

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/282120378>

Bakar u živom svetu

Article · January 2015

CITATIONS

0

READS

9

3 authors, including:



[Nenad S. Krstić](#)

University of Niš

36 PUBLICATIONS 30 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

- R.A. Horne, "The Chemistry of our Environment", J. Wiley, N.Y. 1973.
- D. Veselinović, D. Kovačević, D. Marković, Z. Vukmirović, S. Rajšić, S. Stanković, A. Stanković, D. Đorđević, Inter. Conference in Chem. Sci. and Indust. South-East Europ. Countries, 1998, Halkidiki, Greece, Book of Abstracts, I, PO541.
- A. Stanković, S. Stanković, *Ecologica* 11(2) (1995) 16.
- Д. Веселиновић, Д. Вуковић, Р. Биочанин, IV Југословенски симпозијум "Хемија и заштита животне средине", Зрењанин, 2001, Српско хемијско друштво, Књига извода, 130.
- Б. Добриловић, Прилози проучавању времена и климе СФРЈ, свеска 3, Савезни хидрометеоролошки завод, Београд, 1978.
- П. Радичевић, Извештај о стању животне средине у Југославији за 1994 год., Савезно министарство за развој, науку и животну средину, Сектор за животну средину, Београд, 1996.
- Квалитет површинских вода у Војводини, Извештаји Хидрометеоролошког института, Нови Сад, 1980, 1990, 1991.
- М. Perišić, *Ecologica*, 5(4) (1988) 25-35.
- М. Котляков, С.В. Зони, Т.Г. Рунова, Е.Л. Чернышев, М.В. Концебовская, Вестник Акад. Наук. СССР, 12 (1989) 40.
- Д. Веселиновић, Г. Вучетић, Д. Илић, II Симпозијум "Хемија и заштита животне средине" Врњачка Бања, 1993, Српско хемијско друштво, Књига извода, 323.
- L. Hodges, "Environmental Pollution", Holt, Rein. Winst, N.Y. 1973.
- H.J. Johnson, The next Battle over Clean Air, Rolling Stone, January 18, 2001, 48.
- Д.А. Марковић, Ш.А. Ђармати, И.А. Гржетић, Д.С. Веселиновић, Физикохемијски основи заштите животне средине, II. Извори загађивања, последице и заштита, Универзитет у Београду, Београд, 1996.
- В. Яблоков, Вестник Акад. Наук. СССР, 5 (1989) 124.
- М. Đukanović, *Ecologica*, 4 (4) (1997) 00.
- Development and Cooperation, No. 6/1988.
- Политика, 11.12.1993. год.
- D. Veselinović, M. Kopečni, J.En. Prot. Ecol., Special Issue, (2000) 369.
- M. Orlić, N. Nikolić, Bulletin Vinča Institute of Nuclear Sciences, 5(1-4) (2000) 3.
- U. Steger, "Umwelt-Auditing", 5. H. Schilling: Erweiterte Unternehmenshaftung durch neues Umweltrecht, Frankfurter Allgemeine Zeitung, Frankfurt, 1991.



Милан НЕШИЋ, Ненад КРСТИЋ, Ружица НИКОЛИЋ, Департаман за хемију, Природно-математички факултет, Универзитет у Нишу, (e-mail: nesicmilanvl@gmail.com)

БАКАР У ЖИВОМ СВЕТУ

УВОД

Бакар је један од есенцијалних биометала. Просечан људски организам садржи око 100 mg овог метала који је важна компонента-кофактор многих ензима у живом свету. Код човека они регулишу различите физиолошке функције и имају важну улогу у стварању енергије у ћелији. Активност ових ензима је највећа у срцу, мозгу, јетри и бубрегу. Бакар се у овим ензимима налази у оксидационим стањима +1 и +2, и координационим бројем од 2 до 6, окружен N-, O- или S- дозор атомима из биолиганада. Месо, шкољке, ораси, семенке, пшеничне мекиње-житарице и производи од житарица су добри извори бакра. Преко ланца исхране он долази до људи.

Недостатак бакра може бити последица неухрањености, лоше апсорпције, претераног узимања цинка, може бити стечен или наследан. Симптоми укључују недостатак крвних ћелија, абнормалности у везивном и коштаном ткиву и неуролошке поремећаје. Токсичност бакра је релативно ретка појава може бити повезана са повећаним уносом преко ланца исхране, али је често последица и генетских недостатака у метаболизму. Вишак бакра се из организма уклања помоћу хелеотропних агенаса и повећаним уносом цинка и магнезијума.

ХЕМИЈА БАКРА

Према валентној електронској конфигурацији (Cu: [Ar] 4s¹3d¹⁰) бакар гради једињења са оксидационим стањем +1, +2 и у посебним условима +3. Хемија водених раствора Cu(II) јона је обимна јер овај јон гради бројне растворне соли и велики број комплексних једињења са лигандима различите дентатности и различитим дозор атомима. Према броју валентних електрона и физичко-хемијским особинама овај јон гради претежно комплексне честице и фрагменте са координационим бројем 6, деформисане октаедарске структуре због неједнаких дужина везе у аксијалном и екваторијалном положају. Такође, гради и комплексе са координационим бројем 4, тетраедарске и квадратно-планарне структуре. [1,2]

БАКАР У ПРИРОДИ И НАМИРНИЦАМА

Бакар је у природи неравномерно распрострањен ((2,5-7,5)×10⁻³%, Земљина кора) у облику стотинак разноврсних минерала, сулфида, арсенида, хлорида, карбоната и других. У морској води га има 1-8 μg/L. [3]. Неке од ових соли су растворне у води, па их биљке из земљишта узимају заједно са њом. Највише бакра садрже банане, грожђе, коштуњаво воће, суво воће, ораси (2 mg/100 g), лишће крушака и јабука, поврће,

овас, соја, пиринач, детелина луцерка, интегралне житарице (зрна, клице, мекиње), бибер, коштано брашно, шећерни сируп од меласе итд. Путем ланца исхране, овај значајан биометал, долази до животиња и даље до човека. Највише га има у: јетри, поготово говеђој, где је његов садржај и до 15 mg на 100 g, бубрези-ма, печуркама, 5 mg/100 g, риби, шкољкама, жуманце-ту.

Дневне потребе организма одраслог човека просечне тежине за баком, на основу препорука Светске здравствене организације, се крећу у интервалу од 0,9 до 1,3 mg/дан, исте се задовољавају коришћењем хране богате овим металом. [4] Препоручени дневни унос бакра за децу од 2 месеца до 4 година је 1mg, а за труднице и доиље 2 до 3mg. [5].

БИОДИСТРИБУЦИЈА И БИОХЕМИЈСКА УЛОГА БАКРА У ОРГАНИЗМУ

Према заступљености прелазних метала у организму човека, само гвожђа и цинка има више него бакра. Од укупног садржаја бакра у организму човека највише га има у скелетном систему, затим у скелетним мишићима, жучи, јетри, мозгу, и крви. Занимљиво је да је концентрација у јетри и кожи фетуса и новорођенчади 5 до 10 пута већа него у јетри и кожи одраслог човека. Људски организам у нормалним физиолошким условима садржи 80-120 mg бакра. Бакар са цинком и гвожђем локализован је у најдоњем слоју покожице, а нарочито високе концентрације нађене су у кожи горње половине врата и лица. Концентрација бакра у еритроцитима је стална, док у серуму варира. Екскреција се врши преко жучи и желудачних сокова, као и урином. [6]

Хормони одговорни за мобилизацију бакра из јетре и његов прелазак у крвоток су адреналин и тироксин. Из организма се бакар елиминира преко дигестивног тракта и то као ресорбовани или нересорбовани бакар. [7]

Такође, он је један од најзначајнијих катализатора у нашем организму. Присутан је у два кључна ензима аеробног метаболизма: цитохром Ц оксидази и бакар-цинк супероксид дизмутази (Cu/Zn SOD) о којима ће касније бити речи. У митохондријама постоји исти протеин као супероксид дизмутаза, само што уместо бакра и цинка садржи манган. Осим у ова два ензима бакар је присутан и у аминоксидази, тирозинази, урикази, каталазама, моноамино оксидази, допамин хидроксилази и још неким ензимима. Бакар је неопходан за синтезу фосфолипида ћелијске мембране и на тај начин одржава мијелин - облога која одваја нервне ћелије од околине и регулише ниво неуротрансмитера. [8]

Овај биометал је неопходан за синтезу хемоглобина (као и хлорофила у биљкама). Ензими који садрже бакар учествују у транспорту гвожђа кроз цревни зид, при уласку гвожђа у хем, катализују биосинтезу порфирина и сазревање ретикулоцита. Поред бакра и гвожђа за хематопоезу неопходни су и кобалт и вана-

дијум. У случају мањка бакра смањена је: активност супероксид дисмутазе и продукција хемоглобина, а еритроцити постају крхки и подложни хемолизи. У организму постоји одређена корелација између молибдена, бакра и сулфата; кадмијума, гвожђа и бакра; као и бакра, цинка и гвожђа. [9]

Садржај бакра у телу се повећава у време инфекција или вакцинисања упоредо са стварањем антитела у организму. Овај биометал појачава анти-инфламаторно дејство аспирина (10 до 15 пута) и штити слузокожу органа за варење од његовог штетног дејства. Бакар убрзава разлагање *vitamina C* и веома је важан у стварању имуног одговора на инфекције. Бакар је такође неопходан за сазревање и функционисање Т ћелија (подгрупа лимфоцита). Заједно са витамином Ц битан је у производњи еластина (протеина), а заједно са силицијумом учествује у одржавању еластичитета везивног ткива. Игра важну улогу у контракцијама срчаног мишића, крвних судова, као и функционисању мишића. Стварање меланина (природног пигмента који се налази у коси и кожи) укључује ензиме који садрже бакар, па боја коже и косе умногоме зависи од присуства овог метала. Бакар је такође укључен у метаболизам шећера, масти и холестерола. Укључен је и у синтезу простагландина, једињења која регулишу бројне функције као што су откуцаји срца, крвни притисак и зарастање рана. [10-14]

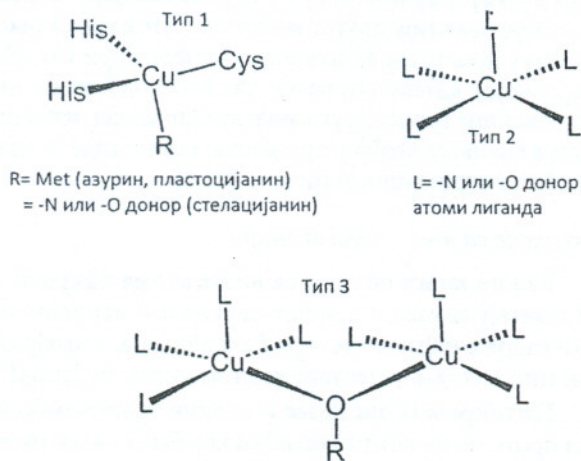
ЕНЗИМИ БАКРА И ЊИХОВА УЛОГА

У праисторији Земље, бакар је био присутан у облику тешко растворних сулфида и био је слабо доступан елемент. Појавом првих већих количина молекулског кисеоника у атмосфери, бакар је постао биодоступнији, као Cu^{2+} -јон. Ензими који су до тада учествовали у аеробном метаболизму били су „дизајнирани“ да раде при нижим вредностима редокс потенцијала, а присуство молекулског кисеоника довело је до појаве нових ензима са редокс потенцијалима у области у којој је и бакар редокс активан, између 0 и 0,8V.

Данас, бакар је присутан у великом броју ензима, који су укључени у транспорту електрона, елиминацији реактивних кисеоничних врста и других малих молекула из организма, синтези хемоглобина, а код неких нижих животиња и транспорту кисеоника.

У живом свету бакар је присутан у облику комплексних фрагмената са деловима биомолекула као лигандима које веже са координационим бројем од 2 до 6. Cu^+ се понаша као „мекша“ киселина, са афинитетом за везивање преко S-донор атома, а Cu^{2+} као „тврђа“ и углавном лиганде везује преко N- и O-донор атома. Cu^{2+} гради комплексе са координационим бројевима 2, 3 и 4, а Cu^{2+} са 4, 5 и 6. Обе форме имају мала времена измене лиганата.

У биолошким системима бакар се може наћи у три различита облика који су у литератури класификовани на основу његове видљивости у UV-VIS и ESR спектрима. (Слика 1) [10]



Слика 1: Типови активних центара са бакром

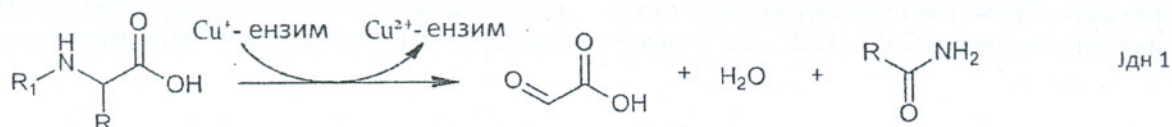
Плави прошеини

Бакарни центар типа 1 који је интензивно плаве боје садрже протеини: азурин, пластоцијанин и стелазијанин који имају улогу преносиоца електрона. Овај центар даје слаб ESR спектар, са хиперфиним прелазима. Бакар у њему је везан за два хистидина и цистеином; и један или 2 слабија лиганда.

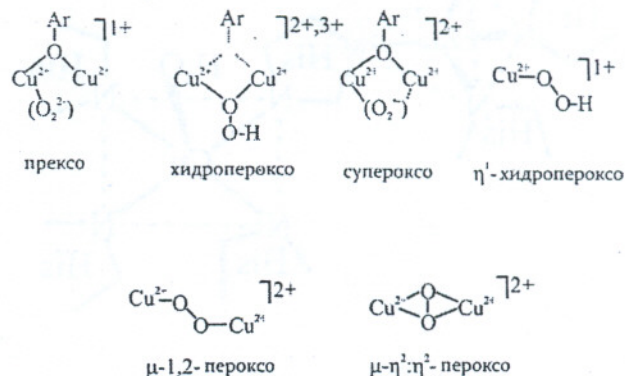
У функционисању ових биохемијских система интересантно је како је могуће да функционише у брзим електрон-транспортним реакцијама, када се Cu^+ и Cu^{2+} тако много разликују у координацији коју остварују са окружујућим библигандима: Cu^+ тетраедарска, а Cu^{2+} квадратно-планарна која, током трансфера електрона, који траје око 10^{-12}s , нема времена за конформациону промену, за шта је потребно 10^{-8}s . Такође, утврђено је рендгеноструктурном анализом, да геометрију места везивања бакра диктира протеин за који је он везан, а не његово оксидационо стање. У овом случају, оно је више одговарало координационој геометрији Cu^+ јона, доста уврнутој, са два -N донор атома из хистидина и једним -S из цистеина, који леже скоро у равни са металним јоном и једним -S из метионина, који лежи аксијално. [10]

Оксидазе и оксигеназе

Бакарни центар типа 2. има слаб апсорпциони спектар, па је скоро безбојан, док је ESR спектар карактеристичан за квадратно планарне комплексе. С обзиром да има способност да реверзибилно везује кисеоничне врсте (слика 2), овакав активни центар се налази у многим ензимима, оксидазама и оксигеназама као што су: аминоксидазе, галактозо-оксидазе, лизил-оксидазе и пептидилглицин- α -хидроксилазујуће монооксигеназе. Такође, постоји ензим у нервном систему свих виших организама, који катализује оксидативно разлагање терми-



налне ацетил групе пептидних прохормона на Ц-терминалном крају, (глицински остатак), а потврђено је и да се кисеоник везује за један од два атома бакра типа 2, који се налазе у датом ензиму.



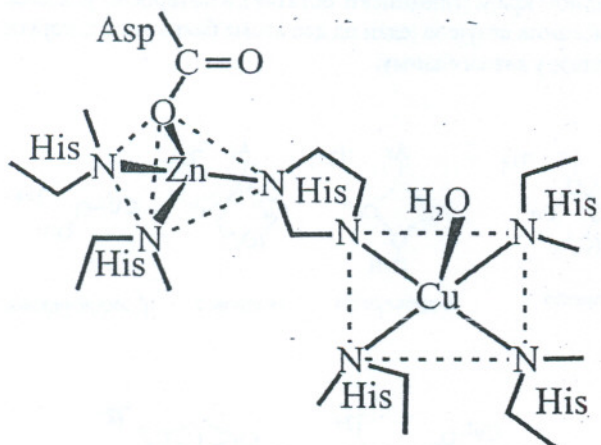
Слика 2. Координација бакра са различитим кисеоничним лигандима

Комплекс бакар-кисеоник се налази „заробљен“ у ензиму, који садржи споро реагујући супстрат, N-ацетилдијодотирозил-D-треонин (IVT), и у присуству кисеоника и аскорбата (да би бакар остао редукован). Структура пре-каталитичког комплекса указује на вероватни механизам где електрон прелази са једног на други атом бакра, који су на растојању од око 11Å, а водоник се преузима из супстрата, што доводи до формирања прелазног α -хидроксилицилина, који се затим конвертује у продукте амида, глиоксалну киселину и воду, што је приказано једначином 1. [10]

Прошеини који садрже динуклеарни бакарни центар

У овом типу протеина атоми бакра у активном центру су обично координисани са 3 хистидина преко -N атома имидазола, и мостним лигандом као што је кисеоник или хидроксилини анјон. То је динуклеарни фрагмент биомолекула који је дијамагнетичан. Има интензиван апсорпциони спектар у блиској UV области (330nm). [8,10]

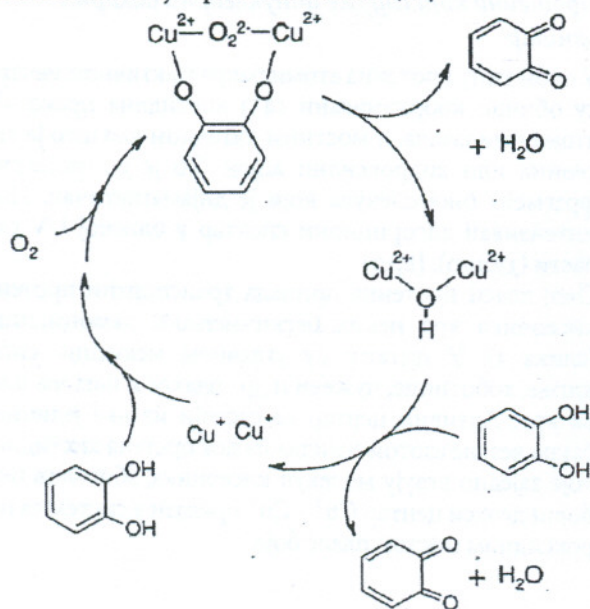
Овој класи протеина припада транспортни протеин кисеоника код неких бескичмењака, хемоцијанин (слика 3). У питању су углавном мекушци: сипе, лигње, хоботнице, пужеви и др., одакле и њихова плава крв. Активни центар се састоји из две јединице бакра везане азотом имидазоловог прстена хистидина које заједно везују молекул кисеоника, због чега безбојни деокси центар $\text{Cu}^+ - \text{Cu}^+$ прелази у систем са пероксидним мостом плаве боје.



Слика 3. Активни центар супероксид димутазе

Катехол оксидаза и тирозиназа су међу ензимима који имају овакав активни центар. У катехол оксидази из слатког кромпира, у „неактивном стању“ бакарни јони су премошћени хидроксилним јоном. При редукацији ензима, овај мостни лиганд се губи, а растојање Cu-Cu се повећава.

Занимљиво, један од три хистидина-лиганда бакра формира директну ковалентну тиоетарску везу са цистеинским остатком. Упркос томе, каталитичко језгро има врло сличну структуру са местом везивања бакра у хемоцијанину. Катехол оксидаза катализује оксидацију два молекула у одговарајуће дикетоне, кроз четири електронске редукације молекула кисеоника до два молекула воде. Поједностављена шема редуccionог механизма је приказана на слици 4.



Слика 4. Циклус катехол оксидазе

Прва фаза обухвата интеракцију катехола са хидроксилно премошћеним $\text{Cu}^{2+} - \text{OH}^- - \text{Cu}^{2+}$ и даје

дикетоне као продукте, молекула воде и динуклеарну врсту у којој су оба бакра редукована. Друга фаза укључује реакцију другог молекула катехола, са овом врстом у присуству кисеоника, када формира $\text{Cu}_2 - \text{O}_2 - \text{Cu}_2$, у којој катехол повезује два бакарна јона са две хидроксилне групе. Други молекул дикетона избацује воду, а ензим се враћа у првобитно стање, када је премошћен хидроксилном групом. [8,10]

Оксигазе са више атома бакра

Важна класа ензима са више атома бакра који обухватају лаказе, аскорбат-оксидазе и церулоплазмин садрже најмање четири бакарна јона, а имају сва три типа активних центара у истом молекулу. [10,15]

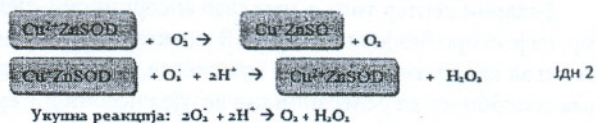
Цитохром Ц оксидаза је велики трансмембрански протеински комплекс нађен код бактерија и митохондрија еукариота, и он је последњи ензим у респираторном ланцу. Овај ензим прима електрон од сваког од четири цитохром Ц молекула, и преноси их на молекул кисеоника, конвертујући молекулски кисеоник у два молекула воде.

Овај ензим састоји се из 2 центра, од којих је један дикабарни у коме су јони бакра премошћени са два -S дозор атома из цистеина, а сваки бакар има још по два лиганда. У другом центру бакар је координисан са три -S дозор атома из хистидина. [10]

Сујероксидизмутиазе (SOD)

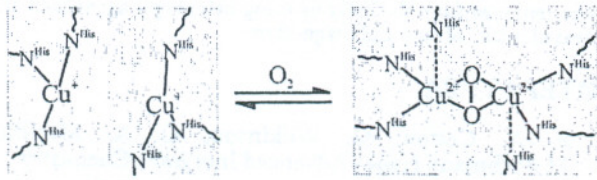
Бројни ензими генеришу супероксид током свог редуccionог циклуса. Далеко највећа продукција супероксидног анјона и реактивних кисеоничних врста, које могу бити изведене од њега је у респираторном ланцу, у митохондријама. SOD смањује ниво супероксида, катализујући трансформацију два супероксидна анјона у кисеоник и водоник.

CuZnSOD је лоцирана у периплазматичном простору бактеријских ћелија, цитосолу и митохондријалном интермембранском простору, код еукариотских ћелија. Реакција је двостепени процес у коме молекула супероксида редукује оксидовану (Cu^{2+}) форму ензима, дајући кисеоник и редуковани (Cu^+) ензим који затим редукује други молекул супероксида дајући водоник-пероксид и враћајући ензим у оксидовану форму.



Активно место канала који води до бакровог јона је конструисано идеално за мале анјонске врсте као што су супероксиди, допуштајући скоро дифузионо контролисану брзину ензимске катализе, (константа брзине $\sim 2 \cdot 10^{-9} \text{ m}^{-1} \text{ s}^{-1}$). Људска CuZnSOD је хомодимер, код кога је свака субјединица сачињена од осам стандардних β барела, једног бакра, једног цинка и

садржи интрасубјединицу дисулфида. (Слика 5.) [9,10,16]



деокси-хемоцијанин

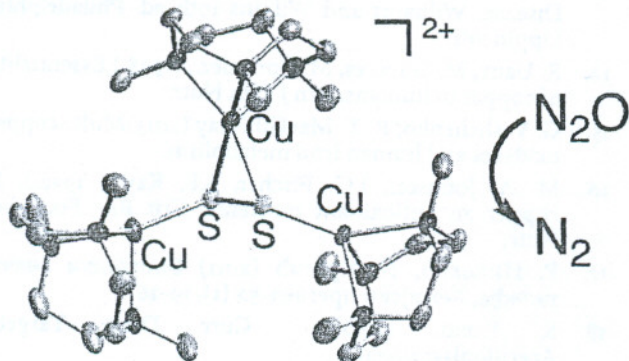
окси-хемоцијанин

Слика 5. Различити облици хемоцијанина

Ензими бабра са другим суйсйрајтйима мале молекулске масе

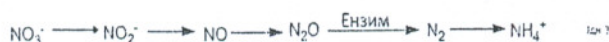
Ензими бабра поред њихове значајне улоге у активацији кисеоника и супероксида учествују и у активацији метана, нитрита и оксида азота. На пример, метанотрофна бактерија, *Methylococcus capsulatus*, поседује метан монооксидазу.

Азот оксид редуктазе катализују завршни корак у денитрификационом процесу, редукујући N_2O до N_2 , и због тога су посебно интересантне (слика 6). Организми који врше денитрификацију користе оксидоване форме азота уместо кисеоника, као терминалне електрон акцепторе за анаеробно дисање, што је повезано преко протонске пумпе, са синтезом АТП. Азот (I) оксид редуктаза је такође и од еколошког значаја јер је N_2O један од гасова одговорних за ефекат стаклене баште, трећи после CO_2 и CH_4 . Такође, потенцијално атрактивни оксо-трансфер реагенс за оксидацију органских супстрата у „зеленим реакцијама“ где је једини нус продукт N_2 .



Слика 6. Координација бабра у азот(I)оксид редуктази

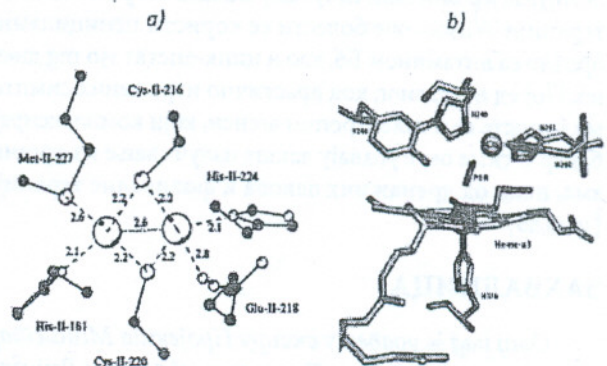
Предпоставља се да се редукција N_2 до N_2O врши везивањем N_2O за бинуклеарни Cu_I/Cu_I крај где он може да интерагује са оба атома бабра, као мостни лиганд. Симултано донирање електрона од стране Cu_I и Cu_{IV} омогућава двоелектронску редукцију N_2O . У овом центру атоми бабра налазе се у различитом оксидационом стању премештени са два Cys лиганда, као и код цитохром оксидаза. [10]



УЛОГА БАКРА У МЕТАБОЛИЗМУ ГВОЖЂА

Пре више од 50 година установљено је да је недостатак бабра у вези са сидеропатичном анемијом код неких животиња, посебно папकारа. Из бројних других истраживања закључено је да су оксидазе са више атома бабра неопходне за висок афинитет уноса гвожђа у организм. С обзиром на то, није изненађујуће сазнање да ретка људска неуролошка болест ацерулоплазманемија (где се гвожђе акумулира у јетри и мозгу) показује да је кључна улога церулоплазмина, ензима који који садржи бакар, у ткивном метаболизму гвожђа.

Студије су показале да једна од оксидаза квасца, тзв. Fet3 која садржи церулоплазмин, обнавља хомеостазу гвожђа што је утврђено на примеру ацероплазманемичних мишева. Претпостављени механизам тог процеса, у коме је мобилизација гвожђа из макрофага преко Fe^{2+} транспортера феропротеина, оксидација гвожђа до Fe^{3+} везана за фероксидну активацију церулоплазмина и осигуравање његовог уграђивања у апотрансферину, приказан је на слици (7). [9,10,17,18]



Слика 7. Дибакарни центар, јони бабра су премештени са два сумпора из цистеина. (а) Cu_B центрар-бакар координисан са три His лиганда. (б)

БАКАР У ПРЕВЕНЦИЈИ И ТЕРАПИЈИ БОЛЕСТИ

Овај биоелемент утиче на ефикасност деловања витамина Ц против вируса, бактерија и њихових токсина. Поред индиректног деловања, подизањем имунитета, његова ативност заснива се и на директном деловању слободним радикалом који настаје деловањем аскорбата са молекуларним кисеоником, а што катализује јон бабра. На пример, ефикасност витамина Ц у терапији малигног меланома се значајно повећава укључивањем бабра. На апсорпцију овог биоелемента повољно утиче унос мањих количина других биоелемената: цинка, кобалта и гвожђа, а негативно висок унос цинка. Примењује се и у превенцији остеопорозе.

Мањак бабра изазива генералну слабост, ослабљену респирацију и болести коже. У терапијама, бакар се користи уз препарате гвожђа, а код рахитиса уз остале лекове. Интересантно је да мајчино млеко нема довољне количине бабра, које су потребне одојчету, иако га има три пута више (и 2 пута више гвожђа) од

крављег млека, па код новорођенчади до другог месеца често постоји негативни баланс, а исти је нарочито изражен код недоношчади и доводи до одређених поремећаја.

Бакар може бити и токсичан, ако се нађе у организму у превисоким концентрацијама. Бакар унет у већим количинама изазива несаницу, у тежим случајевима опадање косе, поремећај овулације и депресију. Може довести до смањења нивоа цинка и то првенствено у мозгу.

Појачана апсорпција бакра путем танког црева уз смањено излучивање путем жучи постоји код Wilson-ове болести, бакар и церулоплазмин у серуму су ниски, а излучивање бакра урином је појачано па се концентрише у јетри, мозгу и бубрезима.

Уколико дође до значајнијег повећања концентрације, најбоље је применити начин исхране, односно уносити ону храну која садржи бакар у врло малим количинама. Поред тога, треба повећати уносом цинка и магнезијума, јер они подстичу излучивање бакра из ткива. У терапији Wilson-ове болести се користи пенициламин орално са витамином Б6, као и цинк-ацетат 150 mg дневно. Поред наведеног, код драстично изражених симптома користе се и хелеотропни агенси, који комплексирају бакар и тиме омогућавају лакше излучивање из организма, неки од дренажних лекова и физикалне терапије. [10,19,20]

ЗАХВАЛНИЦА

Овај рад је урађен у оквиру Пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије III45017

Abstract

COPPER IN THE LIVING WORLD

Milan NEŠIĆ, Nenad KRSTIĆ, Ružica NIKOLIĆ, Faculty of Sciences and Mathematics, University of Nis, (e-mail: nesicmilanvl@gmail.com)

Copper is one of the essential biometal. The average human body contains approximately 100 mg of this metal, which is an important component of many enzymes-cofactors in the living world. In humans, they regulate various physiological functions and play an important role in energy production in the cell. The activity of these enzymes is highest in the heart, brain, liver and kidneys. Copper in these enzymes is present in oxidation states +1 and +2, and coordination numbers from 2 to 6, surrounded by the -N, -O, or-S donor atoms of the bioligand. Meat, shellfish, nuts, seeds, wheat bran-cereal and cereal products are good sources of copper. It comes to the people through the food chain.

Copper deficiency may be due to malnutrition, poor absorption, excessive intake of zinc, and also can be acquired or inherited. The symptoms are deficiency of blood cells, abnormalities in the connective and bone tissue, and neurological disorders. The toxicity of copper is relatively rare. It may be

associated with an increased intake through the food chain, but is often the result of the genetic defects in metabolism. Excess copper can be removed from the body by using heliotropic agents and an increased intake of zinc and magnesium.

ЛИТЕРАТУРА

1. F. A. Cotton, G. Wilkinson, C. A. Murillo, M. Bochmann (1999) *Advanced Inorganic Chemistry*
2. I. Filipović, S. Lipanović, (1982.), *Opšta i anorganska hemija.*
3. A. Kabata-Pendias and A. B. Mukherjee, (2007.) *Trace Elements from Soil to Human.*
4. <http://www.who.int/en/>
5. <http://fnic.nal.usda.gov/food-composition>
6. J. E. Weder., C. T Dillon., T. W. Hambley, B. J. Kennedy P.A. Lay, J. R. Biffin, H. L. Regtop, N. M. Davies (2002.) *Copper complexes of non-steroidal anti-inflammatory drugs: an opportunity yet to be realized, Coordination chemistry reviews: 232 95-126.*
7. J. A. Cowan, (1993.) *Inorganic Biochemistry*, WNC Publishers, Inc, New York Weinhen, Cambridge.
8. P. С. Николић, Г. М. Николић, Д. М. Ђорђевић, Н. С. Крстић (2010.) *Координациона хемија-Основи, Вежбе и Други Облици Наставе*, ПМФ Ниш.
9. М. Цакић, Г. Николић, Д. Цветковић, Љ. Илић, (2007.) *Комплекси са Fe(III) олигосахаридима-антианемици*. Научна монографија, Технолошки факултет, Лесковац.
10. R. R. Crichton, (2008.) *Biological Inorganic Chemistry An Introduction*
11. M. C. Linder, M. Hazegh-Azam (1996.), *Copper biochemistry and molecular biology*. *Am J Clin Nutr.*
12. J. W. Erdman, I. A. MacDonald, S. H. Zeisel *Wiley-Blackwell (2012.) Present Knowledge in Nutrition. 10th ed. Ames: 540-553*
13. B. B. Bistrain (2006.) *Modern Nutrition in Health and Disease*. Williams and Wilkins 10th ed. Philadelphia: Lippincott
14. R. Uauy, M. Olivares, M. Gonzalez., (1998.), *Essentiality of copper in humans*, *Am J Clin Nutr.*
15. G. Vashchenko, R. T. MacGillivray (2013) *Multi-copper oxidases and human iron metabolism.*
16. M. A. Johnson, J.G. Fischer, S.E. Kays, (1992.), *Is copper an antioxidant nutrient?*, *Crit Rev Food Sci Nutr.*
17. P. Николић, Н. Крстић (2011) *Биолошки значај гвожђа*, *Хемијски преглед*, 52 (1), 19-26
18. S. Kono, (2012) *Curr Drug Targets. Aceruloplasminemia*
19. C. H. Guo, C.L. Wang, (2013.) *Effects of zinc supplementation on plasma copper/zinc ratios, oxidative stress, and immunological status in hemodialysis patients.*, *Int J Med Sci.*
20. D. V. Milne, S.T. Omaye, (1980.) *Effect of vitamin C on copper and iron metabolism in the guinea pig.*, *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*
21. N. Krstić, (2013.), *Испитивање интеракције М(II) јона биометала у модел системима са фармацеутским препаратима и суплементима типа киселина као потенцијалним лигандима*, Докторска дисертације, ПМФ-Ниш.