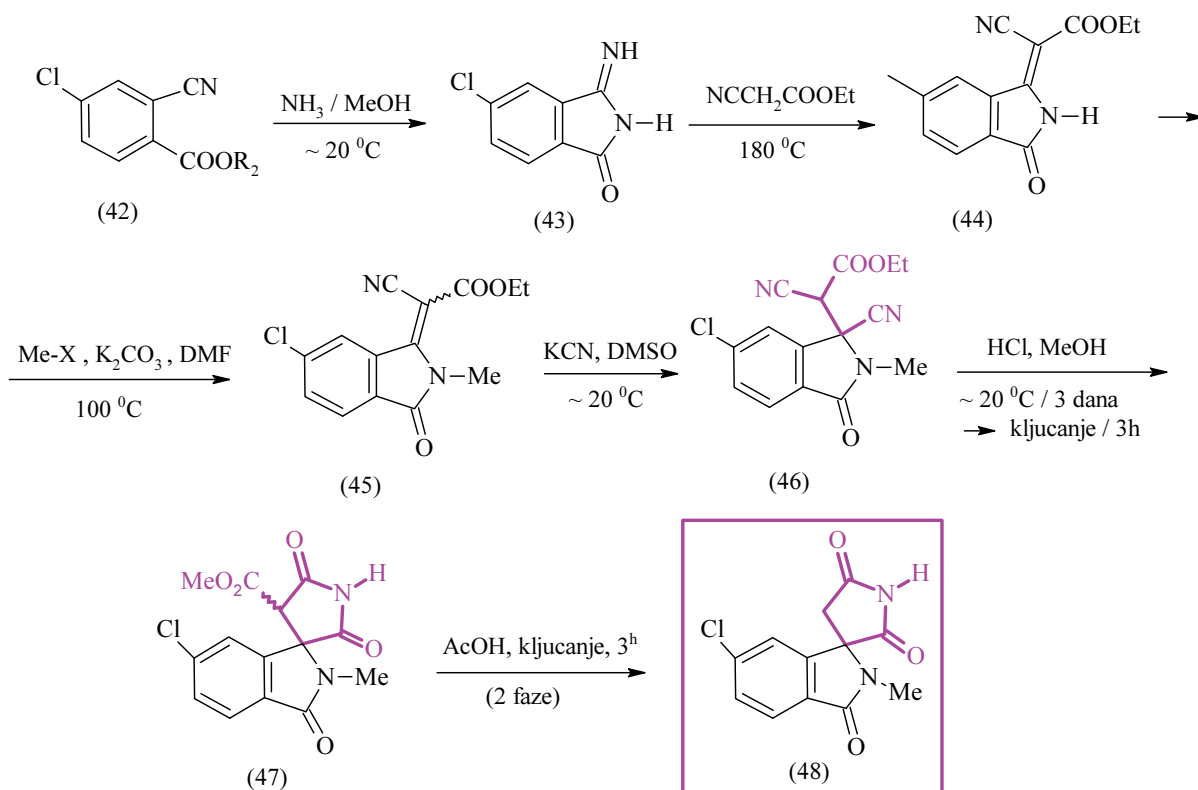
**СИНТЕЗА СЕСБАНИМИДА** - затварање glutаримидног прстена циклизацијом амидонитрила

У **шеми 6**, приказан је део синтезе сесбанимида који се односи на затварање glutаримидног прстена. [28] Мајкеловом адитијом коњугованог естра (36) са *терц*-бутилцијано-ацетатом настаје цијаноестар (37) као смеша диастереомера. Декарбоксилацијом, по Крепчу (Krapcho), интермедијера (37) уклоњена је  $-\text{CO}_2\text{C}(\text{Me})_3$  група и извршена депротекција MOM (метоксиметил) етра, при чему настаје смеша цијаноестра (38) и цијанолактона (39). Настала смеша подлеже амонолизи до цијаноамида (40), који под базним условима ( $\text{NaH}/i\text{-PrOH}$ ) циклизује до интермедијерног имидо-имида који затим хидролизује до glutаримида (41) помоћу мравље киселине.

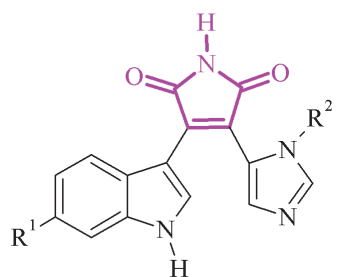
**СИНТЕЗА ИНХИБИТОРА АЛДО РЕДУКТАЗЕ (АРИ)** – затварање glutаримидног прстена циклизацијом цијанокиселина



**Шема 6.** Затварање glutаримидног прстена сесбанимида циклизацијом амидонитрила



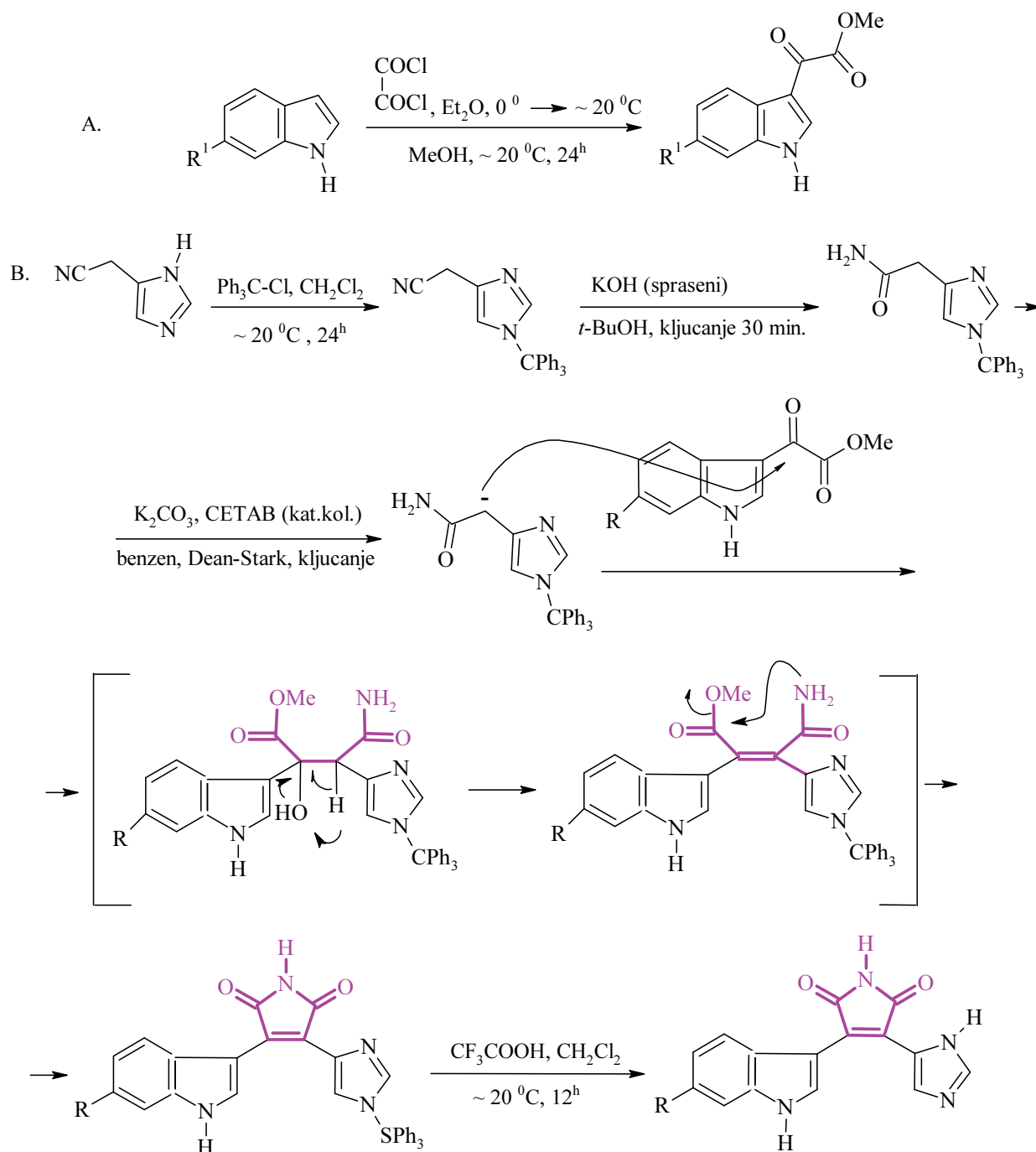
**Шема 7.** Синтеза инхибитора алдо редуктаза (АРИ)



Слика 4. Дидемнимиди (А-Д)

	А	Б	Ц	Д
R <sub>1</sub>	H	Br	H	Br
R <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

Алдо редуктаза је ензим који катализује претварање глукозе у сорбитол у првој фази полиолног пута. Код шећерне болести (diabetes mellitus) ниво шећера у крви је повишен. Вишак глукозе се у првој фази пута полиола, метаболише у различитим ткивама до сорбитола. Код дијабетичара због повишеног нивоа глукозе у крви, јављају се многобројне компликације као што су неуропатија, нефропатија, ретинопатија и катаракта. Као инхибитори алдо редуктаза понашају се једињења различитих структура. По-



Шема 8. Синтеза дидемнимида А (R= H) и дидемнимида Б (R= Br)

себно се издвајају једињења која су деривати сирћетне киселине и сукцинимидни деривати. Њихов фармаколошки значај је у томе што спречавају појаву и развој неуропатских обољења код пацијената који болују од дијабетеса.

Спиросукцинимид изоиндолске структуре (48) добијен је општим синтетским поступком који је приказан у **шеми 7**. Цијано-естар (42) циклизован је под базним условима ( $\text{NH}_3$ /  $\text{MeOH}$ ) до одговарајућег 3-иминоизоиндолског деривата (43), који у реакцији са етилцијано-ацетатом гради цијано-естар (44). *N*-алкиловањем (44) настаје интермедијер (45), као смеша геометријских изомера. Трансформација до спиро-имида (48) извршена је применом стандардних реакционих поступака. Коњугованом адицијом цијанида на (45) настаје динитрил (46) који затим хидролизује до имида-естра (47). Декарбоксилацијом, у последњој фази синтезе, добијен је спиро-имид (48). Из ове серије једињења синтетизовано је више нових аналога. Испитано је њихово дејство као инхибитора ензима алдо редуктаза. 6-хлор-аналог (48) испољава највећу инхибиторну активност према алдо редуктазама у *in vitro* тестовима.<sup>[29]</sup>

**СИНТЕЗА ДИДЕМНИМИДА** – затварање глутаримидног прстена циклизацијом амидо-естара

Дидемнимиди А, Б, Ц и Д структуре **54** (А-Д)<sup>[30]</sup> представљају прве чланове нове класе кондензованих трицикличних једињења која садрже индолни, малеинимидни и имидазол прстен, **слика 4**. Ова једињења изолована су из карипске биљке *Didemnum conhyliatum* и имају улогу да одбијају паразите.<sup>[31]</sup>

У **шеми 8**, приказана је синтеза дидемнимиди А и Б.<sup>[30]</sup> У овој конвергентној синтези прво је синтетизован функционализован индолски део молекула. Ациловањем у положају 3 супституисаног индола (49) помоћу оксалил-хлорида а затим додавањем метанола постао је  $\alpha$ -кетоестар (50), **шема 8.А**. Синтеза имидазолског дела молекула дидемнимиди извршена је полазећи од функционализованог имидазола (51). После селективне заштите једног азота у прстену помоћу тритил-хлорида, нитрилна функција је селективно хидролизована до амида (52). Два дела крајњег производа кондензована су под базним условима (у присуству фазног катализатора) тако што је енолатни анјон, настао из амида (52), адиран на кето групу реактанта (50). Током реакције спонтано се врши дехидратација а затим и циклизација. *N*-амидни анјон адира се на естарску функцију и постаје малеинимид (53). Синтеза је завршена хидролизом заштитне групе помоћу трифлуорсирћетне киселине (TFA), **шема 8.Б**.

**ЗАКЉУЧАК** - Значај имида као класе једињења несумњиво је велики. С обзиром на значајне биолошке особине које испољавају и њихову широку примену постоји оправдан интерес за изналажење нових синтетских поступака за добијање ових једињења.

Рад је написан у оквиру пројеката бр. 172032 и 172035 Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

Abstract

CYCLIC IMIDES: General methods for imid ring closing applied in synthesis of biologically active compounds

Jelena POPOVIC-DJORDJEVIC<sup>1</sup>, Vesna VITNIK<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Agriculture, University of Belgrade, Serbia

<sup>2</sup> ICTM - Department of Chemistry - University of Belgrade, Serbia

Cyclic imides are valuable group of bioactive compounds, with wide range of activity. They act as androgen receptor antagonists, anti-inflammatory, anxiolytic, antibacterial, and tumor suppressing agents. In this paper we described general methods for imide ring synthesis and application of some methods in syntheses of pharmacological active compounds methsuximide, buspirone, sesbanimide, aldose reductase inhibitors (ARI) and didemnimide A and B. The wide applicability of this class of compounds, justify the interest of scientists to explore new synthetic pathways for their syntheses.

## ЛИТЕРАТУРА

1. M. K. Hargreaves, J. G. Pritchard, H. R. Dave Chemical Reviews, **70** (1970) 439
2. E.H. Miller, Succinimid, J. Am. Chem. Soc., **16** (1894) 433
3. Alaa A.-M. Abdel-Aziz, Eur. J Med. Chem., **42** (2007) 614
4. V. D. Vitnik, Z. J. Vitnik, N.R. Banjac, N. V. Valentic, G. S. Ušcumlic, I. O. Juranic, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, **117** (2014) 42
5. W.J. Trigg, G. Grangier, T. Lewis, M.G. Rowan, B.V.L. Potter, I.S. Blagbrough, Tetrahedron Lett., **39** (1998) 893
6. J.A. Pfister, D.R. Gardner, K.E. Panter, G.D. Manners, M.H. Ralphs, B.L. Stegelmeier, T.K. Schoch, J. Nat. Toxins., **1** (1999) 81
7. C. Sanchez, C. Mendez, J. A. Salas, Nat. Prod. Rep., **23** (2006) 1007
8. a) Merck Index, 12<sup>th</sup> edition, 9040; b) Pharmaceutical Associates, Incorporated (2000). "Ethosuximide Approval Label". Label and Approval History. Food and Drug Administration Drug Evaluation and Research
9. a) R.G. Powel, C.R. Smith, D. Weisleder, G.K.Matsumoto, J. Clardy, J. Kozlovsky, J. Am. Chem. Soc., **105** (1983) 3739; b) F. Matsuda, S. Terashima, Tetrahedron, **44** (1988) 4721
10. a) G. Barabas, G. Szabo, Antimicrob. Agents Ch., **11** (1977) 392; b) D.K.K. Ha, W.H. Lau. Cancer Lett., **41** (1988) 217; c) H. Sugimoto, T. Kataoka, M. Igarashi, M. Hamada, T. Takeuchi, K. Nagai, Biochem. Biophys. Res.Comm., **277** (2000) 330; d) J. H. Ford, W. Klomprens, C. L. Hamner, Plant Dis. Rep., **42** (1958) 680
11. B.S. Kim, S.S. Moon, B.K. Hwang, J. Agric. Food Chem., **47** (1999) 3372; b) H. Kondo, T. Oritani, H. Kiyota, Eur. J. Org. Chem. (2000) 3459; c) C-L. Cheng, Q-J. Liu, L-H. Chen, W-Z. Jin, S-Y. Si, DD. Li, J. Asian Nat. Prod. Res., **8** (2006) 55
12. J. Ju, S. R. Rajski, S-K. Lim, J.-W. Seo, N.R. Peters, F. M. Hoffmann, B. Shen, J. Am. Chem. Soc., **131** (2009) 1370
13. a) J. Ju, S.R. Rajski, S.-K. Lim, J.-W. Seo, N.R. Peters, F.M.Hoffmann, B.Shen, Bioorg. Med. Chem. Lett., **18** (2008) 5951; b) C. Gaul, J. T. Njardarson, D. Shan, D. C. Dorn, K-D. Wu, W. P. Tong, X-Y. Huang, M. A. S. Moore, S. J. Danishefsky, J. Am. Chem. Soc., **1261** (2004) 11326

14. K. Sugawara, Y. Nishiyama, S. Toda, N. Komiyama, M. Hatori, T. Moriyama, Y. Sawada, H. Kamei, M. Konishi, T. Oki, J. Antibiot., **45** (1992) 1433
15. a) Y-H. Wu, J. W. Rayburn, J. Med. Chem., **15** (1972) 477; b) Y-H. Wu, K. R. Smith, J. W. Rayburn, J. W. Kissel, J. Med. Chem., **12** (1969) 876
16. a) K. Nishitsjui, H. To, Y. Murakami, K. Kodama, D. Kobayashi, Clinical Drug Investigation, **2** (2004) 121; b) L. Barradell, A. Fitton, CNS Drugs, **2** (1996) 147
17. J. B. Bartlett, K. Dredge, A. G. Dalglish, Nature Rev. Cancer, **4** (2004) 321
18. a) X. Armoiry, G. Aulagner, T. Facon, Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, **33** (2008) 219; b) P. L. McCarthy et al., The New England Journal of Medicine, **366** (2012) 1770
19. S. Lentzsch, M. S. Rogers, R. LeBlanc, A. E. Birsner, J. H. Shah, A. M. Treston, K. C. Anderson, R. J. D'Amato, Cancer Research, **62** (2002) 2300
20. J. Elks, and C.R. Ganellin, Dictionary of Drugs (chemical data, structures and bibliographies)
21. C. A. Miller, L. M. Long, J. Am. Chem. Soc., **73** (1951) 4895
22. C. A. Miller, L. M. Long, J. Am. Chem. Soc., **75** (1953) 373
23. Y-H. Wu, J. W. Rayburn, J. Med. Chem., **15** (1972) 477
24. H. H. Farmer, N. Rebjohn, Org. Synth. Coll. Vol. **IV**, (1963), 441
25. Spatti, G.R. J. Am. Chem. Soc. **74** (1952) 249
26. M.J. Warner, N.P. Willard, G-J. Koomen, U.K. Pandit, Tetrahedron, **43** (1987) 2549
27. P.A. Grieco, K.J. Henry, J.J. Nunes, J. E. Matt, Jr., J. Chem. Soc., Chem. Commun., (volumen **1992**) 368
28. W.R. Roush, M.R. Michaelidis, Tetrahedron Lett., **27** (1986) 3353
29. J. Wrobel, A. Dietrich, S.A. Woolson, J. Millen, M. McCaleb, M.C. Harrison, T.C. Hohman, J. Sredy, D. Sullivan, J. Med. Chem., **35** (1992) 4613
30. T.V. Huges, M.P. Cava, Tetrahedron Lett., **39** (1998) 9629
31. H.C. Yervoot, S.E. Richards-Gross, W. Fenical, A.Y. Lee, J. Clardy, J. Org. Chem., **62** (1997) 1486



**Теодора ДИМИТРИЈЕВИЋ**, студент хемије, Хемијски факултет, Београд, (teodoradic@yahoo.com)  
**Марија ЛАЗИЋ**, студент хемије, Хемијски факултет, Београд, (marija.lzc92@gmail.com)

## ДЕПСИДИ

### УВОД

Депсиди представљају велику групу фенолних једињења која су углавном производи секундарног метаболизма лишјајева, међутим, могу се наћи и у многим вишим биљкама. Још крајем XIX века почело се са изоловањем и карактеризацијом депсида из природних производа, да би се у новије време почело са њиховом синтезом у лабораторији, захваљујући развоју различитих аналитичких и хемијских метода. Депсиди су предмет великог броја научних истраживања, захваљујући својим разноврсним физиолошким улогама. Установљена су антибактеријска, антиоксидативна и антигљивична дејства одређених врста депсида, док се неки од њих понашају као инхибитори раста канцерогених ћелија. Неки депсиди се могу користити као антихистаминици или као лекови за хипертензију. Употреба депсида у фармацеутској индустрији још увек није заживела, иако се њихови метаболички путеви и физиолошка дејства интензивно проучавају. Другим речима, осим примене депсида у неким препаратима за лечење дигестивних поремећаја и смањење телесне тежине, они се ретко срећу као активне супстанце лекова.

У овом раду представљени су неки од најпознатијих депсида, објашњене су њихове главне физиолошке улоге и, сходно томе, њихова примена. У нашем раду посебна пажња је посвећена једној групи депсида галне киселине – танинима. Танини су природна и синтетичка полифенолна једињења која налазе примену у медицини и фармацеутској индустрији.

Депсиди су природна полифенолна једињења која настају повезивањем две или више ароматичних хи-

дрокси киселина преко естарске (то јест депсидне) везе. Ова веза лако хидролизује у воденим растворима база, као и у присуству ензима депсидазе. Депсиди се деле на дидепсиде, тридепсиде и полидепсиде, у зависности од броја ароматичних јединица које садрже. Назив *дејсид* потиче од грчке речи *depsein* што значи штавити.

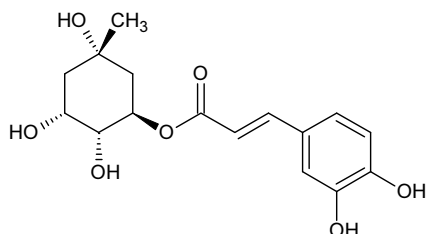
Депсиди имају велики број физиолошких улога. Поједини представници депсида могу имати антибиотска, антигљивична и антиоксидативна својства и, у складу са тим, разнолику примену у индустрији. Посебно велико интересовање привукла је способност депсида да инхибирају ХИВ интегразе, ензиме који уграђују геном вируса хумане имунодефицијенције у ДНК ћелије. Депсиди првенствено представљају производе секундарног метаболизма лишјајева, мада се могу изоловати и из виших биљака, на пример оних из фамилија *Papaveraceae*, *Myrtaceae*, *Lamiaceae* и *Ericaceae*. Најпознатији депсиди су хлорогенска, евернијска, лекаخورна и гирофорна киселина, који ће бити нешто детаљније описани у тексту који следи.

### ХЛОРОГЕНСКА КИСЕЛИНА

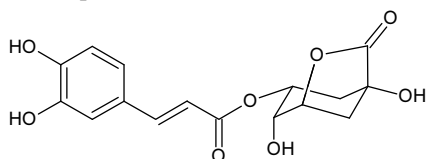
Хлорогенска киселина је један од најраспрострањенијих и најбоље проучених депсида. Концентрације хлорогенске киселине у биљкама су изузетно мале, па ипак, уколико унесемо веће количине биљака у којима је она присутна, њено физиолошко дејство ће се испољити. Биљке са великим садржајем овог депсида су: боровнице, кантарион, брескве, шљиве, бамбус, парадајз, клијало семе сунцокрета и кафа. Зрна зелене кафе садрже чак 4-10% хлорогенске киселине, док је њен удео у зрнима пржене кафе мањи услед трансфор-



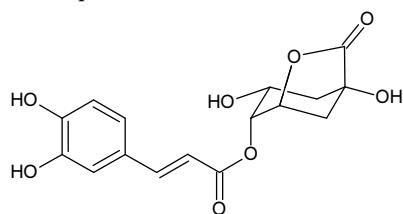
мације у лактоне. Најзаступљенији лактони у прженој кафи су 3-кафеоил-1,5-хинид (3-CQL) и 4-кафеоил-1,5-хинид (4-CQL) (слика 2. и слика 3.). По својој структури, хлорогенска киселина (слика 1.) је естар кофеинске и L-хинске киселине.



Слика 1. Хлорогенска киселина



Слика 2. 3-кафеоил-1,5-хинид (3-CQL)



Слика 3. 4-кафеоил-1,5-хинид (4-CQL)

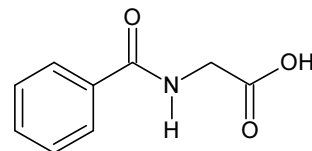
Хлорогенску киселину први пут је изоловао Карл Фројденберг (*Karl Johann Freudenberg*) 1920. године из зрна зелене кафе, док су њену структуру утврдили Х. О. Л. Фишер (*Hermann Otto Laurenz Fischer*) и Герда Дангшат (*Gerda Dangschat*) 1932. године.

Име јој потиче од грчких речи *hloros* (светло зелен) и *genos* (изазивач, узрочник), јер оксидацијом поприма зелену боју. Новија истраживања показују да се хлорогенска киселина може користити као антихипертензив (лек против повишеног крвног притиска). Зна се и да она може имати алергенско и лаксативно дејство. Даље, хлорогенска киселина успорава апсорпцију глукозе из крви, те се зелена кафа данас користи као препарат за мршављење. Принцип деловања хлорогенске киселине на метаболизам глукозе заснива се на инхибирању ензима глукоза-6-фосфатазе, који хидролизује глукоза-6-фосфат до глукозе у процесима глуконеогенезе и гликогенолизе.

Хлорогенска киселина се користи и у фармацевтској индустрији, и то за израду традиционалног биљног лека, који је код нас регистрован као *Synarix*. Једна обложена таблета овог лека садржи 55 mg сувог екстракта листа артичоке (*Synara scolymus*), стандардизованог тако да садржи најмање 2% кафеоилхинских киселина, срачунато на хлорогенску киселину. Овај лек се користи у симптоматској терапији дигестивних поремећаја као што је диспепсија.

Проучавање метаболизма хлорогенске киселине код људи показало је да се 33% унете киселине апсорбује, док остатак хидролизује на кофеинску и L-хинску киселину радом цревне микрофлоре. Даљом обрадом

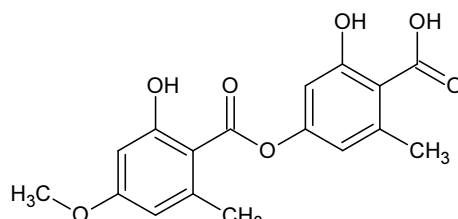
ових производа хидролизе у цревима, јетри и бубрезима, настаје бензојева киселина, која потом са глицином гради хипуриинску киселину (50% унете хлорогенске киселине се преводи у хипуриинску, слика 4.), која нема антиоксидативна својства. Ово је разлог због кога је антиоксидативно дејство хлорогенске киселине много слабије *in vivo* него њено дејство у *in vitro* условима.



Слика 4. Хипуриинска киселина

### ЕВЕРНИЈСКА КИСЕЛИНА

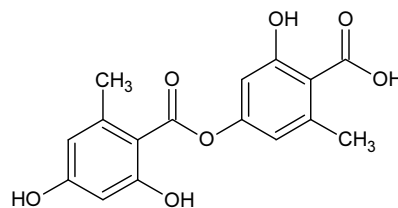
Евернијска киселина (слика 5.) је дидепсид изолован из храстовог лишљаја (*Evernia Prunastri*), коме даје специфичан мирис, па се зато користи у индустрији парфема. Ова киселина, заједно са атранорином, у концентрацијама од  $10^{-3}$  mol/L, инхибира клијање семена, али и раст патогених гљива на биљкама. Евернијска киселина спречава раст и развој бактерија *Staphylococcus aureus* и *Bacillus brevis*.



Слика 5. Евернијска киселина

### ЛЕКАХОРНА КИСЕЛИНА

Лекахорна киселина је најпознатији депсид и среће се у многим лишћајевима. Чине је два молекула орселинске киселине која су међусобно повезана депсидном везом.

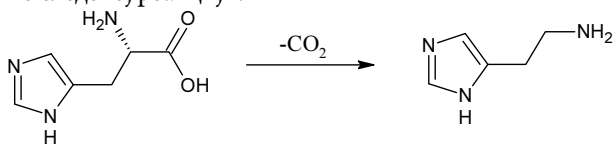


Слика 6. Лекахорна киселина

Хроматографском анализом екстракта из лишљаја *Umbilicaria antarctica* установљено је да је главна активна компонента екстракта управо лекахорна киселина, која има антиоксидативно дејство.

Лекахорна киселина изолована из лишљаја *Parmotrema tinctorum*, као и њени деривати, тестирани су на гљивама из рода *Cladosporium*, које су главни састојци буђи и чести узрочници алергија и респираторних инфекција код људи. Резултати овог истраживања су показали да лекахорна киселина (и њени деривати) има снажно фунгицидно дејство на гљиву соја *Cladosporium sphaerospermum*.

Поред овога, лекаخورна киселина је и инхибитор хистидинске декарбоксилазе, ензима који катализује реакцију декарбоксилације L-хистидина у хистамин по следећој реакцији:

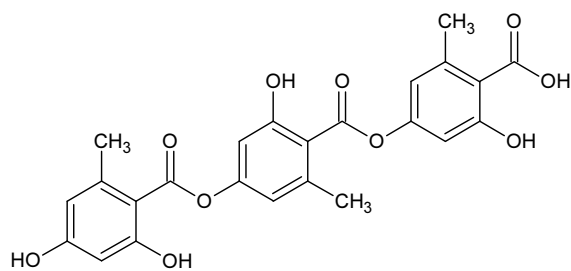


Слика 7. Превођење хистидина у хистамин декарбоксилацијом

Хистамин настаје у мастоцитима, ћелијама везивног ткива, и медијатор је алергијских реакција, анафилактичког шока и мањим делом учествује у настанку симптома астме. Лекаخورна киселина се понаша као антагонист хистамина, тј. као *антихистаминик* и стога се може користити у лечењу алергија.

## ГИРОФОРНА КИСЕЛИНА

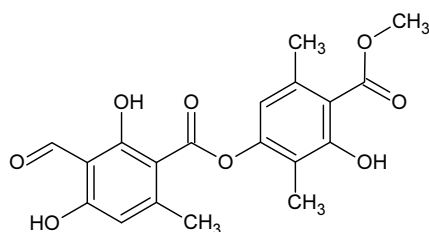
Гирофорна киселина је тридепсид који се може наћи у лишају *Cryptothecia rubrocincta*. Ова киселина је веома јак инхибитор раста кератиноцита, ћелија које се налазе у епидермису коже, што указује на њену потенцијалну ефикасност у лечењу псоријазе.



Слика 8. Гирофорна киселина

С обзиром на велику распрострањеност и разноврсну примену, велики број истраживања посвећен је не само изоловању депсида из биљака, већ и проучавању њихових особина. Научници већ годинама проналазе нове депсиде у природним производима, али их и синтетишу у лабораторији.

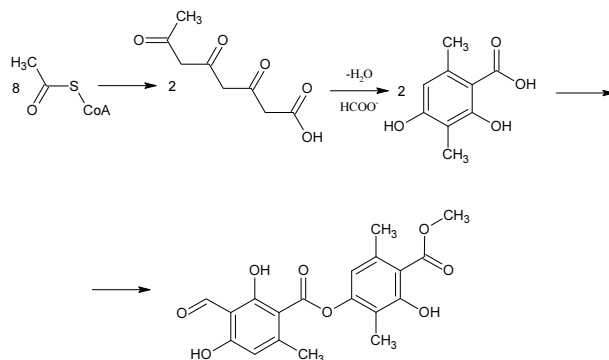
Још један депсид који се може наћи у разним лишајевима, нарочито у врсти *Parmelia*, јесте **атранорин** (слика 9.). Синтетисала га је група научника из Делхија (*Neelakantan et al, 1962*).



Слика 9. Атранорин

Биосинтеза атранорина (слика 10.) се одиграва преко поликетидне кондензације четири молекула ацетил-коензима А (*acetyl-CoA*), интрамолекулске циклизације, потом ароматизације добијеног цикличног једињења и коначно естерификације добијеног деривата бензојеве киселине са још једним истим молекулом.

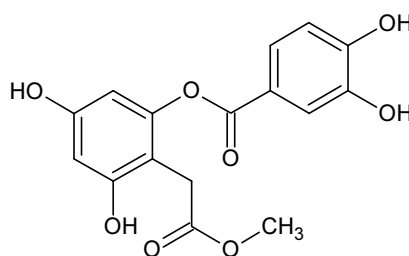
вата бензојеве киселине са још једним истим молекулом.



Слика 10. Биосинтеза атранорина

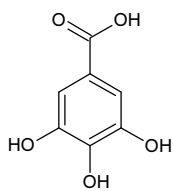
Атранорин се показао као добар антиоксиданс, а утиче и на повећање гранулације ткива и на пролиферацију оштећених ћелија, па се сматра да поспешује зарастање рана и смањење ожиљака. Он такође има умерено цитотоксично дејство на *U937* ћелије изоловане из хуманог лимфома, а може инхибирати 5-липоксигеназу, ензим који катализује настајање леукотриена, медијатора инфламације.

Од скорије изолованих депсида, споменућемо **јаботикабин** (метил-2-[(3,4-дихидроксибензоилокси)-4,6-дихидроксифенил]ацетат), изолован из плода дрвета јаботикаба (*Murciaria cauliflora*) 2006. године, а његова структура је утврђена NMR спектроскопијом. Установљено је да јаботикабин уништава ћелијске линије *HT29* и *HCT116* хуманог колоректалног карцинома, као и да смањује синтезу интерлеукина 8 (за 81,3%) у ћелијама излаганим дуванском диму. Интерлеукин 8 (*IL-8*, по новој номенклатури *CXCL8*) је протеин имунског система који учествује у настанку инфламације и чија се активност доводи у везу и са појавом гингивитиса (упале десни) и псоријазе.



Слика 11. Јаботикабин

Гална киселина (3,4,5-трихидроксибензојева киселина) је полифенолно једињење која не припада групи депсида, али је њихов чест пратилац у природним производима. У слободном облику нађена је у великом броју биљака, између осталог у рују, лишћу чаја и кори храста, али и у чоколади, вину и винском сирћету. Ова киселина може да се користи као почетно једињење у синтези психоактивног алкалоида – мескалина. Доказано је антигљивично и антивирусно дејство галне киселине, која је уз то и антиоксиданс. Треба истаћи да ово једињење поседује способност да убија неке ћелије рака, а да притом не оштети здраве ћелије. Примењује се још и у лечењу дијабетеса.



Слика 12. Гална киселина

## ТАНИНИ

Дидепсиди и полидидепсиди **галне киселине** припадају групи природних једињења која се називају танини (*tan*, енг. – штавити).

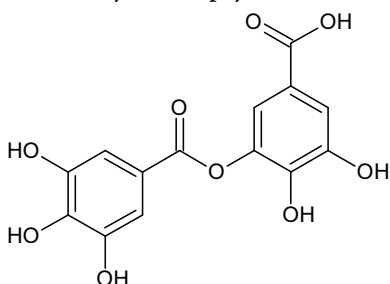
Првобитно су танинима називана једињења која имају способност да граде колоидне растворе, да се понашају као слабе киселине, да редукују Фелингов раствор, да граде тамно зелени талог са  $\text{FeCl}_3$  и да таложу протеине из раствора. Данас се под танинима подразумевају све полифенолне супстанце које имају довољан број хидроксилних (и карбоксилних) група помоћу којих могу да граде комплексе са макромолекулима. Танини (штавне материје) су сложена полифенолна једињења биљног порекла и опорног укуса. Некад танини могу да испуњавају целу вакуолу биљне ћелије, која се тада назива танинска вакуола. Налазе се у стаблима и листовима неких биљака, а садрже их и зелени плодови, који су због присуства танина горки. У току сазревања, количина танина у биљци опада. Ова једињења су углавном одговорна за антиоксидативна, антиканцерогена и антиинфламаторна својства вина. Танини у црвеном и белом вину су различитог порекла, наиме, танини црвених вина потичу од коже и коштица грожђа, док танини белих вина потичу од дрвених буради у којима се ова вина чувају.

Поред антибактеријског и антигљивичног дејства, танини делују хемостатично, односно сужавају крвне судове и утичу на згрушавање крви. Такође могу ублажити дизентерију, а и природни су противотрови за различите токсичне материје, посебно из класе алкалоида.

Према хемијском саставу танини могу бити:

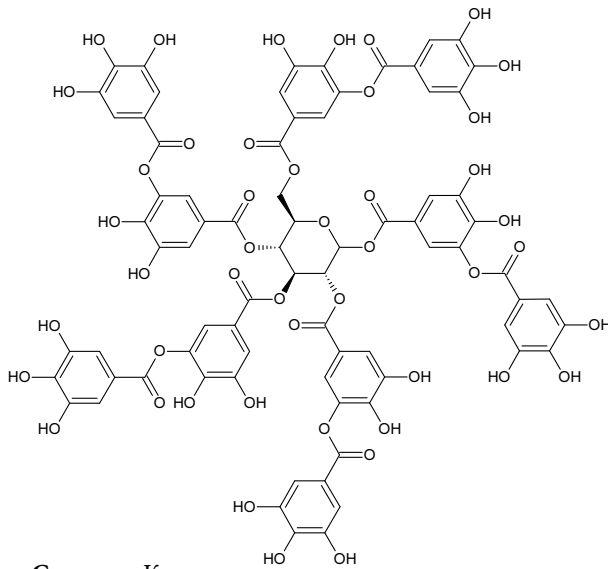
1. Дидепсиди и полидидепсиди галне киселине или естри галне киселине и глукозе (танини који могу да хидролизују)
2. Полимерни антоцијанидини, који се састоје из две или више различито везане флавоноидне јединице (кондензовани танини, не могу да хидролизују).

Најпознатији дидепсид галне киселине је *m*-галоилна киселина. Естерификацијом глукозе *m*-галоилном киселином настаје већи број танина.



Слика 13. *m*-галоилна киселина

Овако настали танини су изоловани из кестеновог дрвета, храстовог дрвета и из коре дрвећа. Један од најпознатијих је кинески танин, по структури пента(*m*-галоил)- $\beta$ -D-глукоза. У питању је гликозид изолован из храстових шишарки, који се користи за справљање мастила, бојење текстила и у фармацевтској индустрији. Емил Фишер је успео да синтетише кинески танин.



Слика 14. Кинески танин

Танини се могу употребити као противотрови (антидоти) при тровању алкалоидима, јер са њима граде производе који се лако одстрањују из дигестивног тракта. Ипак, највећу примену танини налазе у процесу штављења коже. Да би кожа била погодна за употребу, она се обрађује процесом који се назива штављење коже. Штављењем се постиже да сирова кожа (пуна колагена) не подлегне труљењу, као и да при сушењу не постане рожаста. У ту сврху се користе такзвана штавила, која могу бити природна (органиског и неорганиског порекла) и синтетичка.

Према садржају танина природна штавила се деле на:

1. Штавила са мало танина (кора храста, 5-10%)
2. Штавила са средњим садржајем танина (квебрачко дрво, кора смреке, 10-20%)
3. Штавила са великим садржајем танина (кора мимозе, 30% и више)

Синтетичка органска штавила су данас у већој употреби због приступачне цене.

## ЗАКЉУЧАК

Тема овог рада су депсиди, природна полифенолна једињења велике распрострањености чије се особине и физиолошке улоге проучавају деценијама уназад. Упркос томе, чини се да ова једињења нису толико позната и популарна ван домена научних истраживања, стога је циљ рада да читаоце упозна са њиховим карактеристикама и применама које су изненађујуће разноврсне. Од регулације поремећаја дигестивног тракта, преко антиоксидативних и антибактеријских особина до антиканцерогеног дејства, ова једињења

проналазе примену у многобројним областима медицине и фармације. Ипак, из ауторима непознатих разлога, употреба депсида у фармацеутској индустрији није толико честа, што међутим не спречава научнике да се и даље баве проучавањем метаболизма ових једињења. Једно од новијих и значајнијих научних открића јесте способност депсида да се понашају као инхибитори ХИВ интегразе. Овај несвакидашњи податак представља основ за истраживања која би потпомогла налажењу лека који би се користио при лечењу имунодефицијенције изазване ХИВ вирусом. Упознавањем са особинама, улогама и применама депсида, које су описане у овом раду, јасно је зашто наука треба да настави да испитује ова једињења, како проналажењем нових начина за њихову синтезу, тако и изоловањем депсида из природних производа. Природа пружа одговоре на питања и изазове са којима се суочавају сви живи организми који је настајују, па зато њеним сталним, пажљивим проучавањем и, пре свега, очувањем можемо пронаћи решења свих проблема који нам се данас намећу.

Abstract

DEPSIDES

**Teodora DIMITRIJEVIĆ**, chemistry student, Faculty of Chemistry, Belgrade

**Marija LAZIĆ**, chemistry student, Faculty of Chemistry, Belgrade

Depsides are a large group of phenolic compounds, which represent secondary metabolites of lichens. They can be also found in many higher plants. Isolation of depsides from natural products and their characterization began in the late XIX century. Nowadays, following the development of analytical and chemistry methods, these compounds are being synthesized in laboratory. Depsides are subjects of numerous research studies, due to their various physiological roles. Many depsides possess antibacterial, antifungal and antioxidative effects, whereas some of them may inhibit cancer cell growth. Others can be used as antihistamines and antihypertensive drugs. Despite the fact that their metabolic pathways and physiological roles have been extensively studied, depsides are very rarely used in pharmacy. In other words, apart from being used for the **treatment** of certain digestive disorders and to reduce body weight, they are rarely found as drug components. This paper presents some of the most important depsides, explains their main physiological roles and describes their applications. One part of this article is dedicated to a specific group of depsides – tannins. Tannins, gallic acid depsides, are of both natural and synthetic origin and were originally used for leather tanning, whereas today they are used in medicine and pharmacy.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Грујић-Ињац Бојана, Лајшић Стеван, *Хемија природних производа*, Универзитет у Нишу, Филозофски факултет, Ниш 1983.

- Лајшић Стеван, Грујић-Ињац Бојана, *Хемија природних производа*, Универзитет у Новом Саду, Технолошки факултет, Нови Сад 1998.
- Петровић Д. Слободан, Мијин Ж. Душан, Стојановић Д. Надежда, *Хемија природних органских једињења*, Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет, Београд, 2009.
- Арсенијевић Р. Станимир, *Органска хемија*, Партедон, Београд, 2005.
- Noller R. Carl, *Chemistry of Organic Compounds*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1957.
- Williams J. Roger, *An Introduction to Organic Chemistry*, D. Van Nostrand Company, Inc., New York, 1941.
- Grignard Victor, *Précis de Chimie Organique*, Masson et Cie, Editeurs, Paris, 1949.
- Heng Luo, Yoshikazu Yamamoto, Jung A Kim, *Lecanoric acid, a secondary lichen substance with antioxidant properties from Umbilicaria antarctica in maritime Antarctica (King George Island)*, Springer-Verlag, 2009.
- Alcir Teixeira Gomes, Neli K. Honda, Fernanda Mesquita Roesse, Rozanna M. Muzzi, Maria Rita Marques, *Bioactive derivatives obtained from lecanoric acid, a constituent of the lichen Parmotrema tinctorum (Nyl.) Hale (Parmeliaceae)*, Revista Brasileira de Farmacognosia, 2002.
- Ramawat, K.G. Merillon, J.M, *Biotechnology: Secondary Metabolites*, Science Publishers, Enfield, NH, USA, 2007.
- Cheynier, Veronique Sarni-Manchado, Pascate Quideau, Stephane, *Recent Advances in Polyphenol Research, Volume 3*, Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, USA, 2012.
- Rosana S. S. Barreto, Ricardo L. C. Albuquerque-Júnior, Rose Nely Pereira-Filho, Jullyana S. S. Quintans, André S. Barreto, Josimari M. DeSantana, Valter J. Santana-Filho, Marcio R. V. Santos, Leonardo R. Bonjardim, Adriano A. S. Araújo, Lucindo J. Quintans-Júnior, *Evaluation of wound healing activity of atranorin, a lichen secondary metabolite, on rodents*, Rev. bras. Farmacogn. Vol.23 no.2 Curitiba Mar/Apr. 2013 Epub Feb 01, 2013.
- Olthof MR, Hollman PC, Katan MB, *Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans*, J Nutr. 2001 Jan;131(1):66-71.
- Olthof MR, Hollman PC, Buijsman MN, van Amelsvoort JM, Katan MB, *Chlorogenic acid, quercetin-3-rutinoside and black tea phenols are extensively metabolized in humans*, J Nutr. 2003 Jun;133(6):1806-14.
- Russo A1, Caggia S, Piovano M, Garbarino J, Cardile V, *Effect of vicanicin and protolichesterinic acid on human prostate cancer cells: role of Hsp70 protein*, Chem Biol Interact. 2012 Jan 5;195(1):1-10. doi: 10.1016/j.cbi.2011.10.005. Epub 2011 Oct 29.
- <http://vanderbilt.edu/ics/Files/Effect%20of%20Roasting%20on%20lactones.pdf>
- <http://tropical-bryology.org/Articles/open/VOL19/sebast.pdf>
- <http://researchnerd.blogspot.com/2012/10/green-coffee-green-tea-or-me.html>
- <http://ajcn.nutrition.org/content/73/3/532.full>



Живота СЕЛАКОВИЋ, Хемијски факултет Универзитета у Београду, е-пошта: [zivota\\_selakovic@chem.bg.ac.rs](mailto:zivota_selakovic@chem.bg.ac.rs)

## ЕБОЛА ВИРУС

### УВОД

Ебола вирус ни по чему није екстремни представник групе вируса који нападају човека. Нема највећу стопу смртности. Беснило (лат. *Rabies virus* и други из рода *Lyssavirus*), на пример, фатално је у готово 100% случајева (уколико се одговарајућа вакцина не примени одмах након ризичног контакта са зараженом животињом) [1]. Ебола вирус није ни вирус који најбрже доводи до смрти. Код ласа (лат. *Lassa virus*), денга (лат. *Dengue virus*), кримско-конгоанске (лат. *Crimean-Congo hemorrhagic fever virus*), ханта (род *Hantavirus*) и других хеморагијских грозница смрт наступа једнако брзо, а понекад и брже [2,3,4]. Није у питању вирус који се лако преноси капљицама телесних течности, кроз ваздух, као што су то грип (вируси родова *Influenzavirus A, B* и *C*) или овчије богиње – варичеле (лат. *Human herpesvirus 3*) [5,6]. Епидемије су ретке и, све до последње, веома ограничене, тако да није у питању вирус који је однео много људских живота, премда је и један живот превише. Од прве регистроване појаве 1976. године до избијања овогодишње епидемије, која је и прва епидемија еболе у правом смислу речи, од болести узроковане овим вирусом умрла је 1541 особа, а укупно 2328 је заражено [7]. Као контраст у односу на то, само 2012. године, од последица изазваних ХИВ вирусом (лат. *Human immunodeficiency virus*), умрло је око 1 600 000 људи [8]. Нарушавању сабласне репутације ебола вируса додатно бисмо допринели када бисмо у компарације уврстили и друге организме који узрокују инфективне болести, а не само вирусе (на пример паразитску маларију или бактеријску куту, колеру, лепру или инфекције изазване метицилин-резистентном *Staphylococcus aureus* бактеријом). Па ипак, да ли због егзотичности и непредвидивости избијања епидемија, због веома мучне смрти која заде- си више од половине оболелих, или због чињенице да се до скоро није знало шта је природни резервоар вируса, ебола (и њој сродан марбург) често су привлачили можда несразмерно велику пажњу. Осим медијске фасцинације, еболом се, на пример, бави популарни роман *The Hot Zone*, а била је и директна инспирација за холивудско остварење *Outbreak*, са Дастином Хофманом, Рене Русо и Морганом Фриманом у главним улогама.

### ТАКСОНОМИЈА

Ебола вируси (лат. *Ebolavirus*) и њима сродни марбург вируси (лат. *Marburgvirus*) два су рода вируса из фамилије *Filoviridae* и реда *Mononegavirales* [9]. Код заражених животиња и људи ови вируси узрочници су

хеморагичне грознице, чији крајњи исход може бити смртан [10].

Фамилија *Filoviridae* састоји се од родова *Ebolavirus* (по реци Ебола у ДР Конгу), *Marburgvirus* (по граду Марбургу у СР Немачкој) и *Cuevavirus* [11]. Основни услови да би вирус реда *Mononegavirales* (вируси са линеарном, једноланчаном, несегментисаном, неинфективном, негативном поларизованом РНА [12]) били чланови фамилије *Filoviridae* јесу да изазивају хеморагичну грозницу код појединих врста примата, да имају дуге геноме од око 19 000 нуклеинских база, који чине ~ 1,1 % њихове масе и да се слабо неутрализују *in vivo*. Сви вируси ове фамилије су по својој морфологији штапићасти (лат. *filum* – нит, конач). Постоји пет врста еболавируса: ебола вирус (лат. *Zaire ebolavirus*, раније скраћено ЗЕБОВ, сада ЕБОВ), који је најраспрострањенији, као и *Bundibugyo ebolavirus* (раније БЕБОВ, сада БДБВ), *Reston ebolavirus* (раније РЕБОВ, сада РЕСТВ), *Sudan ebolavirus* (раније СЕБОВ, сада СУДВ) и *Tai Forest ebolavirus* (раније ИЦЕБОВ, сада ТАФВ). Промене формалне таксономије вируса су честе, узроковане сталним открићима нових вируса и непостојањем апсолутних критеријума за њихову поделу, па овде наведене врсте, које непобитно постоје, већ за неколико месеци могу имати другачију поделу. Ебола вируси ендемски су присутни у кишним шумама Централне и Западне Африке, а марбург вируси у сувим шумама Источне, Централне и Западне Африке. Њихови геноми на нивоу нуклеотида разликују се за више од 50%, уз значајну разлику да четврти ген марбургвируса кодира један протеин (ГП<sub>1,2</sub>), док четврти ген еболавируса кодира четири протеина (од којих је само један ГП<sub>1,2</sub>). Ебола вируси су дужи од марбург вируса (приближно 805 nm наспрам 665 nm) [10,11,13]. Одређивањем таксономије вируса и организацијом таксономских категорија бави се Међународни комитет за таксономију вируса (en. *International Committee on Taxonomy of Viruses*).

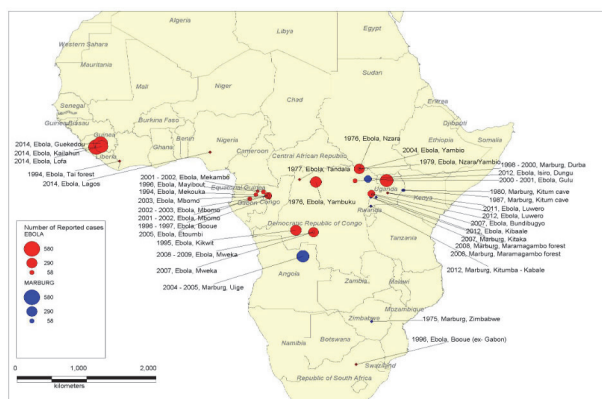
### ОТКРИЋЕ, ИСТОРИЈАТ ЕПИДЕМИЈА И РАСПРОСТРАЊЕНОСТ

Марбург вирус откривен је 1967. године, када је дошло до појаве хеморагичне грознице код 32 особе, углавном научника, из Марбурга у Западној Немачкој и Београда у Југославији [14]. Утврђено је да су научници радили са узорцима јетре мајмуна увезених из Уганде, након чега је идентификован нови вирус: марбург вирус. Седморо оболелих је умрло. У Београду је био заражен вирусолог са Торлака који је радио експерименте са мајмунима, др Живко Стефановић, а неколико дана после њега оболела је и његова супруга. Обоје су примили плазму рековалесцената из Немач-

ке и преживели су [15]. Ебола вируси погодили су афричко становништво девет година касније, у две одвојене болничке епидемије хеморагичне грознице, у северном Заиру (данас ДР Конго) и јужном Судану (данас Јужни Судан) [16]. Узрочници су били, према данашњој таксономији, *Zaire ebolavirus* и *Sudan ebolavirus* [17,18]. У Конгу је умрло 280 од 318 заражених особа (88 %), а у Судану 151 од 284 (53 %). До данас је укупно било пет епидемија *Sudan ebolavirusa* са просечном стопом смртности од 57 %, а највирулентнијег *Zaire ebolavirusa*, не рачунајући тренутну епидемију, десет, са просечном стопом смртности од 73 %. Епидемије *Bundibugyo ebolavirusa* десиле су се два пута, са просечном стопом смртности од 36 %, а *Tai Forest ebolavirusa* једном, без смртних исхода, док *Reston ebolavirus* не изазива обољење код људи [7,19-22].

Има индиција да су неке од великих епидемија Старог и Средњег Века (у Атини у току Пелопонеског рата или 1576. у Мексику, када је умрло 45 % домородачког становништва) биле заправо вирусне хеморагичне грознице, премда вероватно нису биле узроковане филовирусима [23,24].

Резервоар филовируса (место где вирус пребива у периоду између епидемија) још увек није пронађен са сигурношћу. Узрок епидемија, када је познат, углавном је био контакт људи са зараженим приматима или слепим мишевима, што филовирусе сврстава у ред зоонотичких вируса. У Уганди је 2009. године (након епидемија међу рударима 2007/08. године) из здравих слепих мишева врсте *Rousettus aegyptiacus* изолована РНА марбург вируса, са присутним генетским варијацијама између појединачних примерака. Вирална РНА била је присутна у 5000 од око 100 000 примерака животиња који су праћени, а ниво заражености био је константан у току свих девет месеци испитивања, што је индиција да би ово и слична станишта могли бити дугорочни резервоар вируса. Слепи мишеви нормално живе са вирусом [20,25]. Прошле године утврђено је да слепи мишеви у Азији, у Бангладешу, поседују антитела против еболе [26]. Геномски фосили филовируса пронађени су у генетском материјалу различитих сисара, што сведочи о томе да су филовируси стари најмање више десетина милиона година [27]. На слици 1 представљене су земље Африке у којима је долазило до појаве епидемија еболе и марбург вируса.



Слика 1 Географске локације досадашњих епидемија еболе и марбурга

## СИМПТОМИ, КЛИНИЧКА СЛИКА, ИСХОД ИНФЕКЦИЈЕ

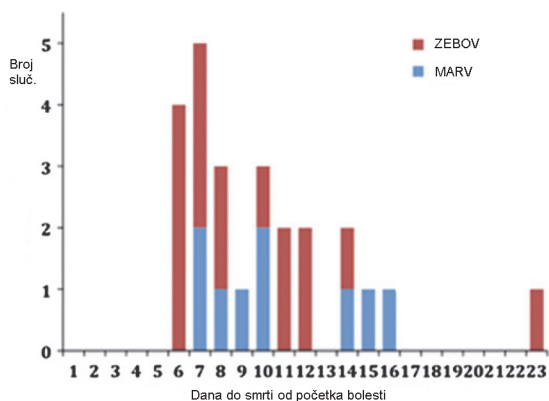
Према симптомима који се јављају, инфекције еболом и марбургом су веома сличне. После периода инкубације, који код еболе траје од 2 до 21 дана (у току којих инфицирана особа није инфективна), долази до појаве низа симптома, у првом реду до повишења телесне температуре, дрхтавице, главобоље, малаксалости, мучнине, повраћања и дијареје [28]. Симптоми су изразито неспецифични, па лекари у Африци често иницијално дијагностикују маларију или тифусну грозницу, а исправна дијагноза, ако је буде, долази тек после неколико дана, када се појављује специфични осип код пацијената и долази до ширења инфекције, најчешће на медицинско особље [21].

Телесна температура у кратком периоду достиже 39 – 40 °С, а у каснијем развоју болести она константно варира, па су забележена и температуре испод нормалне. Крвни притисак углавном не показује велика одступања од нормалног, бар не у раним стадијумима болести, док су испитивања пулса и дисања показала да, углавном после две недеље од почетка инфекције, долази до значајних поремећаја у раду срца и респираторног система, укључујући убрзано дисање и тахикардију. Макропапуларан осип јавља се пред крај прве недеље инфекције, симетрично, по различитим деловима тела (углавном по стомаку, грудима и раменима) или по целој кожи. Описан као сличан варичелама, он представља најпоузданији дијагностички сигнал, али га је код особа тамне пути некада тешко уочити или анализирати. Крварење слузокоже усне дупље и гастроинтестиналног тракта, као и постојећих рана на телу (на пример од убода иглом приликом третмана) јавља се код приближно трећине пацијената (код марбурга) или код преко две трећине пацијената (код еболе), већ у другој недељи манифестације инфекције, док озбиљније тегобе, попут крви у столицама или мокраћи, изостају до последњих дана болести. Код оболелих са фаталним исходом уочени су и ментални проблеми, делиријум, анурија, упалост очију, убрзано дисање, као и штучање у мањем броју случајева [21,29,30].

Лабораторијске анализе показују да је код оболелих ниво хемоглобина испод нормалног, екстремно је низак ниво лимфоцита и тромбоцита, док је ниво гранулоцита и укупан број леукоцита повишен. Са напредовањем болести изражени су поремећаји у концентрацији различитих ензима у крви, нарочито оних повезаних са радом јетре, а присутни су и протеинурија и повишен ниво уреје у крви, што је повезано са проблемима у раду бубрега. Уочени су и проблеми у функционисању панкреаса [21,29,30].

Смрт највероватније наступа као комбинована последица шока, поремећеног пулса и дисања, исцрпљености, некрозе органа кроз ћелијску апоптозу (или други вид смрти ћелије), проинфламаторног одговора организма на вирус (детектован је повишен

ниво медијатора азот-монооксида), леукоцитозе, губитка баријерне функције ендотела и васкуларне дисфункције, а може јој претходити кома. Испитивањем 25 детаљно описаних фаталних случајева инфекције еболом и марбургом утврђено је да је смртност навећа у другој недељи од почетка манифестације болести и да пацијенти који су и даље живи после 14 дана имају шансу да преживе већу од 75 %. Опоравак траје до неколико месеци и праћен је главобољом, малаксалошћу, анемијом, а ређе и различитим другим тегобама [11,30-32]. Слика 2 илуструје податке о смртности из ове студије.



Слика 2 График броја преминулих у функцији од броја дана од почетка испољавања симптома болести код еболе и марбурга

## ДЕЈСТВО ВИРУСА НА ЋЕЛИЈСКОМ И МОЛЕКУЛАРНОМ НИВОУ

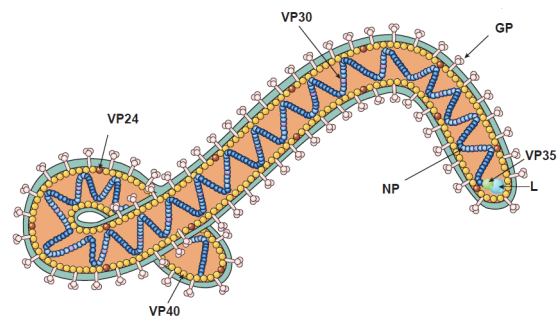
Оба вируса су РНА-вируси, са једноланчаном, не-сегментисаном нуклеинском киселином, која обухвата седам моноцистронских гена. Поред РНА, вируси поседују капсид (протеински омотач генетског материјала, што је карактеристика свих вируса), као и додатни гликопротеински омотач [31,32].

### Макромолекуларна структура вируса

Генетски материјал вируса складиштен је у око 19000 нуклеинских база дугој рибонуклеинској киселини, која кодира седам протеина и поседује додатне, некодирајуће регионе на 3' и 5' крају. Кодирани протеини су, полазећи од 3' краја, нуклеопротеин (НП), вирионски протеин 35 (ВП35), ВП40, гликопротеин (ГП код марбурга, сГП код еболе), ВП30, ВП24 и РНА-зависна РНА-полимераза (Л).

Нуклеопротеин НП јесте окосница капсидног омотача РНА, ВП35 је полимеразни кофактор, док је ВП40 главни протеин матрикса вируса. Вирус еболе потом кодира растворни Пре-сГП, који ензимском хидролизом даје сГП. Модификацијом и РНК овог протеина у зараженој ћелији и транслацијом модификоване РНА добија се структурни гликопротеин ГП, који ће, после извршених посттранслационих модификација, чинити спољашњи, гликопротеински омотач вируса (ГП или ГП<sub>1,2</sub>). Следе ВП30, који је транскрипциони фактор, потом ВП24, који је според-

ни протеин матрикса вируса и јединствено је својство филовируса, а на послетку ген вирусне РНА-полимеразе. Вирусна РНА коњугована је са нуклеопротеином НП, а ове структура са ВП30, ВП35 и РНА-полимеразом чини срж вируса у форми супрамолекулског комплекса - нуклеокапсида. ВП40 и ВП24 налазе се са унутрашње стране спољашњег омотача вируса, у матриксу. Вирус еболе такође иницира синтезу још једног протеина, чија функција није позната, а који је производ посттранслационе модификације Пре-сГП протеина. У питању је водорастворни сГП или Δ-пептид. Такође, дејством екстрацелуларне металопро-теазе на ГП<sub>1,2</sub> настаје ГП<sub>1,2Δ</sub> [31-33]. Слика 3 симболично приказује вирус еболе.



Слика 3 Симболички приказ вируса еболе

### Репликативни циклус вируса

Крвотоком или лимфом ношени вирион стиже до соматске ћелије, где долази до адсорпције и пенетрације. Механизам уласка у ћелију није потпуно разјашњен и зависи од врсте вируса и типа ћелије-мете. Несумњиво долази до различитих рецептором-посредованих ендоцитоза. Доказано је да је интеракција вируса са мембранским протеином *Niemann-Pick C1* једна од важних за улазак у ћелију код еболе и марбурга. Фибробласти пацијената оболелих од *NPC* генетске болести (нефункционалан *NPC* протеин) отпорни су на инфекцију еболом. Да би филовирус ушао у ћелију, потребно је да унутар везикуле која га садржи и која је ушла у ћелију дође до хидролизе одређене пептидне везе виралног ГП-а. Хидролизе врше цистеинске протеазе катепсин Б и катепсин Л у касној ендозомској/лизозомској фази. Након ове хидролизе ГП трпи конформациону промену која омогућава његово везивање за *NPC* протеин. По успостављању ове везе, долази до фузије мембрана вируса и касног ендозома/лизозома и вирусни генетски материјал и протеини доспевају у цитосол ћелије. Овим је остварено инфицирање ћелије [34-37]. Као могући рецептори, идентификовани су и различити лектини Ц-типа, β1-интегрини, нонинтегрини и други. Ћелије са фолатним рецепторима такође су подложне инфекцији. Сахаридне компоненте виралног ГП-а круцијалне су за остваривање интеракције са ћелијском мембраном, нарочито са лектинима, на пример. Такође, могућа је и класична пиноцитоза од стране домаћина [30-33]. Како је РНА вируса негативно поларизована (неинфективна), долази до њене репликације у пуној дужини у инфектив-

ну (репликативну) антигеномску РНА. Новонастала РНА бива репликована да да вишеструко умножену виралну, негативно поларизовану РНА. Вирална РНА, сем што бива умножена, бива и транскрибована у седам иРНА, које садрже седам гена различитих виралних протеина. После полиаденилације, иРНА трансляцијом и модификацијама у ћелијским рибозомима и Голџијевом апарату дају много пута умножене виралне протеине. Пре-ГП бива фуринским протеазама у Голџијевом апарату хидролизован до ГП<sub>1</sub> и ГП<sub>2</sub>, који, спојени дисулфидним мостом, дају ГП<sub>1,2</sub>. У свим процесима транскрипција и репликација РНА кључни су вирални катализатори НП, ВП<sub>30</sub>, ВП<sub>35</sub> и Л [30-33]. На послетку, ВП<sub>40</sub>, који ступа у интеракцију са мембранским актином, изазива склапање нових, целих вириона и довођење насталих рибонуклеинско-протеинских комплекса до мембране, где ступају у контакт са ГП-ом. Кључна за склапање нових честица је интеракција, односно „отмица“ (ен. *hijacking*) протеина ћелијског ESCRT (ен. *Endosomal Sorting Complexes Required for Transport*) система (неактивног хомолога Е2 убиквитин-конјугујућих ензима Tsg101, Е3 убиквитин лигазе Nedd4 и неких других) од стране ВП<sub>40</sub> [38-43]. Долази до ослобађања, са новим вирусним честицама као производима, способним да отпочну нови репликативни циклус.

#### Патогенеза

Осим функција које вирални протеини обављају у циклусу репликације вируса, постоје многобројни други ефекти на инфициране и неинфициране ћелије, који су узрочници свих тегоба код пацијената. Утврђено је да и ћелије које не могу бити инфициране вирусом такође доживљавају ћелијску смрт и њихов број у организму опада, практично симултано са вирофорним ћелијама [30,31].

Ћелије које су директно подложне инфекцији у раној фази умножавања вируса јесу моноцити, макрофаги и дендритске ћелије, а инфицирани су и хепатоцити, фибробласти ћелије бубрега. У касној фази инфициране су и ендотелне ћелије. Ћелије које нису инфициране, али које доживљавају ћелијску смрт су лимфоцити и ћелије убице [30,31,44-46]. Код ћелија инфицираних филовирусом углавном није примећена апоптоза (већ други видови ћелијске смрти) док је код неинфицираних ћелија углавном реч о апоптози [32,47,48]. Опширнија дискусија о патогенези значајно превазилази оквире овог текста.

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ТРЕТМАНИ

Одобрени лек или вакцина против еболе не постоје. Постоји више експерименталних третмана.

#### Вакцине

Испитивање вакцина против филовируса базира се на коришћењу модел-система за процену њихове ефикасности. Организми модел-система су мишеви, заморци и примати, при чему прве две врсте животиња не показују увек добре корелације са приматима

и користе се за иницијална испитивања. Коначан суд доноси се на основу тестова на приматима, који представљају такозвани „златни стандард“ [20]. Првобитни покушаји изналажења вакцине против филовируса користили су класични приступ, односно вакцине прве генерације. Реч је о инактивираним или умртвљеним целим вирусима. Приступ се показао добрим код мишева и замораца, али не и код примата – резултати су показивали велике варијације, а једнозначан успех остварен је једино при излагању малој количини вируса. Услед тога, последњих година развијене су вакцине друге и треће генерације, односно ДНА-вакцине, вакцине базиране на виралним векторима – промотерима, као и вакцине базиране на вирусолуцијским честицама (ен. *virus-like particles, VLP*) [31,33].

ДНА-вакцине представљају вештачки синтетисане, пречишћене плазмиде, који кодирају одговарајуће протеине вируса. Досадашња испитивања базирана су углавном на ГП и НП протеинима вируса. Вакцина се може састојати само од ДНА плазида који кодира ГП или НП, само од аденовирусом-наглашеног кода ГП или НП-а или од комбинације ових честица. Аденовирус (серотип 5) већ се налази се у организму човека (скр. АдВ). Делови његове нуклеотидне секвенце снажно подстичу (наглашавају) експресију гена са којим су у вези, па се вештачки тај ген може заменити ГП или НП геном еболе или марбурга и на тај начин појачати ефекат вакцине. Свака од ових могућности изазива реакцију имуног система кроз продукцију антитела и одговор различитих Т-ћелија. Примећено је и постојање унакрсне заштите, у смислу да примати којима је дат АдВ-ЕБОВ-ГП и АдВ-СУДВ-ГП развијају отпорности и на БДБВ [33,49].

Аналогно приступу који користи АдВ, развијени су приступи који користе векторе рекомбинантних вируса. Доста успеха остварено је коришћењем вируса хумане параинфлуенце типа 3 (ХПИВ3), али је главни правац истраживања базиран на вирусу везикуларног стоматитиса (ВСВ). За разлику од АдВ приступа, овде се користи живи ВСВ, што даје далеко јачи одговор имуног система. У вези са овим је и далеко већа опасност при коришћењу „живих“ вакцина – ВСВ је изабран управо услед његове изразито ниске патогености за човека, релативно лаким тегобама које изазива, као и његовом генетском материјалу који не подлеже рекомбинацији, а може се размножавати у широком спектру ћелија. Од свих гена које овај РНА вирус поседује, утврђено је да је „Г“ ген највећи патоген, па је рекомбинантном технологијом овај ген замењен одговарајућим ГП генима ебола вируса (рекомбинантни вирус везикуларног стоматитиса или рВСВ). Овако настале различите рВСВ-ГП вакцине показале су одличне профилактичке резултате и предмет су интензивних истраживања. Изузетно, рВСВ-МАРВ-ГП, рВСВ-ЕБОВ-ГП и р-ВСВ-СУДВ-ГП показале су и терапеутска својства. Резус макакии (лат. *Macaca mulatta*) заражени смртоносном дозом одговарајућег вируса, а после 30 минута једнократно вакцинисани, показали су излечење од 100 % (МАРВ, СУДВ)



односно 50 % (ЕБОВ). Када су примати заражени марбургом вакцинисани рСВ-МАРВ-ГП-ом после 24 сата преживело је пет од шест мајмуна, а код вакцинације после 48 сати преживело је два од шест мајмуна [49,50].

Вирусоліке честице (ен. *virus-like particles*, ВЛП) последња су позната опција за формирање вакцина. Т-ћелије сисара или Хи5 и Сф9 ћелије инсеката користе се да продукују виралне протеине (ГП, ВП40, НП, ВП24) – генетски материјал за ове протеине у саме ћелије уноси се у форми синтетисане ДНА или кроз геноме модификованих вируса, попут бакуловируса. После синтезе, присуство ГП и ВП40 довољно је да генерише егзоцитозу (пуњење) вирусу-сличне честице, као да је реч о правом филовирусу. У зависности који други протеини су синтетисани у ћелији, ова честица, сем ГП и ВП40, може садржати и НП и ВП24. Овако произведене честице, уз додатак одговарајућих адјуваната, користе се као експерименталне вакцине, са одличним резултатима код примата. Са једнаким успехом доводиле су до одговора имуног система кроз повишење броја Б, Т и ћелија убица, и код МАРВ и код ЕБОВ вирусоліких честица [33,51].

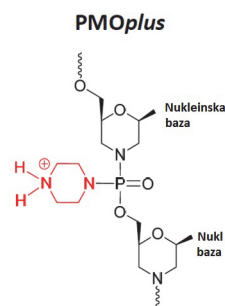
У Фазу I клиничких студија у септембру ове године ушле су две вакцине. Евидентно је да је главни мотив за овај нагао пораст истраживања тренутна неконтролисана епидемија еболе. Једну вакцину развили су компанија ГСК (*GlaxoSmithKline*) и Национални институт за алергије и инфективне болести САД. Ова ДНА вакцина као промотер користи аденовирус 3 који напада шимпанзе (*ChAd3-EBOV*). Другу вакцину, која користи ВСВ приступ (*rVsV-EBOV*), развила је Агенција за јавно здравље Канаде, а у покретању клиничких студија учествују Министарство одбране САД и компанија *NewLink Genetics Corporation* из САД [52-55].

#### Макромолекули

На пољу различитих макромолекула истичу се три експериментална приступа лечењу инфекције филовирусима који су доспели (или су пред уласком) у Фазу I клиничких студија.

Један приступ користи антисенс фосфордиимидатне морфолинске олигомере (*PMOplus*<sup>TM</sup> технологија, Слика 4). Ови олигомери су сурогати РНА и ометају транслацију иРНА вируса, везујући се специфично за поједине иРНА секвенце. *AVI 6002* је смеша олигомера чије се секвенце специфично везују за за РНА које кодирају ВП24 и ВП35 еболе, *AVI 6003* се аналогно веже за ВП24 и НП иРНА марбурга, док је мета *AVI 7228* само РНА носилица информације НП марбурга. Технологију тренутно развија компанија *Sarepta Therapeutics* [56-58]. Други приступ користи кратке интерферирајуће РНА ношене липидним наночестицама (*LNP/siRNA*). Званично име препарата који је ове године ушао у клиничке студије је *TKM-Ebola*, а развила га је *Tekmira Pharmaceuticals* из Канаде. Кратке интерферирајуће РНА таргетирају протеине Л, ВП24 и ВП35 [57,59,60].

Трећи приступ је, у медијима веома експонирани, *ZMapp*. Овај препарат компаније *Mapp Biopharmaceuticals* из Калифорније први је експериментални лек дат икоме (америчком лекару и медицинској сестри који су се заразили у Западној Африци у јулу ове године, касније и другима; обоје су преживели). Тренутно Фазом I клиничких студија управља *Leaf Biopharmaceuticals* из САД. Три моноклонска антитела која су добијена из мишева заражених модификованим вирусом еболе умножена су комбиновањем ћелија мишје слезине са мијеломима (ћелије канцера), при чему настају хибридоми (што је уобичајена технологија за добијање антитела). Потом је ДНА која кодира антитела добијена из хибридома модификована генетским инжењерингом да би дала хуманизована антитела. ДНА је уметнута у *Agrobacterium* која изазива тумор код дувана и способна је да изврши трансфер генетског материјала између себе и ћелије дувана. Дуван је на овај начин „натеран“ да производи ова антитела. На крају се, из овом бактеријом зараженог дувана, када је биљка пред умирањем, изолује велика количина антитела [61-63].



Слика 4 Општа структура *PMOplus* олигомера

#### Мали молекули

Ниједан мали молекул није тестиран на људима облелим од еболе или марбурга, нити је и један потенцијални терапеутик доспео до иницијалних клиничких студија на здравим волонтерима (премда су неки већ одобрени лекови за друге болести активни и према филовирусима). Овде ће бити дат преглед најактивнијих малих молекула у *in vitro* тестовима, а биће наглашено ако су неки тестирани *in vivo*. Дуго времена главни проблем представљала је чињеница да и када се открије да је неко једињење активно, најчешће није био познат механизам дејства. Такође, велики број публикација садржи само структуру једног једињења, а не серије сличних једињења, па нису постојала QSAR разматрања. Ови проблеми присутни су, у нешто мањој мери, и данас. Схема 1 приказује најактивније мале молекуле и њихове IC<sub>50</sub> вредности према еболи (нижа вредност представља већу активност).

Једињење *FGI-103* публиковано је, са серијом сличних једињења, у патенту из 2009. године и у научном раду из 2010. године [64,65]. Интересантно је да је добијено *high-throughput* скринингом велике базе једињења, у сарадњи Војног медицинског института за истраживање инфективних болести САД (*USAMRIID*) са компанијама *Integrated Biotherapeutics*

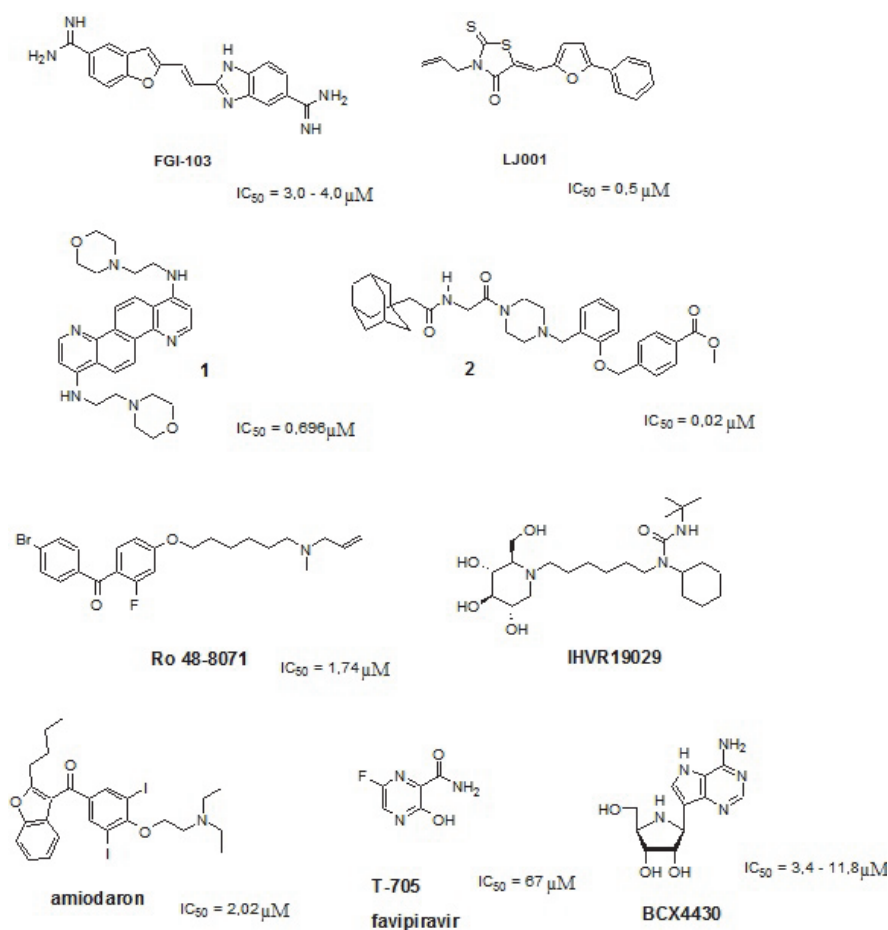


Схема 1 Структуре најактивнијих малих молекула према вирусу еболе

и *Functional Genetics*. Једињење *LJ001* објављено је 2010. године [66]. Показало је профилактоичко дејство код мишева заражених смртносном дозом еболе вируса, са степеном преживљавања од 80 %. Молекул са структуром **1** публикован је 2012. године, и показао је висок степен инхибиције, уз ниску стопу токсичности [67]. Једињење **2** из 2013. године развијено је на Харварду, а везује се за раније спомињани NPC протеин мембране соматских ћелија, спречавајући за улазак вируса у ћелију неопходну интеракцију између NPC ћелије и ГП вируса [68-70]. Исте године примећено је да већ од раније познати инхибитори оксасквален циклазе и неких других ензима имају активност према еболи, али када је тестирана неколицина инхибитора ових ензима, активност су показали само они који су, по својој структури, катјонски амфифили (једињења која имају хидрофобни и хидрофилни, на физиолошком pH протонисани део). Најнижу  $IC_{50}$  вредност (највећу активност) од ових једињења има једињење *Ro 48-8071* [71]. Прошле године публиковане су и структуре неколико иминошећера, који су инхибитори  $\alpha$ -глукозидаза ендоплазматичног ретикулума. Најактивније *IHVR19029* лечи 80% еболом заражених мишева и 70% марбургом заражених мишева, у дози од 75 mg/kg, на 12 сати, у току десет дана [72]. Ове године објављено је да су веома активни и већ одобрени антиаритмици амиодарон (структура дата на схеми), донедарон и верапамил,

који су по својој структури такође катјонски амфифили [73]. Фавипиравир (Т-705), дуго времена познати инхибитор различитих РНА вируса (грипа пре свега), активан је и против еболе и лечи заражене мишеве чак и када третман почне тек шестог дана после инфекције, премда у веома високој дози од 300 mg/kg/dan [74,75]. Највећи одјек ове године направио је С-нуклеозид *BCX4430*, селективни инхибитор РНА-зависне РНА-полимеразе вируса, развијен у сарадњи *USAMRIID*-а са компанијама *BioCryst Pharmaceuticals* и *MedExpert Consulting* [76]. Једињење је први мали молекул тестиран на приматима и лечио је 100% заражених животиња у дози од 15 mg/kg, на 12 сати, од другог до 14. дана од почетка инфекције. Међутим, једињење је добијено *high-throughput* скринингом и једино је публиковано једињење ове класе, па је поново реч о једињењу-преседану, а не о серији тестираних једињења, која би показивала различите, али сличне, високе активности и дозволила *QSAR* разматрања.

## ТРЕНУТНА ЕПИДЕМИЈА

У тренутку писања овог текста (15. октобар), епидемија еболе однела је три пута више људских живота од свих претходних заједно [77,78]. Разлога за ово је неколико, али један је вероватно главни: епидемија се први пут појавила у Западној Африци (у Гвинеји, а брзо се, кроз порозне границе, прелила у суседне Сијеру Леоне и Либерију). Због тога је дуго времена било потребно да неко посумња на еболу (скоро четири пуна месеца), а реч је о државама које су међу најсиромашнијима на афричком континенту и које поседују веома лошу здравствену инфраструктуру. Такође, по први пут, епидемија је напустила забачена, рурална подручја и доспела до фавела милионских, главних градова (Монровије, Фритауна, Конакрија). Обуздавању епидемије највише су одмogle локалне традиције купања и додиривања тела преминулих, као и неповерење слабо образованог дела становништва према лекарима, па физички напади на лекаре (и чак убиства), „ослобађање“ болесника из болница, као и став да је ебола заправо измишљена, нису реткост. На крају, развијене земље почеле су да пружају озбиљнију помоћ тек од јула ове године, када је већ било касно [79-89]. Брзина модерног авио-транспорта и трајање асимптоматског, инкубационог периода инфекције, омогућили су да ебола закуца на врата било које

удаљене земље на свету, па су многи схватили реалну опасност која потиче од ове епидемије тек када се управо ово десило, односно када је авионом ебола „прокријумчарена“ у Нигерију (заразивши на крају 20 људи, од чега је осам умрло) и САД (заразивши до сада троје људи, са једним фаталним исходом, у тренутку писања овог текста) [90,91].

Недавно објављени рад у часопису *Science* показао је, анализом генома вируса из неколико десетина заражених људи, да је садашња епидемија резултат једног, јединственог контакта између човека и заражене животиње. Такође, садашњи вирус генетски се „одвојио“ од ранијих, централноафричких, пре око десет година, за то време претрпевши 395 мутација. Вирус мутира и унутар једног домаћина и између домаћина, и то барем дупло брже у току епидемије него између епидемија. Иако су мутације углавном безбедне или чак слабе вирус (што може бити и добро и лоше из два различита разлога – мања стопа смртности је наравно добра, али продужени животни век пацијента значи да може да зарази више људи), епидемиолози не искључују теоријску могућност да нека мутација произведе вирус који се преноси кроз ваздух, иако је то мало вероватно. И због тога је веома важно што пре зауставити епидемију. Од шездесетак аутора ове публикације, објављивање није дочекало петоро – већ су били умрли од еболе [92].

## ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/>
2. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
3. <http://www.afro.who.int/en/clusters-a-programmes/dpc/epidemic-a-pandemic-alert-and-response/outbreak-news/3593-nigeria-lassa-fever-outbreak-situation-as-of-22-march-2012.html>
4. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/>
5. <http://www.cdc.gov/flu/keyfacts.htm>
6. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001592.htm>
7. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/history/chronology.html>
8. <http://www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2013/september/20130923prunga/>
9. Kuhn, J. H. et al. *Archives of Virology* **2010**, 155 (12), 2083 - 2103.
10. Bwaka, M. A. et al. *Journal of Infectious Diseases* **1999**, 179, S1 - S7.
11. <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>
12. Pringle, C. R. et al. *Archives of Virology* **1997**, 142, 2321 - 2326.
13. <http://bio.fsu.edu/~reeves/ISC2937/Lectures/16%20Filoviruses.pdf>
14. Siegert, R. et al. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* **1967**, 92 (51), 2341 - 2343.
15. <http://www.blic.rs/Vesti/Drustvo/491865/Srpski-lekari-preziveli-zarazu-opasniju-od-ebole>
16. Johnson, K. M. et al. *Lancet* **1977**, 309 (8011), 569 - 571.
17. Bowen, E. T. W. et al. *Lancet* **1977**, 309 (8011), 571 - 573.
18. Pattyn, S. et al. *Lancet* **1977**, 309 (8011), 573 - 574.
19. <http://www.niaid.nih.gov/topics/ebolamarburg/understanding/Pages/overview.aspx>
20. Bausch, D. G. et al. *Antiviral Research* **2008**, 78, 150 - 161.
21. Kortepeter, M. G. et al. *Journal of Infectious Diseases*, **2011**, 204, S810 - S816.
22. [http://news.nationalgeographic.com/news/2005/04/0405\\_050405\\_marburgangola\\_2.html](http://news.nationalgeographic.com/news/2005/04/0405_050405_marburgangola_2.html)
23. Olson, P.E. et al. *Emerging Infectious Diseases* **1996**, 2, 155 - 156.
24. Acuna-Soto, R. et al. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2000**, 62 (6), 733 - 739.
25. Towner, J. S. et al. *PLoS Pathogens* **2009**, 5 (7), e1000536.
26. Olival, K. J. et al. *Emerging Infectious Disease (CDC)* **2013**, 19 (2), DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1902.120524>
27. Taylor, D. et al. *BMC Evolutionary Biology*, **2010**, 10, 193.
28. Eichner, M. et al. *Osong Public Health Res Perspect* **2011**, 2(1), 3 - 7.
29. Khan, A. S.; et al. *British Medical Bulletin* **1998**, 54 (3), 675 - 692.
30. Paragas, J. et al. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* **2006**, 4 (1), 67 - 76.
31. Hoenen, T. et al. *Trends in Molecular Medicine* **2006**, 12 (5), 206 - 215.
32. Olejnik, J. et al. *Viruses* **2011**, 3, 1501 - 1531.
33. de Wit, E. et al. *Genome Medicine* **2011**, 3, 5.
34. Carette, J. E. et al. *Nature* **2011**, 477 (7364), 340 - 343.
35. Côté, M. et al. *Nature* **2011**, 477 (7364), 344 - 348.
36. Schornberg, K. et al. *Journal of Virology* **2006**, 80 (8), 4174 - 4178.
37. Brecher, M. et al. *Journal of Virology* **2012**, 86 (1), 364 - 372.
38. Hart, R. N. et al. *PNAS* **2000**, 97 (25), 13871 - 13876.
39. Martin-Serrano, J. et al. *Nature Medicine* **2001**, 7 (12), 1313 - 1319.
40. Timmins, J. et al. *Journal of Molecular Biology* **2003**, 326, 493 - 502.
41. Urata, S. et al. *Journal of Virology* **2007**, 81 (9), 4895 - 4899.
42. Silvestri, L. S. et al. *Journal of Infectious Diseases* **2007**, 196, S264 - 270.
43. Okumura, A. et al. *PNAS* **2008**, 105 (10), 3974 - 3979.
44. Ströher, U. et al. *Journal of Virology* **2001**, 75 (22), 11025 - 11033.
45. Gehring, G. et al. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2014**, doi:10.1093/jac/dku091
46. Sullivan, N. et al. *Journal of Virology* **2003**, 77 (18), 9733 - 9737.
47. Hotchkiss, R. S. et al. *NEJM* **2009**, 361, 1570 - 1583.
48. Fink, S. L. et al. *Infect. Immun.* **2005**, 73, 1907 - 1916.
49. Bradfute, S. B. et al. *Human Vaccines* **2011**, 7 (6), 701 - 711.
50. Geisbert, T. W. et al. *Journal of Infectious Diseases* **2011**, 204, S1075 - S1081.
51. Warfield, K. L. et al. *Journal of Infectious Diseases* **2011**, 204, S1053 - S1059.
52. <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2014/Pages/EbolaVaxCandidate.aspx>
53. <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2014/Pages/EbolaProtection.aspx>
54. Stanley, D. A. et al. *Nature Medicine* **2014**, doi:10.1038/nm.3702
55. Martin, J. E. et al. *Clin. Vaccine Immunol.* **2006**, 13 (11), 1267 - 1277.
56. Friedrich, B. M. et al. *Viruses* **2012**, 4, 1619 - 1650.
57. Choi, J. H. et al. *BioDrugs* **2013**, 27 (6), 565 - 583.
58. Iversen, P. L. et al. *Viruses* **2012**, 4 (11), 2806 - 2830.
59. Geisbert, T. W. et al. *Lancet* **2010**, 375, 1896 - 1905.
60. <http://www.tekmira.com/pipeline/tkm-ebola.php>
61. Qiu, X. et al. *Nature* **2014**, 514, 47 - 53.
62. Qiu X. et al. *Scientific Reports* **2013**, 3, 3365.
63. Geisbert, T. W. *Nature* **2014**, 514, 41 - 43.

64. Warren, T. K. et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2010**, 54 (5), 2152 - 2159.
65. Патент: WO200905524 A1 **2009**
66. Wolf, M. C. et al. *PNAS* **2010**, 107, 3157 - 3162.
67. Selaković, Ž. et al. *Viruses* **2012**, 4, 1279 - 1288.
68. Misasi, J. et al. *Journal of Virology* **2012**, 86 (6), 3284 - 3292.
69. Lee, K. et al. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2013**, 4, 239 - 243.
70. Патент: WO2013022550 A2 **2013**
71. Shoemaker, C. J. et al. *PloS One* **2013**, 8, e56265.
72. Chang, J. et al. *Antiviral Research* **2013**, 98, 432 - 440.
73. Gehring, G. et al. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2014**, doi:10.1093/jac/dku091
74. Smither, S. J. et al. *Antiviral Research* **2014**, 104, 153 - 155.
75. Oestereich, L. et al. *Antiviral Research* **2014**, 105, 17 - 21.
76. Warren, T. K. et al. *Nature* **2014**, 508 (7496), 402 - 405.
77. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136161/1/roadmapupdate10Oct14\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136161/1/roadmapupdate10Oct14_eng.pdf?ua=1)
78. <http://news.sky.com/story/1352857/sixty-days-to-beat-ebola-united-nations-warns>
79. <http://www.pbs.org/newshour/bb/ebola/>
80. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/134771/1/roadmapsitre\\_24Sept2014\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/134771/1/roadmapsitre_24Sept2014_eng.pdf?ua=1)
81. <http://www.nbcnews.com/storyline/ebola-virus-outbreak/runaway-doctors-missing-supplies-cripple-care-ebola-hit-liberia-n220686>
82. <http://www.afro.who.int/en/clusters-a-programmes/dpc/epidemic-a-pandemic-alert-and-response/outbreak-news/4216-ebola-virus-disease-west-africa-3-july-2014.html>
83. <http://www.globalpost.com/dispatch/news/xinhua-news-agency/140527/8-ebola-suspects-freed-relatives-sierra-leone>
84. <http://www.today.com/health/growing-ebola-outbreak-threatens-overwhelm-volunteers-2D79775266>
85. <http://www.commondreams.org/news/2014/09/03/ebola-outbreak-surges-health-officials-slam-international-coalition-inaction>
86. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/index.html>
87. Frieden, T. R. et al. *NEJM* **2014**, 371, 1177 - 1180.
88. WHO Ebola Response Team. *NEJM* **2014**, DOI: 10.1056/NEJMo1411100
89. Baize, S. et al. *NEJM* **2014**, DOI: 10.1056/NEJMo1404505
90. [http://www.washingtonpost.com/national/health-science/cdc-chief-after-dallas-nurses-ebola-infection-us-must-rethink-protocols/2014/10/13/5317a9a8-530f-11e4-809b-8cc0a295c773\\_story.html](http://www.washingtonpost.com/national/health-science/cdc-chief-after-dallas-nurses-ebola-infection-us-must-rethink-protocols/2014/10/13/5317a9a8-530f-11e4-809b-8cc0a295c773_story.html)
91. <http://qz.com/241241/why-ebola-reaching-the-nigerian-capital-is-a-whole-new-level-of-scary/>
92. Gire, S. K. et al. *Science* **2014**, DOI: 10.1126/science.1259657
93. Towler, J. O. & Wheatly, G., (1971), Conservation concepts in college students, *Journal of Generic Psychology*, 118, 265-270. **A b s t r a c t**

#### EBOLA VIRUS

Života SELAKOVIĆ, Faculty of Chemistry, University of Belgrade, e-mail: [zivota\\_selakovic@chem.bg.ac.rs](mailto:zivota_selakovic@chem.bg.ac.rs)

Ebola viruses are a genus of viruses within the family of *Filoviridae*, within the order of *Mononegavirales*. The genus consists of five species, the *Zaire ebolavirus*, *Bundibugyo ebolavirus*, *Reston ebolavirus*, *Sudan ebolavirus* and *Tai Forest ebolavirus*. These pathogens cause a hemorrhagic fever in infected animals and humans, which may lead to death. The other important member of the *Filoviridae* family is the Marburg virus. The genome of these RNA viruses is approximately 19 000 nucleic bases long and accounts for the genetic codes of seven viral proteins. The Ebola virus was discovered in 1976 and its likeliest natural reservoir are the fruit bats of Sub-Saharan Africa. The incubation period lasts between 2 and 21 days, and most patients die within the first two weeks from the onset of illness. The virus infects various types of leukocytes, hepatocytes, dendritic, endothelial and kidney cells, also causing apoptosis of certain other cell types. There is no approved cure or vaccine. There are two vaccines currently undergoing Phase I clinical trials, as well as three antibody and RNA interference experimental therapeutics. Furthermore, there are several promising potent small molecule inhibitors of Ebola, one of which, a C-nucleoside, even cured infected monkeys. However, none has yet entered clinical trials.



## ВЕСТИ из ШКОЛЕ ВЕСТИ за ШКОЛЕ

### ИЗВЕШТАЈ СА 50. РЕПУБЛИЧКОГ ТАКМИЧЕЊЕ ИЗ ХЕМИЈЕ ЗА УЧЕНИКЕ ОСНОВНИХ ШКОЛА

Јубиларно, 50. по реду, Републичко такмичење из Хемије за ученике основних школа, у организацији Српског хемијског друштва (СХД) и под покровитељством Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, одржано је 31. маја и 1. јуна 2014. године у Лесковцу. Одличан домаћин такмичења био је колектив О.Ш. "Јосиф Костић", на челу са директором школе Илијом Ђорђевићем и помоћником директора Александром Митровић. За сјајну организацију такмичења све похвале, пре свега, иду Оливери Тасић и Ивани Стевановић, наставницама хемије.

Свечано отварање такмичења, уз богат културно-уметнички програм, уприличено је у сали Народног

позоришта. Такмичење је отворио Томислав Симоновић, начелник Школске управе Лесковац, а присутне је поздравио и др Горан Цветановић, градоначелник Лесковца. У току такмичења, у Лесковачком културном центру, предавање за наставнике хемије одржали су др Сандра Константиновић, са Технолошког факултета у Лесковцу ("Методологија писања научно-истраживачких радова") и професор хемије Жарко Бјелетић ("Хемија кроз укрштенице, пословице и ребусе"). Проглашење победника такмичења, уз доделу пригодних награда, одржано је у Центру за економику домаћинства "Даница Вуксановић".

Републичка комисија радила је у саставу: др Драгица Тривић, председник, др Милош Милчић и др

Милан Николић, потпредседници, др Снежана Николић, др Александар Лолић, др Наталија Половић, мр Биљана Томашевић, Игор Матијашевић, Никола Стевановић, Весна Милановић, Милена Тошић, Александар Ђорђевић, сви са Хемијског факултета Универзитета у Београду и Радојка Ђурђевић, специјалиста методике наставе хемије.

У категорији "Тест и практична вежба" такмичила су се 73 ученика VII разреда и 54 ученика VIII разреда. У категорији "Тест и истраживачки рад" такмичила су

се укупно 16 ученика VII и VIII разреда. Изузетно добри резултати постигнути су у све три такмичарске категорије. Комплетне коначне ранг листе, за све три такмичарске категорије, као и стручни материјал са такмичења, може да се погледа и преузме са сајта такмичења: <http://www.mojahemija.org/osnovna>. Овде наводимо листе са именима свих награђених ученика и њихових наставника (ментора), као и основних школа и места из којих они долазе.

## VII РАЗРЕД - КАТЕГОРИЈА: ТЕСТ И ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ВЕЖБА

Пласман	Име и презиме ученика	Основна школа	Место	Ментор	Награда
1.	Јелена Илић	Краљ Александар	Пожаревац	Љиљана Томић	I
2.	Алекса Јелача	Филип Филиповић	Чачак	Милица Грбић	I
3.	Јован Димитријевић	Вук Караџић	Сурдулица	Биљана Антић	II
4.	Петар Стојковић	Попински борци	Врњачка Бања	Весна Стојиљковић	II
5.	Матија Цонић	Владислав Рибникар	Београд	Сунчица Душмановић	II
6.	Исидора Лазић	Владислав Рибникар	Београд	Сунчица Душмановић	II
6.	Игор Топаловић	Душан Јерковић	Ужице	Брана Арсовић	II
8.	Миона Томић	Светозар Марковић	Лесковац	Весна Стојановић	II
9.	Ања Ђурић	Душко Радовић	Београд	Миладинка Посић	II
10.	Јелена Рајковић	Станислав Сремчевић	Крагујевац	Љиља Милошевић	II
11.	Даријан Секулић	Иво Андрић	Београд	Иван Николић	II
12.	Маја Цветковић	Мирослав Антић	Ниш	Јелена Радовић	III
12.	Игор Миловановић	Мирослав Мика Антић	Панчево	Марија Маријановић	III
14.	Ана Радовић	Мирослав Антић	Београд	Бојка Димитријевић	III
15.	Ива Поткоњак	Иво Андрић	Београд	Јелена Дробњаковић	III
16.	Теодора Закић	Ослободиоци Београда	Београд	Гордана Ракић	III
17.	Марко Беслаћ	Јован Миодраговић	Београд	Сања Шушњар	III
18.	Михајло Павловић	Драгомир Марковић	Крушевац	Горица Јокић	III
19.	Матеја Затезало	Борислав Пекић	Београд	Јадранка Медан	III
19.	Лазар Станојевић	Јован Јовановић Змај	Смедерево	Маја Милојевић	III
21.	Јана Јашић	Свети Сава	Гроцка	Милица Максимовић	III

## VIII РАЗРЕД - КАТЕГОРИЈА: ТЕСТ И ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ВЕЖБА

Пласман	Име и презиме ученика	Основна школа	Место	Ментор	Награда
1.	Момчило Топаловић	Краљ Петар I	Београд	Слободанка Динић	I
2.	Лука Обрадовић	Ћеле кула	Ниш	Катица Николић	I
3.	Алекса Радовановић	Свети Сава	Крагујевац	Сања Смић	I
4.	Ирена Радишић	Браћа Барух	Београд	Драгана Илић	I
4.	Дамјан Чубраковић	Математичка гимназија	Београд	Зора Спалевић	I
6.	Ана Марјановић	Стеван Сремац	Београд	Даница Баца	I
7.	Мина Јанковић	Николај Велимировић	Шабач	Душко Митровић	II
8.	Филип Матић	Прва обреновачка О.Ш.	Обреновац	Маријана Новитовић	II
8.	Никола Кнежевић	Бранко Радичевић	Голубац	Весна Николић	II
8.	Јанко Радовић	Јован Поповић	Крагујевац	Соња Јевтић	II
8.	Никола Кондић	Филип Вишњић	Београд	Жељко Јанковић	II
12.	Александар Милосављевић	Јован Јовановић Змај	Врање	Драгана Златановић	II
12.	Хана Чижик	Млада поколења	Ковачица	Ањица Биреш	II
14.	Никола Савић	Петар Кочић	Земун	Борка Панајотовић	II
15.	Александар Граховац	10. октобар	Суботица	Мелинда Ђурић Киш	III

## VII И VIII РАЗРЕД - КАТЕГОРИЈА: ТЕСТ И ИСТРАЖИВАЧКИ РАД

Пласман	Име и презиме ученика	Разред	Основна школа	Место	Ментор	Награда
1.	Марија Огњеновић	VIII	Сестре Илић	Ваљево	Ружа Панић	I
2.	Димитрије Спасић	VIII	Душан Радовић	Ниш	Тања Крстић	I
2.	Данило Младеновић	VIII	Бубањски хероји	Ниш	Слађана Митић	I
4.	Анђелка Вучовић	VIII	Стеван Јаковљевић	Параћин	Ивана Димитријевић	III
4.	Невена Грујин	VIII	Горан Остојић	Јагодина	Душица Ивановић	III
6.	Марко Ракић	VII	Коста Ђукић	Младеновац	Драженка Вујаковић	III
7.	Даница Митровић	VIII	Бубањски хероји	Ниш	Слађана Митић	III

## 50. РЕПУБЛИЧКО ТАКМИЧЕЊЕ ИЗ ХЕМИЈЕ УЧЕНИКА СРЕДЊИХ ШКОЛА

У Београду је од 9. до 11. маја 2014. одржано I републичко такмичење из хемије ученика средњих школа у организацији Српског хемијског друштва, Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике

Србије и Хемијског факултета Универзитета у Београду. Домаћин је био Хемијски факултет. Такмичење је у потпуности успело и протекло је у пријатној атмосфери. Хемијски факултет је одлично организовао такми-

чење, и, као и Српско хемијско друштво, обезбедио награде за најуспешније такмичаре.

У категорији Тест и практични део учествовало је 46 ученика I разреда, 43 ученика II разреда и 48 ученика III и IV разреда. У категорији Тест и самостални истраживачки рад учествовало је 5 ученика I и II разреда и 12 ученика III и IV разреда. Учествовали су ученици из 66 школа. У припреми и жирију такмичења били су ангажовани: др Душан Сладић, др Нико Радуловић, др Ирена Новаковић, др Ђенђи Ваштаг, др Александра Маргетић, др Полина Благојевић, др Татјана Вербић, др Маја Шумар-Ристовић, мр Татјана Божић, Срђан Туфегџић, Милица Миленковић, Марко Јеремић, Лу-

ка Новковић, Милош Трајковић, Милош Пешић, Видак Раичевић. Постигнути су одлични резултати, захваљујући добром раду такмичара и ментора. На такмичењу је одабрана група такмичара за Српску хемијску олимпијаду, која треба да се одржи 30. и 31. маја у Београду и Новом Саду. Пласирало се десет првопласираних такмичара из III и IV разреда у категорији тест и практични рад, као и два првопласираних такмичара из II разреда у истој категорији. Наводимо списак награђених и похваљених ученика у свим такмичарским категоријама, називе школа и места из којих су дошли, као и имена ментора који су припремили ученике за ово такмичење.

## I РАЗРЕД - ТЕСТ И ПРАКТИЧНИ ДЕО

Пласман	Име и презиме ученика	Назив школе	Место	Име и презиме ментора	Награда
1.	Теодора Миленковић	XIII београдска гимназија	Београд	Слађана Делић	I
2.	Андреј Кукурузар	Гимназија „Вељко Петровић“	Сомбор	Ивана Вујошевић	II
3.	Павле Радојковић	Гимназија	Параћин	Биљана Стојановић	III
4.	Огњен Стаменковић	Гимназија	Лесковац	Предраг Стојиљковић	IV (похвалница)
5.	Милица Ритопечки	Гимназија „Бранко Радичевић“	Ковин	Биљана Јермеинов	V (похвалница)
6.	Петар Јуковић	Гимназија	Чачак	Данка Тановић	VI (похвалница)

## II РАЗРЕД - ТЕСТ И ПРАКТИЧНИ ДЕО

Пласман	Име и презиме ученика	Назив школе	Место	Име и презиме ментора	Награда
1.	Милица Јуковић	Прва београдска гимназија	Београд	Јасна Петровић	I
2.	Павле Крављанац	Прва београдска гимназија	Београд	Јасна Петровић	II
3.	Никола Благојевић	Гимназија „Бора Станковић“	Ниш	Александра Гошњић Игњатовић	II
4.	Стефан Стојановић	Гимназија	Лесковац	Предраг Стојиљковић	III
5.	Јелена Станић	Гимназија	Чачак	Данка Тановић	III
6.	Јован Стојковић	Гимназија „Бора Станковић“	Врање	Снежана Маринковић	VI (похвалница)

## III И IV РАЗРЕД - ТЕСТ И ПРАКТИЧНИ ДЕО

Пласман	Име и презиме ученика	Назив школе	Место	Име и презиме ментора	Награда
1.	Оливера Живојиновић	Гимназија	Младеновац	Марија Петровић	I
2.	Марко Нешић	Средња школа	Крупањ	Милица Тешић	II
3.	Ивана Петровић	Гимназија «Исидора Секулић»	Нови Сад	Ивана Рашковић	III
4.	Алекса Милосављевић	Средња школа	Свилајнац	Марија Јеремовић	III
5.	Јелена Гајић	Средња школа „Свети Сава“	Лозница	Драган Ђермановић	V (похвалница)
6.	Давид Копривица	Ваљевска гимназија	Ваљево	Момир Станојевић	VI (похвалница)

## I И II РАЗРЕД - ТЕСТ И САМОСТАЛНИ ИСТРАЖИВАЧКИ РАД

Пласман	Име и презиме ученика	Назив школе	Место	Име и презиме ментора	Награда
1.	Ђорђе Вучковић	Средња школа	Варварин	Владимир Вучковић	I
2.	Никола Сврзић	Средња школа	Варварин	Владимир Вучковић	II
3.	Милица Савић	Гимназија „Стеван Јаковљевић“	Власотинце	Славица Коцић	III

## III И IV РАЗРЕД - ТЕСТ И САМОСТАЛНИ ИСТРАЖИВАЧКИ РАД

Пласман	Име и презиме ученика	Назив школе	Место	Име и презиме ментора	Награда
1.	Оливера Живојиновић	Гимназија	Младеновац	Марија Петровић	I
2.	Милош Селаковић	Гимназија	Ужице	Славица Вељовић	II
3.	Алекса Јовановић	IX београдска гимназија	Београд	Милица Краговић Петровић	III
4.	Милица Јешић	Гимназија	Ужице	Драгица Селаковић	IV (похвалница)
5.	Урош Тодоровић	Гимназија	Чачак	Данка Тановић	V (похвалница)
6.	Милош Петровић	XIII београдска гимназија	Београд	Слађана Делић	VI (похвалница)