шем језику. Успео је да уједначи наш хемијски језик, пре свега називе елемената и једињења. Године 1965. према препорукама IUPAC-а сачинио је српску верзију *Предлог југословенске номенклатуре неорганске хемије*.

У чланцима и расправама објављеним у часопису *Наш језик* зналачки је тумачио смисао неких стручних израза и речи и препоручивао њихову правилну примену. Писао је и о значењу речи и израза у народним песмама и у *Горском вијенцу*. Придавањем значаја неговању језика утицао је на бројне генерације хемичара да се прецизно и тачно изражавају и користе „Мићовићеве језичке препоруке".

Поред бројних признања, Мићовићу је за животно дело додељена Седмојулска награда Србије (1965), а одликован је Орденом рада са црвеном заставом (1964) и Орденом заслуга за народ са златном звездом (1979).

Умро је у Београду, 19. јануара 1981.

ЧЛАНЦИ

Магдалена М. ТАСИЋ, Ружица С. НИКОЛИЋ, Департман за хемију, Природно-математички факултет, Универзитет у Нишу (e-mail: magdalena.tasic@gmail.com)

БИОЛОШКИ ЗНАЧАЈ НИКЛА

Никл је есенцијалан биоелемент за живи свет, иако се налази у траговима. У телу одраслог човека има око 10 mg никла. Дневне потребе за овим елементом се обезбеђују уравнотеженом исхраном. Као каталитички центар налази се у неколико металоензима, који учествују у различитим оксидо-редукционим процесима, врше синтезу биомолекула и штите организам од неких токсичних једињења. Најважнију улогу ензими никла су имали у анаеробној средини, јер су катализом реакција у којима се троше и/или производе гасови омогућили примитивним организмима да живе. Поремећаји у метаболизму никла доводе до озбиљних неуролошких, генетски и репродуктивних проблема. Дефицит се ретко дешава, али антропогено повећање концентрације никла у природи доводи до све чешће појаве тровања никлом.

НАЛАЖЕЊЕ У ПРИРОДИ

Садржај никла на Земљи је око 2 %, а већи део се налази у језгру (концентрација 20 mg kg^{-1}), омотачу језгра и земљишту (24. елемент по заступљености у литосфери). Јако мала количина никла се налази у живом свету. Никл као халкофилни и сидерофилни елемент се лако једини са гвожђем, сумпором, арсеном и антимоном. У Земљином језгру и метеоритима се јавља заједно са гвожђем у односу Fe/Ni 11:1. Са халкогеним елементима гради минерале *милерит* NiS, *николит* NiAs и *улманит* NiSbS, а присутне су и велике количине магнезијум никл силиката (*гарнијерит*) у литосфери. Садржај у стенама и земљишту које настаје од датих стена, зависи од киселости и варира од 0,0001 % никла у пешчарама и гранитним стенама до преко 0,3 % никла у јако киселим стенама. Концентрација никла у земљишту и ваздуху зависи нарочито од антропогених извора никла, као што су сагоревање угља и нафте, производња и прерада никла. [1,2]

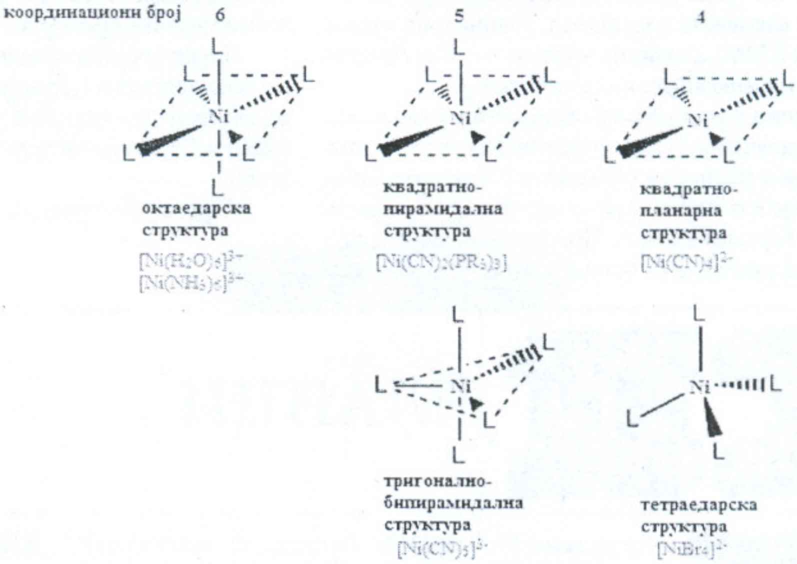
Намирнице у којима се налази никл су: житарице (нарочито овас), грашак, пасуљ, купус, шаргарепа, лук, парадајз, краставац, кромпир, јабука, поморанца, лешник, орах, какао. [2]

ХЕМИЈА НИКЛА

Никл може имати оксидациона стања од -1 до +4, али у биолошким системима се јавља обично у оксидационом стању +2 са конфигурацијом [Ar] $3d^8$ у високо и нискоспинском стању. Иако су виша оксидациона стања нестабилна и брзо се редукују, Ni(III) може се јавити у неким ензимима и доводи до оштећења генетског материјала. Од нижих оксидационих стања, једино Ni(I) има биолошки значај у комплексима са тетраазамакроцикличним и тиолатним лигандима, а постоје докази да се јавља и у оквиру тетрапироловог прстена у метил-коензим М редуктази. [1]

Никл(II) формира комплексе са координационим бројем 4, 5 и 6, и свих структурних типова - октаедарске, тригонално-бипирамидалне, квадратно-пирамидалне, квадратно-планарне и тетраедарске структуре (слика 1). Карактеристика комплексних једињења никла(II) је да постоји равнотежа између различитих структурних типова, чији положај зависи од температуре, концентрације и врсте лиганда. Реверзибилним везивањем лиганда у аксијалном положају квадратно-планарних комплекса или повезивањем комплекса са координационим бројем 4 у асоцијате или полимере настају комплекси код којих је координациони број никла 5 или 6. [1,3]

Како се никл сматра елементом који је на граници између „меке" и „тврде" Луисове (Lewis) киселине мо-



Слика 1. Структурни типови комплекса никла(II) у зависности од координационог броја са примерима (L - лиганд)

же реаговати са „тврдим" (пр. OH^-, NH_3, Cl^-, SO_4^{2-}, NO_3^-), „интермедијарним" (пр. R_3N, N_3^-, NO_2^-) и „меким" лигандима (пр. RSH, RS^-, CO, CN^-). Комплекси никла(II) са органским лигандима (цитрат, хистидин, цистеин) су растворни, за разлику од скоро нерастворних сулфида, карбоната, фосфата и оксида у природним условима. [1]

НИКЛ У ЉУДСКОМ ОРГАНИЗМУ

У телу одраслог човека има око 10 mg никла. Највише га има у плућима, а најмање у панкреасу. Дневна потреба човека за никлом је реда величине μg, а подаци варирају од 25 - 35 до 600 μg дневно у зависности од пола и старости, што се обезбеђује правилном исхраном. Мање од 10 % унетог никла храном се апсорбује у дигестивном тракту, а остатак се елиминише фецесом. У организму се налази у различитим ензимима и комплексима са биомолекулима (аминокиселине - цистеин, хистидин; протеини - албумин плазме; сахариди; нуклеинске киселине - DNK, RNK) који омогућују транспорт никла. Екскреција никла се врши преко уринарног и дигестивног тракта и жучи. [2,4]

ЕНЗИМИ НИКЛА

Ензими никла се деле у две групе на основу врсте реакције коју катализују: редокс ензими и хидролазе. У редокс ензиме спадају [NiFe] хидрогеназа, CO дехидрогеназа (CODH), ацетил-коензим А синтетаза (ACS), метил-коензим М редуктаза (MCR) и супероксид дисмутаза (SOD), а уреаза, глиоксалаза-I и ацидредуктон диоксигеназа спадају у хидролазе. Седам од осам наведених ензима катализује реакције у којима се троше и/или производе гасови (CO, CO_2, CH_4, H_2, NH_3 и O_2), док осми ензим глиоксилаза-I катализује конверзију токсичног метилглиоксала, који се може ковалентно везати за DNK (табела 1). [5,6]

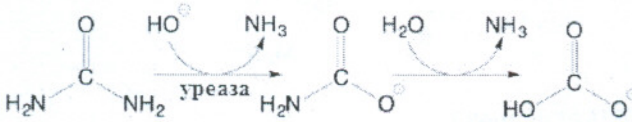
Табела 1. Ензими никла и једначине реакција које катализују

Ензим	Реакција
уреаза	уреа + $H_2O \rightarrow 2\ NH_3 + H_2CO_3$
[NiFe] хидрогеназа	$2\ H^+ + 2\ e^- \rightleftharpoons H_2$
CO дехидрогеназа	$2\ H^+ + CO_2 + 2\ e^- \rightleftharpoons CO + H_2O$
ацетил-коензим А синтетаза	CH_3- CoCFeSP + CoASH + CO → CH_3-CO-SCoA + CoCFeSP
метил-коензим М редуктаза	CH_3-SCoM + CoBSH → CH_4 + CoBS-SCoM
супероксид дисмутаза	$2\ O_2^- + 2\ H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$
глиоксилаза-I	метилглиоксал → лактат + H_2O
ацидредуктон диоксигеназа	1,2-дихидрокси-3-оксо-5-(метилтио)-1-пентен + O_2 →HCOOH + CO + метилтиопропионат

Никл је погодан као каталитички центар због могућности промене структурног типа и координационог броја комплекса, а лиганди регулишу потенцијал редокс парова Ni^{2+}/Ni^{1+} и Ni^{3+}/Ni^{2+} како би били у оквиру биолошки прихватљивих граница од приближно -0,6 V до +0,9 V. [5,7]

Уреаза

Сви сисари излучују уреу путем урина као производ детоксикације, а просечан човек излучи око 10 kg урее годишње. Полувреме реакције разлагања урее на амонијак и цијанатну киселину (HO-CN) у воденој средини, без каталитичког дејства ензима, траје приближно 40 година, а хидролиза урее око 520 година. Без присуства уреаза дошло би до озбиљних проблема са загађењем природе. Уреаза катализује хидролитичко разлагање урее, убрзава реакцију 10^{14} пута и може се наћи у биљкама, алгама, гљивицама и одређеним микроорганизмима. Процес се одиграва у два корака: хидролиза урее до амонијака и карбамата (процес који катализује уреаза) и спонтана хидролиза карбамата до још једног молекула амонијака (слика 2). [1, 5-7]

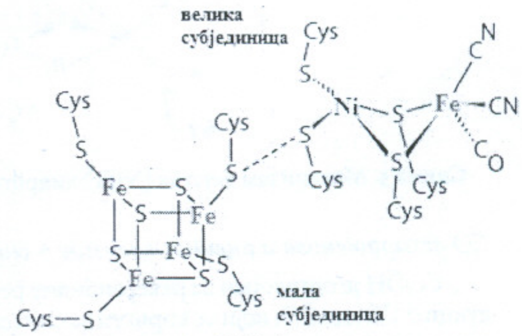


Слика 2. Шема разлагања урее до бикарбоната и амонијака

Активни центар ензима садржи два никл(II)-јона у високоспинском стању, међусобно повезаних мостовима које чине хидроксилна група и карбоксиловани лизин (слика 3). Један јон никла је квадратно-планарно координисан са два хистидина и једним молекулом воде, а други јон октаедарски координисан са два хистидина, молекулом воде и аспарагинском киселином. Уреа се везује за јоне никла супституцијом молекула воде. Хидроксилна група, која представља мост, је у таквом положају да може извршити нуклеофилни напад чиме настаје интермедијер тетраедарске структуре. Распадањем интермедијера, NH_2 група бива протонована и даје амонијак, док карбамат спонтано хидролизује до амонијака и угљене киселине. [5-7]

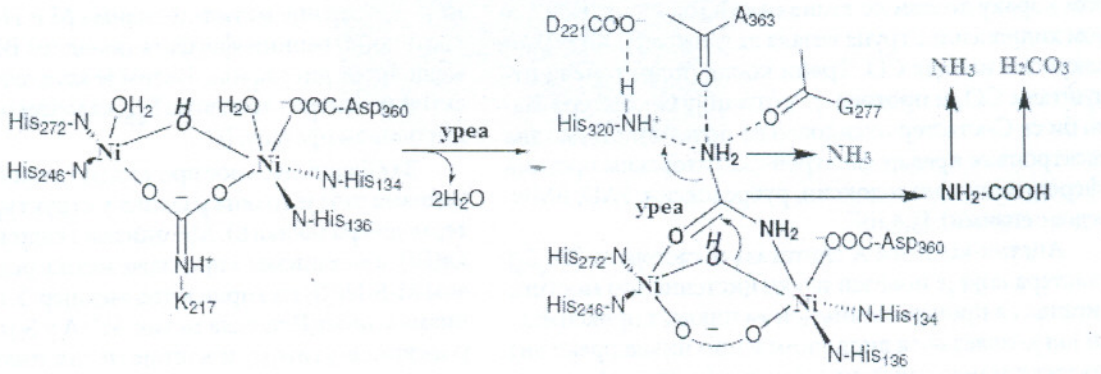
[NiFe] хидрогеназа

Хидрогеназе су ензими који катализују реакцију оксидације H_2 и супротну реакцију редукције H^+-јона. Спрезањем реакције оксидације водоника са редукцијом CO_2, O_2, сулфата, нитрата, фумарата и других акцептора електрона, генерише се енергија и уклања вишак потенцијала. Настали градијент протона се користи за синтезу ATP-a. Хидрогеназе се деле у четири класе на основу металних јона у активном центру: [NiFe], [NiFeSe], [FeFe] и [Fe] хидрогеназе. [NiFe] хидрогеназа садржи активни центар Ni-Fe са лигандима (велика субјединица), Mg^{2+}-јона на C-терминалном крају хистидина у оквиру велике субјединице и најмање један $[Fe_4S_4]$ кластер који усмерава проток електрона ка активном месту (мала субјединица). Нискоспинско гвожђе у активном центру је везано за три двоатомска непротеинска лиганда - један CO и два CN^-, а никл за четири цистеина, од којих два представљају мостне лиганде између Ni и Fe (слика 4). [NiFeSe] хидрогеназа се разликује по томе што је један од лиганда везаних за никл селеноцистеин. [5,6]

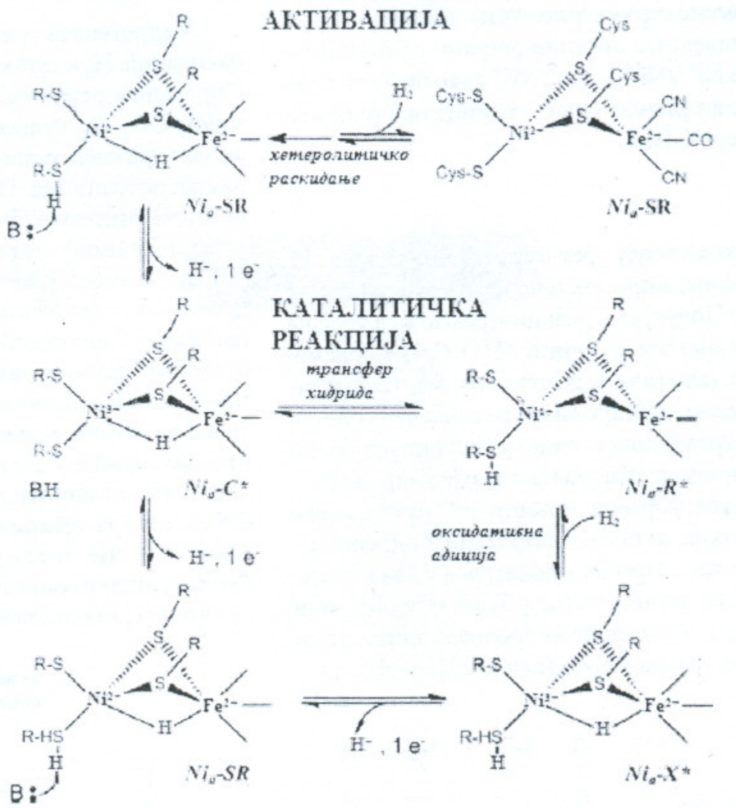


Слика 4. Структура [NiFe] хидрогеназе

[NiFe] хидрогеназа захтева активацију дуготрајним излагањем водонику, када долази до хетеролитичког раскидања H-H везе и везивањем хидрида као мостног лиганда, уз оксидацију Ni(II) до Ni(III) (стање Ni_a-C^*). Трансфер хидрида узрокује редуковање до Ni(I) (стање Ni_a-R^*), за који је могуће везивање водоника механизмом оксидативне адиције уз раскидање H-H везе (стање Ni_a-X^*). Интермедијер пролази кроз два сукцесивна процеса преноса електрона и ослобађања протона, чиме настаје почетно стање Ni_a-C^* (слика 5). [5]



Слика 3. Механизам дејства уреазе



Слика 5. Механизам дејства [NiFe] хидрогеназе (Crichton, 2008.)

CO дехидрогеназа и ацетил-коензим А синтетаза

CODH је одговоран за реверзибилну реакцију редукције CO_2 до CO, који се користи за синтезу ацетил-коензима А под дејством ацетил-CoA синтетазе. Ови ензими су омогућили примитивним организмима да живе у анаеробној средини богатој угљеник(IV)-оксидом и може се наћи свуда где постоји анаеробни метаболизам (пр. тресет, румен краве, црева код људи). CO_2 се користи као извор угљеника и енергије, а Wood-Ljungdahl-ова путања описује синтезу ацетил-Co A из CO_2. [5]

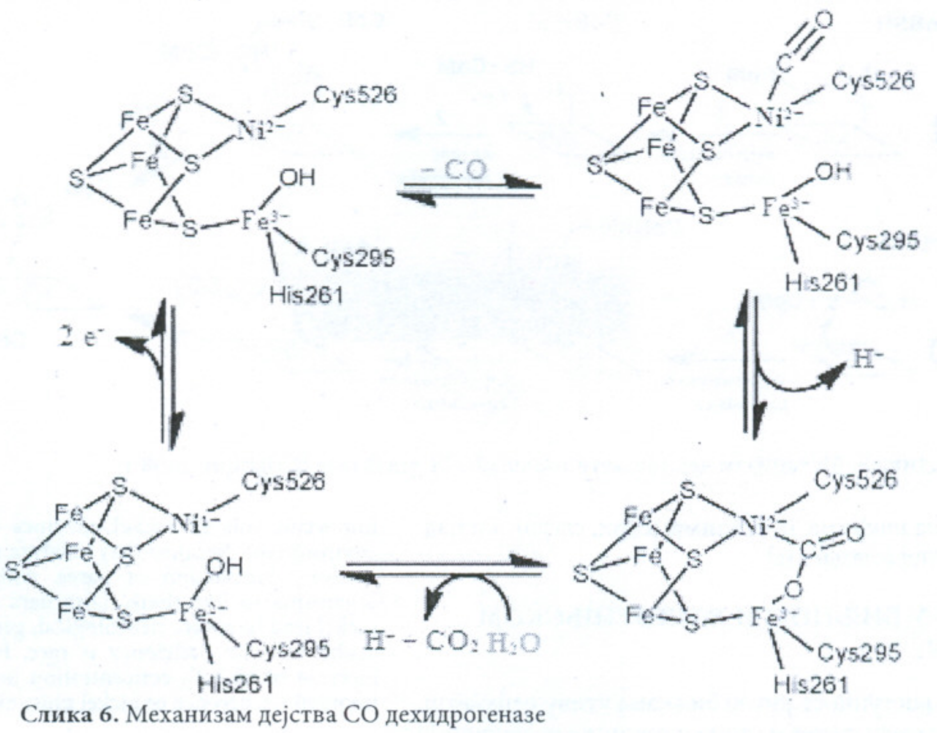
CODH садржи пет металних кластера (B, C и D кластери), од којих два C-кластера садрже $[Fe_3S_4]$ кластер повезан са активним центром Ni-Fe, а три (B и D) кластера су типични $[Fe_4S_4]$ кластери. Катализована реакција се одвија у четири корака (слика 6). У првом кораку долази до везивања CO за никл(II), а потом хидроксилна група везана за гвожђе(II) интрамолекулски напада CO. Трећи корак подразумева отпуштање CO_2 и протона, уз редукцију C-кластера. Како би се C-кластер оксидовао до почетног стања, два електрона се предају електрон-акцепторским врстама (феродоксин, флаводоксин, рубредоксин, FAD, FMN, редокс ензими). [5,6,10]

Ацетил-коензим А синтетаза се састоји од $[Fe_4S_4]$ кластера који је повезан преко цистеина као мостног лиганда са проксималним јоном никла, а проксимални јон је повезан са дисталним јоном никла преко два мостна лиганда (цистеин). Ацетил-коензим А се синтетише из три супстрата - CO, коензима А и метил групе из метилованог Fe-S протеина. Предложена су два механизма - мононуклеарни (CO и метил група се везују за проксимални јон никла) и бинуклеарни (CO се везује за проксимални, а метил група за дистални јон никла). У оквиру мононуклеарног механизма, активацијом се редукује проксимални никл(II) до никла(I), а потом долази до везивања CO и метил групе и настанка ацетил-групе. Ацетил-група бива нападнута од стране депротонованог $CoA\text{-}S^-$ и настаје ацетил-CoA (слика 7). [5,6,10]

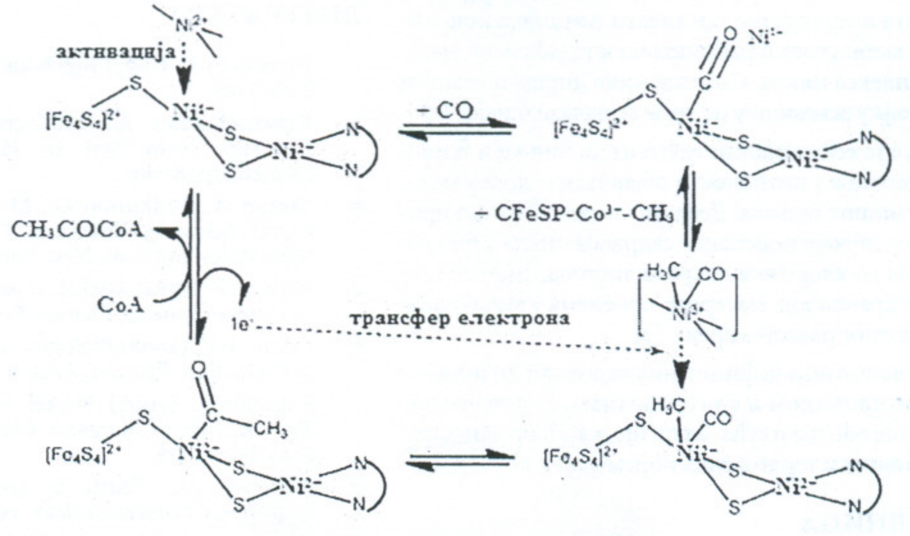
Метил-коензим М редуктаза

MCR катализује последњи корак у биолошкој синтези метана од стране метаногених бактерија у анаеробним условима. Катализована реакција је реакција конверзије метил-коензима М и N-7 меркаптохептаноилтреонин-фосфата (коензим B) до метана и мешовитог дисулфида. Ензим је хетеротример са два активна центра - коензима F_{430} са јоном никла у тетрапироловом прстену. [5]

За објашњење овог процеса предложена су два механизма чија је главна разлика у структури првог интермедијера (слика 8). Механизам 1 садржи метил-никл(III), а механизам 2 предлаже метил-радикал и коензим M-S-Ni(II) као први интермедијер. У оквиру механизма 1, никл(I) напада метил-SCoA у S_N2 реакцији на угљениковом атому и настаје метил-никл(III) интермедијер, који примањем електрона прелази у метил-



Слика 6. Механизам дејства CO дехидрогеназе



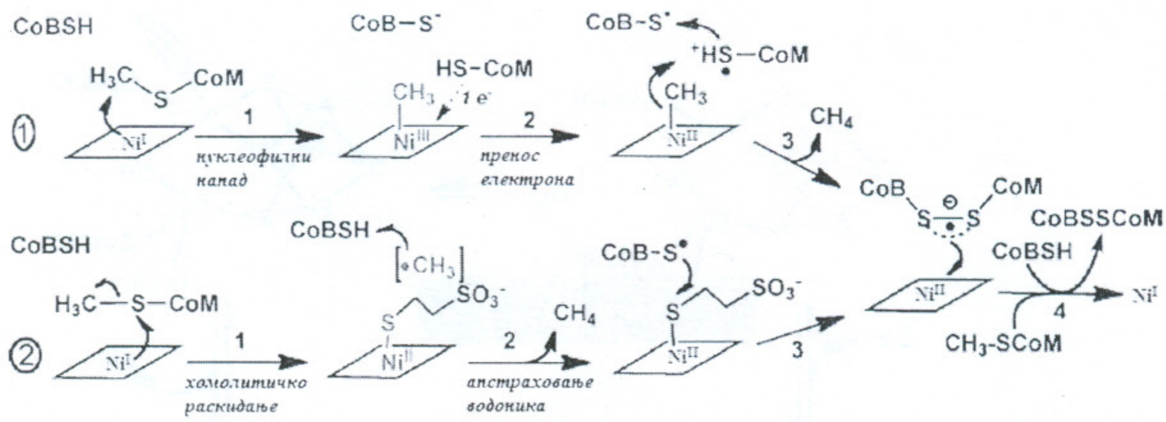
Слика 7. Мононуклеарни механизам синтезе ацетил-коензима А

никл(II). Трансфером протона на метил-никл(II) настаје метан, а нападом CoBS⁻ настаје дисулфид радикал анјон. Радикал анјон предајом електрона даје производе - полазно једињење са никлом(I) и мешовити дисулфид. Механизам 2 предлаже настанак метил-радикала након нуклеофилног напада никла(I) на сумпор у метил-коензиму M, који одмах врши апстраховање водоника из коензима B и даје метан. Остали ступњеви су исти као и у механизму 1. [5,6,11]

ПОРЕМЕЋАЈИ МЕТАБОЛИЗМА НИКЛА

Уношење мање или веће количине никла од препоручене може довести до озбиљних проблема код људи. Дефицит никла се ретко дешава, али у случају мањег уноса никла долази до поремећаја у метаболизму липида. Тровање никлом је чешћа појава и степен и последице тровања зависе од начина уношења никла, а може довести до озбиљних неуролошких, генетских, репродуктивних поремећаја и поремећаја у развоју, као и до појаве рака и алергија. Растворна једињења никла су токсичнија од слабо растворних. Никл је јако токсичан када се удише и доводи до рака плућа. Пушачи удишу од 2 до 12 μg овог метала за сваку кутију цигарета. [2,4]

Тетракарбонилникл(0) $[Ni(CO)_4]$, који се користи у преради нафте, једна је од најотровнијих компоненти. Након инхалације се апсорбује, пролази кроз све биолошке мембране и инхибира дејство ATP-азе и RNK полимеразе. Долази до гушења услед немогућности везивања кисеоника за хемоглобин и настанка



Слика 8. Механизам дејства метил-коензим М редуктазе (Crichton, 2008.)

лезија на плућима, бубрезима, јетри, слезини и надбубрежној жлезди. [12]

НИКЛ У БИЉНОМ И ЖИВОТИЊСКОМ СВЕТУ

На доступност никла биљкама утичу параметри тла, пре свега садржај глине и органске материје, pH земљишта и присуство органских лиганада који повећавају мобилност и растворљивост грађењем хелатних комплекса никла. Садржај никл директно зависи од садржаја у земљишту на коме се налази биљка. [2]

Никл је есенцијални елемент за биљке и животиње, иако није у потпуности објашњена улога у метаболизму виших биљака. Дефицит никла се ретко примећује, а у случају повећаног садржаја никла у биљкама, долази до хлорозе и некрозе листова, смањене апсорпције хранљивих материја, проблема у метаболизму и смањеног развоја корена. [2]

Код животиња дефицит никла доводи до проблема са хемоглобином и еритроцитима, а тровање никлом до оштећења плућа, алергије, канцерогених, репродуктивних и тератогених поремећаја. [2]

ЗАХВАЛНИЦА

Овај рад је урађен у оквиру Пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије III 45017

Abstract

BIOLOGICAL IMPORTANCE OF NICKEL

Magdalena M. TASIĆ, Ružica S. NIKOLIĆ, *Department of chemistry, Faculty of Sciences and Mathematics, University of Niš (e-mail: magdalena.tasic@gmail.com)*

Nickel is essential biometal for a living world, although it can be found only in a trace. In the adult body is around 10 mg of nickel. The daily requirement for this element is provided by a balanced diet. As the catalytic center, nickel is located in several metalloenzymes, participating in various redox processes, synthesis of biomolecules and protection of the body from some toxic compounds. The most important role of nickel enzymes was in the anaerobic environment, because they catalyze reactions with the use and/or production of gases, which allowed primitive organisms to live there. Disorders in the metabolism of nickel lead to severe neurological, genetic and reproductive problems. The deficiency is rare, but the anthropogenic increase of nickel's concentration in nature leads to more frequent occurrence of nickel poisoning.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hausinger R. (1993) Biochemistry of Nickel, Springer, New York
2. Kabata-Pendias A., Mukherjee A.B. (2007) Trace Elements from Soil to Human, Springer-Verlag Heidelberg, Berlin
3. Cotton A., Wilkinson G., Murillo C., Bochmann M. (1999) Advanced Inorganic Chemistry - 6th edition, John Wiley and sons, New York
4. Nielsen F. (1984) Nickel, *Biochemistry of the essential ultratrace elements*, Plenum Press, New York, 293-308.
5. Crichton R. (2008) Biological Inorganic Chemistry: An Introduction, Elsevier, Amsterdam
6. Ragsdale S. (2006) Nickel Enzymes and Cofactors, *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, John Wiley and sons, New York
7. Maroney M., Ciurli S. (2014) Nonredox Nickel Enzymes, *Chemical Reviews*, **114 (8)**, 4206 - 4228.
8. Ogata H., Lubitz W., Higuchi Y. (2009) [NiFe] hydrogenases: structural and spectroscopic studies of the reaction mechanism, *Dalton Trans.*, **37**, 7577 – 7587.
9. Thauer R., Kaster A. K., Goenrich M., Schick M., Hiromoto T., Shima S. (2010) Hydrogenases from Methanogenic Archaea, Nickel, a Novel Cofactor, and H_2 Storage, *The Annual Review of Biochemistry*, **79**, 507 - 536.
10. Can M., Armstrong F., Ragsdale S. (2014) Structure, Function, and Mechanism of the Nickel Metalloenzymes, CO Dehydrogenase, and Acetyl-CoA Synthase, *Chemical Reviews*, **114 (8)**, 4149 - 4174.
11. Ragsdale S. (2014) Biochemistry of Methyl-Coenzyme M Reductase: The Nickel Metalloenzyme that Catalyzes the Final Step in Synthesis and the First Step in Anaerobic Oxidation of the Greenhouse Gas Methane, *Metal Ions in Life Sciences*, Springer, 125–145.
12. Burtis C., Ashwood E., Bruns D., Sawyer B. (2008) Fundamentals of Clinical Chemistry (Tietz) - 6th edition, Elsevier, USA