

тији посветили више простора него у последњих 50 година.

### *Србији и Црној Гори*

Удружење за класичну хомеопатију “Нанне-тап” основано је октобра 1997. године у Новом Саду. Први и најважнији циљ Удружења било је школовање првих професионалних хомеопата у нашој земљи. Школовање је пружио Лондонски међународни колеџ за хомеопатију иза кога стоји господин *Петер Цхајтел*, један од водећих британских хомеопата. Школовање је започето у јануару 1998. и завршено у јулу 2002. године. Од 60 уписаних полазника завршни испит је успешно положило 43 полазника, од тога пола нелекара, а пола лекара и стоматолога. За нелекаре је постојао и додатни медицински програм такође према британском стандарду за школовање терапеута из области комплементарне и алтернативне медицине. Од маја 2001. године до децембра са истим колеџом је организовано двогодишње напредно школовање и супервизија клиничке праксе. Диплому напредног курса је добило 26 хомеопата. Диплома коју смо добили је међународно призната, обзиром на то који је стандард школовања примењен и ко стоји иза њеног издавања.

### **ХОМЕОПАТИЈА И ЗДРАВЉЕ**

Здравље није само одсуство болести, или одсуство симптома болести. То је опште осећање доброг здравља и расположења, осећање уравнотежености, осећање личне слободе и осећање задовољства својим положајем и функцијом у породици и друштву. Суштина људске егзистенције зависи од способности организма да одржи своју динамичку равнотежу уз минимум поремећаја и максималну постојаност.

Ако постоји физичко здравље онда постоји резерва енергије. Ако постоји емоционално здравље, особа може и уме да изрази своја осећања и одржи баланс са околином. Ако постоји ментално здравље, особа може јасно да мисли, логично закључује, доноси одлуке и решава проблеме. Хомеопатски лекови подстичу природну способност организма да се излечи. Има широку примену као превентива и као начин лечења хроничних и акутних стања. Хомеопатија пружа могућност да се природним путем врати нарушена равнотежа.

### **ЛИТЕРАТУРА**

[www.homeopatija.com](http://www.homeopatija.com); [www.homeopatija.org](http://www.homeopatija.org);  
[www.homeopatija.net](http://www.homeopatija.net); [www.homeopathyhome.com](http://www.homeopathyhome.com)  
[www.homeopathics.com](http://www.homeopathics.com); [www.poliklinika-harni.hr](http://www.poliklinika-harni.hr)  
[www.fao.org](http://www.fao.org); [www.indianspringherbs.com](http://www.indianspringherbs.com)  
[www.botanical.com](http://www.botanical.com); [www.ibiblo.com](http://www.ibiblo.com)  
[www.libertynatural.com](http://www.libertynatural.com); [www.naturdoctor.com](http://www.naturdoctor.com)  
[www.spiritindia.com](http://www.spiritindia.com); [www.ces.ncsu.edu](http://www.ces.ncsu.edu)  
[www.uni-saarland.de](http://www.uni-saarland.de); [www.giftpflanzen.com](http://www.giftpflanzen.com)  
[www.f.u.tokyo.ac.jp](http://www.f.u.tokyo.ac.jp); [www.nootropics.com](http://www.nootropics.com)  
[www.sciencesoft.net](http://www.sciencesoft.net); [www.mastekush.orh.org](http://www.mastekush.orh.org)  
[www.mobot.org](http://www.mobot.org); [www.npicenter.com](http://www.npicenter.com)  
[www.friedli.com](http://www.friedli.com); [www.pharm1.pharmazie.uni-greifsmald.de](http://www.pharm1.pharmazie.uni-greifsmald.de)

### *Abstract*

### *ACTIVE PRINCIPLES OF PLANTS USED IN HOMEOPATHY*

*Željko Simić, Biochemistry student, Faculty of Chemistry, University of Belgrade*

A number of active principles from certain plants usually used in homeopathy have been presented in this paper.



**МИЛОШ К. МИЛЧИЋ, ДУШАН Н. СРЕДОЈЕВИЋ И СНЕЖАНА Д. ЗАРИЋ,**  
Хемијски факултет Универзитета у Београду (e-mail: [szaric@chem.bg.ac.yu](mailto:szaric@chem.bg.ac.yu))

## **КАТЈОН-π ИНТЕРАКЦИЈЕ**

*Катјон-π интеракције представљају веома важан тип нековалентних веза у многим молекулским системима и важне су за молекулска препознавања у многим биолошким системима. Гасно-фазна испитивања јонско-молекулских комплекса показала су да се катјони везују за једносавне ароматичне системе великом јачином. Смајра се да катјон-π интеракције са јонским и π-системама подједнако доприносе стабилности јонско-π комплекса као и структурни моменти π-система. У овом раду дајћ је преглед интеракција катјонских комплекса са π-системама.*

Нековалентне интеракције имају доминантну улогу у многим областима модерне хемије, од дизајна материјала до молекуларне биологије.

Најпознатије и најзначајније нековалентне интеракције су класичне водоничне везе у којима водоникови атоми везани за електронегативне атоме (као што су N, O, F...) интерагују са електронегативним атомима. Поред тога последњих деценија се проучавају и слабе водоничне везе. Посебну класу слабих водоничних веза чине ХН/π (X = O, N, C, халоген) интеракције. Поменуто интеракције су слабије од конвенционалних водоничних веза и оно што их, такође, разликује је то што уместо слободних електронских парова различити π-системи (двоструке и

троструке везе, C<sub>6</sub> и C<sub>5</sub> ароматични прстенови, хетероароматични прстенови...) играју улогу акцептора водоничних веза. Показано је да су СН/π интеракције у протеинима веома значајне за стабилност протеина. Уопште су нековалентне интеракције које укључују π-системе опсежно проучаване задњих година и њихова важност је показана у најразличитијим молекулским системима<sup>1,2,3</sup>.

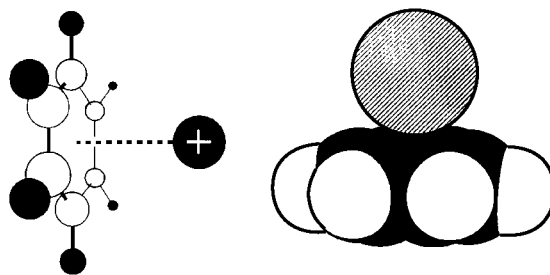
“Молекулско препознавање” је термин који је почео да се масовно користи почетком осамдесетих година, а описује међудејство између малих молекула или лиганада и специфичних везивних места различитих макромолекула (различитих протеина, ензима, нуклеинских киселина, синтетичких рецептора, итд). Таква међудејства су контролисана сетом нековалентних интеракција, и од велике су помоћи приликом планирања дизајна различитих материјала. Међутим, иако је процена улоге различитих интеракција у молекулском препознавању јако битна, још увек није могуће са сигурношћу тврдити да ће хипотетички “мали молекул” показивати јаку тенденцију за везивно место циљног молекула. Слично као што нисмо у стању да предвидимо детаље о увијању протеина на основу знања о аминокиселинској секвенци. Објашњење за такво ограничење, је да, можда, још увек не поседујемо потпуно дефинисани репертоар нековалентних интеракција које леже у основи феномена “молекулског препознавања”. Због тога је проналажење и описивање нових нековалентних интеракција од огромног значаја.

Опште је познато да се катјон и анијон међусобно привлаче, међутим, утврђено је да катјони могу да ступају у привлачна дејства са ароматичним молекулима као што су бензен, толуен, нафтаген, итд. Ове интеракције су назване “катјон-π интеракције”, зато што катјон ступа у међудејство са π-системом ароматичног молекула<sup>3</sup>. У поређењу са конвенционалним интеракцијама као што су водоничне везе, јонски парови (сони мостови), и хидрофобне интеракције, катјон-π интеракције<sup>3</sup> су релативно заостављене. Међутим, то није нови ефекат – експериментални докази за овај тип интеракција у гасној фази су се појавили још 1981 године, а потенцијал за овакав тип интеракција је одувек био очигледан из анализа електростатичких особина бензена. Системи у којима су све опажене манифестације катјон-π интеракција, сежу од простих јон-молекул комплекса у гасној фази до великих протеинских система.

Природа катјон-π интеракција се најбоље види у студијама о јон-молекул комплексима у гасној фази. Експерименти рађени масеном спектроскопијом под високим притиском су показали да се катјони везују прилично јако за једноставне ароматичне системе. У табели 1 дати су резултати таквих мерења.

Јачина ових интеракција је знатна, блиска онима које се могу очекивати за најјаче нековалентне везивне интеракције. Енергија интеракције између јона K<sup>+</sup> и молекула воде у гасној фази износи 75.35 kJ/mol, док енергија интеракције између K<sup>+</sup> јона и бензена износи 79.53 kJ/mol. У ствари, у серији јон – мо-

лекул комплекса у којима је јон K<sup>+</sup> везан са 1 до 4 молекула воде или бензена, бензенски комплекс је увек стабилнији. Доказано је да и компликованији катјони показују значајан афинитет за просте π-системе<sup>4</sup>. NH<sub>4</sub><sup>+</sup> јон се везује за бензен са енергијом интеракције блиској оној за K<sup>+</sup> јон. Алкилација амонијум јона смањује јачину катјон-π интеракција, али чак и NMe<sub>4</sub><sup>+</sup> јон показује значајну везивну енергију од 37.67 kJ/mol. Јон-молекул комплекси из табеле 1 су испитивани теоријским студијама и сви нивои теорије на којима је вршено испитивање катјон-π интеракција слажу се да је најповољнија геометрија она у којој се катјон налази изнад центра прстена, тј. налази се на C<sub>6</sub> оси бензена (слика 1).



Слика 1. Схематски приказ катјон-π интеракција. Лево: основна интеракција, катјон се налази на C<sub>6</sub> оси бензена. Десно: оптимизована геометрија K<sup>+</sup>...бензен комплекса.

Поставило се питање како објаснити катјон-π интеракције тј. који су све ефекти одговорни за овакво привлачно дејство између катјона и ароматичних молекула. Јасно је да електростатичке привлачне силе играју значајну улогу у катјон-π интеракцијама већ на основу поређења енергија интеракција алкалних метала и бензена (табела 1). Тренд је Li<sup>+</sup> > Na<sup>+</sup> > K<sup>+</sup> > Rb<sup>+</sup>. Ово је класична електростатичка секвенца; исти такав редослед би био кад би бензен заменили неким анијоном, нпр Cl<sup>-</sup>, или водом.

## КАТЈОН-π ИНТЕРАКЦИЈЕ У ТЕЧНОЈ ФАЗИ

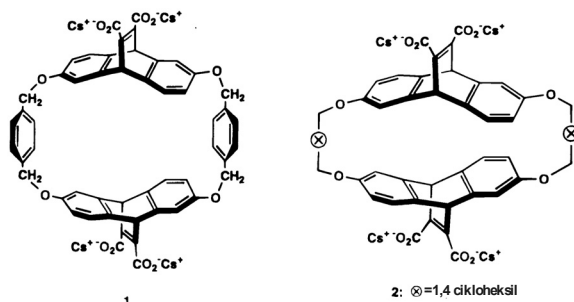
Студије о катјон-π интеракцијама у течној фази иду у два правца, наиме, упоредо се истражују ове интеракције у води и у органским растварачима. Ове студије су углавном везане за синтетичке рецепторе тј. супрамолекулско препознавање између рецептора и одређеног молекула или јона. У воденом раствору катјон ће бити веома добро солватисан тако да ће везивно место синтетичког рецептора морати да се такмичи са молекулима воде да би се катјон чврсто везао. Губитак енергије услед дехидратације катјона је прилично велики, али помоћу комбинације катјон-π и осталих интеракција могуће је обезбедити јако везивање органских катјона за синтетички рецептор у воденом раствору. Важност студија у воденом раствору је да оне могу имати извесне примене на биолошким системима.

**Табела 1. Експериментално добијене везивне енергије јон-молекул комплекса**

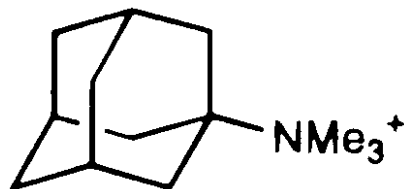
јон	молекул	везивна енергија <sup>а</sup>	јон	молекул	везивна енергија
Li <sup>+</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	160.32	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> F	60.28 <sup>б</sup>
Na <sup>+</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	117.21	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	1,4- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F <sub>2</sub>	54.42 <sup>б</sup>
K <sup>+</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	80.37	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	41.86
K <sup>+</sup> ·C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	78.70	CH <sub>3</sub> NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	78.70
K <sup>+</sup> ·(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	60.70	CH <sub>3</sub> NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	циклохексан	48.56
K <sup>+</sup> ·(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	52.74	CH <sub>3</sub> NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	пирол	77.86 <sup>б</sup>
K <sup>+</sup>	H <sub>2</sub> O	74.93	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> NH <sup>+</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	66.56
Al <sup>+</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	147.35	NMe <sub>4</sub> <sup>+</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	39.35
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	80.79	NMe <sub>4</sub> <sup>+</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	39.77
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	91.25	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	87.91

<sup>а</sup> Све енергије су дате у кЈ/мол. <sup>б</sup> Геометрија непозната – можда није катјон-π комплекс

Године 1986 установљено је да се кватернарни амонијум јон – адамантилтриметиламонијум јон – (слика 3) чврсто везује за рецептор **1** (слика 2).<sup>5</sup>



Слика 2 Вештачки рецептори на бази циклофена

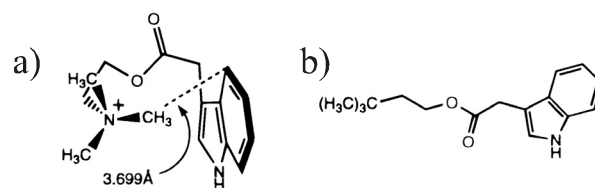


Слика 3. Адамантилтриметиламонијум катјон

Једна веома важна чињеница која је произашла из ових студија је да се заменом два ароматична зида (тј. две фенил групе) структуре **1** циклохексанима, знатно смањила способност за везивање катјона. То је довело до закључка да је ароматична структура рецептора заслужна за везивање катјона, а не удаљени карбоксилатни ањони.

## КАТЈОН-π ИНТЕРАКЦИЈЕ У ЧВРСТОЈ ФАЗИ

Постоји доста примера где су катјон-π интеракције примећене у кристалним структурама малих молекула. У циљу испитивања доприноса триметиламонијумског супституента на препознавање између ацетилхолина и ацетилхолинестеразе, синтетисана су два изостерна модел једињења<sup>6</sup>. Холин индол-3-ацетат (слика 4,а)), је синтетисан да би се провериле интеракције између амонијум јона и ароматичног индолног прстена. 3,3-Диметилбутил индол-3-ацетат (слика 4,б)) је контролно једињење које нема позитивно наелектрисање.

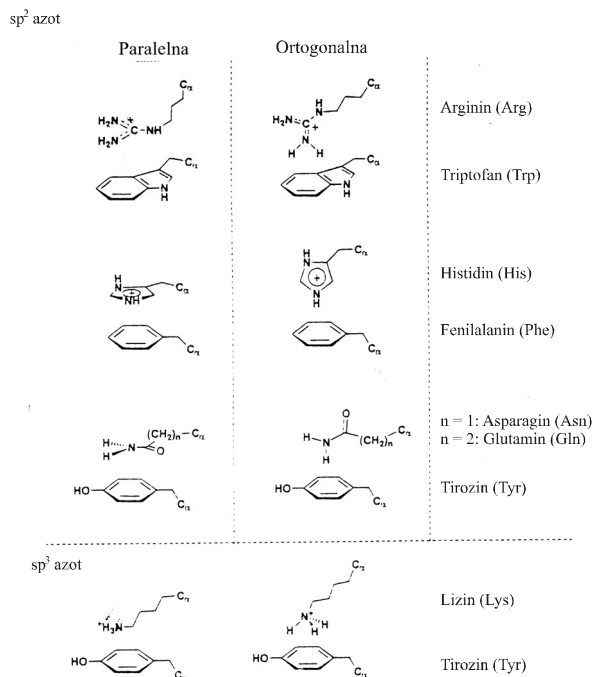


Слика 4. Кристалне структуре а) холин индол-3-ацетата и б) 3,3-диметилбутил индол-3-ацетата

Молекул а) кристалише у увијеној конформацији. Индолни прстен и амонијум јон се налазе веома близу. Насупрот томе, молекул б), који нема позитивно наелектрисање, кристалише у потпуно развијеној форми. И у другим кристалним структурама “малих молекула“ пронађене су стабилизујуће интеракције између катјона као што су Li<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> и Cs<sup>+</sup> са простим ароматичним структурама. Такође, пронађене су и бројне структуре катјонских форми тежих елемената, као што су Р, Ga, Sn и Ge како интерагују са π-системима.

## КАТЈОН- $\pi$ ИНТЕРАКЦИЈЕ У БИОЛОШКИМ СТРУКТУРАМА

Прва истраживања ових интеракција у биолошким структурама су повезана са анализом интеракција аминокиселинских бочних ланаца у протеинима. Примећено је да се  $\text{NH}$ -групе из аминокиселинских бочних ланаца аргинина, хистидина, аспарагина и лизина налазе у близини ароматичних бочних ланаца триптофана, фенилаланина и тирозина (слика 5).



Слика 5. Катјон- $\pi$  интеракције између бочних остатака аминокиселина

Очигледно је да се “амино-ароматичне” интеракције између бочних ланаца аминокиселина могу поделити у две групе. Када катјонски бочни ланац аргинина, лизина или протонизованог хистидина интерагује са ароматичним прстеном фенилаланина, триптофана или тирозина, онда су у питању катјон- $\pi$  интеракције. Са друге стране, интеракција између ненаелектрисаних бочних ланаца аспарагина и глутамина са ароматичним прстеном је много слабија. Одговарајући експерименти у гасној фази су показали да је енергија интеракције између неутралног молекула амонијака и бензена  $5.86 \text{ kJ/mol}$ , док је енергија интеракције између амонијум катјона и бензена  $79.53 \text{ kJ/mol}$ . Са слике 5. се види да су могуће две оријентације бочних остатака, паралелна и ортогонална које се незнатно разликују по учесталости појављивања и енергији. Након ових открића почело је све више пажње да се посвећује катјон- $\pi$  интеракцијама у протеинима<sup>7</sup>.

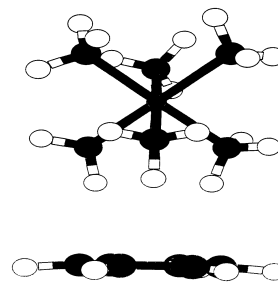
Постоје бројни примери да катјон- $\pi$  интеракције играју важну улогу у протеин лиганд препознавању као и у везивању лиганда за активно место. Прва таква интеракција која је откривена и помоћу које је доказано да су катјон- $\pi$  интеракције веома важне у

биомолекулима је интеракција између кватернаре амонијум групе ацетилхолина и триптофана са активног места ацетилхолин естеразе. Управо су катјон- $\pi$  интеракције, које су заслужне за ово молекулско препознавање, дале одговор на питање зашто су током еволуције задржане ароматичне аминокиселине у хидрофобном џепу активног центра ацетилхолин естеразе.

## КАТЈОН- $\pi$ ИНТЕРАКЦИЈЕ У КОЈИМА ЈЕ КАТЈОН КОМПЛЕКС ПРЕЛАЗНОГ МЕТАЛА

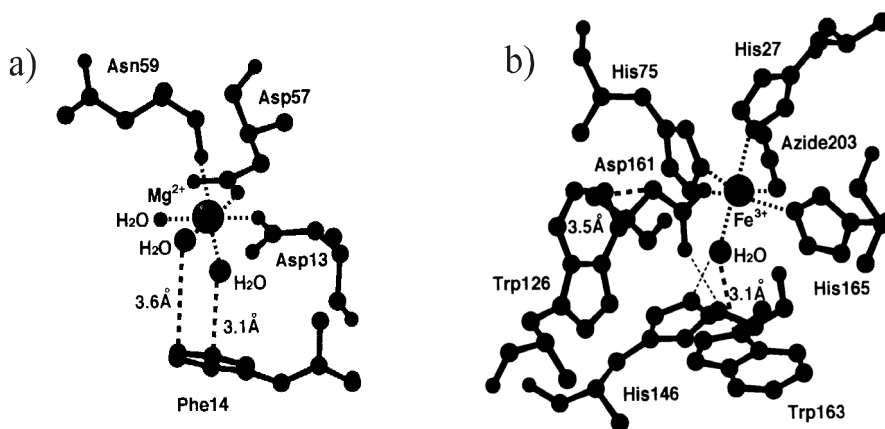
Прелазни метали са  $\pi$ -системима не граде катјон- $\pi$  интеракције већ сендвич-једињења ковалентног типа која су детаљно описана у литератури. Године 1999. у часопису *Chemical Physics Letters* појавио се чланак у коме је теоријски предвиђена могућност за постојање катјон- $\pi$  интеракција између катјонског комплекса прелазног метала и  $\pi$ -система<sup>8</sup>. За катјонски комплекс прелазног метала узет је комплекс  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$  а као  $\pi$ -систем узет је бензен. Идеја за постојање катјон- $\pi$  интеракција између комплекса прелазних метала и  $\pi$ -система произилази из чињенице да се у комплексу прелазних метала не налази све позитивно наелектрисање на металном јону, већ да добар део прелази на лиганде. Овај тип интеракција је назван метал лиганд ароматичне катјон- $\pi$  интеракције или скраћено **MLAC- $\pi$**  интеракције<sup>10</sup>.

Конформација у којој су три  $\text{NH}_3$  групе укључене у везивање са бензеном (слика 6) је најстабилнија конформација овог комплекса. Енергија везе износи  $131.19 \text{ kJ/mol}$ .<sup>9,10</sup>



Слика 6.  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ - $\text{C}_6\text{H}_6$  MLAC- $\pi$  комплекс

Такође су проучаване интеракције овог комплекса са етиленом и ацетиленом. Теоријски је предвиђено да везивне енергије етиленског и ацетиленског комплекса износе  $71.25$  односно  $76.6 \text{ kJ/mol}$ . Ови теоријски прорачуни о јаким интеракцијама између лиганда координаног за прелазни метал и  $\pi$ -система били су добра полазна основа. На основу тога могло се претпоставити да ће до интеракција MLAC- $\pi$  типа доћи сваки пут када су атоми координовани за прелазни метал у контакту са  $\pi$  системом тј.: интеракције DNK и RNK са комплексима прелазних метала, металопротеини, комплекси прелазних метала који садрже ароматичне групе, у супрамолекулским структурама.



Слика 7. MLAC- $\pi$  интеракције у metalloпротеинима : а) бактеријски хемотаксис протеин.б) супероксид дизмутаза.

MLAC- $\pi$  интеракције су прво доказане у metalloпротеинима.<sup>11</sup> Кристалне структуре протеина који садрже Ca, Co, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Zn јоне као ко-факторе извађене су из протеинске базе података (PDB) и пронађене су катјон- $\pi$  интеракције између лиганата координованих за метал и ароматичних аминокиселинских остатака. Лиганди који учествују у MLAC- $\pi$  интеракцијама могу бити аминокиселине и вода, као и различити сулфурати и инхибитори. Такође је нађено да све три ароматичне аминокиселине остварују MLAC- $\pi$  интеракције (хистидин је искључен из претраге због извесних потешкоћа око услова претраге кристалографске банке података).

Индолни систем триптофана поседује два ароматична ентитета: шесточлани и петочлани прстен. Иако се из ранијих теоријских истраживања зна да шесточлани прстен гради јаче катјон- $\pi$  интеракције са катјонима, у metalloпротеинима је пронађено да оба прстена могу учествовати у MLAC- $\pi$  интеракцијама и да то могу чинити симултано.

На основу растојања између атома, закључено је да од свих ароматичних аминокиселина триптофан остварује најјаче MLAC- $\pi$  интеракције, а да од свих лиганата вода гради најјаче MLAC- $\pi$  интеракције.<sup>11</sup>

Све док катјон- $\pi$  интеракције нису доказане у чврстом стању, а поготово у воденим растворима, овим веома раширеним и битним нековалентним везивним интеракцијама се бавило веома мало истраживача. Ова рана открића су водила ка повећаном интересовању за све манифестације катјон- $\pi$  интеракција, од простих јон-молекула комплекса у гасној фази до великих протеинских система. Данас је јасно да су катјон- $\pi$  интеракције заступљене у великом броју система и да се морају сматрати за битне нековалентне везивне интеракције.

Abstract

#### CATION- $\pi$ INTERACTIONS

Miloš K. Milčić, Dušan N. Sredojević and Snežana D. Zarić, Faculty of Chemistry, University of Belgrade

The cation- $\pi$  interaction is recognized as an important noncovalent bonding force in a wide range of molecular systems. The gas-phase studies of ion-molecule complexes established that cations bind strongly to simple aromatic systems. High-level theoretical studies of ion-molecule systems have shown excellent agreement between calculated and experimental bonding energies. It has been documented that cation- $\pi$  interactions are important for molecular recognition in many biological systems. Investigations of cation- $\pi$  interactions in proteins and peptides show that cation- $\pi$  interaction pairs contribute at least as much to protein stability and the structural motifs of native protein as more conventional interactions. Interactions of cationic metal complexes with  $\pi$  systems had been observed and investigated.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Vondrasek, J. Bendova, L. Klusak, V. Hobza, P. J. *Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 2615-2619.  
 Nishio, M. *CrystEngComm*, 6 (2004) 130-158.  
 Ma, J. C. Dougherty, D. A. *Chem. Rev.* 97 (1997) 1303-1324.  
 Deakne, C. A. Meot-Ner M. *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 474-479.  
 Shepodd, T. J. Petti, M. A. Dougherty, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6085-6087.  
 Aoki, K. Murayama, K. Nishiyama, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*(1995) 2221-2222.  
 Burley, S K., Petsko, G. A., *FEBS Lett.* 203 (1986) 139.  
 Zarić S. D., *Chem. Phys. Lett.* 311 ( 1999) 77.  
 Žmirić A. Milčić M. Zarić. S. D. *Int. J. of Quantum. Chem.* 87 (2002) 354-359.  
 Zarić, S. D. *Eur. J. Inorg. Chem.* (2003) 2197-2209.  
 Zarić, S. D. Popović, D. M. Knapp, E-W. *Chem. Eur. J.* 6 (2000) 3935-3942.