

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

год. 55

бр. 4 (септембар)

YU ISSN04406826

UDC 54.001.93

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW



Годиште 55

број 4
септембар

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

Volume 55
NUMBER 4
(September)

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

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
www.ratkovicdesign.net
office@ratkovicdesign.net

САДРЖАЈ

ЧЛАНЦИ

Милан Р. НИКОЛИЋ
Milan R. NIKOLIĆ
МОЛЕКУЛИ ЉУБАВИ
MOLECULES OF LOVE 86

Светозар Р. НИКЕТИЋ
Svetozar R. NIKETIĆ
МОЛЕКУЛСКО МОДЕЛИРАЊЕ
MOLECULAR MODELING 91

Милица ПОПОВИЋ
Milica POROVIĆ
ПРОТЕИНИ БИЉАКА У ОДБРАНИ ОД ПАТОГЕНА
PATHOGENESIS RELATED PROTEINS 103

ВЕСТИ ИЗ ШКОЛЕ

Јасминка Н. КОРОЛИЈА, Јелена ЂУРЂЕВИЋ, Милена ТОШИЋ,
Игор МАТИЈАШЕВИЋ и Иван ГУТМАН
ХЛЕБ У НАСТАВИ ХЕМИЈЕ У ОСНОВНОЈ ШКОЛИ 106

ВЕСТИ ИЗ СХД

ИЗВЕШТАЈ О РАДУ СА 51. САВЕТОВАЊА СРПСКОГ
ХЕМИЈСКОГ ДРУШТВА 111

ИЗВЕШТАЈ О РАДУ СА 2. КОНФЕРЕНЦИЈЕ МЛАДИХ
ХЕМИЧАРА 112



УВОДНИК

Ово је први број *Хемијској џрепелега* који излази после лета, после одмора. Тај летњи предах користан је не само као одмор од свакодневних активности на послу који радимо, већ и као време потребно да се посветимо мало себи, својим мислима, плановима, идејама. То даје снагу за наставак започетог или за неки нови почетак. Добродошли у нову школску годину!

* * *

Шта покреће свет? Многи ће на ово питање одговорити – љубав. А шта је љубав, како је дефинисати? Песници, писци, вајари, сликари, уметници различитих профила ће је дефинисати кроз свој стваралачки израз, психолози кроз теоријска тумачења од чега се састоји доживљај емоције љубави, а хемичари ће говорити шта лежи иза физиолошких компоненти љубави. Први од чланака у овом броју описује баш љубав и то виђену очима хемичара. У чланку *"Молекули љубави"* аутор **Милан Р. НИКОЛИЋ** (са Хемијског факултета БУ) пише о љубави на хемијском нивоу, наводећи сву комплексност скупа сложених биохемијских интеракција између различитих хемијских супстанци које у највећој мери настају у мозгу, где учествују у активности нервних ћелија и коју ми доживљавамо као љубав. Иако се каже да због љубави "срце може да препукне", све у вези љубави почиње и завршава у мозгу. Љубав може да се физиолошки разуме ако се разложи у три сегмента, који се међусобно прожимају и допуњују: а) фазу страсти; б) фазу заљубљености и в) фазу (дуго)трајног везивања за партнера. За сваку од фаза одговорни су различити молекули које наше тело продукује. Можда овај чланак неће помоћи у решавању љубавних јада, али у разумевању нашег организма док га муче ти јади, сигурно хоће.

* * *

Као што видите, овај нови број *Хемијској џрепелега* пун је веома интересантних чланака и других садржаја. Настављајући дугогодишњу традицију *Хемијској џрепелега* да упознаје своје читаоце са оним резултатима у хемији који су својим ауторима донели најпрестижније научне признање – Нобелову награду за хемију, а налазећи директну инспирацију у истраживачкој области Нобеловаца за 2013. годину, **Светозар Р. Никетић** (Центар за хемију (ИХТМ) и Хемијски факултет БУ) је написао текст који представља осврт на Молекулско моделирање, његове корене, филозофију и перспективе. Тако се он придружује текстовима на неки начин блиске проблематике (нпр. о Бартону – оцу конформационе анализе, ДНК рачунарима, а највише о конформационој анализи) који су се појавили у претходним свескама *Хемијској џрепелега*. Прошле године, 9. октобра 2013. године, објављено је да су Мартин Карплус (Martin Karplus), професор са америчког Харварда и Универзитета у Стразбуру (Француска), Мајкл Левит (Michael Levitt) са Медицинског факултета Универзитета у Стенфорду, и Арије Воршел (Arieh Warshel) са Универзитета Јужне Калифорније у Лос Анђелесу, добили Нобелову награду за хемију за 2013. годину „за развој вишеразмерних модела за комплексне хемијске системе“ – како се наводи у саопштењу.

* * *

У вишевековној борби са патогенима, биљке су развиле мноштво сложених и компликованих механизма одбране. Истовремено, исти ти патогени развиле су начине да савла-

дају одбрамбене механизме биљака. Током времена, коеволутивна борба између потенцијалних патогена и њихових потенцијалних домаћина довела је појаве комплексних интеракција које се могу посматрати као отворени рат у коме су протеини главно оружје које користе обе стране. У условима стреса биљке укључују велики број одбрамбених стратегија међу којима се налазе различити типови протеина који имају заштитну улогу. Група биљних протеина чија експерсија је индукована у условима биотичког стреса названа је протеини повезани са патогенозом или ПР-протеини (енг. Pathogenesis related proteins). ПР-протеини су подељени у 17 фамилија, ПР-1 до 17 по редоследу откривања. Велика количина експерименталних података везаних за ПР протеине се појавила у последњих 15 година чиме је концепт и схватање ове области значајно измењено. У раду *"Пројектни биљака у одбрани од њиховог патогена"* **Милица Поповић** (Катедра за биохемију, Хемијски факултет БУ) дала је кратак преглед номенклатуре, класификације, индукције, распрострањености, функције и улоге ПР протеина. ПР протеини су дефинисани као протеини које биљке синтетишу у одговору на патолошке ситуације. Продукција ПР протеина није само локална и ограничена на место инфекције већ се дешава системски и укључена је у системски стечену резистенцију САР (енг. Systemic Acquired Resistance) на инфекције гљивама, бактеријама или вирусима. Индукција експерсије ПР протеина пронађена је код многих биљних врста које припадају различитим фамилијама што потврђује њихову улогу у прилагођавању на услове биотичког стреса.

* * *

У рубрици Хемија из/за школе у чланку "Хлеб у настави хемије у основној школи" аутори, **Јасминка Н. Королија**, **Јелена Ђурђевић**, **Милена Тошић**, **Игор М. Матијашевић** (са Хемијског факултета БУ) и **Иван Гутман** (Природно-математички факултет универзитета у Крагујевцу) написали су чланак који указује на важност учења о хлебу у основној школи. С обзиром на то да се путем ове животне намирнице могу обрађивати различити хемијско-технолошки садржаји, али и садржаји других наука, хлеб би требало да буде незаобилазна тема у настави хемије. Изнети став произилази из теоријски и експериментално добро утемељеног приступа настави природних наука, познатог под називом "наука-технологија-друштво" (НТД) приступ. Основа овог приступа јесте да се путем наставних садржаја, метода наставе/учења и облика рада омогући да исходи учења буду применљиви у животу. Иако се изјава да наставни садржаји треба да буду релевантни за ученике налази у свим образовним законским актима и у бројним научним и стручним радовима који се баве образовањем и васпитањем, у пракси је НТД приступ недовољно заступљен. Стога, овај чланак објашњава један од примера приступа који ће допринети бољем ученичком разумевању у основношколској настави хемије.

* * *

У рубрици *Вести из СХД* наћи ћете *Извештај о раду са 51. саветовања Српској хемијској друштва* као и *Извештај о раду са 2. Конференције младих хемичара* које су одржане од 5. до 7. јуна 2014. године.

Ратко М. Јанков



ЧЛАНЦИ



Милан Р. НИКОЛИЋ, Катедра за биохемију, Хемијски факултет Универзитета у Београду (е-пошта: mnikolic@chem.bg.ac.rs)

МОЛЕКУЛИ ЉУБАВИ

Љубав је невероватно сложен конструкт различитих емоција и емоционалних стања, различитог значења за сваког појединца. Зато и не постоји опште прихваћена "дефиниција" љубави. Љубав и љубавна страст свакако је извор "најјачих сензација, емоција и страсти познатих човеку".

Сви знамо за различите врсте љубави: у грчком језику постоје и различите речи за сваку од њих. *Агапе* (ἀγάπη) означава безусловну, све-дајућу, спиритуалну љубав, најузвишенију од четири врсте љубави у Библији. *Сторје* (στοργή) се користи да опише природну наклоност као што је родитељска љубав, а *Филија* (φιλία) за братску и пријатељску љубав. Тема овог текста је *Ерос* (Ἔρως), физичка и емоционална наклоност коју осећамо према партнеру, врста љубави која опчињава људе од Адама и Еве и кроз векове служи као инспирација песницима, писцима и музичарима, на свим меридијанима и у свим културама. Јован Дучић каже: "А постоји ли већа сила и већа молитва од љубави? Ној се све препреке предају, исповести даривају, ноћи раздајују, насилни поклањају, ледени отапају, гласни утишавају", и потом: "Сила љубави блажи, ратнике чини песницима, следе – видовитима, канце - маслацима, трње - цветовима. Како не замирисати љубављу? Одупрети јој се, знак је слабости а не снаге." Конкретније, биће речи о природи романтичне љубави, до каквих (био)хемијских промена долази у нашем организму када се заљубимо и када волимо, и какве то последице има на наше понашање.

Прве покушаје да се разуме природа љубави у западној филозофској традицији налазимо код Платона, у два Сократова дијалога. У "Федри", Сократ говори да је љубав "врста лудила", дата човеку као "дар од Бога". У "Симпозијуму", Сократ окупљену господу на свечаној вечери убеђује да је љубав "људска потреба". Занимљиво, у старом веку нема много (медицинских) текстова на тему љубави. Хипократ је постулирао да су све болести последица поремећаја у мешању четири телесне течности: црне жучи, жуте жучи, крви и слези. Називи за типове карактера и темперамента човека (меланхолик, колерик, сангвиник или флегматик) потичу од латинских назива ових телесних течности. Такво мишљење је снажно утицало на Галена, највећег

лекара Римског царства, као и на средњовековну медицину. Гален претпоставља да када се човек заљуби долази до "неравнотеже између телесних сокова", док персијанац Ибн Сина, највећи лекар свог времена (XI век), пише да су симптоми љубавне болести "резултат неравнотеже изазване опсесијом према вољеној особи". Тек од средине XVI века европски научници почињу да се полако удаљавају од Хипократовог хуморалног модела у разумевању физиолошких процеса и промена у понашању људи. Томе су допринела и нова открића у анатомији човека, као и налаз да крв циркулише кроз организам људи. Међутим, преокупираност разумевањем и третманом физичких симптома болести свет емоција пребацује на нову медицинску дисциплину названу психијатрија, и на њену рођаку психологију. Према Сигмунду Фројду, либидо (секс) и агресија су главни покретачи човека. Због Фројдовог енормног утицаја, романтична љубав (и даље) није могла да буде предмет интензивнијег изучавања. Тек је снажан развој биохемије, молекуларне биологије и физике, од средине XX века, омогућио разумевање сложених процеса функционисања мозга, бацајући потпуно ново светло и на физиологију љубави. Античко разумевање промена у телу заљубљених у основи одговара данашњем: романтична љубав *јест* неодољива човекова потреба, чији узрок *јест* хемијска неравнотежа, и то у садржају сигналних молекула у појединим деловима мозга.

Симптоми "љубавне болести" су свима добро познати: знојење дланова, убрзано куцање срца, отежано дисање, деконцентрисаност, клечање колена, "лептирићи" у стомаку. Свеједно, ово осећање је предивно. Психолози процењују снагу љубавног заноса према интензитету емоција и осећања: што је јача љубав, то су насилније емоције и осећања које рађа. Романтичну љубав карактерише: усмерена пажња (фиксација) на "објекат љубави"; развијање стратегије да се особа од интереса заведе и да се буде у њеној/његовој близини; спорадични налети енергије, чији интензитет охрабрује на "акцију"; тзв. первазивна сећања, када се заљубљени изнова и изнова враћају на заједничке тренутке, стихове, поруке..., другим речима на све оно што има везе са вољеном особом; друтачији мисаони

процес, који идеализује вољено биће, али може и да доведе до љубоморе и опсесивног понашања у вези.

На хемијском нивоу, љубав подразумева скуп сложених биохемијских интеракција између различитих хемијских супстанци које у највећој мери настају у мозгу, где учествују у активности нервних ћелија. Иако се каже да због љубави "срце може да препукне", све у вези љубави почиње и завршава у мозгу. Љубав може да се физиолошки разуме ако се разложи у три сегмента, који се међусобно прожимају и допуњују: а) фазу страсти; б) фазу заљубљености и в) фазу (дуготрајног) везивања за партнера. Прва фаза је обично исконска/ нагонска потреба за физичким контактом и сексом, која је у основи вођена нивоом хормона тестостерона. Фаза заљубљености је најромантичнији део љубави, она коју Платон назива "лудилом". Иако заљубљене особе имају неубичајено висок ниво неуротрансмитера фенилетиламина, норадреналина и епинефрина у мозгу, хемијски "лепак" који "цементира" романтичну љубав је допамин. Све ове супстанце, заузврат, подижу садржај тестостерона, продубљујући тако "праву љубав". На жалост, ова енергијом богата и "ошамућујућа" фаза љубави не траје дуже од две до четири године. Једноставно речено, мозак не би могао да на дуге стазе нормално функционише са тако високим садржајем стимулишућих супстанци, народски речено дошло би до "прегоревана". Овај временски оквир сасвим је довољан заљубљеном пару да добије потомство, а уколико је смањење у садржају допамина, фенилетиламина и норепинефрина праћено довољним повећањем нивоа окситоцина и вазопресина, развиће се стабилна и трајна веза између партнера, и

они ће остати заједно да подижу и васпитавају децу. Насупрот томе, страст ће се полако смањивати, с обзиром да се садржај тестостерона смањује са повећањем нивоа окситоцина и вазопресина. Иначе, либидо мушкараца достиже свој максимум у (каским) двадесетим годинама живота, од када постепено опада, због смањења синтезе тестостерона у тестисима.

Многобројна неуролошка испитивања су недвосмислено потврдила да је појава љубави повезана са хемијским процесима у мозгу. Посебним техникама функционалног сликања у уређајима магнетне резонанце (енгл. functional magnetic resonance imaging, или fMRI) визуелизовани су делови мозга који су посебно активни у различитим фазама романтичне љубави (Табела 1). Ако се заљубљеним испитаницима показују слике за лицима вољених особа, у њиховом мозгу ће "засветлети" област која се назива репато једро (*caudate nucleus*). У овом суб-кортикалном региону мозга налази се не само 80% свих рецептора за допамин, већ је он укључен и у еуфорична расположења изазвана кокаином и неким лековима. Истраживачи су тако потврдили, оно што је из "праксе" добро познато, да постоји неурална веза између романтичне љубави и еуфорије. Важније, утврђено је да се различити региони мозга активирају код не само различитих сегмената романтичне љубави, већ и код различитих врста љубави. Студије показују да што су љубавници дуже у вези то су активнији предњи цингуларни и инсуларни кортекс. У мајчинској љубави посебно су активни региони мозга богати у рецепторима за окситоцин (периакведуктална сива маса).

Табела 1. Подела на различите типове романтичне љубави (1-3) у складу је са биохемијским и неурофизиолошким налазима о променама у мозгу човека

1. Страст и пожуа	2. Заљубљеност	3. Права љубав
↑ Тестостерон	↑ Фенилетиламин ↑ Допамин ↑ Норепинефрин ↓ Серотонин	↑ Вазопресин ↑ Окситоцин
↑ Либидо	↑ Опсесија ↑ Енергија ↓ Апетит	↑ Везивање ↑ Нежност
<u>Суб-кортикални региони</u> Лево репато једро Десни <i>globus pallidus</i>	<u>Суб-кортикални региони</u> Репато једро Вентрална тегментална зона Путамен	<u>Суб-кортикални региони</u> Средишња периакве-дуктална сива маса
<u>Кортикални региони</u> Десни инсуларни кортекс		<u>Кортикални региони</u> Латерални орбито-фронтални кортекс

Све наведене хемијске супстанце су типични сигнални молекули у организму човека. Оне које углавном делују локално, на пример фенилетиламин, допамин, норадреналин или серотонин, у синаптичкој пукотини између два неурона, називамо неуротрансмитерима, а оне са системским деловањем путем крви, као окситоцин и вазопресин, неурохормонима. Поједностављене структурне формуле молекула љу-

бави су приказане на сликама 1 и 2. Први и најважнији корак у молекулском механизму њиховог биохемијског деловања је везивање за специфичне рецепторе на површини циљних ћелија, на пример за пост-синаптичке неуроне. Везујући се за рецепторе спрегнуте са Г протеинима, молекули љубави преносе информације обрађене у мозгу, активирају (различите) нисходне путеве у ћелијама, што за последицу има промене у рас-

положењу и понашању људи. Више о овој, изузетно значајној и најзаступљенијој класи рецепторских молекула можете да прочитате у чланку: "Рецептори спрегнути са Г протеинима – Нобелова награда за Хемију 2012.", аутора Ане Мијушковић и Михајла Б. Спасића, који је објављен у свесци 6 Хемијског прегледа за 2012. годину.

ФЕНИЛТИЛАМИН: КУПИДОН ЉУБАВИ

Почетна привлачност према некој особи чини да мозак производи више фенилтиламина, што за последицу има осећање "заљубљености до ушију" и вртоглавицу, класичне симптоме романтичне љубави. Писци љубавних романа често описују љубавнике као сањаре, особе склоне несаници, слабог апетита, али пуне енергије. Већа количина фенилтиламина управо повећава физичку и емоционалну енергију човека, стимулишући у исто време и ослобађање допамина. Убрзано дисање и рад срца такође је уобичајена појава када смо у близини вољене особе. Овакво физиолошко стање може да буде последица повишеног нивоа фенилтиламина. Занимљиво, сличне симптоме показују и особе на амфетаминима. У основи, фенилтиламин је природни облик амфетамина који настаје у нашем телу, убрзавајући проток информација између неурона.

Низак ниво ове супстанце се повезује са дефицитом пажње код хиперактивних особа, док висок ниво изазива параноју. Повећана концентрације фенилтиламина уочена је у мозгу схизофрених пацијената. Смањен садржај фенилтиламина убраја се у факторе који изазивају депресију. Интересантно, резултати више студија су показали да свакодневни унос 100-500 mg фенилаланина, током две недеље, значајно смањује клиничке знаке депресије код свих пацијената. Аминокиселина фенилаланин је метаболичка претеча фенилтиламина и допамина, уз асистенцију витамина Б6 (коензим пиридоксал 5'-фосфат). Стимулаторно деловање биогених амина у синаптичким пуколинама регулисано је и активношћу ензима моноамино-оксидаза, који "деактивирају" неуротрансмитере, оксидативним уклањањем амино групе. Уз тестостерон, и прогестерон (хормон жутог тела) повећава физиолошки ниво фенилаетиламина и допамина у телу човека.

Фенилтиламин је лаичкој јавности постао познат када је нађено да се у већој количини налази у чоколади. Једење чоколаде чини да се осећамо добро, чак и сретно. На празник Светог Трифуна/ Валентина ("дан заљубљених") људи добијају бомбоњере од својих вољених. Да ли је ово само гест љубави, или дародавци знају тајну чоколаде? Не мислите да ћете да се заљубите уколико унесите у организам много чоколаде: фенилтиламин брзо бива хемијски промењен под утицајем ензима гастроинтестиналног тракта, спречавајући да иоле значајна количина заврши у мозгу. Уосталом, фенилтиламином су богате и неке друге намирнице, на пример сир, кобасице, јагоде и зачинско биље, које се не повезују са хемијом љубави. Када једе-

мо чоколаду осећамо се добро због њеног слатког укуса, али и присуства анандамида, хемијски много стабилнијег једињења. Овај неуротрансмитер (*ананд* на санскриту значи блаженство) се везује за канабиноидне рецепторе у пресинаптичким неуронима, што може код "чокохоличара" да изазове благу зависност.

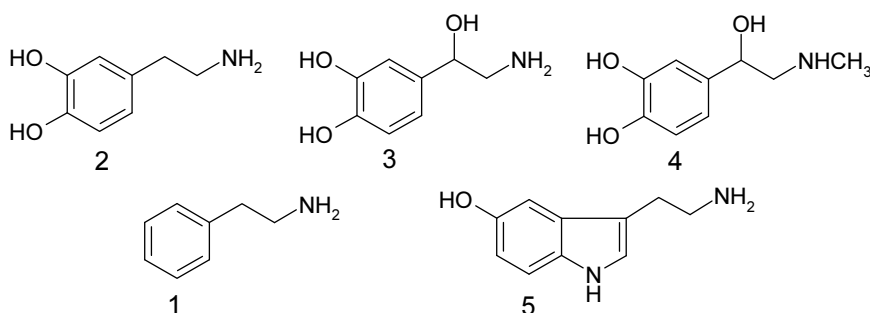
ДОПАМИН: ДРОГА ЉУБАВИ

Друго и најзначајније једињење чији је садржај у мозгу значајније повећан у романтичној љубави је допамин. Допамин је одговоран за осећање среће када волимо, то је "љубавна дрога". Синтеза и ослобађање допамина представља један од ретких механизма тела за само-награђивање. Његов ниво у мозгу расте током активности које нам причињавају задовољство, на пример након доброг оброка, или када читамо занимљиву књигу, али и након уношења супстанци које изазивају зависност, као што су никотин, алкохол и дроге. Научници верују да је деловање допамина повезано са осећањем жеље и очекивања у љубавној вези, утичући на процесе у мозгу који контролишу емоције и способност да се изрази срећа, али и бол. Допамин је (делимично) одговоран и за осећања оданости, али и љубоморе коју понекад искусимо у љубави. Значајан је и пошто омогућује да се тело креће и, како је већ речено, стимулише сексуалну жељу подижући ниво тестостерона. У свету романтичне љубави допамин и фенилтиламин командују, дајући наређења мозгу да одабере план деловања, било какав план, који би требало да нас усрећи, освајањем вољене особе.

Допамин је можда најважнији молекул у биохемијским процесима у мозгу, с обзиром на изразито неуромодулаторно деловање: утиче на когнитивне способности, повезује се са креативношћу, ентузијазмом, самопоуздањем, учтивошћу и марљивошћу човека. Изазива и осећање опуштености, али и менталне будности. Смањено везивање допамина за различите типове рецептора нађено је код апатичних особа. Недостатак допамина повезује се са Паркинсоновом болешћу, док његов велики вишак несумњиво изазива схизофренију. Arvid Carlsson је награђен 2000. године Нобеловом наградом за физиологију и медицину за откриће да допамин није само прекурсор норадреналина, већ и изузетно значајан сигнални молекул.

НОРАДРЕНАЛИН И АДРЕНАЛИН: ВОЈНИЦИ ЉУБАВИ

Највећи део норадреналина (норепинефрина) и адреналина (епинефрина) у крви је пореклом из адреналних жлезда (срж надбубрежних жлезда). Као хормони, они утичу на срчани рад, регулишу крвни притисак и расподелу крви у телу. Основна функција норепинефрина у мозгу је преношење нервних импулса, што узрокује "паћење" других нерава и ланчано преношење информација. Необично за централни нервни систем, процењује се да се норадреналински систем састоји из свега 1500 неурона, што је права "ситница" у поређењу са укупно више од 100 милијарди неурона у мозгу. Норепинефрин је зато изузетно снажан



Слика 1. Структурне формуле молекула "заљубљености": 1 – фенилетиламин, 2 – допамин, 3 – норадреналин, 4 – адреналин и 5 – серотонин.

стимуланс и смањен садржај у мозгу се повезује са депресијом. Висок ниво норепинефрина који налазимо у мозгу заљубљених особа повећава доживљај радости, али и смањује апетит. Сви знамо да су заљубљени пуни енергије и одличног расположења, захваљујући стимулацији симпатичког нервног система од стране норадреналина. Према томе, једино када све три наведене супстанце (фенилетиламин, допамин и норадреналин) заједно делују осећамо праву "хемију" љубави.

Норадреналин настаје из допамина, а он сам је претходник адреналина. Када при сусрету са вољеном особом срце почне брже да вам куца, то је због навале адреналина који струји вашим телом. Веровали или не, када нас привуче нека особа иницијални одговор организма је *стрес*, који ослобађа адреналин, што доводи и до знојења руку и сушења уста. У стањима (хроничнијег) стреса резултат деловања адреналина (и кортизола) је, парадоксално и супротно од норадреналина, осећај глади. Од непроцењивог је значаја за правовремени и сврсисходни одговор организма на стресне ситуације из спољашње средине: адреналин је задужен за "бори се или бежи" одговор нервног система у опасним ситуацијама.

СЕРОТОНИН: МОЛЕКУЛ ЉУБАВНЕ СРЕЋЕ

Серотонин је неуротрансмитер одговоран за осећај заљубљености у некога или нешто, тј. за развијање осећања љубави у нама. Углавном делује у лимбичком систему, делу мозга одговорном за емоције. Највећи део серотонина настаје у гастроинтестиналном тракту, где регулише перисталтику, као производ метаболизма аминокиселине триптофан. Отуда и осећај "лептирића у стомаку" и губитак апетита код заљубљених особа, али и осећај мучнине и нагон за повраћањем као одбрамбена реакција организма. Значајне количине серотонина могу да се нађу и у тромбоцитима, где учествује у процесима згрушавања крви. Изгледа да повећан ниво серотонина доводи до бржег зацељивања рана: додатни разлог зашто је добро да будете са најмилијима током њиховог опоравка од повреда, али и емоционалних траума.

У мозгу серотонин настаје у пинеалној жлезди (епифиза), која регулише циклус светлост-тама код животиња: слично допамину, серотонин је важан молекул у регулацији нашег циклуса спавања и будности. Повећан ниво серотонина стимулативно делује на

нервни систем, изазивајући напетост нерава, али и неспособност да се усредсредимо на оно што радимо, што су такође уобичајени симптоми "љубавне болести". На (не)срећу, садржај серотонина у мозгу заљубљених брже опада него садржај фенилетиламина и допамина: отуда, понекад, "експресно одљубљивање". И серотонина има у чоколади, као и у млеку и млечним производима, воћу и вину. Серотонин је и моћан вазоконстриктор (сужава крвне судове), тако да његово ослобађање регулише и крвни притисак.

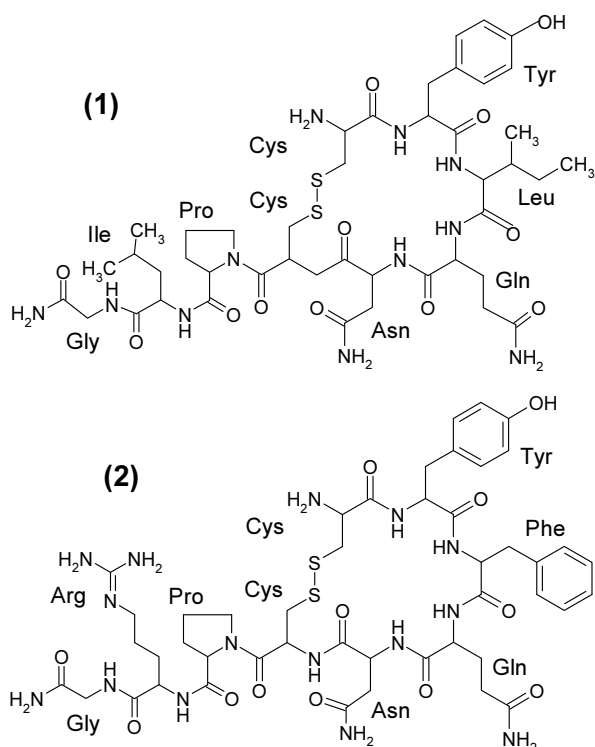
ОКСИТОЦИН И ВАЗОПРЕСИН: МОЛЕКУЛИ ВЕРНОСТИ

Иако имају сличне структуре (слика 2) и физиолошке улоге у организму, пептиди окситоцин и вазопресин показују различите ефекте на социо-сексуално понашање човека. У основи, њихов повећан садржај код партнера коју су дуго низ година у вези даје осећање сигурности, мира и стабилности, али и интимности. С обзиром да естрогени хормони стимулишу генску експресију окситоцина, не чуди да је концентрација овог хормона много већа у телу жена. Висок садржај рецептора за окситоцин нађен је у делу мозгу где се примају и обрађују информације путем чула додира (таламус). Ерогене зоне на телу човека нису ништа друго до окситоцинске (груди, усне, нос и ушна шкољка код жена и брадавице код мушкараца) и вазопресинске (тестиси) зоне, богате рецепторима за ове пептиде.

Последних година, пре свега захваљујући емисијама забавног карактера на телевизији, као и текстовима на друштвеним мрежама и блогovima, окситоцин добија "култни" статус међу молекулима љубави. Ево чиме је то "заслужио":

1. *Лако ја је добити, у било које време и на било којем месту.* Довољно је да неког загрлите, или да се с њим/њом рукујете. Исто важи и за игру са кућним љубимцима. Једноставан чин контакта два тела доводи до ослобађања мале количине окситоцина у мозгу. Сматра се да се исто дешава и када дуго гледамо вољену особу или само мислимо на њу.

2. *Љубавни највишиак, када је то најпошредније.* Окситоцин помаже паровима да остваре дубљи осећај интимности и повезаности, повећавајући сексуално узбуђење и помажући мушкарцима да одрже ерекцију. Мозак је током оргазма, посебно код жена, пре-



Слика 2. Структурне формуле молекула "праве љубави": нонапептиди (1) окситоцин и (2) вазопресин.

плављен окситоцином, чиме може да се објасни потреба лепшег пола за додатном пажњом и нежношћу.

3. *Помаже женама да буду мајке.* Знатније повећање нивоа окситоцина стимулише лактацију, као и контракције материце, што омогућава порођај, због чега се овај хормон некада и користи да олакша порођај (као препарат Pitocin). Реч окситоцин на грчком (οκυτόκινη) управо значи "лак порођај". Мајке преко млека могу да пренесу окситоцин својим бебама.

4. *Смањује социјалне стравове, инхибиције и бол.* Окситоцин умногоме олакшава да неки људи превазиђу друштвене баријере и стидљивост, изазивајући осећање оптимизма, повећавајући самопоуздање и поверење у људе. Невероватно, захваљујући својим анти-запаљенским својствима, повећан ниво окситоцина може да нас ослободи од главобоље и грчева у желуцу.

5. *Природни анти-дејресант; ослобађа од стреса.* Истраживања показују да је пост-порођајна депресија код неких жена повезана са ниским нивоом окситоцина, отварајући могућност његовог коришћења као лека код анксиозности и депресије. Даље, окситоцин смањује стрес у периферним деловима тела, смањујући ниво кортизола, као и крвни притисак. Такође, он побољшава варење: релативно висок садржај окситоцина и рецептора за окситоцин је нађен у дигестивном тракту.

6. *Повећава великодушност.* Еволуционим биолозима, поготову присталицама теорије "себичног гена", никако није било јасно како је могуће да су неки људи толико несебични, некада и на своју штету. Но-

вија истраживања повезују окситоцин са осећањем емпатије: људи којима је убризган окситоцин били су много спремнији да деле новац са другима, него они који су примили плацебо.

Без окситоцина свакако не бисмо били оно што јесмо. Према томе, шта чекате? За почетак, нађите и загрлите некога! Ипак, требало би имати у виду да окситоцин није "савршен лек". Иако подстиче топлину и блискост међу људима, он изазива и злурадост и љубомору у такмичарској атмосфери. Истраживања су показала да особе са вишим садржајем окситоцина чешће изражавају ова неугодна осећања када је њихов ривал бољи (љубомора) или лошији (злурадост) од њих самих.

Као антидиуретички хормон, вазопресин смањује излучивање воде путем бубрега. Слично као и са окситоцином, лучење вазопресина у мозгу подстиче процесе који воде не само трајнијем везивању за партнера, већ и развоју осећаја верности вољеној особи. Знатно виши ниво вазопресина нађен је у телу мушкараца, помажући претварање "Казанове" у брижног и пажљивог оца. Међутим, вазопресин потенцира и импулсивност и агресивно понашање. Сматра се и да је вазопресин један од молекула (евентуална улога феромона предмет је неслагања у стручној јавности) који одређује склоност мушкараца према одређеном типу жена. Концентрација вазопресина је на свом врхунцу током интимног односа. Стабилан садржај вазопресина у телу повезује се са моногамним понашањем, судећи према резултатима експеримената на мужјацима неких врста мишева. Изгледа да је права љубав "записана у крви оба партнера". Сексуална моногамија иначе је ретка појава: од око 4000 врста сисара, свега неколико процената је моногамно. Венсан д Вињо (Vincent du Vigneaud) је награђен 1955. године Нобеловом наградом из хемије за свој рад на биохемијски значајним једињењима сумпора, посебно за прву синтезу пептидног хормона. Овај пептидни хормон био је окситоцин, који скупа са вазопресинем обезбеђује "безбедну пловидбу мирним морем љубави".

Да закључим, све је хемија, чак и љубав! Када Вам следећи пут буду говорили о "невероватној хемији" коју осећају према некоме, можете им рећи да њихове речи нису само метафорички исказ. А када Вас партнер буде питао: "Зашто ме волиш?", да ли ћете да одговорите: "Зато што, када те видим, или само помислим на тебе, расте ниво фенилетиламина, допамина и норадреналина у мом мозгу, а сваки твојим додиром и ниво окситоцина у крви, толико да не могу да замислим нити минут свог живота без тебе!"? Не верујем, но мислите о (био)хемији љубави, као и о речима енглеског песника (Henry David Thoreau) који каже да: "Нема лека за љубав, осим да се воли још више".

Захвалница: *Захвалношћу дујем Драици Тривић која је предложила ову тему за предавање на Аирилским данима просветних радника Србије: 25. семинару за професоре и наставнике хемије (Београд, 23. април 2014.).*

ЛИТЕРАТУРА

1. Bartels A, Zeki S. The neural correlates of maternal and romantic love. *Neuroimage*. 2004; 21(3):1155-66.
2. Bartels A, Zeki S. The neural basis of romantic love. *Neuroreport*. 2000; 11(17):3829-34.
3. Broadfoot MV. High on Fidelity. *American Scientist*. 2002; 90(3):1.
4. Caldwell HK, Lee HJ, Macbeth AH, Young WS 3rd. Vasopressin: behavioral roles of an "original" neuro-peptide. *Prog Neurobiol*. 2008; 84(1):1-24.
5. Carter CS, SW Porges. The biochemistry of love: an oxytocin hypothesis. *EMBO Rep*. 2013; 14(1): 12-16.
6. Cruciger MP. How little we know... or do we? The physiology of romantic love. Lecture notes: <http://www.chilit.org/Papers%20oby%20author/Cruciger%20-%20Romantic%20Love.htm>
7. Deyoung CG. The neuromodulator of exploration: A unifying theory of the role of dopamine in personality. *ront Hum Neurosci*. 2013; 7:762.
8. Dunbar R. *The Science of Love*. 2012. Wiley. ISBN-13: 978-1118397657
9. Fisher H. *Why We Love: The Nature and Chemistry of Romantic Love*. 2004; Henry Holt. ISBN 0-8050-7796-0
10. <http://io9.com/5925206/10-reasons-why-oxytocin-is-the-most-amazing-molecule-in-the-world>
11. Meyers S. Use of neurotransmitter precursors for treatment of depression. *Altern Med Rev*. 2000; 5(1):64-71.
12. Pinto MMM. *Chemistry of Love and Sex*. 2012; Wiley-VCH. ISBN: 978-3-90639-068-0
13. Reynaud M, Karila L, Blecha L, Benyamina A. Is love passion an addictive disorder? *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010; 36(5):261-7.
14. Zak PJ, Stanton AA, Ahmadi S. Oxytocin increases generosity in humans. *PLoS One*. 2007; 2(11):e1128.

Abstract

MOLECULES OF LOVE

Milan R. NIKOLIĆ, Department of Biochemistry, Faculty of Chemistry, University of Belgrade

Do molecules of love really exist? Love is a very complex set of biochemical interactions among different signalling molecules in human brain. The most significant are the following: phenylethylamine, dopamine, norepinephrine, serotonin, oxytocin and vasopressin. Simultaneous changes in their levels during the different stages of the romantic relationship between partners, not only cause well-known symptoms of love madness but also prepare the body and soul of men for the parental role. Resistance to the power of love is not a sign of the strength, but rather that of the weakness.



Светозар Р. НИКЕТИЋ, Центар за хемију (ИХТМ) и Хемијски факултет Универзитета у Београду, Београд

МОЛЕКУЛСКО МОДЕЛИРАЊЕ

Настављајући дугогодишњу традицију Хемијској ирепеледа да уознаје своје чийаоце са оним резултатима у хемији који су својим ауторима донели најпрестижније научно признање – Нобелову награду за хемију,^[1] а налазећи директну инспирацију у исцрпљивачкој области Нобеловаца за 2013. годину,^[2] овај тексћ представља осврт на Молекулско моделирање, његове корене, филозофију, и перспективе. Тако се он придружује текстовима на неки начин блиске проблематике (нпр. о Барџону – оцу конформационе анализе,^[3] ДНК рачунарима,^[4] а највише о конформационој анализи^[5]) који су се јојавили у ирепходним свескама Хемијској ирепеледа.

УВОД

Јесенас, тачније 9. октобра 2013. године, објављено је да су Мартин Карплус, професор са америчког Харварда и Универзитета у Стразбуру (Француска), Мајкл Левит (Michael Levitt) са Медицинског факултета Универзитета у Стенфорду, и Арије Воршел (Arieh Warshel) са Универзитета Јужне Калифорније у Лос Анђелесу, добили Нобелову награду за хемију за 2013. годину – како се наводи у саопштењу – „за развој ви-

шеразмерних модела за комплексне хемијске системе“. Детаљније образложење, за мање упућене али и за ширју јавност, под поетски надахнутим насловом „Компјутер – ваш Вергилије у свети ајома“ гласи:^{a)}

„Хемичари су навикли да граде молекулске моделе од пластичних лоптица и штапића. Данас се моделирање обавља компјутерски. Мартин Карплус, Мајкл Левит и Арије Воршел су 1970-тих година поставили основе моћних [компјутерских] програма који се примењују за разумевање и предвиђање хемијских процеса. Компјутерски модели који осликавају стварност постали су данас кључни за многа достигнућа остварена у хемији.

Рад Карплуса, Левита и Воршела је авангардан у томе што су они успели да учине да Њутнова класична физика функционише руку-под-руку са фундаментално различитом квантном физиком. Раније су хемичари морали да се опделе за једну или за другу. Предност класичне физике је у једноставности израчунавања што омогућава моделирање заиста великих молекула. А њена слабост је немогућност симулирања хемијских реакција,

a) Саопштење са http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2013/press.html (печи у угластим заградама и превод: СРН).

због чега су хемичари били упућени на примену квантне физике. Међутим, такви прорачуни су захтевали огромне рачунарске ресурсе, па су се могли остварити само за мале молекуле.

Овогодишњи Нобелови лауреати у хемији преузели су оно најбоље из оба света и развили методе које користе и класичну и квантну физику. На пример, у симулацији спајања медикамента са циљним протеином у организму, компјутер изводи квантно-теоријске прорачуне на оним атоима циљног протеина који [непосредно] интерагују с медикаментом. Остатак великог протеина симулира се [компјутерски] мање захтевном класичном физиком. Данас је компјутер подједнако важна алатка за хемичара као и епрувета. Симулације постају толико реалистичне да предвиђају исходе традиционалних експеримената.“

После овог цитата, који као да је потекао из пера неког вергилијанца, вероватно да не би имало шта више да се каже. Међутим, ми ћемо овде покушати да покажемо како ово образложење даје само једну сасвим поједностављену представу о теми на коју се односи, исто као што и модели хемијских система успевају да пруже само делимично тачну слику објеката које описују.

Као што је избор теме био подстакнут на почетку наведеном вешћу о најновијим Нобеловцима, који су – мора се нагласити – добили потпуно заслужено признање за вишедеценијски континуиран и предан рад, тако је избор аутора овог текста резултат блискости не само по проблематици и истраживачким интересима, него и по персоналним везама (које трају скоро од самог почетка развоја метода молекулског моделирања: од краја 1960-тих година) са следбеницима једне школе молекулског моделирања којој су непосредно припадала два од поменутих три Нобеловца (а у извесном смислу и трећи). Наиме, сви они су, у мноштву пригодних изјава, интервјуа и писаних саопштења поводом Нобелове награде, истицали једно име – професора Лифсона (Shneior Lifson), са Вајцмановог института у Реховоту, врсног научника, „мајстора“ за алгебру матрица, ерудите, визионара, а пре свега, творца једног од централних праваца у молекулском моделирању (такозване методе конзистентног поља сила – познатије под енглеским акронимом CFF [= Consistent Force Field],^[6-12] о чему ће бити више речи ниже). Професор Лифсон није доживео ово признање, али његови ђаци: Воршел (докторант) и Левит („пост-док“), и његов близак сарадник професор Карплус, јесу, а са њима, на индиректан начин, и још неколицина исто тако успешних ђака и следбеника с разних страна света, који су у пуној мери остварили и значајно унапредили Лифсонове идеје и методологију молекулског моделирања.

Стицајем околности аутор овог текста је своја прва искуства у области молекулског моделирања координационих једињења прикупљао помоћу компјутерског програма професора Лифсона, да би касније, у истој области, остварио скоро две деценије дугу и плод-

ну сарадњу с професором Расмусеном (Kjeld Rasmussen),^[13] такође учеником и страственим следбеником професора Лифсона, започету на Данском техничком Универзитету у Копенхагену и настављену на Универзитету у Београду.^[14] Истраживања на Хемијској групи тадашњег Природно-математичког факултета, касније Хемијском факултету, одвијала су се сразмерно могућностима (пре свега, људским ресурсима) све до данас. На тај начин је у доброј мери одржан континуитет рада на молекулском моделирању у нашој средини, који се приближно поклапа с периодом настанка, развоја и примене ове научне делатности у свету, што је пример вредан помена.

Вест о Нобеловим наградама имала је овде још један одјек. Одржана су два предавања о примени рачунара у хемијском истраживању с посебним освртом на актуелне догађаје, и то у оквиру манифестације „Лабораиорија великана – наслеђе српске хемије“^[15] у Галерији науке и технике САНУ и у оквиру циклуса „Хемија и рачунари“^[16] у Музеју науке и технике у Београду, а још пре тога, док је вест о Нобеловим наградама са убрзањем тек почела да куља кроз многобројне електронске комуникационе канале у свету, њој је била посвећена једна октобарска емисија у циклусу „Соларис“ II програма Радио Београда. Све што је том приликом речено о молекулском моделирању (па и нешто више) садржано је и у овом тексту.

ШТА ЈЕ МОЛЕКУЛСКО МОДЕЛИРАЊЕ?

Има термина у науци за које није лако дати прецизну, једнозначну и једноставну дефиницију. То је случај и с молекулским моделирањем, о коме је много писано на различитим нивоима, па самим тим постоји и много дефиниција. Ако бисмо се ограничили само на истраживачке делатности у којима примена компјутерских приступа и математичких метода има доминантну улогу, молекулско моделирање би се могло дефинисати као „...наука и уметност (или вештина) проучавања структуре и понашања молекула, помоћу модела и једначина квантне и класичне физике.“

Ову дефиницију могли би да прихвате сви истраживачи који верују да се баве неком врстом молекулског моделирања, а под изградњом модела могле би се обухватити све технике: од склапања једноставних модела састављених од лоптица и штапића или од металних цевчица врло прецизне израде [као што су Драјдингови стереомодели^[17] – најсавременији у овој категорији – названи по њиховом конструктору Драјдингу (André Dreiding), професору Универзитета у Цириху], до сложених интерактивних компјутерски генерисаних стереографских модела, или холограма, или скулптура молекула ласерски израђених у дрвету. Компјутерски прорачуни у овој дефиницији обухватају широк спектар приступа од *ab initio* квантно-механичких (на различитим нивоима сложености), до оних заснованих на емпиријским пољима сила (тзв. молекулској механици), на молекулској динамици, Монте Карло методама, солватационим методама, изналажењу квантитативног односа између структуре и

активности, на коришћењу информација из великих хемијских и биохемијских банки података, и свим другим уобичајеним поступцима. У најширем смислу и комплементарне експерименталне методе, као што су спектроскопија, кристалографија, или магнетна резонанција атомских језгара (NMR), могу се сврстати у методе које такође припадају арсеналу молекулског моделирања.

Компјутерско моделирање је присутно у многим наукама: од метеорологије (са обимним моделима за временске прогнозе) до биологије (са ништа мање сложеним моделима еко-система), али је у хемији одувек имало централни значај – пре свега због чињенице да је предмет изучавања у овој науци, а то је *молекул*, недоступан директном опажању, те да се може једино изучавати кроз комбинацију апстрактних модела и експерименталних опажања којима се на индиректан начин проверава исправност постављених модела.

Са мало маште и менталне флексибилности могли бисмо да приметимо да су модели били присутни и у пред-компјутерско време (тј. пре средине XX века) али и много пре него што је хемија била заснована као наука (тј. од Античког доба). Сматра се да је Леукип из Милета, око 400. године п.н.е. дефинисао атом као најмању недељиву честицу из које се састоји свака материјална супстанца, и да је ту идеју усавршио током каснијих година заједно са својим учеником Демокритом из Абдере.^[18] За ову двојицу атоми су били чисте менталне творевине, невидљиви и недодирљиви, тако да су ови први атомисти, неспутани потребом а камо ли могућношћу да их експериментално испитају, могли да им припишу било какав облик или особине. То још нису били модели. Међутим, Емпедокле^[19-20] је приближно у исто време имао идеју о четири елемента (земља, вода, ваздух и ватра), чије комбинације дају својства свим материјалним супстанцама. А Платон^[19,21] је отишао још један корак даље, па је овим елементима приписао савршене полиедарске форме, при чему је вода, на пример, била означена као икосаедар (Слика 1). Био је ово први хемијски модел који је, за разлику од данашњег модела C_{2v} симетрије, могао да пружи далеко више у естетском и контемплативном смислу, али наравно ништа у погледу природе објекта којег описује. Требало је да прође још више од два миленијума да Џон Далтон^[22-24] (John Dalton)

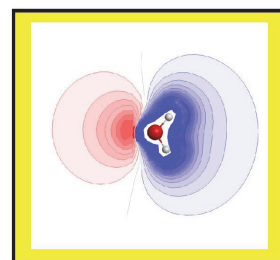
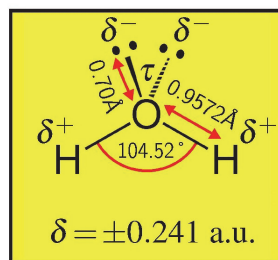
1802. године поново „открије“ атоме, да их означи (не случајно!) симболима кружног облика, и да поред табеле тада познатих хемијски елемената састави и табелу познатих молекула, у којој је вода представљена са два кружна облика који се додирују (Слика 1), од којих је један симболизовао кисеоник, а други, водоник.

Чекало се још пола века да Каницаро^[25,26] (Cannizzaro) 1860. године утврди коректан однос атома у молекулу воде (H_2O), па да се модел усаврши и постане Н-О-Н (како би се данас писало), па затим да није линеаран него савијен, итд. (види Сliku 1). Сам молекул воде, због свог значаја у молекулском моделирању биополимера, и данас је предмет многих проучавања која, између осталог, доприносе усавршавању модела овог малог али за све хемијске процесе на Земљи изузетно важног молекула.

КРАТКА ИСТОРИЈА МОЛЕКУЛСКОГ МОДЕЛИРАЊА

Пример еволуције модела за молекул H_2O само потврђује општи напредак науке током целе своје историје. Међутим, оно што дефинише континуитет у развоју молекулског моделирања јесте оријентација ове методологије на мале (од неколико десетина атома) или велике (до неколико стотина хиљада атома, и више) молекулске структуре у циљу истраживања њихових особина, веза између структуре и функције, и најчешће, њихове улоге у високо сложеним хелијским окружењима и компликованим биолошким процесима. За овакво молекулско моделирање се историјски развој може с разлогом трасирати од 1960-тих година – од времена када су рачунари високих перформанси постали комерцијално доступни и у већој мери присутни у академским срединама свих профила. Управо је доступност компјутера омогућила да се практично испробају све оне идеје, хипотезе и теорије, настале у првој половини XX века, које су указивале на могућност прорачуна структуре, енергије и других статичких, кинематичких и динамичких особина испитиваних молекула применом основних физичких принципа на њиховим молекулским моделима.

Сматра се, нарочито у круговима практичара биомолекулског моделирања, да се корени ове делатности могу лоцирати у лабораторијама три истакнута научника XX века: горе поменутог Шнеира Лифсона из



Слика 1: Неки примери у еволуцији модела молекула воде. С лева на десно: Платонов икосаедарски модел воде (400 п.н.е.); Далтонов модел молекула воде (1802); геометрија данашњег 5-центарског модела H_2O ; мапа електростатичког потенцијала молекула H_2O у молекулској равни са позитивним (плаво) и негативним (црвено) регионима.

Вајцмановог научног института (Реховот, Израел), Харолда Шераге^[27,28] (Harold Scheraga) са Универзитета Корнел (Итака, Њујорк), и Нормана Алинџера^[29] (Norman Allinger) са Државног универзитета Вејн (Детроит, Мичиген) а касније Универзитета Џорџије (Атенс, Џорџија), који су, независно један од другог, 1960-тих година, започели континуирана и опсежна истраживања молекулског моделирања на принципима који се данас етикетирају називом „молекулска механика“, и оформили своје школе из којих су директно или индиректно проистекли многи следбеници. Подстакнуто импресивним развојем компјутерских технологија, математичких метода, као и теоријске хемије, молекулско моделирање се до данас развило до неслућених размера и, као што смо видели, кулминирало Нобеловом наградом за хемију за 2013. годину.

Било би неправедно не споменути радове који су претходили компјутерском моделирању молекула. Проучавањем структура молекула бавили су се хемичари све од времена Л Бела^[30] (Joseph Achille Le Bel) и вант Хофа^[31,32] (Jacobus Henricus van 't Hoff), родоначелника стереохемије као важне аутономне области хемије, који су 1874. године установили тетраедарску конфигурацију атома угљеника у органским молекулима. Од тада, па све до данашњих дана, стереохемија је остала једна од фундаменталних грана „чисте“ хемије. Па тако и примена компјутера у стереохемијским истраживањима има своје корене у пионирским радовима Хендрикса^[33] (James Hendrickson) из 1961. године, Вибера^[34] (Kenneth Wiberg) из 1965. године, и Бојда^[35] (Richard Boyd) из 1968. године, на конформацијама цикличних угљоводоника.

ДАЉИ РАЗВОЈ МОЛЕКУЛСКОГ МОДЕЛИРАЊА

Већ у следећој деценији (раних 1970-тих година) појавили су се Рахман (Aneesur Rahman) и Штилингер (Frank Stillinger) с првом симулацијом структурних и динамичких особина течне воде,^[36] што је означило почетак примене молекулске динамике као још једног важног приступа молекулском моделирању. Крајем исте деценије примена молекулске механике се са индивидуалних молекула проширила на моделирање структура молекулских кристала – у великој мери заслугом академика Александра Китајгородског^[37] (Александр Исаакович Китајгородский) из Москве. Период до краја XX века био је обележен константним и ступњевитим прогресом како у методолошком смислу тако и у погледу опсега примене, па су се у то време истакли истраживачи попут Мартина Карплуса са програмом CHARMM^[38] (директном надградњом на Лифсонов CFF програм) и методама биомолекулске динамике, Питера Колмана (Peter Kollman) са програмом AMBER^[39] и применом на моделирање ензим-супстрат и протеин-лиганд интеракција, и на друге проблеме у медицинској хемији, као и још неколико подједнако значајних истраживача. AMBER и CHARMM су постали *de facto* референтни компјутерски програми за биомолекулско моделирање, а моле-

кулска динамика стандардни поступак у скоро свим напредним истраживачким центрима широм света.

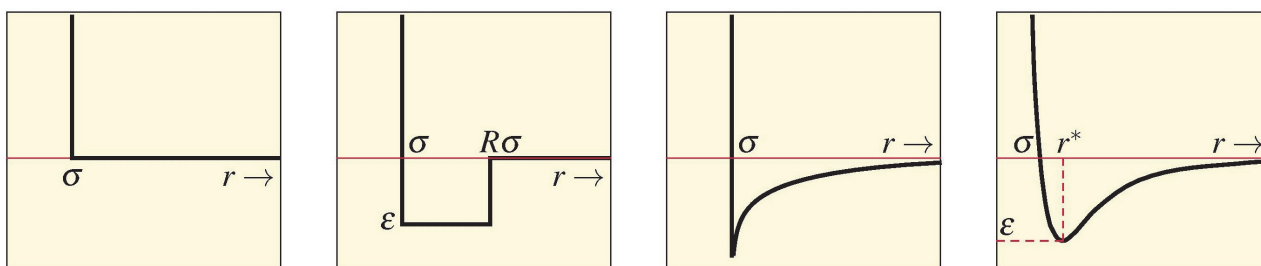
У исто време и из истих разлога (захваљујући напретку у компјутерским технологијама) значајно су се развијале и квантно-механичке методе молекулског моделирања, па није било неочекивано да ће методолошки развој кренути у правцу покушаја да се моделирање обавља комбинацијом концептуално различитих поступака, као на пример, квантно-механичког и оног заснованог на емпиријским пољима сила^[40,41] – као што је напоменуто и у образложењу Нобеловог комитета, цитираног на почетку. Ово потоње изнедрило је разне варијанте методе познате под акронимом QM/MM (где прва два слова стоје за квантну, а друга два за класичну механику).

Ни домен примене молекулског моделирања није, наравно, остао у истим оквирима као у почетном периоду. Од моделирања индивидуалних молекула без разматрања њиховог окружења (тзв. моделирања „у вакууму“) прелазило се на укључивање медијума на разним нивоима сложености (од хомогене поларизабилне средине, до експлицитног моделирања молекула растварача), чиме се повећавао не само број честица које је требало укључити у модел, него је и сам модел постајао сложенији због нових типова међумолекулских интеракција које је требало узети у обзир. Разуме се да је стално померање граница у погледу расположивих компјутерских капацитета и перформанси омогућавало проучавање све већих молекулских система, односно временски све дужи молекулско-динамичких путања – трајекторија.

Велики квалитативан скок у молекулском моделирању треба очекивати, чини нам се, у развоју такозваних вишеразмерних (енгл. „multiscale“) метода^[42] које треба да обухвате неупоредиво већи опсег како на временској, тако и на просторној скали, у односу на онај који је дефинисан у свим познатим постојећим методама моделирања. Овај правац отвара огромне могућности, између осталог, за проучавање утицаја система на једном ступњу временске или просторне скале, на његово понашање на неком другом (пре свега, суседном) ступњу исте скале. За већину питања у овој области данас још увек нема поузданог или икаквог одговора.

ПРЕТПОСТАВКЕ ЗА НАСТАНАК И РАЗВОЈ МОЛЕКУЛСКОГ МОДЕЛИРАЊА

Готово да нема истраживања у хемији које није базирано на свим претходним сазнањима у области којој припада. То су, на првом месту, експериментална опажања и сви закључци (правилности, генерализације, модели, принципи, теорије) који се из њих изводе. Иако за пионире молекулског моделирања, у почетном периоду, није било тривијално да трасирају пут развоја ове истраживачке делатности, гледано у ретроспективи постаје јасно да су они имали широку, значајну, и веома разноврсну основу за надградњу, која се формирала око централног појма: молекула, као скупа атома дефинисане метрике (тј. геометрије,



Слика 2: Развој потенцијалних функција за прорачун међуатомских (или међу-молекулских) интеракција. С лева на десно: Модел тврдих сфера; Модел правоугаоне јаме; Садерлендов^[55] (Sutherland) модел; Ленард-Џонсов^[54] модел. Ознаке: σ – контактено растојање, ϵ – енергија привлачења, r^* – равнотежно растојање, R – параметар јаме.

распореда у простору, међуатомских растојања), и сила између тих атома које су одређивале структуру и динамичке особине молекула.

Још док се о структури молекула није готово ништа знало (слично као о „облику“ атома у доба античких атомиста), Луј Пастер^[43,44] (Louis Pasteur) је 1848. године извео фундаментално коректне закључке о односима између симетрије молекула и њихових експериментално мерљивих особина, што је било потпуно фасцинантно средином XIX века, али је цео период краја XIX и прве четвртине XX века био обележен успесима у откривању тајни молекула и настанком Физичке хемије као једног од централних стубова хемијских наука. Молекулско моделирање је за своју основу преузело највећи део те нове научне области, па се за предуслове молекулског моделирања могу сматрати: молекулска квантна механика, теорије међумолекулских интеракција, молекулска спектроскопија, и дифракционе методе.

Молекулска квантна механика. У првим годинама XX века су Макс Планк^[45] (Max Planck), а убрзо после њега Ајнштајн^[46] (Albert Einstein), Бор^[47] (Niels Bohr), и други открили да квантизација енергије расветљава разне до тада недовољно разумљиве оптичке, електричне, механичке и термичке особине материје. То је помогло да се у новом светлу сагледају многи феномени који су и у прошлости били предмет дуготрајних проучавања. Типичан пример, који потиче из свакодневног искуства људи, је кохезија – привлачна сила између истородних молекула: зашто, на пример, молекули H_2O остају заједно у чаши воде коју имамо испред себе на столу? Значај разумевања овог феномена одавно су уочили и њиме се позабавили највећи умови науке, као што су били Руђер Бошковић,^[48] Исак Њутн^[49] (Isaac Newton), или Лаплас^[50] (Pierre-Simon de Laplace; кога ћемо поново срести доцније у овом тексту), да би га ван дер Валс^[51] (Johannes Diderik van der Waals) квантитативно описао и дао могућност Болцману^[52] (Ludwig Boltzmann) да ове међумолекулске силе касније назове ван дер Валсовим именом. Објашњење за природу кохезије (ван дер Валсових сила) морало је да сачека на развој квантне механике – на Ервина Шредингера^[53] (Erwin Schrödinger), који је 1925–26 година формулисао њен логички доследан и целиовит оквир – после чега је овај нови поглед на ус-

тројство материје и енергије (тј. целокупног физичког света) невероватном брзином ушао у све области природних наука, а напори како да се Шредингерова једначина ($H\Psi=E\Psi$) „решити“, што значи – практично примени у објашњавању хемијских феномена, постали су основна преокупација квантних физичара и хемичара.

Међумолекулске интеракције. Квантна механика је имала највећи утицај на разумевање природе сила које се јављају између атома или молекула, што представља кључну теоријску основу молекулског моделирања. Највише што се могло постићи у претходном периоду било је да се међумолекулске интеракције (исправно!) представе као резултат истовременог деловања две врсте сила: привлачних и одбојних, при чему је изгледало да су и једне и друге обрнуто пропорционалне неком степену растојања. Изрази који су се јављали још на самом почетку XX века, нпр.: $E(r) = -A/r^n + B/r^m$ (где је први члан с десне стране означавао привлачну, а други одбојну интеракцију, а оба се појављују као ван дер Валсове корекције у једначини стања за идеалне гасове, $PV=RT$), су запањујуће слични данашњим изразима за Ленард-Џонсов^[54] (John Edward Lennard-Jones) или тзв. „6-12“ потенцијал: $E(r) = -A/r^6 + B/r^{12}$, који представља једну од основних функција у савременом молекулском моделирању (Слика 2).

Поред поменутих достигнућа у погледу теоријског разумевања феномена везаних за молекуле, њиховом моделирању су, разуме се, допринела и експериментална сазнања о структури молекула (односно, у најширем смислу, структури материје на атомском и молекулском нивоу). Практично у истом периоду појавиле су се (и од тада се непрекидно усавршавају) нове експерименталне методе за индиректно мерење међуатомских растојања и распореда атома у простору у „невидљивим молекулима, недоступним директном опажању“. Две групе метода су у том погледу биле најважније: спектроскопске и дифракционе. Обе се заснивају на проучавању последица интеракције материје (молекула) са електромагнетним зрачењем или са сноповима субатомских честица, и на индиректном извођењу закључака о структури из анализе исхода таквих експеримената.

Дифракционе методе. Ако не рачунамо Фраунхоферово (Joseph von Fraunhofer) откриће дифракције видљиве светлости, 1820. године, примени ових метода претходило је Ренгеново (Wilhelm Röntgen) откриће X-зрачења, 1895. године,^[56] затим предвиђање дифракције X-зрака на кристалним материјалима које је изнео Лауе (Max von Laue) 1912. године,^[57] и њена промптна експериментална потврда од стране оца и сина Брег (William Lawrence и William Henry Bragg) из 1913. године,^[58] који су показали да се из дифракционих фотографија може реконструисати информација о просторном распореду атома у кристалној структури. Тако је по први пут постало могуће да се „виде“ и „измере“ структура и димензије молекула, али не директно него из дифракционих слика насталих захваљујући чињеници да је таласна дужина X-зрачења (~1 Å) истог реда величине као међуатомска растојања у кристалима. Сматра се, и после више од једног века, да је дифракција X-зрака једно од најсјајнијих открића у физици свих времена! Узимајући у обзир да на овај начин добијена међуатомска растојања представљају просечне вредности у односу на термалне вибрације атома око својих равнотежних положаја, резултати дифракције X-зрака нису ништа мање прецизни и поуздани од, рецимо, оних које даје директно посматрање објекта, неколико хиљада пута већег од молекула, помоћу најјачег микроскопа. Данас се рутински одређују кристалне структуре молекула и резултати депонују у одговарајуће банке података: базу CSD^[59] за органска и координациона једињења, или базу PDB^[60] за целе протеине, при чему су ти подаци изузетно драгоцени за параметризацију, извођење, и валидацију резултата молекулског моделирања.

У дифракционе методе убраја се и дифракција електрона на узорку у гасном стању,^[61] која је нашла примену у молекулском моделирању, додуше у супротном смислу: из прорачуна структуре молекула може се симулирати дифракциони профил који поређењем с експерименталним резултатом показује да ли је модел добар или не. С обзиром на то да резултати електронске дифракције дају слику конформационо усредњеног скупа структура и то још без утицаја околине (као „у вакууму“), провера и оптимизација модела су врло поуздане. Међутим, метода је ограничена на мале молекуле лако испарљивих супстанци, а експериментални склоп је компликован, што прилично сужава њену распрострањеност.

Молекулска спектроскопија. Од спектроскопских метода за молекулско моделирање је најважнија микроталасна спектроскопија^[62] (област 10^{10} – 10^{12} Hz) на узорку у гасном стању, где се региструју ротације молекула. Из положаја спектралних линија може се прецизно израчунати моменат инерције, а из њега, у идеалном случају, међуатомска растојања. За добијање једнозначних резултата често се користи изотопска супституција атома, пошто је моменат инерције функција маса атома и њихових растојања од осе ротације. Метода даје такође и прецизне податке о стереохемијској инверзији флексибилних молекула, као и о ба-

ријерама интерне ротације код молекула код којих је ово обртање могуће.

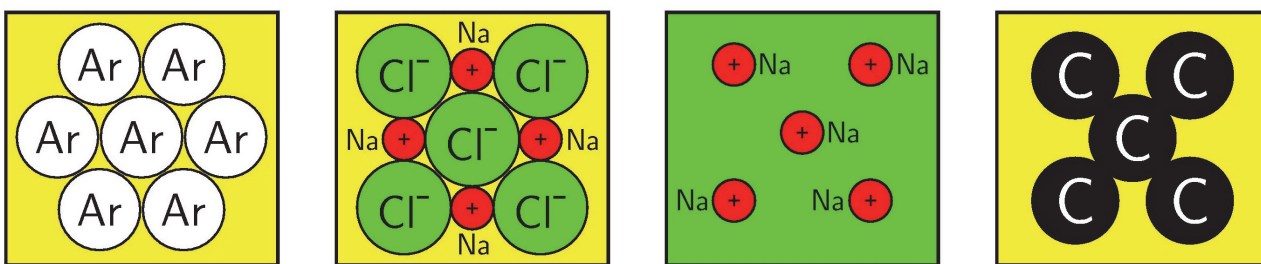
Друга важна метода је вибрациона спектроскопија^[63] (област 10^{12} – $3 \cdot 10^{14}$ Hz), где се региструју вибрације атома око својих равнотежних положаја (које постоје у свим агрегатним стањима) из којих се изводе закључци о енергетици промена дужина хемијских веза, углова између веза на одређеном атому, торзионних углова око хемијских веза које подлежу интерној ротацији, и других стереохемијских дескриптора. Постоји извесна паралела између вибрационе спектроскопије и молекулског моделирања методама поља сила, што је условило њихово прожимање нарочито у раним периодима развоја молекулског моделирања (када су вибрациони спектроскопичари с интересовањем а по некад и скепсом пратили како компјутерски хемичари моделирају молекулске вибрације).

Све поменуте експерименталне методе и добијени резултати омогућавају да се провери коректност молекулског моделирања, као и да се поступак моделирања побољша да би резултати моделирања били у што је могуће бољој сагласности с експерименталним подацима.

Скенирајућа тунелска микроскопија. Да молекул није само ментална апстракција, као што покушавају да сугерирају неки филозофи хемије,^[64] јасно показују поменути (и многи други) експериментални резултати када се тумаче у оквиру опште прихваћених фундаменталних природних/физичких закона. С тим у вези треба поменути да су Биниг (Gerd Binnig) и Рорер (Heinrich Rohrer) из ИВМ-ових истраживачких лабораторија у Цириху конструисали, 1981. године, тзв. скенирајући микроскоп на принципу тунелског ефекта (STM)^[65] помоћу којег је по први пут постало могуће да се директно виде молекули, чак и атоми! Поред тога што је својим творцима STM донео Нобелову награду за физику за 1986. годину, требало би да је и највеће скептике уверио у постојање молекула који су веома налик на онакве какве су их хемичари замишљали последњих 100 година. Даљи развој ових (и сродних нових) техника атомске микроскопије креће се у правцу остварења могућности за манипулацију индивидуалним молекулима, што би за молекулске моделе могло да представља изазован нови извор информација од значаја за проверу и унапређење компјутерских модела молекула.

ПРИНЦИПИ МОЛЕКУЛСКОГ МОДЕЛИРАЊА

После дефиниције, историјата, и осврта на теоријске принципе и експериментална сазнања која су претходила настанку молекулског моделирања (а која и даље чине његову основу), покушаћемо да резимирамо његову суштину. Овај задатак није ни мало једноставан с обзиром на постојање две дијаметрално супротне школе у проучавању молекула (поменуте и у горе цитираном образложењу Нобеловог комитета) за које ставови истраживача иду од потпуне искључивости до потпуне комплементарности. Појам молеку-



Слика 3: Типови међуатомских интеракција. С лева на десно: ван дер Валсове силе између неутралних атома (и молекула); електростатичке силе у јонским кристалима (јонска веза); метална веза; ковалентна веза.

ла као скупа атома, и сила између атома које одређују особине молекула води порекло од молекулске хипотезе Авогадра^[66] (Amedeo Avogadro) од пре сто година, и толико је укорењен у логику хемије да га чак и квантна механика, у домену своје практичне примене у хемији, не може игнорисати.

Метод поља сила. Једна од ове две парадигме, која је у историјском развоју молекулског моделирања формулисана раније, носи назив *емпиријска метода поља сила* (најчешће, скраћено, само *метода поља сила*, с акронимом FF, од енгл. „force field“). Њу је, крајем 1970-тих година, један од пионира молекулског моделирања неопрезно назвао *молекулском механиком*, при чему је овај на први поглед атрактиван назив био брзо и широко прихваћен и, нажалост, постао врло често поистовећиван с термином класична механика – како би се нагласила њена наводна супротност у односу на принципе квантне механике.

Укратко, по FF парадигми,^[6-14] између атома који чине молекул постоје интеракције описане разним врстама сила, које зависе од међуатомских растојања. Све познате силе (Слика 3) се могу узети у обзир: јаке електростатичке силе између наелектрисаних атома (катјона и анијона) у јонским кристалима, врло јаке силе на кратким растојањима атома између којих се јавља ковалентна хемијска веза, силе које обезбеђују структуру метала, код којих се позитивно наелектрисани атоми метала налазе у окружењу делокализованих електрона (тзв. „метална веза“), и већ поменути ван дер Валсове силе^[51,52] између атома у једној молекулу (интра-) или суседним молекулима (интер-молекулске силе). С обзиром на то да је примарни интерес метода поља сила опис ковалентних молекула и био-молекула, интеракције које се првенствено узимају у обзир су оне између парова атома – карактеристичне за ову врсту хемијских структура, а то су: везивне (ковалентне) и невезивне (електростатичке и ван дер Валсове) и, по потреби, интеракције чија је природа интермедијерна (као што су водоничне везе, које се третирају на исти начин као и остале поменуте). Оваква поља сила у пракси су увек допуњена^[29] додатним функцијама за интеракције три атома (валенциони углови), четири атома (торзиони углови, и одступање једног атома од равни коју дефинишу три друга суседна атома), или (ређе) више од три атома, што побољшава поузданост и физичку реалистичност модела поља сила.

Шта ово тачно представља, показаћемо на једноставном примеру ковалентне везе. Експериментално је дефинитивно доказано да је дужина везе (растојање, r) између два атома одређеног типа прилично константна и да представља величину која се дефинише као равнотежно растојање, r_0 . Сваком одступању Δr од равнотежног растојања одговара њему пропорционална сила $F: F(r) = -k\Delta r = -\partial V/\partial r$, где је V = поље, или потенцијална енергија: $V(r) = \frac{1}{2} k(\Delta r)^2$. Ако се V израчуна и сабере за све ковалентне везе у молекулу дате почетне структуре, и (на принципијелно исти начин, само с другим одговарајућим функцијама) за сва невезивна растојања, добиће се укупна потенцијална енергија као функција атомских координата: $V(\mathbf{q})$. Понављањем овог прорачуна за различите распореде атома у простору (тзв. различите конформације) може се утврдити како геометрија испитиваног молекула утиче на његову потенцијалну енергију, и које су то конформације (једна или више њих) које одговарају минимумима потенцијалне енергије, из чега се може предвидети која би конформација молекула била „стабилна“ (или „равнотежна“).

Математички модел $V(\mathbf{q})$, који је стекао велику популарност међу молекулским моделарима, а и шире, је тзв. *површина појенцијалне енергије*^[67] (акроним PES, од енгл. назива potential energy surface) у $(3N-6)$ -димензионалном простору за нелинеаран молекул који се састоји од N атома. Осим у екстремно тривијалним случајевима, када је $N = 1$ или 2 (што не одговара ни једној реалној хемијској структури), изглед PES се не може ни замислити, а камо ли представити графички, а оно на шта се наилази у хемијској литератури само су разни покушаји да се PES пројектује у тродимензионални простор. Концепт је ипак користан утолико што помаже разумевању класичних и савремених веома ефикасних нумеричких метода и моћних компјутерских алгоритама за налажење „стабилних“ конформација на површини потенцијалне енергије молекула који се испитују. Истраживање PES сачињава први од два централна протокола у компјутерској реализацији једног прорачуна у молекулском моделирању методом поља сила.

Успех методе поља сила, разуме се, зависи од избора свих величина (тзв. параметара) који се јављају у изразима за све потенцијалне функције обухваћене прорачуном, и који, у овом контексту, дефинишу *поља сила*, FF. Избор параметара, као и самих математич-

ких израза за функције, је емпиријски, тј. феномено-лошки – што значи да се обавља по критеријуму (врло прецизно дефинисаном) да су израчуната конформација молекула, и друге особине које се из конформације могу директно извести, сагласне са свим расположивим експерименталним налазима, па према томе, да имају јасан физички смисао. То подразумева да у једном поступку моделирања поља сила није фиксирано, већ да се оно коригује (у терминологији ове методе: оптимизује) наспрам експерименталних података све док се не добије најбоље могуће слагање између израчунатих и експерименталних вредности, што представља други од два централна протокола у методи поља сила. Широки избор интеракција, њихових математичких формула, и параметара је оно што чини да ове методе, поред егзактне и транспарентне дефиниције употребљеног поља сила, имају и извесну одлику која их квалификује и као уметност (тј. вештину). Али, с друге стране, ова „слобода у моделирању модела“ никако није произвољна, него је увек у оквиру физичког реалитета до оне мере у којој тај реалитет спознајемо, што јасно сведочи чињеница да све потенцијалне функције поља сила, као и параметри који се у њима јављају, индуктивно (в. ниже) проистичу из теорије којој посвећујемо следећи одељак.

Квантно-механичке методе. Методе које чине другу од две поменуте парадигме се дефинишу као не-емпиријске, јер се сматра да оне полазе „од првих принципа“ тј. универзалних основних физичких закона (кроз историју називаних „филозофијом природе“), заснованих на квантној механици, па према томе, да пружају потпуно егзактан модел, не толико у нумеричком, колико у концептуалном смислу. Значај ових квалификација, несумњиво велики за целу заједницу молекулских моделара, никако се не доводи у питање, осим што оставља један мали облачић на иначе ведром небу ове истраживачке области. То је извесна тенденција, подстакнута импресивним развојем квантно-механичких приступа и метода, као и пратећих компјутерских технологија, да се методе поља сила прогласе „класичним“, па према томе, превазиђеним и neodговарајућим за савремено молекулско моделирање што, по нашем мишљењу, не доприноси ни расветљавању, ни унапређењу теоријских принципа молекулског моделирања у целини.

Квантно-механички приступ, по дефиницији, полази од субатомских честица (електрона и атомских језгара) и сила које на том нивоу управљају њиховим кретањем и одређују све особине молекула, или хемијских система уопште. Овакво полазиште би вероватно послужило Аристотелу да у својој логици (Аналитика прва)^[68] сврста квантно-механичке методе молекулског моделирања у *дедуктивне*, за разлику од метода поља сила, које би се дефинисале као *индуктивне*. Основно питање које карактерише дедуктиван приступ је **Зашто?** (нпр. зашто настаје хемијска веза између два С атома у молекулу засићеног угљоводоника? ...), а за индуктиван приступ питање је **Како?** (нпр. како се мења потенцијална енергија при промени ду-

жине С–С везе? ...). Дедуктивни приступ подразумева да се прво установи теоријски модел (Шредингерова једначина) и да се из њега предвиде све очекиване особине или понашање хемијског система, а индуктивни приступ тражи могући модел на основу познатих експерименталних података и резултата. Код молекулског моделирања оба имају исти циљ, па ако се он постиже, нема много разлога да се *a priori* један приступ прогласи „бољим“. Шта више, алтернатива између индуктивног и дедуктивног приступа је, још по Аристотелу, сматрана корисном за развој науке, а то ни после више од два миленијума не изгледа да је оповргнуто.^[69]

Када је реч о молекулском моделирању, модерна квантна механика има један сасвим мали, али незанемарљив епистемолошки проблем. Њена математичка основа је Шредингерова једначина^[53] која се односи на све електроне и атомска језгра молекула (или хемијског система) који се проучава. Овакав приступ би требало да омогући, на пример, да се дужина ковалентне везе између два атома одреди из квантно-механичке амплитуде вероватноће за међуатомско растојање, чији ће максимум одговарати неком „равнотежном растојању“. У пракси се, међутим, примењује тзв. адијабатска (Борн-Опенхајмерова) апроксимација,^[70,71] по којој се, услед великог диспаратитета између масе електрона, m , и масе атомског језгра, M , ($m/M \ll 5 \cdot 10^{-4}$), узима да се електронска таласна функција тренутно прилагођава положају или импулсу атомских језгара. Другим речима, језгра се третирају као квази-класичне честице, које се крећу у ефективном потенцијалу стационарних електронских стања, и трасирају површину потенцијалне енергије потпуно еквивалентну оној која је поменута у контексту описа методе поља сила. Није тешко приметити да PES, као обједињујући концепт, дозвољава на неки начин да се и за методе поља сила каже да логички проистичу из адијабатске апроксимације, што је у складу с чињеницом да се теоријска подлога метода поља сила не може нигде наћи у класичној механици^[72] ако би се одбацило њено квантно-механичко порекло. Треба ипак поменути да је квантно-механичко моделирање једина алтернатива у свим случајевима када адијабатска апроксимација престаје да буде применљива, као на пример, код малих флексибилних молекула (инверзија амонијака: $\text{NH}_3 \leftrightarrow \text{H}_3\text{N}$) или молекула који испољавају псеудоротацију (циклопентан), али што се повећава величина истраживаног молекула (или хемијског система) смањује се могућност да модел стриктно остане у оквирима ригорозно-потпуног квантно-механичког описа.

Очигледно је, према томе, да постоји извесан вечити дуализам у концептима (не само у молекулском моделирању, већ и шире) између квантног (што ће рећи – „некласичног“) и класичног (који води корен из молекулске хипотезе). У недостатку формалног оквира за синтезу ова два концепта, у практичној реализацији извођења молекулског моделирања остаје да се комбинују сви расположиви приступи, јер је то ипак

боље за хемију него да се појам молекула одбаца у целини. Чини се да је тако нешто имао на уму и вергилијанац који је, пажљиво бирајући речи, написао на почетку цитирано образложење Нобеловог комитета, у коме су оба приступа (класични и квантни) помену-та, као што би се у овој прилици и очекивало, без икаквог давања вредносног суда.

ПРОСТОР И ВРЕМЕ У МОЛЕКУЛСКОМ МОДЕЛИРАЊУ

У периоду настанка и развоја метода молекулског моделирања пажња је првенствено била усмерена на *ипсџор*. У центру интересовања били су коначни молекули дефинисаног облика, њихова структура и све особине које се из структуре изводе, чиме се могу објаснити почетни успеси ових истраживања. Када се интересовање проширило на сложеније системе (од више – или веома много – истих или различитих молекула) тежиште молекулског, а нарочито биомолекулског моделирања постало је *време*. Тако су горе поменуте методе поља сила и квантно-механичке методе нашле своју нову улогу у проучавању динамичких особина (био)хемијских система, односно, симулирању њихове промене у времену, или трајекторије (или, како се у квантној физици каже, еволуције система).

За проучавање динамике молекулских система постоје углавном два приступа: детерминистички и стохастички.^[73] Њихов развој последњих деценија довео је (био)молекулско моделирање на раскршће математике, хемије, биологије, физике, и рачунарства, и дао нови смисао методама које су у блиској прошлости биле развијене за проучавање изолованих молекула.

Детерминистички приступ,^[73] под називом Молекулска динамика (акроним: MD) заснован је на Њутновом другом закону кретања (по коме је убрзање тела пропорционално сили а обрнуто пропорционално његовој маси). Пренето у свет молекула, то значи да се из познавања међумолекулских сила и масе честице (молекула) може предвидети њено кретање под утицајем истих тих сила. Њутнова физика је у своје време дала снажан подстрек развоју науке па је, на пример, славни Лаплас – размишљајући, наравно, у филозофским оквирима – схватио,^[56] још далеко пре него што се и могло помислити на икакву практичну проверу, да познавање сила Природе даје могућност да се предвиди будућност. Управо та идеја да је будућност одређена садашњим стањем и силама квалификује овај поглед као детерминистички. Требало је, међутим, да прође још много времена да би се у пуној мери увидела неизмерна сложеност сила Природе, па тако и немогућност предвиђања будућности на начин како је било замишљено, другим речима, да ефекат лептира (који махањем крила изазива цунами на другом крају планете Земље) није одржив.

Све ово, срећом, није обесхрабрило савремене „компјутерски снажно подржане“ истраживаче да се позабаве испитивањем могућности примене Њутнове

физике на (био)молекулске системе, при чему се показало да нам она заиста пружа изванредну прилику за нумеричко (што значи: практично остварљиво!) моделирање равнотежних и динамичких особина високо сложених система на основу добро познатих принципа статистичке механике, као и исто тако добро дефинисаних ефикасних нумеричких метода за решавање система диференцијалних једначина – на чему се овај поступак заснива у компјутерској реализацији. Предвиђање будућности се, у овом случају, своди на симулацију промене (трајекторије) система у временском интервалу од неколико десетина или стотина пикосекунди ($1 \text{ ps} = 10^{-12} \text{ s}$) до неколико стотина наносекунди ($1 \text{ ns} = 10^{-9} \text{ s}$), што је с једне стране условљено ограниченим перформансама данашњих компјутера, а с друге, величном система (бројем честица).

Данас се молекулском динамиком успешно проучавају не само статичке и динамичке особине (био)хемијских система, него и конформационе флукуације молекула, интеракције с окружењем, стварање и раскидање водоничних веза, протеин-лиганд или ензим-супстрат интеракције, и друге врсте биохемијски значајних усаглашених структурних кретања молекула, при чему симулација увијања протеина остаје као циљ којем се наука сваки дан све убрзаније приближава.

Монте Карло методе. Други приступ симулацији високо сложених система састоји се у извођењу (био)хемијски важних закључака из резултата генерисања огромног броја произвољних (тј. случајних и ни на који начин корелираних) конфигурација датог система. За разлику од детерминистичког, ово је стохастички модел (од грч. $\sigma\tau\acute{o}\chi\omicron\varsigma$ = двоумица), који се заснива на способности компјутера да генерише низове скоро или потпуно произвољних бројева. Методу су описали, применили у физици, и дали јој назив (по коцкарници у Монаку; акроним: MC) познати научници Улам (Stanislaw Ulam), Ферми (Enrico Fermi), фон Нојман (John von Neumann) и Метрополис (Nicholas Metropolis),^[74-78] а по једном од њих, основни нумерички поступак ове методе (из 1953. године) остао је познат као Метрополисов алгоритам. Метода је, између осталог, подстакла и врло интензиван рад на развоју компјутерских поступака за генерисање секвенци (псеудо)произвољних бројева.

Примена Монте Карло методе састоји се у генерисању произвољних конфигурација сложеног хемијског система (и до неколико стотина хиљада конфигурација, али тако да цео бескрајно велики тзв. конфигурациони простор буде равномерно истражен), уз поштовање статистичких принципа који омогућавају израчунавање било које тражене величине из средње вредности по ансамблу (другим речима, да се оствари Марковљев процес^[76]), и уз обезбеђење континуалности функција потенцијалне енергије током целог процеса симулације. На овај начин долази се, на пример, до средње вредности енергије која одговара систему у

коме су све конфигурације у равнотежи, а на исти начин и до других карактеристика система.

Монте Карло методе се као такве, али најчешће заједно с претходно поменутих методама молекуларске динамике, примењују за проучавање истих, горе поменутих механизма у (био)молекуларском моделирању. Поред тога, због своје једноставне прилагодљивости специфичним потребама, нашле су примену у симулацијама са ограничењима (нпр. с пољима сила у којима су одређене геометријске варијабле фиксирани), са потенцијалним функцијама које се не могу диференцирати, или са функцијама које омогућавају контролисану промену торзионих углова (што је интересантно за симулацију увијања протеина), итд.

Не треба посебно наглашавати да из поменутих метода за симулацију временске еволуције комплексних (био)молекуларских система проистичу разне усавршене или побољшане варијанте које прате резвој рачунарских технологија, као и да се у моделирању подједнако јављају квантно-механички поступци и они „класични“, засновани на пољима сила, па чак и неки видови њиховог комбиновања.

МОЛЕКУЛСКО МОДЕЛИРАЊЕ И КОМПЈУТЕРСКЕ ТЕХНОЛОГИЈЕ

Сасвим је разумљиво да је доступност рачунара високих перформанси и њихово стално усавршавање подстакло и даље стално унапређивало развој и примену молекуларског моделирања помоћу компјутера. Захтеви за рачунарским ресурсима били су увек на граници (или изнад) могућности, а за хемичаре се знало да спадају у категорију најзахтевнијих корисника и највећих потрошача процесорског времена у рачунарским центрима при универзитетима и истраживачким институцијама. Повратан утицај се није могао очекивати с обзиром на разлике у задацима, али се понекад дало приметити да су проблеми молекуларског моделирања пружали погодне сценарије за тестирање нових нумеричких метода и компјутерских алгоритама, као и (ређе) да су истраживачи примарно заинтересовани за хемијско моделирање развијали или учествовали у развијању нових или побољшаних компјутерских метода шире намене.

Врло ретко би хемијски проблеми подстакли хардверски развој, као што је то било с машином *Анион*,^[79,80] масивно паралелизованим компјутером, саграђеним 2008. године, и специјално намењеним за извођење симулација молекуларске динамике у милисекундном временском опсегу. *Анион* је конципиран да омогући проучавање увијања протеина у своје нативне тродимензионалне конформације, као и испитивање структурних промена и међумолекулских интеракција протеина у биохемијским процесима. Специјализовани процесори компјутера *Анион* су дизајнирани да пруже врхунске перформансе у прорачуну интеракција између честица у хемијском систему великих димензија, што представља уско грло сваке мо-

лекуларске динамике, па је на тај начин остварена укупна брзина симулирања за неколико реди величине боља у поређењу с оном коју постижу најбржи постојећи супер-компјутери.

ПО(Р)УКА

Цео овај текст резултат је покушаја да се укратко резимира једна актуелна и важна област истраживања у хемији и сродним дисциплинама, чији је значај додатно обележен недавном доделом Нобелових награда за хемију, за 2013. годину, истраживачима који су дали фундаменталан допринос молекуларском моделирању. Према томе, уместо да дамо резиме резимеа, поменућемо само оно што би могло бити порука или порука читаоцу.

Моделу су одувек били присутни у хемији. С развојем хемије развијали су се и модели, али су увек остајали као високо упрошћени прикази стварних комплексних хемијских и биохемијских система. Овај јаз се не смањује. Напротив, стиче се утисак као да се можда и продубљује, јер паралелно с откривањем тајни Природе расте и свест научника о количини онога што је још неистражено. То нас изнова инспирише да се присетимо још једне Лапласове^[50] мудре поуке: "*Ce que nous connaissons est peu de chose; ce que nous ignorons est immense*".^{a)}

С друге стране, значај модела опстаје. Захваљујући експерименталним напрецима у (био)хемији, развоју компјутерских технологија, као и развоју математичких метода, молекуларско моделирање у све већој мери омогућава истраживање тих комплексних (био)хемијских система, постављање и проверавање научних хипотеза, нове и дубље интерпретације експерименталних резултата, и речју, боље разумевање основних природних закона.

Ово је нарочито евидентно у последње време у развоју и примени вишеразмерних метода моделирања. Оне обухватају све нивое описа материје у простору и времену: од „најдубљег“ тзв. микро-нивоа (Шредингерове квантне механике), преко нивоа честица (Њутнове класичне механике), до статистичке механике Лудвига Болцмана, и на крају, до механике континуума Навијера (Claude-Louis Navier) и Стоукса (George Gabriel Stokes), при чему с једне стране одражавају хијерархијску организацију Природе, а с друге стране показују да су нивои међусобно „упетљани“, и то на нелинеаран начин. Управо из те нелинеарности проистиче компликованост Природе, па се од вишеразмерног моделирања очекује да нам помогне у расветљавању њене комплексности – што је, уосталом, и основни задатак науке.

ЦИТИРАНА ЛИТЕРАТУРА:

1. У последњих 5 година, то су, нпр.: Мијушковић, А., Спасић, М.Б. "Рецептори спрегнути са G протеинима – Нобелова награда за хемију 2012". *Хемијски иреплед* 53 (2012) 142–147; Тодоровић, Т., Филиповић, Н. "Нобелова награда за хемију 2011 – кристали који то нису били". *ibid.* 53 (2012) 3–9; Коларски, Д.,

a) „Оно што познајемо није бог-зна-шта; оно што не замо је огромно.“ (превод: СРН).

- Милић, Ј., Селаковић, Ж. "Нобелова награда за хемију 2010". *ibid.* 52 (2011) 3–11; Прокоповић, В., Томић, Г. "Нобелова награда за хемију 2009 – Структура и функција рибозома". *ibid.* 51 (2010) 61–71.
2. Поповић, Д.М. "Из сајбер простора – Нобелова награда за хемију 2013". *ibid.* 52 (2013) 142–147.
 3. Јанков, Р.М. "Дерек Бартон – човек који је задужио свет и Србију". *ibid.* 50 (2009) 2
 4. Мекдоналд, Џ., Стефановић, Д., Стојановић, М.Н. "Игре за ДНК рачунаре". *ibid.* 50 (2009) 3–11.
 5. Дошен-Мићовић, Љ. "Почеци конформационе анализе – и шта је после било". *ibid.* 50 (2009) 123–127.
 6. Lifson, S. "Intramolecular energy functions for conformational and vibrational analysis". *J. Chim. Phys. Physicochim. Biol.* 65 (1968): 40–43.
 7. Lifson, S. "Intermolecular forces and protein structure". In *Problemes physiques dans les systemes biologiques*, edited by C. M. DeWitt. London: Gordon and Breach, 1970.
 8. Lifson, S. "Molecular Forces". In *Protein-protein interactions*, edited by R. Jaenicke and E. Helmreich, 3–16. Heidelberg: Springer, 1972.
 9. Lifson, S. "Recent Developments in the Force Field Calculations". In *Dynamic Aspects of Conformational Changes in Biological Macromolecules*, edited by C. Sadron, 421–429. Dordrecht: Reidel, 1973.
 10. Hagler, A. T., Lifson, S. In *"The Proteins"*, edited by H. Neurath. New York: Academic Press, 1977.
 11. Lifson, S. "Potential Energy Functions for Structural Molecular Biology". In *Structural Molecular Biology*, NATO Advanced Study Institutes Series, Vol. 45, edited by D. B. Davies, W. Saenger, S. S. Danyluk, 359–385. New York: Springer, 1982.
 12. Lifson, S. "Potential Energy Functions for Structural Molecular Biology". In *Supramolecular Structure and Function*, edited by G. Pifat and J. N. Herak, 1–44. New York: Springer, 1983.
 13. Niketic, S. R., Rasmussen, K. *"The Consistent Force Field: A Documentation"*. Heidelberg: Springer, 1977.
 14. Никетић, С. Р. "Конзистентно поље сила (CFF): Принципи и могућности". *Глас. хем. друштва Београд* 43 (1978): 741–760.
 15. Никетић, С. Р. "Хемија и рачунари: Сјона између прошлости и будућности", Предавање у оквиру манифестације *Лабораторија великана: наслеђе српске хемије*, Галерија науке и технике САНУ, Београд, 28. новембар, 2013.
 16. Никетић, С. Р. "Хемија и рачунари: Молекулско моделовање", Предавање из циклуса "Хемија и рачунари" у Музеју науке и технике, Београд, 9. децембар, 2013.
 17. Dreiding, A. S. "Einfache Molekularmodelle". *Helv. Chim. Acta*, 42 (1959): 1339–1344.
 18. Taylor, C. C. W. *The Atomists: Leucippus and Democritus. Fragments, A Text and Translation with Commentary*. Toronto: University of Toronto Press, 1999.
 19. Diels, H., Kranz, W. *Die Fragmente der Vorsokratiker*. Berlin: Weidmann, 1951.
 20. Trépanier, S. "Empedocles on the ultimate symmetry of the world". *Oxford Studies in Ancient Philosophy* 24 (2003): 1–57.
 21. Platon, *Тимајус* (Τίμαιος, на српском: Тимај), Поглавље о четири елемента, 55d–57d, око 360. п.н.е.
 22. Dalton, J. *A New System of Chemical Philosophy*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1808.
 23. Roscoe, H. E., Harden, A. *A New View of the Origin of Dalton's Atomic Theory*. London: Macmillan, 1896.
 24. Rocke, A. J. "The Quaker Rustic as Natural Philosopher: John Dalton and His Social Context". In *Characters in Chemistry: A Celebration of the Humanity of Chemistry*, ACS Symposium Series 1136, edited by G. D. Patterson, S. C. Rasmussen, 49–59. Washington, DC: American Chemical Society, 2013.
 25. Wisniak, J. "Political and Science Revolutionary: Stanislao Cannizzaro". *Educación Química* 16 (2005): 456–468.
 26. Di Meo, A. "Il positivismo in Italia: Stanislao Cannizzaro, scienziato e filosofo". *Giornale di filosofia*, ISSN 1827-5834, Ottobre 2007, <http://www.filosofiaitaliana.it/>
 27. Leach, S. J., Nemethy, G., Scheraga, H. A. "Computation of the sterically allowed conformations of peptides". *Biopolymers* 4 (1966): 369–407.
 28. Scheraga, H. A. "Calculations of conformations of polypeptides". *Adv. Phys. Org. Chem.* 6 (1968): 103–184.
 29. Allinger, N. L. *Molecular Structure: Understanding Steric and Electronic Effects from Molecular Mechanics*. Hoboken, NJ: Wiley, 2010.
 30. Le Bel, J.A. "Sur les relations qui existent entre les formules atomiques des corps organiques et le pouvoir rotatoire de leurs dissolutions". *Bull. Soc. Chim. France*, 22 (1874): 337–347.
 31. van 't Hoff, J. H. "Voorstel tot uitbreiding der structuur formules in de ruimte". *Arch. néerl. sci. exactes et nat.* 9 (1874): 445–454.
 32. van 't Hoff, J. H. *La Chimie dans L'Espace*. Rotterdam: Barzendijk, 1875.
 33. Hendrickson, J. B. "Molecular geometry, I: Machine computation of the common rings". *J. Amer. Chem. Soc.* 83 (1961): 4537–4547; *et seq.*
 34. Wiberg, K. B. "A Scheme for Strain Energy Minimization. Application to the Cycloalkanes". *J. Amer. Chem. Soc.* 87 (1965): 1070–1078.
 35. Boyd, R. "Method for Calculation of the Conformation of Minimum Potential-Energy and Thermodynamic Functions of Molecules from Empirical Valence-Force Potentials: Application to the Cyclophanes". *J. Chem. Phys.* 49 (1968): 2574–2583.
 36. Rahman, A., Stillinger F.H. "Molecular dynamics study of liquid water". *J. Chem. Phys.* 55 (1971): 3336–3359.
 37. Kitaigorodsky, A. I. *Molecular Crystals and Molecules*. New York: Academic Press, 1973.
 38. Brooks, B. R., Brucoleri, R. E., Olafson, B. D., States, D. J., Swaminathan, S., Karplus, M. "CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations". *J. Comput. Chem.* 4 (1983): 187–217.
 39. Wang, J., Wolf, R. M., Caldwell, J.W., Kollman, P. A., Case, D. A. "Development and testing of a general AMBER force field". *J. Comput. Chem.* 25 (2004): 1157–1174.
 40. Warshel, A. "The consistent force field and its quantum mechanical extension". In *Modern Theoretical Chemistry*, Volume 7, edited by G. A. Segal. New York: Plenum Press, 1977.
 41. Warshel, A. *Computer Modeling of Chemical Reactions in Enzymes and Solutions*. New York: John Wiley & Sons, 1991.
 42. Brandt, A., Bernholc, J., Binder, K. (editors) *Multiscale Computational Methods in Chemistry and Physics*, NATO Science Series III, Volume 177: *Computer and Systems Sciences*. Amsterdam: IOS Press, 2001.
 43. Pasteur, L. "Mémoire sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline et la composition chimique, et sur la cause de la polarisation rotatoire". *C. R. Séances Acad. Sci.* 26 (1848): 535–538;
 44. Pasteur, L. "Recherches sur les relations qui peuvent exister entre la forme cristalline, la composition chimique et le sens de la polarisation rotatoire". *Ann. Chim. Phys.* 24 (1848): 442–459.

45. Planck, M. "Über das Gesetz der Energieverteilung im Normalspectrum". *Ann. Phys.* 4 (1901): 553–563; "Über die Elementarquanta der Materie und der Electricität". *Ann. Phys.* 4 (1901): 564–566.
46. Einstein, A. "Über einen die Erzeugung und Verwandlung des Lichtes betreffenden heuristischen Gesichtspunkt". *Ann. Phys.* 17 (1905): 132–148.
47. Bohr, N. "On the Constitution of Atoms and Molecules". *Phil. Mag.* [6] 26 (1913): 1–25.
48. Boscovich [Bošković], R. J. *Theoria philosophiae naturalis*. Venetiis: Typographia Remondiniana, 1763; Енглески превод: J. M. Child. *A theory of natural philosophy*, Cambridge, MA: MIT Press, 1966.
49. Newton, I. *Philosophiae Naturalis Principia Mathematica*. Londini: Pepys, 1687. Најновије издање: New York: Snowball Publishing, 2010.
50. de Laplace P. S. *Oeuvres Complètes de Laplace. Théorie Analytique des Probabilités*, volume VII. Paris: Gauthier-Villars, 1820.
51. van der Waals, J. D. *Over de continuïteit van den gas- en vloeistofoestand*, Дисертација. Leiden, 1873. Доступна у преводу на енглески језик под насловом: *On the continuity of the gas and liquid states*, edited by J. S. Rowlinson, North-Holland: Amsterdam, 1988.
52. Boltzmann, L. *Vorlesungen über Gastheorie*. J. A. Barth: Leipzig, 1896.
53. Schrödinger, E. "Quantisierung als Eigenwertproblem". *Ann. Phys.* 79 (1926): 361; *et seq.*
54. Lennard-Jones, J. E. "Cohesion". *Proc. Phys. Soc.* 43 (1931): 461–482.
55. Sutherland, W. "The viscosity of gases and molecular force". *Phil. Mag.* 36 (1893): 507–531.
56. Authier, A. *Early Days of X-ray Crystallography*. Oxford: Oxford University Press, 2013.
57. Friedrich, W., Knipping, P., Laue, M. "Interferenz-Erscheinungen bei Röntgenstrahlen". *Sitzungsber. Math. Phys. Kl. K. Bayer. Akad. Wiss. Munchen* (1912): 303–322.
58. Williams, S. F. "Celebrating 100 years of X-ray crystallography". *Acta Cryst. A* 69 (2013): 1–4.
59. Allen, F. H. "The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising". *Acta Cryst. B* 58 (2002): 380–388.
60. Bernstein, F. C., Koetzle, T. F., Williams, G. J., Meyer Jr., E. E., Brice, M. D., Rodgers, J. R., Kennard, O., Shimanouchi, T., Tasumi, M. "The Protein Data Bank: A Computer-based Archival File For Macromolecular Structures". *J. Mol. Biol.* 112 (1977): 535–542.
61. Hargittai, I., Hargittai, M. (editors) *Stereochemical applications of Gas-Phase-Electron Diffraction*. New York: VCH, 1988.
62. Burshtein, A. I., Temkin, S. I. *Spectroscopy of Molecular Rotation in Gases and Liquids*. Cambridge: Cambridge University Press, 1994.
63. Herzberg, G. *Molecular Spectra and Molecular Structure: Infrared and Raman Spectra of Polyatomic Molecules*. New York: Van Nostrand, 1945.
64. van Brakel, J. *Philosophy of Chemistry – Between the Manifest and the Scientific Image*, Leuven: Leuven University Press, 2000.
65. Binnig, G., Rohrer, H. "Scanning Tunneling Microscopy". *Surf. Sci.* 126 (1983): 236–244.
66. Avogadro, A. "Essai d'une maniere de determiner les masses relatives des molecules elementaires des corps, et les proportions selon lesquelles elles entrent dans ces combinaisons". *J. Phys.* 73 (1810): 58–76.
67. Sutcliffe, B. T. "The idea of a potential energy surface". *J. Molec. Struct. (Theochem)* 341 (1995): 217–235.
68. Aristotle [Аристотел] "*Analytica priora (Αναλυτικων πρότερον)*", Књига II, Глава 23. око 360. п.н.е. Превод на енглески језик: *Prior Analytics*. transl. A. J. Jenkinson, University of Adelaide, Australia, 2014.
69. Hempel, C. G. *Aspects of Scientific Explanation and other Essays in the Philosophy of Science*. New York: Free Press, 1965.
70. Born, M., Oppenheimer, J. R. "Zur Quantentheorie der Molekeln". *Ann. Phys. (Leipzig)* 84 (1927): 457–484.
71. Born, M., Huang, K. *Dynamical Theory of Crystal Lattices*. New York: Oxford University Press, 1954.
72. Goldstein, H. *Classical Mechanics*. Reading, MA: Addison-Wesley, 1980.
73. Rapaport, D. C. *The Art of Molecular Dynamic Simulation*. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
74. Metropolis, N., Rosenbluth, A. W., Rosenbluth, M. N., Teller, A. H., Teller, E. "Equation of state calculations by fast computing machines". *J. Chem. Phys.* 21 (1953): 1087–1092.
75. Landau, D. P., Binder, K. *A Guide to Monte Carlo Simulations in Statistical Physics*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
76. Valleau, J. P., Whittington, S. G. "A guide to Monte Carlo for statistical mechanics. I. Highways". In *Statistical Mechanics A. Modern Theoretical Chemistry*, Volume 5, edited by B. J. Berne, 137–68. New York: Plenum Press, 1977.
77. Metropolis, N. "The Beginning of the Monte Carlo Method". *Los Alamos Sci.*, Special Issue (1987): 125–130.
78. Eckhardt, R. "Stan Ulam, John von Neumann, and the Monte Carlo Method". *Los Alamos Sci.*, Special Issue (1987): 131–143.
79. Larson, R. H., Salmon, J. K., Dror, R. O., Deneroff, M. M., Young, C., Grossman, J. P., Shan, Y., Klepeis, J. L., Shaw, D. E. "High-Throughput Pairwise Point Interactions in Anton, a Specialized Machine for Molecular Dynamics Simulation". The 14th International Symposium on High-Performance Computer Architecture, Salt Lake City, UT, (2008): 331–342.
80. Shaw, D. E. *et al.* "Anton, a Special-Purpose Machine for Molecular Dynamics Simulation". *Commun. ACM* 51 (2008): 91–97.

Abstract

This contribution reviews the motive (2013 Nobel prizes for chemistry), definition of molecular modeling, its roots and short history, former scientific achievements on which it is based, areas of application (single molecules, condensed phase, cellular biomolecules, multiscale systems), methods (deductive and inductive, stochastic and deterministic), as well as experimental (diffraction, molecular spectroscopy) and theoretical (quantum mechanics, theories of intermolecular forces) antecedences of molecular modeling.



Милица ПОПОВИЋ, Катедра за биохемију, Хемијски факултет Универзитета у Београду; Студентски трг 12-16; 11000 Београд, Србија

ПРОТЕИНИ БИЉАКА У ОДБРАНИ ОД ПАТОГЕНА

Сажетак: У условима стреса биљке укључују велики број одбрамбених стратегија међу којима се налазе различити типови протеина који имају заштитну улогу. Група биљних протеина чија експресија је индукована у условима биотичког стреса названа је протеини повезани са патогенозом или ПР-протеини (енг. Pathogenesis related proteins). ПР-протеини су подељени у 17 фамилија, ПР-1 до 17 по редоследу откривања. Велика количина експерименталних података везаних за ПР протеине се појавила у последњих 15 година чиме је концепт и схватање ове области значајно измењено. Циљ овог рада је краћи преглед номенклатуре, класификације, индукције, регулирање, функције и улоге ПР протеина.

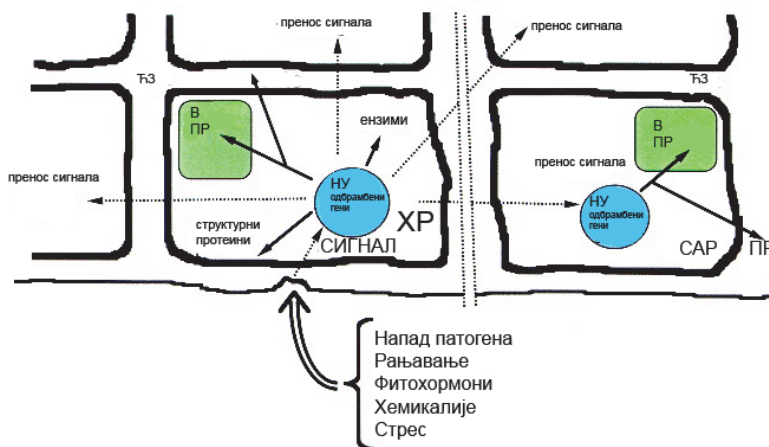
УВОД

У вишевековној борби са патогенима, биљке су развиле мноштво замршених и компликованих механизма одбране. Истовремено, исти ти патогени развили су начине да савладају одбрамбене механизме биљака [1]. Током времена, коеволутивна борба између потенцијалних патогена и њихових потенцијалних домаћина довела је појаве комплексних интеракција [2] које се могу посматрати као отворени рат у коме су протеини главно оружје које користе обе стране [3].

Кутикула и ћелијски зид су физичке баријере које се често сматрају првом линијом одбране од продирања патогена код биљака. Ове структуре такође могу да представљају извор активирајућих сигнала како за надируће патогене, тако и за саму биљку.

У односима домаћин-патоген који су некомпатибилни (не долази до значајне инфекције биљног ткива датим патогеном), штета коју патоген наноси биљном ткиву је ограничена услед присуства одбрамбеног одговора биљке. Највећа ефикасност показана је код "хипер-осетљивог" одговора чија одлика је брза некроза ткива око места инфекције. Овакав одговор последица је координисаног и брзог метаболичког одговора на улазак датог патогена [4]. Измењен флукс протона кроз мембрану биљне ћелије, генерисање реактивних кисеоничних врста, промена нивоа фосфорилације регулаторних протеина и активација транскрипције доводе до ћелијске смрти, локалне акумулација фитоалексина као и повећања ригидности ћелијског зида услед нагомилавања лигнина и суберина [5]. Поред овога, долази и до индукције синтезе великог броја протеина који спадају у групу протеина повезаних са патогенозом (ПР протеина енг. Pathogenesis related proteins). ПР протеини су дефинисани као протеини које биљке синтетишу у одговору на патолошке ситуације [4]. Продукција ПР протеина није само ло-

Одбрамбени одговор биљке



Слика 1. Одбрамбени одговор биљке на напад патогена, рањавање, фитохормоне, хемикалије и стрес. ХР- "хипер-осетљиви" одговор, САР- системски стечена резистенција, ПР- протеини повезани са патогенозом, ТЗ- ћелијски зид, В-вакуола, Ну-Једро.

кална и ограничена на место инфекције већ се дешава системски и укључена је у системски стечену резистенцију САР (енг. Systemic Acquired Resistance) на инфекције гљивама, бактеријама или вирусима. Индукција експресије ПР протеина пронађена је код многих биљних врста које припадају различитим фамилијама [6] што потврђује њихову улогу у прилагођавању на услове биотичког стреса.

ПРОТЕИНИ ПОВЕЗАНИ СА ПАТОГЕНЕЗОМ, ПР-ПРОТЕИНИ

Концепт ПР протеина први пут је уведен осамдесетих година прошлог века и користио се да означи протеин који је синтетисан од стране ћелије домаћина као одговор на патолошку ситуацију [7] укључујући вирусне, фунгалне или бактеријске инфекције, паразитске нападе од стране нематода или фитофагних инсеката као и других животињских хербивора. Сматрало се да абиотички стрес и поремећаји не индукују синтезу ПР протеина, иако су одређени неинфективни услови (нпр. токсинима индукована некроза или хлороза) често окидач за производњу одређених ПР протеина [8]. У последње време показано је да колонизација не-патогеним/корисним гљивама и бактеријама може да индукује синтезу ПР протеина [9; 10; 11]. Главни критеријум по коме се неки протеин може уврстити међу ПР протеине је да се експримира *de novo* током инфекције [4]. Према овој дефиницији, протеини који се конститутивно експримирају у ткивима у малим али детектабилним количинама, а до чије индукције долази током патолошких услова не сматрају се ПР протеинима. Ова дефиниција базирана је на експериментима који су седамдесетих година прошлог века рађени на лишћу дувана (*Nicotiana tabacum*) који је хипер-осетљиво реаговао на вирус мозаика дувана [12].

Првобитно се сматрало да су ПР протеини кисели протеини, ниске молекулске масе, да су веома отпорни на протеолизу, ниске рН вредности и да су локали-

зовани у екстрацелуларном и интрацелуларном простору листова. Након инфекције акумулирају се у лишћу и другим органима и могу да чине до 10 % укупних солубилних протеина.

Термин ПР-слични протеини користио се да би се описали ПР-хомологи протеини који су присутни у здравом биљном ткиву, који се експримирају ткивно-специфично током развоја. Ови протеини, који се не синтетишу као одговор на присуство патогена су доминантно базни и лоцирани унутар ћелије или у вакуоли [4]. Међутим, како су се откривали нови протеини постајало је све теже успоставити јасну границу између ПР и ПР-сличних протеина. Пример овога су базна хитиназа и глуканаза из зрелог лишћа дувана које могу да се експримирају контролисано током развоја али и као одговор на инфекцију [6]. Граница између ПР протеина и ПР-сличних протеина додатно је замагљена открићима специфичних ПР протеина у здравим биљним ткивима, као и откићем да се синтеза ПР-сличних протеина индукује у условима инфекције. Супротно почетним дефиницијама, многи аутори су под ПР протеинима подразумевали оне чија синтеза је индукована биотичким стресом. Ван Луи (Van Loon) је увео термин индуцибилни одбрамбени протеини [13]. Овај термин подразумева протеине који се у здравом ткиву најчешће не могу детектовати и чија је индукција на протеинском нивоу показана након инфекције патогеном. Овај термин укључује како познате ПР протеине тако и оне коју су до сада не класификовани и који задовољавају задати критеријум али не укључује протеине који су присутни у здравом ткиву, а чија се експресија индукује након микробне инфекције.

Индукција експресије неких протеина током микробне инфекције сутерише њихову улогу у одбрани биљке, али је не доказује [14]. Ови протеини се најчешће посматрају као одбрамбени протеини чија улога је у спречавању патогена или ограничавању ширења инвазије. Њихова функција на иницијалном

Табела 1. Класификација ПР протеина

Фамилија	Представник	Својства
PR-1	PR-1а из дувана	Непозната
PR-2	PR-2 из дувана	β -1,3-глуканаза
PR-3	P,Q из дувана	Хитиназе типа I,II,IV,VI,VII
PR-4	P' из дувана	Хитин везујући протеини
PR-5	C из дувана	Тауматину слични
PR-6	Инхибитор I из парадајза	Инхибитори протеаза
PR-7	П ₆₉ из парадајза	Ендопроотеиназе
PR-8	Хитиназа из краставца	Хитиназе типа III
PR-9	Лигнин синтетишућа пероксидаза из дувана	Пероксидаза
PR-10	"PRi" из першуна	Рибонуклеази слична
PR-11	Хитиназа класе V из дувана	Хитиназе типа V
PR-12	Rs-AFR3 из роткве	Дефензин
PR-13	ТН12.1 из Арабидопсиса	Тионин
PR-14	LTP4 из јечма	Липидни трансфер протеин
PR-15	ОхОа (гермин) из јечма	Оксалат оксидаза
PR-16	ОхОаLP из јечма	Оксалати оксидази слични
PR-17	PRp27 из дувана	Непозната

Табела 2. ПР протеини који су идентификовани као алергени

Фамилија	Ознака	Извор	Име алергена
PR-2	β -1,3-Глуканаза	<i>Hevea Brasiliensis</i> латекс, банана	Hev b 2
PR-3	Хитиназа I класе	Авокадо, <i>H. Brasiliensis</i> латекс, кестен, банана	Pers a 1, Hev b 11, Cas a 5
PR-4	Хитиназа	<i>H. Brasiliensis</i> латекс, лала	Hev b 6
PR-5	ТЛП	Трешња, јабука, киви, паприка	Pru av 2, Mal d 2, Act d 2, Cap a 1
PR-8	Хитиназа III класе	<i>H. Brasiliensis</i> латекс	Hevamine
PR-10	Непозната, Bet v 1 хомолози	Бреза, лешник, кестен, јабука трешња, бресква, першун	Bet v 1, Cor a 1, Cas s 1, Mal d 1, Pru p 1, PcPR-1
PR-14	ЛТП	Бресква, јабука, трешња, <i>H. Brasiliensis</i> латекс, кестен, амброзија, пелин, грожђе, маслине	Pru p 3, Mal d 3, Gly m 1, Pru av 3, Art v 3, Amb a 6, Par j 1, 2, Cas s 8, Cor a 8, Vit v 1, Hev b 12, Ole e 7

месту инфекције обично није значајна али ако су већ присутни у ткиву или је њихова синтеза индукована у околном ткиву које није инфицирано могу да пруже висок ниво заштите [15].

Биљке синтетишу ПР протеине и током нормалног развоја али и као део одбране од разних патогена. За велику групу ПР протеина показано је да се јако брзо синтетишу локално, на месту инфекције али и системски [16]. ПР протеини се такође индукују у одговору на различите факторе из околине као што су суша, салинитет, рањавање, тешки метали и регулаторе раста биљке [17; 18; 19].

Критеријуми за укључивање неког протеина међу ПР протеине су следећи: (и) протеин мора да буде индукован патогеном у ткиву које га не експримира у нормалним условима, мора се показати да до индукције протеина долази у најмање две комбинације патоген-домаћин или експресија у случају само једне патоген-домаћин интеракције мора бити независно потврђена од стране две различите лабораторије [10; 20].

КЛАСИФИКАЦИЈА ПР ПРОТЕИНА

Првобитно четири протеинске компоненте су детектоване у дувану, који је хипер-осетљиво реаговао на патогене, и назване су I, II, III, IV и V на основу електрофоретске покретљивости [12]. Накнадно, ови протеини су класификовани у пет група ПР-1 до ПР-5. Сваку од ових класа чиниле су две поткласе: (и) кисела, обично локализована у екстрацелуларном простору и на чију индукцију утиче салицилна киселина и [10] и базна, локализована у вакуоли и на чију индукцију утиче етилен или јасминска киселина [21; 22; 23; 24; 25].

ПР протеини су подељени у 17 фамилија [20] (Табела 1.) од ПР-1 до ПР 17 по редоследу откривања. Подела у фамилије извршена је на основу сличности у секвенци, серолошких и имунолошких реакција и ензимске активности [4]. Различитим члановима исте фамилије додељена су слова на основу редоследа у коме су описани. Функција многих ПР протеина и данас је непозната.

ПР ПРОТЕИНИ КАО АЛЕРГЕНИ

Алергија је поремећај имуног система који доводи до хиперосетљивости на антигене нормално присутне у спољашњој околини. Хиперосетљивост се јавља као

последича повећане продукције имуноглобулина Е (IgE) у одговору на антиген. IgE се везује за Fc ϵ RI рецептор високог афинитета на површини ефекторских ћелија (базофили, мастоцити) при чему долази до њихове активације која има за последицу ослобађање анафилактичких медијатора (хистамин, леукотријени...).

Велики број до сада идентификованих биљних алергена може се свтрстати у једну од фамилија ПР протеина. До данас, биљни алергени су идентификовани и на основу сличности у секвенци сврстани у ПР-2, 3, 4, 5, 8, 10 и 14 фамилију протеина (Табела 2.). Ово су углавном мали протеини (молекуске масе 5-70 KdA), стабилни су на ниским рН и отпорни на протеолизу.

ЛИТЕРАТУРА

1. N.T. Keen, Nat Biotechnol 17 (1999) 958-959.
2. J. Jayaraj, Anand, A. and Muthukrishnan, S, Pathogenesisrelated proteins and their roles in resistance to fungal pathogens. In: Fungal Disease Resistance in Plants. Biochemistry, Molecular Biology, and Genetic Engineering, Haworth Press, New York, 2004.
3. R.B. Ferreira, S. Monteiro, R. Freitas, C.N. Santos, Z. Chen, L.M. Batista, J. Duarte, A. Borges, A.R. Teixeira, Critical Reviews in Plant Sciences 25 (2006) 505-524.
4. L. van Loon, W. Pierpoint, T. Boller, V. Conejero, Plant Molecular Biology Reporter 12 (1994) 245-264.
5. Y. Yang, J. Shah, D.F. Klessig, Genes Dev 11 (1997) 1621-1639.
6. L. van Loon, Occurrence and properties of plant pathogenesis-related protein in Datta SK, Muthukrishnan S, eds. Pathogenesis-related Proteins in Plants CRC Press, Boca Raton, FL, 1999.
7. J.F. Antoniw, A.M. Dunkley, R.F. White, J. Wood, Biochem Soc Trans 8 (1980) 70-71.
8. J. Jayaraj, Anand, A. and Muthukrishnan, S, Pathogenesisrelated proteins and their roles in resistance to fungal pathogens. In: Fungal Disease Resistance in Plants. Biochemistry, Molecular Biology, and Genetic Engineering, Haworth Press, New York, (2004).
9. I. Blilou, J.A. Ocampo, J.M. Garcia-Garrido, J Exp Bot 51 (2000) 1969-1977.
10. Y. Desaki, A. Miya, B. Venkatesh, S. Tsuyumu, H. Yamane, H. Kaku, E. Minami, N. Shibuya, Plant and Cell Physiology 47 (2006) 1530-1540.
11. G.W. Zehnder, J.F. Murphy, E.J. Sikora, J.W. Kloepper, European Journal of Plant Pathology 107 (2001) 39-50.
12. L.C. van Loon, Virology 67 (1975) 566-575.

13. L.C. van Loon, M. Rep, C.M.J. Pieterse, Annual Review of Phytopathology 44 (2006) 135-162.
14. L.C. van Loon, Physiological and Molecular Plant Pathology 37 (1990) 229-230.
15. R.B. Ferreira, S. Monteiro, R. Freitas, C.N. Santos, Z. Chen, L.M. Batista, J. Duarte, A. Borges, A.R. Teixeira, Molecular Plant Pathology 8 (2007) 677-700.
16. E. Kombrink, I.E. Somssich, Pathogenesis-related proteins and plant defense. In: The Mycota (Plant Relationships) Springer-Verlag, Berlin, 1997.
17. J.-P. Derckel, L. Legendre, J.-C. Audran, B. Haye, B. Lambert, Plant Science 119 (1996) 31-37.
18. Z.-P. Xie, C. Staehelin, A. Wiemken, W.J. Broughton, J. Müller, T. Boller, Journal of Experimental Botany 50 (1999) 327-333.
19. X.-M. Yu, M. Griffith, S.B. Wiseman, Plant Physiology 126 (2001) 1232-1240.
20. L.C. Van Loon, E.A. Van Strien, Physiological and Molecular Plant Pathology 55 (1999) 85-97.
21. T. Boller, A. Gehri, F. Mauch, U. Vögeli, Planta 157 (1983) 22-31.
22. F. Hamel, G. Bellemare, Biochim Biophys Acta 1263 (1995) 212-220.
23. D.A. Samac, C.M. Hironaka, P.E. Yallaly, D.M. Shah, Plant Physiology 93 (1990) 907-914.
24. C.P. Selitrennikoff, Applied and Environmental Microbiology 67 (2001) 2883-2894.
25. B. Thomma, B. Cammue, K. Thevissen, Planta 216 (2002) 193-202.

Abstract

PATHOGENESIS RELATED PROTEINS 1

Milica POPOVIC, Department of Biochemistry, Faculty of Chemistry, University of Belgrade, Studentski trg 12-16; 11000 Belgrade; Serbia

In conditions of stress, plant engage a large number of defense strategies. These strategies include different types of proteins that have a defensive role. A group of plant proteins induced in conditions of biotic stress is named pathogenesis related proteins or PR proteins. PR proteins are divided into 17 families, PR-1 to 17 in order in which they were discovered. A large body of experimental data has emerged in the last 15 years and altered considerably our understanding of this topic. The aim of this paper is short overview of nomenclature, classification, induction, the prevalence, function and role of PR proteins.



ВЕСТИ из ШКОЛЕ
ВЕСТИ за ШКОЛЕ



Јасминка Н. КОРОЛИЈА¹, Јелена ЂУРЂЕВИЋ², Милена ТОШИЋ¹, Игор МАТИЈАШЕВИЋ¹ и Иван ГУТМАН²

¹Хемијски факултет Универзитета у Београду и ²Природно-математички факултет Универзитета у Крајевцу, korolija@chem.bg.ac.rs

ХЛЕБ У НАСТАВИ ХЕМИЈЕ У ОСНОВНОЈ ШКОЛИ

Сврха чланка јесте да укаже на важност учења о хлебу у основној школи. С обзиром на то да се њуњем ове животице намирнице могу обрађивати различити хемијско-технолошки садржаји, али и садржаји других наука, хлеб би требало да буде незаобилазна тема у настави хемије. Изнети став произилази из теоријски и експериментално добро уишмељеној истраживања настави природних наука, познатој под називом "наука-технолошка-друштво" (НТД) истраживања. Основа овој истраживања јесте да се њуњем наставних садржаја, метода наставе/учења и облика рада омогући да исходи учења буду применљиви у животици. Иако се став о томе да наставни садржаји за ученике треба да буду релевантни налази у свим законским актима који се односе на наставне планове и програме за све нивое школовања и у бројним научним и стручним радовима који се баве образовањем и стицањем, у пракси је НТД истраживања недовољно засиљено. Стога, овим чланком желимо да допринесемо већој засиљено-

ности именујој истраживања у основношколској настави хемије.

ХЛЕБ - НАСТАВНИ АСПЕКТИ

На основу нашег увида у школску праксу, нећемо погрешити ако кажемо да се о хлебу (слика 1) не учи у настави хемије. Разлози таквог стања јесу рад наставника и наставни планови и програми хемије. Први наведени разлог нећемо разматрати у овом чланку, већ ћемо се осврнути на наставне планове и програме који су за наставнике обавезујућа документа.



Слика 1. Хлеб - основна животна намирница у нашој земљи.

Према садашњим програмима из хемије за основну школу, најприкладније је да се о хлебу учи у осмом разреду у оквиру наставне теме *Биолошки важна органска једињења*, за коју је укупно предвиђено 12 часова (седам часова за обраду градива, четири за утврђивање и један час за вежбе) [1]. С обзиром на то да су биолошки важна органска једињења састојци животних намирница, она се првенствено могу разматрати из угла хране и исхране. Такав приступ има и образовно и васпитно оправдање јер се непосредно односи на здравље младих, поготово у тренутку када је код нас забрињавајуће повећан број младих који имају метаболички синдром [2].

Садржај ове наставне теме је следећи:

- Масти и уља
- Угљени хидрати у прегледу: моносахариди (глюкоза и фруктоза), дисахариди (сахароза), полисахариди (скроб и целулоза)
- Аминокиселине
- Протеини
- Витамини

За демонстрациони оглед предвиђена је сапонификација масти, тј добивање сапуна. За вежбу чији је наслов *Масћи и уља* предвиђено је да се испитују растворљивости масти и уља и угљених хидрата у води, доказивање скроба и денатурација протеина. Штавише, прегледом наставних програма за предмет хемија у основној школи за период од 1953–2010. године установили смо да у области која се односи на биолошки важна органска једињења није било суштинских промена.

У *оперативним задацима* за ову наставну тему, између осталог стоји да би ученик требало да зна да наводи животне намирнице богате мастима и уљима, угљеним хидратима и протеинима; зна о значају и улози масти и уља у живим бићима; зна шта су угљени хидрати и зна о њиховом значају и улози у живим бићима; зна о практичној примени угљених хидрата (на пример, да се хартија прави од целулозе; да је памук, по хемијском саставу, целулоза); разуме да су различита својства и биолошка функција скроба и целулозе последица разлика у њиховој различитој хемијској структури; зна да се есенцијалне аминокиселине морају уносити храном; зна о значају и улози протеина у живим бићима.

План и програм садржи и *уједињено* за реализацију *наставне теме* у коме стоји да треба инсистирати на познавању својстава биолошки важних органских једињења и њихових смеша, на енергетској улози масти и уља у живим бићима и њиховом значају за правилну исхрану, као и на значају незасићених масних киселина у исхрани. Важно је да се укаже на широку заступљеност угљених хидрата у природи и њихову примену у свакодневном животу: сахарозе у прехранбеној индустрији, скроба у прехранбеној и фармацеутској индустрији, памука и целулозе у текстилној индустрији. У упутству стоји да ученици треба да знају настајање пептидне везе, као функционалне групе полипептида и протеина, и да настајање ове везе

треба објаснити као реакцију која формално настаје између амино групе једне аминокиселине и карбоксилне групе друге аминокиселине. Важно је указати на значење појмова: аминокиселина, α -аминокиселина, протеинска аминокиселина и есенцијалне аминокиселине. Од највеће важности је, да се у корелацији са наставом биологије, ученицима укаже на биолошки значај протеина, њихову градивну и каталитичку функцију у организму. Препорука је да се значај биолошки важних органских једињења (масти и уља, угљених хидрата, протеина, витамина) за правилну исхрану обради кроз самосталне радове ученика. У оквиру ове теме ученици треба да науче да се исхраном уноси шест главних врста супстанци неопходних људском организму (протеини, угљени хидрати, масти и уља, витамини, минерали и вода), о важности правилне исхране, као и о поремећајима исхране. У складу са тим, целисходно је и функционално упутити ученике да из различитих извора пронађу информације о важности витамина (и минерала), као и информације о намирницама у којима се налазе наведене супстанце.

Иако се у оперативним задацима и упутству за обраду наставне теме *Биолошки важна органска једињења* помињу „животне намирнице“ и „правилна исхрана“, сматрамо да би наставницима програм био од веће помоћи при обради ове наставне теме уколико би он садржавао примере конкретних животних намирница. Међу њима би хлеб, који је основна, а за велики део нашег становништва и најважнија животна намирница, требало да има истакнуто место. Нажалост, у уџбеницима за осми разред [3–7], које је одобрило Министарство просвете, науке и технолошког развоја, према нашем мишљењу, животне намирнице, а тиме ни хлеб, нису довољно заступљене.

ОД ПШЕНИЦЕ ДО ВЕКНЕ ХЛЕБА

Хлеб и његова производња у настави хемије може да се сагледа из угла различитих природних и друштвених наука, али и из угла уметности (схема 1).



Слика 2. Производња хлеба у древној Египту.

Постоје докази (цртежи у гробницама, слика 2) да је у Египту, већ око 2500. година пре нове ере, почео развој вештине прављења хлеба, од просејаног пше-

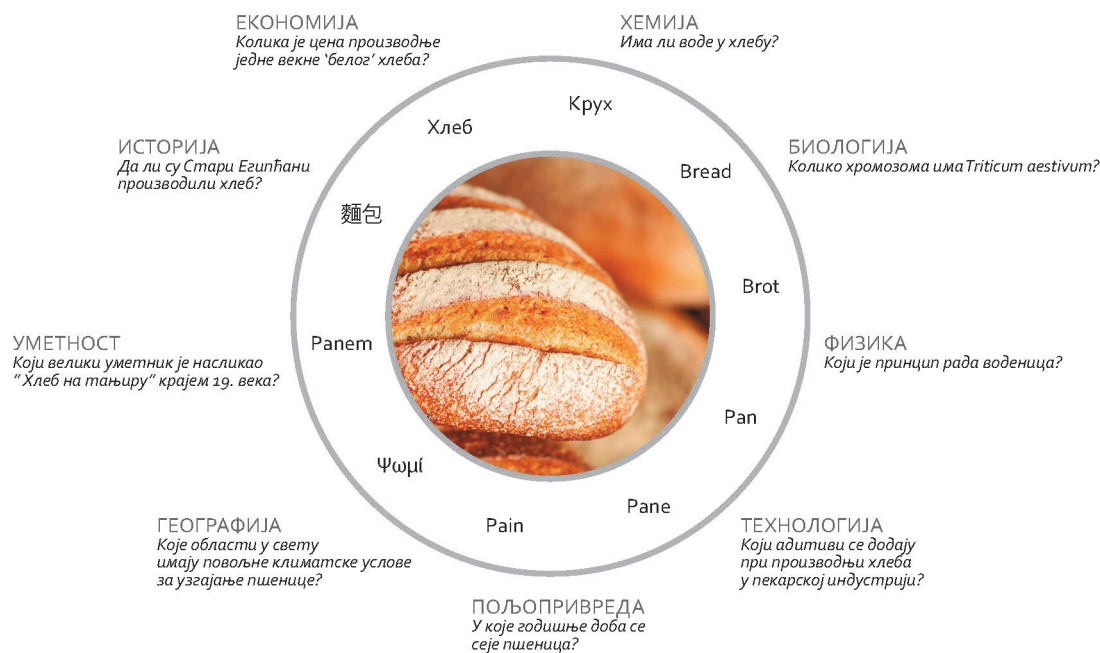


Схема 1. Хлеб и његова производња из угла различитих природних и друштвених наука и из угла уметности

ничног брашна, чији су резултати били „креативни и предвиљиви“ [8, стр. 223]. Грци, а касније под њиховим утицајем и Римљани, били су веома вешти у производњи хлеба. Сматра се да су Грци од прављења хлеба направили уметност; таквом схватању иду у прилог и чињенице да су се грчки филозофи (међу њима Платон) дивили талентима пекара те да су око 300. године нове ере Грци познавали више од седамдесет различитих врста хлеба [8]. Грчки утицај на производњу хлеба види се по томе што је за време цара Августа (30. година пре нове ере) у Риму постојало 329 пекара [8]. Колико су пекари били поштовани у Риму, сведочи и то што је око 30. године пре нове ере подигнут велелепни споменик једном пекару, на којем фриз показује процес прављења хлеба [8, 9].

У даљем тексту приказани су неки битни аспекти хемије хлеба.

ЖИТАРИЦЕ ЗА ПРОИЗВОДЊУ ХЛЕБА

Хлеб се може припремати од различитих врста житарица, а то су: пшеница, раж, јечам, кукуруз, овас,

хељда... У табели 1 дат је хемијски састав зрна жита различитих житарица [10].

Из табеле се види да је масени удео угљених хидрата око шест пута већи у односу на протеине. Поред наведених састојака (табела 1) зрно жита садржи и воду. Разлика у хемијском саставу зрна жита од којих се прави хлеб, директно утиче и на његов хемијски састав и квалитет. На пример, заступљеност скроба односно протеина од врсте до врсте жита мења се за неколико процената, што доводи до тога да хлеб произведен од жита са већим уделом протеина буде квалитетнији у смислу да је такав хлеб порозан, шупљикав и да има већу запремину [10].

Квалитети жита, брашна и хлеба регулисани су законима и прописима [11-13].

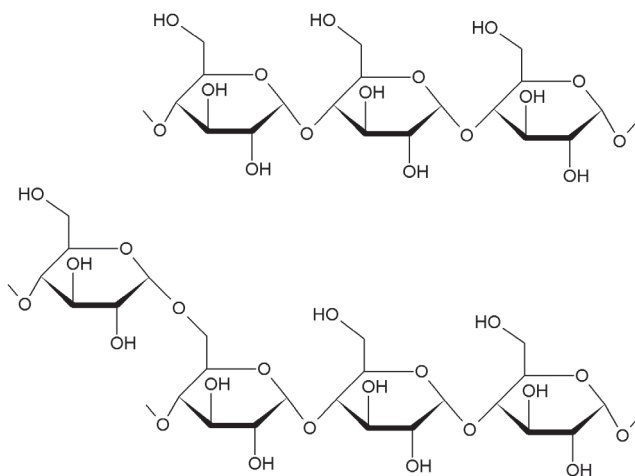
С обзиром на то да је на тржишту најзаступљенији хлеб од пшеничног брашна, то ће се у наредном делу овога рада говорити о пшеници и о пшеничном хлебу.

Табела 1. Хемијски састав зрна жита (%), обрачунато на безводну пшеницу

Врста жита	Протеини	Скроб	Целулоза	Липиди	Минералне супстанце
Мека пшеница	9,6-16,0	63,8-79,9	1,9-3,0	1,5-1,9	1,7-1,8
Тврда пшеница	16,0-25,2	60,0-77,4	2,0-3,0	1,6-1,9	1,7-1,8
Кукуруз	8,8-14,8	62,2-83,0	2,0-3,0	3,3-6,9	1,0-2,0
Јечам	9,6-12,2	69,3-77,2	4,2-5,2	2,3-2,5	2,4-3,1
Раж	10,5-13,1	76,9-81,2	2,0-2,2	1,8-2,0	1,9-2,4
Овас	9,6-12,6	56,0-68,5	10,0-11,5	5,0-6,0	3,0-3,4
Пиринач	7,2-7,6	72,0-75,0	10,0-11,8	1,6-2,2	5,4-5,9
Хељда	10,8-13,1	67,0-71,0	12,5-13,1	1,5-1,6	2,6-2,9

О ПШЕНИЦИ И ПШЕНИЧНОМ ХЛЕБУ

Пшеница је једногодишња зељаста биљка из породице трава (*Poaceae*), из рода *Triticum* [14]. Постоје три врсте пшенице које се комерцијално узгајају и то су: *Triticum aestivum* (обична пшеница, у Европи па и код нас звана мека пшеница), *Triticum durum* (тврда пшеница) и *Triticum compactum* (ваљкаста пшеница). Наведене врсте могу бити јаре (пролећне) и озиме (зимске) у зависности од периода сетве, док се обе врсте жању током лета. Од поменутих врста пшеница добија се брашно које се користи за различите врсте теста. На пример, обична пшеница је најбоља за производњу теста за хлеб, тврда за макароне и резанице, а ваљкаста за колаче. Наведени подаци преузети су са сајта www.tehnologijahrane.com [15] који је веома добар извор информација о храни и технологији хране.



Слика 3. Начин везивања молекула глукозе у полимерним молекулима амилозе (горе) и амилопектина (доле).

Главни састојци хлеба су брашно и вода. Поред ових основних састојака ту су најчешће и квасац и кухињска со, те зато има мишљења да се о хлебу не може говорити уколико нису присутна сва четири наведена састојка. На пример, у правилнику [12] каже се да је хлеб: „производ добијен мешањем, ферментацијом, обликовањем и печењем теста умешеног од основних сировина, и то: брашна од жита, прекрупне, воде или друге дозвољене течности, пекарског квасца или других средстава за ферментацију и кухињске соли“. Правилник, такође дозвољава и додатак адитива.

Међутим, познато је да се прави и бесквасни хлеб као и хлеб који не садржи кухињску со. Поред основних, често се у хлебу могу налазити и други састојци попут масти, шећера, млека, различитих ензимских препарата и прехранбених адитива, на пример конзерванаса који штите хлеб од буђи. У даљем тексту биће више речи о тесту за хлеб и о самом хлебу беле боје.

Из састава зрна жита види се да у њему највећи масени удео има угљени хидрат скроб (табела 1), из чега произилази да он има и највећи масени удео у

брашну, од кога се прави хлеб. Скроб се састоји од два полисахарида, амилозе и амилопектина, који се међусобно разликују по начину изградње полисахаридног ланца (слика 3). Амилоза је неразгранати полисахарид у коме су остаци моносахаридних јединица (α -D-глюкопиранозе) повезани α -1,4-гликозидном везом. Амилопектин је полисахарид који садржи линеарне ланце у којима су остаци молекула глукозе повезани α -1,4-гликозидним везама, а ти линеарни ланци су међусобно повезани α -1,6-гликозидним везама због чега амилопектин има рачвасту структуру.

У пшеничном скробу унутрашњи део чини амилоза (25 %) док амилопектин (75 %) чини спољашњи део скробног зрна. Скроб је нерастворан у хладној води, док у врућој води даје густу смесу (скробни лепак), јер под дејством воде долази до бубрења скробног зрна. Тек у присуству ензима (амилазе) долази до делимичне разградње молекула (хидролизе) амилозе и амилопектина, при чему настају олигосахариди, који се називају декстрини.

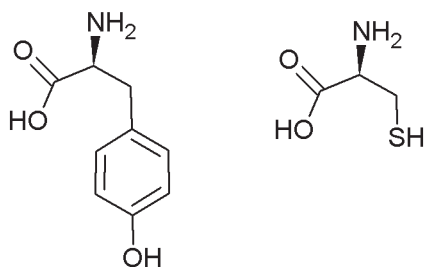
Угљени хидрати који се осим скроба налазе у пшеничном брашну јесу: глукоза, фруктоза, сахароза, малтоза, други малтозиди и целулоза. У пшеничном брашну укупан садржај угљених хидрата (осим скроба) износи од 1 % до 2 %. При прављењу хлеба, поред процентног садржаја скроба у брашну на својства теста утиче и величина скробних зрнаца и степен њихове оштећености. Приликом мешања теста угљени хидрати су сировина у почетној фази ферментације. Уколико угљених хидрата слатког укуса (моносахарида и дисахарида) има у довољној количини они су одговорни и за слаткаст укус хлеба. Важна улога угљених хидрата је и у процесу стварања боје коре хлеба. Током печења хлеба настају обојени производи у реакцији аминокиселина и редукујућих група из угљених хидрата, који дају боју кори хлеба. Термичком разградњом угљених хидрата настаје фурфурал који (са још неким супстанцама) даје свеже печеном хлебу пријатан мирис [16].

Садржај протеина у пшеничном брашну варира у широком опсегу и зависи од сорте (генетских фактора) и услова узгајања пшенице. Протеини брашна се према својој растворљивости могу класификовати на растворне у води (албумини), ратворне у разблаженим растворима соли (глобулини), растворне у воденом раствору етанола (проламини) и растворне у разблаженим растворима киселина (глутелини) [17]. У пшеници представник проламина је глиадин, а представник глутелина је глутенин. Заједничко својство протеина из брашна је њихова способност да када се помешају са водом формирају лепљиву, високоеластичну, растегљиву масу протеина који се назива глутен.

У току дугог мешања теста при прављењу хлеба долази до стварања дисулфидних веза (-S-S-) између ланца глутенина, а које потичу од аминокиселине цистеина (слика 4) [18]. На тај начин прави се проте-

инска „мрежа“ која везује набубреле „честице“ скроба. Том приликом настаје и дитириозин, али он нема удела у прављењу ове тродимензионалне мреже.

Пшеница, попут осталих житарица, садржи малу количину липида, око 2%. Липиди су у зрну пшенице концентрисани у клици, док су остали делови зрна знатно сиромашнији липидима. Липиди брашна састоје се углавном од триацилглицерола масних киселина, а од масних киселина најчешће су заступљене стеаринска, палмитинска, олеинска и линолна киселина. Поред триацилглицерола у пшеничном брашну присутни су и фосфолипиди, липопротеини и глуколипиди. Присуство липида може довести до појаве ужеглости брашна [10].



Слика 4. Структурне формуле L-тирозина (лево) и L-цистеина (десно)

Витамини и ензими такође су заступљени у брашну а знатан део потиче и из квасца. У пшеничном брашну највише има витамина Б-групе, мање токоферола (форма витамина Е), док је садржај осталих витамина занемарљив.

У брашну су присутни следећи ензими: пероксидазе, протеазе, β -амилаза. Активност ензима започиње када се брашно помеша са водом и приликом мешања теста они имају улогу у повећању броја веза између полипептидних ланаца, а активност им се завршава у току печења хлеба.

Минералне супстанце у количини од 1,7 % до 2,0 % заступљене су углавном у омотачу плода. Најзаступљеније минералне састојке чине једињења фосфора, калијума, калцијума, магнезијума, силицијума и гвожђа [10]. Други елементи су заступљени у траговима.

Житарице од којих се прави хлебно брашно обезбеђују знатне количине већине хранљивих супстанци, али се ове количине током обраде могу смањити. И поред тога хлеб садржи много хранљивих супстанци које су човеку потребне за нормално функционисање организма. Постоје разне заблуде да хлеб није здрав и да би га у исхрани требало користити у што мањим количинама. Међутим, хлеб као намирница је здрав и важан је у исхрани и деце и одраслих [19]. На основу описаног хемијског састава јасно је да је хлеб извор различитих биолошки важних једињења и да би требало да буде саставни део три главна дневна главна оброка.

Важно је знати да хлеб не садржи витамин Ц. Због тога, поред хлеба у исхрани морају бити заступљене и друге, витамином Ц богате, намирнице. Од намирница које се конзумирају у већим количинама то су пре свега кромпир, купус и паприка. Значајан извор вита-

мина Ц је и свеже воће. Тај податак би требало свакако саопштити ученицима, уз препоруку шта и колико треба да једу, а шта да избегавају.

ЗАКЉУЧАК

Хлеб би због своје важности у свакодневном животу требало да буде интересантна и незаобилазна тема на часовима хемије. Помињање хлеба у настави хемије не би одузело много времена, а знатно би помогло да ученици из школе понесу знања која имају везе са реалним животом. Теме о хлебу могле би се реализовати и путем интегрисане наставе хемије и других наставних предмета. Посета пекари у суседству или фабрици хлеба још више би приближила хемију свакодневном животу.

У наредним чланцима биће предложене наставне ситуације за учење уз помоћ једноставних огледа који ће обухватати пшеницу, брашно и хлеб.

ЗАХВАЛНИЦА

Чланак је резултат рада на пројекту *Теорија и ѿракса науке у друштву: мултидисциплинарне, образовне и међугенерацисјске ѿерсијектисиве* (179048) и пројекту *Теорија ѿрафова и мајемајицкко ѿројрамирање са ѿрименама у хемији и рачунарсѿиву* (174033) које финансирају Министарство просвете, науке и технолошког развоја. Захваљујемо се проф. др Зорану Вујчићу, Марку С. Тодоровићу и Зорани Ђорђевић који су нам помогли при изради овог рада.

ЛИТЕРАТУРА

1. Службени гласник РС–Просветни гласник, 58 (2), 76–83, 2010.
2. V. Dimitrijević Srećković, E. Čolak, P. Đorđević, D.Gostiljac, B.Srećković, S. Popović, F. Čanović, M. Plić, R. Obrenović, V. Vukčević, D. Nikolić, T. Nišić, G. Milić, G. Pejčić, *Clin. Chem. Lab. Med.* 45 (9) (2007) 1140–1144.
3. Љ. Мандић, Ј. Королија, Д. Даниловић, Хемија 8 - за 8. разред основне школе, Завод за уџбенике, Београд, 2010–2011.
4. Т. Недељковић, Д. Анђелковић, Хемија 8 - Уџбеник хемије за осми разред основне школе, Логос, Београд, 2010.
5. Ј. Адамов, Р. Ђурђевић, С. Каламковић, Хемија - за 8. разред основне школе, ГЕРУНДИЈУМ, 2012.
6. Д. Раденковић, М. Раденковић, Хемија - Уџбеник за 8. разред основне школе, Klett, Београд, 2013М.
7. М. Ранђеловић, М. Марковић, Хемија - уџбеник за осми разред основне школе, BIGZ, Београд, 2013.
8. M. Toussaint-Samat, *A history of food*, Blackwell, Oxford, 1996. (Превод књиге: M. Toussaint-Samat, *Histoire naturelle et morale de la nourriture* BORDAS, Paris, 1987. Превод поменуте књиге доступан је у Библиотеци Одељења за историју Филозофског факултета у Београду.)
9. http://www.livius.org/ro-rz/rome/rome_tomb_eurysaces.html (проверено 16. јула 2014)
10. С. Л. Јевтић, *Поседбно рајшарсѿиво*, Наука, Београд, 1992.
11. Закон о безбедности хране, *Службени гласник РС*, бр. 41/2009, (доступно на http://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_bezbednosti_hrane.html, проверено 11. јула 2014.)
12. Правилник о квалитету жита, млинских и пекарских производа, тестенина и брзо смрзнутих теста (доступно на <http://www.tehnologijahrane.com/>

- pravilnik/pravilnik-kvalitetu-ita-01, проверено 11. јула 2014).
13. Правилник о декларисању, означавању и рекламирању хране, *Службени гласник РС*, бр. 85/2013, стр. 34-43. Правилник (доступно на <http://www.tehnologijahrane.com/pravilnik/pravilnik-0-deklarisanju-oznacavanju-i-reklamiranju-hrane>, проверено 11. јула 2014.)
 14. Група аутора, *Пољопривредни лексикон*, ИП Филип Вишњић, Београд, 2004.
 15. М. Марковић, <http://www.tehnologijahrane.com/tehnologija-mlinarstva-i-mlinarstva/proizvodnja-psenicnog-brasna> (проверено 11. јула. 2014).
 16. J. A. Johnson, L. Rooney, A. Salem, *Chemistry of bread flavor*, у књизи: P. F. Gould (Ed.), *Flavor Chemistry*, Am. Chem. Soc., Washington, 1966, pp. 153-173.
 17. З. Вујчић, *Експериментална биохемија - ирактикум*, Rantec, Београд 2002.
 18. H. This, *Casseroles éprouvettes*, Belin, Paris, 2002
 19. K. Dewettinck, F. Van Bockstaele, B. Kühne, D. Van de Walle, T.M. Courtens, X. Gellynck, *J. Cereal Sci.* 48 (2008) 243.



ИЗВЕШТАЈ О РАДУ СА 51. САВЕТОВАЊА СРПСКОГ ХЕМИЈСКОГ ДРУШТВА

У периоду од 05 – 07. јуна 2014. године одржано је у Нишу 51. Саветовање Српског хемијског друштва, као и 2. Конференција младих хемичара. Обе манифестације су одржане у Ректорату Универзитета у Нишу. По доброј старој традицији на скупу су изложени оригинални научни радови из практично свих области хемије, хемијске технологије и металургије. На саветовању је изложено 114 радова саопштених кроз одговарајуће секције и то: 3 пленарна предавања, 3 предавања по позиву, 15 усмених саопштења и 93 постера.

Пленарни предавачи

1. Professor Matthias D'hooghe, SynBioC Research Group, Department of Sustainable Organic Chemistry and Technology, Faculty of Bioscience Engineering, Ghent University, Белгија
„Application of small-ring azaheterocyclic building blocks for the construction of biologically relevant nitrogen compounds“
2. Professor Liudmil Antonov, Institute of Organic Chemistry with Centre of Phytochemistry, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia 1113, Бугарска
„Tautomerism of azo dyes and Schiff bases: history, investigations and applications“
3. Professor George Horvai, Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Budapest University of Technology and Economics, Szent Gellert ter 4., Budapest, Мађарска
„Structure and composition of soft interfaces“

Предавачи по позиву

1. Гордана С. Стојановић, Департман за хемију, Природноматематички факултет, Ниш
„Analysis of secondary metabolites of lichens-unexpected experiences“

2. Татјана Тртић-Петровић, Лабораторија за физику, Институт за нуклеарне науке „Винча“, универзитет у Београду

„Application of membrane extraction in analytical, environmental and radiochemistry. Results and perspective“

3. Биљана Петровић, Природноматематички факултет, Крагујевац

„Synthesis and characterization of the novel Pt(II) complexes with pyrazole derivatives“

На 51. Саветовању били су заступљени учесници свих наших универзитета, института и центара који се баве истраживањима у хемији, као и пленарни предавачи из иностранства и предавачи по позиву и сви су допринели успешном раду кроз предавања или постерске секције. Званични језик конференције био је српски и енглески. Од 114 саопштених радова 15 је излагано усмено у оквиру одговарајућих секција. У складу са одговарајућим упутствима неки аутори су искористили могућност и припремили своје резултате за форму рада на четири странице. Такви радови се вреднују као радови саопштени на скупу националног значаја штампани у целини ($M_{63} = 0,2$). Сви радови су презентовани кроз следеће секције: аналитичка хемија, биотехнологија, хемија и технологија хране, хемија и технологија макромолекула (5 радова и 38 постера), органска хемија и биохемија (5 радова и 37 постера), неорганска хемија, физичка хемија, електрохемија, теоријска хемија, хемија животне средине, наука о материјалим, хемијско инжењерство и текстилно инжењерство и настава хемије.

Радови као и постерска саопштења публикована су на компакт диску који чини саставни део материјала са 51. Саветовања Српскохемичког друштва.

2. Конференција младих хемичара укључила је 2 пленарна предавања: Јасмина Никодиновић-Рунић, Институт за молекуларну генетику и генетичко ин-

жењерство, Београд, „The microbial cell - 'designer' biocatalyst“, Милан Вранеш, Природноматематички факултет, Нови Сад, Ionic Liquids – green solvents for the future”, **предавање по позиву**: Александар Декански, ИХТМ – Центар за електрохемију, Београд, „How to present and publish results of scientific research“, 3 усмена излагања и 25 постера.

Сматрамо да је 51. Саветовање Српског хемијског друштва организовано на високом нивоу захваљујући пре свега великом ангажовању колега хемичара чла-

нова Српског хемијског друштва. Посебно напомињемо да је 2. Конференција младих хемичара организована уз велики ентузијазам младих колега. Дугорочно гледано, целокупна активност сигурно ће допринети бољој мотивацији младих за укључивањем у научни рад. Најзад, комбиновање усмених саопштења, постерских сесија са дружењем како на самој конференцији тако и ван ње, остаће у трајном сећању свих учесника Конференције.

Софија Совиљ

ИЗВЕШТАЈ О РАДУ СА 2. КОНФЕРЕНЦИЈЕ МЛАДИХ ХЕМИЧАРА

Друга конференција младих хемичара Србије одржана је 07. јуна 2014. године у Ректорату Универзитета у Нишу у организацији Српског хемијског друштва и Клуба младих хемичара Србије. Млади хемичари су имали прилику на Конференцији да презентују резултате које су остварили у оквиру завршних, дипломских или мастер радова као и током боравака на летњим праксама или сличним истраживањима.

Научном одбору Конференције на рецензију је послато 28 радова. Сви радови су прихваћени и налазе се у књизи апстраката на компакт диску. Научни одбор радове је поделио у шест тематских области: хемијска анализа, хемијска синтеза, биохемија и биотехнологија, наука о материјалима, теоријска хемија и хемија у настави.

Научни програм Конференције био је посвећен темама Зелена хемија и Биотехнологија. У оквиру програма одржана су два пленарна предавања и једно предавање по позиву.

Пленарна предавања:

- Др Јасмина Никодиновић-Рунић, виши научни сарадник, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитет у Београду, *Бактеријска ћелија – дизајнирани биокатализатор*.
- Др Милан Вранеш, доцент, Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду, *Јонске течности – зелени расиварачи будућности*.

Предавање по позиву:

- Др Александар Декански, научни саветник, Институт за хемију, технологију и металургију

- Центар за електрохемију, *Како презентоваћи и иубликоваћи резултате научног истраживања*.

Научни одбор Конференције је после рецензирања поднетих радова одабрао три рада која обухватају тематске области Зелена хемија и Биотехнологија која су презентована као усмена саопштења.

Један број аутора искористио је могућност да саопштења припреми на српском или енглеском језику, у форми рада на четири стране. Зборник ових радова публикован је на компакт диску као саставни део материјала Конференције.

На Конференцији радове су изложили сви пријављени аутори изузев Страхиње З. Ковачевића, *Технолошки факултет, Универзитет у Новом Саду*, "Електростатички и тополошки дескриптори као предиктори антифунгалне активности одабраних хетероцикличних једињења према *Candida albicans*" (постер број ТХ По2).

Клуб младих хемичара Србије у сарадњи са *Европском Мрежом Младих Хемичара* (EYCN - European Young Chemists' Network), обезбедио је новчану награду за учеснике Друге конференције младих хемичара Србије за најбоље постерско саопштење у износу 100 ЕУР. Награђени учесник је **Ненад Попов**, *Природно-математички факултет, Дејарџман за хемију, биохемију и заштитну животно средину; Универзитет у Новом Саду*: "Индекси тежине и дискриминативности процедуралних и декларативних задатака у основношколској настави хемије".

Игор Опсеница