მ. გორდეზიანი, გ. ხატისაშვილი,
თ. ვარაზი, მ. ყურაშვილი, მ. ფრუიძე

ქსენობიოქიმია
ეკოლოგიური ქიმიის საფუძვლებით

თბილისი
2011

მარლენ გორდეზიანი, გია ხატისაშვილი, თამარ ვარაზი, მარიცა ყურაშვილი, მარინა ფრუიძე

ქსენობიოქიმია ეკოლოგიური ქიმიის საფუძვლებით (მონოგრაფია)

ს. დურმიშიძის ბიოქიმიისა და ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი

ბიოლოგიური ჟანგვის ლაბორატორია

ანოტაცია:

მონოგრაფიაში განხილულია ქსენობიოქიმიის საგნის არსი, კვლევის სფერო და პრობლემები. ნაჩვენებია მისი მჭიდრო კავშირი ეკოლოგიურ ქიმიასთან. აღწერილია ცხოველურ და მცენარეულ ორგანიზმებში ქსენობიოტიკთა შეღწევისა და მათი მეტაბოლური გარდაქმნების მექანიზმები. დახასიათებულია უჯრედის ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემები, ქსენობიოტიკთა დეტოქსიკაციაში მონაწილე უჯრედული სტრუქტურები და ფერმენტული სისტემები.

წიგნი განკუთვნილია განსხვავებული დარგების სპეციალისტებისათვის: ქიმიკოსებისათვის, ბიოქიმიკოსებისათვის, ბიოფიზიკოსებისათვის, ფარმაკოლოგებისათვის, ტოქსიკოლოგებისათვის, ეკოლოგებისათვის, ფიზიოლოგებისათვის, აგრეთვე უმაღლესი სასწავლებლების ქიმიური, ბიოლოგიური და აგრონომიული პროფილის პედაგოგებისა და მაგისტრანტებისათვის. იგი შეიძლება სასარგებლო აღმოჩნდეს მემბრანულ ბიოლოგიაში და ტოქსიკოლოგიაში მომუშავე სპეციალისტებისათვის.

Gordeziani, M., Khatisashvili, G., Varazi, T., Kurashvili, M., Pruidze, M.

Xenobiochemistry with bases of ecological chemistry (Monograph)

Durmishidze Institute of Biochemistry and Biotechnology

Laboratory of Biological Oxidation

Summary:

In this monograph are discussed the subject, research sphere and problems of xenobiochemistry and is shown its tight link with ecological chemistry. The monograph deals with the mechanisms of xenobiotics penetration through plant and animal organisms and their metabolic transformations. Cell antioxidant protecting systems, cell structures and enzymatic systems participating in xenobiotic detoxification are characterized.

The book is useful for different specialists, biochemists, biophysics, pharmacologists, toxicologists, ecologists, physiologists, also for chemical, biological and agrarian high school professors and students. It can be useful for specialists working in membrane biology and toxicology.

რედაქტორი: ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი
ბ.წერეთელი

რეცენზენტები: ბიოლოგიის მეცნიერებათა კანდიდატი,
დ. ჭრიკიშვილი

ბიოლოგიის მეცნიერებათა კანდიდატი,
ი. აბდუშელიშვილი

წიგნის გამოცემა დაფინანსებულია საქართველოს ეროვნული სამეცნიერო ფონდის (GNSF) და უკრაინის მეცნიერებისა და ტექნოლოგიების ცენტრის (STCU) ერთობლივი გრანტით #4674

გამომცემლობა: შ.პ.ს. სტამბა ქომი. ტირაჟი 100.

თბილისი, 2011

ISBN 978-9941-0-3199-1

სარჩევი

თავი 1. ქსენობიოქიმია. საგნის განსაზღვრა, კავშირი ეკოლოგიურ ქიმიასთან, ქსენობიოტიკთა მნიშვნელოვანი წარმომადგენლები....7

1.1 ქსენობიოქიმია. საგნის განსაზღვრა, კავშირი ეკოლოგიურ ქიმიასთან 7
1.2 ზოგიერთი მნიშვნელოვანი ქსენობიოტიკის ზოგადი დახასიათება 13
1.2.1 ნავთობი 13
1.2.1.1 ნედლი ნავთობის ქიმიური შემადგენლობა.... 13
1.2.1.2 ნავთობპროდუქტებით გარემოს დაბინძურება და მათი სალიკვიდაციო ღონისძიებები.... 14
1.2.2 არენები 17
1.2.3 პესტიციდები 19
1.2.4 მდგრადი ორგანული დამბინძურებლები 30
1.2.5 ზედაპირულად აქტიური ნაერთები.... 37
1.2.5.1 ორგანული გამხსნელები, გამწმენდი და სარეცხი საშუალებები 39
1.2.6 კოსმეტიკური და ჰიგიენური საშუალებები 40
1.2.7 ფტალატები.... 41
1.2.8 არაორგანული ქსენობიოტიკები გარემოში 42
1.2.8.1 ნახშირბადის ოქსიდები.... 42
1.2.8.2 გოგირდის დიოქსიდი.... 44
1.2.8.3 აზოტის ოქსიდები 45
1.2.8.4 ატმოსფეროს მეორადი წარმოშობის დამბინძურებლები 47
1.2.8.5 მძიმე მეტალები.... 50

თავი 2. ქემოდინამიკის ელემენტები. ქსენობიოტიკთა შეღწევა ცხოველურ და მცენარეულ ორგანიზმებში 56

2.1 უცხო ნაერთთა ქცევა გარემოში და მათი ეკოსისტემაში ცირკულაცია.... 56
2.1.2 ორთქლების წონასწორული წნევა.... 58
2.1.3 განაწილების კოეფიციენტი და ჰიდროფობული დაკავშირება.... 59
2.1.4 ადსორბცია.... 61
2.1.4.1 ლენგმიურის იზოთერმა 62
2.1.4.2 ფრეინდლიხის იზოთერმა.... 63
2.1.4.3 ნიადაგის ორგანული ფრაქცია 64
2.1.4.4 ადსორბატის თვისებები 66
2.1.5 ნივთიერების განაწილება ნიადაგში.... 67
2.1.5.1 დიფუზია 68
2.1.5.2 გამოტუტვა.... 69
2.1.5.3 აორთქლება 70
2.1.5.3.1 აორთქლება ნიადაგიდან.... 71
2.1.5.3.2 აორთქლება წყლიდან.... 71
2.2 ქსენობიოტიკთა შეღწევა ცხოველურ ორგანიზმებში 74
2.2.1 ქსენობიოტიკთა ტრანსპორტი ქსოვილოვან ბარიერებში.... 75
2.2.2 ქსენობიოტიკთა განაწილება ცხოველურ ქსოვილებში 76
2.3 ქსენობიოტიკთა შეღწევა მცენარეში 79
2.3.1 ქსენობიოტიკთა ტრანსპორტი მცენარეში.... 82

2.4 ფიტორემედიაცია 85
2.5 ქსენობიოტიკთა დეგრადაცია ნიადაგის მიკროორგანიზმებით 86

თავი 3. ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმის ქიმია 89

3.1. ქსენობიოტიკთა ბიოტრანსფორმაციის გზები 89
3.2. ფუნქციონალიზაციის რეაქციები 90
3.2.1 ჰიდროქსილირება 90
3.2.2 ჰიდროლიზი 102
3.2.3 აღდგენითი გარდაქმნები 104
3.2. კონიუგაციის რეაქციები 108
3.3. ზოგიერთი ქსენობიოტიკის მეტაბოლიზმის მექანიზმი 110

თავი 4. ქსენობიოტიკები და ორგანიზმი 118

4.1 ტოქსიკანტთა დოზები და ორგანიზმზე მათი მოქმედება 118
4.1.1 ქსენობიოტიკთა ტოქსიკური ზემოქმედების შეფასების მოდელები 120
4.2 დეტოქსიკაცია და ქსენობიოტიკთა ტოქსიკურობის გაძლიერება 122
4.3 ქიმიური გარემო და ორგანიზმთა ქცევა 123
4.4 ქსენობიოტიკთა გარდაქმნებზე მოქმედი ფაქტორები 125
4.4.1 გენეტიკური ფაქტორები და შიდასახეობრივი განსხვავებები 125
4.4.2 ფიზიოლოგიური ფაქტორები 127
4.4.3 გარემო ფაქტორები 129
4.5 უცხო ნაერთთა გარდაქმნები ღვიძლში 133
4.6 ქსენობიოტიკთა დეტოქსიკაცია მცენარეში 138

თავი 5. ქსენობიოტიკთა დეტოქსიკაციაში მონაწილე ფერმენტები
და ფერმენტული სისტემები 141

5.1 ფუნქციონალიზაციაში მონაწილე ფერმენტები 141
5.1.1 ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზები 141
5.1.1.1 ციტოქრომ P450-რედუქტაზა (EC 1.6.2.4) 142
5.1.1.2 NADH-ციტოქრომ b_5-რედუქტაზა (EC 1.6.2.2) 145
5.1.1.3 ციტოქრომი b_5 147
5.1.1.4 ციტოქრომ P450-ის აღნაგობა და თვისებები 150
5.1.1.5 ციტოქრომ P450-ით კატალიზებული მონოოქსიგენაზური ციკლი 160
5.1.1.6 ციტოქრომ P450-ის მრავლობითი ფორმები და ნომენკლატურა 162
5.1.1.7 ციტოქრომ P450-ის ფორმათა ინდუქცია 168
5.1.2 პეროქსიდაზები 170
5.1.2 .1 ციტოქრომ P450-ის პეროქსიდაზული აქტივობა 172
5.1.3 ფენოლოქსიდაზები 173
5.1.4 ესთერაზები 176
5.1.5 რედუქტაზები 178
5.1.6 დეჰალოგენაზები 180
5.2 ქსენობიოტიკთა კონიუგაციაში მონაწილე ფერმენტები 181

თავი 6. ბიომემბრანები. აღნაგობა, შემადგენლობა და ნივთიერებათა ტრანსპორტი 183

6.1 ბიომემბრანა – უჯრედის სტრუქტურული და ფუნქციური ერთეული 183
6.2 ენდოპლაზმური მემბრანების მორფოლოგია 184
6.2.1 ენდოპლაზმური მემბრანის ქიმიური შემადგენლობა 186
6.3 ენდოპლაზმური მემბრანების ლიპიდური კომპონენტი 186
6.3.1 ფოსფოლიპიდების განაწილება და მათი შიდამემბრანული ორიენტაცია 192
6.3.2 ფაზური გადასვლები ლიპიდურ ბიშრეში 194
6.3.3 ორმაგი შრის დენადობა და ძვრადობა 195
6.4 ენდოპლაზმური მემბრანების სტეროიდული კომპონენტები. ქოლესტეროლი 196
6.5 ენდოპლაზმური მემბრანების ცილური კომპონენტი 199
6.6 ცილა – ლიპიდური ბიშრის დინამიკური მოდელი 200
6.6.1 ცილა – ლიპიდური ურთიერთქმედება ენდოპლაზმურ მემბრანებში 203
6.6.2 ენდოპლაზმური მემბრანის მჟანგველ სისტემათა "კლასტერული" წყობის ჰიპოთეზა 205
6.7 მემბრანული ტრანსპორტი 207
6.7.1 ნივთიერებათა დიფუზია ლიპიდურ ბიშრეში 208
6.7.2 აქტიური ტრანსპორტი 211
6.7.2.1 იონური ტრანსპორტის მექანიზმები მემბრანებში 213
6.7.2.2 მემბრანებით იონების განვლადობის მოდელირება 215
6.8 ენდო- და ეკზოციტოზი 218
6.9 მემბრანული განვლადობის კვლევის მეთოდები 222

თავი 7. ქსენობიოტიკთა ოქსიგენაზური ჟანგვის რეგულატორული მექანიზმები 224

7.1 მონოოქსიგენაზების რეგულაცია მემბრანულ დონეზე 224
7.1.1 მემბრანული ფოსფოლიპიდების გავლენა ციტოქრომ P450-ის მეორეულ სტრუქტურასა და აქტივობაზე 230
7.1.2 მემბრანული ფოსფოლიპიდების მონაწილეობა NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზისა და ციტოქრომ P450-ის ურთიერთქმედებაში 231
7.1.3 NADPH-ციტოქრომ b_5-რედუქტაზისა და ციტოქრომ b_5-ის ფოსფოლიპიდ-დამოკიდებულება 234
7.1.4 ოქსიგენაზები და ლიპიდები მემბრანებში ერთიან დინამიკურ სისტემას წარმოადგენენ 237
7.1.5 ლიპიდთა პეროქსიდაციაში და ქსენობიოტიკთა ოქსიგენირებაში მემბრანის ერთი და იგივე ელექტრონთა სატრანსპორტო სისტემა მონაწილეობს 240
7.2 მონოოქსიგენაზური სისტემის რეგულაცია აღმდგენელი ექვივალენტების დონეზე 244
7.2.1 ურთიერთქმედება ელექტრონ-სატრანსპორტო გზებს შორის 244
7.2.2 ელექტრონთა ტრანსმემბრანული ცვლა მიკროსომასა და მიტოქონდრიას შორის 247
7.2.3 მიტოქონდრიული კონტროლი 247
7.2.4 NADPH-ის თავისუფალი ჟანგვა მიკროსომებში 250
7.3 მონოოქსიგენაზური სისტემის აქტივობის სუბსტრატული რეგულაცია 252
7.4 ციტოქრომ P450-ის რეგულაცია ინდუქციის დონეზე 255
7.5 მონოოქსიგენირების რეგულაცია ციტოქრომ P450-ის ქიმიური მოდიფიკაციის დონეზე 257
7.5.1 NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზას შესაძლო ფუნქციები ციტოქრომ P450-ის პეროქსიდაზად ტრანსფორმაციის შემდეგ 272

თავი 8. თავისუფალი რადიკალები, ჟანგბადის აქტიური ფორმები (ᲐᲤᲒ), უჯრედის ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემები 277

8.1 თავისუფალი რადიკალები, ნომენკლატურა და კლასიფიკაცია 277
8.1.1 ბიორადიკალების კვლევის მეთოდები 279
8.2 მოლეკულური ჟანგბადი და მისი აქტიური ფორმები (ᲐᲤᲒ) 282
8.3 აზოტის მონოოქსიდი 294
8.4 ქლორშემცველი რადიკალები 295
8.5 ლიპიდთა თავისუფალ-რადიკალური (ზეჟანგური) ჟანგვა 297
8.6 ბიორადიკალების არაფიზიოლოგიური პროდუცირება. CoQ-ს რადიკალი 301
8.7 ᲐᲤᲒ-ის გენერაცია მონოოქსიგენაზურ სისტემაში 304
8.8 უჯრედის ანტირადიკალური დაცვის სისტემები 308
8.8.1 ფერმენტი-ანტიოქსიდანტები 310
8.8.2 დაბალმოლეკულური ანტიოქსიდანტები 314

რეკომენდებული ლიტერატურა 322

თავი 1. ქსენობიოქიმია. საგნის განსაზღვრა, კავშირი ეკოლოგიურ ქიმიასთან, ქსენობიოტიკთა მნიშვნელოვანი წარმომადგენლები

1.1 ქსენობიოქიმია. საგნის განსაზღვრა, კავშირი ეკოლოგიურ ქიმიასთან

ადამიანის მოღვაწეობა განუხრელადაა დაკავშირებული სხვადასხვა ქიმიური ნაერთების წარმოებასა და მათ გამოყენებასთან. მსოფლიოში ყოველწლიურად ასობით მილიონი ტონა ქიმიური პროდუქტი იწარმოება. ეს ნაერთები, აგრეთვე, ბუნებაში მათი აბიოტური და ბიოტური გარდაქმნების შედეგად მიღებული პროდუქტები ხშირად ტოქსიკური ბუნებისაა. გარემოში ისინი სხვადასხვა გზით ვრცელდებიან, კოლოსალური რაოდენობით კონცენტრირდებიან ბიოსფეროში და მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ ეკოლოგიურ წონასწორობაზე. სადღეისოდ, წარმატებული ქვეყნისთვისაც კი სერიოზულ პრობლემას წარმოადგენს გარემოს ქიმიური დაბინძურებით გამოწვეული ეკოლოგიური რისკ-ფაქტორების არსებობა. ურბანიზაციის, მრეწველობისა და ტრანსპორტის განვითარების, სოფლის მეურნეობისათვის ქიმიკატების წარმოების, სამხედრო მოქმედებებისა და სხვა საქმიანობის შედეგები ადამიანს ბუმერანგივით უბრუნდება სიცოცხლისათვის საშიში, ტოქსიკური ნაერთების სახით. ასეთი ნაერთები ძალიან ხშირად მაღალი ტოქსიკურობით გამოირჩევიან და სადღეისოდ პრობლემურ ქიმიურ დამბინძურებლებს წარმოადგენენ. მათ მიეკუთვნება: პესტიციდები, სასუქები, ლაქ-საღებავები, ორგანული გამხსნელები, ემულგატორები, დამაკონსერვებელი აგენტები, ნავთობპროდუქტები, საყოფაცხოვრებო ქიმიის პროდუქტები, პოლიმერების წარმოებაში გამოყენებული ქიმიკატები (პოლიმერები, მონომერები, პიგმენტები, პლასტიფიკატორები, სტაბილიზატორები, პლასტიციზერები და სხვ.), ფარმაკოლოგიური მრეწველობის პროდუქტები, ზედაპირულად აქტიური ნაერთები, ფრეონები, ფეთქებადი ნაერთები, შესაფუთი მასალები და მრავალი სხვა.

ნორმალურ ორგანიზმში ეს ნივთიერებები პირდაპირი ან არაპირდაპირი გზით სრულიად შემთხვევით ან თვით ადამიანის მიზანმიმართული ქმედებით **გარედან** ხვდებიან. სწორედ ამიტომაა მათი საერთო სახელწოდება **ქსენობიოტიკები** (ბერძნ. *"ქსენოს"* (ξένος) – უცხო, *"ბიოს"* (βίος) – სიცოცხლე), რომელიც უცხო ნაერთთა სინონიმად გამოიყენება. ძნელი არ არის იმის შემჩნევა, რომ ჩამოთვლილი ქსენობიოტიკებიდან უკლებლივ ყველა ანთროპოგენური წარმოშობისაა, ანუ ადამიანის შეგნებული ქმედებით არიან მიღებული.

არანაკლები მნიშვნელობა აქვთ მცენარეული წარმოშობის ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებებს (ალკალოიდებს, გლუკოზიდებს, ორგანულ მჟავებს და ა.შ.), რომელთა უმრავლესობა საკმაოდ მდგრადია და მცენარის გამოშრობისას, ხანგრძლივი შენახვისას ან თერმული დამუშავებისას ცვლილებებს არ განიცდიან. ადამიანისთვის უცხო ნაერთთა კიდევ ერთ დიდ ჯგუფს მიკროორგანიზმთა ცხოველქმედების პროდუქტები წარმოადგენენ, რომლებიც თავისი ბიოლოგიური მოქმედებით აჭარბებენ კიდეც ყველაზე მაღალ ტოქსიკურ სინთეზურ ნივთიერებებს. ამდენად ეს მცენარეული და მიკრობული შხამებიც ადამიანისათვის ქსენობიოტიკებად განიხილებიან.

ცოცხალ ორგანიზმებში ქსენობიოტიკების ქცევათა სისტემატურმა კვლევამ ბიოქიმიაში ახალი, სავსებით დამოუკიდებელი მიმართულების – **ქსენობიოქიმიის** ფორმირება განაპირობა. ეს დისციპლინა შეისწავლის:

- გარდაქმნებს, რომლებსაც ექვემდებარება ორგანიზმში მოხვედრილი უცხო ნივთიერებები შეთვისებიდან გამოყოფამდე პერიოდში
- ამ გარდაქმნებში და წარმოქმნილი პროდუქტების ორგანიზმიდან მოცილებაში მონაწილე დამცავ სისტემათა ფუნქციონირებას
- ამ სისტემათა რეგულირების კანონზომიერებებს.

ამგვარად, ქსენობიოქიმიის, როგორც დამოუკიდებელი მეცნიერული დისციპლინის ჩასახვა და განვითარება ადამიანის ყოფაში ქიმიის გლობალურად შემოჭრამ განსაზღვრა. ამის საფუძველზეა შექმნილი დენის ვ. პარკის შესანიშნავი მონოგრაფია – "უცხო ნაერთთა ბიოქიმია" (Dennis V. Parke "The biochemistry of foreign compounds" Pergamon Press, Oxford, 1967), სადაც ავტორს ლოგიკური თანმიმდევრობით და დე-

ტალურად აქვს განხილული ქსენობიოქიმიაში იმ დროისათვის არსებული მონაცემები და კვლევის პერსპექტივები.

თანამედროვე ქსენობიოქიმია თავისებურ დარგთაშორის დისციპლინას წარმოადგენს და ძირითადად ბიოქიმიასა და ორგანულ ქიმიას ეყრდნობა. მას თავისი საკუთარი თეორიული ხედვა და ტექნიკური მიდგომები გააჩნია. ამ საგანმა, ერთი მხრივ, მძლავრი საბაზისო საფუძვლები შეუქმნა ფარმაკოლოგიასა და ტოქსიკოლოგიას, მეორე მხრივ კი ორგანულად გადაეჯაჭვა ასევე ახალ მეცნიერულ დისციპლინას – ეკოლოგიურ ქიმიას, გაითავისა რა მისი ძირითადი პრინციპები და კონცეფციები.

ეკოლოგიური ქიმია შეისწავლის გარემოში მიმდინარე ქიმიურ გარდაქმნებს და ცოცხალ ბუნებაზე მათ ნეგატიურ ზემოქმედებას. მისი კვლევის მიზანს წარმოადგენს აგრეთვე გარემოსა და ორგანიზმს შორის ბუნებრივი და ანთროპოგენური წარმოშობის ნაერთების (განსაკუთრებით ტოქსიკური ქსენობიოტიკების) მიმოქცევა, მათი ზღვრულად დასაშვები კონცენტრაციების (**ზდკ**) დადგენა და მოსალოდნელი არასასურველი ეფექტების ლიკვიდაციის გზების ძიება. ამ საგნის საფუძვლები დეტალურადაა წარმოდგენილი მონოგრაფიებში: "ეკოლოგიური ქიმიის სახელმძღვანელო" ფ. კორტეს რედაქციით (Korte F. et al., „Lehrbuch der ökologischen chemie". Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1992), გ. ფელენბერგის "გარემოს დაბინძურების ქიმია" (Fellenberg G. "Chemie der Umweltbelastung". Teubner, Stuttgart, 1990), მ. გორდეზიანისა და გ. კვესიტაძის "ეკოლოგიური ქიმიის საფუძვლები" (თბილისი, ინტელექტი, 2000 წ.).

ქსენობიოქიმიისათვის და ეკოლოგიური ქიმიისათვის ერთნაირად არსებითია ეკოსისტემის ძირითად კომპონენტებს (ნიადაგი, წყალი, ჰაერი) შორის ქსენობიოტიკთა ცირკულაციის კანონზომიერებების გამოვლენა და მათი ქიმიური სტაბილურობისა თუ მეტაბოლური აქტივობის უნარის დადგენა. უცხო ნივთიერება ორგანიზმში შეიძლება მოხვდეს პირდაპირ – უცვლელი სახით, ან ორგანიზმში მოხვედრამდე გაიაროს მთელი რიგი აბიოტური და ბიოტური ზემოქმედება და ორგანიზმში სახეშეცვლილი ფორმით მოხვდეს. ქსენობიოქიმიის თვალსაზრისით არ არის სულერთი, რა გარდაქმნებს განიცდის გარემოს ფაქტორების გავლენით ორგანიზმში შესაღწევი უცხო ნივთიერების მოლეკულა; კერძოდ, შეცვლილია თუ არა მისი ქიმიური ინერტულობა და შესაბამისად როგორია მისი მეტაბოლური აქტივობა, ან დაქვეითებულია თუ პირიქით გაძლიერებულია მისი ტოქსიკური მოქმედების უნარი.

დადგენილია, რომ ყველა სასაქონლო ქიმიური პროდუქტი, ან მისი გარდაქმნის შედეგად წარმოქმნილი ინტერმედიატი საბოლოო ჯამში გარემოში კონცენტრირდება. ამიტომ ეკოლოგიური ქიმიის ისეთი უძირითადესი ცნებები, როგორიც არის: "ქიმიური პროდუქტის წარმოების მოცულობა", "გამოყენების სფერო", "გარემოში გავრცელების და დაგროვების ალბათობა", "მდგრადობა და მეტაბოლური აქტივობა", ან "ორგანიზმზე დროზე დამოკიდებული სპეციფიკური მოქმედება", ფაქტიურად წარმოადგენენ ნივთიერებით გარემოსთან ორგანიზმის მობილური დამოკიდებულების მახასიათებლებს. რაც შეეხება "გარემოს დაბინძურებისა" და "მოსალოდნელი შედეგების" ცნებებს, სამედიცინო ტერმინოლოგია რომ გამოვიყენოთ, მათთვის "ეკოპროფილაქტიკა" და "ეკოთერაპია" შეიძლებოდა გვეწოდებინა.

ქიმიური პროდუქტის წარმოების ტექნოლოგიის დამუშავებისას ამ პროდუქტით გარემოს მოსალოდნელი დაბინძურების კვლევა ძალიან ხშირად სისტემურ ხასიათს არ ატარებს. განსაკუთრებით, მხედველობაში არ არის მიღებული ის გარემოება, რომ ერთსა და იმავე პროდუქტს გამოყენების განსხვავებული მიზნები შეიძლება გააჩნდეს. მაგ., პოლიქლორირებულ ბიფენილებს სხვადასხვა დანიშნულების პლასტიფიკატორებად, კონდენსატორებში და ტრანსფორმატორებში დიელექტრიკებად, ხოლო გამთბობ რადიატორებში უწვად სითბომატარებლებად იყენებენ. ამ გარემოებათა გაუთვალისწინებლობა თავის მხრივ გარემოს დაბინძურების რამდენიმე პრობლემის კომბინირებულ გადაწყვეტას საჭიროებს. უპირველეს ყოვლისა აუცილებლად უნდა დადგინდეს გარემოზე ნივთიერების ზემოქმედების არასასურველ ეფექტსა და მის ქიმიურ სტრუქტურას, კერძოდ მოლეკულაში მავნე მოქმედების შემადგენელ ნაწილს, შორის ურთიერთკავშირი. ცალკეულ ნივთიერებათა შესწავლისას ყურადღება უნდა გამახვილდეს არამარტო მის სასარგებლო თვისებებზე, არამედ გარემოზე მისი ზემოქმედების სპეციფიკაზეც. უნდა შეისწავლებოდეს გარემოში ნივთიერების შესაძლო, ან რეალურად მოსალოდნელი კონცენტრაცია და გარემოს მატერიალურ შემადგენლობაზე მისი ზემოქმედების ბუნება. ქიმიური პროდუქტის გამოყენების წინ საჭიროა სასაქონლო პროდუქციის ძირითადი შემადგენლობის და მისი დამბინძურებელი კომპონენტის რაოდენობრივი შემცველობის ცოდნა, რადგან ეს პირობა გადამწყვეტია პროდუქტის გამოყენების არეალის გან-

საზღვრაში. აუცილებელია, აგრეთვე გარემოში ნივთიერების მოხვედრის და მისი განაწილების გრძელვადიანი ეკოლოგიური ბალანსის განსაზღვრაც, რომელიც წარმოებული ქიმიკატის რაოდენობაზე, გამოყენების სფეროზე, გარემოში შეღწევასა და გავრცელებაზე, ცალკეულ ეკოსისტემებს შორის მის შესაძლო გადატანაზე, დაგროვებასა და მეტაბოლიზმზე ამომწურავ ინფორმაციას უნდა შეიცავდეს. ასეთი ბალანსის საფუძველზე დგინდება გარემოს ქიმიურ-ეკოლოგიური "ტევადობა", ანუ ქიმიკატის გარემოდან გამოძევების აბიოტური უნარი. ეს ხანგრძლივი დროით გარემოს მატერიალური შემადგენლობის შესაძლო ცვლილებათა პროგნოზირების საშუალებას იძლევა.

"ეკოპროფილაქტიკური" კვლევის ეტაპი მოიცავს წარმოების პროცესში მავნე გამონაყოფების მინიმუმამდე დაყვანას, ტექნოგენური დამბინძურებლების რაოდენობის შემცირებას, გამოყენების მეთოდთა გაუმჯობესება-სრულყოფას, ეკოლოგიურად არასასურველი ქიმიური პროდუქტების გარემოსადმი შეთავსებადი პროდუქტებით შეცვლას და წარმოების ნარჩენების შემდგომი გადამუშავების ტექნოლოგიების გაუმჯობესებას. ყველა ამ პარამეტრთა საფუძველზე შეიძლება სრულად იქნას დახასიათებული და შეფასებული ამა თუ იმ ქიმიკატის ზემოქმედება გარემოზე და შემდგომ ცოცხალ ორგანიზმზე.

"წარმოების მოცულობის" პარამეტრი უშუალო კავშირშია ქიმიური პროდუქტის "გამოყენების სფეროს" პარამეტრთან. მასში მოხმარების საბოლოო სტადიაზე ქიმიკატის გამოყენების რაოდენობრივი აღრიცხვა იგულისხმება. ქიმიკატების უშუალო გამოყენების სფეროსა და იმ ბუნებრივი ეკოსისტემის ცოდნა, რომელშიც ისინი გამოყენების შემდეგ შეიძლება მოხვდნენ, გარემოს შესაძლო ცვლილებების შეფასების პირობებს ქმნის. ამასთან დაკავშირებით მიზანშეწონილია ქიმიური პროდუქტების დაყოფა არამხოლოდ მათი მიზნობრივი დანიშნულების (მაგ., პესტიციდების დაყოფა ინსექტიციდებად, ჰერბიციდებად, ან ფუნგიციდებად), არამედ სოფლის მეურნეობაში ან ჯანმრთელობის დაცვის სამსახურში მათი საერთო გამოყენების მიხედვითაც. მაგ., მცენარეთა შეწამვლის გარდა პესტიციდებით მარცვლეულისა და ბოსტნეულის დამუშავება მათი შენახვის პერიოდის გახანგრძლივების მიზნით; შენობებში მავნე მწერების საწინააღმდეგოდ ან ეპიდემიის აღმკვეთ ისეთ ღონისძიებებში გამოყენება, როგორიცაა მალარიის გადამტანებთან ბრძოლისას დიდი ფართობების დამუშავება.

ქიმიკატები გარემოში სხვადასხვა გზით ვრცელდება, კოლოსალური რაოდენობით კონცენტრირდება ბიოსფეროში და ეკოლოგიურ წონასწორობაზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს.

ქიმიურ პროდუქტთა არაკონტროლირებადი რეგიონალური და გლობალური დაგროვების ერთ-ერთი მიზეზი არის მათი **ფუგიტიურობა**, ანუ გამოყენების ზონიდან გარემოში გაღწევისა და გავრცელების უნარი. ეს თავის მხრივ ხშირად უპროგნოზო და არასასურველი დაგროვებია მიზეზია. ამ პროცესის ინტენსივობა ძირითადად წარმოების მოცულობასა და ქიმიური პროდუქტის მდგრადობაზეა დამოკიდებული.

ქსენობიოტიკების **მდგრადობაში** ჩვეულებრივ მათი დაშლისადმი სტაბილურობა იგულისხმება, რასაც ეკოსფეროს ყოველი სპეციფიკური გარემოსათვის მასში ნივთიერების შეუცვლელად არსებობა განსაზღვრავს, ვიდრე იგი ფიზიკურად არ გამოიდევნება და განზავდება, ან ბოლოსდაბოლოს ბიოლოგიური გზით არ დეგრადირდება.

არჩევენ უცხო ნაერთთა მიზნობრივ, ანუ სასურველ და არასასურველ სტაბილურობას. პირველი მათგანი ქიმიური ნივთიერების ტექნოლოგიური გამოყენების წინამძღვარს წარმოადგენს. გამოყენების განსაზღვრულ პირობებში მას ხელოვნურადაც კი ზრდიან (მაგ., საცხებ მასალებში სტაბილიზატორების შეტანა). სხვადასხვა ტექნოლოგიური რეჟიმების დაცვისას, მასალათა სტაბილურობა აუცილებლად შენარჩუნებული უნდა იყოს დროის იმ მონაკვეთისათვის, რომელიც გამოყენების დადგენილ ვადებს ემთხვევა. მაგ., პლასტმასები და ლაქ-საღებავები, რომლებიც მშენებლობაში გამოიყენებიან, სასურველია რაც შეიძლება მაღალი მდგრადობით გამოირჩეოდნენ და გარემოს გავლენით მინიმალურად იცვლებოდნენ. ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები პირიქით, გამოყენების პროცესში უმცირეს სტაბილურობას უნდა ავლენდნენ. რასაკვირველია, სასურველია, რომ ყველა ქიმიური მასალა მაღალ სტაბილურობას ფლობდეს შენახვის პირობებში. არასასურველი მდგრადობა, რომელიც გამოყენების ვადას აღემატება, არაორგანული და ორგანული ნივთიერებებისათვის განსხვავებულია. ყველა არაორგანული ქიმიური პროდუქტი მისი შემდგენელი ელემენტების აბსოლუტური სტაბილურობის გამო არასასურველად მდგრადებს მიეკუთვნება.

ქლორორგანული პესტიციდებისთვის არასასურველი სტაბილურობის ცნება პირველად 1971 წელს

IUPAC-ის (თეორიული და გამოყენებითი ქიმიის საერთაშორისო კავშირი) სიმპოზიუმზე განისაზღვრა. მისი არსი იმაში მდგომარეობს, რომ ქიმიკატი თავისი მოქმედების ვადის გასვლის შემდეგაც რჩება უცვლელი ფორმით.

ქსენობიოტიკთა სტაბილურობაში დიდი მნიშვნელობა აქვს არამარტო გარემოს აბიოტურ ან ბიოტურ ზეგავლენას, არამედ თვით უცხო ნაერთის მოლეკულის სტრუქტურას. მაგ., არაგანშტოებული ალკილური ჯგუფები განშტოებულთან შედარებით ნაკლებსტაბილურია. ალკენები ნაკლებად მდგრადებია, ვიდრე ალკანები, ხოლო ალკანები ნაკლებ მდგრადებია არომატულ ნაერთებთან შედარებით. არომატულ ბირთვში ჩანაცვლებული ჯგუფების რიცხვის გაზრდით სტაბილურობა იზრდება. ისეთი ჩანაცვლებულები, როგორებიც ჰალოგენები, კერძოდ, ფტორი და ქლორია, სტაბილურობას უფრო ზრდიან, ვიდრე ალკილური ჯგუფები. ტრიაზინური ბირთვები ბენზოლთან შედარებით მეტ სტაბილურობას ამჟღავნებენ.

ორგანულ ნივთიერებათა მხოლოდ სრულ მინერალიზაციას, ანუ მცირე მოლეკულური მასების მქონე არაორგანულ პროდუქტებად ($CO, CO_2, H_2O, HCl, H_2S, NH_3$ და ა.შ.) დაშლას, შეუძლია მათგან გარემოს გასუფთავება. რამდენად სწრაფად და რა გზით წარიმართება ეს პროცესი, დამოკიდებულია გარემოს ქიმიურ, ბიოლოგიურ და ფიზიკურ ფაქტორებზე.

ნიადაგსა და წყლოვან გარემოში უცხო ნაერთთა სრული დეგრადაციის ძირითადი გზა მაინც მათი ბიოლოგიური მინერალიზაციაა. თითქმის ყველა შემთხვევაში იგი გარკვეული ტაქსონომიური ჯგუფის მიკროორგანიზმებით ხორციელდება, რომელთაც ქსენობიოტიკთა მეტაბოლიზება და საკუთარ კვებაში მათი როგორც ნახშირბადის ერთადერთ წყაროდ გამოყენება შეუძლიათ. ნიადაგში ამა თუ იმ ორგანული ქსენობიოტიკის დაშლისას გამოყოფილი CO_2-ის დროში ცვლილება სიგმოიდური მრუდის ხასიათს ატარებს. პროცესის მცირე საწყის პერიოდს, რომელიც ქიმიური ნაერთისადმი მიკროფლორის ადაპტაციას ესაჭიროება, სწრაფი დაშლის ფაზა მოსდევს. იგი პირველი რიგის კინეტიკურ განტოლებას (საწყისი ნივთიერების კონცენტრაციის ექსპონენციალურ კლებას) ემორჩილება. მას ცვლის მესამე – შენელებული დაშლის ფაზა, როდესაც სუბსტრატის კონცენტრაცია მიკრობული მეტაბოლიზმისათვის უკვე არასაკმარისია. ამ ფაზის მალიმიტირებელ ფაქტორს შეიძლება აგრეთვე ნიადაგში უცხო ნივთიერების დიფუზია წარმოადგენდეს. აქვე შევნიშნავთ, რომ ნიადაგში ქიმიური ნაერთის სრული მინერალიზაცია თითქმის არასდროს არ ხდება და ყოველთვის გვხვდება ნარჩენი კონცენტრაცია, რომლის რაოდენობაც პროდუქტის საწყის კონცენტრაციაზეა დამოკიდებული.

ძირითადი პროცესები, რომლებიც ნიადაგისა და წყლების დაბინძურებას იწვევს, ამ ეკოსისტემების ფაზების გამყოფ ზედაპირზე მიმდინარეობს. ტოქსიკური ნაერთების ნიადაგში მოხვედრისა და გავრცელების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორია წყალი – წვიმისა და ხელოვნური მორწყვის სახით. წყალი ნიადაგის ზედაპირიდან სიღრმეში ჩადინებისას თან წარიტაცებს გახსნილ ან სუსპენზირებულ ტოქსიკურ ნაერთებს, რის შედეგადაც ბინძურდება მიწისქვეშა წყლები, ხშირად სასმელი წყალიც.

ნიადაგის ქიმიური დაბინძურების დროს ტოქსიკანტის გავრცელების ხარისხს, პირველ რიგში, ადსორბციული პროცესები განსაზღვრავს. ნიადაგში მოხვედრილი ტოქსიკანტი, როგორც წესი, არათანაბრად ნაწილდება, რადგან ნიადაგის შემადგენელი კომპონენტები სხვადასხვა ადსორბციული თვისებებით ხასიათდება. ტოქსიკური ნაერთის სორბცია ძირითადად ნიადაგის ლიპოფილური ორგანული მატერიის და მინერალური კომპონენტების (ძირითადად თიხის სახით) მიერ ხდება. ადგილი აქვს აგრეთვე ტოქსიკანტის კოვალენტურად დაკავშირებას ჰუმინურ კომპონენტებთან. ადსორბცია შექცევადია, მაგრამ არასრულად, ვინაიდან ადსორბციის საპირისპირო პროცესი – დესორბცია, რომელიც მარილების ხსნარების საშუალებით მიმდინარეობს, მთლიანად ვერ ათავისუფლებს ნიადაგის ჰუმინურ ფრაქციასთან დაკავშირებულ ტოქსიკანტებს. დესორბციას ხელს უშლის აგრეთვე ტოქსიკანტების მოლეკულების ჩაშენება იმ ღრუებსა და თავისუფალ სივრცეებში, რომლებიც თიხის შრეების სტრუქტურაში ან ჰუმინური მაკრომოლეკულების შიგნით არსებობს.

ადსორბცია მნიშვნელოვნად ანელებს გახსნილი ქიმიური ნაერთების მასის გადატანას, რომელიც ტოქსიკანტების ნიადაგში მიგრაციის ძირითადი მამოძრავებელი ძალაა. ეს პროცესი მიმდინარეობს ნივთიერებების დიფუზიით, კონვექციითა და დისპერსიით.

მასის დიფუზიური გადატანა წარმოადგენს ნივთიერებების სტრუქტურული ნაწილაკების (მოლეკულების, ატომების ან იონების) თავისუფალ გადაადგილებას კონცენტრაციული გრადიენტის

მიმართულებით, რომელიც ბროუნის სითბური მოძრაობის შედეგად ხორციელდება. ამ პროცესის ინტენსივობა არაა დამოკიდებული წყლის დინების სიჩქარეზე და განისაზღვრება შემდეგი პარამეტრებით:

- ნიადაგის ფორიანობით (ფორების ზომითა და მათი რაოდენობით);
- დიფუნდირებული ნივთიერებების მოლეკულური თვისებებით (მოლეკულური მასით, მოლური მოცულობით);
- ნიადაგსა და წყალს შორის ნივთიერებათა კონცენტრაციების სხვაობით (კონცენტრაციული გრადიენტის ვექტორის მნიშვნელობით) და სხვ.

დიფუზიის შემაფერხებელი ფაქტორებია ნიადაგის მაღალი ფორიანობა, მოლეკულათა დიდი ზომები, კონცენტრაციული გრადიენტის დაბალი ძალა და სხვ. ამ ფაქტორების ჯამი შეადგენს ე.წ. იმპედანსს, რომლის სიდიდე გვიჩვენებს ნიადაგსა და წყალში დიფუზიის სიჩქარეების თანაფარდობას.

დიფუზიასთან ერთად, ძალიან მნიშვნელოვანი ფაქტორია გახსნილი ნივთიერებების წარტაცება წყლის ნაკადით. ნივთიერების ასეთ იძულებით გადაადგილებას მასის კონვექციული გადატანა ეწოდება. კონვექციის სიჩქარე დამოკიდებულია წყლის ნაკადის მოცულობასა და გახსნილი ნივთიერებების კონცენტრაციაზე.

ნიადაგის ფორების არაერთგვაროვნების გამო ნიადაგის სხვადასხვა უბნებში წყალში გახსნილი ნივთიერების კონცენტრაციები განსხვავებულია, რაც დისპერსიას, ანუ მასის არათანაბრად გადატანას განაპირობებს. დისპერსია საკმაოდ მნიშვნელოვანი ფაქტორია გრუნტის წყლებში ქიმიური ნაერთების გადატანისას.

ნიადაგში მასის გადატანა უფრო რთული პროცესებითაც მიმდინარეობს, რომლებიც ნიადაგის კომპლექსური სტრუქტურის მრავალ პარამეტრზეა დამოკიდებული. მაგ., მიწის ზედაპირიდან წყლის აორთქლება იწვევს ნიადაგის სიღრმიდან ზედაპირისაკენ წყლის ამოქაჩვას. ეს წყალი კონვექციურად წარიტაცებს ტოქსიკურ ნაერთს და მის გადატანას ახდენს. ასეთივე მაგალითია ნაერთების გადატანა ნიადაგის მაკროფორებში (ბზარებში, წვიმის ჭიების მიერ გაკეთებულ ხვრელებში და სხვ.) ჩანადენი წყლით.

ნიადაგიდან წყალში ტოქსიკური ნაერთების მიგრაციის პროცესის განხილვისას გასათვალისწინებელია, რომ უმეტეს შემთხვევაში ტოქსიკანტებს თან ახლავთ მათი ნაწილობრივი გარდაქმნის პროდუქტები. ისინი წარმოიქმნება ნიადაგის მიკროორგანიზმების უჯრედული და არაუჯრედული ფერმენტების, აგრეთვე, ფესვთა სისტემის ექსუდატების ფერმენტების მოქმედების შედეგად. ტოქსიკანტების გარდაქმნები შეიძლება აგრეთვე ხორციელდებოდეს აბიოტური რეაქციების ხარჯზეც, რომლებიც მიმდინარეობს მზის სხივების ზემოქმედებით, ჰაერის ჟანგბადისა და წყლის მონაწილეობით. ასეთი გარდაქმნებისას დიდი მნიშვნელობა აქვს ნიადაგის მინერალურ ნაერთებს (მაგ., რკინის, ალუმინისა და სხვა მეტალთა ოქსიდებს), რომლებიც კატალიზატორების როლს ასრულებენ.

ნიადაგში ლოკალური დაბინძურება ხანგრძლივი დროის განმავლობაში ნარჩუნდება. ამის მიზეზი შეიძლება იყოს არამარტო ნიადაგის მაღალი ადსორბციული უნარი, არამედ თვით ტოქსიკანტების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებებიც, განსაკუთრებით მათი ხსნადობა და მაღალი მდგრადობა გარემო პირობების მიმართ.

ნიადაგის მიერ ტოქსიკური ნაერთების დაკავშირება ხორციელდება როგორც არაორგანული ნაწილით, ასევე მისი ორგანული მატერიით. მაგ., ნაჩვენებია, რომ ნიადაგში შეტანილი პესტიციდის – ამიბენის 29% ჰუმუსს უკავშირდება, ხოლო 9% – თიხით შთაინთქმება. მინერალებიდან ყველაზე ძლიერი ადსორბენტი თიხებია, რომელთა ადსორბციის უნარი იზრდება შემდეგი თანმიმდევრობით:

ილიტი < ბენტონიტი < კაოლინი

ტოქსიკანტები, ადსორბციის გარდა, ჰუმუსის მასას წყალბადური და კოვალენტური ბმებითაც უკავშირდება. ჰუმუსთან დაკავშირება ძირითადად წარმოებს ტოქსიკანტების პოლარული ფუნქციური ჯგუფების (ჰიდროქსილის, ამინის, კარბონილის, კარბოქსილის და სხვ.) ხარჯზე. ეს ჯგუფები, ერთი მხრივ, ზრდიან ტოქსიკანტების მოლეკულების პოლარობას და ამით ხელს უწყობენ წყალბადური ბმებისა და ვან-დერ-ვაალსის მიზიდულობის ძალების წარმოქმნას ტოქსიკური ნაერთისა და ნიადაგის ორგანულ

მატერიას შორის, ხოლო მეორე მხრივ, ისინი ხელს უწყობენ ტოქსიკანტის კოვალენტურად დაკავშირებას ჰუმუსის კომპონენტებთან, მაგ., ჰუმინსა და ფულვო-მჟავებთან. ნიადაგთან დაკავშირებული ტოქსიკანტების გამოთავისუფლება ელუციის ან ჰიდროლიზის მეშვეობით ძალიან ნელა მიმდინარეობს, ამიტომ ნიადაგი, როგორც წესი, ხანგრძლივი დროის განმავლობაში რჩება დაბინძურებული.

ტოქსიკური ნაერთების მდგრადობას გარემო პირობების მიმართ, ანუ პერსისტენტულობას, განსაზღვრავენ იმ დროის ხანგრძლივობით, რომლის განმავლობაშიც ტოქსიკანტის მთელი რაოდენობის 95% გარდაიქმნება. გარემოს დამბინძურებლებს შორის ეკოლოგები გამოყოფენ განსაკუთრებით მაღალი სტაბილურობის მქონე, ე.წ. მდგრად, ანუ პერსისტენტულ ორგანულ დამბინძურებლებს (POPs – Persistent Organic Toxicants), რომლებსაც მიეკუთვნება: დიოქსინები, პოლიქლორირებული ბიფენილები, ქლორორგანული პესტიციდების უმრავლესობა (ალდრინი, დიელდრინი, ენდრინი, ქლორდანი, ლინდანი, ჰექსაქლორი ჰექსაქლორბენზოლი, მირექსი, ტოქსაფენი, DDT და სხვ.), პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადები და სხვ. 95%-იანი დაშლის პერიოდი დიოქსინებისათვის 14–15 წელია, პოლიქლორირებული ბიფენილებისათვის – 10–12 წელი, DDT-სათვის – 4 წელი, ჰეპტაქლორისათვის – 3.5 წელი, ლინდანისათვის – 3 წელი და ა.შ. ფართოდ გავრცელებული სიმეტრიული ტრიაზინების კლასის პესტიციდები (სიმაზინი, ატრაზინი, პრომეტრინი) ნიადაგში ორ წელზე მეტს ძლებს, კარბამატები – რამდენიმე თვიდან 1 წლამდე, ხოლო ფოსფორორგანული ინსექტიციდები (ქლოროფოსი, მეტაფოსი და სხვ.) და ფენოქსიძმარმჟავას წარმოებულები – 2,4-D, 2,4,5-T და სხვები რამდენიმე თვეში იშლება.

ნიადაგში ტოქსიკანტების დეგრადაცია შეიძლება განხორციელდეს როგორც აბიოტურად, ასევე ბიოტურადაც. აბიოტური გარდაქმნები წარმოადგენენ ფოტოქიმიურ და ქიმიურ ჟანგვა-აღდგენით რეაქციებს, აგრეთვე ტოქსიკანტების ჰიდროლიზურ დაშლას. ამ რეაქციებში მონაწილეობენ ნიადაგის ორგანული ნივთიერებები, მეტალთა ოქსიდები და მინერალები. მაგ., ნიადაგში აბიოტურად მიმდინარეობს: ინსექტიციდების – ლინდანისა და DDT-ს აღდგენითი დეჰიდროქლორირება, პარათიონისა და პენტაქლორნიტრობენზოლის ნიტრო-ჯგუფების ამინო-ჯგუფებამდე აღდგენა, ფოსფორორგანული ინსექტიციდების ჰიდროლიზი და სხვა პროცესები. ტოქსიკური ორგანული ნაერთების სრული დეგრადაციის ძირითადი გზა მათი ბიოლოგიური მინერალიზაციაა, ე.ი. როდესაც ორგანული ნაერთების დაშლის პროდუქტებს წარმოადგენენ CO_2, H_2O, HCl, NH_3 და სხვა არაორგანული ნივთიერებები. ასეთი დეგრადაცია ხორციელდება მიკროორგანიზმებით, რომელებსაც მთელ რიგ შემთხვევებში შეუძლიათ გამოიყენონ ტოქსიკური ნაერთები, როგორც ნახშირბადის, აზოტის ან ფოსფორის ერთადერთი წყარო.

ტოქსიკანტების მიკრობიოლოგიური დაშლის სიჩქარე დამოკიდებულია მთელ რიგ ფაქტორებზე, როგორებიცაა: ნიადაგში ჟანგბადის კონცენტრაცია, ტემპერატურა, ნიადაგის pH, არაორგანული და ორგანული საკვები ნივთიერებების არსებობა, შესაბამისი მიკროფლორა და სხვ. ჩამოთვლილი ფაქტორებიდან ყველაზე მეტად მნიშვნელოვანია ჟანგბადის შემცველობა, რომელიც ალიმიტირებს როგორც აერობული, ასევე ანაერობული მიკროორგანიზმების გამრავლების ინტენსივობას.

უმეტეს შემთხვევაში POPs-ის მინერალიზაცია ანაერობული და აერობული მიკროორგანიზმების განსაზღვრული თანმიმდევრობით მოქმედებას საჭიროებს. როგორც წესი, თავდაპირველად აუცილებელია ქლორის ატომების მოხლეჩა, ან მათი ჩანაცვლება ჰიდროქსილის რადიკალებით. ასეთი გარდაქმნები უპირატესად ჟანგბადით ღარიბ ნიადაგში, ანაერობული მიკროორგანიზმებით ხორციელდება. ანაერობული პროცესის შედეგად ტოქსიკანტისაგან რჩება არომატული ბირთვი, რომელიც ხელმისაწვდომი ხდება აერობული მიკროორგანიზმების არაუჯრედული ოქსიდაზებისათვის (პეროქსიდაზები, ლაკაზები, ლიგნინაზები და სხვ.), რომლებიც არომატული ბირთვის ჟანგვით გახლეჩას აწარმოებენ. ცხადია, POPs-ის დაშლისათვის ხელსაყრელი პირობები – ნიადაგში მიკროორგანიზმების ანაერობული და აერობული ფორმების მონაცვლეობითი მოქმედება – მხოლოდ იშვიათ შემთხვევაში შეიძლება შეიქმნას. სწორედ ეს უნდა განაპირობებდეს ქლორორგანული ტოქსიკანტების განსაკუთრებით მაღალ მდგრადობას ნებისმიერ ეკოლოგიურ ნიშში.

ამგვარად, როგორც ამ მოკლე მიმოხილვით დავინახეთ, ეკოლოგიური ქიმიის საგანი და მასთან დაკავშირებული პრობლემები უაღრესად მნიშვნელოვანი უნდა იყოს ქსენობიოქიმიისათვის. მონოგრაფიაც ამის გათვალისწინებითაა შედგენილი.

1.2 ზოგიერთი მნიშვნელოვანი ქსენობიოტიკის ზოგადი დახასიათება

ბუნებრივი და სინთეზის გზით მიღებულ ორგანულ ნივთიერებათა მსოფლიო წარმოება განსაკუთრებით მეორე მსოფლიო ომის საწყისი პერიოდიდან გაიზარდა. ამის მიზეზი, უწინარეს ყოვლისა, ახალ ნივთიერებებზე გაზრდილი მოთხოვნილება იყო. რაც შეეხება უცხო ნაერთთა გარემოზე ზემოქმედებას, ეს პრობლემა შეშფოთებას ყოველთვის იწვევდა. ამასთან დაკავშირებით ბოლო პერიოდისათვის განსაკუთრებული ყურადღების საგნად იქცა გარემოს დაცვის ის პრობლემები, რომლებიც წინა პლანზე უპირატესად ნავთობის, პესტიციდების, ზედაპირულად აქტიური ნაერთების (ზაან-ის) და სხვათა გამოყენებამ წამოსწია.

1.2.1 ნავთობი

გარემოს ნავთობით დაბინძურება მუდმივად წარმოადგენს მწვავე ეკოლოგიურ პრობლემას. ექსპერტთა მონაცემებით ნიადაგისა და წყლების ნავთობით დაბინძურების მასშტაბებმა, რომლებიც ნავთობმომპოვებელი წარმოებითა და მისი ტრანსპორტირებითაა გამოწვეული, შეიძლება უაღრესად დიდი სივრცეები მოიცვას. არსებული მექანიკური, თერმული და ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით ნავთობისაგან დაბინძურებული ტერიტორიების გაწმენდა, ერთი მხრივ, მეტად ძვირი ჯდება, მეორე მხრივ კი ამ გზით დაბინძურების ლიკვიდაცია მხოლოდ ნაწილობრივაა შესაძლებელი. არსებულ ტექნოლოგიებს წარმატებით ცვლიან მიკრობიოლოგიური მეთოდები, რომელთაც ხშირად ალტერნატივა საერთოდ არ გააჩნიათ.

მნიშვნელოვანი (საწარმოო) რაოდენობით ნედლი ნავთობი პირველად 1880 წელს იქნა მოპოვებული. მას შემდეგ კი მისი წარმოწება მუდმივად იზრდებოდა და 2001 წლის მონაცემებით მსოფლიოში ერთი დღის განმავლობაში 9.3 მლნ ტონა ნავთობი მოიპოვება. გასუფთავებული ნავთობპროდუქტების 60% მუდმივად ენერგეტიკული მოთხოვნილებების დასაკმაყოფილებლად იხარჯება. ცხადია პრაქტიკულად შეუძლებელია ქიმიური პროდუქტის ასეთი რაოდენობით მიღება-გამოყენება გარკვეული დანაკარგების გარეშე. დაგეგმილი თუ შემთხვევითი დანაკარგების რაოდენობაც მუდმივად იზრდება და შესაბამისად მწვავედ დგას ნედლი ნავთობითა და მისი გადამუშავების პროდუქტებით ეკოსისტემის (განსაკუთრებით ზღვების) დაბინძურების საკითხი.

1.2.1.1 ნედლი ნავთობის ქიმიური შემადგენლობა

გარემოზე ნავთობის გავლენის შესწავლისას, უპირველეს ყოვლისა, მისი შემადგენელი კომპონენტების ბუნებაა გასათვალისწინებელი, რადგან სწორედ ისინი განსაზღვრავენ ფლორასა თუ ფაუნაზე ნავთობის, როგორც სასაქონლო პროდუქტის ზემოქმედების სპეციფიკას.

ნედლი ნავთობი ქიმიურ ნივთიერებათა ნარევს წარმოადგენს და ასეულობით კომპონენტებისაგან შედგება. ის მცენარეული და ცხოველური ორგანიზმების ორგანულ ნარჩენებზე სითბური, ქიმიური და ბაქტერიული ზემოქმედების ხანგრძლივი პროცესის შედეგად წარმოიქმნა. სხვადასხვა გეოგრაფიულ რეგიონში არსებულ ნედლ ნავთობებში გამოვლენილი განსხვავება განპირობებულია არა მათი ქიმიური შემადგენლობით, არამედ ცალკეულ კომპონენტთა რაოდენობრივი შემცველობით. რაც განაპირობებს ნედლი ნავთობის ფიზიკურ-ქიმიურ თვისებებს.

ნედლი ნავთობი შეიცავს ასამდე სხვადასხვა ქიმიურ კომპონენტს, რომელთა ქიმიური შემცველობა ფართო საზღვრებში მერყეობს და ძირითადად ნავთობის საბადოს ადგილსამყოფელზეა დამოკიდებული. ნავთობის დაახლოებით 75%-ს ნახშირწყალბადები შეადგენს, ხოლო დანარჩენი ნაწილი წარმოადგენს ნახშირწყალბადების წარმოებულებს, რომლებიც შეიცავენ გოგირდს, აზოტსა და ჟანგბადს. ნავთობის ნახშირწყალბადები შედგება ალკანების, ციკლოპარაფინების (ნაფთენების), არომატული და ნაფთენო-არომატული ნახშირწყალბადებისაგან.

ნავთობის მასის საშუალოდ 10–30%-ს პარაფინები შეადგენენ. ნავთობის *n*-პარაფინების ჯაჭვის სიგრძემ შეიძლება ნახშირბადის 43 ატომს მიაღწიოს. ასეთია *n*-ტრიტეტრაკონტანი – $C_{43}H_{88}$. უფრო

ხშირად გვხვდება C_6–C_{25} ალკანების განშტოებულ-ჯაჭვიანი იზომერები, რომლებიც ძირითადად ერთ- და ორნახშირბადიან გვერდით რადიკალებს შეიცავენ.

ნაფთენები ნავთობში 30–60%-ს წარმოადგენენ. მათი უმრავლესობა მონოციკლურია (მაგ., ციკლოპენტანი და ციკლოჰექსანი), მაგრამ ცალკეული სახის ნედლ ნავთობში პოლიციკლური ნაფთენებიც გვხვდება.

ბენზოლისა და ნაფტალინის რიგის ნახშირწყალბადები ნავთობში წარმოდგენილია 5%-მდე (მასის მიხედვით), დაახლოებით ასეთივე მასური წილი აქვთ პოლიციკლურ არომატულ ნახშირწყალბადებს, რომლებიც ნავთობის მაღალმდუღარე (240–400°C) ფრაქციის ძირითად ნაწილს შეადგენენ. ნაფთენო-არომატული ნახშირწყალბადები, რომლებიც გაჯერებულ და არომატულ ციკლებს შეიცავენ, ნავთობში წარმოდგენილი არიან C_9–C_{25} ნახშირწყალბადების სახით და საერთო მასის 5–30%-ს შეადგენენ. ნავთობის ე.წ. "ნარჩენი" ფრაქცია, რომლის დუღილის ტემპერატურაა 400°C, შედგება კონდენსირებული ჰეტეროციკლური ბირთვებისაგან, რომლებიც ერთმანეთთან დაკავშირებულია მოკლე *n*-პარაფინების ჯაჭვებით. ამ ფრაქციას პიროლიზურ ფისსაც უწოდებენ.

ნედლი ნავთობის შემცველობის 30–60%-ს ციკლოპარაფინები (ნაფტენები) შეადგენენ. მათი უმეტესობა მონოციკლურია, თუმცა მაღალ ტემპერატურაზე მდუღარე ფრაქციებში გამოვლენილია 6 და მეტი ბირთვის შემცველი ნაერთები, რომელთაგანაც შედარებით ხშირად ციკლოპენტანი და ციკლოჰექსანი გვხვდება. თვისებებით არომატული ნახშირწყალბადები ციკლოპარაფინებისაგან ძლიერ განსხვავდებიან, რაც ქიმიური ბმების ბუნებითაა გამოწვეული. უმარტივესი არომატული ნახშირწყალბადები – ბენზოლი და მისი წარმოებულები ჭარბადაა ნავთობის ადვილმდუღარე ფრაქციებში, ხოლო მაღალმდუღარე ფრაქციებში პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადები ჭარბობენ.

1.2.1.2 ნავთობპროდუქტებით გარემოს დაბინძურება და მათი სალიკვიდაციო ღონისძიებები

სერიოზულ შეშფოთებას იწვევს განსაკუთრებით ოკეანეების ნავთობით დაბინძურება, რომლის მიზეზებადაც ტანკერების კატასტროფებს და ღია ზღვაში განლაგებული ჭაბურღილებიდან ნავთობის გადინებას ასახელებენ. მიუხედავად ამისა, ამ გზით გამოწვეული ოკეანის დაბინძურება ნავთობის ნახშირწყალბადებით მსოფლიო ოკეანის საერთო დაბინძურების მხოლოდ მცირე ნაწილს შეადგენს.

წყლიან გარემოში ქიმიური დამბინძურებლების დიფუზია საკმაოდ სწრაფად მიმდინარეობს, ამიტომ ტოქსიკანტი მასში სწრაფად ვრცელდება და ზავდება, რის შედეგადაც დაბინძურებას განიცდის არამარტო ცალკეული წყალსაცავები ან მდინარეების მონაკვეთები, სადაც დაბინძურებული წყლები ჩაედინება, არამედ საბოლოოდ ზღვები და ოკეანეებიც. ზღვის ეკოსისტემებს განსაკუთრებით საგრძნობ ზარალს აყენებს ნავთობის ნახშირწყლებით დაბინძურება. გასული საუკუნის შუა წლებში ცნობილი ნორვეგიელი მეცნიერი, მოგზაური და მწერალი ტურ ჰეიერდალი "კონ-ტიკით" წყნარ ოკეანეში მოგზაურობის შემდეგ წერდა, რომ გაოცებული დარჩა შუა ოკეანეში ნავთობის უამრავი ლაქის არსებობით. სწორედ ნორვეგიელი სწავლული გახდა პირველი, ვინც ნავთობით დაბინძურების პრობლემებზე გაამახვილა საზოგადოების ყურადღება.

სადღეისოდ, **აშშ**-ის ეროვნული მეცნიერებათა აკადემიის მონაცემების მიხედვით, ერთ წელიწადში მსოფლიო ოკანეში საშუალოდ 1.3 მილიონი ტონა ნავთობი და ნავთობპროდუქტები ხვდება, თუმცა ვარაუდობენ, რომ უარეს შემთხვევაში ამ რაოდენობამ შეიძლება 8.5 მლნ ტონას მიაღწიოს. გარემოში ნავთობი შემდეგი გზებით ვრცელდება (ცხრილი 1.1):

– ოკეანეში მოხვედრილი ნავთობის საერთო რაოდენობის თითქმის ნახევარი ბუნებრივად გაიჟონება წყალქვეშა შლეიფებიდან; ამას ემატება ღია ოკეანეში ჩატარებული ნავთობ-მოპოვებითი სამუშაოების, კერძოდ, ჭაბურღილების ბურღვის დროს ნავთობის დანაკარგები. მაგ., 2010 წლის აპრილში მექსიკის ყურეში ნავთობსარეწის ავარიის შედეგად 10000-მდე ტონა ნავთობი დაიღვარა, რამაც სერიოზული ზარალი მიაყენა ნავთობკომპანია British Petroleum-ს და მექსიკის ყურის ეკოლოგიური მდგომარეობა კატასტროფულად დაამძიმა.

- ნავთობის დიდი რაოდენობა ოკეანეში ვრცელდება საზღვაო ტანკერებში ნავთობის ჩატვირთვისა და გადმოტვირთვის ოპერაციების შედეგად. საქმე იმაშია, რომ როდესაც ტანკერი ნავთობს დაცლის, მას ავსებენ ზღვის წყლით, რომელიც ბალასტის როლს ასრულებს გემის ბალანსირებისათვის უკან დაბრუნების დროს. ცხადია, გადმოტვირთვის შემდეგ ტანკერის რეზერვუარში რჩება ნავთობის გარკვეული ნაწილი, რომელიც ტანკერის გზაში ყოფნის დროს ბალასტურ წყალს ერევა და მასთან ემულსიას ქმნის. როდესაც ტანკერი ნავთობის ახალი პარტიის ჩასატვირთად ნავსადგურს უბრუნდება, ბალასტი ნავთობის ემულსიასთან ერთად ნაპირთან ახლოს, ღია ზღვაში იღვრება.
- ნავთობისა და ნავთობპროდუქტების მნიშვნელოვანი რაოდენობა იღვრება გარემოში ტანკების, ცისტერნებისა და სხვა რეზერვუარების გაწმენდისა და გამორეცხვისას.
- ტანკერების ავარიები ხშირად ხდება ოკეანეში ნავთობის დიდი რაოდენობით დაღვრის მიზეზი, რასაც უამრავი ფაქტი ადასტურებს. მაგ., 2002 წლის ნოემბერში ბისკაის ყურეში ტანკერ "პრესტიჟის" ავარიის შედეგად ოკეანეში დაახლოებით 40 ათასი ტონა ნედლი ნავთობი დაიღვარა.
- ნავთობსადენებიდან გაჟონილი ან ავარიის შედეგად დაღვრილი ნავთობი, სიბლანტის მიუხედავად, ღრმად ჩადის ნიადაგში, აღწევს გრუნტის წყლებს და საბოლოოდ მსოფლიო ოკეანეში ხვდება.
- ნედლი ნავთობის გადამუშავების ნარჩენები და ნავთობპროდუქტები სწრაფად ვრცელდება ჩამდინარე და გრუნტის წყლებით, აგრეთვე მდინარეებით.
- თვითმფრინავების მიერ ოკეანეში საწვავის დაღვრა – არცთუ იშვიათია ისეთი შემთხვევა, როდესაც მფრინავები დაშვების წინ ოკეანეში ღვრიან დიდი რაოდენობით ზედმეტ საწვავს, რათა შეამსუბუქონ თვითმფრინავი და გაიადვილონ დაჯდომა. ამით განსაკუთრებით ხშირად სამხედრო თვითმფრინავები სარგებლობენ ავიამზიდზე დაფრენის წინ.

ცხრილი 1.1

ოკეანეების ნავთობით დაბინძურების წყაროები და მათი წილი ვაშინგტონის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის მონაცემების მიხედვით

დაბინძურების წყარო	დაბინძურების წილი, %
ნავთობის ტრანსპორტირება	34.9
მათ შორის:	
უშუალოდ ტრანსპორტირება	30.9
კატასტროფები	4.9
მდინარეებით ჩატანილი	31.1
ატმოსფეროდან მოხვედრილი	9.8
ბუნებრივი წყაროები	9.8
საწარმოო ნარჩენები	4.9
ქალაქის ნარჩენები	4.9
სანაპირო ნავთობგამწმენდი ქარხნების ნარჩენები	3.3
ნავთობის მოპოვება ღია ზღვაში	1.3
მათ შორის:	
ჩვეულებრივი ოპერაციები	0.3
ავარიები	1.0

საკონტროლო ღონისძიებების სისტემის თავისებურება ისაა, რომ ბალასტად მასში წყალი და ნავთობპროდუქტები ერთდროულად გამოიყენება. ნაკლებმკვრივი ნავთობი ტანკერის ზედა ნაწილში გროვდება, ხოლო შედარებით სუფთა ზღვის წყალი ტანკერის ქვედა ნაწილიდან ზღვაში იღვრება. მცირე რაოდენობის ზღვის წყალში შეტივნარებული ნავთობპროდუქტები, რომლებიც ტანკერში რჩება შემდგომ სრულ შევსებამდე სხვა ტანკერში გადაიტვირთება. ნავთობგამწმენდი ქარხნების უმეტესობა ზღვის წყლის შემცველ ნედლ ნავთობს იღებენ.

ნავთობპროდუქტებით ოკეანის დაბინძურება მხოლოდ ტრანსპორტირების შედეგი არ არის. დაბინძურებაში არანაკლები წვლილი შეაქვთ მდინარეებსა და ქალაქების ჩამდინარე წყლებს. ნავთობის ნახშირწყალბადების მნიშვნელოვანი ნაწილი დიდი ქალაქების ტერიტორიაზე სხვადასხვა საშუალებით იყრის თავს. ესენია ნავთობზე მომუშავე გამთბობი დანადგარები, ავტოტრანსპორტის მომსახურე პუნქტები, საპოხი მასალების გროვები და სხვ. წვიმებს შეუქცევადად მიაქვთ ეს ნარჩენები ჯერ სადრენაჟო ნაგებობებში, შემდეგ კი წყალში.

ოკეანეში მოხვედრილი ნახშირწყალბადების რაოდენობა იმათთან შედარებით მცირეა, რომელიც ატმოსფეროში სათბობის აორთქლებისა და მისი არასრული წვის შედეგად წარმოიქმნება. ატმოსფერული ნახშირწყალბადების დიდი ნაწილი ფოტოქიმიურ გარდაქმნებს განიცდის, ხოლო დარჩენილი ნაწილი წვეთების ან მცირე ატმოსფერულ ნაწილაკებზე სორბირებული ფორმით აგრძელებს არსებობას.

ოკეანეში მოხვედრის შემდეგ ნავთობი მოქცევისა და უკუქცევის შედეგად დიდ ფართობზე ნაწილდება. ამ დროს ისეთი ბუნებრივი პროცესების შედეგად, როგორებიცაა აორთქლება, ხსნადობა, ემულსირება, ორგანიზმების მიერ ათვისება, ნალექად დაჯდომა და სხვ. ხდება ნავთობისა და მისი შემადგენელი კომპონენტების შემადგენლობის ცვლილება. ადვილმდუღარე ნაწილი სწრაფად ორთქლდება. ამის შედეგად გავრცელების ზედაპირული ფენის ფართობი რამდენიმე დღეში 25%-მდე მცირდება. დაბალმოლეკულური კომპონენტები ძირითადად ხსნადობის შედეგად იდევნებიან. ამასთან არომატული ნახშირწყალბადები უფრო სწრაფად იხსნებიან, ვიდრე H-პარაფინები

ნავთობში შემავალი ნახშირწყალბადების ბიოდეგრადაციის ორი პრინციპული გზა არსებობს: ნავთობდამჟანგავი ბუნებრივი (აბორიგენული) მიკროფლორის განვითარების სტიმულირება ოპტიმალური პირობების (აერაციის, აზოტ-ფოსფოროვანი სასუქების ან ემულგატორების შეყვანის და სხვ.) შექმნით და დაბინძურებულ ნიადაგში აქტიური ნავთობდამჟანგავი მიკროორგანიზმების ხელოვნური გამრავლებით. მრავალი სპეციალისტი, განსაკუთრებით გერმანიაში, უპირატესობას პირველ მიმართულებას ანიჭებს და თვლის, რომ აქტიური ბაქტერიების გამოყენება მცირედ ეფექტურია. მიუხედავად ამისა, იქმნება სიტუაცია, როდესაც ნავთობდამჟანგავი ბაქტერიული შტამების გამოყენება არამცთუ გამართლებული, არამედ აუცილებელიცაა. მაგ., მკაცრი ზამთრის პირობებში ბიოდეგრადაციის პროცესები ნელა ვითარდება და ამ შემთხვევაში აქტიური მიკროფლორის ინტროდუქციას გადამწყვეტი როლის შესრულება შეუძლია.

მიკროორგანიზმების ზოგიერთი ველური ფორმა (მაგ., *Pseudomonas, Arthrobacter, Rodococcus, Flavobacterium, Xanthomonas, Micrococcus* და სხვ.) ნავთობში შემავალი ნახშირწყალბადების უტილიზაციას ახდენს. თავის მხრივ, ნახშირწყალბადების ფართო სპექტრი მიკრობული დესტრუქციის მიმართ განსხვავებულ სტაბილურობას ამჟღავნებს. ნედლი ნავთობი და მისი გადამუშავების პროდუქტები თავისი ბიოდეგრადაციული უნარის მიხედვით შემდეგი რიგით ლაგდებიან: ყველაზე ადვილად ნავთობის მსუბუქი ფრაქცია დეგრადირდება, შემდეგ საშუალო და მძიმე ფრაქციები. ეს იმითაა გამოწვეული, რომ ნახშირწყალბადების მძიმე ფრაქციის კომპონენტები ჟანგვისას შესქელებას განიცდიან და ნიადაგის ზედაპირული ფენის ცემენტირებას ახდენენ, რაც უარყოფითად მოქმედებს მის ფიზიკურ-ქიმიურ თვისებებზე. ნიადაგის ცემენტირებული ფენა მიკროორგანიზმებისათვის პრაქტიკულად შეუქცევადია, ამიტომ ბუნებრივ პირობებში მის ბიოდეგრადაციას წლები სჭირდება.

ამჟამად ლაბორატორიულ პირობებში განხორციელებულია მაზუთის მიკრობული დაშლა. სკრინინგის გზით მიღებულია ნავთობმადეგრადირებელი შტამები, რომლებიც ამ პროდუქტის სრულ დაშლას და მისი ცალკეული კომპონენტების უჯრედისათვის დამახასიათებელ ენდოგენურ ნაერთებამდე ბიოტრანსფორმაციას ახორციელებენ. მაზუთის მრავალკომპონენტიანობა და მის შემადგენლობაში მყოფი ქიმიური ნივთიერებების მრავალგვარობა განაპირობებს შტამების კონსორციუმის შექმნის აუცილებლობას, რომლის ყოველი წევრი ნავთობპროდუქტის განსაზღვრული კომპონენტის ბიოტრანსფორმაციას განახორციელებს.

ნავთობის ნახშირწყალბადები ქიმიურ და ფოტოჟანგვას განიცდიან, მაგრამ წყლოვან გარემოში ეს პროცესები ჯერჯერობით არასათანადოდაა გამოკვლეული.

ნახშირწყალბადების დაშლის სიჩქარე გარემოს ფიზიკურ ფაქტორებზეა დამოკიდებული. ასეთ ფაქტორებს, უპირველეს ყოვლისა, ტემპერატურა წარმოადგენს. მიკრობიოლოგიურ დაშლაში მნიშვნელოვან ფაქტორებს წყალში საკვები ნივთიერებებისა და ჟანგბადის შემცველობა წარმოადგენს. გამოთვლილია,

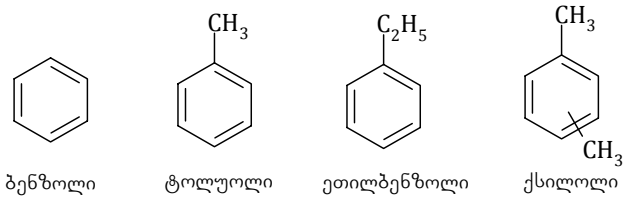
რომ 4 ლ ნედლი ნავთობის დასაჟანგად აუცილებელია 60°C-ზე ჰაერით გაჯერებული $1.5 \cdot 10^6$ ლ ზღვის წყალი. ეს წყლის იმ რაოდენობის ექვივალენტურია, რომელიც 30 სმ სიღრმის და $0.5 \cdot 10^4$ მ^2 ზედაპირის მქონე სივრცეს მოიცავს.

ზღვის გარემოზე ნავთობპროდუქტების ზემოქმედებას 5 კატეგორიად ყოფენ: უშუალო მოწამვლა ლეტალური შედეგით; ფიზიოლოგიური აქტივობის სერიოზული დარღვევები; ნავთობპროდუქტებით ორგანიზმის პირდაპირი შემოვლება (შემოკვრა); მტკივნეული ცვლილებები, რაც ორგანიზმში ნახშირწყალბადების ჩანერგვის შედეგია; საცხოვრებელი (ზღვის) გარემოს ბიოლოგიური თავისებურებების ცვლილებები.

ლეტალური მოწამვლა განიხილება როგორც ნახშირწყალბადების პირდაპირი ზემოქმედების შედეგი უჯრედის ზოგიერთ მნიშვნელოვან პროცესზე, განსაკუთრებით უჯრედშორის ცვლაზე. პარაფინული ნახშირწყალბადების (C_{10} და უფრო მცირე) ზემოქმედება შეიძლება ნარკოტიკული მოქმედების მსგავსი იყოს, თუმცა ამისათვის მათი ისეთი მაღალი კონცენტრაციებია საჭირო, რომელიც წყლის ზედაპირზე არსებულ ნავთობის ლაქებში არ გვხვდება.

1.2.2 არენები

ბენზოლის არომატული ბირთვი მრავალი ორგანული ნაერთის ტოქსიკურობას განაპირობებს. თვით ბენზოლი და მისი ჰომოლოგები (ნახ. 1.1) უაღრესად ტოქსიკური ნაერთებია.



ნახ. 1.1. ბენზოლი და მისი უახლოესი ჰომოლოგები.

ბენზოლის 90%-ზე მეტი იწარმოება ნავთობ-ქიმიური მრეწველობის მიერ, დანარჩენი 10% კი მიიღება კოქს-ქიმიური წარმოებისას და ბუნებრივი გაზიდან. 1980 წლიდან **ᲐᲨᲨ**-ში, დიდ ბრიტანეთსა და ევროპის თანამეგობრობის ქვეყნებში მაღალი ტოქსიკურობის გამო ბენზოლის (20 ყველაზე საშიში ნაერთის სიაში ბენზოლი მე-6-ე ადგილზეა) წარმოება და გამოყენება მკვეთრად შეიზღუდა. მიუხედავად ამისა, ბენზოლის უმსხვილესი ექსპორტიორი – დიდი ბრიტანეთი ყოველწლიურად მილიონამდე ტონა ბენზოლს აწარმოებს. ბენზოლი სადღეისოდ ერთ-ერთ ყველაზე პრობლემურ ეკოლოგიურ დამბინძურებლად რჩება. ამიტომ სავსებით მართებული იყო ამ რამდენიმე წლის წინ საქართველოში ეკოლოგების მიერ მთავრობისათვის წაყენებული მოთხოვნა, არ მიეცათ ნავთობგადამამუშავებელი ქარხნისათვის პიროლიზური ფისიდან ბენზინის წარმოების უფლება, თუ მიღებულ ნავთობპროდუქტში ბენზოლის შემცველობა მინიმუმამდე არ იქნებოდა დაყვანილი.

ბენზოლისა და მისი ჰომოლოგების დიდი ნაწილი (ბენზოლის ჰომოლოგების ნარევის, ე.წ. BTEX[1]-ის სახით) საწვავის დანამატად გამოიყენება, რამდენადაც მათი საშუალებით ხდება ბენზინის ოქტანური რიცხვის გაზრდა. გარდა ამისა ბენზოლი გამოიყენება, როგორც ნედლეული სტიროლის, ციკლოჰექსანის, ეთილბენზოლის, კუმოლის, ნიტრობენზოლის, ანილინისა და სხვა ნაერთების სინთეზში. ბენზოლი გამხსნელის ან დამატებითი კომპონენტის სახით შედის ლაქ-საღებავებში, მელნებში, თხევად რეზინში, ავეჯის საპრიალებელ ცვილებში, სარეცხ საშუალებებში, ლაქის ამოსაყვან ნარევებში, წებოებში, ფარმაცევტულ პრეპარატებში, პესტიციდებში და ა.შ. ცხადია, ზედმეტი არ იქნება, თუ აღვნიშნავთ, რომ ბენზოლი სიგარეტის კვამლის შემადგენელი კომპონენტია.

ბენზოლისა და მისი ჰომოლოგების გარემოში გავრცელების ძირითადი ანთროპოგენური წყაროებია:

– ნედლი ნავთობისა და ნავთობ-პროდუქტების გაჟონვა ნავთობის გადამუშავების პროცესში;

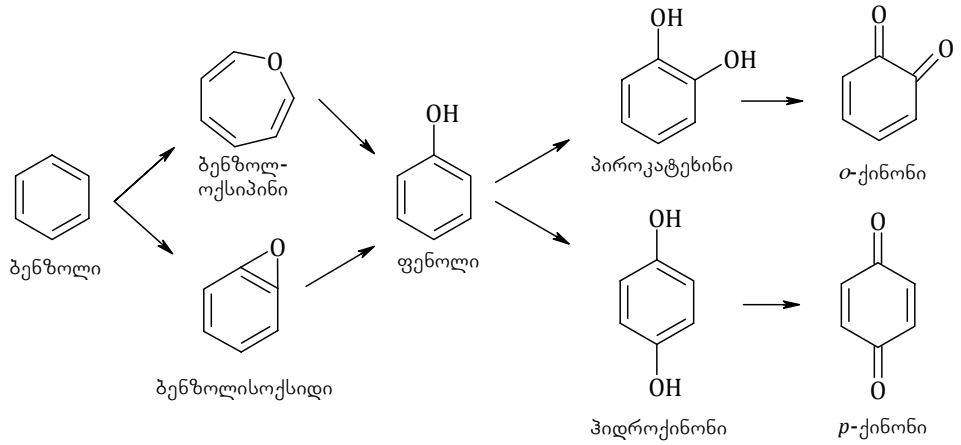
[1] BTEX – ბენზოლის, ტოლუოლის, ეთილბენზოლისა და ქსილოლის ნარევის აღმნიშვნელი აბრევიატურა

– ქვანახშირისა და ფისის გადამამუშავებელი კომბინატების ნარჩენები;
– საწარმოების ნარჩენები, რომლებიც ბენზოლს აწარმოებენ ან იყენებენ;
– სათბობისა და წიაღისეული საწვავის წვა;
– საწვავის გაჟონვა ავზებიდან, რეზერვუარებიდან და ტანკებიდან.

ემისიის შედეგად ბენზოლი, პირველ რიგში, ატმოსფეროში გამოიყოფა, საიდანაც სხვა ეკოსისტემებში ხვდება. ჰაერიდან ბენზოლი ძირითადად აბინძურებს ოკეანეებს, ზღვებს, ტბებს, წყალსაცავებსა და მდინარეებს, გრუნტისა და სასმელ წყლებს, ნიადაგს, სედიმენტებს[2] და ა.შ.

ბენზოლი და მისი ჰომოლოგები ლეიკემიის გამომწვევი კანცეროგენებია. თვით ბენზოლი საკმაოდ მდგრადი ნაერთია, მაგრამ ღვიძლში მოხვედრისას იგი ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზის მიერ იჟანგება და წარმოიქმნება ბენზოლ-ოქსიპინი ან ბენზოლის ოქსიდი (ნახ. 1.2).

ბენზოლის ოქსიდი და ბეზოლ-ოქსიპინი ბენზოლთან შედარებით უკეთესი ხსნადობითა და რეაქციისუნარიანობით ხასიათდებიან. ისინი სისხლის ნაკადით ღვიძლიდან სხვა ორგანოებში გადაიტანება. ძვლის ტვინის ქსოვილის უჯრედებში მოხვედრისას ბენზოლის პირველადი გარდაქმნის პროდუქტები თავდაპირველად ფენოლამდე აღდგებიან, შემდეგ კი საფეხურებრივად იჟანგებიან ჯერ *o*- და *p*-დიფენოლებამდე (შესაბამისად, პიროკატექინამდე და ჰიდროქინონამდე), შემდეგ კი შესაბამის ქინონებამდე. ყველა ეს გარდაქმნა ფერმენტულია. წარმოქმნილი ქინონები ოქსო-ჯგუფების ხარჯზე იკავშირებენ ცილების ან ნუკლეინის მჟავების ორ-ორ მოლეკულას, იწვევენ მათ გადაჯვარედინებას, რაც ხელს უშლის ამ ბიოპოლიმერებს ნორმალური ბიოლოგიური ფუნქციის შესრულებაში. სწორედ ასეთ პირობებში შეიძლება განვითარდეს ისეთი პათოლოგია, როგორიც ლეიკემიაა.

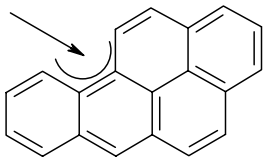


ნახ. 1.2. ბენზოლის გარდაქმნა ადამიანის ორგანიზმში.

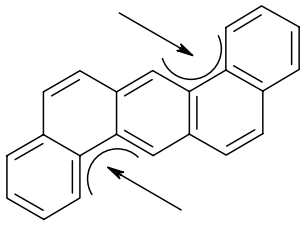
პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადები ძლიერ კანცეროგენულ ნაერთებს მიეკუთვნებიან. ისინი სამრეწველო მასშტაბით პრაქტიკულად არ იწარმოება და წარმოიქმნება ორგანული ნაერთების წვის შედეგად. პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადები გვხვდება ფისებში, ბიტუმებში, ქვარტლში, ნიადაგის ჰუმინურ კომპონენტებში, შიდაწვის ძრავების გამონაბოლქვში, თამბაქოს კვამლსა და შებოლილ პროდუქტებში. პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადები წყალში პრაქტიკულად უხსნად ნაერთებს წარმოადგენენ, ახასიათებთ დნობისა და დუღილის მაღალი ტემპერატურა, გამოირჩევიან ქიმიური მდგრადობით. მიუხედავად ამისა, ეს ლიპოფილური ნაერთები ფართოდაა გავრცელებული ნიადაგში, წყალსა და ჰაერში, რაც ცოცხალ ორგანიზმებში მათი ბიოკონცენტრირების რეალურ საშიშროებას განაპირობებს.

პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადების უმეტესობა სულ ცოტა, ერთ სპეციფიკურ, "ჩაღრმავებულ" უბანს მაინც შეიცავს, რომლის არსებობასაც მიაწერენ კანცეროგენულ თვისებებს (ნახ. 1.3).

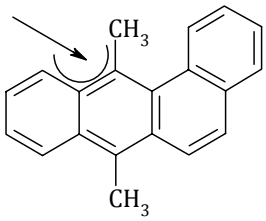
[2] სედიმენტი – ლექი



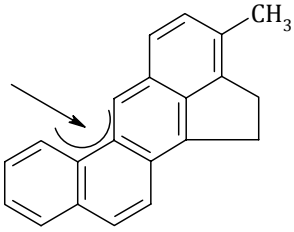
3,4-ბენზპირენი



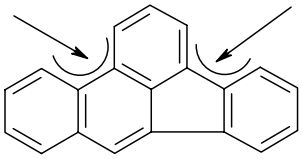
1,2,5,6-დიბენზანტრაცენი



7,12-დიმეთილ-
ბენზანტრაცენი



3-მეთილქოლანტრენი



3,4-ბენზოფლუორანტრენი

ნახ. 1.3. პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადების ზოგიერთი წარმომადგენელი. ისრით ნაჩვენებია სპეციფიკური "ჩაღრმავებული" უბნები.

ორგანიზმში მოხვედრისას პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადები ფერმენტების (უპირატესად ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზების) მოქმედებით ეპოქსიდური ტიპის ნაერთებამდე იჟანგება. ეს ეპოქსიდები თავის მხრივ ადვილად ურთიერთქმედებენ გუანინთან, რაც ხელს უშლის ДНმ-ის სინთეზს, არღვევს ტრანსკრიპციულ პროცესებს, იწვევს მუტაციებს და ხელს უწყობს სიმსივნური დაავადებების განვითარებას.

მცენარეებისა და მიკროორგანიზმების გარკვეულ წარმომადგენლებს გარემოდან პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადების შეთვისებისა და მათი გარდაქმნის მაღალი უნარი გააჩნიათ, რასაც ეფუძნება უახლესი ბიო- და ფიტორემედიაციული ტექნოლოგიები.

1.2.3 პესტიციდები

ქსენობიოტიკების მნიშვნელოვან ნაწილს პესტიციდები წარმოადგენენ. ეს კრებითი სახელწოდებაა და მავნე ორგანიზმებთან ბრძოლის ყველა საშუალებას მოიცავს. ასეთ ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებათა მიმართ ხშირად გამოიყენება “ბიოციდის” მცნება, რომლებიც ბიოლოგიურ წრებრუნვაში სამრეწველო ჩამდინარე წყლებიდან ხვდებიან და კვებითი ჯაჭვებით ვერტიკალურად – ქვევიდან ზევით მოძრაობენ.

პესტიციდები ქიმიური ნაერთებია, რომელთაც ამა თუ იმ ცოცხალი ორგანიზმის (ბაქტერიის, სოკოების, მცენარის და მავნე თბილსისხლიანი ცხოველის) მიმართ ტოქსიკური ზემოქმედების უნარს ავლენენ. ამ ნივთიერებებს მცირე მასშტაბებით ჯერ კიდევ ასი წლის წინ იყენებდნენ. პირველი პესტიციდები დარიშხანის ნაერთებს, კირ-გოგირდოვან ნარევებს, სპილენძის მარილებს და სხვებს შეიცავდნენ. მას შემდეგ მათი ასორტიმენტი ძირეულად შეიცვალა და, რაც მთავარია, ადრე არსებული არაორგანული ქიმიური ნივთიერებები სინთეზური ნაერთებით იქნა შეცვლილი. ეს ნივთიერებები ზემოქმედების სიჩქარითა და სხვადასხვა მავნებლებთან ბრძოლის მაღალი ეფექტურობით გამოირჩევიან. მათმა გამოყენებამ შესაძლებელი გახადა თითქმის სრულად აღმოფხვრილიყო ისეთი დაავადებები, როგორიც ტიფი და მალარიაა.

სოფლის მეურნეობაში პესტიციდების გამოყენების თანამედროვე კონცეფციით ისინი გარკვეულ ჰიგიენურ მოთხოვნებს უნდა აკმაყოფილებდნენ, რაც უპირველესად ჯანმრთელობისათვის უსაფრთხოობას გულისხმობს, როგორც გამოყენების პერიოდში, ისე მის შემდგომ. როგორც წესი, ხმარებისათვის უნდა გამოიყენებოდეს ცხოველისა და ადამიანისათვის დაბალტოქსიკური პრეპარატები. გარდა ამისა,

დაუშვებელია ისეთი მდგრადი ნაერთების გამოყენება, რომლებიც ბუნებაში ორი წლის განმავლობაში არატოქსიკურ კომპონენტებად არ დაიშლებიან, ან წინასწარი გამოკვლევისას კანცეროგენულ, მუტაგენურ, ემბრიოტოქსიკურ თუ ალერგენულ თვისებებს ავლენენ.

მცენარეთა დაცვის სხვადასხვა მეთოდების გარკვეული პერსპექტიულობის მიუხედავად, ქიმიური დაცვის ძირითად საშუალებებად ახლო მომავალში მაინც პესტიციდები რჩება. კომპეტენტური სპეციალისტების აზრით, გარემოს დაბინძურებაში პესტიციდებს წამყვანი როლი არ ეკუთვნით და თითქოს მათგან საშიშროება არც ისე დიდია, თუმცა შემოღებულია მცენარეთა დამუშავების ვადებისა და პრეპარატთა ხარჯვის ნორმების მკაცრი რეგლამენტი.

მცენარეთა დაცვის და მავნებლების წინააღმდეგ ბრძოლის საშუალებები, რომლებსაც საერთო სახელწოდება – პესტიციდები აერთიანებთ, გარემოს ყველაზე უფრო გავრცელებული დამბინძურებლებია. გარემოს დაცვის სააგენტოს (EPA) და მსოფლიოს ჯანდაცვის ორგანიზაციის (WHO) უახლესი მონაცემების მიხედვით, ამჟამად პესტიციდებს მიეკუთვნება 1000-ზე მეტი ნაერთი, რომლებიც სხვადასხვა ქიმიურ კლასებს წარმოადგენენ. მათ შორისაა: ამიდები, დიპირიდილები, დიფენილეთერები, თიოკარბამატები, კარბამატები, კარბამიდები, კუმარინები, ნიტროფენოლები, პირაზოლები, პირეტროიდები, ტრიაზინები, ფენოქსიაცეტატები, შარდოვანას წარმოებულები, აგრეთვე ელემენტორგანული ნაერთები, რომლებიც შეიცავენ ქლორს, ბრომს, ფტორს, ფოსფორს, დარიშხანს, კალას, ვერცხლისწყალს, სპილენძს და სხვ. პესტიციდების ყოველწლიური წარმოება და მოხმარება, რაც მჭიდრო კავშირშია სოფლის მეურნეობასთან, ათობით მილიონ ტონას შეადგენს.

მოქმედების ტიპის მიხედვით პესტიციდები შემდეგ ჯგუფებად იყოფა:

ალგიციდები და მოლუსკიციდები – წყალმცენარეებისა და მოლუსკების საწინააღმდეგო საშუალებები, რომლებიც ტბების, არხების, საცურაო აუზების და სხვა წყლის რეზერვუარების სანიტარული კონტროლისათვის გამოიყენება; ასეთივე ტიპის აგენტები გამოიყენება ნავების, კატარღებისა და გემების წყალქვეშა ნაწილების დასაცავად, რათა ისინი არ დაიფაროს წყალმცენარეებით, მოლუსკებით და სხვა წყლის ორგანიზმებით;

აკარიციდები ანუ მიტიციდები – გამოიყენება ტკიპების საწინააღმდეგოდ;

ატრაქტანტები – პარაზიტების, მწერებისა და მღრღნელების მახეში მისატყუებელი საშუალებები;

ბაქტერიციდები, ბიოციდები, დეზინფექტანტები და სანიტაზერები – გამოიყენება ბაქტერიული დაავადებების გამომწვევი მიკროორგანიზმების გასანადგურებლად;

დესიკანტები – ქიმიკატები, რომლებიც ახდენენ მცენარეული ქსოვილების გამოშრობას, მაგ., არასასურველი მცენარეების ფესვების გახმობას;

დეფოლიანტები – განკუთვნილია ფოთოლცვენის დასაჩქარებლად;

ინსექტიციდები – მავნე მწერებისა და სხვა ფეხსახსრიანების გასანადგურებელი საშუალებები;

მცენარეთა ზრდის რეგულატორები – მცენარეთა ზრდის, ყვავილობისა და რეპროდუქციის დამაჩქარებელი ქიმიკატები;

ნემატოციდები – მავნე ნემატოდებისაგან (მრგვალი ჭიებისაგან) დაცვის საშუალებები;

ოვიციდები – ქიმიკატები, რომლებიც ჭიებისა და მწერების კვერცხებს ანადგურებს;

რეპელენტები – მავნე მწერებისა (მაგ., მოსკიტების) და ფრინველების დასაფრთხობი საშუალებები;

როდენტიციდები – მღრღნელების საწინააღმდეგო საშუალებები;

ფერომონები – მწერების გამრავლების საწინააღმდეგო საშუალებები;

ფუმიგანტები – წარმოქმნიან გაზს ან ორთქლს, რომელიც შენობებში, სარდაფებში ან ნიადაგში მავნებლების გასანადგურებლად გამოიყენება;

ფუნგიციდები – სოკოვანი დაავადებებისა და დაობებისაგან დაცვის საშუალებები;

ჰერბიციდები – ქიმიკატები სარეველებისა და შხამიანი მცენარეების მოსასპობად.

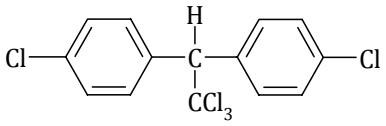
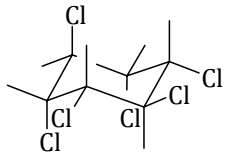
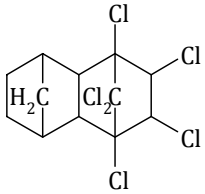
პესტიციდების უაღრესად ფართო მოხმარება გარემოში მათი დიდი მასშტაბებით გავრცელებას იწვევს. სხვადასხვა პესტიციდებით დაბინძურებულია სასოფლო-სამეურნეო სავარგულების უზარმაზარი ტერიტორიები, გრუნტის წყლები, წყალსატევები და ა.შ. პესტიციდების შემადგენელი ძირითადი ან მინორული კომპონენტები უმეტეს შემთხვევაში უაღრესად ტოქსიკურ ნაერთებს წარმოადგენენ და კვებით

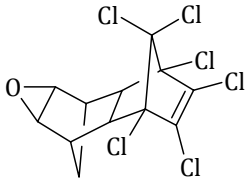
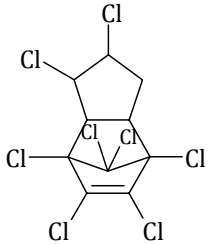
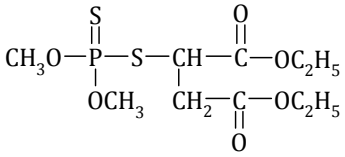
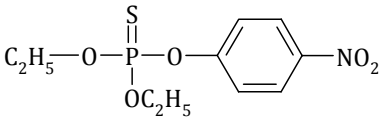
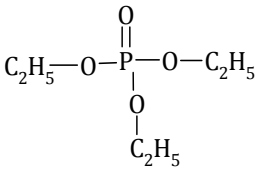
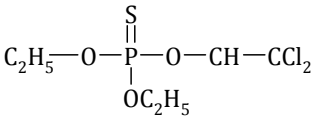
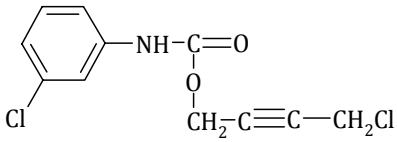
ჯაჭვში მოხვედრისას მრავალ დაავადებას იწვევენ. ამ რაკურსით განვიხილოთ ზოგიერთი ფართოდ გავრცელებული პესტიციდი (ცხრილი 1.2).

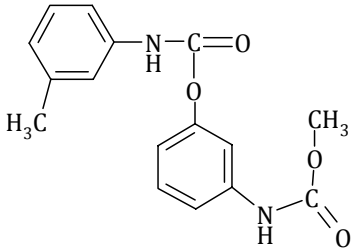
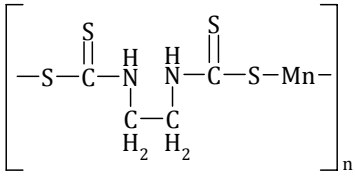
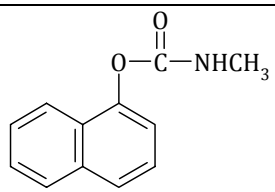
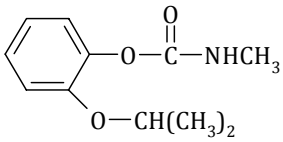
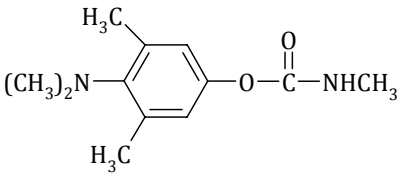
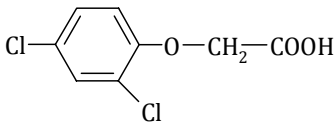
ფოსფორორგანული პესტიციდები, რომლებიც ფოსფორისა და თიოფოსფორის მჟავების ეთერებს წარმოადგენენ (მაგ., ინსექტიციდები – ალკილფოსფატები, პარათიონი), აგრეთვე კარბამატები (მაგ., ჰერბიციდები – ბარბანი და ბეტანალი, ფუნგიციდი – მანები და სხვ.), ნერვულ სისტემაზე მოქმედი აგენტებია. ისინი აბლოკირებენ აცეტილქოლინესთერაზის აქტიურ ცენტრს. ეს ფერმენტი ახდენს ნეიროტრანსმიტერის – აცეტილქოლინის მოცილებას ნერვული სინაპსიდან. აცეტილქოლინესთერაზის ინჰიბირების შედეგად სინაპსზე ხდება ჭარბი აცეტილქოლინის დაგროვება, რაც იწვევს აცეტილქოლინრეცეპტორით სიგნალის გადაცემის დარღვევას. ორგანიზმში შეღწეული პესტიციდის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულებით დაავადება შეიძლება გამოიხატოს ნერწყვის გამოყოფის გაძლიერებით, ფილტვების შეშუპებით, კოლიკებით, ფაღარათით, გულისრევით, მხედველობის დაქვეითებით, სისხლის წნევის მომატებით, ტრემორით, ჰიპერაქტიურობით, კუნთების სპაზმებით, კრუნჩხვებით, მეტყველების აპარატის მოშლით და ა.შ. აღნიშნული პესტიციდების მაღალი დოზებით ორგანიზმში მოხვედრა დაავადების უკიდურეს გამწვავებას იწვევს. ამ შემთხვევაში შეიძლება განვითარდეს სასუნთქი გზების დამბლა და დაავადება ლეტალურად დასრულდეს.

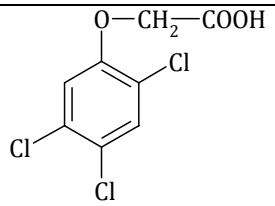
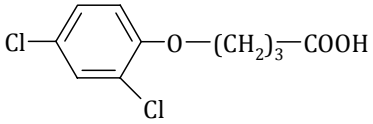
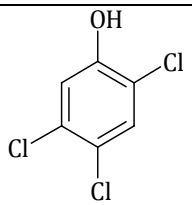
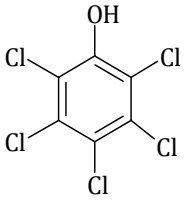
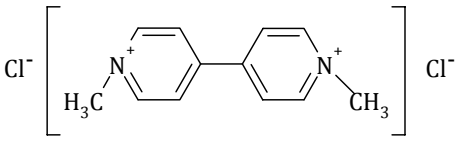
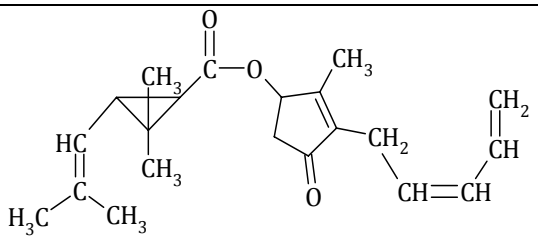
ცხრილი 1.2

ზოგიერთი ფართოდ გამოყენებული პესტიციდი

სამრეწველო დასახელება	**დანიშნულება**	**სტრუქტურული ფორმულა და ქიმიური სახელწოდება**
	ქლორწარმოებული ნახშირწყალბადები	
DDT	კოღოების პარკოსნების, ბამბის, აგრეთვე ტექნიკური კულტურების და ხემცენარეების მავნებლების საწინააღმდეგოდ	 1,1,1-ტრიქლორ-2,2-ბის(*p*-ქლორფენოლი)ეთანი
ლინდანი	ბამბისა და ბრინჯის ნათესების მავნებელთა და აგრეთვე მერქნის დამშლელთა საწინააღმდეგოდ	 1,2,3,4,5,6-ჰექსაქლორციკლოჰექსანი (γ-იზომერი)
ალდრინი	ნიადაგის ინსექტიციდი. ჭიანჭველების, საშემოდგომო ჭიების, ხოჭოების და ბამბის მავნებლების მოსასპობად	 1,2,3,4,10,10-ჰექსაქლორ-1,4,4α,5,8,8α-ჰექსაჰიდრო-1,4-ენდოექსო-5,8-დიეთილნაფტალინი

დიელდრინი	ქლორორგანული ინსექტიციდები	 (1aR,2R,2aS,3S,6R,6aR,7S,7aS)-3,4,5,6,9,9-ქესააქლორ-1a,2,2a,3,6,6a,7,7a-ოქტაჰიდრო-2,7:3,6-დიმეთანონაფტ[2,3-b]ოქსირენი
ქლორდანი	ფართო გამოყენების ინსექტიციდი	 ოქტაქლორო-4,7-მეთანოჰიდროინდანი
ფოსფორორგანული ნაერთები		
კარბოფოსი (მელათიონი)	ხილის ხეების ცალკეული მავნებლის, ბოსტნეულის, დეკორატიული მცენარეების მავნებლებისა და აგრეთვე კოღოების მოსასპობად	 O,O-დიმეთილ-S-1,2-დიკარბეტოქსიეთილდითიოფოსფატი
თიოფოსი (პარათიონი)	კოღოების მოსასპობად, ხილის ხეებისა და ბოსტნეულის მავნებლების საწინააღმდეგოდ ფართო გამოყენების ინსექტიციდი	 O,O-დიეთილ-O-*p*-ნიტროფენილთიოფოსფატი
ტრიეთილფოსფატი	ფართო გამოყენების ინსექტიციდი	 ტრიეთილფოსფატი
დიქლოროფოსი	საოჯახო მწერების მოსასპობად	 O,O-დიეთილ-2,2-დიქლორვინილფოსფატი
კარბამატების წარმოებულები		
ბარბანი	ფართო გამოყენების ჰერბიციდი	 4-ქლორ-2-ბუთინილ(3-ქლოროფენილ)-კარბამატი, ბეტანალი

ბეტანალი	ფართო გამოყენების ჰერბიციდი	 3-((მეთოქსიკარბონილ)ამინო) ფენილ-(3-მეთილფენილ)-კარბამატი
მანები	ფართო გამოყენების ფუნგიციდი	 ((1,2-ეთანდიილბის(კარბამოდითიოატო)(2-))-მაგნიუმი
სევინი	ბამბის, საკვები კულტურების ხილისა და ბოსტნეულის საერთო დამუშავებისათვის	 1-ნაფტილ-N-ეთილკარბამატი
ბეიგონი	მფრინავი მწერების, ხოჭოების და ჭიანჭველების საწინააღმდეგოდ	 2-იზოპროპოქსიფენილ-N-მეთილკარბამატი
ზექტრანი	ლოკოკინების, ჩრჩილის ჭუპრების და ლორწოვანების საწინააღმდეგოდ	 4-დიმეთილამინო-3,5-ქსილენილ-N-მეთილკარბამატი
ქლორფენოქსიმჟავების წარმოებულები		
2,4-D	წყლოვან სისტემაში მცენარეულის მოსასპობად; დეფოლიანტი, სამხედრო მიზნებისათვის	 2,4-დიქლორფენოქსიძმარმჟავა

2,4,5-T	ქლორორგანული პესტიციდები დეფოლიანტი	 2,4,5-ტრიქლორფენოქსიძმარმჟავა
4,4-DB	გზისპირებსა და წყალში მცენა- რეულობის მოსასპობად	 4(2′,4′-დიქლორფენოქსი)ერბომჟავა
ქლორფენოლების წარმოებულები		
2,4,5-T	ქლორორგანული ინსექტიციდები	 2,4,5-ტრიქლორფენოლი
PCP	ქლორორგანული ინსექტიციდები	 1,2,3,4,5-პენტაქლორფენოლი
დიპირიდილების წარმოებულები		
პარაქვატი	ფართო გამოყენების ჰერბიციდი	 1,1'-დიმეთილ-4,4'-ბიპირიდილდიქლორიდი
პირეტროიდების წარმოებულები		
პირეტრინი	მალარიის კოღოს საწინააღმდეგო ბუნებრივი ინსექტიციდი	

კიდევ უფრო ტოქსიკურ ნაერთებს მიეკუთვნება ქლორორგანული ინსექტიციდები (ქლორდანი, ლინ-დანი, დიელდრინი, DDT). ხსნარის სახით გამოყენებული ეს პესტიციდები როგორც საჭმლის მომნელებე-ლი სისტემიდან, ასევე კანიდან ადვილად აღწევენ ადამიანის ორგანიზმში. მაღალი ლიპოფილურობის გამო ისინი ცხიმოვან ქსოვილებში გროვდებიან, განჭოლავენ უჯრედების მემბრანებს და აზიანებენ მათ.

ქლორორგანული ინსექტიციდები განსაკუთრებით მავნედ მოქმედებენ ნერვული უჯრედების მემბრანებზე და არღვევენ მათ ნორმალურ ციკლს. მართალია, ეს უჯრედები არ კარგავენ Na^+-ის გამტარუნარიანობას, მაგრამ ირღვევა ამ იონების ტუმბოს მარეგულირებელი მექანიზმი. ამის გამო ნერვული სიგნალებით აგზნების შემდეგ ე.წ. "სიმშვიდის პოტენციალი" საწყისი მდგომარეობის შესაბამის მნიშვნელობაზე აღარ ბრუნდება. ამის შედეგად იცვლება ნერვული უჯრედების აგზნებადობა, ზიანდება როგორც ნერვული გზები, ასევე სენსორული ნეირონები. გარდა ამისა, აღნიშნული ქლორორგანული ინსექტიციდები მკვეთრად გამოხატული კანცეროგენული თვისებებით ხასიათდებიან.

პესტიციდებად გამოიყენება ზოგიერთი ქლორორგანული ნაერთი, მაგ., DDT და ლინდანი. DDT უაღრესად აქტიურ პრეპარატს წარმოადგენს. ეს ნივთიერება ჯერ კიდევ 1874 წელს იქნა სინთეზირებული ცეიდლერის მიერ, ხოლო 1930 წელს მიულერმა მისი ინსექტიციდური თვისებები დაადგინა. სწორედ ამ დროიდან მოყოლებული დაიწყო DDT-ს ფართო გამოყენება ანოფელექსის – მალარიის გამომწვევი კოღოს წინააღმდეგ. ეს ინსექტიციდი იმდენად ეფექტური აღმოჩნდა, რომ დიდი ხნის განმავლობაში შეუზღუდავად გამოიყენებოდა თითქმის ყველა სახის მავნე მწერის გასანადგურებლად. ფართო გამოყენებამ განაპირობა DDT-ს უნივერსალური გავრცელება, რასაც ხელი შეუწყო მისმა ცხიმში კარგად ხსნადობამაც. DDT-ს ნახევარდაშლის პერიოდისაშუალოდ 10 წელია, მაგრამ იგი მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული ისეთ პირობებზე, როგორებიცაა ტემპერატურა, მიკროფლორის სახეობა და მისი სიმჭიდროვე. ადამიანის ორგანიზმში ეს პერიოდი დაახლოებით ერთი წელია.

DDT ტიპიური კონტაქტური შხამია და შედარებით სწრაფად აღწევს კანში. მისი გავლენით ირღვევა ორგანიზმში ნერვული სიგნალების გადაცემის ციკლი, რადგან იგი აქვეითებს Na^+-ის ტუმბოს მგრძნობიარობას და ამის გამო აგზნების შემდეგ მოსვენების ნორმალური პოტენციალის აღდგენა აღარ ხდება. მაღალი კონცენტრაციებისას DDT კიდურების პარალიზებას იწვევს. სხვადასხვა ორგანიზმებში ნერვულ სისტემაზე მისი ზემოქმედების ძალა განსხვავებულად ვლინდება, რაც მთელ რიგ ბიოლოგიურ ფაქტორებზეა დამოკიდებული.

კვებით ჯაჭვში DDT-ს გავრცელება განიხილება, როგორც ბიოლოგიური გადატანის კლასიკური მაგალითი. ცხიმში მაღალი ხსნადობის გამო კვებით ჯაჭვში გადაადგილებისას DDT-ს კონცენტრაცია მკვეთრად იზრდება. მაგ., როდესაც წვიმის წყალში გახსნილი DDT მცოხნავი ცხოველების გავლით დედის რძეში ხვდება, იგი მილიონჯერ კონცენტრირდება.

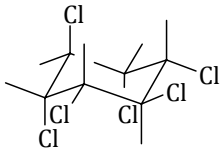
ნიადაგში მოხვედრილი DDT თიხაზე სორბირდება ან ნეშომპალაში გროვდება. განსაკუთრებით მაღალია DDT-ს კონცენტრაცია წიწვებით წარმოქმნილ ნეშომპალაში, რადგან ინსექტიციდი კარგად იხსნება წიწვის ცვილოვან ნაერთებში.

DDT ტიპიური კონტაქტური შხამია. იგი ძალიან სწრაფად აღწევს ორგანიზმში კანიდან. ნერვულ სისტემაზე ზემოქმედების გამო DDT-ს მაღალი კონცენტრაციები კიდურების დამბლას იწვევს. ვარაუდობენ, რომ დედის რძეში არსებულ DDT-ს შეუძლია შეაღწიოს ბავშვის სასქესო ჯირკვლებში (გონადებში) და უნაყოფობა გამოიწვიოს.

სამწუხაროდ, ჩვენს მოსახლეობაში DDT (იგივე "დუსტი") დღესაც პოპულარულია, როგორც საქონლის მკბენარი მწერების საწინააღმდეგო საშუალება. ალბათ ამით შეიძლება აიხსნას ის ფაქტი, რომ მიუხედავად იმპორტის აკრძალვისა, უკანასკნელ პერიოდში გარემოს დამცავი ორგანიზაციების მიერ ჩატარებულმა მონიტორინგმა საქართველოში დიდი რაოდენობით DDT აღმოაჩინა.

ჩვეულებრივ პირობებში DDT ძალიან ნელა და არასრულად იშლება. აერობულ პირობებში DDT-ს დაშლის პროდუქტებს დიქლორეთილენის წარმოებულები წარმოადგენენ, რომლებიც DDT-სთან შედარებით ნაკლებად ტოქსიკურებია. ანაერობული დეგრადაციის შედეგად წარმოიქმნება დიქლორეთანის წარმოებულები, რომლებიც ადვილად გარდაიქმნება ძმარმჟავას ნაწარმებად.

ბოლო პერიოდში DDT-ს ნაცვლად ლინდანს – ჰექსაქლორციკლოჰექსანს (ჰექსაქლორანი) იყენებენ. ამ ნივთიერების "სავარძლის" ფორმის მოლეკულის კონფორმაციისათვის რიგი სტერეოიზომერების არსებობაა შესაძლებელი, რომელთაგანაც ყველაზე მაღალი აქტივობა γ-იზომერს გააჩნია:

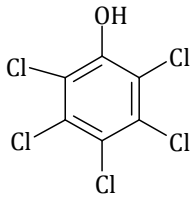


ლინდანი

ლინდანიც კონტაქტური მოქმედების შხამია და უპირატესად ნერვულ სისტემას აზიანებს. პრეპარატი ძლიერ გამოხატულ ლიპოფილურ თვისებებს ამჟღავნებს და ჰაერში განსაკუთრებით მდგრადია. საკვებ პროდუქტებში მისი ზღვრულად დასაშვები კონცენტრაცია 0.1–2 მგ/კგ-ს შეადგენს. ლინდანის ხანგრძლივი ზემოქმედებით გამოწვეული ეკოლოგიური ზარალი DDT-სთან შედარებით რამდენადმე დაბალია და ამავე დროს მისი ნარჩენების ლიკვიდაცია პრობლემას არ წარმოადგენს.

აღნიშნული ინსექტიციდების გარდა, ქლორორგანულ ნაერთებს სხვა პესტიციდებშიც ვხვდებით. მათ შორისაა ისეთი ფართო მოხმარების ჰერბიციდი, როგორიცაა 2,4-დიქლორფენოქსიძმარმჟავა, ანუ 2,4-D, "ნარინჯისფერი რეაგენტის" სახელით ცნობილი დეფოლიანტი 2,4,5-ტრიქლორფენოქსიძმარმჟავა (2,4,5-T), ინსექტიციდები ტრიქლორფენოლი, პენტაქლორფენოლი და სხვ.

დახურულ ნაგებობათა დასამუშავებლად ფართოდ გამოიყენება პენტაქლორფენოლი. ეს პრეპარატი ძლიერ ფუნგიციდურ, ბაქტერიციდულ და ინსექტიციდურ თვისებებს ამჟღავნებს. დიდი რაოდენობით იყენებენ მას მერქნის წარმოებაში, თუმცა მასში ძნელად აღწევს. პენტაქლორფენოლი წყალში ცუდად იხსნება. ამიტომ ხშირად მის ნაცვლად ხმარობენ წყალში გაცილებით უკეთ ხსნად ნატრიუმის პენტაქლორფენოლსაც.



პენტაქლორფენოლი

პრეპარატით დამუშავებული სამშენებლო მასალები კვალის სახით მუდმივად გამოყოფენ მას გარემოში და კერძოდ დახურულ შენობებში.

პენტაქლორფენოლი შეიძლება წარმოიქმნას ჰექსაქლორბენზოლის მეტაბოლური გარდაქმნებისას, რომელიც გავრცელებული ფუნგიციდია და ასევე გამოიყენება მერქნის დასამუშავებლად. პენტაქლორფენოლი ორგანიზმში შეიძლება კანიდან, საკვებიდან ან ჩასუნთქული ჰაერიდან მოხვდეს. მაღალი ლიპოფილურობის გამო იგი ცხიმოვან ქსოვილში გროვდება და ორგანიზმიდან ძლიერ ძნელად გამოდის. ეს ნივთიერება ძლიერ ტოქსიკურია. ადამიანისათვის მინიმალური ლეტალური დოზა 2 გრამის ტოლია. მწვავე მოწამვლისას ძნელდება სუნთქვა, ღიზიანდება კანი და ლორწოვანი გარსი, ვითარდება კიდურების პარალიჩი, ზიანდება ღვიძლი და თირკმელები. იშვიათ შემთხვევაში ადგილი აქვს გულის შეჩერებას. ბიოქიმიურმა გამოკვლევებმა აჩვენეს, რომ მოწამვლისას ირღვევა ჟანგვითი ფოსფორილება და სრულად წყდება ATP-ს წარმოქმნა.

DDT-ს მსგავსად კონტაქტური შხამია ჰერბიციდი პარაქვატი, რომელიც დიპირიდილების კლასს მიეკუთვნება. მისი გამოყენებისას ძალიან დიდი სიფთხილეა საჭირო, რადგან პარაქვატის კანთან უბრალო შეხებაც კი ბუშტუკებისა და წყლულების გაჩენას იწვევს. ორგანიზმში შეღწევისას ეს დიპირიდილი აზიანებს თირკმელებსა და ღვიძლს, შემდეგ იწვევს ფიბროზულ ცვლილებებს ფილტვებში, რაც ლეტალური შედეგით მთავრდება.

ტოქსიკური თვისებებით გამოირჩევიან აგრეთვე პირეტროიდული პესტიციდები, რომლებსაც ინსექტიციდური აქტივობის გარდა, ადამიანის ნერვული სისტემის დაზიანების უნარიც გააჩნიათ. პირეტროიდები ფართოდ გავრცელებული ბუნებრივი ინსექტიციდის – პირეტრინის სინთეზურ ანალოგებს წარმოადგენენ.

ქიმიური სინთეზის გზით მიღებული პირეტროიდები მოდიფიცირებულია სტაბილურობის გაზრდის მიზნით, თუმცა როგორც ბუნებრივი, ასევე სინთეზური პირეტროიდები, ადამიანის ორგანიზმზე ერთნაირი ხასიათის ტოქსიკური ზემოქმედებით ხასიათდებიან.

ქლორწარმოებული ნახშირწყალბადები სხვა ნებისმიერი კლასის პესტიციდებთან შედარებით უფრო

ხშირად გამოიყენებიან და გარემოში უფრო მეტ მდგრადობას ამჟღავნებენ. DDT კარგად ცნობილი და ფართოდ გამოყენებული პესტიციდია. მისი მოხმარება გასული საუკუნის 50-იანი წლებიდან დაიწყო, თუმცა 70-იანი წლების დასაწყისში მრავალმა ქვეყანამ მისი წარმოება შეწყვიტა, რადგან, როგორც გამოირკვა, ცოცხალ ორგანიზმებზე იგი უარყოფით გავლენას ახდენს.

ორგანიზმზე ქლორორგანული ნახშირწყალბადების ტოქსიკური ზემოქმედების მექანიზმი სრულად არ არის გამოკვლეული. ცნობილია, რომ ისინი ცხიმში კარგად იხსნებიან და არღვევენ რა ნერვულ ქსოვილში იონთა ცვლას, სიკვდილსაც კი იწვევენ.

ინსექტიციდებად ფოსფორორგანული ნაერთების ფართო გამოყენება და მათი წარმოების გაზრდა ქლორწარმოებული ნახშირწყალბადების მოქმედებასთან შედარებით მწერების მცირე წინააღმდეგობის უნარმა განაპირობა. პრაქტიკაში ყველაზე ფართოდ თიოფორი და მეთილთიოფორი გამოიყენებიან. ეს ნივთიერებები მომეტებული ტოქსიკურობით გამოირჩევიან, რაც მათი ფერმენტ-აცეტილქოლინ-ესთერაზაზე (Ac-hE) ზემოქმედებაში ვლინდება. მომეტებული დოზების მიღებისას ადგილი აქვს აცეტილქოლინის დაგროვებას და უცხო (უჩვეულო) ნერვული იმპულსების აღძვრას, რაც კრუნჩხვებს, კონვულსიებს, პარალიჩს, ხოლო ზოგჯერ სიკვდილსაც იწვევს.

კარბამატების ანუ კარბამინმჟავას წარმოებულების ზოგადი ფორმულაა:

$$\mathbf{Z}-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NH_2$$

სადაც Z – კომპლექსური ორგანული ჯგუფია.

ისინი მიეკუთვნებიან პესტიციდებს, რომელთაგან ზოგიერთი მოქმედებს, როგორც ინსექტიციდი, ფუნგიციდი ან მოლუსკოციდი. მათი ტოქსიკური ზემოქმედების ხასიათი ფოსფორორგანული ნაერთების მოქმედების ანალოგიურია, ანუ არღვევენ Ac-hE-ს ფუნქციონირებას.

ქლორფენოლური მჟავები მარტივი ორგანული მჟავების (ძმარმჟავას, პროპიონმჟავას და ერბომჟავას) წარმოებულებია. ისინი ეფექტურ ჰერბიციდებს წარმოადგენენ, რომელთა ტოქსიკურობა მცენარეთა ზრდის ჰორმონების შენაცვლებაში მდგომარეობს. ზრდის არანორმალური სწრაფი ტემპის შედეგად მცენარის ენერგიის მარაგის დაშრეტა ხდება. ამიტომ ამ კლასის ჰერბიციდები გამოყენების გასაადვილებლად ამინების და ეთერების მარილებში გადაჰყავთ.

პესტიციდების თვისებები ერთმანეთისაგან მნიშვნელოვნად განსხვავდება როგორც კლასის შიგნით, ასევე სხვადასხვა კლასის წარმომადგენელთა შორის. შესაბამისად, განსხვავებულია გარემოს დაბინძურებაში მათი პოტენციური შესაძლებლობები. თვისებებს, რომლებიც გარემოს დაბინძურების უნარს განსაზღვრავენ, მიეკუთვნება: აქროლადობა, წყალში ან სხვა გამხსნელში ხსნადობა და სტაბილურობა. ეს უკანასკნელი პარამეტრი განსაკუთრებით არსებითია გარემოზე პესტიციდის ზემოქმედების ხარისხის განსაზღვრისას. იგი განაპირობებს მდგრადობას, რომელიც იმ დროის იმ მონაკვეთის ტოლია, რაც აუცილებელია იმისათვის, რომ პესტიციდმა ნორმალურ პირობებში და გამოყენების ჩვეული ინტენსივობისას თავისი აქტივობის არაუმცირეს 95% დაკარგოს. ითვლება, რომ აქტივობა სრულად იკარგება, თუ პესტიციდი იშლება (დეზაქტივირდება) ქიმიური ან ბიოლოგიური პროცესების შედეგად. უმდგრადი პესტიციდები გარემოში 1–12 კვირის განმავლობაში რჩება, საშუალოდ მდგრადები – 1–18 თვის განმავლობაში, ხოლო მდგრადი პესტიციდები უცვლელი სახით 2 და მეტი წლის განმავლობაში არსებობს.

პესტიციდების დაშლისათვის საჭირო დრო მრავალ ფაქტორზეა დამოკიდებული და მათგან უმთავრესი გარემო პირობებია. ასე მაგ., ნიადაგში მასზე გავლენას ახდენს თვით ნიადაგის ტიპი, მასში ორგანულ კომპონენტთა შემცველობა, ნიადაგის დამუშავების ხარისხი და სხვ. წყლოვან გარემოში თავს იჩენს სორბციული პროცესებიც. დაყოვნებისას პესტიციდები წყლის სიღრმულ ნაწილში გროვდებიან და იქ მიკრობიოლოგიურ ზემოქმედებას განიცდიან.

მდგრადი პესტიციდები გარემოს სრულიად განსხვავებულ უბნებში გვხვდება, რაც ამ ნაერთების კანონზომიერ გადატანაზე მიუთითებს. პესტიციდები გამოიყენება ჰაერში გაფრქვევის ან ნიადაგში უშუალო შეტანის გზით. ამ შემთხვევაში ნიადაგი შემკრები რეზერვუარის როლს ასრულებს. აქედან პესტიციდები ჰაერსა და წყალში აღწევს და იშლება. როგორც ჩანს, მდგრადი პესტიციდებისათვის წყალი საბოლოო კონცენტრირების ადგილს წარმოადგენს. წყალში პესტიციდი პირდაპირი ან არაპირდაპირი გზებით

ხვდება. პირდაპირი გზაა წყლოვან გარემოში უშუალო შეტანა იქ მცხოვრები მავნე ორგანიზმების მოსასპობად, არაპირდაპირი – წყალში მოხვედრა საწარმოო ნარჩენებთან ერთად. ზოგიერთი პესტიციდი წყალში შეიტანება არასარეწი სახეობის თევზების და წყლის მცენარეების რაოდენობის შესაზღუდად. ყველა შემთხვევაში აუცილებელია პესტიციდების საფუძვლიანი კონტროლირება.

პესტიციდების წყალში ხსნადობა ფართო საზღვრებში იცვლება. ცნობილია, რომ ფოსფორორგანული წარმოებულები ქლორორგანულ ნახშირწყალბადებთან შედარებით უკეთ იხსნება.

განზავების გამო წყლოვან გარემოში მდგრადი პესტიციდების შემცველობა დაბალია. მიუხედავად ამისა, ასეთი კონცენტრაციებიც კი საკმაოდ სახიფათოა, რადგან მრავალი მცენარე და ცხოველი მათ თავის ქსოვილებში იგროვებს. ქლორწარმოებული ნახშირწყალბადები კარგად იხსნება ზეთებში და ცხიმებში, რომელთაც ცოცხალი ორგანიზმი უხვად შეიცავს. ამ პროცესს ბიოაუგმენტაციას უწოდებენ. ასე მაგ., პლანქტონი და მცირე თევზები სელექტიურად შთანთქავენ ქლორწარმოებულ ნახშირწყალბადებს. ისინი თავის მხრივ უფრო მსხვილი ორგანიზმების საკვებს წარმოადგენენ. კვებითი ჯაჭვის რომელიმე დონეზე შეიძლება პესტიციდების მაღალი კონცენტრაციებით დაგროვება მოხდეს. ბიოაუგმენტაციის შედეგია ზოგიერთი მტაცებელი ფრინველის გამრავლების უნარის დაქვეითება.

ადამიანები კვებითი ჯაჭვის პირამიდის თავში იმყოფებიან და ამდენად მდგრადი პესტიციდების დაგროვებას მათშიც უნდა ჰქონდეს ადგილი. არსებული მონაცემები ამის დასტურია: წინასწარი შეფასებით ადამიანის ქსოვილში DDT-ს შემცველობამ $5 \cdot 10^{-4}$–$1 \cdot 10^{-3}$%-ს შეიძლება მიაღწიოს. საკვებთან ერთად მიღების გარდა პესტიციდები ორგანიზმში შეიძლება მოხვდეს მათი ყოფაცხოვრებაში გამოყენების შედეგადაც. ამასთან დადგენილია, რომ DDT-სა და სხვა ქლორშემცველი ინსექტიციდის მცირე რაოდენობები რაიმე შესამჩნევ სახიფათო ეფექტებს არ იწვევს. ქიმიკატების მწარმოებელ ქარხნებში დასაქმებული მუშების ორგანიზმში პესტიციდების შემცველობა $6 \cdot 10^{-20}$%-ს აღწევს, მაგრამ პათოლოგიური ცვლილებები არც ერთ გამოკვლეულ ინდივიდში არ გამოვლენილა.

თავდაპირველად სათანადო ყურადღება არ ეთმობოდა პესტიციდების ნიადაგში დაგროვების საფრთხეს. მხოლოდ მოგვიანებით დაიწყო მეთოდების დამუშავება, რომელთა საშუალებითაც მოხერხდა ნიადაგში მათი რაოდენობრივი ადსორბციისა და დაშლის რეგისტრირება. პრინციპს საფუძვლად დაედო საწყისი ნივთიერების კონცენტრაციის შემცირება და დაშლის სიჩქარე, ანუ სრული გაქრობისათვის საჭირო დრო. ნიადაგში პესტიციდების სტაბილურობა (პერსისტენტობა) განისაზღვრება იმ პერიოდით, რომელიც ნივთიერების საწყისი რაოდენობის 50%-ის, ან უფრო ხშირად 95%-ის დაშლას სჭირდება. ექსპერიმენტულად დადგენილია, რომ პესტიციდებს შორის ყველაზე მაღალ სტაბილურობას უპირატესად ქლორორგანული ნაერთები ამჟღავნებს. ნიადაგში 95%-ით დესტრუქცია ჰეპტაქლორისათვის 3.5 წელს, ლინდანისათვის 3–20 წელს, ხოლო DDT-სათვის 4–30 წელს შეადგენს. ფართოდ გამოყენებული სიმტრიაზინული ჯგუფის ნივთიერებები სიმაზინი, ატრაზინი, პრომეთრინი და სხვ. ნიადაგში 2 წლის განმავლობაში რჩება უცვლელი სახით. კარბამატული ნაერთები ნიადაგში რამდენიმე თვიდან ერთ წლამდე ძლებენ. ფოსფორორგანული პესტიციდები, ფენოლის წარმოებულები (ქლოროფოსი, მეტაფოსი, დინიტროორთოკრეზოლი – **ДНОК**) და აგრეთვე 1,4-დიქლორფენოქსიძმარმჟავა და შარდოვანების ჯგუფის ჰერბიციდები ნიადაგში სწრაფად იშლებიან. აუცილებელი გახდა დაშლის პროდუქტების იდენტიფიკაცია, ნიადაგში სორბირების პირობები, ტოქსიკურობის დადგენა და ა.შ. ნიადაგში პესტიციდები ძირითადად მინერალების (თიხების) კრისტალურ სტრუქტურებში დიფუზიის, ან ჰუმუსის ნაწილაკების სიღრუეებში ჩაშენების გზით გროვდებიან.

ნიადაგში პესტიციდების ქცევაზე მხოლოდ ზოგადი მოსაზრებები არსებობს. მაგ., ცნობილია, რომ ქლორშემცველი პესტიციდები ანაერობულ პირობებში ქლორის ატომებს ჰიდროქსილის ჯგუფებით ინაცვლებენ. ამის შედეგად მათი ბიოლოგიური აქტივობა მნიშვნელოვნად ქვეითდება. აერობულ პირობებში ქლორშემცველი ნახშირწყალბადები უაღრესად მდგრადებია. ანაერობულ პირობებში ნიტრიტები ამონიუმის იონებამდე აღდგება. ფოსფორმჟავას რთული ეთერები და მეთილკარბამატები ადვილად ჰიდროლიზდება.

ნიადაგში პესტიციდების ქცევის შეფასება რთულია ნიადაგის ორგანულ კომპონენტებთან მათი ურთიერთქმედების გამო. განსაკუთრებით ძნელია არომატული ამინებისა და ფენოლების განსაზღვრა, რადგან ეს ნაერთები კოვალენტურად უკავშირდება ჰუმინს.

ნიადაგში პესტიციდების დაყოვნების დროის დადგენას ისიც ართულებს, რომ მათი შეღწევის ცნობილი ანთროპოგენური გზის გარდა, არსებობს ისეთი წყაროებიც, როგორიც წვიმა და ნისლია, რომლებიც კონტროლს ძნელად ექვემდებარებიან. ნისლიდან პესტიციდების დალექვა უპირატესად ტყის მასივების თავზე ხდება, რის გამოც ქიმიკატების მდგრადი ფორმები დიდი ხნით არღვევენ ტყეებისა და მიმდებარე სივრცეების ეკოლოგიურ მდგომარეობას.

ჰერბიციდების ნარჩენებს, უპირველეს ყოვლისა, ტყის დამცავი ღონისძიებების ჩატარების შემდეგ ნახულობენ, რაც იმის საბაბს იძლევა, რომ სიფრთხილით მოვეკიდოთ ამ ტერიტორიებზე საკვებად აღებულ სოკოებსა და კენკროვნებს. შეფრქვევიდან 1 კვირის შემდეგ ჰერბიციდების ნარჩენი რაოდენობა მრავალჯერ აღემატება კვების პროდუქტებისათვის განსაზღვრულ დასაშვებ კონცენტრაციას. მაღალია მათი შემცველობა სხვადასხვა მცენარის ფოთლებსა და ყლორტებში, რომელთაც გარეული ცხოველები საკვებად იყენებენ. ამიტომ მოულოდნელი არ არის, რომ ცხოველთა მოწამვლის (მათ რიცხვში ლეტალური შედეგით) მიზეზად ჰერბიციდების პრეპარატებით შეფრქვევას ასახელებენ.

ჰერბიციდების გამოყენების კიდევ ერთი უარყოფითი ეფექტი იმაში მდგომარეობს, რომ მცენარეულობის მნიშვნელოვან გაღარიბებას იწვევს და შეუძლებელს ხდის მაღალპროდუქტიული მეფუტკრეობის შენარჩუნებას. შესაძლებელია ესა თუ ის ჰერბიციდი ფუტკრის სიკვდილს არ იწვევდეს, მაგრამ ჰერბიციდით დათხვრილ ფუტკრებს უცხო სუნის გამო სხვა ფუტკრები სკაში არ უშვებენ და ამის გამო სკის წინ ასობით მკვდარი ფუტკარი ყრია.

ისეთი ჰერბიციდებიც კი, რომლებმაც თბილსისხლიანი ცხოველებისათვის ტოქსიკურობაზე შემოწმების შემდეგ "არატოქსიკურების" შეფასება მიიღეს, შეიძლება მოულოდნელი გვერდითი შედეგების (მაგ., შხამიან მცენარეთა გემოს შეცვლა) მიზეზები გახდნენ. მაგ., ფენოქსიძმარმჟავას წარმოებულებით საძოვრების დამუშავებამ იმდენად შეცვალა ბაიას გემო, რომ ცხოველებმა მათი მიღება დაიწყეს, რამაც სასიკვდილო შემთხვევები გამოიწვია. ამის გამო ასეთი პრეპარატებით დამუშავებულ საძოვრებზე 3 კვირით იკრძალება საქონლის გაყვანა. ცხადია, ასეთი აკრძალვით შეიძლება შინაური, მაგრამ არა გარეული ცხოველების შენარჩუნება.

ჰერბიციდი "ნარინჯისფერი აგენტი" (Agent Orange), რომელიც ამერიკელებმა ვიეტნამში და კოლუმბიაში გამოიყენეს, მოქმედ საწყისად 2,4D-სა (დიქლორფენოქსიძმარმჟავას) და 1,4,5-T-ს (ტრიქლორფენოქსიძმარმჟავას) შეიცავს. ეს ნივთიერება ბამბისა და ბრინჯის უდიდეს ფართობებს თვითმფრინავიდან ეფრქვეოდა. შედეგად ადგილი ჰქონდა ფეხმძიმე ქალებში ნაყოფის მოწყვეტისა და ბავშვთა მანკის სიხშირის ზრდას. გარდა ამისა იღუპებოდნენ შინაური ცხოველები და თევზები.

ინტენსიურ მეხილეობაში ჰერბიციდების გამოყენებამ მრავალი წლის განმავლობაში შეიძლება ბუნებრივი გარემოს ღრმა ცვლილებები გამოიწვიოს. ხილისა და კენკროვანი მცენარეების ნარგავებში სარეველებისაგან გასუფთავებისათვის გამოყენებული ჰერბიციდები სწრაფად სპობენ ბალახოვან საფარს, ან წარმოქმნიან ხავსის "ბალიშს" (ეს ხავსი შეიძლება განვიხილოთ როგორც ბიოციდით დაბინძურების ბიოინდიკატორი). ამის შედეგად წყლისა და ქარის გავლენით ნიადაგის ეროზიის დაწყების საშიშროება იქმნება, ანუ ჰერბიციდების უარყოფითი შედეგები მხოლოდ ხეხილზე უშუალო ზემოქმედებით არ იფარგლება.

ნიადაგში ჰერბიციდების მოხვედრის შემდეგ, მათი მოლეკულები სხვადასხვა ფიზიკური, ქიმიური და ბიოლოგიური ფაქტორების ზემოქმედებას განიცდის. ამის შედეგად ნივთიერების ქიმიური მდგრადობა (ინერტულობა) იცვლება. პროცესს წინ უსწრებს ნიადაგში მათი ადსორბცია და ამ პროცესში მნიშვნელოვანი როლი ნიადაგის ორგანულ ნაწილს ეკუთვნის. მაგ., ნაჩვენებია, რომ ამიბენის (2,5-დიქლორ-3-ამინობენზოლის მჟავას) 29%-ს ნიადაგის ჰუმუსი და მხოლოდ 9%-ს თიხები შთანთქავენ. კაოლინი გაცილებით ძლიერი ადსორბენტია, ვიდრე ბენტონიტი ან ილიტია. ჰუმუსიან ნიადაგებში დესორბციული პროცესები ძნელად ხორციელდება. იგივე ამიბენი ნიადაგიდან 1 თვის განმავლობაში არ ორთქლდება.

მრავალი ჰერბიციდი ნიადაგში მეტნაკლები ინტენსივობით მიკროორგანიზმების მიერ დეგრადირდება. ტემპერატურის მატება აჩქარებს მათ მიკრობულ და ქიმიურ დაშლას. განსხვავებულ გავლენას ახდენს ამ ნივთიერებათა გარდაქმნაზე pH-ის ცვლილებები: მაგ., დიკამბას (3,6-დიქლორ-2-მეთოქსიბენზოლის მჟავას) გარდაქმნების ინტენსივობა pH 5.3-ზე მცირდება, ხოლო pH 7.5-ზე ეს ჰერბიციდი საკმაოდ მდგრადია.

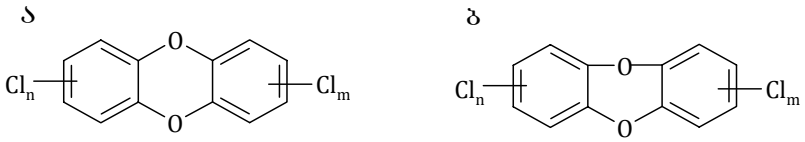
ნიადაგში ჰერბიციდების გარდაქმნებზე არსებული მონაცემები საშუალებას გვაძლევს მივიღოთ, რომ მათი ბიოდეგრადაციისათვის აუცილებელია ორგანული ნივთიერების (ჰუმუსის) თანამყოფობა, მიკროორგანიზმების მაღალი აქტივობა და სათანადო (დაბალი) pH. გარდა ამისა, ჰერბიციდების სუსტი ხსნადობა და ორთქლის მაღალი სიმკვრივე გავლენას ახდენს ნიადაგში მათ ქცევაზე. მცირედ ხსნადობის გამო ისინი წყალხსნარებიდან გამოიყოფიან და ლიგნინს ან ჰუმინურ ნივთიერებებს უკავშირდებიან. აქტიურად და მტკიცედ შთანთქავს ჰერბიციდებს მოკირიანებული ტორფი. მაგ., მისგან იოქსინილის (3,5-დიიოდ-4-ოქსიბენზონიტრილის) მოცილება დესორბციით კი არ ხდება, არამედ ძნელადხსნად ფენოლში გადადის და ილექება.

ზოგიერთი ჰერბიციდის შემადგენელი კომპონენტი ბუნებაში წარმოქმნის ცოცხალი ორგანიზმებისათვის მეტად საშიშ ნაერთებს – დიოქსინებს (იხ. ქვეთავი 1.2.4).

1.2.4 მდგრადი ორგანული დამბინძურებლები

ანთროპოგენული წარმოშობის ქსენობიოტიკების მთელი რიგი თავიანთი მაღალმდგრადობის გამო თითქმის ყველგან აღწევენ და ამიტომ ეკოსისტემის სამივე კომპონენტში (ჰაერი, წყალი, ნიადაგი) გვხვდებიან. ასეთ ნივთიერებებს მიეკუთვნებიან დიოქსინები, პოლიქლორირებული ბიფენილები (PCBs), პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადები (PAHs), ფტალატები და სხვ.

ნაერთთა ჯგუფი, რომელიც პოლიქლორირებულ დიბენზოდიოქსინებსა და დიბენზოფურანებს აერთიანებს, განსაკუთრებით მაღალი ტოქსიკურობით გამოირჩევა. ამ ნაერთების საერთო სახელწოდებაა დიოქსინები (ნახ. 1.4).

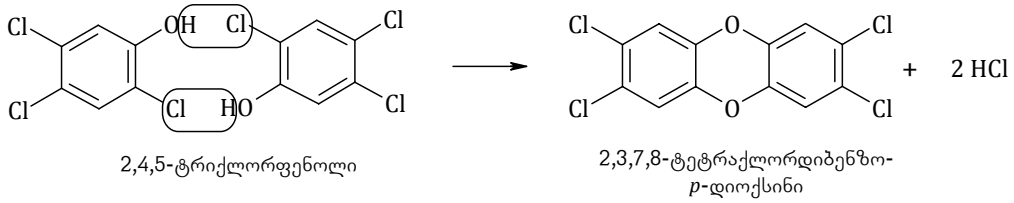


ნახ. 1.4. ქლორირებული ბენზოდიოქსინისა (ა) და ბენზოფურანის (ბ) ზოგადი ფორმულები. n+m – ქლორის ატომების საერთო რიცხვია, რომელიც, როგორც წესი, 4-დან 8-მდე იცვლება. გარემოში დიოქსინები ყოველთვის კონჰენერების (იზომერების) რთული ნარევის სახითაა.

დიოქსინების, როგორც ტოქსიკური ნაერთების ისტორია 1971 წლიდან იწყება, როდესაც აშშ-ის მისურის შტატის ერთ-ერთ პატარა ქალაქში, თაიმზ ბიჩში დოღის წინ იპოდრომის გრუნტზე, ამტვერების თავიდან ასაცილებლად, 10 მ^3 ტექნიკური ზეთი მოასხურეს. დოღიდან ერთი კვირაც არ იყო გასული, რომ იპოდრომის ტერიტორია დახოცილი ფრინველებით დაიფარა. ერთი თვის განმავლობაში დაიღუპა იპოდრომზე მოასპარეზე ცხენების დიდი ნაწილი, იქ მობინადრე შინაური ცხოველები, მძიმედ დაავადდნენ ჟოკეი და რამდენიმე მცირეწლოვანი მაყურებელი. ამის შემდეგ ხელისუფლებამ მომხდარის მიზეზის დასადგენად სპეციალური გამოკვლევა ჩაატარა. აღმოჩნდა, რომ ყველაფერი სწორედ იმ ზეთმა გამოიწვია, რომელიც დოღის წინ გამოიყენეს. ეს ზეთი წარმოადგენდა 2,4,5-ტრიქლორფენოლის წარმოების ნარჩენს და დიდი რაოდენობით შეიცავდა დიოქსინებს. ამ ნაერთების კონცენტრაციამ იპოდრომის ნიადაგში 30–50 მკ/კგ-ს მიაღწია. სულ რამდენიმე წლის შემდეგ (1976 წ.) იტალიის ქალაქ სევეზოში ქიმიური ქარხნის ტექნიკური ავარია დიდ კატასტროფაში გადაიზარდა. აფეთქდა დანადგარი, რომელშიც იყო ტექნიკური 2,4,5-ტრიქლორფენოლი დიოქსინის მინარევით. ამის შედეგად 5 კგ-მდე დიოქსინი 30 კმ^2-ზე გავრცელდა, დაიხოცა 80 ათასამდე შინაური ფრინველი და ცხოველი, ხელისუფლებას მოუხდა 200 ათასი ტონა სახნავი მიწის ექსკავაცია და მოცილება.

თაიმზ ბიჩის შემთხვევა იმითაც იყო მნიშვნელოვანი, რომ გაირკვა დიოქსინების წარმოქმნის მექანიზმი. საქმე იმაშია, რომ 2,4,5-ტრიქლორფენოლი წარმოადგენს შუალედ ნაერთს დეფოლიანტის – 2,4,5-T-ს სინთეზში. აღმოჩნდა, რომ როგორც 2,4,5-ტრიქლორფენოლი, ასევე 2,4,5-T ადვილად გარდაიქმნებიან დიოქსინის ერთ-ერთ კონჰენერად – 2,3,7,8-ტეტრაქლორდიბენზო-*p*-დიოქსინად (ნახ. 1.5).

ამიტომ ეს პესტიციდები ყოველთვის საშიში რაოდენობით შეიცავენ დიოქსინს, რომელიც მათთან შედარებით 500 ათასჯერ უფრო მეტად ტოქსიკურია. ამის სამწუხარო დადასტურებაა ვიეტნამის ომის დროს ამერიკის არმიის მიერ გამოყენებული "ნარინჯისფერი რეაგენტი", რომელიც 2,4,5-T-სთან ერთად დიოქსინებსაც შეიცავდა. მას ასხურებდნენ ვერტმფრენებიდან გაუვალ და დაბურულ ტყეებს, რომლებშიც ვიეტნამელი პარტიზანები იმალებოდნენ. ომის შემდეგ თვით ამერიკულ არმიაშიც მრავალი ჯარისკაცი აღმოჩნდა დიოქსინით მოწამლული, ვიეტნამის ნიადაგი კი დღესაც დაბინძურებულია ამ ტოქსიკანტებით.



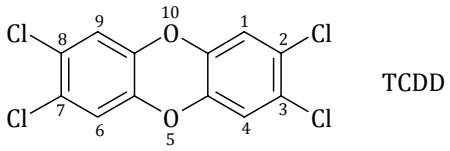
ნახ. 1.5. 2,3,7,8-ტეტრაქლორდიბენზო-*p*-დიოქსინის წარმოქმნა 2,4,5-ტრიქლორფენოლიდან.

დიოქსინების ძირითადი წყაროებია ქიმიური საწარმოები, რომლებიც ქლორს, ქლორორგანულ პესტიციდებს, პოლიქლორბენზოლებს, ქლორირებულ ალკანებს და ალკენებს აწარმოებენ. ქლორის ელექტროქიმიური წარმოებისას ნახშირის ანოდის, ქლორისა და ჰაერის ჟანგბადის ურთიერთქმედებისას წარმოიქმნება დიოქსინი, რომელიც მინარევის სახით შედის იმ გაზში, რომლითაც ხდება ქლორირება. ამიტომ წყლის ქლორირება ყველაზე მეტად იწვევს დიოქსინით დაბინძურებას.

დიოქსინებით გარემოს დაბინძურების ინტენსივობის მიხედვით მეორე ადგილზეა ცელულოზა-ქაღალდის წარმოება. ცელულოზის წარმოებაში აუცილებელ ეტაპს წარმოადგენს ქლორიანი რეაგენტებით მერქნის დამუშავება, რისი მიზანიც ლიგნინის ფენოლური ფრაგმენტების მოცილებაა. ამ დროს საკმაო რაოდენობით დიოქსინები წარმოიქმნება. იგივე ხდება ქაღალდის წარმოებისას, როდესაც ქლორი ან ქლორის ნაერთები მათეთრებელ აგენტებად გამოიყენება.

ატმოსფეროში დიოქსინების ემისიის მიზეზს ხშირად ის მაღალტემპერატურული ქიმიური პროცესები წარმოადგენს, რომლებშიც ქლორის შემცველი ორგანული და არაორგანული ნაერთები მონაწილეობენ. ასეთ პროცესებს მიეკუთვნება, მაგ., საყოფაცხოვრებო ნაგვის წვა. დიოქსინების წყაროა საავტომობილო ტრანსპორტიც, რისი მიზეზიც 1,2-დიქლორეთანია, რომელსაც უმატებენ საწვავს, რათა შემცირდეს ტყვიის ნაერთების გამოლექვა ეთილირებული ბენზინით მომუშავე ძრავის შიდა დეტალებზე.

განსაკუთრებით სახიფათო დიოქსინი, რომელიც გარემოში შეიძლება ყველგან გავრცელდეს, არის 2,3,7,8-ტეტრაქლორდიბენზოდიოქსინი (TCDD).



ცნობილია სხვა დიოქსინებიც. არსებობს აგრეთვე პოლიქლორირებული დიბენზოფურანები, რომელთაც ასევე ტოქსიკური თვისებები გააჩნიათ. TCDD და დიბენზოფურანები სპეციალურად არ იწარმოება. ისინი, როგორც წესი საწარმოო პროცესის არასწორი წარმართვის შედეგად წარმოიქმნება, მაგ., ჰექსაქლოროფენის ან 2,4,5-ტრიქლოფენოქსიძმარმჟავას სინთეზისას.

ჰაერზე TCDD საკმაოდ მდგრადია. მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 2–3 წელს შეადგენს. ლიპოფილური ბუნების გამო TCDD ორგანიზმის ცხიმოვან ქსოვილში გროვდება. მისი კონცენტრაცია აქ გარემოში არსებულს შეიძლება 10–20000-ჯერ აღემატებოდეს. უკვე ეს გარემოება ამ ჯგუფის ნაერთთა პოტენციურ საფრთხეზე მიუთითებს.

TCDD-სთან დაკავშირებული უბედური შემთხვევები ყოველთვის მწვავე მოწამვლებად განიხილება. ამ დროს მძიმედ ზიანდება ღვიძლი, რასაც თან სდევს პარენქიმული უჯრედების მასიური დაშლა და სისხლძარღვებში ნაღვლის წვენის გადასვლა. ამას შეიძლება ცნობიერების ღრმა დაკარგვა (კომა) და სიკვდილი მოყვეს.

დადგენილია, რომ დიოქსინები სრულად იშლებიან 600°C-ზე. ეს კი მხოლოდ იმ შემთხვევაშია შესაძ-ლებელი, თუ წვისას არ წარმოიქმნება ნახშირის მტვერი, რომელიც დაუწვავ ნახშირბადს შეიცავს. საწვავ დანადგარებში მომუშავე ელექტროფილტრები უნდა მუშაობდნენ 250°C-ზე დაბალ ტემპერატურაზე, რათა თავიდან იქნას აცილებული დიოქსინების კვლავწარმოქმნა. ელექტროფილტრებში დარჩენილი ნა-ცარი კი 600°C-ზე ხელახალ დამუშავებას მოითხოვს.

დიოქსინები სხვა პოლიქლორირებული ნაერთების მსგავსად გარემოში აბიოტური და ბიოტური გარ-დაქმნების მიმართ ძალიან მაღალი მდგრადობით გამოირჩევიან. ცოცხალ ორგანიზმებზე ზემოქმედების ხასიათის გათვალისწინებით დიოქსინები გარემოსა და ადამიანის ჯანმრთელობისათვის რეალურ საფრთხეს წარმოადგენენ.

დიოქსინებს უძლიერესი კანცეროგენული ეფექტი გააჩნიათ. კანზე მოხვედრისას ისინი იწვევენ ქლორაკნეს – დაავადებას, რომელიც გამოიხატება კანის განსაკუთრებით მძიმე დაზიანებებით, რის შე-დეგადაც დიდხანს შეუხორცებელი წყლულები ჩნდება. დიოქსინები აგრეთვე იწვევენ დაავადებებს, რომლებიც აზიანებენ ენდოკრინულ სისტემებს, არღვევენ სქესობრივ განვითარებაში მონაწილე ჯირკვლების ფუნქციონირებას, აზიანებენ ნაყოფის ნერვულ სისტემას და დამღუპველად მოქმედებენ ემბრიონის განვითარებაზე. დიოქსინების გავლენით ორგანიზმში ვითარდება იმუნოდეფიციტი, რის შე-დეგადაც იმატებს ინფექციური დაავადებების მიმართ მგრძნობიარობა.

დიოქსინი, როგორც შხამი, არაა ძლიერ სწრაფი მოქმედების მქონე, მაგრამ თუ მას სხვა ცნობილ შხა-მებს შევადარებთ (მინიმალური ლეტალური დოზის მიხედვით), ნათელი გახდება, რამდენად მაღალია მი-სი ტოქსიკურობა (ცხრილი 1.3).

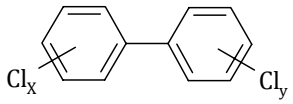
ცხრილი 1.3

საერთო ტოქსიკურობის მაჩვენებელი ზოგიერთი ცნობილი შხამისათვის

შხამი	საერთო ტოქსიკურობა, მოლი/კგ
ბოტულიზმის ტოქსინი	$3.3 \cdot 10^{-17}$
დიფტერიის ტოქსინი	$3.0 \cdot 10^{-12}$
დიოქსინი	$3.0 \cdot 10^{-9}$
კურარეს (ტროპიკული ბაყაყის) შხამი	$7.2 \cdot 10^{-7}$
სტრიქნინი	$1.5 \cdot 10^{-6}$
ზომანი (საბრძოლო მომწამლავი ნაერთი)	$1.6 \cdot 10^{-7}$
კალიუმის ციანიდი	$3.1 \cdot 10^{-4}$

ნიადაგის ზოგიერთი მიკროსკოპული სოკო და აქტინომიცეტი დიოქსინების მიმართ განსაკუთრებით მაღალი მგრძნობიარობით გამოირჩევა. ნიადაგში ამ მიკროორგანიზმების არარსებობა შეიძლება გა-მოყენებულ იქნას დიოქსინებით დაბინძურების ბიოინდიკაციისათვის.

დიოქსინებთან ერთად განსაკუთრებით მაღალი ტოქსიკურობით პოლიქლორირებული არომატული ნაერთების კიდევ ერთი ჯგუფი გამოირჩევა. ესენია პოლიქლორირებული ბიფენილები (მათ აღნიშნავენ, როგორც PCBs – **P**oly**c**hlorinated **B**yphenil**s**) (ნახ. 1.6), რომლებიც აერთიანებენ 200-ზე მეტ უაღრესად ტოქსიკურ ნაერთს. ყველა პოლიქლორირებულ ბიფენილს ახასიათებს მაღალი თერმომედეგობა, ისინი არ იწვის და სწორედ ამ თვისებების გამო გამოიყენება ელექტროტექნიკაში, პოლიგრაფიაში, ქაღალდის, მელნების და საღებავების წარმოებაში. ეს ნაერთები აალების საწინააღმდეგო დანამატების სახით შედის ტრანსფორმატორების და ტექნიკურ ზეთებში, სხვადასხვა სითბოგადამცემ სითხეებში, პლასტმასებში, შესაფუთ მასალებში, პესტიციდებში და ა.შ.



ნახ. 1.6. პოლიქლორირებული ბიფენილების ზოგადი ფორმულა. მაგ., არ**ო**ქლორ-1254-ში ქლორის ატომების ჯამური რაოდენობა x+y=5.

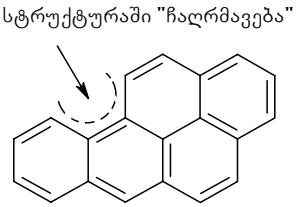
პოლიქლორირებული ბიფენილები წყალში პრაქტიკულად უხსნადია და დუღილის მაღალი ტემპერატურით ხასიათდება. მიუხედავად ამისა, PCBs მაინც დიდი რაოდენობითაა გავრცელებული გარემოში, რაც მათი განსაკუთრებით ფართო გამოყენებითაა განპირობებული. პოლიქლორირებული ბიფენილების წარმოება და გამოყენება სულ უფრო იზღუდება, მაგრამ ისინი მაინც საკმაოდაა დაგროვილი ნიადაგში და სედიმენტებში, საიდანაც ჰაერსა და წყალში ვრცელდებიან. უაღრესად მაღალი ქიმიური სტაბილურობის გამო ეს ტოქსიკანტები დიდხანს რჩება გარემოში უცვლელი სახით, ხოლო მაღალი ლიპოფილურობის გამო ადვილად ბიოკონცენტრირდებიან მცენარეულ და ცხოველურ ქსოვილებში, საიდანაც კვებით ჯაჭვში ხვდებიან და დიდ საფრთხეს უქმნიან ადამიანის ჯანმრთელობას.

პოლიქლორირებული ბიფენილების მდგრადობას, უპირველეს ყოვლისა, ჰალოგენის ატომები განაპირობებენ. ქლორის 30%-ზე ნაკლები მასური შემცველობის ბიფენილები შედარებით ნაკლებად მდგრადია, ამიტომ ისინი უფრო ადვილად დეგრადირდება და გამოიდევნება ორგანიზმიდან, ვიდრე ის ბიფენილები, რომელთა მოლეკულებშიც ქლორი მასის არანაკლებ 60%-ს შეადგენს.

ქლორის შემცველობასთან პირდაპირ კავშირშია პოლიქლორირებული ბიფენილების ტოქსიკურობაც. კანზე მოხვედრისას ისინი იწვევენ ქლორაკნეს, ხოლო ორგანიზმში შეღწევისას აზიანებენ ღვიძლს, ნერვულ სისტემას, ცვლიან სისხლის შედგენილობას. პოლიქლორირებულ ბიფენილებს მკვეთრად გამოხატული კანცეროგენული თვისებები ახასიათებთ.

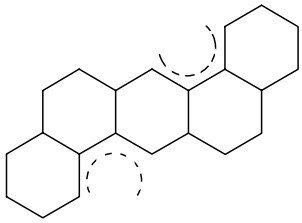
პოლიქლორირებული ბიფენილების ლიკვიდაცია ძალიან ძნელია. მათი მოცილების ყველაზე გავრცელებული ხერხია ინცინერაცია, ანუ მაღალ ტემპერატურაზე დაწვა, მაგრამ ამისათვის, სულ ცოტა, 1200°C ტემპერატურაა საჭირო. რაც შეეხება გარემოს რემედიაციის ბიოლოგიურ მეთოდებს, სადღეისოდ ისინი ნაკლებად ეფეტურია პოლიქლორირებულ ბიფენილებთან მიმართებაში. ისევე როგორც დიოქსინების შემთხვევაში, ამ ნაერთების მინერალიზაციისათვისაც აუცილებელია თავდაპირველად მოხდეს ანაერობული დეჰალოგენირება, რომ ბიფენილების არომატული ბირთვები ხელმისაწვდომი გახდეს იმ ჟანგვითი ფერმენტებისათვის, რომლებსაც ტოქსიკანტის ნახშირბადოვანი ჩონჩხის დარღვევა და სტანდარტულ უჯრედულ მეტაბოლიტებად მისი უნიფიცირება შეუძლიათ. ასეთი მიკროორგანიზმებისა და მცენარეების შესახებ სადღეისოდ ძალიან მწირი ინფორმაცია არსებობს, და ცხადია, ნაკლებადაა შემუშავებული შესაბამისი ბიო- და ფიტორემედიაციული ტექნოლოგიებიც. ყოველივე ამის გამო პოლიქლორირებული ბიფენილები გარემოს დამბინძურებელ ნაერთთა იმ კატეგორიას მიეკუთვნება, რომლებიც უეჭველად უნდა ამოიღონ ხმარებიდან.

პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადები (PAHs) მრავალი თვისებებით ემსგავსებიან PCBs-ს: ისინიც წყალში თითქმის უხსნადებია, აქვთ დუღილის მაღალი ტემპერატურა და ძნელად იშლება. მიუხედავად ამისა, ამ ნივთიერებებს ფართო გამოყენება აქვთ. ძირითად ნაერთს ბენზ(a)პირენი წარმოადგენს:

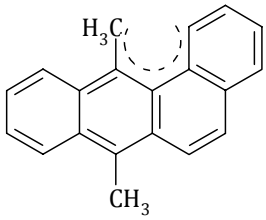


ბენზ(α)პირენი

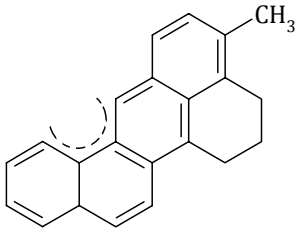
სხვა მნიშვნელოვანი წარმომადგენლებია:



1,2-5,6-დიბენზანტრაცენი



7,12-დიმეთილბენზატრაცენი



3-მეთილქოლანტრენი

ყველა ამ ნივთიერებას მოლეკულის სტრუქტურაში გააჩნია “ჩაღრმავება”, ე.წ. “Bay”-ოლქი, რაც მრავალი კანცეროგენული ნაერთისთვისაა დამახასიათებელი. მათთვის სამუშაო ადგილზე მაქსიმალური კონცენტრაციის ნორმატივის ნაცვლად იყენებენ ტექნიკურად დასაშვებ კონცენტრაციას.

PAHs მრავალი ბუნებრივი პროდუქტის შემადგენლობაში შედიან და ჰაერში მათი წვის შედეგად გამოიყოფიან. ამ ჯგუფის წარმომადგენლებს შეიძლება შევხვდეთ ფისებში, ჭვარტლში და ბიტუმში. ისინი გამოიყოფიან ნიადაგის ჰუმინური კომპონენტებიდანაც. შედიან შიდაწვის ძრავების გამონაბოლქვებში და გამთბობი დანადგარებიდან წვის შედეგად გამოყოფილ პროდუქტებში. გარდა ამისა, მათ შეიცავს თამბაქოს კვამლი და სხვა მრავალი პროდუქტი. სისტემატური წარმოქმნის გამო არსებობს ჰაერში, წყალში და ნიადაგში PAHs-ის დაგროვების გარკვეული საფრთხე. ამ ნივთიერებათა დაშლის შესახებ განსხვავებული მოსაზრებები არსებობს. წყლოვან გარემოში მათი ტოქსიკურობა 5–10 წლის განმავლობაში ნახევრდება. მიკრობიოლოგიური დაშლისას ეს პერიოდი 58 დღემდე მცირდება, თუმცა ამ დროის განმავლობაში ისინი არასრულად იშლებიან. ეს პროცესი დამოკიდებულია როგორც ნიადაგის მიკროფლორაზე, ასევე ჭიებისა და სხვა ორგანიზმების ცხოველმოქმედებაზე, რომლებიც ნიადაგის სტრუქტურას ცვლიან. მათი მეტაბოლიზმისას (არასრულად დაშლისას) ნახევარდაშლის საშუალო დრო 2-დან 700 დღეს შეადგენს. ნიადაგში ფისის ხსნარის დამატებისას PAHs 7 წლის განმავლობაში დაშლის ნიშნებს არ ამჟღავნებს.

ცხოველებში PAHs-ის დაგროვება სხვადასხვაგვარად ვლინდება. თევზთა ერთი სახეობა მათ მიმართ მიდრეკილებას არ იჩენს; სხვებს კი, მაგ., ჭანარს 76 საათის განმავლობაში 2700-ჯერადი რაოდენობის აკუმულაცია შეუძლია. წყლის ცხოველების კვებით ჯაჭვებში კუმულაციური ეფექტები არ გამოვლენილა.

მცენარეებში PAHs-ის შემცველობა მჭიდროდაა დაკავშირებული ნიადაგში მათ შემცველობასთან. ამისათვის აუცილებელია მკაცრად კონტროლდებოდეს ის, რომ ნიადაგში სასუქად არ შეიტანებოდეს ლამი, რომელიც დიდი რაოდენობით ბენზ(α)პირენს შეიცავს.

ხორცის პროდუქტებში შეიძლება 1 მკგ/კგ კონცენტრაციით შედიოდეს ბენზ(α)პირენი. ზღვრული კონცენტრაციები, რომლებიც ადამიანზე უკვე კანცეროგენულ ზემოქმედებას ახდენენ, ჯერჯერობით საბოლოოდ არ არის დაზუსტებული, რადგან ამ ნივთიერების ლოკალური ზემოქმედება მხოლოდ უშუალო კონტაქტისას ვლინდება. ცხოველებზე ჩატარებულმა ცდებმა აჩვენეს, რომ სხეულის სხვადასხვა ნაწილზე ამ ნივთიერების ფუნჯით დატანისას აქტივობას 10–100 მკგ რაოდენობა იჩენს. ორგანიზმში PAHs-ის მოხვედრისას შესაბამისი ფერმენტული სისტემები მათგან ეპოქსინაერთებს წარმოქმნიან, რომლებიც გუანინთან რეაგირებენ. ამის შედეგად ფერხდება **ДНА** -ის სინთეზი და შესაბამისად ადგილი აქვს მუტაციებს ავთვისებიანი დაავადების განვითარების შესაძლო შედეგით.

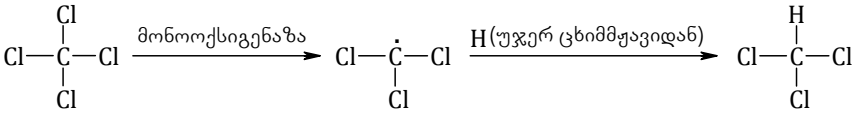
გამხსნელებად და სხვადასხვა სინთეზებში განსაკუთრებით ხშირად გამოიყენებიან ქლორირებული ალკანები და ალკენები. დუღილის შედარებით დაბალი ტემპერატურისა და წყალში მაღალი ხსნადობის (1 გ/ლ 25°C-ზე) გამო ალკილქლორიდები გარემოში ფართოდ არიან გავრცელებული. ძლიერ აქროლადი ნაერთები საკანალიზაციო სისტემის ბეტონის კედლებში გადიან და გრუნტის წყლებში ხვდებიან. იმის გამო, რომ ქლორალკანებსა და ქლორალკენებს ჰიდროფილურთან შედარებით ჰიდროფობული თვისებები უფრო ძლიერად აქვთ გამოხატული, ისინი ორგანიზმის ცხიმის მარცვლებში კონცენტრირდებიან. მათ ღვიძლზე ზემოქმედების მიხედვით ორ ჯგუფად ყოფენ (ცხრილი 1.4).

ღვიძლზე ძლიერ მოქმედი ქლორირებული ნახშირწყალბადებიდან გამოირჩევა ტეტრაქლორმეთანი. ამ ნივთიერებას უმთავრესად ფტორქლორნახშირწყალბადების სინთეზში იყენებენ. გარდა ამისა, იგი იხმარება ცხიმების გამხსნელად. მთლიანად წარმოებული ტეტრაქლორმეთანის 5-დან 10%-მდე გარემოში ხვდება. აერობულ პირობებში იგი განსაკუთრებით დიდხანს ძლებს. ჰაერში მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 60–100 წელს შეადგენს. მსგავსი სიტუაციაა ჟანგბადით მდიდარი წყალსატევების ზედაპირულ ფენებში. განსხვავებულ სურათს აქვს ადგილი ანაერობულ პირობებში, როცა ტეტრაქლორმეთანი წყალსატევების ფსკერზე დალექილ მასაში იმყოფება. ლამში მისი მეტაბოლური ცვლილებები (არასრული დაშლა) 14–16 დღის განმავლობაში მიმდინარეობს.

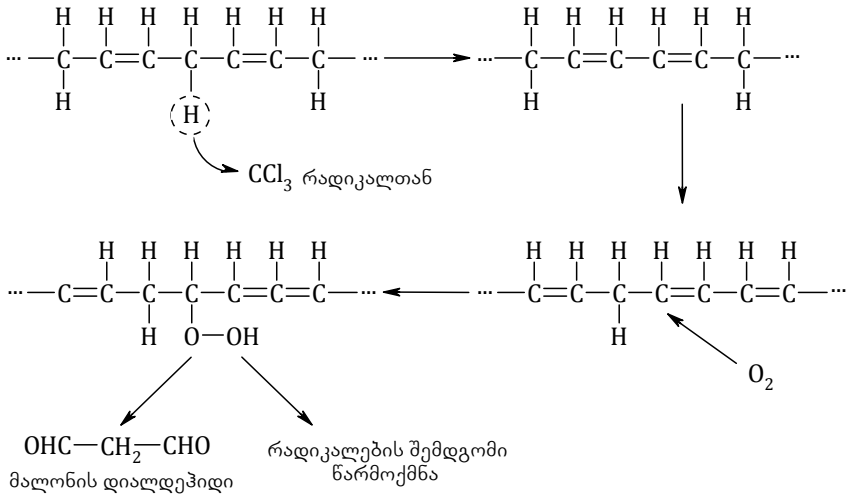
გავრცელებული ქლორალკანები და ქლორალკენები დაჯგუფებული ადამიანის ღვიძლზე მომწამვლელი ზემოქმედების ინტენსივობის მიხედვით

ღვიძლზე მოქმედება	სახელწოდება	ფორმულა
ძლიერი	ტეტრაქლორმეთანი	CCl_4
	1,1,2,2-ტეტრაქლორეთანი	$CH_2HCl - CHCl_2$
	1,1,2-ტრიქლორეთანი	$CH_2HCl - CH_2Cl$
	1,2-დიქლორეთანი	$ClH_2C - CH_2Cl$
შედარებით ნაკლები	ტრიქლორეთილენი	$Cl_2C = CHCl$
	ტეტრაქლორეთილენი	$Cl_2C = CCl_2$
	1,1,1-ტრიქლორეთანი	$Cl_3C = CH_3$
	დიქლორმეთანი	CH_2Cl_2

ტეტრქლორმეთანი არ შეიძლება მოხვდეს წყლის გამწმენდ ნაგებობებში, რადგან იგი ამუხრუჭებს მიკროორგანიზმების განვითარებას და ანელებს მათ ცხოველმყოფელობას. ადამიანისათვის დამატებითი საფრთხე იმაში მდგომარეობს, რომ ნარჩენებში მოხვედრილი ეს ნივთიერება ანაერობულ პირობებში ქლოროფორმად ($CHCl_3$) გარდაიქმნება, რომელიც ნარკოტიკული აქტივობით ხასიათდება. ადამიანის ჯანმრთელობაზე პირდაპირი საფრთხე ღვიძლის პათოლოგიურ ცვლილებებშია. ფერმენტ მონოოქსიგენაზას მოქმედებით ტეტრაქლორმეთანი იშლება Cl-ის ატომის მოცილებით, რომელიც ადვილად წარმოქმნის რადიკალს. თავის მხრივ ტრიქლომეთილის რადიკალი უჯერი ცხიმოვანი მჟავებიდან იღებს წყალბადის ატომს და ქლოროფორმში გადადის:

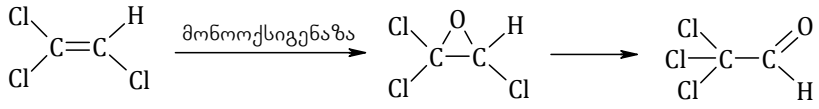


ცხიმოვანი მჟავას დაშლის რადიკალური მექანიზმი იმით იწყება, რომ მისი მოლეკულიდან წყალბადის მოცილებისას რადიკალი წარმოიქმნება, რომელსაც დიენური კონფიგურაცია გააჩნია. მას შეუძლია რადიკალურ ნახშირბადატომთან ჟანგბადის მიერთება ჰიდროპეროქსიდის წარმოქმნით. შემდგომ მისი დაშლა ხდება და სხვადასხვა პროდუქტები მიიღება:



ცხიმოვან მჟავათა დაშლას ღრმა ცვლილებები შეაქვს უჯრედული მემბრანების ფოსფოლიპიდურ შემადგენლობაში, რაც თავის ასახვას პოულობს არამხოლოდ თვით უჯრედის ცვლის პროცესებზე, არამედ მიტოქონდრიების, გოლჯის აპარატისა და სხვა მემბრანული სტრუქტურების ფუნქციონირებაზე. ამის შედეგად სისხლში გადადიან სხვადასხვა ფერმენტები და ამიტომ მასში ელექტროლიტების შემცველობა აღარ კონტროლდება.

ტრიქლორეთილენი ღვიძლზე მომწამვლელი მოქმედებით ხასიათდება. ამ გამხსნელს უმთავრესად მეტალთა ზედაპირების გაუცხიმოვნებისათვის იყენებენ. მთლიანად წარმოებული ტრიქლორეთილენის 90%-ზე მეტი გარემოში, ძირითადად ჰაერში, ნაწილი კი მყარ ნარჩენებში და ჩამდინარე წყლებში ხვდება. აერობულ პირობებში ეს ნივთიერებაც განსაკუთრებით მდგრადია. ზღვის წყალში მისი ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 90 კვირაა, მტკნარ წყალში კი 2.5-დან 6 წლამდე ხანგრძლივდება. ანაერობულ პირობებში ეს პერიოდი ლამში 43 დღემდე მცირდება. ამასთან ნივთიერების ნაწილი CO_2-მდე, ანუ სრულად იშლება. ნიადაგში ტრიქლორეთილენის შენახვა რამდენიმე თვითაა შესაძლებელი. ადამიანზე მისი ტოქსიკური ზემოქმედება მეტაბოლური გარდაქმნებითაა განპირობებული. მონოოქსიგენაზების გავლენით იგი ეპოქსინაერთად, ხოლო შემდგომ ტრიქლორაცეტალდეჰიდად გარდაიქმნება:



ეს ალდეჰიდი პრომუტაგენია, რადგან ადვილად რეაგირებს ДნმЗ-თან. ალდეჰიდის გარდა, ორგანიზმში შეიძლება წარმოიქმნას ტრიქლორძმარმჟავა, ტრიქლორეთანოლი და ქლორალჰიდრატი.

ფართოდ გავრცელებული ვინილქლორიდი საწყის პროდუქტს წარმოადგენს პოლივინილქლორიდის წარმოებაში. ტრიქლორეთილენის მსგავსად იგი ორგანიზმში შესაბამის ეპოქსინაერთსა და ალდეჰიდს იძლევა, რომელთაც პროკანცეროგენული და კანცეროგენული თვისებები გააჩნიათ. სისტემატური ზემოქმედებისას შეიძლება ცენტრალური ნერვული სისტემა დაზიანდეს.

ეთილენის ტრიქლორიდი ($Cl_2C = CHCl$) ამუხრუჭებს მიკროორგანიზმების გამრავლებას და უარყოფითად მოქმედებს წყლის გამწმენდი დანადგარების მწარმოებლობაზე.

მდგრად ორგანულ დამბინძურებლებს მიეკუთვნება ქლორორგანული ინსექტიციდებიც (იხ. ქვეთავი 1.2.3). 20 ყველაზე საშიშ ნაერთთა სიაში DDT მე-12 ადგილზეა, დიელდრინი – მე-18, ხოლო ქლორდანი – მე-20.

დაბინძურების მნიშვნელოვნად მცირე მასშტაბები აქვთ ფენოლების ნაერთებს. წყალში მათი დაშლის სიჩქარე დამოკიდებულია როგორც ნივთიერების აღნაგობაზე, ასევე გარემო პირობებზე, კერძოდ ულტრაიისფერ გამოსხივებაზე, მიკროორგანიზმებზე და წყალში ჟანგბადის კონცენტრაციაზე. აერობულ პირობებში მარტივი ფენოლები შესაბამისი ბაქტერიებით სრულად (საწყისი რაოდენობიდან 96-97%) 7 დღის განმავლობაში იშლებიან. ანაერობულ პირობებში ეს პროცესი უფრო შენელებულია. სასმელი წყლისათვის მიღებული ნორმატივები ადგენს ფენოლთა ზღვრულად დასაშვებ კონცენტრაციას და იგი 0.5 მკგ/ლ-ს არ აღემატება.

ფენოლებს იყენებენ დეზინფექციისათვის, აგრეთვე წებოებისა და ფენოლფორმალდეჰიდური პლასტმასების წარმოებაში. გარდა ამისა, ისინი შედის ბენზინის და დიზელის ძრავების გამონაბოლქვის შედგენილობაში.

წყალში შერეული მავნე ნივთიერებას მიეკუთვნება ე.წ. ლიგნინსულფომჟავა, კერძოდ, ლიგნინჰიდროსულფიტი, რომელშიც ლიგნინის პროპანული ჯაჭვის ბოლოები, ისევე როგორც ეთერებში, სულფიტთანაა დაკავშირებული. ეს პროდუქტი წარმოიქმნება მაღალი ტემპერატურისა და წნევის პირობებში კალციუმის ჰიდროსულფიტით მერქნის დამუშავებისას. ამ რეაქციის შედეგად მაღალმოლეკულური ლიგნინი წყალში ხსნადი ფორმით გადადის და ამგვარად შეიძლება განცალკევებულ იქნას ცელულოზისაგან. გარდა ამისა, მერქნისაგან გამოყოფენ ჰემიცელულოზას და შაქარს. 1 ტ ცელულოზის დამზადებისას მერქნის დაახლოებით ასეთივე რაოდენობის სხვა შემადგენელი ნაწილები ანარჩენების სახით ხსნარში რჩება. იმდროს როდესაც ჰემიცელულოზა (ჰექსოზანი და პენტოზანი) და შაქრები მიკრობიოლოგიური გზით შედარებით სწრაფად იშლება, ლიგნინსულფონმჟავა ძლიერ ნელა იშლება და

ამ პროცესში ძირითად როლს სოკოები, მაგ., *Sphaerotilus* და სხვ. ასრულებენ. ლიგნინსულფონმჟავას მავნე მოქმედება უპირველესად იმაში მდგომარეობს, რომ იგი ზრდის წყლის სიბლანტეს და მოქმედებს მის სუნზე, ფერზე და გემოზე. ამ ნივთიერების დაშლა მრავალი კვირის განმავლობაში გრძელდება და ამდენად, ცელულოზის წარმოების ჩამდინარე წყლები დაბინძურების ხანგრძლივ წყაროდ განიხილებიან. მშრალი ლიგნინსულფომჟავა შეიძლება დაიწვას, მაგრამ ამ დროს დიდი რაოდენობით SO_2 წარმოიქმნება, რომელიც, თავის მხრივ, ცალკე მოცილებას მოითხოვს.

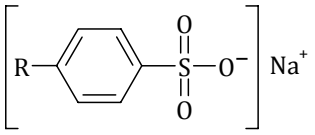
1.2.5 ზედაპირულად აქტიური ნაერთები

ორგანულ ნივთიერებათა დიდ ჯგუფს, რომლებიც განსაკუთრებით წყლების დაბინძურებასთან დაკავშირებულ პრობლემებს ქმნიან, ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები (**ზან**) და დეტერგენტები (ტენზიდები) მიეკუთვნებიან. ამ ნივთიერებებს ძირითადად გამრეცხ საშუალებებად იყენებენ, ხოლო ზოგიერთი მათგანი პესტიციდად გამოიყენება. **ზან**-ის კომერციული პრეპარატები ჩვეულებრივ ერთ ან რამდენიმე ზედაპირულად აქტიურ აგენტთა ჯგუფს და რამდენიმე შემაკავშირებელ კომპონენტს შეიცავენ. ძირითადი თვისებების განმსაზღვრელი ჯგუფები ორ ფუნქციას ასრულებენ: ამცირებენ იმ სითხის ზედაპირულ დაჭიმულობას, რომელშიც ისინი იხსნებიან და მოსაცილებელ დამბინძურებელ ნაწილაკებთან სტაბილურ ემულსიას ან სუსპენზიას წარმოქმნიან; გარდა ამისა, ისინი ამცირებენ წყლის სიხისტეს მასთან ტუტე ხსნარის წარმოქმნის გამო და ამ უკანასკნელში (დარბილებულ წყალში) განსაკუთრებით ეფექტურად მჟღავნდება **ზან**-ის ზედაპირულად აქტიური ჯგუფების თვისებები. **ზან**-ის გამოყენებას თან ახლავს დიდი რაოდენობით ქაფის წარმოქმნა, რის გამოც სამრეწველო საწარმოებში და ყოფა-ცხოვრებაში მათზე გაზრდილმა მოთხოვნილებამ მდინარეებში და წყალსატევებში ქაფის დაგროვება გამოიწვია, ხოლო ტოქსიკურობამ თევზეულის მასიური მოსპობის საფრთხე წარმოშვა.

ზედაპირულად აქტიური და დამკავშირებელი კომპონენტების გარდა სარეცხი საშუალებები მათეთრებელ და ელვარების მიმნიჭებელ ნივთიერებებსაც შეიცავენ. მათეთრებლები შეფერილ ნივთიერებებს ჟანგავენ, რომლებიც ხშირად უფრო უკეთ ხსნადები ან სუსტად ადსორბირებულნი არიან და ამდენად მათი მოცილება ადვილია. გათეთრება აუმჯობესებს გასუფთავებული საგნის გარეგნობას. ნაწარმს ელვარებას სძენენ მაფლუორესცირებადი საღებავები, რომლებიც ტექსტილზე დაიტანებიან. ისინი ულტრაიისფერ სხივებს ხილულად გარდაქმნიან და ამის შემდეგ როგორც თეთრი, ასევე შეფერილი ქსოვილის ამრეკლავი უნარი უმჯობესდება. სასურველი თვისებების მისანიჭებლად ზან-ის შემადგენლობაში შეიძლება ჩართული იქნან სხვა მდგენელებიც (ფერმენტები, კოროზიის ინჰიბიტორები, სუნამოები და სხვ.).

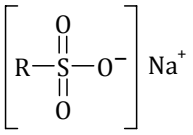
ქიმიური თვალსაზრისით **ზან** განსხვავებული ქიმიური შენების ჰიდროფილური და ჰიდროფობული უბნების მატარებელ ორგანულ ნივთიერებებს წარმოადგენენ. ზედაპირულად აქტიურ აგენტებს ძირითადად 3 ჯგუფად ყოფენ. ესენია:

– ანიონური



ალკილბენზოსულფონატი

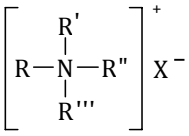
(ABC)



ხაზოვანი ალკილბენზოსულფონატი

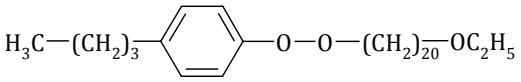
(LAC)

– კატიონური



მეოთხეული ამონიუმის მარილი, სადაც R, R’ და R” – ალკილური რადიკალებია, R’’’ – არომატული ნახშირწყალბადი, X – ჰალოგენი ან მჟავური ნაშთია. პოლარულ კომპონენტად ალკილამონიუმის ნაერთები დადებითად დამუხტულ, მესამეული ამინის ჯგუფს შეიცავენ. ამიტომ მათ ინვერსიული საპნების სახელწოდება აქვთ და ბაქტერიციდულ მოქმედებას ავლენენ.

– არაიონოგენურები

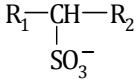


არაიონური ბუნების ნაერთებში – პოლიოქსიეთილენებში მოლეკულის ჰიდროფილური ნაწილი სპირტული ჯგუფების (–OH-ის) ხარჯზე იქმნება. პოლიოქსიეთილენს შეუძლია წარმოქმნას რთული ეთერი ცხიმოვან მჟავასთან, ან მარტივი ეთერი – მაღალმოლეკულური სპირტის ნაშთთან.

$$R - (CH_2 - CH_2O)_nH$$

სადაც R – ცხიმოვანი მჟავას, ან მაღალი რიგის სპირტის ნაშთია.

ყველაზე გავრცელებულ **ზან**-ს ალკილსულფონატები მიეკუთვნებიან, რომლებშიც გოგირდმჟავას ნაშთი ჰიდროფილურ უბანს ქმნის:



1950 წლიდან უპირატესობა ისეთ **ზან**-ებს ენიჭებათ, რომლებიც ბიოლოგიური ფაქტორებით იშლებიან. ასეთები არაგანშტოებული ჯაჭვის მქონე ტენზიდები, კერძოდ არაიონური დეტერგენტები და ალკილბენზოსულფონატები აღმოჩნდნენ.

$$[CH_3(CH_2)_n - C_6H_4 - SO_3^-]R^+$$

მოლეკულაში ჯაჭვების ბიოტური დაშლა β-ჟანგვის მექანიზმით, ანუ ძმარმჟავას ნაშთების მოცილების გზით ხორციელდება. ცხადია, სასურველია ბიოგენური წარმოშობის ისეთი ტენზიდების ძიება, რომლებიც სწრაფად და შეძლებისდაგვარად სრულად იშლებიან.

კონკრეტული გამრეცხი საშუალების შერჩევისას მხედველობაში იღებენ მათი გამოყენების ტიპის სავარაუდო პირობებს; ჰიდროფილური ბოჭკოები (ბამბა, შალი, აბრეშუმი) ანიონურ **ზან**-თან არიან შეთავსებადი; პოლიამიდური და პოლიეთერული ბოჭკოები ჰიდროფობულებია და ამიტომ მხოლოდ არაიონოგენური **ზან**-ით ირეცხებიან.

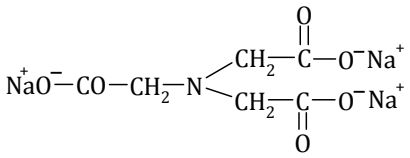
ხვდებიან რა ჩამდინარე წყლებში, **ზან**-იც და შემკავშირებელი აგენტებიც მათ დაბინძურებას იწვევენ. ასეთი დაბინძურების თანმხლები პრობლემები საბოლოოდ ჯერაც არ არის გადაწყვეტილი. გამოვლენილია ამ პრობლემათა მხოლოდ ზოგიერთი ასპექტი, რომელიც **ზან**-ისა და სხვა ანიონაქტიური აგენტის დაშლის უაღრესად დაბალ სიჩქარეს უკავშირდება. აღნიშნავენ, რომ **ზან**-ის მდგრადი ნაერთების მოქმედებით ქვეითდება ბიოლოგიური ფილტრების ეფექტურობა.

გამოყენების რაიონებში მძიმე **ზან**-ის შემცველი ჩამდინარე წყლები ვებერთელა ქაფის “ქუდებს” იკეთებენ. მათი მოცილების მიზნით შეცვლილ იქნა **ზან**-ის ქიმიური სტრუქტურა, რამაც ისინი დაშლისადმი უფრო “დამყოლნი” გახადა. განსაკუთრებული მნიშვნელობა შეიძინა **ზან**-ში შემავალმა პოლიფოსფატურმა შემკავშირებელმა აგენტებმა. სარეცხ საშუალებათა ფოსფორული კომპონენტები ადვილად ჰიდროლიზდებიან არატოქსიკურ მონოფოსფატებად:

$$P_3O_{10}^{-5} + 2H_2O \rightarrow 2HPO_4^{-4} + H_2P0_4^- \qquad (1.1)$$

წარმოქმნილი ჰიდროლიზის პროდუქტები ადამიანისა და წყალში მცხოვრები ორგანიზმებისათვის საფრთხეს არ წარმოადგენენ. მიუხედავად ამისა, აუცილებელია გათვალისწინებულ იქნას ფოსფატების ზემოქმედება მცენარეზე. ეს ნივთიერებები მისთვის საკვებ გარემოს ქმნიან და ზრდის სტიმულატორებს წარმოადგენენ. წყალმცენარეების გაძლიერებული ზრდა კი საგრძნობ პრობლემებს ქმნის, რაც იმაში გა-

მოიხატება, რომ ადრე არსებული სუფთა წყალსატევები მცენარეთა სიკვდილის შემდეგ მათი ლპობის პროდუქტებით ბინძურდებიან. ამ დროს წყალი ჟანგბადით ღარიბდება, რაც თავის მხრივ აუარესებს მასში სიცოცხლის სხვა ფორმათა არსებობის პირობებს. აღნიშნულთან დაკავშირებით ჩატარებულია სამუშაოები შემკავშირებელი აგენტის შეცვლის მიზნით. ფოსფორშემცველი შემკავშირებელი აგენტის ნაწილობრივი ან სრული შეცვლისათვის მრავალი კომპონენტი იქნა გამოცდილი. აუცილებელ პირობად მიჩნეული იყო ფოსფატებისათვის დამახასიათებელი თვისებების (არატოქსიკურობის, არააგრესიულობის, კოროზიული ზემოქმედებისადმი მდგრადობის და სხვ.) შენარჩუნება. ამ მხრივ ყველაზე პერსპექტიული ნატრიუმის ნიტრილაცეტატი აღმოჩნდა.



ნატრიუმის ნიტრილაცეტატი

ეს ნივთიერება კარგ შემკავშირებელ თვისებებს ავლენს და მას ტრიპოლიფოსფატებთან აახლოვებს; გარდა ამისა ბიოლოგიურად ადვილად იშლება და მისი წარმოება არც თუ ძვირია. სამაგიეროდ ძლიერ ჰიგროსკოპულია და ამის გამო შენახვისას ნოტივდება და ფუჭდება. ამგვარად, ვიდრე არ მოინახება უკეთესი შემაკავშირებელი აგენტი, **ЗАН-**ის შემადგენლობაში პოლიფოსფატების შეტანა მაინც ძალაში რჩება.

1.2.5.1 ორგანული გამხსნელები, გამწმენდი და სარეცხი საშუალებები

ძველი საღებავების მოსაცილებლად იყენებენ გამხსნელებს, რომლებიც დიქლორეთანს, ტუტეებს და ჭიანჭველმჟავას შეიცავენ. ეს ნივთიერებები კანს აზიანებს და ძნელად მოსარჩენ წყლულებს აჩენს. ორგანიზმში ფენოლის მოხვედრამ შეიძლება ღვიძლისა და თირკმელების დაზიანება გამოიწვიოს. გარკვეულ ტოქსიკურ ზემოქმედებას ავლენს დიქლორმეთანიც. ამ ნივთიერების ორთქლის ხანგრძლივი შესუნთქვისას ნერვული სისტემის დეგენერაციული ცვლილებები აღინიშნება. დიქლორმეთანის განსაკუთრებული საშიშროება მისი ჟანგვისას ფოსგენის ($COCl_2$) წარმოქმნაში მდგომარეობს. იგი ძლიერ მომწამვლელი ნივთიერებაა. ამდენად, გამხსნელებთან მუშაობისას სხვადასხვა მოწამვლის საშიშროება არსებობს და ამ ნაერთებით სარგებლობა მხოლოდ კარგად განიავებად შენობებში შეიძლება.

ნადუღების მოსაცილებელი საშუალებები ძირითად კომპონენტებად ისეთ მჟავებს შეიცავენ, როგორებიც მარილმჟავა, სულფამინმჟავა და ჭიანჭველმჟავაა. უყურადღებო მოქცევისას შეიძლება ხელებზე ძლიერი ქიმიური დამწვრობის მიღება. საშიშროება მნიშვნელოვნად მცირდება ღვინის ან ლიმონმჟავას გამოყენებისას. ამასთან, ეს ორი მჟავა ეკოლოგიურად უხიფათოა, რადგან წყალში ისინი მიკროორგანიზმებით სწრაფად და სრულად იშლება.

ტყავის ნაწარმების დასაფარად გამოყენებული აეროზოლები ორგანულ გამხსნელებთან ერთად შეიცავენ ცვილს და სილიკონის ზეთს. აეროზოლის ხანგრძლივი შესუნთქვის შემდეგ შეიძლება ადგილი ჰქონდეს სუნთქვის გაძნელებას, გულისრევას, თავბრუსხვევას და გონების დროებით დაკარგვას. ცალკეულ შემთხვევებში შეინიშნება ტუჩების გალურჯება და ფილტვებში სისხლჩაქცევები. ამასთან არ არსებობს ერთიანი მოსაზრება ასეთი სიმპტომების განვითარებაში სილიკონის ზეთის როლზე.

სარეცხ საშუალებებში დამჟანგავ წყაროდ, რომელიც ჟანგბადს გამოყოფს, ჰერბიციდს (NaH_2BO_4) იყენებენ. მომხმარებლის გაუფრთხილებლობის შემთხვევაში ეს ნივთიერება თუ საჭმლის მომნელებელ ტრაქტში მოხვდება, იგი ადვილად შეიწოვება ნაწლავის კედლით, რის შედეგადაც შეიძლება სისხლის მოძრაობის ფიზიოლოგიური დარღვევა მოხდეს, ან მოიშალოს თირკმლისა და ცენტრალური ნერვული სისტემის ფუნქცია. რეცხვისას გამოყენებულ მათეთრებლებს ასევე შეუძლიათ ტოკსიკური მოქმედების გამომჟღავნება, თუ ისინი ნატრიუმის ჰიპოქლორიტს ($NaOCl$) შეიცავენ. ამ ნივთიერებას კანის ადგილობრივი გაღიზიანება შეუძლია.

სარეცხ საშუალებებში არსებულ შემკავშირებელ კომპონენტებს ხისტ წყალში არსებულ კალციუმისა და მაგნიუმის იონებთან, აგრეთვე საფეიქრო ნაწარმში (განსაკუთრებით ბამბაში) არსებულ მყარ დამბინძურებლებთან ურთიერთქმედება შეუძლიათ. ამ უკანასკნელებს მიეკუთვნება, აგრეთვე, ადამიანის სხეულის გამონაყოფები (ოფლი), გარქოვანებული კანი, საკვების ნარჩენები, ჭვარტლი, მტვერი და სხვ. ყველაზე გავრცელებულ შემკავშირებელ აგენტს წარმოადგენს პოლიფოსფიტის ნარევი ნატრიუმის ტრიპოლიფოსფატთან ($Na_5P_3O_{10}$), რომელშიც აქტიური შემკავშირებელი აგენტი $P_3O_{10}^{-5}$-ის იონია.

პროფესიული ქიმიური წმენდისას ქსოვილებს ორგანული გამხსნელებით ამუშავებენ. ამ დროს ფტორქლორნახშირწყალბადებთან ერთად ტეტრაქლორეთილენს (პერქლორეთილენს), 1,1,1-ტრიქლორეთანს, ტრიქლორეთილენს და ზოგიერთ სხვა გამხსნელს იყენებენ. ხმარების შემდეგ მათი მნიშვნელოვანი რაოდენობა გარემოში ხვდება და ძლიერი ლიპოფილურობის გამო ცოცხალი ორგანიზმების ცხიმოვან ქსოლილში გროვდება. ჩამოთვლილ ნივთიერებებს გარკვეული დონით კანცეროგენული აქტივობაც გააჩნია. ტეტრაქლორეთილენისათვის მონაცემები მიღებულია თაგვებზე და ვირთაგვებზე. რადიკალების წარმოქმნის გზით ამ ნივთიერებამ შეიძლება ტოქსიკური ზემოქმედება ღვიძლზე მოახდინოს. გარდა ამისა ზიანდება თირკმელები და ცენტრალური ნერვული სისტემა. ტეტრაქლორეთილენი ტოქსიკურ ზემოქმედებას ავლენს მიკროორგანიზმების მიმართაც. ეს გარემოება მხედველობაში უნდა იყოს მიღებული თუნდაც იმიტომ, რომ ამ ნივთიერების დაშლის ნახევარპერიოდი აერობულ პირობებში ცხრა თვეს აღწევს.

ლაქებისა და საღებავების დამზადებისას გამოყენებული გამხსნელებიდან ადამიანის ორგანიზმზე ყველაზე მეტად ტოლუოლი, ქსილოლი და სხვა ალკილბენზოლები მოქმედებენ. ამ ნივთიერებებს შეუძლიათ გამოიწვიონ საერთო სისუსტე, გულის რევა, თავის ტკივილები, ორგანიზმში ისინი სწრაფად ჰიდროლიზდება, უერთდება გოგირდს ან გლუკურონმჟავას და თირკმელებში გროვდებიან. ბუნებრივ გარემოში ორგანული გამხსნელები მაშინ ხვდებიან, როცა ისინი მშენებლობაში შესაღებად ან ქუჩებში სამარკერო ნიშნების დასატანად გამოიყენებიან. ცუდი ხსნადობის მიუხედავად, ჰაერში აორთქლებისას ისინი წვიმებთან და ნისლებთან ერთად წყალში და ნიადაგში ხვდება.

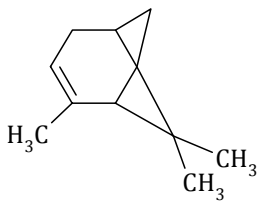
ძლიერ ტოკსიკური მოქმედება გააჩნიათ ნივთიერებებს, რომლებიც მერქნის დასაცავად ან გასაჟღენთად გამოიყენებიან. ზოგიერთი მათგანი ფუნგიციდურ და ინსექტიციდურ თვისებებსაც ამჟღავნებს. მერქნის დაცვაში გამხსნელად ხმარობენ ქსილოლს და ბენზინს. წყალში ხსნადი საშუალებებიდან მერქნის დაცვაში მნიშვნელოვანი როლი დინიტროფენოლს ეკუთვნის. ეს ნივთიერება კარგად სორბირდება ორგანიზმის მიერ და არღვევს ჟანგვით ფოსფორილებას (ATP-ს სინთეზს). ამ ეფექტის გარდა შეინიშნება თირკმელების და ღვიძლის დაზიანება, რასაც შეიძლება ლეტალური შედეგი ჰქონდეს.

1.2.6 კოსმეტიკური და ჰიგიენური საშუალებები

სამეურნეო წმენდის ან რეცხვის საშუალებებთან შედარებით კოსმეტიკისა და ჰიგიენურ საშუალებათა შორის ტოქსიკური პრეპარატები გაცილებით იშვიათად გვხვდება. მიუხედავად ამისა, აქაც არიან ნივთიერებები, რომლებთან მოპყრობასაც სათანადო სიფრთხილე ესაჭიროება. სამაგალითოდ შეიძლებოდა პირადი ჰიგიენის საგნები დაგვესახელებინა.

აბაზანისთვის განკუთვნილი პრეპარატებში, ქაფის წარმომქმნელებში და სხვა კოსმეტიკურ საშუალებებში შეიძლება ისეთი სინთეტური საშუალებები შედიოდეს, როგორიც ეთანოლამინია ($HOCH_2CH_2NH_2$). შესუნთქვისას ეს ნივთიერება, რომელსაც ამონიაკის მსუბუქი სუნი აქვს, აღიზიანებს სასუნთქ გზებსა და თვალებს. ხანგრძლივი (ერთ საათზე მეტი) ზემოქმედებისას კანი გაწითლებას იწყებს. ამ დროს პრეპარატი ნაწილობრივ სხეულზეა სორბირებული, ხოლო პირში მოხვედრისას ღიზიანდება ცხვირხორხის ლორწოვანი გარსი.

დასაბანი წყლისათვის არომატის მისაცემად ფიჭვის ექსტრაქტის გამოყენებისას ხშირად შეინიშნება ინტოქსიკაციის შემთხვევები, რადგან ეს ექსტრაქტი დამახასიათებელ კომპონენტებს, კერძოდ მონოტერპენებს შეიცავს. მათგან მნიშვნელოვანია α-პინენი:



α-პინენი

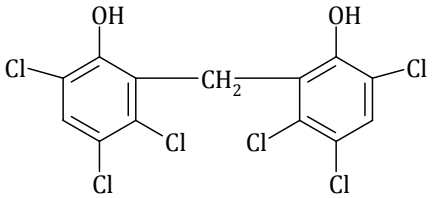
პირდაპირი კონტაქტისას ეს ტერპენი კანს აღიზიანებს, ხოლო ხანგრძლივი შეხებისას "კეთილთვისებიანი" წყლულები ჩნდება. მისი შესუნთქვისას ან პერორალური კონტაქტისას შეინიშნება სისუსტე, ნერვიულობა, გულის ცემის მომატება, მძიმე შემთხვევებში კი თირკმელების გაღიზიანება და ფილტვების ანთება.

თმების ქიმიური დახვევისას დისულფიდური ხიდაკების წარმოსაქმნელად იყენებენ მერკაპტანულ ნაერთებს, კერძოდ ამონიუმის თიოგლიკოლატს ($HSCH_2COONH_4$). მისი მცირე კონცენტრაციების (~0.04%) დროსაც კი შეიმჩნევა კანის გაღიზიანება. თმების ქიმიური დახვევისას და შეღებვისას ხშირად ხმარობენ წყალბადის პეროქსიდს, რომელიც აგრეთვე იწვევს კანის გაღიზიანებას, ხოლო შხეფების თვალში მოხვედრა კონიუქტივის გაღიზიანებას. H_2O_2-ის მუტაგენურ მოქმედებაზე კი აქ ლაპარაკი ზედმეტია, რადგან უჯრედში მოხვედრისას იგი ფერმენტ კატალაზით სწრაფად იშლება.

გარკვეულ ხიფათს შეიცავენ გამხსნელები, რომლებიც ფრჩხილებიდან ლაქის მოსაცილებლად მოიხმარებიან. მათში ძირითად კომპონენტებს ეთილაცეტატი ($CH_3COOC_2H_5$) ან იშვიათად აცეტონი (CH_3COCH_3) წარმოადგენს. ეთილაცეტატი კარგად სორბირდება და ნარკოტიკივით მოქმედებს. დიდი რაოდენობით (ბავშვებისათვის – 1–2 ყლუპი) მიღებისას იგი სიკვდილის საფრთხეს ქმნის. იმ დროს, როცა ეთილაცეტატი ღვიძლში ჰიდროლიზურად CO_2-ად და H_2O-ად იშლება, აცეტონის ორგანიზმში მოხვედრისას 50% შარდთან ერთად გამოიყოფა, ხოლო დანარჩენი 50% ფორმიატად და აცეტატად მეტაბოლიზდება.

ტალკის [$Mg_3(OH)_2(Si_2O_5)_2$] საფუძველზე დამზადებული პუდრების პირის ღრუში მოხვედრა სუნთქვის გაძნელებას, გულის ცემის გაძლიერებასა და ხველებას იწვევს. განსაკუთრებით საშიშია ტალკის მტვრის სისტემატური შესუნთქვა, რის შედეგადაც წლების მანძილზე ფილტვების ფიბროზი და შემაერთებელი ქსოვილების დეგენერაცია ვითარდება. ასეთი ვითარება იქმნება როგორც პროფესიული აუცილებლობისას, ასევე საოჯახო ვითარებაში პუდრის ხშირი გამოყენებისას.

დეზოდორანტებზე დამატებული ბაქტერიციდები თრგუნავენ მიკროორგანიზმების ცხოველმოქმედებას, რომლებიც ოფლის წვეთებს შლიან და ხელს უწყობენ არასასიამოვნო სუნის მქონე ინტერმედიატების წარმოქმნას. ამ შემთხვევაში იყენებენ ჰექსაქლორფენოლს, რომელიც თვითონ უშუალოდ კანზე არ მოქმედებს, მაგრამ შეიძლება კვალის სახით შეიცავდეს ტოქსიკურ 2,3,7,8-ტეტრაქლორდიბენზოდიოქსინს (TCDD), რომელიც მისი სინთეზისას წარმოიქმნება.

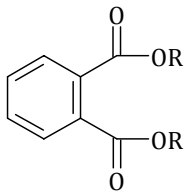


ჰექსაქლოროფენოლი

ამდენად, ეს ნაერთი ბუნებრივი გარემოსთვის პოტენციურ ტოქსიკანტად ითვლება.

1.2.7 ფტალატები

ფტალმჟავას რთული ეთერები გამოიყენებიან პლასტმასების, კერძოდ პოლივინილქლორიდის წარმოებაში შემარბილებლად. გარდა ამისა, მათ იყენებენ გამხსნელების, საცხები მასალების დასამზადებლად და აგრეთვე პესტიციდების, ლაქების და საღებავების მისაღებად.



ფტალმჟავას რთული ეთერი

ფტალატების მიღებისას იყენებენ სპირტებს, რომელთა ნახშირბადატომების რიცხვი ჯაჭვში ერთიდან თერთმეტამდეა. პლასტმასებში ეს ეთერები მასით 40%-ს შეადგენენ. გარემოში მათი ფართო გავრცელების მიზეზს წარმოებაში დანაკარგები წარმოადგენს. გარდა ამისა, დროთა განმავლობაში ისინი პლასტმასებიდან დიფუნდირებენ მიუხედავად იმისა, რომ წყალში უმნიშვნელოდ იხსნებიან და სუსტი აქროლადობა ახასიათებთ. აორთქლება მიმდინარეობს პლასტმასების წვის დროსაც. ნარჩენთა წვის სიახლოვეს ჰაერში ფტალატების შემცველობა 700 ნგ/მ^3-ს აღწევს. სამრეწველო რაიონებში მათი კონცენტრაცია 0.13 ნგ/ლ-ს შეადგენს, სოფლის ადგილებში კი მხოლოდ 0.036 ნგ/ლ-ია. ფტალატები შეიძლება შეგვხვდეს კვების პროდუქტებშიც, თუ ისინი ხელოვნურ შესაფუთ მასალად გამოიყენებიან.

ადამიანის ორგანიზმში საჭმლის მომნელებელი ტრაქტით ფტალატების მოხვედრისას ისინი უმნიშვნელოდ შეიწოვებიან. მათ შეუძლიათ იმოქმედონ კანზე და ლორწოვან გარსზე მსუბუქი გაღიზიანებით. ორგანიზმზე ამ ნივთიერებათა ტოქსიკური მოქმედება არასაკმარისადაა შესწავლილი. არსებობს ვარაუდი, რომ ყველაზე გავრცელებული დიოქსიფტალატი (დი(2-ეთილ-ჰექსილ) ფტალატი) კანცეროგენული ზემოქმედების უნარს ფლობს. ფტალატების მთელი ჯგუფის მაქსიმალური დასაშვები ემისიური კონცენტრაცია 10 მგ/მ^3-ის ტოლია. მას შემდეგ კი რაც მათ კანცეროგენულ თვისებებზე ეჭვი გამოითქვა, რეკომენდებულია რომ საკვებ პროდუქტებში ისინი მინიმალური შემცველობით იმყოფებოდნენ.

ფტალატები შეიძლება დაიშალონ ფერმენტულად. ბაქტერიალური დაშლისას ჯერ თავისუფალი ფტალმჟავა წარმოიქმნება, რომელიც ჰიდროქსილირების შემდეგ ბირთვის გახსნით დეკარბოქსილირდება. გარდაქმნის საბოლოო პროდუქტებს სუქცინატი ან პირუვატი და CO_2 წარმოადგენს. ბიოლოგიური დაშლა შეიძლება დღეების ან ზოგჯერ კვირების განმავლობაში გაგრძელდეს.

ფტალატების მცენარეზე მავნე მოქმედება საბოლოოდაა დადგენილი. მათი ზემოქმედებისას შეინიშნება ქლოროზები, რომლის დროსაც მცენარეთა მწვანე შეფერილობა ქრება.

ფტალატებთან შედარებით ბუნებრივ გარემოზე გაცილებით ძლიერ მოქმედებას ავლენენ პოლიქლორირებული ბიფენილები.

1.2.8 არაორგანული ქსენობიოტიკები გარემოში

გარემოს არაოგანულ დამბინძურებლებს შორის შეიძლება გამოვყოთ ორი ჯგუფი – აირადი ნაერთები და მძიმე მეტალები.

ჰაერში მოხვედრილი ზოგიერთი აირადი ნივთიერება, ისეთიც კი, რომელიც ყოველთვისაა ატმოსფეროში, გარკვეული კონცენტრაციის ზევით საშიში ტოქსიკანტი ხდება. კერძოდ, გარემოსათვის სერიოზული ზარალის მიყენება შეუძლიათ ნახშირბადის, გოგირდისა და აზოტის ოქსიდებს, ოზონს, გოგირდწყალბადს და სხვ. აირებს.

1.2.8.1 ნახშირბადის ოქსიდები

ნახშირბადის მონოოქსიდი

ნახშირბადის მონოოქსიდი, რომელიც ნახშირბადშემცველი ნაერთების არასრული წვის დროს წარმოიქმნება, ერთ-ერთი ყველაზე ტოქსიკური აირადი დამბინძურებელია. სადღეისოდ მთელს ატმოსფეროში დაახლოებით 60 მილიონი ტონა ნახშირბადის მონოოქსიდია. შედარებისათვის აღვნიშნავთ, რომ ეს რაოდენობა ჰაერში ნახშირბადის დიოქსიდის ჯამური შემცველობის მეათასედ ნაწილს შეადგენს.

ნახშირბადის მონოოქსიდის ბუნებრივი ემისიის წყაროებია ვულკანების მოქმედება და ატმოსფეროში მეთანის ფოტოქიმიური დაჟანგვა. CO-ს ანთროპოგენური წარმოქმნა, უპირველეს ყოვლისა, საწვავის წვასთანაა დაკავშირებული. ამ მხრივ ავტომობილი ერთ-ერთ პირველ ადგილზეა. შიდაწვის ძრავებში საწვავის წვისათვის ოპტიმალური პირობები მხოლოდ გარკვეულ სამუშაო რეჟიმში მიიღწევა, როდესაც ძრავის სიმძლავრე დაახლოებით 75%-ით გამოიყენება. CO-ს გამოყოფა ამ დროს მინიმალურია. ყველა დანარჩენ შემთხვევებში კი, განსაკუთრებით "უქმ" რეჟიმში მუშაობისას და ძრავის ამუშავებისას, CO-ს შემცველობა გამონაბოლქვში განსაკუთრებით მაღალია. ნახშირბადის მონოოქსიდის გარემოში გამოყოფისაგან თავის ასაცილებლად მოწინავე ავტომწარმოებელი კომპანიები ავტომობილის მაყუჩში ამონტაჟებენ სპეციალურ კატალიზატორებს, რომლებიც საწვავის ბოლომდე, CO_2-მდე დაჟანგვას უწყობენ ხელს.

ატმოსფეროში, როგორც ღია სივრცეში, ნივთიერებები სწრაფად გადაადგილდება და ზავდება, ამიტომ ავტომობილების გამონაბოლქვში შემავალი CO ჰაერში საშიში რაოდენობით არ უნდა გროვდებოდეს. მიუხედავად ამისა, ზოგიერთ პირობებში CO-თი ჰაერის ლოკალურმა დაბინძურებამ შეიძლება განსაკუთრებით საშიშ ზღვრებს მიაღწიოს. ეს ხდება, მაგ., დიდი ქალაქებისა და ავტოსტრადების თავზე, როდესაც მაღალი ატმოსფერული წნევისა და ტემპერატურული ინვერსიის გამო ჰაერის მასების გადაადგილება იზღუდება და ე.წ. "კანიონის ეფექტი" იქმნება.

ადამიანისათვის ნახშირბადის მონოოქსიდი პირველ რიგში იმიტომაა სახიფათო, რომ მას სისხლის ჰემოგლობინთან დაკავშირების უნარი აქვს. ნახშირბადის მონოოქსიდი, ჟანგბადის მსგავსად, ჰემოგლობინის ჰემში გარკვეულ კოორდინაციულ მდგომარეობას იკავებს. CO-ს მიმართ ჰემოგლობინის თვისობა 200–300-ჯერ აღემატება ჟანგბადის მიმართ თვისობას, ამიტომ CO-სთან დაკავშირებული ჰემოგლობინი, ანუ კარბოქსიჰემოგლობინი, ჟანგბადის გადატანის უნარს კარგავს, რაც საბოლოოდ ადამიანის დაღუპვის მიზეზი ხდება. სწორედ ამიტომ ნახშირბადის მონოოქსიდს "მხუთავ გაზსაც" უწოდებენ. გამოთვლილია, რომ ჰაერში 0.006%-ის ტოლი "მხუთავი გაზის" მოცულობითი კონცენტრაცია საკმარისია იმისათვის, რომ CO სისხლის ჰემოგლობინის ნახევარს შეუერთდეს. ეს საკმაოდ ახლოა ლეტალურ დოზასთან, რომლის დროსაც კარბოქსიჰემოგლობინის კონცენტრაცია სისხლში ჰემოგლობინის საერთო შემცველობის 60%-ს აღემატება. ცხადია, ჰაერში ნახშირბადის მონოოქსიდი ასეთ კონცენტრაციას მხოლოდ დახურულ შენობაში, ვენტილაციის არარსებობისას თუ მიაღწევს. ასეთი პირობები იქმნება უსაფრთხოების აბსოლუტური უგულებელყოფით დამონტაჟებული გამათბობელი დანადგარების ექსპლუატაციის დროს, რაც, სამწუხაროდ, ჩვენს სინამდვილეში არცთუ იშვიათად ხდება. უკანასკნელ წლებში სწორედ "მხუთავი გაზით" მოწამვლა სახელდება იმ ტრაგედიების მთავარ მიზეზად, რომლებმაც ბევრი ჩვენი თანამემამულის, მათ შორის უმაღლესი სახელმწიფო მოღვაწის სიცოცხლეც შეიწირა.

ატმოსფეროში ნახშირბადის მონოოქსიდი ზოგიერთ აბიოტურ გარდაქმნას, მაგ., ფოტოჟანგვას ექვემდებარება, მაგრამ გარემო პირობების მიმართ მაინც საკმაო მდგრადობით გამოირჩევა. არსებული ანთროპოგენური და ბუნებრივი წყაროებიდან ნახშირბადის მონოოქსიდის უწყვეტი ემისია ატმოსფეროში CO-ს იმაზე უფრო მაღალი კონცენტრაციით დაგროვებას უნდა იწვევდეს, ვიდრე ეს ფაქტობრივად ხდება. ამის მიზეზია უმაღლესი მცენარეები, წყალმცენარეები და ნიადაგის მიკროორგანიზმები, რომლებიც CO-ს ფიქსაციას ახორციელებენ. ეს ორგანიზმები ნახშირბადის მონოოქსიდს ამინომჟავა სერინის საშუალებით იკავშირებენ, ან CO_2-მდე ჟანგავენ.

ნახშირბადის დიოქსიდი

ნახშირბადის დიოქსიდი, ანუ ნახშირორჟანგი, ნორმალურ ბუნებრივ პირობებში ატმოსფეროს მოცულობის დაახლოებით 0.03%-ს შეადგენს. ატმოსფერული CO_2 ნიადაგთან, წყალთან და ცოცხალ ორგანიზმებთან (განსაკუთრებით, მცენარეებთან) მუდმივ ცვლაშია, რაც ნახშირორჟანგის ბუნებრივ წრებრუნვას ქმნის. ნახშირბადის დიოქსიდის ბუნებრივი ემისიის წყარო მრავალგვარია – ვულკანების ამოფრქვევა, სუნთქვის პროცესი, ორგანული ნაერთების მიკრობიოლოგიური დაშლა, ტყის მასივების ხანძრები. ამას ემატება დიდი მოცულობის "ანთროპოგენური CO_2", რომელიც სხვადასხვა სახის სათბობის წვის დროს გამოიყოფა. ცხადია, ასეთი მასშტაბური ემისია ატმოსფეროში კატასტროფული რაოდე-

ნობის CO_2-ის დაგროვებას გამოიწვევდა, რომ არ ხდებოდეს მისი უწყვეტი ბუნებრივი ფიქსაცია, რომელიც ძირითადად ფოტოსინთეზით, ოკეანის წყალში გახსნით, ტუტემიწა მეტალების ოქსიდების მიერ შეერთებით და ზოგიერთი სხვა პროცესის საშუალებით ხორციელდება.

ნახშირბადის დიოქსიდის გამოყოფისა და მისი შებოჭვის პროცესებს შორის დედამიწაზე დინამიკური წონასწორული მდგომარეობაა დამყარებული, რომელიც მატერიკებისა და ოკეანისათვის ერთნაირადაა დამახასიათებელი. ამ წონასწორობის დარღვევა, ცხადია, დიდ საფრთხეს შეუქმნის პლანეტაზე სიცოცხლის არსებობას. ამ მხრივ უაღსესად დიდ ეკოლოგიურ პრობლემებს ქმნის, ერთი მხრივ, CO_2-ის ემისიის ზრდა საწვავის შეუზღუდავი რაოდენობით წვის შედეგად, მეორე მხრივ კი CO_2-ის ფიქსაციის შეფერხება მცენარეული საფარის შემცირების გამო, რაც თან სდევს ურბანიზაციას, ტყეების ჩეხვას და ა.შ.

ნახშირორჟანგის კონცენტრაციის მატება პლანეტის გლობალურ ეკოლოგიურ პრობლემას – ე.წ. "სათბურის ეფექტს" ქმნის. ამ ეფექტის არსი შემდეგში მდგომარეობს: მზის სხივების თბური ენერგიის ნაწილი დედამიწას ათბობს, ნაწილი კი ინფრაწითელი სხივების სახით დედამიწის ზედაპირიდან აირეკლება და ვარსკვლავთშორის სივრცეში ბრუნდება. ამით პლანეტაზე ნორმალური სითბური ბალანსი მყარდება. ატომოსფეროში ზოგიერთი აირი, მათ შორის ნახშირორჟანგი, ამ ინფრაწითელ სხივებს შთანთქავს, რის გამოც არეკლილი სითბოს ნაწილი ტროპოსფეროში რჩება და კოსმოსში აღარ ბრუნდება. ჰაერში ნახშირბადის დიოქსიდის კონცენტრაციის კრიტიკულ დონემდე გაზრდისას სითბოს შეკავების პროცესმა შეიძლება ისეთი მასშტაბი მიიღოს, რომ პლანეტის სითბური ბალანსი დაირღვეს და დედამიწა მართლაც სათბურს დაემსგავსოს. ყოველივე ამას კი გლობალური დათბობის გამოწვევა და დედამიწისათვის აუნაზღაურებელი ზარალის მიყენება შეუძლია.

დედამიწაზე კლიმატის გლობალური შეცვლის პრობლემასთან დაკავშირებით მსოფლიოს წამყვანი სახელმწიფოების მიერ 1992 წელს ხელმოწერილ იქნა ე.წ. "კიოტოს პროტოკოლი", რომლის მიხედვითაც მონაწილე სახელმწიფოებმა ვალდებულება აიღეს შეემცირებინათ ატმოსფეროში CO_2-ის გამოყოფა და სახელმწიფო კონტროლზე აეყვანათ ეს პროცესი. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ თათბირის მონაწილე ზოგიერთმა დიდმა სახელმწიფომ ხელშეკრულების დადებას თავი აარიდა და მხოლოდ დიდი დაგვიანებით შეუერთდა "კიოტოს პროტოკოლს", რადგან ქვეყნის სამრეწველო კომპლექსების ისეთ რეჟიმზე გადაყვანა, რომლის დროსაც CO_2-ის ემისია მინიმალური იქნება, საკმაოდ რთული განსახორციელებელი და სახელმწიფოს ეკონომიკისათვის ძალზე არახელსაყრელი აღმოჩნდა.

ინგლისელმა მეცნიერებმა 1996 წელს ატმოსფეროში CO_2-ის გამოყოფის შემცირების ორიგინალური მეთოდი შეიმუშავეს, რომლის არსი იმაში მდგომარეობს, რომ ნავთობისა და ბუნებრივი გაზის ამოღების შედეგად წარმოქმნილი ცარიელი სივრცე ნახშირორჟანგის "ჩასამარხად" გამოიყენება. ამ მიზნით მათ წარმატებული ექსპერიმენტიც განახორციელეს – ნავთობის ერთ-ერთ ყოფილ წყალქვეშა საბადოში მაღალი წნევით ჩატუმბეს დიდი რაოდენობით CO_2.

1.2.8.2 გოგირდის დიოქსიდი

გოგირდის დიოქსიდი პირდაპირ ტოქსიკურ ზემოქმედებას ახდენს ორგანიზმზე. გარდა ამისა, SO_2-ის რეაქციისუნარიანობა ბევრად უფრო მაღალია, ვიდრე CO_2-ის.

SO_2-ის ბუნებრივ წყაროებს, პირველ რიგში, მიეკუთვნებიან: ვულკანები, ტყის ხანძრები, გოგირდის შემცველი ნაერთების მიკრობიოლოგიური გარდაქმნები და სხვ. ატმოსფეროში გამოყოფილი გოგირდის დიოქსიდი შეიძლება შეუერთდეს კირის მინერალებს, რის გამოც ჰაერში მისი მუდმივი კონცენტრაცია ნარჩუნდება.

ატმოსფეროში SO_2 უცვლელი სახით საშუალოდ ორი კვირის მანძილზე შეიძლება არსებობდეს. დროის ამ მონაკვეთის განმავლობაში აირი ვერ ასწრებს გლობალური მასშტაბით გავრცელებას. ამიტომ შესაძლებელია, რომ ემისიის წყაროს ირგვლივ SO_2-მა ატმოსფეროს ლოკალური დაბინძურება გამოიწვიოს.

გოგირდის დიოქსიდი აზოტის ოქსიდებთან (NO_x) ერთად ატმოსფეროში მთელ რიგ ქიმიურ

გარდაქმნებს განიცდის, მათგან მთავარია ჟანგვა და მჟავების წარმოქმნა, რაც ე.წ. "მჟავა წვიმებს" იწვევს. ამ რეაქციების ინიციაცია ხდება ულტრაიისფერი სხივებით და ისინი ჰაერის ჟანგბადის ან ოზონის მონაწილეობით მიმდინარეობს.

გამოანგარიშებულია, რომ მჟავა წვიმების 60–70% გოგირდის დიოქსიდით არის გამოწვეული. SO_2 და მჟავა ნალექები იწვევენ მეტალის ნაკეთობათა კოროზიას და ორგანული მასალების – ტყავის, ქაღალდის, ქსოვილების, რეზინისა და საღებავების დაშლას. მცენარეებისათვის განსაკუთრებით ტოქსიკურია ჰიდროსულფიტ-იონი (HSO_3^-), რომელიც მოქმედებს ფოსფოლიპიდების უჯერი ცხიმოვანი მჟავების ზეჟანგებთან და წარმოქმნის არაორგანულ და ორგანულ რადიკალებს:

$$HSO_3^- + RCOOH \rightarrow HSO_3^{\cdot} + RCO^{\cdot} + OH^-$$

ეს რადიკალები იწვევს ბიომემბრანების სტრუქტურის დარღვევას. ქლოროპლასტების მემბრანების დაზიანებისას $HSO_3^{\cdot}$ და $RCO^{\cdot}$ რადიკალები ჟანგავენ და აუფერულებენ ქლოროფილს. გარდა ამისა, SO_2-ის გარდაქმნის პროდუქტები ხელს უწყობს ციტოპლაზმის pH-ის შეცვლას, კერძოდ, შემჟავებას, რაც იწვევს ქლოროფილის პორფირინის ბირთვიდან მაგნიუმის იონების მოცილებას. HSO_3^--ის იონები აინჰიბირებენ ფერმენტებს, რომლებიც მონაწილეობენ კალვინის ციკლში CO_2-ის ფოტოქიმიური ფიქსაციის პროცესში. ამის გამო, SO_2-ის მოქმედების შედეგად ფოთოლი ყვითლდება და კარგავს ფოტოსინთეზის უნარს. გარდა ამისა, გოგირდის დიოქსიდი მნიშვნელოვნად ზღუდავს უჯრედულ მემბრანებს შორის ნივთიერებათა აქტიურ ტრანსპორტს, რის შედეგად ვითარდება ფოთლების ნეკროზი.

1.2.8.3 აზოტის ოქსიდები

ატმოსფეროს აქტიური ქიმიური დამბინძურებლების კიდევ ერთი ჯგუფია აზოტის ოქსიდები. ბუნებაში აზოტის ოქსიდების წარმოქმნა დაკავშირებულია ელექტრონულ განმუხტვასთან ჭექა-ქუხილის დროს, რომლის შედეგადაც ჰაერის აზოტისა და ჟანგბადისაგან ჯერ NO, ხოლო შემდეგ NO_2 წარმოიქმნება. მცირე რაოდენობით NO_2 გამოიყოფა სილოსის ფერმენტაციის პროცესში. ნიადაგში ჟანგბადის დეფიციტის დროს მიმდინარეობს ნიტრატების მიკრობიოლოგიური დენიტრიფიკაცია და აზოტის წარმოქმნა. შუალედური პროდუქტებია აზოტის (I) და (II) ოქსიდები.

$$NO_3^- \rightarrow NO_2^- \rightarrow NO \rightarrow N_2O \rightarrow N_2.$$

ამ პროცესში ნიტრატ-იონების სიჭარბე N_2O-ის N_2-ად გარდაქმნას აბრკოლებს და ამით ხელს უწყობს N_2O-ის გამოთავისუფლებას. ამიტომ, ნიადაგიდან გამოყოფილი აზოტის ნაერთები ნახევრად ან მეტად აზოტის (I) ოქსიდისაგან შედგება.

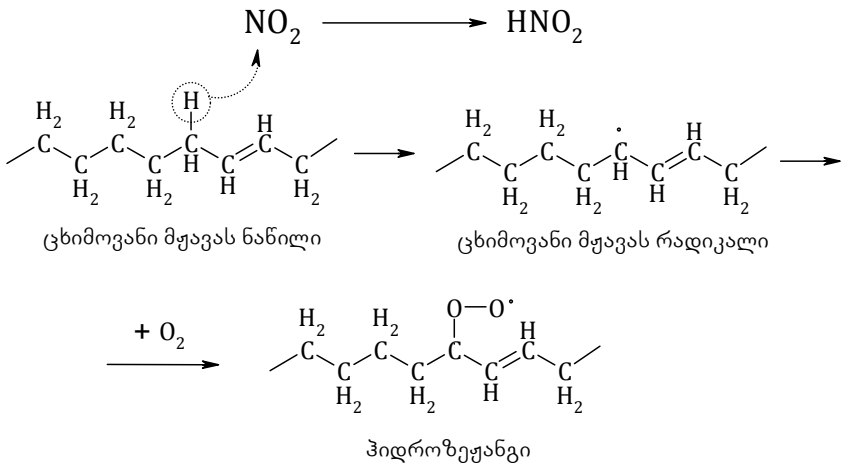
ანთროპოგენური წარმოშობის აზოტის ოქსიდები ძირითადად წარმოადგენენ NO-ს და NO_2-ს, რომლებიც წარმოიქმნება სათბობის წვის დროს, განსაკუთრებით 1000°C-ზე უფრო მაღალ ტემპერატურაზე. გარემოში NO_x-ის გამოყოფის ძირითადი წყაროა ბენზინზე მომუშავე საავტომობილო ტრანსპორტი. ავტომრეწველობის განვითარების მუდმივი ტენდენციაა ძრავაში საწვავის სრული წვის პირობების შექმნა, რიც შედეგადაც იზრდება წვის ტემპერატურა და მნიშვნელოვნად მატულობს ძრავის სიმძლავრე. მაგრამ, გარემოსათვის ეს ეფექტი დადებითი არაა: მართალია, გამონაბოლქვში CO-ს შემცველობა მცირდება, მაგრამ ამ ტემპერატურაზე წარმოიქმნება აზოტის ოქსიდები და პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადები. ფაქტიურად, ერთი ტოქსიკანტი სხვა, არანაკლებ ტოქსიკური და სახიფათო ნაერთებით იცვლება. შიდაწვის ძრავების გარდა, აზოტის ოქსიდები ფორმირდება ნიტრირების პროცესში, სუპერფოსფატის წარმოების დროს, შენადნობების დამზადებისას, აზოტმჟავათი მეტალების გაწმენდისას, ფეთქებადი ნივთიერებების წარმოებისას და ა.შ. აზოტის ოქსიდებით ანთროპოგენური დაბინძურება კრიტიკულ ზღვარს მჭიდროდ დასახლებულ სამრეწველო ქალაქებში აღწევს.

აზოტის დიოქსიდი (NO_2) და მონოოქსიდი (NO) მთელ რიგ ფოტოქიმიურ რეაციებში მონაწილეობენ, რითაც ხელს უწყობენ ოზონისა და პეროქსიაცეტილნიტრატის ($CH_3COO_2NO_2$) წარმოქმნას, რომლებიც სმოგის შემადგენლობაში შედიან.

აზოტის მონოოქსიდი არ აღიზიანებს სასუნთქ გზებს და ამიტომ მას ადამიანი ვერ შეიგრძნობს. ჩასუნთქვისას NO ჰემოგლობინთან წარმოქმნის არამდგრად ნიტროზონაერთს, რომელიც სწრაფად გადადის მეტ-ჰემოგლობინში. მეტ-ჰემოგლობინის Fe^{3+}-ს უნარი არ შესწევს O_2 შექცევადად დაიკავშიროს და მონაწილეობა მიიღოს ჟანგბადის გადატანის პროცესში. სისხლში მეტ-ჰემოგლობინის 60–70%-იანი კონცენტრაცია ლეტალურ დოზად ითვლება.

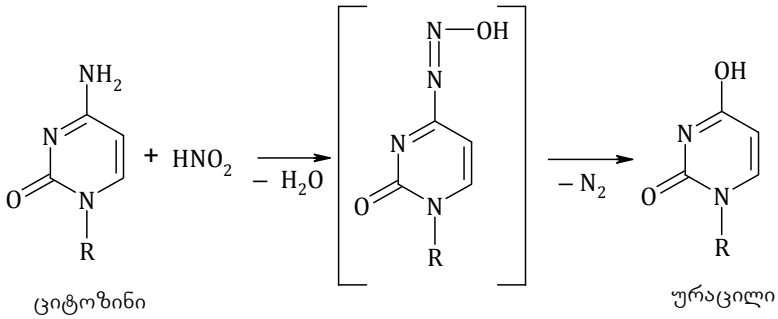
NO-ს ემისიის წყაროსაგან დაცილებასთან ერთად სულ უფრო მეტი რაოდენობა გადადის NO_2-ში. მიღებული მოყვითალო-მეწამული აირი განსაკუთრებით ძლიერად აღიზიანებს ლორწოვან გარსს. ორგანიზმში სასუნთქი გზების ლორწოვან გარსთან კონტაქტის შედეგად აზოტის დიოქსიდისაგან წარმოიქმნება აზოტოვანმჟავა და აზოტმჟავა, რითაც ისინი შლიან ფილტვების ალვეოლების კედლებს, რომელიც გამჭოლი ხდება სისხლის შრატისათვის. ამის შედეგად სისხლიდან სითხე ფილტვის ღრუში გადადის და ჩასუნთქულ ჰაერთან შერევისას ქაფდება, რაც ფილტვსა და ჰაერს შორის აირცვლას აბრკოლებს. ყოველივე ეს მნიშვნელოვნად ზღუდავს სუნთქვას. ორგანიზმზე ასეთი ზემოქმედების გამო აზოტის ოქსიდები სერიოზულ საფრთხეს წარმოადგენენ ადამიანის ჯანმრთელობისათვის მაშინაც კი, როდესაც ჰაერში მათი შემცველობა დასაშვებ ზღვარზე დაბალია.

მჟავა წვიმების სახით აზოტის ოქსიდები იწვევენ მცენარის უჯრედებში მჟავიანობის ზრდას, რაც სერიოზულ ზიანს აყენებს მცენარეებს. აზოტის დიოქსიდის მცენარესთან უშუალო კონტაქტის შედეგად ფოთლები (ან წიწვები) ყვითლდება (ან მეწამულ ფერს იღებს). ეს მოვლენა შემდეგი მექანიზმით მიმდინარეობს: NO_2 მოქმედებს მემბრანების უჯერ ცხიმოვან მჟავებთან წყალბადის მოხლეჩით, რასაც თან სდევს ზეჟანგური ჟანგვის ინიციაცია და ცხიმოვანი მჟავების ან მათი ჰიდროზეჟანგების რადიკალების ფორმირება (ნახ. 1.7). გარდა ამისა, NO_2-ს შეუძლია უჯერი ცხიმოვანი მჟავების ორმაგ კავშირებს მიუერთდეს და წარმოქმნას აქტიური რადიკალები. ყველა ეს რადიკალი, თავის მხრივ, იწვევს მემბრანების რღვევას, უჯრედების ნეკროზს, a და b ქლოროფილების ფეოფიტინებად გარდაქმნას და კაროტინოიდების დაშლას.



ნახ. 1.7. NO_2-ის მოქმედების შედეგად უჯერი ცხიმოვანი მჟავებიდან რადიკალების წარმოქმნის მექანიზმი.

ტოქსიკურ თვისებებს ამჟღავნებს უჯრედში წარმოქმნილი აზოტოვანი მჟავაც. HNO_2 ნუკლეინის მჟავას ჟანგვით დეზამინირებას ახდენს, მაგ., ციტოზინს ურაცილად გარდაქმნის (ნახ. 1.8), რაც მუტაგენური ცვლილებების გამომწვევია.



ნახ. 1.8. HNO_2-ის მოქმედებით ციტოზინის გარდაქმნა ურაცილად.

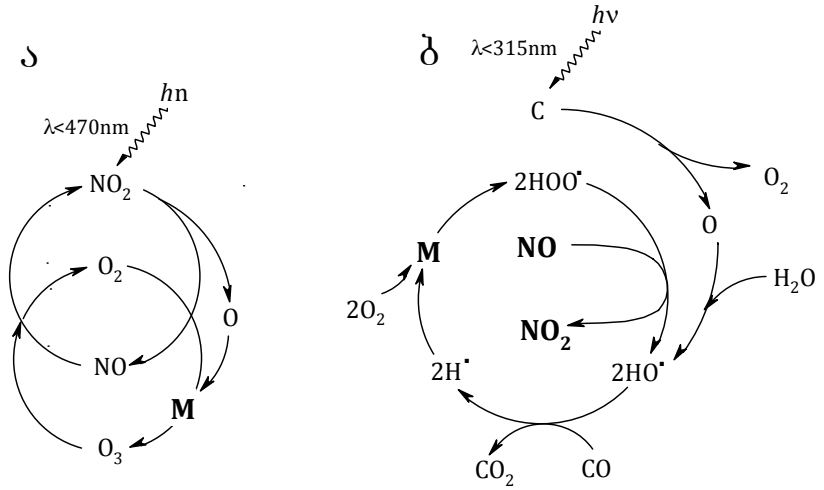
აზოტის ოქსიდების გარემოზე არასასურველი ზემოქმედება არაპირდაპირი გზითაც ხდება, კერძოდ, ისინი იწვევენ ე.წ. მეორადი დამბინძურებლების ფორმირებას, რომლებიც მაღალი ტოქსიკურობით გამოირჩევიან.

1.2.8.4 ატმოსფეროს მეორადი წარმოშობის დამბინძურებლები

ოზონი

ატმოსფეროში ფოტოქიმიური რეაქციების ხარჯზე აზოტის ოქსიდების კონცენტრაციის ზრდას ოზონის მოლეკულების ფორმირება მოჰყვება. 470 ნმ-მდე სიგრძის მზის სხივების გავლენით დედამიწის ზედაპირთან ახლოს NO_2 ფოტოლიზურად იშლება NO-დ და ატომურ ჟანგბადად. ეს უკანასკნელი ინერტულ M ნაწილაკებთან (ამ ნაწილაკის როლს ძირითადად აზოტის მოლეკულა ასრულებს) და მოლეკულურ ჟანგბადთან ურთიერთქმედებით ოზონს წარმოქმნის (ნახ. 1.9ა). დედამიწის ზედაპირის სიახლოვეს მყოფ ჰაერის ფენებში ოზონი სწრაფად რეაგირებს NO-სთან და ისევ საწყის პროდუქტებს წარმოქმნის. ასე იქმნება ფოტოლიზური ციკლი და მყარდება წონასწორობა, რომელიც ხელს უშლის O_3-ის დაგროვებას.

315 ნმ-ზე უფრო მოკლე სხივები ოზონის მოლეკულას შლიან და წარმოიქმნება სინგლეტური ჟანგბადის ატომი, რომელსაც წყლის მოლეკულებთან ურთიერთქმედებისას ჰიდროქსილის რადიკალების (HO·) ფორმირების უნარი გააჩნია (ნახ. 1.9ბ). შემდგომი გარდაქმნები შეიძლება მიმდინარეობდეს ნახშირბადის მონოოქსიდის მონაწილეობით, რომელიც HO·-რადიკალთან შეჯახებით წარმოქმნის CO_2-ს და წყალბადის ატომის რადიკალს (H·). ეს უკანასკნელი უკავშირდება მოლეკულურ ჟანგბადს, რის შედეგადაც ფორმირდება ზეჟანგური რადიკალი, რომელიც ხელს უწყობს NO-ს NO_2-მდე ჟანგვას. ამრიგად, ფოტოლიზური ციკლი, რომელიც ჰაერში ოზონის სტაბილურ კონცენტრაციას ინარჩუნებს, ირღვევა და იწყება ოზონის დაგროვება. აქედან გამომდინარე, ყველა ის რეაქცია, რომელიც ხელს უწყობს NO-ს კონცენტრაციის შემცირებას და/ან NO_2-ის გაზრდას, ანალოგიურ შედეგს იძლევა.



ნახ. 1.9. აზოტის ოქსიდების ფოტოლიზური ციკლები.

ორგანიზმზე ოზონისა და NO_2-ის მოქმედება ერთმანეთის მსგავსია. ოზონი იწვევს ფილტვების შეშუპებას, ხელს უშლის მოციმციმე ეპითელიუმის ნორმალურ ფუნქციონირებას, რომელსაც ბრონქ-ებიდან უცხო ნაერთები გამოაქვს. ყოველივე ეს კიბოთი დაავადების საშიშროებას ზრდის.

უმაღლეს მცენარეებზე მოქმედების მიხედვით ოზონი აზოტის ოქსიდებთან შედარებით გაცილებით უფრო ტოქსიკურია. O_3 უჯრედული მემბრანების სტრუქტურის ცვლილებებს იწვევს, რის შედეგად იზრდება უჯრედებში წყლისა და დაბალმოლეკულური ორგანული ნაერთების (გლუკოზის, ორგანული მჟავების, ამინომჟავებისა და სხვ.) შეღწევადობა. ამ პროცესის შედეგად ვითარდება მცენარის

დაავადება, რომელიც ცნობილია, როგორც ფოთლების ვერცხლისფერი ლაქიანობა. ამ პათოლოგიის დროს უჯრედები ნეკროზდება, ირღვევა ასიმილატების ტრასპორტის პროცესი და ისინი იმ უჯრედებში გროვდება, სადაც წარმოიქმნება. ამის შედეგად ირღვევა ფოტოსინთეზი – ნიკოტინამიდური კოფერმენტის NADP-ს აღდგენის ნაცვლად, სინათლის მიერ აგზნებული ელექტრონები წარმოქმნიან სუპეროქსიდულ რადიკალებს, რომლებიც, თავის მხრივ, ჟანგავენ ასკორბინის მჟავას, ან ქმნიან წყალბადის ზეჟანგს. ელექტრონების ერთ-ერთ შუალედურ გადამტანზე – ფერედოქსინზე წარმოიქმნება ჰიდროქსილური რადიკალები, რომლებიც ცხიმოვანი მჟავების ზეჟანგურ ჟანგვას ინიცირებენ, ფორმირდება თავისუფალი რადიკალები, რომლებიც ჟანგავენ ქლოროფილს და ფოთლები უფერულდება.

მაღალტოქსიკურია ოზონის მოქმედების შედეგად წარმოქმნილი ჰიდროქსილ-რადიკალებიც, რომელთა მოქმედებით ფოთლების ან წიწვების პრიალა ზედაპირზე ნაპრალები ჩნდება. მიკროორგანიზმები ამ ნაპრალებში ადვილად შეაღწევენ და იწვევენ ინფექციურ დაავადებებს, რის შედეგადაც შეიძლება განადგურდეს ტყის მთელი მასივები.

სმოგი

ატმოსფეროში მოხვედრილი ქიმიური ტოქსიკანტები სხვა ეკოსისტემებთან შედარებით გაცილებით სწრაფად ვრცელდება, ამიტომ ჰაერში ტოქსიკანტი მაღალი კონცენტრაციით მხოლოდ ხანმოკლე დროის განმავლობაში, და ისიც ემისიის კერის ახლოს შეიძლება გროვდებოდეს. მიუხედავად ამისა, ზოგიერთი ფიზიკურ-ქიმიური, გეოგრაფიული და მეტეოროლოგიური ფაქტორების ერთობლიობას აგრეთვე შეუძლია გამოიწვიოს ჰაერის ხანგრძლივი და ლოკალური დაბინძურება. ამის მაგალითია სმოგის წარმოქმნა.

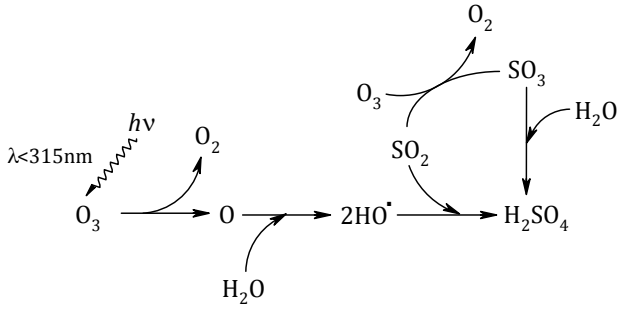
სმოგი (წარმოიშვა სიტყვებიდან **smo**ke + f**og,** ე.ი. კვამლი + ნისლი) აირების ნარევია, რომელიც მოყავისფრო-მოყვითალო ან მეწამული ფერის ნისლისაგან წარმოქმნილი სახით ნახევრად გამჭვირვალე აფსკის სახით ხანგრძლივი დროის განმავლობაში არსებობს დიდი ქალაქებისა და სამრეწველო ცენტრების თავზე. ძირითადად არჩევენ ორი ტიპის სმოგს:

1. **ლონდონური ტიპის სმოგი** წარმოადგენს სქელ ნისლს, რომელიც შეიცავს კვამლსა და აირად სამრეწველო ნარჩენებს. ასეთი სმოგი წარმოიქმნება შემოდგომა–ზამთრის პერიოდში ჩრდილოეთისა და საშუალო განედების ქალაქებში. იგი წარმოადგენს აეროზოლს, რომელიც ძირითადად SO_2-ს, H_2SO_4-სა და ჭვარტლს შეიცავს.
2. **ლოს-ანჟელესური ტიპის სმოგი** წარმოადგენს აფსკისებურ აეროზოლს ტოქსიკური აირების მაღალი კონცენტრაციით. იგი არ შეიცავს ნისლს. ასეთი ტიპის სმოგს აგრეთვე ფოტოქიმიურსაც უწოდებენ, ვინაიდან წარმოიქმნება მზის ულტრაიისფერი რადიაციით ინიცირებული ფოტოქიმიური რეაქციების შედეგად, რომლებშიც ტრანსპორტისა და სამრეწველო ობიექტების გამონაბოლქვში შემავალი აირები მონაწილეობენ. ლონდონურისაგან განსხვავებით, ფოტოქიმიური სმოგი დამახასიათებელია სამხრეთი განედების ქალაქებისათვის და ზაფხულის თვეებში წარმოიქმნება. ლოს-ანჟელესური სმოგის შემადგენლობაში შედის აზოტის ოქსიდები, ოზონი, პეროქსიაცეტილნიტრატი და სხვა რადიკალები.

სმოგის წარმოქმნა იმ ოლქებში ხდება, სადაც ჰაერის ანთროპოგენური დაბინძურება ძლიერდება ადგილმდებარეობის გეოგრაფიული თავისებურებებითა (მაგ., მთები, რომლებიც ჰაერის ნაკადებს აკავებენ) და მეტეოროლოგიური პირობებით (მაგ., ტროპოსფეროს ტემპერატურული ინვერსიები, რომლებიც ხელს უშლიან აირების ვერტიკალური მიმართულებით განაწილებას). სმოგი, როგორც წესი, წარმოიქმნება ჰაერის დაბალი ტურბულენტობის, სუსტი ქარის ან წყნარი ამინდის დროს. სხვანაირად რომ ითქვას, სმოგის ფორმირებისათვის ხელსაყრელია ყველა ის პირობა, რომელიც ხელს უშლის ჰაერში აირადი ტოქსიკანტის გავრცელებას, განზავებას და დაბინძურების კერიდან დიდ მანძილზე მოცილებას. სმოგი ამცირებს ხილვადობას, აძლიერებს მეტალების კოროზიას, აზიანებს სამშენებლო მასალებს, ანადგურებს მცენარეულ საფარს, აღიზიანებს სასუნთ გზებსა და მხედველობის ორგანოებს. ინტენსიური და ხანგრძლივი სმოგი შეიძლება გახდეს მრავალგვარი დაავადების გახშირების მიზეზი.

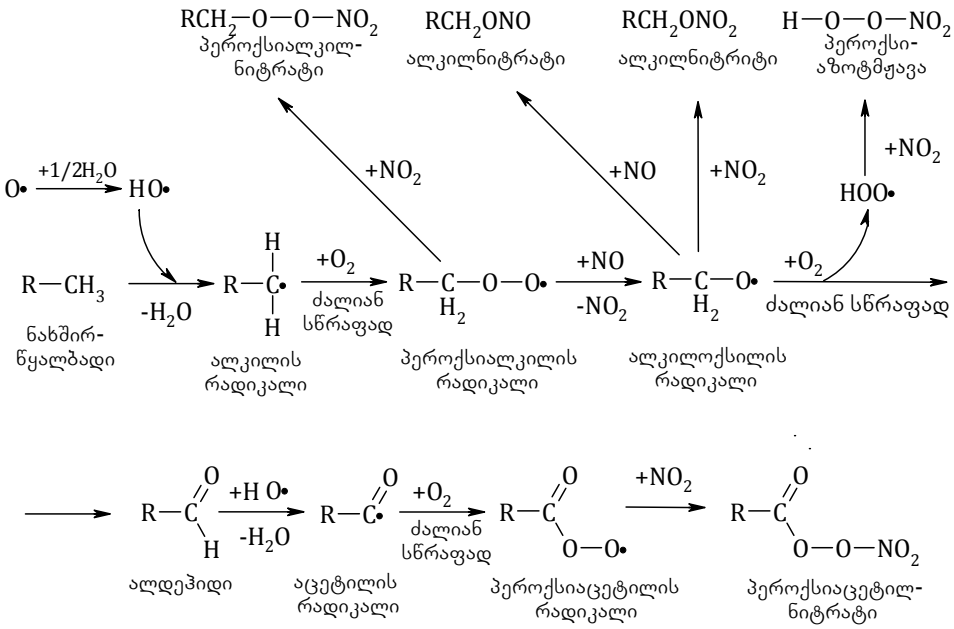
ლონდონური ტიპის სმოგის წარმოქმნას ხელს უწყობს ტენიანი ჰაერი და გოგირდის დიოქსიდი, რომელიც დიდი რაოდენობით გამოიყოფა ზამთრის გათბობის სეზონში ქვანახშირის წვის შედეგად. ასეთი ტიპის სმოგის ფორმირების პროცესი შეიძლება შემდეგი სახით წარმოვიდგინოთ (ნახ. 1.10): ულტრაიისფერი სხივების მოქმედებით, რომელთა ტალღის სიგრძე 315 ნმ-ზე ნაკლებია, ოზონი იშლება აგზნე-

ბულ მდგომარეობაში მყოფი სინგლეტური ჟანგბადის ატომის გამოთავისუფლებით, რომელიც წყლის ატმოსფერულ ორთქლთან მაღალრეაქციისუნარიან ჰიდროქსილ-რადიკალებს (HO·) წარმოქმნის. ეს რადიკალები ადვილად ჟანგავენ გოგირდის დიოქსიდს გოგირდმჟავამდე. SO_2 შესაძლოა უშუალოდ ოზონითაც დაიჟანგოს, ხოლო წარმოქმნილი გოგირდის ანჰიდრიდი (SO_3) აქტიურად იერთებს წყალს და ასევე წარმოქმნის გოგირდმჟავას. საბოლოოდ, გოგირდის ოქსიდები და მჟავები ჭვარტლთან და წყლის ორთქლთან ერთად მუქ, სქელ აეროზოლს წარმოქმნის.



ნახ. 1.10. ლონდონური ტიპის სმოგის კომპონენტების ფორმირების პროცესი.

ფოტოქიმიური სმოგი რთული შედგენილობისაა. ის შეიცავს ჟანგვის მაღალი უნარის მქონე დაახლოებით ასი ტოქსიკური ნაერთისა და რადიკალის ნარევს. ფოტოქიმიური სმოგის წყაროებია, ძირითადად, აზოტის ოქსიდები, ოზონი და აქროლადი ორგანული ნაერთები: ეთანი, პროპანი, ბუთანი, ეთილენი, პროპენი, აცეტილენი, მეთანოლი, ფორმალდეჰიდი, აცეტალდეჰიდი და სხვ., რომლებიც ჰაერში სხვადასხვა ანთროპოგენური წყაროებიდან, მათ შორის, გამონაბოლქვიდან ხვდება. ყველა ეს ნაერთი მონაწილეობს მთელ რიგ რეაქციებში, რომელთა შედეგადაც სმოგის კომპონენტები – ე.წ. "მეორეული დამბინძურებლები" ფორმირდება (ნახ. 1.11).

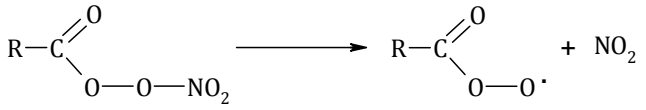


ნახ. 1.11. ლოს-ანჟელესური ტიპის სმოგის კომპონენტების წარმოქმნის გამარტივებული სქემა.

ლოს-ანჟელესის ტიპის სმოგის კომპონენტების წარმოქმნა იწყება ოზონის ფოტოქიმიური დაშლის შედეგად გენერირებული სინგლეტური ჟანგბადისა და წყლის ურთიერთქმედებით (იხ. ნახ. 1.9ბ). ამ დროს წარმოიქმნება ჰიდროქსილის რადიკალი, რომელიც ჟანგავს ჰაერში არსებულ აქროლად ორგანულ ნაერთს. ჟანგვის პირველ ეტაპზე წამოიქმნება ალკილური რადიკალი, რომელიც ძალზე სწრაფად იერთებს მოლეკულურ ჟანგბადს და გადადის პეროქსი-რადიკალში. ამ რადიკალს შეუძლია NO დაჟანგოს NO_2-მდე, რის შემდეგ მისგან ალკილური რადიკალი ფორმირდება. ალკილ-რადიკალი, თავის მხრივ,

სწრაფად იჟანგება ჟანგბადით და ალდეჰიდს წარმოქმნის. ამ სტადიის შემდეგ რეაქციაში ისევ ერთვებიან ჰიდროქსილის რადიკალები, რომლებიც ალდეჰიდს აცეტილის რადიკალამდე ჟანგავენ. ამ რადიკალთან ჟანგბადის სწრაფი მიერთების შედეგად წარმოიქმნება პეროქსიაცეტილური რადიკალი. ეს უკანასკნელი იერთებს აზოტის დიოქსიდს და სმოგის ერთ-ერთ მთავარ კომპონენტს – პეროქსიაცეტილნიტრატს გენერირებს.

პეროქსიაცეტილნიტრატი, აზოტის ოქსიდებისა და ოზონის მსგავსად, დამღუპველად მოქმედებს მცენარეზე. მცენარის უჯრედში ეს ტოქსიკანტი ფოტოლიზურად იშლება აზოტის დიოქსიდად და პეროქსიაცეტილ-რადიკალად (ნახ. 1.12). ეს უკანასკნელი შლის ქლოროფილს და ამით ფოტოსინთეზური აპარატის ფუნქციონირებას არღვევს.



პეროქსიაცეტილნიტრატი პეროქსიაცეტილ-რადიკალი

ნახ. 1.12. მცენარეულ უჯრედში პეროქსიაცეტილნიტრატის დაშლის შედეგად პეროქსიაცეტილ-რადიკალის წარმოქმნა.

აზოტის ოქსიდები წარმოქმნიან სხვა მეორად დამბინძურებლებსაც, რომლებიც შედიან ფოტოქიმიური სმოგის შემადგენლობაში. ესენია: პეროქსიალკილნიტრატი, ალკილნიტრატი, ალკილნიტრიტი, პეროქსიაზოტმჟავა და სხვ., რომლებიც ფორმირდებიან თავისუფალ რადიკალებთან აზოტის ოქსიდების მოქმედების შედეგად. გარდა ამისა, ეს რადიკალები ოლეფინებთან ერთად მონაწილეობენ პოლიმერიზაციის რეაქციებში. პოლიმერული ჯაჭვის წარმოქმნა მანამდე გრძელდება, სანამ NO_x-ის მოლეკულები ან ორგანული რადიკალები არ გამოიწვევენ ჯაჭვის გაწყვეტას. ნახშირწყალბადების პოლიმერიზაციის შედეგად ხდება სმოგისათვის დამახასიათებელი კვამლიანი მასის წარმოქმნა, რომელიც ამცირებს ატმოსფეროს გამჭვირვალობას.

1.2.8.5 მძიმე მეტალები

ადამიანი თავის სამრეწველო საქმიანობისას აქტიურად იყენებს 35 სხვადასხვა მეტალს, რომელთაგან 23 მძიმე მეტალებს მიეკუთვნება. მძიმე მეტალები აერთიანებენ იმ ქიმიურ ელემენტებს, რომელთა სიმკვრივე 5გ/სმ^3-ს აღემატება: Ag, As, Au, Bi, Cd, Ce, Cr, Co, Cu, Fe, Ga, Hg, Mn, Ni, Pb, Pt, Te, Th, Sb, Sn, U, V და Zn. ეს ელემენტები განსაზღვრული, მცირე რაოდენობით ცოცხალი ორგანიზმის აუცილებელ კომპონენტებს წარმოადგენენ, მაგრამ ნებისმიერი მათგანის ჭარბი კონცენტრაცია მწვავე ან ქრონიკულ მოწამვლას იწვევს. მძიმე მეტალების ტოქსიკურობა მცენარეებისა და მიკროორგანიზმებისათვის ზოგადად ზრდა-განვითარების შეფერხებაში გამოიხატება. ცხოველისა და ადამიანის ორგანიზმში მძიმე მეტალები სერიოზულად აზიანებს ცენტრალურ ნერვულ სისტემას, ცვლის სისხლის შემადგენლობას, უარყოფით გავლენას ახდენს ღვიძლის, ფილტვების, თირკმელებისა და სხვა ორგანოების ფუნქციებზე. ხანგრძლივი ზემოქმედებისას მძიმე მეტალებს შეუძლიათ გამოიწვიონ მწვავე ფიზიოლოგიური ცვლილებები, ავთვისებიანი სიმსივნე, ალერგია, დისტროფია, ფიზიკური და ნევროლოგიური დეგენერაციული პროცესები, რომლებიც ალცჰეიმერისა და პარკინსონის დაავადებების მსგავსი სიმპტომებით ხასიათდება.

20 ყველაზე საშიში ნაერთის სიაში, რომელიც 2003 წელს ტოქსიკური ნაერთებისა და დაავადებების რეგისტრაციის სააგენტომ (The Agency for Toxic Substances and Disease Registry – ASTDR) და ᲐᲨᲨ-ს გარემოს დაცვის სააგენტომ (EPA – U.S. Environmental Protection Agency) ერთობლივად შეადგინეს, მძიმე მეტალებს – დარიშხანს, ტყვიას, ვერცხლისწყალსა და კადმიუმს შესაბამისად – I, II, III და VII ადგილები უკავიათ.

მძიმე მეტალების გარემოში გავრცელება, ტოქსიკურობა და მათ მიერ გამოწვეული დაავადებები მრავალრიცხოვან მონოგრაფიებში და მიმოხილვით სტატიებშია აღწერილი. წინამდებარე ნაშრომში

მოკლედ დავახასიათებთ იმ მძიმე მეტალებს, რომელთა გავრცელება გარემოში სერიოზულ ეკოლოგიურ პრობლემებს ქმნის.

დარიშხანი

დარიშხანი ყველაზე ტოქსიკურია იმ ელემენტებს შორის, რომლებსაც ადამიანი თავისი მოღვაწეობის სხვადასხვა სფეროში იყენებს. დარიშხანის ყველა ნაერთი მაღალტოქსიკურია. გაცხელებისას ისინი იშლება და გამოიყოფა მეტალური დარიშხანის მომწამლავი ორთქლი.

დარიშხანი შედის სპილენძის, ტყვიის, ნიკელის, კობალტისა და ზოგიერთი სხვა მეტალის შემცველი მადნების შედგენილობაში. გარემოში დარიშხანის მოხვედრა სხვადასხვა გზითაა შესაძლებელი. ესენია: დარიშხანის მოპოვება-გადამუშავების სამთამადნო სამუშაოები, სპილენძის, ტყვიისა და თუთიის გამოდნობა, ქვანახშირის წვა და ა.შ. გარდა ამისა, დარიშხანის ოქსიდები, არსენიტები და არსენატები შედიან ინსექტიციდების, დესიკანტებისა და ჰერბიციდების შემადგენლობაში. ისინი ფართოდ გამოიყენება მერქნის დამუშავებისას (2000 წლის მონაცემებით **ᲐᲨᲨ**-ში ამ მიზნით გამოიყენეს მთელი მოხმარებული დარიშხანის 88%), სხვადასხვა სახის მინის, ანტიკოროზიული შენადნობების, სარჩილავების, საბრძოლო მასალების, აკუმულატორების დასამზადებლად. მაღალი სისუფთავის დარიშხანი აუცილებელი კომპონენტია მზის ბატარეებში, შუქდიოდებში, ლაზერებში, ინტეგრალურ სქემებში, ნახევარგამტარებში და ა.შ. გასული საუკუნის 70-იან წლებამდე დარიშხანის არაორგანული ნაერთები გამოიყენებოდა მედიცინაშიც, კერძოდ, ამ ელემენტს შეიცავდა ლეიკემიის, ფსორიაზისა და ასთმის სამკურნალო პრეპარატები.

ატმოსფეროში სხვადასხვა გზით მოხვედრილი დარიშხანის ნაერთები ილექება მიწისა და წყლის ზედაპირზე, სორბირდება მცენარეებზე, აღწევს მათში და ამ გზით ხვდება კვებით ჯაჭვში.

დარიშხანით მოწამვლა, ანუ არსენიზმი, ძალიან იშვიათი დაავადებაა. ადამიანები, რომლებსაც ხშირი კონტაქტი აქვთ დარიშხანის ორთქლთან ან მტვერთან, უფრო ხშირად ქრონიკული მოწამვლის შედეგად იღუპებიან. დარიშხანის არალეტალური დოზა იწვევს ერითროციტების ჰემოლიზს, კანის, ცენტრალური ნერვული სისტემისა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანებას.

დარიშხანი და მისი ნაერთები ძლიერი კანცეროგენებია. ისინი იწვევენ კანის, ღვიძლის, ნაწლავების, შარდის ბუშტისა და ფილტვების სიმსივნეს. განსაკუთრებით ხშირია კანის კიბოთი იმ ადამიანების დაავადება, რომლებსაც უშუალო კონტაქტი აქვთ დარიშხანის შემცველ ნაერთებთან. მაგ., გასული საუკუნის შუა პერიოდში უნგრეთში ვაზის მავნებლის – ფილოქსერას წინააღმდეგ დაიწყეს დარიშხან-შემცველი ინსექტიციდების გამოყენება, რის შემდეგაც გახშირდა მევენახეების დაავადება კანის სიმსივნით – ე.წ. "მევენახეების კიბო".

ტროპიკული წყლების ზოგიერთი წყალმცენარე დარიშხანის მიმართ მაღალი მდგრადობით გამოირჩევა. ისინი დარიშხანს არსენატის (AsO_4^{3-}) სახით შთანთქავენ, შემდეგ აღადგენენ მას არსენიტამდე (AsO_3^{3-}) და ამ სახით აკავშირებენ ფოსფოლიპიდებთან. თუ მცენარე ამ უნარს მოკლებულია, დარიშხანი კოვალენტურად უკავშირდება ფერმენტების სულფჰიდრილურ ჯგუფებს და მათ ინჰიბირებას იწვევს, რაც მეტად დამთრგუნველად მოქმედებს მცენარის ზრდა-განვითარებაზე.

დარიშხანის ნაერთების შეთვისებისა და გარდაქმნის უნარი აქვთ აგრეთვე ზოგიერთ ბაქტერიას და მიცელურ სოკოს. მაგ., აერობულ პირობებში მეთანოგენური ბაქტერიები ახდენენ არაორგანული დარიშხანის მეთილირებას, წარმოქმნილი დარიშხან-ორგანული ნაერთები შემდგომ ფერმენტულად აღდგება აქროლად ალკილარსინებამდე.

საქართველოსათვის დარიშხანით გარემოს დაბინძურების პრობლემა მეტად აქტუალურია, ვინაიდან არსებობს მისი საბადო, რომლის აქტიური ექსპლუატაცია მიმდინარეობდა საბჭოთა პერიოდში. ამჟამად როგორც საბადო, ისე გამამდიდრებელი ქარხანა ფაქტობრივად აღარ ფუნქციონირებს, ამიტომ წარმოების ნარჩენების გავრცელების საფრთხის თავიდან ასაცილებლად აუცილებელია სათანადო მონიტორინგის განხორციელება და კონსერვაციული სამუშაოების ჩატარება.

ტყვია

ტყვია წარმოებაში ერთ-ერთი ყველაზე ფართოდ გამოყენებული მძიმე მეტალია. მეტალური ტყვია და მისი ნაერთები (ოქსიდები, ჰალოგენიდები, კარბონატები, ქრომატი, სულფატი და სხვ.) გამოიყენება:

აკუმულატორების, პიეზოელექტრონული ელემენტების, რეზინის, მინის, მინანქრის, ემალის, საგოზავის, სარჩილავის წარმოებაში; მანქანათმშენებლობაში, პოლიგრაფიაში, საღებავების (ტყვიის თეთრა, სხვადასხვა პიგმენტები) დასამზადებლად, ლაქ-საღებავების მდგრადობის გასაზრდელად. მეტალური ტყვია გამოიყენება γ-გამოსხივებისაგან დასაცავად. ტყვიის ორგანული ნაერთი – ტეტრაეთილტყვია ბენზინის ანტიდეტონატორული დანამატია.

ყოველწლიურად მთელს მსოფლიოში რამდენიმე მილიონი ტონა ტყვია იწარმოება. ტყვიის გარემოში გავრცელებას იწვევს: მეტალის მოპოვება, ტრანპორტირება და გადამუშავება; წარმოებები (მეტალურგიული, მეტალ-გადამამუშავებელი, მანქანათმშენებლობის, ქიმიური, ქიმიურ-ფარმაცევ-ტული, ნავთობ-ქიმიური და სხვ.), რომლებშიც ტყვიის ნაერთები მაღალტემპერატურული ტექნო-ლოგიური პროცესების საშუალებით გადამუშავდება; შიგაწვის ძრავების მუშაობა ტეტრაეთილტყვიის შემცველ ბენზინზე, ტყვიის შემცველი დეტალების ცვეთა და სხვ. არსებობს მონაცემები, რომელთა მიხედვითაც სამხედრო მოქმედებების ადგილებსა და პოლიგონების ნიადაგებში ტყვიის შემცველობა მნიშვნელოვნად აჭარბებს ზღვრულად დასაშვებ კონცენტრაციას. ნასროლი საბრძოლო ტყვიის გულა, რომელიც სპილენძთან და რკინასთან ტყვიის შენადნობს წარმოადგენს, წვიმისა და ტენიანი ჰაერის ზემოქმედებით ადვილად განიცდის კოროზიას და ნიადაგში ხვდება. ამ გზით ნიადაგში ტყვია 5 სმ-ის სიღრმემდე შეიძლება გავრცელდეს.

ავტომანქანების გამონაბოლქვ აირებში ტყვია ოქსიდების, ქლორიდების, ფტორიდების, ნიტრატების, სულფატების და სხვა სახით გვხვდება. ეს ნაერთები მყარი ნაწილაკების სახითაა გამონაბოლქვში. მათი დაახლოებით 20% უშუალოდ საავტომობილო გზების მახლობლად ილექება. სწორედ ამის გამო ეკო-ლოგების რეკომენდაციით იკრძალება სასოფლო-სამეურნეო კულტურების, განსაკუთრებით კი სწრაფად მზარდი ბოსტნეულის მოშენება გზატკეცილების პირას.

ტყვია ტოქსიკურია მიკროორგანიზმებისთვისაც. ნიადაგში ტყვიის მომატებული კონცენტრაცია მიკრობიოცენოზის ძირითადი წარმომადგენლების რიცხვს მკვეთრად ამცირებს. მიკროფლორისათვის ტყვიის ტოქსიკურობის ხარისხი ნიადაგის ტიპზეა დამოკიდებული, მაგ., შავმიწა ნიადაგებში ტყვია ტოქსიკურ თვისებებს გაცილებით ნაკლებად ამჟღავნებს. ტყვიის და მისი ნაერთების მიმართ მაღალ-მგრძნობიარობას ამჟღავნებენ აქტინომიცეტები და აზოტის ფიქსაციის უნარის მქონე ბაქტერიები, ხოლო ცალკეული მიკროსკოპიული სოკოები და ზოგიერთი ბაქტერია მაღალი მდგრადობით გამოირ-ჩევიან. ცხადია, ასეთი მიკროორგანიზმები შეიძლება გამოყენებულ იქნეს ბიოინდიკატორებად ნიადაგის ტყვიით დაბინძურების ხარისხის განსაზღვრისათვის.

მცენარეებისათვის ტოქსიკურად ითვლება ნიადაგში ტყვიის ისეთი კონცენტრაცია, რომელიც მოსავ-ლიანობას 10%-ით ამცირებს. მცენარეში ტყვია ადვილად არ შეიღწევა და არ გადაადგილდება, მაგრამ როდესაც ნიადაგში ტყვიის შემცველობა 50 მგ/კგ-ს აჭარბებს, მცენარეებში, განსაკუთრებით კი ბოსტ-ნეულში, მძიმე მეტალის შემცველობა დასაშვებ ზღვარზე უფრო მაღალი ხდება. უნდა აღინიშნოს, რომ ადამიანის ორგანიზმში მოხვედრილი ტყვიის 90% კვებითი ჯაჭვის საშუალებითაა შეღწეული, ტყვიის შემცველი საკვების 60–70%-ს კი მცენარეული პროდუქტები წარმოადგენენ.

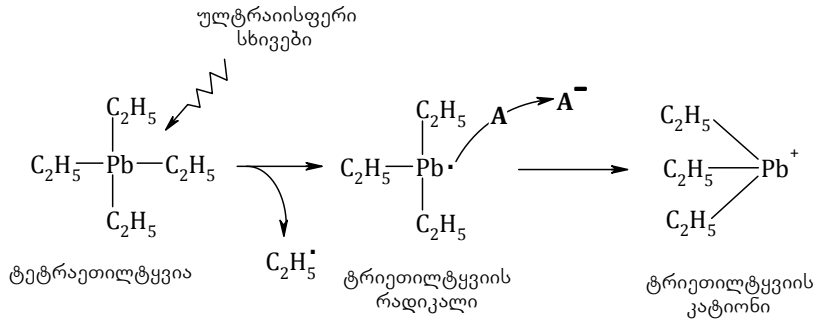
ადამიანისათვის ტყვია ზომიერად ტოქსიკურია. მის მიერ გამოწვეული ქრონიკული მოწამვლა – "სატურნიზმი" – მრავალგვარი კლინიკური გამოვლინებით ხასიათდება. ამ დროს ზიანდება ცენტრა-ლური და პერიფერიული ნერვული სისტემა, ძვლის ტვინი, სისხლძარღვები, იცვლება სისხლის შემად-გენლობა, ითრგუნება ცილის სინთეზი. ტყვია მოქმედებს უჯრედის გენეტიკურ აპარატზეც, რაც გონა-დოტოქსიკური და ემბრიოტოქსიკური ეფექტებით ვლინდება. ტყვია ააქტიურებს სიმსივნურ პროცესებს.

საინტერესოა, რომ ერთ-ერთი ისტორიული ვერსიის თანახმად, ტყვია ის მეტალია, რომელმაც რომის იმპერია იმსხვერპლა. ცხადია, აქ საუბარია არა ცეცხლსასროლ იარაღზე, არამედ ტყვიისაგან დამზა-დებულ ჭურჭელზე, რომელიც ძველ რომში ძალიან პოპულარული იყო. ვარაუდობენ, რომ ტყვიის ჭურჭლის რეგულარულმა გამოყენებამ დააუძლურა რომაელების ორგანიზმი და მათ სათანადო წინააღმდეგობა ვეღარ გაუწიეს ცივილიზაციისაგან შორს მდგომ დამპყრობლებს. ტყვიასთან დაკავ-შირებულ ისტორიულ თემატიკას თუ გავაგრძელებთ, შეიძლება ისიც გავიხსენოთ, რომ ამ მძიმე მეტალმა გვარიანად შეარყია რუსეთის სამეფო გვარის ჯანმრთელობაც. ცნობილია, რომ მოსკოვის კრემლში წყალგაყვანილობის სისტემაში ტყვიის მილებს იყენებდნენ, რის გამოც ხელმწიფის ოჯახის წევრები

თაობიდან თაობამდე იწამლებოდნენ ტყვიის შენაერთებით. ამ ხვედრს მხოლოდ პეტრე დიდი გადაურჩა, რომელიც ბავშვობას ქალაქგარეთ ატარებდა, შემდეგ კი თავისივე დაარსებულ სანქტ-პეტერბურგში დამკვიდრდა.

ტყვიის არაორგანული ნაერთებიდან განსაკუთრებით ტოქსიკურია ტყვიის თეთრა, ტყვიის (II) სულფატი და ტყვიის (II) ოქსიდი. კიდევ უფრო ტოქსიკურია ის ნაერთები, რომლებიც ტოქსიკურ ანიონს (არსენატს, ქრომატს, აზიდს) შეიცავენ. სხვა ნაერთები ტოქსიკურობით ბევრად არ განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან და ერთნაირად ზემოქმედებენ ორგანიზმზე. საერთოდ, ტყვიის ნაერთებს შორის ტოქსიკურობაში სხვაობა განპირობებულია ამ ნაერთების განსხვავებული ხსნადობით კუჭის წვენში, ნაწლავებში, სისხლსა და ციტოპლაზმაში. ტყვიის მცირედ და ძნელად ხსნადი ნაერთები შეიძლება ისე გარდაიქმნან ნაწლავებში, რომ მნიშვნელოვნად გაიზარდოს როგორც ხსნადობა, ასევე ნაწლავების მიერ მათი შეწოვის უნარიც.

ტყვიის ორგანული ნაერთებიდან აღსანიშნავია ტეტრაეთილტყვია, ბენზინის დანამატი, რომელიც ანტიდეტონატორია და ბენზინის ოქტანური რიცხვის გასაზრდელად გამოიყენება. ეს ნაერთი ძლიერი ბიოციდია. მისი ზემოქმედება ორგანიზმზე უშუალოდ არ ხდება. აქროლადი ბუნების მქონე ტეტრაეთილტყვია ადვილად ვრცელდება ჰაერში და ულტრაიისფერი სხივების ზემოქმედებით ტრიეთილტყვიის რადიკალს წარმოქმნის (ნახ. 1.13). ამ რადიკალის ურთიერთქმედებით აქცეპტორული ბუნების ნაერთთან (A) ტრიეთილტყვიის კატიონი მიიღება.



ნახ. 1.13. ტრიეთილტყვიის იონის წარმოქმნა ტეტრაეთილტყვიიდან.

წარმოქმნილი ტრიეთილტყვიის კატიონი ($Pb(C_2H_5)_3^+$) იონური მუხტის მეშვეობით ავლენს ჰიდროფილურ თვისებებს, ხოლო ეთილის ჯგუფები ნაერთისათვის ლიპოფილურ "კუდს" წარმოადგენს. ამგვარი აღნაგობის გამო ტრიეთილტყვიის კატიონი ადვილად ახერხებს მემბრანული ბარიერის გავლას და უჯრედში შესვლას. ეს კატიონი უკავშირდება ცილებისა და პეპტიდების გოგირდის ატომებს, რაც ბიოპოლიმერების სტრუქტურულ ცვლილებებს იწვევს.

სწორედ ასეთი მაღალი ტოქსიკურობის გამო ეთილირებული ბენზინის გამოყენება მსოფლიოს მრავალ ქვეყანაში, მათ შორის საქართველოშიც, აკრძალული ან შეზღუდულია.

ვერცხლისწყალი

სინგური (HgS), რომლის სახითაც გვხვდება ვერცხლისწყალი ბუნებაში, ძალიან დაბალი ხსნადობის გამო შედარებით უვნებელია და გავრცელების დაბალი უნარით გამოირჩევა, მაგრამ ზოგიერთი ბუნებრივი პროცესის (ვერცხლისწყლის შემცველი ქანების გამოფიტვა და ეროზია, ვულკანების აქტიურობა) და განსაკუთრებით, ადამიანის მიერ ამ ელემენტის გამოყენების გამო, სადღეისოდ მსოფლიო ოკეანეში 50 მილიონ ტონამდე ვერცხლისწყალია დაგროვილი. ვერცხლისწყლის გავრცელების ანთროპოგენურ წყაროებს მიეკუთვნება: ქლორის ელექტროქიმიური წარმოება; ვერცხლისწყლის შემცველი პესტიციდების, ფარმაცევტული პრეპარატების, გემების საღებავების, ორგანული სინთეზის კატალიზატორების, ხელსაწყოების და ა.შ. დამზადება და გამოყენება.

ვერცხლისწყალი უპირატესად წყლების დაბინძურებას იწვევს. ბუნებრივ პირობებში ვერცხლისწყლის ნაერთები, ძირითადად, მდინარეების დანალექებზე ადსორბირდება, საიდანაც შემდგომში ნელ-ნელა თავისუფლდება და წყალში იხსნება. ამგვარად, ასეთი დანალექები ვერცხლისწყლით დაბინძურების

მუდმივი წყარო ხდება. თავდაპირველად ეს მძიმე მეტალი წყალში Hg^{2+}-ის სახით გადადის, ხოლო შემდეგ ანაერობული მიკროორგანიზმების მოქმედებით სწრაფად ურთიერთქმედებს ორგანულ ნივთიერებებთან და ძალზე ტოქსიკურ ნაერთებს – მეთილვერცხლისწყლის კატიონს ($CH_3–Hg^+$) და დიმეთილვერცხლის-წყალს ($CH_3–Hg–CH_3$) წარმოქმნის. წყალში კარგი ხსნადობის გამო მეთილვერცხლისწყლის იონი ადვილად აღწევს ჰიდრობიონტებში (პლანქტონში, წყალმცენარეებში, მოლუსკებში, თევზებში და სხვ.), საიდანაც კვებით ჯაჭვში ერთვება. მეთილვერცხლისწყალი განსაკუთრებით საშიშია ადამიანისა და ცხოველებისათვის, რადგან იგი სწრაფად ხვდება სისხლში, გადადის ტვინის ქსოვილში, აზიანებს ნათხემსა და თავის ტვინის ქერქს, რაც კლინიკურად გამოიხატება გაშეშებით, ორიენტაციის დაკარგვით, მხედველობის გაუარესებით და სხვა სიმპტომებით. ვერცხლისწყლის ნაერთები უკავშირდებიან სულფჰიდრილურ და ფოსფატურ ჯგუფებს, რის გამოც იწვევენ უჯრედული მეტაბოლიზმის ზოგიერთი საკვანძო ფერმენტის, მაგ., სუნთქვის პროცესში მონაწილე ციტოქრომოქსიდაზის (EC 1.9.3.1) ინჰიბირებას. გარდა ამისა, ორგანული ნაერთების სახით ვერცხლისწყალი აზიანებს უჯრედისა და ორგანელების მემბრანებს, ცვლის მათ განვლადობას. ვერცხლისწყლით მოწამვლას ხშირად ლეტალური დასასრული აქვს.

კადმიუმი

კადმიუმი ერთ-ერთი მაღალტოქსიკური მძიმე მეტალია. იგი გამოირჩევა ძალიან მაღალი ძვრადობით და ადვილად აღწევს ორგანიზმში. მეტალურ კადმიუმს იყენებენ ნიკელ-კადმიუმიანი აკუმულატორების, ავტომობილების რადიატორების, ატომური რეაქტორების მარეგულირებელი ღეროების, სარჩილავებისა და სხვადასხვა შენადნობების დასამზადებლად. კადმიუმორგანული ნაერთები შედის ფოსფორიანი სასუქების, პესტიციდების, დიზელის საწვავის დანამატების შემადგენლობაში.

კადმიუმის ნაერთები პოლიმერული მასალების კარგი სტაბილიზატორებია. ამ მიზნით მათ ხშირად იყენებენ პოლივინილქლორიდისაგან პლასტმასების, ლინოლეუმის, დერმატინის და სხვა ნაკეთობების დამზადებისას. კადმიუმის ბევრი არაორგანული ნაერთი თერმომედეგი პიგმენტია (მაგ., კადმიუმის სულფიდი – CdS – ყვითელია, სელენიდი – CdSe – წითელი, ოქსიდი და კარბონატი – CdO და $CdCO_3$ – თეთრი) და გამოიყენება რეზინის ნაკეთობებისა და ტყავის შესაღებად, ფერადი მინის, ემალისა და მინანქრის დასამზადებლად, ლაქებისა და პოლიგრაფიული საღებავების წარმოებაში და ა.შ. კადმიუმის ტოქსიკურობის გამო გასული საუკუნის 80-იან წლებში საბჭოთა კავშირში სასტიკად აიკრძალა საბავშვო სათამაშოების შესაღებად კადმიუმის შემცველი საღებავების გამოყენება.

გარემოში კადმიუმის ემისიის ძირითადი ანთროპოგენური წყაროებია: თუჯის, ფოლადისა და სხვა შენადნობების წარმოება, საწვავი წიაღისეულისა და ნაგვის წვა, დიზელის საწვავით მომუშავე ტრანსპორტის გამონაბოლქვი, თამბაქოს კვამლი, კადმიუმის ნაერთებით მოსარგებლე საწარმოების ჩამდინარე წყლები, კადმიუმის გამორეცხვა სასოფლო-სამეურნეო სავარგულების ნიადაგებიდან, სადაც გამოიყენებოდა კადმიუმ-შემცველი სასუქები და ა.შ.

ატმოსფეროში მოხვედრის შემდეგ კადმიუმის ნაერთები ძირითადად მტვრის მიკრონაწილაკებს უერთდება და მათთან ერთად აღწევს ადამიანისა და ცხოველის ორგანიზმში ან მცენარეში. კადმიუმიანი მტვერი მშრალი ან სველი დალექვისას მცენარეში ფოთლების კუტიკულიდან შედის, ან ფესვებიდან შეიწოვება ხსნარის სახით. მცენარეში კადმიუმის მაღალი კონცენტრაცია იწვევს ნორმალური ზრდის დათრგუნვას, მაგ., პარკოსნებში და სტაფილოში კადმიუმის გავლენით მოსავლიანობა 50%-ით მცირდება. ბაზიდიალური სოკოების ბევრ წარმომადგენელს კადმიუმის დიდი რაოდენობით დაგროვება შეუძლია.

ადამიანის ორგანიზმში კადმიუმი უპირატესად კვებითი ჯაჭვით ხვდება. კადმიუმი ამცირებს ტრიპსინისა და პეპსინის – საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის უმნიშვნელოვანესი ფერმენტების აქტივობას. კადმიუმის ძირითადი ტოქსიკურობა იმაში გამოიხატება, რომ იგი კალციუმის ანტაგონისტია – ორგანიზმში კადმიუმი ჭარბი რაოდენობით დაგროვება კალციუმის დეფიციტს იწვევს. კადმიუმი განსაკუთრებით ტოქსიკურია ახალგაზრდა, მზარდი ორგანიზმისათვის, რომელსაც დიდი მოთხოვნილება აქვს კალციუმზე. ბავშვებსა და მოზარდებში კადმიუმი გროვდება ძვლოვან ქსოვილში, შესაბამისად მცირდება ძვლებში კალციუმის შემცველობა და ამის შედეგად ვითარდება დაავადება "იტაი-იტაი", რომელიც ძვლების დარბილებითა და გამრუდებით გამოიხატება.

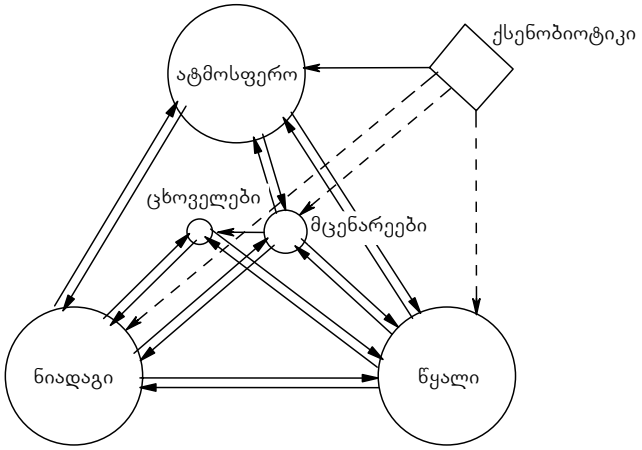
თირკმელებში, ღვიძლსა და შარდის ბუშტში კადმიუმი უკავშირდება პეპტიდებს და წარმოქმნის მეტალოთიონეინებს, რომლებიც სხვადასხვა ორგანოებსა და ქსოვილებს შორის კადმიუმის ცვლაში მონაწილეობს. ყველაზე მგრძნობიარე კადმიუმის მიმართ თირკმელებია. ამ ორგანოებში კადმიუმი თუთიის ანტაგონისტურ თვისებებს ამჟღავნებს, აინჰიბირებს თუთიის შემცველ ფერმენტებს, რითაც არღვევს თირკმელების ნორმალურ ფუნქციონირებას და იწყება დაავადება პროტეინურია – შარდში ცილის გამოყოფა. ღვიძლში კადმიუმის დამაზიანებელი მოქმედება გამოწვეულია სულფჰიდრილური ჯგუფების შემცველი ფერმენტების ინჰიბირებით.

ზოგიერთ ორგანიზმს, მაგ., წვიმის ჭიებს კადმიუმის ძალიან სწრაფი დაგროვების უნარი აქვთ, რის გამოც ისინი ხშირად გამოიყენება ნიადაგში კადმიუმის ბიოინდიკაციისათვის.

თავი 2. ქემოდინამიკის ელემენტები. ქსენობიოტიკთა შეღწევა ცხოველურ და მცენარეულ ორგანიზმებში

2.1 უცხო ნაერთთა ქცევა გარემოში და მათი ეკოსისტემაში ცირკულაცია

უცხო ქიმიური ნაერთები გარემოში სხვადასხვა გზით ხვდებიან. მრავალი მათგანის გავრცელებას შეიძლება გლობალური მასშტაბი გააჩნდეს, რაც მნიშვნელოვან ფართობზე მათი გამოყენებით, ან გარემოში მიგრირების უნივერსალური უნარითაა განპირობებული. გავრცელების მხრივ ისინი იმავე ზოგად კანონზომიერებას ემორჩილებიან, რომლებიც ბუნებაში საერთოდ ნივთიერებათა წრებრუნვის (ცირკულაცია) პროცესებს არეგულირებენ. ცნობილია გარემოში ქიმიური ტოქსიკანტების მიგრაციის ზოგადი სქემა, რომელიც საშუალებას გვაძლევს თვალი გავადევნოთ ეკოსისტემის ცალკეულ კომპონენტებში მათ ცირკულაციას.



ჰაერში, წყალში ან ნიადაგში მოხვედრილი მდგრადი ქსენობიოტიკები ეკოლოგიური ჯაჭვებით ერთი რგოლიდან მეორეში ხვდებიან, ვიდრე საბოლოოდ უცვლელი ან ტრანსფორმირებული სახით ადამიანის ორგანიზმში არ მოხვდებიან.

ქიმიურ ნივთიერებათა ფართო გავრცელებასთან დაკავშირებული პრობლემები შეიძლებოდა მინიმუმამდე დაყვანილიყო წინასწარ სრულად რომ ყოფილიყო გათვალისწინებული თითოეული მათგანის ქემოდინამიკური თვისებები. ბუნებრივ გარემოში ნივთიერებათა გავრცელების კანონზომიერებები თავდაპირველად საფუძვლიანი შესწავლის საგანი არც ყოფილა და მხოლოდ მოგვიანებით მეცნიერთა წინაშე წამოიჭრა გარემოს დაბინძურებაზე დაგროვილ ინფორმაციაზე დაყრდნობით სათანადო კონცეფციის შექმნის აუცილებლობა. ამ ამოცანის გადაჭრა უზრუნველყოფს გარემოს დაცვის ღონისძიებათა სტრატეგიისა და ტაქტიკის შექმნას.

ქიმიური სტაბილურობის მიხედვით ზოგიერთი ტოქსიკანტი ნახშირბადის წრებრუნვის მთლიან, ზოგი კი ნაწილობრივ ციკლს ასრულებს. ამის მიხედვით არჩევენ გარემოს დამბინძურებლების წრებრუნვის რამდენიმე პრინციპულად განსხვავებულ სახეს:

- ნივთიერების გავრცელებას მხოლოდ ერთ გარემოში;
- ერთი გარემოდან მეორეში ტრანსლოკაციას (გადატანას);
- ბიოცენოზში ჩართვას და კვებითი ჯაჭვით ადამიანის ორგანიზმში აკუმულაციას.

ქსენობიოტიკ-ტოქსიკანტთა მიერ ციკლის შესრულების შედეგად განზავებისა და ბუნებრივი დეტოქსიკაციის (გაუვნებლობის) გამო მათი კონცენტრაციები საგრძნობლად მცირდება. დაბინძურების წყაროდან გარემოში ტოქსიკანტთა მუდმივი ნაკადი რომ შეწყდეს, გარკვეული დროის შემდეგ გარემოს ყველა ეკოლოგიური კომპონენტის სრული თვითგაწმენდა მოხდებოდა. იმის გამო, რომ რეალურად ეს არასოდეს ხდება, წრებრუნვის ობიექტებში (განსაკუთრებით ცირკულაციის უძირითადეს რგოლში – ნიადაგში) მრავალი ქიმიური ნაერთი გროვდება. მდგრადი ქიმიური დამბინძურებლების გავრცელების უნარი წამყვანი ფაქტორია ადამიანის ორგანიზმში მათ შესაღწევად.

ატმოსფეროში მოხვედრილი ნივთიერება შეიძლება ატმოსფერული დინებებით იქნას გადატანილი. ამ შემთხვევაში მისი მოძრაობის სიჩქარე და მიმართულება შესაბამისი მეტეოროლოგიური მოვლენებით განისაზღვრება. ანალოგიური სიტუაციაა ბიოსფეროშიც, სადაც მცენარეში ან ცხოველში ნივთიერების შეღწევა და გადანაწილება ორგანიზმში გადატანის პროცესებზეა დამოკიდებული. უფრო ფართო ასპექტით ეკოსისტემაში ნივთიერებათა გადატანას გარკვეული კავშირი გააჩნია მასში მასის საერთო ნაკადთან, რამდენადაც ისინი ეკოსისტემის შემადგენელი კომპონენტების ნაწილებთან ერთად გადაიტანებიან.

რამდენადმე განსხვავებულია ნივთიერებათა მიგრაცია ნიადაგში. აქ გადატანა უმთავრესად დიფუზიის ან მასის გადატანის შედეგად ხდება. ნიადაგის ნაწილაკებს თვითონ შეუძლიათ წყალში ან ატმოსფეროში გადაადგილება და მათზე ადსორბირებული ნივთიერებების გადატანა. მეორე შემთხვევაში გადატანა იმავე ფაქტორების ფუნქციაა, რომლებიც წყლის ან ჰაერის მოძრაობას განსაზღვრავენ. გადასატანი ნივთიერების მახასიათებლების გავლენა ამ შემთხვევაში მინიმალურია.

ნივთიერების ქიმიური თვისებების როლი უფრო არსებითი ხდება სფეროებს შორის მისი გადატანისას და ამ დროს წინა პლანზე გამოდის ნივთიერების გარდაქმნისათვის დამახასიათებელი თერმოდინამიკური და კინეტიკური პარამეტრები. ბუნებრივ გარემოში ჩვენ არ ვხვდებით ჭეშმარიტად შექცევად წონასწორულ სისტემებს; თუმცა თუ დავუშვებთ, რომ სისტემა ისწრაფვის წონასწორობისაკენ, შეიძლება მივიღოთ ზოგიერთი მიახლოება სფეროებს შორის ცალკეული გადასვლების მიმართულებაზე.

ჩამოვთვალოთ ნივთიერებათა ის თვისებები, რომელთაც გამყოფ ფაზათა განსხვავებულ ზედაპირებზე მათი გადაადგილების შესაძლებლობათა განსაზღვრისას ენიჭებათ მნიშვნელობა. ესენია

წყალი $\rightleftarrows$ ჰაერი. ამ გამყოფ საზღვარზე უპირველეს ყოვლისა მნიშვნელობა ენიჭება ნივთიერების ორთქლის წნევას და წყალში ხსნადობას;

წყალი $\rightleftarrows$ ნიადაგი. აქ გამყოფ საზღვარზე ნივთიერების გადაადგილებას არსებითად ადსორბციადესორბციის პროცესი აპირობებს, რომელიც ნივთიერების წყალში ხსნადობაზე და მყარ ფაზაზე ადსორბციის განმსაზღვრელ ფაქტორებზეა დამოკიდებული. ამასთან მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება მოცემული ნივთიერების ხსნადობას, განაწილების კოეფიციენტს და გახსნის სითბოს;

ნიადაგი $\rightleftarrows$ ჰაერი. სავარაუდოდ ეს ყველაზე რთული სისტემაა, რამდენადაც მასში გასათვალისწინებელია ნიადაგის ზედაპირზე ნივთიერების ადსორბცია, მისი ორთქლის წნევა და აგრეთვე წყლის თანამყოფობა, რომელიც გავლენას ახდენს ფაზათა გამყოფი საზღვრისაკენ ნივთიერებათა გადაადგილებაზე;

ფიზიკური სისტემა $\rightleftarrows$ ბიოლოგიური სისტემა. წინა სისტემებისაგან განსხვავებით ფაზათა გამყოფი საზღვარი, რომელშიც ნივთიერება გადაადგილდება, მემბრანას წარმოადგენს (ბიოლოგიური მემბრანების ცალკე განხილვას მთლიანად დაეთმობა მე-4 თავი). აბსორბციული პროცესი განსხვავდება ზედაპირზე ადსორბციისაგან. ამასთან დაკავშირებით განსახილველია შემდეგი პროცესები და სისტემები:

$$\left.\begin{array}{c}\text{ადსორბცია}\\ \text{მიგრაცია ნიადაგით}\end{array}\right\}\ \text{გამყოფი საზღვარი: ნიადაგი–წყალი}$$

$$\left.\begin{array}{c}\text{აორთქლება}\\ \text{აბსორბცია}\end{array}\right\}\ \text{მიგრაცია ნიადაგიდან ან წყლიდან ჰაერში}$$

ნივთიერების მყარი მდგომარეობიდან ხსნარში გადასვლის უნარს ჩვეულებრივ იმ ნაჯერი ხსნარის კონცენტრაციით ახასიათებენ, რომელიც მყარი ნივთიერების სიჭარბესთან წონასწორობაში იმყოფება. ეს წონასწორული პროცესი დამოკიდებულია, ერთი მხრივ, იმ ძალებს შორის თანაფარდობაზე, რომლებიც მყარ სხეულში მოლეკულებს ან იონებს იკავებენ, მეორე მხრივ კი – კონკრეტული გამხსნელის სოლვატაციის უნარზე. ამ პარამეტრის გაზომვა თავისთავად რთული არაა, მაგრამ მცირედხსნადი ნაერთის ხსნადობის დადგენა სპეციალურ მეთოდებს საჭიროებს და ამასთან ზოგიერთ უხერხულობებს იწვევს. ეს ვითარებაა ერთ-ერთი იმ შედეგთაგანი, რომ ნივთიერებები, რომლებიც ძლიერ აბინძურებენ გარემოს, წყალში ძლიერ ცუდად იხსნებიან და ამიტომ მათი ხსნადობის დადგენილი მნიშვნელობები ერთმანეთისაგან საკმაოდ განსხვავებულია. ეს თვალსაჩინოდ ილუსტრირდება DDT-ს ხსნადობაზე არსებული მონაცემებით, რომლებშიც ეს პარამეტრი 1-დან 1000-მდე ნგ/ლ-ის დიაპაზონში განიცდის ცვლილებებს. DDT-ს მსგავსი ნივთიერებების ხსნადობის გაზომვისას მთელი რიგი სირთულეები იჩენს თავს. ასეთებია, მაგ.,

ნივთიერების ადსორბცია მინის ჭურჭლის კედლებზე, ხსნარში ნალექის არსებობა, რომლის ზედაპირზეც შეიძლება ნივთიერება ადსორბირდეს და ა.შ. ნიუმენისა და თანაავტ. მიერ განისაზღვრა DDT-ს 25°C-ზე ხსნადობა და იგი 1.26 ნგ/ლ-ის ტოლი (ან უფრო ნაკლები) აღმოჩნდა. ხსნადობის დასადგენად ამ ავტორების მიერ გამოიყენებოდა შემდეგი ოპერაციები:

1. კოლბაში ისხმებოდა აცეტონში გახსნილი რადიოაქტიური DDT;
2. აცეტონი სცილდებოდა ვაკუუმში გადადენით;
3. ემატებოდა დისტილირებული წყალი;
4. ნარევი ცხელდებოდა და ინჯღრეოდა 1-სთ 90–100°C-ზე;
5. მიღებული ხსნარი ერთი კვირის განმავლობაში ინჯღრეოდა 25°C-ზე;
6. ხსნარი იფილტრებოდა ფორებიან (4.5–5 მკმ დიამეტრის) მინის ფილტრში;
7. დაყოვნების ან ცენტრიფუგირების შემდეგ სინჯებიდან DDT ექსტრაგირდებოდა და მისი რაოდენობა დგინდებოდა რადიომეტრულად.

DDT-ს ხსნადობის დადგენილი მნიშვნელობა დამოკიდებული აღმოჩნდა იმაზე, ნიმუში ცენტრიფუგირდებოდა თუ არა. დგება პრინციპული კითხვა: რას წარმოადგენს DDT-ს წყალში გახსნის პროცესი? ნამდვილად ხსნადია თუ არა ცენტრიფუგირებით მოცილებული ნაწილაკები და როგორია მათი მდგომარეობა.

აღნიშნულიდან გამომდინარე, სასარგებლოდაა მიჩნეული, რომ ამა თუ იმ ჰიდროფობული ქსენობიოტიკის ხსნადობა სხვადასხვა მეთოდითა და სხვადასხვა მკვლევარის მიერ იქნას შესწავლილი.

2.1.2 ორთქლების წონასწორული წნევა

განსახილველი წონასწორული სისტემა გახსნის სისტემის ანალოგიურია, რამდენადაც იზომება ნივთიერების უნარი გამოეყოს სითხეს ან მყარ ნივთიერებას. ორთქლისა და აირის წონასწორული წნევა შეიძლება წარმოვიდგინოთ როგორც ნივთიერების ჰაერში ხსნადობა. სითხისა და მყარი ნივთიერების ორთქლის წნევა არის ჰაერში აირის წნევა, რომელიც მოცემულ ტემპერატურაზე წონასწორობაში იმყოფება სითხესთან ან მყარ ნივთიერებასთან.

თერმოდინამიკურ გამოსახულებას (კლაუზიუს-კლაპეირონის განტოლებას), რომელიც ამ წონასწორობას აღწერს შემდეგი სახე აქვს:

$$\frac{d\ln P}{d(^1/_T)} = \frac{-\Delta H}{R} \qquad 2.1$$

სადაც ΔH-აორთქლების სითბოა, T – აბსოლუტური ტემპერატურა, R – აირის უნივერსალური მუდმივა. ხშირად ამ განტოლებას ლოგარითმული ფორმით გამოსახავენ:

$$\lg P = A - BT \qquad 2.2$$

სადაც $B = -\Delta H/2.303$ – ΔH-ს მუდმივ სიდიდედ თვლიან. რამდენადაც ეს თანაფარდობა ტემპერატურის მხოლოდ შედარებით ვიწრო ინტერვალშია ხაზოვანი, შემოთავაზებულია სხვა, მაგ., ანტიონის განტოლება:

$$\lg P = A - \frac{B}{t + C} \qquad 2.3$$

სადაც A, B და C-კონკრეტული ნივთიერებისა და მოცემული ტემპერატურული ინტერვალის მუდმივი მახასიათებლები არიან, ხოლო t – ტემპერატურაა °C-ზე. ბოლო პერიოდის ცნობარებში ორთქლის წნევისათვის სწორედ ეს განტოლებაა გამოყენებული, მაშინ როდესაც საერთაშორისო ცხრილებში მოყვანილი წნევის მნიშვნელობები წინა განტოლების დახმარებითაა ნაპოვნი.

ბუნებრივია მისწრაფება იქით, რათა გათვალისწინებული იქნან მხოლოდ ის ნივთიერებები, რომლებიც ძლიერ აქროლადები არიან და შესაბამისად ორთქლის მაღალი წნევა გააჩნიათ; თუმცა მყარი ნივთიერების ორთქლის წნევა მიუხედავად იმისა, რომ უმნიშვნელო სიდიდისაა, ზოგიერთ შემთხვევაში შეიძლე-

ბა წონადი ფაქტორი აღმოჩნდეს და გარემოს ფაქტორებში ამ ნივთიერების განაწილება განსაზღვროს; მაგ., ისეთი ნივთიერებები, როგორებიც DDT, დილდრინი ან ლინდანია, მართლაც ორთქლის მცირე წნევით ხასიათდებიან, რაც უეჭველად გარემოში მათი ქცევიდან გამომდინარეობს.

ორთქლისმაგვარი ფაზის თვისებათა აღწერისას ხშირად სარგებლობენ ტერმინით – ორთქლის სიმკვრივე, რომელიც გაზის მდგომარეობის განტოლებით მათ წონასწორულ სიმკვრივესთანაა დაკავშირებული:

$$PV = nRT \qquad 2.4$$

მოლების n – რიცხვის ნაცვლად თუ m/M-ს გამოვიყენებთ, სადაც m – ნივთიერების მასაა (გ) და M – მოლეკულური მასა, მივიღებთ:

$$PV = \frac{m}{M}RT \qquad 2.5$$

რამდენადაც სიმკვრივე ერთეულოვანი მოცულობის მასაა, მაშინ

$$\frac{m}{V} = \frac{PM}{RT} \qquad 2.6$$

V– მოცულობა თუ 1 ლიტრის ტოლია, მაშინ ორთქლის სიმკვრივე

$$d_0 m = \frac{PM}{RT} \qquad 2.7$$

სადაც P – ორთქლის წონასწორული წნევაა, ატმ და R=0.082 ლ · ატმ · მოლი$^{-1}$ K^{-1}

2.1.3 განაწილების კოეფიციენტი და ჰიდროფობული დაკავშირება

ორგანიზმში ქსენობიოტიკთა დეგრადაციას წინ უძღვის ბიომემბრანის ლიპიდურ ბარიერში მათი შეღწევა. ამ პროცესის თეორიული საფუძვლების კვლევას მემბრანულ ქსენობიოქიმიაში მნიშვნელოვანი ადგილი ეთმობა. საწყის პოზიციად აქ განაწილების კოეფიციენტისა და ჰიდროფობული დაკავშირების ცნებები ითვლება. პირველი ის პარამეტრია, რომელიც წყლოვან სისტემაში მაკრომოლეკულებთან მცირე მოლეკულების ურთიერთქმედების ერთ-ერთ გადამწყვეტ თვისებას ახასიათებს. ორ წონასწორულ ფაზაში მყოფი მარტივი მოლეკულების კონცენტრაციულ ფარდობას მუდმივი მნიშვნელობა გააჩნია. წონასწორული სიდიდე შემდეგნაირად ისაზღვრება:

$$P = K\frac{C_2}{C_1} \qquad 2.8$$

კონცენტრაციებს გამოსახავენ ნივთიერების რაოდენობის ერთეულით მოცულობის ერთეულში. C_1 წარმოადგენს ნივთიერების კონცენტრაციას წყლოვან, C_2 კი – არაწყლოვან ფაზაში. წონასწორობის კონსტანტა K არის. P, რომელიც მოცემულ სისტემას ახასიათებს, წარმოადგენს განაწილების კოეფიციენტს. მაშასადამე განაწილების კოეფიციენტი არის ნივთიერების წონასწორული კონცენტრაციების ფარდობა წყლოვან და არაწყლოვან ფაზებში განაწილებისას. თერმოდინამიკის პრინციპების თანახმად სიდიდე lgP ამ ფაზებში ნივთიერების თავისუფალი ენერგიის სხვაობის პროპორციულია.

განაწილების პროცესზე ქსენობიოტიკთა მოლეკულების განსხვავებული ჯგუფების შედარებითი ეფექტის კვლევამ შესაძლებელი გახადა შერჩეულიყო სისტემა ოქტანოლი – წყალი, რომელიც ჰიდროფობული დაკავშირების მოდელირების საუკეთესო ვარიანტს წარმოადგენს. ზოგჯერ განაწილების კოეფიციენტს ზომავენ სისტემაში: ჰექსანი – წყალი, თუმცა შეიძლება ამ სისტემაში გაზომილი კოეფიციენტის მნიშვნელობის გადაყვანა ოქტანოლი – წყალი სისტემისათვის.

lgP – სიდიდე საშუალებას იძლევა გამოვლინდეს ხაზოვანი დამოკიდებულება წონასწორობის კონსტანტასა და პროცესის სიჩქარეს შორის. სტრუქტურულად განსხვავებულ ქსენობიოტიკთა ყოველი წარმომადგენლისათვის შეიძლება დადგინდეს lgP-ს მნიშვნელობა, როგორც ექსპერიმენტულად, ასევე ე.წ. "შეკრების პრინციპით" და ჰიდროფობულობის კონსტანტას (π_x) გამოყენებით. სხვადასხვა რადიკალები-

სა და ფუნქციონალური ჯგუფებისათვის ეს უკანასკნელი იზომება როგორც განაწილების კოეფიციენტთა ათობითი ლოგარითმების სხვაობა შემდეგი ფორმულით;

$$\pi_x = \lg P_x - \lg H \qquad 2.9$$

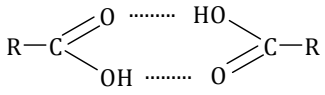
მაგალითად

$$\pi_{Cl} = \lg P_{(\text{ქლორბენზოლი})} - \lg P_{(\text{ბენზოლი})} \qquad 2.10$$

განაწილების კოეფიციენტის დადგენა რთულდება, თუ სისტემაში პარალელურად სხვა წონასწორული პროცესებიც მიმდინარეობენ. ასეთი სიტუაცია თვალსაჩინოდ ილუსტრირდება ორგანული მჟავას განაწილებისას წყალსა და ბენზოლს შორის. წყლოვან ფაზაში მჟავა დისოცირდება:

$$HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$$

არაწყლოვან ფაზაში მჟავა ასოცირდება და დიმერს წარმოქმნის:



ბენზოლის ფაზაში მოლეკულებისა და ჰიდრატების წარმოქმნისას ძნელდება იმის დადგენა განაწილების კოეფიციენტის განსაზღვრისას რა იზომება, არადისოცირებული HA მჟავას, თუ დამუხტული A^--ნაწილაკის განაწილება. აღნიშნულ გართულებათა თავიდან ასაცილებლად მიღებულია, რომ ამ ორი ფორმის გამნაწილებელ ფარდობათა მნიშვნელობები ასე გამოისახოს:

$$\Delta\lg = \lg P_{(\text{არაიონიზებული})} - \lg P_{(\text{იონიზებული})} \approx -4$$

ანალოგიურ სიტუაციებში სხვა მიახლოვება იმაში მდგომარეობს, რომ ორივე ფაზაში გამნაწილებელი ფარდობის სიდიდის დასადგენად მარტივად იზომება მთლიანი ნივთიერების განაწილება. მას ზოგჯერ მოჩვენებით განაწილების კოეფიციენტს უწოდებენ. საფიქრებელია, რომ ისეთი ნაერთებისათვის, როგორიც ალიფატური მჟავები ან ფუძეებია, pH-ის ცვლილებისას ამ ფარდობის სიდიდე საგრძნობლად უნდა იცვლებოდეს.

სხვადასხვა გამოთვლებიდან გამომდინარეობს, რომ წყლიდან ოქტანოლში არაგანშტოებული ნახშირწყალბადოვანი ჯაჭვების მქონე ქსენობიოტიკების გადატანის საშუალო თავისუფალი ენერგია დაახლოვებით წყლიდან ბიომემბრანებში გადატანის ენერგიის ექვივალენტურია და 690 კალ/მოლ-ს უტოლდება. ეს სიდიდე მცირედ განსხვავდება 12 და ზოგჯერ 16-მდე ნახშირბადატომების შემცველი ჯაჭვებისათვის.

განაწილების კოეფიციენტი ძლიერ სასარგებლო პარამეტრია გარემოში ნივთიერების ქცევის დასახასიათებლად. სამწუხაროდ მისი ექსპერიმენტულად მიღებული მნიშვნელობები არა ყველა ნივთიერებისა და სისტემისთვისაა დადგენილი.

ბიომემბრანებში ადვილად მხოლოდ ცხიმში ხსნადმა არაიონიზებულმა მოლეკულებმა შეიძლება შეაღწიონ. ლიპიდურ ბარიერში არაელექტროლიტები მათი ხსნადობის, ხოლო ელექტროლიტები – იონიზაციის ხარისხისა და არაიონიზებული მოლეკულების ხსნადობის შესაბამისად ტრანსპორტირდებიან. ორგანული ელექტროლიტების იონიზაციის ხარისხი დისოციაციის კონსტანტისა და გარემოს pH-ის ფუნქციაა.

მემბრანით განმხოლოებულ ორ ფაზას, ერთნაირი pH თუ გააჩნიათ (მაგ., პლაზმისა და ზურგის ტვინის შემთხვევაში), მაშინ ქსენობიოტიკის კონცენტრაცია მემბრანის ორივე მხარეზე თანაბარი იქნება. წინააღმდეგ შემთხვევაში pH-ის განსხვავებული მნიშვნელობისას (მაგ., პლაზმისა და ნაწლავების შემთხვევაში) ქსენობიოტიკთა კონცენტრაციებიც განსხვავებული იქნება, რადგან pH-ით ნივთიერების მხოლოდ იონიზებული ფორმების რაოდენობა (წილი) ისაზღვრება, ხოლო ამ ფორმით მათი მემბრანაში შეღწევა არ ხდება.

განაწილების კოეფიციენტით შეფასებული მთელი რიგი იონიზებული ამინების ლიპოფილურობა 3–4 რიგით დაბალია შესაბამის ნეიტრალურ ფორმებთან შედარებით. ეს გარემოება გამორიცხავს მემბრანაში

იონიზებული ფორმის ქსენობიოტიკებისა და ენდოგენური სუბსტრატების მეტაბოლიზების შესაძლებლობას. ამით აიხსნება ის გარემოება, თუ რატომ არ იჟანგებიან მრავალი შიდაუჯრედული ნაერთების – ამინომჟავების, ორგანული მჟავებისა და სხვ. მოლეკულები მემბრანული ოქსიგენაზებით, რომლებიც უაღრესად დაბალი სპეციფიკურობით ხასიათდებიან.

ჰიდროფობულ დაკავშირებაში უპირველეს ყოვლისა იგულისხმება ორგანული მოლეკულის თავისუფალი ენერგიის ცვლილება წყლოვანიდან ბიოფაზის გადასვლისას. სხვაგვარად რომ ითქვას, ჰიდროფობული დაკავშირება შეიძლება მოლეკულებს შორის ისეთ ურთიერთქმედებად განიხილებოდეს, რომელიც წყლის მოლეკულებთან ურთიერთქმედებაზე გაცილებით ძლიერია. იგი არაა განპირობებული არც კოვალენტური ან წყალბადური ბმებით და არც ელექტროსტატიკური მიზიდულობით ან მოლეკულებს შორის მუხტის გადატანის ვან-დერ-ვაალსის ძალებით. მოლეკულათა ურთიერთქმედებას თან თუ ახლავს ენტროპიის შემცირება (თავისუფალი ენერგიის ზრდა) და გამხსნელის "სტრუქტურირება", ადგილი ექნება ჰიდროფობული ურთიერთქმედების ჭეშმარიტ მოდელს.

კაუზმანის წარმოდგენების თანახმად არაპოლარული მოლეკულების გახსნისას სისტემის ენტროპიის კლება შემდეგი მიზეზებითაა გამოწვეული: ენტროპიის დაქვეითება დაკავშირებული უნდა იყოს წყლის სტრუქტურის ცვლილებებთან. არაპოლარული უბნების სიახლოვეს წყლის მოლეკულათა ძვრადობა მცირდება და ისინი კლასტერულ სტრუქტურებში წესრიგდებიან. ამგვარად, არაპოლარული მოლეკულების შეყვანას თან სდევს თავისუფალი ენერგიის არასასურველი ზრდა და სისტემის ენტროპიის მნიშვნელოვანი შემცირება. ჰიდროფობული ურთიერთქმედების შედეგად საგრძნობლად იზრდება სისტემის ენტროპია. მის ცვლილებას ყველზე დიდი წვლილი შეაქვს თავისუფალი ენერგიის შემცირებაში. მაშასადამე, ჰიდროფობულ ურთიერთქმედებას ენტროპიული ბუნება გააჩნია.

2.1.4 ადსორბცია

ითვლება, რომ ნივთიერება ადსორბირდება, თუ მისი კონცენტრაცია ფაზათა გამყოფი საზღვრის ოლქში უფრო მაღალია, ვიდრე კონტაქტირებადი ფაზის მოცულობაში. არსებობს ადსორბციული წონასწორობის განსხვავებული ტიპები; მაგ., აირის ან სითხის ადსორბცია მყარ სხეულზე, მაგრამ გარემოს ობიექტებში ქიმიურ ნივთიერებათა განაწილების პრობლემაში მნიშვნელოვანია ადსორბცია ხსნარიდან მყარ სხეულზე.

ქსენობიოტიკთა უმრავლესობა ბოლოს ნიადაგში იყრის თავს. პესტიციდები მასში უშუალოდ გამოყენების შედეგად, ან პესტიციდებით დამუშავებული ფოთლების ჩამოცვენის შემდეგ ხვდება. სამრეწველო ქიმიური ნივთიერებები ნიადაგში ძირითადად ნარჩენების დამარხვის შედეგად კონცენტრირდება. ამდენად, ნიადადგით ნივთიერებათა ადსორბციის ხარისხი უმეტესწილად განსაზღვრავს სივრცეში მათი გავრცელების ალბათობას. მტკიცედ ადსორბირდება თუ არა ნივთიერება ნიადაგის ნაწილაკებზე, შეიძლება თუ არა ნიადაგის ზედაპირიდან მისი წყლით გამოტუტიანება, ან მტვრის ნაწილაკებთან ერთად გაბნევა? ნივთიერება თუ მაინც ხვდება წყალში, რა უფრო მოსალოდნელია, შეიძლება მოხვდეს ხსნარში, ან იმყოფებოდეს შეკავშირებულ მდგომარეობაში ნალექად. ნივთიერების ადსორბციული მახასიათებლების შესწავლით შესაძლებელია დასმულ კითხვებზე პასუხის გაცემა.

ადსორბციაზე გავლენას ახდენენ ადსორბენტის ფიზიკური და ქიმიური პარამეტრები. მათგან მნიშვნელოვანია მყარი სხეულის ზედაპირის ფართობი და, განსაკუთრებით, მასზე ადსორბციული ცენტრების არსებობა (დამუხტულია თუ არა ეს ცენტრები; შეუძლიათ თუ არა მათ წარმოქმნან წყალბადური ბმები; შეიცავენ თუ არა მათი ზედაპირები ჰიდროფობულ უბნებს). მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს აგრეთვე ადსორბციული ცენტრების რეალური განაწილება.

მოლეკულაზე, რომელიც მყარი სხეულის ზედაპირზე ხსნარიდან ადსორბირდება (ადსორბატი), მოქმედებენ ძალები, რომლებიც მის ხსნარში დაბრუნებას ცდილობენ. ნივთიერების ხსნარში დაბრუნების უნარს მისი ხსნადობა წარმოადგენს. ეს პრინციპი ფართოდ გამოიყენება სვეტის ქრომატოგრაფიაში. ამ მეთოდით სვეტში ადსორბენტის ზედა ნაწილის ზედაპირზე დაიტანება საანალიზო ნარევი და მისი კომპონენტების თანმიმდევრულ გამორეცხვას აწარმოებენ მზარდი პოლარობის მქონე გამხსნელებით.

ადსორბენტის ზედაპირსა და ადსორბატის მოლეკულებს შორის განაწილების პროცესი ამ უკანასკ-

ნელის ქიმიური თვისებებით განისაზღვრება და ეს დაკავშირებულია როგორც ზედაპირის, ასევე გამხსნელის ბუნებასთან. პროცესი თავისუფალი ენერგიის შემცირებით მიმდინარეობს, რამდენადაც ენტროპიის ცვლილება უარყოფითია და ზედაპირული კავშირების წარმოქმნის შედეგად სისტემა მოწესრიგებული ხდება. ამ შემთხვევაში ენთალპიის ცვლილებაც უარყოფითია და ამიტომ ადსორბციის სითბოს მნიშვნელობას სიმტკიცის დახასიათება შეუძლია. ადსორბციის სითბოს დაბალი მნიშვნელობები (<10 კკალ/მოლი) ჩვეულებრივ ფიზიკურ ადსორბციას პასუხობენ. ენერგიის ეს მნიშვნელობები შესაბამისობაშია ენერგიის ცვლილებასთან, რომლებიც აირთა გათხევადებისას შეინიშნება და ვან-დერ-ვაალსის ურთიერთქმედებებით ისაზღვრებიან. ასეთი ტიპის ადსორბცია არადისოცირებული მოლეკულებისთვისაა დამახასიათებელი. როდესაც ადსორბციის ენერგიის მნიშვნელობება ახლოსაა ქიმიური რეაქციების ენერგიასთან, მაშინ გულისხმობენ, რომ ადსორბცია შეიძლება განპირობებული იყოს ქიმიური კავშირების წარმოქმნით, ამიტომ ამ პროცესს ქემოსორბციას უწოდებენ.

მონოშრის წარმოქმნის შემდეგ ადსორბციის ენერგია გახსნის ენერგიას უტოლდება, რამდენადაც ადსორბენტის ზედაპირი თითქმის სრულადაა ადსორბატით დაფარული. ადსორბციის ენერგია ადსორბირებული ნივთიერების რაოდენობაზეა დამოკიდებული, რადგან მისი გაზრდით ზედაპირის თვისებები ცვლილებებს განიცდის.

ადსორბციის ენერგიის უარყოფითი მნიშვნელობისას შეიძლება გამოვლენილ იქნას ადსორბციულ წონასწორობაზე ტემპერატურის გავლენის ხასიათი. ტემპერატურის გაზრდა, როგორც წესი ადსორბციის დაქვეითებას იწვევს.

ნებისმიერი წონასწორული პროცესისათვის ($A \rightleftarrows B + C$) წონასწორობის განტოლებაა:

$$K=[B][C]/[A] \qquad 2.11$$

ამ წესიდან გამომდინარე, ადსორბციულ პროცესში წონასწორობა შეიძლება ასე წარმოვიდგინოთ;

$$\text{ზედაპირი}(H_2O)_x + \text{ადსორბატი}(H_2O)_y \rightleftarrows \text{ზედაპირი-ადსორბატი}(H_2O)_Z \qquad 2.12$$

ეს პროცესი არ არის ჩვეულებრივი წონასწორობა და მისი ზოგიერთი ცვლადის ექსპერიმენტული გაზომვა შეუძლებელია. იმისათვის, რომ ადსორბციის პროცესი აღიწეროს, დგება ექსპერიმენტი, რომელშიც ადსორბენტის განსაზღვრული მასა წონასწორობაში იმყოფება განსაზღვრული კონცენტრაციის გამხსნელის ცნობილ მოცულობასთან და შემდგომ მასში იზომება კომპონენტის წონასწორული კონცენტრაცია. ადსორბირებული ნივთიერების რაოდენობა ისაზღვრება კონცენტრაციული სხვაობით. ექსპერიმენტის შედეგები წარმოდგენილია ადსორბციის იზოთერმების სახით, რომელიც გამოსახავს ადსორბენტის მასის ერთეულზე ადსორბირებული ნივთიერების რაოდენობასა და ადსორბატის წონასწორულ კონცენტრაციას შორის დამოკიდებულებას. ექსპერიმენტების შედეგების დამუშავებას ისე აწარმოებენ, რომ მიღებული თანაფარდობა ადეკვატურად ასახავდეს რეალურ ადსორბციულ პროცესს. ამის შედეგად მიღებულია ასეთ თანაფარდობათა მთელი რიგი. ზოგიერთი მათგანი თეორიულად კარგადაა დასაბუთებული, მაგრამ ექსპერიმენტატორისათვის მათ მაინც შეზღუდული მნიშვნელობები გააჩნიათ, რამდენადაც მიღებული დაშვებები სამართლიანია ადსორბციული პროცესების მხოლოდ განსაზღვრული რიცხვისათვის. სხვა თანაფარდობების (უფრო ემპირიულების) თეორიული საფუძვლები განუსაზღვრელია, მაგრამ ისინი პრაქტიკაში საკმაოდ ფართოდ გამოიყენება. შემდეგ ქვეთავში განხილული იქნება ზოგიერთი ტიპური თანაფარდობა.

2.1.4.1 ლენგმიურის იზოთერმა

ლენგმიურის იზოთერმას თავდაპირველად მყარ სხეულზე აირთა ადსორბციის აღსაწერად იყენებდნენ. თანაფარდობის გამოყვანისას შემდეგ დაშვებებს იღებდნენ:

1. ადსორბციის ენერგია მუდმივია და ზედაპირის შევსების ხარისხზე არაა დამოკიდებული;
2. ადსორბცია მიმდინარეობს ლოკალურ ცენტრებზე და ადსორბირებული მოლეკულები ერთმანეთთან არ ურთიერთქმედებენ;
3. მაქსიმალური შესაძლო ადსორბცია მონოშრის სრულ შევსებას შეესაბამება.

1 გ ადსორბენტზე ადსორბირებული ნივთიერების მოლების რიცხვი (x) გამოისახება C-ხსნარში ნივთიერების წონასწორული კონცენტრაციის ფუნქციის სახით:

$$x = \frac{x_m \mathrm{b_c}}{1 + \mathrm{b_c}} \qquad 2.13$$

სადაც x_m – გახსნილი ნივთიერების მოლების რიცხვია, რომელიც მონოშრის სრული შევსებისას 1 გ ადსორბენტზე სორბირდება, b – ადსორბციის ენერგიასთან დაკავშირებული კონსტანტაა (როცა $\mathrm{C} = 1/\mathrm{b}, x = x_\mathrm{m}/2$).

ლენგმიურის იზოთერმა შეიძლება წარმოვიდგინოთ ხაზოვანი ფორმით:

$$\frac{1}{x} = \frac{1}{x_m} + \frac{1}{\mathrm{b}x_m C} \qquad 2.14$$

ამ სახით გამოიყენება იგი ექსპერიმენტული მონაცემების დამუშავებისას. ადსორბენტის მასის ერთეულზე სორბირებული ნივთიერების რაოდენობის შებრუნებული სიდიდე ($1/x$) გრაფიკზე დაიტანება ფუნქციის სახით, რომელიც ადსორბატის წონასწორული კონცენტრაციის შებრუნებულია 1/C. ლენგმიურის განტოლება თუ სრულდება, მაშინ ექსპერიმენტული მონაცემები განლაგდებიან სწორ ხაზზე, რომელიც ორდინატის ღერძთან $1/x_m$-წერტილში იკვეთება და $1/(\mathrm{b}x_m)$-ის ტოლი დახრილობა აქვს.

როგორც ითქვა, ამ განტოლებას ფართო გამოყენება აქვს მყარ სხეულებზე აირთა ადსორბციის შესწავლისას. რაც შეეხება ნივთიერებათა ადსორბციას ხსნარებიდან, განსაკუთრებით მყარ სხეულებზე, მისი გამოყენება შეზღუდულია. ნიადაგის ზედაპირის ჰეტეროგენურობა სავარაუდოა, რომ არ შეესაბამება პირველ დაშვებას, რომელიც თანაფარდობის გამოყვანისას იყო გაკეთებული. მრავალშრიანი ადსორბციის სისტემაში არ სრულდება მესამე დაშვებაც.

2.1.4.2 ფრეინდლიხის იზოთერმა

ეს წმინდა ემპირიული თანაფარდობა შემდეგნაირადაც გამოისახება:

$$\frac{x}{m} = \mathrm{KC}^{1/\mathrm{n}} \qquad 2.15$$

სადაც x – ადსორბციული ნივთიერების რაოდენობაა; m – ადსორბენტის მასა (მგ-ობით); C – ხსნარში ნივთიერების წონასწორული კონცენტრაცია; K – წონასწორობის კონსტანტაა და ახასიათებს ადსორბციის სიმტკიცეს (როდესაც $\mathrm{C} = 1$; $\mathrm{K} = x/m$); $^1/_\mathrm{n}$ – იზოთერმის არახაზოვნების ხარისხია. ამ თანაფარდობის ხაზოვანი ფორმაა:

$$\lg\frac{x}{m} = \lg\mathrm{K} + \frac{1}{\mathrm{n}}\lg\mathrm{C} \qquad 2.16$$

ამ განტოლებას ექსპერიმენტული შედეგების ანალიზისთვის იყენებენ. თუ $\lg\frac{x}{m}$-სიდიდე lgC-ს ფუნქციის სახით გრაფიკზე დაიტანება, მაშინ შეიძლება მიღებულ იქნას ორდინატის ღერძზე მონაკვეთის სახით სწორი ხაზი, რომელიც lgK-ს ტოლია და $^1/_\mathrm{n}$-ის ტოლი დახრილობა აქვს.

ფრეინდლიხის გამოსახულებაში $^1/_\mathrm{n}$-სიდიდეს ხშირად იღებენ 1-ის ტოლად, რაც ადსორბირებული ნივთიერების რაოდენობასა და ხსნარში წონასწორულ კონცენტრაციას შორის ხაზოვან დამოკიდებულებას პასუხობს. გარკვეულ პირობებში ლენგმიურის იზოთერმაც აპროქსიმირდება ხაზოვანი თანაფარდობით. ამიტომ ნივთიერების განაწილება ზედაპირსა და ხსნარს შორის შეიძლება აღიწეროს პროპორციულობის მარტივი კოეფიციენტის დახმარებით:

$$\frac{x}{m} = \mathrm{K_d C} \qquad 2.17$$

სადაც $\mathrm{K_d}$ – ორ ფაზას შორის ნივთიერების განაწილების კოეფიციენტია. ასეთი მიახლოების ცდომი-

ლება უფრო საგრძნობი ხდება იმის მიხედვით, თუ $^1/_n$-სიდიდე ფრეინდლიხის გამოსახულებაში რამდენად იხრება 1-სგან.

ნიადაგში არსებულ ორგანულ მასალაზე ნივთიერების ადსორბციის შესაფასებლად გამოიყენება თანაფარდობა:

$$\frac{x}{m} = K_{oc}C \qquad 2.18$$

რომელშიც ადსორბირებული ნივთიერების რაოდენობა არა ნიადაგის მასის ერთეულს, არამედ მასში არსებული ორგანული ნახშირბადის (OC) მასის ერთეულს ეკუთვნის. ნივთიერების ნიადაგით ადსორბცია კორელაციაშია ნიადაგში ორგანული კომპონენტის შემცველობასთან და ამიტომ სხვადასხვა ტიპის ნიადაგებისათვის K_{oc}-სიდიდე მოცემული ნივთიერებისათვის უფრო მუდმივია, ვიდრე K_d.

2.1.4.3 ნიადაგის ორგანული ფრაქცია

სპეციალისტთა კლასიფიკაციით ნიადაგის ორგანული ფრაქცია სამი ძირითადი სახეობისაგან შედგება: ნივთიერებები, როლებიც ტუტე რეაგენტებით არ ექსტრაგირდებიან და **ჰუმინურებად** იწოდებიან. ფრაქციას, რომელიც ტუტით ექსტრაგირდება და შემჟავებისას ილექება, **ჰუმინმჟავას** უწოდებენ. ხსნარში დარჩენილი ფრაქცია **ფულვომჟავებს** წარმოადგენენ. ამ ნივთიერებებს ძალიან რთული მოლეკულური სტრუქტურები გააჩნიათ და ზუსტი ქიმიური ფორმულით არც ერთი მათგანის წარმოდგენა არ შეიძლება.

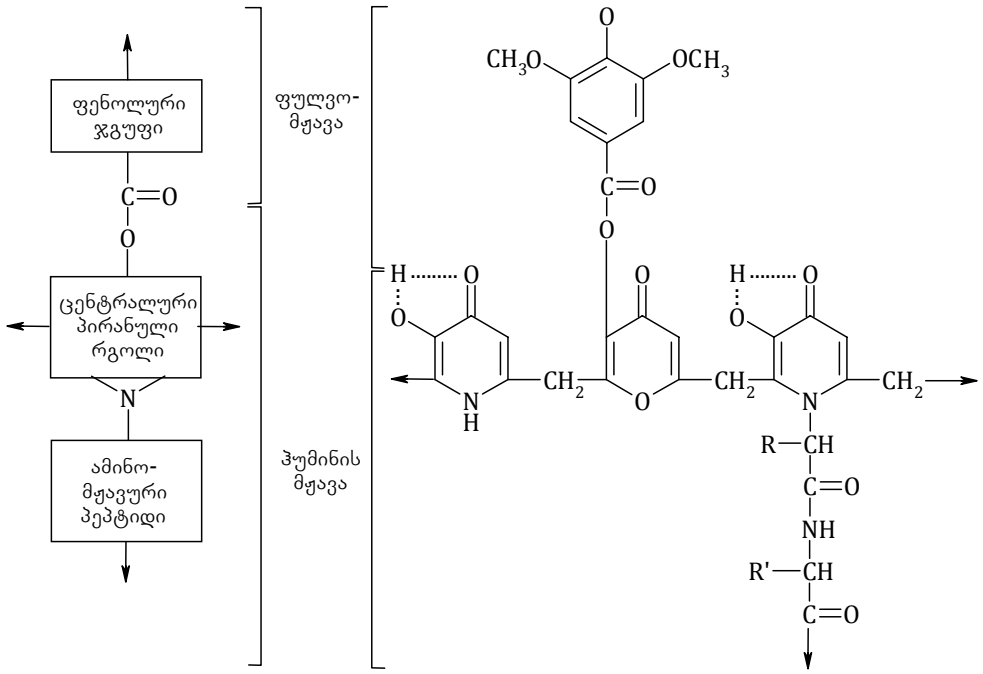
1965 წელს ფოლბეკის მიერ მოცემულია ამ ნივთიერებათა ზოგიერთი თვისება:

1. მოლეკულური მასა შეადგენს 3000-დან 300000-მდე ერთეულს. ფულვომჟავა ყველაზე დაბალი მოლეკულური მასის მქონე კომპონენტია;
2. მაღალი მოლეკულური მასის მქონე ჰუმინური ნივთიერებებისათვის დამახასიათებელია მუქი-ყავისფერი ან შავი ფერი, მაშინ როდესაც მცირე მოლეკულური მასის მქონე ფრაქციები შეფერილნი არიან ღია ყავისფრად ან ყვითლად;
3. ამ ფრაქციებში შემავალი ნაერთები უჯერობის მაღალი ხარისხით გამოირჩევიან;
4. ნივთიერებათა მჟავიანობა ჟანგბადშემცველი – ხშირად კარბოქსილური და ფენოლური ჯგუფებითაა განპირობებული;
5. ზოგიერთი გამონაკლისის გარდა, ჟანგბადის თითქმის 50% შესაძლოა შეკავშირებული ან ჰეტეროციკლური ჟანგბადის სახით არარეაქციისუნარიან სტრუქტურულ ერთეულებში იმყოფება;
6. ჰუმინური ნივთიერებები ჩვეულებრივ ამინომჟავებს შეიცავენ;
7. ამ ნივთიერებათა აზოტის დიდი ნაწილი ჰიდროლიზისადმი მდგრადია;
8. ჰუმინური ნივთიერებები ჟანგვისადმი მეტად მგრძნობიარენი არიან და მათზე შედარებით რბილი დამჟანგველების ზემოქმედების დროსაც კი დიდი რაოდენობით CO_2-ს, წყალს, ძმარმჟავას და მჟაუნმჟავას წარმოქმნიან;
9. მოლეკულათა სტრუქტურის ცენტრალურ ნაწილში არსებული ნახშირბადოვანი ჩონჩხი ქიმიური და ბაქტერიული ზემოქმედებისადმი მდგრადია;
10. ნიადაგის ორგანული ნივთიერებები როგორც ჩანს ნახშირწყლებს არ შეიცავენ.

მოყვანილი დაკვირვებების და დამატებითი მონაცემების საფუძველზე ფოლბეკმა დაამუშავა ჰუმინური მჟავისა და მისი მონათესავე ნივთიერებების სრული სტრუქტურული მოდელი (ნახ. 2.1), რომელიც ჯერჯერობით სავარაუდოა და მნიშვნელოვან დაზუსტებას მოითხოვს.

აუცილებელია აღინიშნოს, რომ ნიადაგის ორგანული ნივთიერების არსებით თავისებურებას ძლიერ დიდი ზედაპირი და მაღალი კათიონცვლადი ტევადობა წარმოადეგნს. გარდა ამისა, ნიადაგის ორგანული მასალა გარკვეული დოზით ჰიდროფობული და ორგანოფილურია, რაც როგორც ჩანს მოქმედებს არაიონურ ორგანულ ნივთიერებათა ადსორბციაზე.

ნიადაგის ზედაპირის ქიმიურ ბუნებაზე ამ წარმოდგენათა გათვალისწინებით განზოგადებულია ადსორბციული ურთიერთქმედების ზოგიერთი ტიპი, რომლებიც ნიადაგის ზედაპირთან ბმების წარმოქმნასთანაა დაკავშირებული. უპირველეს ყოვლისა ეს ვან-დერ-ვაალსის ძალებია. ატომებსა და მოლეკულებს შორის ელექტროსტატიკური ურთიერთქმედების ასეთი ტიპი მათი ელექტრონული სიმჭიდროვის ფლუქტუაციებითაა გამოწვეული. ამის შედეგად წარმოიქმნებიან მყისიერი დიპოლები, რომლებიც ატომებსა და მოლეკულებს შორის მიზიდულობას აძლიერებენ. ამ ურთიერთქმედების ადსორბციის სითბო ჩვეულებრივ მცირეა (~1—2 კკალ/მოლი) და მოლეკულაში ატომთა რიცხვის გაზრდით იზრდება.



ნახ. 2.1. ზოგადი წარმოდგენები ჰუმინური და ფულვომჟავების მოლეკულათა სტრუქტურაზე.

ურთიერთქმედებაში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ჰიდროფობულ დაკავშირებას. ამ მოვლენის განხილვისას გასათვალისწინებელია ის გარემოება, რომ თუ წყლის სტრუქტურა ერთი მხრივ ზემოქმედებს ჰიდროფობული ჯგუფების შემცველ მოლეკულებზე, ეს უკანასკნელებიც თავის მხრივ ზემოქმედებენ წყლის სტრუქტურაზე. ხსნადი ნახშირწყალბადი წყალზე მადესტრუქტირებელ გავლენას ახდენს და თავისი მოლეკულის გარშემო წყალბადური ბმებით წარმოქმნილ თავისებურ ყინულისმაგვარ კლასტერს აჩენს. ამგვარად, დესტრუქტურირება შედარებით მოწესრიგებულ კონფიგურაციას ქმნის, რაც სისტემის ენტროპიის შემცირებას იწვევს. თერმოდინამიკურად ეს არასასურველია და ამიტომ თუ გახსნილ ნივთიერებას ნახშირწყალბადთან ურთიერთქმედება და მისი დაკავშირება შეუძლია, ამ შემთხვევაში წყალი შეეცდება დაუბრუნდეს თავის ნორმალურ თხევად მდგომარეობას (უმდგრადი ყინულისმაგვარი სტრუქტურით), რომელიც სტრუქტურის ნაკლები წესრიგიანობითა და შედარებით მაღალი ენტროპიით ხასიათდება. ამიტომ წყლოვანი გარემოდან ჰიდროფობული ნივთიერების უფრო ჰიდროფობული გარემოთი ადსორბცია თერმოდინამიკურად სასურველი უნდა იყოს. დაბალი ტემპერატურისას ჰიდროფობული ურთიერთქმედება თავისი ბუნებით ძირითადად ენტროპულია. ჰიდროფობულმა ნაერთმა დამატებითი სტრუქტურირება რომ არ გამოიწვიოს, ცდილობს ერთმანეთთან და ჰიდროფობულ ზედაპირთან ასოცირდეს.

ჟანგბადის მნიშვნელოვანი შემცველობის გამო ნიადაგის მინერალურ და ორგანულ კომპონენტებს წყალბადური კავშირების წარმოქმნა შეუძლიათ. ნებისმიერ xH ····· y-ტიპის სისტემას, რომელშიც H ··· y-კავშირი გარკვეულ პოლარობას ფლობს, ხოლო y რამდენადმე ფუძურია, შეუძლია წყალბადური კავშირის წარმოქმნა. ეს უნარი უშუალოდაა დაკავშირებული x-ის ელექტროფილურობასთან.

იონთა შორის მიზიდულობის კულონის ძალები ძლიერ დიდია. გამხსნელის გარეშე კავშირის ენერგია 50 კკალ/მოლ-ს აღწევს. გამხსნელში იონცვლად შთანთქმაზე გავლენას ახდენს ადსორბციული ცენტრებისა და ადსორბატის იონების სოლვატაცია. წყლიანი სისტემები, განსაკუთრებით კი ორგანული იონების შემცველები სხვა გამხსნელებთან შედარებით წყალში იონთა უჩვეულო ქცევის გამო უფრო რთულნი არიან. მოლეკულის ჰიდრატირებული იონური ნაწილი ურთიერთქმედებს იონის მახლობლად წყლის ნორმალურ სტრუქტურაზე, ხოლო წყალი მოლეკულის ორგანული ნაწილის ირგვლივ ცდილობს უფრო სტრუქტურირებული გახდეს, როგორც ეს ზევით იყო აღნიშნული. ამგვარად ორგანულ მოლეკულებს ურთიერთქმედებაში მონაწილე ძალების ბუნებისაგან დამოკიდებულებით შეუძლიათ განსხვავებული ტიპის ბმების წარმოქმნა.

დიდ და რთულ ორგანულ მოლეკულებს გააჩნიათ დიპოლური მომენტი. მოლეკულაში მუხტის არათანაბარი განაწილება აპირობებს მიზიდულობის ძალების გაჩენას მოლეკულასა და მაადსორბირებელ ზედაპირს შორის. ამ შემთხვევაში ადგილი ექნება დიპოლ-დიპოლურ ურთიერთქმედებას.

ადსორბატისა და ადსორბენტის მოლეკულათა შორის ქიმიური კავშირის უშუალო წარმოქმნას ადგილი აქვს ქემოსორბციის დროსაც. ეს ეგზოთერმული პროცესია და მაღალი ადსორბციის სითბოთი ხასიათდება, რომელიც 30–50 კკალ/მოლის, ხოლო ზოგიერთ შემთხვევაში 100 კკალ/მოლის ინტერვალში იმყოფება. ადსორბციის ამ ტიპის განმასხვავებელ თავისებურებას ის წარმოადგენს, რომ იგი ადსორბატის ძლიერ მცირე კონცენტრაციებისას მიმდი-

ნარეობს და ამ პირობებშიც კი შეიძლება ადსორბციული ცენტრების გაჯერება მოხდეს. გარდა ამისა, ქემოსორბცია შეიძლება წარიმართოს მაღალ ტემპერატურაზეც იმ პირობებში, როდესაც ფიზიკური ადსორბციის პროცესი შეიძლება ნაკლებად კეთილსასურველი იყოს. შთაბეჭდილება იქმნება, რომ ქემოსორბციული პროცესისათვის ადსორბციის იზოთერმა ადსორბციის ღერძზე კოორდინატების მაღლა იწყება, ანუ შესამჩნევი ადსორბცია ნივთიერების ნულოვანი წონასწორული კონცენტრაციებისას მიმდინარეობს. ეს იმით უნდა აიხსნას, რომ ადსორბცია ძლიერ მცირე კონცენტრაციებისას ხორციელდება.

ადსორბციული ძალების კლასიფიკაცია გარკვეული ზომით თვითნებურია. ნიადაგის ზედაპირზე კონკრეტული ნივთიერების ადსორბციის შესწავლისას შეიძლება კავშირის რამდენიმე ტიპს შევხვდეთ. მაგ., დიდი ორგანული კათიონი შეიძლება ერთდროულად ადსორბირდეს იონცვლადი და დიპოლური ძალების მოქმედებით, აგრეთვე ჰიდროფობული კავშირების წარმოქმნით. ნივთიერების ტიპისა და გარემო პირობებისაგან დამოკიდებულებით ამა თუ იმ ფაქტორის გავლენა უპირატესი ხდება.

ყველაზე მთავარი მომენტები, რომლებიც ნიადაგის, როგორც ადსორბენტის მოკლე განხილვიდან გამომდინარეობს, არის ეკოსისტემის ამ უმნიშვნელოვანესი კომპონენტის სირთულე და მრავალფეროვნება. უპირველეს ყოვლისა აღსანიშნავია ადსორბციისათვის საჭირო ზედაპირული ფართობის განსაკუთრებული სიდიდე და კავშირების წარმომქმნელი ცენტრების არაერთგვაროვნება. არსებობს ჰიდროფობული ურთიერთქმედების, მარტივი იონური ცვლისა და ქიმიური კავშირების წარმოქმნის მდიდარი შესაძლებლობა. გარკვეულ სიტუაციებში ადსორბციაში შეიძლება ჩაერთოს კავშირთა ყველა ტიპი. ნიადაგით ადსორბციაში წამყვან როლს მისი ორგანული კომპონენტი ასრულებს.

2.1.4.4 ადსორბატის თვისებები

ნიადაგის თვისებები საშუალებას იძლევა ვიმსჯელოთ ნივთიერების უნარზე ადსორბირდეს ნიადაგის ნაწილაკების მიერ. ამავე დროს გასარკვევია ადსორბირებული ნივთიერების თვისებები, რომლითაც იგი მოქმედებს თვით ადსორბენტზე და გავლენას ახდენს თუ არა ადსორბციული პროცესები მის ქცევაზე.

ნიადაგის pH-ის სიდიდე 4.5–8.5-ის საზღვრებში იცვლება. მისი კონკრეტული pH დამოკიდებულია თიხის ზედაპირზე პროტონების დისოციაციაზე და ალუმინის იონების ჰიდროლიზზე, რომელთაც pH დაბალ ნიშნულამდე მიჰყავთ. წყალბადის იონთა წყარო შეიძლება იყოს ორგანული მჟავები ან საერთოდ ნიადაგის ორგანული კომპონენტი. ნივთიერების მნიშვნელოვანი პარამეტრი, რომელიც შეიძლება სუსტი მჟავა ან სუსტი ფუძე იყოს, არის მათი pK (დისოციაციის კონსტანტის შებრუნებული ლოგარითმი) და აგრეთვე ნიადაგის pH-თან ურთიერთკავშირი. ორგანული მჟავები და ფუძეები თავისებურნი არიან იმ გაგებით, რომ პირობებისაგან დამოკიდებულებით დამუხტულ ან არადისოცირებულ მდგომარეობაში ყოფნა შეუძლიათ და თავისი ადსორბციული თვისებებით ისინი მნიშვნელოვნად განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან. დამუხტულ ნაერთს იონური ცვლის უნარი აქვს და წყალში უფრო ადვილად იხსნება, ვიდრე არადისოცირებულ მდგომარეობაში მყოფი ნივთიერება. ჰიდროფობული ურთიერთქმედების მექანიზმით დაუმუხტავი ნივთიერება წყალში ყოველთვის მცირედ ხსნადია და ადვილად სორბირდება. ამიტომ ნივთიერების არსებობის ფორმა გადამწყვეტი ფაქტორია გარემოს კონკრეტულ pH-ზე, რომელიც შეიძლება განისაზღვროს განსახილველი მჟავას ან ფუძის pK-ს დახმარებით.

pK-ს გავლენის ილუსტრირებისათვის განვიხილოთ სიმეტრიული ტრიაზინების (პრომეთონისა და პროპაზინის) ადსორბცია ნატრიუმიან მონტმორილონიტურ თიხაზე. ამ ადსორბციულ სისტემაზე pH-ს გავლენა შეიძლება შემდეგი ოთხი პროცესით აღიწეროს:

$$\mathrm{R} + \mathrm{H}^+ \rightleftharpoons \mathrm{RH}^+ \qquad 2.19$$

$$\mathrm{R} + x - \text{თიხა} \rightleftharpoons \mathrm{R} - x - \text{თიხა} \qquad 2.20$$

$$\mathrm{RH}^+ + x^+ - \text{თიხა} \rightleftharpoons \mathrm{RH}^+ - \text{ თიხა} + x^+ \qquad 2.21$$

$$\mathrm{H}^+ + \mathrm{RH} - \text{თიხა} \rightleftharpoons \mathrm{H} - \text{ თიხა} + \mathrm{RH}^+ \qquad 2.22$$

pH 7.0-ზე ორივე ნივთიერების (პრომეთონის pK=4.3 და პროპაზინის pH=1.8) მოლეკულები არადისოცირებული ფორმითაა და ადსორბციული პროცესი მოიცავს სტადიას, რომელიც წონასწორობით აღიწერება (განტოლება 2.20). ეს შეიძლება იყოს სილიკატის ზედაპირთან უშუალო ურთიერთქმედება, ან ზე-

დაპირზე იონთან კომპლექსის წარმოქმნა. pH-ის დაქვეითებისას წყალბადიონთა კონცენტრაცია იზრდება. ამ დროს ტრიაზინის მოლეკულა იერთებს პროტონს და დადებით მუხტს იძენს (წონასწორობა 2.19). დამუხტული მოლეკულა შემდგომ ადსორბირდება (წონასწორობა 2.21) და რომელიღაც კათიონს ინაცვლებს. pH-ის კვლავ შემცირება დამუხტული მოლეკულების რიცხვის გაზრდას იწვევს და ამიტომ ადსორბცია მესამე წონასწორობის თანახმად მაქსიმალურ მნიშვნელობას აღწევს, რომლის დროსაც გარემოს pH ნივთიერების pK-ს უტოლდება. pH-ის კიდევ უფრო მნიშვნელოვანი დაქვეითებისას და შესაბამისად წყალბადიონთა კონცენტრაციის ზრდისას, ადსორბციის მნიშვნელობა დაქვეითებას განიცდის; როგორც ჩანს, ამ პირობებში წყალბადიონები მიისწრაფიან ადსორბირებადი ნივთიერების ჩანაცვლებისაკენ (წონასწორობა 2.22).

მოყვანილი მაგალითი თვალსაჩინოდ უჩვენებს, რომ ნივთიერების pK გავლენას ახდენს მის ადსორბციაზე. კონკრეტული ნივთიერების ადსორბციაზე ნიადაგის pH-ის ცვლილების გავლენას თუ ვიხილავთ, უნდა გავითვალისწინოთ, რომ ადსორბციული თვისებების ცვლილებებს pH-ის იმ მნიშვნელობაზე უნდა ველოდეთ, რომლებიც ნივთიერების pK-თან ახლოს დგანან. მეორე მხრივ, ნიადაგის pH-ის მოცემული მნიშვნელობისას თუ რამდენიმე განსხვავებული ნივთიერების ადსორბციის მნიშვნელობები იზომება, მაშინ თითოეული მათგანის ადსორბციის სიდიდე ამ ნივთიერების pK-ზე იქნება დამოკიდებული. pK-ზე ან pH-ზე ადსორბციის დამოკიდებულების ბუნების წინასწარ განჭვრეტა შეუძლებელია, თუ ადსორბციის მექანიზმი არ არის ცნობილი. მაგ., ანალოგიურ ზედაპირზე თუ არადისოცირებული ნივთიერება ადსორბირდება და არა იონური ან დამუხტული ნაწილაკები, მაშინ pH-ის გავლენა სულ სხვა იქნება.

ადსორბციული პროცესები უმეტესწილად დროის შედარებით მოკლე ინტერვალებში შეისწავლებოდა. ამის გამო არ შეიძლებოდა იმის დარწმუნებით მტკიცება, რომ სისტემაში ჭეშმარიტი წონასწორობა მყარდებოდა. არსებობდა ცალკეული ფაქტები, რომლებიც ამ პროცესის ძლიერ შენელებულ მსვლელობაზე მიუთითებდნენ. ამიტომ არ იქნა მიღებული სარწმუნო მონაცემები იმის შესახებ, მყარდებოდა თუ არა საბოლოო სტაციონარული მდგომარეობა.

აღნიშნულიდან გამომდინარე, მიზანშეწონილია, რომ ნიადაგით ნივთიერების ადსორბცია შემდეგ თანმიმდევრულ სტადიებად წარმოვიდგინოთ:

1. მაკროგადატანა;
2. მიკროგადატანა;
3. ფიზიკური ადსორბცია;
4. ქემოსორბცია.

პირველ სტადიაზე ნიადაგში ნივთიერების წყალხსნარის გადაადგილება ხდება. ნივთიერება როგორც კი მის ზედაპირს მიაღწევს, ადსორბცია იმ სიჩქარით განისაზღვრება, რომლითაც იგი ნიადაგის ფორებში დიფუნდირებს და შემდეგ ადსორბირდება. ფიზიკურ ადსორბციას ჩვეულებრივ აქტივაციის დაბალი ენერგია გააჩნია და ამდენად სწრაფად მიმდინარეობს. ქიმიური ბმის წარმოქმნა, ან ქემოსორბცია აქტივაციის გაცილებით მაღალი ენერგიით ხასიათდება და ნელა ხორციელდება. მაშასადამე, თანმიმდევრულად მიმდინარეობს სწრაფი ფიზიკური ადსორბცია და მტკიცე ქიმიური კავშირების შენელებული წარმოქმნა. ძნელია ამ მოდელის იმ ფიზიკურ პროცესთან ადეკვატურობის დადგენა, რომელიც ნიადაგში ხორციელდება, რადგან არსებული მონაცემებიდან გამომდინარე ამ შემთხვევაში არ შეიძლება რეალურ პროცესთან შესაბამისობაზე მსჯელობა.

2.1.5 ნივთიერების განაწილება ნიადაგში

ნიადაგის ზედაპირზე მოხვედრილი ქსენობიოტიკი, ისევე როგორც ნებისმიერი სხვა მდგრადი ორგანული ნივთიერება, ბოლოს ნიადაგში აღწევს. ამასთან დაკავშირებით ისმის კითხვა: როგორია ნიადაგში ნივთიერების გადაადგილების უნარი და რომელი პროცესებითაა ეს გადაადგილება განპირობებული?

ნიადაგში ნივთიერების გადაადგილება დიფუზიისა და მასის გადატანის მექანიზმებით ხორციელდება. დიფუზია მოლეკულათა ქაოტური სითბური მოძრაობის შედეგია და მას უპირატესად აირად და თხევად ფაზებში აქვს ადგილი. მასის გადატანის შემთხვევაში ნივთიერების მატარებელი (გადამტანი) – წყა-

ლი ფიგურირებს, ხოლო თვით წყლის გადაადგილება რაიმე გარეგანი ძალის (მაგ., სიმძიმის ძალის) მეშვეობით ხდება.

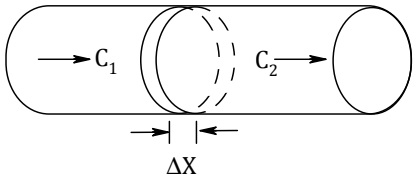
2.1.5.1 დიფუზია

განვიხილოთ დიფუზია მუდმივი კვეთის მქონე მილში (ნახ. 2.2), რომელშიც ნივთიერების ნაკადი (Y) მაღალი კონცენტრაციის ზონიდან მცირე კონცენტრაციის ზონისკენაა მიმართული. სეგმენტში მოლეკულათა მოძრაობის სიჩქარე შეიძლება გამოსახულ იქნას კონცენტრაციული გრადიენტის ფუნქციის $[(C_2 - C_1)\Delta x]$ სახით:

$$Y = -D\frac{dc}{dx} \qquad 2.23$$

სადაც Y – ნივთიერების ნაკადია (მოლი/სმ²·წმ).

ეს გამოსახულება ცნობილია როგორც ფიკის დიფუზიის პირველი კანონი.



ნახ. 2.2. ფიკის კანონის სქემატური გამოსახულება.

ნაკადს გამოსახავენ როგორც ნივთიერების მასას, რომელიც ფართობის ერთეულში დროის ერთეულში გადაადგილდება. პროპორციულობის კოეფიციენტს (D), რომელსაც დიფუზიის კოეფიციენტსაც უწოდებენ, გააჩნია განზომილება: მანძილის კვადრატი გაყოფილი დროზე (სმ²/წმ). ზომის ასეთი ერთეული საშუალებას იძლევა დიფუზიის კოეფიციენტი განხილულ იქნას როგორც საშუალო მანძილი, რომელსაც მოლეკულა ნაკადის მიმართულებით დროის ერთეულში ფართობის კვეთის ერთეულში გადის. დიფუზიის კოეფიციენტი კონცენტრაციაზე დამოკიდებული არ არის ნივთიერების მხოლოდ მცირე მნიშვნელობებისას.

დიფუზიაზე შედარებით ზოგად წარმოდგენას იძლევა ფიკის მეორე კანონი, რომლის თანახმადაც მოცულობის ელემენტში დიფუზიურ ველში დროისაგან დამოკიდებული კონცენტრაციის ცვლილება ამ ელემენტის მოცულობაში კონცენტრაციული გრადიენტის ცვლილების სიჩქარის ფუნქციას წარ მოადგენს:

$$\frac{dc}{dt} = D\frac{d^2c}{dx^2} \qquad 2.24$$

მაგ., ჰაერში ჟანგბადის დიფუზიის კოეფიციენტიდან (D=0.178 სმ²/წმ) გამომდინარეობს, რომ თხევად გარემოში მისი დიფუზია ოთხი რიგით ნაკლები სიჩქარით მიმდინარეობს, ვიდრე აირად ფაზაში. ნიადაგში აირის დიფუზია უფრო შენელებულია, ვიდრე თავისუფალ მოცულობაში. ნიადაგში დიფუზიის დაქვეითება მისი ისეთი მახასიათებლით უნდა იყოს განპირობებული, როგორიცაა ფორიანობა და ფორების აღნაგობა. საქმე იმაშია, რომ ფორები სწორხაზოვან არხებს კი არ წარმოადგენს, არამედ მათში მოლეკულები მოხრილ, და ერთმანეთთან გადახლართულ არხებში გადაადგილდება. დიფუზიის პროცესის აღწერას ისიც ართულებს, რომ არსებობენ დახურულბოლოიანი (“ყრუ”) ფორები, რომლებიც ნიადაგში დიფუზიურ გადატანაში არ მონაწილეობენ.

აირთა კინეტიკური თეორიის თანახმად, ნებისმიერი აირის საშუალო კინეტიკური ენერგია აბსოლუტური ტემპერატურის ფუნქციაა, ანუ ერთი და იგივე ტემპერატურისას შედარებით მცირე მოლეკულებს უფრო მაღალი საშუალო სიჩქარე გააჩნიათ. ამიტომ მოსალოდნელია, რომ ნივთიერების დიფუზიის კოეფიციენტი ტემპერატურის გაზრდითა და მოლეკულური მასის შემცირების შესაბამისად უნდა იზრდე-

ბოდეს. ნიადაგში ნივთიერების დიფუზიაზე ძლიერ გავლენას ახდენს აგრეთვე მისი უნარი ნაწილაკების ზედაპირზე ადსორბირდეს.

2.1.5.2 გამოტუტვა

ნიადაგში ნივთიერების გადაადგილება უპირატესად ფორიან გარემოში მასის გადატანის ხარჯზე ხორციელდება. ბუნებრივ პირობებში წყალი ნიადაგში წვიმისა და ხელოვნური მორწყვის შედეგად იფილტრება. ნიადაგში მყოფი ნივთიერებები წყალთან ერთად გადამოძრავდებიან და ნიადაგის პროფილით ნაწილდებიან. ნივთიერებები, რომლებიც ადვილ გამოტუტვას განიცდიან, აბინძურებენ როგორც გრუნტის, ასევე ზედაპირულ წყლებს. ამის გამო მნიშვნელოვანია განისაზღვროს ნივთიერებების ის თვისებები, რომელთა საფუძველზეც შეიძლება დადგინდეს გადატანის მექანიზმით მათი გადაადგილების უნარი. ამ მიმართულებით სისტემატური კვლევის უმეტესობა ჰერბიციდებზეა ჩატარებული, რამდენადაც ეს ფაქტორი მათი ეფექტური გამოყენებისათვის უმთავრესია. ჰერბიციდი ძლიერ სუსტი ან განსაკუთრებით ძლიერი გამოტუტვის გამო თუ ვერ აღწევს ნიადაგში საჭირო ზონამდე (მაგ., ფესვების განლაგების ზონამდე), მაშინ მის გამოყენებას სასურველი შედეგი არ ექნება.

ნივთიერების ნიადაგიდან გამოტუტვა მთელ რიგ ცვლადთა ურთიერთქმედებითაა განპირობებული: მაგ., წყლის მოძრაობით ნიადაგის პროფილის მიმართულებით და ნივთიერების განაწილებით ნიადაგის ზედაპირსა და წყალხსნარს შორის. ფორიან გარემოში მასის გადატანის მოვლენა საკმაოდ დეტალურადაა გამოკვლეული. ამ შემთხვევაში საკმაოდ წარმატებული გამოყენება ჰპოვა თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიის მეთოდმა, თუმცა უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ ეს მეთოდი ვერ იმეორებს ბუნებრივ პირობებში მიმდინარე გამოტუტვის პროცესის ზუსტ ანალოგიას.

ამჟამად არსებული მოდელები აღწერენ ნივთიერების გადაადგილებას წყლით გაჯერებულ ნიადაგში. უმარტივეს შემთხვევაში გულისხმობენ, რომ სისტემაში ადსორბციის აღწერა შესაძლებელია ფრეინდლიხის განტოლებით და რომ წყლის ნაკადის საკმაოდ დაბალი სიჩქარისას, ანუ ნივთიერების შენელებული მოძრაობისას სორბირებადი ცენტრის მახლობლად მყისიერად მყარდება წონასწორობა. არსებული მათემატიკური მოდელები შემდეგ ცვლადებს მოიცავენ:

- ნიადაგის ფორიანობას;
- ადსორბციისათვის საჭირო ნიადაგის ზედაპირის წილს;
- ნიადაგის ფოროვან სივრცეში დიფუზიურ ნაკადს;
- ფრეინდლიხის ადსორბციის კოეფიციენტს;
- ფორებში წყლის მოძრაობის სიჩქარეს.

რეალური პროცესის უფრო ზუსტი აღწერისათვის შემოთავაზებულია კიდევ ორი დამატებითი დებულების გამოყენება:

- ადსორბციული წონასწორობა მყისიერად არ მყარდება და დესორბციის სიჩქარე (K_2') მუდმივი არ არის;
- შემოიტანება კიდევ ერთი b-ფაქტორის ცნება, რომელიც ადსორბციის სიჩქარესა და ენერგიას ნიადაგით ადსორბირებული ნივთიერების რაოდენობასთან აკავშირებს.

მეორე დებულებიდან გამომდინარეობს, რომ ნიადაგით ადსორბირებული ნივთიერების რაოდენობის გაზრდისას ადსორბციის ენერგია ქვეითდება. გარდა ამისა, ადსორბციისა და დესორბციის სიჩქარეები ასევე დაკავშირებულნი არიან ადსორბირებული ნივთიერების რაოდენობასთან. თუ b=0 (ანუ ადსორბირებული ნივთიერების რაოდენობა ადსორბციის კინეტიკაზე არ მოქმედებს) (K_2')-ის მაღალი მნიშვნელობისას (ანუ დესორბციის საკმაოდ მაღალი სიჩქარისას), ვიღებთ ორივე ფაზაში ნივთიერების სიმეტრიულ განაწილებას. ნივთირება თუ ადსორბირებულ მდგომარეობაში კავდება და ნიადაგში ნელა გადაადგილდება, მიიღება არასიმეტრიული განაწილება. დესორბციის სიჩქარის გავლენა ხახუნის ძალების მოქმედებას წააგავს, რომელიც ნიადაგის ზედაპირზე ნივთიერებას აკავებს და მის სიღრმეში გადაადგილებას ზღუდავს. ამგვარად, ასეთი მიდგომის დახმარებით შეიძლება დამუშავდეს ნიადაგიდან ნივთიერების გამოტუტვის ხარისხის პირობები და ექსპერიმენტულ სისტემათა ანალიზისათვის გამოვლინდეს ცალკეული ცვლადების გავლენა.

2.1.5.3 აორთქლება

ადსორბციისა ან გამოტუტვის პროცესის გარდა ყოველთვის არსებობს ნივთიერების აორთქლების და ატმოსფეროში მისი გადაადგილების ალბათობა. ამ პროცესის შესაძლებლობას ხშირად უგულველყოფენ იმ მიზეზით, რომ ქსენობიოტიკები, რომლებიც გარემოზე უარყოფით ზემოქმედებას ახდენენ, უპირატესად მყარ პროდუქტებს წარმოადგენენ და აირთა უაღრესად დაბალი წნევა გააჩნიათ. მიუხედავად ამისა, ნივთიერების ასეთი გადატანის სახე შეიძლება მნიშვნელოვანი ფაქტორი აღმოჩნდეს გარემოში მის წრებრუნვაში, განსაკუთრებით კი დიდი ფართობებიდან აორთქლებისას. ამ პროცესის კანონზომიერებების განხილვისას ჩვეულებრივ მსჯელობენ წონასწორული სისტემებით და ცდილობენ წარმოადგინონ უმთავრესად ისეთი სიდიდეები, როგორც ორთქლის წონასწორული წნევა და ორთქლადქცევის სითბოა. რა თქმა უნდა, აორთქლების პროცესში ორივე სიდიდე მნიშვნელოვანია, მაგრამ განსაზღვრული გარემოდან (ნიადაგიდან ან წყალხსნარიდან) ნივთიერების აორთქლება კინეტიკურ ფუნქციას წარმოადგენს, რომლის დასადგენადაც უნდა გამოიყენებოდეს ისეთი დამატებითი პარამეტრები, როგორიც ზედაპირისადმი ან მისგან დიფუზიაა. ნივთიერების აირად ფაზაში გადასვლა შეიძლება თვით ამ ნივთიერების თხევადი ან მყარი ზედაპირიდან, ან ნიადაგისა და ხსნარის ზედაპირიდან ხდებოდეს, რომელშიც ეს ნივთიერება იმყოფება.

სითხისა და მყარი სხეულის ზედაპირიდან ნივთიერების აორთქლების სიჩქარე შემდეგი ფაქტორებით ისაზღვრება:

1. ნივთიერების უნარით გადავიდეს ერთი ფაზიდან მეორეში, რომელიც მოცემულ ტემპერატურაზე მისი წონასწორული წნევით ხასიათდება;
2. ნივთიერების დიფუზიით აორთქლების ზედაპირიდან. მას შემდეგ რაც მოლეკულა ზედაპირს მოსცილდება, აორთქლება დიფუზიის სიჩქარეზე იქნება დამოკიდებული. თვით ამ პროცესის სიჩქარე კი თავის მხრივ დამოკიდებულია ჰაერში დიფუზიის კოეფიციენტზე და უძრავი ჰაერის ფენის სიჩქარეზე, რომელიც უშუალოდ აორთქლების ზედაპირს ესაზღვრება. რეალურ პირობებში დიფუზიის სიჩქარეზე მოქმედებს აგრეთვე ჰაერის ტურბულენტური ნაკადი, რომელიც ნივთიერების გაბნევას იწვევს;
3. აორთქლებული ნივთიერების გაბნევით (ნივთიერება აორთქლების ადგილიდან ჰაერის ნაკადით გაიტანება);
4. სითბური ფაქტორებით. ნორმალურ (ბუნებრივ) პირობებში აუცილებელი არ არის დაცული იყოს იზოთერმული პირობები და ამიტომ ნივთიერების აორთქლების სიჩქარის შეფასებისას საჭიროა გათვალისწინებულ იქნას სისტემის სითბოგამტარობა და ორთქლადქცევის სითბო;

ამგვარად, აორთქლების სიჩქარე შეიძლება საკმაოდ მნიშვნელოვნად იყოს იმ ენერგიის უკმარობით შეზღუდული, რომელიც აორთლებისათვის, ან აორთქლების ადგილისკენ ენერგიის მიდინების სიჩქარისთვისაა აუცილებელი. ასეთი სისტემის აღწერისათვის დამუშავებულია რთული მათემატიკური გამოსახულება, რომელიც ყველა ზევით ჩამოთვლილ ცვლადებს შეიცავს. ამავე დროს დადგენილ იქნა, რომ აქროლვის უნარი და დიფუზია იმ ცვლადებს წარმოადგენენ, რომლებიც დიდი ხარისხის აორთლების სიჩქარეს განსაზღვრავენ. ეს პარამეტრები კნუდსენის განტოლებაში შედიან:

$$W = P\left(\frac{M}{2\pi RT}\right)^{1/2} t \qquad 2.25$$

სადაც W – აორთქლების ხარჯზე მასის კარგვაა, P – ორთქლის წნევა, M – მოლეკულური მასა, R – აირის მუდმივა, T – აბსოლუტური ტემპერატურა, t – დრო.

დაახლოებით ერთნაირი მოლეკულური მასის მქონე ნივთიერებისათვის (მათი დიფუზიის სიჩქარეთა ტოლობისას) აორთქლების სიჩქარე აირთა წნევაზეა დამოკიდებული. გარდა ამისა, სავსებით თვალსაჩინოა, რომ აორთქლებაზე გავლენას ახდენს ზედაპირზე ჰაერის მოძრაობა.

დრო (t) და ტემპერატურა (T) თუ მუდმივია, მაშინ ფარდობაც $W/P\sqrt{M}$ სხვადასხვა ნივთიერებისათვის ასევე მუდმივი იქნება. განხილული მონაცემები გვიჩვენებენ, რომ პირობების გარკვეული შეთანაწყობისას ეს დასკვნა ნამდვილად სამართლიანია. ასეთი თანაფარდობა გამოიყენება გათვლებისათვის, თუ ცნობილია განსაზღვრულ პირობებში მონაცემები აორთქლებაზე ერთი ნივთიერებისათვის და მოლეკულური მასა და ორთქლის წნევა – მეორისათვის.

იზოთერმულ და მუდმივ ატმოსფერულ პირობებში ნივთიერებები მუდმივი სიჩქარით ორთქლდებიან. 23–25°C-ზე ჩატარებული დაკვირვებები გვიჩვენებენ, რომ უძრავ ჰაერში აორთქლების სიჩქარე შეიძლება კნუდსენის სახეშეცვლილი განტოლებით აღიწეროს:

$$Q = \beta P \left(\frac{P}{2\pi RT}\right)^{1/2} \qquad 2.26$$

სადაც Q – აორთქლების სიჩქარეა (გ/სმ² ·წმ), ხოლო β – მამრავლი ითვალისწინებს, რომ ნივთიერება ორთქლდება ჰაერში და არა ვაკუუმში. მისი მნიშვნელობა $[(1.98 \pm 0.20) \cdot 10^{-5}]$ ტემპერატურის 3°C-მდე დაქვეითების დროსაც კი დაახლოებით მუდმივია ნივთიერებათა იმ ჯგუფისათვის, რომელთა მოლეკულური მასა ~190-მდეა. გამოსახულება შეიძლება გამოყენებულ იქნას გარემოში ნივთიერების აორთქლების განსასაზღვრად იმ პირობებით, თუ მისი ორთქლის წნევა მოცემულ ტემპერატურაზე ცნობილია.

2.1.5.3.1 აორთქლება ნიადაგიდან

ნიადაგიდან აორთქლების სიჩქარეზე მოქმედი ფაქტორები შეიძლება დადგინდეს წონასწორულ სისტემებში ორთქლის სიმკვრივის გაზომვით, ან ნიადაგის საანალიზო ნიმუშის მასის კარგვის გზით აორთქლების კინეტიკის შესწავლით. ნივთიერებისა და ნიადაგის ურთიერთქმედების გამო აორთქლების პროცესი საკმაოდ რთულია. ნიადაგიდან აორთქლება შეიძლება განხილულ იქნას როგორც დესორბციის პროცესი, ხოლო განაწილების კოეფიციენტი ასე გამოისახება:

$$K_d = \frac{d}{x/m} \qquad 2.27$$

ზოგიერთი ნივთიერებისათვის ნიადაგი – სითხისა და ნიადაგი – აირის სისტემათა შედარება გვიჩვენებს, რომ ხსნარში ნივთიერებათა წონასწორული კონცენტრაციები და ჰაერში მათი ორთქლის სიმკვრივე მაქსიმალურ მნიშვნელობას ნიადაგში ამ ნივთიერებათა შესადარებელი კონცენტრაციებისას აღწევენ.

ტემპერატურა გავლენას ახდენს არამხოლოდ ნივთიერებათა ორთქლის წნევაზე, არამედ დესორბციაზე, ზედაპირისადმი დიფუზიაზე, წყლის მოცილების სიჩქარეზე, ტემპერატურული გრადიენტების დამყარებაზე, ანუ ყველა იმ ფაქტორზე, რომლებიც ნიადაგიდან ნივთიერების აორთქლების სრულ სიჩქარეს განსაზღვრავენ. მაგ., მშრალ ნიადაგებში დილდრინის ორთქლის სიმკვრივე დაბალია, მაგრამ წყლის დამატებისას ორთქლის წნევა მაქსიმალურ მნიშვნელობამდე იზრდება. ითვლება, რომ ნივთიერების ორთქლის სიმკვრივეზე ნიადაგში წყლის შემცველობის გავლენა იმითაა განპირობებული, რომ წყალი ნიადაგის ზედაპირზე ადსორბციას განიცდის და ამიტომ ადსორბციული ცენტრები მოცემული ნივთიერებისათვის მიუწვდომელნი (უფრო ზუსტად "მიუკარებელნი") ხდებიან. წყლის მონომოლეკულური შრით ზედაპირის გაჯერებისას მისი დამატებითი რაოდენობა ნივთიერების სხვა ფაზაში გადასვლის უნარზე გავლენას არ ახდენს.

2.1.5.3.2 აორთქლება წყლიდან

საქმე თუ გვაქვს ისეთ ნივთიერებებთან, რომლებიც წყალში სრულად იხსნება, მაშინ მათი აორთქლების სიჩქარე შეიძლება აღიწეროს განტოლებით, რომელიც სუფთა ნივთიერების აორთქლების შესაფასებლად გამოიყენება. ამ შემთხვევაში სხვადასხვა ნაერთისათვის დამაკმაყოფილებელია მისი შესაბამისი პარციალური წნევის ცოდნა. გარდა ამისა, ითვლება, რომ ნარევში კომპონენტებს შორის შესაძლოა არსებობდეს სუსტი ურთიერთქმედება და სრული აორთქლება ცალკეული კომპონენტების ორთქლის წნევის ჯამის ტოლი უნდა იყოს.

სუსტად ხსნადი ნივთიერებების, მაგ., ქლორირებული ორგანული ნაერთების მიმართ ასეთი დაშვება მიუღებელია, რამდენადაც ხსნარში მათი ქცევა სრულად განსხვავდება წყალში ადვილშერევად ნივთიერებათა ქცევისაგან. აორთქლების შეფერხების ძირითადი მიზეზი ორ შრეს შორის დიფუზია და ხსნარი/ორთქლი გამყოფ ზედაპირზე ნივთიერებათა განაწილებაა.

გახსნილი ნივთიერების მოლეკულათა მოძრაობის სიჩქარე გამყოფ ზედაპირზე ფიკის კანონით ისაზღვრება, რომელიც დიფუზიის კოეფიციენტსა და შრეში კონცენტრაციის გრადიენტს მოიცავს; კერძოდ, თხევად შრეში ნივთიერების ნაკადი ტოლია

$$F = K_L(C_L - C_L') \qquad 2.28$$

სადაც კონცენტრაციის გრადიენტი ისაზღვრება ფაზის მოცულობაში ნივთიერების C_L კონცენტრაციით (ითვლება, რომ ფაზა კარგად ირევა) და ზედაპირთან C_L'-კონცენტრაციით. ანალოგიურ თანაფარდობას აღწერს აირად ფენაში ნივთიერების ნაკადი. დიფუზიის კოეფიციენტი შეიძლება შეცვლილ იქნას ცვლის K_L და K_G კონსტანტებით

$$K = \frac{D}{h} \qquad 2.29$$

რომელთაც გააჩნიათ სიჩქარის განზომილება და ნაკადს კონცენტრაციის გრადიენტის ერთეულზე გადასცემენ. გამყოფ საზღვარზე განაწილება ჰენრის კანონის კონსტანტით ხასიათდება

$$H = \frac{C_G'}{C_L'} \qquad 2.30$$

ამ კონსტანტის განზომილება დამოკიდებულია კონცენტრაციის ან აირად ფაზაში კომპონენტის წნევისა და თხევად ფაზაში კონცენტრაციის შერჩეულ ერთეულზე. ორივე სიდიდე თუ ერთი და იგივე ერთეულებშია გამოსახული, მაშინ კონსტანტა უგანზომილებოა, ანუ არსებითად განაწილების კოეფიციენტი ხდება.

ამ მოდელის ანალიზი გამყოფ ზედაპირში ნივთიერების ნაკადისათვის (F) შემდეგ გამოსახულებას იძლევა:

$$F = K_L\left(\frac{C_G}{H} - C_L\right) \qquad 2.31$$

K_L-კონსტანტა შეიძლება განხილულ იქნას როგორც სითხეში ნივთიერების ცვლის ზოგადი კონსტანტა, რომელიც ცალკეულ ფაზაში ცვლისა და ჰენრის კანონის კონსტანტის (H-ის) ფუნქციას წარმოადგენს:

$$\frac{1}{K_L} = \frac{1}{k_L} + \frac{1}{Hk_G} \qquad 2.32$$

ან

$$K_L = \frac{Hk_Lk_G}{k_G + k_L} \qquad 2.33$$

სხვადასხვა ნივთიერებისათვის ცვლის კონსტანტები შეიძლება გათვლილ იქნას CO_2-ისა ($k_L = 0.33$ სმ/წთ) და H_2O-სათვის ($k_G = 50$ სმ/წთ) სტანდარტული მნიშვნელობების დახმარებით:

$$K_L = k_L^{CO_2}\left(\frac{M_{CO_2}}{M}\right)^{1/2} \qquad 2.34$$

და

$$K_G = k_G^{H_2O}\left(\frac{M_{H_2O}}{M}\right)^{1/2} \qquad 2.35$$

ნაკადის მიმართულება დამოკიდებულია ორ ფაზას შორის ნივთიერების კონცენტრაციის სხვაობაზე და ამიტომ განსახილველი მოდელი გამოიყენება ნივთიერების როგორც აორთქლების, ასევე შთანთქმის სიჩქარეთა შესაფასებლად.

ერთეულოვანი კვეთისა და d-სიღრმის მოცემულ წყლის ნიმუშში დროის t-მომენტში C_t-კონცენტრაცია გამოისახება განტოლებით:

$$C_t = C_0 \exp\left(\frac{-K_L t}{d}\right) \qquad 2.36$$

სადაც C_0 კონცენტრაციაა t=0 დროის მომენტში. რამდენადაც აორთქლება პირველი რიგის პროცესია, შეიძლება განისაზღვროს დრო, რომლის განმავლობაშიც თხევად ფაზაში კონცენტრაცია ნახევრდება:

$$t_{1/2} = \frac{0.693d}{K_L} \qquad 2.37$$

სხვა მიდგომაში სითხის ზედაპირიდან ნივთიერების აორთქლების სიჩქარის განსასაზღვრავად გამოიყენება კნუდსენის სახეშეცვლილი განტოლება და ითვლება, რომ ორი ფაზის გამყოფ ზედაპირზე გახსნილი ნივთიერების კონცენტრაციული გრადიენტი, რომელიც თხევად ფაზაში დიფუზიური პროცესის მალიმიტირებებლია, არ არსებობს. ორთქლის ფაზაში გახსნილი მოლეკულების ნაკადი აღიწერება გამოსახულებით:

$$\text{ნაკადი} = \beta P \left(\frac{M}{2\pi RT}\right)^{1/2} = \beta P f \qquad 2.38$$

სადაც P – გახსნილი ნივთიერების ორთქლის ეფექტური წნევაა, M – მისი მოლეკულური მასა და β – მოცემული ატმოსფერული პირობებისათვის ექსპერიმენტული კონსტანტაა. P-ს განსაზღვრისათვის თუ ჰენრის კანონის კონსტანტა გამოიყენება, მაშინ ერთეულოვანი კვეთის d-სიღრმის ხსნარში დროის $t(C_t)$ მომენტში ნივთიერების კონცენტრაცია შეიძლება გამოისახოს საწყისი კონცენტრაციის (C_0) ფუნქციის სახით:

$$C_t = C_0 \exp\left(-\frac{\beta H f}{d}\right) t \qquad 2.39$$

ხოლო როდესაც თხევად ფაზაში ნივთიერების კონცენტრაცია ნახევრდება დრო (ნივთიერების ნახევარპერიოდი) გამოისახება თანაფარდობით:

$$t_{1/2} = \frac{0.693d}{\beta H f} \qquad 2.40$$

წყალში სუსტად ხსნადი ნივთიერებისათვის ჰენრის კანონის კონსტანტისათვის უფრო ზუსტ გამოსახულებას შემდეგი სახე აქვს:

$$H_{\text{დინი}\cdot\text{სმ}} = \frac{P^0 \gamma}{MnH_2O} \qquad 2.41$$

სადაც P^0 – მოცემულ ტემპერატურაზე სუფთა ნივთიერების ორთქლის წნევაა (დინი/სმ^2), M – მოლეკულური მასა, nH_2O – წყლის მოლების რიცხვია 1 მლ ხსნარში, ხოლო γ – გახსნილი ნივთიერების აქტივობის კოეფიციენტია. ეს პარამეტრი ნივთიერების იდეალური ქცევიდან გადახრას (γ=1) უჩვენებს. იგი ნივთიერების კონცენტრაციაზე და მის ბუნებაზეა დამოკიდებული.

ორივე მოდელი შესაბამისობაშია ექსპერიმენტულად მიღებულ შედეგებთან. ტემპერატურის გარდა წყლიდან ნივთიერების აორთქლების სიჩქარეზე სხვა ცვლადებიც ახდენენ გავლენას. ნაჩვენებია ნივთიერების უფრო მაღალი სიჩქარით აორთქლება დიდი ზედაპირიდან წყლის ენერგიული ტურბულიზებული მორევისას და წყლის სიღრმული ფენებიდან აორთქლების დაბალი სიჩქარეები, სადაც მცირე მორევის პირობებში კონცენტრაციული გრადიენტი იქმნება და ამის გამო მსვლელობა დიფუზიით ლიმიტირდება.

განხილულ განსჯაში ძნელია ამ ორ მიახლოებას შორის ყოველმხრივი შეპირისპირება მოხდეს. მიუხედავად ამისა, ზოგიერთი დებულება, რომელიც ნივთიერების თვისებებს ითვალისწინებს, შეიძლება გამოყენებულ იქნას წინასწარი შეფასებისათვის. ისეთი შედარებით მარტივი პროცესის შესწავლა, როგორც წყლიდან გარემოში ნივთიერების აორთქლებაა, მთელ რიგ პრობლემებს ქმნის, რომლის გადასაწყვეტადაც აუცილებელი ხდება სხვა სფეროებში მოპოვებული მონაცემებით სარგებლობა.

აქ განხილულ მასალაში ნივთიერებათა წრებრუნვის ქემოდინამიკა უპირატესად ეკოსისტემის არა-ბიოლოგიურ კომპონენტებს განეკუთვნებოდა. ბუნებრივ პირობებში ნივთიერებათა გადამოძრავების სხვა ძირითად გზას კვებითი ჯაჭვები წარმოადგენენ. ეკოლოგების მიერ ფართო გამოკვლევებია ჩატა-რებული, რომელთა საფუძველზეც დადგენილია, რომ ორგანიზმების ქიმიურ გარემოსთან ურ-თიერთქმედებისას ნივთიერებები კვებით ჯაჭვებში ნაწილდებიან. უცხო ნივთიერება ვიდრე ამ გზით გავრცელდებოდეს, მან უპირველეს ყოვლისა მემბრანული ბარიერის წინაღმდეგობა უნდა დაძლიოს და უჯრედში კონცენტრირებამდე მასში უნდა გააღწიოს. როგორც შემდგომ დავრწმუნდებით (თავი 4) ეს შიდაუჯრედული სტრუქტურები უაღრესად მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ქსენობიოტიკთა ბიოდე-გრადაციაში. ამიტომ ქემოდინამიკის ის ასპექტები, რომლებიც ბიომემბრანაში ნივთიერებათა ტრანს-პორტს ახასიათებენ, შედარებით დეტალურად იქ იქნება განხილული.

2.2 ქსენობიოტიკთა შეღწევა ცხოველურ ორგანიზმებში

ცხოველურ ორგანიზმებში ქსენობიოტიკთა შეღწევა შეიძლება მოხდეს პირის ღრუდან, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან, ფილტვებიდან და კანიდან. პირველ ორში შეღწევა მარტივი დიფუზიის გზით ხდე-ბა, რადგან შეღწევა კონცენტრაციის პროპორციულია და თითქმის გამორიცხულია, რომ აქ აქტიური ტრანსპორტის მექანიზმიც იყოს ჩართული. შეწოვაზე არ მოქმედებს არც მსგავსი სტრუქტურის მქონე ნაერთის ერთდროული თანამყოფობაც.

მოკლედ განვიხილოთ თითოეული მათგანი.

წამლები და სხვა ქსენობიოტიკები პირის ღრუს ლორწოვანი გარსიდან სისხლძარღვოვან სისტემაში ხვდებიან. ამ დროს ცხადია მათზე საჭმლის მომნელებელი არხის წვენები არ მოქმედებენ. ამასთან, ისინი უშუალოდ ღვიძლში არ ხვდებიან, რომელიც მათი მეტაბოლიზმის უძირითადეს პუნქტს წარმოადგენს. ამიტომ პირის ღრუდან შეღწეული ქსენობიოტიკის მეტაბოლური გარდაქმნების დაწყება ამ შემთხვევაში შეყოვნებულია და წამლების აქტიური მოქმედების პერიოდიც შესაბამისად გახანგრძლივებულია.

გარკვეული პერიოდის განმავლობაში ითვლებოდა, რომ ქსენობიოტიკთა კუჭიდან შეწოვა (ეთილის სპირტის გარდა) უმნიშვნელოა. ეს მოსაზრება არ ვრცელდებოდა მხოლოდ საკვები ნივთიერებების, უპი-რატესად მაკრომოლეკულების მიმართ, რომელთათვისაც მონელება აუცილებელია. ამჯერად უკვე და-ბეჯითებით შეიძლება ითქვას, რომ მრავალი ქსენობიოტიკიც ადვილად შეიწოვება კუჭიდან დიფუზიის გზით ლორწოვანას გავლით და ეს განსაკუთრებით არაიონიზებულ მოლეკულებს ეხებათ.

დაკვირვებებმა აჩვენეს, რომ როგორც ადამიანის, ასევე ცხოველის (ვირთაგვის) კუჭიდან სწრაფად შეიწოვებიან ისეთი მჟავური ნაერთები, როგორიც სალიცილმჟავა, ასპირინი ან ბარბიტურატებია, მაგრამ არაიონიზებული სულფომჟავები (სულფოსალიცილმჟავა) და ფუძეები (ქინინი, ამინოპირინი), რომლებიც კუჭის pH-ზე ადვილად იონიზდებიან, არ შეიწოვებიან. როგორც ირკვევა, შეწოვა ლიპიდებში ნივთიერების ხსნადობის ფუნქციაა. ვირთაგვებში სულფანილამიდი, სულფოგუანიდინი და სულ ფოტრიაზოლი სხვა მექანიზმით, კერძოდ კუჭის მემბრანებში მყოფ წყლიან ფორებში ფილტრაციით შეიწოვებიან.

კუჭის ლორწოვანი გარსის მსგავსად ნაწლავის ეპითელიუმიც მარტივი დიფუზიის გზით ადვილად ატარებს ქსენობიოტიკების არადისოცირებულ მოლეკულებს. სუსტი მჟავები და ფუძეები ვირთაგვების ნაწლავიდან შეიწოვებიან მათი დისოციაციის კონსტანტებით გაზომილი სიჩქარეებითა და ლიპიდებში ხსნადობით. მაღალიონიზებული მჟავები და ფუძეები შენელებულად შეიღწევიან ისეთი მექანიზმით, რო-მელიც ნაწლავის ლორწოსთან კომპლექსწარმოქმნას გულისხმობს. ნაწლავის შიგთავსის pH-ის ცვლილე-ბა ცვლის უცხო ნაერთის იონიზაციის ხარისხს და ამდენად შეწოვის ხარისხსაც. ზოგიერთი უცხო მონო-საქარიდი, ამინომჟავები და პირიმიდინები (მაგ., 5-ფტორურაცილი და 5-ბრომურაცილი) იმდენად გვანან ბუნებრივ ნაერთებს, რომ აქტიური ტრანსპორტის გზით შეიწოვებიან, რაც საკვები ნივთიერებების შეღ-წევის ანალოგიურია. ზოგიერთი უცხო მაკრომოლეკულები, როგორებიც ბაქტერიული ტოქსინებია, ასევე შეიწოვებიან ნაწლავიდან მცირე ოდენობებით სავარაუდოდ პინოციტოზის გზით.

მსხვილი ნაწლავებიდან შეწოვა ძლიერ წააგავს წვრილი ნაწლავებიდან შეწოვას. სუსტი მჟავები და ფუძეები ადვილად შეიღწევიან, მაშინ როდესაც მაღალიონიზებული მეოთხეული ამონიუმის ნაერთები და სულფომჟავები ძალიან ნელა შეიღწევიან. სწორ ნაწლავში შეყვანილი ქსენობიოტიკები უმთავრესად მსხვილი ნაწლავით შეიწოვებიან, ხოლო სითხეებს თეძოს ნაწლავამდეც კი შეუძლიათ ააღწიონ.

კუჭ-ნაწლავიდან უცხო ნაერთთა შეწოვაზე მთელი რიგი ფაქტორებით ახდენენ გავლენას. ესენია

- საკვების გადამოძრავება – კუჭის დაჩქარებული დაცლა აქვეითებს კუჭიდან შეწოვას, მაგრამ შეიძლება გააძლიეროს შეწოვა ნაწლავიდან. მისმა დაჩქარებულმა პერისტალტიკამ უნდა გააუმჯობესოს შიგთავსის გადარევა, რაც შეწოვის ზრდას იწვევს, მაგრამ ერთდროულად იზრდება მისი დაცლის სიჩქარე, რაც შეწოვაზე უარყოფითად მოქმედებს;
- შინაგან ორგანოებში სისხლის ნაკადის სიჩქარე. ნაწლავებში სისხლის ნაკადის გაძლიერება და გულიდან გამოტყორცნილი სისხლის მოცულობის გაზრდა ასევე ასტიმულირებს უცხო ნაერთთა შეწოვის სიჩქარეს;
- კუჭ-ნაწლავურ სეკრეციას შეუძლია pH-ის ცვლილებების და შესაბამისად ქსენობიოტიკთა იონიზაციის ხარისხის შეცვლა, ხოლო ფერმენტებს (ესთერაზებს და ამიდაზებს) ეთერებისა და ამიდების ჰიდროლიზის გამოწვევა შეუძლიათ;
- სხვა ნივთიერებათა თანამყოფობა. კალციუმის, რკინისა და სხვა მეტალების იონებს ზოგიერთ ნივთიერებასთან (მაგ., ტეტრაციკლინთან) უხსნადი ხელატური კომპლექსების წარმოქმნა და შეწოვის დაქვეითება შეუძლიათ;
- უცხო ნივთიერების ნაწილაკთა ზომები მოქმედებენ გახსნის ხარისხზე, განსაკუთრებით ცუდად ხსნადი ნაერთების შემთხვევაში. შესაბამისად მცირდება შეწოვა, რადგან იგი მხოლოდ ხსნარიდან ხდება. ძნელადხსნადი სუსტი მჟავების შეწოვა გაადვილდება, თუ ისინი ორგანიზმის მიერ ხსნადი მარილების სახით იქნებიან მიღებული, რამდენადაც კუჭში მჟავე არე წვრილი სუსპენზიის სახით ამ მჟავათა დალექვას იწვევს.

შეწოვა კანიდან. კანის ეპიდერმისი ლიპოპროტეინული ბარიერია, რომელშიც სწრაფად მხოლოდ ცხიმში ხსნადი ნივთიერებები აღწევენ. დერმა პირიქით, ძლიერ ფორიანია და როგორც ლიპიდებში ხსნადი, ასევე გახსნილი პოლარული ნივთიერებებისათვის განვლადია. მაშასადამე, ლიპოფილური ნივთიერებები კანში სწრაფად აღწევენ, მაშინ როდესაც იონები და ცხიმში უხსნადი ნივთიერებები ძლიერ შენელებული განვლადობით ხასიათდებიან. დადგენილია, რომ სხვადასხვა ქლორირებული ნივთიერების შეწოვის ხარისხი ადამიანის კანში იცვლება სისქის, ცვილიანობის, ასაკის და კანის ქიმიური შემადგენლობისაგან დამოკიდებულებით.

შეწოვა ტრაქეიდან მხოლოდ განსაზღვრული რიცხვის ნივთიერებებისთვისაა (მაგ., ვერონალის, პენტოტალის, სუქცინილქოლინის) დამახასიათებელი და თან წყალხსნარ მდგომარეობაში ხდება.

შეწოვა ფილტვებიდან. ლიპიდში ხსნადი აირები და ორთქლები ფილტვებით ადვილად შეიწოვებიან. მათ რიცხვს მიეკუთვნებიან მაანესტეზირებელი საშუალებები, აზოტის ოქსიდი, ეთერი, ფლუოტანი და სხვა ორგანული გამხსნელები (მაგ., არომატული ქლორირებული ნახშირწყალბადები) და ორთქლის მაღალი სიმკვრივის მქონე მყარი ნივთიერებები (მაგ., ბენზედრინი).

2.2.1 ქსენობიოტიკთა ტრანსპორტი ქსოვილოვან ბარიერებში

უცხო ნივთიერების განმხოლოებულ კომპარტმენტებად განაწილება დამოკიდებულია არამარტო პლაზმაში და უჯრედშორის სითხეში გადატანის პროცესებზე, არამედ ნივთიერების ბიოტრანსფორმაციაზე და უჯრედშორისი მემბრანების განვლადობაზე. ზოგადად შეიძლება ითქვას, რომ უჯრედში შეღწეული ქსენობიოტიკის კომპარტმენტებად დაყოფა მათი მეტაბოლიზმისათვის საწყის (ნულოვან) ფაზას წარმოადგენს და პრინციპში წინ უსწრებს ფუნაციონალიზაციას. ფაქტიურად ეს ფიზიოლოგიური ფაზაა, რომელშიც უნდა პროგრამდებოდეს ქსენობიოტიკის ბიოქიმიური გარდაქმნების მიმართულება და საერთოდ ორგანიზმში მათი შემდგომი ყოფნა-არყოფნა.

ორგანიზმში შეღწევის შემდეგ უცხო ნივთიერებები მომდევნო მემბრანულ სისტემებში ტრანსპორტირდებიან და ქსოვილებში ნაწილდებიან. კარგადაა შესწავლილი ორი ქსოვილოვანი ბარიერი. ესენია

ჰემატო-ენცეფალური და პლაცენტარული ბარიერები. პირველი – სისხლი-ტვინი და სისხლი – ზურგის ტვინის სითხე ტიპიური ლიპოპროტეინული მემბრანებივით იქცევიან და ქსენობიოტიკები მათში მარტივი დიფუზიის გზით მოძრაობენ. გავრცელების სიჩქარე ლიპიდებში მათი ხსნადობის პროპორციულია. ტვინის ზოგიერთი უბანი, კერძოდ ჰიპოფიზი პოლარული მოლეკულებისთვისაც განვლადია. ბუნებრივი სუბსტრატები (ამინომჟავები, შაქრები), აგრეთვე მათი მსგავსი უცხო ნაერთები ამ ბარიერში აქტიური ტრანსპორტის მექანიზმით გადაიტანება.

პლაცენტა აქტიური მეტაბოლიზმის უნარის მქონე ქსოვილისაგან შედგება და მშობლისა და ნაყოფის სისხლის მიმოქცევას შორის რთულ ბარიერს წარმოქმნის. აქ უცხო ნაერთები ძირითადად მარტივი დიფუზიის გზით გადაადგილდებიან. გადატანის სიჩქარე დამოკიდებულია აგრეთვე მოლეკულის ზომაზე, რადგან პლაცენტა 1000-ზე მეტი მოლეკულური მასის ნაერთთათვის განუვლადია.

პლაცენტით ქსენობიოტიკთა ტრანსპორტის კვლევა უმთავრესად სამკურნალწამლო საშუალებებზეა ჩატარებული. ექსპერიმენტულად ილუსტრირებულია მშობლიდან ნაყოფზე ეთილის სპირტის, ქლორალჰიდრატის, პარალდეჰიდის, ქლორპრომაზანის, ზოგადი მოქმედების ანესთეტიკების, სულფამიდების, ანტიბიოტიკების და ბარბიტურატების სწრაფი გადასვლა. არსებობენ ასევე მტკიცებულებები პლაცენტით მორფინის, ჰეროინის და სხვა ნარკოტიკების ტრანსპორტის შესაძლებლობის შესახებ. ცნობილია, რომ ნარკომანი დედის ახალშობილს აღენიშნება აბსტინენციის (წამლისადმი დაუოკებელი მოთხოვნილების) სიმპტომები. მეოთხეული ამონიუმის ფუძეები და მიორელაქსანტები (მაგ., დეკამეთონიუმი და სუქცინილქოლინი) იონიზაციის მაღალი ხარისხისა და ლიპიდებში დაბალი ხსნადობის გამო პლაცენტაში ძნელად გადიან.

უჯრედული მემბრანები, რომლებიც ერთმანეთისაგან ყოფენ სხვადასხვა ქსოვილებს და სისხლის პლაზმას, უმეტეს შემთხვევაში ინერტულ ლიპოპროტეინულ ბარიერად გვევლინებიან, რომლებიც მხოლოდ ცხიმში ხსნადი მოლეკულებისათვის არიან განვლადნი.

2.2.2 ქსენობიოტიკთა განაწილება ცხოველურ ქსოვილებში

ცხიმში კარგად ხსნად ქსენობიოტიკებს, ისეთებს როგორიც ჰექსაქლორბენზოლი, თიობარბიტურატები, დიბენამინი და დიბენზილინია, გამოსახული ტენდენცია აქვთ არაიონიზებული მოლეკულების მარტივი განაწილების პრინციპით ლოკალიზდნენ ცხიმოვან ქსოვილებში, შიდაუჯრედულ ლიპიდებსა და ქსოვილოვან სითხეს შორის. სწორედ ამიტომ ქლორირებული ნახშირწყალბადოვანი პესტიციდები უპირატესად ცხიმებში გროვდებიან და იმის გამო, რომ ისინი ქიმიურად სტაბილურები არიან, მიღწეული კონცენტრაცია ხანგრძლივი დროის განმალობაში მუდმივი რჩება და მათ მოდინებას, მეტაბოლიზმსა და გამოყოფას შორის წონასწორობა მყარდება. ადამიანის ცხიმში ძირითადად პესტიციდი DDT და მისი მეტაბოლიტი 2,2-ბის-(პარაქლორფენილ)-1,1-დიქლორეთილენი გვხვდება. სხვა პესტიციდები, მაგ., ჰამექსანი გაცილებით მცირე კონცენტრაციებითაა გამოვლენილი. ალდრინი და ჰეპტაქლორი როგორც ასეთები არ გროვდებიან, მაგრამ ცხიმოვან ქსოვილში ისინი ნაპოვნია ეპოქსიდური მეტაბოლიტების – დიელდრინისა და ჰეპტაქლორეპოქსიდის სახით.

ანტიბაქტერიულ პრეპარატს – სალიცილაზოსულფოპირიდინს, რომელიც შემაერთებელ ქსოვილში მიმდინარე მეტაბოლიზმზე მოქმედებს, ელასტინთან და კოლაგენთან სწრაფვას მიაწერენ. თავის მეტაბოლიტთან – 5-ამინოსალიცილმჟავასთან ერთად მას უნარი აქვს დაუკავშირდეს შემაერთებელ ქსოვილს და ლოკალიზდეს მუცლის, პლევრის და სინოვიალურ სითხეებში. ნაჩვენებია, რომ ტრანკვილიზატორი – ქლორპრომაზინი და მისი მეტაბოლიტები უპირატესად ტვინში, ნაწილობრივ ტვინის ქერქში და ჰიპოკამპში ლოკალიზდებიან.

ქსენობიოტიკებს შეუძლიათ დაუკავშირდნენ სისხლისა და ქსოვილის ცილებს, რის შედეგადაც ისინი ბიოლოგიურ მემბრანებში აღარ ტრანსპორტირდებიან. რაოდენობრივად ეს დამოკიდებულია როგორც დაკავშირების ხარისხზე და სიმტკიცეზე, ასევე ცილის იმ რაოდენობაზე, რომელთანაც დაკავშირება ხდება. თუ პროცესი შექცევადია, მაშინ წონასწორობა მყარდება დაკავშირებულ და ცილასთან დაუკავშირებელ ქსენობიოტიკს შორის.

პლაზმის ცილა, რომელიც ხშირად ქსენობიოტიკების დაკავშირებაში ერთვება, ალბუმინია და

მდგომარეობა, რომლითაც მჟავური მოლეკულების მიერთება ხდება, N-ბოლო ამინომჟავაა (სავარაუდოდ ასპარაგინმჟავა). ამ მდგომარეობას იყენებენ ენდოგენური სუბსტრატებიც, მაგ., კეტო- და ცხიმმჟავები, ბილირუბინი და ჰორმონები, რომლებიც ქსენობიოტიკებით შეიძლება კონკრეტულად იქნან გამოძევებულნი.

უდღეურ ბავშვებში ბილირუბინის გლუკურონიდული კონიუგაცია სრულია და პიგმენტის დიდი ნაწილი სისხლში ტრანსპორტირდება, სადაც იგი პლაზმის ცილებს უკავშირდება. სულფამიდების მსგავს მედიკამენტებს დიდი თვისობა აქვთ პლაზმის ცილებთან და შეუძლიათ შეკავშირებული ბილირუბინის გამოძევება. ამის შედეგად ვითარდება ჰიპერბილირუბინემია და ტვინის ბირთვების სიყვითლე (ტვინის დაზიანება ბილირუბინით).

ცილასთან მდგრადი დაკავშირება შეიძლება მიმდინარეობდეს ცილის სულფჰიდრილურ ჯგუფებთან ურთიერთქმედების გზით, ხოლო ტეტრაეთილთიურამიდ სულფიდი (ანტაბუსი) შრატის ალბუმინს უერთდება შერეული დისულფიდის წარმოქმნით:

$$\text{ცილა—SH} + \text{ASSA} \longrightarrow \text{ცილა—S—SA} + \text{ASH} \qquad 2.42$$

ტეტრაეთილთიურამ-დისულფიდი დიეთილდითიოკარბამატი

შრატის გლობულინებიც ასევე მონაწილეობენ ისეთ ქსენობიოტიკთა შეკავშირებაში, როგორებიცაა სულფობრომფტალეინი, მწვანე ინდოციანინი და სულფამიდები.

ცილებთან დაკავშირება pH-ზეა დამოკიდებული როგორც ცილის, ასევე ქსენობიოტიკის იონიზაციაზე წყალბად იონთა კონცენტრაციის ზემოქმედების ძალით. ცილებთან დაკავშირება ცხოველის სხვადასხვა სახეობებში განსხვავებულია. სულფამიდური პრეპარატების დაკავშირება სისხლის პლაზმის ცილებთან ადამიანში უფრო ინტენსიურად მიმდინარეობს, ვიდრე თაგვებში, ვირთაგვებში, ბოცვრებში და მრავალ სხვა ძუძუმწოვრებში.

ცილებთან აქტიურმა დაკავშირებამ შეიძლება ქსენობიოტიკთა მეტაბოლიზმის სიჩქარე შეამციროს, ხოლო სულფამიდური პრეპარატების აცეტილირებას შესამჩნევად აქვეითებს პლაზმის ალბუმინებთან შეკავშირება. იმავე მიზეზით ცილებთან დაკავშირებამ შეიძლება შეამციროს ქსენობიოტიკების თირკმელებით გამოყოფა, თუმცა სულფამიდების შეკავშირება ამცირებს თირკმელებით თავისუფალი მედიკამენტების გამოყოფას. შეკავშირება როგორც ჩანს არ მოქმედებს გლუკურონიდული კონიუგატების წარმოქმნასა და გამოყოფაზე.

ზოგიერთი ანტიბიოტიკი და კანცეროგენი შეიძლება დაუკავშირდნენ ნუკლეინმჟავებს. აქტინომიცინი და შესაძლოა აფლატოქსინიც უკავშირდებიან **ДНმ**-ს და აფერხებენ მასზე დამოკიდებულ ცილის სინთეზს. პროფლავინები უკავშირდებიან როგორც **ДНმ**-ს, ასევე **რნმ**-ს და იწვევენ გენეტიკურ მუტაციას, თრგუნავენ რა **რნმ**-სა და ცილის სინთეზს.

მრავალი ქიმიური ნივთიერება, როგორებიცაა პოლიციკლური ნახშირწყალბადები, არომატული ამინები, აზონაერთები და ნიტროზამინები, ადამიანში და ცხოველებში ავთვისებიან ზრდას იწვევენ. ითვლება, რომ დაზიანება ხორციელდება საწყისი კანცეროგენის, ან მისი მეტაბოლიტის ურთიერთქმედებით ცილებთან და ნუკლეინმჟავებთან. ზოგიერთი კანცეროგენი თვითონაა აქტიური კანცეროგენი როგორც ასეთი (პირდაპირი ანუ უშუალო კანცეროგენი) და ურთიერთქმედებს უჯრედულ წარმონაქმნებთან მათი ბიოქიმიური დაზიანებით. სხვა კანცეროგენები (ირიბი კანცეროგენები) *in vivo* აქტივდებიან მეტაბოლური გარდაქმნებით და შემდგომ ინიცირებენ უშუალო კანცეროგენებს.

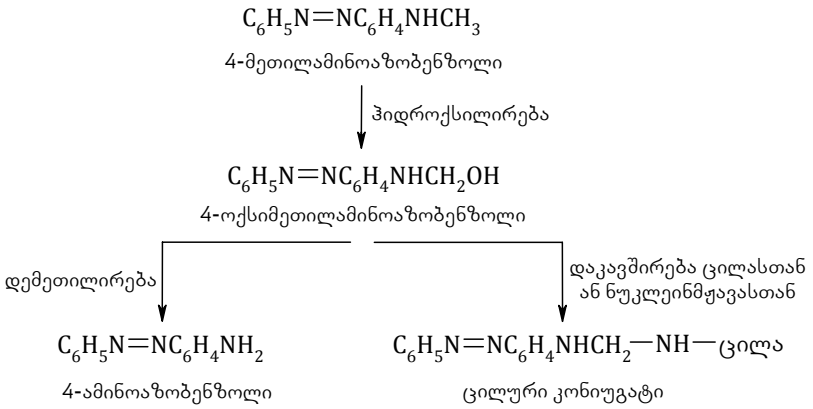
პოლიციკლური ნახშირწყალბადები უკავშირდებიან კანის **ДНმ**-ს, **რნმ**-ს და ცილებს. ამასთან დადებითი კორელაცია ვლინდება დაკავშირების ხარისხსა და კანცეროგენულობას შორის. ამ ნივთიერებებს უშუალო დაკავშირების უნარი აქვთ პურინულ ფუძეებთან ან აქტიური ეპოქსიდური ნაერთებივით შეუძლიათ მოიქცნენ. ნაჩვენებია, რომ სხვა მეტაბოლიტები, კერძოდ S-არილცისტეინები რიბოსომულ ცილებში ერთვებიან, თუმცა ამავე დროს ეჭვია გამოთქმული, რომ ამით შეიძლება აიხსნას ნახშირწყალბადის თუნდაც მცირე ნაწილის ცილასთან დაკავშირება.

პოლიციკლური ამინები ირიბ კანცეროგენებს მიეკუთვნებიან, რომლებიც ჰიდროქსილამინურ წარმოებულებად და ორთოამინოფენოლად მეტაბოლიზდებიან. მათგან ყოველი შეიძლება უკვე უშუალო

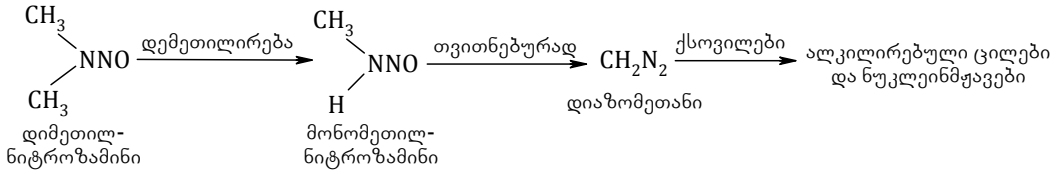
კანცეროგენს წარმოადგენდეს. მაგ., 2-ნაფტილამინის აქტიური მეტაბოლიტი, რომელიც შარდის ბუშტის სიმსიმნეს იწვევს, როგორც ჩანს არის 2-ნაფტილჰიდროქსილამინი. ასევე ითვლება, რომ უშუალო კანცეროგენები – 2-აცეტამიდოფლუორენი, ტრანს-4-აცეტილამინოსტილბენი, 4-ამინობიფენილი, 4,4′-დიამინოდიფენილი (ბენზიდინი) და სხვა კანცეროგენული არომატული ამინები ჰიდროქსილამინური წარმოებულებია. ამ გზით ეს პოლიციკლური ამინები დეზინტოქსიკაციის ჩვეულებრივი პროცესის საწინააღმდეგოდ უფრო ტოქსიკურ ნაერთებად მეტაბოლიზდებიან.

როგორც 2-აცეტამიდოფლუორენი (AAF), ასევე მისი ჰიდროქსილამინური მეტაბოლიტი (N-ოქსი-AAF) დაკავშირებული არიან ცილებთან, ერითროციტებთან, **რნმ**-თან და **დნმ**-თან. ფტორიდები თრგუნავენ ცილებთან ჰიდროქსილამინური მეტაბოლიტის დაკავშირებას. ეს საშუალებას იძლევა მიღებულად ჩაითვალოს, რომ შემდგომი მეტაბოლიზმი დაკავშირებამდე მიმდინარეობს. დაკავშირება ხდება აგრეთვე დეაცეტილირებულ პროდუქტთან, N-ჰიდროქსილამინოფლუორენთან, მაგრამ არა მის სივრცობრივ იზომერთან – 1-ოქსი-AAF-თან. საფიქრებელია, რომ მაღალაქტიური ორთოქინონიმინი საბოლოო უშუალო კანცეროგენია.

არაპირდაპირი მოქმედების კანცეროგენებს მიეკუთვნებიან ამინოაზობენზოიდური წარმოებულები, რომლებიც უშუალო, შესაძლოა N-ოქსი- ან N-ოქსიმეთილურ წარმოებულებად მეტაბოლიზდებიან. ვარაუდობენ, რომ კანცეროგენი 4-დიმეთილამინოაზობენზოლი (4-ოქსიმეთილამინოაზობენზოიდური მეტაბოლიტის სახით) უჯრედულ კომპონენტებს (**დნმ**-ს, **რნმ**-ს და ცილას) უკავშირდება ე.წ. მანიხის კონდენსაციით ან მეთილამინოაზობენზოლის N-ოქსიმეტაბოლიტის ურთიერთქმედებით ცილის მეთიონინურ გვერდით ჯაჭვებთან.



ღვიძლის კანცეროგენები – ალიფატური დიალკილნიტროზამინები სწრაფად მეტაბოლიზდებიან მონოალკილნიტროზამინებად, რომლებიც შემდგომ თვითნებურად იშლებიან დიაზოალკანებად. ეს უკანასკნელნი ცილების, ნუკლეინმჟავებისა და უჯრედის სხვა კომპონენტების მიმართ ძლიერ მოქმედ მაალკილირებელ აგენტებს წარმოადგენენ და შეუქცევად ცვლილებებს (კანცეროგენეზს) იწვევენ. დიმეთილნიტროზამინის შემთხვევაში ცილები ჰისტიდინური ნაშთებით, ხოლო **დნმ** და **რნმ** უპირატესად მოლეკულის გუანინური ნაწილის მე-7 მდგომარეობით მეთილირდებიან. კანცეროგენური გლიკოზიდის ციკაზინის აგლიკონი – მეთილაზოქსიმეთანოლი ასევე იშლება დიაზომეთანად და ნუკლეინმჟავების მიმართ *in vitro* მაალკილირებელ აგენტად ითვლება.



2.43

სხვა ალიფატურ მაალკილირებელ აგენტებს ეკუთვნიან ეპოქსიდები, ლაქტონები, ეთილენამინები, აზოტ- და გოგირდშემცველი სპირტები, რომელთაც ცილებისა და ნუკლეინმჟავების ამინო, კარბოქსილური, ფოსფატური და სხვა ჯგუფების ალკილირება და სომატური და გენეტიკური დარღვევების გამოწვევა შეუძლიათ.

ნუკლეინმჟავათა პურინისა და პირიმიდინის ფუძეების ზოგიერთი სინთეტური ანალოგი ბუნებრივ-თან იმდენად მსგავსია, რომ ჩვეულებრივი ტოქსიკური ეფექტით **Дნმ**-ისა და **რნმ**-ის ნუკლეოტიდების ჩანაცვლება შეუძლიათ. 6-მერკაპტოპურინი რიბოზიდო მონო- და ტრიფოსფატებად გარდაიქმნება, რომლებიც ATP-სა და სხვა ბუნებრივი ნუკლეოტიდების კონკურენტულ ანალოგებად მოქმედებენ, ხოლო 8-აზაგუანინი ტრანსპორტულ **რნმ**-ში ინერგება, რაც ცილის სინთეზის ინჰიბირებას იწვევს. ეს ანტიმეტაბოლიტები ადრე კიბოსა და ლეიკემიის მკურნალობაში შეზღუდული წარმატებით გამოიყენებოდნენ.

2.3 ქსენობიოტიკთა შეღწევა მცენარეში

მცენარეში ქსენობიოტიკთა შეღწევა ეკოსისტემის სამივე კომპონენტიდან (ნიადაგიდან, წყლიდან და ჰაერიდან) ხდება. შთანთქმას ძირითადად ფესვები და ფოთლები ახორციელებენ. გარდა ამისა, უცხო ნაერთი შეიძლება მოხვდეს თესლშიც, თუ იგი თესვის ან შენახვის მიზნით სხვადასხვა ქიმიკატებით (ინსექტიციდებით ან ფუნგიციდებით) მუშავდება.

ფოთლებში ტოქსიკანტის შეღწევის ორი შესაძლო გზაა: ქიმიკატის ხსნარის უშუალო შესხურებით, ან ჰაერიდან აირადი ტოქსიკანტის დალექვით. უცხო ნაერთები ფესვებში წყალთან ან ნიადაგის სხვა საკვებ ნივთიერებებთან ერთად შეიწოვება. აქვე უნდა აღინიშნოს, რონ შეთვისების მხრივ ფესვები ფოთლებთან შედარებით უფრო დაბალი შერჩევითობით ხასიათდებიან. ამდენად, ფესვებითა და ფოთლებით ქსენობიოტიკთა შთანთქმის ფიზიოლოგიური პროცესები ერთმანეთისაგან რამდენადმე განსხვავებულია.

ქსენობიოტიკის შეთვისება მცენარის თესლით. ეს პროცესი რამდენიმე მნიშვნელოვან პარამეტრზეა დამოკიდებული და მათგან უძირითადესი თესლის კანის განვლადობაა. დანარჩენი პარამეტრებია ნივთიერების ქიმიური სტრუქტურა, მისი ლიპოფილურობა, მოლეკულური მასა, კონცენტრაცია, ინკუბაციის ხანგრძლივობა, ტემპერატურა, ტენიანობა და ა.შ.

თესლის კანის გამტარუნარიანობით მცენარეები ერთმენითისაგან მნიშვნელოვნად განსხვავდებიან. მაგ., ბამბის თესლის კანი უფრო ნაკლებად შეღწევადია ტოქსიკანტების მიმართ, ვიდრე ლობიოსი; ამიტომ ჰერბიციდები – ტერბუტრინი და ფლუომეტურონი ბამბაში უპირატესად თესლის კანში გროვდება, ხოლო ლობიოს თესლებში ტოქსიკანტები ადვილად აღწევენ სიღრმულ ქსოვილებში. ქლორორგანული გამხსნელი – დიქლორმეთანი ამარანტისა და შვრიის თესლებზე განსხვავებულად მოქმედებს, რაც დამუშავების ხანგრძლივობაზე და ფიზიოლოგიურ მდგომარეობაზეა დამოკიდებული. თესლის კანის მოცილებისას დიქლორმეთანი აღმოცენებისა და თესლის სუნთქვის ინტენსივობის შემცირებას იწვევს. ნაჩვენებია, რომ უჯერი ნახშირწყალბადები (ეთილენი, პროპილენი, პროპანდიენი) ადვილად აღწევენ თესლებში და მათ აღმოცენებას ასტიმულირებენ. ალდეჰიდები ალკენებთან და დიენებთან შედარებით სუსტ მასტიმულირებელ ეფექტს ავლენენ, ხოლო ალკანებს ფიზიოლოგიური ზემოქმედების უნარი საერთოდ არ გააჩნიათ.

სიმინდის, სოიასა და აბუსალათინის თესლების მიერ წყალხსნარებიდან სხვადასხვა ჰერბიციდების შთანთქმის შესწავლის შედეგად დადგინდა, რომ თესლების მიერ ტოქსიკანტების აბსორბციის უნარი ქვემოთ ჩამოთვლილი რიგის მიხედვით იზრდება:

ფლუომეტურონი < 2,4D < დიფენამიდი < დიფლურალინი < ატრაზინი< პრომეთრინი < ქლორპროფამი

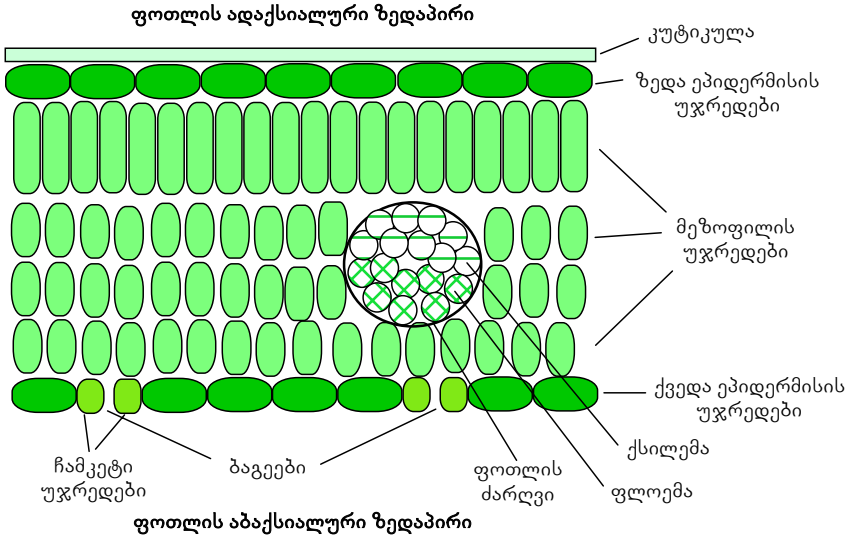
ექსპერიმენტული მონაცემების განზოგადებით თესლებით შთანთქმის პროცესის რაოდენობრივი მხარე შემდეგი ფორმულით გამოისახება:

$$M_{(t)} = \frac{4\pi\alpha^2}{W_S}(C_0 - C_1)\left[\frac{Dt}{\alpha} + 2\left(\frac{Dt}{\pi}\right)^{1/2}\right] \qquad 2.44$$

სადაც $M_{(t)}$ – თესლის მიერ აბსორბირებული ჰერბიციდის რაოდენობაა (მკგ/გ); t – ინკუბაციის დრო (წმ); α – თესლის რადიუსი (სმ); W_S – ჰაერზე გამშრალი თესლის მასა (გ); D – შთანთქმის არეში ჰერბიციდის დიფუზიის კოეფიციენტი (სმ^2/წმ); C_0 – ჰერბიციდის საწყისი კონცენტრაცია თესლის კანის ზედაპირის უშუალო სიახლოვეს (მკგ/მლ).

სოიის თესლების მიერ ^{14}C-ით ნიშანდებული ჰერბიციდების – ამიბენის, ატრაზინის, მონურონის, S-ეთილდიპროპილთიოკარბამატისა და ქლორპროფამის შთანთქმის შესწავლამ აჩვენა, რომ ჰერბიციდის შეღწევასა და ჰერბიციდის კონცენტრაციას შორის პირდაპირპროპორციული დამოკიდებულება არსებობს. პროცესი დამოკიდებულია ტემპერატურაზეც: 10°C-დან 30°C-მდე ტემპერატურის მატება შთანთქმის პროცესს შესამჩნევად აძლიერებს. აქვე შევნიშნავთ, რომ აღმოცენების უნარის მქონე და არააღმოცენებადი თესლების მიერ შთანთქმის ინტენსივობა ერთნაირია.

ქსენობიოტიკების შთანთქმა ფოთლებით. ქსენობიოტიკების ფოთოლში შეღწევა ძირითადად ორი გზით ხორციელდება: უცხო ნაერთის მოლეკულამ უნდა შეაღწიოს ბაგეების ხვრელებში ან აპკისებური ცვილისმაგვარი ბარიერი გადალახოს, რომელსაც კუტიკულით დაფარული ეპიდერმისი ქმნის. ბაგეები ფოთლის ქვედა (აბაქსიალურ) ზედაპირზე არიან განლაგებული, ხოლო კუტიკულის ფენა ზედა (ადაქსიალურ) ზედაპირზე უფრო მეტი სისქისაა (ნახ. 2.3).



ნახ. 2.3. ფოთლის ანატომიური აღნაგობა.

ბაგეები უამრავი ხვრელისაგან შედგება და უნარი აქვთ საჭიროების შემთხვევაში შეცვალონ ხვრელის ჭრილის ზომა, რის შედეგადაც სხვადასხვა მოლეკულური მასის მქონე ნივთიერებების შეთვისება კონტროლდება.

ბაგეების ჩამკეტი უჯრედების მოძრაობა კალიუმის იონების კონცენტრაციებით რეგულირდება. მათი გაზრდით ბაგეები იხსნებიან. ბაგეებით დიფუზიის ინტენსივობა მრავალ ფაქტორზეა დამოკიდებული: სინათლის ინტენსივობაზე, ტემპერატურაზე, ტენიანობაზე, უჯრედშორის სივრცეში CO_2-ის პარციალურ წნევაზე, ჰიდრატაციის მდგომარეობაზე, იონურ ბალანსზე და სხვა.

აირების გარდა ფოთოლში სითხის შეღწევაც ბაგეების გავლით ხდება. განსხვავება იმაში მდგომარეობს, რომ აირების შეღწევადობა ბაგის ხვრელის გახსნის ზომაზეა (4–10 ნმ) დამოკიდებული, ხოლო სითხისა – ბაგეების მორფოლოგიურ თავისებურებებზე, ფოთლის ზედაპირის ლიპოფილურობაზე, სითხის ზედაპირულ დაჭიმულობაზე და საერთოდ ყველა იმ ფაქტორზე, რომელიც ფოთლის სითხით დასველების ხარისხს განაპირობებენ. გარემოს დამბინძურებლების დიდი ნაწილი ფოთოლში სწორედ ხსნარების სახით შეიღწევიან. ზოგიერთი მცენარისათვის (გვიმრები, წყალმცენარეები და სხვ.), რომელთაც ბაგეები არ გააჩნიათ, ფოთლებში ტოქსიკანტების მოხვედრის ერთადერთ გზას ეპიდერმისის კუტიკულის გავლით შეღწევა წარმოადგენს. კუტიკულა ცვილისებური ფენაა, რომელიც წყლის აორთქლებას (ტრანსპირაციას) ამცირებს და მცენარეს გაუწყლოებისაგან იცავს. ეს ფენა განვლადია არამარტო ლიპოფილური ნაერთებისათვის, არამედ აირების ჰიდროფობული მოლეკულებისთვისაც.

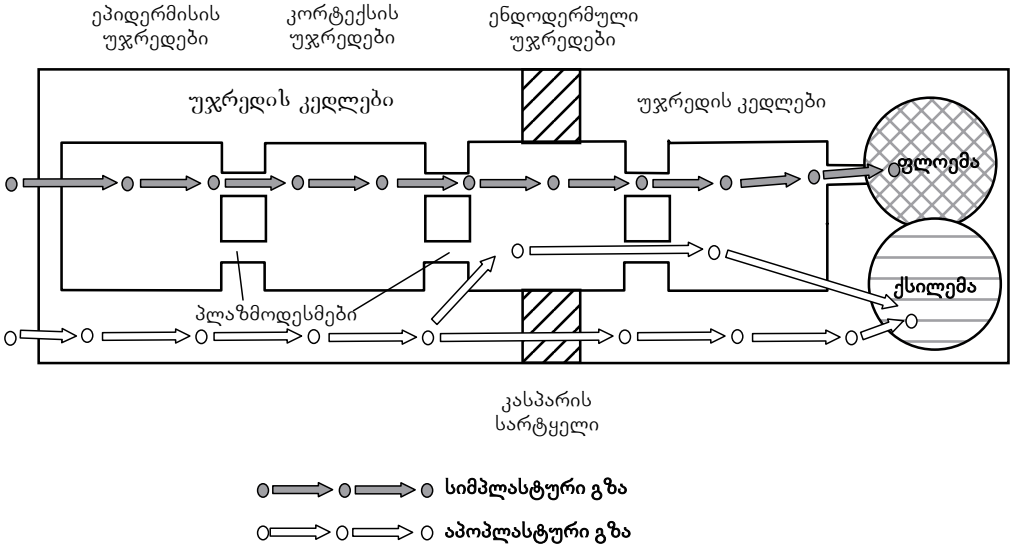
ქსენობიოტიკებისათვის, რომელთა უმრავლესობა მაღალი ლიპოფილურობით გამოირჩევა, კუტიკულის ლიპოფილური ზედაპირი შესანიშნავ ადსორბენტს წარმოადგენს. ამიტომ ეს ნაერთები კუტიკულაში დიდი რაოდენობით გროვდებიან და შემდგომ ფოთლის სიღრმულ უჯრედებს აღწევენ. სავსებით შესაძლებელია, რომ ადსორბირებული ტოქსიკანტის მოლეკულები ცვილის ცალკეულ კომპონენტთან

ერთად მიგრაციას განიცდიდნენ და შიდაუჯრედულ მემბრანებში ერთვებოდნენ. არსებობს მონაცემები იმის შესახებ, რომ კუტიკულის ცვილისებური ფენა წარმოადგენს თავისებურ ბარიერს, რომელიც ზღუდავს ტოქსიკური ნაერთების ფოთოლში შეღწევას. ნაჩვენებია მაგ., რომ ცვილის მოცილების შემდეგ ჰერბიციდ ^{14}C-პიფლორამის შთანთქმის ინტენსივობა 3.5-ჯერ იზრდება.

ტოქსიკური ნაერთების ფოთლებში მოხვედრის ერთ-ერთი შესაძლო მექანიზმია ექტოდერმებში მათი მოლეკულების შეღწევა. ექტოდერმები უჯრედის კედლებს შორის სიცარიელეს წარმოადგენენ, რომლებიც ცელულოზური ფიბრილების არხებითაა შევსებული. ისინი პლაზმალემას კუტიკულასთან აერთებენ. ამ არხებს წყალში ხსნადი ნივთიერებების ფოთლით შთანთქმის პროცესში და ასევე მათი ექსკრეციისას გამტარი გზების მოვალეობა შეუძლიათ შეასრულონ.

ქსენობიოტიკების შთანთქმა ფესვებით. შთანთქმის მექანიზმი ფესვებში პრინციპულად განსხვავდება ფოთლებში მიმდინარე ანალოგიური პროცესისაგან. ფესვებიდან ნივთიერებათა შეღწევა მხოლოდ ახალგაზრდა ფესვების ბუსუსების გაუკორპებელი უჯრედის კედლით ხდება, რომელსაც კუტიკულა არ გააჩნია. ამითაა განპირობებული ფესვების მიერ ქსენობიოტიკთა შედარებით დაბალი შერჩევითობით შეთვისება.

ფესვებში ქსენობიოტიკები ბუნებრივ (სტანდარტულ) ნივთიერებათა მსგავსად წყლის უწყვეტ ნაკადთან ერთად შედიან. ისინი ძირითადად თავისუფალი უჯრედშორისი სივრცის – აპოპლასტის გავლით გადაადგილდებიან და სატრანსპორტო ქსოვილს–ქსილემას აღწევენ (ნახ. 2.4). ტოქსიკანტების შედარებით მცირე ნაწილი სიმპლასტური გზით უჯრედებისა და მათი შემაერთებელი პლაზმოდერმების გავლით ფლოემაში ხვდება. ქსილემა წარმოადგენს "ცალმხრივი მოძრაობის" ჭურჭელს და ნივთიერებებს ფესვებიდან ყლორტებისაკენ გადაადგილებს, ხოლო ფლოემა "ორმხრივი მოძრაობის" ჭურჭელია, რომლითაც ნივთიერებებს როგორც ქვევით (ბაზიპეტალურად), ასევე ზევით (აკროპეტალურად) შეუძლიათ მოძრაობა.



ნახ. 2.4. მცენარის ფესვში ქსენობიოტიკის შეღწევის შესაძლო გზები.

ფოთლებისაგან განსხვავებით კუტიკულის ცვილის ფენის ფუნქციას ფესვებში ე.წ. კასპარის სარტყელი ასრულებს, რომელიც ჭურჭლების ცენტრალური არხის ირგვლივაა განლაგებული. იგი მცენარეს წყლის დანაკარგებისაგან იცავს. თავისი ლიპოფილურობის გამო კასპარის სარტყელი ტოქსიკური ნაერთების ტრანსპორტირებისას დამატებით ბარიერს ქმნის და მისი დაძლევა ოსმოსით, ან სიმპლასტური გზით მისი გარშემოვლით ხერხდება.

აპოპლასტში, რომელიც მიკროკაპილარების სისტემას წარმოადგენს, ნივთიერებები დიფუზიის გზით შეუფერხებლად გადაადგილდებიან. აქ მათ მემბრანული ბარიერები არ ხვდებათ, რაც სიმპლასტური ტრანსპორტირებისთვისაა დამახასიათებელი.

ქსენობიოტიკების ფესვებით შთანთქმა ორფაზიანობით გამოირჩევა: პირველ, სწრაფ ფაზაში ხდება ნივთიერებათა დიფუზია გარემოდან ფესვებში, ხოლო მეორე ფაზა მცენარეულ ქსოვილებში მათი ტრანსფორმაციისა და დაგროვების შენელებულ პროცესს მოიცავს. შთანთქმის ინტენსივობა დამოკიდებულია ტოქსიკანტის მოლეკულურ მასაზე, კონცენტრაციაზე, მოლეკულის პოლარობაზე, pH-ზე, ტემპერატურაზე, ნიადაგის ტენიანობაზე და სხვ. რამდენადაც ტოქსიკანტის შთანთქმის საწყის ეტაპზე აპოპლასტში დიფუზიური შეღწევა ხდება, ამდენად პროცესის სიჩქარე ტოქსიკანტის კონცენტრაციის პირდაპირპროპორციულია. ტემპერატურული ფაქტორი ძირითადად შთანთქმის მეორე ფაზაზე ახდენს გავლენას. ტემპერატურული კოეფიციენტი დიფუზიური პროცესებისათვის შედარებით დაბალი (1.2–1.4) მნიშვნელობისაა. ნივთიერების მოლეკულური მასები ქსენობიოტიკთა ფესვებში შეღწევის ძირითადი მალიმიტირებებლი ფაქტორია. მცენარე შედარებით ადვილად შთანთქავს ისეთ ორგანულ ნივთიერებებს, რომელთა მოლეკულური მასა 1 kD-ს არ აღემატება.

ფესვებით საკმაოდ ფართო სპექტრის ჰიდროფილური და ლიპოფილური ორგანული მოლეკულები (ალიფატური, არომატული, პოლიციკლური ნახშირწყალბადები, სპირტები, ფენოლები, ამინები და ა.შ.) შთაინთქმება. ფესვებიდან ისეთი ნაერთებიც შეიღწევიან, რომელთაც წყალში ძლიერ დაბალი ხსნადობა ახასიათებთ.

რიზოსფეროს pH მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს მთელ რიგ ისეთ პროცესებზე, რომლებიც არსებითია ნიადაგიდან ფესვთა სისტემით ტოქსიკური ნაერთების შთანთქმაზე. pH-ის მაჩვენებელზე კერძოდ დამოკიდებულია:

- იონოგენური მოლეკულების დისოციაციის ხარისხი;
- ნიადაგის ნაწილაკების მიერ ტოქსიკური ნაერთების ადსორბცია;
- ნიადაგში ტოქსიკანტის მოლეკულის ძვრადობა;
- ფესვების მშთანთქმელი ქსოვილების შეღწევადობა.

იმის გამო, რომ ფესვებში ორგანული ტოქსიკანტის მოლეკულები წყალთან ერთად შეიღწევიან, შთანთქმის ინტენსივობა ნიადაგის ტენიანობითაც განისაზღვრება. ნიადაგის ტენი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ნიადაგის მიერ ტოქსიკანტების ადსორბციისა და დესორბციის პროცესებში.

2.3.1 ქსენობიოტიკთა ტრანსპორტი მცენარეში

მცენარეში ფესვებით და ფოთლებით შთანთქმული ტოქსიკანტები იმავე ფიზიოლოგიური მექანიზმებით ტრანსპორტირდებიან, რომლითაც სტანდარტული საკვები ნივთიერებები გადამოძრავდებიან. ამ შემთხვევაში ნივთიერებათა ტრანსლოკაციას ძირითადად ორი მამოძრავებელი ძალა ემსახურება:

- ტრანსპირაციული ნაკადი – ფესვებიდან ყლორტებისაკენ მიმართული წყლისა და მასში გახსნილი ნივთიერებების ტრანსპორტი, რომელსაც ქსილემაში არსებული ჭურჭლებისა და ტრაქეიდების გამტარი სისტემა უზრუნველყოფს;
- ასიმილატების ნაკადი – ფოთლებიდან ქვევით (ყლორტებისა და ფესვებისაკენ) და ზემოთ (ყლორტების კენწეროებისა და ნაყოფისაკენ) განლაგებული ორგანოებისაკენ მიმართული ნივთიერებების ტრანსპორტი, რომელიც ფლოემის საცრისებული მილების გავლით ხორციელდება.

ტრანსპირაციული ნაკადი ფოთლებიდან წყლის აორთქლებით არის აღძრული. ტრანსპირაცია (ფოთლებიდან წყლის აორთქლება) დიფუზიური პროცესია, რომელიც წყლის მოლეკულების კინეტიკური ენერგიით და სისტემაში მცენარე-ჰაერი წყლის პოტენციალის (Ψ_w) გრადიენტით ხორციელდება. წყლის პოტენციალის სიდიდე ყოველთვის უარყოფითია და განსაზღვრულ წერტილში წყლის ქიმიურ პოტენციალსა (μ_w) და სუფთა წყლის პოტენციალს (μ_{ow}) შორის სხვაობას წარმოადგენს, გაყოფილს წყლის პარციალურ მოლურ მოცულობაზე ($\bar{V}_w$):

$$\Psi_w = \frac{\mu_w - \mu_{ow}}{\bar{V}_w} \qquad 2.45$$

ყველა გარეშე ფაქტორი, რომელიც ამ გრადიენტს ზრდის, ტრანსპირაციის პროცესსაც აძლიერებს. მაგ., ტემპერატურის აწევა ჰაერის ფარდობითი ტენიანობის კლებას იწვევს, რის შედეგადაც ჰაერში წყლის პოტენციალი მატულობს და ტრანსპირაციის ინტენსივობა იზრდება.

ფიზიკური თვალსაზრისით ტრანსპირაციული ნაკადი მოძრაობაში მოჰყავს ძალას, რომელიც ატმოსფერული ჰაერისა და ნიადაგის წყლის პოტენციალებს შორის სხვაობით აღიძვრება. პოტენციალის ვარდნა ამ ორ სისტემას შორის საკმაოდ დიდია. მცენარის წყლის პოტენციალი ჰაერისა და ნიადაგის წყლების პოტენციალებს შორის საშუალო სიდიდეს შეადგენს. მცენარე ყოველთვის გამოყოფს ატმოსფეროში წყლის ორთქლს, სადაც პოტენციალი მეტია, თვითონ კი მას ნიადაგიდან იწოვს, სადაც Ψ_w უფრო ნაკლებია. ამის შედეგად წარმოიქმნება ნიადაგიდან ატმოსფეროსაკენ მიმართული წყლის მუდმივი ნაკადი, რომელიც მცენარეში ტრანსპირაციული ნაკადის სახით გაივლის.

ტრანსპირაცია მცენარეს გადახურებისაგან იცავს და ამ პროცესში მონაწილეობს როგორც ბაგეების აპარატი, ასევე კუტიკულიანი ზედაპირიც. წყლის ძირითად ნაწილს მცენარეები ბაგეებით გამოყოფენ, ხოლო კუტიკულით ტრანსპირაციის წილი საშუალოდ 10%-ს შეადგენს.

მცენარის მიერ ტოქსიკური ნაერთების შთანთქმასა და გადაადგილებაში ტრანსპირაციული ნაკადის მნიშვნელობაზე ის კანონზომიერება მეტყველებს, რომლის მიხედვითაც დაბინძურებული ნიადაგიდან ტოქსიკანტის შეთვისების სიჩქარე ტრანსპირაციის პირდაპირპროპორციულია. ეს დამოკიდებულება შემდეგნაირად გამოისახება:

$$U = (TSCF)\ (T)\ (C) \qquad 2.46$$

სადაც U – ტოქსიკანტის შეთვისების სიჩქარეა (მგ/დღეში), T – მცენარის ტრანსპირაციის სიჩქარე (ლ/დღეში), C – ტოქსიკანტის კონცენტრაცია ნიადაგის წყლოვან ფაზაში (მგ/ლ), TSCF – ტრანსპირაციული ნაკადის კონცენტრაციის კოეფიციენტი უგანზომილებო სიდიდეა და გვიჩვენებს ტრანსპირაციული ნაკადის სითხეში ორგანული ქსენობიოტიკის კონცენტრაციის ფარდობას გარემოში მის კონცენტრაციასთან. ეს სიდიდე დამოკიდებულია ტოქსიკანტის ფიზიკურ-ქიმიურ თვისებებზე და შემდეგი ფორმულით შეიძლება იქნას გამოთვლილი:

$$TSCF = 0.75\exp\left[-\frac{(\log K_{OW} - 2.50)^2}{2.4}\right] \qquad 2.47$$

ფორმულაში ძირითადი პარამეტრი, რომელიც ტოქსიკანტის თვისებებისთვისაა დამახასიათებელი, არის log K_{OW} – ოქტანოლსა და წყალს შორის განაწილების კოეფიციენტის ათობითი ლოგარითმი. ეს სიდიდე, რომელიც ფაქტიურად ჰიდროფობულობის ხარისხის მაჩვენებელია, მნიშვნელოვანწილად განსაზღვრავს მცენარის მიერ ტოქსიკანტის შთანთქმის ეფექტურობას და ფესვიდან მიწისზედა ორგანოებისაკენ მის გადაადგილებას. ძლიერ ჰიდროფობული ტოქსიკანტები, რომელთათვისაც log K_{OW} მნიშვნელობა 3.5-ზე მეტია, იმდენად მტკიცედ ადსორბირდებიან ნიადაგის სტრუქტურებზე, ან მცენარეთა ფესვების ზედაპირზე, რომ მცენარის შიგნით ვეღარ აღწევენ. ასეთებია 1,2,4,-ტრიქლორბენზოლი, 1,2,3,4,5-პენტაქლორფენოლი, პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადები, პოლიქლორირებული ბიფენილები, დიოქსინები და სხვ. ზომიერად ჰიდროფობული ტოქსიკანტები, რომელთა log K_{OW} 1-დან 3.5-მდეა, მაგ., ფენოლი, ნიტრობენზოლი, ბენზოლი, ტოლუოლი, ტრიქლორეთილენი, ატრაზინი და სხვ. მცენარის მიერ დიდი რაოდენობით შთაინთქმებიან და ადვილად გადაადგილდებიან მასში. შედარებით ჰიდროფობული ტოქსიკანტები log K_{OW}-ს ერთზე დაბალი მნიშვნელობით (ანილინი, RDX და სხვ.), სუსტად ადსორბირდებიან და ამიტომ მცენარეები მათ უმნიშვნელო რაოდენობით შთანთქავენ.

ასიმილატების ნაკადი. ფესვებიდან შეღწეული ტოქსიკანტები ტრანსპირაციული ნაკადით თუ გადაადგილდებიან, ფოთლებით შთანთქმული ქსენობიოტიკები იქ წარმოქმნილი ასიმილატების ნაკადთან ერთად ტრანსპორტირდებიან. ეს გზა ფლოემაზე გადის.

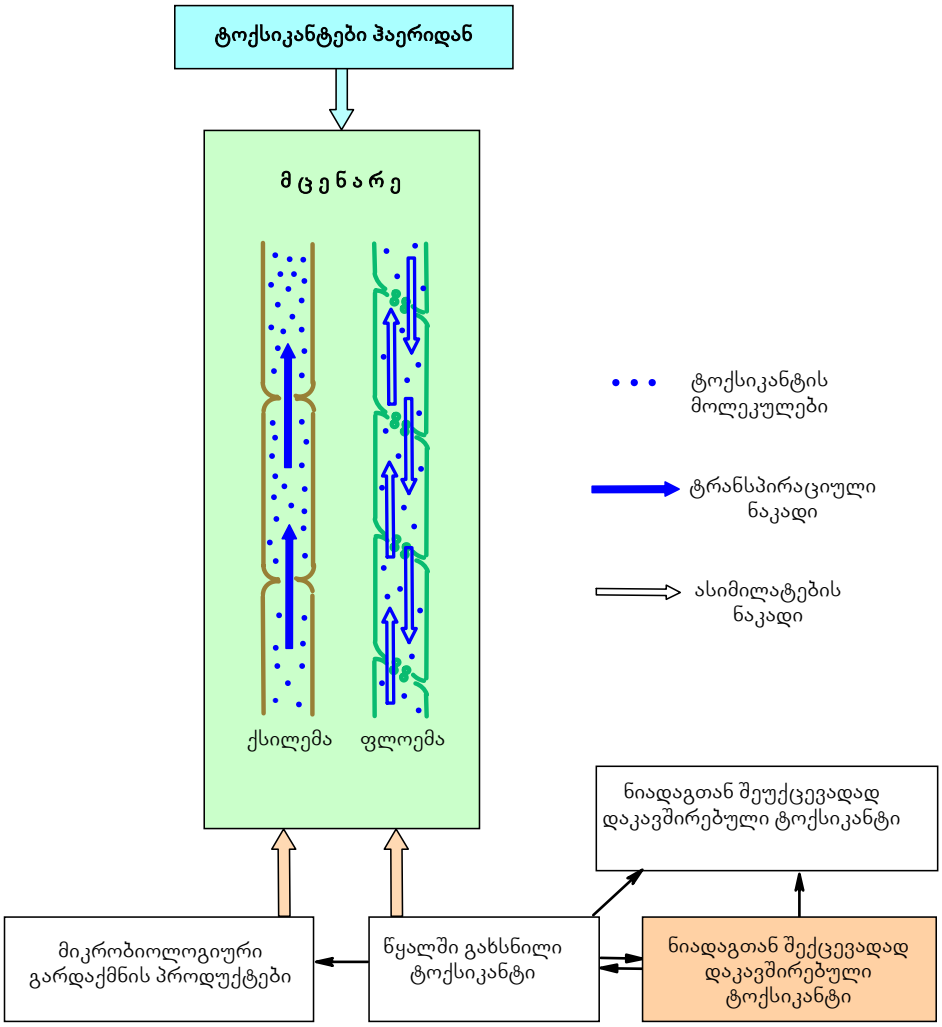
ფლოემა საცრისებულ მილებს წარმოადგენს, რომელიც ერთმანეთთან ფორებითაა დაკავშირებული. ქსილემაში წყლის ნაკადის სიჩქარე 50-100-ჯერ აღემატება ფლოემაში გადაადგილების სიჩქარეს, სადაც სითხის მოძრაობა 0.5-დან 1 მ/სმ-მდე საზღვრებშია.

ასიმილატების ტრანსპორტი ენერგეტიკული პროცესია და მნიშვნელოვნად ფერხდება ჟანგბადის

დეფიციტისას, ტემპერატურის დაქვეითებისას, სუნთქვის გამთიშველების, ან ინჰიბიტორების მოქმედებისას. ნაკადის აღძვრის მექანიზმი შემდეგში მდგომარეობს: ასიმილატების სინთეზის ადგილებში მათი მაღალი კონცენტრაცია წყლის ოსმოსურად შთანთქმის ზრდას იწვევს, რის შედეგადაც მაღალი ჰიდროსტატიკური წნევა ვითარდება. უჯრედებში, რომლებშიც ასიმილატების კონცენტრაცია დაბალია, წყლის ოსმოსური შთანთქმა უმნიშვნელოა და შესაბამისად ჰიდროსტატიკური წნევაც სუსტია. ამრიგად, უჯრედებს შორის წარმოიქმნება ასიმილატების კონცენტრაციული გრადიენტი, რომლის მიმართულებითაც წნევის გათანაბრება უნდა მოხდეს. ამის შედეგად ასიმილატების შემცველი ხსნარი საცრისებულ მილსა და გარემომცველ უჯრედებს შორის არსებული ნახევრადშეღწევადი მემბრანის წინააღმდეგობას დაძლევს და ასიმილატების ნაკადს წარმოქმნის.

ფლოემაში ჰერბიციდების ტრანსპორტი დამოკიდებულია ქსილემაში ნახშირწყლების ბიოსინთეზზე. ნაჩვენებია, რომ ფოთლიდან შეღწეული ჰერბიციდის გადამოძრავება საქაროზის ტრანსპორტის თანმხლებად ხორციელდება. ყოველივე ზემოთქმული შეიძლება ნახ. 2.5-ის სახით წარმოვადგინოთ:

ნიადაგში მოხვედრილი ტოქსიკანტების ნაწილი შეიძლება მის ნაწილაკებს შექცევადად ან შეუქცევადად დაუკავშირდეს, რაც ტოქსიკანტის ქიმიურ ბუნებაზე, მის ჰიდროფობულობაზე (K_{OW}-ს მნიშვნელობაზე), ნიადაგის pH-ზე, ტენიანობაზე და სხვა მახასიათებლებზეა დამოკიდებული. ტოქსიკანტების გარკვეულმა ნაწილმა შეიძლება მიკრობიოლოგიური გარდაქმნები განიცადოს. მაღალი ჰიდროფობულობის მიუხედავად მრავალი პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადები ნიადაგიდან, საკვები არედან და ხსნარებიდან როგორც ფესვებიდან, ასევე ფოთლებიდან აქტიურად შთაინთქმებიან და მთელ მცენარეში ვრცელდებიან.



ნახ. 2.5. მცენარეებში ტოქსიკანტების შეღწევისა და გადაადგილების შესაძლო გზები.

ფლოემასა და ქსილემაში შეღწევისა და მათი საშუალებით მთელ მცენარეში ტრანსლოკაციის უნარი მრავალი პესტიციდის მაგალითზეა შესწავლილი. ქსენობიოტიკების ფლოემური ტრანსპორტის თავისებურებები ახსნილია ე.წ. "შუალედური შეღწევადობის" ჰიპოთეზით, რომელიც უპირველესად იმ ფაქტს ეფუძნება, რომ ფლოემისა და ქსილემის ჭურჭლები ერთმანეთთან უშუალო სიახლოვეში იმყოფებიან. ამ ჰიპოთეზის თანახმად.

- ნებისმიერი მოლეკულა, რომელსაც მემბრანაში მაღალი შეღწევის უნარი აქვს, ადვილად შევა ფლოემაში, მაგრამ მაღალ კონცენტრაციებს ვერ მიაღწევს, რადგან ფლოემური უჯრედების მემბრანები მათ შეკავებას ვერ შეძლებენ. ამიტომ იგი ფლოემიდან ქსილემაში გადაინაცვლებს და შემდგომში ქსილემური ნაკადით სწრაფად გადაადგილდება.
- მემბრანაში დაბალი შეღწევის უნარის მქონე ნებისმიერი მოლეკულა ფლოემაში მაღალი კონცენტრაციით დაგროვებას ვერ შეძლებს და შესაბამისად მის ჭურჭლებში ეფექტურად ვერ ტრანსპორტირდება.

ამ ორი დებულებიდან გამომდინარეობს, რომ ფლოემაში გადაადგილების ყველაზე მაღალი უნარით ისეთი ნივთიერებები უნდა გამოირჩეოდნენ, რომელთაც მემბრანებში საშუალო განვლადობა ახასიათებთ. აღნიშნულ ჰიპოთეზაზე და სხვა ექსპერიმენტულ მონაცემებზე დაყრდნობით შემუშავებულია მცენარეულ სატრანსპორტო გზებში ტოქსიკური ნივთიერებების მოძრაობის მათემატიკური მოდელი, რომელსაც კლეიერის მოდელსაც უწოდებენ. იგი წარმატებით გამოიყენება, როგორც სისტემური ჰერბიციდების, ასევე მნიშვნელოვანი მეორადი მეტაბოლიტების მცენარეში ტრანსლოკაციის პროგნოზირებისათვის.

სისტემური ჰერბიციდები, რომლებსაც მცენარეში შეღწევა და მისი ტრანსპორტული გზებით გადაადგილება შეუძლიათ, ფლოემო-მობილურ, ქსილემო-მობილურ და ამბი-მობილურ (ამ უკანასკნელთ როგორც ფლოემით, ასევე ქსილემით გადაადგილება შეუძლიათ) ნაერთებად იყოფიან. კლეიერის მოდელის თანახმად ასეთ მობილურობას დისოციაციის კონსტანტა (pK_a) და ლიპოფილურობა (K_{OW}) განსაზღვრავს. დადგენილია, რომ ფლოემო-მობილური ისეთი ჰერბიციდებია, რომლებიც ძლიერ ან საშუალო მჟავებს ($pK_a < 4$) მიეკუთვნებიან და საშუალო ლიპოფილურობა (log K_{OW} 1-დან 2.5-3-მდე) გააჩნიათ. უფრო სუსტ მჟავებს ($pK_a > 5$) და არაიონიზებულ ნაერთებს ფლოემო-მობილურობისათვის უფრო მეტი პოლარობა უნდა გააჩნდეთ ($K_{OW} < 1$). საშუალო ლიპოფილურობის (log K_{OW} 0-დან 4-მდე) და იონიზაციის დაბალი ხარისხის (pKa > 7) ჰერბიციდებს მხოლოდ ქსილემაში გადაადგილების უნარი აქვთ, ხოლო რაც მეტია ლიპოფილურობა, შესაბამისად უფრო მაღალი უნდა იყოს იონიზაციის ხარისხიც. მაღალი ჰიდროფილურობის (log $K_{OW} < 0$) მქონე სუსტი მჟავები (pKa > 7) ამბი-მობილურები არიან, ხოლო მაღალი ლიპოფილურობის მქონე ჰერბიციდებს (log Kow > 4) pKa-ს მნიშვნელობის მიუხედავად ქსილემაში ან ფლოემაში მოძრაობა არ შეუძლიათ და ამიტომ ასეთ ნაერთებს არასისტემურ ანუ კონტაქტურ ჰერბიციდებს აკუთვნებენ.

2.4 ფიტორემედიაცია

განხილული ფაქტების შეჯერებას ერთ მნიშვნელოვან დასკვნამდე მივყავართ: მცენარე წარმოადგენს უნივერსალურ ორგანიზმს, რომელსაც გააჩნია კოლოსალური შესაძლებლობები ნიადაგიდან, წყლიდან და ჰაერიდან შთანთქას და გარდაქმნას ქიმიური დამბინძურებლები. მის ამ თვისებებზეა დამყარებული თანამედროვე ფიტორემედიაციული ტექნოლოგიები. ამ შემთხვევაში მეტად საყურადღებოა ფერმენტული სისტემები, რომლებიც შთანთქმული ტოქსიკანტების დეგრადაციას ახორციელებენ. ამის შედეგად ნახშირბადატომები, რომლებიც ქსენობიოტიკების მოლეკულათა სტრუქტურას ქმნიან, კვლავ ბუნებრივ წრებრუნვაში ერთვებიან. მცენარის ეს თვისებები განსაზღვრავენ მის ეკოლოგიურ პოტენციალს და ახალი ფიტორემედიაციული ტექნოლოგიების სტრატეგიების შემუშავების საშუალებას იძლევიან.

ფიტორემედიაცია ეკოლოგიურ ბიოტექნოლოგიას წარმოადგენს, რომელიც მცენარეებისა და ნიადაგის (კერძოდ, რიზოსფეროს) მიკროორგანიზმების საშუალებით ნიადაგიდან, გრუნტის წყლებიდან და

წყალსატევებიდან ტოქსიკანტების მოცილებას და ბუნებრივ კონდიციამდე აღდგენას გულისხმობს. სადღეისოდ ეს ტექნოლოგიები სულ უფრო ფართო მასშტაბებს იძენს. ისინი რამდენიმე მეთოდს მოიცავენ და კლასიფიკაცია მათი მოქმედების მექანიზმს ეფუძნება. მათგან ძირითადია:

- ფიტოექსტრაქცია – მცენარეების საშუალებით ნიადაგიდან მძიმე მეტალების მოცილება;
- რიზოფილტრაცია – გრუნტის წყლებიდან და წყალსატევებიდან მცენარეთა საშუალებით მძიმე მეტალების ამოწვლილვა;
- ფიტოდეგრადაცია (ფიტოტრანსფორმაცია) – ნიადაგიდან და წყლებიდან მცენარეების საშუალებით ორგანული დამბინძურებლების შთანთქმა და არატოქსიკურ ნაერთებად მათი მეტაბოლიზება;
- რიზოდეგრადაცია – ნიადაგის ორგანული დამბინძურებლების შთანთქმა და გაუვნებლობა მათი დეგრადაციის გზით, რომელიც რიზოსფეროს მიკროფლორით ხორციელდება და რომელშიც მნიშვნელოვანი წვლილი მცენარის ფესვთა სისტემას შეაქვს. ისინი ასტიმულირებენ მიკროორგანიზმების ცხოველმყოფელობას და დეტოქსიკაციის პროცესებისათვის ოპტიმალურ პირობებს ქმნიან;
- ფიტოვოლატილიზაცია (მცენარით აორთქლება) – მაღალი ტრანსპირციული უნარის მქონე მცენარეებით ადვილაქროლადი ნაერთების მოცილება ნიადაგიდან ან წყლიდან და ჰაერში მათი ემისია;
- ფიტოსტაბილიზაცია – ორგანული და არაორგანული ტოქსიკანტების გადაყვანა ნაკლებად აქტიურ ან ნაკლებად მობილურ ფორმაში, რის შედეგადაც მცირდება გარემოზე მათი მავნე ზემოქმედება;
- ჰიდრავლიკური კონტროლი – პრევენციული ღონისძიება, რომელიც მაღალი ტრანსპირაციის უნარის მქონე მცენარეების განაშენიანებას გულისხმობს. ეს მცენარეები ფესვებით დიდი რაოდენობით წყალს და შესაბამისად ტოქსიკურ ნაერთებსაც იწოვენ, რის შედეგადაც დაბინძურების კერის ფარგლებს გარეთ მათ გავრცელებას ზღუდავენ;
- ვეგეტაციური საფარი სისტემების შექმნა – გამოიყენება პერმანენტული დაბინძურების კერებში და ამცირებს დამბინძურებლების გავრცელებას ნიადაგის სიღრმეში და არ აძლევს მათ გრუნტის წყლებში მოხვედრის საშუალებას;
- სანაპირო დამცავი მცენარეული კორიდორების გაშენება – იმ მდინარეებისა და წყალსატევების გასწვრივ ხდება, რომლებშიც შესაძლოა მოხვდნენ პესტიციდების ნარჩენები, ან ქიმიური და სამხედრო საწარმოების მავნე გამონაყოფები.

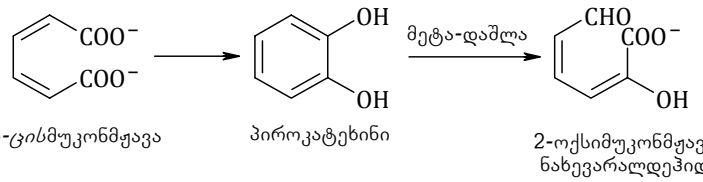
მცენარეული საფარის ზემოთ ჩამოთვლილ შესაძლებლობათა კვლევის საფუძველზე ქსენობიოქიმიაში შექმნილია კონცეფცია ე.წ. "მწვანე ფილტრის" (დურმიშიძე, უგრეხელიძე), ანუ "მწვანე ღვიძლის" (სანდერმანი) შესახებ, რომლის თანახმადაც მცენარე სრულიად ახალი "ამპლუით" წარმოგვიდგება. იგი მნიშვნელოვნად ამცირებს გარემოდან ადამიანისაკენ მიმართულ ქსენობიოტიკ-ტოქსიკანტთა ნაკადს.

2.5 ქსენობიოტიკთა დეგრადაცია ნიადაგის მიკროორგანიზმებით

უცხო ნაერთთა მეტაბოლური გარდაქმნების განხილვისას ნიადაგის მიკროორგანიზმები ორი გარემოების გამო იმსახურებენ განსაკუთრებულ ყურადღებას: ისინი ახორციელებენ ზოგიერთ ისეთ უჩვეულო ტიპის რეაქციას, რომელიც უმაღლეს ორგანიზმებში არ შეინიშნება და ნიადაგის ისეთ გარემოში ფუნქციონირებენ, რომელიც უპირატესად მცირედხსნადი ნივთიერებებით არიან დაბინძურებულნი. სხვადასხვა კლასის ნაერთების ტრანსფორმაციაში მონაწილე მიკროორგანიზმების პოპულაციების მრავალფეროვნება და მათი უნარი დაშალონ ეს ნივთიერებები, ძირითად ფაქტორს წარმოადგენს ბიოსფეროში ნახშირბადის წრებრუნვის შენარჩუნებაში და ტოქსიკანტების დონის დაქვეითებაში.

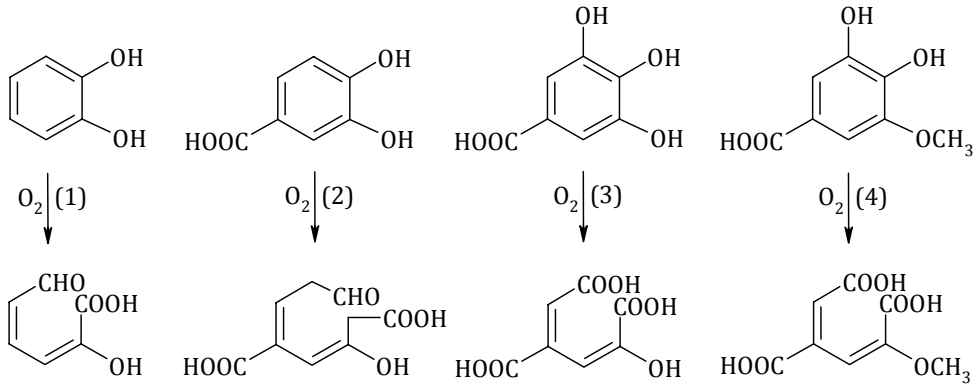
მიკროორგანიზმების უმრავლესობისათვის დამახასიათებელია ქსენობიოტიკთა აქტიური ტრანსფორმირების უნარი. მიუხედავად ამისა, ნივთიერების არომატულ ბირთვზე შეტევა მათში აბსოლუტურად უნიკალურია. ამისათვის აუცილებელია, რომ ბირთვი ორთო- და პარა-მდგომარეობაში ორ ჰიდროქსილურ ჩანაცვლებულებს მაინც შეიცავდეს. ისინი მოლეკულაში შეიძლება შეყვანილ იქნან ოქსიგენირების ან ორმაგი ჟანგვის რეაქციებით, რომელთა შედეგადაც არომატულ ბირთვში ჟანგბადის ორი ატომი

ინერგება. ბირთვის გახლეჩვა მიმდინარეობს დიოქსიგენაზას მონაწილეობითაც, რომელიც კონკრეტული ფერმენტისაგან დამოკიდებულებით ორთო- ან პარა-გახლეჩას უზრუნველყოფს.



2.48

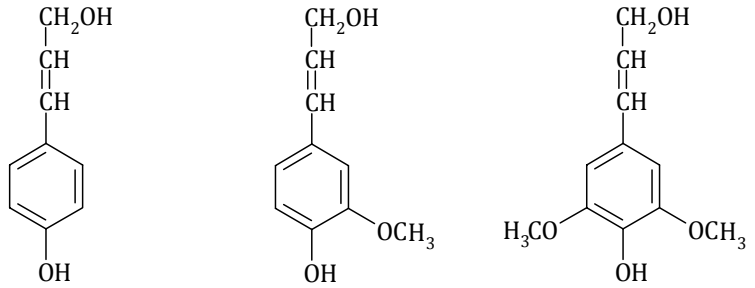
მეტა-დაშლის სხვადასხვა პროცესების ზოგიერთი მაგალითი მოცემულია ნახ. 2.6-ზე:



ნახ. 2. 6. მეტა-დაშლის სხვადასხვა პროცესის მაგალითები.

ბირთვის დაშლისას თანმიმდევრული რეაქციების შედეგად წარმოქმნილი დიკარბონული მჟავები ისეთ ნივთიერებებად გარდაიქმნებიან, რომელთაც ორგანიზმის ბუნებრივ მეტაბოლურ ციკლებში ჩართვა შეუძლიათ და ამ გზით საბოლოოდ ნახშირბადის დიოქსიდამდე იჟანგებიან. მიკროორგანიზმების სხვადასხვა სახეობებში შესაძლებელი შეიქმნა დადგენილიყო ბირთვის დაშლის მრავალრიცხოვანი რეაქციები. ჩვეულებრივ ვლინდებოდა, რომ ასეთი პროცესები უაღრესად შერჩევითები არიან. სხვადასხვა კლასის ნაერთების გარდაქმნებში ნიადაგის ეკოსისტემის შესაძლებლობები ისაზღვრება ნიადაგში მიკრობული პოპულაციების მრავალფეროვნებით და არა მიკროორგანიზმების რომელიმე ერთი სახეობის უნივერსალობით. მიკრობულ ზემოქმედებას ემორჩილებიან სხვადასხვა არომატული ნაერთები, მათ შორის ბიფენილები და აგრეთვე კონდენსირებული ბირთვების მქონე ნაერთები – ნაფტალინი, ფენანტრენი და ანტრაცენი.

ბუნებრივად იბადება კითხვა: რატომაა ნიადაგის მიკროორგანიზმებისათვის ასე მნიშვნელოვანი სპეციფიკური უნარი? ამასთან დაკავშირებით საჭიროა გავიხსენოთ ორი ჩვეულებრივი ბიოპოლიმერი – ცელულოზა და ლიგნინი, რომლებიც მცენარის მერქნის კომპონენტებს წარმოადგენენ. ლიგნინი რამდენიმე არომატულ ნივთიერებას შეიცავს. მათგან მნიშვნელოვანია



n-კუმარის სპირტი კონიფერილის სპირტი სინაპილის სპირტი

გამოთვლილია, რომ ყოველწლიურად $1.5 \cdot 10^{10}$ ტ ნახშირბადის დიოქსიდი მერქნად გარდაიქმნება, ამიტომ ბიოსფეროში ნახშირბადის წრებრუნვის მუდმივობის შესანარჩუნებლად განსაკუთრებით მნიშვ-

ნელოვანია, რომ არსებობდეს რაიმე მექანიზმი, რომლითაც ლიგნინს ნახშირბადის დიოქსიდად უკუდაშლა შესძლებოდა.

ნორმალური მეტაბოლური აქტივობისათვის ორგანიზმთა უმრავლესობამ ნივთიერებები 1 ნახშირბადატომიან ფრაგმენტებად უნდა გარდაქმნან. ყველაზე ხშირად ასეთ ფრაგმენტებს მეთილის ჯგუფები წარმოადგენენ. მაგ., მეთილის ჯგუფის მიერთების გზით მიკროორგანიზმებით ამინომჟავა მეთიონინი ჰომოცისტეინად გარდაიქმნება. ნაჩვენებია, რომ მიკროორგანიზმებს შეუძლიათ მეთილირების რეაქციების გამოყენება მეტალების მეტალორგანულ ნაერთებად გარდასაქმნელად. საყურადღებოა ზოგიერთი მიკროორგანიზმის უნარი ვერცხლისწყლის იონებიდან წარმოქმნან მეთილვერცხლისწყალი და დიმეთილვერცხლისწყალი:

$$Hg^{2+} + \text{მეთილის ჯგუფის დონორი} \rightarrow CH_3 - Hg^{+} \qquad 2.49$$

$$CH_3 - Hg^{+} + \text{მეთილის ჯგუფის დონორი} \rightarrow CH_3 - Hg - CH_3 \qquad 2.50$$

ორგანიზმები აღნიშნულ რეაქციებს ახორციელებენ ტრანსმეთილირების გზით, რის შედეგადაც მეთანი წარმოიქმნება. ამ რეაქციებში მონაწილეობის მიღება მეტალებსაც შეუძლიათ და ისინი მიკრობულ ორგანიზმებში მიმდინარეობენ. აუცილებელია გათვალისწინებულ იქნას შემდეგი ორი ფაქტორი: 1. ელემენტარული ვერცხლისწყალი წყლიანი გარემოდან ადვილად აქროლადია; 2. დიმეთილვერცხლისწყალი ფოტოქიმიური პროცესების შედეგად შეიძლება დაიშალოს ელემენტარულ ვერცხლისწყლად და ნახშირწყალბადად. მეთილირების პროცესის მნიშვნელობა შეიძლება ადვილად წარმოვიდგინოთ, თუ ვიცით არაორგანულ ვერცხლიწყალთან შედარებით მეთილვერცხლისწყლის ბიოლოგიური ეფექტი. მეთილვერცხლისწყალი ორგანიზმის მიერ სრულად შთაინთქმება და მისგან მხოლოდ უმნიშვნელო ნაწილი გამოიყოფა. ამის გამო ორგანიზმზე სულ მცირე კონცენტრაციით ზემოქმედებისასაც კი ქსოვილებში მისმა შემცველობამ შეიძლება ძლიერ მოიმატოს. არაორგანული ვერცხლისწყალი ძლიერ სუსტად შთაინთქმება ორგანიზმის მიერ. მეთილვერცხლისწყალი ყველა ქსოვილში ნაწილდება, მაშინ როდესაც არაორგანული ვერცხლისწყალი ძირითადად ღვიძლში და თირკმელებში გროვდება. მეთილვერცხლისწყალი ძალიან ძლიერი ნეიროტოქსინია. მეთილირების რეაქციის შედეგად ვერცხლისწყლის ნებისმიერი ფორმა შეიძლება მეთილვერცხლისწყლად გარდაიქმნას და ორგანიზმში დაკონცენტრირდეს.

ვერცხლისწყალი ჩვეულებრივ შედარებით ინერტულ ელემენტად ითვლება. მისი აღდგენის პოტენციალი უაღრესად დადებითია. ვერცხლისწყლის ნაერთები თუ წარმოიქმნებიან კიდეც, ისინი პრაქტიკულად თითქმის უხსნადები არიან. ამ თვისებაზე დაყრდნობით შეიძლებოდა გვეფიქრა, რომ გარემოში მოხვედრილ ვერცხლისწყალს განსაკუთრებული ბიოლოგიური აქტივობა არ უნდა გააჩნდეს. მიკროორგანიზმების მიერ ვერცხლისწყლის მეთილვერცხლისწყლად გარდაქმნის უნარი სრულად ცვლის სიტუაციას.

ვერცხლისწყლის იონზე მეთილის ჯგუფის გადატანაში მონაწილე კოფაქტორს ან კოფერმენტს წარმოადგენს ვიტამინ B_{12}-ის შემცველი ნივთიერება – მეთილკორინოიდი. ბიოლოგიური კოფაქტორებიდან იგი ერთადერთია, რომელსაც მეთილის ჯგუფი CH_3-ის ფორმით გადააქვს. მეთილირების პროცესის მსვლელობის პირობებზე არსებული წარმოდგენების საფუძველზე შეიძლება გარკვეულწილად შეფასდეს ამ რეაქციაში სხვა მეტალების მონაწილეობის უნარი. ტყვია, კადმიუმი და თუთია ამ რეაქციაში შესვლის უნარს მოკლებულნი არიან. ეს იმითაა განპირობებული, რომ ამ მეტალთა ალკილები წყალში არამდგრადებია და გარდა ამისა, ვიტამინ B_{12}-ს მათზე მეთილის ჯგუფები არ გადააქვს.

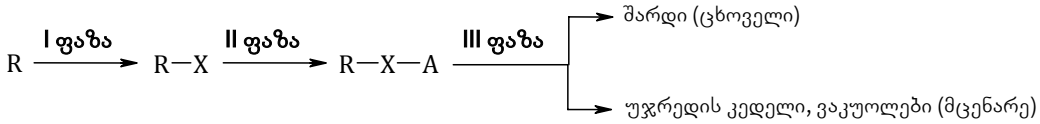
თავი 3. ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმის ქიმია

3.1 ქსენობიოტიკთა ბიოტრანსფორმაციის გზები

თავისი არსებობის მანძილზე ადამიანს უშუალო შეხება მრავალ ქიმიურ ნივთიერებასთან აქვს. ამ ხნის განმავლობაში ადამიანს, ყველა ცოცხალი არსების (მცენარის, ცხოველის) მსგავსად ჩამოუყალიბდა შეგუების მექანიზმები, რასაც ზოგადად ადაპტაციის ფენომენი შეიძლება ეწოდოს. გარკვეული დროის განმავლობაში ეკოლოგიური განვითარება მეტ-ნაკლებად ჰარმონიულად მიმდინარეობდა. გასულ ასწლეულამდე ადამიანი ეკოლოგიური სიტუაციის ბალანსირებულ მდგომარეობაზე აქტიურ გავლენას ვერ ახდენდა. სადღეისოდ კი პლანეტის ძირითად დამბინძურებლად თვით ადამიანი იქცა და იგი ეკოლოგიური ჰარმონიის დარღვევის გარდუვალი საფრთხის წინაშე აღმოჩნდა.

ორგანიზმებს არ შეუძლიათ ერთმანეთისაგან გაარჩიონ საყუათო ნივთიერებები და ქსენობიოტიკები. მიუხედავად ამისა, ისინი ფლობენ უნარს, დააჩქარონ უცხო ნაერთთა გაუვნებელყოფა და გარკვეული ზომით გაანეიტრალონ კიდეც მათი არასასურველი აქტიურობა. ქიმიური დაცვის ეს სასიცოცხლო ფუნქცია **დეზინტოქსიკაციის (დეტოქსიკაციის)** სახელითაა ცნობილი. ეს პროცესი ბუნებაში არსებული და საკვებში შემავალი ტოქსიკური ნაერთებისაგან ორგანიზმის დასაცავად ჩამოყალიბდა.

თანამედროვე შეხედულების თანახმად, ცხოველსა და მცენარეში მოხვედრილმა ქსენობიოტიკთა უმრავლესობამ გარდაქმნის სამი თანმიმდევრული ფაზა უნდა გაიაროს. ესენია: ფუნქციონალიზაცია (I ფაზა), კონიუგაცია (II ფაზა) და ელიმინაცია (III ფაზა) (ნახ. 3.1).



ნახ. 3.1. უჯრედში ქსენობიოტიკის გარდაქმნის სამი თანმიმდევრული ფაზა.

ფუნქციონალიზაცია ქსენობიოტიკის მოლეკულაში ახალი ფუნქციური ჯგუფის ფორმირებას გულისხმობს. ეს უაღრესად მნიშვნელოვანი ფაზაა და ფაქტიურად უცხო ნაერთის გარდაქმნის მიმართულებასა და შემდგომ ბედს განსაზღვრავს. ამ პროცესის არსი იმაში მდგომარეობს, რომ ქსენობიოტიკები უპირატესად არაპოლარულ, წყალში მცირედ ხსნად ნაერთებს წარმოადგენენ და ამის გამო, მიუწვდომელნი არიან მათ გარდაქმნებში მონაწილე ფერმენტებისთვის, რომლებიც წყლის ფაზაში ფუნქციონირებენ. ასეთი ქსენობიოტიკების გარდასაქმნელად აუცილებელია მისი ფუნქციონალიზაცია, ანუ წინასწარი გააქტიურება, რაც ქსენობიოტიკის მოლეკულაში რომელიმე პოლარული ფუნქციური ჯგუფის (ჰიდროქსილის, კარბოქსილის, ეპოქსიდის და სხვ.) ჩანერგვის, ან მოლეკულაში უკვე არსებული ფუნქციური ჯგუფის გართულების გზით მიიღწევა. ამ მიზანს ემსახურება ძირითადად მემბრანაში მიმდინარე ჟანგვა-აღდგენითი რეაქციები.

ფუნქციონალიზაციის ფაზის შემდეგ ქსენობიოტიკის მოლეკულის ქიმიური ინერტულობა დაძლეულია და მიღებულ პოლარულ მოლეკულას ადვილად "შეიცნობს" შესაბამისი ფერმენტი. ამაში მდგომარეობს ფუნქციონალიზაციის ბიოქიმიური აზრი. ამ ფაზას ძირითადად ოქსიგენაზები, რედუქტაზები, ესტერაზები, დეჰალოგენაზები და სხვ. ახორციელებენ. მთელ რიგ შემთხვევებში ეს ფაზა ოქსიდაზების ურთიერთშენაცვლების პრინციპით მიმდინარეობს.

მეორე ფაზაში – კონიუგაციის დროს ახლადშეძენილი ფუნქციური ჯგუფის ხარჯზე გააქტიურებული ქსენობიოტიკის მოლეკულა შიდაუჯრედულ ნაერთებს უკავშირდება. ასეთები შეიძლება იყოს როგორც დაბალმოლეკულური – მონო-, დი- და ტრისაქარიდები (ხშირად გლუკოზა), ამინომჟავები, პეპტიდები (უპირატესად გლუტათიონი), ისე მაღალმოლეკულური – ცილები, პოლისაქარიდები (მაგ., ჰემიცელულოზა), ლიგნინი და სხვ. კონიუგირების ფაზა უჯრედისათვის მეტად მოხერხებულია, რადგან ქსენობიოტიკის კონიუგატს ნაწილობრივ ან სრულად აქვს დაკარგული ტოქსიკურობა, წყალში კარგად იხსნება და, შესაბამისად, გაადვილებულია როგორც მისი უჯრედშიდა გადაადგილება, ისე უჯრედის გარეთ გამოძევება.

კონიუგაციის ფაზა ერთნაირად დამახასიათებელია მცენარისა და ცხოველისთვის, თუმცა მცენარეში იგი გაცილებით ტევადია იმ ბიოპოლიმერების მრავალგვარობის გამო, რომლებიც ქსენობიოტიკის ფუნქციონალიზებულ მეტაბოლიტს იკავშირებენ (ლიგნინი, ცელულოზა, ჰემიცელულოზა, სახამებელი, პექტინი, პოლიპეპტიდები და სხვ.). საყურადღებოა, რომ ამ ნაერთებთან ქსენობიოტიკის დაკავშირება შესაძლოა მოხდეს როგორც არსებულ ბიოპოლიმერთან უშუალო მიერთებით, ასევე თანაპოლიმერიზაციით, ანუ იმ მონომერთან კონიუგაციით, რომლიდანაც შემდგომ ბიოპოლიმერი სინთეზირდება. კონიუგაცია შესაბამისი ფერმენტებით (გლუტათიონ-S-ტრანსფერაზებით, მალონილ-ტრასფერაზით და სხვ.) კატალიზდება.

მიუხედავად იმისა, რომ ქსენობიოტიკთა დეტოქსიკაციაში კონიუგაციის ფაზას მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია, ძნელი შესამჩნევი არ არის მისი უარყოფითი მხარეც: რამდენადაც ამ პროცესში უჯრედისათვის აუცილებელი და პირველხარისხოვანი პროდუქტები მონაწილეობენ, კონიუგაციის შედეგად ამ ნივთიერებათა დეფიციტი იქმნება და ადვილად შესაძლებელია, მოხდეს გარკვეული ფიზიოლოგიური და ბიოქიმიური პროცესების დამუხრუჭება.

მესამე ფაზაში – ელიმინაციის დროს უჯრედი საბოლოოდ იცილებს ქსენობიოტიკს. კონიუგირებული ქსენობიოტიკი ტოვებს ორგანიზმს (ცხოველის შემთხვევაში), ან გარკვეულ ნაკვეთურებში (კომპარტმენტებში) გროვდება (მცენარის შემთხვევაში). ამ ფაზაში მცენარესა და ცხოველს შორის ერთი არსებითი განსხვავებაა: ცხოველის ორგანიზმი სრულად გამოდევნის უცხო ნაერთს. ამ შესაძლებლობით შეზღუდული მცენარე კი კონიუგირებული ქსენობიოტიკის "დეპონირებას" ახდენს და მას ვაკუოლებში (თუ კონიუგატი ხსნადია), ან უჯრედშორის სივრცეში (თუ კონიუგატი უხსნადია) ინახავს. მიუხედავად ამისა, ელიმინაციის ფაზა მცენარესა და ცხოველში როგორც არსით, ასევე მექანიზმით ერთნაირია. ორივე შემთხვევაში პროცესს წარმართავენ ე.წ. ATP-ტრანსპორტერები (სპეციალიზებული ტრანსპორტირებადი ფერმენტები), რომელთა დანიშნულება სასიცოცხლო პროცესებისაგან ტოქსიკანტის იზოლირებაა.

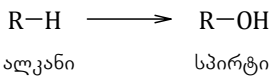
განხილული ფაზების ხანგრძლივობა მრავალ ფაქტორზეა დამოკიდებული, კერძოდ, ქსენობიოტიკის ქიმიურ ბუნებაზე, მის კონცენტრაციაზე, ზემოქმედების დროზე, ორგანიზმის ინდივიდუალურ თვისებებზე, ზრდის პირობებზე, ტემპერატურაზე, ტენიანობაზე, განათებაზე და ა.შ. გარკვეულ პირობებში უჯრედი შეღწეული ქსენობიოტიკის სრულ ასიმილაციას ახდენს. ასეთი ტიპის გარდაქმნები ძირითადად ჟანგვითია და მათ ერთობლიობას ღრმა ჟანგვას ანუ ჟანგვით დეგრადაციას უწოდებენ. ქსენობიოტიკთა ჟანგვის რეაქციების კინეტიკა ყველა იმ თავისებურებას ემორჩილება, რომლებიც ორფაზიან (ლიპიდი-წყალი) სისტემაში მოქმედ ყველა ფერმენტს ახასიათებს.

3.2 ფუნქციონალიზაციის რეაქციები

3.2.1 ჰიდროქსილირება

ფუნქციონალიზაციის ყველაზე გავრცელებულ ფორმას ჰიდროქსილირება წარმოადგენს. მისი არსია ორგანული ნაერთის C–H ბმაში ჟანგბადის ატომის ჩანერგვა. ცხოველში ეს პროცესი ღვიძლში არსებული ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზური ფერმენტული სისტემით ხორციელდება (იხ. თავი 5). ამ მხრივ მცენარემ უფრო ფართო არჩევანი გააკეთა და ჰიდროქსილირებისათვის ამ სისტემის გარდა, პეროქსიდაზები და ფენოლოქსიდაზებიც გამოიყენა. რეაქცია აქტივაციის მაღალ ენერგიას საჭიროებს და ამის გამო შენელებულად მიმდინარეობს. მეორე მხრივ, უჯრედისათვის სასიცოცხლოდ აუცილებელია, რომ რაც შეიძლება სწრაფად განხორციელდეს უცხო ნაერთის პოლარობის ზრდა და, შესაბამისად, მისი შემდგომი ღრმა ჟანგვა. აქედან გამომდინარეობს მნიშვნელოვანი დასკვნა, რომ უცხო ნაერთის მრავალსაფეხურებრივი ჟანგვითი დეგრადაციისათვის ფუნქციონალიზაცია პროცესის სიჩქარემალიმიტირებელი სტადიაა და სრული დეტოქსიკაციის პროცესის რეგულაციაც სწორედ ამ სტადიაზე უნდა ხდებოდეს.

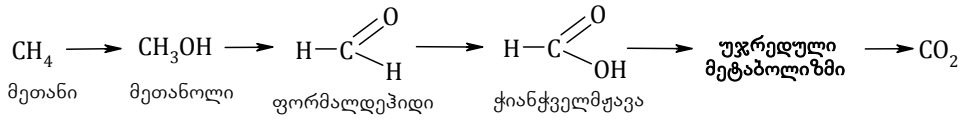
ქსენობიოტიკთა ჰიდროქსილირება რეაქციების ფართო წრეს მოიცავს. უმარტივესია ალკანების სპირტებამდე ჟანგვა:



ეს რეაქცია ალკანების სრული ჟანგვის პირველ ეტაპს წარმოადგენს. ამავე გზით გარდაიქმნება მრავალი ქსენობიოტიკი. *n*-ალკანების ჰიდროქსილირებისას ალიფატური ჯაჭვის სიგრძის ზრდასთან ერთად სუბსტრატისადმი ფერმენტის სწრაფვაც იზრდება. ნაჩვენებია, რომ ზოგიერთ შემთხვევაში, მაგ., როდესაც ფუნქციონალიზაციაში ციტოქრომ P450 მონაწილეობს, ჰიდროქსილირების დროს ყველაზე ინტენსიური შეტევა მიმდინარეობს მესამეულ C–H ბმაზე, უფრო ნაკლებად ხდება ჟანგბადის ჩართვა მეორეულ ნახშირბადთან და კიდევ უფრო ნაკლებად – პირველადთან.

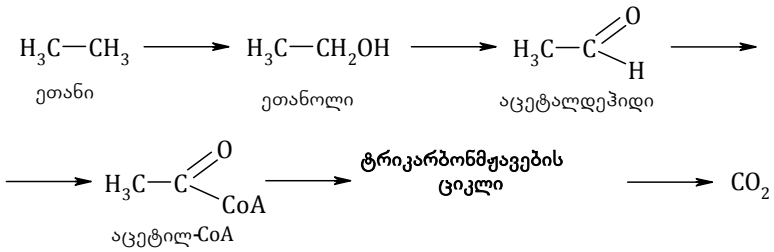
^{14}C-ნიშანდებულ ნახშირწყალბადებზე ჩატარებული ექსპერიმენტები ადასტურებენ, რომ დაბალმოლეკულური ალკანების (C_1–C_5) ან ციკლოჰექსანის შემცველ ატმოსფეროში მოთავსებული მცენარეების სტერილური ნაზარდები ამ ნაერთებს შთანთქავენ და მათი მოლეკულების ღრმა გარდაქმნებს ახდენენ. ეს ნახშირწყალბადები მცენარეულ უჯრედში იჟანგებიან და შესაბამის კარბონმჟავებს წარმოქმნიან. ალკანები მონოტერმინალურ ჟანგვას განიცდიან, ხოლო ციკლოჰექსანი რგოლის დაშლით იჟანგება. საბოლოოდ ეს ნახშირწყალბადები $^{14}CO_2$-მდე იჟანგება, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ მათი ღრმა დეგრადაციის დროს კრებსის ციკლის მჟავები წარმოიქმნება. ამგვარად, ეგზოგენური ნახშირწყალბადების ნახშირბადის ჩონჩხი უჯრედის მეტაბოლიზმში ერთვება.

მცენარის მიერ შთვისებული [^{14}C] მეთანის რადიოაქტიური ნიშანი თავდაპირველად ორგანულ მჟავებში ერთვება, ხოლო შემდეგ მისი აღმოჩენა შესაძლებელია ამინომჟავებშიც. შაქრების ფრაქცია ამ დროს არარადიოაქტიურია. არააქროლად ორგანულ მჟავებს ამ შემთხვევაში ძირითადად კრებსის ციკლის მჟავები – ლიმონის, ქარვის, ფუმარისა და ვაშლის მჟავები წარმოადგენენ. ზოგიერთ შემთხვევაში შთანთქმული მეთანის მნიშვნელოვანი ნაწილი (30%-მდე) სრულ მინერალიზაციას განიცდის. ექსპერიმენტულ მონაცემებზე დაყრდნობით, სავარაუდოა, რომ მცენარეში მეთანი საფეხურებრივ ჟანგვას განიცდის მეთანოლის, ფორმალდეჰიდისა და ჭიანჭველმჟავას წარმოქმნით (ნახ. 3.2), რის შედეგადაც ალკანიდან სტანდარტული მეტაბოლიტები ფორმირდება.



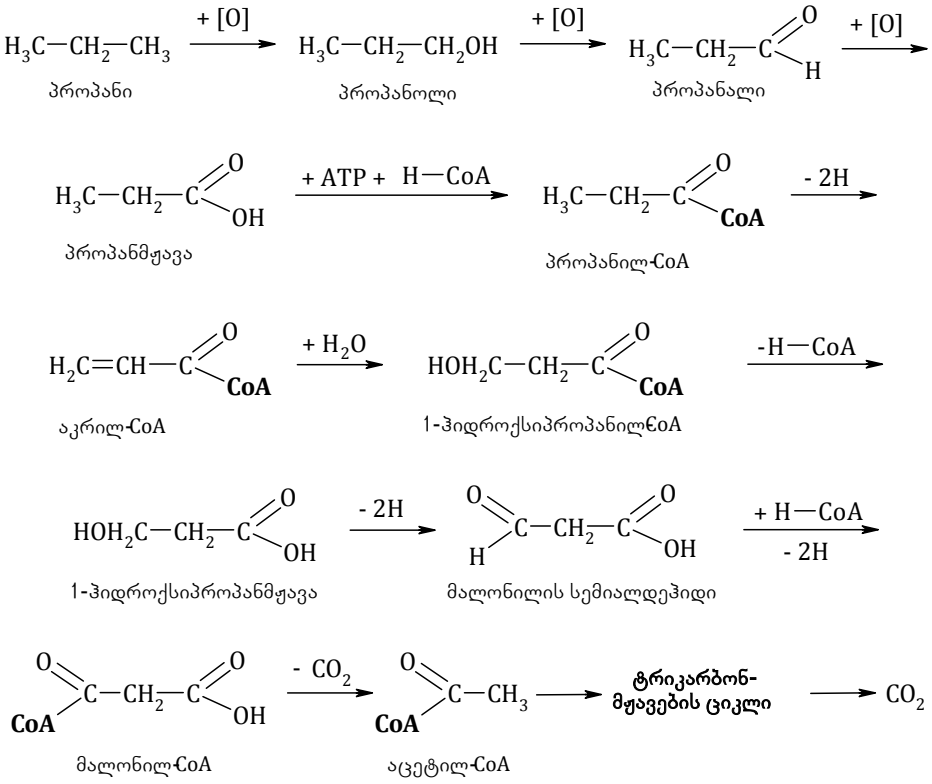
ნახ. 3.2. მეთანის მეტაბოლური გარდაქმნები.

მცენარის მიერ შთანთქმული ნიშანდებული ეთანის, პროპანის, ბუთანისა და პენტანის რადიოაქტიური ნახშირბადატომები უმთავრესად დაბალმოლეკულური ნაერთების ფრაქციებში იყრიან თავს. მათგან დომინანტურია ორგანული მჟავები – ფუმარის, ქარვის, მალონის, ლიმონისა და რძის მჟავები. აღნიშნული ნახშირწყალბადები მეთანის მსგავსად, $^{14}CO_2$-მდე იჟანგებიან. მაგ., ჩაის მცენარეებში მინერალიზდება 27–30% ეთანი და 10–13% პენტანი. ეთანის ნახშირბადატომების ზემოაღნიშნულ მჟავებში ჩართვა მიუთითებს, რომ ალკანის ჟანგვა მონოტერმინალური მექანიზმით მიმდინარეობს. წინააღმდეგ შემთხვევაში, დიტერმინალური ჟანგვის დროს უნდა წარმოქმნილიყო რადიოაქტიური გლიკოლის, გლიოქსალისა და მჟაუნის მჟავები, რაც არ შეინიშნება. ეთანის მონოტერმინალური ჟანგვის შედეგად აცეტილ-CoA ფორმირდება, რომელიც თავის მხრივ კრებსის ციკლის მჟავებში, კერძოდ, ქარვის მჟავაში ერთვება და ამ გზით ეთანის ნახშირბადატომები უჯრედის ნორმალურ მეტაბოლურ პროცესში ერთვება (ნახ. 3.3).



ნახ. 3.3. ეთანის მეტაბოლური გარდაქმნები.

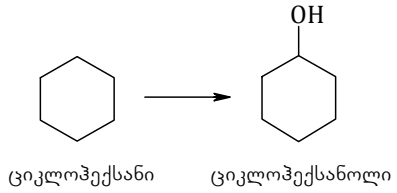
პროპანის მონოტერმინალური ჟანგვის შედეგად პროპიონმჟავა მიიღება, რომელიც თავის მხრივ მალონილ-CoA-ს წარმოქმნის, ხოლო ამ უკანასკნელის დეკარბოქსილირების შედეგად კი აცეტილ-CoA ფორმირდება (ნახ. 3.4).



ნახ. 3.4. პროპანის მეტაბოლური გარდაქმნები.

სხვა ალკანების მსგავსად, პენტანიც ერთი ბოლოდან იჟანგება და ვალერიანის მჟავას წარმოქმნის, ამის შემდეგ β-ჟანგვის გზით იწყებს დეგრადაციას. ასეთივე გარდაქმნებს განიცდიან უფრო გრძელჯაჭვიანი ალკანებიც. მაგ., ეგზოგენური [^{14}C] ოქტადეკანის წყლიან ემულსიასთან პრასის ფოთლების 40-წუთიანი ინკუბაციის შემდეგ ალკანის მთლიანი რადიოაქტიურობის 9.6% ესტერებში, 6.4% – სპირტებში, ხოლო 4% – ორგანულ მჟავებში ჩართული აღმოჩნდა.

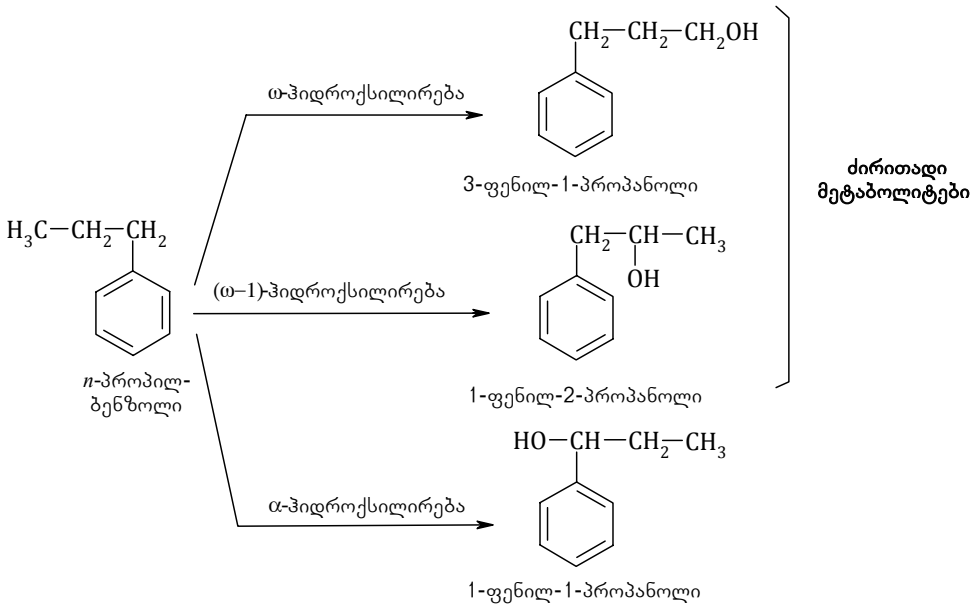
ციკლოჰექსანის მეტაბოლიზმი მიუთითებს, რომ ამ ნახშირწყალბადის ციკლი იშლება შესაბამისი ალიფატური პროდუქტების წარმოქმნით. დადგენილია, რომ ციკლოჰექსანის მეტაბოლიზმის პირველი ეტაპია მისი ჰიდროქსილირებით ციკლოჰექსანოლის წარმოქმნა (ნახ. 3.5):



ნახ. 3.5. ციკლოჰექსანის ჰიდროქსილირება.

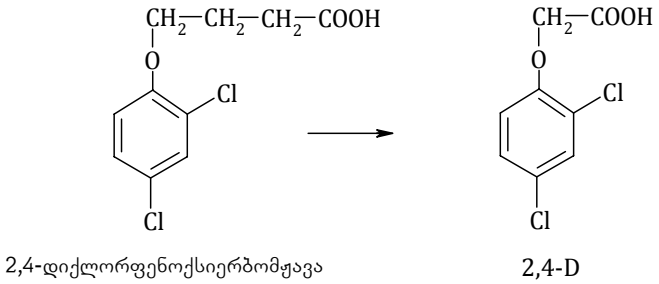
ალიფატურ ჯაჭვში ჰიდროქსილირება უფრო ადვილად მიმდინარეობს, ვიდრე არომატულ ბირთვში. ამას მოწმობს *n*-პროპილბენზოლის ბიოტრანსფორმაცია, რომლის დროსაც მხოლოდ ალკილის რადიკალი იჟანგება, ხოლო ბენზოლის ბირთვი "ხელუხლებელი" რჩება (ნახ. 3.6).

ამ დროს უპირატესად იმ ნახშირბადატომების ჰიდროქსილირება ხდება, რომლებიც ბირთვიდან დაშორებულია, კერძოდ, *n*-პროპილბენზოლის ჰიდროქსილირების ძირითადი მეტაბოლიტებია 3-ფენილ-1-პროპანოლი და 1-ფენილ-2-პროპანოლი, ხოლო 1-ფენილ-1-პროპანოლი მცირე რაოდენობით წარმოიქმნება.



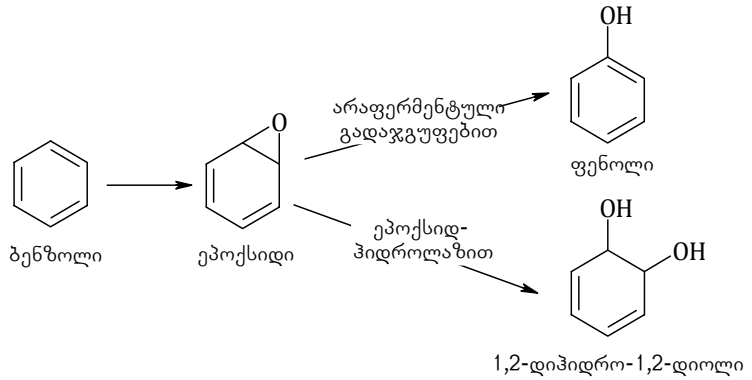
ნახ. 3.6. პროპილბენზოლის ჰიდროქსილირების გზები.

ფენოქსიალკილ-კარბონმჟავები, რომელთა გვერდითი ჯაჭვები 4 და მეტ ნახშირბადის ატომს შეიცავენ, მცენარეებში საკმაოდ ხშირად გვერდითი ჯაჭვის β-ჟანგვას განიცდიან. მაგ., 2,4-დიქლორ-ფენოქსიერბომჟავა ასეთი გარდაქმნის შედეგად 2,4-D-ს წარმოქმნის (ნახ. 3.7):



ნახ. 3.7. ალიფატური ჯაჭვის დამოკლება ჰიდროქსილირების შედეგად.

არომატული ბირთვის ჰიდროქსილირება ორ სტადიას მოიცავს. სავარაუდოდ, შუალედური პრო-დუქტია ეპოქსიდი, რომლისგანაც შემდგომში არაფერმენტული ან ფერმენტული გზით შესაბამისად მონოფენოლი ან 1,2-დიჰიდრო-1,2-დიოლი უნდა წარმოიქმნას (ნახ. 3.8):

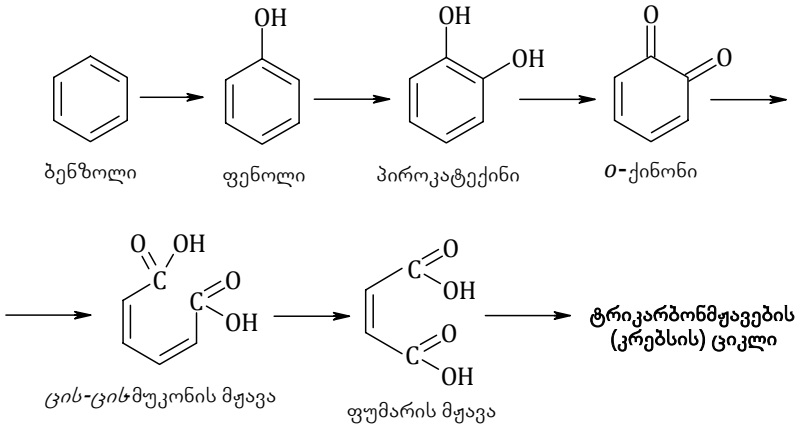


ნახ. 3.8. ბენზოლის ჰიდროქსილირების ორი გზა.

რადიოაქტიური ნახშირბადით ნიშანდებული ბენზოლის და ფენოლის გამოყენებით ნაჩვენებია, რომ ეგზოგენური არომატული ნახშირწყალბადების და მონოფენოლების ბიოტრანსფორმაცია არომატული

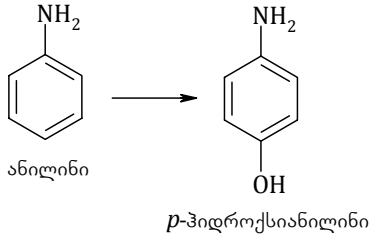
რგოლის გახლეჩით მიმდინარეობს. ამ ნაერთების ნახშირბადის ატომები, უჯრედული მეტაბოლიზმის შედეგად კარბონმჟავებსა და ამინომჟავებში ერთვებიან. მსგავსი მონაცემები მიღებულია, აგრეთვე ტოლუოლისათვის, α-ნაფთოლისა და ბენზიდინისათვის.

მცენარეულ ქსოვილში ბენზოლის ან ფენოლის შთანთქმის შემდეგ ყოველთვის იდენტიფიცირდება მუკონისა და ფუმარის მჟავები. ფუმარის მჟავა, როგორც ცნობილია, მუკონის მჟავას შემდგომი დაჟანგვით ფორმირდება. ამიტომ სავარაუდოა, რომ მცენარეების მიერ ბენზოლისა და ფენოლის ჟანგვითი დეგრადაციის პროცესში არომატული რგოლის გახლეჩის პირველ პროდუქტს მუკონის მჟავა წარმოადგენს, ხოლო ამ პროცესის შუალედურ ეტაპზე პიროკატექინი და o-ქინონი წარმოიქმნებიან (ნახ. 3.9). საინტერესოა, რომ ანალოგიურად ხდება ენდოგენური სუბსტრატების არომატული რგოლის დაშლა – როდესაც 3,4-დიჰიდროქსიბენზოის მჟავასაგან 3-კარბოქსიმუკონის მჟავა წარმოიქმნება.

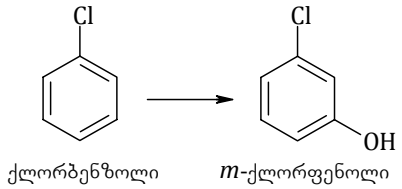


ნახ. 3.9. ბენზოლის მეტაბოლიზმი, რომელიც არომატული ბირთვის გახლეჩით მიმდინარეობს.

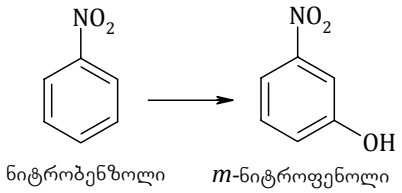
ორგანული ქსენობიოტიკების დიდი ნაწილი სწორედ არომატული ჰიდროქსილირების გზით გარდაიქმნება. ასეთ ტრანსფორმაციას განიცდიან არამარტო მოდელური ქსენობიოტიკები (მაგ., ქლორბენზოლი, ნიტრობენზოლი, ანილინი და სხვ.) (ნახ. 3.10-3.12), არამედ ბენზოლის ბირთვის შემცველი მრავალი პესტიციდიც (მაგ., ქლორსულფურონი, ბენტაზინი, დიქლოფოპი და სხვ.) (ნახ. 3.13-3.15):



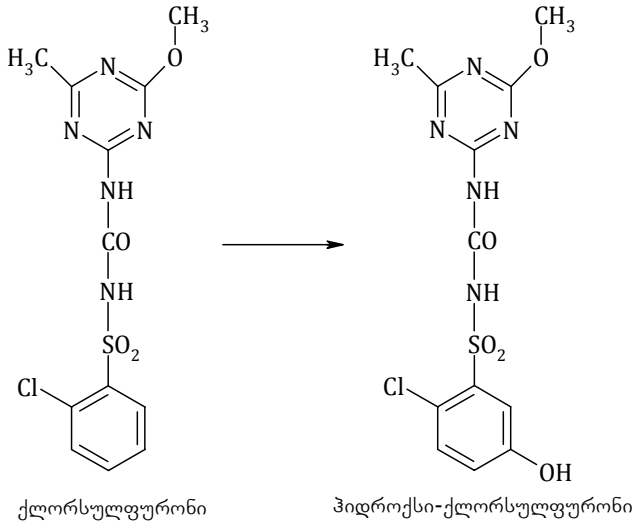
ნახ. 3.10. ანილინის 4-ჰიდროქსილირება.



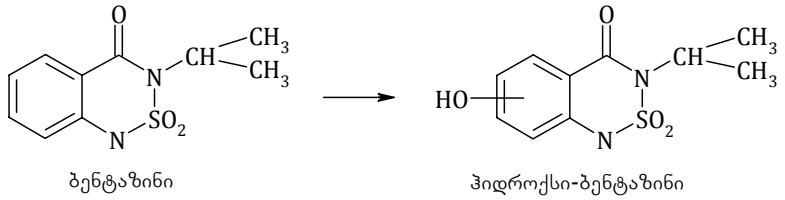
ნახ. 3.11. ქლორბენზოლის 3-ჰიდროქსილირება.



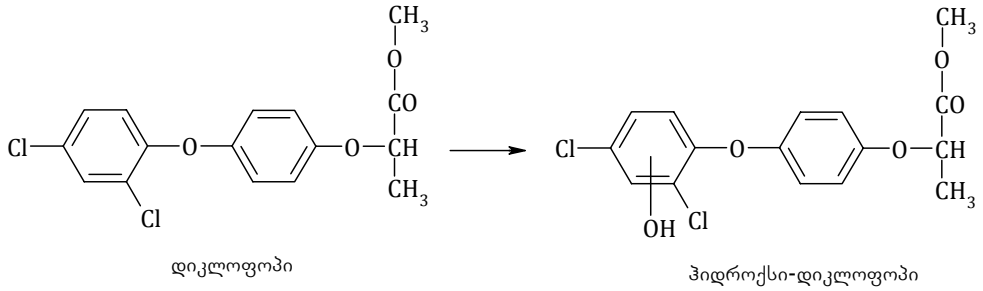
ნახ. 3.12. ნიტრობენზოლის 3-ჰიდროქსილირება.



ნახ. 3.13. პესტიციდ ქლორსულფურონის არომატული ჰიდროქსილირება.

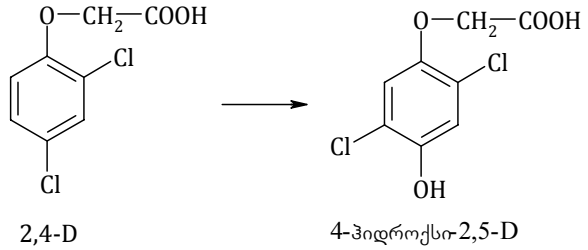


ნახ. 3.14. პესტიციდ ბენტაზინის არომატული ჰიდროქსილირება.



ნახ. 3.15. პესტიციდ დიქლოფოპის არომატული ჰიდროქსილირება.

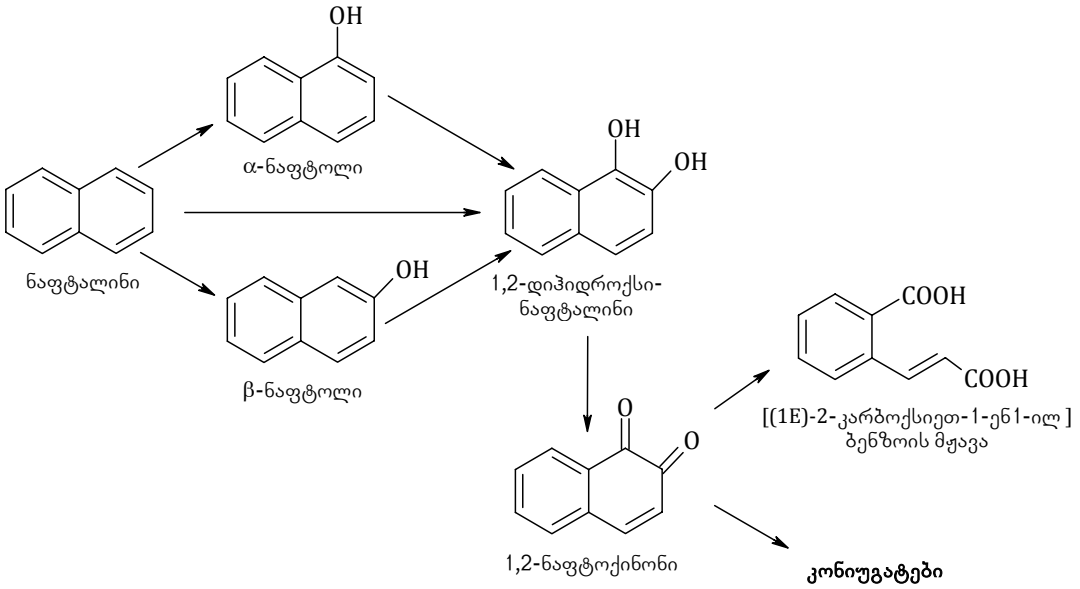
ფენოქსიძმარმჟავა და მისი წარმოებული ჰერბიციდები, უმთავრესად, არომატული რგოლის მე-4 მდგომარეობაში ჰიდროქსილირდება. არომატულ ბირთვში ჰალოგენირებული ფენოქსიძმარმჟავები ჰიდროქსილირდებიან ჰალოგენებით ჩაუნაცვლებელ ბენზოლის ბირთვის ნახშირბადის ატომებში. ამავე დროს, 2,4-D-ს შემთხვევაში ჰიდროქსილირება ხშირად მე-4 მდგომარეობაში ხდება და ქლორის ატომი მე-3 ან მე-5 მდგომარეობაში გადაინაცვლებს (ნახ. 3.16).



ნახ. 3.16. 2,4-D-ს ჰიდროქსილირება, რის შედეგადაც ქლორის ატომი არომატულ ბირთვში პოზიციას იცვლის.

ჰიდროქსილირებით მიმდინარეობს ორგანიზმში მოხვედრილი პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადების ტრანსფორმაციაც. ნაჩვენებია, რომ მთელი რიგი პოლიარომატული ნაერთები – ნაფ-

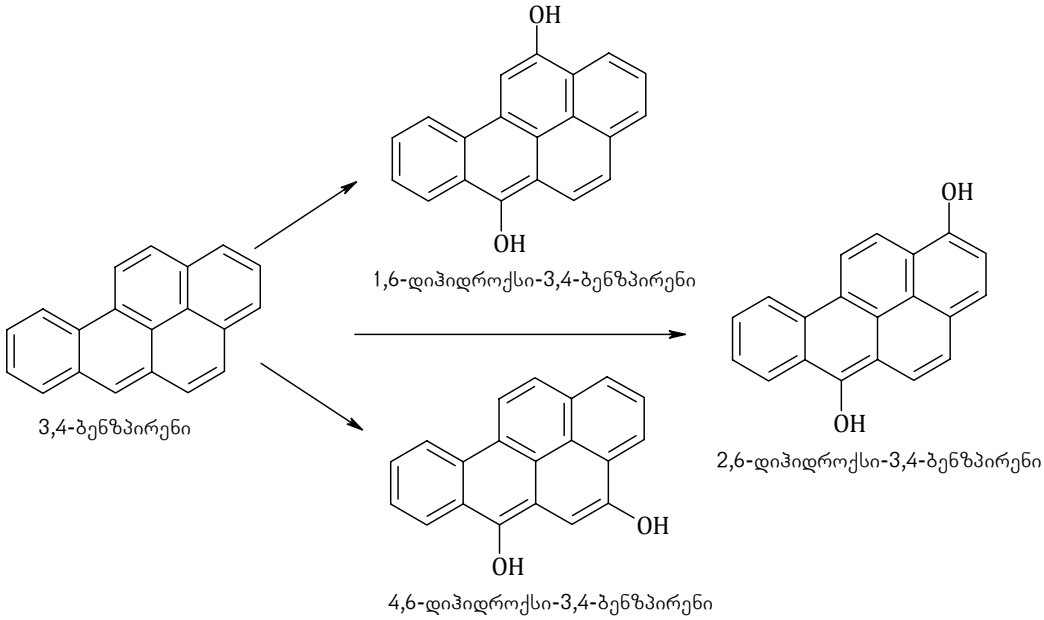
ტალინი 3,4-ბენზპირენი, ბენზ[a]ანტრაცენი, დიბენზანტრაცენი და სხვები მცენარეებში ჟანგვის შედეგად იშლება და ნახშირბადის ატომების მნიშვნელოვანი ნაწილი ალიფატურ ნაერთებში ერთვება. მცენარეებში ამ ნახშირწყალბადების ტრანსფორმაციის პირველად რეაქციას ჰიდროქსილირება წარმოადგენს. უნდა აღინიშნოს, რომ არაჩანაცვლებულ პოლიარომატულ ბირთვში ყოველთვის არსებობს ე.წ. L-უბანი, რომელიც ჰიდროქსილირების სამიზნეა. მაგ., ნაფტალინში არომატული ბირთვი 1 და 2 მდგომარეობებში ჰიდროქსილირდება, ხოლო 1,2-დიჰიდროქსინაფტალინი შემდგომში ქინონამდე იჟანგება, რასაც წარმოქმნილი ნაერთის კონიუგაცია, ან არომატული ბირთვის გახლეჩა მოსდევს (ნახ. 3.17):



ნახ. 3.17. ნაფტალინის მეტაბოლიზმი.

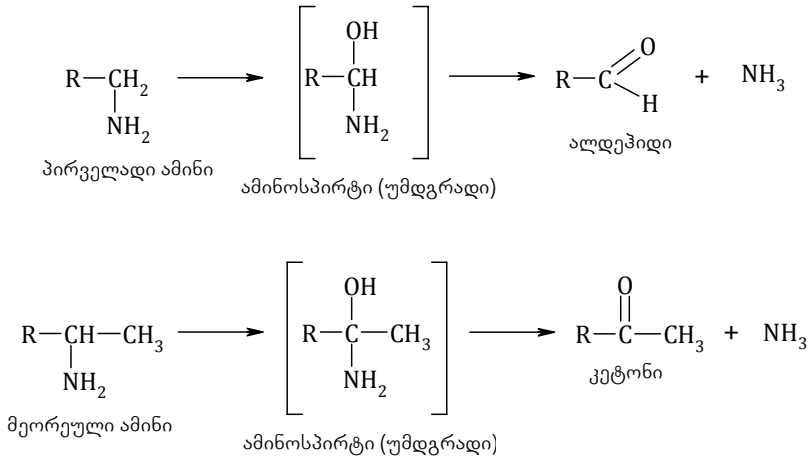
აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადების მეტაბოლიზმის პროცესში ინტერმედიატებად ქინონების ფორმირება განაპირობებს ამ ნაერთების კანცეროგენულ და მუტაგენურ თვისებებს, რადგან სწორედ ქინონი უკავშირდება ДНА-ის მოლეკულას, რაც უჯრედების პროლიფერაციის ან მუტაციის მიზეზი ხდება.

3,4-ბენზპირენში L-უბანია მე-6 მდგომარეობა, რომელიც ყველა შემთხვევაში ჰიდროქსილირდება (ნახ. 3.18):



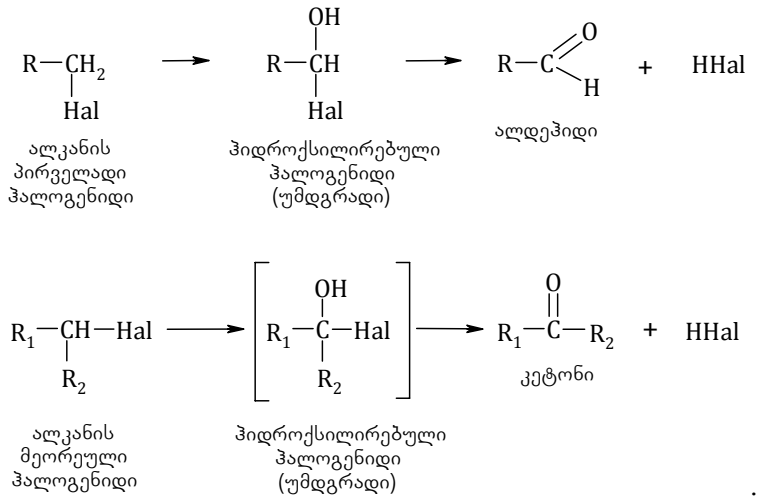
ნახ. 3.18. 3,4-ბენზპირენის ჰიდროქსილირება.

ქსენობიოტიკის ნახშირბადატომის ჰიდროქსილირება ხშირად იწვევს უმდგრადი შუალედური ნაერთის წარმოქმნას, რაც შემდგომში უცხო ნაერთის მოლეკულიდან მცირე ზომის ფრაგმენტის მოხლეჩით გრძელდება. მაგ., ამინები ფუნქციონალიზაციის ეტაპზე C-ჰიდროქსილირებას ექვემდებარება. ამ რეაქციის შედეგად უმდგრადი ამინოსპირტი წარმოიქმნება, რომლის დაშლის საბოლოო პროდუქტები ამონიაკი და ალდეჰიდი ან კეტონია (ნახ. 3.19):



ნახ. 3.19. ამინების C-ჰიდროქსილირება.

ანალოგიურად მიმდინარეობს ნახშირწყალბადების მონოჰალოგენნაწარმების გარდაქმნაც. ამ შემთვევაში ინტერმედიატს ჰიდროქსილირებული ჰალოგენალკილი წარმოადგენს, ხოლო საბოლოო პროდუქტებს – ჰალოგენწყალბადმჟავა და ალდეჰიდი ან კეტონი (ნახ. 3.20):



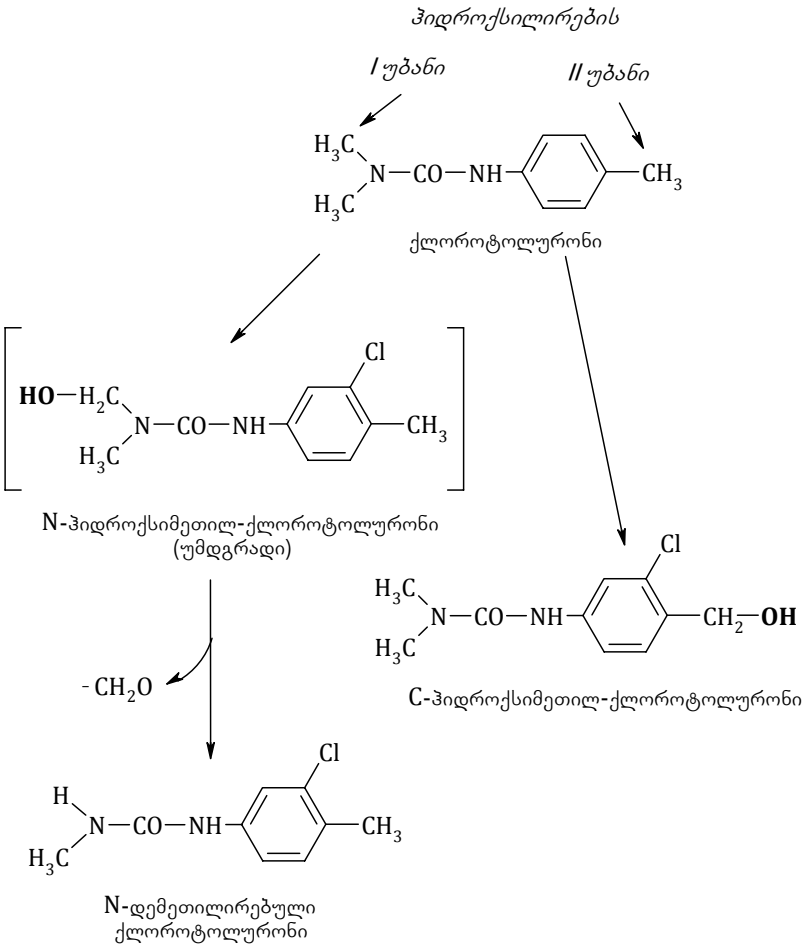
ნახ. 3.20. ალკანების მონოჰალოგენიდების C-ჰიდროქსილირება.

ამ გზით აზოტისა და ჰალოგენის ატომები წყალბადნაერთის სახით სცილდება ტოქსიკანტის მოლეკულას, ამასთანავე იზრდება ნახშირბადის ჟანგვის ხარისხი და მოლეკულის პოლარობა, რაც მნიშვნელოვნად აადვილებს შემდგომ მეტაბოლურ გარდაქმნებს.

დემეთილირება, რომელსაც მრავალი ქსენობიოტიკი განიცდის, N-, O- და S-ატომებთან დაკავშირებული მეთილის ჯგუფების ჰიდროქსილირების შედეგია. ამ დროს წარმოიქმნება შესაბამისი ჰიდროქსიმეთილწარმოებულები, რომლებიც ქიმიურად არასტაბილურ რადიკალებს წარმოადგენენ და ფორმალდეჰიდის სახით ადვილად სცილდებიან მოლეკულას. შესაბამისად, არჩევენ N-, O- და S-დემეთილირების რეაქციებს.

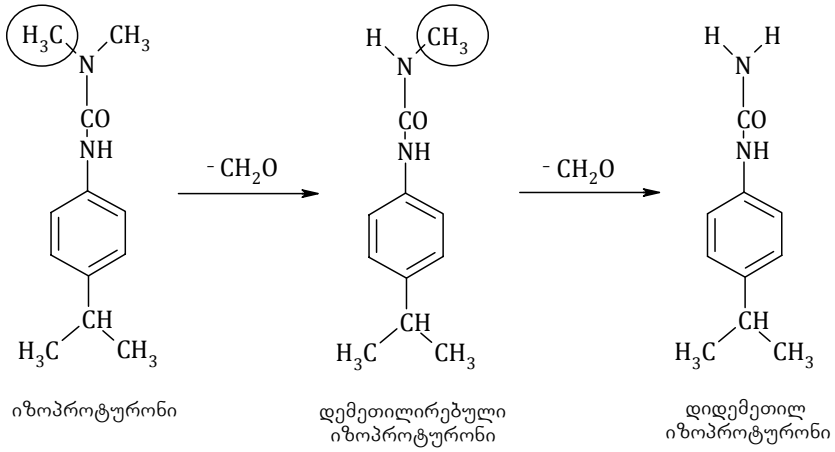
N-დემეთილირების თვალსაჩინო მაგალითია შარდოვანას წარმოებული ჰერბიციდის – ქლორტოლურონის გარდაქმნა (ნახ. 3.21). ეს ჰერბიციდი N- და C-მეთილის ჯგუფებს შეიცავს. ჰიდროქსილირებას გა-

ნიცდის ორივე ტიპის მეთილის ჯგუფი, მაგრამ N-ჰიდროქსიმეთილის ჯგუფი უმდგრადია და იგი ფორმალდეჰიდის სახით ეხლიჩება აზოტის ატომს (ხდება N-დემეთილირება). ამიტომ მეტაბოლიტებს შორის იდენტიფიცირდება არა უშუალოდ N-ჰიდროქსიმეთილქლოროტოლურონი, არამედ N-დემეთილირებული ქლოროტოლურონი. არომატულ ბირთვთან მიერთებული C-ჰიდროქსიმეთილის ჯგუფი გაცილებით მდგრადია და იგი დემეთილირებას არ განიცდის.



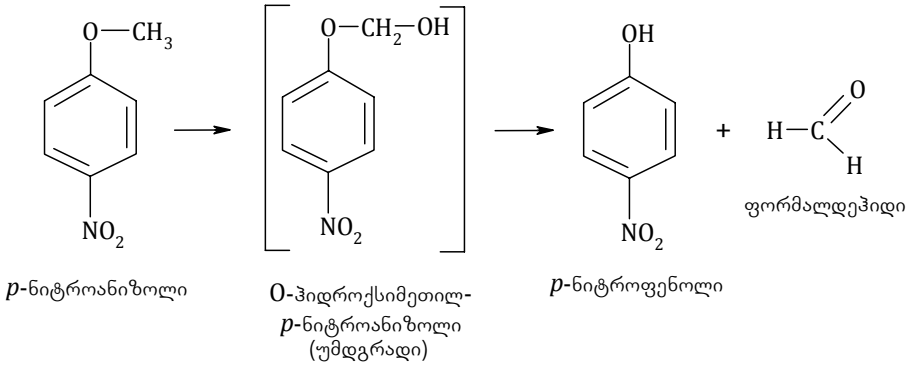
ნახ. 3.21. N- და C-მეთილის ჯგუფების ჰიდროქსილირება ჰერბიციდ ქლოროტოლურონის მაგალითზე.

N-დემეთილირებას ექვემდებარება ჰერბიციდი იზოპროტურონიც (ნახ. 3.22). საინტერესოა აღინიშნოს, რომ ეს ნაერთი ფიტოტოქსიკურია. N-დემეთილირების პირველი სტადიის შედეგად მისი ფიტოტოქსიკურობა საგრძნობლად მცირდება, ხოლო ორივე N-მეთილის მოცილების შემდეგ მთლიანად ქრება.



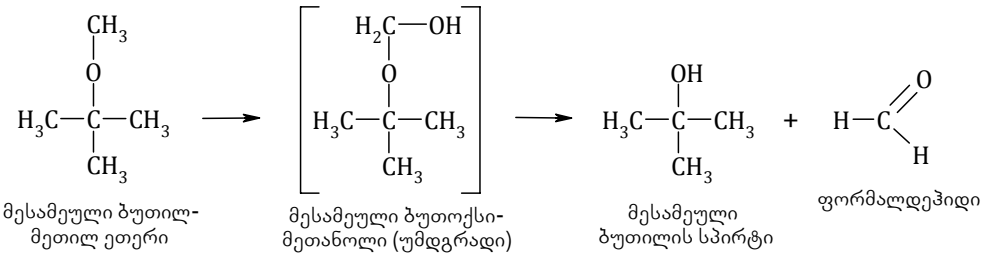
ნახ. 3.22. ჰერბიციდ იზოპროტურონის ორჯერადი N-დემეთილირების რეაქციები.

O-დემეთილირება ეთერების ტიპის სუბსტრატებიდან მეთოქსიჯგუფების მოცილების ფართოდ გავრცელებულ რეაქციას წარმოადგენს. რეაქციის მექანიზმი N-დემეთილირების ანალოგიურია და პროდუქტებს შესაბამისი ჰიდროქსიწარმოებული და ფორმალდეჰიდი წარმოადგენენ, რაც მკაფიოდ ჩანს *p*-ნიტროანიზოლის გარდაქმნის მაგალითით (ნახ. 3.23):



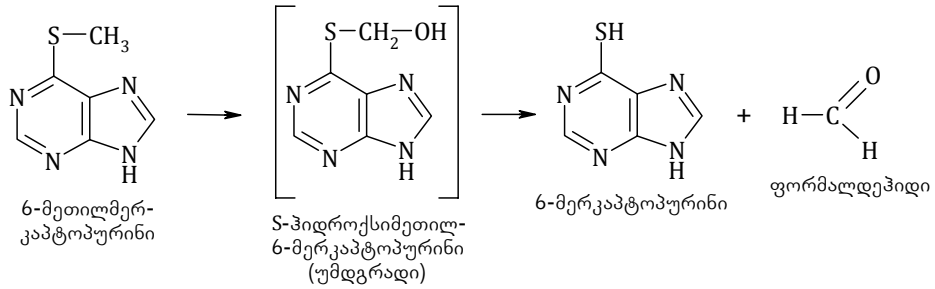
ნახ. 3.23. *p*-ნიტროანიზოლის O-დემეთილირების რეაქცია.

O-დემეთილირების გზით მნიშვნელოვნად კარგავს თავის ტოქსიკურობას გარემოს დამაბინძურებელი ნაერთი – მესამეული ბუთილ-მეთილ ეთერი ანუ მეთილ-*ტერტ*-ბუთილ ეთერი (MTBE) (ნახ. 3.24), რომელიც ტეტრამეთილ-ტყვიის ნაცვლად გამოიყენება, როგორც საწვავის ანტიდეტონატორული დანამატი.



ნახ. 3.24. MTBE-ს O-დემეთილირების რეაქცია.

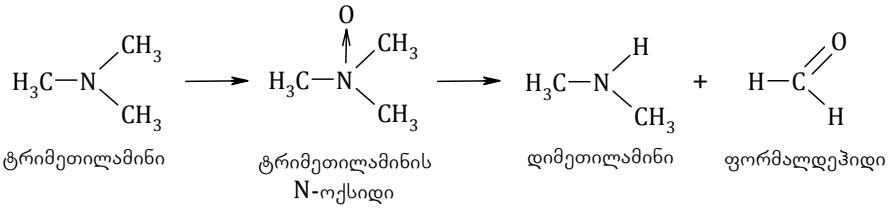
S-დემეთილირებას, რომელსაც ხშირად აქვს ადგილი გოგირდშემცველი პესტიციდების და წამლების მეტაბოლიზმის საწყის სტადიაზე, წინ უძღვის S-მეთილის ჯგუფის ჰიდროქსილირება, რომლის პროდუქტი – S-ჰიდროქსიმეთილის ჯგუფი არასტაბილურობის გამო შიდამოლეკულურ გადაჯგუფებას განიცდის და ფორმალდეჰიდის გენერირებით იშლება (ნახ. 3.25).



ნახ. 3.25. 6-მეთილმერკაპტოპურინის S-დემეთილირების რეაქცია.

N-ჟანგვა, რომლის დროსაც უშუალო მონოოქსიგენირებას აზოტის ატომი განიცდის, არასტაბილურ პროდუქტს – N-ოქსიდს წარმოქმნის. წინასწარ N-ჟანგვას ამინების ჰიდროქსილირების შესაძლო გზად მიიჩნევენ. ცნობილია, რომ ციტოქრომ P450 მხოლოდ პირველადი ამინების N-ჟანგვაში მონაწილეობს, მეორეული და მესამეული ამინები კი მიკროსომული NADPH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინით იჟანგე-

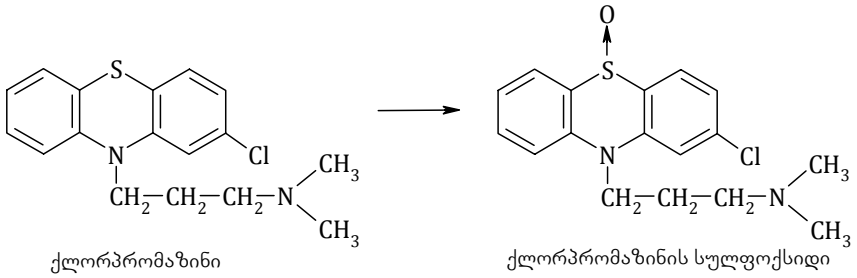
ბიან. N-ოქსიდი ხშირად საწყის ქსენობიოტიკზე უფრო ტოქსიკურია. ციტოქრომ P450-ს შეუძლია N-ოქსიდებთან შემდგომი ურთიერთქმედებაც და საბოლოოდ N-დემეთილირებული პროდუქტი მიიღება (ნახ. 3.26):



ნახ. 3.26. 6-მეთილმერკაპტოპურინის S-დემეთილირების რეაქცია.

S-ჟანგვა, რომლის საშუალებითაც მიკროსომული მონოოქსიგენაზები გოგირდშემცველ ჰიდროფობულ ნაერთებს გარდაქმნიან, N-ჟანგვისაგან განსხვავებით, ყოველთვის ციტოქრომ P450-დამოკიდებული პროცესია. უნდა აღინიშნოს, რომ ამ დროს მიღებული პროდუქტი უფრო მაღალი ინსექტიციდური აქტივობით გამოირჩევა, ვიდრე საწყისი ნაერთი. წარმოქმნილი S-ოქსიდები შემდგომში სულფოჯგუფამდე იჟანგება.

S-ჟანგვის თვალსაჩინო მაგალითია მცენარეებში ქლორპრომაზინის შესაბამის სულფოქსიდში გადასვლა (ნახ. 3.27):



ნახ. 3.27. ქლორპრომაზინის S-ჟანგვა.

ერთი და იგივე ქსენობიოტიკი რამდენიმე გზით შეიძლება დაიჟანგოს. ეს, როგორც წესი, თვით ნაერთის ქიმიურ აღნაგობაზე, კერძოდ, არაპოლარული ჯგუფების განლაგებაზეა დამოკიდებული. მაგალითისათვის შეიძლება განვიხილოთ ცხოველურ მიკროსომებში N,N-დიმეთილანილინის ციტოქრომ P450-დამოკიდებული ჟანგვის გზები. დიმეთილანილინის მოლეკულა ორ ჰიდროფობულ უბანს შეიცავს: ცალ მხარეს მეთილის ჯგუფებს, მეორე მხარეს კი ფენილის რადიკალს. ამის გამო მიკროსომული NADPH-დამოკიდებული მონოოქსიგენაზა დიმეთილანილინს სამი ალტერნატიული გზით: N-ჟანგვით, N-დემეთილირებით ან *p*-ჰიდროქსილირებით ჟანგავს (ნახ. 3.28).

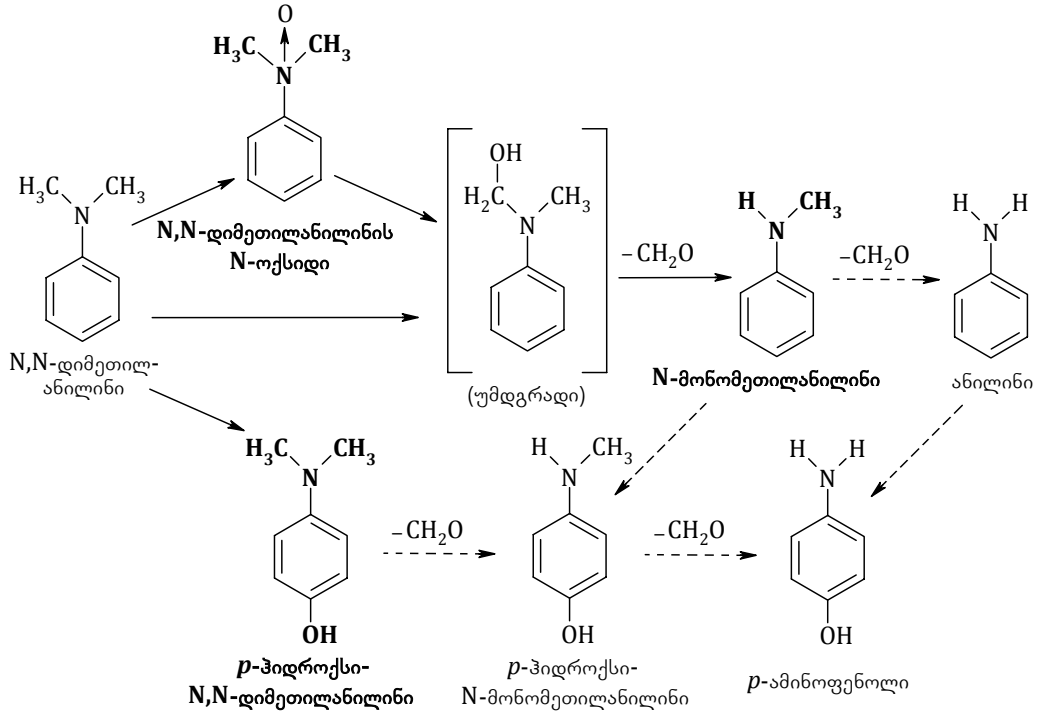
N-ჟანგვის შედეგად ფორმირებული N,N-დიმეთილანილინის N-ოქსიდი შემდგომში ციტოქრომ P450-ის მოქმედებით უმდგრად N-ჰიდროქსიმეთილ-წარმოებულად გარდაიქმნება, რომელსაც ადვილად სცილდება ფორმალდეჰიდი და N-მონომეთილანილინი მიიღება.

N-ჰიდროქსიმეთილ-წარმოებული შესაძლოა N-ჟანგვის შუალედური რგოლის გარეშეც, უშუალოდ N,N-დიმეთილანილინის ჰიდროქსილირების საშუალებით წარმოიქმნას. ამ შემთხვევაშიც ჟანგვის ტიპი N-დემეთილირებაა და პროდუქტს N-მონომეთილანილინი წარმოადგენს.

ციტოქრომ P450-ით N,N-დიმეთილანილინის ჟანგვის მესამე გზაა არომატული ბირთვის ჰიდროქსილირება, რომელიც *p*-მდგომარეობაში ხორციელდება და კიდევ ერთ პროდუქტს – *p*-ჰიდროქსი-N,N-დიმეთილანილინს გენერირებს.

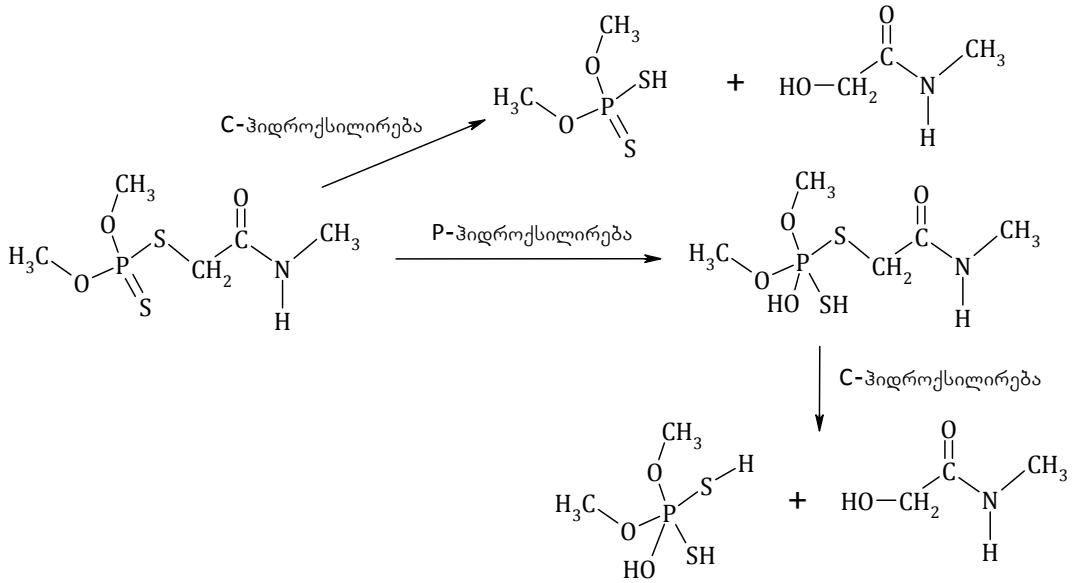
უნდა შევნიშნოთ, რომ მიკროსომული NADPH-დამოკიდებული ჟანგვის შედეგად სარეაქციო არეში სწორედ ეს სამი პროდუქტი – N-ოქსიდი, მონომეთილანილინი და *p*-ჰიდროქსი-N,N-დიმეთილანილინი იდენტიფიცირდება, თუმცა თეორიულად შესაძლებელია, რომ დიმეთილანილინის მონოოქსიგენირების პროდუქტებს ციტოქრომ P450 შემდგომი ჟანგვის სუბსტრატებად იყენებდეს, რის შედეგადაც საბოლოო

ჯამში *p*-ამინოფენოლი უნდა წარმოიქმნას. პრაქტიკულად ეს მომდევნო რეაქციები უფრო ნაკლებად უნდა იყოს დამოკიდებული ციტოქრომ P450-ზე, რადგან ჰემოპროტეინი სპეციფიკურია ჰიდროფობული სუბსტრატების მიმართ, განხილულ შემთხვევაში კი ყოველი რეაქციის შემდეგ მიღებული პროდუქტის პოლარობა საგრძნობლად იზრდება.



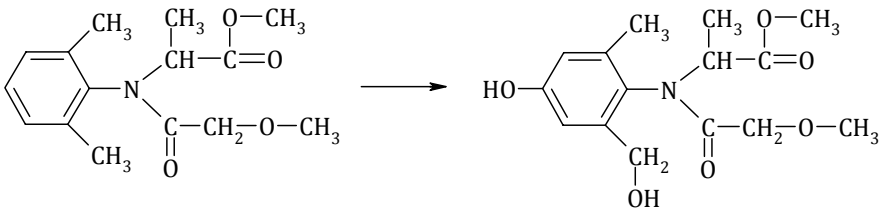
ნახ. 3.28. N,N-დიმეთილანილინის ციტოქრომ P450-დამოკიდებული ჟანგვის გზები.
მსხვილი შრიფტით მოცემულია ჟანგვის ძირითადი იდენტიფიცირებული პროდუქტები, ხოლო წყვეტილი ისრებით ნაჩვენებია თეორიულად შესაძლებელი რეაქციები.

ფუნგიციდ ბი-58-ის აქტიურ საწყისს დიმეტოატი – გოგირდშემცველი ფოსფორორგანული ამიდი წარმოადგენს, ამ ნაერთის ფუნქციონალიზაციის რამდენიმე შესაძლო გზა არსებობს (C-, P- და S-ჰიდროქსილირება, O- და N-დემეთილირება და სხვ.), რომელთაგან ზოგიერთს სულფჰიდრილური ჯგუფის შემცველი ნაერთის წარმოქმნამდე მივყავართ, ეს უკანასკნელნი კი ჰემოპროტეინების ინჰიბირებას ახდენენ (ნახ. 3.29).



ნახ. 3.29. ფუნგიციდ დიმეტოატის ფერმენტული ჟანგვის შედეგად სულფჰიდრილური ჯგუფების შემცველი ინტერმედიატების წარმოქმნის სავარაუდო სქემა.

განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს ფუნგიციდ მეტალაქსილის გარდაქმნა სალათისა და ვაზის უჯრედულ კულტურებში. ამ ნაერთის თავისებურება იმაში მდგომარეობს, რომ მცენარეში მისი მეტაბოლიზმის საწყის სტადიაზე ერთდროულად ჰიდროქსილირდება არომატული ბირთვი, მეთილის ჯგუფი და N-მეთოქსიაცეტილის რადიკალიც (ნახ. 3.30):

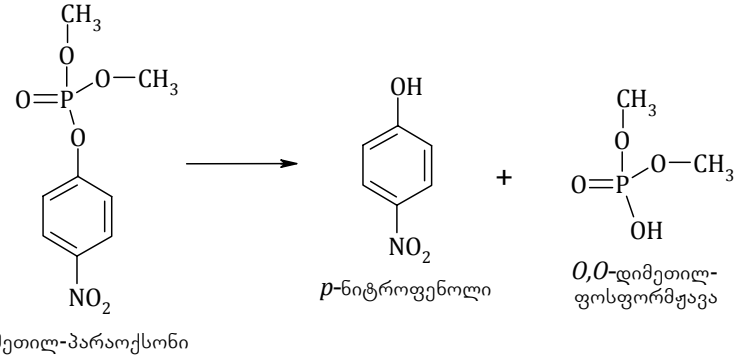


ნახ. 3.30. ფუნგიციდ მეტალაქსილის ჰიდროქსილირება.

ზემოთმოყვანილი მონაცემები კიდევ ერთხელ მიუთითებენ ჰიდროქსილირების რეაქციის უნივერსალურობაზე სხვადასხვა სტრუქტურის მქონე ქიმიური ნაერთების პირველად გარდაქმნებში. მომავალში (თავი 5) განხილული იქნება ძირითადი ჟანგვითი ფერმენტები, რომლებიც მცენარეულ უჯრედში ორგანული ქსენობიოტიკების ჰიდროქსილირებას აკატალიზებენ.

3.2.2 ჰიდროლიზი

ლიპოფილური ორგანული ქსენობიოტიკები, რომლებიც ეთერულ ან ესტერულ ბმებს შეიცავენ, ფუნქციურ ჯგუფებს არამარტო ჟანგვითი დეგრადაციის შედეგად, არამედ თვით ქსენობიოტიკების მოლეკულების ჰიდროლიზური გახლეჩითაც იძენენ. ამის მაგალითია ისეთი ტოქსიკური ნაერთები, როგორებიცაა ფტალის მჟავას ესტერები და პესტიციდები: 2,4-D, მეთილდიქლოფენი, ბრომოქსილინ ოქტანოატი, ბინაპაკრილი, ტრიკლოპირი, არილფენოქსიპროპიონატი, პირეტრინი, მეთილ პარაოქსონი და სხვ. (ნახ. 3.31).

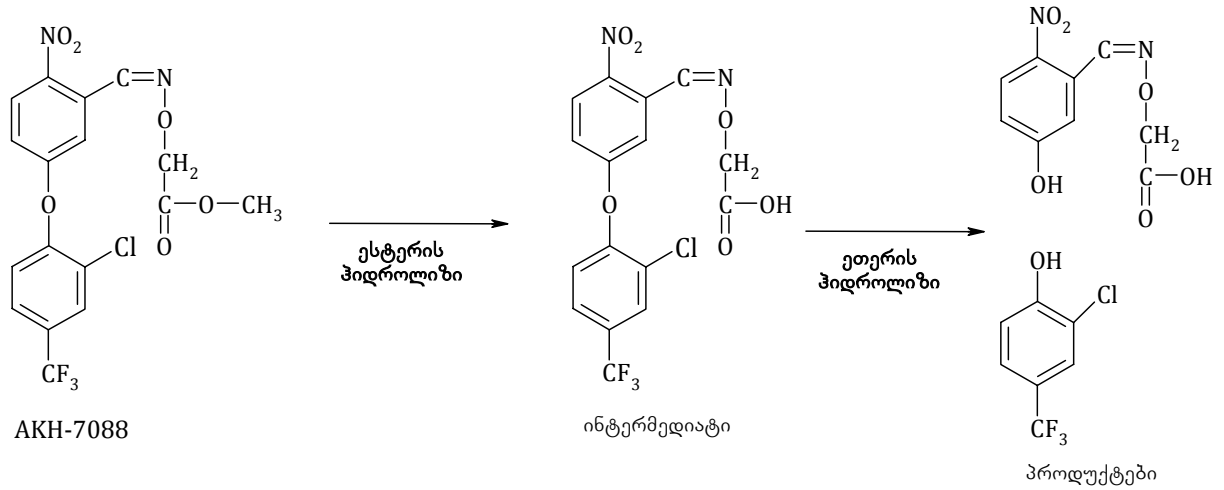


ნახ. 3.31. პესტიციდ მეთილ-პარაოქსონის ჰიდროლიზური დაშლა.

ნაჩვენებია, რომ ხორბალში, ქერში და ზოგიერთ სარეველა ბალახში ესტერული ბმის შემცველი ჰერბიციდები ფერმენტულად ჰიდროლიზდება. მაგ., ტრიკლოპირის სხვადასხვა ესტერებით აღნიშნული მცენარეების დამუშავებიდან 3 დღის შემდეგ უჯრედში შეღწეული ესტერების 94% ჰიდროლიზებული აღმოჩნდა.

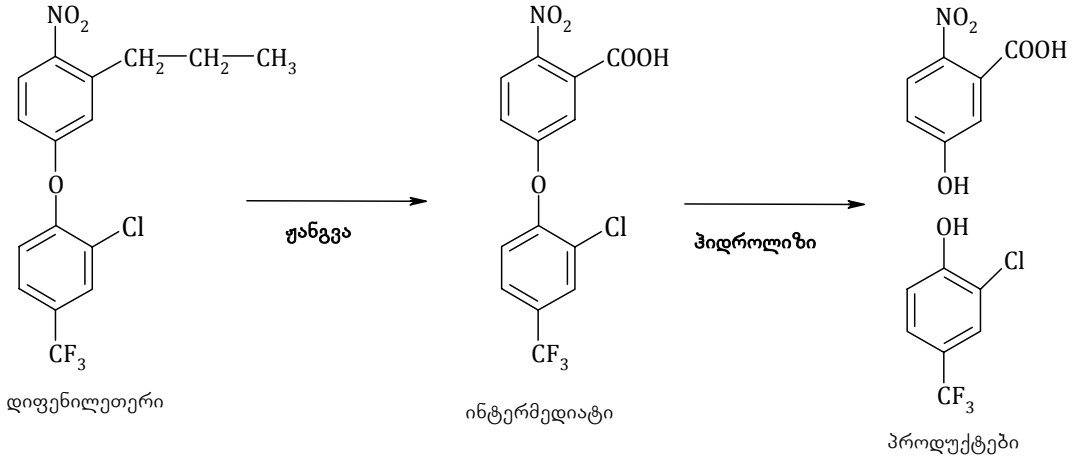
სოიაში სულფონილ-შარდოვანას წარმოებულების მეტაბოლიზმი მიუთითებს იმაზე, რომ ესტერული ბმების გახლეჩის ინტენსივობა განსხვავებულია. ტიფენსულფურონ-მეთილი ძალიან სწრაფად ჰიდროლიზდება შესაბამისი ტიფენსულფურონის მჟავას წარმოქმნით. ტიფენგოგირდმჟავას მეთილ-ესტერის ნახევარდაშლის პერიოდი ქსოვილებში 4–6 სთ-ს შეადგენს, ქლორიმურონ-ეთილი შედარებით ნაკლები ინტენსივობით ჰიდროლიზდება, ხოლო მეთსულფურონ-მეთილი იგივე პირობებში საერთოდ არ განიცდის დეესტერიფიკაციას.

ქსენობიოტიკი, რომელიც ესტერულ ბმას შეიცავს, პირველადი გარდაქმნებისას სწორედ ამ ბმის გახლეჩით იშლება. ეთერული ბმა ესტერულთან შედარებით ნაკლებად ჰიდროლიზდება. მაგ., მაღალი სელექტიურობის მქონე ჰერბიციდი – AKH-7088, რომელიც გვერდით ჯაჭვებში ესტერების შემცველ დიფენილეთერს წარმოადგენს, ჯერ ესტერული, შემდეგ კი ეთერული ბმის ჰიდროლიზით იშლება (ნახ. 3.32).



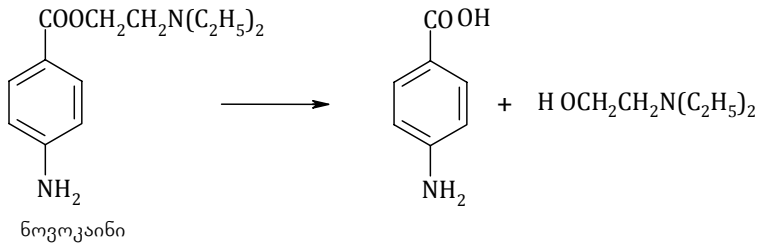
ნახ. 3.32. ჰერბიციდ AKH-7088-ს დაშლა ესტერული და ეთერული ბმების თანმიმდევრული ჰიდროლიზით.

სენობიოტიკ-ეთერებში თავდაპირველად სხვა, ადვილად დასაჟანგი ჯგუფების ტრანსფორმაცია მიმდინარეობს და მხოლოდ ამის შემდეგ იწყება ეთერული ბმების ჰიდროლიზი. მაგ., დიფენილ- ეთერების ჰიდროლიზური გახლეჩა იმ შემთხვევაში ხდება, როდესაც ამ ნაერთებს არომატულ ბირთვში ალკილური ჩამნაცვლებლები სცილდება. ასეთი კანონზომიერება გამოვლენილია ხორბლის, შვრიის, კოინდრის და სოიის მაგალითებზე (ნახ. 3.33).



ნახ. 3.33. დიფენილეთერული ჰერბიციდის მეტაბოლიზმი, რომლის დროსაც ჯერ გვერდითი ალიფატური ჯაჭვის β-ჟანგვა ხდება, შემდეგ კი ეთერული ბმის ჰიდროლიზი.

ღვიძლში დეტოქსიკაციისას ჰიდროლიზური გზით იშლება ანესთეტიკი ნოვოკაინიც (ნახ. 3.34):

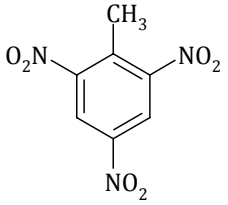


ნახ. 3.34. ნოვოკაინის ჰიდროლიზური დაშლა ღვიძლში.

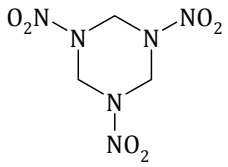
ჰიდროლიზით ქსენობიოტიკთა დაშლა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ჰერბიციდების დაშლისას. ეს რეაქციები ესტერაზების კლასის ფერმენტებით კატალიზდება, რაც დეტალურად ქვეთავში 5.1.4 იქნება განხილული.

3.2.3 აღდგენითი გარდაქმნები

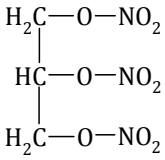
ზოგიერთი ქსენობიოტიკისათვის ფუნქციონალიზაცია აღდგენით რეაქციას წარმოადგენს. ასეთ ტოქსიკანტებს წარმოადგენენ ერთი მხრივ პოლიჰალოგენირებული ნახშირწყალბადები (ქლორირებული ალკანები, ალკენები, არენები, ბიფენილები და ა.შ.). მეორე მხრივ კი ნიტროჯგუფების შემცველი ნაერთები (ნიტრობენზოლი, დინიტრობენზოლი, ფეთქებადი ნივთიერებები (ნახ. 3.35): 2,4,6-ტრინიტრო-ტოლუოლი (იგივე ტროტილი, ანუ ტოლი – TNT), 1,2,3-ტრინიტროგლიცერინი (იგივე ნიტროგლიცერინი), ჰექსაჰიდრო-1,3,5-ტრინიტრო-1,3,5-ტრიაზინი (ცნობილია, როგორც ჰექსოგენი, ციკლონიტი, ან ბრიტანული კოდური სახელწოდებით – RDX), ოქტაჰიდრო-1,3,5,7-ტეტრანიტრო-1,3,5,7-ტეტრაზოცინი (უფრო ცნობილია კოდური სახელწოდებით – HMX)) და სხვ.



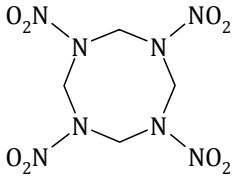
2,4,6-ტრინიტროტოლუოლი
(TNT)



ჰექსაჰიდრო-1,3,5-
ტრინიტრო-1,3,5-ტრიაზინი
(RDX)



ტრინიტროგლიცერინი



ოქტაჰიდრო-1,3,5,7-ტეტრანიტრო
1,3,5,7-ტეტრაზოცინი
(HMX)

ნახ. 3.35. ფეთქებადი ნიტრო-ორგანული ნაერთები.

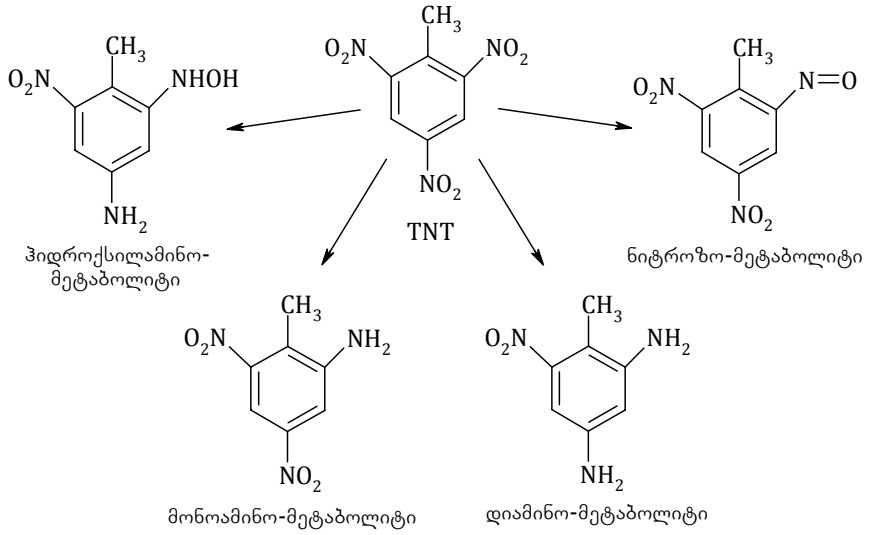
ორგანიზმში TNT აღწევს საჭმლის მომნელებელი ტრაქტიდან, კანიდან და ფილტვებიდან, საიდანაც იგი პირველ რიგში ღვიძლში ხვდება, შემდეგ კი ნაწილდება თირკმელებსა და ცხიმოვან ქსოვილში. TNT მრავალგვარი ქრონიკული დაავადების სტიმულატორია. მსოფლიოს ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ TNT კლასიფიცირებულია, როგორც C ჯგუფის კანცეროგენული ნივთიერება.

ცხოველურ ორგანიზმებში TNT ნელა ტრანსფორმირდება და წარმოქმნის: ნიტროზო- და ჰიდროქსილამინო-წარმოებულებს, ამინოდინიტროტოლუოლებს, დიამინოტოლუოლებს და ა.შ. (ნახ. 3.36). ეს ნაერთები ძირითადი მეტაბოლიტებია, ხოლო მეთილის ჯგუფის ჟანგვით მიმდინარე გარდაქმნების პროდუქტები – ბენზილის სპირტისა და ბენზოის მჟავის ნიტრო- და ამინო-წარმოებულები უმნიშვნელო რაოდენობით ფორმირდება.

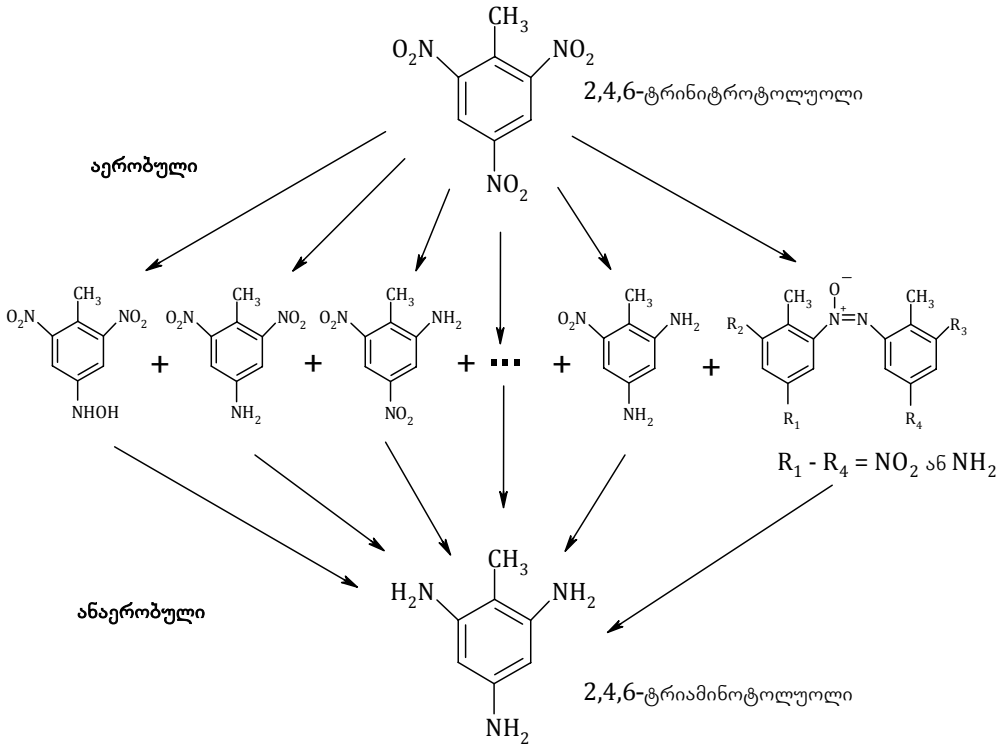
TNT-ს ტოქსიკურობას ნიტრო-ჯგუფებიდან გენერირებული ნიტროზო- და ჰიდროქსილამინო-ჯგუფები განაპირობებენ. ეს რეაქციისუნარიანი ჯგუფები აქტიურად უკავშირდება ისეთ ბიოპოლიმერებს, როგორებიც ნუკლეინის მჟავებია და ქიმიურ მუტაგენეზს იწვევს. მათგან განსხვავებით, ამინო-ჯგუფებიანი მეტაბოლიტები ადვილად უერთდება გლუკურონმჟავას, წარმოქმნილი კონიუგატი კი ჯერ უჯრედიდან, შემდეგ კი ორგანიზმიდან გამოიდევნება. ცხადია, ამის გამო TNT-ს დეტოქსიკაცია, უფრო ზუსტად – მისი მუტაგენური თვისებების მნიშვნელოვნად შემცირება,

ნიტრო-ჯგუფების აღდგენითაა შესაძლებელი. ამის განხორციელება ზოგიერთ მიკროორგანიზმს შეუძლია. ცნობილია, რომ აღნიშნული პროცესი ორი გზით შეიძლება განხორციელდეს:

– ნიტრო-ჯგუფის მოცილებით ნიტრიტ-იონის სახით და ამონიუმამდე მისი შემდგომი აღდგენით, რაც მხოლოდ აერობულ პირობებშია შესაძლებელი;
– ნიტრო-ჯგუფების ამინო-ჯგუფებამდე სრული აღდგენით, რაც მიმდინარეობს როგორც აერობულ, ასევე ანაერობულ პირობებში (ნახ. 3.37).



ნახ. 3.36. TNT-ს გარდაქმნის ძირითადი გზები ცხოველურ ორგანიზმებში.



ნახ. 3.37. TNT-ს ნიტროჯგუფების სრული აღდგენა მიკროორგანიზმებში.

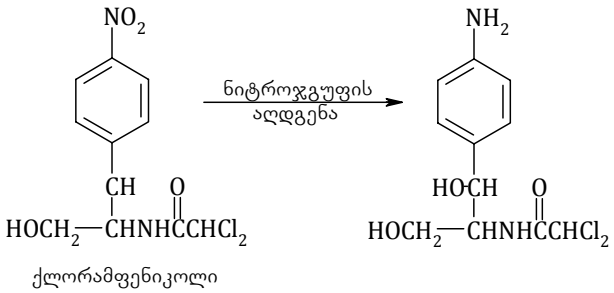
Pseudomonas-ის ცალკეულ შტამებს და მიცელური სოკოების ზოგიერთ წარმომადგენელს TNT-ს აზოტის წყაროდ გამოყენება შეუძლიათ. მაგ., *Pseudomonas* sp. JLR11-ის შტამს შეუძლია ასიმილირებული TNT-ს აზოტის თითქმის 85% ჩართოს უჯრედული ნაერთების შემადგენლობაში. ეს ფაქტი იმის თვალსაჩინო მაგალითია, როგორ ერთვება ქსენობიოტიკის ტოქსიკურობის განმაპირობებელი ატომი მიკრორგანიზ-

მის ნორმალური ცხოველქმედების პროცესში და როგორ გამოიყენება იგი შიდაუჯრედული ნაერთების საშენ მასალად.

ანალოგიურ უნარს ამჟღავნებს *Phanerochaete chrysosporium* და სხვა ბაზიდიალური სოკოები, რომლებიც TNT-ს მინერალიზაციას ახდენენ. ამ უნარს განაპირობებს სოკოს მაღალაქტიური ლიგნინოლიზური ფერმენტები პეროქსიდაზებისა და ლაკაზების სახით. ეს ფერმენტები ეფექტურად ჟანგავენ ამინოჯგუფებამდე აღდგენილ მეტაბოლიტებს, რაც საბოლოოდ TNT-ს ღრმა დეგრადაციით სრულდება.

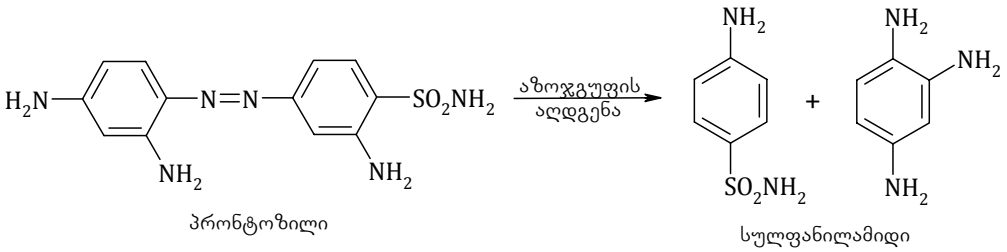
TNT-ს ისეთი რედოქს-პოტენციალი გააჩნია, რომელიც ამ ქსენობიოტიკს საშუალებას აძლევს შეასრულოს ელექტრონების ტერმინალური აქცეპტორის როლი მიტოქონდრიულ სუნთქვით ჯაჭვში. საინტერესოა, რომ ამ დროს TNT-ს ნიტრო-ჯგუფების აღდგენა, ანუ დეტოქსიკაცია, უშუალოდაა შეუღლებული ATP-ს სინთეზთან.

ქსენობიოტიკთა ნიტროჯგუფის აღდგენის მაგალითია აგრეთვე მოქმედების ფართო სპექტრის მქონე ანტიბიოტიკის – ქლორამფენიკოლის ბიოტრანსფორმაცია ღვიძლში (ნახ. 3.38):



ნახ. 3.38. ქლორამფენიკოლის ნიტროჯგუფის აღდგენა ღვიძლში.

სულფანილამიდური პრეპარატი პრონტოზილი ღვიძლში აზოჯგუფის აღდგენით მეტაბოლიზდება, რაც ქსენობიოტიკის მოლეკულის ორ ნაწილად გახლეჩას იწვევს (ნახ. 3.39)



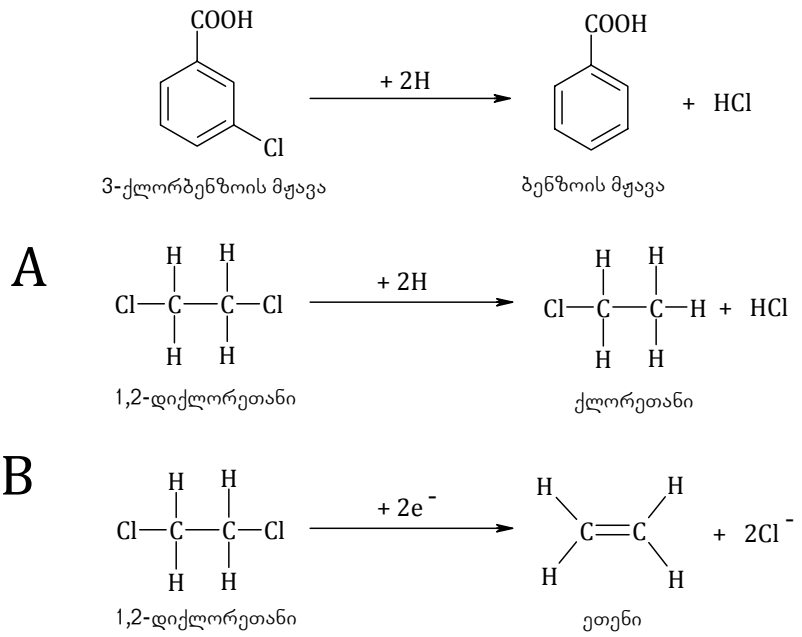
ნახ. 3.39. პრონტოზილის აზოჯგუფის აღდგენა ღვიძლში.

ქლორირებულ ნახშირწყალბადებში ჰალოგენის ატომი მჟანგველი ფერმენტებისათვის მიუწვდომელს ხდის ალიფატური ჯაჭვის ან არომატული ბირთვის ნახშირბადატომებს, ამიტომ ამ ნაერთების პირველად გარდაქმნებს ხშირად აღდგენითი დეჰალოგენირება წარმოადგენს, რის შემდეგაც ჰალოგენისაგან განთავისუფლებული ნახშირბადოვანი ჩონჩხი გაცილებით ადვილად ექვემდებარება ჟანგვით გარდაქმნებს.

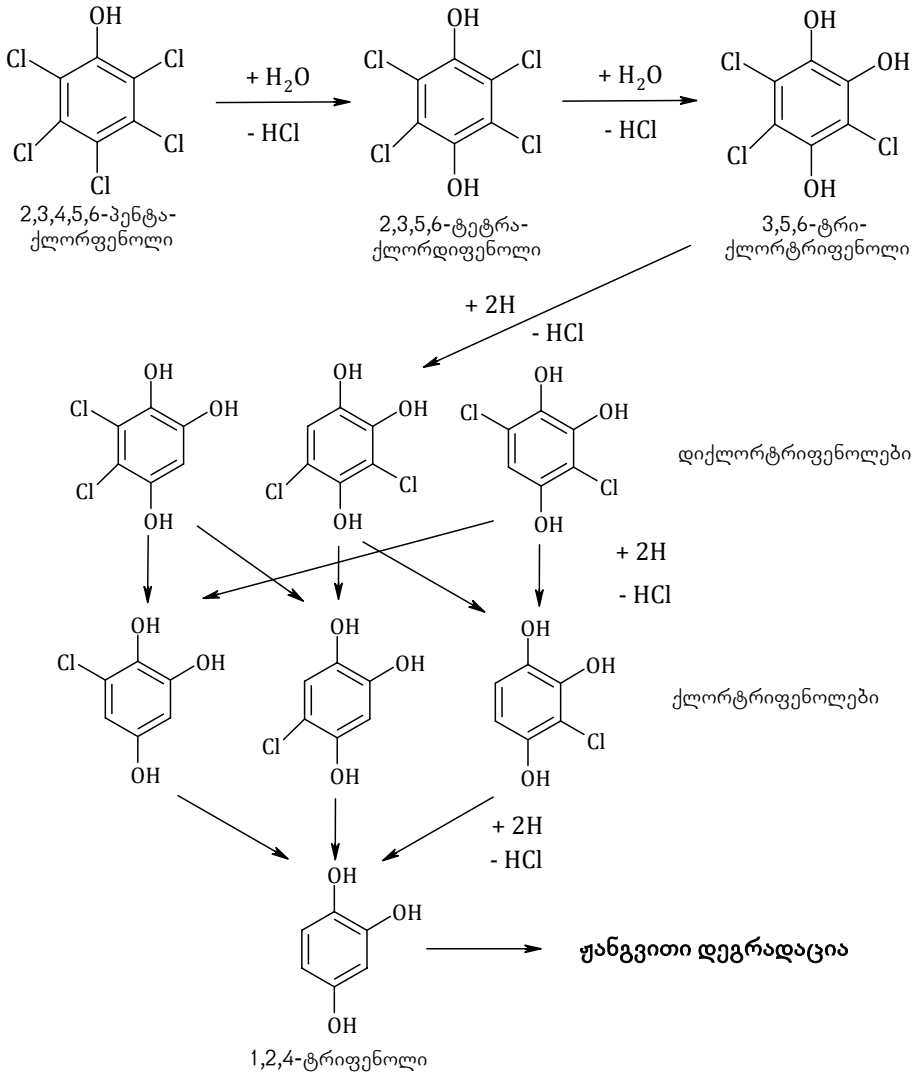
ანაერობულ პირობებში აღდგენითი დეჰალოგენირება ორი გზით შეიძლება წარიმართოს (ნახ. 3.40):

1. ჰიდროგენოლიზით – წყალბადით ალკილ- ან არილჰალოგენიდების ჰალოგენის ატომის ჩანაცვლებით (ნახ. 3.40-A);
2. ვიცინალური აღდგენით, ანუ დიჰალოელიმინირებით – ალკილჰალოგენიდებიდან ორი ჰალოგენის ატომის მოხლეჩვით და ამის ხარჯზე ნახშირბადატომებს შორის დამატებითი ბმის გაჩენით (ნახ. 3.40-B).

ცხადია, ორივე პროცესი აღმდგენელი ექვივალენტების წყაროს საჭიროებს, რისთვისაც NADH ან აღდგენილი გლუტათიონი გამოიყენება.



ნახ. 3.40. ანაერობულ პირობებში მიმდინარე აღდგენითი დეჰალოგენირება ჰიდროგენოლიზისა (A) და ვიცინალური აღდგენის (B) გზებით.



ნახ. 3.41. აერობულ პირობებში *Rhodococcus chlorophenolicus*-ის მიერ პენტაქლორფენოლის გარდაქმნა ჰიდროლიზისა და ჰიდროგენოლიზის თანმიმდევრული რეაქციების საშუალებით.

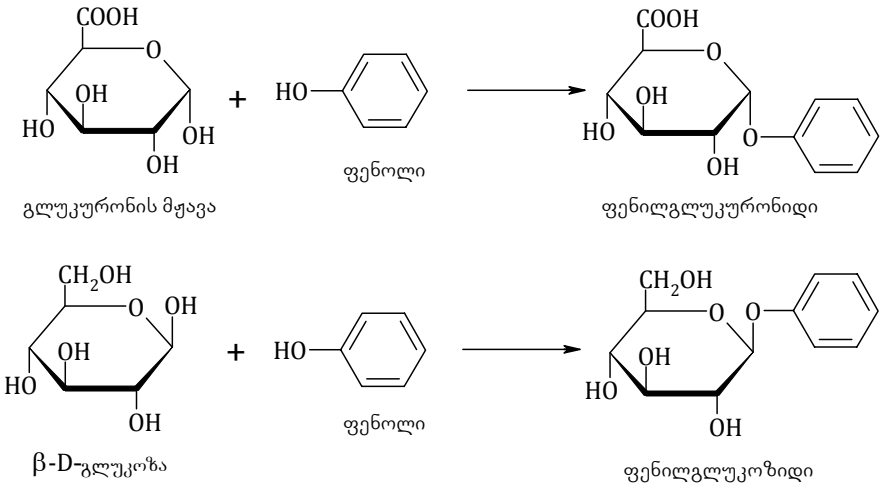
Flavobactenum-ის, *Rhodococcus*-ის და სხვა აერობული ბაქტერიების შტამები აღდგენით დეჰალოგენირებას იმისთვის იყენებენ, რომ პოლიქლორირებული არომატული ბირთვი მისაწვდომი გახადონ ოქსიგენაზებისათვის, რომლებსაც ამ ბირთვის გახლეჩვა და ნაერთის ჟანგვითი დეგრადაცია შეუძლიათ. ანაერობებისაგან განსხვავებით აერობებში აღდგენით დეჰალოგენირებას წინ უსწრებს ნახშირბადისა და ქლორის ატომს შორის ბმის ჰიდროლიზური გახლეჩა (ნახ. 3.41).

3.2 კონიუგაციის რეაქციები

კონიუგაცია უცხო ნაერთების დეტოქსიკაციაში ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული მექანიზმია. კონიუგირებული ფორმით ქსენობიოტიკების ტოქსიკურობა მნიშვნელოვნად შემცირებულია და, მაშასადამე, უჯრედის ჰომეოსტაზზე მათი ნეგატიური მოქმედება დაქვეითებულია.

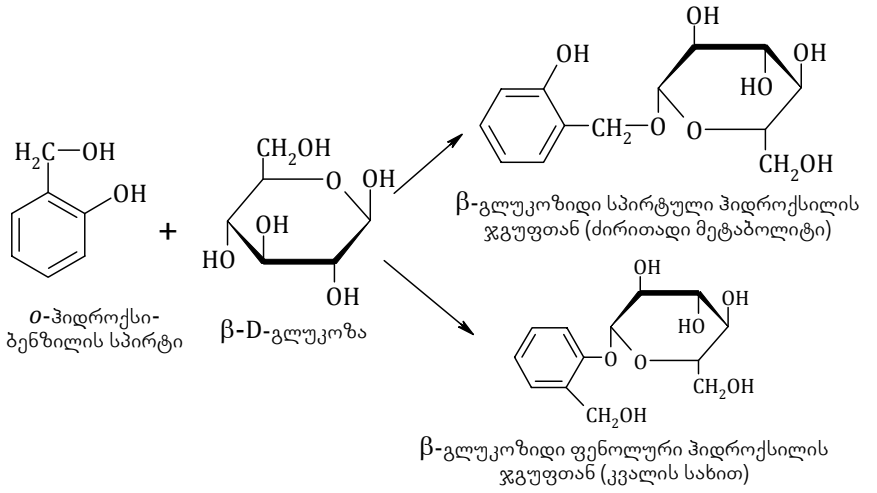
გლიკოზილირება, ანუ შაქრის ნაშთთან დაკავშირება ერთ-ერთი ყველაზე მნიშნელოვანი დეტოქსიკაციური მექანიზმია. ყველაზე ხშირად ამგვარ გარდაქმნებს სპირტები და ფენოლები განიცდის, რაც მრავალი ექსპერიმენტული მონაცემით დასტურდება.

უმარტივესია ფენოლის კონიუგაცია, რომელიც გლუკურონიდის ან გლიკოზიდის წარმოქმნით ხორციელდება (ნახ. 3.42).



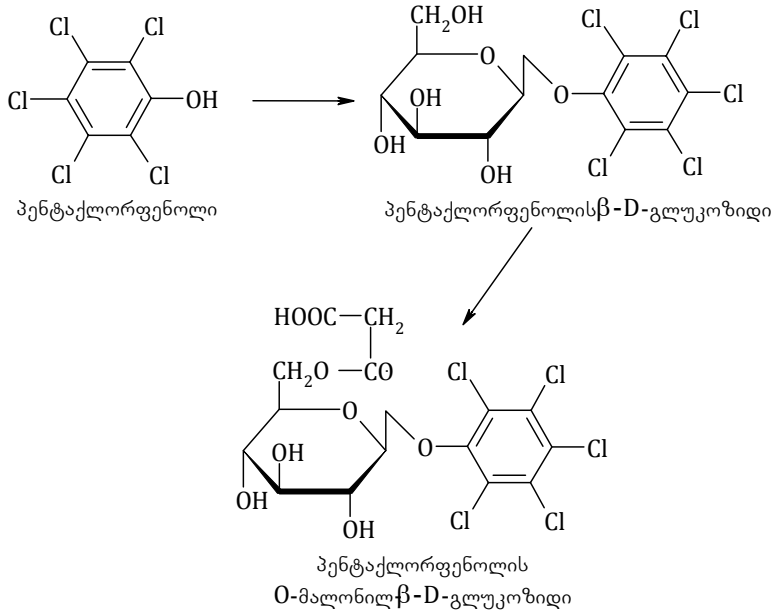
ნახ. 3.42. ფენოლის კონიუგაცია.

საინტერესოა, რომ ძირითადად, გლუკოზილირდება სპირტის ჰიდროქსილური ჯგუფი, და არა ფენოლური ჰიდროქსილი. მაგ., სალიგენინის ტრანსფორმაციის შესწავლამ უჩვენა, რომ ძირითადი მეტაბოლიტია სპირტის ჰიდროქსილის ჯგუფთან კონიუგირებული გლუკოზიდი, ხოლო ფენოლის ჰიდროქსილის გლუკოზილირების პროდუქტი მხოლოდ კვალის სახით წარმოიქმნება (ნახ. 3.43).



ნახ. 3.43. *o*-ჰიდროქსი-ბენზილის სპირტის გლიკოზილირება.

ინსექტიციდი პენტაქლორფენოლი გლუკოზილირდება β-D-გლუკოზიდის წარმოქმნით, რომლის ნაწილი რეაგირებს მალონის მჟავასთან და O-მალონილ-β-D-გლუკოზიდად გარდაიქმნება (ნახ. 3.44).



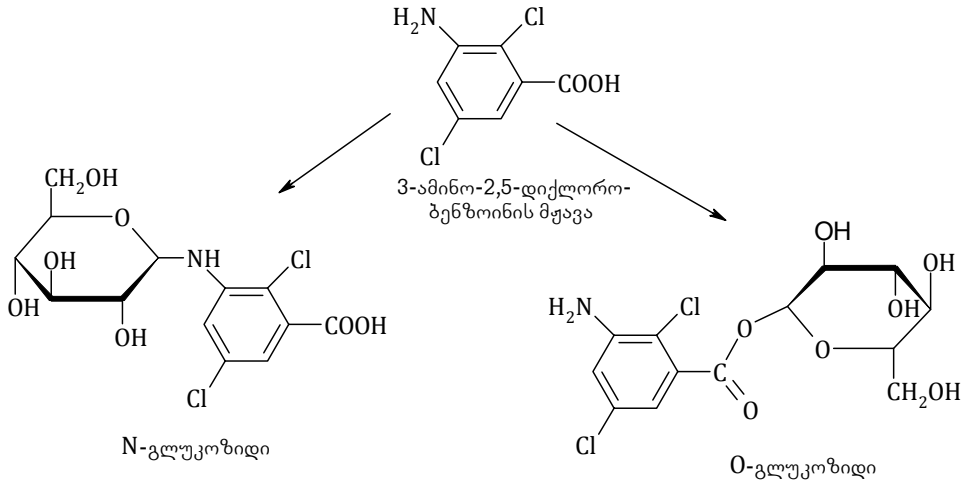
პენტაქლორფენოლი

პენტაქლორფენოლისβ-D-გლუკოზიდი

პენტაქლორფენოლის O-მალონილβ-D-გლუკოზიდი

ნახ. 3.44. პენტაქლორფენოლის β-D-გლუკოზიდისა და O-მალონილ-β-D-გლუკოზიდის წარმოქმნა.

ქსენობიოტიკები, რომლებიც ორგანულ მჟავებს წარმოადგენენ, მცენარეებში ძირითადად კარბოქსილის ჯგუფების გლიკოზილირებით კონიუგირდებიან. გლიკოზილირების საშუალებით, ჰიდროქსილის და კარბოქსილის ჯგუფების გარდა, ეფექტურად ბლოკირდება ტოქსიკური ნაერთების ამინო-ჯგუფებიც. მაგ., 3-ამინო-2,5-დიქლორბენზოინის მჟავა გლუკოზასთან ორი ტიპის კონიუგატს – ესთერსა და N-გლუკოზიდს წარმოქმნის (ნახ. 3.45).



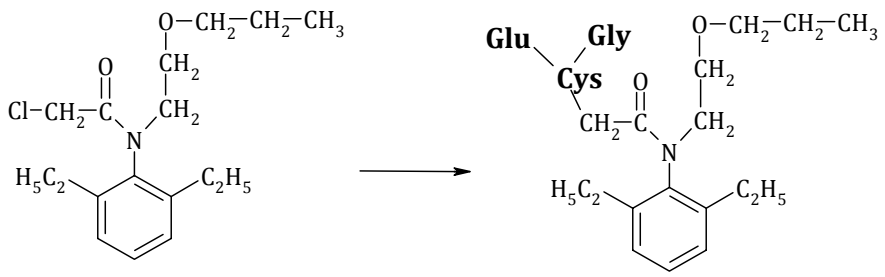
3-ამინო-2,5-დიქლორო-ბენზოინის მჟავა

N-გლუკოზიდი

O-გლუკოზიდი

ნახ. 3.45. 3-ამინო-2,5-დიქლორობენზოინის მჟავას გლუკოზილირება უმაღლეს მცენარეებში.

კონიუგაციის ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი შემთხვევაა ქსენობიოტიკების და/ან მათი პირველადი ტრანსფორმაციის პროდუქტების კონიუგაცია აღდგენილ გლუტათიონთან (ტრიპეპტიდთან, რომელიც შეიცავს γ-გლუტამინის მჟავას, ცისტეინის და გლიცინის ნაშთებს). დეტოქსიკაციის ეს გზა ყველაზე მეტად დამახასიათებელია სიმეტრიული ტრიაზინებისათვის, ქლორაცეტამიდებისათვის და სხვა ჰალოგენშემცველი ქსენობიოტიკებისათვის ბენზილქლორიდის და პროპაქლორის ტიპის ქსენობიოტიკები გლუტათიონ კონიუგატს როგორც ფერმენტული, ასევე არაფერმენტული გზებით წარმოქმნიან (ნახ. 3.46).



პროპაქლორი

კონიუგატი გლუტათიონთან

ნახ. 3.46. პროპაქლორის კონიუგაცია გლუტათიონთან.

მცენარეული წარმოშობის მეორე ტრიპეპტიდი – ჰომოგლუტათიონი (გლუტათიონისაგან იმით განსხვავდება, რომ გლიცინის მაგივრად β-ალანინს შეიცავს) ასევე მონაწილეობს ქსენობიოტიკებთან კონიუგაციის რეაქციებში. აცეტოქლორის ჰომოგლუტათიონთან კონიუგირება ძირითადად სოიისათვის, მაშა-ლობიოსა და იონჯასათვის არის დამახასიათებელი. აგრეთვე ნაჩვენებია, რომ სოიის აღმონაცენებში ჰომოგლუტათიონთან კონიუგატს ჰერბიციდი პროპაქლორიც წარმოქმნის. სოიის მცენარეებში ქლორიმურონ-ეთილის მეტაბოლიზმის ძირითად პროდუქტს ასევე ჰომოგლუტათიონური კონიუგატი წარმოადგენს.

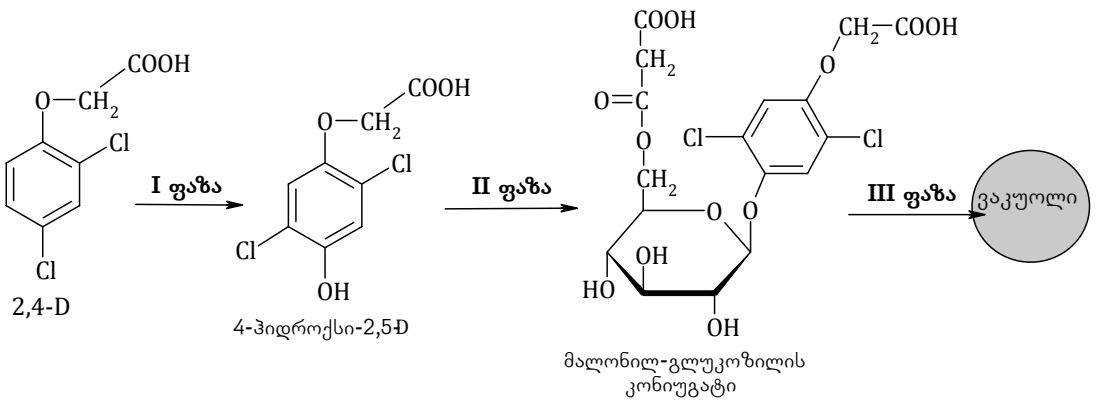
ნაჩვენებია, რომ გლუტათიონი და ჰომოგლუტათიონი *in vivo* პირობებში წარმოქმნილი ქსენობიოტიკის ჰიდროქსილის ჯგუფთან კონიუგირდებიან. მაგ., სოიის აღმონაცენებში დიფენილეთერის წარმოებული აციფლუროფენი ჰიდროლიზურად იშლება 2-ნიტრო-5-ოქსიბენზოინის მჟავად, რომელიც ჰომოგლუტათიონს ჰიდროქსილის ჯგუფის საშუალებით უერთდება.

გლუტათიონთან და ჰომოგლუტათიონთან ქსენობიოტიკის შეერთების კიდევ ერთი დამახასიათებელი მექანიზმია ალკილ-თიოჯგუფებთან რეაქცია. სიმინდის აღმონაცენებში S-ეთილთიოდიპროპილთიოკარბამატი გლუტათიონთან ეთილის ჯგუფის საშუალებით კონიუგირდება. სავარაუდოა, რომ ამ კერძო შემთხვევაში ჰერბიციდი იჟანგება შესაბამის სულფოოქსიდად, რომელიც გლუტათიონთან კონიუგირდება. სოიის მცენარეებში მეტრიბუზინი ჰომოგლუტათიონს მეთილ-თიოჯგუფის საშუალებით უკავშირდება. გარდა ამისა, ნაჩვენებია, რომ ოხრახუშის და სოიის სუსპენზიური უჯრედული კულტურებიდან, აგრეთვე ბარდის აღმონაცენების პირველადი ფოთლებიდან გამოყოფილი მიკროსომები ჟანგავენ 3,4-ბენზპირენს, ხოლო ჟანგვის პროდუქტები ადვილად კონიუგირებენ გლუტათიონთან.

კონიუგაციის რეაქციები ფერმენტ-ტრანსფერაზებით კატალიზდება (იხ. ქვეთავი 5.2). ორგანიზმში მათი სპეციფიკური შემცველობა იმას უნდა განაპირობებდეს, რომ კონიუგაციის რეაქციებში შეიმჩნევა სახეობრივი თავისებურებები და ისეთი ცვლილებები, რომლებიც შეიძლება ევოლუციურ განვითარებასთან დავაკავშიროთ და რაც, ზოგადად, მკაფიოდ არაა გამოხატული ქსენობიოტიკების დეტოქსიკაციურ გარდაქმნებში. მაგ., გლუკურონიდთან კონიუგაცია დამახასიათებელია ძუძუმწოვრების, ფრინველების, რეპტილიებისა და ამფიბიებისათვის, მაგრამ არა თევზებისათვის. აცეტილირება, სულფატირება და თიოციანატებთან დაკავშირება ძუძუმწოვრებში ემბრიონულ სტადიაზე შეინიშნება, ამინომჟავებთან კონიუგაცია ემბრიონის განვითარების შუა ეტაპზე ჩნდება, ხოლო გლუკურონიდული კონიუგაცია მხოლოდ დაბადების წინ იდენტიფიცირდება.

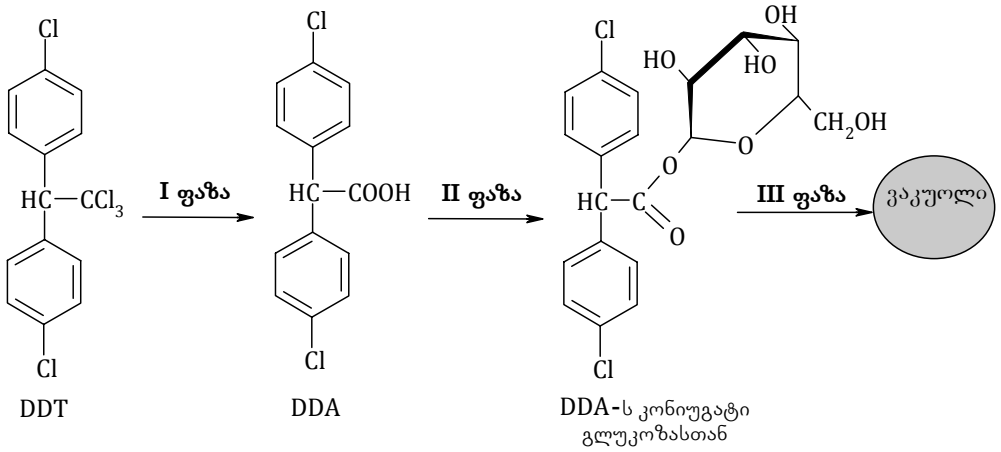
3.3 ზოგიერთი ქსენობიოტიკის მეტაბოლიზმის მექანიზმი

ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმის უნივერსალური გზის (ფუნქციონალიზაცია → კონიუგაცია → კომპარტმენტალიზაცია) რეალური არსებობა თვალსაჩინოდაა ნაჩვენები ქლორორგანული პესტიციდების ზოგიერთი წარმომადგენლის მაგალითზე. ჰერბიციდი 2,4-D ჰიდროქსილირების შემდეგ წარმოქმნის კონიუგატს გლუკოზასთან და მალონილის ნაშთებთან, რის შემდეგაც მათი ვაკუოლიზაცია ხდება (ნახ. 3.47).



ნახ. 3.47. მცენარეულ უჯრედში 2,4-D-ს ტრანსფორმაციის სამი თანმიმდევრული ფაზა.

ინსექტიციდი DDT პირველადი ჟანგვითი რეაქციების შედეგად იძენს კარბოქსილის ჯგუფს და გარდაიქმნება დიქლორდიფენილძმარმჟავად (DDA-ად), რომელიც გლუკოზასთან ადვილად წარმოქმნის ესტერს და ასევე ვაკუოლებში გროვდება (ნახ. 3.48):

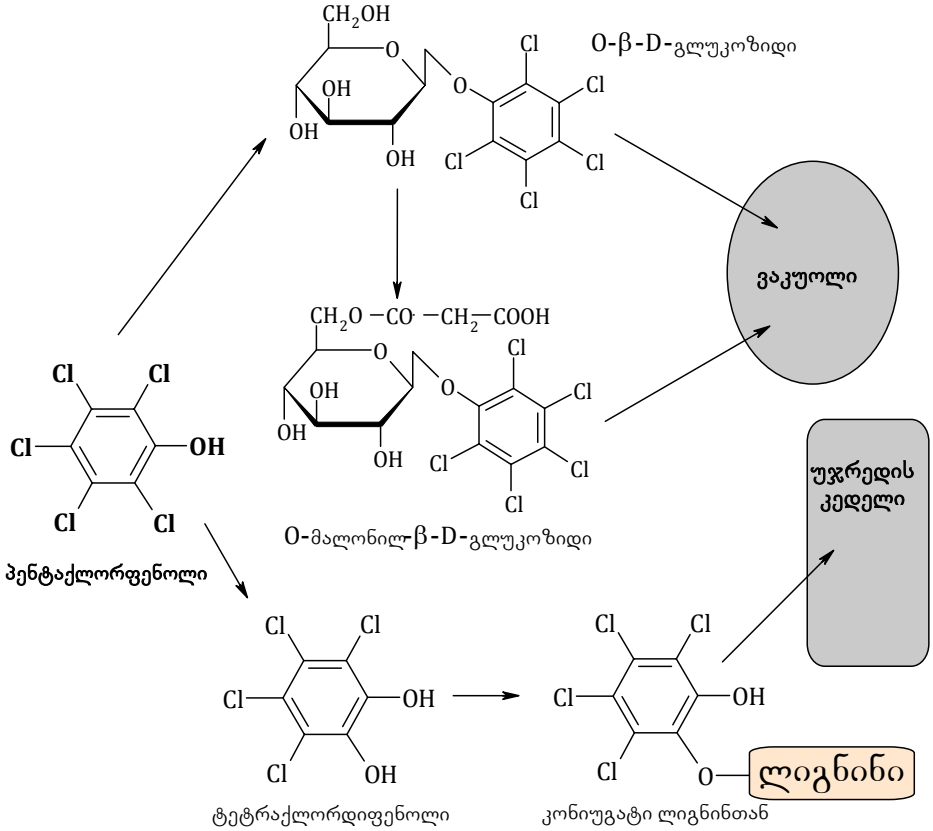


ნახ. 3.48. მცენარეულ უჯრედში DDT-ს ტრანსფორმაციის სამი თანმიმდევრული ფაზა.

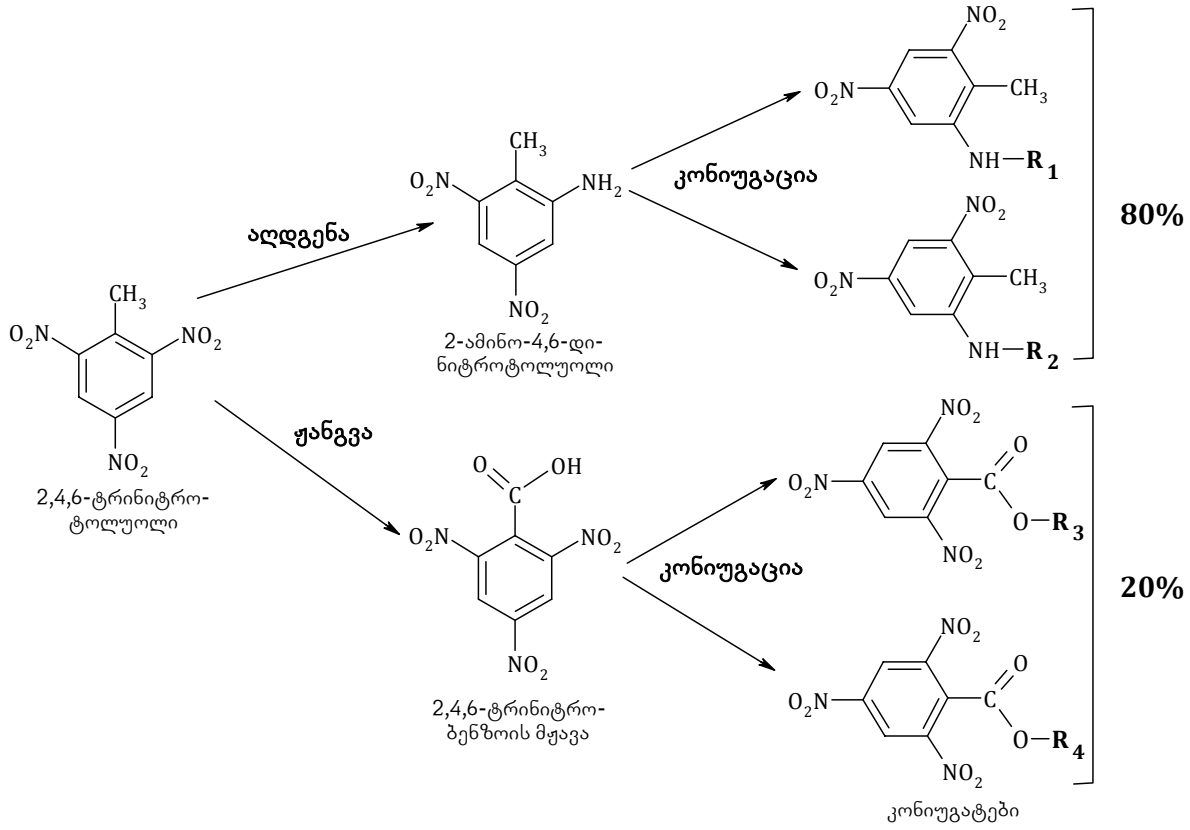
ბიოციდი 2,3,4,5,6-პენტაქლორფენოლი კონიუგირდება როგორც უშუალოდ, ასევე ტრანსფორმირებული სახით. ფენოლური ჰიდროქსილის საშუალებით ეს ტოქსიკანტი პირდაპირ, ყოველგვარი წინასწარი გარდაქმნის გარეშე წარმოქმნის ხსნად კონიუგატებს – β-D-გლუკოზიდსა და O-მალონილ-β-D-გლუკოზიდს, რომლებიც ვაკუოლებში დეპონირდება. გარდა ამისა, პენტაქლორფენოლმა შეიძლება განიცადოს ჰიდროქსილირება და ამ შემთხვევაში ის მეორე ჰიდროქსილურ ჯგუფს იძენს, რომელსაც შეუძლია ლიგნინს დაუკავშირდეს. კონიუგაციის შედეგად მიიღება უხსნადი კონიუგატი, რომელიც შემდეგ უჯრედის კედელში ერთვება (ნახ. 3.49).

ასეთივე მაგალითად შეიძლება მოვიყვანოთ TNT-ს მეტაბოლიზმი მცენარეში (ნახ. 3.50). დადგენილია, რომ ეს ფეთქებადი ნაერთი მცენარეულ უჯრედში ფუნქციონალიზაციას ორი გზით განიცდის: ნიტრო-ჯგუფის აღდგენით ან მეთილის ჯგუფის ჟანგვით. ამასთან, აღდგენითი გარდაქმნა დომინანტურია და ამ გზით უჯრედში შეღწეული TNT-ს ოთხი მეხუთედი ნაწილი გარდაიქმნება. მიღებული პირველადი მეტაბოლიტები ახლადშეძენილი ამინო- ან კარბოქსილის ჯგუფის ხარჯზე კოვალენტურად უკავშირდებიან შიდაუჯრედულ ნაერთებს, ძირითადად, ბიოპოლიმერებს, რის შემდეგაც TNT-ს მეტა-ბოლიტების 70% უხსნადი კონიუგატების სახით დეპონირდება. TNT-სთვის ასეთ ბიოპოლიმერებს უმთავრესად ჰემიცელულოზა (ნახ. 3.51), ლიგნინი, პექტინი და სხვა პოლისაქარიდები წარმოადგენენ, რომლებიც უჯრედის კედელის ძირითადი საშენი მასალაა. სწორედ ამის გამო მცენარის მიერ შეთვისებული და ნაწილობრივ გარდაქმნილი TNT თავად მცენარისთვის უვნებელი ხდება, მაგრამ

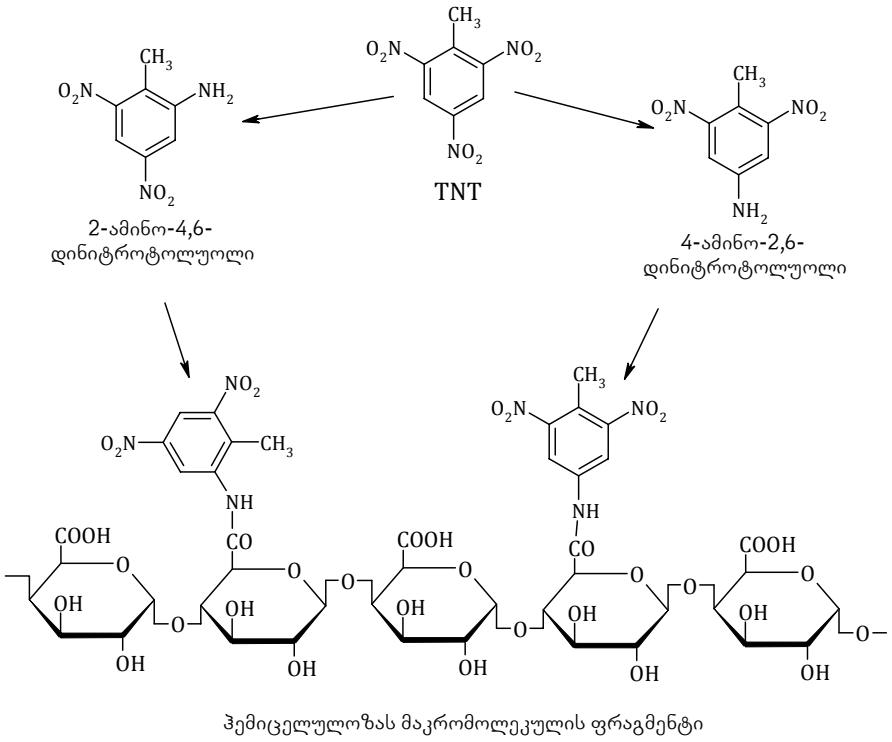
ქსენობიოტიკის მოლეკულის უმეტესი ნაწილი უცვლელია, ამიტომ ასეთი მცენარე სახიფათო რჩება გარემოსათვის და მისი სრული გაუვნებელყოფა მხოლოდ მცენარის ბიომასის დაწვის შედეგად მიიღწევა.



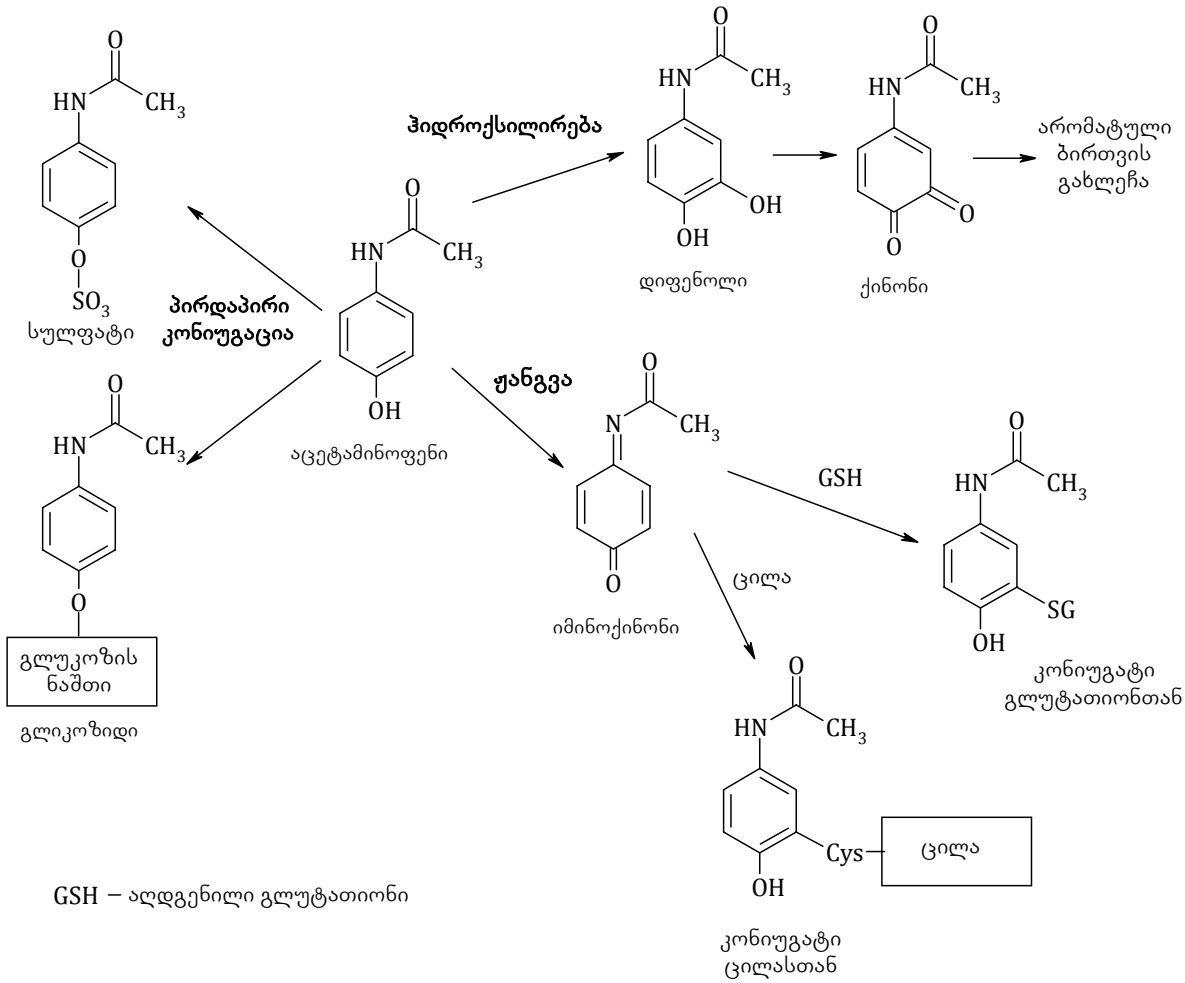
ნახ. 3.49. 2,3,4,5,6-პენტაქლორფენოლის ტრანსფორმაციის გზები მცენარეულ უჯრედში.



ნახ. 3.50. 2,4,6-ტრინიტროტოლუოლის მეტაბოლიზმი მცენარეში.



ნახ. 3.51. TNT-ს ტრანსფორმაციის ზოგიერთი გზა მცენარეში: მონოამინო-მეტაბოლიტების ფორმირება და მათი კონიუგაცია ჰემიცელულოზასთან პეპტიდური ბმების წარმოქმნით.

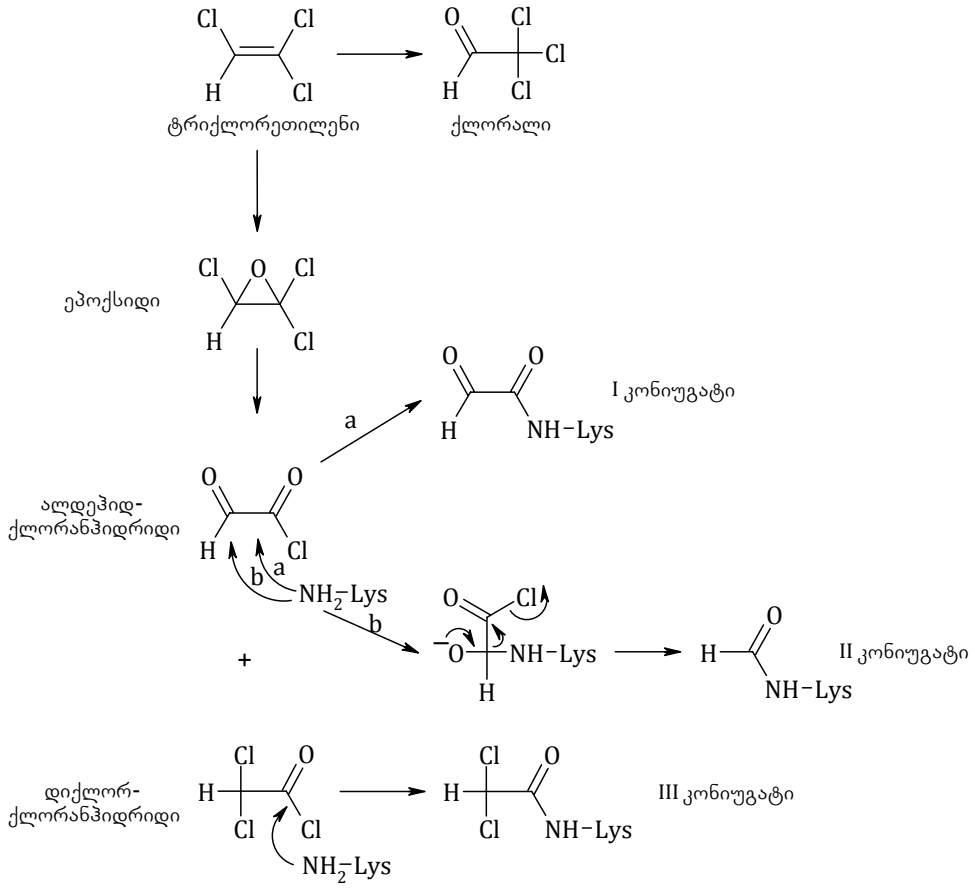


ნახ. 3.52. პარაცეტამოლის (აცეტამინოფენის) მეტაბოლური გარდაქმნები ღვიძლში.

ფართოდ გამოყენებული მედიკამენტი პარაცეტამოლი, ანუ აცეტამინოფენი, რომელიც სიცხის დამწევ და ტკივილგამაყუჩებელ საშუალებას წარმოადგენს, ღვიძლში ერთდროულად რამდენიმე გზით მეტაბოლიზდება (ნახ. 3.52). ქსენობიოტიკის სრული დაშლა მხოლოდ არომატული ბირთვის ჰიდროქსილირებით მიიღწევა, რადგან ამ დროს წარმოქმნილი დიფენოლი ადვილად გადადის შესაბამის ქინონში, რომელიც შემდგომ არომატული ბირთვის გახლეჩით და სტანდარტული უჯრედული მეტაბოლიტების ფორმირებით მეტაბოლიზდება. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ეს ნაერთი – ქინონი ყველაზე უფრო სახიფათოა ინტერმედიატებს შორის, რადგან სწორედ მას შეუძლია ადვილად დაუკავშირდეს **ДНА**-ს და მუტაციები გამოიწვიოს.

აცეტამინოფენის ჟანგვის მეორე შესაძლო პროდუქტი – იმინოქინონი პრაქტიკულად წარმოქმნისთანავე უკავშირდება აღდგენილ გლუტათიონს, ან რომელიმე ცილის მაკრომოლეკულის ცისტეინის ნაშთს და ამ გზით კონიუგირდება. აცეტამინოფენი ჰიდროქსილის ჯგუფის ხარჯზე უშუალოდაც შეიძლება დაუკავშირდეს გლუკოზას ან სულფატის ანიონს, რაც აგრეთვე კონიუგაციას წარმოადგენს.

ტრიქლორეთილენი, რომელიც ფართოდ გამოიყენება ქიმიურ მრეწველობაში (მაგ., სხვადასხვა პოლიმერის მისაღებად), გარემოს ერთ-ერთი ყველაზე სახიფათო დამბინძურებელია. იგი ღვიძლში მოხვედრისას, სხვა ქსენობიოტიკების მსგავსად, მეტაბოლიზმის საწყის ეტაპზე მონოოქსიგენირებას განიცდის. ამ დროს ორი განსხვავებული ნაერთი ფორმირდება: ქლორალი, რომელიც მაღალი მდგრადობით და, ამასთანავე, ძლიერი ტოქსიკურობით გამოირჩევა და ეპოქსიდი, რომელიც შემდგომ გარდაქმნებს ექვემდებარება (ნახ. 3.53).

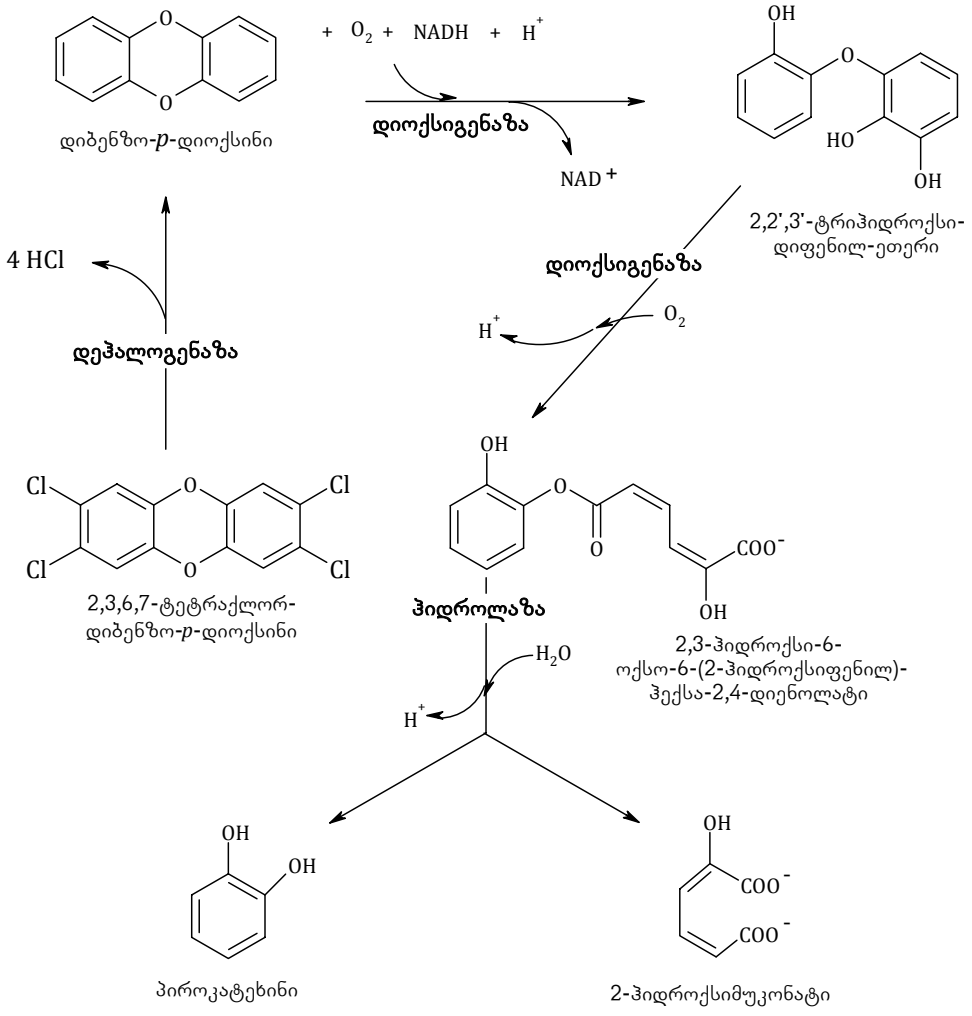


ნახ. 3.53. ტრიქლორეთილენის მეტაბოლიზმი ღვიძლში.

ტრიქლორეთილენისგან წარმოქმნილი 1,2-დიქლორეთანის ეპოქსიდი დისმუტაციის გზით ორ პროდუქტს წარმოქმნის. პირველი მათგანი ალდეჰიდ-ქლორანჰიდრიდია, რომელიც ამინომჟავა ლიზინის ამინო-ჯგუფს ადვილად უკავშირდება. აქ კონიუგაციის ორი გზაა: a – ამინოჯგუფის ქლორირებულ ნახშირბადთან დაკავშირება, რაც დეჰალოგენირებული I კონიუგატის წარმოქმნით სრულდება; და b – ამინოჯგუფის კაბონილის ნახშირბადთან ურთიერთქმედება, რაც შიდამოლეკულური გადაჯგუფებით

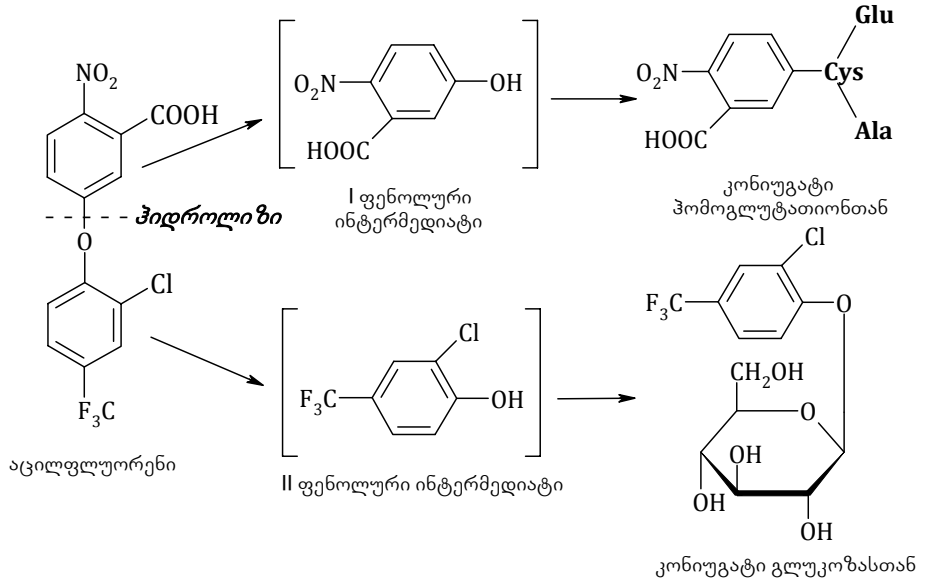
და, საბოლო ჯამში, კარბონილირებული ლიზინის სახით II კონიუგატის ფორმირებით სრულდება. ეპოქსიდის დისმუტაციის მეორე პროდუქტი – 2,2 დიქლორძმარმჟავას ქლორანჰიდრიდი უშუალოდ უკავშირდება ლიზინს (III კონიუგატი). სამივე კონიუგატს თუ შევადარებთ, ჩანს, რომ I და II მეტ-ნაკლებად უვნებელია, III კი ინარჩუნებს ტოქსიკურობას ქლორის ატომების შემცველობის გამო.

მაღალი მდგრადობის გამო დიოქსინები ძნელად ექვემდებარება ბიოდეგრადაციას. მათი სრული მინერალიზაცია შესაძლებელია მხოლოდ ანაერობული და აერობული მიკროორგანიზმების ერთობლივი მოქმედების შედეგად. ბოლო დროს აღმოჩენილია, რომ ზოგიერთ მიკროორგანიზმს უნარი აქვს, მოახდინოს ამ ტოქსიკანტების დაშლა. ასეთია ანაერობული ბაქტერია *Dehaloccocus* sp., რომელიც აღდგენითი დეჰალოგენირების გზით დიოქსინის მოლეკულას ქლორის ატომებს აშორებს. წარმოქმნილი *p*-დიოქსინი დიოქსიგენაზებისა და ჰიდროლაზების თანმიმდევრული მოქმედებით გარდაიქმნება, რის შედეგადაც არომატული ბირთვი იხლიჩება და სტანდარტული უჯრედული მეტაბოლიტები წარმოიქმნება (ნახ. 3.54). ასეთივე მოქმედების ეფექტი აღმოაჩნდა ბაზიდიალურ სოკოს – *Phanerochaete chrysosporium*.



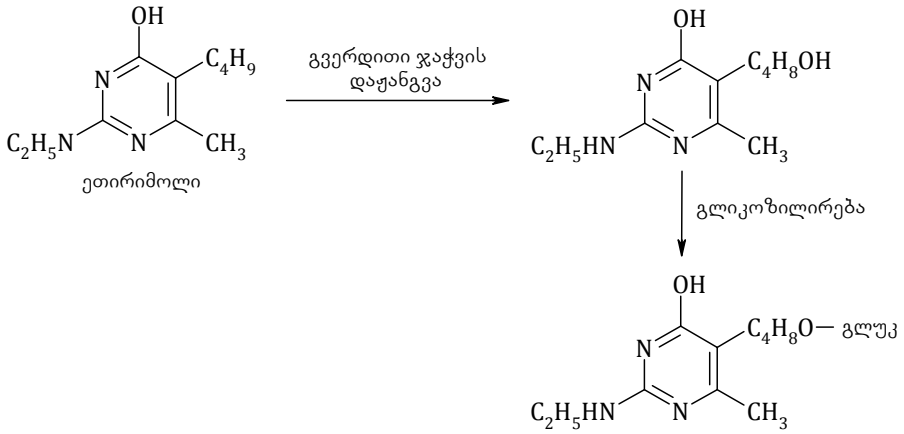
ნახ. 3.54. 2,3,7,8-ტეტრაქლორდიბენზო-*p*-დიოქსინის მიკრობიოლოგიური ბიოდეგრადაცია დეჰალოგენა-ზების, დიოქსიგენაზებისა და ჰიდროლაზების თანმიმდევრული მოქმედების შედეგად.

არაალკილური ჩამნაცვლებლების მქონე აციფლუორენის მეტაბოლიზმის პირველივე სტადიას ეთერული ბმის ჰიდროლიზი წარმოადგენს, რის შედეგადაც შესაბამისი ფენოლები წარმოიქმნება. ეს ინტერმედიატები სწრაფად კონიუგირდებიან გლუკოზასთან და ჰომოგლუტათიონთან (ნახ. 3.55). ანალოგიურად მიმდინარეობს ფლუოროდიფენისა და ნიტროფენის მეტაბოლიზმიც. სხვა დიფენილ-ეთერებიც შესაბამისი ფენოლების ფორმირებით იშლება. როგორც წესი, ფენოლური ბუნების მეტა-ბოლიტები კონიუგატებს სწრაფად წარმოქმნიან.



ნახ. 3.55. უმაღლეს მცენარეებში აციფლუორენის მეტაბოლიზმი, რომელიც ეთერული ბმის ჰიდროლიზური გახლეჩით იწყება.

სისტემური ფუნგიციდების მიმართ უძირითადესი მოთხოვნაა, რომ ადვილად შეაღწიონ მცენარეში, რომლისთვისაც ისინი უვნებელნი იქნებიან და დაიცვან მცენარე სოკოვანი პარაზიტებისაგან. ადრე გამოყენებული ფუნგიციდები (მაგ., ბორდოს სითხე) მცენარეზე თუ შესხურებით დაიტანებოდა, სისტემური ფუნგიციდები თესლეულის შესაწამლადაც გამოიყენება. ამასთან ისინი დიდი ხნით ინახებიან მცენარეში და მთელი ვეგეტაციური პერიოდის განმავლობაში უზრუნველყოფენ მათ რეზისტენტობას დაავადების მიმართ. ასეთი ნივთიერებები, რასაკვირველია, მოდიფიცირდებიან *in vivo*, ხოლო დეტოქსიკაციის პროდუქტები განაპირობებენ სოკოვანი ინვაზიების მიმართ მდგრადობას. ქერისთვის ერთ-ერთი ფართოდ გამოყენებული ფუნგიციდია ეთირიმოლი. იგი პირიმიდინის წარმოებულია და სოკოზე მოქმედებს როგორც ანტიმეტაბოლიტი. ქერის ფოთლებში ამ ფუნგიციდის გარდაქმნები (ნახ. 3.56).



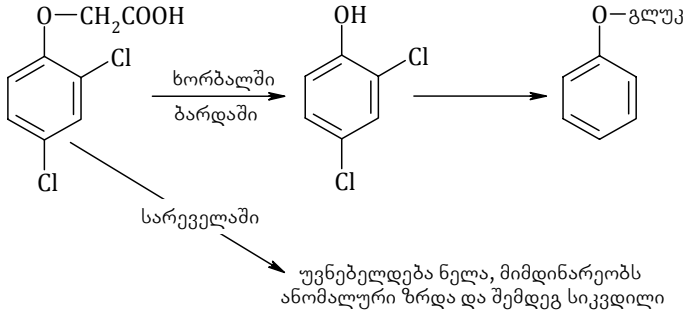
ნახ. 3.56. ეთირიმონის მეტაბოლიზმი ქერის უჯრედებში.

ნიშანდებული ატომების დახმარებით ნაჩვენები იქნა, რომ ეთირიმონის *in vivo* ნახევარდაშლის პერიოდი მხოლოდ სამ დღეს შეადგენს. გარდა ამისა, აღმოჩნდა, რომ ეს ფოტოქიმიური პროცესია და მეტაბოლიზმის ერთ-ერთ ძირითად პროდუქტს შესაბამისი გლუკოზიდი წარმოადგენს. ამ დროს ეთირიმოლის გვერდითი ალიფატური ჯაჭვი ჯერ შესაბამის სპირტად იჟანგება, ხოლო შემდგომ ამ სპირტის გლუკოზიდი წარმოიქმნება, რომელიც ბუნებრივ მეტაბოლიტს წარმოადგენს.

უცხო ნაერთების მიმართ მცენარის ადაპტაციის სინატიფე განსაკუთრებით ნათლად იმ ჰერბიციდებთან ურთიერთქმედებისას ვლინდება, რომლებიც სარეველებთან საბრძოლველად გამოიყენებიან. ჰერბიციდების დეტოქსიკაცია კვლავაც ინტენსიურად შეისწავლება. როგორც ირკვევა ამ პროცესის სიჩ-

ქარე გადამწყვეტ როლს ასრულებს სარეველების მოსპობაში. მაგ., ჰერბიციდ 2,4-დიქლორფენოქსიძმარმჟავას (2,4-D) გამოყენება სარეველებთან ბრძოლაში იმითაა განპირობებული, რომ სასოფლო-სამეურნეო კულტურებს მისი სწრაფი მეტაბოლიზების უნარი აქვთ, მაშინ როდესაც სარეველა მცენარეს ეს უნარი არ გააჩნია და ამის გამო ხმება.

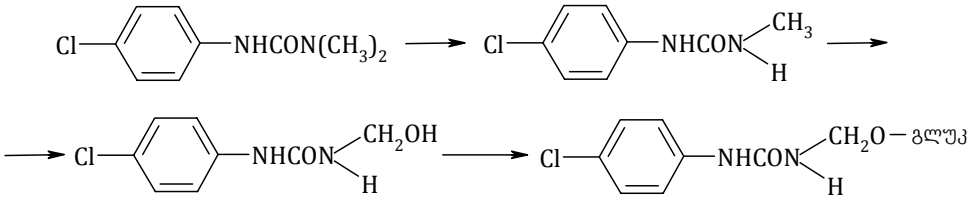
მიუხედავად იმისა, რომ 2,4-D-ს გლუკოზასთან და ასპარაგინმჟავასთან კონიუგირება, აგრეთვე არომატული ბირთვის ჰიდროქსილირება შეუძლია, დეტოქსიკაციის მნიშვნელოვან რეაქციას მაინც ჰერბიციდის გვერდითი ჯაჭვის ჟანგვა წარმოადგენს (ნახ. 3.57).



ნახ. 3.57. 2,4-D-ს გარდაქმნა მცენარეში.

როგორც კი გვერდითი ჯაჭვი მოსცილდება, 2,4-D თავის აქტივობას კარგავს. მიღებული 2,4-დიქლორფენოლი გლუკოზასთან ჩვეულებრივი გზით კონიუგირებს. მიუხედავად იმისა, რომ გვერდითი ჯაჭვის დეგრადაციის უნარი მცენარეებში ფართოდაა გავრცელებული, მისი სწრაფი რეალიზების უნარი მხოლოდ რამდენიმე სასოფლო-სამეურნეო კულტურას გააჩნია. ჰერბიციდით დამუშავებისას სარეველას ფერმენტული აპარატი უცბად არ აქტიურდება და სწორედ დეტოქსიკაციაში სიჩქარეთა სხვაობა განსაზღვრავს ჰერბიციდთა შერჩევით მოქმედებას. სარეველას 2,4-D-ს დეტოქსიკაცია არ შეუძლია. 2,4-D არატოქსიკურია, მაგრამ ამ ნივთიერებას აუქსინური აქტიურობა აქვს. 2,4-D-ს ჭარბი კონცენტრაცია მცენარის ძლიერ ზრდას იწვევს, რაც საბოლოო ჯამში სარეველას გახმობით მთავრდება.

ჰერბიციდების დეტოქსიკაციის კიდევ ერთი დამახასიათებელი გზის მაგალითს წარმოადგენს აზოტშემცველი ჰერბიციდის – მონურონის დეტოქსიკაცია. ბამბის მცენარეში ამ ნივთიერებას ჯერ ერთი მეთილის ჯგუფი სცილდება, ხოლო მეორე იჟანგება და შემდგომ გლიკოზილირდება (ნახ. 3.58).



ნახ. 3.58. მონურონის მეტაბოლიზმი მცენარეში.

სადღეისოდ რამდენიმე ასეული ქსენობიოტიკის გარდაქმნის მექანიზმია შესწავლილი. ამ მხრივ დიდი მოცულობის სამუშაო შესრულდა მინესოტას უნივერსიტეტში, სადაც შეიქმნა ქსენობიოტიკთა ბიოდეგრადაციის გზების მონაცემთა ბაზა, რომლითაც ინტერნეტის საშუალებით ნებისმიერ მსურველს შეუძლია ისარგებლოს (http://umbbd.msi.umn.edu/). მიუხედავად ამისა, ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმის შესწავლა დღესაც ქსენობიოქიმიის უმთავრეს ამოცანად რჩება.

თავი 4. ქსენობიოტიკები და ორგანიზმი

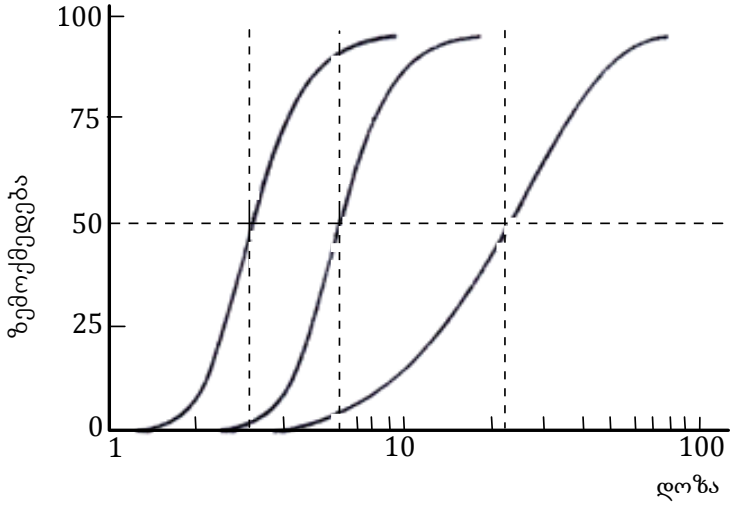
4.1 ტოქსიკანტთა დოზები და ორგანიზმზე მათი მოქმედება

განსხვავებულ დონეზე (უჯრედის, ორგანოს, მთლიანი ორგანიზმის, პოპულაციის და ეკოსისტემის) მყოფ ობიექტებზე ქსენობიოტიკთა ზემოქმედების კვლევას ეკოტოქსიკოლოგია აწარმოებს. თვით ეს მეცნიერული დისციპლინა ეკოლოგიური ქიმიის მიღწევებს ეფუძნება. ზოგად პრობლემათა გადაწყვეტაში აუცილებელი შეიქმნა მათი ერთობლივი ინტენსიური შრომა.

ორგანიზმის უნარი (ან უუნარობა), გამოდევნის მასში მოხვედრილი უცხო ნივთიერებები და აღადგინოს დარღვეული ფიზიოლოგიური წონასწორობა, დამოკიდებულია გარემომცველ პირობებზე და თვით ორგანიზმის მოლეკულურ-ბიოლოგიურ პოტენციალზე. პრინციპში ყველა ორგანიზმს შეუძლია წყალში ხსნადი მეტაბოლიტების სახით, გარკვეული რაოდენობის ქსენობიოტიკი გამოდევნოს, ან თავის ქსოვილებში დაიკავშიროს ისინი. დაშლის, ექსკრეციის და დაკავშირების პროცესები გამოყოფის ანუ ელიმინაციის სახელწოდებით გავაერთიანოთ. ზემოქმედება (W) შეიძლება წარმოვიდგინოთ სხვაობის ინტეგრალით როგორც რომელიმე t დროში "შთანთქმული ნივთიერების კონცენტრაციის ჯამი (K) მინუს გამოყოფილი ნივთიერების კონცენტრაციის ჯამი (E)":

$$W = \int_0^{\infty}(K - E)dt \qquad 4.1$$

აქედან ნათელია, რომ არ შეიძლება სუბლეტალურ კონცენტრაციასთან მიახლოება, თუ E-სიდიდე ახლოს დგას K-სთან. ამიტომ "ზემოქმედება-დოზა" – დამოკიდებულების ნებისმიერი მრუდი ნულიდან იწყება. ნახაზზე 4.1 წარმოდგენილია ასეთი დამოკიდებულების იდეალიზებული მრუდები, ზღვრული დოზები და მიყენებული მავნე ზემოქმედების შესაბამისი ხარისხები.



ნახ. 4.1. ზემოქმედების თეორიული დამოკიდებულება დოზაზე (დოზა წარმოდგენილია ლოგარითმული შკალით. ნაჩვენებია დამოკიდებულებები განსხვავებულ მდგომარეობებში და განსხვავებული დახრილობით).

ორგანიზმზე ერთი და იგივე უცხო ნაერთის განსხვავებული კონცენტრაციებით ზემოქმედება არაერთგვაროვან ეფექტს იძლევა. ამის მიხედვით ეკოლოგიურ ქიმიაში მიღებულია:

- ტოქსიკანტის მინიმალურად მოქმედი ან ზღვრული დოზა (კონცენტრაცია). ეს მისი უმცირესი რაოდენობაა, რომელიც ცხოველმყოფელობის შესამჩნევ, მაგრამ შექცევად ცვლილებას იწვევს;
- ტოქსიკანტის შედარებით დიდი დოზა, რომელიც მკვეთრად გამოხატული მოწამვლით (ორგანიზმში პათოლოგიური ძვრებით), მაგრამ არალეტალური შედეგით ხასიათდება. რაც უფრო ძლიერია ტოქსიკანტის ზემოქმედების ეფექტი, მით უფრო ახლოს დგანან ერთმანეთთან მისი მინიმალურად მოქმედი და მინიმალურად ტოქსიკური დოზები;

– ლეტალური დოზა, რომელიც მკურნალობის გარეშე ორგანიზმის დაღუპვით მთავრდება.

ექსპერიმენტულ ტოქსიკოლოგიაში ხშირად იყენებენ ტოქსიკანტის საშუალო ლეტალური დოზის ან კონცენტრაციის (შესაბამისად DL_{50}-ის და CL_{50}-ის) ცნებებს, რომელთა გავლენითაც საცდელი ცხოველების 50% იღუპება. 100%-იან ი სიკვდილიანობისას მსჯელობენ აბსოლუტურ ლეტალურ დოზაზე ან კონცენტრაციაზე (შესაბამისად DL_{100} და CL_{100}). ტოქსიკურობის (შხამიანობის) ცნებაში იგულისხმება სიცოცხლესთან ტოქსიკანტის შეუთავსებლობის ზომა და იგი ისაზღვრება როგორც $DL_{50}(CL_{50})$-ის შებრუნებული სიდიდე, ე.ი. $1/DL_{50}(1/CL_{50})$.

არსებობს ქიმიური ნაერთების ტოქსიკურობის რაოდენობრივი შეფასების შედარებით ზუსტი მიდგომებიც. მაგ., სასუნთქი გზების გავლით ზემოქმედებისას, ნივთიერების ტოქსიკურობის ხარისხს (T) ჰაბერის ე.წ. მოდიფიცირებული ფორმულით ახასიათებენ:

$$T = \frac{C \cdot V \cdot t}{g} \qquad 4.2$$

სადაც C – არის ჰაერში ტოქსიკანტის კონცენტრაცია (მგ/ლ), t – მოქმედების დრო (წთ), V – ფილტვების სავენტილაციო მოცულობა (ლ/წთ), ხოლო g – სხეულის მასა (კგ).

ორგანიზმში ტოქსიკანტის სხვადასხვა გზით მოხვედრისას ერთნაირი ეფექტი მის განსხვავებულ კონცენტრაციებზე მიიღება. პარენტერალურთან შედარებით (ე.ი. საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის გარეშე) შხამის პერორალური მიღებისას (პირის ღრუდან მოხვედრისას) ტოქსიკურობის უფრო დაბალი ეფექტი იმის მაჩვენებელია, რომ ტოქსიკანტის მნიშვნელოვანი ნაწილი საჭმლის მომნელებელ სისტემაში იშლება.

ერთი და იგივე შხამის განმეორებით ზემოქმედებისას კუმულაციის, სენსიბილიზაციის და შეგუების მოვლენათა განვითარების შედეგად მოწამვლის მიმდინარეობა შეიძლება შეიცვალოს. კუმულაციაში იგულისხმება ორგანიზმში ტოქსიკური ნაერთების დაგროვება (მატერიალური კუმულაცია), ან მათი მოქმედებით გამოწვეული ეფექტები (ფუნქციური კუმულაცია). გასაგებია, რომ კუმულაციას ის ნივთიერება განიცდის, რომელიც ორგანიზმს შენელებულად ტოვებს, ან შენელებულად ხდება მისი გაუვნებლობა. ამასთან, ჯამურად მოქმედი დოზა ძლიერ სწრაფად იზრდება. ფუნქციურ კუმულაციას რაც შეეხება, იგი შეიძლება მძიმე მოშლილობებით გამოიხატოს, მაშინაც კი, როცა შხამი ორგანიზმში დიდხანს არ ჩერდება. ასეთ მოვლენას ადგილი აქვს მაგ., ალკოჰოლით მოწამვლისას. შხამიან ნივთიერებათა კუმულაციური თვისებების გამომჟღავნების ხარისხი ფასდება კუმულაციის კოეფიციენტით (K), რომელიც საცდელ ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტებით დგინდება:

$$K = \frac{a \cdot b}{c} \qquad 4.3$$

სადაც a – ცხოველში განმეორებით შეღწეული შხამის რაოდენობაა და 0.1–0.05 DL_{50}-ს შეესაბამება, b – შესული (a) დოზების ჯერადობა, ხოლო c – ერთჯერადად მოხვედრილი დოზაა.

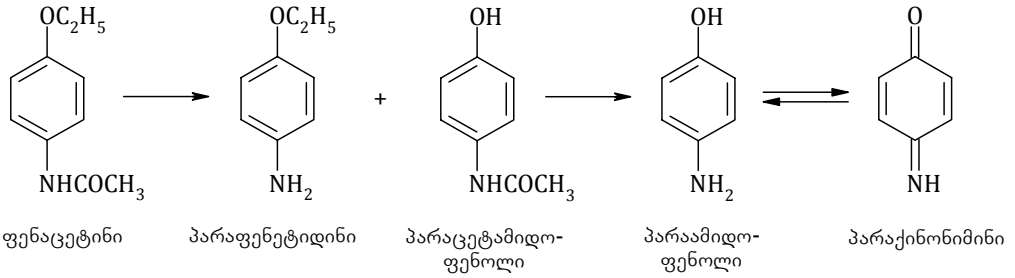
კუმულაციის კოეფიციენტების მნიშვნელობების მიხედვით ტოქსიკურ ნივთიერებებს ოთხ ჯგუფად ყოფენ:

1. მკვეთრად გამოხატული კუმულაციით (K<1)
2. გამოხატული კუმულაციით (K 1-დან 3-მდე)
3. ზომიერი კუმულაციით (K 3-დან 5-მდე)
4. სუსტად გამოხატული კუმულაციით (K>5)

სენსიბილიზაცია ორგანიზმის ისეთი მდგომარეობაა, რომლის დროსაც ნივთიერების განმეორებითი შეღწევა პირველთან შედარებით მეტ ეფექტს იძლევა. გამოთქმულია ვარაუდი, რომ სენსიბილიზაციის ეფექტი დაკავშირებულია შხამის გავლენით ორგანიზმში შეცვლილი და ამდენად გაუცხოებული ცილების წარმოქმნასთან. მაგ., ცნობილია, რომ მრავალ უცხო ნივთიერებას (ფენილჰიდრაზინს, *p*-ფენილენდიამინს, 2,4-დინიტროქლორბენზოლს და სხვ) შეუძლია იმუნოლოგიური სენსიბილიზაციის გამოწვევა, რაც კანის რეაქციებში, სისხლის დისკრაზიაში, რესპირატორულ და კარდიოვასკულარულ სიმპტომებში ვლინდება. ასეთი სენსიბილიზაციისათვის საჭიროა, რომ ქსენობიოტიკის მცირე ზომის მოლეკულამ ცი-

ლასთან სტაბილური, კოვალენტურად ბმული ნაერთი (ჰაპტენი) წარმოქმნას, რათა მიღებულ იქნას ჰაპ-ტენ-ცილის კონიუგატი (ანტიგენი). უმდგრადი კომპლექსები, რომლებსაც მრავალი ქიმიური ნაერთი შრატის ალბუმინთან წარმოქმნის, ანტიგენურს არ წარმოადგენენ, რადგან მხოლოდ ზოგიერთი სენსიბი-ლიზაციის გამომწვევი ქიმიური ნივთიერება თავადაა საკმარისად რეაქტიული იმისათვის, რომ ასეთი მდგრადი კონიუგატები წარმოქმნას. ფაქტიურად ჰაპტენები მათი შედარებით უფრო აქტიური მეტაბოლიტებია.

აღწერილია ფენაცეტინისადმი გაზრდილი მგრძნობიარობის შემთხვევები, როდესაც პაციენტი ასევე მგრძნობიარობას ამჟღავნებდა *p*-აცეტამიდოფენოლისა და პარაფენეტიდინის მეტაბოლიტების მიმართ. სამივე ნაერთი შემდგომ პარაამინოფენოლად ან პარაქინონიმინად მეტაბოლიზდებოდა, რომელთაგანაც თითოეულ მათგანს შეეძლო შექმნილი მდგომარეობის ნამდვილი მიზეზი გამხდარიყო:



4.4

ცნობილია, რომ მრავალი მედიკამენტი (პენიცილინი, სულფამიდები, ფენოთიაზიდები) სენსიბილი-ზაციას იწვევს და ამ შემთხვევაში აღძრული მედიკამენტოზური ალერგია ერთ-ერთ ყველაზე სეროზულ დაავადებას წარმოადგენს. დადგენილ იქნა, რომ პაციენტებში პენიცილინისადმი გაზრდილი მგრძნობია-რობა გამოწვეულია პენიცილოილამიდური კონიუგატების წარმოქმნის შედეგად, რომლებიც მიიღება პე-ნიცილინისა ან პენიცილინმჟავას ურთიერთქმედებით ცილის ε-ამინოჯგუფებთან. ასეთ პაციენტებზე ალერგიულად მოქმედებდნენ ამ წამლების ანალოგიური შედგენილობის მქონე ნივთიერებები, რომლებ-იც ორგანიზმში საკვებთან ერთად ან პროფესიული მოღვაწეობის შედეგად აღწევდნენ.

ორგანიზმზე შხამის განმეორებითმა ზემოქმედებამ შეიძლება უკუმოვლენაც მოგვცეს – ეფექტის შე-სუსტება – შეჩვევის, ანუ ტოლერანტობის სახით. მისი მექანიზმები არაცალსახაა. მაგ., ცნობილია, რომ დარიშხანის ანჰიდრიდის მიმართ შეგუება იმითაა განპირობებული, რომ იგი ლორწოვანი გარსის ანთებას იწვევს და ამის შემდეგ მცირდება შხამის შეწოვის უნარი. ორგანიზმში დარიშხანის პრეპარატების პა-რენტერალურად შეყვანისას ტოლერანტობა არ შეინიშნება. ხშირად ტოლერანტობის მიზეზი იმ ფერმენ-ტულ სისტემათა მოქმედების სტიმულაცია ან ინდუქციაა, რომლებიც მოცემული შხამის დეტოქსიკაციას ახორციელებენ.

4.1.1 ქსენობიოტიკთა ტოქსიკური ზემოქმედების შეფასების მოდელები

სახეობის დონეზე ქსენობიოტიკისადმი რისკის შეფასება შეიძლება ჩატარდეს ცალკეული ინდივიდის მეტაბოლური პროცესების რაოდენობრივი აღწერის საფუძველზე. ამ მიზნით შემუშავებულია მეტაბო-ლიზმის მოდელები, რომლებშიც დადგენილია უჯრედში, ქსოვილში და ორგანოებში ქსენობიოტიკთა შეღწევიდან გამოყოფამდე გადატანა. კინეტიკური თვალსაზრისით პროცესის სრული მსვლელობისას უცხო ნაერთის ნაკადი განსაზღვრულ კომპარტმენტებში მიედინება. ეს უკანასკნელნი განიხილება, რო-გორც სხეულის ის ნაკვეთურები, რომლებშიც ნივთიერება ორგანიზმში დაყოვნების პერიოდში თანაბრად ნაწილდება. ასეთი კომპარტმენტების ქვენაკვეთურებში თუ არსებობს კონცენტრაციული სხვაობები, მათ შორის კონცენტრაციის ფარდობა დროის ნებისმიერ მომენტში მუდმივი იქნება. ყოველ კომპარტ-მენტში ორი პროცესი მიმდინარეობს:

– ნივთიერების შემოსვლა პირდაპირ გარემოდან, ან ერთი კომპარტმენტიდან მეორეში;
– ნივთიერების გამოყოფა უცვლელად ან მეტაბოლიზებული სახით.

ორივე პროცესი დროზეა დამოკიდებული. შეღწევა განისაზღვრება ზემოქმედების ექსპოზიციით.

ზოგად შემთხვევაში ნივთიერების ნაკადი კომპარტმენტებს შორის კონცენტრაციული გრადიენტის პროპორციულია.

t_n-დროის მომენტში კომპარტმენტში მყარდება წონასწორობა, რომლის დროსაც საწყისი კონცენტრაციის (C_0) და საერთო აკუმულაციის (A'_0) ჯამი, საერთო ექსკრეციის (E'_0) და საბოლოო კონცენტრაციის (C_1) ჯამს უტოლდება:

$$\int(C_0 + A'_0)ds = \int(E'_0 - C_1)dt \qquad 4.5$$

თუ არსებობს მხოლოდ საწყისი კონცენტრაცია (C_0) შემდგომი აკუმულაციის გარეშე, მაშინ

$$C_1 = C_0 C^{-bt} \qquad 4.6$$

სადაც b – ელიმინირების კონსტანტაა (t – დროის მონაკვეთში ორგანიზმიდან გამოყოფა, მოცილება). ეს ე.წ. ერთკომპონენტიანი მოდელია. ორკომპონენტიანი სისტემისათვის შესაბამისად გვექნება:

$$C_t = C_{0_{(I)}} \cdot e^{-b_{(I)}t} + C_{0_{(II)}} \cdot e^{-b_{(II)}t} \qquad 4.7$$

სადაც ინდექსები (I) და (II) შესაბამის კომპონენტებს გვიჩვენებენ.

ერთ კომპარტმენტში უცხო ნივთიერების შეღწევა და მასში დაგროვება დამოკიდებულია აგრეთვე ქსენობიოტიკის უნარზე, დაუკავშირდეს იქ არსებულ ბიოლოგიურად აქტიურ მოლეკულებს. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ფერმენტთა თიოჯგუფებთან ტოქსიკურ მძიმე მეტალთა დაკავშირებისას. განმხოლოებულ კომპარტმენტებად დაყოფა განისაზღვრება პლაზმასა და უჯრედშორის სითხეში არამარტო განაწილების პროცესებით, არამედ ნივთიერების ბიოტრანსფორმაციითა და აგრეთვე უჯრედშორისი მემბრანების განვლადობით.

გამოყოფის სიჩქარე არეგულირებს მეტაბოლურ პროცესებს ან მათთან კონკურირებს. მაგ., ცხოველის ორგანოებში მეთილვერცხლისწყლის განაწილება გაცილებით სწრაფად ხდება, ვიდრე მისი გამოყოფა. ამიტომ იგი ტვინში ხანგრძლივად ყოვნდება და ამდენად დიდი ხნით იწვევს ცენტრალური ნერვული სისტემის (ცნს) ცხოველმყოფელობის დაქვეითებას. ჩასუნთქული ჰაერიდან სისხლით ტვინში ვერცხლისწყლის გადატანა ასევე კომპარტმენტული მოდელით ხორციელდება. ითვლება, რომ განმხოლოებულ კომპარტმენტებში მეთილვერცხლისწყლის განაწილება თერმოდინამიკის კანონებს ემორჩილება. იმის გამო, რომ ცნს-ზე ამ შხამის ზემოქმედება, უპირველეს ყოვლისა, მის კონცენტრაციაზეა დამოკიდებული, იგი შეიძლება შესაბამისი ზღვრული მოდელით შეფასდეს. ორგანიზმიდან ვერცხლიწყლის ბიოლოგიური "ნახევარგამოსვლის პერიოდს" უწყვეტი ანალიზის გზით (თმაში მისი რაოდენობის მიხედვით) საზღვრავენ.

ზემოქმედების სიჩქარისა და ტოქსიკური ნაერთის შეყოვნების შესაფასებლად მიღებულია აგრეთვე უჯრედში არსებულ მოლეკულა-ლიგანდებთან მისი კომპლექსურად დაკავშირების უნარი. თუ ასეთი გზით დაკავშირებული მოლეკულების რიცხვი მცირეა, უჯრედის სასიცოცხლო ფუნქციები არ ირღვევა, ხოლო თუ დაკავშირება დიდი რაოდენობის მოლეკულებთან ხდება, მაშინ ზემოქმედების ხარისხი დამოკიდებული ხდება წარმოქმნილი კავშირის სიმტკიცეზე, ანუ იმაზე, შექცევადია თუ არა უჯრედის ფუნქციების დარღვევა.

იმის გამო, რომ რეაქციათა უმრავლესობა უჯრედში ფერმენტულად მიმდინარეობს, მათი კინეტიკა მიხაელის-მენთენის განტოლებით აღიწერება. ითვლება, რომ თუ ცნობილია ტოქსიკური ნივთიერების კონცენტრაცია, საკვლევ უჯრედში ლიგანდების რაოდენობა და კავშირის სიმტკიცე, მაშინ ერთმნიშვნელოვნად შეიძლება განისაზღვროს ინდივიდუალური ზღვრული მგრძნობიარობა. იმ შემთხვევაში, თუ ტოქსიკური ნივთიერების დნმ-ზე ზემოქმედებისას შექცევადად იცვლება გენეტიკური კოდი, როგორც წესი ასეთ დარღვევას სტოქასტური (შემთხვევითი) ხასიათი ექნება, რადგან ერთ მოლეკულა ტოქსიკანტსაც კი შეუძლია გენეტიკური კოდირების მდგრადი ცვლილებების გამოწვევა. შეუძლებელი ხდება წინასწარ დადგინდეს დნმ-ისათვის შხამის ზღვრული კონცენტრაციის მნიშვნელობა. ამ შემთხვევაში დასაშვებია მხოლოდ გათვლის ალბათობა, ანუ ნივთიერების ზემოქმედების შემდეგ რომელ მომენტში შეიძლება აღიძრას ცვლილებები.

4.2 დეტოქსიკაცია და ქსენობიოტიკთა ტოქსიკურობის გაძლიერება

ფუნქციური ჯგუფების, მაგ., –COOH-ის, –OH-ის ან –NH_2-ის ბლოკირება და მოლეკულის დეზაქტივაცია, რის შედეგადაც ნივთიერების ტოქსიკურობა ქვეითდება (დეტოქსიკაცია) შეიძლება მიღწეულ იქნას კონიუგაციის გზით. ასეთი მექანიზმით დეზაქტიურდება მედიკამენტები და ბუნებრივი ჰორმონები. წინააღმდეგ შემთხვევაში ისინი ორგანიზმში დარჩებოდნენ და თავის ფარმაკოლოგიურ აქტიურობას ისეთი ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში გამოამჟღავნებდნენ, რომ ქიმიოთერაპია უსარგებლო გახდებოდა.

კონიუგაციის გზით დეზაქტიურდება, მაგ.,

ფენოლი → ფენილსულფატად

ბენზოის მჟავა → ბენზოილგლუკურონიდად

ციანიდი → თიოციანატად

ამის საწინააღმდეგოდ, ისეთი მეტაბოლური გარდაქმნები, როგორიც არის ჟანგვა, აღდგენა, ჰიდროლიზი და სხვ., ჩვეულებრივ, ქსენობიოტიკის მოლეკულაში ისეთი პოლარული ჯგუფების გაჩენას იწვევს, რომელთაც შეუძლიათ შეასუსტონ ან გააძლიერონ საწყისი ნაერთის ტოქსიკურობა. ცხადია, ამ შემთხვევაში ადგილი აქვს წამლებისა და სხვა ქსენობიოტიკების, შესაბამისად, დეზაქტივაციას ან აქტივაციას. არააქტიური საწყისი ნაერთი შესაძლოა თერაპიულად აქტიურ ნაერთად გარდაიქმნას (მაგ., პრონტოზილი სულფანილამიდად აღდგება), ხოლო სისტემური ინსექტიციდები შეიძლება აქტიურ ტოქსიკურ ნივთიერებებად გარდაიქმნან (მაგ., პარათიონის დესულფაცია პარაოქსონად). გარდა ამისა, ახალი ფუნქციური ჯგუფების ხარჯზე შესაძლებელია მოხდეს კონიუგაციაც, რასაც, საბოლოო ჯამში, დეტოქსიკაციასთან მივყავართ.

მეტაბოლური გარდაქმნების გზით დეზინტოქსიკაციისა და აქტიურობის გაძლიერების მაგალითებია:

დეზინტოქსიკაცია:	ლუმინალი (აქტიური მედიკამენტი)	ჰიდროქსილირება →	პარაოქსიფენილ-ეთილბარბიტურმჟავა (არააქტიური მეტაბოლიტი)
აქტივაცია:	პრონტოზილი (არააქტიური "პრომედიკამენტი")	აღდგენითი დაშლა →	სულფანილამიდი (აქტიური მედიკამენტი)
ტოქსიკურობის გაძლიერება:	პარათიონი (არააქტიური ინსექტიციდი)	დესულფირება →	პარაოქსონი (აქტიური ინსექტიციდი)

ვარაუდობენ, რომ ამ მექანიზმებში მონაწილე ფერმენტებს პირდაპირი დამოკიდებულება არა აქვთ ქსენობიოტიკთა დეტოქსიკაციასთან. ისინი, როგორც ჩანს, სხვა, ფიზიოლოგიურ როლს ასრულებენ და "სუბსტრატის ძიებაში მყოფ ფერმენტებს" წარმოადგენენ. კონიუგაციის მექანიზმებიც აგრეთვე მრავალი ენდოგენური ნაერთის (ჰორმონების, ბილირუბინის, ვიტამინ A-ს და ა.შ.) კონიუგატების წარმოქმნაში მონაწილეობენ, რაც ამ ნივთიერებათა დეზაქტივატიციას და გამოყოფას ამსუბუქებს. ისევე როგორც ნებისმიერი სხვა ბიოქიმიური ფუნქცია, ქსენობიოტიკთა დეტოქსიკაციაც სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია, რამდენადაც მასზე შეიძლება დამოკიდებული იყოს ორგანიზმის გადარჩენა. ამიტომ უფრო საფიქრებელია, რომ ამ მექანიზმების ფორმირება მოხდა არა ეგზოგენური სინთეზური ქსენობიოტიკების გასაუვნებლად, არამედ ცხოველის დასაცავად საკვებში არსებული ბუნებრივი უცხო ნაერთებისაგან, რათა არ მომხდარიყო მათი ორგანიზმში დაგროვება. უნდა გვახსოვდეს, რომ ჩვეულებრივ, ისინი ტოქსიკურ ნივთიერებებს წარმოადგენენ და შეიძლება, პოტენციური მუტაგენები და კანცეროგენებიც კი იყოს.

ზოგიერთი ქსენობიოტიკი მოლეკულური აღნაგობით იმდენად ჰგავს ბუნებრივ ნაერთს, რომ შეუძლია ქსოვილში ჩართვა ან შუალედურ ცვლაში მონაწილეობის მიღება. ეს უკანასკნელი პროცესი მოწამვლას იწვევს და ცნობილია, როგორც ლეტალური სინთეზი. სხვა ქსენობიოტიკები ურთიერთქმედებენ ქსოვილებთან, იწვევენ რა მათში ცილებისა და ნუკლეინმჟავების ალკილირებას და არილირებას, ანუ პროცესებს, რომლებიც სხვადასხვა ალერგიების და კანცეროგენეზის მიზეზს წარმოადგენენ.

4.3 ქიმიური გარემო და ორგანიზმთა ქცევა

გარემოს ქიმიური ბუნების ცვალებადობას ორგანიზმიც შესაბამისი ცვლილებებით პასუხობს, ანუ გარკვეული აზრით, "რეგულირდება". შეღწევის გზებისაგან დამოუკიდებლად, ქიმიური ნივთიერებები გავლენას ახდენენ ორგანიზმში ფიზიოლოგიური და ბიოქიმიური პროცესების მსვლელობაზე. შესაბამისად, იცვლება ორგანიზმის ნორმალური **ქცევაც**. საბედნიეროდ, ასეთი ნივთიერებების (მაგ., ნარკოტიკების) რიცხვი ქიმიურ პროდუქტთა იმ ვეებერთელა ნაირგვარობასთან შედარებით, მაინც მცირე ნაწილს წარმოადგენს. სხვადასხვა დაავადების მკურნალობაში ქიმიურ ნივთიერებათა სელექცია ახალი მედიკამენტების ძიების ძირითადი მიმართულებაა. ფარმაკოლოგიური მოთხოვნების თანახმად, მკურნალობის მიზნით ორგანიზმში შეღწეულმა ქიმიურმა ნივთიერებამ ახალი რეაქციები არ უნდა აღძრას და მხოლოდ არსებული ბიოქიმიური პროცესების დინამიკა უნდა შეცვალოს, რაც თავის ასახვას ქცევის ცვლილებებში პოულობს.

ქიმიური ევოლუციის მსვლელობაში ორგანიზმთა ერთ-ერთ ადრეულ და ძირითადი ცვლილებების მიზეზს აღდგენილი ატმოსფეროს ჟანგვით რეჟიმზე გადასვლა წარმოადგენდა. ამის შედეგად ისეთმა ბიოლოგიურმა სისტემებმა იწყეს განვითარება, რომლებიც დედამიწაზე სადღეისოდ სიცოცხლეს ახასიათებენ. ასეთი ევოლუციის ჰარმონიულობა უფრო მკაფიოდ იმ ერთიანობაში ვლინდება, რომელიც უპირველესად ბიოქიმიურ ევოლუციას გულისხმობს. იგი გაცილებით რთული და ადრეული წარმოშობისაა, ვიდრე ბიოლოგიური ევოლუცია, რომელმაც შემდგომში მცენარეული და ცხოველური ფორმების ასეთი მრავალფეროვნება და მათი **ქცევის ნორმები** ჩამოაყალიბა.

ფორმათა გადარჩენის პროცესში მცირე საწყის პოზიციად ორგანიზმების თვითწარმოების უნარის განვითარება იქცა. თაობიდან თაობაზე ძირითადი გენეტიკური მასალის გადამცემი **ДНმ**-ის მოლეკულის ფუნქციათა გაშიფვრამ აჩვენა, რომ ინდივიდის განვითარება ამ უაღრესად მნიშვნელოვანი ბიომაკრომოლეკულის დონეზე რეგულირდება და მრავალრიცხოვანი ბიოქიმიური რეაქციების ერთობლიობით რეალიზდება. ცხადი ხდება, რომ ცოცხალი ორგანიზმის ყველა სხვა თვისებები (ანატომიური, ელექტროფიზიოლოგიური, ქცევითი), არსებითად ბიოქიმიურ პროცესებს ეფუძნება. ისინი განაპირობებენ არამხოლოდ ახალ ორგანიზმთა ფორმირებას, არამედ გარემოს დინამიკური ცვლილებებისადმი მათ შეგუებას.

ევოლუციური პროცესის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მახასიათებელია გარემოს ცვლილებებზე რეაგირების უნარი. ეს ფენომენი ცნობილია როგორც **ქცევა.** ორგანიზმთა შესწავლით აღიარებულ ფაქტად ითვლება, რომ ქცევის ნიმუშები, რომელთაც ხშირად "ინსტიქტურს" ვუწოდებთ, გენეტიკურად წინასწარ არის განსაზღვრული, ანუ გენეტიკური მასალა ქიმიურადაა "დაპროგრამებული". ქცევის ახალ ფორმებს ორგანიზმები უკვე სიცოცხლის განმავლობაში იძენენ.

ხანგრძლივი ევოლუციური განვითარებისას, ერთი მხრივ, ცოცხალი ორგანიზმების ქცევით მახასიათებლებსა და მეორე მხრივ, გარეგან და შინაგან ქიმიურ გარემოს შორის მჭიდრო კავშირი გულისხმობს, რომ ორგანიზმთა გადარჩენაში ასეთი ურთიერთკავშირი გადამწყვეტი უნდა ყოფილიყო. ამ შემთხვევაში ერთ-ერთი ამ ფაქტორის ცვლილება სხვების ცვლილებებს იწვევდა. პრინციპში, არსებობს ამ ფაქტორთა ურთიერთქმედება და მათ შორის კავშირის შესაცნობად მნიშვნელოვანია იმ პროცესების გამოვლენა, რომლითაც ერთი ფაქტორის ცვლილება მეორის ცვლილებას განაპირობებს.

ქცევის ცვლილებათა გამომწვევ უმთავრეს ფაქტორად ის ნეიროქიმიური პროცესები ითვლება, რომლებიც ძირითადად **ЦНს**-ში ხორციელდება და რომლის ნატიფი ორგანიზაცია მრავალრიცხოვან პროცესთა მსვლელობას უზრუნველყოფს. უჯრედებს შორის მიმდინარე აქტიური ურთიერთობები განსაკუთრებული სახის ნეიროქიმიური ნივთიერებების – ტრანსმიტერების გადატანის შედეგია, ხოლო მათი აქტიურობა ელექტრული პოტენციალით ისაზღვრება.

გარემოდან ორგანიზმში მოხვედრილმა ქსენობიოტიკმა შეიძლება შეცვალოს ნეიროქიმიურ პროცესთა მსვლელობა, იმოქმედოს რა მის რომელიმე რგოლში მეტაბოლიტთა რაოდენობაზე, ან პროცესის რომელიმე უბანზე იმოქმედოს მაკატალიზებელი ფერმენტის აქტივობაზე. ზემოქმედება ხორციელდება ტრანსმიტერის შექცევადი გადატანის დონეზეც. უცხო ნაერთით მიღებული ეფექტი მის მიერ გამოწვეული ქცევის ცვლილებების შედეგებით ფასდება.

გარემოსა და ორგანიზმის ქიმიურ ცვლილებებზე დამოკიდებული ქცევის მგრძნობიარობა განი-

საზღვრება ე.წ. "ზღვრული მნიშვნელობის" გამოყენებით, რომლის დროსაც დროებითი ან მუდმივი სიდიდეების ძირეული გადახრების გარეშე ქცევის ვარირება ხდება. ანალოგია შეიძლება გაივლოს ჰუკის კანონთან, რომელიც ფაზური სისტემებისათვის დატვირთვასა და დაძაბულობას შორის დინამიკურ კავშირს ამყარებს და რომლის თანახმადაც, პლასტიკურობის ზღვარს მიღმა გადასვლისას სისტემა დეფორმაციას, ხოლო დენადობის ზღვარის გადამეტებისას კი დაშლას განიცდის. ასეთ ზღვრულ მნიშვნელობას წარმოადგენს ქიმიური ნივთიერების ის უმცირესი კონცენტრაცია (დოზა), რომელიც გარკვეული პარამეტრის საგრძნობ ცვლილებებს იწვევს. ამ კონცენტრაციაზე დაბალი დოზა ორგანიზმის ქცევაზე გავლენას არ ახდენს. მეორე მხრივ, მგრძნობიარობის ოლქი იზღუდება ტერმინალური ზღურბლის (მაქსიმალური დოზის) მნიშვნელობით, რომლის გაზრდითაც ქცევის ცვლილებები იწყება, ანუ ისეთი რეაქციების აღძვრა ხდება, რომლებიც გარკვეულ პარამეტრებს არღვევენ.

ქიმიური გარემოს მნიშვნელოვანი ცვლილებების მიმართ მაღალი მგრძნობიარობის მიუხედავად, ორგანიზმი ქცევის ოპტიმალურ პლასტიკურობას იმ შემთხვევაში ამჟღავნებს, თუ ასეთი ცვლილებები ქრონიკული ხასიათისაა. არსებობს მონაცემები ქცევის სისტემატურ შემგუებლობაზე, როდესაც ადამიანი და სხვა ორგანიზმები უჩვეულო ქიმიური გარემოს ზემოქმედების ხანგრძლივ ან განმეორებად პირობებში იმყოფებიან. ამ შემთხვევაში შეგუების პროცესი შემდეგი თანმიმდევრობით მიმდინარეობს: ქრონიკული ზემოქმედება, უპირველესად, საკვლევი ქცევის ცვლილებებში ვლინდება; შემდგომ კი ქცევის საწყის მდგომარეობაში დაბრუნება ხდება, თუმცა თავდაპირველი დონის მიღწევამდე გარკვეული რყევებია შესაძლებელი. უჩვეულო გარემოდან ორგანიზმის გამოყვანისას შეიძლება ადგილი ჰქონდეს ახალ ცვლილებებს, რომლებიც ხშირად იმის საწინააღმდეგო მიმართულებისაა, როგორიც პირველ სტადიაზე შეინიშნებოდა.

ქცევის უჩვეულო თავისებურებები ვითარდება ორგანიზმის ქიმიურად დაბინძურებულ გარემოსთან კონტაქტისას. მაგ., ფოსფორორგანულ პესტიციდებთან განსხვავებული ხანგრძლივობით შეხებისას, ადამიანის ორგანიზმში ადგილი აქვს ბიოქიმიურ რეაქციებს, რომლებიც **ცნს**-ის ნორმალურ ფუნქციონირებაში მონაწილე ფერმენტთა აქტივობების მკვეთრ დაქვეითებაში ისახება. კლინიკური გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ ხანგრძლივი კონტაქტის დროს სიმპტომების გაუმჯობესება ხდება, ხოლო მწვავე და ინტენსიური ზემოქმედებისას ლეტალური შედეგია მოსალოდნელი. ისეთ ქიმიურ ნივთიერებათა შემთხვევით ან ექსპერიმენტულ ზემოქმედებათა მაგ., რომლებიც გარემოში არ გვხვდება, შეიძლებოდა დაგვემატებინა შემთხვევები, როდესაც ქიმიური ნივთიერებები ორგანიზმში სამკურნალო ან ნარკოტიკული ზემოქმედების მიზნით შეიყვანება. მრავალმხრივი სიტუაციები, რომელთა დროსაც ქიმიურ გარემოსთან ქცევის ურთიერთობა ვითარდება, გვიჩვენებენ, რომ პლასტიკურობა არამარტო შეგუების, არამედ ხშირად ორგანიზმთა გადარჩენაშიც ქმედით თვისებას წარმოადგენს.

ქიმიურ გარემოსა და ქცევას შორის კავშირის ბუნების შესაცნობად მნიშვნელოვანია განისაზღვროს პლასტიკურობის ზღვრები. ბუნებრივია, რომ ქრონიკული ზემოქმედებისას ქცევის მკვეთრი ცვლილებები და ტოლერანტობის განვითარების პერიოდის ხანგრძლივობა ზემოქმედების დოზებზეა დამოკიდებული. არსებობს შეგუების ზღვრების შედარებით ნატიფი სახე, როდესაც ტოლერანტობა სრულადაა განვითარებული. ამ დროს საკონტროლო და საცდელი ინდივიდების ქცევათა შორის შესამჩნევი სხვაობები არ ვლინდება. მეორე მხრივ განსხვავებები არსებობს და განსაკუთრებით მკაფიოდ ეს იმ შემთხვევებში მჟღავნდება, როდესაც ორგანიზმთა ორივე ჯგუფი ახლად შეცვლილ ქიმიურ პირობებში ხვდება. მიდრეკულება ან ტოლერანტობა კონკრეტულ ქიმიურ აგენტზეა დამოკიდებული. აქ მთავარი ის ფაქტია, რომ ქიმიური გარემოს განსაზღვრულ ცვლილებებს შეიძლება სხვა სახის ქიმიური ცვლილებებისადმი შეგუების შეზღუდვები დაემთხვეს.

განხილულის საფუძველზე იმ დასკვნამდე მივდივართ, რომ უნდა არსებობდეს ე.წ. ეკოლოგიური "ხაფანგები", რომლებიც იქ ჩნდება, სადაც ქიმიური გარემოს ხარისხი უარესდება. ორგანიზმის ბიოქიმიაზე და მის ქცევაზე მოქმედი ქიმიური გარემოს ცვლილებების შესახებ ცოდნა გვაიძულებს, ოპერატიულიად ვარეგულიროთ გარემოს მდგომარეობა. ამის კონკრეტული მაგალითია ერთ-ერთი ცნობილი პესტიციდის – დიიზოპროპილფტორფოსფატის და მისი ანალოგების მოქმედება, რაც უაღრესად სპეციფიკურია: აღნიშნული ნაერთები ალკილური ჯგუფების ფოსფორილების გზით იწვევს აცეტილქოლინესთერაზას (AChE) შეუქცევად ინაქტივაციას. ეს პესტიციდები, ლიპიდებში მაღალი ხსნადობის გამო, კანზე მოხვედრის შემდეგ ადვილად აღწევს **ცნს**-ს. "დოზა-რეაქციის" ანალიზმა აჩვენა, რომ არსებობს

კრიტიკული დონე (ChE-ს ნორმალური დონის 40%-მდე), რომლის დროსაც ძირითადი ფუნქციები ირღვევა: ფერმენტი კარგავს ACh-ტრანსმიტერის რეგულირების უნარს; ამასთან იწყება ნერვული გამტარებლობის მკვეთრი ვარდნა; ასევე ქვეითდება რეფლექსური სუნთქვითი ინტენსივობა. ადამიანისათვის განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს იმას, რომ ამ დონის მიღწევის შედეგად ქცევის სხვადასხვა დარღვევებსაც აქვს ადგილი: იშლება ორგანიზმის მოტორიკა, რეფლექსები და მუხრუჭდება სწავლა-ათვისების პროცესები.

ადამიანის ზოგიერთი ფიზიოლოგიური თავისებურება სხვადასხვაგვარ გავლენას ახდენს დამბინძურებლის მოქმედებისადმი ორგანიზმის მგრძნობიარობაზე. მათ მიეკუთვნებიან მაგ., ასაკი, ჯანმრთელობის მდგომარეობა და სხვ. ამასთან, ზოგიერთი მათგანი ზრდის, ზოგი კი ამცირებს ორგანიზმის მგრძნობიარობას.

4.4 ქსენობიოტიკთა გარდაქმნებზე მოქმედი ფაქტორები

ორგანიზმში უცხო ნაერთები რამდენიმე განსხვავებული გზით გარდაიქმნებიან და სიჩქარე, რომლითაც თითოეული მათგანი ხორციელდება, მთელ რიგ ფაქტორებზეა დამოკიდებული. ამის გამო, მათი მეტაბოლიზმის საერთო სურათში შეინიშნება ცვლილებები და, შესაბამისად, განსხვავებები ვლინდება ტოქსიკურ მოქმედებაშიც. ქსენობიოტიკთა მეტაბოლიზმის ბუნებასა და მიმართულებაზე მოქმედი ფაქტორები წარმოშობით შეიძლება იყოს გენეტიკური, ფიზიოლოგიური ან დაკავშირებული იყოს თვით გარემო პირობებთან. გენეტიკურ ფაქტორებს, უპირველეს ყოვლისა, სახეობრივი განსხვავებები მიეკუთვნება. ფიზიოლოგიურ ფაქტორებში ძირითადად შედის: ასაკი, სქესი, კვების რეჟიმი, ფეხმძიმობა და დაავადებები. გარემო ფაქტორები მოიცავს: არასასურველი პირობებით გამოწვეულ სტრესებს, მაიონიზებელ გამოსხივებას, სხვა ქსენობიოტიკების თანამყოფობას და ა.შ. მოკლედ განვიხილოთ თითოეული ეს ფაქტორი.

4.4.1 გენეტიკური ფაქტორები და შიდასახეობრივი განსხვავებები

ქსენობიოტიკებზე ორგანიზმის განსხვავებული რეაგირება ხშირად გენეტიკურადაა განპირობებული და სპეციფიკური ფერმენტების დეფექტებითაა გამოწვეული. ამის შედეგად უცხო ნაერთი ორგანიზმში განსხვავებული გზით გარდაიქმნება, ანუ ადგილი აქვს მეტაბოლურ გადახრებს. მეცნიერების ეს სფერო ცნობილია, როგორც "ფარმაკოგენეტიკა" და წამალთა ზოგიერთი დამატებითი ტოქსიკური ზემოქმედების ახსნის გარდა, ქრომოსომებზე გენური ლოკუსების გამოსავლენად ახალ მეთოდებსაც გვთავაზობს:

1. გლუკურონიდების წარმოქმნა. მაგ., თაგვებში ბილირუბინული გლუკურონიდი არ წარმოიქმნება. გაძნელებულია აგრეთვე მათში გლუკურონიდების – ორთოამინობენზოის მჟავას (რთულეთეროვანი გლუკურონიდის) და ორთოამინოფენოლის (ეთერული გლუკურონიდის) წარმოქმნა. სამაგიეროდ, ამ ცხოველებში ადგილი აქვს პარანიტროფენოლის O-გლუკურონიდისა და ანილინის N-გლუკურონიდის წარმოქმნას. ეს მონაცემები საშუალებას იძლევიან გამოტანილ იქნას დასკვნა, რომ თაგვებში ყველა სახის გლუკურონილტრანსფერაზა არ გვხვდება.

ადამიანში დადგენილია რამდენიმე გენეტიკური დარღვევა, რომელიც გლუკურონილტრანსფერაზული აქტივობის შემცირებასთანაა დაკავშირებული. ცნობილია, მაგ., ე.წ. კრიგლერ-ნაიარისა და ჯილბერტის სინდრომები, რომლის დროსაც ავადმყოფებში შეინიშნება ბილირუბინული გლუკურონიდის წარმოქმნის დათრგუნვა და როგორც შედეგი, ბილირუბინის გამოყოფის დაქვეითება. გლუკურონილტრანსფერაზას არარსებობამ შეიძლება ქრონიკული სიყვითლე გამოიწვიოს, განსაკუთრებით ახალშობილებში, რამდენადაც გლუკურონიდული კონიუგაცია ბავშვებში ჩვეულებრივ უფრო დაბალია, ვიდრე ზრდასრულებში. როდესაც ასეთ ადამიანებს წამლების (მაგ., სალიცილატების, ქლორამფენიკოლის, ქლორპრომაზინის და მისი მეტაბოლიტების) მიღების შემდეგ უცხო ნაერთთა დამატებითი კონიუგირების აუცილებლობა უჩნდებათ, შეიძლება ტვინის ბირთვების სიყვითლე (ბილირუბინით ტვინის დაზიანება) დაემართოთ.

2. აცეტილირება. ტუბერკულიოზის საწინააღმდეგო პრეპარატი იზონიკოტინჰიდრაზიდი (იზონიაზიდი) აცეტილირებით დეზაქტიურდება. დადგენილია, რომ ზოგიერთ ავადმყოფში ეს მედიკამენტი ნორმასთან შედარებით უფრო დაბალი სიჩქარით აცეტილირდება. ასეთ ინდივიდებში ჩვეულებრივ შეინიშნება პლაზმაში იზონიაზიდის მაღალი შემცველობა და ამის გამო, ისინი ტუბერკულიოზის საწინააღმდეგო მოქმედების მიმართ უფრო მგრძნობიარენი არიან.

იზონიაზიდის აცეტილირების სიჩქარე გენეტიკურად ღვიძლში აცეტილტრანსფერაზას აქტიურობის დონით განისაზღვრება. ადამიანებში, რომლებშიც იზონიაზიდის დეზაქტივაცია შენელებულია, როგორც წესი, სულფამეზატინის აცეტილირებაც დაბალი სიჩქარით მიმდინარეობს. მიუხედავად ამისა, სულფანილამიდის აცეტილირების სიჩქარე ერთნაირია იმ ორგანიზმებში, რომლებშიც ეს წამლები ნელა მეტაბოლიზდება და მათშიც, სადაც ისინი სწრაფად გარდაიქმნება. ამ დაკვირვებათა საფუძველზე მიღებულია დასკვნა, რომ იზონიაზიდი და სულფამეზატინის აცეტილირებაში მონაწილე ფერმენტი განსხვავდება სულფანილამიდის მააცეტილირებელი ფერმენტისაგან.

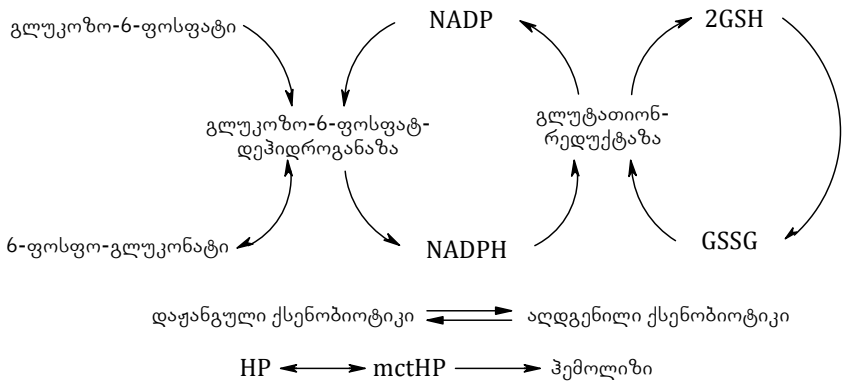
3. მიკროსომული ჰიდროქსილირება. ვირთაგვის სხვადასხვა ჯიშებში გამოვლენილია ჰექსობარბიტალის, ამინოანტიპირინის და პეტიდინის მეტაბოლიზმის განსხვავებული სიჩქარეები. ამასთან დადგინდა, რომ მეტაბოლიზმის მაქსიმალური სიჩქარე ღვიძლის მიკროსომული სისტემის უმაღლეს შემცველობას შეესაბამება. ღვიძლში წამლების მეტაბოლიზმში მსგავსი სურათი შენიშნულია ბოცვრებშიც, რომლებიც გარდა ამისა, განსხვავებულად რეაგირებენ ფენობარბიტალის წინასწარ ინექციაზე. 2-ნაფტილამინის 2-ამინო-1-ნაფტოლად მეტაბოლიზმის ხარისხი ვირთაგვის სხვადასხვა ჯიშებში განსხვავებულია და ქიმიური კანცეროგენულობის ხარისხთან კორელირებს.

4. რთული ეთერების ჰიდროლიზი. ბოცვრის ზოგიერთ სახეობებს შეუძლიათ ატროპინის ისეთი დოზების უვნებლად გადატანა, რომლებიც სხვა სახეობებისა და ადამიანისათვის ლეტალურია. ასეთ "უგრძნობელ" ბოცვრებში მოცემული ალკალოიდი სწრაფად ჰიდროლიზდება ღვიძლსა და პლაზმაში არსებული ატროპინესთერაზით. ეს ფერმენტი ატროპინისადმი მგრძნობიარე ბოცვრებში არ იდენტიფიცირდება.

ადამიანში ნაპოვნია სხვა ესთერაზის გენეტიკური ნაირსახეობა – ფსევდოქოლინესთერაზა. სუქცინილქოლინი – კუნთოვანი რელაქსანტი ნორმაში სწრაფად დეზაქტიურდება პლაზმის ფსევდოქოლინესთერაზით. ამ ფერმენტის ანომალურად დაბალ აქტიურობას შეუძლია მოცემული პრეპარატის მოქმედების გახანგრძლივება, რამაც სუნთქვის შეჩერება (აპნოე) შეიძლება გამოიწვიოს. ცნობილია ამ ფერმენტის რამდენიმე განსხვავებული ტიპი, რომელთა წარმოქმნა, სულ მცირე, ოთხი ალელური გენით იმართება. ესენია ნორმალური გენი, ატიპიური დიბუკაინის მიმართ მდგრადი ფერმენტის გენი, ფტორიდის მიმართ მდგრადი ფერმენტის გენი და რეციპიული გენი, რომელიც სრულიად აქრობს ამ ფერმენტულ აქტივობას.

5. გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზა. ზოგიერთ ადამიანში მალარიის საწინააღმდეგო პრეპარატი პრიმაქინი ჰემოლიზურ ანემიას იწვევს, რაც ერითროციტული ფერმენტის – გლუკოზო-6-დეჰიდროგენაზას დეფიციტთანაა დაკავშირებული. ჰემოლიზის გამომწვევია აგრეთვე სხვა ისეთი ქსენობიოტიკებიც, როგორებიცაა პამაქინი, ნიტროფურანტოინი, ფენილჰიდრაზინი და ნაფტალინი. მცენარე ცხენისწაბლას (*Vicia fava*) ნაყოფი შეიცავს პირიმიდინებს – დევიცინს (2,4-დიამინო-5,6-დიოქსიპირიმიდინს) და იზოურაცილს (4-ამინო-2,5,6-ტრიქსიპირიმიდინს), რომელთა ორგანიზმში მოხვედრაც ასევე ჰემოლიზს იწვევს. ამ მდგომარეობას ფავიზმი ეწოდება. ამგვარად, ამ ერთი ფერმენტის უკმარისობისას რამდენიმე განსხვავებული ბუნების მქონე ქსენობიოტიკი ერთნაირ მომწამვლელ ეფექტს იძლევა. ეს გენეტიკური დაავადება ხშირია აფრიკელებში, მცირეაზიის ხალხებში, სარდინიის მოსახლეობაში და გაცილებით იშვიათად გვხვდება კავკასიელებში.

ზოგიერთი ქსენობიოტიკისა და მათი მეტაბოლიტების თანამყოფობისას ერითროციტების გლუტათიონი დაჟანგულ ფორმად გარდაიქმნება. ნორმალურ ერითროციტებში გლუტათიონის აღდგენა გლუტათიონრედუქტაზითა და NADPH-ის დახმარებით ხორციელდება. ანომალურ ერითროციტებში გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზას უკმარისობა თავის მხრივ NADPH-ის დეფიციტს იწვევს და გლუტათიონის აღდგენა აღარ ხერხდება. ამის გამო თავს იჩენს ჰემოგლობინის ჟანგვითი დენატურაცია და ერითროციტების ლიზისი (ნახ. 4.2).



ნახ. 4.2. გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზას უკმარობა და ერითროციტების ლიზისი.

4.4.2 ფიზიოლოგიური ფაქტორები

ასაკი და ფერმენტულ სისტემათა განვითარება. ახალშობილებში შეინიშნება ღვიძლის მრავალი ფერმენტის აქტივობათა შესამჩნევი ზრდა, რაც მათ მეტაბოლიზმს დამოუკიდებელი არსებობისა და შეგუების უნარს ანიჭებს. ზოგიერთი ფერმენტის შემცველობა, როგორიც გლუკოზო-6-ფოსფატაზაა და მიკროსომულ ჟანგვასთანაა დაკავშირებული, ზრდასრული თაგვის დონეს დაბადებიდან რამდენიმე საათში აღწევს. იმისათვის, რომ ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმში მონაწილე სხვა მიკროსომული ფერმენტების შემცველობამ ზრდასრულისას მიაღწიოს, რამდენიმე დღეა საჭირო. ღვიძლში NADPH-ის შემცველობა, რომელიც მრავალი უცხო ნაერთის მიკროსომული ჟანგვისთვისაა აუცილებელი, ზრდასრული ცხოველის დონეს დაახლოებით 2 დღეში აღწევს.

ახალშობილ თაგვებს, ვირთაგვებს, ზღვის გოჭებს და ბოცვრებს მიკროსომული ფერმენტები და მათ შორის ციტოქრომ P450, არ გააჩნიათ. ეს ფერმენტები დაბადებიდან რამდენიმე დღეში ფორმირდება და მათი შემცველობის მაქსიმუმი ვირთაგვებში ~30 დღეში, ხოლო ადამიანში 8 კვირის ბოლოს აღწევს. ფერმენტთა დეფიციტის გამო ახალშობილი ძუძუმწოვრები განსაკუთრებით მგრძნობიარენი არიან ზოგიერთი ქიმიური ნივთიერების კანცეროგენული ზემოქმედების მიმართ, ხოლო ურეთანი, ბენზანტრაცენი და ნაფტილამინი მათში უფრო დაბალი სიჩქარით მეტაბოლიზდება, ვიდრე ზრდასრულებში. ასევე უმნიშვნელოა ახალშობილებში ნიტრო- და აზონაერთების აღდგენა.

ახალშობილ ძუძუმწოვრებში უმნიშვნელოა კონიუგატების სინთეზის უნარიც. ეს არის იმის მიზეზი, რომ მრავალი მედიკამენტი, ისეთი როგორიც ქლორამფენიკოლია, ბავშვებისათვის უფრო ტოკსიკურია. ვირთაგვების გარდა, ახალშობილ ძუძუმწოვართა უმეტეს სახეობებში გლუკურონიდები ძნელად წარმოიქმნება ღვიძლის გლუკურონიდტრანსფერაზასა და მისი კოფერმენტის უკმარისობის გამო. ახალშობილთა სისხლის შრატი შეიძლება შეიცავდეს აგრეთვე გლუკურონიდების სინთეზის ისეთ ინჰიბიტორს, როგორიც პრეგნანდიოლია, რომელიც კონიუგაციური მექანიზმების უკმარისობასთან ერთად შეიძლება ახალშობილებში სიყვითლის მიზეზი გახდეს. ამის საწინააღმდეგოდ ადამიანისა და ვირთაგვის მუცლადმყოფ ნაყოფში შესაძლებელია კონიუგატების წარმოქმნა გოგირდმჟავას ესტერების სახით, ხოლო ახალშობილებში აცეტილირება ზრდასრულთა ნორმალურ დონეზე მიმდინარეობს, რაც იმ კონიუგაციური მექანიზმების დეტოქსიკაციური ფუნქციის კომპენსაციას ახდენს, რომლებიც შესუსტებულია ახალ შობილებში.

ნაყოფისა და ახალშობილის მიკროსომული ფერმენტები ქიმიური აქტივატორების წინასწარი შეყვანით შეიძლება ისევე სტიმულირდეს, როგორც ზრდასრულებში. ახალშობილ ვირთაგვებში 3,4-ბენზპირენის, ან ქლორციკლიზინის პრეპარატების, ქლოროქინის და პარაქინის შეყვანით ძლიერდება ღვიძლის ჰომოგენატით გლუკურონიდების ბიოსინთეზი. ორსულ თაგვებში ქლორპრომაზინის, ან ორსულ ბოცვრებში ფენობარბიტალის შეყვანით ძლიერდება ნაყოფის ღვიძლის მიკროსომული ფერმენტების მოქმედება.

სქესობრივი სხვაობები. მამრ ზრდასრულ ვირთაგვებში მრავალი მედიკამენტი და სხვა ქსენობიოტი-

კები უფრო დიდი სიჩქარით მეტაბოლიზდება, ვიდრე მდედრებში. მაგ., შეინიშნება შესამჩნევი სქესობრივი განსხვავება ჰექსობარბიტალის და პენტობარბიტალის ალიფატურ ჰიდროქსილირებასა და ამინოპირინისა და მორფინის N-დემეთილირებაში, თუმცა ანილინის და ჰექსაზოლამინის არომატულ ჰიდროქსილირებაში სხვაობა ფაქტიურად არ არსებობს. მამრებში ზოგიერთი მიკროსომული ფერმენტის გაზრდილი აქტივობები სასქესო ჰორმონებითაა განპირობებული, რამდენადაც ისინი მხოლოდ სქესობრივი მომწიფების პერიოდში ჩნდება და კასტრირებისას ქრება. გარდა ამისა, თუ მდედრ ვირთაგვებს ანდროგენებს შეუყვანენ, ასეთ მდედრებს მიკროსომული ფერმენტების აქტივობა მამრის დონემდე ეზრდებათ.

სქესობრივი სხვაობის გავლენა ქსენობიოტიკთა ტოქსიკურობაზე იმაზეა დამოკიდებული, თუ მათი მიკროსომული გარდაქმნებისას როგორი მეტაბოლიტები (მეტნაკლებად ტოქსიკურები) წარმოიქმნება. გლუკურონიდების სინთეზი, მორფინის N-დემეთილირება, ჰექსობარბიტალის, ამინოპირინის და სტრიქნინის მეტაბოლიზმი მამრ ვირთაგვებში უფრო სწრაფად ხორციელდება, ვიდრე მდედრებში. იმის გამო, რომ ჩამოთვლილი გარდაქმნები დეზაქტივაციის რეაქციებს წარმოადგენენ, მდედრებში ეს მედიკამენტები ზემოქმედების უფრო ხანგრძლივი პერიოდით ხასიათდება, ვიდრე მამრებში. ინსექტიციდები – ალდრინი, იზოდრინი და ჰეპტაქლორი მამრ ვირთაგვებში უფრო სწრაფად მეტაბოლიზდება ეპოქსიდებამდე. მდედრები ამ ნივთიერებათა ტოქსიკურ ზემოქმედებას ნაკლებად განიცდიან.

ცხოველთა სხვა სახეობებში ასეთი სქესობრივი განსხვავებები, რაც მიკროსომული ფერმენტების აქტივობაში ვლინდება, ისეთი დონით არ შეინიშნება, როგორც ვირთაგვებში, თუმცა მედიკამენტებისა და ქსენობიოტიკების ზემოქმედებაში ასეთი სხვაობები ცხოველთა მრავალი სახეობისათვის *in vivo* ფართოდ არის ცნობილი. ერთ-ერთ მკაფიო მაგალითს წარმოადგენს ქლოროფორმის მაღალი ტოქსიკურობა მამრ თაგვებში. მდედრებში ამ ნივთიერებით ღრმა ანესთეზირება მავნე ზემოქმედებას არ ახდენს, მაშინ როდესაც მამრებში ზიანდება თირკმელები. კასტრაცია ქლოროფორმის ტოქსიკურ ზემოქმედებას აქრობს და მისი აღდგენა შესაძლებელი ხდება ანდროგენების შეყვანით.

ჰორმონები. ვირთაგვებში ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონის – თიროქსინის შეყვანისას მცირდება ღვიძლის მონოამინოქსიდაზას და კატექოლ-o-მეთილტრანსფერაზას აქტივობები. 3,4-დიიოდთირონინი და 3,3′5-ტრიიოდთირონინი და მათი წარმოებულები *in vivo* თრგუნავენ კატექოლ-o-მეთილტრანსფერაზას. მამრებში თიროქსინის წინასწარი შეყვანა აქვეითებს ასევე მედიკამენტების მეტაბოლიზმში მონაწილე ღვიძლის ზოგიერთი ფერმენტის აქტივობას, მაგრამ ამ ჰორმონის ხანგრძლივად შეყვანა ღვიძლის წონას ზრდის, ძლიერდება ღვიძლის NADPH გენერირებადი სისტემა და ჩქარდება *in vivo* მედიკამენტების მეტაბოლიზმი.

მიკროსომული ფერმენტებით ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმი მამრი ვირთაგვების ღვიძლში ირღვევა თირკმელზედა ჯირკვლის ამოკვეთისას, მაგრამ მისი აღდგენა შეიძლება პრედნიზოლინის შეყვანით. მიკროსომული ფერმენტები ასევე სტიმულირდება სტეროიდული ჰორმონების წინასწარი ინექციისას; ამასთან, სტიმულაცია სტეროიდების ანაბოლურ აქტივობასთან უფრო მჭიდრო კავშირშია, ვიდრე მათ ანდროგენულ აქტივობასთან. ანაბოლური სტეროიდებით (მაგ., 19-ნორტესტოსტერონით) მიკროსომული ფერმენტების გააქტიურება, როგორც ჩანს, სხვაგვარად ხორციელდება, ვიდრე ქსენობიოტიკებით (მაგ., ფენობარბიტალით და ბენზპირენით), რამდენადაც სტეროიდებისაგან განსხვავებით, ქსენობიოტიკებს შეუძლიათ გაზარდონ ღვიძლის წონა და ასკორბინმჟავას ბიოსინთეზი.

ვირთაგვებში ნორადრენალინის განმეორებითი მუცელშიდა ინექცია თრგუნავს ღვიძლში როგორც გლიკოგენის, ასევე ამ ორგანოში ქსენობიოტიკთა მეტაბოლიზმს. მაბლოკირებელი აგენტები, როგორებიც ფენოქსიბენზამინი და დიჰიდროერგოტამინია, ასევე თრგუნავენ უცხო ნაერთთა მეტაბოლიზმს.

ვირთაგვებში ალოქსანით გამოწვეული დიაბეტი *in vitro* ამცირებს ჰექსობარბიტონისა და ამინოპირინის მეტაბოლიზმს, მაგრამ *in vitro* ზრდის ანილინის ჰიდროქსილირებას. ამ მოვლენის თავიდან აცილება, რასაც ღვიძლში გლიკოგენის დონეს უკავშირებენ, ინსულინითაა შესაძლებელი.

დადგენილია, რომ მამრ ვირთაგვებში ადრენალექტომია, კასტრაცია, ადრენოკორტიკოტროფული ჰორმონის – ადრენალინის, თიროქსინის, ალოქსანის ან მორფინის შეყვანა თრგუნავენ ღვიძლის მხოლოდ იმ მიკროსომულ ფერმენტებს, რომლებიც სქესთან დამოკიდებულებას ამჟღავნებენ. მდედრ ვირთაგვებში ამ ზემოქმედებათა მავნე ეფექტი არ შეინიშნება.

ორსულობა. ორსულობის ბოლოს შესამჩნევად მცირდება ქსენობიოტიკთა გლუკურონიდული კონი-

უგაცია. ქსოვილებში ეს პროგესტერონისა და პრეგნანდიოლის გლუკურონილტრანსფერაზული აქტივობის ინჰიბიტორტთა თანამყოფობის გამო შეიძლება იყოს გამოწვეული. გამოირკვა აგრეთვე, რომ გლუკურონიდული კონიუგაციის დათრგუნვა და სისხლში არაკონიუგირებული ბილირუბინის მაღალი დონე, რომელიც ძუძუთი მკვებავ დედებში შეიმჩნევა, დაკავშირებულია რძეში პრეგნან-3α-20β-დიოლის არსებობით. სულფატური კონიუგაციის ანალოგიური დათრგუნვა შენიშნულია ორსულ ზღვის გოჭებში და ვირთაგვებში.

ორსულობისას ადგილი აქვს მეტაბოლური გარდაქმნების ზოგიერთი რეაქციის,- ადამიანში პეტიდინის დემეთილირების, ვირთაგვებში და ბოცვრებში კუმარინისა და ბიფენილის ჰიდროქსილირების და საერთოდ ღვიძლში ფენაცეტინის და ამინოპირინის მეტაბოლიზმის დათრგუნვას. ღვიძლის მრავალ ფერმენტულ სისტემაზე ანალოგიურ ზემოქმედებას ახდენს ზოგიერთი ჩასახვის საწინააღმდეგო პერორალური სტეროიდი.

კვება და დიეტა. ქსენობიოტოკთა მეტაბოლიზმში მონაწილე ღვიძლის ფერმენტული სისტემის აქტივობები შეიძლება ცხოველის კვების რეჟიმისაგან დამოკიდებულებით იცვლებოდნენ. თაგვებში შიმშილობა აცეტანილიდის ჰიდროქსილირებას, მეფერიდინის დემეთილირებას და ჰექსობარბიტონის მეტაბოლიზმს აქვეითებს, მაგრამ არ არღვევს პარანიტრობენზოის მჟავას მიკროსომულ აღდგენას. მამრი თაგვების შიმშილობა სხვადასხვა შედეგს იწვევს. ირღვევა სქესისაგან დამოკიდებული ისეთი ნაერთების მეტაბოლიზმი, როგორებიცაა ჰექსობარბიტალი და ამინოპირინი, მაშინ, როდესაც სქესისაგან დამოუკიდებელი ნივთიერება, როგორიც ანილინია, ძლიერდება. ამის საწინააღმდეგოდ ყველა მედიკამენტის მეტაბოლიზმში მონაწილე ღვიძლის ფერმენტულ სისტემათა აქტივობა მდედრ თაგვებში თითქმის 100%-ით იზრდება. მოშიმშილე ცხოველებში გლუკურონიდული კონიუგატები ნორმალურთან შედარებით მცირე რაოდენობით წარმოიქმნებიან, მაგრამ გლუკურონილტრანსფერაზას აქტივობის დაქვეითება *in vitro* არ ხდება.

ცილისა და კალციუმის დიეტაზე მყოფ ვირთაგვებში მიკროსომული ფერმენტების აქტივობათა დაქვეითების შედეგად შეინიშნება მედიკამენტების როგორც ჟანგვითი, ასევე აღდგენითი მეტაბოლიზმის სიჩქარის შენელება. ცილა-დეფიციტურ დიეტაზე ცხოველის შენახვისას იზრდება აცეტილსალიცილმჟავას (ასპირინის) ტოქსიკურობა. ეს ეფექტი კიდევ უფრო ძლიერდება მაგნიუმის უკმარისობისას, განსაკუთრებით ორსულ ვირთაგვებში რომლებშიც ამან სიკვდილი ან ნაყოფის გაწოვა შეიძლება გამოიწვიოს.

დაავადებები. ცნობილია, რომ ღვიძლით დაავადებულ ადამიანებს მრავალი მედიკამენტის მიმართ გაზრდილი მგრძნობიარობა უჩნდებათ და ამ მოვლენას ღვიძლის დეტოქსიკაციური ფუნქციის დარღვევას მიაწერენ. პაციენტებში, რომელთაც აბტურაციული სიყვითლე, ჰეპატიტი, ციროზი და ღვიძლის სხვა დაავადებები აქვთ, გლუკურონიდული და სულფატური კონიუგატების წარმოქმნა დარღვეულია. როგორც ჩანს ეს ნაღვლის მარილების დაგროვების გამო ხდება, რომლებიც *in vitro* თრგუნავენ ქსენობიოტიკთა მიკროსომულ მეტაბოლიზმს. ვირთაგვების დასნებოვნება თაგვის ჰეპატიტის ვირუსებით ასევე აქვეითებს მიკროსომებით მედიკამენტების მეტაბოლიზმის აქტივობას.

კარცინოსარკომით დაავადებულ ვირთაგვებში ღვიძლით უცხო ნაერთთა მეტაბოლიზმი დარღვეულია, ხოლო სხვადასხვა სიმსივნეებისას მიკროსომული ფერმენტების აქტივობა შესუსტებული ან სრულად გამქრალია. ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის შემდეგ ღვიძლის რეგენერაციას თან ახლავს გლიკოგენის შემცველობის შემცირება და მიკროსომული ფერმენტების აქტივობათა შესუსტება; ამასთან, ერთიც და მეორეც აღდგენას რეგენერაციის დასრულების შემდეგ განიცდიან.

4.4.3 გარემო ფაქტორები

სტრესი. არასასურველი გარემო პირობები ზრდიან NADPH-დამოკიდებულ მიკროსომულ ჟანგვას. სიცივეში მიკროსომებით აცეტანილიდის ჰიდროქსილირება ვირთაგვის ღვიძლში თითქმის ორმაგდება. ამ პირობებში თაგვებში ადგილი აქვს 2-ნაფტილამინის 2-ამინო-1-ნაფტოლად გაძლიერებულ გარდაქმნას (ზრდა >50%). დაბალტემპერატურული სტრესით გამოწვეული ქსენობიოტიკის მეტაბოლიზმის ეს სტიმულირება თირკმელზედა ჯირკვლისა და ჰიპოფიზის ურთიერთქმედებაზეა დამოკიდებული, რამდენადაც ჰიპოფიზ- და ადრენალექტომირებულ ცხოველებში იგი არ შეინიშნება. იგი როგორც ჩანს მიკრო-

სომული ფერმენტების სწრაფი ინდუქციითაა განპირობებული და ქიმიური სტიმულირების ანალოგიურად აქტინომიცინით ბლოკირდება. გარდა ამისა, სიცივეში არ ხდება გლუკურონიდების წარმოქმნის მსგავსი ზრდა.

მაიონიზებელი რადიაცია ტიპიურ სტრესულ საპასუხო რეაქციას იძლევა და შეიძლებოდა გვევარაუდა, რომ სხვა სტრესული ფაქტორების მსგავსად ქსენობიოტიკთა მეტაბოლიზმზე ისიც გამააქტიურებელ ზემოქმედებას მოახდენდა. მიუხედავად ამისა, აღმოჩნდა, რომ ეს სტრეს-ფაქტორი ინტენსიურად თრგუნავს NAD(P)H -ის წარმოქმნას. ამიტომ უფრო დასაშვებია, რომ მისი გავლენით ადგილი აქვს ღვიძლის მიკროსომებში ჟანგვის რეაქციათა ნორმალური მსვლელობის რღვევას. ახალგაზრდა ვირთაგვებში ნაჩვენებია მისი გავლენით ამ ფერმენტულ სისტემათა განვითარების შეჩერება. ითრგუნება *in vitro* სტეროიდების ჰიდროქსილირებისა და გლუკურონიდული კონიუგაციის რეაქციები. ანალოგიურად ინჰიბირდება ორთოამინოფენოლის გლუკურონიდული კონიუგაციაც. ყოველივე ამის პარალელურად, მაიონიზებელი რადიაცია არავითარ ზემოქმედებას არ ავლენს ნიტრორედუქტაზას აქტივობაზე.

სტიმულირება ქსენობიოტიკებით. ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმის გააქტიურება სხვა უცხო ნაერთებით (მაგ., მედიკამენტებით, პესტიციდებით, პოლიციკლური ნახშირწყალბადებით და სხვ.) კარგადაა ცნობილი და ფართოდ შეისწავლება ამ ფენომენის ბუნება წამლების სინერგიზმთან, ტოლერანტობასთან, აგრეთვე ფერმენტთა ინდუქციასა და კანცეროგენეზთან კავშირში. მიკროსომული ფერმენტების ასეთი გზით გააქტივება მრავალ სახეობაში (ადამიანი, ვირთაგვები, თაგვები, ბოცვრები, ზღვის გოჭები, ძაღლები) და განსხვავებულ ქსოვილებშია (ღვიძლში, თირკმელებში, ფილტვებში, ნაწლავებში, კანში) გამოვლენილი. სადღეისოდ იგი განიხილება, როგორც ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმის რეგულატორული მექანიზმი.

ტიპიური ქიმიური აქტივატორების წარმომადგენელია ფენობარბიტალი (ლუმინალი). დადგენილია, რომ ამ ბარბიტურატის წინასწარი შეყვანა ზრდის პენტაბარბიტალის, ჰექსაბარბიტალის და მეპრობამატის ჰიდროქსილირებას, ამინოპირინის, ეთილმორფინის, პეტიდინის დემეთილირებას, აზონაერთების აღდგენას და მრავალი სხვა მედიკამენტის მიკროსომულ ბიოტრანსფორმაციას.

უცხო ნაერთები მიკროსომული ფერმენტების (მათ რიცხვში ციტოქრომ P450-ისა და NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზას) აქტივობას მათი რაოდენობრივი შემცველობის მატების გზით ზრდიან. ეს კი თავის მხრივ ფერმენტთა სინთეზის სიჩქარის გაძლიერების გზით მიიღწევა. არსებობს მონაცემები, რომლებიც ამ ფაქტის სასარგებლოდ მეტყველებს, კერძოდ:

1. ქსენობიტიკის ორგანიზმში შეყვანისას იზრდება ღვიძლის ზომა და შემცველობა;
2. ფენობარბიტალის წინასწარი შეყვანა (ინექცია) ენდოპლაზმური რეტიკულუმის გლუვი მემბრანების რაოდენობას და მათში ცილის, **რნმ**-ისა და ფოსფოლიპიდების შემცველობას ზრდის;
3. 3-მეთილქოლანტრენის წინასწარი შეყვანა მიკროსომებში ინფორმაციული **რნმ**-ის შემცველობასა და ამინოაცილ-S-**რნმ**-იდან ამინომჟავათა ინკორპორაციის სიჩქარეს ზრდის;
4. უცხო ნაერთებით სტიმულაცია ითრგუნება ეთიონინით – ცილის ბიოსინთეზის ინჰიბიტორით, ანტიბიოტიკ პურომიცინით, რომელიც ამინოაცილ-S-**რნმ**-დან მიკროსომული ცილისაკენ ამინომჟავათა ტრანსპორტს აბლოკირებს და აქტინომიცინ D-თი, რომელიც თრგუნავს NADPH-ციტოქრომ-P450-რედუქტაზასა და ციტოქრომ P450-ის (ცილის გაძლიერებულ სინთეზთან ერთად) წარმოქმნას და, შესაბამისად, ფენობარბიტალით სტიმულირებულ ჟანგვით დემეთილირებას.

^{14}C-ფენობარბიტალით სტიმულირებისას პრეპარატი თავდაპირველად მიკროსომებს უკავშირდება. ამ პროცესს შემდგომ ფოსფოლიპიდების შემცველობის გაზრდა მოსდევს, რომელიც ენდოპლაზმური რეტიკულუმის ახალი მემბრანების ფორმირებისთვისაა საჭირო. ამის შემდეგ მიმდინარეობს ფერმენტთა სინთეზი. საფიქრებელია, რომ ეს პროცესი ხორკლიან (რიბოსომებით "დახუნძლულ") მემბრანებში ხორციელდება. სინთეზის დასრულების შემდეგ ეს უკანასკნელნი კარგავენ თავის რიბოსომებს და გლუვ მემბრანებად გარდაიქმნებიან, რაც თვალსაჩინოდ აისახება ღვიძლის ქსოვილის ელექტრონულ მიკროფოტოგრაფიაზე (იხ. ქვეთავი 6.1, ნახ. 6.1). ფერმენტული სისტემის სხვა კომპონენტებით, კერძოდ, NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზისა და ციტოქრომ P450-ის სინთეზი როგორც ჩანს საერთო ფერმენტული ცილების სინთეზის პარალელურად ხორციელდება.

ფენობარბიტალის ან სხვა უცხო ნაერთების ინექციის შეწყვეტა ინდუცირებული სინთეზის უკუპრო-

ცესს იწვევს, ხოლო ფერმენტული აქტივობა და ცილის შემცველობა თანდათანობით ნორმას უბრუნდება. ეს პროცესი აქტინომიცინ D-ს შეყვანით იბლოკება.

განხილული ფაქტები საშუალებას იძლევა მივიჩნიოთ, რომ ქსენობიოტიკთა მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტების გააქტიურება განპირობებულია ერთი ან მეტი გენეტიკური სისტემით, გენი-ოპერატორის დერეპრესიის საშუალებით. გამააქტიურებელი აგენტი (ფენობარბიტალი ან სხვ.), როგორც ჩანს, უერთდება დამთრგუნველ ნივთიერებას, რაც ინფორმაციული **რნმ**-ის სინთეზსა და ფერმენტული სისტემის ინდუქციას ასტიმულირებს. ამგვარად, აქტინომიცინ D-ს შეყვანა, რომელიც ინფორმაციული **რნმ**-ის სინთეზს აბლოკირებს, ერთდროულად ფერმენტთა ინდუქციასაც თრგუნავს. ეს ანტიბიოტიკი ეწინააღმდეგება აქტივაციის ვარდნასაც, რომელიც ფენობარბიტალის შეყვანის შეწყვეტით იწყება, რადგან ამ დროს ინფორმაციული **რნმ**-ის სინთეზი ითრგუნება.

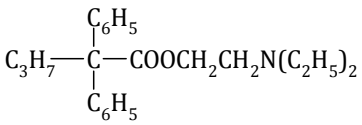
მიუხედავად იმისა, რომ, როგორც ბარბიტურატები, ასევე პოლიციკლური ნახშირწყალბადები მრავალი მიკროსომული ფერმენტის აქტივობას ასტიმულირებენ, მაინც არსებობს ზოგიერთი განსხვავება, რომლებიც აქტივაციაში სხვადასხვა მექანიზმების ჩართვაზე მიუთითებს. უფრო მეტიც, ფენობარბიტალს შეუძლია ბენზპირენით ან 3-მეთილქოლანტრენით სტიმულირებული ფერმენტების შემდგომი გააქტიურება. ის ფაქტი, რომ ფენობარბიტურით თუ 3-მეთილქოლანტრენით მიღებული სტიმულაცია აქტინომიცინ D-ს ერთდროული შეყვანით ქრება, იმის მაჩვენებელია, რომ ორივე შემთხვევაში მიკროსომული ფერმენტული სისტემების გააქტიურება ინფორმაციული **რნმ**-ის სინთეზის დონეზე ხორციელდება.

სტიმულატორების ბუნება. მედიკამენტებისა და სხვა ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმში მონაწილე მიკროსომული ფერმენტების სტიმულაციის უნარი მთელი რიგი ნაერთებისთვისაა დამახასიათებელი. ისინი ცხიმში მაღალი ხსნადობითა და საკუთარი მეტაბოლიზმის დაბალი სიჩქარით გამოირჩევიან. პოლარული ნაერთები მიკროსომული ფერმენტების სინთეზის სტიმულაციას არ იწვევს, ხოლო ლიპოფილური ნაერთები, რომლებიც სწრაფად მეტაბოლიზდებიან, განმეორებადი ფაზის შეყვანის გარეშე მასტიმულირებელ ეფექტს არ იძლევიან.

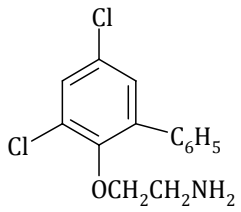
მედიკამენტებს, რომლებიც მიკროსომული ფერმენტების სტიმულირებას იწვევენ, განსხვავებული ფარმაკოლოგიური აქტივობები გააჩნიათ. მათ მიეკუთვნება ბარბიტურატები, ამინოპირინი (ტკივილგამაყუჩებელი), ფენილბუტაზინი (რევმატიზმის საწინააღმდეგო საშუალება), ქლორციკლიზინი (ანტიჰისტამინი), ნიფეტამიდი (სუნთქვის სტიმულატორი), მეპრობამატი (ტრანკვილიზატორი), იმიპრამინი (ანტიდეპრესანტი, დიეთილის ეთერი და აზოტ(I)-ის ოქსიდი (ანესთეტიკები) და მრავალი სხვა. სტიმულირებას ახორციელებენ აგრეთვე ქლორირებული ინსექტიციდები (ქლორდანი, დიელდრინი, ალდრინი, ჰეპტაქლორი, DDT და სხვ.). სტიმულირება ვითარდება ნელა, მაქსიმუმს 7-დღის შემდეგ აღწევს და ~28 დღე გრძელდება.

კანცეროგენული პოლიციკლური ნახშირწყალბადები – 3,4-ბენზ(a)პირენი და 3-მეთილქოლანტრენი ასევე ასტიმულირებენ წამლების მეტაბოლიზმში მონაწილე მიკროსომულ ფერმენტებს, მაგრამ თავისი ბუნებით ეს მექანიზმი რამდენადმე განსხვავდება არაკანცეროგენული ნახშირწყალბადებით, მედიკამენტებითა და ინსექტიციდებით გამოწვეული სტიმულაციის მექანიზმისაგან.

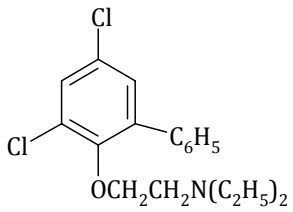
ზოგიერთი ნივთიერება, რომელიც უცხო ნაერთთა მეტაბოლიზმს თრგუნავს და ამით წამლების მოქმედების პროლონგირებას იწვევს, მაგ., N-მეთილ-3-პიპერიდილ-(N′,N′)-დიფენილკარბამატი (MPDK), 2,4-დიქლორ-6-ფენილფენოქსიეთილამინი (DFEA), 2,4-დიქლორ-6-ფენილფენოქსიეთილდიეთილამინჰიდრობრომიდი (Lilly 18947) და β-დიეთილამინოეთილდიფენილპროპილაცეტატი (SKF 525) ორფაზიან ეფექტს ავლენენ: თავიდან თრგუნავენ მეტაბოლიზმს, ხოლო შემდგომ მის სტიმულაციას იწვევენ:



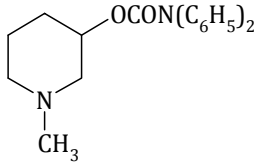
SKF 525A



DFEA



Lilly 18947



MPDK

ამის ანალოგიურად მრავალი ცნობილი სტიმულატორი, მაგ., გლუტეთიმიდი, ქლორცელიზინი და ფენაგლიკოდილი თრგუნავს ქსენობიოტიკთა მეტაბოლიზმს, როდესაც უცხო ნაერთები ორგანიზმში აღნიშნული სტიმულატორების წინასწარი შეყვანიდან დროის მცირე მონაკვეთის შემდეგ შეიტანება. ამდენად, სტიმულაცია და ინჰიბირება ამ შემთხვევაში პირობით ტერმინებს წარმოადგენენ და მათი საბოლოო ეფექტი სტიმულატორის შეყვანის შემდეგ დროის ინტერვალით ისაზღვრება.

უცხო ნაერთებით ინჰიბირება. ცნობილია, რომ ზოგიერთი მედიკამენტი და ქსენობიოტიკი უცხო ნაერთთა მიკროსომულ მეტაბოლიზმს თრგუნავს და ამის შედეგად მრავალი წამლის ზემოქმედებას ახანგრძლივებს. ასეთ ინჰიბიტორებს მიეკუთვნება SKF 525A, DFEA, Lilly 18947, MPDK, იპრონიაზიდი, იმიპრამინი, გლუტეთიმიდი, ციკლოჰექსიმიდი და ქლორციკლიზინი. ზოგიერთი ინჰიბიტორი, მაგ., SKF-მჟავა (დიფენილპროპილაცეტატი) და ტრიპარანილი მხოლოდ *in vivo* მოქმედებენ და სწრაფადვე მეტაბოლიზდებიან. SKF 525A, რომელიც *in vivo* თრგუნავს ბარბიტურატების ჟანგვას, ამინოპირინის დემეთილირებას, პროკაინის ჰიდროლიზს და გლუკურონიდების ბიოსინთეზს, არ აინჰიბირებს აცეტანილიდის ჰიდროქსილირებას, ფენაცეტინის დეზალკილირებას, ქლორპრომაზინის სულფოქსიდირებას და ნიტრო- და აზონაერთების აღდგენას.

მიკროსომული ფერმენტები ქოლესტეროლის ბიოსინთეზშიც მონაწილეობენ, ხოლო ამ პროცესის ინჰიბიტორები (ტრიპარანოლი და კარიზოპროდოლი) ასევე თრგუნავენ წამლების მეტაბოლიზმსაც. უფრო მეტიც, SKF 525A ქოლესტეროლის ბიოსინთეზის აქტიურ ინჰიბიტორს წარმოადგენს.

საყურადღებოა, რომ სხვადასხვა ინჰიბიტორები განსხვავებულად ზემოქმედებენ მიკროსომულ ფერმენტებზე. ეს იმაზე მეტყველებს, რომ ინჰიბირების რამდენიმე მექანიზმი უნდა არსებობდეს. მაგ., SKF 525A, რომელიც მეთილ-4-ამინოანტიპირინის N-დემეთილირებას და ორთონიტროანიზოლის O-დემეთილირებას თრგუნავს. SKF-მჟავა მხოლოდ პირველ რეაქციას აინჰიბირებს. გარდა ამისა, SKF 525A პლაზმის პროკაინესთერაზას გაცილებით უფრო ეფექტურად ამუხრუჭებს, ვიდრე მიკროსომულ პროკაინესთერაზას, ხოლო SKF-მჟავა პლაზმის ფერმენტზე საერთოდ არ მოქმედებს.

მიუხედავად იმისა, რომ ინჰიბირების მექანიზმი სრულად ჯერ კიდევ არაა ცნობილი, დადგენილია, რომ SKF 525A ეთილმორფინის N-დემეთილირებას თრგუნავს შესაბამისი ფერმენტის აქტიური უბნისთვის სუბსტრატთან კონკურენციის გზით. როგორც გამოირკვა, ამ დროს ადგილი არა აქვს არც ჟანგვითი მექანიზმების განცალკევებას და არც მემბრანული განვლადობის შეცვლას. ამის საპირისპიროდ, საკვებთან 4-დიმეთილამინოაზობენზოლის ხანგრძლივი მიღებისას ცილის დაბალი შემცველობისას, ვირთაგვებში შესამჩნევად ითრგუნება უცხო ნაერთთა მიკროსომული მეტაბოლიზმი და ქვეითდება ღვიძლის NADPH-ოქსიდაზური აქტივობა.

მრავალი უცხო ნივთიერება, რომლებიც მიკროსომულ ფერმენტთა აქტივობებს თრგუნავენ, თავის მოქმედებაში სტიმულირების ფაზასაც ავლენენ. მაგ., იგივე SKF 525A-ს ხანგრძლივი შენახვისას აღირიცხება მიკროსომული ფერმენტების მომატებული აქტივობა, რაც ახალი ფერმენტული ცილის სინთეზის შედეგია, მაგრამ ამ ნივთიერების შემდგომი ინექციით "ახალიცა" და "ძველი" ფერმენტიც ერთნაირად ითრგუნება.

სინერგიზმი. უცხო ნაერთების მეტაბოლიზმზე სხვა ქსენობიოტიკების დამთრგუნველი ან მასტიმულირებელი ეფექტები ხშირად ტოქსიკურ და ფარმაცევტულ ცვლილებებს იწვევს, ანუ ერთი მედიკამენტის მოქმედებაზე შეიძლება გავლენა მოახდინოს მეორის შეყვანამ. ეს ხდება მრავლობითი ქიმიოთერაპიისას ან საკვებში ინსექტიციდის თანამყოფობისას. ზოგიერთი მეთილენდიოქსიფენოლური ნაერთი, მაგ., პიპერონილბუთოქსიდი, რომელიც მიკროსომულ ჰიდროქსილირებას აინჰიბირებს, სინერგიულ გავლენას ახდენს ინსექტიციდების ტოქსიკურ მოქმედებაზე.

ასეთი ეფექტი შეიძლება უცბად (მაგ., ბარბიტურატების შემთხვევაში), ან მოგვიანებით (მაგ., ქლორირებული ინსექტიციდების მოქმედებისას) გამოვლინდეს და შეყვანის შეწყვეტიდან რამდენიმე თვის განმავლობაში გაგრძელდეს. ნივთიერებისა და მათი სინერგისტის შეყვანის ინტერვალების ცვლით შეიძლება სრულიად საწინააღმდეგო ეფექტების მიღება, რომელსაც ჯერ წამლის მოქმედების სტიმულაციასთან, ხოლო შემდგომ უკუეფექტების განვითარებასთან მივყავართ.

წამლების სინერგიული მოქმედება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მრავლობითი ქიმიოთერაპიისას დოზის დასადგენად. მაგ., ფენობარბიტონისა და დიფენილჰიდრანტოინის შეთანაწყობა გამოიყენება ეპ-

ილეფსიის მკურნალობაში. თუმცა ფენობარბიტონის ქრონიკული შეყვანა აჩქარებს დიფენილჰიდანტოინის მეტაბოლიზმს და ამის შედეგად აქვეითებს მის კონვულსიებისადმი საწინააღმდეგო მოქმედებას. ზუსტად ასევე, ფენობარბიტალი ადამიანში ზრდის დიკუმარინისა და გრეზეოფულვინის, ხოლო ფენილბუტაზონი ასტიმულირებს 4-ამინოანტიპირინის მეტაბოლიზმს.

წამლების სინერგიზმი შეიძლება კონკურენციის შედეგი იყოს პლაზმის ცილებთან დაკავშირების ადგილისათვის. ცილებთან მტკიცედ დაკავშირებული მჟავა ბუნების მედიკამენტი, მაგ., სალიცილმჟავა, ტრომექსანი, სულფონპირაზოლი და იოფენოქსიმჟავა შეიძლება ჩაენაცვლოს სხვა პრეპარატებს, რაც სისხლში და ქსოვილებში სხვა მედიკამენტების გაზრდას იწვევს. გამომძევებელ აგენტს შეუძლია აქტიური სეკრეციის მექანიზმით თირკმლის არხებით გამოყოფა და ამით ძირითადი პრეპარატის გამოყოფის დარღვევა.

მედიკამენტის მიმართ ტოლერანტობა. განმეორებითი გამოყენების შემდეგ წამლებისადმი ტოლერანტობის განვითარებას უკავშირებენ ბარბიტურატებისა და ზოგიერთი სხვა დაჩქარებული მეტაბოლიზმის მქონე წამლის შემთხვევას და ამდენად მის დეზაქტივირებას, რომელიც მიკროსომული ფერმენტების ინდუქციითაა გამოწვეული. ცნობილია, რომ წამლების უნარი – დააჩქარონ საკუთარი მეტაბოლიზმი, დამახასიათებელია ფენობარბიტალის, ჰექსობარბიტალის, ფენილბუტაზონის, მეპრობამატის, ტოლბუტამიდის, ქლორციკლიზინისა და სხვათა მიმართ.

ტოლერანტობა შეიძლება განვითარდეს ბარბიტალის მიმართაც. ეს მედიკამენტი სუსტად მეტაბოლიზდება და, როგორც ჩანს, ტოლერანტობის ეფექტს ადგილი აქვს იმ რეცეპტორების მგრძნობიარობის ცვლილების გამო, რომელზედაც ეს წამალი მოქმედებს. მეპრობამატის მიმართ ტოლერანტობა თადაპირველად ამ მედიკამენტით ინდუცირებული მეტაბოლიზმის, ხოლო შემდგომ **ცნს**-ის რეაქციის ცვლილების შედეგია.

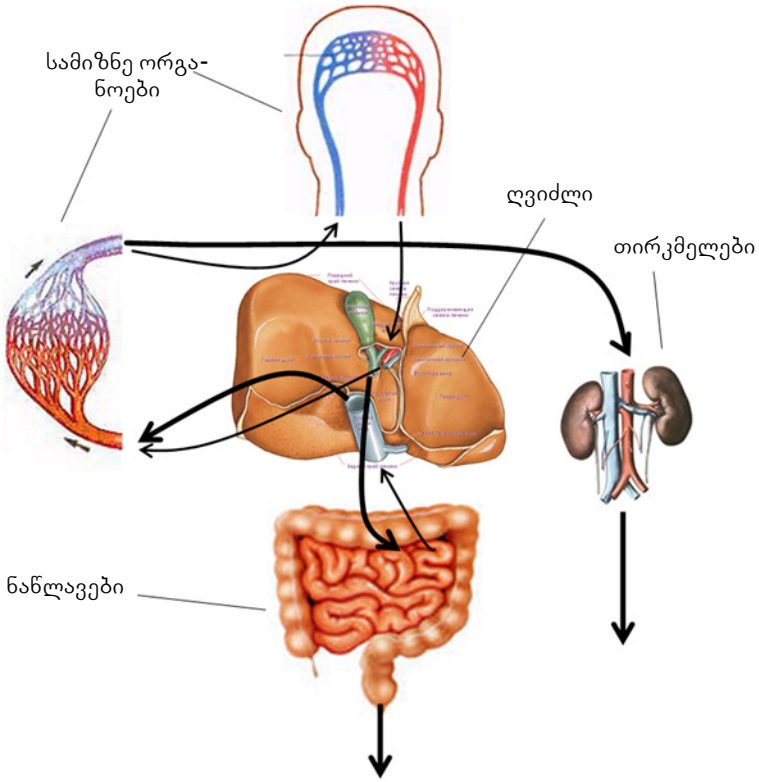
მორფინის ან კოდეინის მიმართ ტოლერანტობა უპირველეს ყოვლისა მათ მეტაბოლიზმზე პასუხისმგებელ ორგანოთა რეაქციის ცვლილებებითაა განპირობებული, რამდენადაც ვირთაგვებში მათი განმეორებითი შეყვანა ღვიძლის მიკროსომული ფერმენტების არასპეციფიკურ დათრგუნვას იწვევს.

4.5 უცხო ნაერთთა გარდაქმნები ღვიძლში

ადამიანის ორგანიზმში სამკურნალო ნივთიერებათა უმრავლესობის ეფექტურობა და მათი მოქმედების ხანგრძლივობა მნიშვნელოვანწილადაა დამოკიდებული შესაბამის გარდაქმნათა სიჩქარეზე. საჭირო ორგანომდე (სამიზნემდე) მიღწევის შემდეგ წამალი ღრმა გარდაქმნას რომ არ განიცდიდეს, მაშინ მას მოქმედების განსაზღვრული პერიოდი ექნებოდა. სინამდვილეში კი სამკურნალო პრეპარატის დიდი ნაწილი არააქტიურ ფორმებად გარდაიქმნება და მხოლოდ ამის შემდეგ ტოვებს ორგანიზმს. სათანადო გარგაქმნები სხვადასხვა ორგანოში (კანში, ფილტვებში, ნაწლავებში, თირკმელებში) ხორციელდება, მაგრამ მათი უმეტესობა ძირითადად მაინც ღვიძლში მეტაბოლიზდება. ამ ორგანოში მიმდინარე ბიოქიმიური დეგრადაციის პროცესებს უდიდესი მნიშვნელობა აქვს როგორც წამლებით მკურნალობის თერაპიაში, ასევე სხვადასხვა უცხო ნივთიერების მავნე მოქმედებისაგან დაცვაში. ბიოტრანსფორმაციის მთავარ ეტაპს ჟანგვა წარმოადგენს, რომელსაც ღვიძლის ჰეპატოციტურ უჯრედებში არსებული მონოოქსიგენაზური ფერმენტული კომპლექსი ახორციელებს. აუცილებლად უნდა შევნიშნოთ, რომ ეს ფერმენტული სისტემა, თავისი მაღალორგანიზებულობისა და სინატიფის მხრივ, შესადარებელ მოდელად ითვლება ყველა ეუკარიოტული ორგანიზმის შესაბამისი ფერმენტული სისტემისათვის. მისი ყველა კომპონენტი მემბრანულ ცილას წარმოადგენს. მონოოქსიგენაზას მემბრანაში ჩაშენებამ ევოლუციურად მას მეხუთეული სტრუქტურა შესძინა. ამასთან ერთად, იგი საოცარი პოლიფუნქციურობით ხასიათდება.

ღვიძლი ადამიანის ყველაზე მოზრდილი ორგანოა. ზრდასრულ ინდივიდში მისი წონა 1.2 კგ-ს აღწევს. უაღრესად მრავალმხრივია მისი ფუნქციები. ის, უპირველეს ყოვლისა, მიმღები პუნქტი და საჭმლის მომნელებელი ტრაქტიდან შეღწეულ ნივთიერებათა ქიმიური გარდაქმნებისა და განაწილების ცენტრია. საკვების გადამუშავების პროდუქტები ფართო კარის ვენით ღვიძლში ხვდება. აქედან ისინი სხვა უცხო ნაერთთებთან ერთად სისხლიდან ქსოვილებში ნაწილდება და გარდაიქმნება. ზოგიერთ შემთხვევაში ადგილი აქვს მათ დაგროვებას ან სისხლის საშუალებით კვლავ მიმოცვლას. ღვიძლში ხდება სამკურნალო

და უცხო ნაერთთა დეტოქსიკაცია. ცხადია, პირველივე გავლაზე ღვიძლში ნივთიერებათა ყველა მოლეკულა არ განიცდის სრულ გარადქმნებს. წამლები ისეთი დოზებით ინიშნება, რომ მათმა მნიშვნელოვანმა ნაწილმა ღვიძლიდან ორგანო-სამიზნემდე უცვლელად მიაღწიოს. სრულ დეგრადაციას ისინი მხოლოდ ღვიძლში მრავალჯერადი მოხვედრის შედეგად განიცდიან (ნახ. 4.3). ღვიძლში გამომუშავდება ნაღველიც, რომელიც წვრილ ნაწლავში ჩაედინება. მასთან ერთად ხდება გადამუშავებული ნივთიერებისა და მეტაბოლიზმის სხვა ნარჩენების ორგანიზმიდან გამოძევება.



ნახ. 4.3. სამკურნალო ნივთიერებათა გარდაქმნის გზები ღვიძლში:

გარდაუქმნელ ნივთიერებათა გზა ნაჩვენებია წვრილი, ხოლო მეტაბოლიზმის პროდუქტთა გზა – მსხვილი ისრებით. სამკურნალო პრეპარატი კარის ვენით ხვდება ღვიძლში, შემდეგ სისხლის საერთო ნაკადით აღწევს ორგანო სამიზნემდე და შემდგომ კვლავ ღვიძლს უბრუნდება. აქ ყოველი გავლისას პრეპარატის გარკვეული ნაწილი არააქტიურ პროდუქტად გარდაიქმნება, რომელიც ნაღველთან ერთად ნაწლავის სანათურში გამოიტანება, ან სისხლით თირკმელებში ხვდება და შარდთან ერთად ტოვებს ორგანიზმს.

გარდაქმნათა უმრავლესობა, მეტად თუ ნაკლებად, ჟანგვასთანაა დაკავშირებული. ნებისმიერი რთული ნივთიერება შეიძლება სხვადასხვა გზით დაიჟანგოს. მაგ., ბარბიტურატებისა და სხვა სამკურნალო პრეპარატების გვერდითა ალიფატური ჯაჭვები სპირტების წარმოქმნით იჟანგება. არომატულ-ბირთვიან ნაერთებს, მაგ., პოლიციკლურ ნახშირწყალბადებს, ჰიდროქსილის ჯგუფი ბირთვში უჩნდება. სხვა შემთხვევებში მიმდინარეობს აზოტის, ან ჟანგბადის ატომთან დაკავშირებული ალკილური და ამინოჯგუფების მოცილება, ან სულფოქსიდების წარმოქმნა. ჟანგვასთან შედარებით, ქსენობიოტიკთა აღდგენის და ჰიდროლიზის რეაქციები ღვიძლში იშვიათად მიმდინარეობს.

კონიუგაციის რეაქციებში, როგორც ამ თავის დასაწყისში აღინიშნა, უცხო ნივთიერება ორგანიზმის რომელიმე ბუნებრივ (ენდოგენურ) ნივთიერებას, მაგ., გლუკოზის წარმოებულ გლუკურონის მჟავას, ამინომჟავა გლიცინს, ან ტრიპეპტიდ გლუტათიონს უერთდება. სათანადო ფერმენტების თანამყოფობისას ეს ფიზიოლოგიური აგენტები ადვილად იკავშირებს ნივთიერებებს, რომლებიც კარბოქსილის, სულფჰიდრილის, ამინის ან ჰიდროქსილის ჯგუფებს შეიცავენ. იმდენად, რამდენადაც სამკურნალწამლო საშუალებები თავის საწყის ფორმაში სწორედ ამგვარ ჯგუფებს შეიცავს, ღვიძლი მათ ადვილად და სწრაფად "უსწორდება", თუმცა უმრავლეს შემთხვევაში დაკავშირება ჟანგვის, აღდგენის ან ჰიდროლი-

ზის მომდევნო ეტაპს წარმოადგენს. დაკავშირებულ ნივთიერებას თითქმის ყოველთვის დაკარგული აქვს თავისი ფარმაკოლოგიური (ასევე ნებისმიერი სხვა ბიოლოგიური) აქტიურობა.

ფერმენტული სისტემები, რომლებიც ყველა ზემოთჩამოთვლილ გარდაქმნებს აკატალიზებენ, ორგანიზმს სპეციალურად სამკურნალო პრეპარატების, ან გაცილებით მოგვიანებით გაჩენილ ანთროპოგენული დამბინძურებლებისაგან დაცვის მიზნით არ "გამოუგონია". მათი ადრინდელი უძირითადესი როლი ორგანიზმისათვის დამახასიათებელი ენდოგენური სუბსტრატების გადამუშავება უნდა ყოფილიყო. მაგ., ღვიძლის მიკროსომული ფერმენტები ჟანგავენ სტეროიდულ ჰორმონებს, ქოლესტეროლს და ცხიმმჟავებს. ამ ჟანგვის პროდუქტები შემდგომ რომელიმე ნივთიერებას, მაგ., გლუკურონმჟავას უკავშირდებიან და ამ სახით ტოვებენ ორგანიზმს. ამის მაგალითს შეიძლება წარმოადგენდეს ბილირუბინი-ჰემის ჟანგვის პროდუქტები (ნივთიერება, რომელიც ჰემოგლობინს წითელ შეფერილობას აძლევს). ნორმალურ პირობებში, ვიდრე ორგანიზმიდან გამოიდევნება, იგი გლუკურონიდად უნდა გარდაიქმნას. ახალშობილებში ფერმენტ გლუკურონიდტრანსფერაზას დაბალი აქტივობის გამო გლუკურონიდების წარმოქმნა, როგორც წესი, ნელა მიმდინარეობს. ამის გამო ბილირუბინის დაკავშირება და გამოყოფა შეიძლება არასაკმარისი აღმოჩნდეს და სერიოზული დაავადების მიზეზი გახდეს.

დადგენილია, რომ ზრდასრულთან შედარებით ადამიანის ნაყოფი და ახალშობილი მრავალი სამკურნალო პრეპარატის მიმართ გაცილებით მგრძნობიარეა. ზოგიერთი წამალი პლაცენტაში აღწევს და ამიტომ ფეხმძიმე ქალებისათვის მათი დანიშვნისას საჭიროა განსაკუთრებული სიფრთხილის დაცვა. მშობიარობისას დედას თუ ბარბიტურატები ან მორფინი მიეცემა, ისინი შეიძლება ჩვილის ქსოვილში დაგროვდნენ და სუნთქვის დათრგუნვა, ზოგჯერ კი სიკვდილი გამოიწვიონ. სამკურნალო ნივთიერებათა გარდაქმნებზე პასუხისმგებელი მექანიზმები თუ არასაკმარისად აქტიურია, მაშინ მათი ეფექტურობა და მოქმედების ხანგრძლივობა იზრდება. მაგ., ახალშობილ თაგვებს, რომელთაც საძილე საშუალებად ჰექსობარბიტალი (10 მგ/კგ) ეძლეოდათ, 6 საათზე მეტ ხანს ეძინათ, მაშინ როდესაც ზრდასრულ თაგვებს წონის ერთეულზე ამ პრეპარატის 10-ჯერ მეტი დოზების მიღებისას ერთ საათზე მეტი არ ძინავთ.

სამკურნალო პრეპარატების გარდაქმნის სიჩქარეები სხვადასხვა სახეობის ორგანიზმებში განსხვავებულია. შესაბამისად, განსხვავებულია ეფექტური დოზებიც. ადამიანში ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატი ფენილბუტაზოლი ნელა გარდაიქმნება. სისხლის პლაზმაში მისი შემცველობა დაახლოებით 3 დღეში ნახევრდება. ცხენში, ძაღლში, ბოცვრებში, ვირთაგვებში და ზღვის გოჭებში ამისათვის 6 დღემდეა საჭირო. შესაძლებელია, რომ სხვადასხვა ცხოველში განსხვავებულად ხდება ნივთიერების განაწილება და ცალკეული ქსოვილი ამა თუ იმ წამლის მიმართ სპეციფიკურ მგრძნობიარობას ამჟღავნებს.

ადამიანში სამკურნალო ნივთიერებათა გარდაქმნებში შემჩნეულია ინდივიდუალური სხვაობები და ეს განსაკუთრებით იმ პრეპარატების მიმართ შეიმჩნევა, რომლებიც ღვიძლის მიკროსომული ფერმენტებით მეტაბოლიზდებიან. ზოგიერთ ავადმყოფში სამკურნალო პრეპარატი იმდენად ნელა ინაქტიურდება, რომ ადგილი აქვს მედიკამენტოზურ ტოქსიკოზს, მაშინ როცა ზოგიერთი პრეპარატი იმდენად სწრაფად იცვლება, რომ შეუძლებელი ხდება სისხლში მისი ეფექტური დოზის შენარჩუნება. ამიტომ წამლის დანიშვნისას ექიმს უძნელდება წინასწარ განჭვრიტოს მოცემული ავადმყოფისათვის რომელი დოზაა უხიფათო და თერაპიულად ეფექტური.

პირველი მონაცემები იმის შესახებ, რომ ღვიძლის მიკროსომული ფერმენტები განსაკუთრებულ სპეციალიზებული ტიპის კომპლექსებს წარმოადგენს, მიღებულ იქნა გასული საუკუნის 50-იანი წლების მიწურულს, ჯ. მიულერისა და ჯ. მილერის (ვისკონსინის უნივერსიტეტი) მიერ. ამ მკვლევარებმა დაადგინეს, რომ ამინოაზოსაღებავები შეიძლება დაიჟანგოს (N-დემეთილირდნენ) ღვიძლის მიკროსომებით და ამისათვის აუცილებელია მოლეკულური ჟანგბადი და აღდგენილი NADPH. ამის შემდეგ, მალევე ბ. ბროდის ჯგუფმა (აშშ-ს გულისა და ფილტვების დაავადებათა ნაციონალური ინსტიტუტი) აჩვენა, რომ იგივე ფაქტორებია საჭირო ზოგიერთი სამკურნალო ნივთიერების ჟანგვითი გარდაქმნებისათვის, ხოლო 1957 წ. ჰ.მეისონმა (ორეგონის უნივერსიტეტის სამედიცინო სკოლა) გამოთქვა მოსაზრება, რომ ამ ჟანგვით რეაქციებს ღვიძლში ფერმენტთა განსაკუთრებული ჯგუფი, კერძოდ "შერეული ფუნქციის" ოქსიდაზები აკატალიზებს. ეს ფერმენტული კომპლექსი სუბსტრატის მიმართ არასპეციფიკური, ანუ სხვადასხვა ტიპის ნივთიერებათა ჟანგვის უნარის მქონეა და ამასთან, სამკურნალო პრეპარატის ყოველი მოლეკულის დაჟანგვას ერთი მოლეკულა O_2 ხმარდება.

სადღეისოდ საყოველთაოდაა მიღებული, რომ ღვიძლის ოქსიგენაზები ორგანიზმისათვის მრავალ პოტენციურად მავნე ნივთიერებათა დეტოქსიკაციაზეა პასუხისმგებელი და სხვადასხვა ქიმიური აგენტებისაგან ორგანიზმის დაცვაში ცენტრალური პოზიცია უკავია. ისინი უაღრესად ინდუციბელურია, ანუ მათი აქტივობა ძლიერ იზრდება გარემოში არსებული უცხო ნაერთებითა და სამკურნალო პრეპარატებით ზემოქმედებისას. ყველა ეს ნივთიერება ამ სისტემის ჟანგვის სუბსტრატს წარმოადგენს და კომპლექსის ცალკეულ კომპონენტებს ასტიმულირებს. ცნობილია, რომ ცხოველებში სამკურნალო ნივთიერებათა მეტაბოლიზმის უნარი შეიძლება გაზარდოს 200-ზე მეტი დასახელების სტეროიდულმა ჰორმონმა, ფარმაცევტულმა აგენტმა, ინსექტიციდმა, კანცეროგენმა და ორგანიზმისათვის უცხო სხვა ნივთიერებამ. ამავე დროს არსებობს ნივთიერებები (მაგ., ტყვია და სხვა მძიმე მეტალები), რომლებიც პირიქით, ამუხრუჭებენ შერეული ფუნქციის ოქსიდაზების აქტივობას, მაგრამ ინდუქტორებთან შედარებით ისინი არც ისე მრავალრიცხოვანია. გარდა ამისა, ციტოქრომ P450-თან დაკავშირების მხრივ წამლებსა და სხვა ქსენობიოტიკებს შორის ძლიერი კონკურენცია ვლინდება.

ფერმენტის ინდუქციის სრულიად განსხვავებული ეფექტი მიიღება ფენობარბიტალით. ვირთაგვებში მისი შეყვანისას ღვიძლის მიკროსომებში ციტოქრომ P450-ის რაოდენობა 3–4 ჯერ იზრდება, ხოლო მისი რედუქტაზის შემცველობა ორმაგდება. ამის შედეგად ისეთი პრეპარატების ინაქტივაცია, როგორებიც მეტადონი და ეთილმორფინია, ჩვეულებრივთან შედარებით 3–4 ჯერ უფრო სწრაფად ხორციელდება. ფენობარბიტალის ხანგრძლივი მიღება ასუსტებს ავადმყოფზე სხვა მედიკამენტების გავლენას, რადგან ამ დროს ისინი სწრაფად ინაქტივდებიან. ამ ინდუქტორის დამაწყნარებელი (სედატიური) დოზები სისხლის პლაზმაში აქვეითებენ ფენილბუტაზონის, ანტიპირინისა და ფუმარინული ანტიკოაგულანტების კონცენტრაციებს. შესაბამისად, მცირდება ამ ნივთიერებათა ფარმაკოლოგიური მოქმედებაც. ზუსტი დოზირება განსაკუთრებით აუცილებელია ანტიკოაგულანტებით მკურნალობისას. თუ ავადმყოფს სედატიურ საშუალებად ფენობარბიტალი ეძლევა, კუმარინული პრეპარატების განსაზღვრული დოზები დამაკმაყოფილებელ ეფექტს იძლევა, მაგრამ ფენობარბიტალის შეცვლის შემდეგ ორგანიზმში შეიძლება სისხლდენა განვითარდეს, რადგან ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზას ინდუქცია შეწყდება და ანტიკოაგულანტი არც ისე სწრაფად ინაქტიურდება.

ღვიძლში ეთილის სპირტის გარდაქმნა აცეტალდეჰიდად ამ მონოოქსიგენაზის მეშვეობით ხორციელდება. ალკოჰოლის ინტენსიურად მიმღებ ადამიანებში, როგორც წესი, ციტოქრომ P450-ის კონცენტრაცია გაზრდილია. ამგვარად, სპირტიანი სასმელების ხშირი გამოყენება აჩქარებს მთელი რიგი სამკურნალო საშუალებების მეტაბოლიზმს. ამის შემდეგ გასაგებია, თუ რატომ ხდება, რომ ფხიზელ მდგომარეობაში მყოფი ალკოჰოლიკები უფრო სუსტად ექვემდებარებიან ბარბიტურატებისა და სხვა საძილე და დამაწყნარებელი საშუალებების ზემოქმედებას. ამის საპირისპიროდ, სპირტის დიდი დოზის ერთჯერადი მიღება ამუხრუჭებს ერთდროულად მიღებული წამლის ინაქტივაციას ფერმენტისათვის კონკურენციის გამო. ალკოჰოლისა და საძილე საშუალების ტვინზე ერთდროულად ზემოქმედებამ შეიძლება ორგანიზმის სიკვდილი გამოიწვიოს.

სამკურნალო ნივთიერებებით მიკროსომულ ფერმენტთა აქტივობების სტიმულაცია შესაძლებელს ხდის, დამუშავდეს მეთოდი ისეთი დარღვევების სამკურნალოდ, როდესაც ორგანიზმში ჭარბი რაოდენობით გროვდება ამ ფერმენტებით გადასამუშავებელი ნივთიერებები. მაგ., ფენობარბიტალის ხანგრძლივმა შეყვანამ შეიძლება ნაღვლის ნაკადის ქრონიკული შეკავების შედეგად დაავადებულთა სისხლში ბილირუბინის კონცენტრაციის დაქვეითება გამოიწვიოს. ახალშობილებში ფართოდ გავრცელებული ბილირუბინის მაღალი შემცველობის თავიდან აცილება შესაძლებელია, თუ მშობიარობამდე რამდენიმე დღით ადრე დედას მცირე დოზებით ფენობარბიტალი მიეცემა. ეს პრეპარატი პლაცენტის გზით ახალშობილის ორგანიზმში ხვდება და ასტიმულირებს იმ ფერმენტულ სისტემას, რომელიც ბილირუბინს გლუკურონმჟავასთან აკავშირებს.

ფრინველებსა და ძუძუმწოვრებში ჰალოგენირებული ნახშირწყალბადების ჯგუფის ინსექტიციდები, მაგ., DDT, ძლიერ ააქტივებს სამკურნალო პრეპარატებისა და სტეროიდული სასქესო ჰორმონების მეტაბოლიზმს. ამ უკანასკნელთა დაშლით შეიძლება ნაწილობრივ აიხსნას DDT-ს გავლენით ფრინველთა ზოგიერთი პოპულაციის კატასტროფული შემცირება. ფენობარბიტალის მეტაბოლიზმის სტიმულაციისათვის და მისი ძილის მომგვრელი მოქმედების შესამცირებლად, როგორც მინიმუმ, DDT-ს ისეთი კონცენ-

ტრაციაა აუცილებელი, რომლის შედეგადაც ორგანიზმში ინსექტიციდის შემცველობა 1 კგ ცხიმზე 10–15 მიკროგრამს აღწევს. ასეთი დონე არც თუ იშვიათად გვხვდება ადამიანის ცხიმოვან ქსოვილში. მიკროსომული ფერმენტების მაინდუცირებელ ინსექტიციდებს მიეკუთვნებიან, აგრეთვე, ქლორდანი, ელდრინი და დულდრონი. საინტერესოა, რომ ჰიპერონილბუთოქსიდი – სინერგისტი, რომელიც ინსექტიციდებს იმ მიზნით ემატება, რომ დაიძლიოს მწერებში DDT-ს საწინააღმდეგოდ გამომუშავებული ფერმენტული დაცვა, ასევე თრგუნავს მიკროსომულ ფერმენტთა აქტივობას ძუძუმწოვრის ღვიძლში.

ნივთიერებათა კიდევ ერთ ჯგუფს, რომელსაც ღვიძლის მიკროსომული ფერმენტების ინდუცირების უნარი აქვს, პოლიქლორბიფენილები შეადგენენ (იხ. თავი 1). პოლიქლორბიფენილები ნაპოვნია მრავალი ფრინველისა და თევზის, აგრეთვე ადამიანის ცხიმოვან ქსოვილში და ქალის რძეში. ნაჩვენებია, რომ სუფთა პოლიქლორბიფენილის ან იმერსიული ზეთის სულ მცირე რაოდენობითაც კი (1 მლ) ცხოველის კანზე დატანა შესამჩნევად ააქტივებს ღვიძლის NADPH-დამოკიდებულ მონოოქსიგენაზას და აქვეითებს ზოქსაზოლამინის (კუნთის მოდუნების გამომწვევი საშუალება) ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას. ეს შედეგი გვიჩვენებს, რომ ქიმიური პრეპარატებით ადამიანის კანის სულ უმნიშვნელო დათხვრაც კი მავნე ბიოლოგიური შედეგებით შეიძლება დამთავრდეს.

ნივთიერებათა მთელი რიგი, რომლებთანაც ადამიანს ხშირად უწევს შეხება, კანცეროგენებს წარმოადგენს. ისინი კანზე, ან საერთოდ ორგანიზმში სხვა გზით მოხვედრისას სიმსივნურ დავადებას იწვევს. ცხადია, რომ ნებისმიერი ფაქტორი, რომელიც ასეთ ნივთიერებათა მეტაბოლიზმს თრგუნავს ან ასტიმულირებს, სიმსივნის წარმოქმნაზეც იმოქმედებს. ყველაზე გავრცელებულ კანცეროგენებს მიეკუთვნება ბენზპირენი, ბენზანტრაცენი და მათი მსგავსი პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადები. ისინი შედიან თამბაქოს კვამლში, დიდი ქალაქების დაბინძურებულ ჰაერში და შენწვარ ან შებოლილ საკვებ პროდუქტებში. კანცეროგენების ცვლაში მონაწილე ერთ-ერთ მონოოქსიგენაზას მის მიერ კატალიზებული ჟანგვითი რეაქციის ტიპის მიხედვით არილჰიდროქსილაზას უწოდებენ. ეს რეაქციაც NADPH-ისა და მოლეკულური ჟანგბადის თანამყოფობას მოითხოვს, მაგრამ იგი რამდენადმე განსხვავდება სამკურნალო პრეპარატებით ინდუცირებული ოქსიდაზებისაგან. სხვაგვარი აღმოჩნდა მისი არამხოლოდ არაკატალიზური, არამედ სპექტრული თვისებებიც: ამ ოქსიგენაზას CO-ით აღდგენილი ციტოქრომი შთანთქმის მაქსიმუმს 448 ნმ-ზე, და არა 450 ნმ-ზე ავლენს. პოლიციკლური ნახშირწყალბადების გარდა, ამჟამად ცნობილია ნაერთთა მხოლოდ ერთი კლასი, რომელსაც ციტოქრომ P448-ის ინდუცირების უნარი აქვს. ესაა პოლიქლორბიფენილები, რომელთაც გარკვეულწილად ციტოქრომ P450-თან ერთად ციტოქრომ P448-ის ინდუცირება შეუძლიათ.

არილჰიდროქსილაზურ სისტემას განიხილავენ, როგორც სიმსივნის ზოგიერთი ფორმის წარმოქმნის ჯაჭვის ერთ-ერთ რგოლს. ამის მიზეზი ისაა, რომ აღნიშნული ფერმენტული სისტემით პოლიციკლური ნახშირწყალბადების ჰიდროქსილირება, გაუვნებლყოფის ნაცვლად, მათი ტოქსიკურობის ზრდას იწვევს. ამ ნაერთების გარდაქმნის შუალედი პროდუქტები – ეპოქსიდები უფრო კანცეროგენულია, ვიდრე საწყისი ფორმები. კანცეროგენების გარდამქმნელი ფერმენტული სისტემა ორგანიზმის მრავალ უბანში იმყოფება. მისი ინდუქცია არამარტო ღვიძლში, არამედ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, თირკმელებში, ფილტვებში და კანში შეიძლება განხორციელდეს. სიგარეტის მოწევა იწვევს პლაცენტაში არილჰიდროქსილაზას ინდუცირებას. არამწეველ მდედრებში ამ ტიპის აქტივობა თითქმის არ ვლინდება. გ. კელერმანისა და მისი თანამშრომლების (ტეხასის უნივერსიტეტი) მიერ ჩატარებული გამოკვლევები პირდაპირ მიუთითებენ, რომ ქიმიურ კანცეროგენეზში არილჰიდროქსილაზას ინდუქცია არსებით როლს ასრულებს.

ამგვარად, ღვიძლის მიკროსომების მონოოქსიგენაზური სისტემა უშუალოდაა დაკავშირებული ადამიანის ჯანმრთელობაზე მოქმედ პროცესებთან. აუცილებელია განსაზღვრულ იქნას წამლების ურთიერთქმედებები, რამდენადაც ძალიან ხშირად ავადმყოფებს ისინი ერთდროულად ენიშნებათ.

4.6 ქსენობიოტიკთა დეტოქსიკაცია მცენარეში

ბუნებრივ სტრესებს სადღეისოდ მცენარეებიც განიცდიან, რომლებსაც მათთვის ძირითადად ადამიანი ქმნის. ეს სტრესები აღძრულნი არიან სოფლის მეურნეობაში გამოყენებული სხვადასხვა პესტიციდებით, აგრეთვე სამრეწველო წარმოებათა ნარჩენებით და გამონაბოლქვი აირებით ეკოსისტემის კომპონენტთა დაბინძურების შედეგად. საბედნიეროდ მცენარეებს უნარი აქვთ გაუმკლავდნენ ამგვარ სტრესებს და მათზე მიყენებული ზიანის მიუხედავად სიცოცხლეს განაგრძობენ. ეს უნარი ნაწილობრივ განპირობებულია მცენარეულ უჯრედში არსებული ქსენობიოტიკთა დეგრადაციის ეფექტური სისტემის არსებობით, მეორე მხრივ კი იმ ფერმენტული სისტემის არსებობით, რომელსაც ტოქსინები არატოქსიკურ, დაკავშირებულ მდგომარეობაში გადაჰყავთ და საერთო მეტაბოლიზმზე კონტროლის განხორციელების საშუალებას არ აძლევენ. (მაგ., ციანიდური გლიკოზიდის ფორმით ვაკუოლებში კონსერვდება). მცენარეებს შეუძლიათ წინ აღუდგნენ მავნე აირებსაც, რომლებიც მათი ბაგეებიდან შეიღწევა.

ცხოველური ორგანიზმების მსგავსად, მცენარეშიც დეტოქსიკაციური სისტემა იდენტიფიცირებული და შესწავლილია თანამედროვე ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი როლი შეასრულა ნიშანდებული ქსენობიოტიკების გამოყენებით განხორციელებულმა კვლევებმა. მათი საშუალებით დადგინდა ამა თუ იმ ჯგუფის ტოქსიკანტის გარდაქმნის შესაძლო გზა და მისი ინტენსივობის ხარისხი.

სადღეისოდ არსებული მრავალრიცხოვანი ექსპერიმენტული მონაცემების საფუძველზე დაბეჯითებით შეიძლება დავამტკიცოთ, რომ უცხო ნაერთების ტოქსიკური ზემოქმედებისაგან თავდასაცავად მცენარე რაიმე ახალი, სპეციალური მექანიზმების ჩამოყალიბებას არ საჭიროებს და იგი დეტოქსიკაციისათვის იყენებს იმ ბიოქიმიური და ფიზიოლოგიური პროცესების განსაზღვრულ ანაკრებს, რომლებიც ნორმალურ ცხოველქმედებაში მონაწილეობენ. ასეთ პროცესებს წარმოადგენენ:

- ექსკრეცია;
- შიდაუჯრედულ ნაერთებთან ტოქსიკური ნაერთების კონიუგაცია და წარმოქმნილი კონიუგატების შემდგომი კომპარტმენტალიზაცია;
- ტოქსიკანტების დეგრადაცია უჯრედის სტანდარტულ მეტაბოლიტებამდე და ნახშირორჟანგამდე.

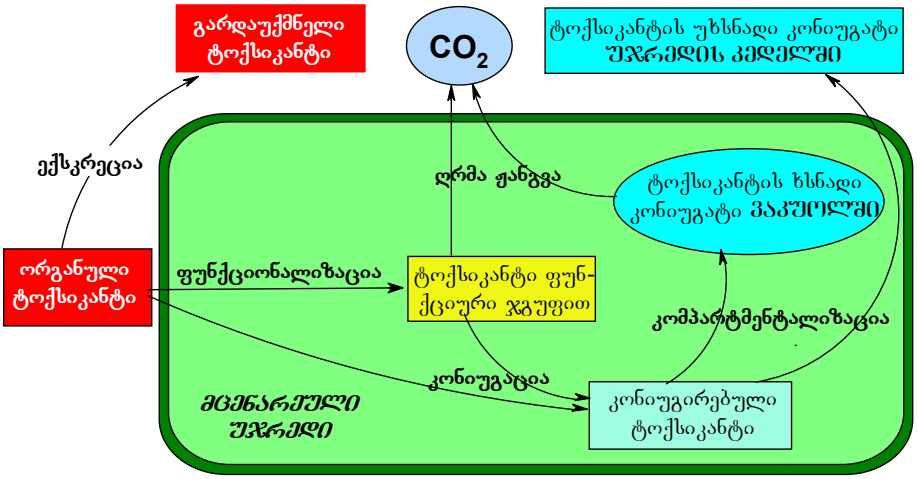
ზემოაღნიშნული პროცესების საშუალებით მცენარეები გარემოდან შეღწეული ტოქსიკური ნაერთების სრულ ან ნაწილობრივ გაუვნებელყოფას ახდენენ. სწორედ ამ თვისებებიდან გამომდინარე შემუშავებულია ისეთი კონცეფციები, როგორიცაა "მწვანე ფილტრი", ან "მწვანე ღვიძლი", რომლებიც წარმოადგენენ სამრეწველო ეკოლოგიური ტექნოლოგიების თეორიულ საფუძველს და ცოცხალ ორგანიზმებზე უცხო ნაერთების ტოქსიკური მოქმედების თავიდან აცილების ან მათი მნიშვნელოვნად შემცირებისათვის გამოიყენება.

მცენარეში შეღწეული ორგანული ქსენობიოტიკის "ბედი" სქემატურად ნახ. 4.4-ზეა წარმოდგენილი. როგორც ამ სქემაზე ვხედავთ, მცენარეებისათვის ტოქსიკური ნაერთების ნეგატიური ზემოქმედებისაგან "თავიდან აცილების" ყველაზე მარტივ ხერხს ექსკრეციის პროცესი წარმოადგენს. ექსკრეციის არსი იმაში მდგომარეობს, რომ ტოქსიკანტის მოლეკულები უჯრედების გვერდის ავლით, და შესაბამისად, შიდაუჯრედული მეტაბოლური გარდაქმნებისაგან თავის არიდებით, აპოპლასტური გზით გადაადგილდებიან და ამგვარად გამოიდევნებიან მცენარეული ორგანიზმებიდან. ტოქსიკანტის ელიმინაციის ასეთი გზა ყველაზე მარტივია, მაგრამ მისი განხორციელება შესაძლებელია მხოლოდ მაღალი ძვრადობის მქონე (ფლოემო-მობილური ან ამბი-მობილური) ტოქსიკანტების დიდი კონცენტრაციების დროს. ეკოლოგიური თვალსაზრისით, ექსკრეციის ნაკლოვანება ისაა, რომ ტოქსიკანტი არ განიცდის ქიმიურ გარდაქმნებს, ამიტომ მთლიანად ინარჩუნებს ქიმიურ სტრუქტურას და, მაშასადამე, ტოქსიკურ თვისებებსაც.

უფრო ხშირად ადგილი აქვს ქსენობიოტიკების უჯრედებში შეღწევას, რის შემდეგ ისინი ფერმენტულ გარდაქმნებს განიცდიან და რაც მათი ტოქსიკურობის ხარისხის შემცირებას იწვევს. დღეისათვის მცენარეულ უჯრედებში ტოქსიკური ნაერთების ტრანსფორმაციის სამი თანმიმდევრული ფაზა განიხილება, რაც თავი 3-ში იყო აღწერილი.

მცენარეში ტოქსიკური ნაერთის ფუნქციონალიზაციას იგივე დანიშნულება აქვს, რასაც ცხოველურ ორგანიზმში: ფუნქციონალიზაციის შედეგად ტოქსიკანტის მოლეკულების პოლარობა და რეაქციისუნა-

რიანობა მნიშვნელოვნად იზრდება. იდეალური იქნება შემთხვევა, როდესაც ტოქსიკანტის ჟანგვითი დეგრადაციის შედეგად უჯრედის სტანდარტული მეტაბოლიტები და დაბალმოლეკულური არაორგანული ნაერთები (მაგ., CO_2, H_2O, HCl, NH_3) წარმოიქმნება. ამ გზით მცენარეული უჯრედი ახდენს არამარტო უცხო ნაერთების ტოქსიკურობის სრულ გაუვნებელყოფას, არამედ მათ ნახშირბადის ატომებს საკუთარი პლასტიკური და ენერგეტიკული მიზნებისათვის იყენებს. მცენარეში დეტოქსიკაციური პროცესის მთავარ არსს სწორედ ასეთი გარდაქმნების ერთობლიობა წარმოადგენს. ამდენად, შეიძლება განვსაზღვროთ, რომ ქსენობიოტიკის დეტოქსიკაციის პროცესი იგივეა, რაც უცხო ნაერთის მეტაბოლიზმი. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ტოქსიკური ნაერთის გაუვნებელყოფა იმ ხარისხით ხდება, რა დონეზეც შეძლებს მცენარის უჯრედი ამ ნაერთის მეტაბოლიზებას, ანუ საერთო მეტაბოლიზმში მის ჩართვას.



ნახ. 4.4. ორგანული ტოქსიკანტის ტრანსფორმაციის გზების სქემა მცენარეულ უჯრედში.

მცენარეულ უჯრედში ქსენობიოტიკების სრული დეგრადაცია, ანუ მინერალიზაცია ხორციელდება მხოლოდ ტოქსიკანტის დაბალი, ე.წ. მეტაბოლური კონცენტრაციების დროს, და ამისათვის განსაზღვრული დროა საჭირო. მაღალი კონცენტრაციების დროს ტოქსიკანტის სრული მინერალიზაცია არ ხდება, და ამ გზით უჯრედში შეღწეული ტოქსიკანტის მაქსიმუმ 20% შეიძლება იშლებოდეს. ტოქსიკური ნაერთების დანარჩენი ნაწილი კონიუგაციას განიცდის.

კონიუგაცია არის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული თავდაცვითი საშუალება, რომელსაც მცენარე ტოქსიკური ნაერთების ზემოქმედებისას იყენებს. მიუხედავად ამისა, ვერ ვიტყვით, რომ ეს პროცესი მცენარისათვის მომგებიანია ენერგეტიკული და ფიზიოლოგიური თვალსაზრისით. კონიუგაციის დროს ხდება მცენარისათვის არახელსაყრელი პროცესი _ უჯრედისათვის ფუნქციურად მნიშვნელოვანი ნაერთების ხარჯვა, რაც იწვევს გარკვეულ დეფიციტს, ამცირებს მცენარეების გამძლეობას გარემო პირობების სხვა არახელსაყრელი ფაქტორების ზემოქმედებისაგან. ღრმა დეგრადაციისაგან განსხვავებით, კონიუგაციის დროს ქსენობიოტიკები მოლეკულის ძირითად სტრუქტურას (მაგ., არომატულ ბირთვს) ინარჩუნებენ, ამიტომ მათი სრული გაუვნებელყოფა არ ხდება და ტოქსიკურობა მხოლოდ ნაწილობრივ და დროებით არის დაკარგული. არსებობს ექსპერიმენტული მონაცემები, რომ ტოქსიკანტების შემცველი არიდან ნორმალურ საკვებ არეზე მცენარეების გადატანისას ადგილი აქვს ტოქსიკანტების ნაშთების თანდათანობით მინერალიზაციას.

ცხადია, რომ კონიუგაცია ეკოლოგიური თვალსაზრისითაც არ წარმოადგენს ტოქსიკანტების გაუვნებელყოფის საუკეთესო საშუალებას. ტოქსიკანტების "მშთანთქმელი" მცენარეები მათი მატარებლები ხდებიან, ვინაიდან ტოქსიკანტების უმეტესი ნაწილი (ჩვეულებრივ 50–70% ან უფრო მეტიც) მცენარეებში კონიუგატების სახით გროვდება. ეს აუცილებლად უნდა იყოს გათვალისწინებული ფიტორემედიაციულ ტექნოლოგიებში მცენარეების გამოყენების დროს. ტოქსიკური ნივთიერებების კონიუგატები განსაკუთრებით საშიშია კვებით ჯაჭვში მოხვედრისას: თბილსისხლიანი ორგანიზმების საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის ფერმენტებს შეუძლიათ კონიუგატების ჰიდროლიზური დაშლა, რის შედეგადაც გამოთავისუფლდებიან ტოქსიკანტები ან მათი ნაწილობრივი გარდაქმნის პროდუქტები, რომლებიც მთელ რიგ შემთხვევებში უფრო ტოქსიკურები არიან, ვიდრე საწყისი ქსენობიოტიკები. ამიტომ სასურ-

ველია, რომ ფიტორემედიაციაში გამოყენებულ მცენარეებს გააჩნდეთ მაქსიმალურად ძლიერი ფერმენ-ტული სისტემები, რომელთა საშუალებითაც ტოქსიკანტების ღრმა დეგრადაციას განახორციელებენ. ასეთი მცენარეების სელექცია, ან გენურ-ინჟინერული მეთოდებით მათი შექმნა, უახლესი ფიტორემე-დიაციული ტექნოლოგიების ძირითად სტრატეგიას წარმოადგენს.

ამდენად, კონიუგაციის დროს მიმდინარე ტოქსიკური ნაერთის გაუვნებელყოფის პროცესი დეტოქ-სიკაციას, ანუ გაუვნებელყოფას სულაც არ წარმოადგენს და იგი იმ მიზანს ემსახურება, რომ ტოქსიკური ნაერთების მეტაბოლიტები მოცილებულ იქნას უჯრედის იმ უბნებიდან, სადაც სასიცოცხლოდ მნიშვნე-ლოვანი პროცესები მიმდინარეობს. სწორედ ამიტომ კონიუგატები, როგორც წესი, ციტოპლაზმაში არ რჩება და III ფაზაში ისინი უჯრედის გარკვეულ ნაკვეთურებში გადაიტანება. მცენარეებში უცხო ორგანულ ნივთიერებათა დეტოქსიკაციის ერთ-ერთ მთავარ პროცესს გლუკოზიდების წარმოქმნა წარმოადგენს, რომელიც ფერმენტ გლუკოზილტრანსფერაზას მონაწილეობით ხორციელდება. კოფაქტორად ამ შემთხვევაში ჩვეულებრივ ურიდინდიფოსფატგლუკოზა გამოიყენება. ეს გზა ცხოველებში მიმდინარე დეტოქსიკაციის ძირითადი გზისაგან რამდენადმე განსხვავებულია, რომელთათვისაც უპირატესად გლუკურონიდის ან ეთერიფიცირებული სულფატის წარმოქმნაა დამახასიათებელი. მიუხედავად ამისა, ორივე შემთხვევაში მიზანი ერთია: ტოქსინის ინაქტივაცია, იზოლირება და ხსნად მდგომარეობაში გადაყვანა.

III ფაზა – კომპარტმენტალიზაცია – უმეტეს შემთხვევაში ტოქსიკური ნაერთების კონიუგატების განსაზღვრულ უჯრედულ ნაკვეთურებში (კომპარტმენტებში) დაგროვების საბოლოო ეტაპს წარმო-ადგენს. როგორც წესი, უჯრედში წარმოქმნილი სხნადი კონიუგატები ვაკუოლებში აკუმულირდება, ხოლო პექტინთან, ლიგნინთან, ჰემიცელულოზასთან ან სხვა პოლისაქარიდებთან ბმული უხსნადი კონიუგატები უჯრედიდან ეგზოციტოზური პროცესით გამოდიან და უჯრედის კედელსა და უჯრედშორის სივრცეში – აპოპლასტში გროვდება.

თავი 5. ქსენობიოტიკთა დეტოქსიკაციაში მონაწილე ფერმენტები და ფერმენტული სისტემები

უჯრედში მიმდინარე ქსენობიოტიკის დეტოქსიკაციის პროცესს, სწორი იქნება, თუ მეტაბოლიზმს ვუწოდებთ, ვინაიდან ის ქიმიური რეაქციები, რომლებიც ქსენობიოტიკების ტრანსფორმაციისა და უტილიზაციის სამივე ფაზის განმავლობაში მიმდინარეობს, ფერმენტულ ხასიათს ატარებენ. ქსენობიოტიკების არყოფნის დროს, ეს ფერმენტები, ჩვეულებრივ ფიზიოლოგიურ პროცესებში მონაწილეობენ, რომლებიც ტიპიურია მცენარეულ უჯრედში ნივთიერებათა ნორმალური ცვლისათვის.

ტოქსიკური ნაერთების ქიმიური მოდიფიკაციის საწყის რეაქციებში შემდეგი ფერმენტები მონაწილეობენ:

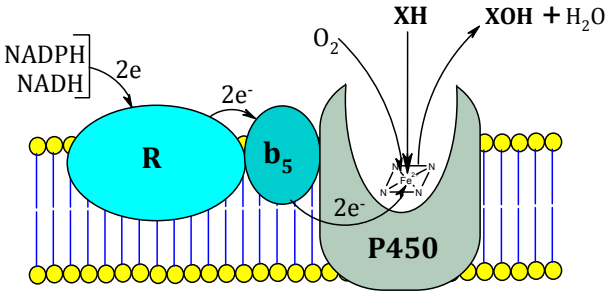
- ოქსიდაზები, რომლებიც აკატალიზებენ ჰიდროქსილირებას, დემეთილირებას და სხვა ჟანგვით რეაქციებს (ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზები, პეროქსიდაზები, ფენოლოქსიდაზები, ასკორბატოქსიდაზები, კატალაზები და ა.შ.);
- რედუქტაზები, რომლებიც აკატალიზებენ ნიტროჯგუფების აღდგენას (ნიტრორედუქტაზები);
- დეჰალოგენაზები, რომლებიც პოლიჰალოგენირებული ტოქსიკური ნაერთებიდან ჰალოგენების ატომების მოხლეჩას ახდენენ;
- ესთერაზები, რომლებიც ტოქსიკურ ნაერთებში ეთერული და ესტერული ბმების ჰიდროლიზურ გახლეჩას აკატალიზებენ.

დეტოქსიკაციის მეორე ფაზის პროცესებს – შიდაუჯრედულ ნაერთებთან ტოქსიკანტების კონიუგაციის რეაქციებს ტრანსფერაზები (გლუტათიონ S-ტრანსფერაზა, გლუკურონოზილ-ტრანსფერაზა, გლუკოზილ-ტრანსფერაზა და სხვ.) აკატალიზებენ. მცენარეებში მესამე ფაზა – კონიუგატების კომპარტმენტალიზაცია ATP-დამაკავშირებელი კასეტური ტრანსპორტიორების (ე.წ. ACT-ს) მონაწილეობით მიმდინარეობს. ეს ფერმენტები ძირითადად ვაკუოლების ტონოპლასტებზეა ლოკალიზებული და სხვადასხვა მეორეული მეტაბოლიტების ვაკუოლებში გადატანას ემსახურება. ქსენობიოტიკების ქიმიურ სტრუქტურაზე დამოკიდებულებით, ტოქსიკური ნაერთების შიდაუჯრედული გარდაქმნები III ფაზის შემდეგაც შეიძლება გაგრძელდეს და ამ შემთხვევაში სხვა ფერმენტებსაც შეუძლიათ მიიღონ მონაწილეობა. მაგ., ვაკუოლებში ლოკალიზებული გლუტათიონთან დაკავშირებული კონიუგატები პეპტიდაზების ზემოქმედების შედეგად ადვილად გარდაიქმნება ცისტეინთან დაკავშირებულ კონიუგატად. ტოქსიკური ნივთიერებების ღრმა გარდაქმნის მრავალეტაპიან პროცესში არაპირდაპირ ერთვება პლასტიკური, ენერგეტიკული და აზოტოვანი ცვლის სხვა მრავალი ფერმენტიც, რომლებიც მცენარეულ უჯრედს დამატებითი ენერგიით და აუცილებელი ენდოგენური ნაერთებით ამარაგებენ.

5.1 ფუნქციონალიზაციაში მონაწილე ფერმენტები

5.1.1 ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზები

ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზა (EC 1.14.14.1) ენდოპლაზმურ მემბრანებზე ლოკალიზებული მულტიფერმენტული სისტემაა, რომელიც მრავლობითი ფორმებითაა წარმოდგენილი ცხოველებში, მცენარეებსა და მიკროორგანიზმებში. იგი ორგანული არაპოლარული ქსენობიოტიკების ჰიდროქსილირების რეაქციას ახორციელებს და, ამდენად, დეტოქსიკაციის მთლიანი პროცესის მიმდინარეობაზეა პასუხისმგებელი. ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზები შერეული ფუნქციის მქონე ოქსიდაზებს წარმოადგენენ, რამდენადაც ისინი მოლეკულური ჟანგბადის ერთი ატომით სუბსტრატის არაპოლარულ მოლეკულას ჟანგავენ, მეორე ატომს კი წყლის მოლეკულამდე აღადგენენ (ნახ. 5.1). რეაქციის შედეგად ჟანგბადატომი C–H, N–H ან S–H ბმაში ინერგება და ჰიდროქსილირებულ პროდუქტს წარმოქმნის, რომელიც ახლადშეძენილი ფუნქციური ჯგუფის ხარჯზე მაკონიუგირებელ ნაერთებს უკავშირდება, ან ჟანგვითი დეგრადაციის შემდგომ რეაქციებში მონაწილეობს.



ნახ. 5.1. ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზური სისტემის ფუნქციონირება. R – NAD(P)H-ციტოქრომ P450-რედუქტაზა; b_5 – ციტოქრომ b_5; P450 – ციტოქრომ P450; XH – არაპოლარული სუბსტრატი (ქსენობიოტიკი); XOH – ჰიდროქსილირებული პროდუქტი.

სუბსტრატის მოლეკულაში ჩასანერგი ჟანგბადატომი გააქტიურებას საჭიროებს, რისთვისაც მონოოქსიგენაზა ნიკოტინამიდური კოფერმენტების – NADH-ისა და NADPH-ის აღმდგენელ ექვივალენტებს იყენებს. კოფერმენტებიდან ელექტრონების გადატანა მიკროსომული NADH- და NADPH-სპეციფიკური რედოქს-ჯაჭვებით ხორციელდება, რომლებიც ციტოქრომებთან – b_5-თან და P450-თან ერთად ერთიან მონოოქსიგენაზურ სისტემას ქმნიან. ელექტრონების საწყისი და შუალედური გადამტანები ისეთ რედოქს-პოტენციალებს ფლობენ, რომ ტერმინალურ კომპონენტზე ციტოქრომ P450-ზე გადატანისას ელექტრონი თითქმის იზოპოტენციურ ველში მოძრაობს, ამიტომ ქსენობიოტიკების მიკროსომული ჟანგვა ATP-ს სახით ენერგიის რეალიზაციასთან არაა შეუღლებული – აქ ელექტრონების ენერგია უშუალოდ ჰიდროქსილირების დეტოქსიკაციურ პროცესს ხმარდება. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ნიკოტინამიდური კოფერმენტების ელექტრონები რედოქს-ჯაჭვის საწყისი კომპონენტიდან – NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზიდან პირდაპირ ციტოქრომ P450-ზეც გადადის და ციტოქრომ b_5-ის, როგორც ელექტრონების შუალედური გადამტანის მონაწილეობა ელექტრონთა ტრანსპორტში აუცილებელი არ არის. ეს ციტოქრომული მედიატორი მაშინაა საჭირო, როდესაც მონოოქსიგენაზური სისტემა ელექტრონებს სხვა რედოქს-ჯაჭვებიდან, მაგ., მიტოქონდრიული ელექტრონის სატრანსპორტო სისტემებიდან იღებს.

5.1.1.1 ციტოქრომ P450-რედუქტაზა (EC 1.6.2.4)

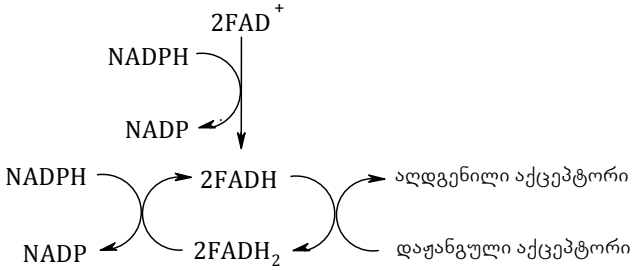
ფერმენტი ენდოპლაზმური მემბრანის ძირითადი რედოქს-ჯაჭვის საწყისი კომპონენტია (ხშირად აღნიშნავენ როგორც FP_1-ს). მისი ფიზიოლოგიური როლი NADPH-დან ციტოქრომ P450-ზე ელექტრონთა გადატანაში მდგომარეობს, რომელთაც ჰემოპროტეინი ჯერ ფერმენტ-სუბსტრატის კომპლექსის, ხოლო შემდგომ სამმაგი კომპლექსის (ფერმენტი–სუბსტრატი–O_2) თანმიმდევრული აღდგენისათვის იყენებს.

რედუქტაზის აქტივობა ორმაგდება ფენობარბიტალით და არ იცვლება 3-მეთილქოლანტრენით. მისი სინთეზი მიკროსომულ მემბრანებზე არსებულ რიბოსომებში ხორციელდება და შემდეგ მემბრანებზე გადაიტანება. იმყოფება რა მემბრანის გარე ზედაპირზე, იგი პროტეაზებისადმი ადვილად მისაწვდომია. ტრიფსინი რედუქტაზას მიკროსომული ცილის იმ ნაწილს აცილებს, რომელიც მემბრანის გარეთაა გამოშვერილი. ამ დროს მოლეკულის დანარჩენი ნაწილის სოლუბილიზება არ ხდება. ტრიფსინით სოლუბილიზებული რედუქტაზა ელექტრონული აქცეპტორების აღდგენის უნარს ინარჩუნებს. ჰომოგენურ მდგომარეობამდე ფერმენტი შეიძლება გასუფთავდეს მიკროსომული ფრაქციის ლიპაზებით, იონური და არაიონური დეტერგენტებით ან მათი კომბინაციით დამუშავების გზით. გასუფთავების ხარისხი ამ დროს 100-ს არ აღემატება. ნატრიუმის დოდეცილსულფატის თანამყოფობისას პოლიაკრილამიდის გელში ელექტროფორეზისას მჟღავნდება 79-80 kD მოლეკულური მასის მქონე ცილის შესაბამისი ძირითადი ზოლი. პროტეოლიზურად მიღებული ფერმენტის მოლეკულური მასა 71 kD-ს არ აღემატება. გამოყოფის ხერხი მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს რედუქტაზის კატალიზურ მახასიათებლებსაც. მიკროსომებიდან დეტერგენტებით სოლუბილიზებულ ფერმენტს ციტოქრომ P450-ის აღდგენის უნარი აქვს, ამიტომ ასეთ

ფერმენტს ჩვეულებრივ იყენებენ მაჰიდროქსილირებელი სისტემის რეკონსტრუქციის დროს, ციტოქრომ P450-ისა და ფოსფოლიპიდის თანამყოფობისას. პროტეაზებით სოლუბილიზებულ რედუქტაზის პრეპარატებს ელექტრონთა მხოლოდ ხელოვნური აქცეპტორების აღდგენა შეუძლიათ, მაგრამ ციტოქრომ P450-ის აღდგენის უნარი დაკარგული აქვთ. ტრიფსინით სოლუბილიზებული რედუქტაზა ციტოქრომ b_5-ს მხოლოდ გარემოს მაღალი იონური ძალის პირობებში აღადგენს, ხოლო დეტერგენტებით მიღებულ ფლავოპროტეინს ჰემოპროტეინის აღდგენა მარილთა დაბალი კონცენტრაციების დროსაც შეუძლია. რედუქტაზის იმ ფრაგმენტის სპეციფიკური ფუნქცია, რომელიც პროტეოლიზურად არ სოლუბილიზდება, ბოლომდე გარკვეული არაა. გარემოს იონური ძალის შემცირებისას ფერმენტის ხვედრითი აქტივობაც მცირდება. ნატიური ფორმით რედუქტაზა დიმერს წარმოადგენს და ორი სუბერთეულისაგან შედგება. გამოყოფის მეთოდის მიუხედავად, რედუქტაზა ერთ პოლიპეპტიდურ ჯაჭვზე თითო მოლეკულა FMN-ს და FAD-ს შეიცავს. როგორც ირკვევა, ორივე ფლავინი ცილასთან არაა კოვალენტურად დაკავშირებული და ამიტომ ფერმენტისაგან მათი მოხლეჩა შეიძლება pH-ის დაქვეითებით, ან ხსნარის მაღალი იონური ძალისა და დაბალი ტემპერატურის პირობებში. რედუქტაზის მოლეკულის სტოქსის რადიუსი 4 ნმ-ს აღწევს, ხოლო სტანდარტული რედოქს-პოტენციალი –310 mV-ის ტოლია. ფერმენტის ამინომჟავური შემადგენლობის ანალიზმა აჩვენა, რომ იგი ~31%-მდე ჰიდროფობულ ამინომჟავურ ნაშთს, აგრეთვე ცისტეინის 6 და ტრიფტოფანის 1 ნაშთს შეიცავს. თიოლურ ჯგუფებს, როგორც ჩანს, გარკვეული როლი უნდა გააჩნდეთ რედუქტაზისა და NADPH-ის ურთიერთქმედებაში. დაჟანგულ მდგომარეობაში ფლავოპროტეინის შთანთქმის სპექტრი ხასიათდება შთანთქმის სამი მაქსიმუმით 277, 380 და 455 ნმ-ზე და ერთი მხარით 485 ნმ-ზე. განსაზღვრულია მაღალი სისუფთავის ფერმენტის ექსტინქციის კოეფიციენტი 455 ნმ-ზე და იგი 10.7 $mM^{-1}\cdot სმ^{-1}$-ის ტოლია.

ციტოქრომ P450-ისაგან განსხვავებით, რედუქტაზა ფორმათა მრავლობითობას არ ამჟღავნებს. იგი მკაცრად სპეციფიკურია NADPH-ის მიმართ და თანაბარი სიჩქარით აღადგენს ერთ- და ორელექტრონიან აქცეპტორებს: ციტოქრომ c-ს, $K_3[Fe(CN)_6]$-ს, დიქლორფენოლინდოფენოლს და ზოგიერთ საღებავს. ნეოტეტრაზოლიუმის აღდგენის უნარი იზოლირებულ ფერმენტს მხოლოდ ფოსფატიდილქოლინის დამატების შემდეგ უჩნდება. სხვა ფოსფოლიპიდები, კერძოდ, ლეციტინის უახლოესი ანალოგი ფოსფატიდილეთანოლამინი ამ შემთხვევაში არაეფექტურია. NADPH-რედუქტაზა მნიშვნელოვან თვისობას ამჟღავნებს ციტოქრომ c-ს მიმართ, ამიტომ ფერმენტთა ნომენკლატურაში იგი ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში მოიხსენიებოდა როგორც NADPH-ციტოქრომ c-რედუქტაზა. აქვე უნდა შევნიშნოთ, რომ მიკროსომებში ციტოქრომ c-ს შემცველობა მიზერულია. ელექტრონთა ბუნებრივი აქცეპტორი სადღეისოდ ჯერაც არაა დადგენილი. საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ ფლავოპროტეინის თვისობა ციტოქრომ b_5-ის მიმართ იზრდება და გარემოს იონური ძალის გაორმაგებისას ციტოქრომ c-ს მიმართ სწრაფვას უტოლდება.

აერობულ პირობებში NADPH-სპეციფიკურ რედოქს-ჯაჭვში ელექტრონთა გადატანისას ფლავინის ორივე ფორმის (FADH-ისა და $FADH_2$-ის) ერთდროული აღდგენა ხდება და მათ შორის დინამიკური წონასწორობა მყარდება (ნახ. 5.2).

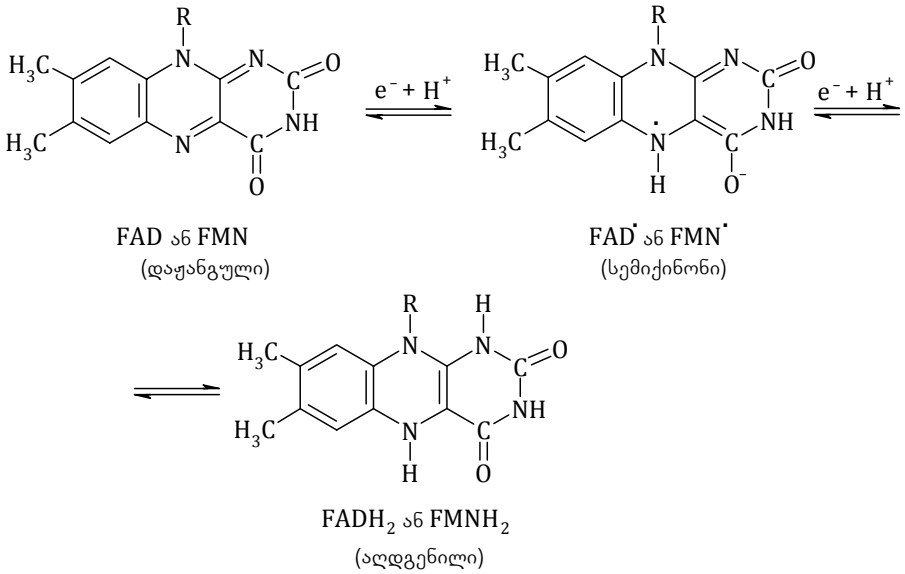


ნახ. 5.2. FAD-ის აღდგენის რეაქციის მექანიზმი.

აქ ცენტრალური პრობლემა NADPH-დან ციტოქრომ P450-ზე ელექტრონების გადატანაში მდგომარეობს. პირიდინნუკლეოტიდები ორი ელექტრონის დონორებს წარმოადგენენ, მაგრამ ერთი

ჰემის შემცველ ციტოქრომ P450-ს მხოლოდ ერთი ელექტრონის მიღება შეუძლია. ამდენად, ცილა, რომელიც NADPH-დან ციტოქრომ P450-ზე ელექტრონთა გადატანას ემსახურება, ერთდროულად უნდა ფლობდეს ორი ელექტრონის აქცეპტორისა და ერთი ელექტრონის დონორის თვისებებს. ეს პრობლემა გადაჭრილია NADPH-ფლავოპროტეინული რედუქტაზით. იგი ერთადერთი ცნობილი ფერმენტია, რომელიც კოფაქტორებად ერთდროულად შეიცავს როგორც FAD-ს, ასევე FMN-ს. რედუქტაზა NADPH-დან მყისიერად ორ ელექტრონს ღებულობს, მაგრამ მათ ინდივიდუალურად გადასცემს ან რკინა-გოგირდოვან ცილას (მიტოქონდრიაში), ან პირდაპირ ციტოქრომ P450-ს (მიკროსომაში), რადგან ამ შემთხვევაში ელექტრონთა ტრანსპორტში რკინა-გოგირდოვანი ცილების მონაწილეობა აზრს კარგავს.

FAD და FMN კოფერმენტები ვიტამინ რიბოფლავინის წარმოებულებია და იზოალოქსაზინის ბირთვს შეიცავენ. მათი ქიმიური ბუნება ზუსტად შეესატყვისება ზევით განხილული პროცესის სპეციფიკას. როცა სრულად დაჟანგული ფლავინნუკლეოტიდი მხოლოდ ერთ ელექტრონს (წყალბადის ერთ ატომს) იერთებს, წარმოიქმნება იზოალოქსაზინის ბირთვის ნახევრად აღდგენილი (სემიქინონური) ფორმა. მაშასადამე, იგი შეიძლება იმყოფებოდეს დაჟანგულ, ან ერთი- და ორი ელექტრონით აღდგენილ მდგომარეობებში (ნახ. 5.3).



ნახ. 5.3. FMN-ისა და FAD-ის იზოალოქსაზინის ბირთვი დაჟანგულ, სემიქინონურ (1 ელექტრონით აღდგენილ) ან სრულად (2 ელექტრონით) აღდგენილ მდგომარეობებში.

აღნიშნული გარემოება იმას განაპირობებს, რომ ფლავოპროტეინების ეს კლასი უფრო მრავალფეროვან რეაქციებს აკატალიზებს, ვიდრე პირიდინნუკლეოტიდური დეჰიდროგენაზები.

რედუქტაზის მოლეკულაში FAD მუშაობს, როგორც ელექტრონების „შესასვლელი“ კარი, რომელთაც იგი NADPH-იდან იღებს. FMN „გამოსასვლელია“, საიდანაც ელექტრონები ინდივიდუალურად (თანმიმდევრულად, მაგრამ არა ერთდროულად) გადაიცემა ციტოქრომ P450-ზე. ამგვარად, ფერმენტს შეუძლია მიიღოს ელექტრონები NADPH-იდან და ისინი „შეინახოს“ ფლავინის ორ კოფაქტორს შორის, ვიდრე მათ ჰემოპროტეინს არ გადასცემს.

ციტოქრომ P450-ზე მეორე ელექტრონი შეიძლება გადატანილ იქნას არამარტო NADPH-რედუქტაზით, არამედ ციტოქრომ b_5-ითაც, რომელიც, თავის მხრივ, აღნიშნული რედუქტაზით ან მიკროსომასთან დაკავშირებული სხვა ფლავოპროტეინით – NADPH-ციტოქრომ b_5-რედუქტაზით აღდგება. ციტორომ P450-ის გარდა, NADPH-რედუქტაზას შეუძლია ციტოქრომ b_5-ის დაკავშირება და მისი აღდგენა. დაკავშირება შეიძლება განხორციელდეს ელექტროსტატიკური და ჰიდროფობული ურთიერთქმედებით. NADPH-რედუქტაზისა და ციტოქრომ b_5-ის მონაწილეობა მონოოქსიგენაზურ რეაქციებში სადღეისოდ აღიარებული ფაქტია. ამ შემთხვევაში კვლავ განსჯის საგნად რჩება საკითხი იმის შესახებ, თუ რატომ საჭიროებენ ციტოქრომ b_5-ს სპეციფიკური ციტოქრომ P450-ების მიერ კატალიზებული რეაქციები.

ფლავინის ნახევრად აღდგენილ ფორმას ციტოქრომ c-სა და ელექტრონთა სხვა აქცეპტორების აღდგენის უნარი არ გააჩნია. ამ რეაქციაში აქტიურ აღმდგენელს მხოლოდ $FADH_2$ წარმოადგენს. მექანიზმი, რომლითაც ფლავინებს შორის ელექტრონთა შიდამოლეკულური გაცვლა ხდება, სადღეისოდ საკმაოდ დეტალურადაა შესწავლილი. სამაგიეროდ, კვლავ ბუნდოვანია რედუქტაზით ციტოქრომ P450-ის აღდგენის მექანიზმის ბუნება.

რეაქციის სტექიომეტრიის შესწავლამ გამოავლინა, რომ 1 მოლი NADPH აღადგენს 2 მოლ ციტოქრომ c-ს. რეაქციის პროდუქტს NADP-ს გარდა, FAD-იც წარმოადგენს. ამდენად, სუბსტრატის დაჟანგვისა და აქცეპტორის აღდგენის პროცესში ფლავინი ნახევრად აღდგენილიდან სრულად აღდგენილ ფორმაში ციკლურ გადასვლებს განიცდის. რედუქტაზის სრული აღდგენის რეაქციის თანმიმდევრობა ასეთია:

$$^{\bullet}FAD{-}FMN \xrightarrow{NADPH} FADH_2{-}FMN \longrightarrow {}^{\bullet}FADH{-}^{\bullet}FMNH \longrightarrow$$

$$\longrightarrow FAD{-}FMNH_2 \xrightarrow{NADPH} FADH_2{-}FMNH_2$$

ციტოქრომ P450-ზე ელექტრონების გადატანა $FMNH_2 \rightarrow {}^{\bullet}FMNH$-ის კატალიზური ციკლით მიმდინარეობს.

რედუქტაზის ფუნქციონირების შესახებ არსებობს განსხვავებული მონაცემებიც, რომელთა თანახადაც ფერმენტის მოლეკულა ერთ პოლიპეპტიდურ ჯაჭვზე (69 kD მოლეკულური მასით) 2 მოლ ფლავინს შეიცავს. აერობულ პირობებში NADPH-ით აღდგენისას ფლავინის ერთი მოლეკულა გადადის სემიქინონის სტაბილურ ნეიტრალურ ფორმაში და ერთ რადიკალს შეიცავს. ფლავოპროტეინის აღდგენა ოთხ ერთელექტრონიან სტადიას მოიცავს და სრულად აღდგენილ ფერმენტს ციტოქრომ P450-თან უშუალო ურთიერთქმედება შეუძლია.

მიუხედავად იმისა, რომ გასუფთავებული ფლავოპროტეინი ჟანგბადთან ძალიან ნელა რეაგირებს, მემბრანაში იგი მნიშვნელოვანი თვითდაჟანგვის უნარით გამოირჩევა და ამიტომ სრული მონოოქსიგენაზური სისტემის მუშაობისას მასზე ადგილი აქვს H_2O_2-ის გენერირებას. მაღალი იონური ძალის მქონე გარემოში NADPH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინის, ციტოქრომ b_5-ისა და Fe^{2+}–EDTA-ს კომპლექსისაგან ადვილად რეკონსტრუირდება NADPH-ოქსიდაზური სისტემა. ნაჩვენებია ამ სისტემის მონაწილეობის შესაძლებლობა აზორედუქტაზულ რეაქციებში. გარდა ამისა, გასუფთავებულ ფერმენტს შეუძლია აზოსაღებავების, კერძოდ, დიმეთილამინოაზობენზოლის აღდგენა. რეაქციის კინეტიკა და ინჰიბიტორებისადმი მგრძნობიარობა NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზული რეაქციის ადეკვატურია.

ფლავოპროტეინი უშუალო მონაწილეობას უნდა ღებულობდეს ცხიმოვან მჟავათა ფერმენტულ ზეჟანგურ ჟანგვასა და მეთილჩანაცვლებული მესამეული იმინების აზოტის ატომთა ჟანგვაში. არსებული ფაქტების ანალიზის შედეგად ჩამოყალიბებულია შეხედულება, რომლის თანახმადაც NADPH-რედუქტაზა მაჰიდროქსილირებელ სისტემაში თავისი ძირითადი ფუნქციის – ელექტრონთა გადატანის გარდა, ზოგიერთ სხვა ოქსიგენაზურ და რედუქტაზულ რეაქციებსაც აკატალიზებს.

NADPH-დან ციტოქრომ P450-ზე ელექტრონების ტრანსპორტისას ორი ცილის ფუნქციურ ურთიერთქმედებას განსაზღვრავს არამხოლოდ ერთმანეთთან დაკავშირებული პროსტეთული ჯგუფების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები, არამედ მაკრომოლეკულების კონფორმაციული მდგომარეობა და თვით დაკავშირების ტიპიც. როგორც დადგინდა, ეს პარამეტრები თავის მხრივ მესამე კომპონენტს – მემბრანულ ფოსფოლიპიდებს საჭიროებენ, რომელთანაც ფლავოპროტეინი და ჰემოპროტეინი ფუნქციურ კლასტერს ქმნიან.

5.1.1.2 NADH-ციტოქრომ b_5-რედუქტაზა (EC 1.6.2.2)

ენდოპლაზმური მემბრანის ელექტრონის სატრანსპორტო მეორე სისტემა წარმოდგენილია NADH-დამოკიდებული ციტოქრომ b_5-რედუქტაზითა და ციტოქრომ b_5-ით. ორივე ცილა ამფიფილური ბუნებისაა. აქვე შევნიშნავთ, რომ ელექტრონთა გადატანის ეს გზა უჯრედის ყველაზე ნაკლებად შესწავლილ ფერმენტულ სისტემას წარმოადგენს. არსებული მრავალი ჰიპოთეზისა და ვარაუდების მიუხედავად, მისი ჭეშმარიტი ფუნქციური როლი ბოლომდე კვლავაც შეუცნობელია.

რედუქტაზა (ხშირად აღნიშნავენ როგორც FP_2-ს) სუფთა სახით პირველად გამოყოფილ იქნა სტრიტ-მატერისა და ველიკის მიერ 1957 წელს. იგი 1 მოლ აპოფერმენტზე 1 მოლ FAD-ს შეიცავს. მოლეკულური მასა დამოკიდებულია სოლუბილიზაციის პირობებზე და 38–41 kD-ს შეადგენს. მასში არაა გამოვლენილი რკინის, ან სხვა რომელიმე ცვალებად ვალენტიანი მეტალის იონის არსებობა. კოფერმენტ–ცილის ურთიერთქმედებას, როგორც ირკვევა, განაპირობებს თიროზინის ნაშთი, რამდენადაც ერთი ფენილის ჯგუფის იოდირება ამ ურთიერთქმედებას აბსოლუტურად აბლოკირებს. საფიქრებელია, რომ აპოფერ-მენტთან FAD-ის შეკავშირებაში სულფჰიდრილური ჯგუფები არ მონაწილეობენ. *p*-ქლორმერკუ-რიბენზოატით (სულფჰიდრილური შხამით) ან მერსალილით მათი ბლოკირება ფლავინის მიერთებაზე არ მოქმედებს. ამავე დროს, სამიდან ერთ-ერთი თავისუფალი SH-ჯგუფი განსაზღვრავს ცილასთან NADH-ის დაკავშირებას. NADH–ფლავოპროტეინის კომპლექსი აპოფერმენტის SH-ჯგუფს იცავს *p*-ქლორმერკური-ბენზოატისა და N-ეთილმალეიმიდის მოქმედებისაგან. ნიკოტინამიდური კოფერმენტის აღდგენილი ფორმა აპორედუქტაზას გაცილებით მტკიცედ უკავშირდება, ვიდრე დაჟანგული ფორმა. კომპლექსის წარმოქმნაში მონაწილეობს NADH-ის ფოსფორიბოზული ნაშთი. სტექიომეტრია ითვალისწინებს ფერმენ-ტის 1 მოლზე NADH-ის 1 მოლს.

FAD-ის აღდგენა სტერეოსპეციფიკურად ხორციელდება წყალბადის პირდაპირი გადატანით პირიდი-ნული ბირთვის 4A-მდგომარეობიდან ფლავინზე. ელექტრონულ აქცეპტორად ფერიციანიდის გამოყენე-ბისას სწორედ C–H-კავშირის გახლეჩა წარმოადგენს რეაქციის სიჩქარის მალიმიტირებელ სტადიას.

შეტუტიანებისას ფერმენტის ინაქტივაციას თან ახლავს პოლიპეპტიდური ჯაჭვის გაფაშარება და ტრიფტოფანის ნაშთისა და ფლავინის გადასვლა მემბრანის პოლარულ ფაზაში. ცვლილებებს განიცდიან ცისტეინისა და თიროზინის ნაშთებიც, მაგრამ დაშლას მხოლოდ NADH-ის დამკავშირებელი ცენტრი განიცდის.

ფერმენტს უაღრესად დაბალი მოლეკულური აქტივობა გააჩნია ჟანგბადისა და ციტოქრომ c-ს, როგ-ორც ელექტრონული აქცეპტორების, და NADPH-ის, როგორც ელექტრონული დონორის მიმართ. სამაგი-ეროდ, ციტოქრომ b_5-ისა და $K_3[Fe(CN)_6]$-ის მიმართ მისი მოლეკულური აქტივობა ძალიან მაღალია.

გასუფთავებულ ფერმენტს ნეოტეტრაზოლიუმის აღდგენა არ შეუძლია, მაგრამ ციტოქრომ b_5-ის დამატებისას ჩნდება NADH–ნეოტეტრაზოლიუმ–რედუქტაზული აქტივობა. ციტოქრომ b_5-ის გავლენით დიქლორფენოლინდოფენოლის აღდგენის სიჩქარე ორმაგდება, ამიტომ მიკროსომებში NADH–დიქლორ-ფენოლინდიფენოლ–რედუქტაზული აქტივობის მხოლოდ 50%-ს აკუთვნებენ ფლავოპროტეინს.

ელექტრონების აქცეპტორად O_2-ის გამოყენებისას ფლავოპროტეინით NADH-ის დაჟანგვის სიჩქარე ძალიან დაბალია და ფერიციანიდის თანამყოფობისას ჟანგვის სიჩქარის 0.01%-ს უტოლდება. უმნიშვ-ნელოა ფერმენტით NADPH-ის დაჟანგვის სიჩქარეც ფერიციანიდისა და ჟანგბადის თანამყოფობისას (0.03%). არსებული მონაცემების საფუძველზე შეიძლება გაკეთდეს დასკვნა, რომ ციტოქრომ b_5-თან და ფერიციანიდთან ფლავოპროტეინის ურთიერთქმედების სიჩქარე მაღალია, ჟანგბადთან კი ძლიერ სუსტი, ანუ ფერმენტს არ აქვს თვითდაჟანგვის უნარი. ელექტრონული დონორების – NADPH-ისა და NADH-ის მიმართ ფლავოპროტეინის თვისობა იმდენად განსხვავებულია (მოლეკულურ აქტივობათა შორის სხვაო-ბა 3-4 რიგისაა), რომ ფერმენტი NADH-ისადმი აბსოლუტურად სპეციფიკურად შეიძლება ჩაითვალოს.

NADH-ციტოქრომ b_5-რედუქტაზული რეაქციის მექანიზმზე შეგვიძლია ვთქვათ შემდეგი: ციტოქრომ b_5-ის აღდგენა ერთელექტრონიანი გადატანით ხორციელდება. თავდაპირველად ხდება ფერმენტისა და NADH-ის კომპლექსის ფორმირება. რედუქტაზის პირიდინული ბირთვი ურთიერთქმედებს აპოფერმენტის SH-ჯგუფთან, ხოლო ადენოზინდიფოსფორიბოზის ფოსფატი გარკვეულ ელექტროფილურ ჯგუფს უკავ-შირდება. პროცესი ძალიან სწრაფია და მთლიანი რეაქციის სიჩქარის ლიმიტირება არ შეუძლია. მომ-დევნო სტადიაზე ხდება C–H ბმის დაშლა და პირიდინული ბირთვიდან ფლავინზე წყალბადატომის გადა-ტანა. ეს რეაქცია გაცილებით ნელა მიმდინარეობს და მთელი პროცესის სიჩქარის ლიმიტირება შეუძლია. ამ მოსაზრებას ისიც ადასტურებს, რომ NADH-ის სუბსტრატად გამოყენებისას რეაქციის სიჩქარის კონს-ტანტა (68 მოლი·წმ$^{-1}$) კორელაციაშია ამ პირიდინნუკლეოტიდის დაჟანგვის ჯამური რეაქციის სიჩქარ-ესთან (68.6 მოლი·წმ$^{-1}$). ყველაზე სუსტადაა შესწავლილი ფლავოპროტეინიდან ციტოქრომ b_5-ზე ელექტ-

რონის გადატანის სტადია, მაშინ როდესაც სწორედ მას თვლიან NADH-ციტოქრომ b_5-რედუქტაზული რეაქციის სიჩქარემალიმიტირებელ სტადიად. მემბრანის ფოსფოლიპიდი ურთიერთქმედებას აადვილებს და რეაქციის სწრაფ მსვლელობას უზრუნველყოფს. NADH–ფერიციანიდ–რედუქტაზულ აქტივობაზე ფოსფოლიპიდი გავლენას არ ახდენს.

ტრიტონ X-100-ით დამუშავებული ღვიძლის მიკროსომებიდან გამოყოფილი რედუქტაზა ტიპიური ამფიფილური ცილაა (43 kD მოლეკულური მასით) და 381 ამინომჟავურ ნაშთს (დეტერგენტულ ფრაგმენტს) შეიცავს. პროტეაზული (კატეფსინაზური) დამუშავების შემდეგ ფერმენტს 33 kD მოლეკულური მასა აქვს და 292 ამინომჟავური ნაშთითაა წარმოდგენილი. დეტერგენტულ ფერმენტში არაპოლარული ამინომჟავების შემცველობა გაცილებით მეტია, ვიდრე პროტეაზულში. დეტერგენტული ფერმენტის ქიმოტრიფსინით დამუშავება 10 kD მოლეკულური მასის მქონე პოლიპეპტიდის მოცილებას იწვევს, რომელიც უპირატესად ჰიდროფობულ ამინომჟავებს შეიცავს. დეტერგენტული ფერმენტი წყალხსნარში წარმოქმნის 600 kD მოლეკულური მასის აგრეგატებს. NADH-ისა და ციტოქრომ b_5-ისადმი ორივე ფერმენტის სწრაფვა ერთნაირია (დეტერგენტული და პროტეაზული ფერმენტისადმი NADH-ის შემთხვევაში K_M შესაბამისად არის 6.0 μM და 2.5 μM, ხოლო ციტოქრომ b_5-ისათვის – K_M შესაბამისად 45 μM-ს და 10 μM-ს შეადგენს). მიღებული მონაცემების საფუძველზე შეიძლება იმის მტკიცება, რომ კატალიზურად აქტიურ ცენტრს მოლეკულის ჰიდროფობული ნაწილი შეიცავს. სწორედ ასეთი სახით იყო ფერმენტი გამოყოფილი მიკროსომიდან პროტეაზული სოლუბილიზებით. ფერმენტის მთლიანი მოლეკულა ამფიფილური ცილაა, რომლის არაპოლარული ნაწილი მხოლოდ 25%-ია. ამ მდგომარეობაში ფერმენტი ამჟღავნებს მემბრანაში ჩაშენების გასაოცარ უნარს, კერძოდ, იგი 100-ჯერ აღემატება მის ენდოგენურ შემცველობას. მემბრანაში ჩაშენებული რედუქტაზა ფუნქციურად აქტიურია და მტკიცედ უკავშირდება მას ჰიდროფობული ურთიერთქმედების ძალებით. ამავე დროს ფერმენტს მემბრანის სიბრტყეში ადვილად დიფუნდირებისა და ციტოქრომ b_5-ის რამდენიმე მოლეკულასთან დაკავშირების უნარი აქვს. ხსნარსა და მემბრანაში რედუქტაზისა და ციტოქრომ b_5-ის ურთიერთქმედების ერთნაირი კინეტიკა საშუალებას გვაძლევს გავაკეთოთ დასკვნა, რომ მემბრანაში არ არსებობს ფლავოპროტეინისა და ციტოქრომ b_5-ის სპეციალური კომპლექსი. NADH-დამოკიდებული რედოქს-ჯაჭვის მუშაობა მიკროსომის თხევად ფაზაში გადამტანთა შემთხვევით შეჯახებებს უნდა ემყარებოდეს.

დასასრულს აღვნიშნავთ, რომ გამოყოფილია მოცემული ფლავოპროტეინის პოლიმერული ფორმა მოლეკულური მასით 200–400 kD. დოდეცილსულფატის მოქმედებით ეს პოლიმერი 35–39 kD მოლეკულური მასის მქონე სუბერთეულებად იშლება. რედუქტაზის მონომერული ფორმისაგან განსხვავებით, პოლიმერი ციტოქრომ b_5-ის მიმართ უფრო მოჭარბებულ თვისობას ამჟღავნებს, ვიდრე ფერიციანიდის მიმართ, ანუ მონომერთან შედარებით რედუქტაზის პოლიმერული ფორმა უფრო „ფიზიოლოგიურია“.

5.1.1.3 ციტოქრომი b_5

მიკროსომულ მემბრანებში არსებული b-ტიპის ციტოქრომული ცილები სადღეისოდ საფუძვლიანადაა შესწავლილი. ისინი ფართოდ არიან გავრცელებული სრულიად განსხვავებულ ობიექტებში. ამ ჯგუფის წარმომადგენელი ციტოქრომ b_5 იდენტიფიცირებულია ღვიძლისა და ტვინის ქსოვილებში, ცხიმოვან ქსოვილებში, უმაღლეს და უმდაბლეს მცენარეთა ორგანოებში, მიკროორგანიზმებში, ანაერობულად მზარდ საფუვრებში და სხვ. იგი ნაპოვნია ღვიძლის უჯრედების ყველა მემბრანაში, მიტოქონდრიის შიდა მემბრანის გარდა. ციტოქრომ b_5 მტკიცედ უკავშირდება უჯრედის ორგანელებს და ამიტომ ხსნადი ფორმით მისი მიღება მხოლოდ ფერმენტული ჰიდროლიზის შედეგადაა შესაძლებელი. ამ შემთხვევაში მიღებული ჰემოპროტეინი კი ცხადია, სრულიადაც არ შეესაბამება ნატიური ცილის სტრუქტურას.

მოცემული ციტოქრომი გამოყოფილია მონომერის სახით, რომელსაც 11–13 kD მოლეკულური მასა გააჩნია. მისი მოლეკულა 1 მოლ აპოფერმენტზე 1 მოლ რკინა–პროტოპორფირინ IX-ს შეიცავს. ციტოქრომ b_5 ამფიფატური ცილაა, რომელშიც ჰიდროფობული უბნის სიდიდე უფრო მეტია (მთელი

მოლეკულის 25%), ვიდრე ფლავოპროტეინში. ჰიდროფობული ნაწილი, რომელიც მთლიანი ჰემოპროტეინის ~35%-ს შეადგენს, მემბრანაშია ჩაძირული და გარეთ მყოფი ცილის დიდი ნაწილისათვის, NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზის მსგავსად, დამჭერი „ღუზის“ როლს ასრულებს. დაჟანგული ფორმით ჰემოპროტეინი კარგად გამოსახულ შთანთქმის მაქსიმუმს 413 ნმ-ზე ავლენს, ხოლო აღდგენილი ფორმა ასევე კარგად გამოსახულ შთანთქმის მაქსიმუმს 424, 525 და 556 ნმ-ებზე ამჟღავნებს.

გასუფთავებული ჰემოპროტეინი აღდგება დითიონიტით, ცისტეინით, ასკორბატით და ფერმენტულად, NADH-ციტოქრომ b_5-რედუქტაზით. იგი იჟანგება ციტოქრომ c-თი, $FeCl_2$-ით და სათანადო რედოქს-პოტენციალის მქონე საღებავებით. ჟანგბადით იგი ძალიან ნელა იჟანგება. ნახშირბადის მონოოქსიდთან, აზიდთან და ციანიდთან ეს ჰემოპროტეინი არ რეაგირებს, ხოლო მჟავებისა და ტუტეების ზემოქმედებისადმი საკმაოდ მდგრადია. ნახშირბადის მონოოქსიდი და ციანიდი, როგორც ლიგანდები, ცილა–ჰემატოჰემის კომპლექსში რკინას კოორდინაციულად უკავშირდება. მიუხედავად იმისა, რომ ეს პროცესი რკინასთან კოორდინირებული ცილის ჯგუფების ჩანაცვლებით მთავრდება, ციანიდშემცველ სისტემას NADH-ციტოქრომ b_5-რედუქტაზასთან რეაგირების უნარი მაინც შენარჩუნებული აქვს.

მემბრანაში ციტოქრომ b_5-ის აღდგენის პირობების შესწავლამ აჩვენა ელექტრონთა გადატანის NADH-სპეციფიკური სისტემის კომპონენტთა არაკლასტერული ორგანიზაცია. როგორც ირკვევა, ამ რედოქს-ჯაჭვში კომპონენტების ურთიერთქმედება მემბრანაში მათი დიფუზიური ძვრადობითაა განპირობებული.

ციტოქრომ b_5-ის გასუფთავებული პრეპარატები pH 7.0-ზე და 20°C-ზე, უპირატესად დაბალსპინური კომპლექსების სახით არსებობს. ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსის მეთოდით პრეპარატში ნაპოვნია მაღალსპინური კომპლექსის მინარევიც, ხოლო pH 11.0-ზე შთანთქმის სპექტრები ძირითადად მაღალსპინური კომპლექსების შემცველობას აჩვენებს.

საბოლოოდ დაზუსტებულია ციტოქრომ b_5-ის რედოქს-პოტენციალი. ხანგრძლივი დროის მანძილზე ითვლებოდა, რომ ეს სიდიდე იზოლირებული ციტოქრომისათვის pH 7.0-ზე და 25°C-ზე +20 mV-ს შეესაბამებოდა. მემბრანაში ჩაშენების შემდეგ კი ეს მნიშვნელობა –30 mV-მდე შეიძლებოდა დაქვეითეულიყო. შემდგომში ჩატარებულმა გაზომვებმა სარწმუნოდ აჩვენეს, რომ ორივე შემთხვევაში ჰემოპროტეინის რედოქს-პოტენციალი ერთნაირია და +25 mV-ის ტოლია. მაშასადამე, ციტოქრომ b_5-ის მემბრანაში ჩაშენებას მისი მოლეკულური თვისებების ისეთი ძლიერი ცვლილებები არ ახლავს, რასაც მისი რედოქს-პოტენციალისა და თვითჟანგვის სიჩქარის შეცვლა შეუძლია. მემბრანაში ციტოქრომ b_5-ის აღდგენის რეაქციის ლიმიტირებას ფლავოპროტეინთან მისი ურთიერთქმედების სიჩქარე უნდა ახდენდეს.

ციტოქრომ b_5-ის მოლეკულაში ერთი ჰემის ჯგუფია, ხოლო პროსტეთულ ჯგუფს პროტოჰემი წარმოადგენს, რომელიც პორფირინის გვერდითი ჯაჭვით არაა ცილასთან კოვალენტურად დაკავშირებული. შემჟავებული წყლიანი აცეტონით დამუშავების შემდეგ ცილიდან პროტოჰემის მოცილებით დარჩენილ აპოციტოქრომ b_5-ს სხვა მეტალოპორფირინებთან დაკავშირება შეუძლია. მეორე მხრივ, პორფირინები (მეტალის გარეშე), ან მეტალოპორფირინები, რომლებშიც მეტალის კოორდინაციული რიცხვი ექვსზე ნაკლებია, აპოციტოქრომ b_5-ს სუსტად უკავშირდებიან. ყველა რეკონსტრუირებული ცილა–რკინა-პორფირინის კომპლექსი აღდგენას განიცდის NADH-ციტოქრომ b_5-რედუქტაზული სისტემით. კობალტ- და მანგანუმპორფირინის კომპლექსები ელექტრონთა გადატანის რეაქციების კონკურენტული ინჰიბიტორები აღმოჩნდა.

პროსტეთულ ჯგუფთან ცილის ურთიერთქმედება ციტოქრომ b_5-ის მთლიანი სტუქტურის სტაბილიზებას იწვევს. ამასთან, დადგინდა, რომ შარდოვანას, pH-ის დაბალი მნიშვნელობებისა და ტრიფსინის ზემოქმედების მიმართ მეტალოპორფირინის ცილური კომპლექსები აპოციტოქრომთან შედარებით ნაკლებ მგრძნობიარეა.

დეტალურადაა შესწავლილი ციტოქრომ b_5-ის მეორეული და მესამეული სტრუქტურები. პროტეაზული დამუშავების შედეგად გამოყოფილი ციტოქრომ b_5 ერთ პოლიპეპტიდურ ჯაჭვზე თიროზინის სამ და ტრიფტოფანის ერთ ნაშთს შეიცავს. მის შედგენილობაში არ აღმოჩნდა გოგირდშემცველი ამინომჟავები. ცნობილია, რომ ჰემის რკინა აპოფერმენტთან დაკავშირებულია ჰისტიდინის ორი იმიდაზოლური ჯგუფით. აპოფერმენტის ნუკლეოფილური ჯგუფები და ლიზინის ε-ამინოჯგუფი ჰემის აპოფერმენტთან

დაკავშირებაში არ მონაწილეობს. ჰემის რკინის ლიგანდური ურთიერთქმედება აპოფერმენტთან ძლიერ წააგავს ამგვარ ურთიერთქმედებას მიოგლობინის მოლეკულაში, თუმცა ამ ცილათა ფუნქციები ერთმანეთისაგან მკვეთრად განსხვავდება. სხვადასხვა ფიზიკური მეთოდების (კრისტალოგრაფიული რენტგენოსტრუქტურული ანალიზის, ცირკულარული დიქროიზმისა და ოპტიკური ბრუნვის დისპერსიის) გამოყენებამ შესაძლებელი გახადა მოცემული ჰემოპროტეინის სივრცობრივი კონფორმაციის სრულად რეკონსტრუქცია 0.28 ნმ-ის სიზუსტით. ნაჩვენები იქნა, რომ მოლეკულაში არსებობს პოლიპეპტიდური ჯაჭვების მეორეული სტრუქტურისათვის დამახასიათებელი ყველა ტიპი: ~18% სპირალური, 42% β-მწყობრი სტრუქტურა და 40% მოუწესრიგებელი პოლიპეპტიდური ჯაჭვები. ციტოქრომ b_5-ის მოლეკულა ელიფსოიდურია 2.5×2.5×3.2 ნმ ზომებით. ჰემი მთლიანად მოლეკულის ჰიდროფობული სივრცის შიგნით იმყოფება და მხოლოდ პროპიონმჟავას ნაშთი გამოდის აპოფერმენტის ზედაპირზე. პროტოჰემის ცილასთან pH-დამოკიდებული ურთიერთქმედების გამოკვლევით შესაძლებელი გახდა დადგენილიყო, რომ ჰისტიდინის სულ მცირე, ერთი ნაშთი მაინც რკინასთანაა კოორდინირებული. ეს მოსაზრება მიღებულ იქნა ცილის დამუშავებით დიაზოტირებული სულფანილის მჟავათი. ამ დროს იმიდაზოლის ერთი ჯგუფი მოდიფიკაციას განიცდის და ამის შედეგად აპოციტოქრომ b_5 ჰემთან დაკავშირების უნარს კარგავს. გარდა ამისა, დადგენილ იქნა, რომ:

1. არც თიოეთერული და არც თიოლური ჯგუფები რკინასთან ურთიერთქმედებაში არ შედის იმ უბრალო მიზეზის გამო, რომ ციტოქრომ b_5-ის შემადგენლობაში არაა მეთიონინი და ცისტეინი;
2. კოორდინაციაში არ მონაწილეობს ლიზინის ε-ამინოჯგუფებიც, რამდენადაც აცეტილირება გავლენას არ ახდენს რკინასთან ცილის დაკავშირების უნარზე;
3. შესაძლებელია თიროზინის ყველა ნაშთის იოდიზირება. მიუხედავად ამისა, ეს გავლენას არ ახდენს ცილასთან პროსტეთული ჯგუფის დაკავშირების უნარზე.

ლიზინის რვა ნაშთისა და ცილის α-ამინოჯგუფების სუქცინირება, ისევე როგორც ამ ჯგუფების აცეტილირება, მოლეკულის სპექტრულ და ფერმენტულ თვისებებზე გავლენას არ ახდენს. იმისაგან დამოუკიდებლად, რომ ასეთი დამუშავების შემდეგ pH 7-ზე დადებითი მუხტი უარყოფითით იცვლება, მოდიფიცირებული აპოციტოქრომ b_5 პროტოჰემთან მაინც რეკომბინირდება და ჰემოპროტეინის თვისებების მქონე პროდუქტი წარმოიქმნება. განსხვავებული შედეგები იქნა მიღებული აპოციტოქრომ b_5-ის პიკრინის მჟავათი დამუშავებისას. ყველა ამინოჯგუფის ტრინიტროფენილირებით მიიღება პრეპარატი, რომელიც პროტოჰემს სუსტად უკავშირდება და ასეთ მოდიფიცირებულ კომპლექსს NADH-ციტოქრომ b_5-რედუქტაზასთან რეაქციაში შესვლა აღარ შეუძლია. საინტერესოა ის განსხვავებები, რომელსაც ციტოქრომ b_5 ამჟღავნებს ქიმიური და ფერმენტული ზემოქმედების მიმართ. მაგ., მიუხედავად იმისა, რომ შედარებით ადვილად მიმდინარეობს ლიზინის ამინოჯგუფის მოდიფიკაცია, ცილა საკმაოდ მდგრადია ტრიფსინის ზემოქმედების მიმართ.

ღვიძლიდან გამოყოფილი ჰემოპროტეინის პრეპარატის კვლევამ ორი ციტოქრომ b_5-ის შემცველობა აჩვენა, რომლებიც ერთმანეთისაგან ელექტროფორეზული და DEAE-ცელულოზაზე ქრომატოგრაფიული ძვრადობით განსხვავდებიან. მესამე ციტოქრომ b_5, რომელიც პირველი ორისაგან გამოირჩევა, მიტოქონდრიის გარე მემბრანიდანაა გამოყოფილი. სადღეისოდ მიტოქონდრიაში იდენტიფიცირებულია ციტოქრომ b_5-ის სამი ფორმა, რომლებიც ერთმანეთისაგან მემბრანულ სტრუქტურებთან კავშირის სიმტკიცითა და იმუნოლოგიური თვისებებით განსხვავდებიან. წარმოადგენენ თუ არა გამოყოფილი ციტოქრომ b_5-ის პრეპარატები პროტეაზული ჰიდროლიზის პროდუქტებს, ან მჟღავნდება თუ არა მათი ჰეტეროგენურობა, ჯერჯერობით კვლავაც დაუდგენელია. ამ მიმართულებით საყურადღებო კვლევა ჩაატერეს იაპონელმა სპეციალისტებმა იტომ და სატომ. მათ პირველებმა აჩვენეს, რომ ციტოქრომ b_5-ს თუ დეტერგენტული სოლუბილიზებით გამოვყოფთ და არა პროტეაზულად, მაშინ მიიღება მონომერი, რომელსაც ჩვეულებრივ ჰემოპროტეინზე ორჯერ მეტი (24–26 kD) მოლეკულური მასა ექნება. ეს მონომერი ძლიერ ჰიდროფობულია და პოლიმერიზაციის მიმართ მაღალი სწრაფვა აქვს, რისი თავიდან აცილებაც 4.5 მოლარობის შარდოვანით შეიძლება. აღნიშნულ ავტორთა თანახმად, პროტეაზული დამუშავებით სოლუბილიზებას განიცდის ციტოქრომ b_5-ის მხოლოდ ფერმენტულად აქტიური ნაწილი. მოლეკულის მეორე, ჰიდროფობული ნაწილი კი მემბრანაში რჩება და ცილა-ლიპიდურ კომპლექსთან

მთლიანი მოლეკულის დაკავშირებაზეა პასუხისმგებელი. ამის საპირისპიროდ, დეტერგენტს მემბრანიდან ჰემოპროტეინი სრულად გამოაქვს.

საკითხი ამჟამად იმ წარმოდგენების სასარგებლოდ წყდება, რომლის თანახმადაც პროტეაზულად ან ლიპაზურად მიღებული 11–13 kD მოლეკულური მასის მქონე ციტოქრომი მთლიანი მოლეკულის ფერმენტულად აქტიურ ფრაგმენტს წარმოადგენს. ამდენად, ღვიძლის მიკროსომებში ორგვარი ციტოქრომ b_5-ის არსებობა და მისი ჰეტეროგენულობა ნაკლებ სარწმუნო ხდება.

მემბრანაში ციტოქრომ b_5-ის დამატებითი რაოდენობით ჩაშენებისას მისი აღდგენის სიჩქარე კი არ მცირდება, არამედ იზრდება. ამ ფაქტის ახსნა შეიძლება, თუ დავუშვებთ, რომ ჩაშენების შედეგად ციტოქრომის მოლეკულებს შორის მანძილი იმაზე უფრო მოკლდება, რაც ურთიერთშეჯახებებისა და ელექტრონების გადასაცემადაა აუცილებელი. პრონაზით დამუშავების შემდეგ ციტოქრომ b_5 სრულად სცილდება მემბრანას და ამის შედეგად მისი აღდგენის სიჩქარე მკვეთრად ქვეითდება. როგორც ჩანს, ეს იმის მიზეზია, რომ ფლავოპროტეინის „განზავება“ და მოლეკულათაშორისი მანძილების გაზრდა ხდება. NADH-რედოქს-ჯაჭვს თუ მემბრანაში გადამტანთა შემთხვევითი დაჯახებების პრინციპით მომუშავე სისტემად განვიხილავთ, ეს მიდგომა ექსპერიმენტულად დამაჯერებლად დასაბუთდება.

5.1.1.4 ციტოქრომ P450 აღნაგობა და თვისებები

ციტოქრომ P450 ჰემშემცველი პროტეინების ოჯახს მიეკუთვნება. მას ძუძუმწოვართა ყველა ტიპის უჯრედი შეიცავს მომწიფებული ერითროციტებისა და ჩონჩხის კუნთების გარდა. იგი ფართოდაა გავრცელებული მცენარეულ და მიკრობულ სამყაროში; გვხვდება პროკარიოტებშიც. ფერმენტი აკატალიზებს სხვადასხვა სტრუქტურის მქონე კომპონენტების ჟანგვას. სუბსტრატებს წარმოადგენენ როგორც ენდოგენურად სინთეზირებული ნაერთები (სტეროლები, ცხიმოვანი მჟავები, პროსტაგლანდინები, ლეიკოტრიენები და სხვ.), ასევე ქსენობიოტიკები. მცენარისა და მიკროორგანიზმების ციტოქრომ P450-ის მიერ ორგანულ ქსენობიოტიკთა ჟანგვის უნარს სულ უფრო ხშირად იყენებენ გარემოს რემედიაციული მიზნებისათვის.

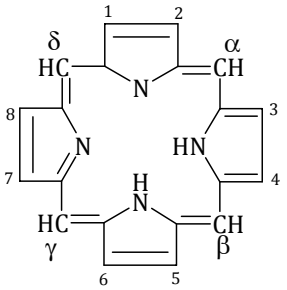
ნატიური ფორმით ციტოქრომ P450-ის მემბრანიდან სოლუბილიზაცია ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში ვერ ხერხდებოდა. ამის მიზეზი მისი უაღრესად მაღალი ლაბილურობაა, რის გამოც იგი ადვილად გარდაიქმნება (განიცდის კონვერსიას) არააქტიურ ციტოქრომ P420-ად. კონვერსია მხოლოდ სოლუბილიზაციისას არ შეინიშნება. მას ადგილი აქვს მემბრანაზე ნეიტრალურ მარილთა მაღალი კონცენტრაციებით, ტრიფსინით, ლიპოლეციტინით, *p*-ქლორმერკურიბენზოატით, ორგანულ გამხსნელებითა და სხვა ნაერთებით ზემოქმედებისას. არც ერთი მათგანი მემბრანიდან ფერმენტის სოლუბილიზაციას არ იწვევს. ფერმენტის მონომერის მოლეკულური მასა pH 9.5-ზე ~150 kD-ს შეადგენს.

აერობულ პირობებში ორივე ციტოქრომი დითიონიტით სრულად აღდგება. გაცილებით ნაკლები ხარისხით აღდგენა შეინიშნება NADPH-ით და თითქმის არ აღადგენს NADH. როგორც აერობულ, ასევე ანაერობულ პირობებში ასევე არაეფექტურია ასკორბატი.

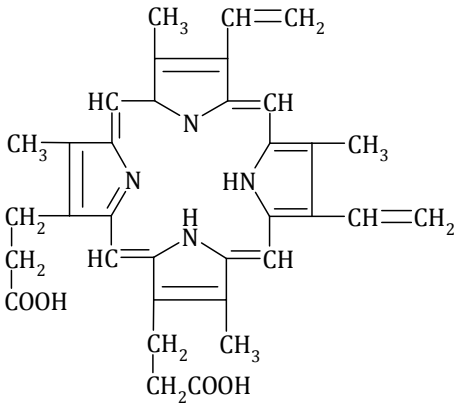
დითიონიტით აღდგენის შემდეგ ციტოქრომ P450-ს ორი ელექტრონის მიღება შეუძლია, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ჰემოპროტეინში ჰემური რკინის გარდა, ელექტრონის კიდევ ერთი აქცეპტორი არსებობს.

ელექტრონის სატრანსპორტო სისტემებში ციტოქრომ P450-ის ფორმები ტერმინალური აქცეპტორის როლს ასრულებენ. ეს სისტემები ძირითადად ენდოპლაზმურ და მიტოქონდრიულ მემბრანებშია. ისევე, როგორც ყველა სხვა ციტოქრომი, P450-იც რკინა-პორფირინის პროსტეთულ ჯგუფს შეიცავს და ამით იგი ჰემოგლობინისა და მიოგლობინის მსგავსია. პორფირინის ბირთვს შეიცავს არამარტო ჰემშემცველი ფერმენტები, არამედ მწვანე მცენარეთა ქლოროფილებიც. იგი ტეტრაპიროლური ნაერთის – პორფირინის საწყისი წარმოებულია. განსაკუთრებით ფართოდაა გავრცელებული პროტოპორფირინები. მათი მოლეკულები შედგება ოთხი მეთილის, ორი ვინილის ჯგუფებისაგან და პროპიონმჟავას ნაშთისაგან. რამდენადაც პროტოპორფირინები სამი განსხვავებული სახის ჩანაცვლებულს შეიცავს, მათ შეუძლიათ თხუთმეტი იზომერული ფორმით არსებობა, გვერდითი ჯაჭვის რვა შესაძლო მდგომარეობაში

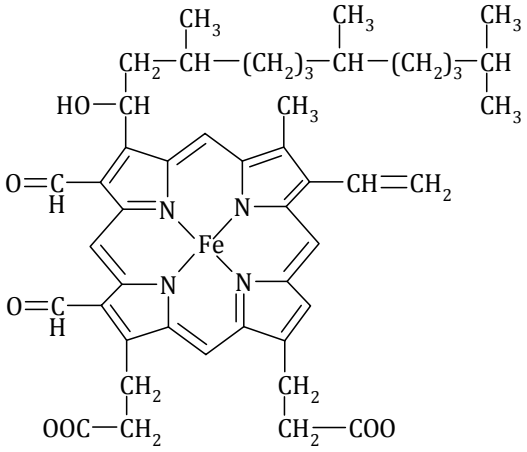
ჩანაცვლებულების განლაგების რიგისაგან დამოკიდებულებით. ამ იზომერებიდან საყურადღებოა პროტოპორფირინ IX, რომელსაც ციტოქრომ P450 შეიცავს. მოგვყავს პორფირინის, პროტოპორფირინ IX-ისა და პროსტეთული ჯგუფის სტრუქტურული ფორმულები.



პორფირინი



პროტოპორფირინ IX



ციტოქრომების პროსტეთული ჯგუფი (ჰემA)

პროტოპორფირინი „ოთხბირთვიან“ კომპლექსებს წარმოქმნის რკინის, მაგნიუმის, თუთიის, კობალტისა და სპილენძის იონებთან. პროტოპორფირინის ხელატურ კომპლექსს Fe(II)-თან პროტოჰემი, ანუ უბრალოდ ჰემი ეწოდება. ანალოგიური კომპლექსი Fe(III)-თან ჰემინის, ანუ ჰემატინის სახელწოდებას ატარებს. ჰემში პორფირინის ოთხი ლიგანდური ჯგუფი რკინასთან წარმოქმნის კომპლექსს, რომელსაც ბრტყელი აღნაგობა აქვს, ხოლო რკინის მეხუთე და მეექვსე კოორდინაციული კავშირი პორფირინის ბირთვის სიბრტყის პერპენდიკულარულია. მიოგლობინში და ჰემოგლობინში მეხუთე მდგომარეობა დაკავებულია ჰისტიდინის იმიდაზოლური ჯგუფით, ხოლო მეექვსე ჩაუნაცვლებელი რჩება ან ჟანგბადითაა დაკავებული. ყველა ცნობილი ციტოქრომის ჰემის რკინა დაკავშირებულია პორფირინის ბირთვის პიროლის ოთხ აზოტის ატომთან. მეხუთე აქსიალური (პერპენდიკულარულ მდგომარეობაში მყოფი) ლიგანდი მასთან ცისტეინის ნაშთის მერკაპტიდული ჯგუფით კავშირდება, ხოლო მეექვსე შეიძლება სხვა ლიგანდით (მაგ., ჟანგბადით, ნახშირბადის მონოოქსიდით, ციანიდით და ა.შ.) იყოს ჩანაცვლებული. ბუნებრივია, ჰემოპროტეინების კოორდინაციული კომპლექსის ფიზიკური მახასიათებლები დამოკიდებული უნდა იყოს მეხუთე და მეექვსე ლიგანდებზე, რომლებიც ჰემის პროსტეთულ ჯგუფს განსაზღვრავენ.

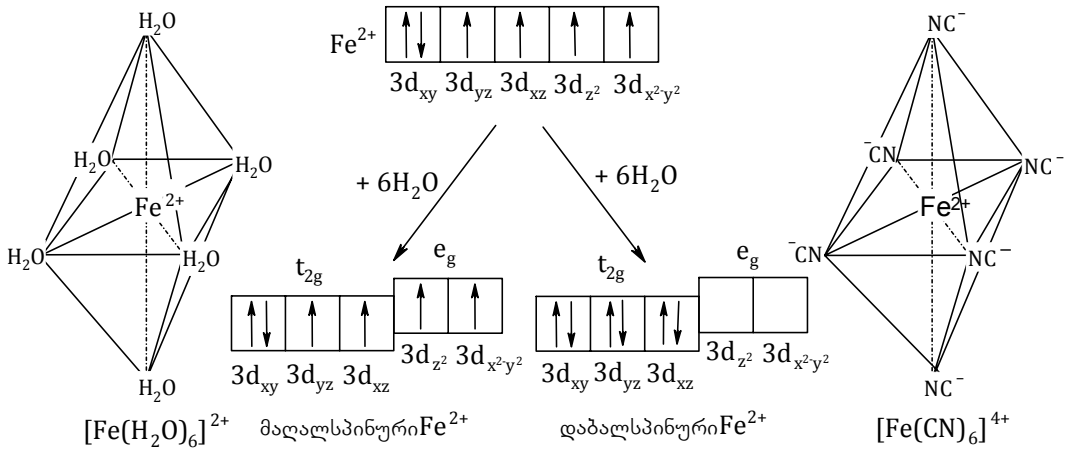
ციტოქრომ P450-ში მეხუთე და მეექვსე ლიგანდების ბუნება საბოლოოდ არაა დადგენილი. ცნობილია, რომ სისტემები, სადაც მეხუთე ლიგანდს გოგირდის ატომი, ხოლო მეექვსეს – იმიდაზოლის აზოტი წარმოადგენს, ყველაზე ოპტიმალური მოდელებია, რომლებიც ჰემოპროტეინის სპექტრულ თვისებებს

ამჟღავნებენ. სწორედ ეს ლიგანდები ჩაინაცვლება სულფჰიდრილური შხამებითა და ციტოქრომ P450-ის სპეციფიკური ინჰიბიტორით – მეთირაპონით.

ციტოქრომ P450-ის მიერ კატალიზური ციკლის განხორციელებისას NAD(P)H-ის აღმდგენელი ექვივალენტებით ფერმენტის აღდგენის სიჩქარეს მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს ჰემოპროტეინის აქტიურ ცენტრში მყოფი რკინის იონის სპინური მდგომარეობა. არჩევენ მის მაღალ- და დაბალსპინურ მდგომარეობებს.

როგორც ცნობილია, Fe^{2+}-ს 5 სხვადასხვა სივრცული ორიენტაციის მქონე 3d ორბიტალზე 6 ელექტრონი გააჩნია. $3d_{xy}$ ორბიტალი ურთიერთსაპირისპირო სპინის მქონე ორ ელექტრონს შეიცავს, ხოლო დანარჩენი ორბიტალები ერთნაირი სპინის მქონე თითო ელექტრონითაა დაკავებული. როდესაც ოქტაედრულ სტრუქტურაში Fe^{2+} 6 ლიგანდითაა გარემოცული, მაშინ ლიგანდების ოქტაედრული ველის გავლენით 3d ორბიტალები განსხვავებული ენერგიის მქონე e_g და t_{2g} ქვედონეებად იხლიჩება. ამ დროს ელექტრონების გადანაწილება აღნიშნულ ქვედონეებზე დამოკიდებულია ლიგანდების ოქტაედრული ველის სიძლიერეზე. განვიხილოთ ორი ზღვრული შემთხვევა (ნახ. 5.4):

1. სუსტი ოქტაედრული ველის შემთხვევაში, რომელსაც, მაგ., $[Fe(H_2O)_6]^{2+}$ კომპლექსში Fe^{2+}-ის გარშემო განლაგებული წყლის მოლეკულები ქმნიან, მაღალი ენერგიის e_g-ქვედონეზე განლაგდებიან $3d_{x^2-y^2}$ და $3d_{z^2}$ ორბიტალების ელექტრონები, რომლებიც ლიგანდებთან σ-ბმებს წარმოქმნიან, ხოლო $3d_{xy}$, $3d_{zy}$ და $3d_{xz}$ ორბიტალებიდან დაბალი ენერგიის t_{2g}-ქვედონეზე გადასული ელექტრონები π-ბმების დამყარებაში იღებენ მონაწილეობას. ამასთან, ორივე ქვედონეზე ელექტრონები ისეა ორიენტირებული, რომ მათი სპინური ქვანტური რიცხვების ჯამი მაქსიმალურია და +2-ს აღწევს. ასეთი გარემოცვის დროს Fe^{2+} მაღალსპინურ მდგომარეობაშია.
2. ძლიერი ოქტაედრული ველის შემთხვევაში, მაგ., $[Fe(CN)_6]^{4-}$ კომპლექსში ექვსივე ელექტრონი დაბალი ენერგიის t_{2g}-ქვედონეზეა გადასული. ისინი ურთიერთსაპირისპირო მიმართულებით განლაგდებიან. შესაბამისად, ამ ელექტრონების სპინური ქვანტური რიცხვების ჯამი მინიმალური, ნულის ტოლი იქნება. ამ კომპლექსში Fe^{2+} დაბალსპინურ მდგომარეობაში იმყოფება.



ნახ. 5.4. რკინის (II) იონის სპინური მდგომარეობები (განმარტება იხილეთ ტექსტში).

დადგენილია, რომ ციტოქრომ P450-ის დაჟანგული ფორმა სხვადასხვა ობიექტებში ორივე სპინური ფორმის ნარევის სახითაა. ენერგეტიკულად ეს მდგომარეობები ძლიერ არ განსხვავდებიან და გარე ფაქტორთა გავლენით ერთმანეთში გადასვლა შეუძლიათ.

რკინის იონთა ვალენტობის შექცევადი ცვლილება [Fe(II) ⇄ Fe(III)] ციტოქრომს საშუალებას აძლევს შეასრულოს თავისი ჭეშმარიტი, ელექტრონთა გადატანის ფუნქცია. სუბსტრატის მიერთება ციტოქრომ P450-ის ჰემის რკინის ელექტრონული ღრუბლის შეშფოთებას იწვევს. ამის გამო მისი რედოქს-პოტენციალი (–170 mV) უფრო დადებითი ხდება, ვიდრე სუბსტრატის გარეშეა (–270 mV). ეს გარემოება, თავის მხრივ, შესაძლებელს ხდის, რომ ციტოქრომ P450 აღდგეს NADPH-ის ელექტრონებით, რომელსაც მას ფლავოპროტეინი – NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზა აწვდის.

ჰიდროქსილირებისათვის ჰემის რკინა +2-მდე უნდა იყოს აღდგენილი, რათა მან ჟანგბადის მიერთება შეძლოს. მონოოქსიგენირებისათვის ორი ელექტრონია საჭირო და მათ ციტოქრომ P450 ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად ღებულობს. პირველი ელექტრონი ჰემთან ჟანგბადის შეკავშირებას ხმარდება, ხოლო მეორე – ჟანგბადის გააქტიურებას.

ციტოქრომ P450-ის სპინურ მდგომარეობებს კარგად ასახავს ოპტიკური სპექტრები და ელექტრონ-პარამაგნიტური რეზონანსის (**ეპრ**) ანიზოტროპული სიგნალი. ნაჩვენებია, რომ 390 ნმ-ზე ჰემოპროტეინის შთანთქმას მაღალსპინური, ხოლო 420 ნმ-ზე – დაბალსპინური მდგომარეობები განაპირობებენ. დაბალსპინური ფორმისათვის დამახასიათებელ **ეპრ**-სპექტრს შედარებით ვიწრო ზოლები აქვს და g-ფაქტორი 1.81-ის, 2.24-ისა და 2.42-ის ტოლია. მაღალსპინურ ფორმას g-ფაქტორის 1.7-ის, 3.7-ისა და 8-ის ტოლი მნიშვნელობები შეესაბამება.

ციტოქრომ P450-ისათვის დასახელებულ მაჩვენებელთა დადგენა საფუძველს ქმნის ჰემოპროტეინის ჟანგბადთან, აღმდგენელ აგენტებთან, სუბსტრატთან და ინჰიბიტორებთან ურთიერთქმედების მექანიზმის ასახსნელად. დაბალ- და მაღალსპინურ ციტოქრომ P450-ის ნარევზე ზოგიერთი სუბსტრატის დამატებისას შეინიშნება ჰემოპროტეინის მაღალსპინურ მდგომარეობაში გადასვლა.

ციტოქრომ P450-ის არააქტიურ P420-ად კონვერსიას თან ახლავს მაღალსპინური სიგნალის აღძვრა 6.0-ის ტოლი g-ფაქტორით. დადგენილია, რომ ციტოქრომ P420 შეიძლება არსებობდეს სამ მდგომარეობაში შთანთქმის ერთნაირი სპექტრებით, მაგრამ განსხვავებული სპინური მდგომარეობებით.

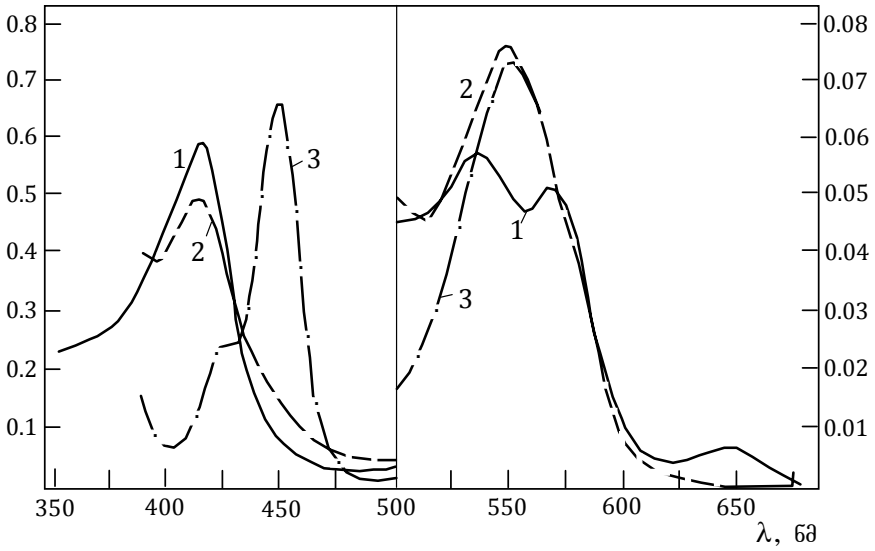
ციტოქრომ P450-ის P420-ად კონვერსია სხვადასხვა აგენტებით ზემოქმედებისას ხდება. არსებობს ნივთიერებები, რომელთაც ციტოქრომ P420-ის P450-ად რეკონვერსია შეუძლიათ. მათ მიეკუთვნებიან, მაგ., ეთილენგლიკოლი და პოლიეთილენგლიკოლი, მათი მონოეთილეთერთა ხსნარები და სხვ. ანალოგიური გარდაქმნის მნიშვნელოვანი ეფექტებით ხასიათდებიან პროპილენგლიკოლი, რიბოტოლი, გლუკოზა, საქაროზა, სორბიტალი და დიმეთილსულფოქსიდი.

ციტოქრომ P420-ისაგან განსხვავებით, დაჟანგულ ციტოქრომ P450-ს რამდენადმე ატიპიური აბსოლუტური სპექტრი გააჩნია. 415, 535 და 570 ნმ-ზე შთანთქმის ჩვეულებრივი ზოლების გარდა, რაც რკინის დაბალსპინური მდგომარეობისთვისაა დამახასიათებელი, ჩნდება აგრეთვე ახალი ფართო ზოლი 650-ნმ-ის ოლქში.

ციტოქრომ P450-ის ანომალური ოპტიკური თვისებები მემბრანაში მისი ლოკალიზაციის თავისებურებებითაა განპირობებული. ამ ჰემოპროტეინის სოლუბილიზება და ციტოქრომ P420-ად მის გარდაქმნას პროტოჰემის ნორმალური სპექტრული ცვლილებები ახასიათებს. D(+)-ქაფურის შემცველ არეზე გაზრდილი *Pseudomonas putida*-ს კულტურიდან შესაძლებელი გახდა ციტოქრომ P450-ის კრისტალური სახით მიღება. როგორც ჩანს, მიკროსომულ მემბრანაში ციტოქრომის მოლეკულები ისეა განლაგებული, რომ ჰემური დაჯგუფებები ერთმანეთის გვერდითაა და მათ ურთიერთქმედება შეუძლიათ.

ციტოქრომ P450-ს CO-ს დაკავშირება მხოლოდ აღდგენილ ფორმაში შეუძლია. ამასთან, ჩნდება შთანთქმის ერთი მაქსიმუმი 450-ნმ-ზე. ნახშირბადის მონოოქსიდთან მისი თვისობა ძლიერ მაღალია (K_{CO}=1.3 μM). სპექტრს გააჩნია მხარიც 424 ნმ-ზე. ხილულ ოლქში CO-ს გარეშე აღდგენილი ჰემოპროტეინის შთანთქმის უნარი იმის დადასტურებაა, რომ ოთახის ტემპერატურაზე იგი მაღალსპინურ მდგომარეობაში იმყოფება. დაჟანგულ ფორმაში ცილა არსებობს როგორც მაღალ-, ასევე დაბალსპინურ მდგომარეობებში (ნახ. 5.5).

ალკილიზოციანიდები ციტოქრომ P450-ის როგორც დაჟანგულ, ასევე აღდგენილ ფორმას უერთდებიან. ამ დროს დაჟანგული ჰემოპროტეინი მხოლოდ ერთ შთანთქმის მაქსიმუმს იძლევა 434 ნმ-ზე, ხოლო აღდგენილს ორი შთანთქმის მაქსიმუმი ახასიათებს 430 და 455 ნმ-ზე. ზოლების ინტენსივობის თანაფარდობა ბუფერის იონურ ძალაზე და pH-ზეა დამოკიდებული. ამ უკანასკნელის გაზრდისას 430 ნმ-ზე შთანთქმის პიკიც იზრდება. კომპლექსის დისოციაციის კონსტანტა განისაზღვრება ალკილიზოციანიდში ჩანაცვლებულის ლიპოფილურობის შესაბამისად: რაც მეტად ჰიდროფობულია ალკილის ჯგუფი, მით უფრო მტკიცედ უკავშირდება ალკილიზოციანიდი ციტოქრომ P450-ს.



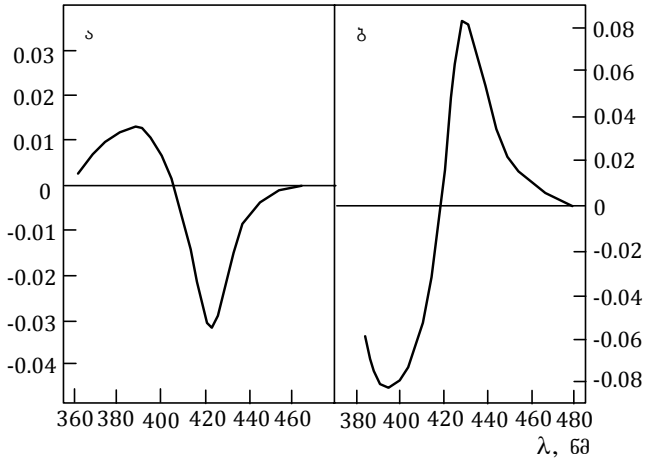
ნახ. 5.5. ღვიძლის მიკროსომების ციტოქრომ P450-ის შთანთქმის სპექტრები.

1. დაჟანგული ფორმა;
2. აღდგენილი ფორმა;
3. აღდგენილი და CO-სთან კომპლექსირებული ფორმა.

ჰემოპროტეინის ერთ-ერთ საინტერესო თვისებას ის წარმოადგენს, რომ იგი თავის სუბსტრატებთან და ინჰიბიტორებთან სპექტროფოტომეტრულად ადვილად რეგისტრირებად კომპლექსებს წარმოქმნის. მიკროსომულ მემბრანებში ასეთ კომპლექსთა წარმოქმნის გამოსავლენად საზღვრავენ შთანთქმის დიფერენციულ სპექტრებს, ანუ ერთმანეთს უდარებენ კომპლექსისა და თავისუფალი ჰემოპროტეინის შთანთქმის სპექტრებს. სპექტრულ ცვლილებებს სამ – I, II და მოდიფიცირებულ-II ტიპებად ყოფენ (სუბსტრატებიც, რომლებიც ამ ცვლილებებს იწვევენ, შესაბამისად იგივე სამ ტიპად იყოფა).

ჰექსობარბიტალი, 3-მეთილქოლანტრენი და მრავალი სხვა სუბსტრატი „I-ტიპის“ ცვლილებებს იწვევენ. ამ დროს 390 ნმ-ზე შთანთქმა იზრდება, ხოლო 420 ნმ-ზე – ქვეითდება (ნახ. 5.6). I-ტიპის სპექტრული ცვლილებები მიიღება სუბსტრატის მოლეკულის ჰიდროფობული ნაწილის ურთიერთქმედებით ჰემოპროტეინის დაბალსპინურ რკინასთან, რომელიც მაღალსპინურ მდგომარეობაში გადადის. თვლიან, რომ ამ ტიპის გადასვლა რეალურად ასახავს ჰემოპროტეინსა და მეტაბოლიზებად ქსენობიოტიკს შორის კატალიზურად აქტიური კომპლექსის ფორმირებას. მნიშვნელოვანია ხაზი გაესვას იმ გარემოებას, რომ ფერმენტ-სუბსტრატის ჰიდროფობული ურთიერთქმედება ციტოქრომ P450-ის მოლეკულაში სუბსტრატის დამკავშირებელი უბნის არაპოლარულ ბუნებას მოწმობს და ვარაუდობენ, რომ ეს უბანი ჰემოპროტეინის აპოფერმენტის ლიპოპროტეინულ ნაწილს წარმოადგენს. I-ტიპის სუბსტრატებთან დაკავშირებისას ჰემოპროტეინის რედოქს-პოტენციალი –300-დან –230 mV-მდე იზრდება და ამის გამო ელექტრონის სატრანსპორტო ჯაჭვში მისი აღდგენა ადვილდება.

„II-ტიპის“ სპექტრული ცვლილება ხასიათდება შთანთქმის მაქსიმუმით 425–435 ნმ-ზე. სრული ეფექტის მისაღწევად იმაზე მეტი სუბსტრატის დამატება ხდება საჭირო, რაც მისი სტექიომეტრიითაა ნაჩვენები. I-ტიპის სუბსტრატებისათვის 390 ნმ-ზე არსებული ზოლის წანაცვლებას თან სდევს სპექტრის ხილულ ნაწილში ცვლილებების აღძვრა, რაც სისტემის მაღალსპინური თვისებების გაძლიერებაზე მიუთითებს. შთანთქმის ზოლის გრძელტალღიანი ოლქისაკენ გადანაცვლება, რაც II-ტიპის სუბსტრატებითაა გამოწვეული, სისტემის დაბალსპინურ ბუნებას ადასტურებს. სპექტრული ცვლილებების მეორე ტიპი ფერიჰემოქრომის ფორმირებასთან უნდა იყოს დაკავშირებული. II-ტიპის სპექტრული ცვლილებების აღძვრა ხდება სუბსტრატის ამინოჯგუფის ურთიერთქმედებისას ჰემის რკინასთან, რომელიც მაღალ- და დაბალსპინურ მდგომარეობაში იმყოფება. ამ დროს ადგილი აქვს მაღალსპინური ფორმის დაბალსპინურში გადასვლას და 420 ნმ-ის ოლქში შთანთქმის ზოლის წარმოქმნას.



ნახ. 5.6. შთანთქმის დიფერენციული სპექტრები ღვიძლის მიკროსომებზე სუბსტრატთა დამატებისას.

ა. ჰექსაბარბიტალით ინდუცირებული „I-ტიპის“ ცვლილება;

ბ. ანილინით გამოწვეული „II-ტიპის“ ცვლილება.

არსებობს სპექტრული ცვლილებების ტიპი შთანთქმის მაქსიმუმით 390 და 420 ნმ-ზე. ფაქტიურად იგი I-ტიპის სპექტრულ ცვლილებათა სარკისებრ გამოსახულებას წარმოადგენს და ამიტომ მას „მოდიფიცირებულ II-ტიპს“ აკუთვნებენ (ლიტერატურაში იგი ინვერსიული ან რევერსიული სპექტრის სახელწოდებითაცაა ცნობილი). ასეთი ცვლილება სუბსტრატის ჰიდროქსილის ჯგუფისა და მაღალსპინური რკინის ურთიერთქმედების შედეგია. ამ დროს შთანთქმის მაქსიმუმის 394 ნმ-დან 416 ნმ-ზე გადაწევა ხდება.

ქსენობიოტიკებთან და ენდოგენურ სუბსტრატებთან ციტოქრომ P450-ის თვისობას ჰემოპროტეინ-სუბსტრატის კომპლექსის დისოციაციის კონსტანტა (K_S) ახასიათებს. ეს სუბსტრატის ის კონცენტრაციაა, რომელიც სპექტრული ცვლილებების ნახევრად მაქსიმალური ამპლიტუდის მისაღებადაა აუცილებელი. არსებობს მკაცრი შესაბამისობა ციტოქრომ P450-ის თვისობის ხარისხსა და სუბსტრატთა (ალილური ჯგუფების შემცველი ბარბიტურიტების გამოკლებით) ლიპოფილურ თვისებებს შორის. ამას მოწმობენ ექსპერიმენტები, რომლებმაც ქლორწარმოებული და არომატული ნახშირწყალბადებისადმი ციტოქრომ P450-ის თვისობის ზრდასა და მათი მოლეკულების ჰიდროფილურობის შემცირებას შორის პირდაპირი კავშირის არსებობა გამოავლინეს. სარწმუნოდაა ნაჩვენები ფოსფატიდილქოლინის გავლენით ჰიდროფობული ქსენობიოტიკისადმი მაღალი სისუფთავის მქონე ციტოქრომ P450-ის თვისობის ზრდა. ფერმენტის მიერ II-ტიპის სუბსტრატთა დაკავშირება მიკროსომული მემბრანის ჰიდროფობულ უბანში ხორციელდება, რომელიც ფოსფოლიპიდთა ნახშირწყალბადოვანი ჯაჭვებითაა ნაშენები. II-ტიპის სუბსტრატთა დაკავშირებაც ფოსფოლიპიდებზე დამოკიდებულ ციტოქრომ P450-ის ჰიდროფობული გარემოცვის ნაწილში ხდება.

მემბრანის ფოსფოლიპიდური კომპონენტის დაზიანება განსხვავებულად ცვლის I- და II-ტიპის სუბსტრატთა როგორც დაკავშირებას, ასევე მეტაბოლიზმს, რადგან ცნობილია, რომ ფოსფოლიპიდები და კერძოდ, ფოსფატიდილქოლინი, აუცილებელია ორივე ტიპის სუბსტრატთა მიკროსომული ჰიდროქსილირებისათვის. საფიქრებელია, რომ ორივე ტიპის სუბსტრატებისათვის მონოოქსიგენაზაში სივრცობრივად გამიჯნული აქტიური ცენტრები მემბრანის სხვადასხვა ჰიდროფობულ ზონებთან კავშირში იმყოფებიან.

დეზოქსიქოლატის მზარდი კონცენტრაციები ლიპოპროტეინული მემბრანების ჰიდროფობულ კავშირებზე მოქმედებს და ფოსფოლიპიდთა იმ ჰიდროფობული ჯგუფების „დეეკრანიზაციას“ იწვევს, რომლებიც ჰემოპროტეინის სპექტრულ თვისებებს განაპირობებენ. ამასთან დაკავშირებით გასაკვირი არ უნდა იყოს მონაცემები დეზოქსიქოლატით II-ტიპის სუბსტრატის – ანილინის დაკავშირებისა და მეტაბოლიზმის ინჰიბირების შესახებ. როგორც ცნობილია, ამ სუბსტრატის მიერთება ციტოქრომ P450-ის ჰემის შემცველ ლიპოფილურ ნაწილში ხდება, ხოლო კონსტრუირებულ მონოოქსიგენაზურ სისტემაში მისი *p*-ჰიდროქსილირება მოითხოვს „ლიპიდური ფაქტორის“ თანამყოფობას, რომელიც იდენტი-

ფიცირებულია, როგორც ფოსფატიდილქოლინი. დეზოქსიქოლატით ჰემური ჯგუფის ჰიდროფობული სივრცის დაზიანებას მოწმობენ ეთილიზოციანიდური დიფერენციული სპექტრები, რომლებიც მიკროსომულ სუსპენზიაში აღნიშნული დეტერგენტის შეყვანის შემდეგაა მიღებული.

არ შეიძლება არ აღინიშნოს ერთი, მეტად საყურადღებო ფაქტი: 0.01% კონცენტრაციით დეზოქსიქოლატი თვითონ წარმოადგენს I-ტიპის სუბსტრატს და ციტოქრომ P450-ისადმი მაღალი სწრაფვა გააჩნია. ამიტომ იგი კონკურენტული მექანიზმით ეფექტურად აინჰიბირებს I-ტიპის სხვა სუბსტრატის – ამინოპირინის დაკავშირებას და ზრდის NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზის საწყის სიჩქარეს. 0.03%-ზე მაღალი კონცენტრაციისას დეზოქსიქოლატი უკვე ამინოპირინის დაკავშირებისა და მეტაბოლიზმის არაკონკურენტულ ინჰიბიტორად გვევლინება. პარალელურად იგი თრგუნავს ციტოქრომ P450-ისა და ამინოპირინთან მისი კომპლექსის NADPH-დამოკიდებულ ფერმენტულ აღდგენას.

შეიძლება დავასკვნათ, რომ I-ტიპის სუბსტრატებისათვის „დამაკავშირებელი ცილა“ – NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზა მკაცრ დამოკიდებულებას ამჟღავნებს გარემომცველი ფოსფოლიპიდებისა და მათ მიერ წარმოქმნილი ჰიდროფობული ზონის მიმართ. დეზოქსიქოლატის უნარი – შეასუსტოს მემბრანაში ცილა-ლიპიდური ჰიდროფობული ურთიერთქმედება, ამ დეტერგენტის მაინჰიბირებელ ეფექტს განსაზღვრავს, რაც I-ტიპის სუბსტრატებისა და NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზის დაკავშირების უბნებთან ჰიდროფობული ზონების დაზიანებით ვლინდება.

სხვადასხვა რეაგენტები, როგორებიცაა შარდოვანა, ქლორჰიდრატი, გუანიდინი, დეტერგენტები და ფოსფოლიპიდები, ციტოქრომ P450-ის P420-ად კონვერსიას იწვევენ. გარდაქმნა მიმდინარეობს მარილთა კონცენტრირებულ ხსნარებშიც და აგრეთვე pH-ის გადაწევისას მჟავა ან ფუძე მხარეს. ციტოქრომ P420-საც გააჩნია დაბალსპინური კომპლექსის ისეთივე სპექტრი, როგორიც საერთოდ b-ტიპის ციტოქრომებისთვისაა დამახასიათებელი.

ციტოქრომ P450-ის კონვერსიისას აღძრული სპექტრული ცვლილებებიც იმ ნივთიერებათა ბუნებითაა განპირობებული, რომლებიც ამ გადასვლას იწვევენ. ჩატარებულმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ ციტოქრომ P450-ში ჰემი არსებითად ცილის ჰიდროფობულ უბანთანაა დაკავშირებული. შედარებით ნაკლებადაა ცნობილი იმ ნივთიერებათა ბუნება, რომლებიც რკინის ატომთანაა კოორდინირებული. დაჟანგული ციტოქრომ P450 იძლევა **ᲔᲠ**-სპექტრს, რომელსაც ფერიჰემის დაბალსპინური სისტემის სპეციფიკური ნიშნები გააჩნია. g-ფაქტორი (1.91, 2.25, 2.40) ახლოს დგას ფერიჰემის, ფერიჰემოგლობინისა და ფერიმიოგლობინის კომპლექსთა g-ფაქტორებთან. მიუხედავად ამისა, იმ ჯგუფების ჭეშმარიტი ბუნება, რომლებიც ჰემს უკავშირდებიან, მაინც უცნობი რჩება.

აღდგენილ მდგომარეობაში ციტოქრომ P450 მაღალსპინურ კომპლექსს წარმოქმნის და, როგორც ჩანს, მისი მეხუთე და მეექვსე კოორდინაციული მდებარეობა ვაკანტურია, ან დაკავებულია რკინასთან ძლიერ სუსტად ბმული ჯგუფებით. ასეთი სტრუქტურა ძლიერ განსხვავდება აღდგენილი ციტოქრომ P420-ისაგან. ისევე როგორც დაჟანგულში, აღდგენილ ფორმაშიც იგი დაბალსპინურ კომპლექსს წარმოადგენს, რომელიც, სავარაუდოდ, ძლიერი ველის მქონე ორ ლიგანდს შეიცავს.

I-ტიპის სუბსტრატების დამატებისას დაჟანგული ციტოქრომ P450-ის მაღალსპინურ მდგომარეობაში გადასვლა რკინის იონსა და მერკაპტიდულ ჯგუფთან *ტრანს*-მდგომარეობაში მყოფ ლიგანდს შორის მანძილის ზრდას იწვევს კონფორმაციული ცვლილებების გამო. ამასთან, რკინა გამოდის პორფირინის ბირთვის სიბრტყიდან გოგირდის ატომის მიმართულებით. II-ტიპის სუბსტრატები – პირიქით, აძევებენ რა რკინასთან კოორდინირებულ ცილის ჯგუფებს, პირდაპირ უკავშირდებიან ცისტეინის ნაშთის მიმართ *ტრანს*-მდგომარეობაში მყოფ ცენტრალურ ატომს და დაბალსპინურ კომპლექსებს წარმოქმნიან.

არსებობს განსხვავებული ინტერპრეტაციაც ციტოქრომ P450-ის დაჟანგული ფორმის სპექტრებზე I-ტიპის ნივთიერებათა გავლენის შესახებ: თვლიან, რომ ამ ნივთიერებათა დამატება ისეთ კონფორმაციულ ცვლილებებს იწვევს, რომლებიც კოორდინაციული კომპლექსის ბუნებასაც ცვლიან. ამ ტიპის ნივთიერებათა თანამყოფობისას მეტალსა და გოგირდის ატომებს შორის მანძილი იზრდება. ამ თეორიის მომხრეები მიიჩნევენ, რომ ნახშირბადის მონოოქსიდი კოორდინაციული ადგილიდან აძევებს მერკაპტიდულ ჯგუფს. ამის შედეგად მიიღება კომპლექსი, სადაც მეტალი გამოსულია პორფირინის სიბრტ-

ყიდან CO-ს მიმართულებით, ხოლო *ტრანს*-მდგომარეობა ან სრულებით არაა დაკავებული რაიმე ჯგუფით, ან დაკავებულია მეტალთან სუსტად ბმული ლიგანდით. იმისათვის, რომ ფერმენტულმა სისტემამ ნორმალური (კატალიზური) ფუნქციონირება შეძლოს, აუცილებელია ჰემთან ჟანგბადის ასეთივე დაკავშირება მოხდეს.

უაღრესად მნიშვნელოვანია ის, რომ განსხვავებული სპექტრული ცვლილებების მქონე კომპლექსების წარმოქმნა ერთნაირი ინტენსივობით მიმდინარეობს როგორც დაჟანგულ, ასევე აღდგენილ ჰემოპროტეინთან და ის ელექტრონულ-დონორულ და ელექტრონულ-აქცეპტორულ თვისებებს ცვლის. ამასთან, ნივთიერებები, რომლებიც პირველი ტიპის სპექტრულ ცვლილებებს იწვევენ, ელექტრონთა გადამტან ჯაჭვში ციტოქრომ P450-ისა და სუბსტრატის კომპლექსის აღდგენას აჩქარებენ, მაშინ როდესაც სპექტრული ცვლილებების მეორე ტიპის გამომწვევი ნაერთები საწინააღმდეგოდ მოქმედებენ. კომპლექსის წარმოქმნისას არამარტო ციტოქრომ P450-ის, არამედ თვით სუბსტრატის ელექტრონული სტრუქტურაც იცვლება. ციტოქრომ P450-ის აღდგენის რეაქცია მაჰიდროქსილირებელ ჯაჭვში „ვიწრო ადგილად“, ანუ სიჩქარემალიმიტირებელ სტადიად ითვლება, რომელიც ქსენობიოტიკების მთლიანი ბიოდეგრადაციის მარეგულირებელ უბანს წარმოადგენს.

ჟანგბადისადმი მაღალი სწრაფვა (K_M=0.1–2 mM) და თვითჟანგვის მაღალი უნარი (მეორე რიგის რეაქციის სიჩქარის კონსტანტა $2–4 \cdot 10^6\ M^{-1} \cdot წმ^{-1}$, ნახევარდაჟანგვის სიჩქარე 300 $წმ^{-1}$) განაპირობებს აერობულ მდგომარეობაში აღდგენისას ციტოქრომ P450-ის სტაციონარული მდგომარეობის დაბალ დონეს.

თავისი პარამეტრებით ჰემოპროტეინი ციტოქრომოქსიდაზას წააგავს. მისგან განსხვავებით ამ ფერმენტს CO-სადმი გაცილებით მაღალი თვისობა აქვს. ციტოქრომოქსიდაზის 50%-ით ინჰიბირებისათვის საჭიროა, რომ ფარდობა $CO_2 : O_2$ 10-ის ტოლი იყოს, მაშინ როდესაც ციტოქრომ P450-ისათვის ეს კოეფიციენტი 1-ის ტოლია.

ჰემოპროტეინის სხვა თავისებურებებიდან შეიძლება აღინიშნოს **ᲔᲠ**-ის ანიზოტროპული უნარი. ადრეულ გამოკვლევებში დაბალსპინური სიგნალის გაჩენას მიკროსომებში Fe_x-კომპონენტის არსებობით ხსნიდნენ. შემდგომმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ სიგნალი ციტოქრომ P450-ს ეკუთვნის. სოლუბილიზაციისას ჰემოპროტეინის ციტოქრომ P420-ის ფორმაში გადასვლას ხშირად თან ახლავს 6.0 g-ფაქტორის მქონე მაღალსპინური მდგომარეობის შექმნა. ამ დროს 2.25 g-ფაქტორიანი სიგნალი ციტოქრომ P420-ს შენარჩუნებული აქვს, ამიტომ Fex-ის შემცველობის დასადგენად ჩატარებული გაზომვები ორივე ჰემოპროტეინის ჯამურ ოდენობას ასახავდა. ციტოქრომ P420-ს შეუძლია სამი: β, γ და σ მდგომარეობით არსებობა. ისინი შთანთქმის ერთნაირი სპექტრებით, მაგრამ განსხვავებული სპინური მდგომარეობებით ხასიათდებიან. ციტოქრომ P450-ის ინაქტივაციას თან ახლავს ნატიური ფორმიდან (α-მდგომარეობიდან) β- და γ-ფორმების გავლით σ-მაღალსპინურ მდგომარეობაში გადასვლა. განსაკუთრებით ადვილად ეს გადასვლა სულფჰიდრილური შხამების მოქმედებისას ხორციელდება. ამჟამად სხვადასხვა ობიექტებში ციტოქრომ P450-ის მაღალ- და დაბალსპინური ფორმების ნარევის სახით არსებობა ეჭვს აღარ იწვევს. ჩვეულებრივ პირობებში მეორე ფორმა, როგორც უფრო მდგრადი, უპირატესადაა წარმოდგენილი. მეთილქოლანტრენი ღვიძლში მხოლოდ მაღალსპინური ფორმის ციტოქრომ P450-ის შემცველობას ზრდის, ფენობარბიტალი კი ორივე ფორმას, მაგრამ განსაკუთრებით დაბალსპინურ ფორმას აინდუცირებს.

უაღრესად მნიშვნელოვანია მემბრანული ფოსფოლიპიდების როლი ციტიქრომ P450-ის ფუნქციონირებაში, კერძოდ, ჰემოპროტეინის სუბსტრატთან დაკავშირებისა და ელექტრონთა აქცეპტირების პროცესებში. მრავალრიცხოვანი გამოკვლევები ადასტურებენ იმ ფაქტს, რომ ციტოქრომ P450-ის მემბრანაში ჩაშენებით რეალურად იზრდება მისი ჰიდროქსილაზური აქტივობა. მემბრანის ფოსფოლიპიდებზე ჰემოპროტეინის თვისებების დამოკიდებულება თვალსაჩინოდ გამოიხატება ციტოქრომ P450-ის სპექტრული ანალიზით.

ჰემოპროტეინის უნიკალური თვისება – აღდგენილ მდგომარეობაში CO-ს დაკავშირება და 450 ნმ-ზე შთანთქმის უნარის მქონე კომპლექსის წარმოქმნა, მის ნატიურ ფორმას ახასიათებს. მემბრანის სხვა-

დასხვა რეაგენტებით დამუშავებისას, როდესაც b-ტიპის სხვა ჰემოპროტეინები თავის ნატიურ სპექტ-რებს მაინც ინარჩუნებენ, ციტოქრომ P450-ს კატალიზური აქტივობა სრულიად ეკარგება. ფერმენტის არააქტიურ ციტოქრომ P420-ად კონვერსია, რასაც ფოსფოლიპიდების შემტევი აგენტები იწვევენ, იმის ნათელი დადასტურებაა, რომ ციტოქრომ P450-ის სპექტრული თვისებები მიკროსომული ფოსფოლიპი-დებითაა სრულად განპირობებული.

მიჩნეულია, რომ ციტოქრომ P450-ის გამოკვეთილ ლაბილურობას მიკროსომულ მემბრანაში ჰემის ჰიდროფობული გარემოცვა განსაზღვრავს, რომელიც თვით ჰემოპროტეინის გარკვეული კონფორმაცი-ითა და მემბრანის ლიპიდური კომპონენტითაა უზრუნველყოფილი. დადგენილ იქნა აგრეთვე ისიც, რომ P420-ის წარმოქმნა პირდაპირ კავშირში არაა ციტოქრომ P450-ის სოლუბილიზაციასთან, რამდენადაც გამოვლინდა, რომ ციტოქრომ P420, რომელიც მიკროსომული ფრაქციის ფოსფოლიპაზა C-სთან ინკუბი-რების შედეგად წარმოიქმნება, მიკროსომასთან ბმული რჩება.

ციტოქრომ P450-ის P420-ად კონვერსიაზე მონაცემების კრიტიკულმა ანალიზმა შესაძლებელი გახა-და დადგენილიყო, რომ ყველა შემთხვევაში იგი წარმოადგენს გარემომცველ ფოსფოლიპიდებთან ჰემის ჰიდროფობული ურთიერთქმედების დარღვევის შედეგს. ეფექტურ რეაგენტთა მრავალფეროვნება უაღ-რესად ართულებს კონვერსიის ჭეშმარიტი მექანიზმის დაზუსტებას. როგორც ჩანს, კონკრეტული რეაგენტისაგან დამოკიდებულებით შეტევის წერტილს წარმოადგენს ან ლიპიდი, ან ლიპიდთან ასოცირე-ბული ცილა. 3 M კონცენტრაციის გუანიდინი ფოსფოლიპიდზე ზემოქმედების გარეშე ეფექტურად აზია-ნებს ცილოვან სტრუქტურას. ამ დროს ადგილი აქვს 450 ნმ-ზე შთანთქმის პიკის თანდათანობით შემცირებას. პარალელურად 420 ნმ-ზე ჩნდება ახალი მზარდი პიკი, ანუ ხდება ციტოქრომ P450-ის „ფოსფოლიპიდურ-დამოკიდებული“ კონვერსია და P450-ის შემცველობის კლებასა და P420-ის ზრდას შორის განსაზღვრული სტექიომეტრული დამოკიდებულება მყარდება.

ექსპერიმენტებში C და D-ფოსფოლიპაზების გამოყენებით მიღებული შედეგები იმაზე მიუთითებენ, რომ ფოსფოლიპიდთა პოლარული ჯგუფები ციტოქრომ P450-ის ნატიური მდგომარეობის შენარ-ჩუნებაში მონაწილეობას არ ღებულობენ. ამ ფუნქციას უპირატესად მათი არაპოლარული ნახშირ-წყალბადური ჯაჭვები ფლობენ, რამდენადაც მიკროსომულ მემბრანაში თხევად ჰიდროფობულ უბნებს ქმნიან და ინტეგრალურ ცილებთან, მათ შორის ციტოქრომ P450-თან ჰიდროფობულად ურთიერთ-ქმედებენ. აღნიშნულთან დაკავშირებით გარკვეულ ინტერესს იწვევს ციტოქრომ P450-ის სპექტრული თვისებების სტაბილიზებაში მიკროსომების ფოსფოლიპიდური მატრიქსის ცხიმოვანი მჟავას კომპო-ნენტის როლის გარკვევა.

სამწუხაროდ, ფოსფოლიპაზების გამოყენების, როგორც სპეციფიკური მეთოდის მნიშვნელობა საგრძნობლად შემცირდა მას შემდეგ, რაც A და C ფოსფოლიპაზებისათვის დადგინდა, რომ მათ მიერ გამოწვეული ჰიდროლიზის პროდუქტები (ლიპოფოსფოლიპიდები და ცხიმოვანი მჟავები) მკვეთრად გამოხატული დეტერგენტული თვისებების მატარებელი ნაერთებია. მეორე მხრივ, გაცილებით სრულ-ფასოვანი აღმოჩნდა ტესტად ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვის რეაქციების გამოყენება, რადგან ცნობილი გახდა, რომ ამ რეაქციათა სუბსტრატებს წარმოადგენს ფოსფატიდილეთანოლამინსა და ფოსფატიდილ-ქოლინში β-პოზიციაში მყოფი პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავები.

აღნიშნულთან დაკავშირებით ყურადღებას იმსახურებს ის გამოკვლევები, რომლებიც მიზნად ისა-ხავდნენ მიკროსომების სხვადასხვა პრეპარატებში ციტოქრომ P450-ის სპექტრულ მახასიათებლებზე ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვის გავლენის დადგენას. აღმოჩნდა, რომ ინტაქტურ მიკროსომებში სისტე-მების – NADPH + ADP-Fe^{3+}-ისა და ასკორბატი + ADP-Fe^{3+}-ის საშუალებით ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვის გაძლიერებას თან ახლავს 450 ნმ-ზე შთანთქმის პიკის კლება და ძლიერი ექსტინქციის აღძვრა 420 ნმ-ზე. საინკუბაციო არეში ადგილი აქვს ლიპიდური პეროქსიდაციის პროდუქტის – მალონის დიალდეჰიდის დაგროვებას, ხოლო რეაქციის მსვლელობა ხასიათდებოდა ჟანგბადის მოხმარების მაღალი სიჩქარით. ამ დროს მიკროსომული სუსპენზიის შთანთქმის მაქსიმუმი 520 ნმ-ზე გადაინაცვლებს, რაც ზეჟანგური ჟანგვის გააქტიურების ფონზე, ფოსფოლიპიდური კომპონენტის დაზიანების გამო მემბრანული სტრუქ-ტურის ნაწილობრივ დეზინტეგრაციაზე მიუთითებს. ლიპიდური პეროქსიდაციის პირობებში ჰემოპრო-ტეინის აქტივობის დაქვეითება მიკროსომული მემბრანის ჰიდროფობული უბნების სტრუქტურათა

რღვევის შედეგია. საყურადღებოა ის გარემოება, რომ მემბრანაში უჯერ ცხიმოვან მჟავათა ჰიდრო-ზეჟანგების (ლიპიდთა პეროქსიდაციის შუალედი პროდუქტების) წარმოქმნა მემბრანათა განვლადობას ზრდის და ამის მიზეზი მემბრანის გარე, ჰიდროფილური შრისაკენ აღნიშნულ ნივთიერებათა მაღალ-პოლარული ჯგუფების ორიენტაციაა. წყლოვანი ფაზისაკენ მიკროსომული მემბრანის განვლადობის გაძლიერება, განსაკუთრებით იმ ზონისაკენ, რომელიც ციტოქრომ P450-ის გარემოცვას ქმნის, P420-ად მისი კონვერსიის მიზეზს წარმოადგენს. უნდა აღინიშნოს ერთი ფაქტიც: ლიპიდურ პეროქსიდაციას განიცდის ორმაგი ბმების მაღალი შემცველობის მქონე ცხიმოვანი მჟავების (არაქიდონისა და ეიკოზო-ჰექსენის) მხოლოდ 15%. ეს იმას ნიშნავს, რომ ფოსფოლიპიდური მატრიქსის პოლიუჯერ მჟავათა ძლიერ მცირე ნაწილია „პასუხისმგებელი“ მემბრანადაკავშირებული ციტოქრომ P450-ის ნატიური სპექტრული თვისებების შენარჩუნებაზე.

ალიფატური სპირტებითა და დეტერგენტებით მიკროსომების დამუშავება მნიშვნელოვნად აქვეითებს ციტოქრომ P450-ის ჰემის გარემომცველი სივრცის ჰიდროფობულობას. ნატრიუმის დეზოქსიქოლატის თანამყოფობისას 455 ნმ-ზე შთანთქმის პიკი მცირდება, რაც იმას მოწმობს, რომ დეტერგენტი ციტოქრომის ჰემის შემცველი ჰიდროფობული სიღრუის „დეჰერმეტიზაციას“ იწვევს, რის შედეგადაც ეს ჯგუფი წყლოვანი ფაზისათვის ხელმისაწვდომი ხდება.

ნატრიუმის ქოლატით ციტოქრომ P450-ის კონვერსია შეიძლება აცილებულ იქნას სარეაქციო არეში გლიცერინის ან სხვა მრავალატომიანი სპირტის დამატებით. ამ მონაცემებზე დაყრდნობით პოსტუ-ლირებულ იქნა, რომ მოცემული ციტოქრომი ტიპიურ ლიპოპროტეინს წარმოადგენს. უფრო მეტიც: ელექტრონულ-სპინური რეზონანსის მეთოდით მიღებული შედეგები იმაზე მიუთითებენ, რომ ფოსფო-ლიპიდი ფუნქციონირებს, როგორც ციტოქრომ P450-ის ჰემური ჯგუფის ლიგანდი.

ციტოქრომ P450-ის ფიზიკურ-ქიმიური თვისებების კვლევაში ერთ-ერთ საინტერესო პრობლემას ციტოქრომ P420-დან მისი რეკონვერსიის უნარი წარმოადგენს. ეს გადასვლა დამოკიდებულია ტემპე-რატურაზე, pH-ზე, ნატრიუმის ქოლატის კონცენტრაციაზე, ინკუბაციის დროზე, მაგრამ არა გარემოს იონურ ძალაზე. გარდა ამისა, ნაწილობრივი (30%-მდე) რეკონვერსია შეინიშნება ხანგრძლივი დიალი-ზისას ისეთი ხსნარის მიმართ, რომელიც დეტერგენტს არ შეიცავს. ციტოქრომ P420-ის ერთ-ერთი თავისებურება იმაში მდგომარეობს, რომ მის (და არა ციტოქრომ P450-ის) ჰემს შეუძლია დაიკავშიროს ალბუმინი, რის შედეგადაც იგი აღარ იძლევა სპექტრის 420 ნმ-ზე დამახასიათებელ შთანთქმის პიკს.

სადღეისოდ საბოლოო პასუხი არ გაგვაჩნია კითხვაზე, თუ რა ფაქტორები განსაზღვრავენ ციტოქრომ P450-ის ნატიურ სპექტრულ თვისებებს სოლუბილიზებული ფერმენტის გასუფთავების პროცესში ლიპიდისაგან მისი განცალკევების შემდეგ. ამ შემთხვევაში საკამათოა თვით „განცალკევების“ („გამიჯვნის“) ფაქტი, რადგან ცნობილია, რომ ფოსფატიდილქოლინისა და ფოსფატიდილეთანოლამინის 90%-ით მოცილება ჰემოპროტეინის სპექტრული მახასიათებლების ცვლილებებს არ იწვევს. არსებობს მონაცემები იმის შესახებ, რომ ფოსფოლიპიდები, რომლებიც ციტოქრომ P450-ის ჰემური ჯგუფისათვის ჰიდროფობულ გარემოცვას უზრუნველყოფენ, თავისი ფიზიკურ-ქიმიური თვისებებით განსხვავდებიან მემბრანის ფოსფოლიპიდური მატრიქსის დარჩენილი ნაწილისაგან და მათი რაოდენობა მიკროსომებში ფოსფოლიპიდთა საერთო შემცველობის 15–20%-ს არ აღემატება.

მონოოქსიგენაზური სისტემით სუბსტრატთა ჟანგვით მეტაბოლიზმს აუცილებლად წინ უსწრებს მიკროსომული მემბრანის ლიპიდურ მატრიქსში მათი შეღწევა. ფოსფოლიპიდურ ან ცილურ კომპონენ-ტებთან ქსენობიოტიკის დაკავშირება კორელაციაშია მემბრანაზე ამ უკანასკნელის ზემოქმედების ხანგრძლივობასთან. მაგ., თუ ახლად მიღებულ მიკროსომას მაშინვე დავამატებთ [^{14}C][^{36}Cl]-ჰალოტანს (1,1,1-ტრიქლორ-2-ბრომ-2-ქლორეთანს), ეს ჰალოგენნაწარმი ცილის არც ერთ ფრაქციას არ დაუკავშირდება. სამაგიეროდ, რადიოაქტიური ნიშანი ჩაერთვება ფოსფატიდილქოლინისა და ფოსფატი-დილეთანოლამინის ფრაქციაში. საპიროსპირო შედეგი მიიღება, თუ აღნიშნულ ქსენობიოტიკს ცხოველს მიკროსომების მიღებამდე 12 სთ-ით ადრე შევუყვანთ – ამ დროს რადიოაქტიური ნიშანი დაკავშირებული აღმოჩნდება ცილებთან, მაგრამ არა ფოსფოლიპიდებთან.

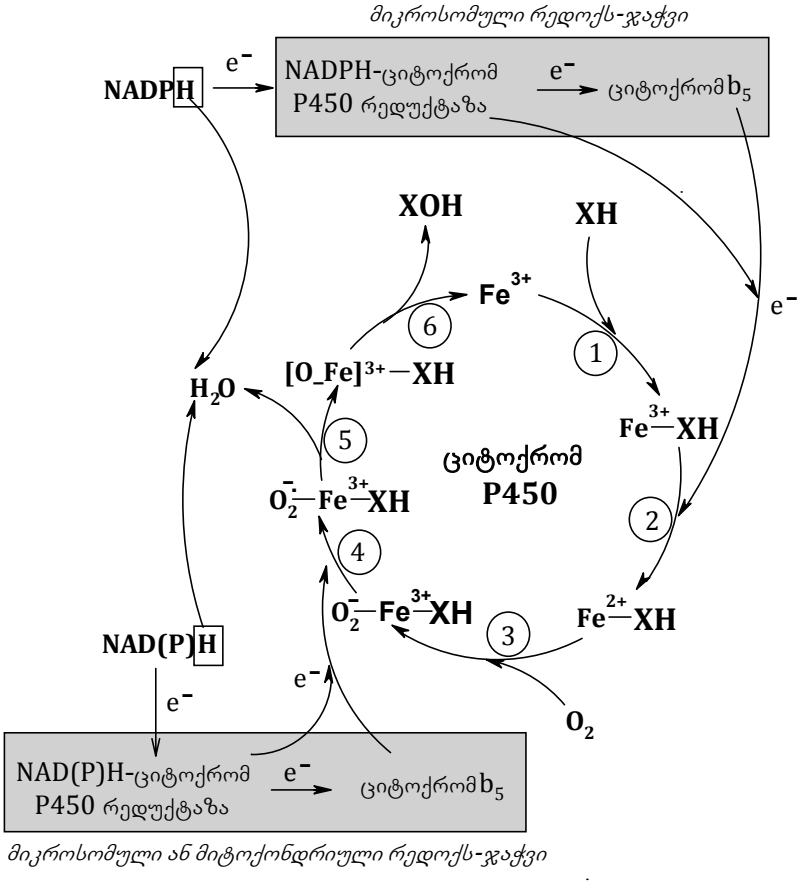
ციტოქრომ P450-თან მთელი რიგი ციკლური და ალიფატური ნახშირწყალბადების მიერ კატალი-ზურად აქტიური კომპლექსის წარმოქმნას განსაზღვრავს სუბსტრატთა უნარი, დატოვონ მემბრანის

პოლარული ფაზა და ფოსფოლიპიდთა ნახშირწყალბადოვანი ჯაჭვებით წარმოქმნილ არაპოლარულ ფაზაში გადაადგილდნენ, სადაც ჰემოპროტეინი – ციტოქრომ P450 იმყოფება.

ფერმენტ-სუბსტრატის კომპლექსის წარმოქმნისათვის არსებული განაწილების მოდელი თავის საფუძველშივე ითვალისწინებს ციტოქრომ P450-თან ქსენობიოტიკის ჰიდროფობულ ურთიერთქმედებას. ასეთი ურთიერთქმედების არსებობით შეიძლება აიხსნას კომპლექსში ალკანების დაკავშირების სიმტკიცე დაბალ ტემპერატურაზე, ან, ნახშირწყალბადების შემთხვევაში კომპლექსის სიმტკიცე მათი ჯაჭვის სიგრძესთან დაკავშირებით. აღმოჩნდა, რომ ნახშირწყალბადური რადიკალის სიგრძე განსაზღვრავს ცხიმოვანი მჟავას დაკავშირების ხარისხსა და მისი ω-ჰიდროქსილირების ინტენსივობას. ამ მხრივ ოპტიმალური მნიშვნელობები მიღებულია მირისტინის (C-14) მჟავასათვის, მაშინ როდესაც 10 ან უფრო ნაკლები ნახშირბადატომთა შემცველი მჟავები პრაქტიკულად ω-ჰიდროქსილირების გზით არ მეტაბოლიზდებიან, რადგან ისინი „სიმოკლის“ გამო მემბრანის ჰიდროფობულ უბნამდე (ციტოქრომ P450-მდე) ვერ აღწევენ.

5.1.1.5 ციტოქრომ P450-ით კატალიზებული მონოოქსიგენაზური ციკლი

ციტოქრომ P450-ით კატალიზებული მონოოქსიგენირების რეაქცია ციკლური მექანიზმით ხორციელდება, რომელიც მონოოქსიგენაზური ციკლის სახელწოდებითაა ცნობილი (ნახ. 5.7). განვიხილოთ მისი ცალკეული სტადიები.



ნახ. 5.7. ციტოქრომ P450-ის მოქმედების მექანიზმი – მონოოქსიგენაზური ციკლი.

პირველ სტადიაზე ციტოქრომ P450-ის ჰემი, რომელიც დაჟანგულ (Fe^{+3}) მდგომარეობაშია, სუბსტრატის მოლეკულას იკავშირებს და წარმოიქმნება ფერმენტ-სუბსტრატის კომპლექსი (სქემაზე Fe^{+3}–XH), რომელსაც ფერიციტოქრომ P450-ს უწოდებენ. ფერიციტოქრომ-სუბსტრატის კომმპლექსის წარმოქმნას

თან სდევს ჰემოპროტეინის შთანთქმის დიფერენციული სპექტრის და სპინური მდგომარეობის ცვლილებები, რაც, როგორც აღვნიშნეთ, სუბსტრატის თვისებებითაა გამოწვეული. სპინური მდგომარეობა, თავის მხრივ, ფერმენტის რედოქს-პოტენციალის მნიშვნელობას განსაზღვრავს, კერძოდ, ჰემინური რკინა დაბალსპინურიდან (ჯამური სპინი +1/2) მაღალსპინურში (ჯამური სპინი +5/2) გადადის, ფერიციტოქრომ P450-ის რედოქს-პოტენციალი კი – 300 mV-დან +170 mV-მდე იზრდება. პოტენციალის ასეთი მნიშვნელობის გამო თერმოდინამიკურად ხელსაყრელი ხდება NAD(P)H-ის აღმდგენელი ექვივალენტების ფერიციტოქრომზე გადასვლა.

მეორე სტადიაზე ფერმენტ-სუბსტრატის კომპლექსი პირველი ელექტრონით აღდგება და მიიღება ფეროციტოქრომ P450 (სქემაზე Fe^{+2}–XH). პირველი ელექტრონის აქცეპტირება არ წარმოადგენს ჰიდროქსილირების მთლიანი პროცესის სიჩქარემალიმიტირებელ სტადიას. ნაჩვენებია, რომ სისტემა, სადაც ჰემი I ტიპის სუბსტრატთანაა დაკავშირებული, მაღალსპინურ მდგომარეობაში იმყოფება, და შესაბამისად მაღალი რედოქს-პოტენციალი გააჩნია, რედოქს-პარტნიორად NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზას ირჩევს. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ აღდგენილ მდგომარეობაში ჰემი ადვილად იკავშირებს ნახშირბადის მონოოქსიდს, რომელთანაც ფოტოდისოცირებად კომპლექსს წარმოქმნის. აღნიშნული თვისების გამო CO ციტოქრომ P450-ის სპეციფიკურ ინჰიბიტორად ითვლება.

მესამე სტადიაზე ფეროციტოქრომ-სუბსტრატის კომპლექსი მოლეკულურ ჟანგბადს იკავშირებს და წარმოიქმნება ოქსიციტოქრომ P450 (სქემაზე $O_2^{-\cdot}$–Fe^{+3}–XH). ეს პროცესი ციკლის ყველაზე სწრაფი ეტაპია. მიღებული სამმაგი კომპლექსი სტაბილურობით გამოირჩევა და გამოყოფილია იზოლირებული სახით. ოქსიციტოქრომის სამმაგი კომპლექსის შესწავლამ ცხადყო, რომ ოქსიჰემოგლობინის ანალოგიურად, ელექტრონული სიმკვრივე ჟანგბადის ატომებზეა გადანაცვლებული. ამის გამო ჰემის რკინა დაჟანგულ მდგომარეობაში იმყოფება. სამმაგმა კომპლექსმა შეიძლება განიცადოს დისპროპორციონირება სუპეროქსიდული ანიონ-რადიკალის წარმოქმნით. არაა გამორიცხული, რომ ფერმენტ-სუბსტრატულმა კომპლექსმა ჟანგბადის მოლეკულის ნაცვლად წყალბადის ზეჟანგიდან ან ორგანული ჰიდროზეჟანგებიდან აღდგენილი ჟანგბადატომები დაიკავშიროს.

მეოთხე სტადიაზე ადგილი აქვს სამმაგი კომპლექსის აღდგენას NADPH- ან NADH-სპეციფიკური რედოქს-ჯაჭვიდან მიღებული მეორე ელექტრონით და ოქსიციტოქრომიდან წარმოიქმნება პეროქსიციტოქრომ P450 (სქემაზე $O_2^{-\cdot}$–Fe^{+3}–XH). რეკონსტრუირებული სისტემების კვლევისას დადგენილია, რომ ციტოქრომ P450-ის ფუნქციონირებისათვის საკმარისია მხოლოდ NADPH-დამოკიდებული ფლავოპროტეინი. ეს მიუთითებს NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზის უნარზე, უზრუნველყოს ციტოქრომ P450 ორივე აუცილებელი ელექტრონით. სამმაგი კომპლექსის აღდგენაში NADPH-ის და ციტოქრომ b_5-ის მონაწილეობაზე არსებული მრავალრიცხოვანი ექსპერიმენტული მონაცემებიდან გამომდინარე, NADH-სპეციფიკური რედუქტაზის როლის მთლიანად გამორიცხვა არ შეიძლება. უნდა აღინიშნოს, რომ ზოგიერთი მკვლევარი მეორე აღმდგენელი ელექტრონის მიწოდებაში NADH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზას უპირატესობასაც კი ანიჭებს. მონოოქსიგენირების რეაქციაში ორივე რედოქს-ჯაჭვის მონაწილეობას ადასტურებს ე.წ. სინერგიზმის მოვლენაც, როდესაც NADPH : NADH-ის გარკვეული თანაფარდობისას ჟანგვის სიჩქარე გაცილებით ჭარბობს ცალკე აღებული ნიკოტინამიდური კოფერმენტების მოქმედების შემთხვევაში მიღებული სიჩქარეების არითმეტიკულ ჯამს. მაგ., ჩვენს ლაბორატორიაში ჩატარებული ექსპერიმენტებით ნაჩვენებია, რომ დიმეთილანილინის შემთხვევაში სინერგიზმის მაქსიმალური ეფექტი NADPH-ისა და NADH-ის 4 : 1 თანაფარდობისას მიიღება. როგორც ჩანს, ნიკოტინამიდური კოფერმენტების ასეთი მოლური შეფარდებისას NADPH- და NADH-დამოკიდებულ მიკროსომულ რედოქს-სისტემებს შორის ოპტიმალური შეთანაწყობა მყარდება.

მეხუთე სტადიაზე პეროქსიციტოქრომ P450-ის სამმაგი კომპლექსი იშლება. ამ დროს ორი ელექტრონით აღდგენილი ჟანგბადის მოლეკულიდან გენერირებული სუპეროქსიდული ანიონ-რადიკალის ერთი ატომი იერთებს NAD(P)H-ის ჟანგვისას მიღებულ ორ პროტონს და წყლის მოლეკულას წარმოქმნის. ჟანგბადის მეორე ატომი ე.წ. მაჰიდროქსილირებელი ნაწილაკის სახით ურთიერთქმედებს სუბსტრატთან, ინერგება მის მოლეკულაში და ჰიდროქსილირებულ პროდუქტს წარმოქმნის.

მეექვსე სტადიაზე ხდება ჰიდროქსილირებული პროდუქტის მოცილება ფერმენტის აქტიური ცენტ-

რიდან. ამ დროს ციტოქრომ P450-ის ჰემი კვლავ დაჟანგულ მდგომარეობას უბრუნდება და მას სუბსტრატის ახალი მოლეკულის მიერთება შეუძლია.

სადღეისოდ ცნობილია, რომ მონოოქსიგენაზური რეაქცია არცთუ ისე სწრაფია – ციკლის სრული განხორციელებისათვის 1-დან 10 წმ-მდეა საჭირო. სწორედ ამიტომ ქსენობიოტიკებისა და ენდოგენურ ნაერთთა მეტაბოლიზმში ციტოქრომ P450-დამოკიდებული ეტაპი თითქმის ყოველთვის სიჩქარის მალიმიტირებელ რგოლს წარმოადგენს. თვით ციკლში ყველაზე ნელია მეოთხე სტადია, როდესაც ოქსიციტოქრომ P450 მეორე ელექტრონით უნდა აღდგეს. რეაქციის განხორციელებისათვის ამ დროს ყველა პირობაა შექმნილი: აქტიურ ცენტრში იმყოფება სუბსტრატიც და ჟანგბადიც. საჭიროა მხოლოდ ენერგიის დამატებითი ულუფა მეორე ელექტრონის სახით, რათა აქტივაციის ენერგიამ იმ ზღვარს მიაღწიოს, რომელიც აუცილებელია ჟანგბადის ატომის სუბსტრატის მოლეკულაში ჩასანერგად.

5.1.1.6 ციტოქრომ P450-ის მრავლობითი ფორმები და ნომენკლატურა

ბიოქიმიის ზოგადი პრინციპებიდან გამომდინარე, ფერმენტების სუბსტრატული სპეციფიკურობა შეიძლება იყოს აბსოლუტური (ერთი ფერმენტი – ერთი სუბსტრატი) ან ფართო (ერთი ფერმენტი – მრავალი სუბსტრატი, რომლებსაც განსაზღვრული საერთო თვისება გააჩნიათ). ფერმენტთა უმრავ-ლესობისათვის დამახასიათებელია მაღალი სპეციფიკურობა. ისინი ჩვეულებრივ ურთიერთქმედებენ მხოლოდ ერთ სუბსტრატთან და ერთ რეაქციას აკატალიზებენ. არსებობს ფერმენტები, რომლებიც მკაც-რად განსაზღვრული ქიმიური ჯგუფების შემცველ ნივთიერებებთან ურთიერთქმედებენ. ამ თვალსაზ-რისით ციტოქრომ P450-ის მრავლობითი ფორმები, როგორც ფერმენტები, ბიოქიმიაში უპრეცენდენტო მოვლენას წარმოადგენენ. ციტოქრომ P450-ის სუბსტრატების სპექტრი იმდენად მრავალფეროვანია (მათ ჩვენ II და III თავებში მიმოვიხილავთ), რომ ძნელი წარმოსადგენია, ამდენი სხვადასხვაგვარი ქიმიური სტრუქტურების ნაერთების ჟანგვა მხოლოდ ერთი იზოფორმის მიერ კატალიზდებოდეს. ამიტომ ციტო-ქრომ P450-ის კვლევის საწყისი ეტაპებიდანვე წარმოიშვა მოსაზრება, რომ ეს ჰემოპროტეინი რამდენიმე იზოფორმის სახით არსებობს. ჰიპოთეზა პირველ რიგში ციტოქრომ P450-ის ინდუქტორების მრავალგვა-რობას ეყრდნობოდა – იმ ნივთიერებების საერთო რაოდენობა, რომლებიც ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზას ინდუქციას იწვევენ, რამდენიმე ასეულს აღწევდა. ეს ნივთიერებები განსხვავდება როგორც ქიმიური ბუნების, ისე ბიოლოგიური მოქმედების მიხედვით. ინდუქტორების ერთადერთი საერთო თვისებაა ლიპოფილური ბუნება, რაც თავის მხრივ, ციტომემბრანებში მათ შერჩევითად შეღწე-ვას და უჯრედის ენდოპლაზმურ ბადეში დაგროვების უნარს განაპირობებს. ეს, თავის მხრივ, ხელს უწყობს ინდუქციას: რაც უფრო დიდხანს იმყოფება სუბსტრატი ორგანიზმში, მით უფრო ხანგრძლივია მისი ფერმენტთან კონტაქტი და, შესაბამისად, უფრო მაღალია ინდუქციის ხარისხი. სავარაუდოა, რომ ინდუქციის მოვლენა გარემო პირობებთან ორგანიზმის შეგუების ერთ-ერთ მექანიზმს წარმოადგენს, რამდენადაც ამ დროს იზრდება ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმის სიჩქარე და უფრო ეფექტური ხდება მათი გაუვნებელყოფის (დეტოქსიკაციის) პროცესი.

მონოოქსიგენაზური სისტემის მოლეკულური ორგანიზაციის ზოგადი პრინციპების განხილვისას უსათუოდ წინა პლანზე გამოდის საკითხი იმის შესახებ, თუ რა სიმრავლით არსებობენ და რით განსხვავ-დებიან ან ემსგავსებიან ერთმანეთს ციტოქრომ P450-ის იზოფორმები. კვლევის საწყის სტადიაზე დომინირებდა შეხედულება, რომ ქსენობიოტიკთა ჟანგვის ყველა რეაქციაში მონაწილეობს ძლიერ ფართო სუბსტრატული სპეციფიკურობის მქონე ერთი ჰემოპროტეინი. შემდგომში ეს შეხედულება იმის სასარგებლოდ შეიცვალა, რომ არსებობს გამოკვეთილი სპეციფიკურობის მქონე ციტოქრომ P450-ის მრავლობითი ფორმები. მაგ., თირკმელზედა ჯირკვლის მიტოქონდრიებისა და მიკროსომების ფრაქციები შეიცავენ ჰემოპროტეინებს, რომლებიც სტეროლებს სხვადასხვა მდგომარეობაში ჟანგავენ. მიკროსო-მული ციტოქრომ P450 სტეროლის გვერდითი ჯაჭვის C-21 მდგომარეობას ჟანგავს; მიტოქონდრიები 2 ჰემოპროტეინს შეიცავენ, რომელთაგან ერთი ქოლესტეროლს გვერდით ჯაჭვს აცილებს C-20 და C-22 მდგომარეობებში, ხოლო მეორე – დეზოქსიკორტიკოსტეროლს ჟანგავს 11β- და 18-ე მდგომარეობებში.

მრავალწლიანი კვლევების საფუძველზე ჩამოყალიბდა ზოგადი ხასიათის მქონე დებულებები:

1. ციტოქრომ P450 წარმოადგენს b-ტიპის CO-დამკავშირებელ ჰემოპროტეინს, რომელიც ბუნებაში მრავლობითი ფორმით არსებობს;
2. ციტოქრომ P450-ის მრავლობითი ფორმები პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში ამინომჟავათა განსაზღვრული თანმიმდევრობით ხასიათდებიან, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ მათი ბიოსინთეზი სხვადასხვა გენებით კონტროლდება;
3. არსებობს ისეთი სუბსტრატები, რომელთა სპეციფიკური მეტაბოლიზმი ციტოქრომ P450-ის განსაზღვრული ფორმებით კატალიზდება. ამის პარალელურად, სუბსტრატთა უმრავლესობისათვის ფერმენტთა მკაცრად დადგენილი სპეციფიკურობა არ არსებობს, თუმცა ჰემოპროტეინის სხვადასხვა ფორმებით მათი გარდაქმნის სიჩქარეები ხშირად განსხვავებულია;
4. ციტოქრომ P450-ის იზოფორმებს შეიძლება ერთნაირი მოლეკულური მასები და აღდგენილ მდგომარეობაში CO-კომპლექსის შთანთქმის ერთნაირი მაქსიმუმები გააჩნდეთ, მაგრამ ისინი გენეტიკურად სხვადასხვა ცილებს წარმოადგენდნენ.

ყოველივე ამან ციტოქრომ P450-ის კვლევაში ახალი ნომენკლატურის შემოტანის აუცილებლობის საკითხი დააყენა. გენეტიკისა და მოლეკულური ბიოლოგიის განვითარებამ პირობები შექმნა ნათელი გამხდარიყო ციტოქრომ P450-ის კლასიფიკაციაში არსებული ბუნდოვანება. პრობლემის გადაწყვეტაში საწყის კრიტერიუმებს საყოველთაოდ ცნობილი ბიოლოგიური კანონზომიერებები წარმოადგენენ. როგორც ცნობილია, გენები განსაზღვრავენ უჯრედის რეგულატორული მექანიზმების არსებობას, ხოლო ეს მექანიზმები გენში კოდირებული ფერმენტით რეალიზდება. უჯრედში განუწყვეტლად მიმდინარეობს რამდენიმე გენის ტრანსკრიპცია, თუმცა გენომის ნაწილი შეიძლება არც გამოვლინდეს. ფაქტორებს, რომლებიც განაპირობებენ რიბოსომებზე ფერმენტის სინთეზის სიჩქარეს ტრანსკრიპციის დონეზე **რნმ**-ის მოლეკულების დეგრადაციის სიჩქარეები ალიმიტირებენ. ამგვარად, არეგულირებენ რა ფერმენტების ბიოსინთეზს, გენები აკონტროლებენ განსაზღვრულ მეტაბოლურ რეაქციებს. ეს გამოიხატა მტკიცებულებაში: "ერთი გენი – ერთი ფერმენტი". აქედან გამომდინარე, ციტოქრომ P450-ის სხვადასხვა იზოფორმების ბიოსინთეზი უნდა იმყოფებოდეს გენეტიკური კონტროლის ქვეშ და ეს იზოფორმები ერთმანეთისაგან მხოლოდ ამინომჟავური თანმიმდევრობით უნდა განსხვავდებოდნენ. მათი ნაწილი უნდა იყოს კონსტიტუციური, ე.ი. წარმოიქმნებოდეს იმის მიუხედავად, თუ რა პირობებში იმყოფება უჯრედი; ნაწილი კი ინდუქციური, ე.ი. წარმოდგენილი უნდა იყოს კვალის სახით და განსაზღვრულ დონეს აღწევდეს ენდოგენური ან ეგზოგენური სუბსტრატების თანამყოფობისას. ციტოქრომ P450-ის ზოგიერთი იზოფორმისათვის შეიმჩნევა ე.წ. იმპრინტინგის მოვლენა, რომლის არსი იმაში მდგომარეობს, რომ ნეონატალურ პერიოდში ინდუქტორის (ფენობარბიტალის) შეყვანისას ცხოველის ღვიძლში ჰემოპროტეინის შესაბამისი მნიშვნელობები შენარჩუნებულია სქესობრივი სიმწიფის მიღწევამდე. ამ შემთხვევაში ადგილი აქვს ფერმენტის შეუქცევად ინდუქციას. უნდა აღინიშნოს, რომ კონსტიტუციური ფერმენტების იზოფორმების ნაწილს ახასიათებს ინდუქციური ბუნებაც, ნაწილს კი არა. ამიტომ ციტოქრომ P450-ის იზოფორმებისათვის დამახასიათებელი თავისებურებაა გენთა ექსპრესია. ცალკეული გენების ტრანსკრიპციული აქტივობა იწყება ორგანიზმის განვითარების სხვადასხვა სტადიებზე და დამოკიდებულია ცხოველის სქესზე, სახეობასა და ქსოვილის ტიპზე. ზოგიერთი გენის ტრანსკრიპციისათვის აღმოჩენილია ფენობარბიტალ-მგრძნობიარე პრომოტორი, რომელიც შეიცავს დადებით და უარყოფით მარეგულირებელ ელემენტებს. მათ შეიძლება წარმოადგენდეს სპეციფიკური ცილა, რომელიც ფოსფორილებური ფორმით მოქმედებს, როგორც პრომოტორის დადებითი, ხოლო დეფოსფორილებური ფორმით – როგორც უარყოფითი ელემენტი. დადგენილია, რომ გლუკოკორტიკოიდებს, ზრდის, სქესობრივ და თირეოიდულ ჰორმონებს გენების ექსპრესიის მნიშვნელოვანი მოდულირების უნარი გააჩნია.

სადღეისოდ გენების რაოდენობა, რომლებშიც ციტოქრომ P450-ის იზოფორმებია კოდირებული, 500-მდეა. ისინი ეუკარიოტების 85 სახეობაში (ხერხემლიანები, უხერხემლოები, მცენარეები, სოკოები) და 20 სახეობის პროკარიოტებშია აღმოჩენილი (იხ. ცხრილი 5.1). ციტოქრომ P450-ის იზოფერმენტების კლასიფიკაციისათვის გაითვალისწინეს ფერმენტის ამინომჟავური შედგენილობის მსგავსების პრინციპი და გენების საერთო წარმომავლობის კანონზომიერებები.

ცხრილი 5.1

სხვადასხვა ტაქსონომიური ჯგუფების ორგანიზმების ციტოქრომ P450-ის ოჯახების საერთო დახასიათება

CYP 1	ხერხემლიანებში: ინდუცირდება დიოქსინით; მონაწილეობს პოლიციკლური ნახშირწყალბადების, ჰეტეროციკლური ნაერთების, არომატული ამინების მეტაბოლიზმში
CYP 2	ხერხემლიანებში და უხერხემლოებში: მონაწილეობს წამლების და გარემოს დამბინძურებლების მეტაბოლიზმში
CYP 3	ხერხემლიანებში: მონაწილეობს წამლების და გარემოს დამ-ბინძურებლების მეტაბოლიზმში
CYP 4	ხერხემლიანებში: მონაწილეობს ცხიმოვანი მჟავების ჰიდროქსილირებაში; უხერხემლოებში: ფუნქცია ჯერჯერობით უცნობია
CYP 5	ხერხემლიანებში: ტრომბოქსანსინთაზა; მწერებში: მონაწილეობს მცენარეული წარმოშობის ნაერთების და პესტიციდების მეტაბოლიზმში
CYP 6	მწერებში: მონაწილეობს მცენარეული წარმოშობის ნაერთე-ბის და პესტიციდების მეტაბოლიზმში
CYP 7A	ხერხემლიანებში: ქოლესტერინ 7a-ჰიდროქსილაზა
CYP 7B	ხერხემლიანებში: ფუნქცია ჯერჯერობით უცნობია
CYP 8	ხერხემლიანებში: პროსტაციკლინსინთაზა
CYP 9	მწერებში: ფუნქცია ჯერჯერობით უცნობია
CYP 10	მოლუსკები: მიტოქონდრიული ფერმენტები
CYP 11	ხერხემლიანებში: ქოლესტერინის გვერდითი ჯაჭვის ჟანგვა, სტეროიდ 11-b-ჰიდროქსილაზა და ალდოსტერონ სინთაზა (მიტოქონდრიებში)
CYP 12	მწერებში: მიტოქონდრიული ფერმენტები
CYP 13	ნემატოდებში
CYP 14	ნემატოდებში
CYP 15	ნემატოდებში
CYP 16	ნემატოდებში
CYP 17	ხერხემლიანებში: სტეროიდ 7a-ჰიდროქსილაზა
CYP 18	მწერებში
CYP 19	ხერხემლიანებში: ანდროგენების არომატიზაცია
CYP 21	ხერხემლიანებში: სტეროიდ 21-ჰიდროქსილაზა
CYP 24	ხერხემლიანებში: სტეროიდ 24-ჰიდროქსილაზა (მიტოქონდრიებში)
CYP 27	ხერხემლიანებში: სტეროიდ 27-ჰიდროქსილაზა (მიტოქონდრიებში)
CYP 51	ცხოველები, მცენარეები, საფუვრები, სოკოები: სტეროლის ბიოსინთეზი
CYP 52	საფუვრები: ალკანების ჰიდროქსილირება
CYP 53 – CYP 62	სოკოები
CYP 71 – CYP 92	მცენარეები
CYP 73	მცენარეები: დარიჩინმჟავა 4-ჰიდროქსილაზა
CYP 101 – CYP 118	ბაქტერიები

ამჟამად არსებობს ციტოქრომ P450-ების გენების 120 ოჯახი, რომელთაგან 11-ს ყველა ძუძუმწოვრის ᲓᲜᲐ-ში ვხვდებით (იხ. ცხრილი 5.1). (ამ მონაცემთა ბაზის განახლება მუდმივად ხდება და მათი გაცნობა ინტერნეტის საშუალებით შეიძლება) მაგ., „ოჯახი 1“ – პოლიციკლური არომატული ნაერთებით, მათ შორის 3-მეთილქოლანტრენით ინდუცირებად ციტოქრომ P450-ებს მოიცავს, ხოლო „ოჯახი 3“-ის წარმომადგენლები სტეროლებით ინდუცირდება. „ოჯახი 2“ აერთიანებს რამდენიმე ქვეოჯახს, მაგ., „ქვეოჯახ 2B“-ში ფენობარბიტალით ინდუცირებული ჰემოპროტეინებია, ხოლო „ქვეოჯახ 2E“-ს იზოფორმებისათვის ინდუქტორი ეთანოლია. ზოგჯერ, მოხერხებულობისათვის, ოჯახისთვის ისეთი ნომერია შერჩეული, რომ იგი ფერმენტის სპეციფიკურ აქტივობას უკავშირდება. მაგ., „ოჯახი 11“ შეიცავს ციტოქრომ P450-ებს, რომლებსაც სტეროიდ-11-β-ჰიდროქსილაზური აქტივობა გააჩნიათ. ასევეა დანომრილი „ოჯახი 17“ (სტეროიდ-17-α-ჰიდროქსილაზა), „ოჯახი 21“ (სტეროიდ 21-ჰიდროქსილაზა) და სხვ. თუმცა, როგორც აღვნიშნეთ, ოჯახებსა და ქვეოჯახებში იზოფორმები ერთიანდება არა სუბსტრატული სპეციფიკურობის, არამედ გენეტიკური ჰომოლოგიურობის ხარისხის მიხედვით.

უნდა აღინიშნოს, რომ ციტოქრომ P450-ის ყველა მკვლევარი სიხარულით არ შეხვედრია ახალ კლასიფიკაციას და აღნიშნავენ, რომ იგი მოსახმარად არც ისე მარტივია, როგორც ერთი შეხედვით ჩანს. პირველ რიგში, მოუხერხებელია, რომ ზოგიერთ გენს უკვე მინიჭებული ჰქონდა ტრივიალური სახელწოდება და მხოლოდ შემდეგ დადგინდა მათი როლი ციტოქრომ P450-ის კოდირებაში. მაგ., გენი Eig17-1, რომლებიც გვხვდება მწერებში (*Drosophila melanogaster*) და მცენარეებში (*Arabidopsis thaliana*) წარმოადგენს გენს Cyp18, ე.ი. გამოდის, რომ Eig17-1 და Cyp18 ოფიციალური სინონიმებია, რაც კლასიფიკაციისათვის მიუღებელია. ასევე ხშირია გაუგებრობა პუბლიკაციებში, რადგან ბევრი მკვლევარი კვლავ ჰემოპროტეინების ძველ ნომენკლატურას იყენებს, რომელიც ციტოქრომ P450-ის იზოფორმების სახეობრივ თავისებურებებზეა დაფუძნებული: მაგ., იხმარება ბოცვრის ციტოქრომ P450olf 1, მის ნაცვლად გამოყენებულ უნდა იქნას CYP2C16, ვირთაგვის ციტოქრომ P450II C16-ის ნაცვლად – CYP2C16. სტეროიდ-ჰიდროქსილაზებში ციტოქრომები P450c11b1, P450cb1, P450arom უნდა დასახელდნენ, როგორც CYP11B1, CYP11B2 და CYP17.

მოლეკულური ბიოლოგიის თანამედროვე მეთოდები გენეტიკური ელემენტებით მანიპულაციის საშუალებას იძლევა. ერთ-ერთი ასეთი მეთოდია *in vitro* პირობებში კონსტრუირებული ᲓᲜᲐ-ის რეკომბინირებული მოლეკულების კლონირებით გენების ჩანერგვა. ამ დროს მიღებული ᲓᲜᲐ-ის ჰიბრიდული მოლეკულა შემდგომში შეიძლება კლონირებულ იქნას *in vivo* პირობებში. ახალი მეთოდოლოგია (PCR – Polymerase chain reaction –პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია) საშუალებას იძლევა დიდი რაოდენობით გამოიყოს ᲓᲜᲐ-ის ინდივიდუალური ფრაგმენტები (გენები) ნებისმიერი წყაროდან. სწორედ ასეთი მეთოდებით იქნა მიღებული ციტოქრომ P450-ის ისეთი იზოფორმები, რომლებიც ბუნებრივი იზოფორმებისაგან ამინომჟავური თანმიმდევრობით განსხვავდებიან. ასეთ შემთხვევაში რეკომენდირებულია შემდეგი ნომენკლატურის გამოყენება: ჯერ უნდა მიეთითოს ციტოქრომ P450-ის ბუნებრივი იზოფორმა, შემდეგ აბრევიატურა X###Y, რომელიც გვიჩვენებს, რომ ცილის ### უბანში X ამინომჟავა შეცვლილია Y-ით. მაგალითად, აღნიშვნა CYP1A1I426V გვიჩვენებს, რომ CYP1A1 იზოფორმაში იზოლეიცინი (აღინიშნება I-თ) 426-ე მდგომარეობაში შეცვლილია ვალინით (აღინიშნება V-თი).

ციტოქრომ P450-ის იზოფორმებზე მრავალმხრივი ინფორმაციის დაგროვებამ ხელი შეუწყო შექმნილიყო ფილოგენეტიკური ხე, რომელიც აღწერდა ამ ცილების ევოლუციას. ცნობილია, რომ ფილოგენეტიკურად დაცილებული სახეობების ერთი და იგივე ტიპის ფერმენტებს საერთო სტრუქტურული ფრაგმენტები გააჩნიათ, თუმცა მნიშვნელოვნად განსხვავდებიან ამინომჟავური თანმიმდევრობით. ასეთ ცილებს, როგორც წესი, აქტიური ცენტრის უბანში ერთნაირი ამინომჟავური თანმიმდევრობა აქვთ. როგორც ჩანს, ამ უბანში ნებისმიერი ცვლილება არღვევს სტერიულ შესაბამისობას სუბსტრატთან, ან იწვევს იმ პროსთეტული ჯგუფის დაკარგვას, რომელიც კატალიზურ პროცესში მონაწილეობს. აქედან გამომდინარე, ამინომჟავური თანმიმდევრობის დივერგენციის მიხედვით შესაძლებელია კოდონებში მომხდარი მუტაციების რაოდენობის გამოთვლა და ამით ადვილად ფასდება მოდიფიცირებული ნიშან-თვისებების მემკვიდრულად გადაცემა. როგორც ჩანს, მუტაციის ტემპი, რომელიც ამინომჟავურ

თანმიმდევრობაში მჟღავნდება, დროში ცვალებადია და განსხვავებულია სხვადასხვა ოჯახებისათვის.

არსებობს რამდენიმე სქემა, რომლებიც აჩვენებენ ნათესაურ კავშირებს ციტოქრომ P450-ის ცალკეულ ოჯახებს შორის. [275-278]. მათგან ყველაზე ფართოდ აღიარებულ სქემაში ძირითადი ოჯახები და ცალკეული იზოფორმები გაყოფილია რვა (I–VIII) ჯგუფად, რომლებიც თანმიმდევრობითაა ერთმანეთთან დაკავშირებული. ამ კავშირის საფუძველია პოლიპეპტიდური ჯაჭვების ჰომოლოგიურობა. I ჯგუფს (5 გენი) მიეკუთვნება 4 ჰემოპროტეინი, რომლებიც გვხვდება ხერხემლიანი ცხოველების ორგანიზმებში და 1 – მწერებში (CYP18). II ჯგუფი წარმოდგენილია 13 გენისგან შემდგარი კლასტერის სახით და მხოლოდ მცენარეებშია გავრცელებული. III ჯგუფის (6 გენი) ჰემოპროტეინები დამახასიათებელია უხერხემლოებისათვის. IV ჯგუფს (5 გენი) მიეკუთვნება ციტოქრომ P450-ები, რომლებიც პროკარიოტებსა და ეუკარიოტებში ცხიმოვანი მჟავების ჟანგვას აკატალიზებენ. V ჯგუფის 7 გენში კოდირებულია მიტოქონდრიული ციტოქრომ P450-ები, რომელთა ძირითად ფუნქციასაც სტეროიდების ჟანგვა წარმოადგენს. VI ჯგუფი აერთიანებს მცენარეული ჰემოპროტეინის 4 გენს. VII ჯგუფის 6 გენი მიეკუთვნება სოკოებს, ხოლო VIII ჯგუფში (7 გენი) თავმოყრილია სხვადასხვა ტაქსონომიური ჯგუფების წარმომადგენელი ორგანიზმების ციტოქრომ P450-ები. საინტერესოა, რომ ამ ოჯახის წარმომადგენლის CYP19 გენი, რომელიც ძუძუმწოვრებში გვხვდება და აკოდირებს არომატაზას (არომატული ბირთვის მჟანგავ ციტორომ P450-ს), მცენარე *Arabidopsis thaliana*-ს (წიწმატურას) CYP86A1-ის გენის ჰომოლოგიურია. ტაქსონომიურად განსხვავებული ორგანიზმების ციტოქრომ P450-ების ჰომოლოგიურობის კარგი მაგალითია სოკო *Neurospora*-ს CYP54, რომელიც აკოდირებს სტეროიდ 14-დემეთილაზას და გავრცელებულია ცხოველებშიც, მცენარეებშიც, სოკოებსა და საფუვრებშიც. ცხადია, რომ ბაქტერიიდან ადამიანამდე ციტოქრომ P450-ის გენებს ერთი საერთო წინაპარი ჰყავთ.

უნდა აღინიშნოს, რომ ციტოქრომ P450-ის გენების ასეთი ფილოგენეტიკური განლაგებისას ადგილი არ მოიძებნა ბაქტერია *Pseudomonas putida*-ს CYP101 ჰემოპროტეინისათვის, არადა სწორედ ეს ციტოქრომ P450 იქნა პირველად გამოყოფილი კრისტალური სახით და ციტოქრომ P450-ის კატალიზური თვისებები სწორედ ამ ფერმენტზეა პირველად შესწავლილი. გარდა ამისა ამ ფილოგენეტიკურ სქემაში ვერაფრით მოიძებნა ადგილი NO-სინთაზასთვის, რომელიც თავისი კატალიზური აქტივობით ციტოქრომ P450-ის ანალოგიურია. NO-სინთაზას ამინომჟავური თანმიმდევრობის კომპიუტერულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ეს ფერმენტი არ არის ციტოქრომ P450-ის სუპეროჯახის წევრი. აღმოჩნდა, რომ იგი C-ბოლოს დომენის შედგენილობის მიხედვით – ციტოქრომ c რედუქტაზას ოჯახს "ენათესავება". შესაძლოა, რომ ფუნქციისა და შედგენილობის ასეთი შეუსაბამობა ევოლუციის პროცესში მომხდარი დივერგენციის შედეგია.

მოყვანილი ფაქტები იმაზე მიგვანიშნებენ, რომ ბაქტერიების, მცენარეებისა და ცხოველების დივერგენციისას 2 მილიარდი წლის წინ მომხდარმა ევოლუციურმა ცვლილებებმა ციტოქრომ P450-ის ძირითად სტრუქტურულ-ფუნქციურ თავისებურებებს მნიშვნელოვანი კვალი არ დაამჩნია. ეს ის ეტაპია, როდესაც ევოლუციის ერთ-ერთი ყვალზე უფრო კრიტიკული – ეფექტური აერობული მეტაბოლიზმის ჩამოყალიბების სტადია მიმდინარეობდა, რასაც მიტოქონდრიების წარმოქმნა მოჰყვა.

ქრომოსომებში ციტოქრომ P450-ის გენების განლაგების შესწავლამ აჩვენა, რომ ზოგჯერ იზოფორმების მაკოდირებელი გენები ერთსა და იმავე ქრომოსომაშია ლოკალიზებული. მაგ., CYP1A1 და CYP1A2 ადამიანის მე-15 ქრომოსომაში ერთმანეთის ახლოს, ერთ კლასტერშია "ჩაწერილი". ასეთ შემთხვევაში სახელწოდების მინიჭებისას რეკომენდებულია მითითებულ იქნას, რომელ ოჯახს ეკუთნის ეს კლასტერი, ე.ი. ამ შემთვევაში კლასტერის სახელწოდება იქნება "CYP1A კლასტერი", ხოლო გენის ადგილმდებარეობის მინიშნებისათვის გამოყენებული უნდა იყოს მოლეკულურ ბიოლოგიაში მიღებული აღნიშვნები, მაგ., CYP1A 15q22-qter (MPI).

კლასტერების წარმოქმნას მკვლევარები ДНმ-ს დუპლიკაციის შედეგად დიპლოიდური უჯრედების წარმოქმნას უკავშირებენ, რაც 400 მილიონი წლის განმავლობაში ხდებოდა. ასეთი დუპლიკაციის შედეგად დიპლოიდურ უჯრედებში თითოეული ფერმენტისათვის ორის ნაცვლად ოთხი გენია. შემდეგ გენერაციებში გენთა თითოეული წყვილი ერთმანეთისგან დამოუკიდებლად შეიძლება იცვლებოდეს: ერ-

თი წყვილი დარჩეს უცვლელი, მეორემ კი მუტაცია განიცადოს. ამის შედეგად მეორე წყვილი იგივე ფუნქციის ფერმენტს დაასინთეზებს, რასაც პირველი, მაგრამ განსხვავება სპეციფიკურ აქტივობაში გამოვლინდება.

კლასიკური გენეტიკური კვლევებით დადგინდა, რომ შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს გენთა ტრანსლოკაციას – ქრომოსომის ერთი ნაწილის სხვა ქრომოსომაში გადატანას. ცხადია, ევოლუციურ პროცესში ციტოქრომ P450-ის გენთა დუპლიკაციის დროს ასეთ ტრანსლოკაციასაც ექნებოდა ადგილი. ასეთი ტრანსლოკაციის მაგალითად ასახელებენ ადამიანის გენებს, რომლებიც ციტოქრომ P450-ის ერთ ოჯახს ქმნიან: CYP2B (19g13.1-13.2), CYP2C (19g12-g13.2) და CYP2D (10g24.1-24.3). ასეთივეა ციტოქრომ P450-ის ყველაზე "ძველი" გენი CYP51, რომელიც წარმოდგენილია შესაბამისი კლასტერით ადამიანის მე-7 ქრომოსომაში და ასევე ორი ფსევდოგენით მე-3 და მე-13 ქრომოსომებში.

ციტოქრომ P450-ის იზოფორმებს სახეობრივი სპეციფიკურობაც ახასიათებთ. მაგ., P4501B1 ადამიანში პასუხისმგებელია იზოფორმაზე, რომელიც ეთოქსირეზორცინის O-დემეთილირებას აკატალიზებს, მაგრამ თაგვებსა და ვირთაგვებში ეს იზოფორმა აღნიშნული რეაქციის მიმართ აბსოლუტურად არააქტიურია.

ციტოქრომ P450-ის იზოფორმების მრავლობითობა ინჰიბიტორების მრავალფეროვნებასაც განაპირობებს. ამჟამად ციტოქრომ P450-ის ინჰიბიტორები, მოქმედების მექანიზმის მიხედვით, 4 ჯგუფად იყოფა:

a ჯგუფის ინჰიბიტორები მოქმედებენ ჰემთან კომპლექსწარმოქმნის დონეზე, კერძოდ, ასეთია CO, რომელიც სპეციფიკურად უკავშირდება ჰემს, ამიტომ იგი ყველა იზოფორმისათვის უნივერსალურია;

b ჯგუფის ინჰიბიტორები SKF-525A (β-დიეთილამინოეთილდიფენილპროპილაცეტატი), პიპერონილ ბუთოქსიდი, მეთირაპონი და სხვები მოქმედებენ რეაქციის მექანიზმის დონეზე და სუბსტრატის მსგავსად უკავშირდებიან აქტიურ ცენტრს, მაგრამ არ გარდაიქმნებიან. ამ ჯგუფის ინჰიბიტორების მოქმედების ეფექტი ხანმოკლეა;

c ჯგუფის ინჰიბიტორები მოქმედებენ ჰემის ბიოსინთეზის დონეზე. მაგ., პორფობილინოგენი თრგუნავს ფეროხელატაზას (ჰემის სინთეტაზას); გლიცინი და სუქცინილ CoA ერთად აბლოკირებენ ფერმენტ δ-ამინოლევულინმჟავა-სინთეტაზას და ა.შ. მეტად მრავალმხრივი ეფექტი აქვს ამ ჯგუფის წარმომადგენელ კიდევ ერთ ინჰიბიტორს – კობალტის (II) იონს. Co^{2+} აინჰიბირებს δ-ამინოლევულინმჟავა-სინთეტაზას და ფეროხელატაზას. იგი ხელს უშლის ჰემის ნორმალურ ასოცირებას აპოციტოქრომ P450-თან და ამასთანავე ასტიმულირებს ჰემის დეგრადაციაში მონაწილე ფერმენტს – ჰემოქსიგენაზას;

d ჯგუფის ინჰიბიტორები წარმოადგენენ აგენტებს, რომლებიც ჰემის დესტრუქციის დონეზე მოქმედებენ. მაგ., ალილიზოპროპილაცეტამიდი რეაგირებს ციტოქრომ P450-თან და წარმოქმნის ეპოქსიდს, რომელიც ჰემის დესტრუქციას იწვევს, ასეთივე ეფექტი გააჩნია ოთხქლორიან ნახშირბადსაც, რომელიც ციტოქრომ P450-ისათვის „გამანადგურებელი" სუბსტრატია, რადგან ჰემისათვის „საშიშ" ტრიქლორმეთილის თავისუფალ რადიკალს გენერირებს. ჰემის დესტრუქტორია აგრეთვე ზოგიერთი მძიმე მეტალის იონიც, კერძოდ, Cd^{2+}.

ქსენობიოქიმიისათვის საინტერესოა ის იზოფორმები, რომლებიც უცხო ნაერთთა ჟანგვაში მონაწილეობენ. პირველ რიგში, ასეთი იზოფორმაა P4501A1, რომელიც პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადების კონფორმაციულად დახურული უბნების ჰიდროქსილირებას ახორციელებს. ამ რეაქციის შედეგად არენების ისეთი ეპოქსიდები წარმოიქმნება, რომლებიც ეპოქსიჰიდროლაზების საშუალებით აღარ გარდაიქმნებიან შესაბამის დიოლებად. ამის გამო რეაქციისუნარიანი მეტაბოლიტები შემდგომ გარდაქმნებს აღარ განიცდიან და იქმნება იმის ალბათობა, რომ ისინი კოვალენტურად დაუკავშირდნენ ცილებსა და ნუკლეინის მჟავებს. ყოველივე ეს განაპირობებს ასეთი მეტაბოლიტების ციტოტოქსიკურ, მუტაგენურ და კანცეროგენულ მოქმედებას. ანალოგიური მოქმედების მეტაბოლიტები წარმოიქმნება P4501A2-ის მიერ პოლიციკლური არომატული ამინების ჟანგვის შედეგადაც. რაც შეეხება იზოფორმას P4501B1, სუბსტრატული სპეციფიკურობით ის ახლოა P4501A1-თან. ციტოტოქსიკური ნაერთების ფორმირება ხდება ციტოქრომ P4502E1-ის მიერ ბენზოლის, სტიროლის, ოთხქლორიანი ნახშირბადის, ქლო-

როფორმის, დიქლორმეთანის, ქლორვინილის, ეთილკარბამატის და აკრილონიტრილის ჟანგვის შედეგადაც. საინტერესოა, რომ ინჰალაციური ანესთეტიკი (მაგ., ნარკოზისათვის გამოყენებული ქლოროფორმი) სწორედ ამ იზოფორმის საშუალებით ჩასუნთქვიდან 3 წამში ჰეპატოტოქსიკური მეტაბოლიტები წარმოიქმნება. ციტოქრომ P4502E1-ს უკავშირებენ ეთანოლის ჟანგვის კატალიზებასაც, რამდენადაც ეს იზოფორმა ალკოჰოლდეჰიდროგენაზას მსგავსად ეთანოლიდან აცეტალდეჰიდს წარმოქმნის.

მცენარეებში ყველაზე უკეთ შესწავლილია CYP76B1, რომელიც კლასიკური ფერმენტთა კლასიფიკაციის მიხედვით დარიჩინმჟავა-4-ჰიდროქსილაზას (EC 1.14.14.1) წარმოადგენს. ეს ციტოქრომ P450 აქტიურად აკატალიზებს მრავალი ტოქსიკური ნაერთის, მათ შორის სხვადასხვა ქიმიური ბუნების ჰერბიციდების მეტაბოლურ გარდაქმნებს. საერთოდ, მცენარეებში აღმოჩენილია 120-მდე ᲓᲜᲐ-ის თანმიმდევრობა, რომლებშიც კოდირებულია ციტოქრომ P450. ეს მცენარეებია: ხორბალი (*Triticum vulgare*), ავოკადო (*Percea anericana*), ბადრიჯანი (*Solanium melongela*), კატაპიტნა (*Nepeta racemosa*), გველის სურო (*Catharanthus roseus*), პიტნა (*Mentha piperita*), ქუთქუთა (*Thlaspi arvense*), წიწმატი (*Arabidopsis thaliana*), სიმინდი (*Zea mays*), მიწავაშლა (*Hellianthus tuberosus*), მაშა-ლობიო (*Vigna radiata*), იონჯა (*Medicago sativa*), მზესუმზირა (*Helianthus annuus*), ბარდა (*Pisum sativum*), სელი (*Linum usitatissimum*), გვაიულა (*Parthenium argentatum*), პეტუნია (*Petunia hybrida*), ჯადვარი (*Phalaenopsis* sp. ჰიბრიდი SM9108), სორგო (*Sorghum bicolor*), კოწახური (*Berberis stolonifera*), მინდვრის მდოგვი (*Brassica campestris*), ცერცვი (*Vicia faba*), თამბაქო (*Nicotiana tabacum*), სოია (*Glycine Max*) და სხვ.

5.1.1.7 ციტოქრომ P450-ის ფორმათა ინდუქცია

სადღეისოდ მიღებულია, რომ ციტოქრომ P450-ის მრავლობითი ფორმების ინდუქცია სამი მოდელის მიხედვით ხდება [288]:

I – ბენზპირენის მოდელი – ასეთ ინდუქციას იწვევენ 3-მეთილქოლანტრენის ტიპის ინდუქტორები: რომლებშიც შედის თვით 3-მეთილქოლანტრენი, ბენზპირენი, ბენზანტრაცენი, 2,3,7,8-ტეტრაქლორდიბენზო-*p*-დიოქსინი, ტეტრაქლორბენზოლი, β-ნაფტოფლავონი და სხვ.;

II – ფენობარბიტალის მოდელი – ამ ჯგუფს მიეკუთვნება: თვითონ ფენობარბიტალი, ბარბიტალი, თიოპენტალი, ალდრინი, დიელდრინი, პოლიქლორირებული ბიფენილები, რეპტაქლორი და სხვ.;

III – ქლოფიბრატის მოდელი – ამ ტიპის ინდუქტორებია: საფროლი, იზოსაფროლი, პრეგნენოლონი, 16α-კარბონიტრილი, აროქლორი, ჰექსაქლორბენზოლი და სხვ.

მიკროსომულ ფერმენტთა ინდუქტორებად ყველაზე ხშირად ფენობარბიტალი და სხვა ბარბიტურატები გამოიყენება. მათი ეფექტი ხასიათდება ენდოპლაზმური მემბრანების რაოდენობისა და ცილებში ამინომჟავების ჩართვის სიჩქარის ზრდით. ეს ეფექტი განსაკუთრებით მკვეთრად გლუვ მემბრანებშია გამოსახული. ფენობარბიტალით ცხოველის წინასწარი დამუშავების შემდეგ მიღებულ მიკროსომულ ფრაქციაში ცილის შემცველობა თითქმის გასამმაგებულია. ასეთი მიკროსომებისათვის დამახასიათებელია აგრეთვე მრავალი ქსენობიოტიკის, კერძოდ, ბენზფეტამინისა და ამინოპირინის N-დემეთილირების რეაქციათა გაძლიერება. გარდა ამისა, ადგილი აქვს ციტოქრომ P450-ის რაოდენობის მნიშვნელოვან მატებას და იგი ცხოველში ფენობარბიტალის შეყვანის სიხშირეზე, ცხოველის სახეობაზე, სქესზე და სხვა დამატებით ფაქტორებზეა დამოკიდებული. დადგენილია ისიც, რომ სუბსტრატთა მეტაბოლიზმის სპეციფიკურობას მხოლოდ ციტოქრომ P450, და არა მონოოქსიგენაზური სისტემის სხვა რომელიმე კომპონენტი განსაზღვრავს.

მიკროსომული მონოოქსიგენაზური სისტემის მძლავრი სტიმულატორია 3-მეთილქოლანტრენი. *in vivo* პირობებში გამოყენებისას ციტოლოგიური მახასიათებლების ცვლილებებით და ზოგიერთი ქსენობიოტიკის მეტაბოლიზმის სპეციფიკით ეს ინდუქტორი ფენობარბიტალისაგან არსებითად განსხვავდება. 3-მეთილქოლანტრენით ინდუცირდება ჰემოპროტეინი, რომელსაც CO-აღდგენილ მდგომარეობაში შთანთქმის მაქსიმუმი სპექტრის მოკლეტალღიანი ოლქისაკენ (448 ნმ-ზე) ოდნავ წინ აქვს გადაწეული. თავ-

დაპირველად ვარაუდობდნენ, რომ სპექტრის ასეთი ცვლილება ციტოქრომ P450-ისა და 3-მეთილქოლანტრენის ურთიერთქმედებას უნდა გამოეწვია. შემდგომში ეს ვარაუდი არ დადასტურდა და ამ ინდივიდუალურმა ჰემოპროტეინმა ციტოქრომ P448-ის სახელწოდება მიიღო. 3-მეთილქოლანტრენით ინდუცირებული ციტოქრომ P448-ის მეტაბოლური აქტივობის ყველაზე დამახასიათებელ თვისებას ბენზპირენის ჰიდროქსილირების სიჩქარის მკვეთრი ზრდა წარმოადგენს. რაც შეეხება β-ნაფტოფლავონს, შეიძლება დაბეჯითებით ითქვას, რომ მოცემული ქსენობიოტიკი ინდუქციის ისეთივე ეფექტს იძლევა, როგორსაც 3-მეთილქოლანტრენი, ხოლო პოლიქლორირებული ბიფენილების წარმომადგენელი არაკლორ 1254-ის ინდუქციური ეფექტი ფენობარბიტალისა და 3-მეთილქოლანტრენის ერთდროული მოქმედებით აღძრული ეფექტის იდენტურია. მეთილქოლანტრენული ტიპის ინდუქტორებია სხვა პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადებიც. ანალოგიური უნარი აღმოაჩნდათ პოლიქლორირებულ ბიფენილებს და ზოგიერთ ქლორირებულ დიბენზოდიოქსინს. გამოკვლევებმა აჩვენეს, რომ ამ ნივთიერებათა ინდუქციის ეფექტს მოლეკულაში ქლორის ატომის მდგომარეობა განსაზღვრავს. მეთილქოლანტრენული ტიპის ძლიერი ინდუქტორია 2,3,7,8-ტეტრაქლორდიბენზო-*p*-დიოქსინი. მეთილქოლანტრენული ეფექტის მისაღებად საკმარისია ამ ქსენობიოტიკის 4 რიგით (10 000-ჯერ) უფრო ნაკლები კონცენტრაცია.

იზოსაფროლით ინდუცირდება ინდივიდუალური ჰემოპროტეინი, რომელსაც ელექტროფორეზული ძვრადობით შუალედური მდგომარეობა უკავია ფენობარბიტალითა და მეთილქოლანტრენით ინდუცირებულ ჰემოპროტეინებს შორის. მას ციტოქრომ P450d ეწოდა. ამ ჰემოპროტეინის განმასხვავებელ თვისებად ის ითვლება, რომ გამოიყოფა იზოსაფროლის მეტაბოლიზმის პროდუქტებთან კომპლექსში. იგი აკატალიზებს ციკლოჰექსანის, ეთილბენზოლისა და *p*-ნიტროანიზოლის ჟანგვით გარდაქმნებს.

ზოგიერთი სინთეზური სტეროლი *in vivo* ზემოქმედებისას ასტიმულირებს მიკროსომულ რეაქციებს და ზრდის ციტოქრომ P450-ის რაოდენობას. პრეგნენოლონ-16α-კარბონიტრილით ინდუქცია არ მიეკუთვნება არც ფენობარბიტალურ და არც მეთილქოლანტრენულ ტიპს. სპექტრულად განსაზღვრული ჰემოპროტეინი ფენობარბიტალით ინდუცირებულის იდენტური აღმოჩნდა, მაგრამ მისგან განსხვავებულად ააქტიურებდა ბენზპირენის ჰიდროქსილირებისა და ეთილმორფინის N-დემეთილირების რეაქციებს.

მაშასადამე, სარწმუნოდ შეიძლება ითქვას, რომ მიკროსომებში ფერმენტულ აქტივობათა ინდუქციის საერთო სურათი, რომელიც მრავალი ქსენობიოტიკის ზემოქმედების შედეგია, უპირველეს ყოვლისა, ციტოქრომ P450-ის განსხვავებული ფორმების ბიოსინთეზზე დაიყვანება.

რეკონსტრუირებულ სისტემებში ამა თუ იმ ქსენობიოტიკის მეტაბოლიზმის შესწავლისას საკითხი არ დგას იმის შესახებ, თუ კონკრეტულად ციტოქრომ P450-ის რომელი ფორმა ახორციელებს მას, რადგან ეს პირობა წინასწარ თვით ექსპერიმენტატორის მიერაა დაზუსტებული. ორგანოს ან ორგანიზმის დონეზე მთლიანი მიკროსომების კვლევისას კი საკითხი გაცილებით რთულადაა, რადგან მეტაბოლურ რეაქციებში ციტოქრომ P450-ის რამდენიმე იზოფორმას შეუძლია ერთდროულად ჩართვა და მოცემული ქსენობიოტიკის ჟანგვით დეგრადაციაში თითოეული ამ ფორმის თანამონაწილეობის დონის დადგენას უაღრესად დიდი მნიშვნელობა ენიჭება.

მოლეკულური მასების ზრდისა და შესაბამისად, SDS-ელექტროფორეზული ძვრადობის შემცირების მიხედვით ჰემოპროტეინის ყველა ცნობილ იზოფორმას (მათ აღნიშნავენ, როგორც LM) ასეთი სახით ალაგებენ:

1. კონსტიტუციური ქვეფრაქცია – ციტოქრომ P450LM_1;
2. ფენობარბიტალით ინდუცირებული ქვეფრაქცია – ციტოქრომ P450LM_2;
3. კონსტიტუციური ქვეფრაქცია – ციტოქრომ P450LM_3;
4. 3-მეთილქოლანტრენით ან β-ნაფტოფლავონით ინდუცირებული ქვეფრაქცია – ციტოქრომ P450LM_4;
5. 2,3,7,8-ტეტრაქლორდიბენზო-*p*-დიოქსინით ინდუცირებული ქვეფრაქცია – ციტოქრომ P450LM_6.

ჰემოპროტეინის ჩამოთვლილი იზოფორმები სპექტრული და სხვა მახასიათებლებით ძლიერ განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან. მაგ., ციტოქრომ P450LM_2-ისაგან P450LM_4 იმით განსხვავდება, რომ იგი არ იკავშირებს მიკროსომული ჟანგვის ისეთ ტიპიურ სუბსტრატებს, როგორებიც ბენზოლი, ციკლოჰექსანი ან ანტიპირინია. ზოგიერთი ქსენობიოტიკი (ანილინი, ნაფტალინი, დიმეთილანილინი) ციტოქრომ P450LM_4-ს ადვილად უკავშირდება, მაგრამ ამ იზოფორმით პრაქტიკულად არ იჟანგება. ამ ფაქტს ხსნიან

ციტოქრომ P450LM$_4$-ის კომპლექსთა ორი დაბალსპინური ფორმის არსებობით, რომლებითაც ლიგანდების (ქსენობიოტიკების) ინტენსიური დაკავშირება მიმდინარეობს, მაგრამ ჟანგვის პროცესის თვალსაზრისით ეს ლიგანდები სუბსტრატებს არ წარმოადგენენ. ანილინი, პირიდინი, იმიდაზოლი და, შესაძლოა, სხვა ორგანული აზოტშემცველი ფუძეები წარმოქმნიან დაბალსპინურ კომპლექსებს, რომლებთანაც უკვე შესაძლებელია მოლეკულური ჟანგბადის, ან ორგანული ჰიდროზეჟანგის დაკავშირება, რათა ჩამოთვლილი სუბსტრატების (ლიგანდების) ჟანგვა განხორციელდეს. ნაფტალინს და დიმეთილანილინს შეუძლიათ ციტოქრომ P450LM$_4$-თან ურთიერთქმედება და მაღალსპინური კომპლექსის წარმოქმნა, რომელშიც ლიგანდები პორფირინული ბირთვის სიბრტყის გასწვრივაა განლაგებული. მიუხედავად ამისა, მათი ჟანგვა არ ხდება, რადგან I-ტიპის სუბსტრატთა დამაკავშირებელი უბნები ინდუქტორით ან მისი მეტაბოლიტებითაა დაკავებული. ციტოქრომების – P450LM$_2$-ისა და P450LM$_4$-ის კონფორმაციული განსხვავებები წრიული დიქროიზმის მეთოდითაა დადგენილი. აღმოჩნდა, რომ P450LM$_4$-ის ფორმის ჰემი უფრო მჭიდრო ჰიდროფობული „ჯიბითაა“ გარემოცული. ჰემოპროტეინით აღნიშნულ ფორმათა სტრუქტურული განსხვავებები შესაბამისად დიდ სხვაობებს იწვევენ მათ სუბსტრატულ სპეციფიკურობაში, კატალიზურ აქტივობასა და იმუნოქიმიურ თვისებებში.

ინდუქციის დროს ციტოქრომ P450-ის ფორმირება წარიმართება ცილის სინთეზისა და მისი “მომწიფების”, ჰემის წარმოქმნისა და აპოფერმენტთან მისი დაკავშირების გზით. დადგენილია, რომ ქსენობიოტიკ-ინდუქტორის მოქმედებით რეპრესორული ცილა გენის რეპრესორულ უბანში გადაინაცვლებს, რაც ცილის სინთეზს ინიცირებს. ციტოქრომ P450-ის აპოფერმენტის სინთეზის ეს მომენტი ყველა ორგანიზმისათვის საერთოა, თუმცა მექანიზმის ცალკეულ დეტალებს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავებებია. რაც შეეხება ჰემის სინთეზს, ცხოველების, საფუვრებისა და ბაქტერიებისაგან განსხვავებით, უმაღლეს მცენარეებში ეს პროცესი მხოლოდ გლუტამატ-დამოკიდებული გზით მიმდინარეობს და არა 5-ალანინ-სინთაზას საშუალებით.

5.1.2 პეროქსიდაზები

პეროქსიდაზა (EC 1.11.1.7) ფართოდ გავრცელებული ფერმენტია, რომელიც აღმოჩენილია ყველა მწვანე მცენარეში, სოკოებსა და აერობულ ბაქტერიებში. შესაბამისად, პეროქსიდაზის მრავლობითი ფორმები ფუნქციების მრავალფეროვნებას ამჟღავნებენ, მონაწილეობენ მთელ რიგ ფიზიოლოგიურ და დეტოქსიკაციურ პროცესებში: ჰორმონალურ რეგულაციაში, ლიგნიფიკაციაში, სტრესულ სიტუაციებზე საპასუხო რეაქციებში, უჯრედს იცავენ ინფექციისაგან, ჰიდროზეჟანგებისაგან, მათ შორის სხვადასხვა რეაქციების შედეგად წარმოქმნილი წყალბადის ზეჟანგისაგან, რაც ყველა ფოტოსინთეზური მცენარისთვისაა დამახასიათებელი. პეროქსიდაზა მცენარეებში ყველა ქსოვილში გვხვდება, ფერმენტი ლოკალიზებულია უჯრედის კედელში, ვაკუოლებში, ტონოპლასტებში, ენდოპლაზმური რეტიკულუმისა და პლაზმალემის მემბრანებში.

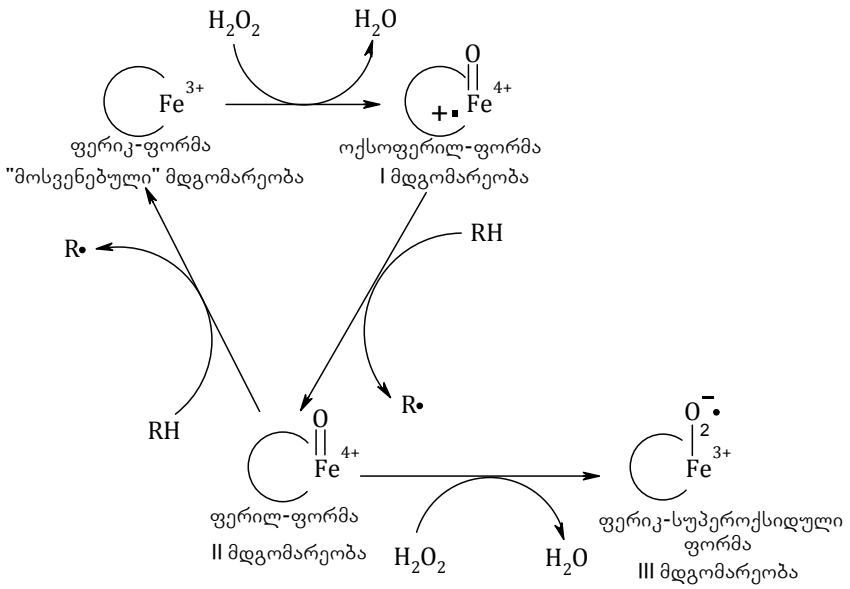
პეროქსიდაზა აკატალიზებს რეაქციას, რომელშიც სუბსტრატის დასაჟანგად წყალბადის ზეჟანგში არსებული ჟანგბადის აქტიური ფორმა გამოიყენება:

$$RH_2 + H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + R$$

ფერმენტი ერთი პოლიპეპტიდური ჯაჭვისაგან შედგება და პროტოპორფირინ IX-ს სახით ჰემის ერთ სტრუქტურულ ერთეულს შეიცავს. მცენარეული პეროქსიდაზებისთვის, ცხოველურისაგან განსხვავებით, დამახასიათებელია აპოფერმენტი, რომლის დაახლოებით 25%-ს ნახშირწყლოვანი ფრაგმენტი წარმოადგენს. ეს ნახშირწყლოვანი ნაშთი პეროქსიდაზების მოლეკულას იცავს პროტეოლიზისაგან და ხელს უწყობს ფერმენტის კატალიზურად აქტიური კონფორმაციის შენარჩუნებას.

ცნობილია, რომ პეროქსიდაზები მრავალ თავისუფალ-რადიკალურ რეაქციას აკატალიზებენ. ნატიურ მდგომარეობაში ფერმენტი სამვალენტიან ჰემურ რკინას შეიცავს (ნახ. 5.8). წყალბადის ზეჟანგის დაკავშირების შედეგად ჰემი ორი ელექტრონით იჟანგება. აქტიური ცენტრის უშუალო სიახლოვეში განლაგებული ფუძე ბუნების მქონე ორი ამინომჟავას – არგინინისა (Arg$_{38}$) და ჰისტიდინის (His$_{42}$) ნაშთები კატალიზური აქტის ამ სტადიაზე წყალბადის ზეჟანგის აქტივაციაში ერთვებიან. His$_{42}$ თავდა-

პირველად მოქმედებს, როგორც პროტონის აქცეპტორი (ფუძური კატალიზატორი), ხოლო შემდეგ, ნეიტრალურ pH-ზე, დონორის როლში გამოდის (მჟავური კატალიზატორი). ეს ხელს უწყობს ჰემთან ბმული ზეჟანგის მოლეკულაში პროტონის გადაცემას ჟანგბადის α-დან β-ატომისაკენ. ამის შედეგად ზეჟანგში O–O ბმა მაქსიმალურად პოლარიზდება, რის გამოც ჰეტეროლიტურად იხლიჩება და ოქსოფერილი (პეროქსიდაზის I მდგომარეობა) ფორმირდება. ამ დროს Arg_{38} ჰისტიდინის pK_a-ს მნიშვნელობას ამცირებს და ეს უკანასკნელი ფერმენტის აქტიურ ცენტრში დამატებით უერთდება წყალბადის ზეჟანგის მოლეკულას. ოქსოფერილი, რომელიც ჰემის პორფირინულ ბირთვში ოთხვალენტიან რკინას შეიცავს, სტაბილიზებულ კატიონურ რადიკალს წარმოადგენს. ოქსოფერილი დასაჟანგი სუბსტრატის ორი მოლეკულით ორ ეტაპად აღდგება. პირველ სტადიაზე, ოქსოფერილი კატიონ-რადიკალის მეშვეობით სუბსტრატიდან ერთი ელექტრონის მოხლეჩას ახდენს და ფერილ-ფორმაში (პეროქსიდაზის II მდგომარეობაში) გადადის. ამ დროს რადიკალი და დადებითი მუხტი ნეიტრალდება, მაგრამ რკინა კვლავ ოთხვალენტიან მდგომარეობაში რჩება. შემდეგ ეტაპზე სუბსტრატის სხვა მოლეკულიდან მეორე ელექტრონი იხლიჩება, ჰემის რკინა სამვალენტიან მდგომარეობამდე აღდგება და წარმოიქმნება ფერილ-ფორმა, ე.ი. ფერმენტი ე.წ. "მოსვენებულ" მდგომარეობაში გადადის. ფერილ-ფორმის წყალბადის ზეჟანგთან ურთიერთმოქმედების შემთხვევაში კატალიზურად ინაქტივირებული ფერიკ-სუპეროქსიდული ფორმა (პეროქსიდაზის III მდგომარეობა) წარმოიქმნება, რომელშიც ჰემის სამვალენტიანი რკინა სუპეროქსიდულ რადიკალთან არის დაკავშირებული.



ნახ. 5.8. პეროქსიდაზის მოქმედების მექანიზმი.

პეროქსიდაზით კატალიზებული რეაქციის შედეგად წარმოქმნილი R· თავისუფალი რადიკალის შემცველ პროდუქტს სხვა ნივთიერებების, მათ შორის ქსენობიოტიკების დაჟანგვაც შეუძლია.

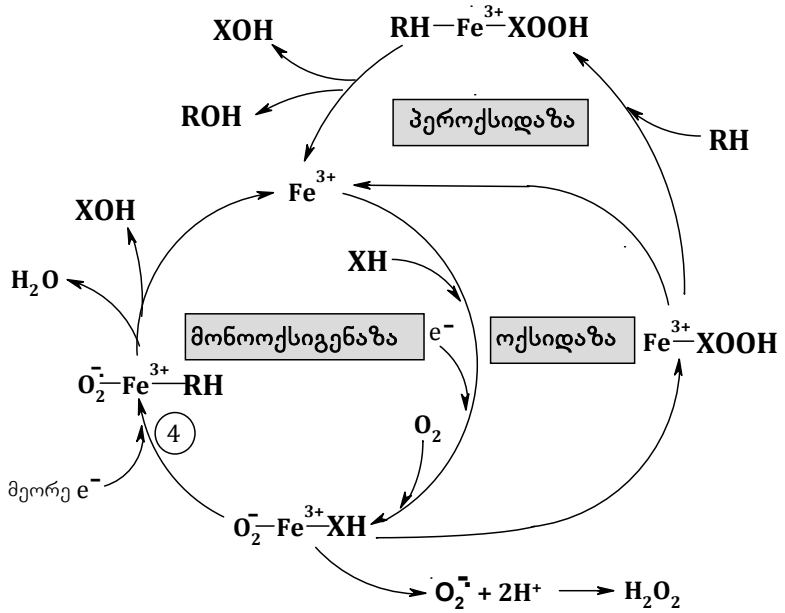
მცენარეული პეროქსიდაზების ანალოგიურად, ჟანგვით რეაქციებში მონაწილეობენ მიკროორგანიზმების პეროქსიდაზები: ლიგნინ-პეროქსიდაზა და მანგანუმ-დამოკიდებული პეროქსიდაზა (Mn-პეროქსიდაზა). სხვადასხვა ნაერთების ჟანგვის გარდა, სათანადო ელექტრონების დონორების თანაობისას ლიგნინ-პეროქსიდაზა აღდგენით რეაქციებშიც იღებს მონაწილეობას.

ზოგიერთი მკვლევარის თვალსაზრისით მცენარეებში ორგანული ტოქსიკური ნაერთების ძირითადი ნაწილი პეროქსიდაზებით იჟანგება. ეს ჰიპოთეზა ექსპერიმენტულად დასაბუთებულ შემდეგ მოსაზრებებს ეყრდნობა: მცენარეებში პეროქსიდაზა ფართოდ არის გავრცელებული; აქვთ მაღალი თვისობა სხვადასხვა ქიმიური სტრუქტურის მქონე ორგანული ქსენობიოტიკების მიმართ; გააჩნიათ უნივერსალური სუბსტრატული სპეციფიკურობა. ეს თავისებურებები განსაზღვრავს პეროქსიდაზის აქტიურ მონაწილეობას დეტოქსიკაციური პროცესების ფართო დიაპაზონში. ქსენობიოტიკების ჰიდროქსილირების რეაქციებში მცენარეული პეროქსიდაზების მონაწილეობაზე მრავალი ფაქტი მიუთითებს, მაგ., სხვადასხვა მცენარეების პეროქსიდაზებს შეუძლიათ დაჟანგონ N,N-დიმეთილანილინი, 3,4-ბენზპირენი,

4-ნიტრო-*o*-ფენილენდიამინი, 4-ქლორანილიდი, ფენოლი, ამინოფლუორენი, პარაოქსიაცეტანილიდი, დიეთილსტილბესტროლი, ჰიდროქსიბუთილტოლუოლი, ჰიდროქსიანიზოლები და ა.შ. ტრითიუმით ნიშანდებული მეთილის ჯგუფის შემცველი [C^3H_3] TNT-ს გამოყენებით ნაჩვენებია, რომ პირშუშხას პეროქსიდაზის სუფთა პრეპარატს შეუძლია ისეთი ძნელად დასაჟანგი ჯგუფიც კი დაჟანგოს, როგორსაც TNT-ს მეთილის ჯგუფი წარმოადგენს.

5.1.2.1 ციტოქრომ P450-ის პეროქსიდაზული აქტივობა

მონოოქსიგენაზური ციკლის მეოთხე სტადია სხვა მხრივაც შეიძლება ჩაითვალოს მთავარ, საკვანძო უბნად ციტოქრომ P450-ის ფუნქციონირებისას, თუ გავითვალისწინებთ, რომ ეს ჰემოპროტეინი მონოოქსიგენირების ძირითადი პროცესის გარდა, ოქსიდაზურ და პეროქსიდაზულ რეაქციებსაც აკატალიზებს (ნახ. 5.9).



ნახ. 5.9. ციტოქრომ P450-ით კატალიზებული მონოოქსიგენაზური, ოქსიდაზური და პეროქსიდაზული ციკლები.

სქემიდან ვხედავთ, რომ მონოოქსიგენაზური, ოქსიდაზური და პეროქსიდაზული ფუნქციების შესრულებისათვის „გზათა გასაყარი“ სწორედ ოქსიციტოქრომის სამმაგი კომპლექსია. როგორც ზევით აღინიშნა, მეორე ელექტრონით აღდგენის შემთხვევაში ოქსიციტოქრომ P450 მონოოქსიგენაზურ ციკლში განაგრძობს ფუქციონირებას. ეს კომპლექსი შეიძლება დაიშალოს და მისი დისპროპორციონირებით მიიღება სუპეროქსიდული ნაწილაკი, რომელსაც უნარი შესწევს იმოქმედოს პროტონებთან და წყალბადის ზეჟანგი წარმოქმნას, ან ენდოგენური სუბსტრატები (მაგ., ლიპიდები) ორგანულ ჰიდროზეჟანგებად დაჟანგოს. ამ შემთხვევაში ციტოქრომ P450 მოქმედებს, როგორც ოქსიდაზა. გარდა ამისა, ოქსიციტოქრომის დაშლისას გამოთავისუფლებულ ჰემს შეუძლია წყალბადის ზეჟანგის ან ორგანული ჰიდროზეჟანგების დაკავშირება და მათი აქტიური ჟანგბადის წყაროდ გამოყენება გარკვეული RH-ის ტიპის სუბსტრატების დასაჟანგად. ცხადია, ამ შემთხვევაში ციტოქრომ P450 პეროქსიდაზულ აქტივობას გამოამჟღავნებს.

დაახლოებით 10–15 წლის წინ მკვლევართა გაცხოველებული ყურადღება ციტოქრომ P450-ის კიდევ ერთმა თავისებურებამ მიიქცია. აღმოჩნდა, რომ ჰემოპროტეინი არღვევს ტრადიციულ შეხედულებას იმის შესახებ, რომ რეაქციის დასასრულს ფერმენტები ცვლილებებს არ განიცდიან. როგორც ირკვევა, კატალიზური ციკლის განხორციელების შედეგად ციტოქრომ P450 და ზოგიერთი სხვა ფერმენტი (მაგ., სუპეროქსიდდისმუტაზა, გლუკოზოოქსიდაზა, ქსანტინოქსიდაზა, ქლოროპეროქსიდაზა, გლუტათიონ-

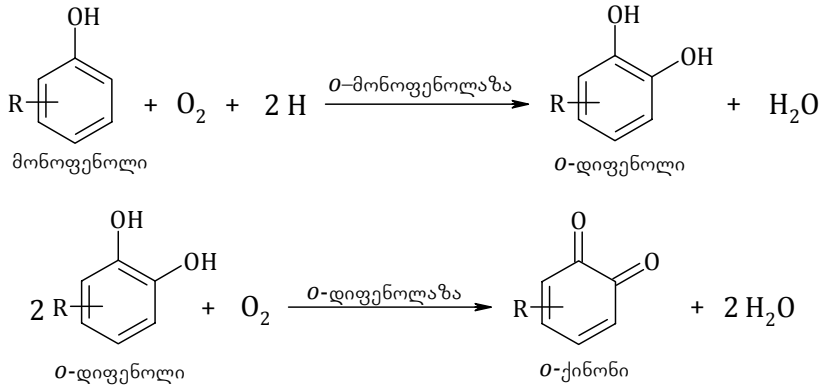
პეროქსიდაზა და სხვ.) ქიმიურ მოდიფიკაციას განიცდიან, რაც მათი ინაქტივაციით გამოიხატება. ეს მოვლენა „თვითინაქტივაციის“ სახელწოდებითაა ცნობილი და იმ ფერმენტებს ახასიათებთ, რომლებიც კატალიზური აქტივობის შედეგად სხვადასხვა თავისუფალ რადიკალებს – ჟანგბადის აქტიურ ფორმებს ან რეაქციისუნარიან ინტერმედიატებს გენერირებენ.

არსებობს მოსაზრება, რომ მცენარეული ციტოქრომ P450 ქიმიური მოდიფიკაციის შემდეგ ფუნქციონირებს, როგორც პეროქსიდაზა. ეს ფენომენი დაწვრილებით იქნება განხილული ქვეთავში 6.5.

5.1.3 ფენოლოქსიდაზები

ფენოლოქსიდაზა (EC 1.14.18.1) სპილენძის შემცველი მეტალოფერმენტია, რომელიც ფართოდაა გავრცელებული მიკროორგანიზმებში, მცენარეებში, მწერებსა და ცხოველურ ორგანიზმებში. ეს ფერმენტი საკვანძო როლს ასრულებს ისეთ პროცესებში, როგორიცაა ნაყოფების და ბოსტნეულის პიგმენტირება. მცენარეებში ფერმენტი წარმოდგენილია მრავლობითი ფორმებით, რომლებიც გვხვდება აქტიურ ან ლატენტურ მდგომარეობაში. ფენოლოქსიდაზების მიერ კატალიზებული რეაქციები ორი ტიპისაა (ნახ. 5.10):

– მონოოქსიგენაზური, ანუ მონოფენოლაზური რეაქცია – მონოფენოლების *o*-ჰიდროქსილირება;
– დეჰიდროგენაზური, ანუ დიფენოლაზური რეაქცია – *o*-დიფენოლების *o*-ქინონებამდე ჟანგვა.



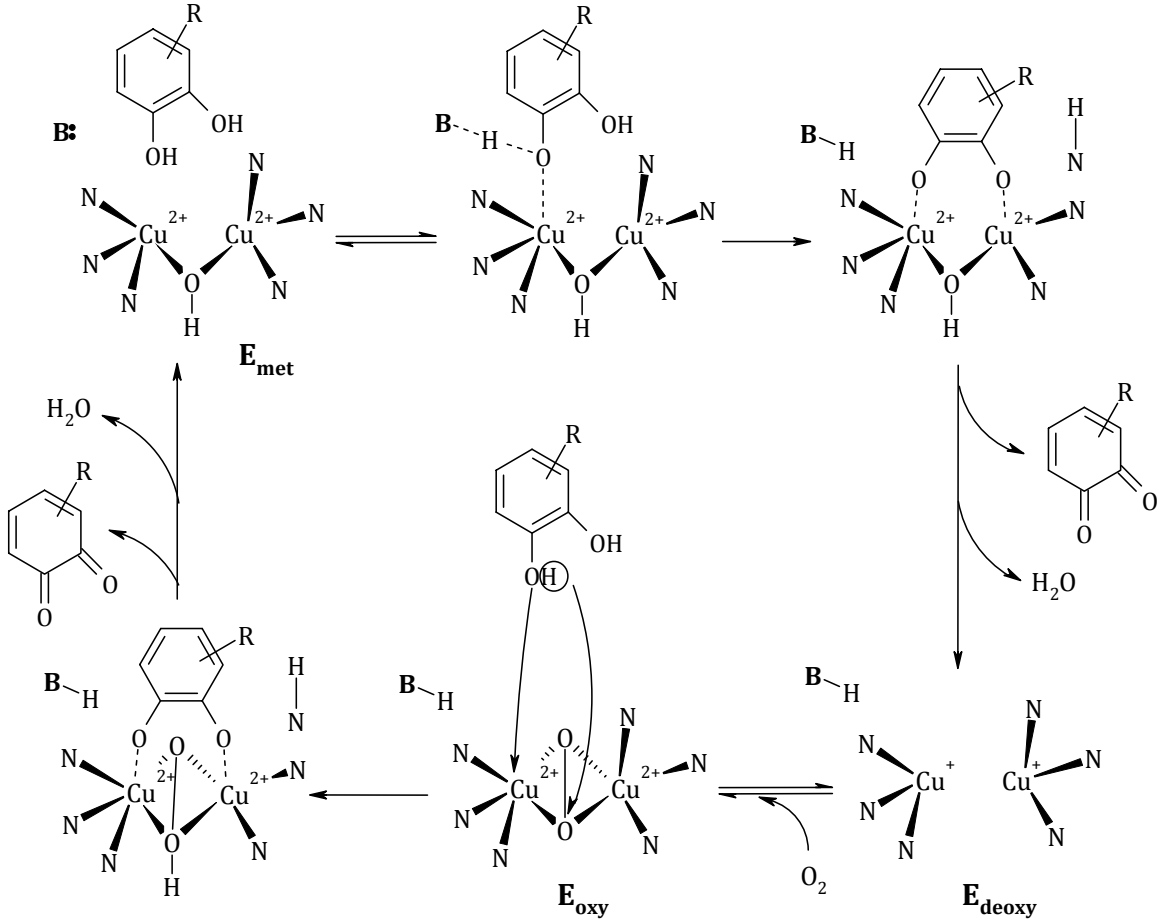
ნახ. 5.10. მცენარეების ფენოლოქსიდაზების მიერ კატალიზებული მონოფენოლაზური და დიფენოლაზური რეაქციები.

მონოფენოლაზური და დიფენოლაზური კატალიზური რეაქციები ხშირად არაფერმენტულ პროცესებთანაა შეუღლებული, მაგ., *o*-ქინონების ფორმირებას მოჰყვება არაფერმენტული კონდენსაციის რეაქციები, რომლის შედეგადაც პიგმენტები წარმოიქმნება.

ფენოლოქსიდაზის მოქმედების შესაძლო მექანიზმი შესწავლილია ბაზიდიალური სოკოს – *Agaricus bisporus* თიროზინაზის მაგალითზე. ეს ფერმენტი ფენოლოქსიდაზების ტიპიური წარმომადგენელია და სამი- *მეტ*-, *დეოქსი*- და *ოქსი*-ფორმების სახით არსებობს. ფერმენტის აქტიური ცენტრი ორბირთვიანია (ნახ. 5.11). თითოეული ბირთვის სპილენძის იონი ჰისტიდინის ნაშთების აზოტის სამი ატომის გარემოცვაში იმყოფება. სწორედ სპილენძის იონების ვალენტობით განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან ფენოლოქსიდაზის ფორმები, კერძოდ, *მეტ*- და *ოქსი*-ფორმებში სპილენძის იონები ორვალენტიანია, ხოლო *დეოქსი*-ფორმა ერთვალენტიან სპილენძს შეიცავს. სუბსტრატთან (მაგ., *o*-დიფენოლთან) დაკავშირება მხოლოდ *მეტ*- და *ოქსი*-ფორმებს შეუძლიათ, ხოლო *დეოქსი*-ფორმას ასეთი უნარი არ გააჩნია. მოლეკულური ჟანგბადი, რომელიც ფენოლების ჟანგვაში მონაწილეობს, პირიქით, მხოლოდ თავისუფალ დეოქსი-ფორმას უკავშირდება.

o-დიფენოლაზური რეაქცია სუბსტრატის დაკავშირებით იწყება. ამ დროს ფერმენტის *მეტ*-ფორმის (სქემაზე – E_{met}) ერთ-ერთ სპილენძის (II) იონს უკავშირდება *o*-დიფენოლი, რომელიც აქტიური ცენტრის

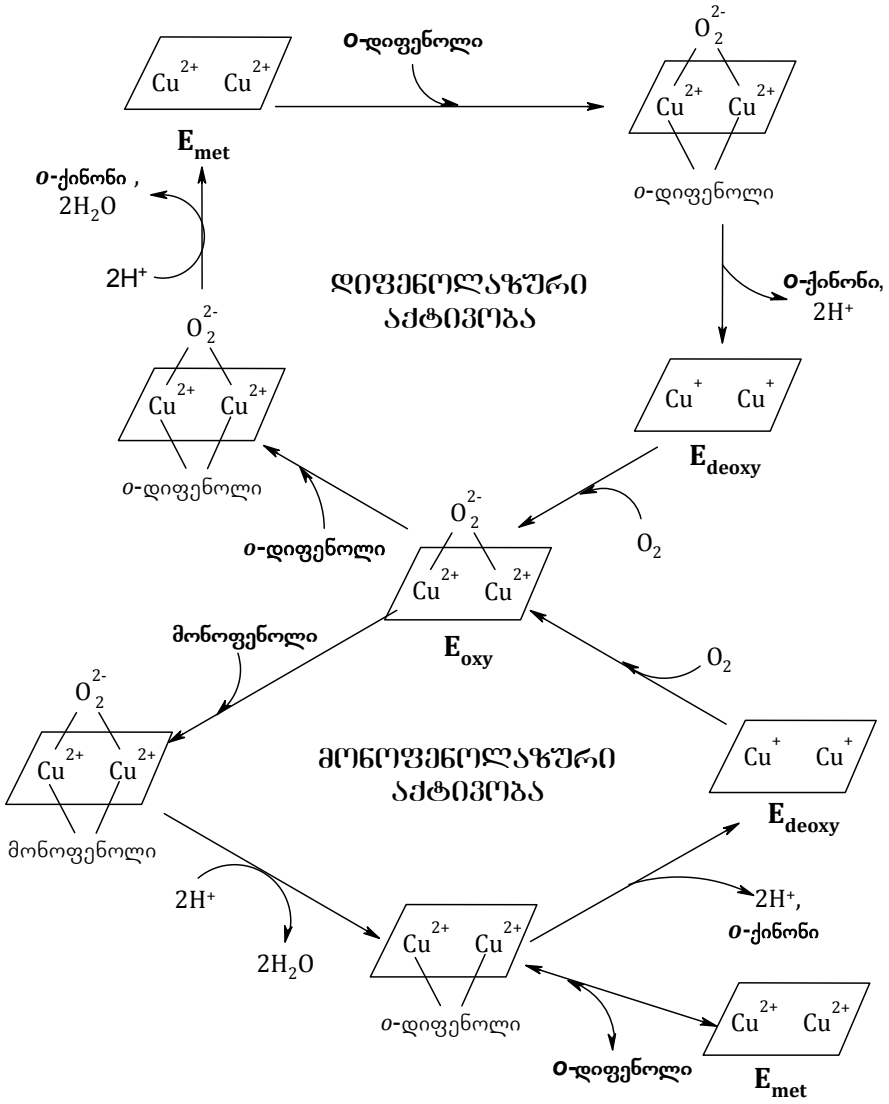
სიბრტყის მიმართ პერპენდიკულარულ (აქსიალურ) პოზიციას იკავებს. პროცესს თან ახლავს *o*-დიფენოლის ჰიდროქსილის ჯგუფებიდან ფერმენტის აქტიურ ცენტრზე პროტონების გადასვლა. პირველი მათგანი აპოფერმენტზე (სქემაზე აღნიშნულია, როგორც B) გადადის, ხოლო მეორე – ჰისტიდინის ნაშთის აზოტის ატომზე, რომელიც მეორე სპილენძის (II) იონიდან თავისუფლდება. ამის შემდეგ იწყება *o*-დიფენოლის ჟანგვის რეაქცია: ელექტრონები სუბსტრატიდან სპილენძის (II) იონებზე გადადიან, რის შედეგადაც *o*-ქინონი წარმოიქმნება, ხოლო ფერმენტი *დეოქსი*-ფორმაში გადადის (სქემაზე – E_{deoxy}). ამ ფორმას აქვს ორბირთვიანი აქტიური ცენტრი, სადაც მეტალების იონები ერთვალენტიან მდგომარეობაშია. *დეოქსი*-ფორმა სწრაფად იკავშირებს ჟანგბადის მოლეკულას და ფერმენტი *ოქსი*-ფორმაში გადადის, რომელსაც, ისევე როგორც *მეტ*-ფორმას, *o*-დიფენოლის მოლეკულის მიერთებისა და ჟანგვის უნარი გააჩნია.



ნახ. 5.11. ფენოლოქსიდაზის მოქმედების მექანიზმი.

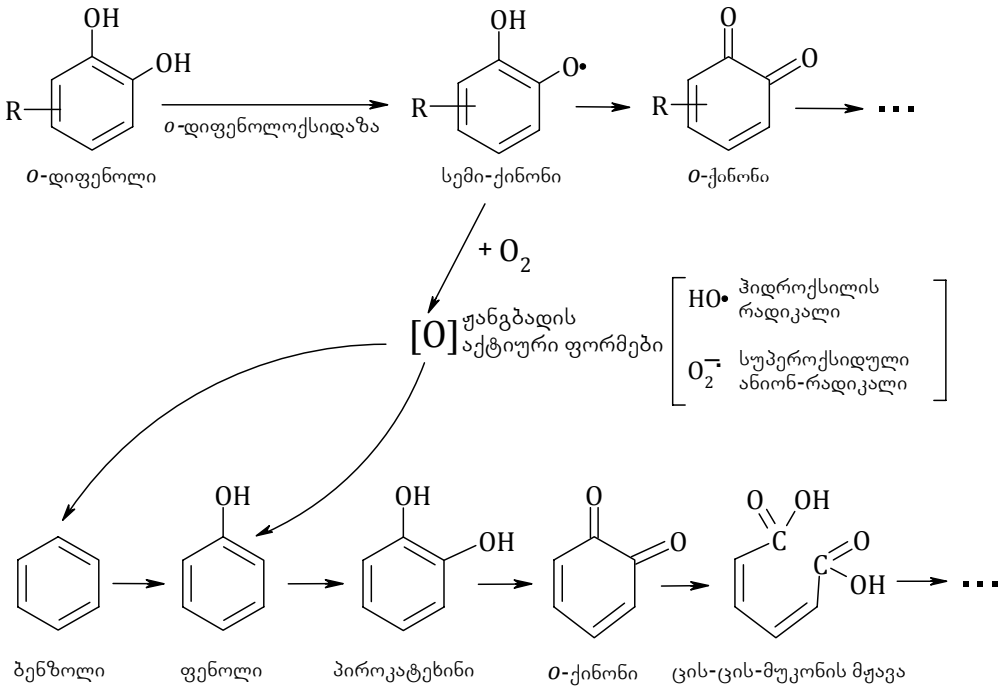
ფენოლოქსიდაზის *ოქსი*-ფორმას, *o*-დიფენოლის გარდა, მონოფენოლის მიერთებაც შეუძლია. ამ შემთხვევაში ფერმენტი მონოფენოლაზურ აქტივობას ამჟღავნებს. როგორც ნახ. 5.12-ზე წარმოდგენილი სქემიდან ჩანს, ფერმენტის ერთსა და იგივე იზოფორმას როგორც დიფენოლაზური, ასევე მონოფენოლაზური აქტივობის გამოვლენა შეუძლია.

ნაჩვენებია, რომ ზოგიერთ მცენარეში ფენოლოქსიდაზის აქტივობის ტიპი დამოკიდებულია ფერმენტის მრავლობითი ფორმების მოლეკულურ მასაზე, კერძოდ, დაბალი მოლეკულური მასის მქონე ფორმები (14, 21, 28, 35, 42, 55 და 70 kD) ამჟღავნებენ ორივე – მონოფენოლაზურ და დიფენოლაზურ აქტივობას, ხოლო მოლეკულური მასის ზრდასთან ერთად, 118 და 250 kD მასის მქონე ფორმებს მხოლოდ დიფენოლაზური აქტივობის გამოვლენა შეუძლიათ. ეს მოვლენა აიხსნება დაბალმოლეკულური ფორმების ასოციაციის დროს აქტიური ცენტრის სტერიული გადაფარვით, რაც ხელს უშლის მონოფენოლების დაკავშირებას ოლიგომერულ, მაღალმოლეკულურ ფორმებთან.



ნახ. 5.12. ფენოლოქსიდაზის დიფენოლაზური და მონოფენოლაზური რეაქციების მექანიზმი.

ძირითადი ფუნქციის – ფენოლური ნაერთების ჟანგვაში მონაწილეობის გარდა, ფენოლოქსიდაზას შეუძლია აგრეთვე აქტიურად ჩაერთოს ორგანული ქსენობიოტიკების ჟანგვით დეგრადაციაში. ამ დროს ფერმენტის მოქმედების მექანიზმი, ქსენობიოტიკების ქიმიურ ბუნებაზეა დამოკიდებულები. თუ ქსენობიოტიკი ფენოლური ბუნებისაა, მაშინ ის შეიძლება აღმოჩნდეს ფერმენტის სუბსტრატი და უშუალოდ დაიჟანგება ორივე გზით – მონოფენოლაზური და დიფენოლაზური რეაქციებით. სხვა შემთხვევაში, ე.ი. თუ ქსენობიოტიკი ფენოლოქსიდაზის სუბსტრატი არ აღმოჩნდება, სავარაუდოა, რომ ქსენობიოტიკის ჟანგვა ენდოგენურ ფენოლებთან თანადაჟანგვის მექანიზმით წარიმართება. მაგ., ნაჩვენებია, რომ ისპანახის ფენოლოქსიდაზა ეფექტურად ჟანგავს არომატულ ნახშირწყალბადებს ბენზოლს და ტოლუოლს, რის შედეგადაც ქინონები წარმოიქმნება. პროცესი მნიშვნელოვნად სტიმულირდება საინკუბაციო არეში ფენოლოქსიდაზის სუბსტრატის – პიროკატეხინის შეტანით. მოცემულ შემთხვევაში ფერმენტი ენდოგენური ფენოლის დაჟანგვით სემი-ქინონს და ქინონს წარმოქმნის, რომლებსაც მაღალი ჟანგვა-აღდგენითი პოტენციალი გააჩნიათ (ნახ. 5.13). სემი-ქინონს შუძლია მოლეკულური ჟანგბადის გააქტიურება და მისგან ჟანგბადის აქტიური ფორმების ფორმირება. ამ ფორმებს – სუპეროქსიდულ ანიონ-რადიკალსა ($O^{2-\cdot}$) და ჰიდროქსილის რადიკალს ($HO\cdot$) ორგანული ქსენობიოტიკების ჟანგვის უნარი გააჩნიათ. ამრიგად, ფენოლოქსიდაზა აქტიურად მონაწილეობს ორგანული ქსენობიოტიკების დეტოქსიკაციის პროცესში, რის საფუძველსაც ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების ფორმირებით მიმდინარე თანადაჟანგვის მექანიზმი წარმოადგენს.



ნახ. 5.13. ბენზოლის თანადაჟანგვის მექანიზმი *o*-დიფენოლის ფენოლოქსიდაზით ჟანგვის პროცესში.

სავარაუდოა, რომ ანალოგიური მექანიზმით იჟანგება ნიტრობენზოლი *m*-ნიტროფენოლად, აგრეთვე [C^3H_3] TNT-ს მეთილის ჯგუფი, რაც ნაჩვენებია ჩაის ფოთლებიდან გამოყოფილი ფენოლოქსიდაზის ფერმენტული პრეპარატის მაგალითზე.

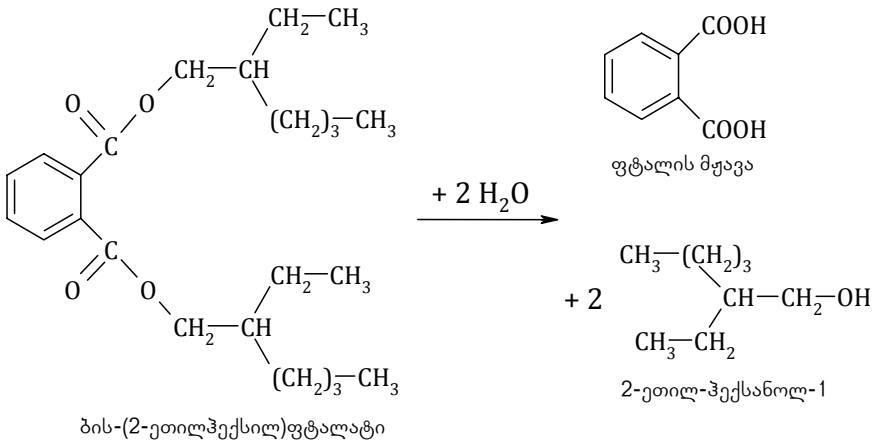
ქსენობიოტიკების ჟანგვით პროცესებში მცენარეული ფენოლოქსიდაზების მონაწილეობის შესახებ მონაცემები საკმაოდ მცირეა. ამ თვალსაზრისით უკეთესადაა შესწავლილი ბაზიდიალური სოკოების ლაკაზები (*p*-ფენოლოქსიდაზები). დადგენილია, რომ ლაკაზები მონაწილეობენ მრავალი ალიფატური და არომატული ნახშირწყალბადების დეგრადაციაში, აგრეთვე ალკენების ჟანგვაში. ნაჩვენებია, რომ სოკო *Trametes versicolor*-იდან გამოყოფილი ლაკაზის ნედლი ექსტრაქტი ჟანგავს 3,4-ბენზპირენს, ანტრაცენს, ქრიზენს, ფენანტრენს, აცენაფენს და სხვა პოლიციკლურ არომატულ ნახშირწყალბადებს. ამ ტოქსიკური ნაერთების ჟანგვითი პროცესების ინტენსივობა იზრდება ლაკაზების სუბსტრატების – ფენოლის, ანილინის, 4-ოქსიბენზოინის მჟავას და 4-ჰიდროქსიბენზილის სპირტის თანაობისას. ქსენობიოტიკების თანადაჟანგვის პროცესში ეს სუბსტრატები მედიატორების როლს ასრულებენ. როდესაც მედიატორის რედოქს-პოტენციალი (E_h) 0.9 V-ზე ნაკლებია, ჟანგვის რეაქციის სიჩქარე მედიატორების E_h-ის მნიშვნელობის ზრდის პირდაპირ პროპორციულად იზრდება, ხოლო თუ მედიატორის რედოქს-პოტენციალი 0.9 V-ს აღემატება, მაშინ რეაქციის სიჩქარე კლებულობს. ფენოლოქსიდაზების ბუნებრივი ნაერთები: მეთიონინი, ცისტეინი, აღდგენილი გლუტათიონი და სხვ., რომლებიც მედიატორების როლს ასრულებენ, აგრეთვე ასტიმულირებენ ქსენობიოტიკების ჟანგვას. ეს მონაცემები იმაზე მიუთითებენ, რომ *o*-დიფენოლოქსიდაზის მსგავსად, პოლიციკლურ არომატულ ნახშირწყალბადებს ლაკაზაც თანადაჟანგვის მექანიზმით ჟანგავს.

5.1.4 ესთერაზები

ტოქსიკური ორგანული ნაერთების ჰიდროლიზის რეაქციები სერინული ჰიდროლაზებით კატალიზდება. ასეთი ფერმენტებია: კარბოქსილესთერაზა (EC 3.1.1.1), არილესთერაზა (EC 3.1.1.2), ლიზოფოსფოლიპაზა (EC 3.1.1.5), აცილესთერაზა (EC 3.1.1.6), აცილგლიცეროლლიპაზა (EC 3.1.1.23), აცილნიტრატჰიდროლაზა (EC 3.1.1.28), პალმიტოლ-CoA-ჰიდროლაზა (EC 3.1.2.2), ამიდაზა (EC 3.5.1.4),

აცილ-არილამიდაზა (EC 3.5.1.13) და ა.შ. ასევე უნდა აღინიშნოს ფოსფატაზების (EC 3.1.3) ქვექვეკლასის ფერმენტები, რომლებიც მონაწილეობენ ფოსფორორგანული ტოქსიკანტების ჰიდროლიზში. სუბსტრატული სპეციფიკურობა ესთერაზებს საშუალებას აძლევს აქტიურად მიიღონ მონაწილეობა ლიპოფილური ქსენობიოტიკების დეტოქსიკაციის პირველ ფაზაში.

დადგენილია, რომ ხორბალი 12-მდე ესთერაზას შეიცავს. მათგან ერთ-ერთი სპეციფიკურია ისეთი სუბსტრატების მიმართ, რომლებიც ესთერის სპირტულ ნაშთში 6–8 ნახშირბადატომიანი ჯაჭვის მქონე რადიკალს შეიცავენ. აღმოჩნდა, რომ ესთერაზების ეს ფორმა აქტიურად მონაწილეობს ესთერული ტიპის ქსენობიოტიკის – ბის-(2-ეთილჰექსილ)ფტალატის ჰიდროლიზში (ნახ. 5.14). აღნიშნული ნაერთი გამოიყენება პლასტმასების წარმოებაში, როგორც დამარბილებელი საშუალება (პლასტიციზერი) და ერთ-ერთ ფართოდ გავრცელებულ ეკოტოქსიკანტს წარმოადგენს.



ნახ. 5.14. ფტალის მჟავას ესთერის ჰიდროლიზური გახლეჩა უმაღლესი მცენარეების ესთერაზებით.

ესთერაზები ეფექტურად აჰიდროლიზებენ *p*-ნიტროფენილაცეტატის და α-ნაფტილაცეტატის ტიპის მოდელურ ქსენობიოტიკებს. სხვადასხვა მცენარეების ესთერაზების აქტივობის შედარება უჩვენებს, რომ მოდელური ქსენობიოტიკების მიმართ აქტივობა ყველაზე მაღალია ხორბალში, თუმცა ამავე დროს სარეველებში – ველურ შვრიასა და ვენახის მელაკუდაში (*Alopecurus myosuroides*) ესთერაზა უფრო აქტიურად პესტიციდების ესთერების (მეთილ-დიკლოფოპის, ბრომოქსინილოქტანოატის და ბინა-პაკრილის) ჰიდროლიზს აკატალიზებს. ასეთი განსხვავება გამოწვეულია მცენარეებში ესთერაზების სხვადასხვა ფორმების არსებობით. ყველა გამოკვლეულ სარეველებში დომინანტურ ფორმებს ფუძე ესთერაზები (pI > 5.0) წარმოადგენენ, რომლებიც პესტიციდების მიმართ მაღალი თვისობით ხასიათდებიან, ხოლო ხორბალში ფუნქციონირებს მჟავა ესთერაზა (pI 4.6), რომელსაც პირიქით, ყველაზე მაღალი აქტივობა α-ნაფტილაცეტატის მიმართ აქვს და პესტიციდების მიმართ სპეციფიკურობას არ ამჟღავნებს.

მარცვლოვანი კულტურებისა და სარეველების ჰიდროლიზური ფერმენტების ოჯახი მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ როგორც შიდაუჯრედულ მეტაბოლურ პროცესებში, ასევე ჰერბიციდების აქტივაციაშიც (ზოგიერთი ესთერული ტიპის ჰერბიციდი თავის აქტივობას მხოლოდ ჰიდროლიზური დაშლის შემდეგ ამჟღავნებს). მაგ., სერინული ჰიდროლაზების ოჯახის წარმომადგენელი – კარბოქსილესთერაზა, შესაბამისი ესთერული წინამორბედების ჰიდროლიზის შედეგად ააქტიურებს ჰერბიციდებს – არილოქსიფენოქსიპროპიონატებს. ეს ესთერაზა იდენტიფიცირებულია მელაკუდაში, სარეველაში, რომელიც ჩრდილოეთ ევროპაში მარცვლოვან კულტურებს დიდ პრობლემებს უქმნის. აღნიშნული ფერმენტი კლონირებული და ექსპრესირებულია *Pichia pastoris*-ს საფუარში. აღმოჩნდა, ესთერაზა ფორმირდება ამ გენ-მოდიფიცირებული შტამის ღრმა კულტივირების შედეგად, როგორც არაუჯრედული პროდუქტი. ამ ფერმენტის კლონირება მცენარეებშიცაა განზრახული.

5.1.5 რედუქტაზები

პირველადი გარდაქმნა ზოგიერთი ქსენობიოტიკისათვის აღდგენით რეაქციას წარმოადგენს. ასეთ ტოქსიკანტებს წარმოადგენენ ერთი მხრივ ნიტროჯგუფების შემცველი ნაერთები (ნიტრობენზოლი, დინიტრობენზოლი, ფეთქებადი ნივთიერებები – TNT, ნიტროგლიცერინი, RDX, HMX და სხვ.), მეორე მხრივ კი პოლიჰალოგენირებული ნახშირწყალბადები (ქლორირებული ალკანები, ალკენები, არენები, ბიფენილები და ა.შ.).

მრავალ ორგანიზმებში TNT ამონიდინიტროტოლუოლებამდე და/ან დიამინონიტროტოლუოლამდე აღდგება. ნიტროარომატული ტოქსიკანტების მინერალიზაციის უნარის მქონე ზოგიერთი მიკროორ-განიზმი TNT-ს უფრო ღრმად – ტრიამინოტოლუოლამდე აღადგენს, რომელიც შემდგომ შედარებით ადვილად იჟანგება ოქსიდაზებით. ნიტრო-ჯგუფების აღდგენის რეაქციებს ნიტრორედუქტაზები აკატალიზებენ.

ქლორირებულ ნახშირწყალბადებში ჰალოგენის ატომი მჟანგველი ფერმენტებისათვის მიუწვდომელს ხდის ალიფატური ჯაჭვის ან არომატული ბირთვის ნახშირბადატომებს, ამიტომ ამ ნაერთების პირველად გარდაქმნებს ხშირად აღდგენითი დეჰალოგენირება წარმოადგენს, რის შემდეგაც ჰალოგენისაგან გან-თავისუფლებული ნახშირბადოვანი ჩონჩხი გაცილებით ადვილად ექვემდებარება ჟანგვით გარდაქმნებს. აღდგენითი დეჰალოგენირების რეაქციები დეჰალოგენაზებით კატალიზდება.

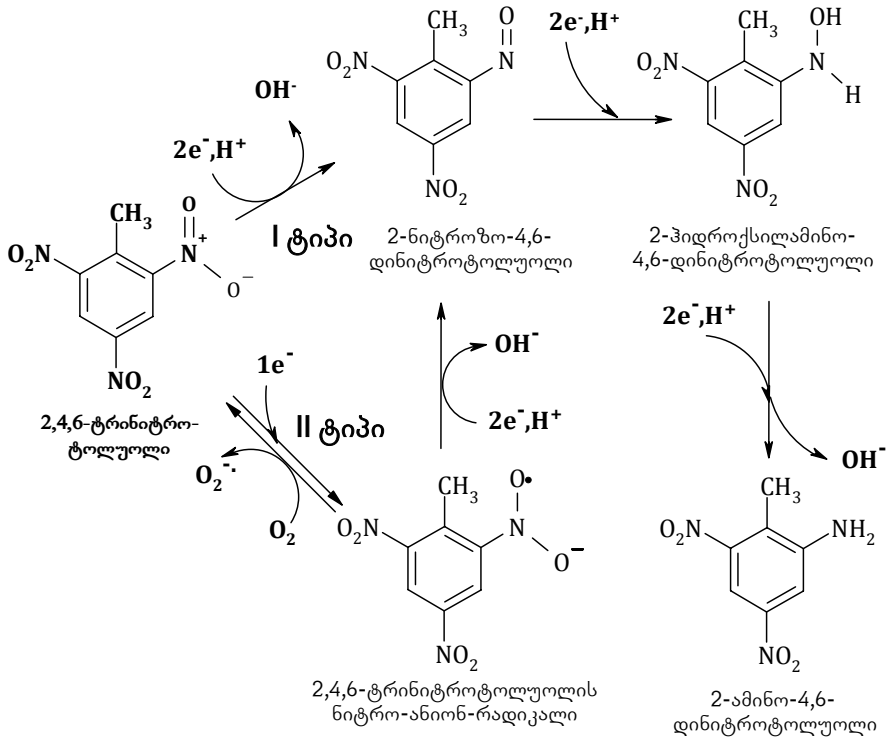
ფერმენტები, რომლებიც აკატალიზებენ TNT-ს ტიპის ფეთქებადი ნივთიერებების ნიტროჯგუფების აღდგენას, ე.წ. არასპეციფიკურ NAD(P)H-დამოკიდებულ ნიტრორედუქტაზებს (EC 1.6.6) წარმოადგენენ. ეს ფერმენტები აღმოჩენილია ყველა ბიოლოგიურ ობიექტში: ცხოველებში, მცენარეებსა და მიკრო-ორგანიზმებში. მათგან ყველაზე უკეთ შესწავლილია *Enterobacter cloacae* ნიტრორედუქტაზა. მისი აპო-ფერმენტი ორ მონომერს შეიცავს, რომლებიც დიმერს წარმოქმნიან. დიმერის ზედაპირთან დაკავში-რებულია ფლავინმონონუკლეოტიდის ორი პროსთეტური ჯგუფი. ამ ნუკლეოტიდის ორი კოფაქტორის საშუალებით ფერმენტი NADH-იდან და/ან NADPH-იდან აღმდგენელ ექვივალენტებს ღებულობს. ჩვეულებრივ, თავისუფალ დაჟანგულ ფლავინს ბრტყელი კონფიგურაცია გააჩნია, მაგრამ დაჟანგულ ნიტრორედუქტაზაში ფლავინის ბირთვი 16°-იანი კუთხით მოხრილ კონფორმაციას იღებს. ასეთი დახრის არსებობა ხელს უწყობს დაჟანგული ფერმენტის აღდგენას ფლავინის ბირთვზე ორი ელექტრონის გადატანით, რის შედეგადაც დახრილობა 25°-მდე იზრდება. ფერმენტის ასეთი აღდგენისათვის აუცილებელია ორი ელექტრონი, რადგან ერთელექტრონიანი აღდგენის შემდეგ წარმოიქმნება ფლავინის სემი-ქინონური ფორმა, რომელიც აქტიური ცენტრის მოხრილი კონფორმაციის გამო არასტაბილურია, ვინაიდან სემი-ქინონური ფორმის ხანგრძლივი შენარჩუნება მხოლოდ ბრტყელი კონფიგურაციის დროს არის შესაძლებელი.

ნიტრორედუქტაზები განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ისეთი არომატული ნიტრო-ნაერთების გაუვნებელყოფისათვის, როგორებიცაა ფეთქებადი ნაერთები: TNT, RDX და HMX. TNT-ს ტოქსიკურობა და მუტაგენურობა გამოწვეულია ნიტრო-ჯგუფების არსებობით, აგრეთვე შუალედური ნაერთების ნიტროზო- და ჰიდროქსილამინური ჯგუფებით. ნაჩვენებია, რომ ნიტრო-ჯგუფების ამინო-ჯგუფებამდე სრული აღდგენა მუტაგენურ ეფექტს, და შესაბამისად, მოცემული ნივთიერების ტოქსიკურობას მნიშვ-ნელოვნად ამცირებს.

ნიტრორედუქტაზით TNT-ს აღდგენა განპირობებულია თვით ტოქსიკანტის ქიმიური სტრუქტურით. აზოტის ატომს TNT-ს ნიტრო-ჯგუფებში ჟანგბადატომების მაღალი ელექტროუარყოფითობის გამო ნაწილობრივ დადებითი მუხტი გააჩნია. შესაბამისად, ეს მუხტი და, აგრეთვე თვით აზოტის მნიშვნე-ლოვანი ელექტროუარყოფითობა ამ ნიტრო-ჯგუფებს ადვილად აღდგენის უნარს ანიჭებენ. მეორე მხრივ, TNT-ს არომატული ბირთვის დელოკალიზებული ელექტრონები ნიტრო-ჯგუფებთან მიიზიდებიან და, ბირთვი ელექტროფილური ხდება.

ნიტრორედუქტაზა TNT-ს ნიტრო-ჯგუფების აღდგენისათვის, ელექტრონების წყაროდ აღდგენილ პირიდინნუკლეოტიდებს (NADH-სა და NADPH-ს) იყენებს. არსებობს ნიტრორედუქტაზების ორი ტიპი (ნახ. 5.15): I ტიპის ნიტრორედუქტაზები, რომლებიც ფუნქციონირებენ ცხოველებში, მცენარეებსა და ზოგიერთ მიკროორგანიზმებში (მაგ., ბაქტერიების წარმომადგენლებში *Bacillus, Staphylococcus, Pseudo-*

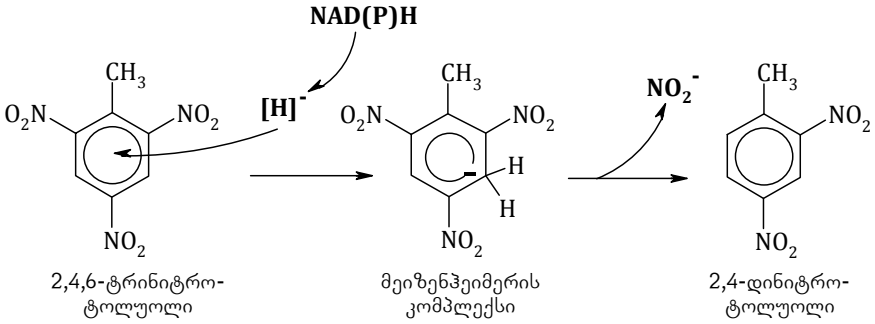
monas და აქტინომიცეტებში), თითოეული ნიტრო-ჯგუფების აღდგენას სამ ეტაპად ახორციელებენ. თითოეულ ეტაპზე ორელექტრონიანი აღდგენა ხდება და შუალედურ პროდუქტებად TNT-ს ნიტროზო- და ჰიდროქსილამინო-წარმოებულები მიიღება. მთლიანად ეს პროცესი თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის გარეშე მიმდინარეობს. I ტიპის ნიტრორედუქტაზები არ არიან მგრძნობიარე ჟანგბადის მიმართ, ე.ი. შეუძლიათ იმოქმედონ როგორც აერობულ, ასევე ანაერობულ პირობებში. II ტიპის ნიტრორედუქტაზები (რომლებიც გამოვლენილია ვირთაგვას ღვიძლის მიკროსომებში, და აგრეთვე *Escherichia coli*-სა და *Clostridium*-ის ცალკეულ კულტურებში) მხოლოდ ანაერობულ პირობებში ფუნქციონირებენ. მათ მიერ კატალიზებულ რეაქციაში განსხვავებულია პირველი ეტაპი, რომლის დროსაც TNT-ს ერთელექტრონიანი აღდგენა ხდება და ნიტრო-ანიონ-რადიკალი წარმოიქმნება, შემდეგ კი აღდგენითი პროცესი I ტიპის ნიტრორედუქტაზის ანალოგიურად მიმდინარეობს. აერობულ პირობებში სწორედ ეს, პირველი სტადია შექცევადი ხდება, ვინაიდან ნიტრო-ანიონ-რადიკალი მოლეკულურ ჟანგბადთან რეაგირებისას TNT-ს წარმოქმნით იშლება, ხოლო ჟანგბადიდან სუპეროქსიდული ანიონ-რადიკალი გენერირდება.



ნახ. 5.15. ორი ტიპის ნიტრორედუქტაზების მოქმედების მექანიზმი.

უნდა აღინიშნოს, რომ TNT-ს პირველი ნიტრო-ჯგუფის (2 ან 4-ის მდგომარეობაში) აღდგენის რეაქცია ბევრად სწრაფად მიმდინარეობს, ვიდრე დანარჩენი ჯგუფებისა, რადგანაც ნიტრო-ჯგუფის გარდაქმნა ამინურ ჯგუფად ნიტრო-არომატულ ბირთვში ელექტრონულ დეფიციტს ამცირებს, შესაბამისად, ელექტროფილურობაც მცირდება და დანარჩენი ნიტრო-ჯგუფების აღდგენისათვის საჭიროა უფრო დაბალი ჟანგვა-აღდგენითი პოტენციალი.

ამინამდე აღდგენის გარდა, ნიტრორედუქტაზები აკატალიზებენ აგრეთვე TNT-ს მოლეკულებიდან *o*-ნიტრო-ჯგუფის მოცილებას (ნახ. 5.16). როგორც ზემოთ აღინიშნა, TNT-ს არომატულ ბირთვში ელექტრონების დეფიციტი ნუკლეოფილურ შეტევას ასტიმულირებს. ამის გამო არომატულ ბირთვზე შეიძლება მოხვდეს არა ელექტრონი, არამედ აღდგენილი პირიდინნუკლეოტიდებისაგან მოხლეჩილი ჰიდრიდ-ანიონი. ასეთ შემთხვევაში TNT-დან წარმოიქმნება მეიზენჰეიმერის კომპლექსის ტიპის არაარომატული სტრუქტურა. ამ კომპლექსიდან ნიტრიტ-ანიონის მოხლეჩით 2,4-დინიტროტოლუოლის ფორმირება ხდება. უნდა აღინიშნოს აგრეთვე, რომ აღწერილი პროცესი უფრო დამახასიათებელია ანაერობული პირობებისათვის, ხოლო აერობულ პირობებში ნიტრო-ჯგუფების აღდგენა ხდება.



ნახ. 5.16. ნიტრორედუქტაზით TNT-ს დენიტრირების მექანიზმი.

მცენარეები, რომლებიც ფეთქებადი ნივთიერებებით დაბინძურებული ნიადაგების და გრუნტის წყლების ფიტორემედიაციისათვის გამოიყენება, აუცილებლად უნდა შეიცავდნენ მაღალაქტიურ ნიტრორედუქტაზებს. წყალხსნარიდან TNT-ს შეთვისების სხვადასხვა უნარის მქონე მცენარეების ნიტრორედუქტაზული აქტივობის შედარება აჩვენებს, რომ რაც უფრო მაღალია მცენარის ნიტრორედუქტაზული აქტივობა, მით უფრო სწრაფად ხდება TNT-ს ასიმილირება. ეს შედეგები საშუალებას იძლევა ვივარაუდოთ, რომ ნიტრორედუქტაზის აქტივობა შეიძლება გამოვიყენოთ TNT-თი დაბინძურებული გარემოს ფიტორემედიაციისათვის მცენარეების შერჩევის ბიოქიმიურ კრიტერიუმად. დადგენილია აგრეთვე, რომ TNT-ს ფერმენტული გარდაქმნების შედეგად ძირითადად მონოამინოწარმოებულების (2-ამინო-4,6-დინიტროტოლუოლის და 4-ამინო-2,6-დინიტროტოლუოლის) ფორმირება ხდება, რომლებიც უპირატესად (ზოგიერთ შემთხვევაში 60%-მდე) მცენარეული უჯრედის უხსნად ბიოპოლიმერებთან (მაგ., ჰემიცელულოზასთან და ლიგნინთან) კონიუგირებენ და უჯრედის კედელში გროვდებიან.

TNT-თი დაბინძურებული ნიადაგების ფიტორემედიაციაში, ძალიან ეფექტურია მცენარეებისა და მიკროორგანიზმების კონსორციუმების მონაწილეობა – რემედიაციის პროცესის საწყის ეტაპზე მაღალაქტიური ნიტრორედუქტაზის მქონე ბაქტერიებს შეუძლიათ ნიადაგში TNT-დან მონოამინოდინიტროტოლუოლები და დიამინოტოლუოლები წარმოქმნან, რომლებიც მცენარეებით ადვილად ამოიწვლილება ნიადაგიდან. მაგ., ასეთ ფიტორემედიაციულ სისტემას ქმნიან *Pseudomonas*-ის ბაქტერიული კულტურა და ბალახოვანი მცენარე – სწორი შვრიელა (*Bromus erectus*). არსებობს აგრეთვე ალტერნატიული პერსპექტივა – ბაქტერიული ნიტრორედუქტაზების გენების მქონე ტრანსგენური მცენარეების გამოყენება.

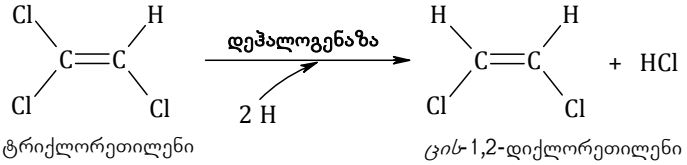
5.1.6 დეჰალოგენაზები

დიოქსინების, პოლიქლორირებული ბიფენილების, ქლორირებული გამხსნელების, ქლორორგანული პესტიციდებისა და სხვა ჰალოგენ-შემცველი ორგანული ქსენობიოტიკების დეტოქსიკაციის საწყის სტადიას ჰალოგენის ატომის მოცილება, ანუ დეჰალოგენირება წარმოადგენს. ამ გზით ჰალოგენირებული ტოქსიკანტისაგან ნაკლებად ტოქსიკური პროდუქტი მიიღება, რომელიც შემდგომში გაცილებით ადვილად დეგრადირდება, ვიდრე საწყისი ნაერთი. დეჰალოგენირების პროცესი შეიძლება წარიმართოს როგორც ჟანგვითი, ასევე აღდგენითი რეაქციების საშუალებით. აღდგენითი დეჰალოგენირება მიმდინარეობს როგორც აერობულ, ასევე ანაერობულ პირობებში და ეს პროცესი სპეციფიკური ფერმენტების – დეჰალოგენაზების საშუალებით კატალიზდება. დეჰალოგენაზა საკვანძო ფერმენტია ე.წ. ჰალორესპირატორულ სუნთქვაში, რომელიც დამახასიათებელია ზოგიერთი გრამდადებითი ბაქტერიებისათვის, აგრეთვე δ- და ε-პროტეობაქტერიისათვის. ეს მიკროორგანიზმები ქლორალკენებს (ტრიქლორეთილენს, ტეტრაქლორეთილენს) და ქლორარომატულ ნაერთებს (ქლორფენოლებს, 3-ქლორბენზოის მჟავას) ელექტრონების ტერმინალურ აქცეპტორად იყენებენ და დეჰალოგენირებით გამოთავისუფლებული მეტაბოლური ენერგიის აკუმულირებას ახდენენ.

ცნობილია, რომ ზოგიერთ მცენარეს (სოია, სამყურა, ხორბალი და სხვ.) უნარი შესწევს განახორციელოს პოლიქლორირებული ბიფენილების დეჰალოგენირება. ამ დროს პროცესის სპეციფიკურობას

ქლორის ატომების რაოდენობა და არომატულ ბირთვში მათ მიერ დაკავებული პოზიცია განსაზღვრავს.

წყლის მცენარე კანადური ელოდეა (*Elodea canadensis*) ტრიქლორეთილენს ბაქტერიების მსგავსად დეჰალოგენაზის საშუალებით გარდაქმნის (ნახ. 5.17). აღმოჩნდა, რომ ამ მცენარეში ფერმენტს არომატული ქლორნაწარმის სუბსტრატად გამოყენება არ შეუძლია.



ნახ. 5.17. კანადურ ელოდეაში ტრიქლორეთილენის გარდაქმნა დეჰალოგენაზით.

ჰიბრიდული ვერხვი იგივე ტრიქლორეთილენის ტრანსფორმაციის დროს მეტაბოლიტებად ტრიქლორძმარმჟავას, დიქლორძმარმჟავასა და ტრიქლორეთანოლს წარმოქმნის, ე.ი. ამ მცენარეში ქლორირებული ტოქსიკანტი ჟანგვითი დეგრადაციის გზით გარდაიქმნება. დადგენილია, რომ ამ შემთხვევაში პროცესი მიკროსომული ციტოქრომ P450-ით კატალიზდება.

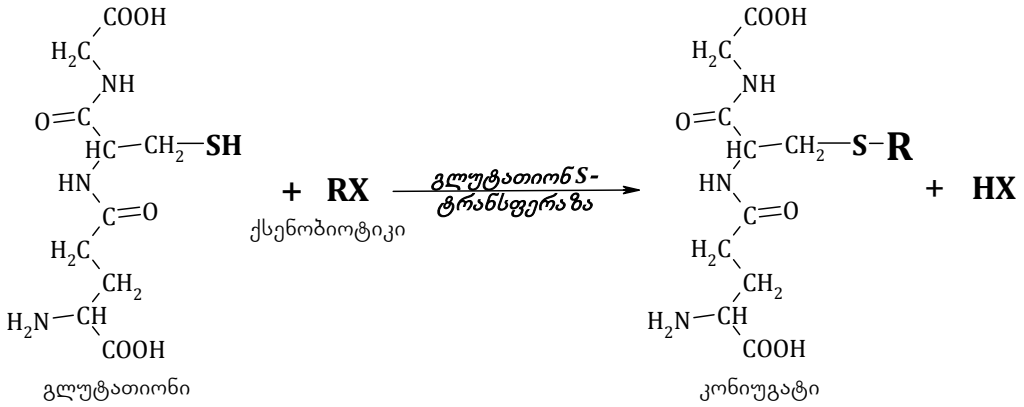
5.2 ქსენობიოტიკთა კონიუგაციაში მონაწილე ფერმენტები

დეტოქსიკაციურ პროცესებში კონიუგაციის რეაქციებს აკატალიზებენ ფერმენტები, რომლებიც კლასიფიცირდებიან, როგორც ტრანსფერაზები (EC 2). ეს რეაქციები ქსენობიოტიკების ფუნქციონალიზაციის შემდგომი პროცესებია. შესაბამისად, ტრანსფორმაციის ამ, მეორე ფაზის დროს, მცენარეული უჯრედის ენდოგენურ ნაერთებთან უცხო ნივთიერებების დაკავშირება ხდება. ამ პროცესში ცალკეული ფერმენტის მონაწილეობა განისაზღვრება ქსენობიოტიკების ქიმიური ბუნებით და შესაბამისი ენდოგენური ნაერთების არსებობით. დღეისათვის არსებული მონაცემების თანახმად, კონიუგაციის პროცესებს შემდეგი ფერმენტები აკატალიზებენ: გლუტათიონ S-ტრანსფერაზა (EC 2.8.1.5), O-გლუკოზილ-ტრანსფერაზა (EC 2.4.1.7), N-გლუკოზილ-ტრანსფერაზა (EC 2.4.1.71), N-მალონილ-ტრანსფერაზა (EC 2.3.1.114), პუტრესცინ N-მეთილ-ტრანსფერაზა (EC 2.1.1.53) და ზოგიერთი სხვა. ბუნებრივ პირობებში ეს ფერმენტები უჯრედს ნივთიერებათა ნორმალური ცვლისათვის ესაჭიროება, მაგრამ ტოქსიკური ნაერთების არსებობისას ისინი დეტოქსიკაციურ პროცესებში ერთვებიან. ყველა ენდოგენურ ნივთიერებას, რომლებიც კონიუგაციისათვის გამოიყენება, ჰიდროფილური ბუნება აქვს, ამდენად, კონიუგაციის შედეგად ორგანული ტოქსიკანტების ლიპოფილურობა მნიშვნელოვნად მცირდება. ასეთ კონიუგატებს ციტოპლაზმაში გადაადგილების მაღალი უნარი გააჩნიათ, ამიტომ ისინი კომპარტმენტალიზაციის ფაზის დროს ადვილად ტრანსპორტირდებიან ვაკუოლებსა და უჯრედის კედლებში.

ფართო სპეციფიკურობის მქონე ფერმენტების ჯგუფი – გლუტათიონ S-ტრანსფერაზები (გლუტათიონ S-ალკილტრანსფერაზა, გლუტათიონ S-არილ-ტრანსფერაზა, გლუტათიონ S-არილალკილ-ტრანსფერაზა, S-(ჰიდროქსიალკილ)გლუტათიონ-ლიაზა და სხვ.) ელექტროფილური ტოქსიკური ნივთიერებების აღდგენილ გლუტათიონთან შეერთების რეაქციებს აკატალიზებენ. გლუტათიონ S-ტრანსფერაზები კოდირებულია გენების მრავალფეროვანი ოჯახით და 6 კლასად იყოფიან. მცენარეებში გვხვდება გლუტათიონ S-ტრანსფერაზის π, τ, θ, ζ და λ კლასები. ეს ფერმენტი ქსენობიოტიკის (ან მისი ტრანსფორმაციის შუალედური პროდუქტის) ფუნქციურ ჯგუფსა და გლუტათიონის ცისტეინის ნაშთის SH-ჯგუფებს შორის რეაქციას ახორციელებს, რის შედეგადაც გოგირდის ატომს ქსენობიოტიკი კოვალენტური ბმით უკავშირდება (ნახ. 5.18).

გლუტათიონ S-ტრანსფერაზა – უჯრედული სისტემის უნივერსალური ინსტრუმენტია ქსენობიოტიკების უტილიზაციისათვის არამარტო მცენარეებში, არამედ სხვა ორგანიზმებშიც. ნაჩვენებია, რომ ფერმენტი მონაწილეობს ჰერბიციდების ფართო სპექტრის კონიუგაციაში: FOE 5043 (ფლუფენაცეტი), ტრისულფურონი, ქლორიმურონ-ეთილი, აცეტოქლორი, მეტოლაქლორი, ალაქლორი, ატრაზინი, საფენე-

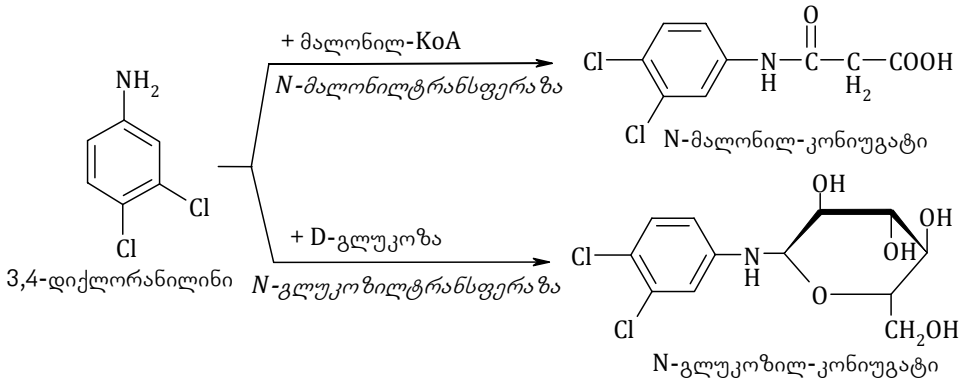
რები, ფლუოროდიფენი და მრავალი სხვ. უნდა აღინიშნოს, რომ ფერმენტს შეუძლია გლუტათიონთან დაკავშიროს როგორც ორგანული ტოქსიკანტები, ისე მძიმე მეტალები: Pb, Zn, Cd, Mn, Cu და სხვ.



ნახ. 5.18. ქსენობიოტიკების კონიუგაცია გლუტათიონთან.

კონიუგაციაში მონაწილე ტრანსფერაზების მეორე ჯგუფი – გლუკოზილტრასფერაზები – გლუკოზასა და ქსენობიოტიკების ფუნქციურ ჯგუფებს შორის რეაქციებს აკატალიზებენ. ასეთ ფუნქციურ ჯგუფს ხშირად ჰიდროქსილი ან ამინო-ჯგუფი წარმოადგენს. გლუკოზასთან მათი კონიუგაცია შესაბამისად O-გლუკოზილტრასფერაზისა და N-გლუკოზილტრასფერაზის საშუალებით ხორციელდება. ორივე ფერმენტი ჰერბიციდების (მაგ., 2,4-D-ს, საფენერების) და მთელი რიგი ორგანული ტოქსიკანტების (მაგ., 3,4-დიქლორანილინის, 4-ნიტროფენოლის, 2,4,5-ტრიქლორფენოლის) მოქმედებით ინდუცირდება.

შესაძლებელია, რომ სხვადასხვა მცენარეებში ერთი და იგივე ქსენობიოტიკის კონიუგაცია განსხვავებული ტრანსფერაზებით წარიმართოს. მაგ., სოიის და წიწმატის ფესვის ქსოვილის კულტურებში 3,4-დიქლორანილინის მეტაბოლიზმის შესწავლამ უჩვენა, რომ სოიის უჯრედებში ქსენობიოტიკი კონიუგირდება მალონილთან N-მალონილტრანსფერაზის საშუალებით, ხოლო წიწმატის უჯრედებში გლუკოზასთან შეერთების რეაქციას N-გლუკოზილტრანსფერაზა აკატალიზებს (ნახ. 5.19).



ნახ. 5.19. მცენარეებში 3,4-დიქლორანილინის კონიუგაციის შესაძლებელი გზები.

მცენარეებში ინსექტიციდ DDT-ს მეტაბოლიზმის რაოდენობრივი შესწავლით საინტერესო შედეგებია მიღებული. როგორც ცნობილია, ეს ტოქსიკური ნაერთი წინასწარ იჟანგება 2,2-ბის(4-ქლორფენილ)ძმარმჟავამდე, ხოლო შემდეგ გლუკოზასთან კონიუგირდება და O-გლუკოზიდს წარმოქმნის. ამ უკანასკნელ რეაქციას O-გლუკოზილტრანსფერაზა აკატალიზებს. გამოთვლილია, სოიის უჯრედების 1 გრამი (ნედლი მასა), შეიცავს იმდენ O-გლუკოზილტრანსფერაზას, რამდენსაც 1 საათის განმავლობაში 855 მკგ DDT-ს მეტაბოლიზმის შუალედური პროდუქტების კონიუგაცია შეუძლია. უდავოა, რომ ასეთი სახის ექსპერიმენტები მცენარეული ფერმენტების ეკოლოგიური პოტენციალის რაოდენობრივი შეფასების საშუალებას იძლევა.

თავი 6. ბიომემბრანები.
აღნაგობა, შემადგენლობა და ნივთიერებათა ტრანსპორტი

6.1 ბიომემბრანა – უჯრედის სტრუქტურული და ფუნქციური ერთეული

მემბრანული სისტემა უჯრედისათვის სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვან სტრუქტურულ და ფუნქციონალურ ერთეულს წარმოადგენს. პლაზმური მემბრანა უჯრედს გარემოსაგან განამხოლოებს და ამასთან ერთად, მაღალშერჩევითი უნარის მქონე განვლადობის ბარიერს ქმნის. მემბრანაში უამრავი სატრანსპორტო ცილა–ფერმენტებია, რომლებიც შიდაუჯრედული შიგთავსის მეტნაკლებად მუდმივ მოლეკულურ და იონურ შემადგენლობას უზრუნველყოფენ. შიდა მემბრანებს მიეკუთვნება მიტოქონდრიების, ქლოროპლასტების მემბრანული სისტემები და აგრეთვე ენდოპლაზმური რეტიკულუმი გოლჯის აპარატთან ერთად. ისინი არანაკლებ მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ როგორც მეტაბოლური პროცესების განხორციელებაში, ასევე მათ მართვასა და რეგულირებაში. ამ მემბრანებით ეუკარიოტული უჯრედების შიგთავსი ცალკეულ ნაკვეთურებად იყოფა და ამ გზით სათანადო შიდაუჯრედული "მიკროკლიმატი" ყალიბდება. უჯრედის ჰომეოსტაზის შენარჩუნება, ნივთიერებათა შერჩევითი ტრანსპორტი, სპეციფიკური რეცეპტორებით გარედან სიგნალის მიღება, ნერვული იმპულსის გატარება, ჰორმონებზე უჯრედის რეაგირება, ბაქტერიათა მოძრაობა კვების წყაროებისაკენ, ესაა ის მეტად არასრული ჩამონათვალი, რომლებშიც ეს მემბრანები მონაწილეობენ და უჯრედის ცხოველმყოფელობას განაპირობებენ.

მრავალი ფერმენტი თავის კატალიზურ აქტივობას მხოლოდ მემბრანაში ჩაშენების, ანუ მეხუთეული სტრუქტურის შეძენის შემდეგ ავლენს. ამგვარად, მემბრანა ფერმენტთათვის არამარტო დამმაგრებელი შტატივის ("შემდუღებელი ცემენტის"), არამედ მათი აქტიურობისათვის აუცილებელ კოფაქტორულ ფუნქციასაც ასრულებს. მემბრანათა უზოგადეს დანიშნულებას სტრუქტურისა და ფუნქციის მთლიანობის შენარჩუნება წარმოადგენს.

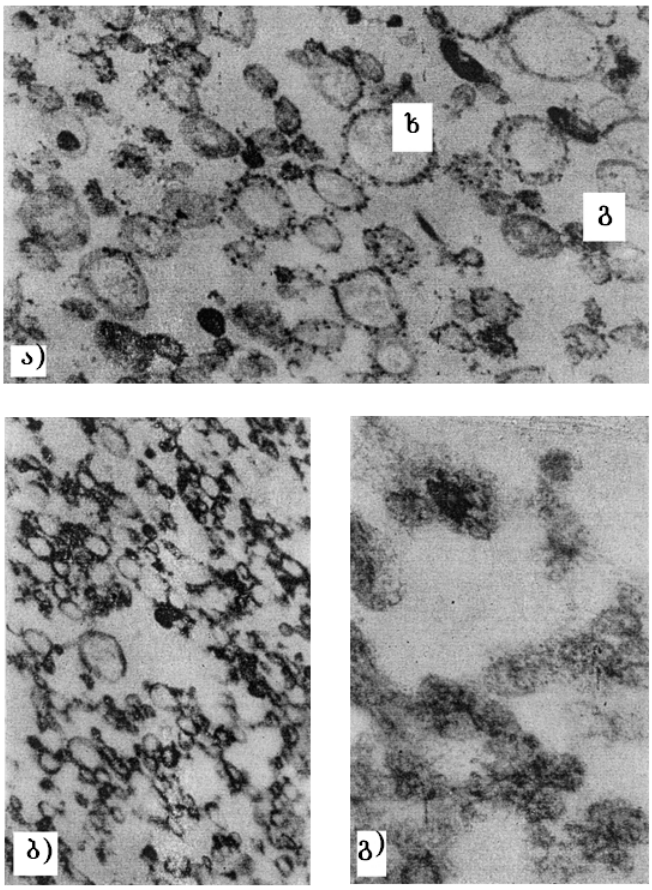
ქსენობიოქიმიური თვალსაზრისით განსაკუთრებით საყურადღებოა ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანები, რამდენადაც მათში ლოკალიზებულია ის ფერმენტული სისტემები, რომლებიც უცხო ნაერთთა ჟანგვით დეგრადაციას ახორციელებენ. აქ ცენტრალური პოზიცია ციტოქრომ P450-შემცველ ელექტრონთა თავისუფალ სატრანსპორტო სისტემას უკავია. მემბრანის ჰიდროფობული გარემო ამ მულტიფერმენტული სისტემისათვის ოპტიმალური სამოქმედო არეა. მისი თითოეული წარმომადგენელი შესანიშნავად "აგნებს" და "უტევს" ქსენობიოტიკის მოლეკულის "მოწყვლად" უბნებს. დადგენილია აგრეთვე, რომ ენდოპლაზმურ მემბრანებში ხორციელდება უპირატესად მეორე, უჯრედისათვის მეტად არსებითი – უჯერ ცხიმოვან მჟავათა ზეჟანგური ჟანგვის პროცესიც.

სხვა სუბუჯრედული წარმონაქმნებისაგან განსხვავებით, რომლებიც ნებისმიერ უჯრედში ერთსა და იმავე ფუნქციას ასრულებენ (მაგ., ცილებისა და ნუკლეინმჟავების ბიოსინთეზი ბირთვსა და რიბოსომებში, ენერგიის გარდაქმნა და აკუმულაცია მიტოქონდრიებში, უჯრედული შიგთავსისა და გარედან შეთვისებული მაღალმოლეკულური ქიმიური მასალის დაშლა ლიზოსომებში და ა.შ.), ენდოპლაზმური მემბრანები სრულიად სხვადასხვა ფუნქციების მატარებელ სისტემას წარმოადგენს. მაგ., კუნთოვან ქსოვილში იგი აგზნებისა და შეკუმშვის პროცესთა შეუღლებას ახორციელებს; კუჭქვეშა ჯირკვალში ეს მემბრანა უშუალოდ მონაწილეობს პანკრეატული ცილა-ფერმენტების სინთეზსა და ტრანსპორტში; თირკმელზედა ჯირკვალში სტეროიდული ჰორმონების მეტაბოლიზმშია ჩართული, ხოლო ღვიძლში ძირითადად სამკურნალო ნივთიერებებისა და გარედან მოხვედრილი სხვა ქსენობიოტიკების გაუვნებლობას ემსახურება.

აუცილებელია აღინიშნოს, რომ ცხოველის სხვადასხვა ორგანოების, აგრეთვე მცენარისა და ზოგიერთი უმარტივესი ორგანიზმის ენდოპლაზმური მემბრანები მორფოლოგიურად საოცრად მსგავსია. განსხვავება მხოლოდ ქიმიურ კომპონენტთა რაოდენობრივ თანაფარდობაში მდგომარეობს, სხვადსხვა ქსოვილის ენდოპლაზმური მემბრანების მორფოლოგიური მსგავსების საპირისპიროდ, მკვეთრი კონტრასტია ამ სტრუქტურათა ფერმენტულ სპეციალიზაციებს შორის. შეიძლება დაბეჯითებით ითქვას, რომ არ არსებობს ორი ორგანო, რომელთაც ენდოპლაზმური მემბრანების ერთნაირი ფერმენტული ანაკრები გააჩნიათ.

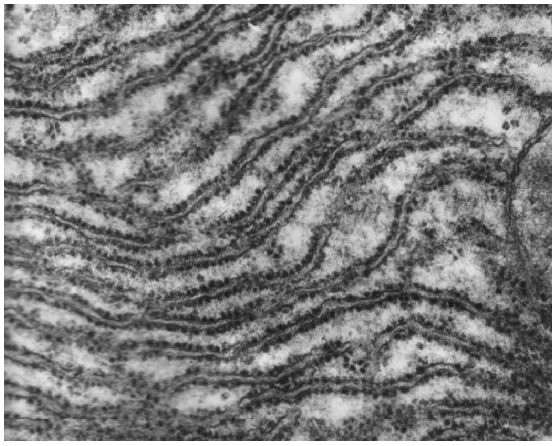
6.2 ენდოპლაზმური მემბრანების მორფოლოგია

უჯრედის ჰიალოპლაზმაში (ძირითადად პლაზმაში) დიფერენცირებულია არასტრუქტურირებული სუბსტანცია – მატრიქსი და შიდაუჯრედული მემბრანული სისტემა. ელექტრონული მიკროსკოპიით ნანახია, რომ იგი მთელ ენდოპლაზმურ ზონას მოიცავს და ამიტომ მიკუთვნებული აქვს ენდოპლზმური რეტიკულუმის, ანუ ენდოპლაზმური ბადის სახელწოდება. დიფერეციული ცენტრიფუგირებისას 105–150 ათას g-ზე), ენდოპლაზმური მემბრანები ნახევარგამტარ, სფერული ფორმის პროტეოლიპოსომურ (ცილისა და ცხიმის შემცველ) ბუშტებად იკვრებიან, რომლებშიც შიდა და გარე ზედაპირები ისევეა ორიენტირებული, როგორც *in vivo* მემბრანებში. იმის გამო, რომ სინათლის მიკროსკოპში ამ ნაწილაკების დანახვა შეუძლებელია, მათ მიკროსომები (მიკროსხეულები) ეწოდა (ნახ. 6.1–6.2).



ნახ. 6.1. მიკროსომული პრეპარატები ღვიძლიდან:
ა) მთლიანი მიკროსომული ფრაქცია; ხ – ხორკლიანი ზედაპირის მქონე ბუშტები; გ – გლუვი ზედაპირის მქონე ბუშტები (ყველა სურათი გადიდებულია 75 000-ჯერ);
ბ) 145 000 g-ზე 3 სთ-ის განმავლობაში ცენტრიფუგირებით მიღებული ფრაქცია, პირველი მიკროსომული ფრაქციის (40 000g × 22 წთ) მოცილების შემდეგ. შეინიშნება გლუვი ზედაპირის მქონე ბუშტების უპირატესობა (×75 000).
გ) სუბფრაქცია აფსკის სახით (ფლოტაცია), რომელიც მაღალი სიმკვრივის საქაროზაში განმეორებითი ცენტრიფუგირების შედეგად მიიღება და გამოსახულია ფოტო ბ-ზე; წარმოდგენილია მხოლოდ გლუვი ზედაპირის მქონე ელემენტები (×150 000).

ზოგიერთი მკვლევარი რეკომენდაციას არ აძლევს ტერმინების – "უჯრედული მემბრანებისა" და "მიკროსომების' გამოყენებას და მათ ნაცვლად შემოთავაზებულია "პლაზმური მემბრანებისა" და "ციტომემბრანების" (ხორკლიანის, გლუვის) ცნებები. უკანასკნელს აკუთვნებენ აგრეთვე გოლჯის კომპლექსს და ბირთვულ მემბრანას, რომელიც მორფოლოგიური და ციტოქიმიური მონაცემების თანახმად, ციტომემბრანების ნაწილად შეიძლება ჩაითვალონ.



ნახ. 6.2. სიმინდის ფესვის კორტიკული უჯრედების ენდოპლაზმური მემბრანები. ნათლად ჩანს მემბრანის ორშრიანობა და მათ შორის არსებული არხები (ნათელი ზოლები). მემბრანათა ზედაპირზე არსებული მუქი წერტილები რიბოსომებია (×75 000).

ენდოპლაზმური მემბრანა არაერთგვაროვანი, რთული წნულის მქონე სისტემაა და ძირითადად არხების, ცისტერნების, ფირფიტებისა და ბუშტებისაგან შედგება. 1 მლ მოცულობის მემბრანების ფართობი, რომელიც მორფომეტრული გაზომვებითაა მიღებული, ~11 $м^2$-ს შეადგენს და ყველა სხვა დანარჩენი მემბრანების ზედაპირს აღემატება. სამაგიეროდ მისი სიღრუეების მოცულობა მცირეა და მთლიანი ციტოპლაზმის ~11%-ს მოიცავს.

ენდოპლაზმური მემბრანების არაერთგვაროვნება იმაშიც მჟღავნდება, რომ მორფოლოგიურად მათი ორი – გლუვი და ხორკლიანი ნაირსახეობა არსებობს. ამ უკანასკნელის (გრანულური, ანუ α-ციტომემბრანა) მატრიქსისაკენ მიქცეულ ზედაპირზე 10–15 ნმ დიამეტრის მქონე რიბონუკლეოპროტეიდული გრანულები (რიბოსომები) არიან განლაგებული. მემბრანათა საერთო ზედაპირის 60%-მდე რიბოსომებითაა დაფარული. ერთ უჯრედში 13 მლნ რიბოსომაა. ხორკლიანი მემბრანების სისქე საშუალოდ 6 ნმ-ის რიგისაა. ისინი გარედან მოიცავენ 30–35 ნმ სიგანის მქონე სიღრუეებს და ამგვარად წარმოქმნიან არხებსა და ცისტერნებს, რომლებიც შიგთავსის რაოდენობის მომატების ან კლებისაგან დამოკიდებულებით ადვილად იცვლიან თავის მოცულობას.

გლუვი, აგრანულარული მემბრანები (β-ციტომემბრანები) არასწორი ფორმის სიღრუეებითაა შემოსაზღვრული, რომლებიც რაიმე რეგულარულ წარმონაქმნებს არ შეიცავენ. მათ ზედაპირზე რიბოსომები არაა. ხორკლიანი მემბრანების მსგავსად, ამ სტრუქტურის სისქეც 6 ნმ-ია, თუმცა ეს პარამეტრი უფრო მეტ ვარირებას შეიძლება განიცდიდეს. მათ მიერ შემოსაზღვრული სიღრუის საშუალო დიამეტრიც 40 ნმ სისქისაა. ელექტრონული მიკროსკოპიით გამოვლენილია უბნები, სადაც ხორკლიანი და გლუვი მემბრანების ფორმათა ურთიერთგადასვლა ხდება. გარდა ამისა, დადგენილია ბირთვულ, მიტოქონდრიულ და სხვა პლაზმურ მემბრანებთან (მაგ., გოლჯის აპარატთან) ენდოპლაზმური მემბრანების დაკავშირების ზონები. ამასთან, ენდოპლაზმური მემბრანების სიღრუვის სანათურები პერინუკლეარულ სივრცეში (ბირთვის გარსის შიდა და გარე მემბრანულშორის სივრცეში) იხსნება.

უჯრედული და ენდოპლაზმური მემბრანები თავისი ქიმიური და ფერმენტული შემადგენლობით, აგრეთვე ფიზიკურ-ქიმიური და იმუნოლოგიური თვისებებით ერთმანეთისაგან რამდენადმე განსხვავდება. ენდოპლაზმური მემბრანების არხებისა და გარემოს შორის კონტაქტები, როგორც ჩანს, დროებითი ხასიათისაა და უჯრედის ფუნქციურ მდგომარეობაზეა დამოკიდებული.

მიკროსომული ფრაქციის ქიმიური შემადგენლობა მნიშვნელოვანწილად ასახავს ენდოპლაზმური მემბრანების შემადგენლობას. არჩევენ მიკროსომის სამ შემადგენელ ნაწილს: 1) ბუშტის შიდა სივრცეს თავისი შიგთავსით (ცილები, ფოსფოლიპიდები, ნუკლეინმჟავები, ქოლესტეროლი), 2) საკუთრივ მემბრანას და 3) მემბრანის გარე ზედაპირზე სორბირებულ ცილურ და არაცილურ ნაერთებს. ისევე როგორც ხორკლიან მემბრანებში, მიკროსომებშიც რიბოსომები გარე ზედაპირზე ლოკალიზდება.

არაიონურ გარემოში გამოყოფილი მიკროსომების გაურეცხავი პრეპარატების მთლიანი ცილის ~60% უშუალოდაა დაკავშირებული მემბრანასთან. ცილის შემცველობა ხორკლიან და გლუვ მემბრანებში

დაახლოებით ტოლია – ამ ქვეფრაქციებში თანაბრად ნაწილდებიან ფოსფოლიპიდებიც და ქოლესტეროლიც, რაც მიკროსომული მემბრანების ქიმიური შემადგენლობის ჰომოგენურობაზე მეტყველებს. ამდენად, ენდოპლაზმური მემბრანები და მიკროსომები მორფოლოგიურად და ფუნქციურად ერთმანეთის ექვივალენტური სტრუქტურებია.

სხვადასხვა ტონურობისა და იონური ძალის მქონე გარემოში მიკროსომული ნაწილაკი ტიპიური ოსმომეტრივით იქცევა. ის ადვილად ატარებს 660 D-მდე მოლეკულური მასის ნეიტრალურ და დადებითად დამუხტულ ნაწილაკებს. აცეტატის და მალონატის ანიონებისათვის მიკროსომული მემბრანა განუვლადია, რაც მის ზედაპირზე მნიშვნელოვანი სიდიდის მქონე უარყოფითი მუხტის არსებობაზე მიუთითებს. ამასვე ადასტურებს ელექტროფორეზისას მიკროსომების ანოდისაკენ ძვრადობა.

0.25M საქაროზის ხსნარში გამოყოფილი მიკროსომული პრეპარატი 0.35% K^+-ს, 0.147% Na^+-ს, 0.043% Ca^{2+}-ს და 0.422% Mo^{2+}-ს შეიცავს. ორვალენტიანი კატიონები მემბრანებს შედარებით მტკიცედ და ხისტად უკავშირდება და ამიტომ მიკროსომათა ძლიერ აგრეგაციას იწვევს, თუმცა მემბრანის მოლეკულური სტრუქტურის სტაბილიზებაში არ მონაწილეობს. მიკროსომული ფრაქციის მიღებისას განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა იმას, რომ სუსპენზიაში ნაწილაკთა აგრეგაცია მინიმუმამდე იქნას დაყვანილი. ამიტომ საკვლევად მიკროსომული ცილის ოპტიმალურ კონცენტრაციად 4–5 მგ/მლ-ია მიჩნეული. აგრეგაციის თავიდან ასაცილებლად ფრაქციის მიღების სტადიაზე ერიდებიან იონთა მაღალი კონცენტრაციებისა და ჰიპოტონური ხსნარების გამოყენებას. ხშირად ამ მიზნით მიკროფოროვან ფილტრებსაც იყენებენ.

6.2.1 ენდოპლაზმური მემბრანის ქიმიური შემადგენლობა

ენდოპლაზმური მემბრანის ქიმიური შემადგენლობა ძირითადად ცნობილია. ამ მხრივ პლაზმური და უჯრედშიდა მემბრანები არსებითად ერთმანეთის მსგავსია. ორივე მათგანი ცილებისა და ცხიმისმაგვარი (ლიპიდური) ნივთიერებებისაგან შედგებიან. ძუძუმწოვართა უჯრედული მემბრანები მცირე რაოდენობის ნახშირწყლებსაც შეიცავს, რომლებიც ცილებთან და ლიპიდებთანაა დაკავშირებული და შესაბამის გლიკოპროტეინულ კომპლექსებს წარმოქმნიან.

ცხოველისა და მცენარის ენდოპლაზმურ მემბრანებზე ლოკალიზებულია ფართო სპექტრის ფერმენტები და ფერმენტული სისტემები. მათში ხორციელდება უამრავი ცილის, ფოსფოლიპიდისა და ტრიგლიცერიდის სინთეზი. სორბირებული და არამემბრანული ცილების შემცველობა მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული მემბრანული ფრაქციის გამოყოფის მეთოდზე. რაც შეეხება ფოსფოლიპიდებს, ნებისმიერ შემთხვევაში მათი შემცველობა მუდმივია. სწორედ ამიტომ მრავალი მკვლევარი თვლის, რომ ყველა სახის ბიოლოგიური მემბრანის შესწავლისას ფერმენტთა ხვედრითი აქტივობები უნდა გამოისახებოდეს არა ცილებთან, არამედ ფოსფოლიპიდებთან ფარდობით. სორბირებული ცილების მოცილების შემდეგ ცილა/ფოსფოლიპიდის მასური ფარდობა ხორკლიან მემბრანებში ~3.5-ის, ხოლო გლუვ მემბრანებში 3.1-ის ტოლია. ფოსფოლიპიდი/ცილის ფარდობის განსაზღვრით დადგენილია, რომ ორივე ტიპის მემბრანისათვის იგი თითქმის მუდმივია. გარდა ამისა, ორივე ტიპის მემბრანის ფოსფოლიპიდური ფრაქცია ძირითადად ფოსფატიდილქოლინით (~54%), ფოსფატიდილეთანოლამინით (~25%), ფოსფატიდილსერინით (~6%), ფოსფატიდილინოზიტით (~4%) და აგრეთვე სფინგომიელინით (~5%) არის წარმოდგენილი. ერთნაირია ორივე ტიპის მემბრანაში ცხიმოვანი მჟავების (პალმიტინის, სტეარინის, ოლეინის, ლინოლის, არაქიდონის და სხვ.) რაოდენობაც. სამაგიეროდ, ფოსფოლიპიდის ერთეულზე გლუვი მემბრანები ორჯერ მეტ ქოლესტეროლს და 1.4-ჯერ მეტ ვიტამინ K-ს შეიცავენ.

6.3 ენდოპლაზმური მემბრანების ლიპიდური კომპონენტი

მემბრანები ლიპიდური ბუნების წარმონაქმნებია (ბერძნ. "ლიპოს"-ცხიმი), ესაა ნივთიერებათა საკმაოდ დიდი ჯგუფი, რომელსაც დაბალმოლეკულურ ორგანულ ნაერთებს აკუთვნებენ. ცხოველური, მცენარეული და მიკრობული უჯრედებიდან ისინი არაპოლარული გამხსნელებით (ქლოროფორმით, ეთერით

ან ბენზოლით) ექსტრაგირდებიან. ორგანიზმისათვის ლიპიდებს კარდინალური მნიშვნელობა აქვთ, რამდენადაც არაუმცირეს ხუთ ძირითად ფუნქციას ასრულებენ:

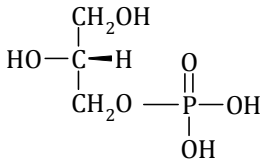
1. წარმოადგენენ ბიოლოგიური მემბრანების აუცილებელ სტრუქტურულ-ფუნქციონალურ კომპონენტებს;
2. წარმოადგენენ ფორმას, რომლის სახითაც მეტაბოლური საწვავის მარაგი დეპონირდება;
3. წარმოადგენენ ფორმას, რომლის სახითაც ეს საწვავი ტრანსპორტირდება;
4. ასრულებენ თერმორეგულატორულ ფუნქციებს;
5. მონაწილეობენ უჯრედული განვლადობის რეგულაციისა და ადსორბციულ პროცესებში.

ლიპიდები შემადგენლობის მრავალფეროვნებით გამოირჩევიან. ხშირად ამ კლასს აკუთვნებენ სტეროლებს, ტერპენებს, პროსტაგლანდინებს და ა.შ. ცხიმოვან მჟავებთან ერთად მემბრანებში იმყოფებიან ქიმიურად ბმული სპირტები, აზოტოვანი ფუძეები, ნახშირწყლები და სხვ.

თავისი სპეციფიკური ბუნებიდან გამომდინარე, წყლოვან ფაზაში, აგრეთვე წყლისა და ჰაერის გამყოფ ზედაპირზე ლიპიდები არაკოვალენტური ურთიერთქმედებით გიგანტურ აგრეგატებს წარმოქმნიან, რომლებიც გარკვეული აზრით "ბიოპოლიმერებად" შეიძლება ჩაითვალონ. ამდენად, ცილებთან, ნუკლეინმჟავებთან და ნახშირწყლებთან ერთად მემბრანულ ლიპიდებს "დიდ ოთხეულში" დამსახურებული ადგილი ეთმობათ.

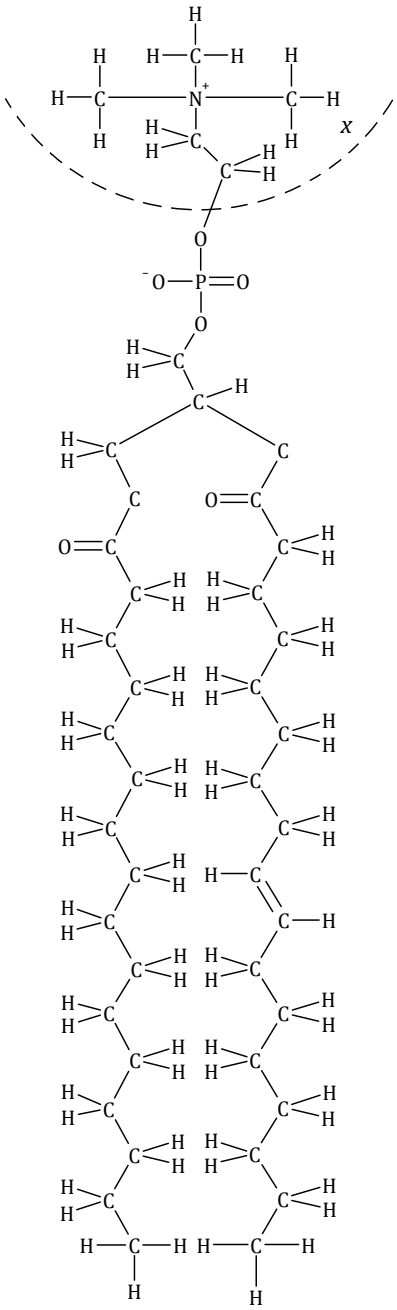
მემბრანული ლიპიდების მნიშვნელოვან ჯგუფს მიეკუთვნებიან ფოსფოლიპიდები. სხვაგვარად მათ გლიცეროფოსფოლიპიდებს, გლიცეროფოსფატებს და ფოსფოგლიცერიდებსაც უწოდებენ. ისინი გლიცერინისა და მაღალმოლეკულურ ცხიმოვან მჟავათა ორი ნაშთის ესთერებია და ამდენად დიგლიცერიდებს წარმოადგენენ. მესამე ცხიმოვანი მჟავას ადგილს ფოსფატური ჯგუფი იკავებს, რომელთანაც ჩვეულებრივ წყალში ხსნადი ნაშთია მიერთებული. მემბრანებში ამ ტიპის ხუთი ფოსფოლიპიდია იდენტიფიცირებული: თავისუფალი ფოსფატური ჯგუფის შემცველი ფოსფატიდის მჟავა და ოთხი ფოსფოლიპიდი, რომლებშიც ფოსფატურ ჯგუფთან ქოლინი, ინოზიტი B-ჯგუფის ვიტამინებია, ეთანოლამინი კი ამინოსპირტია. ამგვარად, ფოსფოლიპიდთა მოლეკულები პოლარული "თავისა" და ორი არაპოლარული ნახშირწყალბადოვანი "კუდისაგან" შედგებიან. ამიტომ მათ ამფიფილურ (ამფიპატურ) ლიპიდებსაც უწოდებენ (ნახ. 6.3). ესაა ორი საპირისპირო თვისების – ჰიდროფობულის (აცილური ჯგუფის ხარჯზე) და ჰიდროფილურის (მთავარი პოლარული ჯგუფის) ერთდროული შემცველობის მქონე მოლეკულა. "თავისა" და "კუდის" შეერთების ადგილს, რასაც "ხერხემალს" უწოდებენ (კ. ფოქსი), გლიცერინის ნაშთი წარმოადგენს. ცხიმოვან მჟავათა ორი ნაშთი, რომელთაგანაც ერთი აუცილებლად ნაჯერი (მაგ., სტეარინმჟავა), მეორე კი უჯერია (მაგ., ოლეინისა ან ლინოლის მჟავათა ნაშთები), აეთერიფიცირებენ გლიცეროლის პირველ და მეორე ჰიდროქსილის ჯგუფს. მესამე ჰიდროქსილის ჯგუფი რთულეთეროვან კავშირს წარმოქმნის ფოსფორმჟავასთან. ფოსფოლიპიდები ერთმანეთისაგან განსხვავდებიან α-ჯგუფის ზომით, ფორმით, პოლარობითა და მუხტის სიდიდით. მათი ყველანაირი ვარიაცია გავლენას ახდენს მემბრანული სისტემის სტრუქტურაზე.

ყველა ფოსფოგლიცერიდის საერთო სტრუქტურულ ფრაგმენტს გლიცეროფოსფატი წარმოადგენს. იგი ერთ ასიმეტრიულ ნახშირბადს შეიცავს და შეიძლება იყოს ან D-გლიცერო-1-ფოსფატი, ან L-გლიცერო-3-ფოსფატი. ამასთან დაკავშირებით მიღებულია, რომ გლიცერინის წარმოებულთა სტერეოქიმიური კლასიფიკაცია აიგოს ნახშირბადატომთა სტერეოსპეციფიკური ნუმერაციის (შემოკლებით Sn) საფუძველზე. ამ ნუმერაციის შესაბამისად ნივთიერების პროექციულ ფორმულაში მეორად ჰიდროქსილის ჯგუფს მარცხნივ ათავსებენ. გლიცეროფოსფორმჟავას იზომერი, რომელიც ბუნებრივ ფოსფოგლიცერიდებში გვხვდება, მიეკუთვნება L-რიგს და მას Sn-გლიცერო-3-ფოსფორმჟავა ეწოდება.



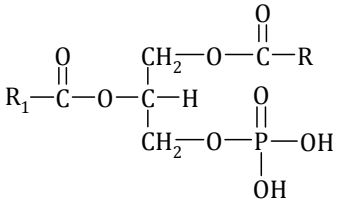
Sn-გლიცერო-3-ფოსფორმჟავა

გლიცეროფოსფატში ორი დანარჩენი ჰიდროქსილის ჯგუფი ნახშირწყალბადოვანი რადიკალითაა ჩანაცვლებული, რომელიც გლიცერინს ეთერული ან ესტერული ბმით უკავშირდება.



ნახ. 6.3. ტიპიური ფოსფოგლიცერიდის – ფოსფატიდილქოლინის სტრუქტურა. ეს ამფიპატური ლიპიდური მოლეკულა ჰიდროფილურ "თავს" და ორ ჰიდროფობულ "კუდს" შეიცავს, რომელთაგანაც ერთი ნაჯერია (მარცხნივ), მეორე უჯერი (მარჯვნივ). პირველ შემთხვევაში წყალბადის ატომები მიერთებულია ნახშირბადის ყველა თავისუფალ კავშირთან, ხოლო მეორეში ამ კავშირების ნაწილი გამოუყენებელი რჩება.

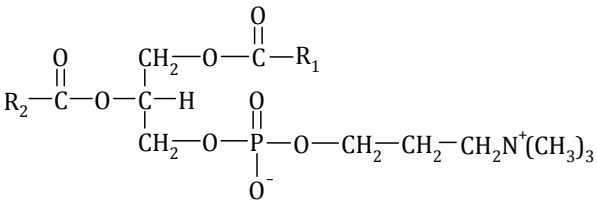
გლიცეროფოსფოლიპიდების უმარტივესი წარმომადგენელია ფოსფატიდმჟავა, რომლის მოლეკულაშიც ფოსფატური ჯგუფი მხოლოდ გლიცერინის ნაშთთანაა დაკავშირებული. თავისუფალი სახით იგი უმნიშვნელო რაოდენობით გვხვდება:



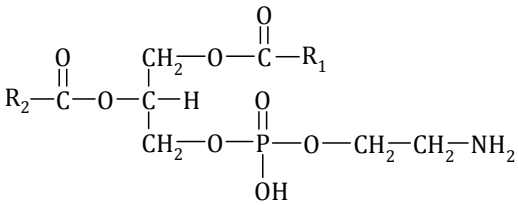
ფოსფატიდმჟავა
(1,2-დიაცილ-sn-გლიცეროფოსფორმჟავა)

ეს ნივთიერება ფოსფოგლიცერიდების ბიოსინთეზში მთავარი წინამორბედია.

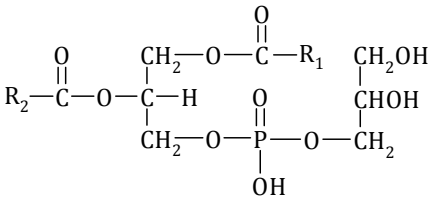
მცენარეული და ცხოველური ქსოვილებიდან გამოყოფილია და იდენტიფიცირებულია გლიცეროფოსფოლიპიდების მთელი რიგი. მოგვყავს ზოგიერთი მათგანის მოლეკულური აღნაგობის ფორმულები (ყველა ფორმულაში R-ნახშირწყალბადოვანი რადიკალი).



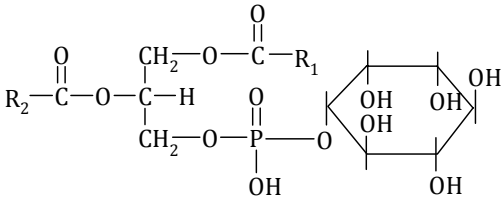
ფოსფატიდილქოლინი
(1,2-დიაცილ-sn-გლიცეროფოსფოქოლინი)



ფოსფატიდილეთანოლამინი
(1,2-დიაცილ-sn-გლიცეროფოსფოეთანოლამინი)



ფოსფატიდილგლიცერინი
(1,2-დიაცილ-sn-გლიცერო-3-ფოსფო-1-sn-გლიცერინი)



ფოსფატიდილინოზიტი
(3-sn-ფოსფატიდილ-sn-1-მიოინოზიტი)

სუფთა ფოსფოლიპიდები მოთეთრო ცვილისებური ნივთიერებებია. ჰაერთან შეხებისას ისინი მუქდებიან, რაც ფოსფოლიპიდის უჯერი ცხიმოვანი მჟავას კომპონენტების ჟანგბადთან ურთიერთქმედების შედეგია. ამ დროს სხვადასხვა ზეჟანგური ტიპის ნაერთი წარმოიქმნება. ფოსფოგლიცერიდები ადვილად იხსნებიან ქლოროფორმ-სპირტის ნარევში. უწყლო აცეტონში სუსტი ხსნადობა გააჩნიათ, ხოლო წყალში უპირატესად მიცელების (უმცირესი აგრეგატების) სახითაა.

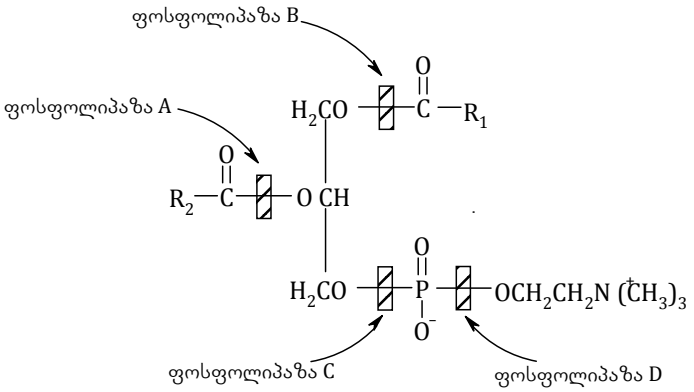
ყველა სხვა ლიპიდთან შედარებით, ფოსფოგლიცერიდებს მკაფიოდ გამოსახული პოლარობა გააჩნია. pH 7.0-ზე მათი ფოსფატური ჯგუფი ყოველთვის უარყოფით მუხტს ატარებს. ამ ჯგუფის ნაერთებისთვის pK′ (დისოციაციის მოჩვენებითი კონსტანტის ათობითი ლოგარითმის შებრუნებული სიდიდე), 1–2-ის საზღვრებშია. ეს მუდმივა განსხვავდება დისოციაციის ჭეშმარიტი თერმოდინამიკული კონსტანტისაგან (K). იგი შესწორებულია სისტემის იდეალური მდგომარეობიდან ისეთი გადახრების გათვალისწინებით, რომელიც შეიძლება კონცენტრაციულ და იონურ ძალათა ფაქტორებით იყოს გამოწვეული. pK′-ის მნიშვნელობები ძლიერი მჟავების შემთხვევაში 3-ზე დაბალია, ხოლო ძლიერი ფუძეთათვის 11-ზე მაღალი.

მიუხედავად იმისა, რომ ფოსფატიდილინოზიტის, ფოსფატიდილგლიცერინის და ფოსფატიდილშაქრების *x*-ჯგუფებს (იხ. ნახ. 6.3) ელექტრული მუხტი არ გააჩნია, ისინი მაინც ძლიერ პოლარულებია. ფოსფატიდილქოლინისა და ფოსფატიდილეთანოლამინის *x*-ჯგუფები pH 7.0-ზე დადებით მუხტს ატარებს, რამდენადაც მათი ამინოჯგუფებისათვის pK′ შესაბამისად 13-ისა და 10-ის ტოლია. ამგვარად, pH 7.0-ზე ეს ორი ფოსფოგლიცერიდი ბიპოლარულ ცვინტერიონებს წარმოადგენს და მათი ჯამური მუხტი ნულის ტოლია. ფოსფატიდილსერინის *x*-ჯგუფი ($-CH_2CH(NH_2)COOH$) α-ამინოჯგუფს (pK′=10) და კარ-

ბოქსილის ჯგუფს (pK′=3) შეიცავს. მაშასადამე, pH 7.0-ზე ამ ფოსფოგლიცერიდის მოლეკულას ორი უარყოფითი და ერთი დადებითი მუხტი აქვს, ე.ი. უარყოფითი ჯამური მუხტის მატარებელია.

ფოსფოგლიცერიდების რბილი ტუტე ჰიდროლიზისას ცხიმოვან მჟავათა მოცილება ხდება, მაგრამ საწყისი მოლეკულის გლიცეროფოსფოსპირტული ღერძი არ იცვლება. ასეთ პირობებში მაგ., ფოსფატიდილქოლინის ჰიდროლიზით გლიცეროლ-3-ფოსფორილქოლინი მიიღება. ძლიერ ტუტე არეში ჰიდროლიზისას ფოსფოგლიცერიდს სცილდება როგორც ორივე ცხიმოვანი მჟავას ნაშთი, ასევე X – OH სპირტი. გლიცერინსა და ფოსფორმჟავას შორის კავშირი ტუტე ჰიდროლიზისადმი შედარებით მდგრადია. ამიტომ ასეთი ჰიდროლიზისას კიდევ ერთი პროდუქტი – გლიცეროლი-3-ფოსფატი წარმოიქმნება, რომელიც შემდგომ მჟავა ჰიდროლიზს განიცდის.

ფოსფოგლიცერიდების ჰიდროლიზის განხორციელება შეიძლება სპეციფიკური ფერმენტებით – ფოსფოლიპაზებით (ნახ. 6.4) მოხდეს.



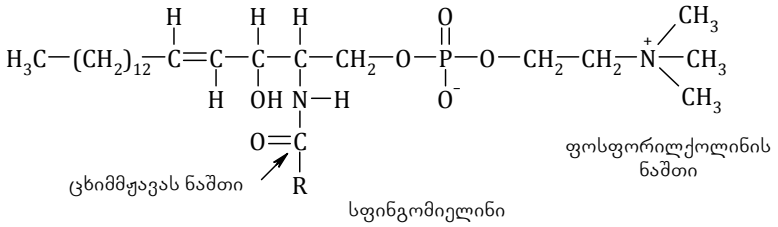
ნახ. 6.4. ფოსფატიდილქოლინის მოლეკულაში არსებული კავშირები, რომლებსაც ფოსფოლიპაზები "უტევს".

ეს ზემოქმედება ძლიერ ეფექტურია ამ ნივთიერებათა სტრუქტურის დასადგენად. A-კლასის ფოსფოლიპაზები, რომელთაც ზოგიერთი გველის და ფუტკრის შხამი შეიცავს, სპეციფიკურად აკატალიზებს მეორე მდგომარეობაში მყოფ ცხიმოვან მჟავას მოცილებას. მიღებული პროდუქტები დიიზოფოსფატიდის სახელწოდებითაა ცნობილი. ნორმალურ უჯრედსა და ქსოვილებში ეს ნივთიერება არ გვხვდება. იგი ტოქსიკურია და მემბრანათა დაშლას იწვევს. ფოსფოლიპაზა-β აკატალიზებს მეორე (ან ორივე) ცხიმმჟავას ნაშთის მოცილების რეაქციას. ამ ფერმენტით ფოსფატიდილქოლინის დამუშავებისას გლიცეროლ-3-ფოსფორილქოლინი მიიღება. ფოსფოლიპაზა C აჰიდროლიზებს გლიცერინსა და ფოსფორმჟავას შორის კავშირს, ხოლო ფოსფოლიპაზა D აცილებს *x*-ჯგუფებს. ჰიდროლიზის პროდუქტი ფოსფატიდის მჟავაა.

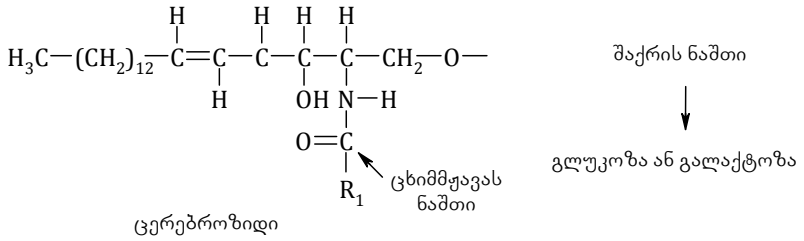
ფოსფოლიპიდი მემბრანის არამარტო სტრუქტურულ ელემენტს წარმოადგენს, არამედ მნიშვნელოვან ფიზიოლოგიურ და ბიოქიმიურ ფუნქციასაც ასრულებს. მაგ., არაქიდონის მჟავა, რომელიც 20-ნახშირბადატომიანი ჯაჭვისა და 4 ორმაგი კავშირისაგან შედგება, ფოსფოლიპიდური მოლეკულის შემადგენლობაში შედის და ისეთი მძლავრი ფიზიოლოგიური შუამავლების წინამორბედს წარმოადგენს, როგორებიც პროსტაგლანდინები, ტრომბოქსანები და ლეიკოტრიენებია. პლაზმურ მემბრანაში იმყოფება სამი ინოზიტოლშემცველი ფოსფოლიპიდი, რომელთაგან ერთ-ერთი – ფოსფატიდილინოზიტოლი-4,5-დიფოსფატი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მემბრანული რეცეპტორიდან უჯრედის შიგნით სიგნალის გადაცემაში.

მემბრანული ლიპიდების მეორე მნიშვნელოვანი კლასი სფინგოლიპიდებია. ისინიც პოლარულ "თავს" და ორ არაპოლარულ "კუდს" შეიცავენ, მაგრამ არ გააჩნიათ გლიცერინის ნაშთი. მათი მოლეკულები ერთი გრძელჯაჭვიანი ამინოსპირტის – სფინგოზინის (ან მისი წარმოებულის) და პოლარული "თავის" სპირტის ერთი ნაშთისაგან შედგება. პოლარული "თავი" მიერთებულია სფინგოზინის ჰიდროქსილის ჯგუფთან, ხოლო ცხიმოვანი მჟავა ამინოჯგუფთან ამიდურ კავშირს ქმნის. არსებობს სფინგოლიპიდების სამი ქვეკლასი: სფინგომიელინები, ცერებროზიდები და განგლიოზიდები. სფინგომიელინები შეიცავენ ფოსფორს, მაშინ როდესაც ცერებროზიდებში და განგლიოზიდებში იგი არ გვხვდება. ამის გამო სფინგო-

მიელინებს ფოსფოგლიცერიდებთან ერთად ფოსფოლიპიდებს აკუთვნებენ. მათი ელექტრული მუხტი დაახლოებით ერთნაირია. სფინგომიელინებს ცხოველური უჯრედების მემბრანათა უმეტესობა შეიცავს. განსაკუთრებით მდიდარია ამ ნივთიერებებით ნერვული ბოჭკოს მიელინური გარსები.



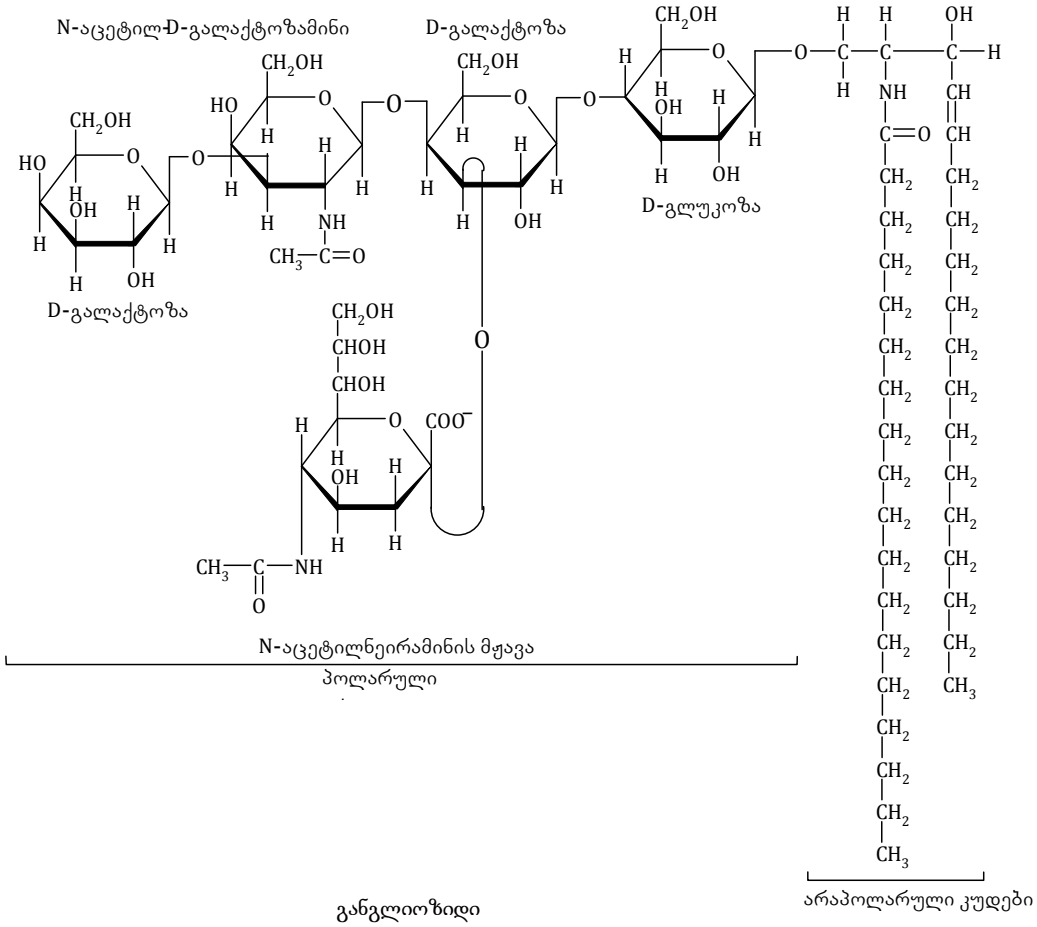
ცერებროზიდები ელექტრულ მუხტს არ ატარებენ, რამდენადაც მათი პოლარული "თავები" ელექ-ტრონეიტრალურ ჯგუფებს შეიცავენ:



მათი დამახასიათებელი თვისებაა პოლარულ "თავში" შაქრის ერთი ან რამდენიმე ნაშთის შემცველობა. ამის გამო მათ გლიკოსფინგოლიპიდებსაც უწოდებენ. ("გლიკო" აღნიშნავს, რომ ნაერთში ნახშირწყლოვანი კომპონენტია).

გალაქტოცერებროზიდებს უმთავრესად ტვინის უჯრედების მემბრანები, ხოლო გლუკოცერებროზიდებს სხვა (არანერვული) უჯრედები შეიცავენ.

გაცილებით რთული აღნაგობის სფინგოლიპიდებს მიეკუთვნებიან განგლიოზიდები:



მათი ძალიან მსხვილი პოლარული "თავები" შაქრის რამდენიმე ნაშთისაგან შედგება. ამ სფინგოლიპიდისათვის დამახასიათებელია კიდურა მდგომარეობაში N-აცეტილნეირამინომჟავას რამდენიმე ნაშთის არსებობა, რომელსაც pH 7.0-ზე უარყოფითი მუხტი გააჩნია. ამავე ნაშთების თანამყოფობა გამოვლენილია აგრეთვე ზოგიერთი მემბრანული გლიკოპროტეინების ოლიგოსაქარიდულ გვერდითა ჯაჭვებში. ტვინის რუხ ნივთიერებაში განგლიოზიდების შემცველობა მემბრანული ლიპიდების 6%-ს აღწევს. ისინი მნიშვნელოვანი კომპონენტებია, რომლებიც სპეციფიკური რეცეპტორული უბნების მემბრანათა ზედაპირზე არიან განლაგებულნი. ამ უბნებზე ერთი ნერვული უჯრედიდან მეორეზე იმპულსის ქიმიური გადაცემისას ნეირომედიატორის დაკავშირება ხდება.

6.3.1 ფოსფოლიპიდების განაწილება და მათი შიდამემბრანული ორიენტაცია

ორჯაჭვიანი ამფიფილური (ამფიპატური) მოლეკულების მნიშვნელოვან ფიზიკურ თვისებას წყლიან გარემოში ორმაგი შრის წარმოქმნისადმი მიდრეკილება წარმოადგენს. შრეს გააჩნია ცალკეული ბუშტების (ვეზიკულების) ან ფირფიტისებური (ლამელარული) სტრუქტურის სახე. ამფიფილური მოლეკულები მათში ისე ერთიანდებიან, რომ პოლარული "თავები" წყლოვან ფაზასთან კონტაქტირებენ, ხოლო ნახშირწყალბადური "კუდები" ერთად იკრიბება და უწყლო ფაზას წარმოქმნის. ამგვარად, ფოსფოლიპიდთა მოლეკულები მემბრანის ორმაგ შრეში ერთმანეთის "ზურგშექცევითაა" განლაგებული. ბიშრე ერთმანეთისაგან აცალკევებს ბუშტის შიგთავსს და გარემოს.

ვ. პორტერისა და ფ. გრენდელის მიერ გაზომილია ერითროციტებიდან ექსტრაგირებული მონოშრის მინიმალური ფართობი, რომელიც თითქმის ორჯერ აღემატება უჯრედის ზედაპირის საერთო ფართობს. ამის საფუძველზე აღნიშნულმა მკვლევარებმა დაასკვნეს, რომ უჯრედულ მემბრანაში ლიპიდები ბიმოლეკულურ შრეს წარმოქმნის. აქვე უნდა შევნიშნოთ, რომ მათ მიერ დაშვებულ იქნა გარკვეული უზუსტობა, რადგან ლიპიდთა ექსტრაქცია განახორციელეს აცეტონით, რომელიც ლიპიდებს არასრულად ექსტრაგირებს და ამიტომ ზედაპირის ფართობის ხელოვნურად დაქვეითებული შეფასების საშუალებას იძლევა. მიუხედავად ამისა, საბოლოო დასკვნა მაინც სწორი აღმოჩნდა, რადგან სრულიად შემთხვევით დაშვებულმა უზუსტობებმა ერთმანეთის კომპენსაცია მოახდინა. ამიტომ წარმოდგენა იმის შესახებ, რომ ბიოლოგიურ მემბრანათა სტრუქტურულ საფუძველს ბიომოლეკულური ლიპიდური შრე ქმნის, სადღეისოდ საყოველთაოდ ცნობილ ფაქტადაა აღიარებული. მისი არსებობის მკაცრი დადასტურება მოგვიანებით მიღებულ იქნა მემბრანათა კვლევით რენტგენის სხივების დიფრაქციის მეთოდით. ერთჯაჭვიანი ამფიფილური მოლეკულები წყლოვან ფაზაში გლობულურ მიცელებს, და არა ბიშრიანი სტრუქტურებს წარმოქმნიან.

ბიშრეში ლიპიდთა მოლეკულების თვისებები ძლიერაა დამოკიდებული ტემპერატურაზე. საკმარისად დაბალ ტემპერატურაზე ლიპიდური შრე მყარი კრისტალისმაგვარი სხეულის მსგავსია. ამ შემთხვევაში ლიპიდური მოლეკულები მემბრანის სიბრტყეში თითქმის არ გადაადგილდება. ტემპერატურის აწევასთან ერთად შეიმჩნევა ბიშრის თვისებების მკვეთრი შეცვლა. ცვლილებები ტემპერატურის ისეთ ვიწრო ინტერვალში ხორციელდება, რომ იმ ფაზურ გადასვლებს მოგვაგონებს, რომელსაც ადგილი აქვს მყარი სხეულის ლღობისას. გადასვლის ტემპერატურის ზევით ბიშრე თავისი ქცევით უფრო სითხეს წააგავს. ლიპიდური მოლეკულები ამ დროს მემბრანის სიბრტყეში სწრაფი გადაადგილების (ლატერალური დიფუზიის) უნარს იძენს. ტემპერატურები, რომელთა დროსაც ასეთი გადასვლები ხდება, დამოკიდებულია თვით ბიშრის ლიპიდურ შემადგენლობაზეც. უჯერი ცხიმოვანი მჟავების მაღალი შემცველობისას თბური გადასვლები შედარებით დაბალ ტემპერატურაზე ხდება.

მოლეკულურ დონეზე ბიშრის სტრუქტურაზე სრული წარმოდგენის მისაღებად და მემბრანის ფუნქციებთან მისი კავშირის დასადგენად იყენებენ მეთოდებს, რომლებიც საშუალებას იძლევა შეცნობილ იქნას ცალკეული ნახშირწყალბადური ჯაჭვის შეფუთვის თავისებურებები და მათი დინამიკური თვისებები. ყველაზე სრულყოფილი მეთოდებია რენტგენოსტრუქტურული ანალიზი, ელექტრონულ-პარამაგნიტური (**ეპრ**) და ბირთვული მაგნიტური რეზონანსი (**ბმრ**). ამ მეთოდებით მიღებულმა შედეგებმა შესაძლებელი გახადა შექმნილიყო ლიპიდური ბიშრის ზუსტი მოდელი.

სტრუქტურული მრავალფეროვნების მიუხედავად, ბიომემბრანათა ლიპიდები ერთიანი პრინციპით არიან ნაგები. მათი საშუალებით მემბრანათა ფორმირება ევოლუციის ერთ-ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან მონაპოვრად შეიძლება ჩავთვალოთ. გარემომცველი მემბრანით შიდაუჯრედული სივრცის დაცვის გარდა, უჯრედში მათ მიერ წარმოქმნილ ცალკეულ კომპონენტებს კატაბოლიზმის მიზანდასახული მსვლელობის განხორციელება შეუძლიათ. ეს კომპონენტები საკუთარი, სპეციფიკურ ფუნქციებთან ადაპტირებული მემბრანებით არიან წარმოდგენილი.

ცნობილია, რომ მემბრანათა ძირითად კომპონენტებს გააჩნიათ სტრუქტურათა წარმოქმნის უნარი. ამ კუთხით პრობლემის დაყენებისას კი, უპირველეს ყოვლისა, წინა პლანზე ფოსფოლიპიდები გამოდის, რომელთაც მემბრანის სტრუქტურირებისათვის შესანიშნავად "მორგებული" ამფიფილობა გააჩნიათ. მეტაბოლური პროცესების კონტროლში ამ ნივთიერებებს მაღალი პოტენციალის მქონე სპეციფიკური ფიზიოლოგიური უნარი აქვს. მემბრანულ სტრუქტურებში წონასწორობიდან მათ ყოველ გადახრას ან უკმარობას აუცილებლად რაიმე პათოლოგიასთან (მაგ., სიმსუქნესთან, დიაბეტთან, კეტოაციდოზთან, ათეროსკლეროზთან და სხვ.) აქვს პირდაპირი კავშირი. ამფიფილურობა ლიპიდური კომპლექსის მოქნილობის ფაქტორია.

ამფიფილებს მიეკუთვნება ინტეგრალური (შინაგანი) და პერიფერიული (ე.წ. ადჰეზიური) ცილებიც. ფოსფატიდილინოზიტოლი ამ ცილებისათვის ლიპიდური სიმაგრის როლს ასრულებს. მემბრანადაკავშირებული ცილები (ფერმენტები) ქიმიურ გარდაქმნათა მაღალწესრიგიანობას მხოლოდ ლიპიდური კომპონენტების გარემოცვის პირობებში აღწევს.

ბიომემბრანაში მოლეკულათა ორიენტაციისათვის ყველაზე მნიშვნელოვანი ძალის მოქმედება ნივთიერებათა სწორედ ამფიფილურ თვისებას ეფუძნება და მას "ამფიფილურ ძალას" უწოდებენ. როგორც ირკვევა, ფოსფოლიპიდების მოლეკულათა ეს ამფიფილური უნარი წარმოადგენს მემბრანაში მათი ორგანიზებული ორიენტაციის ძირითად მახასიათებელს. მემბრანულ სტრუქტურაში ფოსფოლიპიდების ჰიდროფობული ჯაჭვები ერთმანეთს სუსტი მოლეკულათაშორისი ძალებით (ვან-დერ-ვაალსის) უკავშირდება. ეს ძალები სინერგიულად ჯამდება და ერთ მთლიან, საკმაოდ ძლიერ "ორიენტირებულ ძალას" წარმოადგენს, მაგ., ფოსფატიდილქოლინისათვის იგი 92.5 კჯ·მოლი$^{-1}$-ის ტოლია.

როგორც აღნიშნული იყო, ფოსფოლიპიდების ერთი აცილური ჯგუფი უჯერია. მეორე პოზიციაში ძირითადად მაღალი რიგის ცხიმმჟავების (ოლეინის ან ლინოლის) პოლიუჯერი ჯაჭვებია წარმოდგენილი. ფოსფოლიპიდის მოლეკულის აღნაგობაში აცილური ჯაჭვის ცის- ან ტრანს-კონფიგურაციების როლზე მსჯელობა საკმაოდ ძნელია. ლიპიდური მოლეკულის ქცევის შესახებ დამაჯერებელ და სრულყოფილ ინფორმაციას ლენგმიურის მიერ შემოთავაზებული ე.წ. "ბალანსის ტექნიკა" იძლევა, რომლის მიხედვითაც ფოსფოლიპიდის ამფიფილური მოლეკულები წყლის ზედაპირისადმი ვერტიკალურ პოზიციას იკავებს, მისკენ ჰიდროფილური თავებით არის მიქცეული და ფაშარად უკავშირდება ცილოვან შრეს. ასეთი წყობა ცხიმოვანი შიგთავსით გამოვსებულ "სენდვიჩს" შეიძლება შევადაროთ.

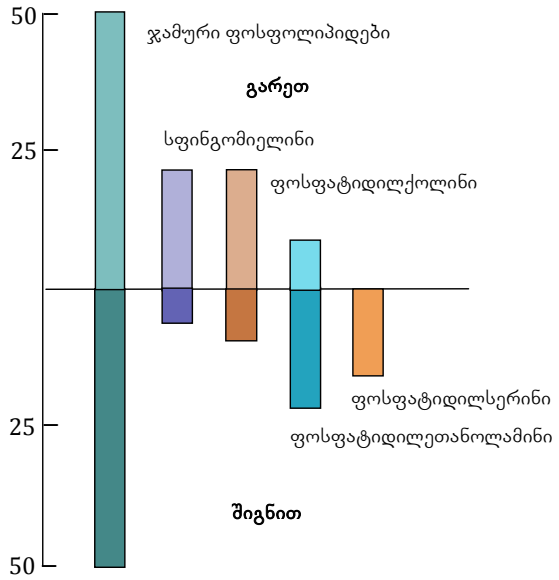
თანამედროვე წარმოდგენებით ბიომემბრანები თხევად-მოზაიკური (თხევად-კრისტალური) სტრუქტურის მქონეა. ამ მოდელის მიხედვით მემბრანა ორიენტირებული, ორგანზომილებიანი ამფიფილური ცილებისა და ლიპიდებისაგან შემდგარ ბლანტ "ხსნარს" წარმოადგენს. დროის ნებისმიერ მომენტში იგი თერმოდინამიკურ წონასწორობაში იმყოფება.

ბალანსის ტექნიკა საშუალებას იძლევა გაიზომოს ის საჭირო ძალა, რომელიც ლიპიდურმა მოლეკულებმა უნდა განავითარონ პარალელური ორიენტაციის შესანარჩუნებლად და დადგინდეს აგრეთვე თითოეული მოლეკულის მიერ დაკავებული ფართობი.

ლიპიდური კომპონენტები ენდოპლაზმურ მემბრანებში ასიმეტრული განაწილების პრინციპს ემორჩილება. ფოსფოლიპაზების ჰიდროლიზური მოქმედებისადმი ფოსფოლიპიდების მგრძნობიარობის საფუძველზე შექმნილია მემბრანის ვერტიკალურ ჭრილში მათი ასიმეტრიული განლაგების მოდელი (ნახ. 6.5).

ბიოლოგიური მემბრანები ფუნქციური ასიმეტრიითაც ხასიათდება, რამდენადაც ისინი გარსმოიცავენ უჯრედის განსხვავებულ კომპონენტებს. დადგენილი ფაქტია, რომ მემბრანის ასიმეტრია ბიშრის ორ ზედაპირს შორის ლიპიდებისა და სხვა კომპონენტების განსხვავებულ განაწილებაზეც ისახება. მაგ., ქოლინშემცველი ფოსფოლიპიდები მემბრანის ორმაგი ბიშრის ერთ მხარეს იმყოფება. ადამიანის ერითროციტებში ეს ფოსფოლიპიდები ძირითადად ბიშრის გარე ზედაპირზე ლოკალიზდება, მაშინ რო-

დესაც ფოსფატიდილეთანოლამინი, ფოსფატიდილსერინი და ფოსფატიდილინოზიტი უპირატესად შიდა ზედაპირს უკავშირდება.



ნახ. 6.5. ენდოპლაზმური მემბრანების განივ ჭრილში ფოსფოლიპიდების ასიმეტრიული განაწილება.

ფოსფოლიპიდთა ასიმეტრიული განლაგების დადგენა მას შემდეგ მოხერხდა, რაც შესაძლებელი გახდა "სრულიად გადმობრუნებული" მემბრანული ბუშტების მიღება. სადღეისოდ გამოკვლეულ ყველა მემბრანაში ფოსფოლიპიდები ასიმეტრიულადაა განაწილებული. თვლიან, რომ მემბრანაში მყოფი ქოლესტეროლიც ასევე ასიმეტრიულად ნაწილდება და უპირატესად მონოშრის გარე ზედაპირზე თავსდება. მიუხედავად ამისა, ფოსფოლიპიდებისა და ქოლესტეროლის ასიმეტრია ყოველთვის აბსოლუტური არაა. ხშირად, მაგრამ არა ყოველთვის, ისინი გარეშე ორმაგი შრის ერთ მხარეს არიან დაკავშირებული. გლიკოლიპიდები აბსოლუტურად ასიმეტრიულად ნაწილდება, რამდენადაც ისინი ყოველთვის მემბრანის ციტოპლაზმურ მხარეს განლაგდებიან.

ლიპიდები ორმაგი შრის სიბრტყეში საკმაოდ მაღალი ძვრადობით გამოირჩევა. მიუხედავად ამისა, მათი მოლეკულების მემბრანებს შორის შიდა გადაადგილდება ("ფლიპ-ფლოპი") შედარებით ნელი პროცესია. მოდელურ სისტემებში ასეთი გადამოძრავების სიჩქარე განისაზღვრება ფოსფოლიპიდების კონცენტრაციით, რომელსაც თავის მხრივ სპეციალიზებული ცილა-ფერმენტები აკონტროლებს. მონოშრის შიგნით ფოსფოლიპიდების მოლეკულები ცვლის უნარს პრაქტიკულად არ ამჟღავნებენ.

"ფლიპ-ფლოპის" სიჩქარე ზოგადად რამდენიმე წუთიდან (სწრაფად მზარდ ბაქტერიალურ მემბრანებში) რამდენიმე დღემდე (ვირუსების გარსში) ვარირებს. ერითროციტების ფოსფატიდილქოლინი მემბრანაში გადაადგილების 8-საათიანი ნახევარპერიოდით ხასიათდება. შესაძლოა, რომ ამის მიზეზი ორმაგი შრის სრულად გამჭოლი ცილებია, რომლებიც მნიშვნელოვნად აქვეითებენ ლიპიდთა გადაადგილების პროცესს.

მემბრანის ისეთ მნიშვნელოვან ფიზიკურ პარამეტრს, როგორიც მისი სიბლანტეა, ძირითადად ლიპიდური მოლეკულების საკუთარი სიგრძივი ღერძის გარშემო ბრუნვა და შენელებული ლატერალური დიფუზია განაპირობებს, რადგან "ფლიპ-ფლოპი" ამ შემთხვევაში ნაკლებად ეფექტურია.

6.3.2 ფაზური გადასვლები ლიპიდურ ბიშრეში

ფოსფოლიპიდების მნიშვნელოვანი თვისება იმაში მდგომარეობს, რომ ორმაგ შრეში ისინი თხევადკრისტალურ მდგომარეობაშია. მათ ორ განზომილებაში გადაადგილება შეუძლიათ, ისე, რომ ჭეშმარიტი ლღობა არ განიცადონ. ამდენად თხევადკრისტალური მდგომარეობა წარმოადგენს სტრუქტურულ საფუძველს, რომელიც მოწესრიგებული კარკასის შიგნით მემბრანის კომპონენტთა ძვრადობას უზრუნველყოფს.

ფოსფოლიპიდებს მყარი გელიდან თხევადკრისტალურ მდგომარეობაში ფაზური გადასვლა ახასიათებს. ისევე, როგორც სხვა მდგომარეობის ცვლილებისას, ეს გადასვლაც სითბურ ეფექტთანაა დაკავშირებული. ფაზური გადასვლა წარმოებს კოოპერატიულად, მოცემული ფოსფოლიპიდისათვის განსაზღვრულ ტემპერატურაზე. მაგ., დიპალმიტოილ-ფოსფატიდილქოლინი (ორი ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავას ჯაჭვით, რომელთაგან თითოეული 16 ნახშირბადატომისგან შედგება), ფაზურ გადასვლას 42°C-ზე განიცდის.

სრულად ნაჯერი ცხიმმჟავების მქონე ნებისმიერი ფოსფოლიპიდისათვის ფაზური გადასვლის ტემპერატურა ჯაჭვის სიგრძის ზრდასთან ერთად მატულობს. ფოსფოლიპიდთა ცხიმმჟავების ჯაჭვებში ცის-კონფიგურაციის თუნდაც ერთი ორმაგი კავშირის არსებობისას, ფაზური გადასვლის ტემპერატურა მკვეთრად ქვეითდება. ძუძუმწოვართა უჯრედების ბუნებრივ ფოსფოლიპიდთა უმრავლესობა სულ მცირე, ერთ ორმაგ ბმას მაინც შეიცავს. ამიტომ მათი ფაზური გადასვლის ტემპერატურა სხეულის ტემპერატურასთან შედარებით დაბალია.

ფაზურ გადასვლაზე ძლიერ ზეგავლენას ახდენს ფოსფოლიპიდის "თავი". ფოსფატიდილეთანოლამინისა და ფოსფატიდილქოლინისათვის, რომელთა შემადგენლობა ცხიმმჟავების მხრივ ერთნაირია, ფაზური გადასვლის ტემპერატურის სხვაობა 20°C-ს აღწევს. N-მეთილის ჯგუფების შუალედური რიცხვის შემცველ ანალოგებს ასევე შუალედური ფაზური გადასვლის ტემპერატურა გააჩნიათ. ეს პარამეტრი მემბრანებში ორვალენტიან მეტალთა იონების (Ca^{2+} და Mg^{2+}) თანამყოფობის დროსაც იზრდება.

ერთი ტიპის ფოსფოლიპიდთა შემცველი სისტემებისათვის ფაზური გადასვლის მონაცემები ნათელ წარმოდგენას არ იძლევიან იმაზე, თუ რა ხდება ბუნებრივ მემბრანებში, რომლებიც სხვადასხვა ფოსფოლიპიდთა რთულ ნარევს წარმოადგენენ. მაგ., ერითროციტის მემბრანა სულ მცირე 20 განსხვავებულ ფოსფატიდილქოლინს შეიცავს. ამასთან, ბუნებრივი მემბრანების შემადგენლობაში შედიან ქოლესტეროლიცა და ცილებიც.

ფოსფოლიპიდთა ნარევებს კომპონენტთა განსხვავებული ურთიერთშერევის განსხვავებული ხარისხი გააჩნია. ნარევში, სადაც კომპონენტები ფაზური გადასვლის ტემპერატურებით ერთმანეთისაგან ძლიერ განსხვავდება, შეინიშნება ორი, ერთმანეთისაგან დამოუკიდებელი ფაზური გადასვლა. ეს იმის მაჩვენებელია, რომ თხევადკრისტალურ და გელის მდგომარეობაში მყოფი ფოსფოლიპიდები ორ ცალკეულ ფაზას ნამდვილად წარმოქმნის. აქედან კი გამომდინარეობს, რომ ფოსფოლიპიდურ ბიშრეში შეიძლება ფაზათა ლატერალური დაცალკევება ხდებოდეს.

6.3.3 ორმაგი შრის დენადობა და ძვრადობა

მემბრანათა უმრავლესობისათვის დამახასიათებელია არა ხისტი, სტატიკური, არამედ დინამიკური და ძვრადი სტრუქტურა. "დენადობა" და "ძვრადობა" შედარებით განუსაზღვრელი ცნებებია, რომელთაც ჩვეულებრივ მემბრანებისა და მისი კომპონენტების თვისებათა დასახასიათებლად იყენებენ.

დენადობა არის ცნება, რომელიც მემბრანის სიბლანტეს ასახავს. სიბლანტე, თავის მხრივ, ძვრადობითაა განპირობებული. რაც შეეხება ფოსფოლიპიდებს, მათი ძვრადობა ორი, შიდამოლეკულური და მოლეკულათშორისი მოძრაობით ხასიათდება. პირველი ძირითადად სამი სახის მოძრაობას მოიცავს:

1. ბრუნვას ან ვიბრაციას ყოველი C–C ბმის მიმართ ცხიმმჟავათა ჯაჭვში (სეგმენტთა მოძრაობა);
2. მთლიანი მოლეკულის ბრუნვას იმ გრძელი ღერძის გარშემო, რომელიც ორმაგი შრის სიბრტყისადმი პერპენდიკულარულია;
3. ცხიმმჟავათა ჯაჭვების ქანქარისებურ მოძრაობას.

მოლეკულათშორისი მოძრაობა წარმოადგენს ფოსფოლიპიდების მთლიანი მოლეკულების ლატერალურ დიფუზიას და, როგორც ჩანს, ლიპიდის ერთი მოლეკულის მეორით შეცვლის გზით ხორციელდება. ჩამოთვლილ მოძრაობათა სახეები დროის ერთი და იმავე შკალით არ ითვლება. მაგ., სეგმენტთა მოძრაობა ძლიერ სწრაფად ($10^{12} - 10^{13}$ წმ$^{-1}$) ხდება, მაშინ როდესაც ლატერალური დიფუზია გაცილებით ნელა (ციკლის სიჩქარე ~10^{7} წმ$^{-1}$) მიმდინარეობს.

დაკვირვებებმა აჩვენეს, რომ ორმაგი შრის ცენტრალური ნაწილი უფრო მაღალი დენადობით ხასიათდება, ვიდრე ცხიმოვან მჟავათა ჯაჭვების ის უბნები, რომლებიც ფოსფოლიპიდთა მოლეკულების

პოლარულ “თავებთან” უშუალო სიახლოვეში იმყოფებიან. აქედან მიღებულია დასკვნა, რომ უნდა არსებობდეს მოდელურ და ბუნებრივ მემბრანათა განივად დენადობის გრადიენტი.

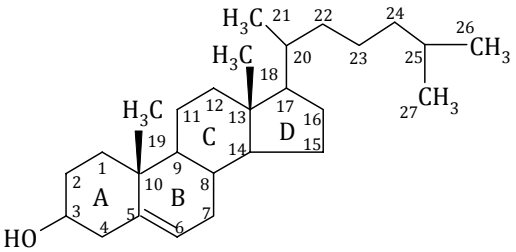
მემბრანის სტრუქტურის დენადი მოზაიკური მოდელის ჰიპოთეზა ითვალისწინებს უწყვეტი ფოსფოლიპიდური ბიშრის არსებობას, რომლის შიგნითაც ცილები ადვილად გადაადგილდება. მიუხედავად ამისა, ბოლო პერიოდში ჩატარებული გამოკვლევებით აშკარა გახდა, რომ ყველა ცილას არ გააჩნია თავისუფალი გადაადგილების უნარი და ზოგიერთი მათგანის ძვრადობა საკმაოდ შეზღუდულია. დასაშვებია კიდევ ორი შესაძლო გარემოება:

1. ლიპიდური ბიშრის ზოგიერთი უბანი ნაკლებად დენადია, ვიდრე ლიპიდთა ბიშრის ძირითადი მასა;
2. მემბრანის ცალკეულ უბნებზე ლიპიდები ორმაგი ბიშრის სახით არ ლაგდება.

აღნიშნულის მიუხედავად, მემბრანის მოზაიკური მოდელი მაინც ძლიერ სასარგებლო აღმოჩნდა, რადგან მას შეიძლება სავსებით დაეფუძნოს დამატებითი მონაცემები მემბრანათა სტრუქტურული ორგანიზაციის შესახებ, რომლებიც მომავალში იქნება მოპოვებული.

6.4 ენდოპლაზმური მემბრანების სტეროიდული კომპონენტები. ქოლესტეროლი

სტეროლები შეიძლება განვიხილოთ, როგორც ტეტრაციკლური ტერპენების წარმოებულები. აქვე მოგვყავს ქოლესტეროლის მოლეკულური ფორმულა, ნახშირბადატომების ნუმერაციით (ნახ. 6.6). როგორც ვხედავთ, მოლეკულა შეიცავს: ოთხ (A, B, C და D) კონდენსირებულ ბირთვს – პერჰიდროციკლოპენტანფენანტრენს; ერთ ჰიდროქსილის ჯგუფს C-3-მდგომარეობაში; ორმაგ ბმას C-5 და C-6 ატომებს შორის; ციკლთან მიერთებულ მეთილის ჯგუფებს C-10 და C-13 პოზიციებში და ბოლოს D-ბირთვთან მე-17-ე პოზიციაში დაკავშირებულ რვაწევრიან განტოტვილ ნახშირწყალბადოვან ჯაჭვს:

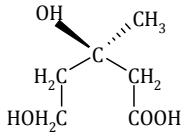


ნახ. 6.6. ქოლესტეროლის მოლეკულური ფორმულა ნახშირბადატომების ნუმერაციით.

მე-18 და მე-19 ნახშირბადატომები შეიძლება ციკლური სისტემის სიბრტყის ზემოთ ან ქვემოთ განლაგდეს. ქოლესტეროლში ორივე მეთილის ჯგუფი სიბრტყის ზემოთაა და ე.წ. β-კონფიგურაციას ქმნის.

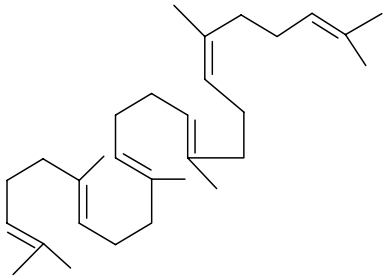
სტეროიდების ალიფატურ ნაწილში სხვადასხვა სტრუქტურული თავისებურებები გვხვდება: მაგ., მცენარეული სტეროიდებიდან β-სიტოსტეროლის 24-ე ნახშირბადატომს ეთილის ჯგუფი აქვს მიერთებული; სტიგმასტეროლის 22-ე და 24-ე ნახშირბადატომებს შორის ორმაგი ბმაა; ხოლო 24-ნახშირბადატომთან ეთილის ჯგუფია; ბრასიკასტეროლს 24-ე მდგომარეობაში მეთილის ჯგუფი აქვს დაკავშირებული და ა.შ. ჩანაცვლებული ჯგუფები მოლეკულაში ტრანსმეთილირების რეაქციათა შედეგად ხვდებიან. ქოლესტეროლს 24-ე მდგომარეობაში ასეთი დამატებითი ალკილური ჩანაცვლებული არ გააჩნია. იგი მემბრანის ბიშრეში ისეა განთავსებული, რომ მისი ჰიდროქსილის ჯგუფი ზედაპირზეა, ხოლო ჰიდროფობული ფრაგმენტი მემბრანის სიღრმეშია ჩაძირული. ამ სტეროლის ბირთვული სტრუქტურისათვის დამახასიათებელია მაღალი სიხისტე, მაშინ როდესაც გვერდით ალკილურ ჯგუფებს შედარებით თავისუფლად მოძრაობა შეუძლიათ. ფოსფოლიპიდურ ბიშრეში მისი თანამყოფობა მემბრანას ნაკლებ მოქნილობას და ნაკლებ განვლადობის უნარს სძენს.

სტეროლების ბიოსინთეზის მსვლელობა როგორც ცხოველებში, ასევე მცენარეებშიც მსგავსი გზით ხორციელდება. ორივე შემთხვევაში საწყის მეტაბოლიტად მევალონმჟავა ითვლება, რომელიც უჯრედში ძმარმჟავადან იწარმოება და შემდგომში სევალენსა (დიჰიდროტრიტერპენს) და სხვა იზოპრენოიდულ ნივთიერებას აძლევს დასაბამს:



მევალონმჟავა

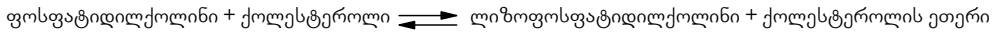
სკვალენი ხუთნახშირბადატომიანი იზოპრენული ერთეულებისაგან შედგება:



სკვალენის ნახშირბადატომთა ჩონჩხი

ქოლესტეროლის მთლიანი მოლეკულაც იზოპრენული ერთეულებისაგანაა ნაშენები. სკვალენის ციკლიზაციის პირველი პროდუქტი ცხოველში ლანოსტეროლი, ხოლო მცენარეში ციკლოარტენოლია, რომლიდანაც შემდგომ სხვა სტეროლები იწარმოება. ქოლესტეროლის მოლეკულის როგორც კონდენსირებული ოთხბირთვიანი, ასევე გვერდითი ალიფატური ფრაგმენტი სკვალენიდანაა წარმოქმნილი.

ქოლესტეროლით განსაკუთრებით მდიდარია ცხოველური პროდუქტები. ნაღვლის კენჭოვანი წარმონაქმნები ხშირად მხოლოდ მისგან შედგება. დიდი რაოდენობით შედის იგი ცენტრალურ და პერიფერიულ ნერვულ ქსოვილში, კვერცხის ლიპიდებში და კანის ცხიმებში. ნერვულ ქსოვილთა უმრავლესობაში ქოლესტეროლის მნიშვნელოვანი ნაწილი მოლეკულის A-ბირთვის C-3 ჰიდროქსილით გრძელჯაჭვიან ცხიმოვან მჟავას უკავშირდება და ესთერებს (ქოლესტერიდებს) წარმოქმნის. სისხლის პლაზმის ჯამური ქოლესტეროლის 70–75% ეთერიფიცირებულია. ჯანმრთელი ადამიანის პლაზმაში მისი კონცენტრაცია 15–20 მგ/ლ-ს შეადგენს. სისხლში ამ სტეროლის წყალთან შედარებით ბევრად მაღალი ხსნადობა პლაზმაში არსებული ლიპოპროტეინებითაა განპირობებული. მათ უნარი აქვთ დაიკავშირონ და ხსნად მდგომარეობაში გადაიყვანონ ქოლესტეროლი. ქოლესტეროლს ეთერების წარმოქმნის სხვა მექანიზმი ფოსფატიდილქოლინის ტრანსეთერიფიკაციაში მდგომარეობს:



თავისუფალთან შედარებით, ეთერიფიცირებული ქოლესტეროლი გარდაქმნებისადმი უფრო მობილურია, თუმცა მემბრანებში იგი უპირატესად თავისუფალი ფორმით გვხვდება და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მათ ძვრადობაში. ეს ყველაზე უკეთესად სუფთა ფოსფოლიპიდის შემცველ დისპერსიულ სისტემებში მჟღავნდება. მისი რაოდენობის გაზრდისას ფაზური გადასვლა უფრო ნაკლებ მკვეთრი ხდება. დიპალმიტოილფოსფატიდილქოლინის ფაზური გადასვლა ნულამდე ეცემა, როცა ქოლესტეროლის კონცენტრაცია 30-დან 50%მდე იზრდება. 50%-ის ზევით ფოსფოლიპიდი გამოკრისტალებას იწყებს. ქოლესტეროლის ~20%-იანი შემცველობისას დამატებითი ფართო ფაზური გადასვლა ჩნდება, რასაც ბიშრეში ქოლესტეროლით მდიდარი უბნების გაჩენას უკავშირებენ, ე.ი. პლაზმურ მემბრანებში ქოლესტეროლი ჰეტეროგენულად ნაწილდება.

ქოლესტეროლს ხშირად დენადობის რეგულატორის ფუნქციას აკუთვნებენ, რადგან იგი ფაზური გადასვლის ფარული სითბოს დაქვეითებას იწვევს. თვლიან, რომ ქოლესტეროლი ზრდის ცხიმმჟავათა ჯაჭვების ძვრადობას ფაზური გადასვლის ტემპერატურაზე ქვევით და ამცირებს მათ ძვრადობას ფაზური გადასვლის ტემპერატურაზე ზევით.

ძუძუმწოვრების მემბრანები მკაფიოდ გამოსახულ ფაზურ გადასვლას არ ამჟღავნებენ. ამის მიზეზს მათში ქოლესტეროლის თანამყოფობა აპირობებს. ქსოვილოვანი კულტურების უჯრედები თუ გამრავლდება ქოლინის ანალოგებზე, რომლებიც შესაბამის ფოსფოლიპიდთა ფაზური გადასვლის ტემპერატურას ზრდიან, მაშინ უჯრედთა ცხიმჟავების შემადგენლობა უფრო უჯერი ხდება. უაღრესად მნიშვნელოვანია მემბრანული ლიპიდების შენარჩუნება ფაზური გადასვლის ტემპერატურაზე უფრო მაღლა. მაგ., სარკოპლაზმურ რეტიკულუმში ლიპიდთა ნახშირბადწყალბადოვანი ჯაჭვების 3%-ზე ნაკლები 1°C-ზეც კი გელის მდგომარეობაში იმყოფება.

გრძელი ნახშირბადწყალბადოვანი "კუდით" და მცირე ჰიდროფილური "თავით" ქოლესტეროლი ის აუცილებელი კომპონენტია, რომელიც სიბლანტის გაზრდის გზით მემბრანის თხევად-მოზაიკურ სტრუქტურას ასტაბილურებს. "არადენად" ბიშრეში ქოლესტეროლი აქვეითებს "თხევად" მდგომარეობაში მემბრანის ფაზური გადასვლის ენერგიას. მისი ჰიდროქსილის ჯგუფი წყალბადური ბმით უკავშირდება ორი მეზობელი ფოსფოლიპიდის ესთერულ ჯგუფებს. კავშირის ეს ზონა ბიშრის ჰიდროფობულ ნაწილს ("სენდვიჩის" შიგთავსს) იცავს გარემომცველი პოლარული სივრცისაგან.

ქოლესტეროლისა და ფოსფოლიპიდის თანაფარდობა იზრდება მემბრანათა ასაკში შესვლასთან დაკავშირებით. ამის გამო მცირდება ცხიმში სხნადი სუბსტრატებისათვის მემბრანებთან დაკავშირების უბანთა რიცხვი. "ხანდაზმულ" მემბრანებში ქოლესტეროლი და ერგოსტეროლი აქვეითებენ გლუკოზისა და მრავალატომიანი სპირტების განვლადობასაც.

ქოლესტეროლის უკმარობის კომპენსაციას თავისზე ფოსფოლიპიდები იღებენ. იშემიური დაავადებებისას მაგ., ადგილი აქვს ასეთ ეფექტს. მიუხედავაც იმისა, რომ ყველა სტეროლური ჰორმონი ქოლესტეროლიდანაა ნაწარმოები, მათ მაინც ძლიერ განსხვავებული ფიზიოლოგიური თვისებები გააჩნიათ, რაც სპეციფიკურად ვლინდება სპერმატოგენეზში, ლაქტაციაში, მინერალური ბალანსის (განსაკუთრებით კალციუმისა და ფოსფორის) შენარჩუნებაში, ცხიმში ხსნადი ვიტამინების აბსორბციაში, ენერგეტიკულ მეტაბოლიზმში და სხვა პროცესებში.

ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში ქოლესტეროლი ტიპიურ ცხოველურ სტეროლად მიიჩნეოდა. ამჟამად მისი არსებობა დადგენილია ბაქტერიებში და მათთან ნათესაურად ახლო მყოფ ლურჯ-მწვანე წყალმცენარეებში. უმაღლესი მცენარეები მას მცირე რაოდენობით შეიცავენ. გამონაკლისს წარმოადგენს თესლის ზეთები და ყვავილის მტვერი.

სტეროლები მცენარეში საკმაოდ აქტიურ მეტაბოლიტებს წარმოადგენენ. ქოლესტეროლი წინამორბედი ნივთიერებაა კარტინოიდების, სტეროლური საპოგენინების, ალკალოიდების, ფიტოჰორმონებისა და სხვათა ბიოსინთეზში. ამ გარდაქმნათა დროს მოლეკულის ციკლური კომპონენტი უცვლელი რჩება. გვერდითი ალიფატური ნაწილი ცხოველების მსგავსად მცენარეშიც შეიძლება ორნახშირბადატომიანი ფრაგმენტით დამოკლდეს, რის შედეგადაც პრეგნენოლონი და პროჟესტეროლი მიიღება.

ჩატარებულია გამოკვლევა მცენარის (ვაზის – *Vitis vinifera* და იუკა დიდებულის – *Iukka georiusa*) ფოთლებში 4-^{14}C-ქოლესტეროლის ესტერიფიკაციის და მისი ჟანგვითი გარდაქმნების რაოდენობრივი ცვლილებების დასადგენად (მ. გორდეზიანი, ვ. ბობოხიძე, 1978 წ.). აღმოჩნდა, რომ პალმიტატი და სტეარატი საგრძნობლად აჩქარებს ეგზოგენური ქოლესტეროლის ესტერიფიკაციას, ხოლო ATP, ATP+cAMP გლუტათიონი ესტერიფიკაციასთან ერთად აძლიერებს მეტაბოლურად აქტიური ნაერთების (80%-იან ეთანოლში ხსნადი ფრაქციის) წარმოქმნას. მიღებული შედეგების საფუძველზე გაკეთებულ იქნა დასკვნა, რომ უმაღლეს მცენარეებში ეგზოგენური ქოლესტეროლი განიცდის ესტერიფიკაციას, ალიფატური რიგის სტანდარტულ ნაერთებამდე იჟანგება და აგრეთვე მტკიცე ლიპოპროტეინულ და გლიკოლიპიდურ კომპლექსებსაც წარმოქმნის.

მითითებული რეაქციების ფიზიოლოგიური აზრი ძირითადად სტეროლის ნახშირბადატომთა პლასტიკური მიზნებისათვის გამოყენებაში მდგომარეობს. უნდა აღინიშნოს, რომ ძუძუმწოვართა ქსოვილების ფერმენტულ სისტემებს ქოლესტეროლის ალიფატური ფრაგმენტის შერჩევითად დაჟანგვის უნარი აქვთ, რის შედეგადაც ნაღვლის მჟავები და სტეროლური ჰორმონები მიიღება. რაც შეეხება მცენარეს, ცნობილია, რომ მათში აღნიშნული პროცესების ჯამური სიჩქარე დამოკიდებულია თვით ამ ნივთიერების ზემოქმედების ხანგრძლივობაზე, კვების რეჟიმზე, ფიზიოლოგიურ მდგომარეობაზე, ვეგეტაციის ფაზაზე და სხვ.

მიკროორგანიზმთა ზოგიერთი სახეობა დამატებულ ქოლესტეროლს რამდენიმე თვის განმავლობაში შლის, მაშინ როდესაც *Aspergilus weklii*-ს შერეული კულტურები ამ ნივთიერების აციკლურ პროდუქტებად გარდაქმნას 4–6 საათს ანდომებენ. ჟანგვის პროდუქტებს მიკროორგანიზმები გარეთ გამოყოფენ.

6.5 ენდოპლაზმური მემბრანების ცილური კომპონენტი

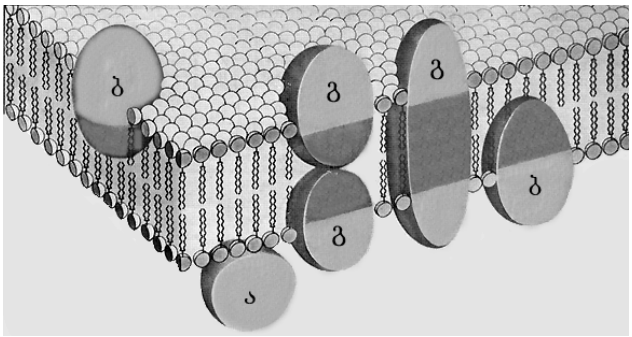
მემბრანული ლიპიდები განვლადობის ბარიერს თუ ქმნიან და ამით უჯრედის კომპარტმენტებს ერთმანეთისაგან აცალკევებენ, ცილები მემბრანათა ისეთ ფუნქციას ახორციელებს, როგორებიცაა ნივთიერებათა მოლეკულებისა და იონთა ტრანსპორტი, უამრავი კატალიზური რეაქციების წარმართვა, ინფორმაციის გადაცემა, ენერგიის გენერირება და მისი აკუმულაცია და სხვ. მემბრანული ლიპიდები ამ ცილების მიერ უაღრესად მნიშვნელოვან ფუნქციათა შესასრულებლად აუცილებელ ოპტიმალურ გარემოს ქმნის.

პლაზმური მემბრანები, რომლებიც მაღალი აქტივობით გამოირჩევიან და სხვადასხვა ტუმბოებს, არხებს, რეცეპტორებს და ფერმენტებს შეიცავენ, ასევე ცილების მრავალფეროვანი ანაკრებით გამოირჩევიან. აქ მემბრანის მასის 50%-ს ცილები შეადგენს. მემბრანები, რომლებიც ენერგიის წარმოქმნას ემსახურება, ცილების მაღალი შემცველობით (75%-მდე) გამოირჩევა. მათ მიტოქონდრიებისა და ქლოროპლასტების შინაგანი მემბრანები მიეკუთვნება.

სადღეისოდ მრავალი მემბრანული ცილაა სოლუბილიზებული და სუფთა სახით მიღებული. ზოგიერთი მათგანი თავის აქტივობას დეტერგენტთან ხსნარში ინარჩუნებს, ზოგიერთი კი (მაგ., ფიტორეცეპტორული ცილა – როდოფსინი) შთანთქმის მაქსიმუმს არ იცვლის, დამოუკიდებლად იმისა, იგი დეტერგენტის ხსნარში იმყოფება, თუ ნატიურ მემბრანაშია. ზოგიერთი ცილის მემბრანიდან გამოყოფა შეიძლება რბილი დამუშავებით (მაგ., მაღალი იონური ძალის მქონე NaCl-ის ხსნარით ექსტრაგირებით) მოხდეს. სხვა ცილები უფრო მტკიცედ არიან მემბრანასთან დაკავშირებული და მათი გამოცალკევება შეიძლება მხოლოდ დეტერგენტით ან რომელიმე ორგანული გამხსნელით განხორციელდეს. კავშირის სიმტკიცისაგან დამოკიდებულებით მემბრანულ ცილებს ორ ფართო ჯგუფად ყოფენ (ნახ. 6.7). პირველს მიეკუთვნება ე.წ. პერიფერიული ანუ გარეგანი ცილები, რომლებიც განსხვავებული pH-ის ან იონური ძალის მქონე კომპლექსწარმომქნელი აგენტის (მაგ., EDTA-ს) ბუფერული ხსნარებით დამუშავებისას (რეცხვისას) ნალექსზედა სითხეში გადადიან. მეთოდები, რომლებიც მემბრანებიდან პერიფერიული ცილების გამოსაყოფად გამოიყენება, არღვევენ პოლარულ ან იონურ ურთიერთქმედებას, რის საფუძველზეც ორი დასკვნის გაკეთება შეიძლება:

1. პერიფერიული ცილები ორმაგი შრის ზედაპირთან კონტაქტს პოლარული ან დამუხტული ჯგუფებით (წყალბადური ბმებით ან ელექტროსტატიკური ძალებით) ამყარებს. მაგ., ხსნადი ცილა – ციტოქრომ c მიტოქონდრიის შიდა მემბრანის გარე ზედაპირზეა ლოკალიზებული და მარილთა მზარდი კონცენტრაციებით დამუშავებისას ამ ორგანელიდან თავისუფლდება. გარდა ამისა, მრავალი პერიფერიული ცილა ცხოველური უჯრედის ე.წ. "ციტოჩონჩხის" კომპონენტს წარმოადგენს და შეკუმშვად ელემენტებთანაა დაკავშირებული, რომლებიც ერთობლივად უჯრედის ფორმას და მის მოძრაობას უზრუნველყოფენ;
2. ბაქტერიული და მცენარეული უჯრედებისაგან განსხვავებით, რომელთაც ხისტი გარეგანი კედელი გააჩნიათ (რაც უჯრედს ფორმასა და სტრუქტურის სიმტკიცეს ანიჭებს), ცხოველური უჯრედები "ეკზოჩონჩხის" წარმოქმნის უნარს მოკლებულნი არიან. ისინი შინაგან კარკასს ეყრდნობიან, რომელიც მათთვის სწორედ ამ "ციტოჩონჩხს" წარმოადგენს. მისი მოლეკულური ბუნება საკმაოდ დეტალურად ერითროციტებშია შესწავლილი. მათი უჯრედული ჩონჩხი პერიფერიული ცილებისაგან შედგება, რომლებიც პლაზმური მემბრანის ციტოპლაზმისაკენ მიქცეულ მხარეს იმყოფებიან. ისინი ერითროციტებს ფორმას უნარჩუნებენ და მის ელასტიურობას აძლიერებენ, რაც სისხლის ამ ელემენტებს ისეთ კაპილარებში გასვლის უნარს სძენენ, რომელთა დიამეტრიც მათზე ნაკლებია.
3. ცილების მეორე ჯგუფი ინტეგრალური, ანუ შინაგანი ცილებია, რომლებიც მრავალრიცხოვან კავშირებს ქმნიან მემბრანული ლიპიდების ნახშირბადურ ჯაჭვებთან და ამიტომ მათი გამოყოფა

მხოლოდ ისეთი აგენტების საშუალებით შეიძლება, რომლებიც არაპოლარულ ურთიერთქმედებებში კონკურენტულად მონაწილეობენ. მათი გამონთავისუფლებისათვის ორმაგი შრის ფოსფოლიპიდური სტრუქტურის დარღვევაა აუცილებელი.



ნახ. 6.7. მემბრანის (4.5 ნმ სისქის) ლიპიდური ბიშრე. მეორე კომპონენტს წარმოადგენენ ცილები, რომლებსაც ორ ჯგუფად ყოფენ: პირველი (ა) იმყოფება მემბრანის ზედაპირზე (ან ზედაპირის მოსაზღვრედ). ეს ე.წ. პერიფერიული ცილებია; მეორე – ჩაძირულია ლიპიდურ ბიშრეში. ამ შემთხვევაში ცილის მოლეკულა ან მემბრანის განსაზღვრულ სიღრმეს აღწევს (ბ), ან მთლიანად განჭოლავს მას (გ). ეს უკანასკნელნი ინტეგრალურ ცილებს მიეკუთვნება.

ინტეგრალური ცილები თავისი აღნაგობით დიდი მრავალფეროვნებით გამოირჩევიან. ასევე მრავალმხრივია მათი ფუნქციებიც, კერძოდ, ისინი ასრულებენ ჰიდროლიზური ფერმენტების, უჯრედის ზედაპირის რეცეპტორების, ელექტრონთა სატრანსპორტო სისტემის ჟანგვა-აღდგენითი კომპონენტების, სპეციფიკური გადამტანების და ა.შ. როლს.

ზოგიერთი ინტეგრალური ცილა ერთდროულად შეიცავს ჰიდროფობულ და ჰიდროფილურ უბნებს. ასეთი ცილის საუკეთესო მაგალითია ციტოქრომ b_5. ეს გარემოება საშუალებას გვაძლევს მივიღოთ, რომ ამ ინტეგრალურ ცილას ამფიფილური სტრუქტურა აქვს. მიუხედავად ამისა, აუცილებელია შევნიშნოთ, რომ ყველა ინტეგრალურ ცილაში არ გვხვდება ჰიდროფობული ამინომჟავური ნაშთების რაოდენობრივი სიჭარბე, როგორც ამას ადგილი აქვს, მაგ., ბაქტერიოროდოპსინში. ამფიფილური ინტეგრალური ცილების სოლუბულიზაცია დეტერგენტების საშუალებით შეიძლება განხორციელდეს, ხოლო ცილასთან კომპლექსირებული დეტერგენტის მოცილება შეიძლება გელ-ფილტრაციით, სიმკვრივის გრადიენტში ცენტრიფუგირებით ან დიალიზით. ზოგიერთი ინტეგრალური ცილა დეტერგენტის მოცილების შემდეგ უხსნად შენადედს, ზოგიერთი კი გარკვეული ზომის მიცელებს წარმოქმნის.

მემბრანის ბიშრეში ინტეგრალური ცილები ასიმეტრიულადაა განლაგებული. ჰისტოლოგიური გამოკვლევებით მიღებულია, რომ გლიკოზილის ჯგუფის შემცველი ინტეგრალური ცილის ნახშირწყლოვანი უბანი განლაგებულია ან უჯრედის ზედაპირზე, ან ენდოპლაზმური რეტიკულუმის სიღრუის შიგნით. ზოგიერთი ინტეგრალური ცილის ერთი მაკრომოლეკულა ბიშრეს მრავალჯერადად კვეთავს. მაგ., სარკოპლაზმური რეტიკულუმის Ca^{2+} – ATP-აზა მემბრანას რამდენჯერმე (~6–7-ჯერ) განჭოლავს, რასაც დიდი მნიშვნელობა აქვს მისი ძირითადი – იონური არხის ფუნქციის შესრულებაში. ბოლო პერიოდის მონაცემების თანახმად, მემბრანათა პერიფერიული ცილები ხშირად მიერთებულია ინტეგრალური ცილების ზედაპირთან. თავის მხრივ, ისინი ორმაგი შრის შიგნით ინტეგრალური ცილების ძვრადობას არეგულირებენ.

6.6 ცილა – ლიპიდური ბიშრის დინამიკური მოდელი

მემბრანები კონსისტენციით თხევადი ზეთების მსგავსია და, როგორც ერთმანეთში არეული წყალი და ზეთი, შემდგომ თანდათანობით ორ გაშუალებულ ფენად იყოფა. ფოსფოლიპიდების მოლეკულათა "კუდები" ისწრაფვიან წყლისაგან მოშორებული მდგომარეობისკენ და შესაბამისად მემბრანის ორივე

ზედაპირის ჰიდროფობულ ფაზას ქმნიან, ხოლო მოლეკულის წყალში ხსნადი “თავები” ამ ორ ზედაპირს შორის არიან “ჩამალულნი” და ჰიდროფილურ ფაზას ქმნიან.

გარეგანი და ციტოპლაზმური ცილები თუ წყლით არიან გარემოცული, ინტეგრალური ცილები აბსოლუტურად სხვა გარემოში იმყოფება. წყალთან მათი მოლეკულების მხოლოდ ნაწილია შეხებაში, მეორე ნაწილი კი ფაქტიურად ცხიმშია “ჩაძირული”. იმისათვის, რომ ასეთ ორგვარ გარემოში სტაბილურობა იქნას შენარჩუნებული, ცილაც ისეთივე ამფიფატური უნდა იყოს, როგორიც ლიპიდია. წყლის მხარეს მიქცეული ზედაპირისაკენ უნდა ჭარბობდეს ისეთი ჰიდროფილური ამინომჟავური ნაშთები, როგორიც ლიზინი, არგინინი, ჰისტიდინი, ასპარაგინის და გლუტამინის მჟავები, სერინი და ტრეონინია. ლიპიდურ ბიშრეში ჩაძირული მოლეკულის ნაწილი უპირატესად ჰიდროფობულ ამინომჟავებს უნდა შეიცავდეს. რაც უფრო ღრმადაა ცილის მოლეკულა ლიპიდის ორმაგ ბიშრეში ჩაძირული, მით უფრო მცირეა წყლისაკენ მიქცეული იმ ზედაპირის ფართობი, რომელზედაც ჰიდროფილური ამინომჟავებია განთავსებული. ამიტომ გასაკვირი არაა, რომ ინტეგრალური ცილები გაცილებით მცირე რაოდენობის ჰიდროფილურ ამინომჟავებს შეიცავს.

მემბრანათა ეს მოკლე დახასიათება სწორი, მაგრამ არასრულია. ბოლო 3-4 ათწლეულის განმავლობაში წარმოებულმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ მემბრანები სულაც არაა სტატიკური წარმონაქმნები, რამდენადაც როგორც ლიპიდების, ასევე ცილის მოლეკულები, მემბრანებში მნიშვნელოვანი ძვრადობით ხასიათდება.

ქიმიური და ელექტრონულ-მიკროსკოპიული მეთოდებით შემოწმებამ, აგრეთვე სინთეზური ფოსფოლიპიდური ბიშრეებისა და ნატიური მემბრანების თვისებათა ურთიერთშეჯერებამ ა. სინგერსა და გ. ნიკოლსონს (1972 წ.) საშუალება მისცა, შეექმნათ მემბრანათა შენების დინამიკური მოდელი, რომელიც ჩვენს მიერ უკვე ნახსენები თხევად-მოზაიკური მოდელის სახელწოდებას ატარებს. ამ მოდელის თანახმად, მემბრანის ძირითად უწყვეტ ნაწილს ანუ მატრიქსს ლიპიდური ბიშრე წარმოადგენს. უჯრედისათვის ჩვეულებრივ ფიზიოლოგიურ ტემპერატურაზე მატრიქსი შეიძლება იყოს “თხევადი” ან “მყარი”, და ეს ძირითადად დამოკიდებულია ლიპიდური მოლეკულის “კუდის” წარმომქნელი ნახშირწყალბადოვანი ჯაჭვების ხარისხზე (ნაჯერ და უჯერ ცხიმოვან მჟავებს შორის განსაზღვრულ თანაფარდობაზე), ანუ იმაზე, თუ რამდენად სრულადაა გამოყენებული ამ ჯაჭვებში წყალბადის მიერთების უნარის მქონე “ვაკანტური” ადგილები. ძუძუმწოვართა უჯრედების მემბრანებში ლიპიდთა მნიშვნელოვანი ნაწილი უჯერ ჯაჭვებს უკავია, ამიტომ ორმაგი შრის ლღობის ტემპერატურა სხეულის ნორმალურ ტემპერატურაზე ნაკლებია და ეს შრე “თხევად” მდგომარეობაში იმყოფება. ამასთან, ლიპიდური მოლეკულის “კუდებს” თავისუფლად მოძრაობა შეუძლია. მოდელის მიხედვით ბიშრის ცენტრალურ ნაწილში ჰიდროფობული ამინომჟავური ჯგუფების ხარჯზე მემბრანის ინტეგრალური ცილები თითქმის “გახსნილია”. ეს ცილები, რომელთაც ფერმენტები და ტრანსპორტული ცილები მიეკუთვნება, მხოლოდ იმ შემთხვევაში ამჟღავნებს აქტივობას, თუ ბიშრის ჰიდროფობული ზონის შიგნით არიან, სადაც აქტივობისათვის აუცილებელ სივრცულ კონფორმაციას იძენს. პერიფერიული ცილების ზედაპირზე მყოფი ჰიდროფილური ჯგუფები მემბრანის ზედაპირისაკენ ელექტროსტატიკური ძალებით მიიზიდებიან. კოვალენტური კავშირები არც ბიშრეში ლიპიდურ მოლეკულებს შორის და არც ბიშრის ლიპიდებსა და ცილებს შორის არ წარმოიქმნება.

თხევად-მოზაიკური მოდელიდან გამომდინარეობს, რომ მემბრანულ ცილებს ლატერალურ სიბრტყეში გადაადგილება შეუძლიათ. ასეთი ვითარება ზოგიერთ მკვლევარს ხატოვნად აქვს წარმოდგენილი: პერიფერიული ცილები ბიშრის ლიპიდური “ოკეანის ზედაპირზე დაცურავს”, ხოლო ინტეგრალური ცილები, აისბერგების მსგავსად, ბიშრის ნახშირწყალბადოვან შუა ფენაშია ჩაძირული.

ცილების ლატერალურ სიბრტყეში გადამოძრავების უნარი შეიძლება იზღუდებოდეს ფუნქციურად დაკავშირებული ცილების ურთიერთმიზიდვისა და კლასტერების არსებობის გამო (იხ. ქვეთავი 6.6.2), რასაც, საბოლოო ჯამში, თან ახლავს ლიპიდურ ბიშრეში მემბრანული ცილების მოზაიკური განაწილება. ვარაუდობენ, რომ მემბრანულ ცილათა კლასტერებიც გარკვეული დონით ლატერალურად მოძრაობენ. როგორც ჩანს ეს პროცესი უდევს საფუძვლად ე.წ. “კეპინგს”, ანუ განსაზღვრული მემბრანული ცილების გადაადგილებას სპეციფიკურ უბნებში ანუ ზონებში, რომლებიც ზოგიერთი ტიპის უჯრედებისთვისაა დამახასიათებელი.

სინგერ-ნიკოლსონის მოდელი საშუალებას იძლევა დახასიათდეს მემბრანათა მრავალი ფიზიკურ-

ქიმიური თუ ბიოლოგიური თვისება. მან საყოველთაო აღიარება მოიპოვა, როგორც მემბრანებში ცილებისა და ლიპიდების შეფუთვის ყველაზე შესაძლო ახსნამ.

ლიპიდთა ძვრადობის ხარისხი **ᲔᲞᲠ**-სპექტროსკოპიის მეთოდითაა შესწავლილი (მაკ-კონელი და გრიფიტსი). ამისათვის ლიპიდის ნახშირწყალბადოვან "კუდში" (ე.წ. მოლეკულა-ზონდში) ერთ-ერთ ნახშირბადატომს უერთებენ სასიგნალო ჯგუფს (პარამაგნიტურ ნიშანს). ამ მიზნით ყველაზე ხშირად ნიტროქსილი გამოიყენება, რომელსაც გაუწყვილებელი ელექტრონი აქვს. მოცემულ შემთხვევაში მოლეკულა-ზონდად გამოიყენებოდა სტეარინმჟავა ან ფოსფოლიპიდი და სასიგნალო ჯგუფი ჩვეულებრივ დაკავშირებული იყო "კუდში" მე-5, მე-12 ან მე-16 ნახშირბადატომთან. ასეთი მონიშნული მოლეკულების გარკვეული რიცხვი შეიყვანებოდა საკვლევი მემბრანის ორმაგ ლიპიდურ შრეში. აქ ისინი ისევე კარგად ლაგდებიან, როგორც ბიშრის საკუთარი მოლეკულები. მიერთებული სასიგნალო ჯგუფი მოძრაობისადმი ძლიერ მგრძნობიარეა და **ᲔᲞᲠ**-სპექტრში სიგნალის ფორმის მიხედვით შეუცდომლად შეიძლება გამოვლინდეს "კუდის" იმ უბნის ნებისმიერი გადაადგილება, სადაც ნიშანია მიმაგრებული. განსხვავებულ უბნებზე ასეთი ჯგუფების მიერთებით შეიძლება განისაზღვროს ლიპიდის ორმაგი შრის სხვადასხვა სიღრმეში ცხიმოვან მჟავათა ძვრადობის ხარისხი. ამ მეთოდით დადგენილ იქნა, რომ ლიპიდურ ფენაში არსებობს მოქნილობის გრადიენტი. ლიპიდის მოლეკულაში ყველაზე მცირედ მოქნილი "კუდის" ის უბანი აღმოჩნდა, რომელიც "თავთან" ყველაზე ახლოს იმყოფება, ანუ მემბრანის ზედაპირთან. ყველაზე დიდი მოქნილობა "კუდის" წვერებისთვისაა დამახასიათებელი, ანუ ორმაგი შრის შუა ზონის სიახლოვეს.

ლიპიდის ყველა მოლეკულა არაა ძვრადი. ბიშრეში ჩაძირული ცილის მოლეკულები ზღუდავს მათ მეზობლად მყოფ ლიპიდის მოლეკულათა ძვრადობას. აღმოჩნდა, რომ ფერმენტის მოლეკულა ეფექტურად აფიქსირებს მის მოსაზღვრე ლიპიდს და თავის ირგვლივ უძრავი ლიპიდურ მოლეკულათა მონოშრეს წარმოქმნის. ცილასთან ასეთ მჭიდროდ ასოცირებულ შრეს "მოსაზღვრე ლიპიდი" ეწოდა. უნდა ითქვას, რომ მონოშრე ზუსტად ლიპიდის იმ რაოდენობას შეიცავს, რამდენიც ფერმენტის სრული აქტივობის გამოვლინებისთვისაა აუცილებელი. მთლიანი ლიპიდების თუ რა ნაწილს შეადგენს ეს უძრავი მოსაზღვრე ლიპიდი, მოცემულ მემბრანაში ჩაძირული ცილის მოლეკულათა რიცხვზეა დამოკიდებული.

ლატერალური გადაადგილება რომ უფრო საალბათოა, ვიდრე ვერტიკალური, ამას მემბრანის სიმეტრიული კონფიგურაციის მდგრადობა მოწმობს. მართლაც, იმისათვის, რომ რომელიმე შინაგანი ცილის მოლეკულამ მემბრანის მეორე მხარეზე გადატანის მიზნით ლიპიდური შრის მთლიან ჰიდროფობულ ზონაში თავისი "გარე" ჰიდროფილური ბოლო "გადაისროლოს", ენერგეტიკული თვალსაზრისით მას ეს იოლი არ უნდა დაუჯდეს. ლიპიდურ მოლეკულას ამისათვის უფრო მცირე ენერგია დასჭირდება, მაგრამ სასიგნალო ჯგუფის მატარებელ ფოსფოლიპიდებზე ჩატარებულმა ცდებმა აჩვენეს, რომ ეს მცირე ლიპიდური მოლეკულებიც კი იშვიათად ხვდება ბიმოლეკულური შრის ერთი მხრიდან მეორეზე.

ლიპიდები და ცილები მემბრანაში თუ თავისუფლად გადაადგილდება, მაშინ შეიძლებოდა გვეფიქრა, რომ მის მთლიან ზედაპირზე ეს ორი კომპონენტი შემთხვევითად ნაწილდება. მრავალ მემბრანაში საქმე სულ სხვაგვარადაა. მაგ., ნაწლავის ამომფენ პლაზმურ მემბრანაში გლიკოპროტეინები თავმოყრილია ნაწლავის სანათურისაკენ მიქცეული მხარისაკენ, ხოლო ნატრიუმის გადამტანი ცილები უჯრედის საწინააღმდეგო მხარეს კონცენტრირდება. ფიზიოლოგიურ ტემპერატურაზე ინტეგრალური ცილები სითბური მოძრაობის ხარჯზე ბიშრის გასწვრივ დიფუნდირებს. თუ ჩავთვლით, რომ ამ გადაადგილებას მხოლოდ სათბური მოძრაობა განაპირობებს, მაშინ სავარაუდოა, რომ საბოლოო ჯამში, ცილები და ლიპიდები ბიშრეში თანაბრად უნდა განლაგდეს, რაც სინამდვილეს არ შეესაბამება. მემბრანის აღნაგობის ასიმეტრიულობა გულისხმობს, რომ თხევად-მოზაიკურ სისტემაში სითბური ენერგიით გამოწვეული მოძრაობის გარდა, ცილური და ლიპიდური კომპონენტები მიმართულ მოძრაობასაც ასრულებენ. სწორედ ამის შედეგია, რომ მემბრანაში ისინი არათანაბრად ნაწილდებიან, რის გამოც შეიძლება შემდეგი სტრუქტურები წარმოქმნან:

- ლიპიდური კლასტერები – ლიპიდების ნარევში მათი დაჯგუფება ქიმიური შემადგენლობის მიხედვით ხდება. ფაზური გადასვლის მაღალი ტემპერატურის მქონე ლიპიდები ე.წ. β-ფაზას, ხოლო უფრო დაბალი ფაზური ტემპერატურის ლიპიდები Lβ-ფაზას ქმნის. ასეთ ფაზურ განაწილებაზე მნიშვნელოვან როლს ორვალენტიანი იონებისა და ქოლესტეროლის თანამყოფობა ასრულებს;
- ცილოვანი კლასტერები – მემბრანული ცილები ერთმანეთთან ისეთ პროტეინულ ანსამბლებს წარ-

მოქმნის, რომლებიც მემბრანაში დროებით ან მუდმივად ფუნქციონირებენ. მაგ., ჰალობაქტერიის კულტურაში ბაქტერიოროდოფსინის მოლეკულები კლასტერებადაა კონცენტრირებული, რომლებიც ჰექსაგონალურ მესერში ლაგდებიან. იმ შემთხვევაში, როდესაც უჯრედებს შორის ვიწრო ნაპრალი ჩნდება, კონტაქტის ზონაში ადგილი აქვს გლობულური სუბერთეულების კონცენტრირებას, რომლებიც ჰექსაგონალურ სტრუქტურას ქმნიან. ცილოვანი კლასტერების წარმოქმნა მემბრანის მხოლოდ მკაცრად განსაზღვრულ უბნებში ხდება, სადაც ლიპიდების ძვრადობა ძლიერ შემცირებულია. ცილების ურთიერთქმედებას ჰიდროფობული, იონური, წყალბადური და კოვალენტური ბმები უზრუნველყოფს.

– ცილა-ლიპიდის კომპლექსი – ცილებისა და ლიპიდების სითბური მოძრაობის მიუხედავად, მათ უნარი აქვთ წარმოქმნან დიმერები, რომლებიც თავისი შემადგენლობითა და თვისებებით მეზობელი უბნებისაგან განსხვავდებიან. ლიპიდური შრის ისეთი მახასიათებლები, როგორებიცაა ცხიმმჟავათა ჯაჭვების მდგომარეობა, პოლარული უბნის ბუნება, ლიპიდის მოლეკულის შეფუთვა და ა.შ. მემბრანული ცილების დაკავშირებას განსაზღვრავენ და მემბრანაში ცილების განაწილებაზე ახდენენ გავლენას.

ამგვარად, ერთი ჯგუფის მემბრანებში ცილების სივრცობრივი განლაგება მეტნაკლებად ხისტადაა ფიქსირებული, ხოლო სხვებში ის ცვალებადია და არაუჯრედული ფაქტორებით რეგულირდება.

6.6.1 ცილა-ლიპიდური ურთიერთქმედება ენდოპლაზმურ მემბრანებში

მემბრანაში ცილებისა და ლიპიდების ურთიერთქმედების ძალების ჭეშმარიტი ბუნების შესახებ მონაცემები საკმაოდ წინააღმდეგობრივია. ამ პროცესში ძირითადად ლიპიდებისა და ფერმენტების ურთიერთქმედება იგულისხმება.

მემბრანებთან ურთიერთობის მიხედვით ცილების თავისებური კლასიფიკაციაც კი არსებობს, რომლის თანახმადაც ისინი სამ – ჰიდროფობულ, ამფიფილურ და სორბირებულ ცილებად იყოფიან. პირველი ჯგუფი მემბრანაში ღრმა "ჩაძირვით" ხასიათდება და ამას მემბრანის ძლიერ განვითარებული ჰიდროფობული ზედაპირი განსაზღვრავს. ATP-აზები, ციტოქრომ c-ოქსიდაზები, ბაქტერიოროდოფსინი, ციტოქრომ P450 ამ ჯგუფის ტიპიურ პროტეინებს წარმოადგენენ. მეორე ჯგუფის ცილებს სტრუქტურულად და ფუნქციურად მკვეთრად განსხვავებული არა უმცირეს ორი ფრაგმენტის შემცველობა ახასიათებს. მათგან ერთი როგორც წესი, ზომით უფრო მცირეა და მემბრანასთან დაკავშირებაზეა პასუხისმგებელი. თავისი ფიზიკურ-ქიმიური თვისებებით იგი ახლოსაა ჰიდროფობულ ცილებთან. მეორე ფრაგმენტი, რომელიც კატალიზური აქტივობის მატარებელია, წყლოვან ფაზაში იმყოფება და განსხვავდება ჰიდროფობული პროტეინებისაგან. მისი კატალიზური აქტივობა ფოსფოლიპიდის თანამყოფობას არ საჭიროებს და ამდენად არც მემბრანიდან გამოცალკევებისას კარგავს მას. ამ ჯგუფის ტიპიური წარმომადგენლებია ციტოქრომ b_5 და NAD(P)H-სპეციფიკური ფლავოპროტეინები. მესამე ჯგუფის ცილები მემბრანაში არ არიან "ჩაძირული" ("ჩაღრმავებული") და მხოლოდ მისი ზედაპირის დამუხტულ უბნებზე სორბირდება. როგორც ირკვევა, მრავალკომპონენტიანი ფერმენტული სისტემების ჩამოყალიბებისა და მათი აქტივობის რეგულაციაში მემბრანაზე ცილის სორბცია უმნიშვნელოვანესი ბერკეტის როლს ასრულებს. ფერმენტთა ამ ჯგუფს მიეკუთვნება მიტოქონდრიული მემბრანის NADPH-სპეციფიკური მონოოქსიგენაზული სისტემა.

სოლუბილიზებულ მდგომარეობაში ციტოქრომ P450-ს ჰიდროქსილაზური აქტივობა დაქვეითებული აქვს. გასუფთავებული ჰემოპროტეინის ლიპოსომურ მემბრანაში ჩაშენებისას კვლავ იზრდება მისი მონოოქსიგენაზური და განსაკუთრებით პეროქსიდაზული აქტივობა. ფერმენტულ რეაქტივაციას თან არ ახლავს რაიმე შესამჩნევი კონფორმაციული ცვლილებები. არ არსებობს რაიმე გარკვეული კორელაცია ჰემოპროტეინის მოლეკულაში α-სპირალის შემცველობის ცვლილებებსა და ლიპოსომურ მემბრანაში მისი აქტივობის მატებას შორის. ეს ფაქტი ეწინააღმდეგება შეხედულებას იმის შესახებ, რომ ხსნად მდგომარეობაში მყოფი ფერმენტის მეორადი სტრუქტურა არსებითად განსხვავდება მემბრანასთან დაკავშირებული ცილის სტრუქტურისაგან.

ცნობილია, რომ პროტეაზებით ხანგრძლივი დამუშავების შემთხვევაშიც კი მემბრანის მთლიანობა არ

ირღვევა და მხოლოდ გარეგანი თხელი ოსმიოფილური ფენა ~30%-ით სოლუბილიზაციას განიცდის. ეს მიუთითებს ენდოპლაზმურ მემბრანებში ჰიდროფობული ბარიერის არსებობაზე, რომელიც მემბრანის შიგთავსს პროტეაზული "შეტევისადმი" შეუვალს ხდის. ელექტრონულ-მიკროსკოპული ანალიზიც ადასტურებს, რომ პროტეაზების ზემოქმედებისას მემბრანა თავის ნატიურობას ინარჩუნებს. მეორე მხრივ, ფოსფოლიპაზა A-ს მოქმედება მემბრანის ფრაგმენტაციას და მთელი რიგი ცილების სოლუბილიზებას იწვევს. ანალოგიურ ეფექტს ამჟღავნებენ დეტერგენტებიც. იონების მოქმედება მემბრანის ნატიური სტრუქტურის შენარჩუნებაში არსებითი არაა. 10% წყლის შემცველი აცეტონით ლიპიდების მოცილება ენდოპლაზმური მემბრანების სრულ რღვევას იწვევს. ყველა ეს ფაქტი იმაზე მიუთითებს, რომ მიტოქონდრიის შიდა მემბრანისაგან განსხვავებით, ენდოპლაზმური მემბრანების სტრუქტურულ მთლიანობას განსაზღვრავს არა ცილა-ცილური ჰიდროფობული, არამედ ცილა-ლიპიდური ან ლიპიდ-ლიპიდური ჰიდროფობული ურთიერთქმედება. უნდა აღინიშნოს, რომ მემბრანის დამუშავება ფოსფოლიპაზა C-თი, რაც ფოსფოლიპიდების მხოლოდ დამუხტული ჯგუფების მოცილებას იწვევს, ცვლის ენდოპლაზმური მემბრანების სტრუქტურას, მაგრამ მის ნატიურ ბუნებას უცვლელად ტოვებს. ამ დროს ადგილი აქვს მემბრანის სისქის 50-60 ნმ-დან 75 ნმ-მდე გაზრდას, რაც საინკუბაციო ხსნარში ფოსფოლიპიდების დამატებისას შექცევადად ნორმალიზდება. პარალელურად საკონტროლო დონეს უბრუნდება ფერმენტთა აქტივობები და მათი კინეტიკური პარამეტრები, რომლებიც კონტროლირებადი დელიპიდიზაციით იყო გამოწვეული. ფოსფოლიპაზების გამოყენებით მიღებული შედეგები ცილა-ლიპიდური კომპლექსების ისეთ შეფუთვას ადასტურებს, რომელშიც ფოსფოლიპიდების მოლეკულები ინტაქტურ მემბრანებშიც კი ჰიდროლიზისადმი მაღალ მგრძნობიარობას ავლენს.

უდავოდ საყურადღებოა ჰეიდონისა და თანაავტ. გამოკვლევები, რონლებმაც აჩვენეს, რომ ზედაპირულ ცილებსა და ლიპიდურ ბიშრეს შორის ძლიერი ჰიდროფობული ურთიერთქმედება არსებობს. ამის შემდეგ ფოსფოლიპიდთა მოლეკულების ჰიდროფობული "კუდები" მემბრანის ზედაპირისადმი ისე ორიენტირდება, რომ ბიშრის სისქე შემცირებას განიცდის. ამასთან იზრდება ბიშრის ზედაპირზე ფოსფოლიპიდის ყოველი მოლეკულის მიერ დაკავებული ხვედრითი ფართობი. გარდა ამისა, სავსებით შესაძლებელია, რომ ფოსფოლიპიდის ყველა პოლარული დაჯგუფება არ იყოს ცილით ეკრანირებული. სწორედ ამ ცილით დაუცველ უბნებს უტევენ C და D ფოსფოლიპაზები. ფოსფოლიპიდების პოლარულ ჯგუფებსა და მათ მემბრანულ ცილის მოლეკულებს შორის დარჩენილი "ხვრელები" ფოსფოლიპიდებს ფოსფოლიპაზა A-ს სამიზნედ ხდის.

იგივე ავტორების მიერ დადგენილია, რომ 21 ნმ სისქის მქონე ენდოპლაზმური მემბრანების ბიშრეში ფოსფოლიპიდის მოლეკულის ხვედრითი ფართობი 98 ნმ^2-ს უნდა შეადგენდეს. ეს ასეც უნდა იყოს, რათა $4.5 \cdot 10^{17}$ მოლეკულა ფოსფოლიპიდმა (ღვიძლის ჰეპატოციტებისათვის ფოსფოლიპიდების მოლეკულათა რიცხვი 1 მგ ცილაზე) 0.44 მ^2 ზედაპირის ფართობის მქონე ბიშრე წარმოქმნას. მოყვანილი სიდიდე სავსებით რეალურია; იგი ოპტიმალურად "ჯდება" ფოსფოლიპიდების ხვედრითი ფართობის დიაპაზონში, რომელიც სხვა ბიოლოგიური მემბრანებისთვისაა გამოთვლილი და შეესაბამება ელექტრონული მიკროსკოპიით გამოთვლილ ენდოპლაზმური მემბრანების ლიპიდური ბიშრის სისქეს. გამოითქვა ვარაუდი, რომ ფოსფოლიპიდური ჯგუფის ნაწილი უშუალოდაა გამოსული მემბრანის ზედაპირზე და არ არის ცილით დაცული. ამ ჯგუფების რაოდენობაზე მსჯელობა შეიძლება ფოსფოლიპიდებზე ფოსფოლიპაზა C-ს მოქმედების ეფექტურობით, რომელიც ყველა ფოსფოლიპიდის არაუმეტეს 70%-ის ჰიდროლიზს იწვევს. მაშასადამე, ცილით დაუცველი პოლარული ფოსფოლიპიდების მაქსიმალური რიცხვი მათი საერთო რაოდენობის 70%-ს არ უნდა აღემატებოდეს, რაც მიკროსომული ცილის 1 მგ-ზე ჯამური ფართობიდან 0.14 მ^2-ს შეადგენს და ერთი პოლარული ჯგუფის საშუალო ხვედრით ფართობს, ანუ 48 ნმ^2-ს შეესაბამება.

ყოველივე ზემოთქმულმა საფუძველი შექმნა მემბრანაში არსებული ლიპიდ-დამოკიდებული, ანუ ლიპიდის მომთხოვნი ფერმენტები გამოყოფილიყო ცალკე ჯგუფად. მათ ქცევაზე ორი მოსაზრება არსებობს: პირველის თანახმად, ფერმენტთა აქტივობაზე გავლენას ახდენს ლიპიდური გარემოცვა, რომელიც საშუალებას იძლევა, ფერმენტი კატალიზურად მომგებიანი ფორმით არსებობდეს. ამ მოსაზრების თანახმად, ლიპიდების შემადგენლობის ცვლილება ან მემბრანის სრული დელიპიდიზაცია (დესტრუქცია) ცილის მოლეკულის სტრუქტურის და, შესაბამისად, კატალიზური აქტივობის შეცვლას

იწვევს. მეორე თვალსაზრისი წინა პლანზე აყენებს ფერმენტ-სუბსტრატის კომპლექის წარმოქმნაში მემბრანის ლიპიდური ფაზის სიბლანტის როლს. ეს თვალსაზრისი პრობლემას რამდენადმე განსხვავებული ასპექტით განიხილავს: თვლის, რომ ლიპიდური გარემოცვის ცვლილება ფერმენტული რეაქციის მაქსიმალურ სიჩქარეზე და K_M-ზე პრინციპულად არ მოქმედებს; სამაგიეროდ იცვლება ჰილის კოეფიციენტი (ფერმენტული რეაქციის სიჩქარის დამოკიდებულება ეფექტორის კონცენტრაციაზე). სხვაგვარად რომ ითქვას, ლიპიდები ზემოქმედებას ახდენენ ძირითადად მემბრანადაკავშირებული ფერმენტების არა კატალიზურ, არამედ ალოსტერულ ცენტრზე. ამ თვალსაზრისის მომხრეები მიიჩნევენ, რომ ლიპიდური კომპონენტების სიბლანტე ფერმენტთა სუბერთეულების სტრუქტურულ მდგომარეობას განაპირობებს და სიბლანტის ცვლილება გამომწვევი მიზეზის მიუხედავად, როგორც ეუკარიოტებში, ასევე პროკარიოტებში მემბრანული ფერმენტების რეგულაციის ზოგად მექანიზმს წარმოადგენს.

უნდა აღინიშნოს, რომ განხილულ მიდგომაში არ არის გათვალისწინებული განსაზღვრული ლიპიდებისათვის ფერმენტის მოლეკულაში სპეციფიკური ლიპიდთან დამაკავშირებელი ცენტრების არსებობა. ამიტომ ზოგიერთი მკვლევარი თვლის, რომ ლიპიდ-დამოკიდებულ ფერმენტებს გააჩნიათ ლიპიდებთან, როგორც ალოსტერულ ეფექტორებთან დასაკავშირებელი საკუთარი განსაკუთრებული ცენტრი. მტკიცება იმის შესახებ, რომ ლიპიდები ალოსტერული ეფექტორებია, ეყრდნობა მონაცემებს, რომლებიც ფერმენტთა რეაქტივაციასა და განსაზღვრულ ფოსფოლიპიდთა შემცველობას შორის მჭიდრო კავშირზე მიუთითებენ. ისევე როგორც სხვა ალოსტერული ეფექტორები, ლიპიდებიც გავლენას ახდენს არამხოლოდ ფერმენტული რეაქციის სიჩქარეზე, არამედ სხვა ეფექტორების მიმართ ფერმენტთა მგრძნობიარობაზეც. თუ დავუშვებთ, რომ ფოსფოლიპიდის საშუალო მოლეკულური მასა ~800 kD-ის, ხოლო ცილის საშუალო მოლეკულური მასა ~50000 kD-ის ტოლია, მივიღებთ, რომ მემბრანული ცილის ყოველ მოლეკულაზე ფოსფოლიპიდის ~23 მოლეკულა მოდის. ამ ფარდობის მუდმივობა თავისთავად წარმოადგენს გარკვეული მარეგულირებელი მოქმედების გამოვლენას, რომელიც მემბრანაში ფოსფოლიპიდთა ბიოსინთეზის დონეზე უნდა ხორციელდებოდეს.

6.6.2 ენდოპლაზმური მემბრანის მჟანგველ სისტემათა "კლასტერული" წყობის ჰიპოთეზა

არსებობს მონაცემები, რომელთა მიხედვითაც ენდოპლაზმურ მემბრანებში განლაგებულია "კლასტერის" პრინციპით ორგანიზებული უბნები, რაც მემბრანასთან ხისტად დაკავშირებულ ფერმენტულ კომპლექსებს გულისხმობს. მის შემადგენლობაში ერთვება ფოსფოლიპიდების მოლეკულათა გარკვეული ნაწილიც, რომლებიც თავისი მახასიათებლებით მემბრანულ ლიპიდთა ძირითადი მასიდან რამდენადმე განსხვავდება.

ნაჩვენები იქნა, რომ მიკროსომული NADPH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინებიდან ციტოქრომ P450-ზე აღმდგენელ ექვივალენტთა ტრანსპორტისათვის აუცილებელ პირობას ფოსფოლიპიდური კომპონენტის თანამყოფობა წარმოადგენს. მიღებული შედეგები ძირითადად ეყრდნობა ჰიდროქსილირებას და რედუქტაზულ რეაქციებზე მერსალილის (SH-ჯგუფების ბლოკატორის) ინჰიბიტორულ მოქმედებას. გარდა ამისა, გამოვლენილა ციტოქრომ P450-ისა და ფლავოპროტეინის მოლეკულებს შორის ზუსტი თანაფარდობა, რომელიც შესაბამისად 20:1-ის ან 12:1-ის ტოლი აღმოჩნდა.

მერსალილით დამუშავებული მიკროსომებით ციტოქრომ P450-ის სრული ფონდის შენელებული აღდგენა, აგრეთვე ფლავოპროტეინისა და ჰემოპროტეინის მემბრანაში ჩაშენებისადმი სწრაფვა, ამ ორი კომპონენტის კლასტერად ჩამოყალიბებას უფრო ადასტურებს, ვიდრე უარყოფს. არსებული ჰიპოთეზის თანახმად, მიკროსომულ მემბრანაში იმყოფება სუსტად ძვრადი გადამტანების ფონდი, ან "დაუმთავრებელი შენების მქონე" კლასტერები, რომლებშიც ახალი, დამატებითი რედოქს-კომპონენტების შემდგომი ჩაშენება შეიძლება განხორციელდეს. გამოთქმულია ვარაუდი, რომ NADPH-სპეციფიკური ჟანგვის სისტემის მოძრავი კომპონენტები მეტაბოლური თვალსაზრისით გადამწყვეტ როლს არ უნდა ასრულებდნენ და მათი ეფექტურობის ზრდა მხოლოდ მემბრანასთან საკმაოდ მტკიცედ დაკავშირებული კომპლექსის, ანუ კლასტერულ სტრუქტურად ჩამოყალიბების შედეგად მიიღწევა.

მემბრანული რედოქს-ჯაჭვების კლასტერული შენების ჰიპოთეზიდან გამომდინარე, საჭირო ხდება სხვა კუთხით შევხედოთ ხსნად ან მემბრანულ სტრუქტურაში ამ სისტემათა რეკონსტრუქციას. ბოლო პერიოდში დამუშავებული მეთოდების გამოყენებით შესაძლებელი გახდა მიკროსომული რედოქს-სისტემის მაღალი სისუფთავის მქონე კომპონენტების მიღება, რომელთაც ქსენობიოტიკებისა და ჰორმონების წარმატებული მეტაბოლიზების უნარი გააჩნიათ. ამ კომპონენტთა დახმარებით რედოქს-სისტემათა რეკონსტრუირებისას მეტად საინტერესო თავისებურებას ავლენს ცხიმმჟავათა განსაზღვრული შემადგენლობის მქონე ლეციტინის თანამყოფობა. ეს ფოსფოლიპიდი მემბრანაში ელექტრონთა გადამტანების ირგვლივ თითქმის სპეციფიკურ ჰიდროფობულ გარემოცვას ქმნის და მთლიან კომპლექსს კლასტერის მსგავს ორგანიზაციას ანიჭებს. მეორე მხრივ, ხსნად სისტემაში კომპლექსის წარმოქმნა თვით ლეციტინის თანამყოფობის პირობებშიც კი არ შეინიშნება.

ციტოქრომ P450, რომელიც დეტერგენტით დამუშავებისას არაქტიურ ციტოქრომ P420-ში გადადის, მემბრანადაკავშირებულ რეკონსტრუირებულ ჰიდროქსილაზურ სისტემაში ჩამონტაჟებისას ნაწილობრივ რეკონვერტირდება. "კლასტერიდან" სოლუბილიზების შემდეგ ჰემოპროტეინის უმეტესი ნაწილი (~88%) ციტოქრომ P450-ის სახითაა. ამ პირობებში გლიცერინის დამატებით ფოსფოლიპიდებთან ციტოქრომის ბმის ჰიდროფობული გარემოცვის შენარჩუნება ხდება, რაც ფერმენტის ჰემურ ჯგუფებს დეტერგენტების მოქმედებისადმი შეუვალს ხდის. საყურადღებოა, რომ თვითაწყობის შედეგად მიღებულ პრეპარატებში პირდაპირი განსაზღვრით და არა NADPH-ის კონცენტრაციის შემცირების სიჩქარით, მკაფიოდ რეგისტრირდება NADPH-ციტოქრომ P450 რედუქტაზა, რაც იმას ადასტურებს, რომ რეკონსტრუირებულ კომპლექსურ სტრუქტურაში ნაწილობრივ მაინც შენარჩუნებულია ფლავოპროტეინისა და ციტოქრომის დამაკავშირებელი უბანი.

თვითაწყობის ან სოლუბილიზაციის პროცესში ციტოქრომ P450-ის სპექტრული თვისებისა და ფერმენტული აქტივობის შენარჩუნება, ჯერ კიდევ არ ნიშნავს მაღალეფექტური მაჰიდროქსილირებელი სისტემის მიღებას. მიკროსომებში NADPH-სპეციფიკური სისტემის "კლასტერული" ორგანიზაციის არსებობის ჰიპოთეზა ცხადყოფს მხოლოდ იმას, რომ დეტერგენტით მემბრანული სტრუქტურის სოლუბილიზაცია "კლასტერული" უბნების ნგრევას იწვევს. საფიქრებელია, რომ ფოსფოლიპიდების ის მცირე ფონდი, რომელიც მემბრანაში რედოქს-კომპონენტთა სპეციფიკურ ორგანიზაციას უზრუნველყოფს, სოლუბილიზებულ ფრაქციაში შედარებით თანაბრად ნაწილდება და შემდგომი თვითაწყობისას ადრინდელი რეკონსტრუირების უნარი აღარ გააჩნია. ეს მოსაზრება შემდეგი ექსპერიმენტითაა ილუსტრირებული: მიღებულ იქნა რეკონსტრუირებული სისტემა, რომელიც შეიცავდა ნატრიუმის ქოლატით სოლუბულიზებულ და ტრიფსინით დამუშავებულ მიკროსომებს (შესაბამისად 1:1 და 1:3 თანაფარდობებით). მიღებული პრეპარატი განსხვავდებოდა ციტოქრომ P450-ისა და მისი რედუქტაზის თანაფარდობითაც. მიუხედავად ამისა, ყველა მათგანს საწყის პრეპარატთან შედარებით 15–20%-ით შენარჩუნებული აღმოაჩნდათ 3,4-ბენზ(a)პირენის მეტაბოლიზების უნარი.

სადღეისოდ არსებული ფაქტების განზოგადების საფუძველზე შეიძლება გაკეთდეს დასკვნა, რომ არც ციტოქრომ P450-ის ციტოქრომ P420-ად კონვერსიის შეზღუდვა, არც ჰიდროქსილაზური სისტემის ცალკეული კომპონენტებით რეკონსტრუირებული სისტემის "გამდიდრება" ჯერჯერობით თავისი მახასიათებლებით არ იძლევა საწყის მიკროსომებთან მიახლოებულ მოდელს. როგორც ჩანს, ძირითადი სიძნელე ისეთი "კლასტერული" სტრუქტურის ოპტიმალურად რეკონსტრუირებაა, რომელიც ერთდროულად შეიცავს NADPH-სპეციფიკურ ფლავოპროტეინს, ციტოქრომ P450-ს და ფოსფოლიპიდთა სპეციფიკურ ანაკრებს. სწორედ ესაა იმის მიზეზი, რომ ზოგიერთი მკვლევარი კატეგორიულად უარყოფს ენდოპლაზმურ მემბრანაში "კლასტერთა" წარმოქმნის შესაძლებლობას.

რეკონსტრუქციის ჩატარება ისეთ არეში, რომელიც სხვადასხვა ინდივიდუალურ ფოსფოლიპიდს ან ლიპოპროტეინებს შეიცავს, საშუალებას მოგვცემდა მივახლოვებოდით მიკროსომულ მემბრანებში "კლასტერულ" უბნებზე რეალური წარმომადგენლების ჩამოყალიბებას. მიკროსომაში არსებული ჟანგვის ორი NAD(P)H-დამოკიდებული რედოქს-ჯაჭვი მემბრანულ სტრუქტურაში განსხვავებულადაა ჩამონტაჟებული. კერძოდ, ქსენობიოტიკების NADPH-დამოკიდებული ჟანგვის სისტემა როგორც ჩანს "კლასტერული" სტრუქტურითაა ორგანიზებული, რაც საშუალებას იძლევა მიღწეულ იქნას სუბსტრატთა ჰიდროქსილირების მაღალეფექტურობა.

6.7 მემბრანული ტრანსპორტი

ყველა სხვა ღია თერმოდინამიკურ სისტემათა მსგავსად, უჯრედიც გამუდმებით ახორციელებს გარემოსთან ნივთიერებათა ცვლას. ეს პროცესი ხორციელდება მემბრანული სისტემის მიერ შესანიშნავი უნარის ფლობის გამო – შერჩევითად გაატაროს ნივთიერებები. ზოგადად ამ უნარს **განვლადობას** უწოდებენ, და იგი ნივთიერებათა უჯრედში მოდინების, ან გადინების (ტრანსპორტის) კინეტიკას და სტაციონარულ პირობებში უჯრედსა და გარემოს შორის ნივთიერებათა განაწილებას მოიცავს. მეტაბოლურ პროცესთა უმრავლესობა, უჯრედსა და ქსოვილოვან სითხეში ნივთიერებათა მოძრაობა, ენერგიისა და ბიოპოტენციალების გენერირება – ორგანულადაა დაკავშირებული განვლადობასთან. მისი მექანიზმების ცოდნა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მედიცინის, კერძოდ, ფარმაკოლოგიისა და ტოქსიკოლოგიისათვის, რადგან ყველა სამკურნალწამლო საშუალებებისა და ტოქსიკანტების მიერ გამოვლენილი ეფექტი მათ განვლადობაზეა დამოკიდებული.

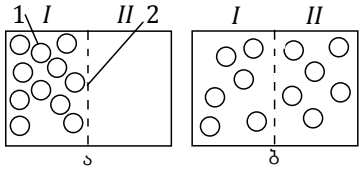
უჯრედისაკენ ან უჯრედიდან მოლეკულებისა და იონების გადატანა პლაზმურ მემბრანებში არსებული სპეციფიკური სატრანსპორტო სისტემებით კონტროლდება. ისინი არეგულირებენ უჯრედის მოცულობას და რხევების მეტად ვიწრო დიაპაზონში ასტაბილიზებენ იონთა უჯრედშიდა შემადგენლობას, გარემოდან წვლილავენ და უჯრედში აკონცენტრირებენ ენერგიისათვის საჭირო ნივთიერებებს, ქმნიან გრადიენტებს, რაც აუცილებელია მემბრანული პოტენციალის აღსაძვრელად, ინარჩუნებენ აგზნებადობის უნარს და სხვ. ანსხვავებენ მემბრანული ტრანსპორტის შემდეგ ტიპებს:

1. არაელექტროლიტებისა და იონების პასიური ტრანსპორტი – ამ შემთხვევაში არაელექტროლიტის გადატანა ქიმიური პოტენციალის გრადიენტით, ხოლო იონთა გადატანა – ელექტროქიმიური პოტენციალის გრადიენტითაა განპირობებული. პასიური ტრანსპორტი ლიპიდურ ბიშრეში შეიძლება დიფუზიის გზით განხორციელდეს. იგი შეიძლება შემსუბუქებული დიფუზიის გზით, ანუ გადამტანებისა და არხების საშუალებითაც მიმდინარეობს.
2. აქტიური ტრანსპორტი – არაელექტროლიტებისა და იონების გადატანა ქიმიური და ელექტროქიმიური გრადიენტის საწინააღმდეგოდ. ტრანსპორტის ეს სახე ენერგიის ხარჯვასთანაა შეუღლებული.
3. ეკზო- და ენდოციტოზი – ტრანსპორტი, რომელიც მემბრანის არქიტექტურის ცვლილებებთანაა დაკავშირებული.

აქტიურია თუ პასიური ტრანსპორტის პროცესი, დამოკიდებულია ტრანსპორტირებადი ნივთიერების თავისუფალი ენერგიის ცვლილებაზე. I-დან მე-II ნაკვეთურში (ნახ. 6.8) ტრანსპორტირებას თუ არადამუხტული გახსნილი ნივთიერება განიცდის, მაშინ მისი გადატანის თავისუფალი ენერგია შეიძლება ასე გამოვსახოთ:

$$\Delta G = RT\lg\frac{C_{II}}{C_I} = 2.303RT\lg\frac{C_{II}}{C_I}$$

სადაც ΔG – თავისუფალი ენერგიის ცვლილებაა, C_I და C_{II} I და მე-II-ე ნაკვეთურში ნივთიერების კონცენტრაციაა, R – აირის მუდმივაა, T – აბსოლუტური ტემპერატურაა.



ნახ. 6.8. ა. ტრანსპორტირებადი ნივთიერების საწყისი მდგომარეობა; ბ. მოლეკულების განაწილება წონასწორობის დამყარების შემდეგ.

1. მემბრანაში ტრანსპორტირებადი მოლეკულები; 2. ტრანსპორტირებადი მოლეკულებისათვის განვლადი მემბრანა; I და II – მემბრანის განმხოლოებული მოლეკულები.

იონის ტრანსპორტის შემთხვევაში თავისუფალი ენერგიის ცვლილება შემდეგნაირად გამოისახება:

$$\Delta G = RT\lg\frac{C_{II}}{C_I} + ZF\Delta\varphi$$

სადაც Z – იონის მუხტია, $\Delta\varphi$ – პოტენციალთა ტრანსმემბრანული სხვაობაა, F – ფარადეის რიცხვია. ΔG თუ დადებითი სიდიდეა, მაშინ ტრანსპორტი აქტიურია, ხოლო მისი უარყოფითი მნიშვნელობისას ტრანსპორტი პასიურად ხორციელდება.

6.7.1 ნივთიერებათა დიფუზია ლიპიდურ ბიშრეში

ამ მექნიზმით ნივთიერებები უჯრედული მემბრანების ლიპიდურ ფაზაში კონცენტრაციული გრადიენტის შესაბამისად შეიღწევიან. ამ დროს უცხო ნივთიერება შერჩევითი განვლადობის უნარს არ ფლობს და ამიტომ მათი უმრავლესობა უჯრედში **პასიური დიფუზიის** მექანიზმით ხვდება. პროცესი თბური ენერგიითაა განპირობებული. ეს ცალმხრივი, თვითნებური შეუქცევადი კინეტიკური პროცესია, რომელიც სისტემაში საბოლოო კონცენტრაციის გათანაბრებას იწვევს. ასეთი ზოგადი განმარტება შეიძლება გამოყენებულ იქნას ნებისმიერი ნივთიერების მიმართ, რომელიც კი ჰომოგენურ გარემოში იმყოფება. ზოგჯერ ამ პროცესს **შეღწევას** უწოდებენ. ესეც კინეტიკური პროცესია, რომლის ინტენსივობაც ლიპიდურ ბარიერში ნივთიერების შეღწვის სიჩქარით იზომება.

ძირითადი თერმოდინამიკური პრინციპი, რომელიც მემბრანულ სისტემაში ტრანსპორტირებადი მოლეკულების სტაციონარულ განაწილებას ითვალისწინებს, იმაში მდგომარეობს, რომ მოცემული ნივთიერების ქიმიური პოტენციალი (μ) მემბრანის ორივე მხარეზე ტოლი უნდა იყოს. განხილულ სისტემაში (ნახ. 6.8) მემბრანა ერთმანეთისაგან ანმხოლოებს მასში განვლად გახსნილი ბ – ნივთიერების შემცველ ორ ნაკვეთურს. ამ ნივთიერების ქიმიური პოტენციალი I – ნაკვეთურში μ_{IB}-ს, ხოლო მე-II-ე ნაკვეთურში – μ_{IIB}-ს ტოლია. I – ნაკვეთურიდან მე-II-ე ნაკვეთურში d_{nB} – მოლი ნივთიერების გადატანას თან ახლავს სისტემის თავისუფალი ენერგიის ცვლილება სიდიდით:

$$dG = (\mu_{IIB} - \mu_{IIB})d_{nB}$$

სპონტანური (პასიური) ტრანსპორტი წყდება და სისტემა თერმოდინამიკურ წონასწორობაში მოდის, როცა

$$\mu_{IIB} = \mu_{IIB}$$

ანუ თერმოდინამიკური წონასწორობის მდგომარეობაში ორ ხსნარში არაელექტროლიტის კონცენტრაცია ერთნაირია.

ლიპიდურ მემბრანაში ნივთიერების დიფუზიის რაოდენობრივი აღწერისათვის გამოიყენება ნაკადისათვის შემოღებული ტეორელის ფორმულა:

ნაკადი = ძვრადობა × კონცენტრაცია × სრული მამოძრავებელი ძალა

ნივთიერების ნაკადში (Y) იგულისხმება მისი რაოდენობა (მოლებში), რომელიც დროის ერთეულში მოძრაობის პერპენდიკულარული ფართობის ერთეულში გადის (ნაკადის განზომილებაა მოლი · $მ^{-2}$ · $წმ^{-1}$)

$$Y = \frac{1}{A} \cdot \frac{dn}{dt}$$

სადაც A – ფართობია; dn/dt – მოლების რიცხვია, რომელიც დროის ერთეულში A ფართობში გადაიტანება. მარტივი დიფუზიის აღსაწერად სრული მამოძრავებელი ძალისათვის ტეორელის განტოლებაში მინუსი ნიშნით შეტანილია ქიმიური პოტენციალის გრადიენტი, რომელიც მემბრანაში ტრანსპორტირებისას $d\mu/dx$ - წარმოებულის ტოლია (x – გადაზომილია მემბრანის ზედაპირის პერპენდიკულარულ ღერძზე). მემბრანის შიდა ზედაპირზე x=0, ხოლო გარეზე – x-d. ამდენად, ტეორელის ფორმულა შემდეგ სახეს იღებს:

$$\frac{1}{A} \cdot \frac{dn}{dt} = -Vc\frac{d\mu}{dx}$$

სადაც V – ძვრადობაა; c – x-წერტილში, დროის t მომენტში ნივთიერების კონცენტრაცია. თუ გავითვალისწინებთ, რომ ქიმიური პოტენციალი $\mu = \mu^{\circ} + RTlgc$ (სადაც μ° – სტანდარტული ქიმიური პოტენციალია) და მის ამ მნიშვნელობას ტეორელის ფორმულაში შევიტანთ, მივიღებთ:

$$\frac{1}{A} \cdot \frac{dn}{dt} = -VcRT\frac{d_{lgc}}{dx}$$

რამდენადაც

$$d_{lgc} = \frac{dc}{c},$$

ამიტომ

$$\frac{1}{A} \cdot \frac{dn}{dt} = -RTV\frac{dc}{dx}$$

RTV-ს თუ დიფუზიის D – კოეფიციენტით გამოვსახავთ (განზომილება – $სმ^2 \cdot წმ^{-1}$), მივიღებთ დიფუზიისთვის ფიკის პირველ განტოლებას:

$$\frac{1}{A} \cdot \frac{dn}{dt} = -D\frac{dc}{dx} \text{ ანუ } Y = -D\frac{dc}{dx}$$

მემბრანაში სტაციონარული ტრანსპორტისას კონცენტრაციიდან წარმოებულს სხვაობით ცვლიან, რომელიც მემბრანის d სისქეს განეკუთვნება:

$$Y = -D\frac{c_{IIM} - c_{IM}}{d}$$

სადაც c_{IM} და c_{IIM} მემბრანის ორ ზედაპირზე ტრანსპორტირებადი ნივთიერების კონცენტრაციებია. მათ ხშირად ცვლიან ნივთიერებათა კონცენტრაციებით წყალხსნარში (c_I-ითა და c_{II}-ით) განაწილების კოეფიციენტის (β) გამოყენებით: $c_{IM} = \beta c_I$ და $c_{IIM} = \beta c_{II}$.

$$Y = -\frac{DB}{d}(c_{II} - c_I) = \frac{DB}{d}(c_I - c_{II})$$

ან $Y = P(c_{II} - c_I)$, სადაც P – განვლადობის კოეფიციენტია.

ისევე, როგორც დიფუზიის კოეფიციენტს, განვლადობის კოეფიციენტსაც ჩვეულებრივ მემბრანის სისქის ერთეულებში გამოსახავენ, რაც სიჩქარის განზომილებას (სმ/წმ) ემთხვევა. განვლადობის კოეფიციენტით განისაზღვრება ფიზიოლოგიაში და ფარმაკოლოგიაში მემბრანის განვლადობა და ე.წ. არეკვლის კოეფიციენტი, რომელიც ფარდობითი სიდიდეა და მემბრანაში ოსმოსურ შეღწევასთანაა დაკავშირებული.

მემბრანული განვლადობა ორი ფაქტორით განისაზღვრება: წყალხსნარსა და მემბრანას შორის ნივთიერების განაწილების კოეფიციენტით (β) და მემბრანაში დიფუზიის კოეფიციენტით (D). P-კოეფიციენტი შეიძლება დადგენილ იქნას, თუ გაიზომება ნაკადი (Y) და ცნობილია კონცენტრაციული სხვაობა ($c_I - c_{II}$).

ხსნარის ის ფენა, რომელიც უშუალოდ მემბრანას ეხება, საკმაო ინტენსივობით არ ირევა და ამიტომ მემბრანაში ამ მხრიდან ტრანსპორტირებადი ნივთიერების კონცენტრაცია განსხვავდება ხსნარის სიღრმეში არსებული კონცენტრაციისაგან. ეს კი თავის მხრივ იმას იწვევს, რომ მემბრანის სხვადასხვა მხარეზე კონცენტრაციული სხვაობა უფრო ნაკლებია, ვიდრე მემბრანის სხვადასხვა მხარეზე ხსნარების კონცენტრაციებია. ამასთან დაკავშირებით, ნაკადის მნიშვნელობიდან და ხსნართა კონცენტრაციებიდან უშუალოდ გაზომილი განვლადობის კოეფიციენტი შეიძლება მცდარი აღმოჩნდეს. მემბრანის შეხებაში მყოფი, შეურევადი ფენა, შეიძლება განხილულ იქნას, როგორც განვლადობის დამატებითი ბარიერი.

ბიოლოგიურ მემბრანებში დაუმუხტავი მოლეკულები მარტივი დიფუზიის, ან გაშუალებული ტრანსპორტის სხვადასხვა მექანიზმებით ტრანსპორტირდება. იმ შემთხვევაში, როდესაც გაშუალებული ტრანსპორტი ენერგიის დაუხარჯავად მიმდინარეობს, საქმე გვაქვს **გაადვილებულ დიფუზიასთან**. იგი მემბრანული ცილებით ხორციელდება, რომელთაც უნარი აქვთ "შეიცნონ" და მემბრანაში გადაიტანონ

კონკრეტული ნივთიერებები. ამ პროცესისათვის დამახასიათებელია სტერეოსპეციფიკურობა ანუ გადააქვთ ორიდან მხოლოდ ერთი სტერეოიზომერი. მაგ., მემბრანებში შაქრების მხოლოდ D-იზომერები და L-ამინომჟავები აღწევს.

სპეციფიკურობის გარდა, გაადვილებული დიფუზიის მექანიზმისათვის დამახასიათებელია გაჯერების ფენომენი. იგი იმაში ვლინდება, რომ ტრანსპორტის სიჩქარე ტრანსპორტირებადი ნივთიერების კონცენტრაციის ზრდასთან ერთად იზრდება მხოლოდ V_{max}-ის რაიმე ზღვრული მნიშვნელობის მიღწევამდე. შემდგომ იგი კონცენტრაციისაგან დამოუკიდებელი ხდება. უჯრედში შესაღწევი ნივთიერება (S_0) მემბრანის გარე მხარეზე გადამტანთან (x_0) კომპლექსს წარმოქმნის, რომელიც მემბრანაში გადის. მის შიდა მხარეზე ხდება კომპლექსის დაშლა და ნივთიერების გამოთავისუფლება. პროცესი შეიძლება შემდეგი რეაქციებით აღიწეროს:

$$S_0 + x_0 \rightleftarrows Sx_0$$

$$Sx_0 \rightleftarrows Sx_i$$

$$Sx_i \rightleftarrows S_i + x_i$$

$$x_i \rightleftarrows x_0$$

ინდექსები $_0$ და $_i$ შესაბამისად მემბრანის გარე და შიდა ზედაპირებს აღნიშნავენ.

შემსუბუქებული დიფუზიის შემთხვევაში ნივთიერების ცალმხრივ მიმართული ნაკადი შემდეგი განტოლებით ხასიათდება:

$$Y_S = \frac{Y_{max}[S]}{K_T + [S]}$$

სადაც Y_S – ნივთიერების ნაკადია; ხოლო Y_{max} – ნივთიერების გადატანის ლიმიტირებული ნაკადია; [S] – ტრანსპორტირებადი ნივთიერების კონცენტრაციაა და K_T – კი კონსტანტაა.

ეს განტოლება მიხაელის-მენთენის განტოლების მსგავსია, რომელიც ფერმენტულ კინეტიკაში გამოიყენება. K_T – კონსტანტაც მიხაელისის კონსტანტას შეესაბამება. როდესაც $Y_S = Y_{max}/2$, იგი სუბსტრატის კონცენტრაციის ტოლია.

ცილა-გადამტანების მუშაობის მოლეკულური მექანიზმები ჯერჯერობით უცნობია. მათ ხშირად განიხილავენ როგორც ტრანსმემბრანულ ცილებს, რომელთაც ლიპიდურ ბიშრეში მოლეკულის გადატანისას შექცევადი კონფორმაციული ცვლილებების უნარი აქვთ.

ლიტერატურაში არსებული ზოგიერთი გამონაკლისის მიუხედავად, შეიძლება მაინც მისაღებად მივიჩნიოთ, რომ რაც უფრო ჰიდროფობულია ნივთიერება და შესაბამისად რაც მეტია მისი განაწილების კოეფიციენტი, მით მაღალია ბიოლოგიურ მემბრანაში მისი შეღწევის უნარი. ნივთიერებები, რომელთაც ნორმალურ მეტაბოლიტებთან სტრუქტურული მსგავსება გააჩნიათ, ორგანიზმში შეიძლება სხვა გზებით გადაადგილდნენ და ამიტომ მათი შთანთქმის მახასიათებლები განსხვავდება იმ ნივთიერებათა მახასიათებლებისგან, რომლებიც პასიური დიფუზიის გზით შთაინთქმება. მიუხედავად ამისა, ნივთიერებათა უმრავლესობისათვის, რომლებიც გარემოს დაცვის თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია, პასიური დიფუზია შთანთქმის ძირითად მექანიზმს წარმოადგენს.

როდესაც შთანთქმის სიჩქარე ნივთიერების განაწილების კოეფიციენტით განისაზღვრება, მაშინ მჟავებისა და ფუძეების შთანთქმის უნარი გარემოს იმ pH-სა და pK_α-ზე იქნება დამოკიდებული, რომელშიც შთანთქმა ხორციელდება. ნეიტრალურ ან იონიზებულ მჟავას, თუნდაც არაპროტონირებულ ფუძეს განაწილების მაღალი კოეფიციენტები გააჩნიათ და ამიტომ ისინი მემბრანაში შემღწევ ნივთიერებებს შეიძლება მივაკუთვნოთ.

ორგანიზმთა უმრავლესობაში გარემოს pH (მაგ., კუჭში ან წვრილ ნაწლავში) შედარებით მუდმივი სიდიდეა. ამ პირობებში შთანთქმა ფაქტიურად ნივთიერების მხოლოდ pK_α-სიდიდეზეა დამოკიდებული, რაც მის ნეიტრალურ ან დამუხტულ ფორმაში არსებობას განსაზღვრავს. მარტივი დიფუზიის გზით ქსენობიოტიკთა ტრანსპორტის დროს მემბრანაში ადვილად მხოლოდ ცხიმში ხსნადი არაიონიზებული მოლეკულები გადის. ამგვარად, არაელექტროლიტები ლიპიდებში მათი ხსნადობის შესაბამისად, ხოლო

ელექტროლიტები – იონიზაციის ხარისხის და ლიპიდებში არაიონიზებული მოლეკულების ხსნადობის შესაბამისად ტრანსპორტირდებიან. ორგანული ელექტროლიტის იონიზაციის ხარისხი ნივთიერების დისოციაციის კონსტანტას (K_α) და გარემოს pH-ის ფუნქციას წარმოადგენს და შეიძლება მიახლოებით გამოთვლილ იქნას ჰენდერსონის დამოკიდებულებით:

მჟავები:

$$PK_\alpha - pH = \log\frac{c_m}{c_i}$$

ფუძეები:

$$PK_\alpha - pH = \log\frac{c_i}{c_m}$$

სადაც c_m და c_i შესაბამისად მოლეკულური და იონიზებული ფორმების კონცენტრაციებია.

ორ სისტემას pH-ის ერთნაირი მნიშვნელობები თუ გააჩნიათ (მაგ., სისხლის პლაზმას და ზურგტვინოვან სითხეს), მაშინ ქსენობიოტიკთა კონცენტრაცია მემბრანის ორივე მხარეზე თანაბარი იქნება. მემბრანის განსხვავებულ მხარეებზე თუ სხვადასხვა pH-ია (რასაც ადგილი აქვს, მაგ., კუჭსა და ნაწლავების სანათურში), საერთო კონცენტრაციაც განსხვავებული იქნება, რამდენადაც pH განსაზღვრავს ნივთიერების იმ რაოდენობას (წილს), რომელიც იონიზდება, ხოლო ამ ფორმით ნაერთს მემბრანაში გაღწევის უნარი არ გააჩნია. კუჭის წვენში ანილინი ძირითადად იონიზებულ ფორმაში იმყოფება, ხოლო პლაზმაში უპირატესად არაიონიზებულია. ამიტომ ანილინი პლაზმიდან კუჭის ლორწოვანი გარსის გავლით კუჭის წვენში ტრანსპორტირებს. ანალოგიურად ბენზოის მჟავა, რომელიც პლაზმაში უპირატესად იონიზებულ ფორმაში, ხოლო კუჭის წვენში არაიონიზებულ მდგომარეობაშია, კუჭის მიერ შეიწოვება. წვრილ ნაწლავში შიგთავსს pH დაახლოებით 6.5 აქვს, ხოლო ხაოთაშორის სივრცეში წყალბადიონთა სეკრეციის გამო დაახლოებით 5.3-ს შეადგენს. pH-ის ასეთი მნიშვნელობებისას თუმცა ანილინი უფრო მცირედ იონიზებულია, ვიდრე ბენზოის მჟავა, ორივე ნაერთი ნაწლავის ლორწოვანაში ადვილად აღწევს.

მსგავსი დამოკიდებულება შეინიშნება ნივთიერებათა შთანთქმისას ფოთლების ზედაპირის მიერ. ამასთან ფოთლის გარე ჰიდროფობული საფარი მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ნივთიერების შთანთქმაზე. ფენოქსიძმარმჟავას სხვადასხვა წარმოებულების შთანთქმის შესწავლამ უჩვენეს, რომ ნაკლებად პოლარული წარმოებულები, მაგ., რთული ეთერები შედარებით ადვილად ადსორბირდებიან. მჟავა და ამინის მარილი შთანთქმისას სრულად დისოცირდებიან. მეორე მხრივ, იმ გარემოს ჰიდროფილურობის გამო, რომელშიც მცენარის შიგნით ნივთიერების გადატანა ხდება, შთანთქმული რთული ეთერები გაცილებით ნელა ნაწილდება, ვიდრე მჟავები და მარილები.

6.7.2 აქტიური ტრანსპორტი

ეს პროცესი მატარებლის (გადამტანის) მონაწილეობით მიმდინარეობს. მხოლოდ აქტიური გადატანა რამდენადმე უჩვეულოა იმით, რომ უჯრედის შიგნით ზოგიერთი ნივთიერების ანიონის დაგროვება შეიძლება კონცენტრაციული გრადიენტის საპირისპირო მიმართულებით ხორციელდებოდეს. ამ პროცესში უჯრედი ენერგიას ხარჯავს და ამდენად, ნივთიერების გადატანა ATP-ს მოხმარებასთანაა დაკავშირებული. აქტიური გადატანის მექანიზმი უაღრესად სპეციფიკურია და ნივთიერების ჭარბად დაგროვებას იწვევს.

ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი და ფართოდ გავრცელებული აქტიური ტრანსპორტული სისტემა პასუხისმგებელია უჯრედულ მემბრანაში Na^+-ისა და K^+-ის იონთა გადატანაზე. ეს სისტემა ცნობილია, როგორც Na^+,K^+-ტუმბო და გარემოსთან შედარებით უჯრედის შიგნით K^+-ის მაღალი და Na^+-ის დაბალი კონცენტრაციების შენარჩუნებას უზრუნველყოფს. ამ იონთა ტრანსპორტს უაღრესად დიდი ფიზიოლოგიური როლი გააჩნია. მოსვენებულ მდგომარეობაში მასზე იხარჯება უჯრედში წარმოქმნილი ATP-ს მესამედზე მეტი. Na^+-ისა და K^+-ის აქტიური ტრანსპორტი აუცილებელია ნერვული და

კუნთოვანი უჯრედების ელექტრული აგზნებადობის შესანარჩუნებლად; გარდა ამისა, მამოძრავებელ ძალად ემსახურება შაქრების, ამინომჟავების და აგრეთვე Ca^{+}-ის იონების ტრანსპორტს.

1957 წ. ი. სკოუმ აღმოაჩინა ფერმენტი, რომელიც ATP-ს ჰიდროლიზს იწვევს Mg^{2+}-ის შემცველ გარემოში Na^{+}-ისა და K^{+}-ის იონების დამატებისას. ამ ფერმენტს Na^{+},K^{+}-ATP-აზა ეწოდა;

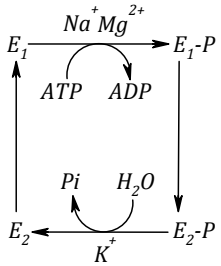
$$ATP + H_2O \xrightarrow{Na^{+},K^{+},Mg^{2+}} ADP + P_{\text{არაორგ.}} + H^{+}$$

სკოუმ დაუშვა, რომ Na^{+},K^{+}-ATP-აზა წარმოადგენს Na^{+},K^{+}-ის ტუმბოს ინტეგრალურ ნაწილს და ATP-ს ჰიდროლიზი ენერგიით უზრუნველყოფს Na^{+}-ისა და K^{+}-ის აქტიურ ტრანსპორტს. პროცესი შემდეგნაირად ხორციელდება: Na^{+},K^{+}-ATP-აზა ATP-ით ფოსფორილდება. ფოსფორილების უბანს წარმოადგენს ასპარტატის ნაშთი. შემდგომ K^{+}-ის თანამყოფობისას ხდება შუალედი ფოსფორილებული პროდუქტის $(E-P)$ ჰიდროლიზი. ფოსფორილების რეაქციას K^{+} არ სჭირდება, ხოლო დეფოსფორილებას – არც Na^{+} და არც Mg^{2+}.

$$E + ATP \xrightarrow{Na^{+},Mg^{2+}} E - P + ADP$$

$$E - P + H_2O \xrightarrow{K^{+}} E + P$$

ფუნქციონირებისას ტუმბო სულ მცირე ორ განსხვავებულ E_1 da E_2 კონფორმაციას ღებულობს (ნახ. 6.9). მთლიანად Na^{+}-ისა და K^{+}-ის ტრანსპორტში და მასთან შეუღლებულ ATP-ს ჰიდროლიზში ფერმენტის არაუმცირეს ოთხი კონფორმაციული ფორმა (E_1, E_1–P, E_2–P და E_2) მონაწილეობს.



ნახ. 6.9. Na^{+}, K^{+}-ATP-აზას კონფორმაციის ცვლილებები აქტიური ტრანსპორტის დროს.

Na^{+}, K^{+}-ოვანი ტუმბოს სტრუქტურა ჯერ არაა ისე სათანადოდ შესწავლილი, რომ დეტალურად იქნას აღწერილი მისი მოქმედების მექანიზმი. ო. იარდეცკის მიერ წარმოდგენილი მოლეკულის თანახმად, ტუმბოდ მოქმედი ცილის სტრუქტურა სამ პირობას უნდა აკმაყოფილებდეს: 1. ცილა ისეთ სიღრუეს უნდა შეიცავდეს, რომ მასში მცირე ზომის მოლეკულა ან იონი გაეტიოს; 2. ცილა ორ კონფორმაციაში უნდა არსებობდეს. ერთი მათგანის სიღრუე უჯრედის შიგნით მიმართულ მხარეს უნდა იყოს გახსნილი, ხოლო მეორესი – საწინააღმდეგო მიმართულებით უნდა იღებოდეს; 3. კონფორმაციებს განსხვავებული სწრაფვა (თვისობა) უნდა ჰქონდეთ ტრანსპორტირებადი კომპონენტების მიმართ.

აქტიური ტრანსპორტით წარმოქმნილი ელექტროქიმიური გრადიენტი ენერგიით უზრუნველყოფს ამინომჟავებისა და შაქრების მემბრანულ ტრანსპორტს. მრავალი აქტიური გადატანის პროცესი არაა დამოკიდებული ATP-ს ჰიდროლიზზე და ელექტროქიმიური გრადიენტით უშუალოდაა შეუღლებული იონთა ნაკადთან. ტრანსპორტის ამ სახეს **მეორადი აქტიური ტრანსპორტი** ეწოდება. მრავალ ცხოველურ უჯრედში გლუკოზის შეღწევა განპირობებულია მასთან ნატრიუმის ერთდროული გადატანით. ნატრიუმის იონი და გლუკოზა უკავშირდებიან სპეციფიკურ ცილას და უჯრედში ერთად შეიღწევიან.

მრავალი პლაზმური მემბრანის შემადგენლობაში შედის ტრანსპორტული სისტემა, რომელიც Na^{+}-ისა და H^{+}-ის ტრანსმემბრანულ ცვლას ახორციელებს. ფიზიოლოგიურ პირობებში სისტემაში Na^{+}/H^{+}-ის ცვლას Na^{+}-ის იონების შედინებასთან შეთანაწყობით ელექტროქიმიური გრადიენტის საწინააღმდეგო მიმართულებით უჯრედიდან გამოაქვს H^{+}-იონი.

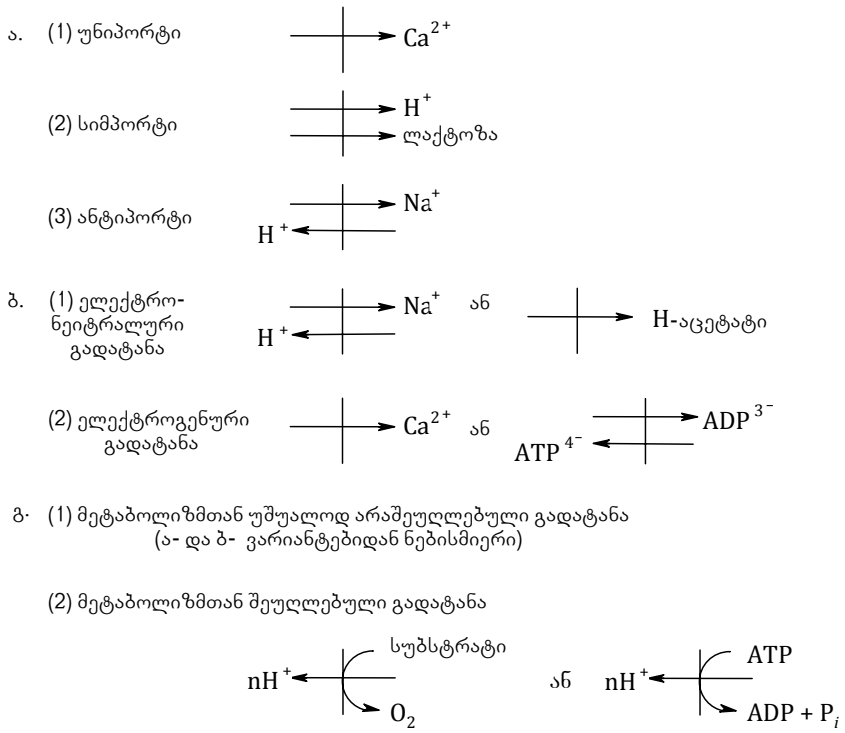
6.7.2.1 იონური ტრანსპორტის მექანიზმები მემბრანებში

მემბრანაში იონთა ტრანსპორტისათვის აუცილებელია, როგორც გადატანის გზების, ასევე მამოძრავებელი ძალების არსებობა. ეს უკანასკნელი შეიძლება იყოს კონცენტრაციული გრადიენტი, ელექტრული პოტენციალი, მეტაბოლური ენერგია ან ამ ფაქტორთა გარკვეული კომბინაცია.

ნებისმიერი ტრანსპორტული პროცესის განხილვისას ბუნებრივად ისმება კითხვები:

1. კვეთს თუ არა მოცემული იონი მემბრანას ინდივიდუალურად, ან მისი ტრანსპორტი შეუღლებულია თუ არა სხვა იონის გადატანასთან?
2. შეუღლებულია თუ არა ერთმანეთთან მემბრანაში იონებისა და მუხტის გადატანა?

ტრანსპორტულ პროცესს, რომელშიც ერთი იონი მონაწილეობს **უნიპორტს** უწოდებენ (ნახ. 6.10). მისი მაგალითია მიტოქონდრიულ მემბრანაში Ca^{2+}-ის გადატანა, ან ლიპიდურ ბიშრეში პროტონთა გადატანა ისეთი აგენტების თანამყოფობისას, როგორიც, მაგ., დინიტროფენოლია. ტრანსპორტული პროცესი, რომელიც ორი ან რამდენიმე იონის ერთი მიმართულებით შეუღლებულ გადატანისას ხორციელდება, **სიმპორტი** ანუ **კოტრანსპორტი** ეწოდება. მთელ რიგ შემთხვევებში პროტონებთან მეტაბოლიტების სიმპორტი ბაქტერიათა პლაზმურ მემბრანებში შეინიშნება. იონთა ტრანსპორტს, რომელიც მტკიცედაა შეუღლებული საწინააღმდეგო მიმართულებით სხვა ნივთიერებათა გადატანასთან, **ანტიპორტს** ანუ **გაცვლით დიფუზიას** უწოდებენ. ასეთი ტრანსპორტის მაგალითია Na^+/H^+-ანტიპორტი მიტოქონდრიის შიდა მემბრანაში და იონოფორ ნიგერიცინით კატალიზებული K^+/H^+-ანტიპორტი ბიშრეში. გაცვლით ტრანსპორტში ერთ-ერთი იონი თუ H^+ ან OH^--ია, შეუძლებელი ხდება ნივთიერების სიმპორტის H^+-ის ან ანტიპორტის OH^--ის ტრანსპორტისაგან გარჩევა. მაგ., მიტოქონდრიებში ფოსფატის გადატანა შეიძლება წარმოდგენილი იყოს Pi/OH^--ანტიპორტით ან H^+/Pi-სიმპორტით.



ნახ. 6.10. იონთა სატრანსპორტო სისტემების კლასიფიკაცია.

მემბრანაში ნივთიერების გადატანას მუხტის გადატანა თუ არ ახლავს, ასეთ ტრანსპორტს **ელექტრონეიტრალურს** უწოდებენ. ტრანსპორტი ელექტრონეიტრალურია არადამუხტული ნივთიერების გადატანისას, კატიონებისა და ანიონების სიმპორტისას ან განსხვავებული მუხტის მქონე ორი იონის ანტიპორტისას. უკანასკნელის მაგალითია K^+/H^+ ანტიპორტი, რომელსაც ნიგერიცინი აკატალიზებს.

მუხტის გადატანასთან დაკავშირებულ ტრანსპორტს ჩვეულებრივ **ელექტროგენურს (“პოტენციალის შემქმნელს”), ან ელექტროფორეზულს (“არსებული პოტენციალის გამომყენებელს”)** უწოდებენ. რამდენადაც ამ ტერმინებს ზოგადად ერთსა და იმავე პროცესისათვის იყენებენ, შეიძლება ვისარგებლოთ საერთო ტერმინით – **“ელექტრული”.**

ძალიან მნიშვნელოვანია, რომ არ აგვერიოს მოლეკულურ დონეზე ტრანსპორტულ სისტემათა ელექტრული ბალანსი და მემბრანაში იონთა ჯამური გადატანის საერთო ელექტრონეიტრალობა, რომელიც იმით განისაზღვრება, რომ არ შეიძლება დადებითი და უარყოფითი მუხტების მნიშვნელოვანი ოდენობებით დაყოფა დიდი მემბრანული პოტენციალის აღძვრის გარეშე. მაგ., 1 გ მიტოქონდრიის შიდა მემბრანებზე 1 ნმოლი მუხტის დაყოფა 200 mV-ზე მეტ პოტენციალს ქმნის. მიუხედავად ამისა, K არ წარმოადგენს წინააღმდეგობას მოლეკულურ დონეზე ცალკეული ელექტროგენული პროცესების არსებობისათვის მანამდე, ვიდრე ისინი ერთმანეთის კომპენსირებას ახდენენ. უნდა აღინიშნოს, რომ შემაუღლებელ მემბრანაში ელექტრონეიტრალური ანტიპორტერის მუშაობის შედეგი საერთოდ არ ემთხვევა იმავე იონებისათვის ორი ელექტროგენული უნიპორტერის მოქმედებას.

ტრანსპორტისა და მეტაბოლიზმის მტკიცე შეუღლება მიიღწევა იონური ტუმბოების მუშაობის შედეგად, რომლებიც ქემიოსმოსური კონცეფციის ძირითად ბერკეტებს წარმოადგენენ. ასეთ პროცესებს ყველაზე უკეთესად შეესატყვისება ტერმინი **“აქტიური ტრანსპორტი”,** მხოლოდ იგი არ შეიძლება გამოვიყენოთ კონცენტრაციული გრადიენტის საწინააღმდეგო მიმართულებით იონთა ნებისმიერი გადატანის სინონიმად. იონთა დაგროვება შეიძლება ხდებოდეს იონური ტუმბოების მონაწილეობის გარეშეც, ან მემბრანული პოტენციალის (ან შეუღლებულად სიმპორტით ან ანტიპორტით) ხარჯზე. მაგ., სარკოპლაზმურ რეტიკულუმში Ca^{2+}-ს შეუძლია დაგროვდეს იონური ტუმბოს (Ca^{2+}-ATP-აზას) მუშაობის შედეგად, ან მიტოქონდრიების მემბრანული პოტენციალის შედეგად. პირველ შემთხვევაში ტრანსპორტი “აქტიურად” მიმდინარეობს, მიტოქონდრიებში კი Ca^{2+} ელექტროქიმიური გრადიენტით გადამოძრავდება. იონთა ტრანსპორტისა და მეტაბოლიზმის შეუღლების სპეციფიკურ მოლეკულურ მექანიზმებს ჯგუფთა ტრანსლოკაციის ჰიპოთეზა ახასიათებს.

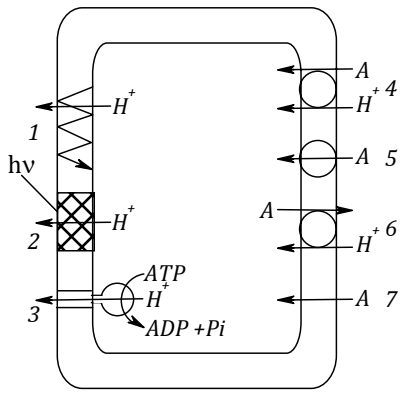
ცხოველთა მრავალ სახეობათა წარმომადგენლების უჯრედთა პლაზმური მემბრანები Na^+-ისა და H^+-ის ტრანსმემბრანული ცვლის სატრანსპორტო სისტემას შეიცავს. იგი ნაპოვნია კვერცხუჯრედში, სპერმატოზოიდში, ერითროციტებში, ლიმფოციტებში, კაპილარების ენდოთელიურ უჯრედებში, ჩონჩხის კუნთოვან ბოჭკოებში, მიოკარდიოციტებში, ნეირონებში, ასტროგლიაში, ფიბრობლასტებში და სხვ. ფიზიოლოგიურ პირობებში Na^+/H^+-ცვლის სისტემას H^+-იონები გამოყავთ ელექტროქიმიური გრადიენტის საწინააღმდეგოდ უჯრედის გარეთ და ეს პროცესი Na^+-ის უჯრედში შეღწევასთანაა შეუღლებული.

ელექტროქიმიური პროტონული გრადიენტი განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს ნივთიერებათა ტრანსპორტისას ბაქტერიულ უჯრედებში. ყველა ბაქტერია მემბრანაზე გენერირებს პროტონების მამოძრავებელ ძალას ($\Delta\mu H^+$-ს), რომელსაც ციტოქრომებთან დაკავშირებული ელექტრონთა გადატანისას, ATP-ს ჰიდროლიზისას და განათებისას უჯრედიდან პროტონების გარეთ “გამომქაჩავი” ბაქტეროროდოფსინის სისტემები ქმნიან.

$$\Delta\mu H^+ = FE + 2.3RT\Delta pH$$

ნახაზზე 6.11 მოცემულია ბაქტერიული უჯრედების ყველა შესაძლო სატრანსპორტო სისტემები.

ყველაზე კარგადაა შესწავლილი სიმპორტის ბაქტერიული სისტემა, რომელსაც *Esherichia coli*-ს უჯრედში ლაქტოზა შეაქვს. ძუძუმწოვართა ნაწლავების ქვედა ნაწილის ამ ბინადრებში გამომუშავდა ლაქტოზის კონცენტრირების მაღალეფექტური მექანიზმი. დისაქარიდის ტუმბოსათვის საჭირო კომპონენტი წარმოდგენილია ერთი, 30 000 მოლეკულეური მასის მქონე პოლიპეპტიდური ჯაჭვით და მას ლაქტოზის პერმეაზას უწოდებენ. შაქრის მოლეკულის ტრანსპორტი უჯრედში პროტონების მოძრაობასთანაა შეუღლებული. სხვა მეტაბოლიტებიც ასევე შეიღწევა ბაქტერიალურ უჯრედებში ერთ ან რანდენიმე პროტონთან ერთად სპეციალურ ცილა-გადამტანთა მონაწილეობით. ამ გზით ტრანსპორტირდება უჯრედში მრავალი შაქარი და ამინომჟავა. ნატრიუმის იონები ბაქტერიული უჯრედებიდან გამოიტანება Na^+/H^+ ანტიპორტის მექანიზმით, რომელიც აქ ეუკარიოტული უჯრედებით Na^+K^+-ATP-აზას ცვლის.



ნახ. 6.11. ბაქტერიული მემბრანების სატრანსპორტო სისტემები.

მარცხენა ნაწილში წარმოდგენილია სისტემები, რომლებიც ბაქტერიული უჯრედების მემბრანებზე პროტონმამოძრავებელ ძალას გენერირებენ: 1. მიტოქონდრიების მსგავსი სუნთქვის ცილების სისტემა; 2. გალობაქტერიების მემბრანებში არსებული ბაქტერიოროდოფსინი; 3. პროტონული ტუმბოს ATP-აზური კომპონენტი. მარჯვნივ წარმოდგენილია: 4. სიმპორტის; 5. უნიპორტის; 6. ანტიპორტის და 7. პასიური ტრანსპორტის სისტემები.

სიმპორტი არაა ტუმბოების ერთადერთი ტიპი, რომელიც შაქრების ტრანსპორტს ახორციელებს. ზოგიერთ ბაქტერიაში შაქრების დაგროვება შეუღლებულია უჯრედში მათ შეცვლასა და ფოსფორილებასთან. ამის შედეგად შეღწეული გლუკოზა გლუკოზო-6-ფოსფატად გარდაიქმნება.

6.7.2.2 მემბრანებით იონების განვლადობის მოდელირება

ბიშრიანი უბნების დაბალი განვლადობა ჰიდროფობულ ზონაში იონთა გადატანის მაღალი აქტივაციის ენერგიით არის განპირობებული. აქედან გამომდინარე, თუ მუხტი დელოკალიზებულია და მემბრანაში მისი გადატანისას ბიშრესა და მუხტს შორის კონტაქტი არ მყარდება, მაშინ მისი განვლადობა შეიძლება მკვეთრად გაიზარდოს. სწორედ ასეთი სურათი ფიქსირდება მიკროორგანიზმების მიერ გამომუშავებული ზოგიერთი ანტიბიოტიკისა და ქიმიური სინთეზის გზით მიღებული ნაერთების ზემოქმედებისას. ორგვარ – იონთა ძვრადი გადამტანებისა ან მემბრანაში არხების წარმომქმნელ ნივთიერებებს, **იონოფორები** ეწოდათ. მათი მოლეკულური მასა ჩვეულებრივ 500-დან 2000-მდეა. იონოფორის მოლეკულას გააჩნია გარე ჰიდროფობული ზედაპირი, რის გამოც იგი ლიპიდში ადვილად იხსნება და შიდა ჰიდროფილური ნაწილი, რომელიც იონს იკავშირებს. არ არსებობს რაიმე სარწმუნო მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ ბუნებრივი შემაუღლებელი მემბრანები იონოფორებს შეიცავენ, მაგრამ მათ ექსპერიმენტულ კვლევაში ეს ნივთიერებები უდავოდ შეუცვლელია.

იონთა მოძრავ გადამტან და არხთა წარმომქმნელ იონოფორებს ერთმანეთისაგან შემდეგნაირად ანსხვავებენ: ზომავენ ტრანსპორტული ანტიბიოტიკის შემცველი ხელოვნური ლიპიდური ბიშრის იონური გამტარებლობის ტემპერატურაზე დამოკიდებულებას; ამასთან, ისეთ ტემპერატურულ ინტერვალს იღებენ, რომელიც ლიპიდური ფაზის გადასვლის ტემპერატურულ დიაპაზონს შეესაბამება. ამ დროს მემბრანის ნახშირწყალბადოვანი შუაწელი ფაქტიურად მყარიდან სრულად თხევად მდგომარეობაში გადადის. არხის წარმომქნელი იონოფორი მემბრანაში არ დიფუნდირდება და ამიტომ, ნახშირწყალბადოვანი შრის "გათხევადება–შედედება" გავლენას არ ახდენს მისი საშუალებით იონთა ტრანსპორტირებაზე. სხვა სიტუაციაა მოძრავი გადამტანების შემთხვევაში, როდესაც მატრანსპორტირებელი აქტივობის გამოსავლენად ნახშირწყალბადოვან ბიშრეში ისინი აუცილებლად დიფუნდირების უნარს უნდა ფლობდნენ და ამ შრის გამყარებისას მათი ეს თვისება მნიშვნელოვნად უნდა ქვეითდებოდეს. ამ ორ მექანიზმს შორის განსხვავება ექსპერიმენტულად დადასტურდა პროტონთა ისეთი არატრანსპორტირებადი მუხტის გადამტანი ანტიბიოტიკების გამოყენებით, როგორებიცაა ძვრადი გადამტანი ვალინომიცინი და არხწარმომქმნელი ანტიბიოტიკი გრამიციდინი A. ვალინომიცინ-შემცველი ორშრიანი მემბრანის განვლა-

დობა მისი გათხევადებისას 100-ჯერ იზრდება, ხოლო ამავე პირობებში გრამიციდინი A-ს ტრანსპორ-ტული აქტივობა არავითარ ცვლილებებს არ განიცდის. ვალინომიცინი მემბრანაში ადვილად დიფუნდი-რებს და წამში ~1000 იონის ტრანსპორტს ახორციელებს. იონებისადმი იგი ძლიერ მაღალ შერჩევითობას ამჟღავნებს და მის ფუნქციონირებაზე უარყოფით გავლენას ახდენს მემბრანის სიბლანტე. ამის საპირის-პიროდ, გრამიციდინ A-ს დაბალი იონსელექტიურობა აქვს, თუმცა ძლიერ სწრაფად ფუნქციონირებს და ერთი არხი წამში ~10^7 იონის ტრანსპორტს ახორციელებს.

ვალინომიცინი მონაწილეობს Cs^+-ის, Rb^+-ის K^+-ისა და Na^+-ის უნიპორტში. K^+-სთან შედარებით ამ ანტიბიოტიკს Na^+-ის ტრანსპორტირების 10^4-ჯერ ნაკლები უნარი აქვს. ასეთი მკვეთრი განსხვავების მიზეზი იმაში უნდა მდგომარეობდეს, რომ K^+ უფრო სუსტად იზიდავს წყალს. Na^+-ის იონის ირგვლივ ჰიდრატული გარსის წარმოქმნის თავისუფალი ენერგია K^+-სთან შედარებით 67 კჯოული/მოლით ნაკლებია. ანგარიშგასაწევია ვალინომიცინის მოლეკულის მოქნილობაც. K^+-ის ხელატირება საფეხუ-რებრივ პროცესს წარმოადგენს, რომლის მსვლელობის შედეგადაც იონის ჰიდრატული გარსიდან წყლის მოლეკულები ანტიბიოტიკის ჟანგბადის ატომებით თანმიმდევრულად იდევნებიან. *Streptomyces*-დან გამოყოფილი ვალინომიცინი სტრუქტურით დეპსიპეპტიდია და ჰიდროქსილისა და ამინომჟავათა მონა-ცვლეობითი თანმიმდევრობისაგან შედგება. მასთან დაკავშირებული იონი თავის ჰიდრატულ გარსს კარგავს. იმის გამო, რომ ეს იონოფორი დაუმუხტავია და იონიზებულ დაჯგუფებებს არ ატარებს, იონთან კომპლექსირებისას მისი მუხტი იონის მუხტის ტოლი ხდება. მიტოქონდრიების, ქლოროპლასტების და ხელოვნური ბიშრეების შემთხვევაში ვალინომიცინი ეფექტურია 10^{-9}M-ის კონცენტრაციით, ხოლო ბაქტერიებში მისი ეფექტურობა რამდენადმე ნაკლებია.

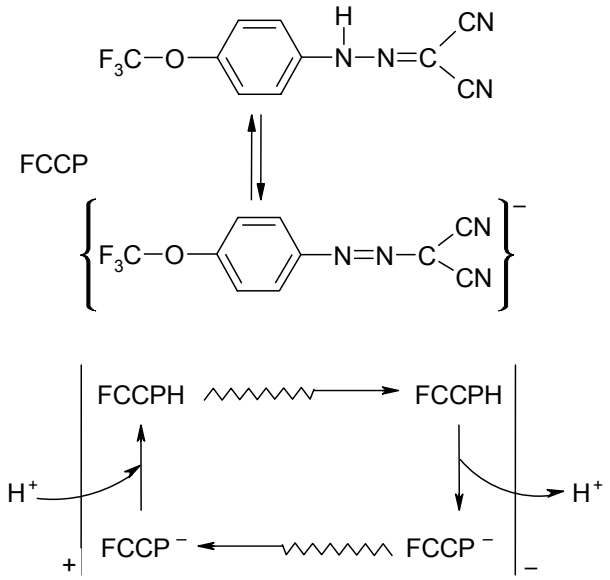
გრამიციდინი A ბიშრეში სიცოცხლის ხანმოკლე უნარის მქონე, გამტარ დიმერს აყალიბებს. ეს დამახასიათებელია არხის წარმომქნელი იონოფორისათვის, რომელსაც პროტონების, მონოვალენტური კათიონებისა და NH_4^+-ისადმი დაბალი სელექტურობა გააჩნია. არხებით იონები ისე გადაიტანება, რომ ისინი თავის ჰიდრატულ გარსს არ კარგავენ. არხის გამტარებლობა მხოლოდ დიფუზიის სიჩქარითაა ლიმიტირებული.

გადამტანებს, რომლებიც პროტონებს სხვა იონებთან გაცვლის გზით ატრანსპორტირებენ, მიეკუთვ-ნება **ნიგერიცინი**. იგი ხაზოვანი მოლეკულაა და ჰეტეროციკლურ ჟანგბადშემცველ ბირთვებსა და ჰიდროქსილის ჯგუფებს შეიცავს. მემბრანაში იგი ციკლიზაციას განიცდის და ვალინომიცინის მსგავს სტრუქტურას წარმოქმნის, რომელშიც ჟანგბადის ატომები ჰიდროფობულ უბნებს ქმნიან. ვალინომი-ცინისაგან განსხვავებით ნიგერიცინი კათიონის დაკავშირებისას პროტონს კარგავს. ამის შედეგად მიიღ-ება ნეიტრალური კომპლექსი, რომელიც შემდგომ როგორც ძვრადი გადამტანი მემბრანაში დიფუნ-დირდება. ნიგერიცინი ძვრადია აგრეთვე თავისუფალ პროტონირებულ ფორმაში. ჩვეულებრივ მას იყენებენ ანიონების ტრანსპორტის შესასწავლად და აგრეთვე შემაუღლებელ მემბრანებზე pH-გრადი-ენტის განსასაზღვრად. ითვლება, რომ ნიგერიცინი აქვეითებს მემბრანაზე ΔpH-ს. სინამდვილეში იგი მხოლოდ ათანაბრებს K^+-ისა და H^+-ის გრადიენტებს და ამდენად გრადიენტის საბოლოო მნიშვნელობა ექსპერიმენტის პირობებზეა დამოკიდებული.

საჭიროა განვიხილოთ პროტონული გადამტანები – გამთიშველები, რომლებიც პროტონ-დონორულ ან პროტონ-აქცეპტორულ ჯგუფებს შეიცავენ და მემბრანის გადაკვეთა პროტონირებული მჟავის ან კონიუგირებული ფუძის ფორმით შეუძლიათ (ნახ. 6.12). კვეთენ რა მემბრანას მაქოსებურად, გამთიშველები პროტონთა ელექტროგენულ უნიპორტს აკატალიზებენ და პროტონების მიმართ მემბრა-ნის წინააღმდეგობას აქვეითებენ. უნდა აღინიშნოს, რომ ზოგიერთი ნივთიერების გამთიშველი მოქმე-დება ქემიოსმოსური თეორიის შექმნამდე დიდი ხნით ადრე იყო ცნობილი. მას შემდეგ, რაც დადგინდა, რომ ასეთ ნივთიერებათა უმრავლესობა აქვეითებს ლიპიდური ბიშრის პროტონულ წინააღმდეგობას, ეს ფაქტი ქემიოსმოსური ჰიპოთეზის სასარგებლო მნიშვნელოვან არგუმენტად იქცა ქიმიური შეუღლების ჰიპოთეზის საწინააღმდეგოდ, რომელიც თვლიდა, რომ გამთიშველების სპეციფიკური უნარი მაღალ-ენერგეტიკული ინტერმედიატის ჰიდროლიზებაში მდგომარეობს.

ტრანსპორტული ცილები. შემაუღლებელ მემბრანებში ნივთიერებათა ტრანსპორტის მაკატალიზე-ბელი ცილური სისტემების თვისებები ძლიერ განსხვავდება ბიშრის უბნების თვისებებისაგან. ტრანს-

პორტულ ცილებს მრავალი ისეთი თვისება გააჩნია, რომელიც საერთოდ ფერმენტებისთვისაა დამახასიათებელი: სტერეოსპეციფიკურობის გამომჟღავნება, ხშირად შესაძლებელია მათი სპეციფიკური ინჰიბირება და ისინი გენეტიკურად დეტერმინირებული არიან. ბოლო გარემოება შეუძლებელს ხდის ბიშრეში ტრანსპორტისათვის მისაღებ განზოგადებას. მაგ., მიტოქონდრიაში FCCP თუ პროტონულ გამტარებლობას აინდუცირებს, დარწმუნებით არ შეიძლება ითქვას, რომ მას იგივე ეფექტი ექნება ქლოროპლასტების, ბაქტერიების ან ხელოვნური ბიშრის შემთხვევაშიც. FCCP-საგან განსხვავებით ტრანსპორტული ცილა შეიძლება სპეციფიკური იყოს არამხოლოდ მოცემული ორგანელისთვის, არამედ განსაზღვრული ქსოვილის ორგანელისთვისაც. მაგ., ციტრატის გადამტანი არსებობს ღვიძლის მიტოქონდრიაში, სადაც იგი ცხიმოვან მჟავათა სინთეზის შუალედ პროდუქტთა გადატანაშიც მონაწილეობს, მაგრამ იგი არ გვხვდება გულის მიტოქონდრიებში. არსებობს მტკიცებულებები, რომ ცილური ტრანსპორტული სისტემებისათვის დამახასიათებელი უნდა იყოს გაჯერების კინეტიკა. ზოგიერთ შემთხვევაში ეს შეიძლება სწორიც იყოს, მაგრამ მთლიანობაში ტრანსპორტულ პროცესთა კინეტიკა იმდენად რთულია (განსაკუთრებით თუ ისინი მემბრანულ პოტენციალზე არიან დამოკიდებული), რომ მათი ინტერპრეტაციისას დიდი სიფრთხილეა საჭირო.



ნახ. 6.12. მემბრანაში პროტონთა უნიპორტის მაკატალიზებელი პროტონული გადამტანი.

პროტონული გადამტანები (გამთიშველები) – ეს ლიპოფილური სუსტი მჟავეებია, რომლებიც ლიპიდურ ბიშრეს განჭოლავენ როგორც პროტონირებული, ასევე დეპროტონირებული ფორმით. მემბრანაზე პროტონული ელექტროქიმიური პოტენციალი თუ არსებობს, მაშინ გადამტანი პროტონის ტრანსპორტს და პოტენციალის გაბნევას აკატალიზებს. $FCCP^{-}$-მემბრანული პოტენციალის ხარჯზე დადებითად დამუხტული მხარისკენ მოძრაობს, ხოლო FCCPH მემბრანაზე არსებული pH-გრადიენტის ხარჯზე გადაიტანება ფუძე pH-ის მქონე მოცულობის მიმართულებით. FCCP-ტიპის გამთიშველები მრავალი ტიპის მემბრანაზე მუშაობენ 10^{-5}-დან 10^{-9}M -მდე კონცენტრაციებით.

ნივთიერებათა ტრანსპორტში ცილების მონაწილეობის ყველაზე სარწმუნო არგუმენტს სპეციფიკური ინჰიბიტორების არსებობა წარმოადგენს. მაგ., ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში ითვლებოდა, რომ პირუვატი მიტოქონდრიაში ბიშრის გავლით ხვდება. ეს სავსებით მოსალოდნელიც იყო, რადგან იგი სუსტი მონოკარბონმჟავაა. მიუხედავად ამისა, გამოვლინდა, რომ ცაინოჰიდროქსიცინამატი სპეციფიკურად აინჰიბირებს ამ ნივთიერების ტრანსპორტს. ეს ფაქტი აღმოჩნდა დამამტკიცებელი არგუმენტი პირუვატის გადამატანის არსებობის შესახებ.

ტრანსპორტული ცილები მრავალნაირი მეთოდური მიდგომებით არის შესწავლილი. სწორედ ამან განაპირობა მათი სახელწოდებების სიუხვე (გადამტანები, პერმეაზები, პორტერები, ტრანსლოკაზები და სხვ.).

6.8 ენდო- და ეკზოციტოზი

უჯრედისათვის აუცილებელმა მცირე ზომის მოლეკულებმა არაუჯრედული გარემოდან უჯრედში ცილა-გადამტანების ან ცილებისგან ფორმირებული ფორებით შეიძლება შეაღწიონ. შედარებით მსხვილი მოლეკულები და ნაწილაკები უჯრედში სრულად განსხვავებული გზით ხვდება, რომელიც **ენდოციტოზის** სახელწოდებითაა ცნობილი. ამ დროს პლაზმური მემბრანა გარს ევლება უჯრედის მიერ "დასაპყრობ" მასალას და იგი მემბრანით შემოსაზღვრული ბუშტის "ტყვეობაში" ხვდება.

ენდოციტოზის სამი ვარიანტი არსებობს:

1. **ფაგოციტოზი** (ბერძნ. *"ფაგო"* – შთანთქმა და *"ციტო"* – უჯრედი) ზოგადბიოლოგიური მნიშვნელობის მოვლენას წარმოადგენს. უმარტივესებში კი კვების ძირითადი საშუალებაა. შედარებით მაღალორგანიზებულ ცხოველებში კი იგი დამცველ ფუნქციას ასრულებს, რომლესაც სპეციალიზებული უჯრედები – მიკროფაგები (ნეიტროფილური და ეოზინოფილური ლეიკოციტები) და მაკროფაგები (რეტიკულო-ჰისტიოციტარული სისტემის უჯრედები) ახორციელებს.

ადამიანისა და უმაღლეს ცხოველთა ორგანიზმებში ფაგოციტოზის ობიექტებს ძალიან ხშირად სხვადასხვა მიკროორგანიზმები, მკვდარი უჯრედები ან მათი ფრაგმენტები, აგრეთვე უცხო მიკროსხეულები წარმოადგენს. ფაგოციტისა და ფაგოციტირებადი ობიექტის თვისებათა თანაფარდობისაგან დამოკიდებულებით სხვადასხვა პირობებში პროცესი განსხვავებულად მიმდინარეობს, მაგ., ზოგიერთი მიკროორგანიზმი მაფაგოციტირებელი უჯრედების მიერ არამარტო შთაინთქმება, არამედ მოინელება კიდეც (დასრულებული ფაგოციტოზი). სხვა შემთხვევაში მხოლოდ შთანთქმა ხდება მიკრობული ცხოველმყოფელობის შენარჩუნებით (დაუსრულებელი ფაგოციტოზი). ისეთი უცხო სხეულები, როგორიც, მაგ., ნახშირის მტვერია, ინტენსიურად შთაინთქმება, მაგრამ არ მოინელება. გარდა ამისა, ფაგოციტირების უნარი მხოლოდ განსაზღვრული ზომის ობიექტებს გააჩნიათ.

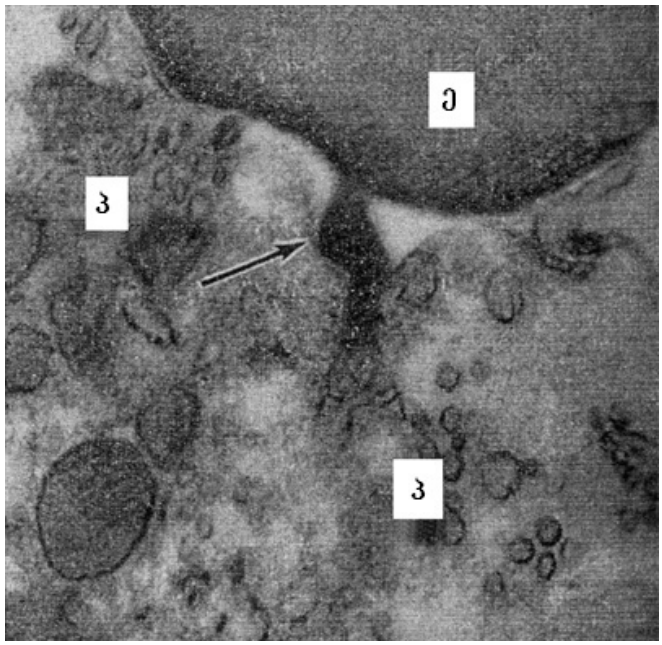
ფაგოციტოზი ოთხი თანმიმდევრული სტადიისაგან შედგება: 1. ფაგოციტისა და მაფაგოციტირებადი ობიექტის დაახლოება პირველის ამებოიდური მოძრაობის საშუალებით. ეს მნიშვნელოვანწილად ფაგოციტის ქემოტაქსისით განისაზღვრება, რომელსაც იგი მაფაგოციტირებადი ობიექტის მიმართ ავლენს; 2. ატრაქციის სტადია, ანუ ფაგოციტის მჭიდრო კონტაქტი და მაფაგოციტირებადი ობიექტის ზედაპირზე მისი დამაგრება (ნახ. 6.13); 3. შთანთქმა და 4. მონელება.

ზოგი მკვლევარი თვლის, რომ ოთხი დასახელებული სტადიიდან პირველი მათგანი აუცილებელი არაა, რადგან ხშირ შემთხვევებში უჯრედის ფაგოციტარულ აქტივობასა და ამა თუ იმ აგენტის მიმართ მისი ქემოტროპული მოქმედების მგრძნობიარობისადმი პირდაპირი შესაბამისობა არ არსებობს. დასაშვებადაა მიჩნეული, რომ ფაგოციტისა და ფაგოციტოზის ობიექტის დაახლოება როგორც ხსნარში შეტივნარებული ნაწილაკების მარტივი დაჯახების შედეგია.

ნახ. 6.13. მაკროფაგის ფსევდოპოდიებით ("ცრუ ფეხებით") უჯრედის ფრაგმენტის "დაპყრობა". ×25 000.

ატრაქციის სტადიის მექანიზმის ახსნას წმინდა ფიზიკურ-ქიმიური კანონზომიერებებით ცდილობენ. მათ შორის დიდ მნიშვნელობას ანიჭებენ ფაგოციტისა და მაფაგოციტირებადი ობიექტის სასაზღვრო ზედაპირების დაჭიმულობას. ამაში მნიშვნელოვან როლს გარემოში (კერძოდ, ცილურში) ნივთიერებების არსებობა (ან არარსებობა) უნდა ასრულებდეს, რომელსაც კონტაქტში მყოფი ობიექტების ზედაპირების თვისებათა შეცვლა შეუძლია. სხვა ფაქტორებს შორის, რომლებიც ატრაქციას აპირობებენ, ფაგოციტის ციტოპლაზმის სიბლანტესა და მაფაგოციტირებადი ობიექტისა და ფაგოციტის ზედაპირულ მუხტს ასახელებენ.

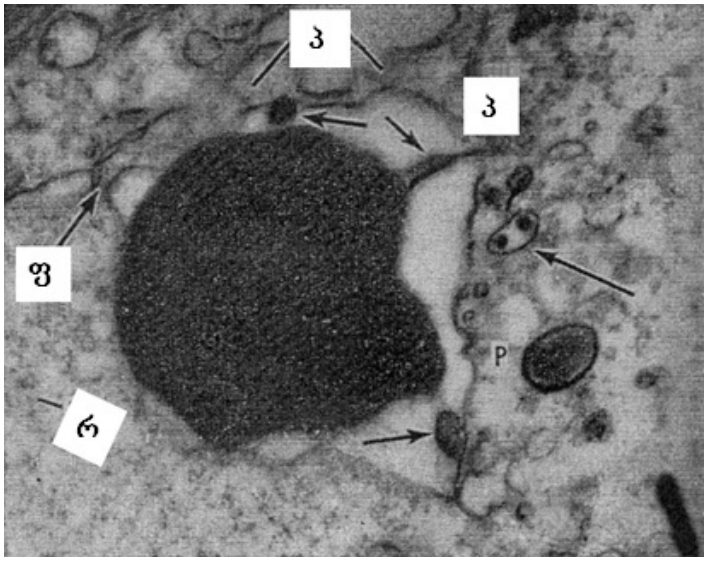
ფაგოციტის მიერ ფაგოციტოზის ობიექტის შთანთქმის სტადიას რაც შეეხება, არსებული შედეგები ელექტრონული მიკროსკოპიის მონაცემებს ეყრდნობა, რომლის თანახმადაც ფაგოციტის ციტოპლაზმაში ფაგოციტირებული სუბსტანციის "ჩაძირვა" ორიდან ერთი გზით ხორციელდება: პირველი მათგანისას მათი ურთიერთშეხების ადგილას ფაგოციტის პლაზმური გარსი ინვაგინაციას განიცდის (ნახ. 6.14). როგორც ჩანს, ეს დაკავშირებულია ზედაპირული დაჭიმულობის ლოკალურ, ან სხვა რომელიმე ფიზიკურ-ქიმიურ ცვლილებასთან.



ნახ. 6.14. ერითროციტის ფრაგმენტის (ნაჩვენებია ისრით) შთანთქმა ფაგოციტის პლაზმური გარსის ინვაგინაციის გზით. ე – ერითროციტი, პ – პინოციტოზური ბუშტები. ×42 000.

მათ არსებობას ადასტურებს პლაზმური გარსის იმ უბნების ელექტრონული სიმკვრივის ცვლილებები, რომლებიც მაფაგოციტირებელ ობიექტთან კონტაქტირებენ. ერთდროულად ინვაგინაციის მონაკვეთი ღრმავდება და სულ უფრო სწვდება ფაგოციტის ციტოპლაზმის სიღრმულ ფენებს. ინვაგინაციის დაწყებასთან ერთად უჯრედული გარსის თავისუფალი კიდეები (ფსევდოპოდიები) ერთდებიან. ამის შედეგად ფაგოციტირებული ნაწილაკი და მისი პლაზმური მემბრანის გარემომცველი უბანი თავისუფლად თავსდება ციტოპლაზმაში. ასე შთაინთქმებიან ფილტვებში ერითროციტები (ნახ. 6.15).

შთანთქმის მეორე გზა შეინიშნება, მაგ., ადამიანისა და ზოგიერთი ლაბორატორიული ცხოველის (ზღვის გოჭების) ლეიკოციტებით სტაფილოკოკების ფაგოციტოზისას. ამ დროს ლეიკოციტური პლაზმური გარსი და მისი მიმდებარე ციტოპლაზმური ფენა სტაფილოკოკებთან კონტაქტის უბანზე ფსევდოპოდიურ წარმონაქმნებს ("ცრუ ფეხებს") იძლევა. ეს უკანაკნელნი სულ უფრო მჭიდროდ ეხვევიან მიკრობებს, რომლებიც შემდგომ გარსშემოხვეული პლაზმური გარსის უბნებთან ერთად ფაგოციტის ციტოპლაზმაში იძირებიან, ანუ თანდათანობით სცილდებიან უჯრედის ზედაპირს. ჩაძირული პლაზმური გარსები საკვების მომნელებელ ვაკუოლებად გარდაიქმნებიან, რომლებშიც მიკრობები არიან თავმოყრილი.



ნახ. 6.15. ერითროციტისა და მისი ორი ფრაგმენტის შემცველი საკვების მომნელებელი ვაკუოლის წარმოქმნა ფსევდოპოდიების მონაწილეობით. რ – რიბოსომები; პ – პინოციტოზური ბუშტები; ფ – ფერიტინის ფრაგმენტი. ×42 000.

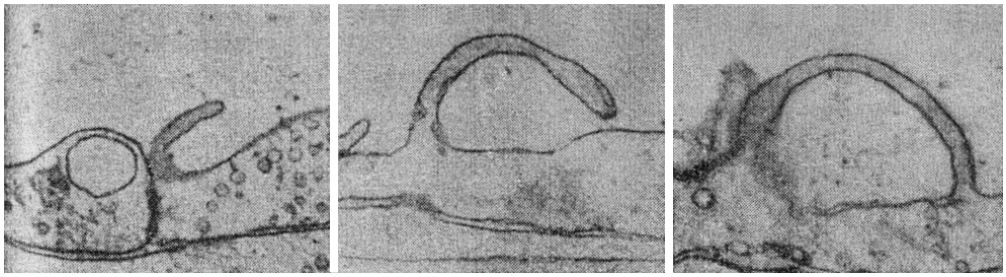
ანალოგირად ფაგოციტირდებიან ერითროციტები და სხვა უჯრედებიც: მათი ფრაგმენტების ირგვლივ მაკროფაგები ფსევდოპოდიებს აყალიბებენ და ამ უკანასკნელთა კიდეების შერწყმის (ჩაკეტვის) შემდეგ წარმოიქმნება შიდაუჯრედული ვაკუოლი ფრაგმენტთა შიგთავსით. ამგვარად, ფაგოციტირებული სხეულის "დაპყრობა" ამ შემთხვევაშიც უპირატესად ზედაპირიდან შემთხვევითი გზით მიმდინარეობს, და არა ჩაძირვით, რაც ინვაგინაციისას ხდება და რომელიც შედარებით გვიან რეგისტრირდება. პროცესი ენდოპლაზმური ბადის ელემენტებისა და გოლჯის აპარატისაგან მნიშვნელოვან მანძილზე მიმდინარეობს, რაც იმის საფუძველია, რომ ამ ორგანოიდებს მიეკუთვნოს შიდაუჯრედული საკვების მომნელებელი ვაკუოლების წარმოქმნაში მონაწილეობის ფუნქცია.

არსებობს მონაცემები, რომ მიკრობთა ფაგოციტოზი უფრო ინტერნსიურად მიმდინარეობს სისხლის შრატში, ვიდრე ფიზიოლოგიურ ხსნარში. ამას იმით ხსნიან, რომ შრატის ცილებთან კონტაქტისას იზრდება ფაგოციტოზის ზედაპირთან მიკრობთა შეჭიდულობა. მოცემული ეფექტი განპირობებულია სწორედ ფაგოციტოზს დაქვემდებარებული მიკრობებით, რადგან მათი და ფაგოციტების (ლეიკოციტების) შრატით ცალკეულად დამუშავებისას და შემდგომ ფიზიოლოგიური ხსნარით გარეცხვისას, ფაგოციტოზი სტიმულირდება შრატით მხოლოდ მიკრობებზე და არა ლეიკოციტებზე ზემოქმედებისას. ამ ასპექტში სათანადო ყურადღება ეთმობა მაფაგოციტირებელი უჯრედების აერობული სუნთქვის როლის გარკვევასაც. დადგენილია, რომ პოლიმორფულბირთვიანი ლეიკოციტები და ბოცვრის მონონუკლეარები 1 მგ უჯრედის მშრალ წონაზე საათში 4–6 მმ^3 ჟანგბადს შთანთქავენ. ვირთაგვებისა და ზღვის გოჭების ლეიკოციტებისათვის ჟანგბადის ეს რაოდენობა 9–16 მმ^3-ს შეადგენს. ნეიტროფილური ლეიკოციტების მიერ ჟანგბადის მოხმარება თითოეულის მიერ 2–3 ბაქტერიის შთანთქმისას 10–20%-ით, ხოლო 10–20 ბაქტერიის შთანთქმისას 100–200%-ით იზრდება. ამგვარად, არსებობს გარკვეული პარალელიზმი სუნთქვის ინტენსივობასა და ფაგოციტოზს შორის. მუცლის ღრუდან აღებული ლეიკოციტებისა და მაკროფაგების მაფაგოციტირებელი უნარი მკვეთრად ითრგუნება გლიკოლიზის ინჰიბიტორების (იოდაცეტატისა და ნატრიუმის ფტორიდის) თანამყოფობისას. გარდა ამისა, საინკუბაციო ხსნარში გლუკოზის შეყვანით (განსაკუთრებით ინსულინთან კონბინაციისას) ლეიკოციტებისა და მაკროფაგების ეს თვისება მნიშვნელოვნად სტიმულირდება. ამ დროს ადგილი აქვს რძემჟავას გაძლიერებულ პროდუცირებასაც. ყოველივე აღნიშნული ფაქტები იმის დადასტურებაა, რომ მუცლის ღრუს მიკრო- და მაკროფაგები ფაგოციტოზისათვის აუცილებელ ენერგიას სრულად თუ არა, უპირატესად გლიკოლიზიდან იღებენ.

ფაგოციტოზის პროცესის შემდგომი მსვლელობა დამოკიდებულია მაფაგოციტირებელი უჯრედის ცხოველმყოფელობასა და შთანთქმული ობიექტების თვისებებზე. ერთ შემთხვევაში ფაგოციტირებულ ობიექტს პოტენციურად შეუძლია ფაგოციტით მონელდეს, და მაშინ ფაგოციტოზის მესამე ფაზა მეოთხე – მონელების ფაზაში გადადის. ამ დამამთავრებელ სტადიაში უამრავი ფერმენტები მონაწილეობენ.

2. პინოციტოზის (ბერძნ. "პინო" – შესმა, დალევა) საშუალებით უჯრედის მიერ არაუჯრედული სითხის არასპეციფიკური "დაპყრობა" ხდება: სითხის მცირე წვეთი გარემოიცვება დანაოჭებული მემბრანით და თანდათანობით უჯრედის შიდა სივრცეში გადადის. იმავ დროულად უჯრედის შიგნით ხვდებიან იონები და მცირე მოლეკულები, რომლებიც მოცემული სითხის წვეთში იყვნენ გახსნილი.

დაკვირვებებმა აჩვენეს, რომ პინოციტოზი იწყება მაკროფაგებში მემბრანული გამონაშვერების წარმოქმნით, რომლებიც რამდენადმე ფსევდოპოდიებს გვაგონებენ. გახანგრძლივებული აქტიური მოძრაობით გაჯირჯვებული მემბრანები თავისი ბოლოებით ერთმანეთს უახლოვდებიან და სულ უფრო ზღუდავენ მათ შორის მყოფ სითხის წვეთს. როდესაც ბოლოები ერთდებიან, წვეთი უკვე მაკროფაგის ციტოპლაზმაშია მოქცეული (ნახ. 6.16).



ნახ. 6.16. სისხლის კაპილარების ენდოთელიუმის ციტოპლაზმის ნაოჭებით პინოციტოზური ბუშტების წარმოქმნის თანმიმდევრული სტადიები.

პინოციტოზის საწყისი სტადია უჯრედის გარსის ზედაპირზე ნივთიერების მარტივ ადსორბციაში მდგომარეობს. დამუხტული ნაწილაკების ადსორბცია უჯრედული გარსის ზედაპირულ დაჭიმულობას აქვეითებს. ამის ნიშანია ამებაში წვრილნაოჭიანი შეჭმუჭვნა. ბიოქიმიური თვალსაზრისით ეს პროცესი უნდა ჩაითვალოს როგორც აქტიური, რადგან მუხრუჭდება მეტაბოლიზმის ინჰიბიტორებით და დამოკიდებულია ტემპერატურაზე და გარემოს pH-ზე.

იმყოფება რა თავდაპირველად ციტოპლაზმის პერიფერიულ ფენებში, პინოციტოზური ბუშტი შემდგომ ბირთვისკენ ინაცვლებს. ამასთან, ისინი ჩვეულებრივ იკუმშებიან (დეჰიდრატირდებიან). ამდენად მათი სიმკვრივე დროისაგან დამოკიდებულებით იზრდება. გარდა ამისა, შეინიშნება წვრილი პინოციტოზური ბუშტების შეერთება. უჯრედში "ტრანზიტულად" გადაადგილებისას ბუშტებში არსებული ნივთიერებები რაიმე გარკვეულ ცვლილებებს არ უნდა განიცდიდნენ. სხვა შემთხვევებში პინოციტოზური ბუშტები ლიზოსომებს ერწყმის, და მასში მყოფი ნივთიერებები უკვე ფერმენტული კონტროლის ქვეშ ხვდება.

3. ენდოციტოზის მესამე ტიპი მაღალსპეციფიკურია. იგი მემბრანული ცილა-რეცეპტორებითაა გაშუალებული. რეცეპტორში იმყოფება დაკავშირების უბანი, რომელიც სპეციალურადაა "მორგებული" ამა თუ იმ ცილას ან მცირე ნაწილაკის ლიგანდზე. რეცეპტორებით გაშუალებული ენდოციტოზის გზით უჯრედში უაღრესად მრავალრიცხოვანი ლიგანდები ხვდებიან. ცილების შეღწევის ასეთი გზა პირველად კ. პორტერმა და ტ. როტმა აღწერეს 1964 წელს.

ენდოციტოზის საშუალებით ცხოველურ უჯრედებში ხვდება მემბრანათა სინთეზისათვის აუცილებელი ქოლესტეროლი და ციტოქრომების სინთეზისათვის აუცილებელი რკინის იონები. ერთიც და მეორეც რთული კომპონენტების სახით სისხლით გადაიტანება. ქოლესტეროლი ეთერების სახით 20 ნმ დიამეტრის ნაწილაკების "გულგულს" წარმოქმნის, რომელთაც დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს (ᲓᲡᲚ) უწოდებენ. რკინის იონები სისხლში ტრანსპორტული ცილის – ტრანსფერინის მოლეკულასთან დაკავშირებული ფორმითაა. ენდოციტოზის გზით უჯრედში აღწევს პროლიფერაციის მასტიმულირებელი ზრდის ცილური ფაქტორები. ცხოველური უჯრედის გარე ზედაპირზე ეწყობა სპეციფიკური

ცილა-რეცეპტორები, რომლებიც **ᲓᲜᲚ**-ს, ტრანსფერინს და სხვა მოლეკულებს იკავშირებენ. ასეთი კომპლექსები მემბრანაში ლატერალური დიფუზიით ვრცელდება.

ეკზოციტოზი სეკრეციის საბოლოო სტადიას წარმოადგენს. ამ გზით სეკრეტორული უჯრედები გამოყოფენ მრავალრიცხოვან პროდუქტს, კერძოდ, ნერვული ტერმინალები – მედიატორულ ნივთიერებებს, საჭმლის მომნელებელი ჯირკვლების უჯრედები – მომნელებელ ფერმენტებს, ენდოკრინული უჯრედები – შესაბამის ჰორმონებს და ა.შ.

6.9 მემბრანული განვლადობის კვლევის მეთოდები

უჯრედული განვლადობის კვლევისა და შეფასებისათვის სადღეისოდ შემდეგ ძირითად მეთოდებს იყენებენ: ოსმოსურს, ინდიკატორულს, ქიმიურს, რადიოაქტიური იზოტოპებისა და ელექტროგამტარობის განსაზღვრის მეთოდებს.

ოსმოსური მეთოდი ეფუძნება დაკვირვებას სხვადასხვა კონცენტრაციის ჰიპერტონულ ხსნარში უჯრედის მოცულობის კინეტიკის ცვლილებებზე. როდესაც უჯრედს საკვლევი ნივთიერების შემცველ ჰიპერტონულ ხსნარში ათავსებენ, მისგან გამოსული წყლის ხარჯზე მისი მოცულობა მცირდება. უჯრედში შეღწეული საკვლევი ნივთიერების თანაბარზომიერად მცირდება უჯრედსა და გარემოს შორის ოსმოსური წნევის სხვაობა და უჯრედი თავის საწყის მოცულობას იბრუნებს. უჯრედის მოცულობის აღდგენის სიჩქარეზე დაკვირვებით შეიძლება მასში ნივთიერების შეღწევის სიჩქარეზე მსჯელობა. აღნიშნულ პროცესთა ობიექტური რეგისტრაციის მიზნით იყენებენ შეტივნარებული უჯრედების ცენტრიფუგირებას და მათი ჯამური მოცულობა განისაზღვრება ფოტომეტრულად, აგრეთვე უჯრედებისა და სუსპენზიური სითხის გარდატეხის მაჩვენებლის ცვლილებების განსაზღვრის საშუალებით. მოცემული მეთოდის ნაკლი იმაში მდგომარეობს, რომ მისი გამოყენება შეიძლება მხოლოდ ცალკეულ და საკმაოდ მსხვილ უჯრედებზე (წყალმცენარეებზე და ერითროციტებზე). გარდა ამისა, ეს მეთოდი არ შეიძლება გამოყენებულ იქნას შაქრებისა და ამინომჟავების განვლადობის კვლევაში, რადგან მათი მაღალი კონცენტრაციები უჯრედში განუვლადია, ხოლო მცირე კონცენტრაციებისას ძნელია უჯრედის მოცულობის ცვლილებების დაფიქსირება.

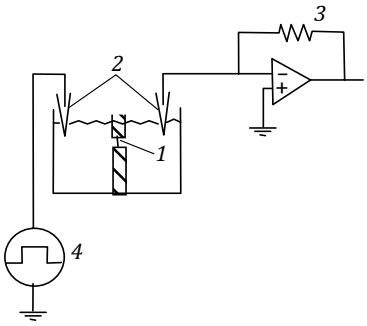
ინდიკატორული მეთოდი ეფუძნება უჯრედული შიგთავსის შეფერილობის შეცვლას სხვადასხვა ნივთიერების დამატებისას. უჯრედში ჯერ ინდიკატორი შეჰყავთ და შემდეგ მას საკვლევი ნივთიერების ხსნარში ათავსებენ. ამ ნივთიერების უჯრედში შეღწევისას შეიმჩნევა შეფერვა. თუ საკვლევი ნივთიერება თვითონ შეფერილია, ინდიკატორის შეყვანის საჭიროება აღარაა. მოცემული მეთოდის ნაკლი იმაში მდგომარეობს, რომ საღებავის დაბალი კონცენტრაციის გამოვლენა ძნელია, ხოლო მაღალი კონცენტრაციები ხშირად ტოქსიკურ ზემოქმედებას ამჟღავნებენ. გარდა ამისა, ეს მეთოდი მხოლოდ თვისობრივ პასუხს იძლევა, ანუ დგინდება, მოხდა თუ არა ნივთიერების შეღწევა.

ქიმიური მეთოდების გამოყენებისას ტარდება თვისებითი და რაოდენობრივი ანალიზი: დგინდება უჯრედსა და გარემოში ნივთიერების შემცველობა. უჯრედი თავსდება საკვლევი ნივთიერების ხსნარში და დროის გარკვეულ მონაკვეთში განისაზღვრება მოცემული ნივთიერების კონცენტრაცია როგორც ხსნარში, ასევე უჯრედში. მეთოდი განსაკუთრებით კარგ შედეგებს იძლევა მსხვილი უჯრედების შემთხვევაში.

რადიოაქტიური იზოტოპების მეთოდის გამოყენებისას საკვლევი ნივთიერება ინიშნება რომელიმე რადიოაქტიური იზოტოპით, ანუ ნივთიერების მოლეკულაში ჩართავენ რადიოაქტიურ (მონიშნულ) ატომს. საკვლევი ნივთიერება თუ ატომის ან იონების სახითაა, მაშინ მას პირდაპირ რადიოაქტიური იზოტოპით ცვლიან. უჯრედში შეღწევის შემდეგ მისი რეგისტრირება შეიძლება რადიოაქტიური მთვლელის დახმარებით. უჯრედის რადიოაქტივობა შეღწეული ნივთიერების რაოდენობის პროპორციულია; ამიტომ ეს მეთოდი რაოდენობრივ შედეგებს იძლევა. უჯრედიდან გარემოში ნივთიერების ნაკადის გაზომვისას მასში წინასწარ შეყავთ მონიშნული ნივთიერება. პროცედურა ხორციელდება ან მიკროინექციით ან რადიოაქტიური ნივთიერების შემცველ ხსნარში ობიექტის წინასწარი კულტივირებით. უჯრედული განვლადობის კვლევაში იზოტოპური მეთოდი საკმაოდ ზუსტი და სრულყოფილია. იგი საშუალებას იძლევა გამოყენებულ იქნას ნივთიერების დაბალი კონცენტრაციები, რაც უჯრედული

ცხოველმყოფელობის დარღვევას არ იწვევს. ამ მეთოდის განსაკუთრებული ღირსება იმაში მდგომარეობს, რომ იგი მეტად მოხერხებულია ნივთიერების შეღწევისა და გამოყოფის კინეტიკის შესასწავლად. კვლევა შეიძლება ჩატარდეს ბუნებრივ პირობებში, როცა უჯრედი სტაციონარულ მდგომარეობაში იმყოფება.

ელექტროგამტარობის გაზომვის მეთოდი გამოიყენება უჯრედების იონებისათვის განვლადობის კვლევაში. ძნელი არაა მაკროსკოპული ბიშრის ელექტროგამტარობის განსაზღვრა, თუ მემბრანის ორივე მხარეს ელექტროდებს მოვათავსებთ (ნახ. 6.17).



ნახ. 6.17. ბრტყელი ორშრიანი მემბრანის ელექტროგამტარობის შესასწავლი ექსპერიმენტული დანადგარი.

1. ორშრიანი მემბრანა;
2. ელექტროდები;
3. ელექტრული გაზომვების ხელსაწყო;
4. დენის სწორკუთხოვანი იმპულსების წყარო.

ამ შეთხვევაში მემბრანაში გამავალი დენისა და მოდებული ძაბვისაგან დამოკიდებულებით შეიძლება დადგინდეს იონური განვლადობა. განსაზღვრულ პირობებში, მაგ., ცვლადი დენის მცირე სიხშირეებისას ელექტროგამტარობა მემბრანული განვლადობის ზომას წარმოადგენს. ორშრიანი მემბრანების მიღება დაამუშავეს პ. მიულერმა და დ. რუდინმა. ლიპიდის ხსნარში (მაგ., ფოსფატიდილქოლინის ხსნარი დეკან-ში), რომლისგანაც მზადდება მემბრანა, ჩაყოფენ წვრილ ფუნჯს. შემდეგ მის ბოლოზე მორტყმით ხსნარს ასხურებენ ორ წყლოვან ხსნარს შორის არსებულ ტიხარში. ამის შედეგად ტიხრის ხვრელი იფარება სპონტანურად წარმოქმნილი თხელი ლიპიდური აფსკით. ჭარბი ლიპიდი ხვრელის კიდეებთან გროვდება. ბრტყელი ორშრიანი მემბრანის ფორმირებისთვის მხოლოდ რამდენიმე წუთია საჭირო.

თავი 7. ქსენობიოტიკთა ოქსიგენაზური ჟანგვის რეგულატორული მექანიზმები

მონოოქსიგენაზური ჟანგვისას რეგულირების არსებული დონეები უჯრედში

ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზური სისტემის ფუქციონირებათა თავისებურებების გათვალისწინებით შეიძლება გამოსახელდეს მისი რეგულაციის დონეები:

- **რეგულაცია მემბრანულ დონეზე** – მოცემული მონოოქსიგენაზა ჭეშმარიტად მემბრანული ფერმენტული კომპლექსია და ამდენად მისი კატალიზური აქტივობა ორგანულადაა დაკავშირებული მიკროსომული მემბრანების როგორც სტრუქტურულ ორგანიზაციაზე, ასევე თვით მათში მიმდინარე პროცესებზე;
- **რეგულაცია აღმდგენელი ექვივალენტების დონეზე** – კატალიზური ციკლის შესრულებისას ციტოქრომ P450 სუბსტრატში ჩასანერგ ჟანგბადს აღმდგენელი ექვივალენტების საშუალებით ააქტიურებს, ამიტომ ქსენობიოტიკთა ჟანგვა თავისთავად დამოკიდებული უნდა იყოს ყველა იმ ელექტრონის სატრანსპორტო სისტემაზე, რომელთაც ციტოქრომ P450-ის სათანადო ელექტრონებით უზრუნველყოფა შეუძლიათ;
- **რეგულაცია სუბსტრატულ დონეზე** – ციტოქრომ P450 სპეციფიკურია ჰიდროფობული სუბსტრატების მიმართ, ამიტომ მისი თვისობა რომელიმე კონკრეტული ქსენობიოტიკის მიმართ ამ უკანასკნელის ჰიდროფობულობის ხარისხზეა დამოკიდებული;
- **რეგულაცია ინდუქციის დონეზე** – ციტოქრომ P450 ინდუცირებადი ცილაა, უჯრედში მისი შემცველობა მკვეთრად იზრდება სხვადასხვა ფაქტორთა (მაგ., ქსენობიოტიკების ან პათოგენების მოქმედებით, განათების რეჟიმით და სხვ.) გავლენით;
- **რეგულაცია ციტოქრომ P450-ის ქიმიური მოდიფიკაციის დონეზე** – ინდუქციის საპირისპიროდ, უჯრედში შეიძლება ადგილი ჰქონდეს ციტოქრომ P450-ის ინაქტივაციას ან ტრანსფორმაციას, რაც მის მიერ გენერირებული თავისუფალი რადიკალების ფერმენტზე ზემოქმედების შედეგია.

7.1 მონოოქსიგენაზების რეგულაცია მემბრანულ დონეზე

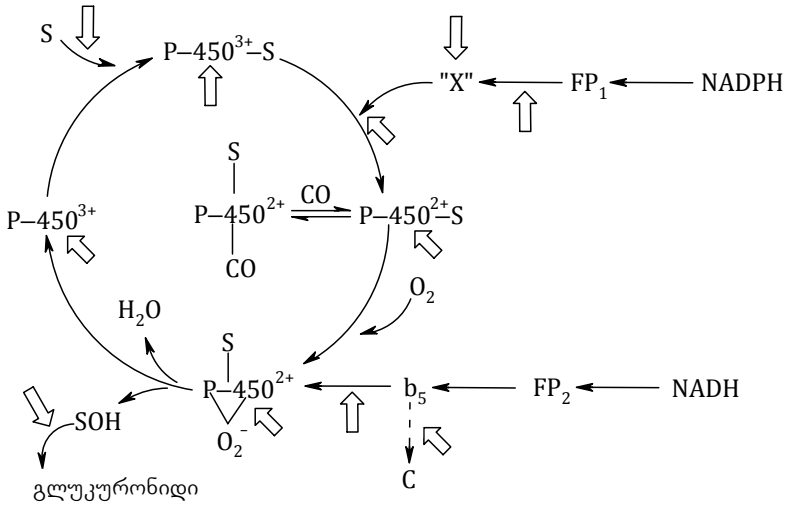
რთულ მემბრანადაკავშირებულ ფერმენტულ სისტემათა სპეციფიკური მოქმედების რეგულაციაში უაღრესად დიდი როლი ენიჭება ბიოლოგიური მემბრანების ფოსფოლიპიდურ კომპონენტებს. კარგა ხანია, რაც ჩვენი წარმოდგენები გასცდა იმ არსებულ სქემებს, რომელთა მიხედვითაც ბიომემბრანათა საერთო კონსტრუქციაში ამ კლასის ნაერთებს მხოლოდ სტრუქტურულ ("შტატივის" ან "მისამაგრებელი ბლოკის") ადგილს უთმობდნენ. ამჟამად ჩვენთვის ცნობილია, რომ მათ სხვა, გაცილებით მრავალმხრივი დატვირთვა გააჩნიათ; კერძოდ, დადგენილია, რომ ფოსფოლიპიდის საერთო ფონდის გარკვეულ ფრაქციას კოფაქტორული ფუნქციაც შეიძლება გააჩნდეს. ამ ნივთიერებათა ამფიფატური ბუნება ამის მტკიცების გარკვეულ საფუძველს გვაძლევს. მოგვყავს ის არასრული ჩამონათვალი (თუ არ ჩავთვლით კიდევ ისეთ ფუნქციებს, რომლებიც მკვლევართა ყურადღების მიღმა დარჩა), რომელთა ერთიანობა ფოსფოლიპიდთა მონაწილეობით აღძრული მრავალი ეფექტის ახსნის საშუალებას იძლევა:

- ცილების აქტიური კონფორმაციის შექმნა და სტაბილიზაცია;
- ფერმენტულ კომპლექსებში ცალკეულ კომპონენტთა აგრეგაცია;
- მემბრანათა ყველა დამახასიათებელი თვისებების (სელექტიური განვლადობის, კოოპერატიული ეფექტებისა და ა.შ.) მქონე ჩაკეტილი უწყვეტი სტრუქტურის წარმოქმნის უნარი;
- მემბრანაში მიმდინარე რეაქციებისათვის ოპტიმალური ჰიდროფობული გარემოს შექმნა;
- ცხიმში ხსნადი ნივთიერებების ტრანსპორტი და სხვ.

ენდოპლაზმური რეტიკულუმის "არაშემაუღლებელ" (ენერგიის არაგენერირებად) მემბრანებს რაც შეეხებათ, ცნობილია, რომ ისინი ფოსფოლიპიდური მასალის სიმდიდრით, მათი მაღალი დენადობით, მემბრანის სიგრძივი დაგეგმარების მხრივ ჰეტეროგენული განაწილებით, ხოლო განივი დაგეგმარებით

ასიმეტრიულობით ხასიათდებიან. ამასთან ერთად, თვალსაჩინოდაა გამოკვეთილი მიკროსომულ ფოსფოლიპიდებსა და მონოოქსიგენაზებს შორის ცილა-ლიპიდური ურთიერთქმედების განმსაზღვრელი როლი. განსაკუთრებით ხაზგასასმელია ის გარემოება, რომ არსებობს სარწმუნო მტკიცებულებები მონოოქსიგენაზური რეაქციების კინეტიკის თავისებურებათა შესაბამისობაზე, რომელიც დამახასიათებელია მხოლოდ ბიფაზური სისტემისათვის – ლიპიდი-წყალი.

ჰიდროქსილირების რთული პროცესის პრაქტიკულად ყველა სტადიაზე ფოსფოლიპიდების მოქმედების პუნქტები საფუძვლიანადაა გაანალიზებული ლიახოვიჩისა და ცირლოვის მონოგრაფიასა და მიმოხილვით სტატიაში. ზოგადი სურათი ასე გამოიყურება (ნახ. 7.1):



ნახ. 7.1. მემბრანული ფოსფოლიპიდების მონაწილეობა მონოოქსიგენაზური სისტემის ფუნქციონირებაში. ისრებით ნაჩვენებია ფოსფოლიპიდ-დამოკიდებული მონოოქსიგენაზის კომპონენტები და რეაქციები.

- ფოსფოლიპიდები მემბრანასთან დაკავშირებული მონოოქსიგენაზებისა და მათი ფრაგმენტებისათვის ჰიდროფობულ გარემოცვას ქმნიან;
- ფოსფოლიპიდები ხელს უწყობენ ჰიდროფობული სუბსტრატების ციტოქრომ P450-თან დაკავშირებას;
- ფოსფოლიპიდები ოპტიმალურ პირობებს ქმნიან ციტოქრომ P450-ისა და NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზას ურთიერთქმედებისათვის;
- ფოსფოლიპიდები გავლენას ახდენენ მიკროსომულ რედოქს-ჯაჭვში ელექტრონთა ტრანსპორტზე.

სადღეისოდ არ გაგვაჩნია სარწმუნო მონაცემები ფოსფოლიპიდების მონაწილეობის შესახებ ჰიდროქსილირების პროცესის ისეთ ყველაზე იდუმალებით მოცულ სტადიაში, როგორიც სუბსტრატში გააქტივებული ჟანგბადის ჩანერგვაა.

არსებული მონაცემების საფუძველზე დაბეჯითებით შეიძლება ითქვას, რომ ფოსფოლიპიდების ერთ-ერთი უძირითადესი ფუნქცია ციტოქრომ P450-ის სტაბილიზაციაა. ევოლუციური განვითარების განსაზღვრულ საფეხურზე მემბრანაში ჩაშენების პროცესმა ფერმენტს სუბსტრატის გარეშე აქტიური კონფორმაციის შენარჩუნების უნარი შესძინა. ამასთან დაკავშირებით მაშინვე იბადება ბუნებრივი კითხვა მოლეკულური ორგანიზაციის იმ თავისებურებათა შესახებ, რომლებიც მემბრანულ და წყალში ხსნად ციტოქრომ P450-შემცველ მონოოქსიგენაზურ სისტემებს ახასიათებთ: მოლეკულურ-ორგანიზაციული თვალსაზრისით ჰემოპროტეინის მემბრანაში ჩაშენებამ გამოიწვია თუ არა მონოოქსიგენაზას რაიმე ახალი ფორმის ჩამოყალიბება? პრინციპში, შესაძლებელია ფერმენტულ სისტემათა ორი ტიპის ორგანიზაცია. პირველის თანახმად, მემბრანაში არსებობს განსაზღვრული სტექიომეტრიის მქონე მტკიცე მრავალკომპონენტიანი კომპლექსები და ელექტრონთა გადატანა მხოლოდ ასეთი "კლასტერების" შიგნით შეიძლება ხდებოდეს. მეორე ტიპი ითვალისწინებს მემბრანაში ყველა გადამტანის უწესრიგო განაწილებას, რომლებიც თავისი ძვრადობის გამო მის სიბრტყეში ადვილად დიფუნდირებენ. შემთხვევითი დაჯახ-

ებებისას შეინიშნება ელექტრონთა გადატანა. ამ დროს ბუნებრივია მუხტის გადამტანი შესაბამისი ბინარული კომპლექსების წარმოქმნა. მათი სიცოცხლის ხანგრძლივობა თუ უფრო მცირეა მორეაგირე მოლეკულების ბირთვებს შორის ელექტრული მუხტის გადატანის დროსთან შედარებით, მაშინ ასეთი რეაქციები დიფუზიურ-მალიმიტირებადი იქნებიან. წინააღმდეგ შემთხვევაში რეაქცია დიფუზიაზე დამოკიდებული აღარ იქნება.

ურთიერთმოქმედ მოლეკულათა საერთო რაოდენობასთან შედარებით, კომპლექსების რიცხვი მათი წარმოქმნის კონსტანტის სიდიდეზეა დამოკიდებული. იმის გამო, რომ ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანა თხევადკრისტალურ სტრუქტურას წარმოადგენს და მასში ცილის მოლეკულებს ლატერალური ძვრადობის უნარი აქვთ, კონსტანტა, რომელიც გადამტანთა ერთმანეთის მიმართ სწრაფვას ახასიათებს, მემბრანაში ფერმენტული სისტემის მოლეკულურ ორგანიზაციას უნდა ახასიათებდეს. სამწუხაროდ, მიკროსომულ მემბრანაში ელექტრონთა გადამტანებისათვის ამ სიდიდის რაოდენობრივი შეფასება ჯერაც არ განხორციელებულა და ამიტომ ოქსიგენაზური სისტემის მოლეკულური ორგანიზაციის პრობლემა კვლავ გადაუწყვეტელი რჩება.

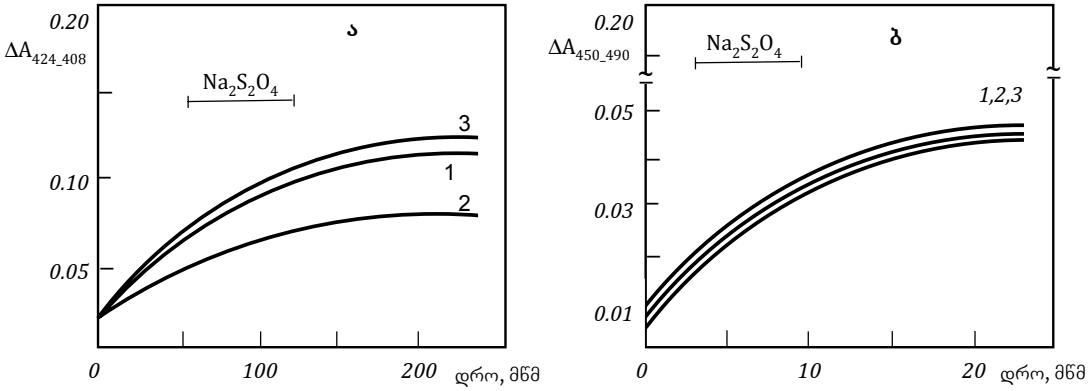
მიკროსომების მემბრანებში მონოოქსიგენაზური სისტემის წყობის შესახებ სხვადასხვაგვარი ვარაუდები არსებობენ; ასე მაგ., ორი გადამტანისათვის, კერძოდ NADPH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინისა და ციტოქრომ P450-ისათვის მიღებულია, რომ ისინი მემბრანაში თავისუფლად დიფუნდირებენ და მტკიცე ხანგრძლივ სიცოცხლისუნარიან კომპლექსებს არ წარმოქმნიან. ოქსიგენაზური სისტემის ორი სხვა კომპონენტისათვის მონაცემები იმდენად წინააღმდეგობრივია, რომ საბოლოო დასკვნების გაკეთების საშუალებას არ იძლევიან. გამოკვლევათა უმეტესობა არის იმის შესახებ, რომ უნდა არსებობდეს NADPH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინისა და ციტოქრომ P450-ის რამდენიმე მოლეკულისგან წარმოქმნილი მტკიცე ფერმენტული კლასტერი. რეკონსტრუირებულ პროტეოლიპოსომებზე ჩატარებული ცდები კი გადამტანთა თავისუფლად დიფუნდირების სასარგებლოდ მეტყველებენ. ნაჩვენებია, რომ ასეთ სისტემაში ელექტრონთა გადატანის სიჩქარე NADPH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინისა და ციტოქრომ P450-ის ბინარული კომპლექსის კონცენტრაციითაა განპირობებული.

განხილულ წარმოდგენათა სისწორის შესამოწმებლად შესწავლილ იქნა მიკროსომულ ოქსიგენაზურ სისტემაში ელექტრონთა გადატანის სიჩქარის დამოკიდებულება ლიპიდური ბიშრის მიკროსიბლანტეზე. გამომდინარე იმ მოსაზრებიდან, რომ მემბრანაში ქოლესტეროლის ჩაშენება-მოცილებით ფოსფოლიპიდური მემბრანის მიკროსიბლანტე შეიცვლებოდა, შესაძლებელი გახდებოდა გამოვლენილიყო ელექტრონთა გადატანის დიფუზიაზე დამოკიდებული რეაქციები და აგრეთვე ის გადამტანები, რომლებიც მემბრანაში ფუნქციონირებენ, როგორც თავისუფლად დიფუნდირებადი ცილები.

შეჩერებული ნაკადის მეთოდით გამოკვლეულ იქნა ციტოქრომების – b_5-ისა და P450-ის NAD(P)H-დამოკიდებული აღდგენა. ნახაზზე 7.2 მოყვანილი მონაცემები გვიჩვენებენ მემბრანის მიკროსიბლანტის ცვლილებების გავლენას ციტოქრომ b_5-ის NADH-დამოკიდებული აღდგენის სიჩქარეზე.

გამოვლენილია უკუდამოკიდებულება ლიპიდური ბიშრის მიკროსიბლანტესა და NADH-ციტოქრომ b_5-რედუქტაზული რეაქციის სიჩქარის კონსტანტას შორის. ქოლესტეროლის ჩაშენების დიფუზიის კოეფიციენტის შემცირებას $2.4 \cdot 10^{-8}$-დან $1.5 \cdot 10^{-8}$სმ^2·წმ$^{-1}$-მდე (ანუ 1.6-ჯერ) თან სდევს ამ რეაქციის სიჩქარის კონსტანტას შემცირება $3 \cdot 10^3$-დან $5 \cdot 10^3$მოლი$^{-1}$·წმ$^{-1}$-მდე (მრუდი 2). ქოლესტეროლის მოცილებისას მემბრანის მიკროსიბლანტის დაქვეითებას თან ახლავს დიფუზიის $3.3 \cdot 10^{-3}$სმ^2·წმ$^{-1}$-მდე (ანუ 1.4-ჯერ) და, შესაბამისად, რეაქციის სიჩქარის კონსტანტას გაზრდა $15 \cdot 10^3$მოლი$^{-1}$·წმ$^{-1}$-მდე (მრუდი 3). ამ რეაქციისაგან განსხვავებით, NADH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზას აქტივობა მემბრანის მიკროსიბლანტეზე დამოკიდებული არ აღმოჩნდა. ამგვარად, NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზული რეაქცია დამოკიდებულია დიფუზიაზე, ხოლო NADH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზული კი – არა. ეს შედეგი შეიძლება განხილულ იქნას, როგორც პირდაპირი ექსპერიმენტული დადასტურება ჟანგვის ჯაჭვის ორი საწყისი კომპონენტის – NADH : ფლავოპროტეინისა და ციტოქრომ b_5-ის ლატერალური ძვრადობის შესახებ. ეს მონაცემები სარწმუნოდ გვიჩვენებენ მემბრანაში ამ გადამტანთა უწესრიგო განაწილებას. NADH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზული რეაქციის სიჩქარეზე ბიშრის მიკროსიბლანტის არაეფექტურობა იმაზე მეტყველებს, რომ ეს რეაქცია არაა დიფუზიაზე დამოკიდებული. ამ რეაქციის შედარებით დაბალი სიჩქარე (სიჩქარეთა

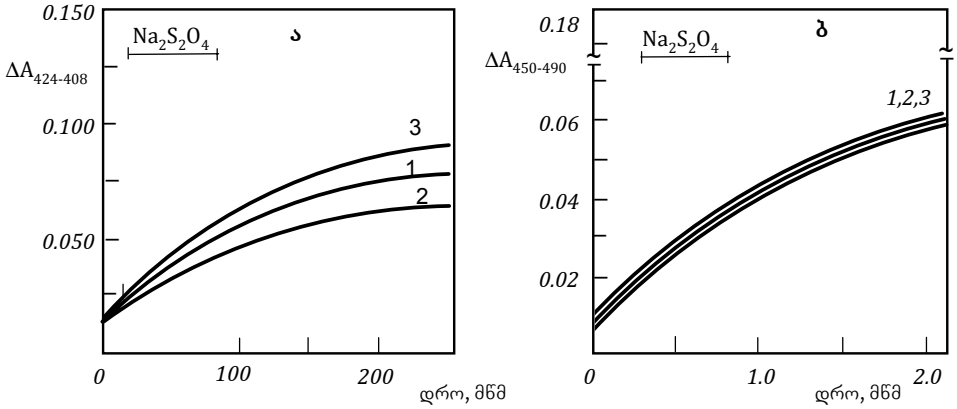
კონსტანტებს შორის სხვაობა 3 რიგით უფრო მაღალია), გვაფიქრებინებს, რომ ამ შემთხვევაში ლიმიტირებად სტადიას ციტოქრომ b_5-ის ჰემური რკინიდან ციტოქრომ P450-ის ჰემურ რკინაზე ელექტრონების გადატანა უნდა წარმოადგენდეს.



ნახ. 7.2. ციტოქრომების – b_5-ისა (ა) და P450-ის (ბ) NADH-დამოკიდებული აღდგენა ვირთაგვას ღვიძლის მიკროსომებში ლიპიდური ბიშრის განსხვავებული მიკროსიბლანტისას.

1. საკონტროლო მიკროსომები;
2. მიკროსომები ჩაშენებული ქოლესტეროლით;
3. მიკროსომები მოცილებული ქოლესტეროლით.

სუბსტრატად NADPH-ის გამოყენებისას ლიპიდის მიკროსიბლანტეზე აღნიშნულ ჰემოპროტეინთა აღდგენის სიჩქარის დამოკიდებულების შესწავლამ ზუსტად ისეთივე კანონზომიერება გამოავლინა, როგორსაც NADH-ის შემთხვევაში ჰქონდა ადგილი (ნახ. 7.3). NADPH-ციტოქრომ b_5-რედუქტაზული რეაქციის სიჩქარე დამოკიდებული აღმოჩნდა მიკროსიბლანტეზე, ხოლო NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზული – არა. ამ რეაქციების სიჩქარეთა კონსტანტები არაუმეტეს ერთი რიგით განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან.



ნახ. 7.3. ციტოქრომების – b_5-ისა (ა) და P450-ის (ბ) NADPH-დამოკიდებული აღდგენა ვირთაგვას ღვიძლის მიკროსომებში ლიპიდური ბიშრის განსხვავებული მიკროსიბლანტისას.

1. საკონტროლო მიკროსომები;
2. მიკროსომები ჩაშენებული ქოლესტეროლით;
3. მიკროსომები მოცილებული ქოლესტეროლით.

ამგვარად, NADPH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინისაგან, ციტოქრომების b_5-ისა და P450-ისაგან უფრო მოსალოდნელია მტკიცე ხანგრძლივსიცოცხლიანი კომპლექსების წარმოქმნა, ვიდრე ამ ფლავოპროტეინისა და ციტოქრომ b_5-ისაგან.

ფოსფოლიპიდების ფიზიკურმა მდგომარეობამ შეიძლება ძლიერ იმოქმედოს არამხოლოდ ჟანგვის სიჩქარეზე, არამედ მთლიანი პროცესის მალიმიტირებელი სტადიის შეცვლაც კი გამოიწვიოს. ამ შემთხვევაში მნიშვნელოვანია ტემპერატურული ფაქტორი.

სრულ მიკროსომულ სისტემაში, რომელიც ყველა კომპონენტს, აგრეთვე NADPH-ს და O_2-ს შეიცავს, მრავალი სუბსტრატის ჟანგვის სიჩქარის კონსტანტას ტემპერატურაზე დამოკიდებულებამ აჩვენა, რომ ჟანგვის აქტივაციის ენერგია მკვეთრად იცვლება 18–25°C ტემპერატურისას. ამ ტემპერატურის ზევით მთელი რიგი სუბსტრატების ჟანგვა ხასიათდება აქტივაციის ენერგიით, რომელიც 33–50 კჯ·მოლი$^{-1}$-ის საზღვრებში იმყოფება, მაშინ როდესაც მრავალი სუბსტრატის აქტივაციის ენერგია 18–25°C-ის ქვევით 80–104 კჯ·მოლი$^{-1}$-მდე იზრდება. ამ ტემპერატურაზე არენიუსის გრაფიკებზე ჩნდება მოხრილობა, და იგი დაკავშირებული არ არის ციტოქრომ P450-ის ან რედუქტაზის მდგომარეობის ცვლილებებზე: ხსნარში ან ლიპოსომებში ინდივიდუალური ციტოქრომ P450-ის მონაწილეობით ჰიდროზეჟანგური ჟანგვის რეაქციის ტემპერატურული სხვაობა აქტივაციის ენერგიის მხოლოდ ერთი სიდიდით ხასიათდება. რედუქტაზას ჟანგვის აქტივაციის ენერგია 50–59 კჯ·მოლი$^{-1}$-ის ტოლია და ფართო ტემპერატურულ ინტერვალში რაიმე მნიშვნელოვან ცვლილებებს არ განიცდის. არენიუსის დამოკიდებულებებზე არსებული მოხრილობა მთლიანადაა დაკავშირებული მიკროსომული ფოსფოლიპიდების ფაზურ გადასვლებთან, რაც ზეგავლენას ახდენს რედუქტაზისა და ციტოქრომ P450-ის ურთიერთქმედებაზე. ფოსფოლიპიდების ფაზური გადასვლის წერტილზე დაბალი ტემპერატურისას (18–25°C-ზე), რედუქტაზისა და ციტოქრომ P450-ის ხისტად ორგანიზებულ კომპლექსში ჰემოპროტეინის აღდგენა შეიძლება ჟანგვის მთლიანი პროცესის სიჩქარის მალიმიტირებელი სტადიაც კი აღმოჩნდეს; ფაზური გადასვლის წერტილის ზევით ციტოქრომ P450-ის აღდგენის პროცესი ადვილდება მისი და რედუქტაზის გაზრდილი ძვრადობის გამო. ასეთი სურათი შეინიშნება არამხოლოდ ღვიძლის მიკროსომული ჟანგვისას, არამედ ბოცვრის ფილტვების მიკროსომებში ნაფტალინის ჟანგვის შემთხვევაშიც. მაშასადამე, მიკროსომულ პროცესებზე მემბრანული ფოსფოლიპიდების ზემოქმედება "ფიზიკურ" ხასიათს ატარებს. იგი დაკავშირებულია მათ თხევად-კრისტალურიდან თხევად მდგომარეობაში გადასვლასთან, როდესაც იზრდება მაჰიდროქსილირებელი კომპლექსის კომპონენტთა ლატერალური დიფუზია.

მიკროსომულ ჟანგვაზე ფოსფოლიპიდების გავლენის მოლეკულური მექანიზმების შესწავლა გაცილებით მოსახერხებელია რეკონსტრუირებულ სისტემაზე, სადაც შეიძლება იცვლებოდნენ ვეზიკულების, მიცელების და ლიპოსომების წარმომქმნელი ფოსფოლიპიდების კონცენტრაციები და ქიმიური ბუნება. როგორც წესი ლოპოსომებში ან რეკონსტრუქციისას ფოსფოლიპიდების შემცველ სისტემაში ციტოქრომ P450-ის ჩართვა, ამ უკანასკნელის კატალიზური აქტივობის გაზრდას იწვევს, რაც არსებითად ფოსფოლიპიდური ვეზიკულის ბუნებაზეა დამოკიდებული. ნაჩვენებია მაგ., რომ ციტოქრომ P450$_{LM2}$ განსაკუთრებით აქტიურია ჯამური მიკროსომული ფოსფოლიპიდების, ან არამემბრანული დილაუროილფოსფატიდილქოლინის თანამყოფობისას. რეკონსტრუირებულ სისტემებში დიდ როლს ასრულებს ფოსფოლიპიდის მუხტი. უარყოფითად დამუხტული ფოსფოლიპიდების აქტივობა თანაბარ პირობებში ნეიტრალურ ფოსფოლიპიდებთან შედარებით გაცილებით მეტია. *p*-ნიტროანიზოლის O-დემეთილირების რეაქციაში ციტოქრომ P450$_{LM2}$-ის აქტივობა უარყოფითად დამუხტული ფოსფოლიპიდური ვეზიკულების ელექტროფორეზული ძვრადობის პირდაპირპროპორციულია.

გელ-ფილტრაციის მეთოდისა და ^{14}C-დილაუროილგლიცერო-3-ფოსფორილქოლინის გამოყენებით ნაჩვენებია, რომ ციტოქრომ P450$_{LM2}$-ის სუბერთეული ფოსფოლიპიდის 22 მოლეკულას იკავშირებს, და ასეთი კომპლექსის დისოციაციის კონსტანტა $7 \cdot 10^{-6}$ მოლის ტოლია. ამ პირობებში მიცელების წარმოქმნის კრიტიკული კონსტანტა $4.5 \cdot 10^{-5}$ მოლს უდრის. რეკონსტრუირებულ სისტემებში ფოსფოლიპიდები დიდი სიჭარბითაა და ამდენად ყოველთვის დაცულია მიცელების წარმოქმნის პირობები. ამ შემთხვევაში ფოსფოლიპიდების ზეგავლენა ორ – მოლეკულურ და ზემოლეკულურ დონეზე ხორციელდება: მოლეკულურ დონეს განსაზღვრავს ჰემოპროტეინის ერთი მოლეკულის მიერ 22 მოლეკულა ფოსფოლიპიდის მიერთება; ზემოლეკულური დონე მიცელარული კატალიზის ეფექტებით მჟღავნდება – ფოსფოლიპიდური ვეზიკულები აადვილებენ ციტოქრომ P450-ის რედუქტაზასთან და აგრეთვე ჰემოპროტეინის სუბსტრატთან დაკავშირებას. ეს ვითარება ნაწილობრივ მიგვითითებს რეკონსტრუირებულ სისტემებში ფოსფოლიპიდების არსებობის აუცილებლობას მასში ჩაშენებული ციტოქრომ P450-ის მაღალი კატალიზური აქტივობის გამოსამჟღავნებლად. ხსნარებთან შედარებით მიცელარულ სისტემებს სხვა უპირატესობებიც გააჩნიათ: ფოსფოლიპიდური მიცელები აჩქარებენ რედუქტაზით ციტოქრომ P450-ის

აღდგენას; მიცელაში კატალაზის ფაქტორი ხშირად გადამწყვეტია, მაგრამ არც ამ ფაქტორებით ამოიწურება ფოსფოლიპიდების როლი, რადგან ისინი ძლიერ და მრავალმხრივ ზეგავლენას ახდენენ თვით ჰემოპროტეინზე, როდესაც სისტემაში შესაბამისი რედუქტაზა არ იმყოფება.

ინგელმან-სანდბერგის მიერ შესწავლილია ფოსფოლიპიდების გავლენა ინდივიდუალურ ციტოქრომ P450-ის რეაქციებზე. ნატრიუმის პერიოდატის თანამყოფობისას ანდროსტედიონის 6β-ჰიდროქსილირების სიჩქარე 2.5-ჯერ იზრდებოდა ფოსფოლიპიდ-ციტოქრომის თანაფარდობისას 10 : 1. ამ მკვლევარმა გამოთქვა ვარაუდი იმის შესახებ, რომ გამოყენებული ფოსფატიდილქოლინი, ფოსფატიდილეთანოლამინი და ფოსფატიდილსერინი მნიშვნელოვნად უნდა განსაზღვრავდნენ ციტოქრომ P450-ის აქტიურ კონფორმაციას.

აღნიშნული მონაცემების საფუძველზე შემდგომში მეტელიცასა და მისი თანაავტ. მიერ გამოკვლეულ იქნა სხვადასხვა ფოსფოლიპიდის გავლენა ციტოქრომ P450LM$_2$-ის მონაწილეობით კუმოლის ჰიდროზეჟანგით სუბსტრატთა ჟანგვაზე. ფოსფოლიპიდის ციტოქრომ P450LM$_2$-თან 30 და მეტი მოლური თანაფარდობისას ფოსფატიდილსერინი, ფოსფატიდილინოზიტი და ლიზოფოსფატიდილქოლინი ნაფტალინისა და ანილინის ჟანგვის სიჩქარეს 3–4-ჯერ ზრდიდნენ მაშინ, როდესაც ფოსფატიდილქოლინი და სფინგომიელინი იმავე კონცენტრაციებით აღნიშნული სუბსტრატების ჟანგვის სიჩქარეზე არ მოქმედებდნენ. რაც შეეხება მიკროსომებიდან მიღებულ ცხიმოვან მჟავებს, ისინი ამ რეაქციების ინჰიბირებასაც კი ახდენდნენ. მაშასადამე, ანილინის, ნაფტალინისა და დიმეთილანილინის ჰიდროზეჟანგურ ჟანგვაში ციტოქრომ P450LM$_2$-ის ინდივიდუალურ რეაქციაზე გამააქტიურებელ მოქმედებას ავლენენ მჟავა, და არა ნეიტრალური ფოსფოლიპიდები. აღნიშნულიდან გამომდინარეობს საგულისხმო დასკვნა: ციტოქრომ P450-ის აქტივაციაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ფოსფოლიპიდის მუხტი. ამასთან დაკავშირებით ჩატარებულია საინტერესო გამოკვლევები, რომლებიც ციტოქრომ P450-ის სპინურ ფორმათა წონასწორობაზე ფოსფოლიპიდების პირდაპირ გავლენას ეხება. ნაჩვენებია, რომ ნეიტრალური ფოსფოლიპიდები ზრდიან ციტოქრომ P450-ის მაღალსპინური ფორმის შემცველობას, რაც სპექტრებში შთანთქმის მაქსიმუმით 382–390 ნმ-ებზე და მინიმუმით 417–418 ნმ-ებზე დასტურდება. რაც შეეხება მჟავა ფოსფოლიპიდებს, ისინი იწვევენ სპექტრულ ცვლილებებს მაქსიმუმებით 435–440 და მინიმუმებით 416–419 ნმ-ებზე; ე.ი. ლიპიდი გავლენას ახდენს მხოლოდ ჰემოპროტეინის სპინურ მდგომარეობაზე.

ჩვენს ლაბორატორიაში მცენარეულ (სოიასა და სიმინდის ლებნების) თხელ ანათლებზე ნაჩვენებია ტრიტონ X-100-ის დამთრგუნველი (65–85%-ით) მოქმედება ამინოპირინის, დიმეთილანილინის N-დემეთილირებაზე და ანილინის *p*-ჰიდროქსილირებაზე; N-დემეთილაზური აქტივობის სრული და *p*-ჰიდროქსილაზური აქტივობის 60%-ით აღდგენა ფოსფატიდილქოლინის (“ნედლი” ლეციტინის სახით) დამატებით მოხერხდა. საყურადღებოა ერთი ფაქტი: ფოსფოლიპიდის მასტიმულირებელი ეფექტი აბსოლუტურად ერთნაირია საინკუბაციო ხსნარში დეტერგენტთან ერთად მისი შეტანისას (ინჰიბირება აღარ შეინიშნება) და დეტერგენტული ინჰიბირების მიღების შემდეგაც. აქედან გამომდინარე, ფოსფატიდილქოლინის მოქმედებას ორნაირი ახსნა მივეცით: 1). დეტერგენტთან ერთად თანამყოფობისას ეს ფოსფოლიპიდი მჟანგველი ფერმენტული სისტემის ირგვლივ ლიპიდ-დამოკიდებულ ჰიდროფობულ გარემოცვას ქმნის და ჰემოპროტეინის აქტიურ ცენტრს დეტერგენტისადმი შეუვალს ხდის; 2). ინჰიბირების შემდეგ ფოსფოლიპიდი, როგორც ჩანს, ფერმენტის აქტიური ჰიდროფობული უბნებიდან აძევებს დეტერგენტს და მის ირგვლივ კვლავ ჰიდროფობულ გარემოცვას აღადგენს.

ამგვარად, მიკროსომების ლიპიდური კომპონენტის ფუნქციას, უპირველეს ყოვლისა, ციტოქრომ P450-ის კონფორმაციულ რელაქსაციაზე ზეგავლენა წარმოადგენს. გარდა ამისა, ლიპიდები ზრდიან ფერმენტ-სუბსტრატის კომპლექსის მდგრადობას; ხელს უწყობენ ამ ჰემოპროტეინისა და მისი რედუქტაზის კომპლექსირებას და ასტაბილიზებენ მას; კეთილსასურველ გარემოს ქმნიან ჟანგვის პროცესებისათვის და ჰიდროფობულ ზონაში სუბსტრატთა კონცენტრირებას ახორციელებენ; უზრუნველყოფენ მონოოქსიგენაზური სისტემის კომპონენტთა ოპტიმალურ ლატერალურ ძვრადობას და ა.შ. ზოგადად რომ ითქვას, ციტოქრომ P450-ზე და მთლიან მონოოქსიგენაზურ სისტემაზე ფოსფოლიპიდების გავლენა უაღრესად მრავალწახნაგაა და როგორც მოლეკულურ, ასევე ზემოლეკულურ დონეზე ხორციელდება.

7.1.1 მემბრანული ფოსფოლიპიდების გავლენა ციტოქრომ P450-ის მეორეულ სტრუქტურასა და აქტივობაზე

ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზური სისტემის მნიშვნელოვანი თავისებურება ჰიდროფობული თვისებების ფლობაა, რაც მემბრანაში მისი ჩაშენების საშუალებას იძლევა. ამასთან დაკავშირებით ბუნებრივად იბადება კითხვები: როგორია მემბრანის როლი ჰემოპროტეინის ფუნქციონირებაში და რაში მდგომარეობს ამ ევოლუციური გამოგონების ბიოლოგიური აზრი? რა დონით შეიძლება ამ ფერმენტს მივუსადაგოთ სხვა ფერმენტებისადმი (მაგ., ATP-აზებისადმი ან დეჰიდროგენაზებისადმი) საყოველთაოდ აღიარებული წარმოდგენები, რომელთა თანახმადაც მემბრანის ფოსფოლიპიდებს წყლოვან ფაზაში არააქტიური ფორმით მყოფი ფერმენტები კონფორმაციულად აქტიურ მდგომარეობაში გადაჰყავთ?

მოცემულ კითხვებზე საპასუხოდ შესწავლილ იქნა α-სპირალის შემცველობა მაღალი სისუფთავის იზოლირებულ და ფოსფოლიპიდურ ბიშრეში ჩაშენებულ ჰემოპროტეინში. პარალელურად განისაზღვრებოდა ციტოქრომ P450-ის ჰიდროქსილაზური აქტივობა რეაქციებში, რომლებშიც აქტიური ჟანგბადის დონორად კუმოლის ჰიდროზეჟანგი გამოიყენებოდა. აღმოჩნდა, რომ იზოლირებულ ციტოქრომ P450-ს ხსნარში გაცილებით ნაკლები ჰიდროქსილაზური აქტივობა გააჩნია, ვიდრე გასუფთავების შემდეგ ხელოვნურ ლიპოსომურ მემბრანაში ჩაშენებულ მიკროსომულ ჰემოპროტეინს. ამ დროს ფერმენტის რეაქტივირება და საწყისი ჰიდროქსილაზური აქტივობის სრული აღდგენა ხდება. ამასთან, მისი კონფორმაციის არსებით ცვლილებებს ადგილი არ აქვს. კორელაცია არ ვლინდება ცილის მოლეკულაში α-სპირალის შემცველობის ცვლილებასა და ლიპოსომურ მემბრანაში ჩაშენებისას მისი აქტივობის ზრდას შორის. ეს მონაცემები იმ წარმოდგენის საწინააღმდეგოდ მეტყველებენ, რომლის თანახმადაც ამ მემბრანული ცილის კონფორმაციაში უნდა არსებობდეს მნიშვნელოვანი განსხვავებები სოლუბილიზებულ და მემბრანადაკავშირებულ მდგომარეობაში. აქედან გამომდინარე, ფოსფოლიპიდის რეაქტივაციულ უნარს შესაბამისად სხვა ახსნა უნდა მისცემოდა.

ჰემოპროტეინის თვისებებზე ფოსფოლიპიდური ბიშრის გავლენის სისტემატურმა კვლევამ აჩვენა, რომ მემბრანაში ციტოქრომ P450-ის ჩაშენებისას ცილის მოლეკულის სიხისტე იზრდება. ხსნართან შედარებით ხელოვნურ მემბრანაში ჩაშენებული ჰემოპროტეინი აღდგენისას, ან II-ტიპის სუბსტრატთან დაკავშირებისას თავის კონფორმაციულ მდგომარეობას გაცილებით ნაკლებად იცვლის.

მკვეთრად იზრდება ლიპიდურ ბიშრეში ჩაშენებული ჰემოპროტეინის თერმოსტაბილურობაც. პროტეოლიპოსომებში თითქმის სრულადაა გამქრალი ხსნარში არსებული, ფერმენტისათვის დამახასიათებელი ფაზური დენატურაციული გადასვლა; ე.ი. მემბრანაში ფერმენტის ჩაშენებას თან ახლავს ჰემოპროტეინის მოლეკულის სტაბილიზაცია და მისი კონფორმაციული ძვრადობის შემცირება.

ჰემოპროტეინზე ფოსფოლიპიდური ბიშრის მასტაბილიზებელი მოქმედების ეფექტი ნათლად უჩვენებს ფერმენტის ხსნადი ფორმიდან მემბრანულზე გადასვლის უაღრესად დიდ მნიშვნელობას.

ციტოქრომ P450 ლაბილურ, სწრაფად ინაქტივირებად ფერმენტებს განეკუთვნება. იზოლირებულ ჰემოპროტეინს ხსნარში აღდგენილ მდგომარეობაში ინაქტივაციის უმაღლესი სიჩქარე გააჩნია. სუბსტრატის დამატებით ინაქტივაციის სიჩქარე უმნიშვნელოდ მცირდება. მემბრანის შემადგენლობაში ჰემოპროტეინი ძლიერ სტაბილურია როგორც აღდგენილ, ასევე დაჟანგულ მდგომარეობაში. მასტაბილიზებელი მოქმედების მოდელირება ადვილად შეიძლება იზოლირებულ ჰემოპროტეინზე ფოსფოლიპიდების დამატებით. ამასთან, ნათლად ჩნდება მათი სპეციფიკურობა. დამცველი ეფექტი გააჩნია მიკროსომული ფოსფოლიპიდების ნარევს და ფოსფატიდილეთანოლამინს. ასეთ ცდებში ფოსფატიდილქოლინს დამცველი უნარი არ გააჩნია, მაგრამ თუ ჰემოპროტეინი წინასწარაა ჩაშენებული ფოსფატიდილქოლინურ ლიპოსომაში, მაშინ ამ ფოსფოლიპიდსაც ექნება გამოსახული დამცველი მოქმედება. ამ შედეგების ახსნა შეიძლება, თუ დავუშვებთ, რომ ფოსფოლიპიდის მუხტი მოქმედებს მხოლოდ ციტოქრომთან მისი ურთიერთქმედების სიჩქარეზე. უარყოფითად დამუხტული ფოსფოლიპიდები ცილასთან უფრო სწრაფად ურთიერთქმედებენ. ფოსფატიდილეთანოლამინ-ციტოქრომ P450-ის კომპლექსის წარმოქმნა სწრაფად ხდება და ამიტომ ამ ფოსფოლიპიდის მასტაბილიზებელი მოქმედებაც უცბად, ციტოქრომ P450-ის შემცველ ხსნარში მისი ჩამატებისთანავე ვლინდება. ფოსფატიდილქოლინის შემთხ-

ვევაში აუცილებელია წინასწარი ინკუბაცია, რომლის დროსაც ცილა უნდა ჩაშენდეს ფოსფოლიპიდურ ბიშრეში და მხოლოდ ამის შემდეგ ლეციტინიც გამოამჟღავნებს თავის დამცველ მოქმედებას.

ეუკარიოტულ უჯრედებში ჰემოპროტეინის მემბრანული ფორმა შეიძლება არსებობდეს სუბსტრატის გარეშე. პროკარიოტებში ხსნადი ციტოქრომ P450 სუბსტრატის გარეშე სწრაფ ინაქტივაციას განიცდის, და შესაბამისად, სუბსტრატის კონცენტრაციის შემცირებისას იშლება. ეუკარიოტებში არსებობს ამ სისტემის აქტივობის რეგულირების სხვა შესაძლებლობებიც. უჯრედში ჰემოპროტეინის შემცველობა არ შემცირდება მასში ჰიდროქსილირების სუბსტრატის კონცენტრაციის დაქვეითებისას, ანუ ფოსფოლიპიდის დახმარებით ციტოქრომი „გამოდის“ სუბსტრატის მხრიდან კონტროლიდან.

7.1.2 მემბრანული ფოსფოლიპიდების მონაწილეობა NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზისა და ციტოქრომ P450-ის ურთიერთქმედებაში

ენდოპლაზმურ მემბრანებში არსებული ძირითადი რედოქს-ჯაჭვი, რომელიც NADPH-ის მიმართ მკაცრ სპეციფიკურობას ამჟღავნებს, ფოსფოლიპიდურ მატრიქსთანაა დაკავშირებული. ჯაჭვის საწყისი კომპონენტის – NADPH-დამოკიდებული ფლავოპროტეინის აქტივობას ჩვეულებრივ აფასებენ ან ეგზოგენურად დამატებული ელექტრონთა აქცეპტორების, ან ენდოგენური აქცეპტორის – ციტოქრომ P450-ის აღდგენის სიჩქარეების მიხედვით. მეორე კრიტერიუმი ყველაზე სარწმუნოდ ასახავს მონოოქსიგენაზური ტიპის რეაქციებში ფლავოპროტეინის მონაწილეობას.

ანაერობულ პირობებში ციტოქრომ P450-ის აღდგენის სიჩქარის გაზომვა იმ ფაქტს ემყარება, რომლის თანახმადაც ჰემოპროტეინის მიერ ელექტრონთა აქცეპტირების სიჩქარე (კონსტანტა – 10–20 წთ$^{-1}$) გაცილებით ნაკლებია აღდგენილი ციტოქრომის CO-სთან ურთიერთქმედების სიჩქარეზე (კონსტანტა – $1.7 \cdot 10^4$ წთ$^{-1}$). ერთი კატალიზური ციკლის შესასრულებლად მონოოქსიგენაზა ორ ელექტრონს საჭიროებს და პირველი ელექტრონის აქცეპტირება მოწმდება ანაერობულ პირობებში ციტოქრომ P450-ის CO-სთან კომპლექსის წარმოქმნით.

მიკროსომულ სუსპენზიაში NADPH-ის დამატება ციტოქრომ P450-ის სრულ აღდგენას იწვევს. ამასთან, რედუქტაზული რეაქცია ორფაზიანობით ხასიათდება. პირველი (სწრაფი) ფაზა 1–2 წმ-ს იკავებს და ანაერობიოზის სიღრმეზე დამოკიდებული არაა. ამ სტადიაზე ციტოქრომ P450-ის აღდგენის სიჩქარე ოთახის ტემპერატურაზე 2-დან 8 ნმოლი·წმ$^{-1}$ მგ ცილაზე შეადგენს.

მეორე სტადიაზე ციტოქრომ P450-ის აღდგენის სიჩქარე ძლიერ დაბალია. მისი დაფიქსირება რამდენიმე წუთის განმავლობაში შეიძლება. ეს სტადია მიკროსომულ სუსპენზიაში ჟანგბადის შემცველობაზეა დამოკიდებული, რომელსაც ჰემოპროტეინის კვლავ დაჟანგვა და რეაქციაში მონაწილე ციტოქრომ P450-ის მოლეკულათა რაოდენობის შემცირება შეუძლია. NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზული რეაქციის ორფაზიანობა შეიძლება აიხსნას ორი მიზეზით:

1. სუბსტრატთან დაკავშირებული და თავისუფალი ციტოქრომ P450-ის აღდგენის განსხვავებული სიჩქარეებით;
2. მიკროსომულ ფრაქციაში ჰემოპროტეინის სხვადასხვა ფორმების არსებობით, რომელთაც სუბსტრატისა და რედუქტაზის მიმართ განსხვავებული თვისობა გააჩნიათ.

I-ტიპის სუბსტრატების დაკავშირება რედუქტაზული რეაქციის საწყისი ფაზის სიჩქარის მნიშვნელოვან ზრდას იწვევს. ამასთან, რეაქციის სწრაფ ფაზაში აღდგენილი ციტოქრომ P450-ის რაოდენობა კორელაციაშია ჰემოპროტეინ–სუბსტრატის კომპლექსის შემცველობასთან. ვარაუდობენ, რომ ციტოქრომთან I-ტიპის სუბსტრატთა დაკავშირების შედეგად ჰემოპროტეინის ელექტრონული სტრუქტურა ისეთ ცვლილებებს განიცდის, რომელიც აუმჯობესებს მის მიერ ელექტრონის აქცეპტირების უნარს და აჩქარებს რედუქტაზული რეაქციის მსვლელობას.

სუბსტრატის თანამყოფობისას NADPH-რედუქტაზული რეაქციის აჩქარება შეიძლება აიხსნას ციტოქრომ P450-ის რედოქს-პოტენციალის მატებით, ან რედუქტაზის აქტივაციის ენერგიის დაქვეითებით. ეს იმით უნდა იყოს გამოწვეული, რომ ჰემოპროტეინი და მისი რედუქტაზა „კომპარტმენტალიზებულია“

მემბრანის ფოსფოლიპიდური მატრიქსის იზოლირებულ ზონაში, რომლისთვისაც დამახასიათებელია ტემპერატურული ფაზური გადასვლები. ამიტომ ამ ზონას რედუქტაზის აქტივაციის ენერგიის შემცირების უნარი უნდა გააჩნდეს. თავის მხრივ, I-ტიპის სუბსტრატებიც მემბრანული ფოსფოლიპიდების ტემპერატურული ფაზური გადასვლების შემცირების უნარს ფლობენ. ამიტომ რედუქტაზული რეაქციის საწყის სიჩქარეზე სუბსტრატთა მასტიმულირებელი მოქმედება ეჭვს არ უნდა იწვევდეს. ამის სასარგებლოდ მოწმობს მონაცემები ფოსფოლიპიდურ მატრიქსში სუბსტრატების მიერ ინდუცირებული კონფორმაციული ცვლილებების შესახებ, რომელთა შედეგადაც იზრდება ციტოქრომისა და მისი რედუქტაზის ეფექტურ შეჯახებათა რიცხვი.

I-ტიპის სუბსტრატებით NADPH-რედუქტაზული რეაქციის სტაბილიზაციის ფენომენის გადაუჭარბებლად შეფასება ძალიან ძნელია, რადგან მონოოქსიგენაზური სისტემით მრავალი ქსენობიოტიკის (პირველ რიგში ბარბიტურატებისა და პირაზოლინების წარმოებულების) ჰიდროქსილირების ინტენსივობა არსებითად დამოკიდებულია ციტოქრომ P450-სუბსტრატის კომპლექსის NADPH-რედუქტაზით აღდგენაზე.

ჰიდროქსილირების რეაქციებზე მასტიმულირებელ გავლენას ახდენს Mg^{2+}. აღმოჩნდა, რომ ამ ეფექტის არსი NADPH-რედუქტაზის გააქტიურებაში მდგომარეობს. გარდა ამისა, შენიშნულია D_2O-ს მაინჰიბირებელი მოქმედება რედუქტაზული რეაქციის სიჩქარეზე და ეთილმორფინის N-დემეთილირებაზე.

ხანმოკლე მოქმედების ბარბიტურატების შემთხვევაში, რომელთა კონცენტრაციებიც მკურნალობის დროს $5\cdot10^{-5}$ M-ს არ აღემატება, რედუქტაზული რეაქციის აქტივობა მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს მათი მეტაბოლიზმის რეგულაციაში. ღვიძლში წამლების მეტაბოლიზმის შესწავლით დადგინდა, რომ ამინოპირინის N-დემეთილირება მჭიდრო კორელაციაშია NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზული რეაქციის აქტივობასთან და არა თვით ციტოქრომ P450-ის რაოდენობასთან. კორელაციის გამოვლენის მიზნით ჩატარებულია შედარებითი ანალიზი NADPH-რედუქტაზული რეაქციის სიჩქარეს, სხვადასხვა სუბსტრატთა ჰიდროქსილირებასა და ამ პროცესთა აქტივაციის ენერგიებს შორის. აღმოჩნდა, რომ ამინოპირინის N-დემეთილირების მაქსიმალური სიჩქარე (7 ნმოლი·წთ$^{-1}$ მგ ცილაზე, 37°C-ზე) და ამ პროცესის აქტივაციის ენერგია (53.6 კჯ/მოლი), NADPH-რედუქტაზული რეაქციის იმავე მაჩვენებლებს უტოლდება (V_{max}=7.26 ნმოლი·წთ$^{-1}$ მგ ცილაზე, აქტივაციის ენერგია – 53.3 კჯ/მოლი). ეს მონაცემები სარწმუნო მტკიცებულებაა იმის შესახებ, რომ რედუქტაზული რეაქცია ამინოპირინის მეტაბოლიზმის სიჩქარემალიმიტირებელი რგოლია.

განხილული ფაქტები განსაკუთრებულ აზრს შეიძენენ, თუ რედუქტაზის ფუნქციონირებაში ფოსფოლიპიდური კომპონენტის როლს გავითვალისწინებთ. ფერმენტი მაღალ მგრძნობიარობას ამჟღავნებს მიკროსომების ფოსფოლიპიდური ბიშრის და მათ მიერ წარმოქმნილი ჰიდროფობული ზონების ყოველგვარი დაზიანების მიმართ. შენიშნულია რედუქტაზული აქტივობის მკვეთრი დათრგუნვა ფოსფოლიპაზების C-სა და D-ს, ტრიტონ X-100-ისა და დიმეთილსულფოქსიდის დაბალი კონცენტრაციების გამოყენებისას. ცნობილია რედუქტაზაზე საწინააღმდეგო ეფექტის მაგალითებიც, რომლებიც გამოწვეულია მიკროსომის ფოსფოლიპიდური კომპონენტის ჰიდროფობულობის ზრდით Mg^{2+}-ის თანამყოფობისას.

რეკონსტრუირებული მონოოქსიგენაზური სისტემის ფუნქციონირებაში ფოსფატიდილქოლინის როლის შესწავლამ აჩვენა მისი აბსოლუტური აუცილებლობა ციტოქრომ P450–CO-კომპლექსზე ელექტრონების გადატანაში. ლეციტინზე დამოკიდებული აღმოჩნდა NADPH-რედუქტაზული რეაქციის სწრაფი (საწყისი) ფაზა, რომელიც იზოლირებული ციტოქრომ P450-ის მაქსიმალურ აქტივობასთანაა შეუღლებული. საფიქრებელია, რომ ეს დამოკიდებულება დაკავშირებულია ციტოქრომის მიერ ელექტრონთა აქცეპტირების უნართან, რადგან აღწერილია ციტოქრომ P450-ის აღდგენის შესაძლებლობა ქსანტინ/ქსანტინოქსიდაზური სისტემით, მხოლოდ ფოსფოტიდილქოლინის თანამყოფობისას. თავისთავად სუბსტრატის მისაერთებლად ციტოქრომ P450 ფოსფოლიპიდს უშუალოდ ნამდვილად არ საჭიროებს, მაგრამ მისი გავლენით იზრდება ფერმენტის სუბსტრატთან თვისობა. ფერმენტის კონფორმაციული ცვლილება ინდუცირდება ფოსფოლიპიდის ან სუბსტრატის განაწილებით არაწყლოვან ფაზაში. წამლების მეტაბოლიზმის კვლევისას ნაჩვენები იქნა ლიპიდების მონაწილეობა სუბსტრატის განაწილებაზე მიკროსომებსა და წყალხსნარებს შორის. დადგენილ იქნა აგრეთვე, რომ ბუფერისა და ჰეპტანის ხსნარში

N,N-დიმეთილამინის უმუხტო წარმოებულები უმთავრესად ჰიდროფობულ, მუხტიანები კი წყლოვან ფაზაში ნაწილდება.

სუბსტრატის განაწილების კოეფიციენტის განსაზღვრისას აღმოჩნდა, რომ იგი დამოკიდებულია ლიპიდის კონცენტრაციაზე; გარდა ამისა, ციტოქრომ P450-ის აღდგენის ხარისხიც კორელაციაშია ლიპიდის კონცენტრაციასთან, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ეს უკანასკნელი გავლენას ახდენს ციტოქრომ P450-სუბსტრატის კომპლექსის წარმოქმნაზე. დასაშვებადაა მიჩნეული ლეციტინის არასპეციფიკური როლიც, რომელიც ხსნადი მონოოქსიგენაზური სისტემის კომპონენტთა ეფექტური ურთიერთქმედებისათვის აუცილებელი ჰიდროფობული ზონის შექმნაში მდგომარეობს. ეს ვარაუდი, უპირველეს ყოვლისა, გამომდინარეობს იმ უფრო ჰიდროფობულ დიოლეილ- და დილაუროილ-ფოსფატიდილქოლინების შემცველ სისტემათა უმაღლესი აქტივობებიდან, რომლებიც ღვიძლის ლეციტინების შემადგენლობაში არ შედიან. დადგენილია, რომ ზოგიერთ დეტერგენტს, რომლებიც წყლოვან ფაზაში მაღალჰიდროფობული შიდა ზედაპირის მქონე მიცელებს წარმოქმნიან, უნარი აქვთ რეკონსტრუირებულ სისტემაში შეცვალონ ფოსფოლიპიდები. ამასთან დაკავშირებით გასათვალისწინებელია, რომ ხსნად რეკონსტრუირებულ სისტემაში, სადაც ლეციტინის თანამყოფობისას მემბრანისმაგვარი სტრუქტურები არ წარმოიქმნებიან, მონოოქსიგენაზისა და ფოსფოლიპიდებისაგან შემდგარი, ადვილად დისოცირებადი კომპლექსების არსებობა მაინც სავსებით საალბათოა.

საყურადღებოა, რომ რეკონსტრუირებული მონოოქსიგენაზური სისტემის ამოქმედება მხოლოდ დეტერგენტების საშუალებით გამოყოფილ რედუქტაზას შეუძლია. იზოლირებული ფერმენტის ტრიფსინით დამუშავება რედუქტაზას ამ თვისებას უკარგავს, მაგრამ ციტოქრომ c-ს აღდგენის უნარს უნარჩუნებს. ნაჩვენებია, რომ პროტეოლიზი ფერმენტს პოლიპეპტიდური ჯაჭვის ნაწილს აცილებს. თვლიან, რომ რედუქტაზის მოლეკულის ეს ნაწილი ფოსფოლიპიდურ მატრიქსში თავისებური „ღუზის“ როლს ასრულებს და NADPH-რედუქტაზას მემბრანაში ლატერალური გადამოძრავების საშუალებას აძლევს. გამოვლენილია ერთი, მეტად საყურადღებო ფაქტიც: მიკროსომულ მემბრანაში შესაძლებელია დეტერგენტული რედუქტაზის დამატებითი ჩაშენება. ამის შედეგად მონოოქსიგენაზის კატალიზური აქტივობა მნიშვნელოვნად იზრდება. ამასთან დაკავშირებით ჩამოყალიბებულია რედუქტაზისა და ციტოქრომ P450-ის კომპლექსის ე.წ. „ხისტი“ ორგანიზაციისა და ურთიერთქმედების ალტერნატიული სქემა, რომელშიც ფლავოპროტეინის ერთ მოლეკულაზე ჰემოპროტეინის 12–20 მოლეკულა მოდის.

მოცემული ფერმენტები მემბრანაში თუ მართლაც იძლევიან სტექიომეტრულ კომპლექსს, მაშინ მათი თანაფარდობა ყველა შემთხვევაში მუდმივი უნდა იყოს. მიუხედავად ამისა, მონოოქსიგენაზური სისტემის კომპონენტებზე ამის თქმა არ შეიძლება. მაგ., ახალდაბადებულ ვირთაგვებში NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზა უფრო ადრე ჩნდება, ვიდრე ციტოქრომ P450. ცხოველში ფენობარბიტალის შეყვანის შემდეგ რედუქტაზის შემცველობა ღვიძლში დაუყოვნებლივ მატულობს, მაშინ როდესაც ციტოქრომ P450-ის რაოდენობის ზრდა მხოლოდ ინექციიდან 5 სთ-ის შემდეგ იწყება. ეს ფაქტები არ გამორიცხავენ კომპლექსების არსებობის შესაძლებლობას. კომპლექსის ცალკეულ კომპონენტებს შეუძლიათ ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად სინთეზირება, ხოლო კომპლექსებად მათი „შეგროვება“ შეიძლება მოგვიანებით მოხდეს.

ჩატარებულ ექსპერიმენტულ მონაცემებზე დაყრდნობით სტიერი, საკმენი და ესტაბრუკი მივიდნენ დასკვნამდე, რომლის თანახმადაც ციტოქრომ P450 რედუქტაზიანად ლოკალიზებულია მიკროსომული ფოსფოლიპიდების „სპეციალიზებულ“ ზონაში, რომელიც ფოსფოლიპიდური მატრიქსის ძირითადი მასისაგან განსხვავდება თავისი დაბალი აქტივობით და თხევადკრისტალურიდან თხევად მდგომარეობაში ფაზურ გადასვლას განიცდის. ნავარაუდებია, რომ ამ ზონაში იმყოფება მიკროსომული ფოსფოლიპიდის არაუმეტეს 20%-ისა, რომლებიც მონოოქსიგენაზის კომპონენტებს შორის კონტაქტის დამყარების გარდა, ციტოქრომ P450-ისაკენ ლიპოფილური სუბსტრატების ლატერალურ დიფუზიასაც უზრუნველყოფენ.

იგივე ავტორთა მიერ მიღებული მონაცემების საფუძველზე წარმოდგენილ იქნა მიკროსომულ მემბრანაში მონოოქსიგენაზური კომპლექსის ორგანიზაციის მოდელი. ციტოქრომ P450-ისა და NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზის ცნობილი მოლეკულური მასებიდან გამომდინარე, კომპლექსში ამ კომპონენტთა მოლეკულური თანაფარდობა 20 : 1-ის ტოლია. გამოთვლილია, რომ სწრაფ ფაზაში ციტოქრომ

P450-ის 50%-ით აღსადგენად დაბალ ტემპერატურაზე აუცილებელია რედუქტაზის ყოველი მოლეკულის 8–12 მოლეკულა ციტოქრომით გარემოცვა. Fფოსფოლიპიდურ მატრიქსში მონოოქსიგენაზური სისტემის კომპონენტთა ამ კომპლექსს მოგვიანებით, როგორც აღნიშნული იყო, „კლასტერი“ ეწოდა. ვარაუდობენ, რომ ტემპერატურის ცვლილებისას „კლასტერის“ ზომა ვარირებს კომპლექსის შიგნით და გარეთ ციტოქრომ P450-ის მოლეკულათა ცვლის განსხვავებული სიჩქარის გამო.

რედუქტაზული რეაქციის ნელი ფაზის შეფასებისას იმ გარემოებას ითვალისწინებენ, რომ იგი ახასიათებს რედუქტაზისაგან მოცილებული (ე.ი. „კლასტერის“ გარეთ მყოფი) ციტოქრომ P450-ის აღდგენას და თვლიან, რომ ჰემოპროტეინის მოცემული მოლეკულებისათვის შესაძლებელია მიკროსომულ ფოსფოლიპიდებში ლატერალური დიფუზია. ნელი ფაზის მაღალი აქტივაციის ენერგია (ფაზური გადასვლის ზევით ტემპერატურაზე), როგორც ჩანს, უნდა აიხსნას „კლასტერის“ შიგნით და გარეთ ციტოქრომ P450-ის მოლეკულების ცვლით.

საჭიროდ მიგვაჩნია მოკლედ შევეხოთ ფოსფოლიპიდების მონაწილეობას ესტაბრუკისა და ჰილდენბრანდტის სქემის შემდგომ რეაქციებში. მონოოქსიგენაზურ რეაქციებში NADH-ისა და NADPH-ის ცალკეულად ან ერთდროულად გამოყენებისას ციტოქრომ b_5-ის ჟანგვა-აღდგენის კინეტიკის ანალიზმა შესაძლებელი გახადა გაკეთებულიყო დასკვნა, რომ ამ ციტოქრომის აღდგენილი ფორმა არის სამმაგი კომპლექსისათვის მეორე ელექტრონის აუცილებელი დონორი. ამასთან, რეკონსტრუირებულ სისტემაზე და მიკროსომულ მემბრანებში რედოქს-ჯაჭვების განლაგების სქემებზე პირდაპირი მონაცემების თანახმად მიღებულია, რომ ფოსფოლიპიდური კომპონენტი საჭიროა b_5-სა და P450-ს შორის ურთიერთქმედებისათვის.

რეკონსტრუირებულ მონოოქსიგენაზურ სისტემაში ნაჩვენებია, რომ მაჰიდროქსილირებელ აგენტს სუპეროქსიდული ანიონ-რადიკალი ($O_2^{\bar{}\cdot}$) წარმოადგენს. მისი მონაწილეობა ასეთ სისტემაში მოწმდება დისმუტაზის (ერითროკუპრეინის) და ტაირონის (სუპეროქსიდული რადიკალების დამჭერის) გამოყენებით. NADPH-ითა და ციტოქრომ P450-რედუქტაზით, აგრეთვე ქსანტინ/ქსანტიოქსიდაზური სისტემით ან არაფერმენტული ფოტოქიმიური სისტემის (რიბოფლავინისა და მეთიონინის შემცველი) სუპეროქსიდის გენერაცია ერთნაირად მოითხოვს ფოსფოლიპიდის აუცილებელ თანამყოფობას. გარდა ამისა, არსებობენ მონაცემები, რომლებიც უჩვენებენ ფოსფოლიპიდების მნიშვნელოვან როლს გლუკურონილტრანსფერაზული ფერმენტით მონოოქსიგენაზური რეაქციის პროდუქტთა გამოყოფაში.

7.1.3 NADPH-ციტოქრომ b_5-რედუქტაზისა და ციტოქრომ b_5-ის ფოსფოლიპიდდამოკიდებულება

NADH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინის აქტივობა ჩვეულებრივ ფასდება ფერიციანიდის ან ციტოქრომ c-ს აღდგენის სიჩქარით. ეს რეაქციები განსხვავებულ მგრძნობიარობას ამჟღავნებენ იმ აგენტების მიმართ, რომლებიც მიკროსომებში ჰიდროფობული ურთიერთქმედების დაზიანებას იწვევენ. მაგ., მიკროსომული ფრაქციის აცეტონით დამუშავება NADH-ციტოქრომ c-რედუქტაზულ აქტივობას 80–85%-ით თრგუნავს. ასეთ ფრაქციაზე ულტრაბგერით დამუშავებული ფოსფოლიპიდური მიცელების დამატება, რომელიც 70%-მდე ფოსფატიდილქოლინს შეიცავს, რედუქტაზის არამარტო სრულ აღდგენას, არამედ საწყისთან შედარებით გაოთხმაგებულ სტიმულაციას იწვევს.

ფერიციანიდთან მიმართებაში ფერმენტის აქტივობა 10–15%-ით ქვეითდება ტრიფსინით დამუშავებისას და პრაქტიკულად არ იცვლება C და D ტიპის ფოსფოლიპაზების თანამყოფობისას. აქტივობის ~30%-იანი ვარდნა შეინიშნება ნატრიუმის დეზოქსიქოლატით, ბუთანოლითა და ტრიტონ X-100-ით ზემოქმედებისას. მხოლოდ ფოსფოლიპაზა A იწვევს ფერიციანიდის NADH-დამოკიდებული აღდგენის რეაქციის სიჩქარის ორჯერ დაქვეითებას. აღნიშნული ფერმენტული აქტივობის გაძლიერება არ ხდება საინკუბაციო ხსნარში ფოსფოლიპიდების დამატებით. ეს ფაქტები მემბრანაში NADH-დამჟანგველი რედოქს-ჯაჭვის განივ განლაგებაზე (ანუ ფოსფოლიპიდური მატრიქსის გადაკვეთაზე) მიუთითებენ.

დეზოქსიქოლატის შემცველ გელზე ქრომატოგრაფიის საშუალებით მიღებულ ფოსფოლიპიდებისაგან თავისუფალ მიკროსომულ ფრაქციაში ციტოქრომ b_5-ის აღდგენის სიჩქარე 80%-ითაა ინჰიბირებული. მიკროსომების საერთო ფრაქციიდან მიღებული ფოსფოლიპიდებისაგან მომზადებული ლიპოსომების დამატება კი ფერმენტის სრულ რეაქტივაციას იწვევს.

რედუქტაზის ქემოტრიფსინით ან კატეფსინით დამუშავებისას ფერმენტს სცილდება პოლიპეპტიდური ფრაგმენტები, რომლებიც 65%-ზე მეტ ჰიდროფობული ამინომჟავების ნაშთებს შეიცავენ. საყურადღებოა ერთი გარემოება: ე.წ. P-რედუქტაზა (მოლეკულური მასა 28 kD), რომელიც მემბრანიდან სოლუბილიზებულია კობრას შხამში არსებული ფოსფოლიპაზების ნარევით, მიკროსომაში ჩაშენების უნარს არ ამჟღავნებს და ციტოქრომ b_5-ის მიმართ სუსტ რედუქტაზულ აქტივობას ფლობს. მეორე მხრივ, ნებისმიერი სხვა საშუალებით სოლუბილიზებული ფერმენტი NADH-ისა და ციტოქრომ b_5-ის მიმართ ერთნაირი თვისობით ხასიათდება. მიღებული შედეგები იმაზე მეტყველებენ, რომ NADH-ციტოქრომ b_5-რედუქტაზის ამფიპატური მოლეკულის კატალიზურად აქტიური ცენტრი მემბრანის ჰიდროფილურ ნაწილში იმყოფება.

მოყვანილი ფაქტები და აგრეთვე D-რედუქტაზის (ტრიტონ X-1000-ისა და დეზოქსიქოლატის ნარევით სოლუბილიზებული ფერმენტი, მოლეკულური მასით 45 kD) უნარი, ერთნაირად ეფექტურად იმოქმედოს გამოყოფილ და მემბრანასთან ბმულ ციტოქრომ b_5-თან, საშუალებას იძლევიან გაკეთდეს დასკვნა, რომ ფერმენტის ეს ფორმა ნატიურია. მისი არაპოლარული ნაწილი მოლეკულის 25%-ს შეადგენს და უნარი აქვს მიკროსომულ მემბრანაში იმ რაოდენობით ჩაშენდეს, რაც ორი რიგით აღემატება მის ენდოგენურ შემცველობას. ნაჩვენებია, რომ მიკროსომული მემბრანის ფოსფოლიპიდები წარმოადგენენ ადგილს, რომელსაც უკავშირდებიან როგორც ენდოგენური, ასევე დამატებით ჩაშენებული რედუქტაზები. უფრო მეტიც, ფოსფოლიპიდები განსაზღვრავენ ფერმენტის მაქსიმალურად დაკავშირების დონეს, მის ფუნქციურ იდენტურობას ენდოგენურ რედუქტაზასთან და ციტოქრომ b_5-ის დაკავშირების საერთო წერტილებისათვის კონკურენციას.

მიკროსომული მემბრანიდან კატეფსინით რედუქტაზის მოცილებისას სუპერნატანტში ციტოქრომ b_5-ის 6%-ზე მეტი არ გადმოდის. 50%-ზე ნაკლები რედუქტაზის მოცილებისას NADH-ით ციტოქრომ b_5-ის აღდგენით საწყისი (სწრაფი) სიჩქარე არ იცვლება, მაგრამ მნიშვნელოვნად ქვეითდება ხსნარში რედუქტაზის გადასვლის ზრდასთან ერთად. მაშასადამე, NADH-ციტოქრომ b_5-რედუქტაზა და ციტოქრომ b_5 მემბრანაში უნდა ქმნიდნენ „მტკიცე კომპლექსებს“, რომელთაგან თითოეული 5 მოლეკულა რედუქტაზას და 50 მოლეკულა ციტოქრომს შეიცავს. N-ეთილმალეიმიდით რედუქტაზის 90%-იანი ინაქტივაციის დროსაც კი ციტოქრომ b_5 დაბალი სიჩქარით, მაგრამ მაინც სრულ აღდგენას განიცდის. უფრო მეტიც, ენდოგენურ რედუქტაზას შეუძლია ელექტრონების მაღალი სიჩქარით გადაცემა მიკროსომულ მემბრანაში მაქსიმალურად ჩაშენებული ეგზოგენური ციტოქრომ b_5-ის არაუმეტეს 60%-ზე. ეს მონაცემები კი თავისთავად უარყოფენ რაიმე „კომპლექსის“ არსებობას და პირდაპირ მიუთითებენ, რომ რედუქტაზას „ტივტივას“ მსგავსად მემბრანის გასწვრივ ლატერალური მოძრაობა შეუძლია და ციტოქრომ b_5-თან მისი ურთიერთქმედება შემთხვევით დაჯახებებზეა დამოკიდებული.

ლიტერატურაში გვხვდება მონაცემები მემბრანაში ციტოქრომ b_5-ის ლატერალური დიფუზიის შესაძლებლობის შესახებ. ეს ვარაუდი მტკიცდება ჰემოპროტეინის აღდგენის სიჩქარის გაზრდით მიკროსომაში მისი დამატებითი ჩაშენების შემდეგ. ამ დროს მრუდზე, რომელიც გვიჩვენებს აღდგენის სიჩქარის კონსტანტის დამოკიდებულებას ტემპერატურის შებრუნებულ მნიშვნელობასთან, ტეხილი ჩნდება. ამასთან, რედუქტაზული რეაქციის აქტივაციის ენერგიის უაღრესად დაბალი მნიშვნელობა (28 კჯ/მოლი), ციტოქრომ b_5-ის აღდგენის დიფუზიურ ბუნებაზე მიუთითებს. არსებობს იმის მცდელობაც, რომ ციტოქრომ b_5-ისათვის განისაზღვროს ლატერალური დიფუზიის კოეფიციენტი. ამასთან დაკავშირებით პირობითად მიღებულ იქნა მიკროსომული ბუშტის საშუალო ფართობი – $12.6 \cdot 10^{-10}$სმ^2-ის, ბუშტის მოცულობა – $1.26 \cdot 10^{-15}$ სმ^3-ის, ციტოქრომ b_5-ისა და მისი რედუქტაზის ჯამური რადიუსი $3 \cdot 10^{-7}$ სმ-ის ტოლად და ამ მონაცემებზე დაყრდნობით გამოანგარიშებულია აღნიშნული სიდიდე, რომელიც 10°C-ზე $0.92 \cdot 10^{-12}$ სმ^2/წმ უდრის. ციტოქრომ b_5-ისა და რედუქტაზის მოლეკულათა ეფექტური დაჯახებების წილის გათვალისწინებით ლატერალური დიფუზიის კოეფიციენტის ჭეშმარიტი მნიშვ-

ნელობა $3 \cdot 10^{-9}$ სმ²/წმ-ის ტოლი აღმოჩნდა. საჭიროა ხაზი გაესვას იმ გარემოებას, რომ ციტოქრომ b_5-ის ლატერალური დიფუზია ფოსფოლიპიდური მატრიქსის დენადობის კიდევ ერთი გამოვლენაა, რამდენადაც ამ ჰემოპროტეინისათვის ლატერალური დიფუზიის კოეფიციენტი მიკროსომულ ფოსფოლიპიდებთან შედარებით 100-ჯერ ნაკლებია. გარკვეული აზრით შეიძლება ითქვას, რომ ჰემოპროტეინის მოლეკულების ლატერალური დიფუზიის სიჩქარე სრულადაა უზრუნველყოფილი „გამხსნელის“, ანუ ფოსფოლიპიდის მოლეკულების ლატერალური დიფუზიის სიჩქარით.

სადღეისოდ შეუძლებელია ამომწურავად ვუპასუხოთ კითხვას, თუ რა ფუნქციური დატვირთვა აქვს ენდოპლაზმურ მემბრანაში ციტოქრომ b_5-ს და საერთოდ, NADH-სპეციფიკურ რედოქს-ჯაჭვს. არსებობს მონაცემები იმის შესახებ, რომ ციტოქრომ b_5 მონაწილეობს ცხიმოვან მჟავათა დესატურაციის რეაქციებში და რომ ამ ციტოქრომს სხვა ხსნადი გადამტანების დაუხმარებლად შეუძლია განახორციელოს ელექტრონთა მემბრანათაშორისი გადატანა. მონოოქსიგენაზური სისტემის ფუნქციონირების სქემაში (ნახ. 7.7) ციტოქრომ b_5-ს დათმობილი აქვს სამმაგ კომპლექსში – ციტოქრომ P450-სუბსტრატი–ჟანგბადი მეორე ელექტრონის „შემომტანის“ როლი. არჩაკოვს და მის თანამშრომლებს მიღებული აქვთ სარწმუნო მონაცემები ციტოქრომ b_5-ის მონაწილეობის შესახებ NADPH-ის ჟანგვასთან ქსენობიოტიკთა ჰიდროქსილირების შეუღლებულ რეაქციებში.

ცნობილია, რომ ციტოქრომ b_5 გაცილებით ადვილად სოლუბილიზდება პროტეაზული დამუშავებით, ვიდრე ორგანული გამხსნელებით, ტრიტონ X-1000-ით ან A ტიპის ფოსფოლიპაზით. ფოსფოლიპაზა C საერთოდ არ მოქმედებს მიკროსომებში ციტოქრომ b_5-ის შემცველობაზე.

P-რედუქტაზასთან დაკავშირებული ციტოქრომ b_5 (P-b_5) 11 kD მოლეკულური მასის მქონე მონომერი აღმოჩნდა, რომელსაც მიკროსომულ მემბრანაში ჩაშენების უნარი არ გააჩნია. ნაჩვენები იქნა, რომ იგი ციტოქრომ b_5-ის მოლეკულის ნაწილს წარმოადგენს, შეიცავს ჰემს და პასუხისმგებელია დონორულ-აქცეპტორულ ურთიერთქმედებაზე. ნატიური სახით D-b_5 გამოყოფილია დეტერგენტების გამოყენებით. იგი 141 ამინომჟავურ ნაშთს შეიცავს და 16.7 kD მოლეკულური მასა გააჩნია; წყალხსნარებში აგრეგაციას განიცდის და ოქტამერის ფორმას იღებს, რომლის მოლეკულური მასა ~120 kD-ია. სპეციალურად ჩატარებული გამოკვლევებით შესაძლებელი გახდა დადგენილიყო, რომ ტრიტონ X-100-თან ციტოქრომ b_5-ის „დელიპიდიზებული“ ხსნადი კომპლექსების წარმოქმნისას დეტერგენტი ციტოქრომის ჰიდროფობულ და არა ჰიდროფილურ გლობულურ ნაწილს უკავშირდება. ტრიფსინით დამუშავებისას ციტოქრომ b_5-ს სცილდება კატალიზურად აქტიური პოლიპეპტიდური კომპონენტი, რომელიც 97 ამინომჟავურ ნაშთს შეიცავს. დამატებითი კომპონენტი 44 ამინომჟავური ნაშთის შემცველია, რომელთაგან 60% არაპოლარულია.

ციტოქრომ b_5-ისა და ფოსფოლიპიდების ურთიერთქმედებაზე განსაკუთრებით საინტერესო მონაცემები იქნა მოპოვებული ჰემოპროტეინის ჰიდროფობული კომპონენტის აღმოჩენის შემდეგ. სწორედ ეს კომპონენტი, რომელსაც ~4 kD მოლეკულური მასა აქვს, წარმოადგენს ჰიდროფობულ „კუდს“, რომლითაც D-b_5 მემბრანას ემაგრება. ამასთან, მიკროსომული სუსპენზიის ულტრაბგერით და ჰომოგენიზებით შემდგომი დამუშავებისას ეს კომპონენტი სუპერნატანტში არ გადადის.

ციტოქრომ b_5-ისათვის დამახასიათებელია უნარი, ჩაშენდეს მიკროსომაში ჰემოპროტეინის ენდოგენურ შემცველობასთან შედარებით 5–20-ჯერადი სიჭარბით. დამატებით ჩაშენებული ციტოქრომის დაკავშირების უბნები ფოსფოლიპიდები აღმოჩნდნენ. ამფიპატური ცილის დამატებითი დაკავშირების ფენომენი შეიძლება ბიომემბრანების შენების „მოზაიკური“ მოდელით აიხსნას. მისი თეორია ითვალისწინებს ფოსფოლიპიდური მატრიქსის განსხვავებული უბნების (ზონების) შესაძლებლობას, სხვადასხვა ტემპერატურაზე ფაზური გადასვლები განახორციელონ. როგორც ირკვევა, კონკრეტულ პირობებში ბიომემბრანებში ფოსფოლიპიდები შეიძლება იმყოფებოდნენ „ლატერალური გამყოფი ფაზის“ მდგომარეობაში, როდესაც თხევადკრისტალური და თხევადი ზონების თანაფარდობა მატრიქსის გარკვეული უბნების ლატერალურ „კუმშვას“ განსაზღვრავს. თვლიან, რომ ლატერალური გამყოფი ფაზა და ლატერალური კუმშვა განაპირობებენ ცილის მოლეკულის არამარტო კონფორმაციულ ცვლილებებს, არამედ ბიომემბრანებში მათ დამატებით ჩაშენებას.

ჰიდროფობულ პოლიპეპტიდურ ფრაგმენტში არსებული ტრიფტოფანის ფლუორესცენციის უნარის გამოყენებით დადგენილ იქნა, რომ ერთი მოლეკულა ციტოქრომ b_5-ის დაკავშირებისათვის ფოსფატიდილქოლინის არაუმცირეს 35 მოლეკულაა საჭირო. ეს ცილა/ლიპიდის წონითი თანაფარდობის 0.5 კოეფიციენტს შეესაბამება. გარემოს ტემპერატურის ცვლილებისას ციტოქრომ b_5-ლეციტინის კომპლექსის ფლუორესცენციის ცვლილებამ შესაძლებელი გახადა გამოთქმულიყო მოსაზრება, რომ ჰემოპროტეინის ჰიდროფობული ნაწილი აქტიურად ასოცირდება მიკროსომული ლეციტინების ცხიმოვანი მჟავების ნაშთებთან.

7.1.4 ოქსიგენაზები და ლიპიდები მემბრანებში ერთიან დინამიკურ სისტემას წარმოადგენენ

ენდოპლაზმურ მემბრანებში არსებული ქსენობიოტიკთა მჟანგველი ფერმენტები თავის აქტივობას არ კარგავენ მარილთა მაღალი კონცენტრაციებით ან ხელატორებით დამუშავებისას. რეაგენტები, რომლებიც ცილის მოლეკულის კონფიგურაციას არღვევენ (შარდოვანა, გუანიდინი), ან მათ ჰიდროლიზს იწვევენ (ტრიფსინი), ფერმენტთა სოლუბილიზაციას ვერ ახდენენ. მხოლოდ ისეთი დეტერგენტები, რომლებსაც მემბრანის ლიპიდურ მატრიქსთან უაღრესად მტკიცედ დაკავშირებული ცილები ხსნად მდგომარეობაში გადაჰყავთ (Na-ის ქოლატი და დეზოქსიქოლატი, ტრიტონ X-100 და ტვინ-80), ახდენენ ამ ფერმენტულ სისტემათა ცალკეული კომპონენტების სოლუბილიზაციას. აქედან ცხადი ხდება, რომ ენდოპლაზმური მემბრანების სუნთქვითი ჯაჭვის კომპონენტები გარეგან, პერიფერიულ ცილებს არ მიეკუთვნება. ისინი ძირითადი, ინტეგრალური ცილა-ფერმენტებია, რომლებიც მემბრანის სიღრმეში იჭრებიან და მტკიცე კონტაქტს ამყარებენ მის ფოსფოლიპიდურ მატრიქსთან.

მიკროსომულ რედოქს-სისტემათა ცხოველმყოფელობაში ფოსფოლიპიდების გადამწყვეტ მნიშვნელობაზე მიუთითებს მათი გავლენით სხვადასხვა ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმის რეაქტივაცია. რეაგენტები, რომლებიც უარყოფითად მოქმედებენ მემბრანათა ჰიდროფობულ თვისებებზე, როგორც წესი, აქვეითებენ მასში მყოფ მჟანგველ ფერმენტთა აქტივობებსაც. ამ ვითარებაში ეგზოგენურად დამატებულ ფოსფატიდილქოლინს უნარი აქვს საკონტროლო დონემდე აღადგინოს ზოგიერთი პროცესის სიჩქარე, მაგ., Na-ის დეზოქსიქოლატით დაქვეითებული ამინოპირინის N-დემეთილირების რეაქცია, ან ბუთანოლითა და აცეტონით დათრგუნული 3,4-ბენზპირენის დაქვეითებული ჰიდროქსილირება.

ჩვენს ლაბორატორიაში ნაჩვენებია მცენარეში ტრიტონ X-100-ის დამთრგუნველი (65–85%-ით) მოქმედება ამინოპირინის, დიმეთილანილინის N-დემეთილირებაზე და ანილინის *p*-ჰიდროქსილირებაზე. ეს შედეგი იმაზე მიუთითებს, რომ სოლუბილიზებულ მდგომარეობაში მცენარეული ენდოპლაზმური მემბრანების მონოოქსიგენაზურ სისტემას აღნიშნულ ქსენობიოტიკთა ჟანგვის უნარი დაკარგული აქვს. N-დემეთილაზური აქტივობის სრული და ჰიდროქსილაზური აქტივობის ~60%-ით აღდგენა ხდება „ნედლი“ ლეციტინის (კვერცხიდან მიღებული ქოლესტეროლშემცველი ფოსფატიდილქოლინის) დამატებით. ამ შემთხვევაში მეტად მნიშვნელოვანია ერთი ფაქტი: ფოსფოლიპიდის ეფექტი აბსოლუტურად ერთნაირია საინკუბაციო ხსნარში დეტერგენტთან ერთად მისი შეტანისას და დეტერგენტული ინჰიბირების მიღების შემდეგაც. აქედან გამომდინარე, ფოსფატიდილქოლინის მოქმედებას ორმაგი ახსნა მივეცით: 1. დეტერგენტთან ერთად თანამყოფობისას ეს ფოსფოლიპიდი მჟანგველი ფერმენტის ირგვლივ ლიპიდდამოკიდებულ ჰიდროფობულ გარემოცვას ქმნის და მის აქტიურ ცენტრს დეტერგენტისადმი შეუვალს ხდის; 2. ინჰიბირების შედეგად ფოსფოლიპიდი, როგორც ჩანს, ფერმენტის აქტიურ, ჰიდროფობულ უბნებს ათავისუფლებს დაკავშირებული დეტერგენტისაგან და კვლავ ქმნის მის ირგვლივ ლიპიდურ გარემოცვას. ამ მოსაზრებას ადასტურებს მონაცემები ცილა-ლიპიდური ურთიერთქმედებისას მემბრანულ ჰემოპროტეინთან მტკიცედ დაკავშირებული დეტერგენტის მოცილების შესახებ.

მთელ რიგ ლაბორატორიებში ნაჩვენებია, რომ რეკონსტრუირებულ პროტეოლიპოსომებში (სინთეზურ მიკროსომებში) სამკურნალო პრეპარატების, ჰორმონების, ცხიმოვანი მჟავების, ნაჯერი ნახშირწყალბადებისა და კანცეროგენების მეტაბოლიზება მხოლოდ ლიპიდური ბუნების მქონე თერმოსტაბილური ფაქტორის თანამყოფობისას ხორციელდება და იგი იდენტიფიცირებულია როგორც ფოსფა-

ტიდილქოლინი. გამოსახულ რეაქტივაციულ უნარს ფლობს როგორც „ნედლი“, ასევე სინთეზური ლეციტინი.

მიკროსომების დამუშავებისას ულტრაბგერით, მაღალი კონცენტრაციის მარილების ხსნარებით ან გაყინვა-გათბობით NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზის მემბრანიდან სოლუბილიზება არ ხდება. მხოლოდ პროტეოლიზური ფერმენტებით, ლიპაზით ან დეტერგენტებით ზემოქმედებისას ხდება მემბრანათა სხვა კომპონენტებისაგან მისი იზოლირება. ითვლება, რომ ინტაქტურსა და ფენობარბიტალით ან ქოლანტრენით ინდუცირებულ და შემდეგ იზოლირებულ NADPH-სპეციფიკურ ფლავოპროტეინს შორის არსებითი განსხვავება არ არის.

პროტეოლიზით და დეტერგენტით გამოყოფილი ფლავოპროტეინები ერთმანეთისაგან მოლეკულური მასებით განსხვავდებიან. დეტერგენტით მიღებული ფერმენტის მოლეკულური მასა ~8 kD-ით მეტია. ამასთან დაკავშირებით გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ფლავოპროტეინი მიკროსომულ მემბრანას უკავშირდება თავისი ჰიდროფობული ნაწილით, რომელიც 50–100 ამინომჟავურ (უპირატესად არაპოლარულ) ნაშთს შეიცავს და მიკროსომების პროტეოლიზურად დამუშავებისას ფერმენტს მხოლოდ ჰიდროფილური ნაწილი წყდება, ჰიდროფობული კი მემბრანის სიღრმეში რჩება. პროტეოლიზისაგან განსხვავებით დეტერგენტი საშუალებას იძლევა ფერმენტი გამოყოფილ იქნას თავის „ჰიდროფობულ კუდთან“ ერთად.

შემდგომმა გამოკვლევებმა აჩვენეს, რომ ფლავოპროტეინის ჰიდროფობული „კუდი“ არსებით როლს არ ასრულებს ფლავინების ჟანგვისას აღძრულ სპექტრულ ცვლილებებში, ელექტრონის აქცეპტორთა აღდგენასა და ფერმენტ-ინჰიბიტორის ურთიერთქმედებაში. ყველა ეს თვისება ფერმენტის ჰიდროფილური ნაწილის ფუნქცია აღმოჩნდა. დადგინდა ისიც, რომ ფერმენტი, რომელიც პროტეოლიზურადაა მიღებული, რეკონსტრუირებულ მემბრანაში შემდგომი „ჩაშენებისას“ ქსენობიოტიკთა გარდაქმნის უნარს ვეღარ ამჟღავნებს. სამაგიეროდ, რეკონსტრუირებულ სისტემაში „ჩაშენებული“ დეტერგენტული ფლავოპროტეინი აქტიურად მონაწილეობს ქსენობიოტიკთა ჟანგვით კატაბოლიზმში და ამ თვისებას კარგავს ტრიფსინით დამუშავებისას, თუმცა ლიპიდების ჟანგვის უნარი შენარჩუნებული აქვს.

რაც შეეხება მიკროსომული სუნთქვითი ჯაჭვის ტერმინალურ კომპონენტს – ციტოქრომ P450-ს, იგი გამოყოფის მანიპულაციების მიმართ საკმაოდ მდგრადია. ელექტროფორეზულად ჰომოგენურ მდგომარეობაში გამოყოფილი ფერმენტის მონომერი, რომლის მოლეკულური მასა 49 kD-ის ტოლია, 409 ამინომჟავურ ნაშთს შეიცავს და მათგან 50% არაპოლარულია. მაშასადამე, ფერმენტი ერთ-ერთ ყველაზე ჰიდროფობულ მემბრანულ ცილას წარმოადგენს. სოლუბილიზებული ფერმენტის მიკროსომულ მემბრანაში „ჩამონტაჟებისას“ მისი მჟანგველი უნარი მკვეთრად იზრდება. ამჟამად დადგენილია, რომ ფერმენტი თავისი სუბსტრატებისაგან ლიპიდური „ბარიერითაა“ განმხოლოებული. ამიტომ ჟანგვას წინ უძღვის ლიპიდურ მატრიქსში სუბსტრატთა შეღწევის აქტი. მთელი რიგი ციკლური და ალიფატური ნახშირწყალბადების უნარი, წარმოქმნან ციტოქრომ P450-თან კატალიზურად აქტიური კომპლექსი, დამოკიდებულია იმ სიჩქარეზე, რომლითაც ეს ქსენობიოტიკები ტოვებენ მემბრანის პოლარულ ფაზას და გადაადგილდებიან არაპოლარულისაკენ, რომელიც ფოსფოლიპიდების ნახშირწყალბადოვანი ჯაჭვებითაა წარმოდგენილი და რომელშიც ციტოქრომ P450 იმყოფება.

მაშასადამე, როდესაც ორგანულ ნაერთთა ბიოტრანსფორმაციაზე ვმსჯელობთ, ამ პროცესში ვგულისხმობთ სუბსტრატის მემბრანაში შეღწევის, ციტოქრომ P450-ის მოლეკულის ჰიდროფობულ უბნებთან მისი დაკავშირების, მემბრანის ლიპიდ-ცილოვან კომპლექსთან მიკროსომული გადამტანების მიმაგრების და ელექტრონთა ტრანსპორტის რედუქტაზული რეაქციების მთლიან თანმიმდევრობას.

მონოოქსიგენაზურ რეაქციათა სუბსტრატები გაცილებით ინტენსიურად უკავშირდებიან უჯერ ფოსფოლიპიდებს (მაგ., ნედლ ლეციტინს), ვიდრე ნაჯერს (მაგ., დიპალმიტოილლეციტინს). ციტოქრომ P450 და მისი რედუქტაზა ლოკალიზებულია ფოსფოლიპიდების „სპეციალიზებულ“ ზონაში, რომელიც შედარებით არააქტიურ მდგომარეობაში იმყოფება, ვიდრე ფოსფოლიპიდური მატრიქსის ძირითადი მასა. ამ ზონისათვის დამახასიათებელია ფაზური გადასვლა თხევად-კრისტალურიდან თხევად მდგომარეობაში. ვარაუდობენ, რომ ამ ზონაში 20%-მდე მიკროსომული ფოსფოლიპიდი იმყოფება. ისინი არამარტო მონოოქსიგენაზური სისტემის ცალკეულ კომპონენტთა ურთიერთკონტაქტს ამყარებენ, არამედ ციტოქრომ P450-ისაკენ ლიპიდური სუბსტრატების ლატერალურ დიფუზიასაც უზრუნველყოფენ.

მოლეკულური ორგანიზაციის რა უპირატესობას იძლევა წყალში ხსნად ფორმებთან შედარებით მონოოქსიგენაზური სისტემის მემბრანაში ევოლუციური ჩამონტაჟება? პრინციპში შესაძლებელია ამ ფერმენტულ სისტემათა ორგანიზაციის ორი ტიპის არსებობა: პირველია, გარკვეული სტექიომეტრიის მქონე, მტკიცე, მრავალკომპონენტიანი ფერმენტული სისტემების მემბრანაში ფუნქციონირება. ელექტრონთა გადატანა შესაძლებელია მხოლოდ ასეთი „კლასტერის“ შიგნით. მოდელი, რომელსაც „კლასტერულ ორგანიზაციას“ უწოდებენ, რედუქტაზისა და ციტოქრომ P450-ის მოლეკულებს შორის ხისტ კავშირს ითვალისწინებს. მიკროსომულ მემბრანასთან მაქსიმალურად მიახლოებულ სისტემებზე ჩატარებულმა ცდებმა საჭირო გახადა მონოოქსიგენაზური სისტემის ფუნქციური ინტეგრაციის არსებობის აღიარება. ნაჩვენები იქნა, რომ ციტოქრომ P450 მიკროსომულ მემბრანაში წარმოქმნის არა უმცირეს ორი მოლეკულისაგან შემდგარ კომპლექსს. ნანახია კომპლექსის წარმოქმნის შესაძლებლობა ჰემოპროტეინსა და შესაბამის რედუქტაზას შორის თანაფარდობით 2 : 1. ასეთი ბინარული კომპლექსის არსებობა მართლაც გამოვლენილია ინტეგრირებულ მიკროსომებში. აღმოჩნდა, რომ მისი წარმოქმნა 0°C-ზეც კი ხდება, როდესაც მოლეკულათა მოძრაობის სიჩქარე მნიშვნელოვნადაა დაქვეითებული. აქედან შეიძლება გაკეთდეს დასკვნა, რომ ჰემოპროტეინი და მისი რედუქტაზა მემბრანაში უშუალო სიახლოვეში იმყოფებიან. ითვლება, რომ ქსენობიოტიკთა დეგრადაციაში ოქსიგენაზათა კლასტერული ორგანიზაცია ამ ფერმენტულ სისტემას უმაღლეს კატალიზურ აქტივობას ანიჭებს. არსებობს მონაცემები, რომ ფოსფატიდილქოლინი კლასტერული კომპლექსის აუცილებელი შემადგენელი კომპონენტია.

მონოოქსიგენაზების მოლეკულური ორგანიზაციის მეორე ტიპი ფერმენტ-სუბსტრატის ურთიერთქმედებაში გულისხმობს ენდოპლაზმურ მემბრანებში გადამტანების შემთხვევით შეჯახებებს (ლატერალურ დიფუზიას). რეკონსტრუირებულ არამემბრანულ სისტემებზე და აგრეთვე გადამტანებით „აღჭურვილ“ ლიპოსომებზე ჩატარებული ცდებით, შესაძლებელი გახდა ამ ტიპის რეალურად არსებობის დადგენა. ცხადი გახდა, რომ გადამტანები მეტად ძვრადია, ადვილად დიფუნდირებენ მემბრანის სიბრტყეში და შემთხვევითი დაჯახებისას ადგილი აქვს ელექტრონის გადატანას. ამასთან, ბუნებრივია, წარმოიქმნება მუხტის გადამტანი შესაბამისი ბინარული კომპლექსები. იმის გამო, რომ ენდოპლაზმური მემბრანები თხევადკრისტალური სტრუქტურისაა, რომელშიც ცილის მოლეკულებს ლატერალური მოძრაობა შეუძლია, სწორედ ამიტომ გადამტანების ერთმანეთთან თვისობის მახასიათებელი კონსტანტა უნდა იყოს ის სიდიდე, რომელიც მემბრანაში ფერმენტულ სისტემათა მოლეკულურ ორგანიზაციას განსაზღვრავს. სადღეისოდ, რამდენადაც ჩვენთვის ცნობილია, ენდოპლაზმურ მემბრანებში ელექტრონთა გადამტანებისათვის ამ სიდიდის რაოდენობრივი შეფასება არ მომხდარა. ამიტომ მონოოქსიგენაზური სისტემის მოლეკულური ორგანიზაციის პრობლემა ისევ გადაუჭრელია. ამასთან დაკავშირებით ინტენსიური კვლევა ჩატარდა ლიპიდური ბიშრის მიკროსიბლანტეზე ელექტრონთა გადატანის სიჩქარის დამოკიდებულების გამოსავლენად. საწყის კრიტერიუმად იქცა ის ვარაუდი, რომ მემბრანის ფოსფოლიპიდური კომპონენტის მიკროსიბლანტის დაქვეითებისას (რაც მიკროსომიდან ქოლესტეროლის მოცილებით მიიღწევა), შესაძლებელი გახდებოდა დადგენილიყო დიფუზიაზე დამოკიდებული ელექტრონთა გადატანის რეაქციები და ამ გზით გამოვლენილიყო ელექტრონის გადამტანი თავისუფალი დიფუზიის უნარის მქონე ცილა.

აღნიშნული მიდგომით ცნობილი გახდა, რომ NAD(P)H-ციტოქრომ b_5-რედუქტაზული რეაქცია დამოკიდებულია დიფუზიის სიჩქარეზე, NAD(P)H-ციტოქრომ P450-რედუქტაზული კი არა. ეს შედეგები შეიძლება განხილულ იქნას, როგორც NADH-დამოკიდებული ჟანგვითი ჯაჭვის ორი საწყისი კომპონენტის – ფლავოპროტეინის და ციტოქრომ b_5-ის ლატერალური ძვრადობის პირდაპირი ექსპერიმენტული დადასტურება. ისინი სარწმუნოდ გვიჩვენებს მემბრანაში ამ გადამტანთა უწესრიგო განაწილებას.

მაშასადამე, ციტოქრომ P450-ისა და NADPH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინის შემთხვევაში ადგილი უნდა ჰქონდეს შედარებით მტკიცე კომპლექსის წარმოქმნას, ვიდრე ამ ფლავოპროტეინისა და ციტოქრომ b_5-ის შემთხვევაშია. განხილული შედეგები გვაფიქრებინებს, რომ მემბრანული და წყალში ხსნადი მონოოქსიგენაზური სისტემების მოლეკულურ ორგანიზაციაში პრინციპული განსხვავება არ არსებობს.

7.1.5 ლიპიდთა პეროქსიდაციაში და ქსენობიოტიკთა ოქსიგენირებაში მემბრანის ერთი და იგივე ელექტრონთა სატრანსპორტო სისტემა მონაწილეობს

ფოსფოლიპიდთა უჯერი რიგის ცხიმოვანი მჟავების ფერმენტული ზეჟანგური ჟანგვა რეაქციათა იმ ერთ განსაკუთრებულ კლასს წარმოადგენს, რომელიც ენდოპლაზმურ მემბრანებში ლოკალიზებული ფერმენტული კომპლექსებით ხორციელდება. განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს ამ პროცესში მიკროსომული NADPH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინისა და ციტოქრომ P450-ის მონაწილეობის საკითხი.

პირველი მონაცემები იმის შესახებ, რომ ლიპიდთა პეროქსიდაცია და ქსენობიოტიკთა ჟანგვა ერთიდაიმავე ფერმენტებით კატალიზდება, ერნსტერსა და მის თანამშრომლებს ეკუთვნის. ამ დასკვნამდე ავტორები შემდეგ ფაქტებზე დაყრდნობით მივიდნენ:

1. ქსენობიოტიკთა ჟანგვის პროდუქტები აინჰიბირებენ ლიპიდთა ზეჟანგურ ჟანგვას;
2. მიკროსომული პრეპარატების „დაბერებისას“, როდესაც ქსენობიოტიკთა ჟანგვის მკვეთრი დაქვეითება ხდება, იხსნება ამ პროდუქტთა მიერ NADPH-დამოკიდებული ზეჟანგური ჟანგვის ინჰიბირება.

აღნიშნული ფაქტების ასახსნელად ავტორთა მიერ წამოყენებულ იქნა ჰიპოთეზა, რომლის თანახმადაც ორივე პროცესში მონაწილეობს NADPH-ის დამჟანგავი ელექტრონის ტრანსპორტის საერთო ფერმენტული სისტემა. ახლად გამოყოფილ მიკროსომებში ქსენობიოტიკები ამ სისტემაზე „ბატონდებიან“, რის გამოც NADPH-ის ძირითადი ფონდი მათ დეგრადაციაშია ჩართული, ხოლო ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვა დათრგუნულია. „მონოპოლირების“ ეფექტი არ შეინიშნება „ასაკოვან“ მიკროსომებში და NADPH-ის მჟანგავი სისტემა აქტიურად მონაწილეობს ლიპიდურ პეროქსიდაციაში.

სადღეისოდ მოპოვებული ექსპერიმენტული მონაცემები ადასტურებენ NADPH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინის გადამწყვეტ როლს მემბრანული ლიპიდების ზეჟანგურ ჟანგვაში. იგი წარმატებით აკატალიზებს ამ პროცესს ADP–Fe^{2+}-ისა და EDTA–Fe^{2+}-ის კომპლექსებთან თანამყოფობისას. ორივე შემთხვევაში ადგილი აქვს რეაქციის საბოლოო პროდუქტის – მალონის დიალდეჰიდის ერთნაირი რაოდენობით დაგროვებას. როგორც ირკვევა, მიკროსომებში ლოკალიზებულია ლიპიდთა პეროქსიდაციის, სულ მცირე, სამი ფერმენტული სისტემა, რომლებიც დაახლოებით ერთნაირი სიჩქარით, მაგრამ განსხვავებული სტექიომეტრიით ახორციელებენ ზეჟანგურ ჟანგვას, რადგან თითოეულ მათგანს ფარდობის [O_2] : [მალონის დიალდეჰიდი] სხვადასხვა მნიშვნელობა გააჩნია. სამიდან ორი სისტემა დაკავშირებულია NADPH-სპეციფიკურ, ხოლო ერთი – NADH-სპეციფიკურ ფლავოპროტეინის ფუნქციონირებასთან. პირველის თავისებურებას ის წარმოადგენს, რომ მას გააჩნია ძლიერ სტაბილური აღდგენილი მდგომარეობა, რის გამოც ფუნქციონირებს როგორც ერთელექტრონიანი გადამტანი და ადვილად გადადის მთლიანად აღდგენილ მდგომარეობაში.

უნდა აღინიშნოს, რომ ფლავოპროტეინის კატალიზური აქტივობა ერთნაირია ხსნარსა და ფოსფოლიპიდურ ბიშრეში. ეს ამფიფილური ცილებისათვის დამახასიათებელი თვისებაა, რაც იმაში მდგომარეობს, რომ ისინი კონფორმაციული ცვლილებების მიმართ მდგრადობას ამჟღავნებენ წყლიდან ლიპიდურ ფაზაში გადასვლისას. იგივე ხდება ციტოქრომების b_5-ისა და P450-ის შემთხვევაში. ამ უკანასკნელს მემბრანაში ფუნქციონირებისას კონფორმაციული ცვლილებები არ სჭირდება, რადგან მის აქტიურ ცენტრს ორგანიზებული მდგრადი სისტემა აქვს, რაც აგრეთვე მისი მოქმედების საფუძველსაც წარმოადგენს.

დეტერგენტით სოლუბილიზებული NADPH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინი რეკონსტრუირებულ სისტემებში ჩაშენებისას ფუნქციურად აქტიურია როგორც ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმში, ასევე ლიპიდთა პეროქსიდაცაში. ამ ფაქტს წინა პლანზე გამოყავს აღნიშნულ რეაქციებში ფერმენტის ჰიდროფობული ფრაგმენტის როლი. ეჭვგარეშეა, რომ ამ კომპონენტს არსებითი მნიშვნელობა აქვს ფლავოპროტეინის ფუნქციის რეალიზაციაში. უცნობი რჩება მხოლოდ ის, მონაწილეობს თუ არა იგი ფერმენტის მემბრანასთან დაკავშირებისა და მისი განსაზღვრული სივრცობრივი ორიენტაციის ჩამოყალიბებაში, თუ კატალიზური თვისებებიც გააჩნია.

ღვიძლის მიკროსომებიდან გამოყოფილი ფლავოპროტეინის ხელოვნურ ლიპოსომაში ჩაშენების შემდეგ ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვის იგივე დონე რეგისტრირდება. ეს შედეგი თავისთავად იმაზე მეტყველებს, რომ ეს ფერმენტი არაა ზეჟანგური ჟანგვის მალიმიტირებელი ფაქტორი.

დეტერგენტი, რომელიც ენდოპლაზმურ მემბრანებში ლიპიდ-ცილურ და ლიპიდ-ლიპიდურ ურთიერთქმედებათა ცვლილებებს იწვევს, რკინის იონებისათვის დაკავშირების უბანთა რიცხვსაც ცვლის. როგორც აღნიშნული იყო, მემბრანასთან დაკავშირებული რკინის იონები რადიკალწარმოქმნის ცენტრებს ქმნიან და ლიპიდურ ფაზაში ჯაჭვური რეაქციების განვითარებას იწყებენ. საფიქრებელია, რომ ანიონური დეტერგენტები ზრდიან რკინის იონთა დაკავშირების ცენტრთა რიცხვს და ამ გზით ლიპიდთა პეროქსიდაციას აძლიერებენ. კატიონური დეტერგენტი – აცეტილტრიმეთილამონიუმბრომიდი საპირისპირო ეფექტს ავლენს, ხოლო არაიონური დეტერგენტი – ტრიტონ X-100 – პეროქსიდაციის სიჩქარეზე პრაქტიკულად არ მოქმედებს. ეს შედეგები მემბრანულ სტრუქტურებში ლიპიდთა ზეჟანგურ ჟანგვაზე ჰიდროფობული ერთიერთქმედების ცვლილებების მარეგულირებელი გავლენის საუკეთესო მაგალითს წარმოადგენს.

არსებობენ მონაცემები, რომლებიც ლიპიდთა ფერმენტულ ზეჟანგურ ჟანგვაში და ქსენობიოტიკთა ჰიდროქსილირებაში NADPH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინის უდავო მონაწილეობაზე მიუთითებენ. მათი ანალიზი საშუალებას იძლევა გაკეთდეს შემდეგი დასკვნები:

1. ორივე პროცესი მაღალსპეციფიკურია NADPH-ის მიმართ;
2. NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზის კონკურენტული ინჰიბიტორი – დაჟანგული NADP ეფექტურად თრგუნავს ლიპიდთა ფერმენტულ ზეჟანგურ ჟანგვას და ქსენობიოტიკთა ჰიდროქსილირებას;
3. არსებობს სრული შესაბამისობა სხვადასხვა ტიპის მემბრანებში NADPH-ციტოქრომ P450 რედუქტაზულ აქტივობასა და ლიპიდთა ფერმენტულ ზეჟანგურ ჟანგვას შორის;
4. ფერმენტული რეაქციის სამივე ტიპი – NADPH-ციტოქრომ P450-ის ჟანგვა-აღდგენა, NADPH-დამოკიდებული ჰიდროქსილირება და NADPH-დამოკიდებული ლიპიდთა ფერმენტული ზეჟანგური ჟანგვა სუბსტრატის მიმართ ერთნაირად სტერეოსპეციფიკურია;
5. NADPH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინისადმი ძლიერ მაღალი თვისობის მქონე ხელოვნური აქცეპტორი მენადიონი (ვიტამინი K_3) ერთნაირად ეფექტურად თრგუნავს NADPH-დამოკიდებულ პროცესებს – დიმეთილანილინის ჟანგვასა და ლიპიდთა პეროქსიდაციას;
6. NADPH-ის ოქსიდორედუქცია, ქსენობიოტიკთა ჟანგვა და ლიპიდთა ფერმენტული ზეჟანგური ჟანგვა უაღრესად მგრძნობიარეა პროტეაზების მოქმედების მიმართ. ფლავოპროტეინის სოლუბილიზაცია მიკროსომული მემბრანების ტრიფსინითა და პრონაზით ხანმოკლე დამუშავებისას ჰიდროქსილირებისა და ლიპიდთა პეროქსიდაციის მკვეთრ ინჰიბირებას ახდენს;
7. ელექტრონთა გადატანის NADPH-სპეციფიკური სისტემა და ლიპიდთა ფერმენტული ზეჟანგური ჟანგვა მიკროსომული მემბრანის იმ საერთო ფრაგმენტებშია ლოკალიზებული, რომლებიც ფრაქციის ულტრაბგერით ან იზოამილის სპირტით დამუშავებისას მიიღება.

ჩამოთვლილი არგუმენტების მიუხედავად, არსებობს ფაქტები, რომელთა თანახმადაც ორივე პროცესის განსახორციელებლად ფლავოპროტეინის გარდა, საჭიროა ელექტრონის გადამტანი სხვა კომპონენტების არსებობაც. საკმარისია აღინიშნოს, რომ ეს ფერმენტი მემბრანის ზედაპირზეა განლაგებული და მასთან დასაკავშირებლად გამოიყენება არა ლიპიდები, არამედ მემბრანული ცილების ამინომჟავური ნაშთები (ამის მიზეზია პროტეაზების მაღალი მასოლუბილიზებელი აქტივობა). მემბრანულ ცილებთან სუსტი კონტაქტი გვაფიქრებინებს, რომ ზეჟანგური ჟანგვის ინიციაციაში ფლავოპროტეინი უშუალოდ არ მონაწილეობს. ამისათვის საჭიროა რადიკალების წარმომქმნელ ცენტრებსა და ფერმენტულ ზეჟანგურ ჟანგვას შორის სივრცობრივი სიახლოვე. ამიტომ თვლიან, რომ ლიპიდთა ფერმენტული პეროქსიდაციის წარმატებით განხორციელებისათვის NADPH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინი აუცილებელია, მაგრამ პროცესის ინიციაცია მაინც არა ამ პირველ კომპონენტთან, არამედ უფრო მოშორებით, სადღაც შუალედ ან საბოლოო უბანზე ხდება.

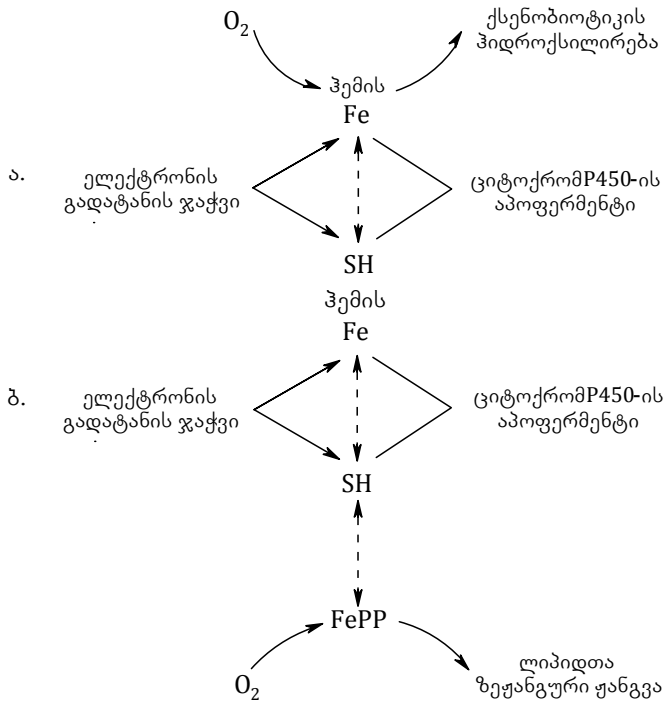
ენდოპლაზმურ მემბრანებში NADPH-სპეციფიკური ელექტრონის სატრანსპორტო ჯაჭვის მომდევნო კომპონენტი საბოლოოდ ცნობილი არაა. ვარაუდობენ, რომ ფლავოპროტეინსა და ციტოქრომ P450-ს შორის აქცეპტორის ყველაზე შეუცვლელ კომპონენტს არაჰემური, ფერედოქსინის მსგავსი რკინის შემცველი ცილა უნდა წარმოადგენდეს, რომელიც ზოგიერთ რეკონსტრუირებულ სისტემაში მართლაც ეფექტურად ფუნქციონირებს. ამ ცილის არსებობა დადგენილია თირკმელზედა ჯირკვლის მიტოქონდრულ მემბრანაში. ღვიძლის მიკროსომულ ფრაქციაში ასეთი ცილის იდენტიფიკაციის ყველა მცდელობა უშე-

დეგო აღმოჩნდა. ამიტომ, სადღეისოდ ითვლება, რომ მჟანგველი სისტემის ამ უბანზე ციტოქრომ b_5 ფუნქციონირებს.

ენდოპლაზმური მემბრანების NADPH-სპეციფიკური რედოქს-სისტემის ცალკეული კომპონენტის თვისებათა განხილვა არ იძლევა რომელიმე მათგანზე ლიპიდთა პეროქსიდაციის ზუსტი ლოკალიზაციის დადგენის საშუალებას, რადგან თავისუფალი რადიკალები, რომლებიც ზეჟანგურ ჟანგვას ინიცირებენ, შეიძლება წარმოიქმნან როგორც საწყის (თვითჟანგვადი ფლავინის), ასევე ტერმინალურ (ციტოქრომ P450-ის) უბნებზე. მითუმეტეს ძნელია ამ პროცესში ელექტრონის სატრანსპორტო ჯაჭვის შუალედური უბნის როლზე მსჯელობა.

ახლა განვიხილოთ NADPH-სპეციფიკური რედოქს-სისტემის საბოლოო ელექტრონული აქცეპტორის, ციტოქრომ P450-ის შესაძლო მონაწილეობა ლიპიდთა ფერმენტულ ზეჟანგურ ჟანგვაში. ამთავითვე უნდა ითქვას, რომ მთელი რიგი მკვლევარებისა უარყოფს ამ ფაქტს და ამის საფუძვლად ასახელებენ საკმაოდ დამაჯერებელ არგუმენტს: აღნიშნული ჰემოპროტეინის კლასიკური ინჰიბიტორი – ნახშირბადის მონოოქსიდი ფერმენტულ ზეჟანგურ ჟანგვაზე არავითარ გავლენას არ ახდენს. რა თქმა უნდა, ეს არგუმენტი სამართლიანი იქნებოდა იმ შემთხვევაში, თუ ჩავთვლით, რომ ზეჟანგური ჟანგვისათვის აუცილებელია ელექტრონის გადატანა ჰემოპროტეინის ჰემურ უბანზე. ამასთან, გასათვალისწინებელია ციტოქრომ P450-ის სამი მეტად საყურადღებო თავისებურება:

1. აპოფერმენტის SH-ჯგუფები, როგორც ლიგანდები, მონაწილეობენ ჰემური რკინის დაკავშირებაში;
2. ფერმენტი ლოკალიზებულია მემბრანის ჰიდროფობულ ზონაში, ანუ ზეჟანგური ჟანგვის სუბსტრატთა უშუალო სიახლოვეში;
3. ციტოქრომ P450 წარმოადგენს რედოქს-სისტემის იმ კომპონენტს, რომელზეც ყველაზე მეტადაა მოსალოდნელი თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნა. ჰიდროქსილის რადიკალებთან ერთად გამორიცხული არაა ორგანული რადიკალების, კერძოდ, ამინომჟავათა რადიკალების გენერირებაც. ყოველივე ზემოთქმულის გათვალისწინებით არჩაკოვმა წარმოადგინა ლიპიდთა ფერმენტულ ზეჟანგურ ჟანგვაში ციტოქრომ P450-ის მონაწილეობის რამდენადმე უჩვეულო მექანიზმის სქემა (ნახ. 7.4).



ნახ. 7.4. ციტოქრომ P450-ის მონაწილეობა ქსენობიოტიკთა ჰიდროქსილირებისა (ა) და ლიპიდთა ფერმენტული ზეჟანგური ჟანგვის რეაქციებში (ბ) (განმარტება იხ. ტექსტში).

ამ მკვლევარის თანახმად, ჰემოპროტეინის აქტიურ ცენტრში მყოფ აპოფერმენტის SH-ჯგუფთან რკინის პიროფოსფატის დაკავშირებისას ხდება თავისუფალი რადიკალების გენერირებადი ახალი ცენტრის ჩამოყალიბება (სქემაზე FePP), რომლის აქტივობაც ნახშირბადის მონოოქსიდით არ ინჰიბირდება. ამ შემთხვევაში ციტოქრომ P450 ფუნქციონირებს არა როგორც ჰემოპროტეინი, არამედ როგორც არაჰემური გოგირდშემცველი რკინაპროტეინი. მიკროსომების ელექტრონების სატრნსპორტო სისტემაში ციტოქრომ P450 წარმოადგენს იმ ერთადერთ გადამტანს, რომელსაც აქტიურ ცენტრში SH-ჯგუფი გააჩნია და ელექტრონის გადატანაში მონაწილეობის მიღება შეუძლია. ზეჟანგური ჟანგვის ფერმენტული სისტემა კი მგრძნობიარეა SH-ჯგუფების ისეთი შხამების მიმართ, როგორიც *p*-ქლორმერკურიბენზოატი, $HgCl_2$ და მერსალილია. როგორც ჩანს, SH-ჯგუფი ლიპიდურ პეროქსიდაციაში მხოლოდ ენდოგენურ რკინასთან კომპლექსირებისას ერთვება. არაფერმენტულ, ასკორბატდამოკიდებულ ზეჟანგურ ჟანგვაში SH-ჯგუფების რაიმე როლი გამორიცხულია, რადგან ეს პროცესი სულფჰიდრილური ჯგუფების შხამების მიმართ არამგრძნობიარეა.

სოიის ნაზარდებიდან მიღებულ მიკროსომულ ფრაქციაზე ჩვენს ლაბორატორიაში ჩატარებული გამოკვლევებით დადგენილია, რომ ლიპოპეროქსიდაციის როგორც ფერმენტული, ასევე არაფერმენტული პროცესი ქსენობიოტიკის (დიმეთილანილინის) ჟანგვის გაძლიერებას იწვევს. Fe^{2+}-ისა და NADPH-ის თანამყოფობისას ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვის ორივე რეაქცია თითქმის სინერგიულად ჯამდება. პარალელურად ადგილი აქვს ფრაქციის N-დემეთილაზური აქტივობის ზრდას. ფოსფატიდილქოლინი, რომელსაც ანტიოქსიდანტური თვისებები გააჩნია, ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვის ინჰიბირებასთან ერთად აღნიშნული ქსენობიოტიკის N-დემეთილირებას ასტიმულირებს. ფოსფატიდილეთანოლამინს ასეთი გამოკვეთილი მოქმედება არ გააჩნია. როგორც ჩანს, მისი ნახშირწყალბადოვანი ნაშთის უჯერი ბმები თვითონ წარმოადგენს თავისუფალი რადიკალებისათვის მოხერხებულ სამიზნეს, რაზეც მიუთითებს ლიპოპეროქსიდაციის ერთ-ერთი საბოლოო პროდუქტის – მალონის დიალდეჰიდის დაგროვება სარეაქციო არეში. მიღებული მონაცემების საფუძველზე დასაშვებად მივიჩნიეთ მოსაზრება, რომ ქსენობიოტიკის ჟანგვის პროცესი რადიკალურ სტადიას შეიცავს, თუმცა იგი ლიპიდური პეროქსიდაციისადმი დამოუკიდებლობით ხასიათდება.

არსებითია მემბრანის ჰიდროფობულ ზონაში ციტოქრომ P450-ის ლოკალიზაციის ფაქტორიც: დანარჩენი გადამტანებისაგან განსხვავებით, მისი სოლუბილიზაცია მხოლოდ ლიპაზებითა და დეტერგენტებით ხერხდება. ჰემოპროტეინი მემბრანასთან მტკიცედ ბმული ფერმენტია და მისთვის დაცულია თავისუფალი რადიკალების ინიციაციის ცენტრებისა და ზეჟანგური ჟანგვის სუბსტრატთა სივრცობრივი სიახლოვის პირობა. ფერმენტულ ზეჟანგურ ჟანგვაში ციტოქრომ P450-ის მონაწილეობაზე მიუთითებს ამ პროცესის დათრგუნვა ჰემოპროტეინის ისეთი სპეციფიკური ინჰიბიტორებით, როგორებიც SKF-S25A (β,β-დიეთილამინოეთილდიფენილპროპილაცეტატი) და ნიკოტინამიდია.

ამგვარად, არსებულ მონაცემებზე დაყრდნობით შეგვიძლია მივიღოთ, რომ:

1. ენდოპლაზმურ მემბრანებში არსებობს ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვის ორი სისტემა, რომელიც ერთმანეთისაგან პრინციპულად განსხვავდება ინიციაციის სტადიით. NADPH-სპეციფიკური სისტემის შემთხვევაში რადიკალწარმომქმნელი ცენტრები – რკინის (II) იონები ელექტრონის გადამტანი ჯაჭვით ფერმენტულად აღდგება, ხოლო არაფერმენტულ სისტემაში რკინის აღდგენა ასკორბატით ან შესაფერისი რედოქს-პოტენციალის მქონე სხვა აღმდგენელით ხდება;
2. ორივე პროცესის კინეტიკა და სტექიომეტრია იმის სასარგებლოდ მეტყველებს, რომ ამ რეაქციათა განვითარებას ერთიანი, რადიკალური-ჯაჭვური მექანიზმი უდევს საფუძვლად;
3. Fe^{2+} ან Fe^{3+} უკავშირდება ცილის გარკვეულ ფუნქციურ ჯგუფს, რის შედეგადაც ეს უკანასკნელი რადიკალების წარმოქმნის (რეაქციის ინიციაცია) ცენტრი ხდება. ლიპიდთა ფერმენტული ზეჟანგური ჟანგვის შემთხვევაში ასეთი ჯგუფი შეიძლება იყოს ციტოქრომ P450-ის აქტიურ ცენტრში არსებული სულფჰიდრილური ჯგუფი, ხოლო არაფერმენტულ ზეჟანგურ ჟანგვაში ეს როლი შეიძლება შეასრულონ იმ მემბრანული ცილების ფუნქციურმა ჯგუფებმა, რომლებიც ჰიდროფობული ფაზიდან არ სოლუბილიზდება.

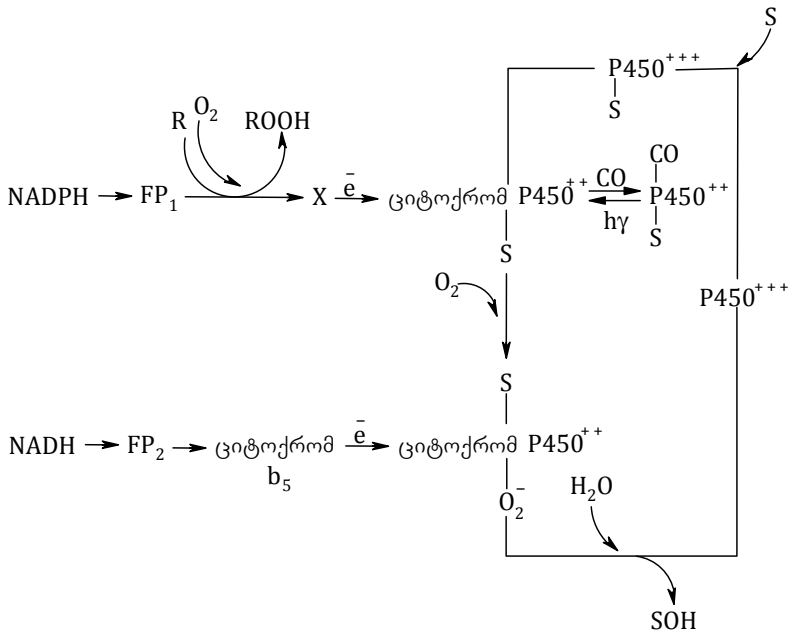
7.2 მონოოქსიგენაზური სისტემის რეგულაცია აღმდგენელი ექვივალენტების დონეზე

7.2.1 ურთიერთქმედება ელექტრონ-სატრანსპორტო გზებს შორის

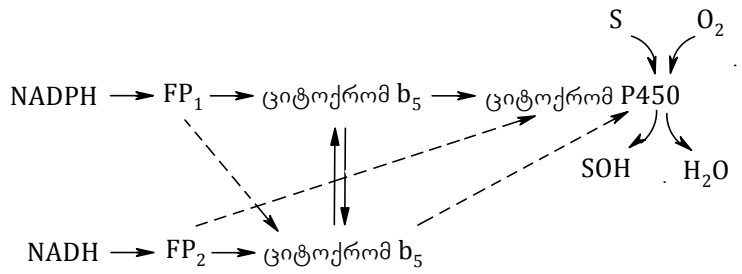
მიკროსომულ NADH- და NADPH-სპეციფიკურ რედოქს-ჯაჭვების ურთიერთქმედებაში ძირითადად მათ შორის აღმდგენელი ექვივალენტების ცვლა და ჰიდროქსილირების აქტის განხორციელებაში თითოეული მათგანის თანამონაწილეობის დონის განსაზღვრა იგულისხმება. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ელექტრონთა გადატანის მექანიზმისა და ამ პროცესში ციტოქრომ b_5-ის როლის გარკვევა. ამთავითვე აღვნიშნავთ, რომ უამრავი გამოკვლევების შედეგად დაგროვილი ფაქტები იმის სასარგელოდ მეტყველებენ, რომ:

1. NADH-ის ჟანგვის ჯაჭვიდან NADPH-ის ჟანგვის ჯაჭვზე ადგილი აქვს აღმდგენელი ექვივალენტების გადატანას;
2. NADH-ციტოქრომ b_5-რედუქტაზა უშუალოდ მონაწილეობს ქსენობიოტიკთა ჰიდროქსილირებაში.

პირველი არგუმენტის ექსპერიმენტული დადასტურება აღდგენილი NADH-ით დიმეთილანილინის NADPH-დამოკიდებული ჰიდროქსილირების (N-დემეთილირების) სტიმულაციაა. საინკუბაციო ხსნარში NADPH-ის დაბალი (K_M-ის რიგის) კონცენტრაციებისას, NADH-ის დამატება მნიშვნელოვნად აჩქარებს დიმეთილანილინისა და ეთილმორფინის N-დემეთილირების რეაქციებს. ეს შედეგი საშუალებას იძლევა მიღებულ იქნას, რომ NADH-ის ჟანგვის პროცესში მისი რედუცირებადი ექვივალენტები შეიძლება მოხვდნენ NADPH-ის რედოქს-ჯაჭვში და როდესაც ეს უკანასკნელი სრულადაა გაჯერებული თავისი სუბსტრატით, მასტიმულირებელი გავლენა მოახდინოს ჰიდროქსილირების რეაქციაზე. შემდგომ დადგენილ იქნა, რომ NADH-ის მასტიმულირებელი ეფექტი ვლინდება NADPH-ის როგორც დაბალი, ასევე მაღალი კონცენტრაციებისას და აგრეთვე NADPH-გენერირებადი სისტემის (გლუკოზისა და გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზის ნარევის) დამატებისას. ამ ფაქტებზე დაყრდნობით ესტაბრუკმა და თანამშრომლებმა (1971 წ.), ხოლო ცოტა მოგვიანებით არჩაკოვმა და თანამშრომლებმა (1974 წ.) წარმოადგინეს NAD(P)H-სისტემათა მონაწილეობის სქემები ციტოქრომ P450-ის მიერ განხორციელებულ ჰიდროქსილირების რეაქციებში. საჭიროდ ვთვლით თვალსაჩინოებისათვის მოვიყვანოთ ორივე სქემა (ნახ. 7.5 და 7.6).



ნახ. 7.5. ელექტრონების გადატანა ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანებში (ესტაბრუკის მიხედვით). R – უჯერი ცხიმოვანი მჟავაა, S – ჰიდროქსილირების სუბსტრატია.



ნახ. 7.6. რედოქს-ჯაჭვებს შორის რედუცირებადი ექვივალენტების ცვლის შესაძლო გზები (არჩაკოვის მიხედვით). სრული ისრებით აღნიშნულია ელექტრონთა ყველაზე სავარაუდო ცვლის გზები.

როგორც ვხედავთ, ამ ორ სქემას შორის პრინციპული განსხვავებაა. ნახ. 7.5-ზე მოცემულ სქემაზე არაა დაკონკრეტებული ფლავოპროტეინისა და ციტოქრომ P450-ს შორის არსებული შუალედური გადამტანი და იგი დაუდგენელ X-კომპონენტად ითვლება. ნახ. 7.6-ზე წარმოდგენილი სქემის თანახმად კი ამ უბანზე ფუნქციონირებს ციტოქრომ b_5-ის ქვეფრაქცია, რომელიც მიკროსომებში ამ ჰემოპროტეინის საერთო შემცველობის 20–30%-ს არ აღემატება.

ესტაბრუკის სქემის მიხედვით ელექტრონთა გადატანის NADPH-ისა და NADH-ის რედოქს-ჯაჭვები დამოუკიდებლად ფუნქციონირებენ. NADPH-ის ჟანგვის სისტემა ციტოქრომ P450-ის აღდგენისათვის საჭირო პირველ ელექტრონს, ხოლო NADH-ის ჟანგვის გზა ციტოქრომ b_5-ის გავლით ჟანგბადის გააქტივებისათვის საჭირო მეორე ელექტრონს იძლევა. არჩაკოვის სქემის მიხედვით კი ელექტრონთა გადატანის ორივე გზას საერთო უბანი გააჩნია და ყოველ ჯაჭვს ჰიდროქსილირებისათვის აუცილებელი ორივე ელექტრონით უზრუნველყოფს.

არსებული ფაქტები ჯერჯერობით არ იძლევიან რომელიმე სქემის უტყუარობის სრულ გარანტიას.

ნიკოტინამიდური კოფერმენტების თანამყოფობისას ჰემოპროტეინის აღდგენის სიჩქარის გაზომვა საშუალებას იძლევა, დადგინდეს რედოქს-ჯაჭვების შიგნით ელექტრონთა გადატანის სიჩქარეების კონსტანტები, აგრეთვე NADH-ის ჟანგვის ჯაჭვიდან NADPH-ის ჟანგვის ჯაჭვზე ელექტრონთა გადატანის რეაქციის სიჩქარეთა კონსტანტები. ამ შემთხვევაში შეუძლებელია გაიზომოს მხოლოდ NADPH-სპეციფიკური რედოქს-ჯაჭვიდან NADH-ის ჟანგვის ჯაჭვზე ელექტრონის გადატანის სიჩქარე. მიუხედავად ამისა, NADPH-ით ციტოქრომ b_5-ის აღდგენის მრუდი გვიჩვენებს, რომ ეს სიჩქარე საკმაოდ მაღალია და NADPH-ის ჟანგვის ჯაჭვში ციტოქრომ b_5-ის აღდგენის სიჩქარესთან სავსებით შესადარებელი სიდიდეა. ამ მრუდზე არ ჩნდება „გადატეხის წერტილები", რომლითაც შეიძლებოდა NADPH-სადმი სპეციფიკური ფლავოპროტეინ-რედუქტაზით ციტოქრომ b_5-ის ორი ქვეფრაქციის განსხვავებული სიჩქარით აღდგენა ეჩვენებინათ. საფიქრებელია, რომ NADPH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინით ორივე ციტოქრომი ერთნაირი სიჩქარით აღდგება, ანუ NADPH-ის ჟანგვის ჯაჭვიდან NADH-ის ჟანგვის ჯაჭვზე ელექტრონთა გადატანა მიმდინარეობს იმავე, ან უფრო მეტი სიჩქარით, რაც თვით NADPH-ის ჟანგვის ჯაჭვში ციტოქრომ b_5-ის აღდგენას გააჩნია. ვინაიდან NADH-ის ჟანგვის ჯაჭვში ციტოქრომ b_5-ის შემცველობა NADPH-ის ჟანგვის ჯაჭვთან შედარებით გაცილებით მაღალია, ამიტომ NADPH-ის ჟანგვის ჯაჭვიდან NADH-ის ჟანგვის ჟაჭვზე ელექტრონთა გადატანის რეაქციის სიჩქარის კონსტანტა არ შეიძლება NADPH-ციტოქრომ b_5-რედუქტაზული რეაქციის სიჩქარის კონსტანტაზე ნაკლები იყოს.

რედოქს-ჯაჭვებს შორის ელექტრონთა გადანაწილების ზუსტი უბნების დასადგენად შესწავლილ იქნა ფერმენტ პრონაზას ეფექტურობა: დაბალი კონცენტრაციებისას მას NADPH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინის შერჩევითი სოლუბილიზებისა და ამდენად, ციტოქრომების b_5-ისა და P450-ის აღდგენის სიჩქარეზე ზემოქმედების უნარი გააჩნია. საინკუბაციო ნარევში პრონაზის დამატებისას მნიშვნელოვნად ქვეითდება NADPH-ით ციტოქრომ b_5-ის აღდგენის რეაქციის სიჩქარე, მაგრამ პრაქტიკულად არ იცვლება NADH-ით მისი აღდგენა. ამგვარად, თუ NADH-ის თანამყოფობისას ციტოქრომ P450-ის აღდგენა NADH-რედოქს-ჯაჭვიდან NADPH-ის ჟანგვის ჯაჭვზე ელექტრონების გადასვლის შედეგია, მაშინ მიკროსომების პრონაზით დამუშავებას ამ რეაქციის ისეთივე ინჰიბირება უნდა გამოეწვია, როგორსაც ელექტრონთა

NADPH-სპეციფიკური გადატანის სხვა რეაქციები განიცდიან. ამის საპირისპიროდ აღმოჩნდა, რომ მიკროსომების პროტეაზული დამუშავება NADH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზულ რეაქციაზე არ მოქმედებს. ეს შედეგი თავისთავად გამორიცხავს NADPH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინის მონაწილეობას ელექტრონთა საბოლოო გადატანაში NADH-ის ჟანგვის ჯაჭვიდან NADPH-ის ჟანგვის ჯაჭვზე. სხვაგვარად რომ ითქვას, რედოქს-ჯაჭვებს შორის ელექტრონთა გადანაწილება წარმოებს არა საწყის – ფლავოპროტეინულ უბანზე, არამედ მომდევნო – ციტოქრომების დონეზე. ამის სასარგებლოდ მეტყველებს ის ფაქტიც, რომ მიკროსომებში არაა იდენტიფიცირებული NADH + NADP → NAD + NADPH რეაქციის მაკატალიზებელი ფერმენტი – ტრანსდეჰიდროგენაზა.

ანალოგიური შედეგები იქნა მიღებული დიმეთილანილინის N-დემეთილირების რეაქციის სიჩქარეზე პროპილგალატის მაინჰიბირებელი მოქმედების შესწავლითაც, როდესაც კოსუბსტრატებად NADPH და NADH გამოიყენებოდა. ეს ნივთიერება ურთიერთქმედებს და თრგუნავს NADPH-სპეციფიკურ ფლავოპროტეინს. NADH-ის ჟანგვის ჯაჭვიდან NADPH-ის ჟანგვის ჯაჭვში ელექტრონთა გადატანა საწყის ფლავოპროტეინულ უბანზე რომ ხდებოდეს, აღნიშნულ ინჰიბიტორს უნდა მოეხსნა NADPH-ის თანამყოფობით ინდუცირებულ დემეთილირების რეაქციაზე NADH-ის მასტიმულირებელი მოქმედება. გარდა ამისა, პროპილგალატს უნდა დაეთრგუნა NADH-ის თანამყოფობისას ციტოქრომების – b_5-ისა და P450-ის აღდგენის სიჩქარე. ჩატარებულმა გამოკვლევებმა აჩვენეს, რომ ეს ინჰიბიტორი აბსოლუტურად არაეფექტურია NADH-დამოკიდებული რეაქციების მიმართ.

მიკროსომების ორ სუნთქვით ჯაჭვს შორის ელექტრონთა ცვლის შესაძლო პუნქტი, როგორც ჩანს, ციტოქრომ b_5-ის დონეა. ამასთან, ყოველთვის არ ხდება ელექტრონთა გადატანა FP_2-დან ციტოქრომ P450-ზე. მძლავრი NADH-ციტოქრომ b_5-რედუქტაზული სისტემის არსებობისას NADH-ის ჟანგვის ჯაჭვში ციტოქრომ b_5 მთლიანად აღდგენილ მდგომარეობაშია და მხოლოდ NADH-ის სიჭარბისას შეიძლება ელექტრონის გადატანის ეს გზა ჩაირთოს: NADH → FP_2 → ციტოქრომ P450.

არსებობს ექსპერიმენტული მონაცემები, რომლებიც მიკროსომებში ასეთი ფერმენტული კომპლექსის ფუნქციონირებას ადასტურებენ. თუმცა NADH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზის გამოყოფილი პრეპარატი ციტოქრომ b_5-ს მხოლოდ კვალის სახით შეიცავს.

განხილული ფაქტებიდან გამომდინარე, უნდა აღინიშნოს, რომ NADPH-ის ჟანგვის ჯაჭვიდან NADH-ის ჟანგვის ჯაჭვზე რედუცირებადი ექვივალენტების გადატანა შეიძლება ხდებოდეს ან ამ უკანასკნელში მყოფი ციტოქრომ b_5-ის NADPH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინით უშუალო აღდგენის გზით, ან ამ ციტოქრომზე ელექტრონთა გადატანით NADPH-დამოკიდებული გზით ციტოქრომ b_5-დან. ამ რეაქციის სიჩქარე NADPH-ის ჟანგვის ჯაჭვში ციტოქრომ b_5-ის აღდგენის სიჩქარის ტოლია.

NADH-სპეციფიკური ჯაჭვიდან NADPH-ის ჟანგვის ჯაჭვზე ელექტრონთა გადასატანად შეიძლება გამოირჩეს სამი ყველაზე შესაძლო გზა:

1. უშუალოდ NADH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინიდან ციტოქრომ P450-ზე;
2. უშუალოდ NADH-დამოკიდებული გზის ციტოქრომ b_5-დან ციტოქრომ P450-ზე;
3. NADH-ის ჟანგვის ჯაჭვის ციტოქრომ b_5-დან NADPH-ის ჟანგვის გზით ციტოქრომ b_5-ზე.

ამ რეაქციათა სიჩქარეები ძლიერ მცირეა.

წარმოდგენილ სქემებს საერთო ის გააჩნიათ, რომ ორივეში დაშვებულია ციტოქრომ b_5-დან ციტოქრომ P450-ზე ელექტრონთა უშუალო გადატანის შესაძლებლობა. NADH-რედოქს-ჯაჭვიდან ციტოქრომ P450-ჰიდროქსილაზურ სისტემაზე ციტოქრომ b_5-ის საშუალებით ელექტრონთა გადატანა ამჟამად დადასტურებულ ფაქტად შეიძლება მივიჩნიოთ.

ამგვარად, შეგვიძლია სარწმუნოდ მივიღოთ, რომ NADH-ის ჟანგვით ჯაჭვში არ არსებობს ელექტრონთა ტერმინალური აუტოოქსიდაბელური აქცეპტორი. ამ ჯაჭვში ციტოქრომ b_5 მუდმივად აღდგენილ მდგომარეობაში იმყოფება და ელექტრონთა თავისებური კოლექტორის როლს ასრულებს, საიდანაც აღმდგენელი ექვივალენტების გადინება შეიძლება განხორციელდეს ან მიკროსომების NADPH-დამოკიდებული რედოქს-ჯაჭვით, ან მიტოქონდრიის ციტოქრომოქსიდაზული სისტემით, რომელზეც მომდევნო პარაგრაფში გვექნება საუბარი.

7.2.2 ელექტრონთა ტრანსმემბრანული ცვლა მიკროსომასა და მიტოქონდრიას შორის

ელექტრონთა ტრანსმემბრანული მიგრაცია საყოველთაოდ ცნობილი ფაქტია. კონკრეტულ შემთხვევებში რედუცირებადი ექვივალენტების მემბრანათა შორის გადატანა შეიძლება განხორციელდეს ორ მეზობელ მიკროსომულ მემბრანას შორის, ორ მიტოქონდრიულ მემბრანას შორის, ან მიკროსომულ და მიტოქონდრიულ მემბრანებს შორის. მემბრანული ქსენობიოქიმიისათვის განსაკუთრებით საყურადღებოსა და საინტერესოს მესამე შემთხვევა წარმოადგენს, რადგან:

1. მიტოქონდრიიდან მიკროსომაზე, კერძოდ, NADPH-სპეციფიკურ რედოქს-ჯაჭვზე ელექტრონთა გადასვლას თან ახლავს ამ უკანასკნელის ჟანგვითი უნარის გაძლიერება და შესაბამისად, ქსენობიოტიკთა მთლიანი ბიოდეგრადაციის პროცესის საწყისი, სიჩქარემალიმიტირებელი სტადიის – ჰიდროქსილირების რეაქციის სიჩქარის მნიშვნელოვანი ზრდა. მაშასადამე, ამ შემთხვევაში ადგილი აქვს მიტოქონდრიის მხრიდან ქსენობიოტიკთა ჟანგვითი გარდაქმნების რეგულაციას აღმდგენელი ექვივალენტების დონეზე. ლიტერატურაში ეს ფენომენი „მიტოქონდრიული კონტროლის" სახელწოდებით მოიხსენიება. ამ რეგულატორული მექანიზმის კიდევ ერთი ბიოლოგიური მნიშვნელობა იმაში მდგომარეობს, რომ ენდოპლაზმურ მემბრანებში ქსენობიოტიკთა ჟანგვის გაძლიერებით, მიტოქონდრია თავს იზღვევს მაღალი კონცენტრაციებით მასში უცხო ნივთიერებების მოხვედრისაგან, რომლებიც სუნთქვითი ჯაჭვის (ციტოქრომოქსიდაზური სისტემის, განსაკუთრებით პირველი კომპლექსის – NADH-CoQ-რედუქტაზის) ძლიერ ინჰიბირებასა და ენერგეტიკული ცვლიდან მიტოქონდრიის გამოთიშვას იწვევს.
2. მიკროსომული NADPH-სპეციფიკური ჟანგვის ჯაჭვიდან მიტოქონდრიაზე რედოქს-ექვივალენტების გადატანით აქტიურდება ციტოქრომოქსიდაზური სისტემა, რაც ენერგეტიკული შეუღლებისა და მიტოქონდრიის (მთლიანად უჯრედის) ენერგეტიკული სტატუსის ზრდაში მდგომარეობს. ასეთი ფუნქციის შეძენით მიკროსომული ჟანგვის სისტემა, სხვა მეტაბოლური გზების ანალოგიურად, „სრულ უფლებებშია აღდგენილი" ენერგეტიკული და პლასტიური ცვლის თვალსაზრისით. აქ მნიშვნელოვანია მეორე გარემოებაც: მიტოქონდრიის შიდა მემბრანა ექსტრამიტოქონდრიული NADPH-ისათვის განუვლადია; ამიტომ ენერგეტიკული საჭიროებებისათვის მისი აღდგენილი ექვივალენტების ასეთი უშუალო და პირდაპირი გამოყენება შეუძლებელია. იმ შემთხვევაში, როდესაც მიკროსომული NADPH-სპეციფიკური ჯაჭვი ქსენობიოტიკის ჰიდროქსილირებით არაა დაკავებული (მისი ციტოქრომ b_5 „მოცლილია"), მას ამ ნიკოტინამიდური კოფერმენტის თავისუფალი, ჰიდროქსილირებასთან არაშეუღლებული ჟანგვა და მისი აღმდგენელი ექვივალენტების მიტოქონდრიაზე გადაცემა ძალუძს. მაშასადამე, NADPH-ის თავისუფალმა ჟანგვამ შეიძლება მიკროსომისა და მიტოქონდრიის ენერგეტიკული შეუღლება განახორციელოს. ცხადია, ამ შემთხვევაში სახეზე გვექნება NADPH-ის ელექტრონების მიტოქონდრიული რეალიზაციის კიდევ ერთი ალტერნატიული გზა.

7.2.3 მიტოქონდრიული კონტროლი

პირველად იგი ღვიძლის ჰეპატოციტებში იქნა გამოვლენილი (სინტი, შენკმანი და სხვ., 1972–1973 წ.წ.) და მისი არსი მიტოქონდრიული ჟანგვის სუბსტრატებით ციტოქრომ P450-ის I-ტიპის ქსენობიოტიკთა ჰიდროქსილირების სტიმულაციაში მდგომარეობს. სხვაგვარად რომ ვთქვათ, მიტოქონდრიები ენდოპლაზმურ მემბრანებში უცხო ნაერთთა ბიოტრანსფორმაციის უჯრედული კონტროლის ადგილს წარმოადგენენ. მიტოქონდრიებისა და მიკროსომების კომბინირებულ სისტემაში ამ კონტროლის განსახორციელებლად ორი ყველაზე შესაძლო მექანიზმი იკვეთება:

1. მიტოქონდრიიდან მიკროსომაზე რედუცირებადი ექვივალენტების გადატანა ორი (მიტოქონდრიული და მიკროსომული) ციტოქრომ b_5-ის საშუალებით, რისთვისაც აუცილებელი პირობაა ორივე ტიპის მემბრანულ სტრუქტურათა უშუალო კონტაქტი;
2. პირიდინნუკლეოტიდების გაშუალებული გადატანა მალატ-ასპარტატული და იზოციტრატული შუნტირებით (მაქოსებური მექანიზმით), როდესაც შიდამიტოქონდრიულ NADH-ს მიკროსომულ ჰიდროქ-

სილირებაში მონაწილეობის მიღება შეუძლია ციტოქრომ P450-სუბსტრატის კომპლექსზე ელექტრონის გადატანის გზით.

მაშასადამე, მიტოქონდრიული კონტროლის განხორციელებისას მიკროსომის ელექტრონთა სატრანსპორტო სისტემა ქსენობიოტიკთა ჟანგვითი დეგრადაციისათვის საჭირო ენერგიას მიტოქონდრიებიდან იღებს არა ATP-ს ქიმიური ენერგიის, არამედ სათანადო ენერგიის მქონე ელექტრონების სახით.

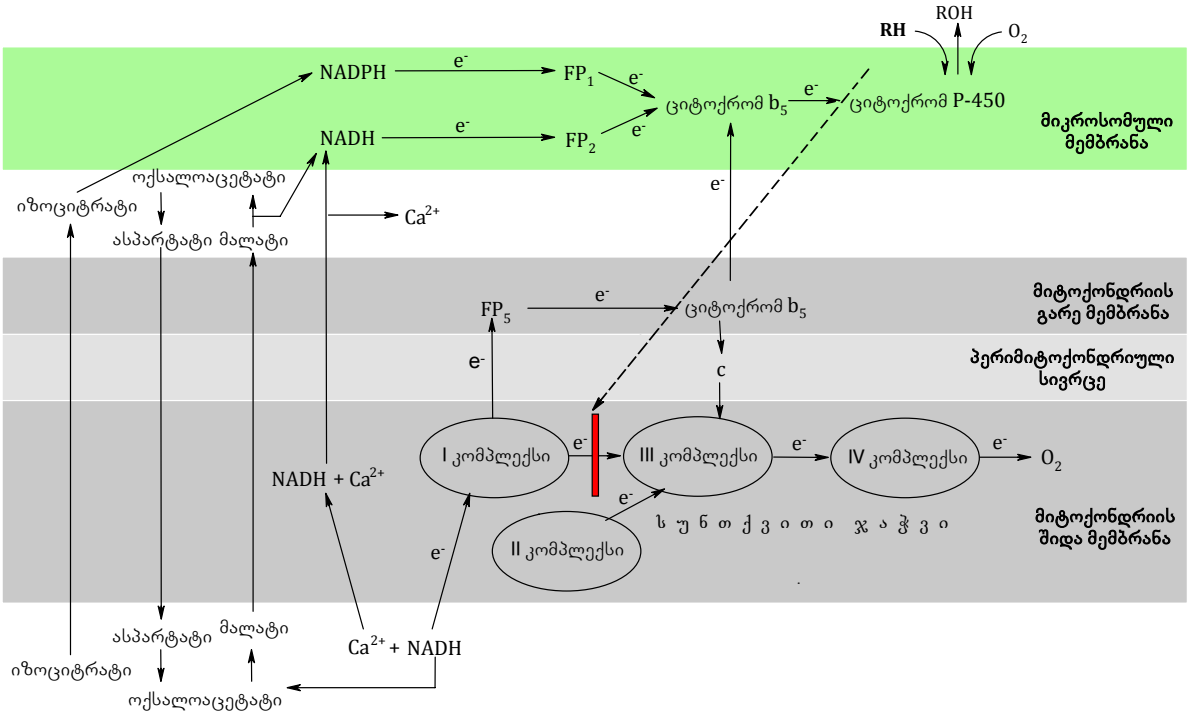
მიტოქონდრიულ კონტროლს სტრუქტურული ასპექტებიც გააჩნია. ელექტრონული მიკროსკოპიით ნაჩვენებია, რომ კომბინირებულ სისტემაში პირუვატის დამატებისას ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანები ვეზიკულებად გარდაიქმნებიან და მიტოქონდრიის გარშემო ორიენტირდებიან. ამ დროს, როგორც ჩანს, აუცილებელი ხდება „მოცლილი" ციტოქრომ b_5-ის დიდი რაოდენობით გამოყენება, რათა მოძებნილ იქნას მემბრანულ სტრუქტურათა საკონტაქტო ადგილები ამ უბნებზე რედოქს-პოტენციალების სწრაფად გასათანაბრებლად. ელექტრონთა ტრანსმემბრანული გადატანა მიტოქონდრიული ფილამენტის ერთგანზომილებიან და ენდოპლაზმური ბადის ცისტერნათა ორგანზომილებიან სივრცეში დიფუზიის გაძლიერების პირობებს ქმნის. საფიქრებელია, რომ უჯრედის სხვადასხვა უბნებში რედოქს-პოტენციალები ამ გზით უფრო სწრაფად თანაბრდება, ვიდრე ციტოზოლის სამგანზომილებიან სივრცეში მეტაბოლიტებისა და კოფაქტორების თავისუფალი დიფუზიით.

ცხოველურ ქსოვილში მიტოქონდრიული კონტროლის რეალური არსებობა მომდევნო წლებში სხვა ავტორთა მიერაც იქნა დადასტურებული. პროცესის რეგულატორულ მექანიზმს დღეს შემდეგი ახსნა აქვს: ქსენობიოტიკის მაღალი კონცენტრაცია, რომელმაც ციტოქრომ P450 სრულად გააჯერა, მიტოქონდრიაში შეიღწევა და სუნთქვითი ჯაჭვის ინჰიბირებას იწვევს. ამ პირობებში ადგილი აქვს მიტოქონდრიიდან მიკროსომაზე ციტოქრომ P450-ის მაქსიმალური ფუნქციონირებისათვის საჭირო აღმდგენელი ექვივალენტების დამატებითი ნაკადის წარმოქმნას. ამის შედეგად იზრდება ქსენობიოტიკის ჟანგვის სიჩქარე, რის შედეგადაც მიტოქონდრიულ სუნთქვაზე მისი მაბლოკირებელი მოქმედება მოიხსნება. საფიქრებელია, რომ მიტოქონდრიის NADH-დეჰიდროგენაზიდან (სუნთქვითი ჯაჭვის I ანსამბლიდან) ელექტრონთა ტრანსმემბრანულ გადატანაში ჩართულია ციტოქრომ b_5-ის ორივე (მიტოქონდრიის გარე მემბრანისა და მიკროსომის) ქვეფრაქცია. ამ ვარაუდს ადასტურებს ერთი მხრივ, მიტოქონდრიულ კონტროლში სუქცინატის (სუნთქვითი ჯაჭვის II ანსამბლის სუბსტრატის) აბსოლუტური არაეფექტურობა, ხოლო მეორე მხრივ, ქსენობიოტიკის ჟანგვის გაძლიერება I კომპლექსის ინჰიბიტორებით – როტენონითა და ამიტალით. ქსენობიოტიკთა ჟანგვაში ასეთი დახვეწილი რეგულატორული მექანიზმის არსებობის მიუხედავად, მაინც ითვლება, რომ ელექტრონთა მიტოქონდრიული წყარო ჰიდროქსილირების პროცესისათვის მაინც დამხმარეა და იმ წყაროსთან შედარებით, რომელსაც მიკროსომული NADPH-დამოკიდებული ელექტრონთა სატრანსპორტო გზა წარმოადგენს, მეორეხარისხოვანია.

ყოველივე ზემოთქმული შეგვიძლია წარმოვიდგინოთ სქემატურად (ნახ. 7.7), რომელშიც გათვალისწინებულია მიტოქონდრიულ კონტროლში იზოციტრატული და მალატ-ასპარტატული მაქოსებური მექანიზმების მონაწილეობაც.

რა ვითარება გვაქვს ამ მიმართებით მცენარეულ უჯრედში? ჩვენს ლაბორატორიაში, უპირველეს ყოვლისა, შეისწავლებოდა ქსენობიოტიკის (დიმეთილანილინის) გავლენა მიტოქონდრიებში სუქცინატისა და იზოციტრატის ჟანგვაზე. აღმოჩნდა, რომ პირველის ჟანგვის სიჩქარე 1/3-ით ქვეითდება, მაგრამ სუნთქვითი კონტროლი უცვლელი რჩება. უფრო ძლიერ ინჰიბირებას განიცდის იზოციტრატის ჟანგვა. ამ პროცესის სიჩქარე ნახევრდება, ხოლო სუნთქვითი კონტროლის მნიშვნელობა 3-დან 2.5-მდე მცირდება. მაშასადამე, დიმეთილანილინი უდავოდ ინჰიბიტორულად მოქმედებს სუნთქვითი ჯაჭვის, და განსაკუთრებით, მისი I კომპლექსის ფუნქციონირებაზე.

მცენარის მიკროსომებისა და მიტოქონდრიების კომბინირებულ სისტემაში დიმეთილანილინის N-დემეთილირება ძლიერდება მალატის, იზოციტრატის და სუქცინატის დამატებით, ე.ი. დიმეთილანილინის მიკროსომული ჟანგვა მიტოქონდრიული კონტროლის ქვეშ იმყოფება. საყურადღებოა, რომ ეს ეფექტი ვლინდება კომბინირებულ სისტემაში, მაგრამ არა მთლიან ქსოვილში.



ნახ. 7.7. ქსენობიოტიკების ჰიდროქსილირების „მიტოქონდრიული კონტროლის" სავარაუდო სქემა. პუნქტირით მოცემულია ქსენობიოტიკის მაინჰიბირებელი მოქმედება სუნთქვით ჯაჭვზე.

ლიმონმჟავას ციკლის ინტერმედიატების მასტიმულირებელი მოქმედება ჩამორჩება NADPH-ის ეფექტს. ამასთან, NADPH-ით მიღწეული ქსენობიოტიკის ჟანგვის სტიმულაცია მიტოქონდრიის სუბსტრატთა დამატებისას აღარ იზრდება, ე.ი. საინკუბაციო სუსპენზიაში ეგზოგენურად დამატებული NADPH-ის თანამყოფობისას, მიტოქონდრიული კონტროლი აზრს კარგავს და იხსნება. მნიშვნელოვანია ისიც, რომ ქსენობიოტიკის დასაჟანგად საჭირო ელექტრონები ციტოქრომ P450-მა შეიძლება ცალკეულად მიიღოს ან მხოლოდ NADPH-დან, ან მხოლოდ მიტოქონდრიიდან, მაგრამ უპირატესობა პირველს ენიჭება.

ცდების ცალკე სერიაში კომბინირებულ სისტემას ციტოქრომოქსიდაზის დასაბლოკად ნატრიუმის აზიდს ვამატებდით. ამ დროს მიტოქონდრიიდან მიკროსომაზე ელექტრონთა მიგრაციისათვის ოპტიმალური პირობები იქმნება. პროცესის ინტენსივობას ამჯერად ციტოქრომების P450-ისა და b_5-ის აღდგენის კინეტიკით ვაფასებდით. მიტოქონდრიულ ჟანგვის სუბსტრატებთან შედარებით, NADPH-ის მოქმედების ეფექტი ამ შემთხვევაშიც უფრო მაღალი აღმოჩნდა. უნდა აღინიშნოს, რომ ორივე ციტოქრომის აღდგენის დონეები ყველა ვარიანტში ერთმანეთთან კორელაციაშია, რაც მიტოქონდრიულ კონტროლში ციტოქრომ b_5-ის უშუალო მონაწილეობაზე მიუთითებს.

მიღებული შედეგებიდან ყურადღებას იმსახურებს N-დემეთილირებაზე სუქცინატის მასტიმულირებელი მოქმედება, რაც პროცესში სუნთქვითი ჯაჭვის II კომპლექსის (სუქცინატდეჰიდროგენაზის) მონაწილეობის მაჩვენებელია. როგორც ჩანს, ამ კომპლექსიდან ელექტრონები პირდაპირ ხვდებიან მიკროსომების NADPH-სპეციფიკურ ჟანგვით ჯაჭვზე. ამ ფაქტს ადასტურებს სუქცინატდეჰიდროგენაზის ინჰიბიტორების – მალონატისა და ოქსალოაცეტატის დამთრგუნველი მოქმედება მიკროსომული ციტოქრომების აღდგენაზე. გარდა ამისა, სუქცინატის ეფექტი არამგრძნობიარე აღმოჩნდა როტენონის მოქმედების მიმართ, რაც იმის მაჩვენებელია, რომ ამ დროს მიგრაციაში სუნთქვითი ჯაჭვის I კომპლექსი არ მონაწილეობს.

მიტოქონდრიებიდან მიკროსომებზე ელექტრონების გადატანის ინტენსივობა დამოკიდებულია ჟანგვისა და ფოსფორილების შეუღლების ხარისხზე. ჩვენ შევძელით გვეჩვენებინა, რომ ციტოქრომ P450-ის აღდგენის მაღალი სიჩქარე დაბალი ენერგეტიკული შეუღლების, ან ჟანგვისა და ფოსფორილების 2,4-დინიტროფენოლით გათიშვისას მიიღება. ADP-ს დამატებით შეუღლების გაზრდისას პირიქით, ჰემოპრო-

ტეინის აღდგენის სიჩქარე მუხრუჭდება. მაშასადამე, მიტოქონდრიიდან მიკროსომაზე ელექტრონების მიგრაციის ერთ-ერთ აუცილებელ პირობას სუნთქვით ჯაჭვში ელექტრონების თავისუფალი ნაკადის არსებობა წარმოადგენს.

სავსებით მისაღებია, რომ მიტოქონდრიიდან მიკროსომაზე ელექტრონების გადატანაში ერთდროულად სუნთქვითი ჯაჭვის I, II და III კომპლექსები მონაწილეობენ, მაგრამ ენერგეტიკული თვალსაზრისით უფრო ხელსაყრელია, რომ ელექტრონთა მიგრაცია II და III კომპლექსიდან ხდებოდეს, რადგან აქ ელექტრონს შედარებით დაბალი ენერგია აქვს. რაც შეეხება I კომპლექსიდან მიკროსომებზე ელექტრონთა პირდაპირ გადატანას, იგი იძულებითი გზა უნდა იყოს, რომელიც III კომპლექსის ბლოკირებისას იწყებს ფუნქციონირებას. მიტოქონდრიული კონტროლის განხორციელებაში ციანიდ-რეზისტენტული სუნთქვის სისტემებიც შეიძლება მონაწილეობდნენ, რადგან მათ bc_1-კომპლექსზე ელექტრონთა უშუალო შემოტანის უნარი აქვთ.

7.2.4 NADPH-ის თავისუფალი ჟანგვა მიკროსომებში

ცხოველური ქსოვილისა და ბაქტერიების მონოოქსიგენაზებისაგან განსხვავებით, ღვიძლის ციტოქრომ P450 არც ერთ სუბსტრატს არ ჟანგავს სრული შეუღლებით და NADPH-ის რედოქს-ექვივალენტების ხარჯვა ყოველთვის არაა დაკავშირებული ქსენობიოტიკის ჰიდროქსილირებასთან. მისი გარკვეული ნაწილი სხვა ოქსიდაზურ რეაქციებს ხმარდება. ნიკოტინამიდური კოფერმენტის ასეთ ჟანგვას თავისუფალი ეწოდება.

მთელ რიგ კვლევით ცენტრებში, და მათ შორის ჩვენს ლაბორატორიაშიც, ნაჩვენები იქნა, რომ რეაქციაში – SH_2 + NADPH + H^+ + O_2 → SHOH + NADP + H_2O, ექსპერიმენტულად მიღებული მონაცემები არასოდეს პასუხობენ სტექიომეტრიას: NADPH : SH_2 : O_2 = 1 : 1 : 1. აღმოჩნდა, რომ ელექტრონული დონორის მოლეკულათა ნაწილი იმ ჟანგბადის აღდგენას ხმარდება, რომლის სუბსტრატში ჩანერგვაც არ ხდება. ამ მოვლენას – გათიშვას, ხოლო სუბსტრატებს, რომელთა თანამყოფობის დროსაც ეს მოვლენა შეინიშნება, გამთიშველებს უწოდებენ.

გათიშვის ეფექტს ჩვეულებრივ უკავშირებენ სხვადასხვა სუბსტრატული სპეციფიკურობის მქონე ციტოქრომ P450-ის მრავლობითი ფორმების არსებობას, რადგან მრავალ ოქსიდაზურ რეაქციაში, რომლებიც თავისუფალი ჟანგვის სისტემებს მიეკუთვნებიან, O_2-ის აღდგენა ამ ჰემოპროტეინით კატალიზდება. ამ დროს NADPH-ის რედოქს-ექვივალენტები სხვადასხვა ოქსიდაზურ რეაქციებზე ნაწილდება, სადაც ელექტრონულ დონორს O_2 წარმოადგენს. ამ უკანასკნელის ნაწილი აქტიურ ფორმებად (სუპეროქსიდად და პეროქსიდად) აღდგება, ნაწილი კი ენდოგენური სუბსტრატის ჟანგვას ხმარდება.

ეგზოგენური სუბსტრატის გარეშე მიკროსომებში NADPH-ის თავისუფალი ჟანგვა ოთხი სხვადასხვა გზით შეიძლება წარიმართოს:

$$\mathrm{NADPH + 2O_2 \longrightarrow NADP + H^+ + 2O_2^{-\bullet}} \qquad (1)$$

$$\mathrm{NADPH + H^+ + O_2 \longrightarrow NADP + H_2O_2} \qquad (2)$$

$$\mathrm{2NADPH + 2H^+ + O_2 \longrightarrow 2NADP + 2H_2O} \qquad (3)$$

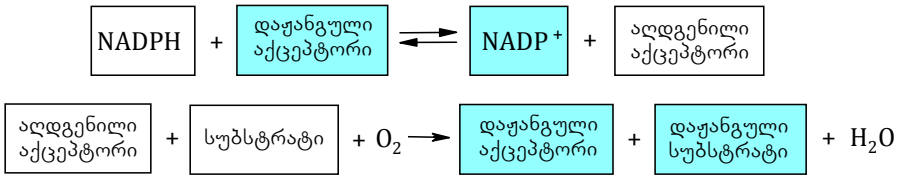
$$\mathrm{NADPH + H^+ + O_2 + XH \longrightarrow NADP + XOH + H_2O} \qquad (4)$$

პირველი სამი – ოქსიდაზური რეაქციაა, მეოთხე – მონოოქსიგენაზური მექანიზმით ენდოგენური სუბსტრატის (XH) ჟანგვაა. პირველ რეაქციაში 2 მოლი $O_2^{-\bullet}$-ის წარმოქმნაზე 1 მოლი NADPH იხარჯება. H_2O_2-ის წარმოქმნისას NADPH ექვიმოლურად იჟანგება, ხოლო მისი სიჭარბე, რომელიც $O_2^{-\bullet}$-ისა და H_2O_2-ის წარმოქმნაზე არ იხარჯება, წყლის წარმოქმნას ხმარდება. ეგზოგენური სუბსტრატების თანამყოფობისას ციტოქრომ P450-ს სამი ტიპის ოქსიდაზური რეაქციის კატალიზება შეუძლია. ამოცანა აქ იმაში მდგომარეობს, რომ გაირკვეს ამ რეაქციებიდან რომელი მიმდინარეობს ნამდვილად მიკროსომებში და როგორია თითოეული მათგანის წილი ჟანგბადის აქტივაციის საერთო რეაქციაში.

ჩვენს ლაბორატორიაში ინჰიბიტორული ანალიზით სარწმუნოდ იქნა ნაჩვენები, რომ მცენარის მიკროსომებში NADPH-ის თავისუფალი ჟანგვა რამდენიმე ოქსიდაზური რეაქციით ხორციელდება. მათი დათრგუნვა მხოლოდ ნახშირბადის მონოოქსიდის, ნატრიუმის აზიდის და *p*-ქლორმერკურიბენზოატის ერთობლივი მოქმედებით მიიღება. მაშასადამე, მიკროსომებში NADPH სპეციფიკური (ციტოქრომ P450-დამოკიდებული) და არასპეციფიკური (Fe^{3+}-ისა და SH-ჯგუფების შემცველ ფერმენტებზე დამოკიდებული) გზებით იჟანგება. აზიდით არასპეციფიკური გზის ინჰიბირება NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზის აქტივობის ზრდას იწვევს. ამასთან, ქსენობიოტიკის მონოოქსიგენირებასთან შეუღლებული NADPH-ის ჟანგვა ყოველთვის თავისუფალ ჟანგვაზე უფრო მაღალი სიჩქარით მიმდინარეობს. ეს შედეგები იმაზე მიუთითებენ, რომ NADPH-ის მომხმარებელ სპეციფიკურ და არასპეციფიკურ ოქსიდაზებს შორის მარტივი კონკურენცია არსებობს, რაც ელექტრონული აქცეპტორების განსხვავებული რედოქს-პოტენციალებით უნდა იყოს განპირობებული. ქსენობიოტიკის თანამყოფობისას NADPH-ის მოხმარების სიჩქარის ზრდა იმის მაჩვენებელია, რომ ციტოქრომ P450-ის სუბსტრატთან დაკავშირება სპეციფიკური ჟანგვის გზის გაძლიერებას იწვევს, სადაც ნიკოტინამიდური კოფერმენტის მთელი აღმდგენელი პოტენციალი ქსენობიოტიკის ჟანგვას ხმარდება.

მცენარის მიკროსომულ ფრაქციაში NADPH-ის მზარდი კონცენტრაციების შეტანისას ჯერ გაჯერების მომენტი, შემდეგ კი ჟანგვის სიჩქარის დაქვეითება დავაფიქსირეთ. განსაზღვრულ კონცენტრაციამდე NADPH-ის თავისუფალი ჟანგვა მიხაელის-მენთენის განტოლებას ემორჩილება (K_M=0.2 mM), ანუ კლასიკურ ფერმენტულ რეაქციას წარმოადგენს. NADPH-ის გამჯერებელი კონცენტრაციებისას თვით კოფერმენტით მიღებული ინჰიბირება მისი დაჟანგული ფორმით ან თავისუფალი ჟანგვის რომელიმე პროდუქტით უნდა იყოს გამოწვეული. ეს მოვლენა ციტოქრომ P450-ის ინაქტივაციის შედეგი არაა, რადგან შექმნილ სიტუაციაში ჰემოპროტეინი მონოოქსიგენაზურ აქტივობას ინარჩუნებს (ფრაქცია მაღალი სიჩქარით ჟანგავს დიმეთილანილინს). საფიქრებელია, რომ NADPH-ის სიჭარბისას მოქმედებაში მოდის გარკვეული რეგულატორული მექანიზმი, რომლის საშუალებითაც NADPH-ის აღმდგენელი ექვივალენტების უფრო რაციონალური რეალიზაცია ხდება. ასეთი მექანიზმის არსებობას სხვა მონაცემებიც ადასტურებენ: ანაერობულ პირობებში NADPH-ის თავისუფალი ჟანგვის შეწყვეტისას, ჟანგბადის დეფიციტის დადგომისთანავე, ნიკოტინამიდური კოფერმენტის დაჟანგული ფორმის აღდგენა შეინიშნება. NADPH-ის ამგვარი „უკუაღდგენა" განსაკუთრებით მკაფიოდ სარეაქციო არეში $NADP^+$-ის დამატებისას შეინიშნება. ასეთ სურათს ადგილი არა აქვს ციტოქრომ c-ს ან $K_3[Fe(CN)_6]$-ის საშუალებით მიკროსომული რედოქს-ჯაჭვის შუნტირებისას და ნახშირბადის მონოოქსიდით ან მეთირაპონით ციტოქრომ P450-ის ბლოკირებისას. ეს შედეგები თავის მხრივ იმაზე მიუთითებენ, რომ რეგულირების აღნიშნული მექანიზმის ამოქმედებაში მონოოქსიგენაზური სისტემის ყველა კომპონენტი მონაწილეობს.

გამორიცხული არაა, რომ NADPH-ის რაციონალურ ხარჯვას ელექტრონების უცნობი, ლიპიდის ან ქინონის ტიპის აქცეპტორი წარმოადგენდეს, რომლის ფუნქციაც NADPH-ის ელექტრონების დასაჟანგ სუბსტრატზე გადატანაში მდგომარეობს. ეს ჰიპოთეზა სქემატურად შეიძლება შემდეგნაირად წარმოვიდგინოთ (ნახ. 7.8).



ნახ. 7.8. NADPH-ის აღმდგენელი ექვივალენტების ხარჯვის რეგულაციის სავარაუდო მექანიზმი.

სქემაზე შექცევადი რეაქციის წონასწორობის ერთ რომელიმე მხარეს გადახრას აქცეპტორის, სუბსტრატის ან ჟანგბადის კონცენტრაციული ცვლილებები უნდა განაპირობებდეს. მაგ., ჟანგბადის დეფიციტისას კოფერმენტსა და აქცეპტორს შორის რეაქცია NADPH-ის აღდგენის მხარეს (მარჯვნიდან მარცხნივ) უნდა მიმდინარეობდეს. სუბსტრატის დაბალი კონცენტრაციისას აქცეპტორის აღდგენის შემდეგ წონასწორობა მყარდება, რაც სუბსტრატით ინჰიბირების მსგავს კინეტიკურ სურათს იძლევა.

ამგვარად, მცენარეულ მიკროსომებში უნდა მოქმედებდეს რეგულატორული მექანიზმი, რომელიც NADPH-ის თავისუფალი ჟანგვისას მისი აღმდგენელი ექვივალენტების განსაზღვრული ფონდის შენარჩუნებას უზრუნველყოფს. ამ შემთხვევაში ქსენობიოტიკის უჯრედში შეღწევა იმ რეგულატორულ სიგნალს წარმოადგენს, რომლის საშუალებითაც NADPH-ის აღდგენითი პოტენციალი მონოოქსიგენაზური სისტემის მიერ ქსენობიოტიკების შეუღლებულ ჟანგვაში მოიხმარება.

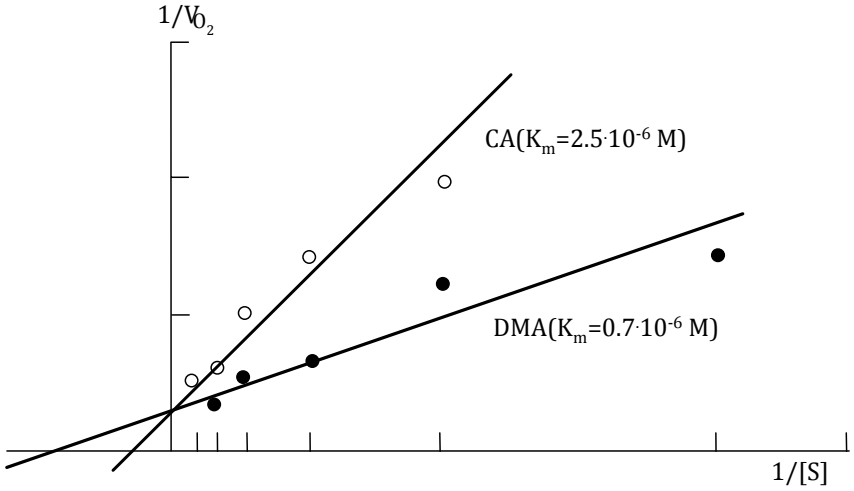
7.3 მონოოქსიგენაზური სისტემის აქტივობის სუბსტრატული რეგულაცია

უაღრესად ფართო სუბსტრატული სპეციფიკურობის მქონე ციტოქრომ P450-ის კატალიზური აქტივობის „სამიზნეს" ლიპოფილური (ჰიდროფობული) ბუნების მქონე ნაერთები წარმოადგენენ, რომლებიც შესაძლოა იყვნენ როგორც შიდაუჯრედული წარმოშობის, ასევე ქსენობიოტიკები. აქედან გამომდინარე, ციტოქრომ P450-ის საერთო ფონდი შეიძლება გაიყოს „ენდოგენურ" (ფიზიოლოგიურ) და „ეგზოგენურ" (დეტოქსიკაციურ) რეაქციებში მონაწილეობის მიხედვით. ადრე არსებობდა შეხედულება, რომლის მიხედვითაც უჯრედში ფუნქციონირებს ციტოქრომ P450-ის სხვადასხვა – სპეციფიკური (მაგ., ფენოლური ნაერთების ბიოსინთეზში მონაწილე) და არასპეციფიკური (ქსენობიოტიკების დეტოქსიკაციაში მონაწილე) ფორმები. აქვე უნდა შევნიშნოთ, რომ ამ მოსაზრების ავტორთა მცდელობას, გამოევლინათ და ამგვარად ერთმანეთისაგან გაემიჯნათ ციტოქრომ P450-ის ფორმები, რომლებიც ცალკეული პროცესების მიმართ სპეციფიკურობას გამოამჟღავნებდნენ, სასურველი შედეგი არ მოჰყოლია.

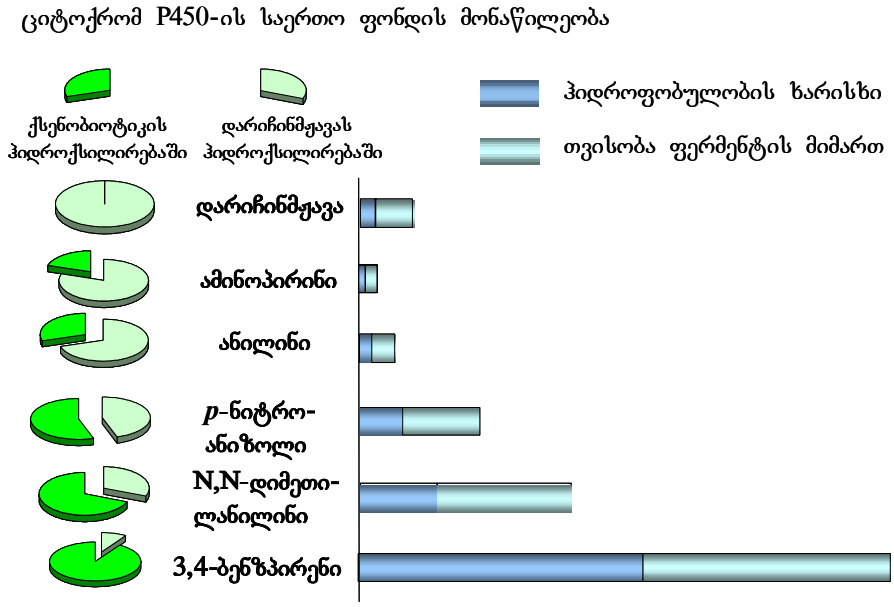
ჩვენი თვალსაზრისით, პრინციპულად წარმოუდგენელია, რომ უჯრედში წინასწარ, ცალ-ცალკე არსებობდეს სპეციალურად ქსენობიოტიკის ჟანგვისათვის და „ენდოგენური" ცვლისათვის განკუთვნილი ჰემოპროტეინის ფორმები. ეს, უპირველეს ყოვლისა, ეწინააღმდეგება ცოცხალი უჯრედისათვის დამახასიათებელ ფუნდამენტურ, ეკონომიურობის პრინციპს. ამასთან დაკავშირებით, საჭიროდ ჩავთვალეთ დაგვედგინა, ფიზიოლოგიურ და დეტოქსიკაციურ პროცესებში ციტოქრომ P450-ის განსხვავებული ფორმები მონაწილეობენ, თუ არსებობს ჰემოპროტეინის საერთო ფონდი, რომელსაც ორივე რეჟიმში ფუნქციონირების უნარი გააჩნია.

ჩვენს ლაბორატორიაში ნაჩვენები იქნა, რომ ქსენობიოტიკთა დეტოქსიკაციაში და ენდოგენური ცვლის პროცესებში შეიძლება ციტოქრომ P450-ის ერთი და იგივე იზოფორმა მონაწილეობდეს. ამის დასადგენად სოიას (*Glycine hispida*) 10-დღიანი ნაზარდების ფესვებიდან მიღებულ მიკროსომულ ფრაქციაში შევისწავლეთ ფენოლური ნაერთების ბიოსინთეზსა (ენდოგენური ცვლის მოდელი) და დიმეთილანილინის ჟანგვის (დეტოქსიკაციის მოდელი) რეაქციებს შორის ციტოქრომ P450-ის რაოდენობრივი განაწილებები. აღმოჩნდა, რომ მიკროსომულ სუსპენზიაში ამ ორი პროცესის ერთდროული მსვლელობისას ადგილი აქვს ორივე პროცესის დამუხრუჭებას. ამასთან, ფენოლების ბიოსითეზის საწყისი ნივთიერების – ტრანს-დარიჩინმჟავას ციტოქრომ P450-დამოკიდებული ჰიდროქსილირება 75–80%-ით, ხოლო დიმეთილანილინის ასევე ციტოქრომ P450-დამოკიდებული N-დემეთილირება მხოლოდ 15–25%-ით ითრგუნება. NADPH-დამოკიდებული ჟანგვის K_m-სიდიდეების შედარებამ და კინეტიკურმა ანალიზმა გვიჩვენა, რომ დარიჩინმჟავასაგან განსხვავებით დიმეთილანილინის მიმართ ჰემოპროტეინს 3.5-ჯერ მაღალი სწრაფვა გააჩნია და დიმეთილანილინი კონკურენტულად აინჰიბირებს დარიჩინმჟავა-4-ჰიდროქსილაზას (ნახ. 7.9).

ფენილალანინისა და ტრანს-დარიჩინმჟავას რადიოაქტიური პრეპარატების გამოყენებით დადგენილ იქნა, რომ დიმეთილანილინი ერთნაირი ინტენსივობით თრგუნავს არამარტო ბიოსინთეზის ამ საწყისი სუბსტრატების გარდაქმნას, არამედ ფენოლურ ნაერთთა ჯამურ რეაქციაში 4-^{3}H-ფენილალანინისა და 4-^{14}C-ტრანს-დარიჩინმჟავას რადიოაქტიური ნიშნის ჩართვასაც. დიმეთილანილინის გარდა ციტოქრომ P450-ის ბიოსინთეზურ (დარიჩინმჟავა-4-ჰიდროქსილაზურ) აქტივობაზე გავლენას ახდენენ სხვა ქსენობიოტიკებიც (ნახ. 7.10). საყურადღებოა, რომ ქსენობიოტიკის მაინჰიბირებელი მოქმედება კორელაციაში იმყოფება ფერმენტის სუბსტრატისადმი თვისობისა და ამ უკანასკნელთა ჰიდროფობულობის ხარისხის სიდიდეებთან.



ნახ. 7.9. მიკროსომულ ფრაქციაში დიმეთილანილინისა (DMA) და ტრანს-დარიჩინმჟავას (CA) NADPH-დამოკიდებული ჟანგვის კინეტიკა ლაინუივერ-ბერკის კოორდინატებში. (საინკუბაციო ხსნარი: 3 მლ; 2 მგ/მლ მიკროსომული ცილა, 1/15-ფოსფატის ბუფერი pH 7.4, NADPH – 6 μM).



ნახ. 7.10. ექსპერიმენტული მონაცემები ციტოქრომ P450-ის "ენდოგენურიდან" "ეგზოგენურ" ცვლაზე გადართვის შესახებ. წრიული დიაგრამებით (მარცხნივ) ნაჩვენებია, როგორ თრგუნავს თითოეული ქსენობიოტიკი "ენდოგენურ" პროცესს – დარიჩინმჟავას ჰიდროქსილირებას. აქვე დიაგრამებზე (მარჯვნივ) მოყვანილია ამ ქსენობიოტიკების ჰიდროფობულობის ხარისხის (ჰექსანსა და წყალს შორის განაწილების კოეფიციენტის) და ციტოქრომ P450-ის მიმართ მათი თვისობის (1/K$_m$) სიდიდეები. სურათიდან ვხედავთ, რომ რაც უფრო ჰიდროფობულია სუბსტრატი და მეტია მისი ფერმენტთან თვისობა, მით უფრო მეტი ციტოქრომ P450 გადაერთვება საერთო შიდაუჯრედული ფონდიდან ქსენობიოტიკის ჰიდროქსილირებაზე.

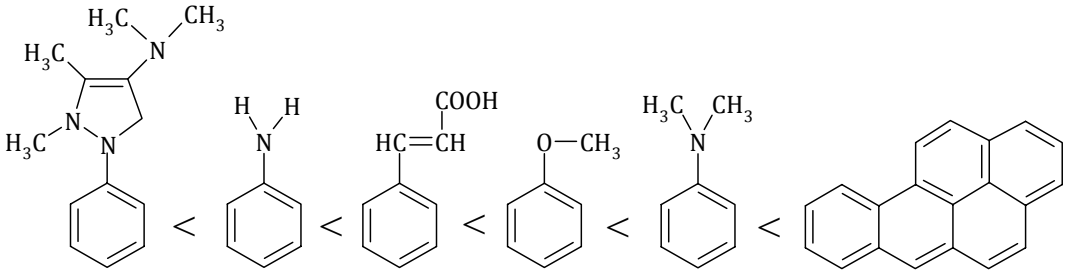
ამგვარად, სარწმუნოდ შეიძლება ჩაითვალოს, რომ ქსენობიოტიკის ჟანგვა ორგანულადაა დაკავშირებული ციტოქრომ P450-დამოკიდებულ შიდაუჯრედულ პროცესებთან. ამ ურთიერთობის არსი იმაში მდგომარეობს, რომ "ენდოგენური" ნაერთის გარდაქმნაში მონაწილე ჰემოპროტეინს უცხო ნაერთის დეტოქსიკაციის კატალიზებაც შეუძლია.

ქსენობიოტიკის უჯრედში შეღწევა იმ ადაპტურ-რეგულატორულ სიგნალს წარმოადგენს, რომელიც მონოოქსიგენაზას “ენდოგენურიდან” “ეგზოგენურ” ცვლაზე გადართვას აპირობებს.

რა ბუნებისაა ეს სიგნალი? როგორ ხდება ქსენობიოტიკის “შეცნობა”? ცხადია, ამ კითხვაზე პასუხები თვით ქსენობიოტიკის ფიზიკურ-ქიმიურ თვისებებში უნდა ვეძიოთ. ამის შესამოწმებლად შევისწავლეთ განსხვავებული ქიმიური ბუნების სუბსტრატების NADPH-დამოკიდებული ჟანგვის კინეტიკა. საკვლევ ნივთიერებად გამოვიყენეთ ციტოქრომ P450-დამოკიდებული დეალკილირების და არომატული ბირთვის ჰიდროქსილირების სუბსტრატები – დიმეთილანილინი და ამინოპირინი (N-დემეთილირება), p-ნიტროანიზოლი (O-დემეთილირება) და არომატული ჰიდროქსილირებისათვის შერჩეულ იქნა ჩანაცვლებულბირთვიანი (დარიჩინმჟავა, ანილინი) და კონდენსირებულ ბირთვიანი (ბენზპირენი) ნაერთები.

მიღებული შედეგებიდან უპირველეს ყოვლისა ყურადღებას იმსახურებს ის ფაქტი, რომ თითოეული სუბსტრატი ჟანგვის მაქსიმალურ სიჩქარეს მხოლოდ მისთვის დამახასიათებელ კონცენტრაციაზე აღწევს. ამაში მჟღავნდება სუბსტრატთა ინდივიდუალობა. V_{max}-ის მნიშვნელობების მიხედვით კი მათ შორის დიდი სხვაობა არ არის. ჟანგვითი პროცესების გრაფიკების ლაინუივერ-ბერკის კოორდინატებში გამოსახვისას კონკურენტული ინჰიბირების კლასიკური სურათი მიიღება. ეს კი იმას ნიშნავს, რომ ქიმიურ თვისებებსა და ჟანგვითი რეაქციის ტიპის განსხვავების მიუხედავად სუბსტრატებს შორის ფერმენტის აქტიური ცენტრისათვის მარტივი კონკურენცია არსებობს. ეს კონკურენცია თავის მხრივ სუბსტრატების ფიზიკურ თვისებებზე, კერძოდ მათ ჰიდროფობულობის ხარისხზე აღმოჩნდა დამოკიდებული.

ჰიდროფობულობის ხარისხისა და ფერმენტისადმი სწრაფვის ზრდის მიხედვით საკვლევი სუბსტრატები შემდეგი თანმიმდევრობით განლაგდნენ:



ამინო-პირინი | ანილინი | დარიჩინ-მჟავა | *p*-ნიტრო-ანიზოლი | N,N-დიმეთილ-ანილინი | 3,4-ბენზპირენი

საყურადღებოა, რომ ამ ორ სიდიდეს შორის მხოლოდ მარტივი კორელაცია კი არ ვლინდება, არამედ ფერმენტის სუბსტრატისადმი თვისობის სიდიდე წრფივ დამოკიდებულებაშია სუბსტრატის ჰიდროფობულობის ხარისხიდან კუბური ფესვის მნიშვნელობასთან. ეს კი იმაზე მიუთითებს, რომ მოლეკულის პოლარობა წარმოადგენს ერთ-ერთ (და არა ერთადერთ) ძირითად პარამეტრს იმ თვისებებიდან, რომლებიც ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზას მიერ ნივთიერების ჟანგვას განაპირობებენ. სხვა მალიმიტირებელ ფაქტორებს უნდა მიეკუთვნებოდეს სუბსტრატში ის ქიმიური ბმა, რომელიც ჰიდროქსილირებისას იშლება; ლიპიდებთან და ფერმენტის აქტიურ ცენტრებთან განლაგებულ ამინომჟავას ნაშთებთან სუბსტრატის მოლეკულის ურთიერთქმედება და ა.შ.

ანგარიშგასაწევია ის ფაქტიც, რომ ზემოთაღნიშნულ კანონზომიერებას ერთნაირად ემორჩილება როგორც ქსენობიოტიკები, ასევე მცენარეული ციტოქრომ P450-ის ბუნებრივი ენდოგენური სუბსტრატები. როგორც ჩანს, ჰემოპროტეინის მიერ ნივთიერების სუბსტრატად შეცნობა ხდება მისი ფიზიკურ-ქიმიური თვისებების და არა მისი ენდოგენური თუ ეგზოგენური წარმოშობის მიხედვით.

ციტოქრომ P450-ის სუბსტრატული სპეციფიკურობის ფენომენი მნიშვნელოვნად განისაზღვრება თვით ფერმენტის აქტიური ცენტრის თავისებური აღნაგობით. სადღეისოდ დადგენილია, რომ ციტოქრომ P450-ის ჰემი კრატერის მაგვარი სტრუქტურის მქონე აპოფერმენტის სიღრმეში მდებარეობს და აქტიური ცენტრის Fe^{2+}-დან წყლის ფაზამდე მანძილი 1.4 ნმ-ს აღწევს. ჰემი წყლის ფაზისაგან დაშორებულია ჰიდროფობული ჯიბით, რომელიც დავიწროებასთან ერთად ჰიდროფობულობის მზარდ გრადიენტს ქმნის. ასეთი გრადიენტი შეიძლება წარმოქმნან ფოსფოლიპიდებმა, ან აპოციტოქრომის შემადგენლობაში მყოფმა ჰიდროფობული ამინომჟავების ნაშთებმა. გრადიენტის დანიშნულებაა სუბსტრატის

გადატანა წყლიდან ფერმენტის აქტიური ცენტრის მიმართულებით. ლიპოფილური სუბსტრატი, ციტოქრომ P450-თან მიახლოებისთანავე, მაგნიტივით მიიზიდება ამ გრადიენტის მიერ, ადვილად მოსწყდება წყლის ფაზას და ჰემოპროტეინის აქტიური ცენტრისაკენ გადაიტანება. ამასთან, რაც მეტად ჰიდროფობულია სუბსტრატი, მით უფრო სწრაფად მიაღწევს იგი აქტიურ ცენტრს და შესაბამისად, მაღალი იქნება მისი თვისობა ფერმენტის მიმართ. მონოოქსიგენაზური ციკლის განხორციელების შემდეგ ჟანგვის პროდუქტი, საწყის სუბსტრატთან შედარებით, უკვე პოლარულ მოლეკულას წარმოადგენს, ამიტომ მისი მოლეკულა იგივე გრადიენტის არსებობის გამო გამოიდევნება ციტოქრომ P450-ის აქტიური ცენტრიდან. ხატოვანი შედარება რომ ვიხმაროთ, პოლარული პროდუქტი თითებშუა მოქცეული ალუბლის კურკის მსგავსად დასხლტება აქტიური ცენტრიდან და წყლოვან ფაზაში გადაინაცვლებს.

7.4 ციტოქრომ P450-ის რეგულაცია ინდუქციის დონეზე

ციტოქრომ P450-ის რაოდენობის რეგულაცია შესაძლებელია მისი ინდუქციით. მცენარეულ უჯრედში ციტოქრომ P450-ის ინდუქციის ფაქტორებია მონოოქსიგენაზას სუბსტრატები, პათოგენები, დაზიანება-დაბერება და განათება.

ქსენობიოტიკები მცენარეული ციტოქრომ P450-ის ძლიერ ინდუქტორებს წარმოადგენენ. მიწავაშლას ტუბერების ანათლებში ნაჩვენებია ეთანოლის, ფენობარბიტალის, სხვადასხვა ჰერბიციდების მოქმედებით გამოწვეული ციტოქრომ P450-ის შემცველობის ზრდა. უნდა აღინიშნოს, რომ ფენობარბიტალი, როგორც ინდუქტორი, განსხვავებულად მოქმედებს ციტოქრომ P450-ის სუბსტრატულ სპეციფიურობაზე. მაგ., თუ დარიჩინმჟავა-4-ჰიდროქსილაზური აქტივობა 1.5-ჯერ იზრდება, ლაურინმჟავას შიდაჯაჭვური ჰიდროქსილირების ინტენსივობა 26-ჯერ მატულობს. საინტერესოა აგრეთვე, რომ ძუძუმწოვრების ლაურინმჟავა-ω-ჰიდროქსილაზას სპეციფიკური ინდუქტორი – ქლოფიბრატი მცენარეებში იგივე მჟავას შიდაჯაჭვურ ჰიდროქსილაზას ინდუცირებს. ქსენობიოტიკით ინდუქცია ინდუქტორის ქიმიური ბუნებისა და კონცენტრაციის გარდა, დამოკიდებულია პრეინკუბაციის პერიოდზე, მცენარის სახეობაზე, მის ორგანოზე, ასაკზე, განათებაზე და სხვა ფაქტორებზე.

ჩვენს ლაბორატორიაში მიღებული ექსპერიმენტული შედეგების მიხედვით, ციტოქრომ P450-ის ინდუქტორებს წარმოადგენენ როგორც ენდოგენური (დარიჩინმჟავა), ისე ეგზოგენური (დიმეთილანილინი, 3,4-ბენზპირენი) სუბსტრატები. ქსენობიოტიკების ინდუქციური ეფექტი გაცილებით აღემატება დარიჩინმჟავათი მიღებულ შედეგს. ეს ენდოგენური სუბსტრატი 72-სთ-იანი პრეინკუბაციის შემდეგ ციტოქრომების P450-ის და P420-ის მატებას მხოლოდ 1.3–1.4-ჯერ იწვევს. დროის იგივე მონაკვეთში დიმეთილანილინის მოქმედებით ციტოქრომ P450-ის შემცველობა საკონტროლო ვარიანტთან შედარებით 3–4-ჯერ იზრდება.

განსხვავებულ ეფექტს ამჟღავნებს 3,4-ბენზპირენი. მისი მოქმედებით ციტოქრომ P450-ის ზრდა თითქმის არ შეინიშნება, მაშინ როდესაც ციტოქრომ P420-ის მკვეთრ მატებას აქვს ადგილი. მიუხედავად ამისა, ინდუქტორზე გაზრდილ მცენარეებში ციტოქრომების P450-ის და P420-ის ჯამური შემცველობა ერთნაირად იზრდება. საფიქრებელია, რომ თავდაპირველად ადგილი აქვს ქსენობიოტიკის მოქმედებით ციტოქრომ P450-ის ინდუქციას, ხოლო შემდეგ ინდუცირებული ჰემოპროტეინის P420-ად კონვერსია ხდება. აღნიშნული მოსაზრების სასარგებლოდ მეტყველებს დიმეთილანილინისა და 3,4-ბენზპირენის ინდუქციური ეფექტებისა და მათი ჟანგვის შედეგად წარმოქმნილი მეტაბოლიტების რეაქციისუნარიანობის შედარება. აღმოჩნდა, რომ 3,4-ბენზპირენის NADPH-დამოკიდებული მიკროსომული ჟანგვის შედეგად ფორმირდება შესაბამისი დიოლები და ქინონები. თავის მხრივ, ცნობილია, რომ ქინონებს ნაირგვარი ჟანგბადოვანი რადიკალების გენერირების უნარი აქვთ. დიმეთილანილინის ჟანგვის არც ერთი შესაძლო პროდუქტი (მონომეთილანილინი, ანილინი, *p*-ჰიდროქსიდიმეთილანილინი და სხვ.) არ იძლევა ასეთ „აგრესიულ“ პროდუქტებს. იგივეს ადასტურებს 3,4-ბენზპირენისა და დიმეთილანილინის ჰიდროქსილირების პარალელურად მიმდინარე ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსივობა,

რომელიც 3,4-ბენზპირენის ჟანგვისას 3-ჯერ უფრო მეტად სტიმულირდება, ვიდრე დიმეთილანილინის შემთხვევაში.

ამრიგად, 3,4-ბენზპირენის ჟანგვის დროს წარმოქმნილი რეაქციისუნარიანი ინტერმედიატები ინდუცირებული ციტოქრომ P450-ის P420-ად გარდაქმნას იწვევენ და ციტოქრომ P450-ის მიმართ 3,4-ბენზპირენის ინდუქციური აქტივობა მკაფიოდ იმიტომ არ ვლინდება, რომ ეფექტი ფერმენტის ინაქტივაციითაა ეკრანირებული.

სხვაგვარად რომ ითქვას, ქსენობიოტიკების ინდუქციური ეფექტი მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული მათი ჟანგვის პროდუქტების ქიმიურ ბუნებაზე. რაც უფრო ნაკლებია რადიკალწარმოქნის უნარი, მით მეტად გამოიწვევენ ისინი ციტოქრომ P450-ის შემცველობის ზრდას.

მცენარეული ციტოქრომ P450-ის ინდუქტორებია მისი ენდოგენური სუბსტრატებიც, რასაც მოწმობს მაშა-ლობიოს აღმონაცენებში ინდუქციის შესწავლა. ნაჩვენებია, რომ დარიჩინმჟავა 1.8-ჯერ, ხოლო გერანიოლი 2.7-ჯერ იწვევს ციტოქრომ P450-ის მატებას. ინდუქციის ეფექტი ძლიერ ბლოკირდება ციკლოჰექსიმიდის ან ლევულინატის თანაობისას ცილის და ჰემის სინთეზის დათრგუნვის გამო.

ინდუქტორის როლის შესრულება შეუძლია ზოგიერთი ლითონის იონსაც. მიწავაშლას ტუბერების ანათლებში მიღებულია ციტოქრომ P450-ის ინდუქცია Mn^{2+}- და Fe^{3+}-იონებით. ასეთივე ეფექტია მიღებული კარტოფილის ნორჩ ფესვებზე $HgCl_2$ და $CdSO_4$-ის მოქმედებით: ჰემოპროტეინის რაოდენობა Cd^{2+}-იონებით 50%-ით, ხოლო Hg^{2+}-იონებით - 100%-ით იზრდებოდა.

პათოგენური სოკოები ან ელიციტორები (პათოგენური ან არაპათოგენური სოკოებიდან მიღებული სხვადასხვა ფრაქციები) დასნებოვნებულ მცენარეში ციტოქრომ P450-ის მატებას იწვევენ. ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზები აკატალიზებენ ფლავონოიდური და ტერპენოიდული ფიტოალექსინების ბიოსინთეზს. ამდენად, ციტოქრომ P450-ის ინდუქცია მოცემულ შემთხვევაში პათოგენების ტოქსინების მოქმედებაზე მცენარის საპასუხო რეაქციას წარმოადგენს. პათოგენებით ან ელიციტორებით ინდუქცია სპეციფიკურია. მაგ., *Phytophtora megaspermas*-ის ელიციტორი განსხვავებულად მოქმედებს ოხრახუშის უჯრედულ კულტურაში ფენილპროპანოიდური გზის ციტოქრომ P450-დამოკიდებულ აქტივობებზე. მიღებულია, რომ ინდუცირებადია ამ ბიოსინთეზის მთავარი ფერმენტი – დარიჩინმჟავა 4-ჰიდროქსილაზა, აგრეთვე შიკიმატ-3'-ჰიდროქსილაზა, ხოლო ფლავონოიდ-3'-ჰიდროქსილაზა არ ინდუცირდება. ინდუქციური ეფექტები აღწერილია სხვა შემთხვევებშიც. დაზიანება ან "დაბერება", ე.ი. მცენარეული ქსოვილების ანათლების ინკუბაცია ტენიან ატმოსფეროში ან კარგად აერირებულ ხსნარებში, მრავალრიცხოვანი პროცესების, მათ შორის ჟანგვითი ფერმენტების ბიოსინთეზის აქტივაციას იწვევს. ამ დროს ინდუცირდება ციტოქრომ P450-იც, რასაც ცხადყოფს დარიჩინმჟავა-4-ჰიდროქსილაზას მატება მიწავაშლას ანათლების "დაბერებისას". საინტერესოა, რომ ქსენობიოტიკით ინდუქციისას, "დაბერების" შემთხვევაშიც დარიჩინმჟავა-4-ჰიდროქსილაზასთან ერთად, ლაურინმჟავას შიდაჯაჭვური ჰიდროქსილაზაც ინდუცირდება.

ციტოქრომ P450-ის სინათლით ინდუქცია პირველად ნაჩვენები იქნა ბარდის ეთიოლირებული ნაზარდების მოკლეტალღიანი თეთრი სინათლით დასხივების შედეგად, დარიჩინმჟავა-4-ჰიდროქსილაზას აქტივობის 5-ჯერადი მატების მაგალითზე. შემდგომში იგივე ეფექტი აღმოაჩნდა გრძელტალღიანი წითელი სინათლის იმპულსებსაც, ამასთანავე აღმოჩნდა, რომ დარიჩინმჟავა-4-ჰიდროქსილაზას ზრდის ფონზე ციტოქრომ P450-ის ჯამური შემცველობა მხოლოდ უმნიშვნელოდ იმატებს. ანალოგიური ეფექტი შეინიშნება ცხიმოვან მჟავათა ჰიდროქსილაზების მიმართაც: მიკროსომული ჰიდროქსილაზების მთლიანი რაოდენობა მცირდება კიდევაც, თუმცა ამ დროს ω-ჰიდროქსილაზური ავტივობა გაზრდილია.

უნდა აღინიშნოს, რომ ჰემოპროტეინის სინათლით ინდუქციასთან დაკავშირებით ერთმანეთისაგან რადიკალურად განსხვავებული ექსპერიმენტული მონაცემები არსებობს. მაგ., სიბნელეში გაზრდილი ოხრახუშის უჯრედულ კულტურაში ციტოქრომ P450-ის რაოდენობა არარეგისტრირებადია, ხოლო 24 სთ-იანი დასხივების შემდეგ მაქსიმუმს აღწევს. ამის საპირისპიროდ ნაჩვენებია, რომ მაშა-ლობიოს სამდღიანი ნაზარდების სინათლეზე გადატანისას ციტოქრომ P450-ის რაოდენობა სწრაფად კლებულობს, რაც სინათლეზე ჰემის ნგრევითაა გამოწვეული. ნათესების სიბნელეში დაბრუნება კიდევ ერთხელ

იწვევს ციტოქრომ P450-ის დაგროვებას. ასეთი ურთიერთგამომრიცხავი მონაცემების არსებობა იმით აიხსნება, რომ ციტოქრომ P450-ის ყველა იზოფორმა არაა სინათლით ინდუცირებადი.

ჩვენი მონაცემების მიხედვით, სინათლეზე გაზრდილი მცენარის მიკროსომების შთანთქმის სპექტრში, 434–438 ნმ-ის უბანში, ინტენსიური შთანთქმის მაქსიმუმი ჩნდება. ეს პიკი იწვევს 420 და 450 ნმ-ებზე მაქსიმუმების გადაფარვას, რაც ციტოქრომების რაოდენობრივ განსაზღვრას აძნელებს. სავარაუდოა, რომ ასეთი ექსტინქცია სწორედ იმ ნაწილაკებს ახასიათებთ, რომლებიც სინათლეზე ციტოქრომ P450-ის ჰემის დაშლის შედეგად წარმოიქმნებიან. ეთიოლირებულ მცენარეებში, რომელთა ფესვები ბუნებრივთან უფრო მიახლოებულ პირობებში ვითარდებიან, ციტოქრომული კომპონენტების შემცველობა ყოველთვის მეტია, ვიდრე სინათლეზე გაზრდილ იმავე ასაკის მცენარეებში.

7.5 მონოოქსიგენირების რეგულაცია ციტოქრომ P450-ის ქიმიური მოდიფიკაციის დონეზე

ფერმენტებზე არსებული ტრადიციული შეხედულება იმის შესახებ, რომ კატალიზური აქტის დასრულების შედეგად ისინი ცვლილებებს არ განიცდიან, უკანასკნელი ორი ათეული წლის მანძილზე კრიტიკულად იქნა გადასინჯული. აღმოჩნდა, რომ მრავალი ფერმენტი რეაქციის მსვლელობისას ქიმიურ მოდიფიკაციას განიცდის და ეს განსაკუთრებით იმ ფერმენტებს ეხებათ, რომელთა ფუნქციონირებაც თავისუფალი რადიკალების, ჟანგბადის აქტიური ფორმების და რეაქციისუნარიანი ინტერმედიატების გენერირებას ან რეალიზაციას უკავშირდებიან. მოდიფიკაცია, უპირველეს ყოვლისა, ინაქტივაციაში ვლინდება (ცხრილი 7.1). ეს მოვლენა "თვითინაქტივაციის" სახელწოდებითაა ცნობილი.

ცხრილი 7.1

კატალიზის პროცესში ჟანგბადის აქტიური ფორმებით ფერმენტთა ქიმიური მოდიფიკაცია

ფერმენტები	ინაქტივაციის გამომწვევი აგენტი	ქიმიური მოდიფიკაციის მიზეზი
ციტოქრომი P450 2B4	H_2O_2	ცისტეინის და მეთიონინის ჟანგვა, ჰემის დაკარგვა
CuZn-სუპეროქსიდდისმუტაზა	H_2O_2	ჰისტიდინის ჟანგვა
Fe-სუპეროქსიდდისმუტაზა	H_2O_2	ტრიფტოფანის, ჰისტიდინისა და ცისტეინის ჟანგვა
D-გლუკოზოქსიდაზა	H_2O_2	ტრიფტოფანის, ჰისტიდინისა და ცისტეინის ჟანგვა
ქსანტინოქსიდაზა	H_2O_2	ტრიფტოფანის, ჰისტიდინისა და ცისტეინის ჟანგვა
ქლორპეროქსიდაზა	H_2O_2	ტრიფტოფანის, ჰისტიდინისა და ცისტეინის ჟანგვა
ლაქტოპეროქსიდაზა	$HO^{\bullet}$	ტრიფტოფანის, ჰისტიდინისა და ცისტეინის ჟანგვა
გლუტათიონპეროქსიდაზა	$O_2^{\bullet -}$	ტრიფტოფანის, ჰისტიდინისა და ცისტეინის ჟანგვა
მიელოპეროქსიდაზა	H_2O_2, ClO-	მეთიონინის, თიროზინის ჟანგვა
NADH-ოქსიდაზა	H_2O_2, ClO-	ჰემის დაკარგვა

თავისუფალი რადიკალების დაგროვება უჯრედისათვის განსაკუთრებით სახიფათოა, რადგან ისინი მრავალი პათოლოგიური პროცესის ინიციაციას იწვევენ. როდესაც მათი კონცენტრაცია საშიშ ზღვარს აჭარბებს და უჯრედიდან მოცილება შეუძლებელი ხდება, უჯრედი აპოპტოზს, ანუ წინასწარ დაპროგ-

რამებულ “თვითმკვლელობას” მიმართავს. ტერმინი “აპოპტოზი” (ბერძნ. “ფოთოლცვენა”) შესანიშნავად გამოხატავს მოვლენის არსს. მთელი რიგი პროცესების ჩართვის შედეგად დაზიანებული უჯრედი კი არ ნეკროზდება, არამედ განლევას განიცდის. ორგანელები იშლება, მაკრომოლეკულები ჰიდროლიზდება და ისინი სხვა უჯრედების მიერ საკვებ და სამშენებლო მასალად გამოიყენება.

ფერმენტთა თვითინაქტივაციის მოვლენა შეიძლება განხილულ იქნას, როგორც “აპოპტოზი ფერმენტულ დონეზე”, რამდენადაც ამ დროს თავისუფალი რადიკალების გენერატორი ფერმენტი თვითონ გამოდის მწყობრიდან და უჯრედისათვის არასასურველი ინტერმედიატების წარმოქმნა საფუძველშივე ისპობა. აქვე უნდა აღვნიშნოთ ამჟამად არსებული, საკმაოდ დამაჯერებელი მოსაზრება იმის შესახებ, რომ მოდიფიკაციის გზით მაკრომოლეკულების ინაქტივაცია ჩართული უნდა იყოს შიდაუჯრედული ცილების ბრუნვის მექანიზმში, რომლის საშუალებითაც უჯრედიდან მათი მოლეკულების მოცილება რეგულირდება. ეს გარემოება უაღრესად მნიშვნელოვანია ყველა იმ სიტუაციისათვის, რომელიც ქსენობიოტიკებისა და სხვადასხვა წამლების ჭარბი რაოდენობის ორგანიზმიდან გამოდევნასთანაა დაკავშირებული. ფერმენტთა ინაქტივაციის მოლეკულური მექანიზმი და უჯრედში მისი ჭეშმარიტი როლი ჯერ კიდევ საფუძვლიან შესწავლას მოითხოვს. ამ მიმართებით მოგვეპოვება შემდეგი ფაქტები: ჟანგბადის აქტიური ფორმებით მრავალი ფერმენტი ჟანგვით მოდიფიკაციას განიცდის; ინაქტივაცია შეიძლება განხორციელდეს ფერმენტულად, ქიმიურად ან რადიოლიზურად გენერირებული რეაქციისუნარიანი ჟანგბადის ფორმებით; ჟანგბადოვანი რადიკალები ცილის აქტიურ ცენტრთან ახლოს მყოფი ამინომჟავური ნაშთების მოდიფიკაციის უნარს ამჟღავნებენ და ეს რეაქცია მეტად სპეციფიკურია; აქტიური ცენტრის ახლოს აღძრულმა სტრუქტურულმა ცვლილებებმა კონფორმაციული ძვრები და პროტეოლიზისადმი მგრძნობიარობის გაზრდა შეიძლება გამოიწვიონ.

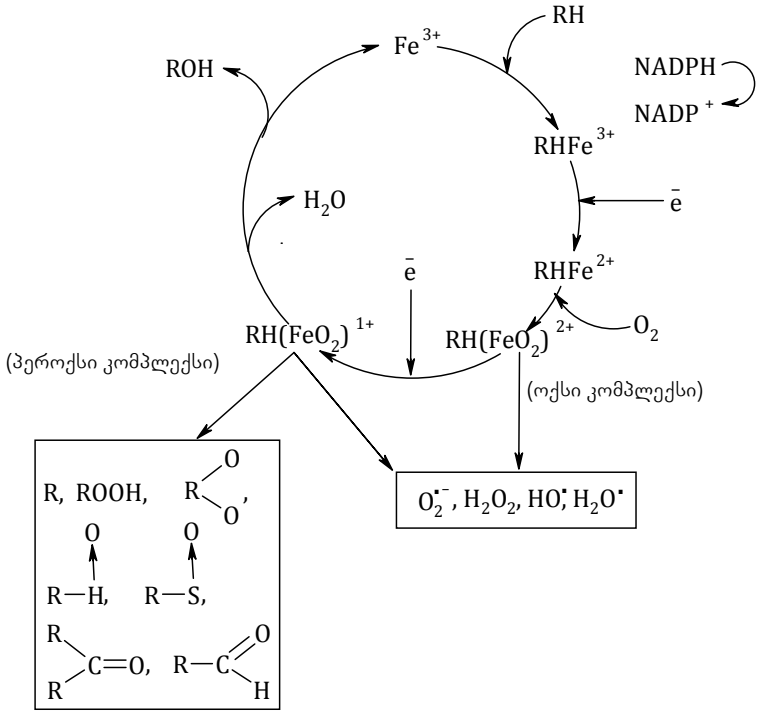
ძუძუმწოვრების უჯრედებში ჟანგბადის აქტიური ფორმების მთავარი პროდუცენტებია მემბრანული NADPH-ოქსიდაზები და მიტოქონდრიების ელექტრონ-სატრანსპორტო ჯაჭვების კომპონენტები. ჟანგბადის აქტიური ფორმები გარკვეულ ფიზიოლოგიური როლს ასრულებენ ციტოქრომ P450-ით მდიდარ ქსოვილებსა და უჯრედებში: ჰეპატოციტებში, ეპითელიურ უჯრედებში და ენდოთელიოციტებში. ნაჩვენებია, რომ ანთებითი პროცესებისას და იშემიით გამოწვეული ჟანგვითი სტრესის დროს ჟანგბადის აქტიური ფორმების გენერაცია მნიშვნელოვანია სისხლძარღვების ტონუსის რეგულაციისათვის, სხვადასხვა ბიოლოგიური პროცესების მედიატორებისა და რეგულატორების ბიოსინთეზის წარმართვისათვის. მაგრამ უმეტეს შემთხვევებში ჟანგბადის აქტიური ფორმების წარმოქმნა საზიანო პროცესების ინიცირებას იწვევს, მაგ., ალკოჰოლის ქრონიკული მოხმარებისას ეს აგრესიული ნაწილაკები ციტოქრომ P450 2E-ის კატალიზური აქტიურობის შედეგად ღვიძლის ციროზის განვითარებას იწვევენ. ციტოქრომ P450-ის მკვლევართა ერთ-ერთი ავტორიტეტული ჯგუფი (ვ. ლიახოვიჩი და მისი თანამშრომლები – რუსეთის მეცნიერებათა აკადემიის ციმბირის ფილიალიდან) თვლის, რომ მიკროსომული მონოოქსიგენაზების მიერ ჟანგბადის აქტიური ფორმების წარმოქმნა თვით ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტული სისტემების ფუნქციონირებისათვისაა მნიშვნელოვანი, რამდენადაც ამ დროს ხორციელდება ციტოქრომ P450-ის საპირისპირო, ანუ ნეგატიური რეგულაცია, ინდუცირდება ქსენობიოტიკების მეორე მეტაბოლიზმის ფაზის (კონიუგაციის) ფერმენტები, იზრდება უჯრედების ანტიოქსიდანტური დაცვა.

ციტოქრომ P450-ის საპირისპირო, ანუ ნეგატიური რეგულაცია (ე.წ. downregulation) ჟანგბადის აქტიური ფორმების მონაწილებით შეიძლება მიმდინარეობდეს ტრანსკრიპციულ დონეზე, ბირთვული NF1-ფაქტორის ინაქტივაციით, ან პროტეასომური დეგრადაციის გაძლიერებით. ცნობილია, რომ გლუკოკორტიკოიდები, ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინები (სიმსივნის ნეკროზის α-ფაქტორი, γ-ინტერფერონი, ინტერლეიკინები), ზრდის ფაქტორები და ბაქტერიული ლიპოპოლისაქარიდები აინჰიბირებენ ციტოქრომ P450-ის მრავალი იზოფორმის (CYP1A, CYP3A, CYP2B, CYP2E) გენების ექსპრესიას, რაც ჟანგბადის აქტიური ფორმების გენერაციის გაძლიერებისას NF1-ფაქტორის ინჰიბირებით რეალიზდება. NF1-ფაქტორი სინერგიულად მოქმედებს პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადების AhR-რეცეპტორთან. იგი შეიცავს ცისტეინის ნაშთს (Cys427), რომლის დაჟანგვის შემთხვევაშიც NF1-ფაქტორი ვეღარ უკავშირდება ДНК-ს შესაბამის რეგულატორულ უბანს. ამას ადასტურებს შემდეგი ფაქტები: წყალბადის ზეჟანგის ან კატალაზას ინჰიბიტორის – 3-ამინო-1,2,4-ტრიაზოლის დამატება

ვირთაგვების ჰეპატოციტებზე, რომლებიც ინკუბირდებიან ინდუქციისათვის ხელისშემწყობ პირობებში (ფენობარბიტალის შემცველ არეში), იწვევს ციტოქრომ P450-ის იზოფორმის – CYP2B1-ის ტრანსლაციაში მონაწილე მატრიცული **რნმ**-ის რაოდენობის მკვეთრ შემცირებას, ხოლო 5 mM N-აცეტილცისტეინის დამატება პირიქით, 5–10-ჯერ ზრდის ინდუქციის ხარისხს.

ჟანგბადის აქტიური ფორმების პროდუქცია მიკროსომული მონოოქსიგენაზების მიერ მრავალი ცილის, მათ შორის ციტოქრომ P450-ის ჟანგვით მოდიფიკაციას იწვევს. ჟანგბადის აქტიური ფორმების მიმართ განსაკუთრებით მაღალმგრძნობიარე იზოფორმაა CYP2E1, რომელიც სხვა იზოფორმებთან (CYP1A1, CYP1A2, CYP2B1, CYP2B2 და CYP3A) შედარებით გაცილებით ხანმოკლე სიცოცხლისუნარიანობით ხასიათდება. ვირთაგვის ღვიძლის მიკროსომებში ჟანგვითი სუბსტრატის არარსებობისას CYP2E1 იზოფორმის შემცველობა 6–7 სთ-ში ნახევრდება, ხოლო ეთანოლის დამატების შემთხვევაში ნახევარდაშლის პერიოდი 37 სთ-მდე ხანგრძლივდება. CYP2E1-ის დეგრადაციას აჩქარებს NADPH (1 mM), ხოლო ანტიოქსიდანტები ტროლოქსი (50 μM) და α-ტოკოფეროლი (20 μM), ისევე როგორც რკინის იონების ხელატორები მაგ., დეფეროქსამინი (40 μM) ხელს უწყობენ მიკროსომებში ჰემოპროტეინის ნატიური ფორმით შენარჩუნებას.

კატალიზური ციკლის პროცესში ციტოქრომ P450-ის ინაქტივაცია სხვადასხვა მექანიზმით შეიძლება განხორციელდეს (ნახ. 7.11).



ნახ. 7.11. ოქსიდაზურ რეაქციებში აქტიური ინტერმედიატების წარმოქმნა.

RH – სუბსტრატი;

Fe – ციტოქრომ P450-ის ჰემური რკინა.

პირველი მექანიზმი ამ ჰემოპროტეინის პეროქსი-კომპლექსის დაშლის შედეგად აქტიური დროებითი სუბსტრატების წარმოქმნასთანაა დაკავშირებული. ასეთ რეაქციისუნარიან ინტერმედიატებს მიეკუთვნება თავისუფალი ორგანული რადიკალები, ეპოქსიდები, N-ოქსიდები, S-ოქსიდები, ალდეჰიდები, კეტონები და სხვ. ისინი თავის მხრივ კოვალენტურად უკავშირდებიან აპოციტოქრომ P450-ს და მის მოდიფიკაციას იწვევენ. ინაქტივაციის ეს მექანიზმი შეინიშნება ე.წ. "გამანადგურებელი" სუბსტრატების ჟანგვისას, რომლებიც შეუქცევადად ან თითქმის შეუქცევადად აინჰიბირებენ ფერმენტს. სუბსტრატის რეაქციისუნარიანი ჯგუფების აქტივაციას თან სდევს პროსთეტულ ჯგუფთან ან აპოფერმენტთან კოვალენტურად დაკავშირებული რეაქციისუნარიანი მეტაბოლიტების ფორმირება. სუბსტრატებს, რომლე-

ბიც ციტოქრომ P450-ის ასეთი გზით ინაქტივაციას იწვევენ, “გამანადგურებელი” სუბსტრატები ეწოდებათ (მაგ., ქლორამფენიკოლი უკავშირდება აპოფერმენტის ლიზინის ნაშთს; პარათიონი, ქლოროფორმი უკავშირდებიან ცისტეინს და ა.შ.). ისინი ფერმენტისადმი მაღალ სპეციფიკურობას ავლენენ.

ციტოქრომ P450-ის ინაქტივაციის მეორე მექანიზმი დაკავშირებულია კატალიზურ ციკლში ფერმენტის აქტიურ ცენტრზე ჟანგბადის აქტიური ფორმების ($O_2^{\bullet-}$-ის, $HO^{\bullet}$-ისა და H_2O_2-ის) გენერირებასთან. ეს შეიძლება არაშეუღლებული მონოოქსიგენაზური რეაქციების შედეგიც იყოს, როდესაც NADPH-ის აღმდგენელი ექვივალენტები არასრულად ხმარდება ენდოგენური თუ ეგზოგენური ნაერთების ჰიდროქსილირებას. სუპეროქსიდული ანიონის გენერირება ძირითადად ციტოქრომ P450-ის პრეროგატივაა, რადგან ამ პროცესში სხვა მიკროსომული გადამტანების წვლილი ძალიან მცირეა. ციტოქრომ P450 უპირატესად მის აქტიურ ცენტრზე ფორმირებული H_2O_2-ით ინაქტივირდება, მაშინ როდესაც $O_2^{\bullet-}$-ის დისმუტაციით მიღებული H_2O_2 ინაქტივაციის უმნიშვნელო ეფექტს იძლევა.

საერთოდ, სუბსტრატის ქიმიური ბუნებიდან გამომდინარე, ციტოქრომ P450-ის ინაქტივაცია სამი გზით შეიძლება განხორციელდეს. ესენია: 1) აპოფერმენტთან მეტაბოლიტების შეუქცევადი დაკავშირება; 2) მეტაბოლიტების ჰემის რკინასთან თითქმის შეუქცევადი დაკავშირება; 3) ჰემის ალკილირება ან დესტრუქცია. პირველი და მესამე შეიძლება კომბინირებული იყოს. ჰემის მოდიფიკაცია მისი შემდგომი დაზიანებით, შექცევად ინაქტივაციას იწვევს, მაშინ როდესაც აპოფერმენტის მოდიფიკაცია შეუქცევადია.

ამგვარად, “გამანადგურებელი” სუბსტრატების ჟანგვისას ციტოქრომ P450-ის ინაქტივაციას წარმოქმნილი რეაქციისუნარიანი ინტერმედიატები (ჟანგბადის ნაწილობრივ აღდგენილი ფორმები) ახდენენ, რომლებიც ჰემის ან აპოფერმენტის ქიმიურ მოდიფიკაციას ახორციელებენ. ინაქტივაცია უფრო ხშირად ჰემის დეგრადაციის შედეგია, ვიდრე აპოპროტეინის დესტრუქცია. აღნიშნულ გამოკვლევებში ციტოქრომ P450-ის P420-ად კონვერსია არ დარეგისტრირდა. ამასთან დაკავშირებით, არ შეიძლება გვერდი ავუაროთ იმ განსხვავებული მონაცემების განხილვას, რომლებიც არჩაკოვის ლაბორატორიაშია მოპოვებული: დითიონიტით რედუცირებული იზოლირებული ციტოქრომ P450-ის იზოფორმა 2B4 სწრაფ ინაქტივაციას განიცდის აუტოოქსიდაციისას წარმოქმნილი ჟანგბადის აქტიური ტიპებით და ეს ინაქტივაცია არააქტიურ ციტოქრომ P420-ად კონვერსიაში გადასვლის ფონზე მიმდინარეობს. მიკროსომული ან ლიპოსომაში ჩაშენებული ციტოქრომ P450 მეტად სტაბილურია ფერი- და ფერო-მდგომარეობებში. აქედან გამომდინარე, გამოითქვა მოსაზრება, რომ ციტოქრომ P450-ის ინაქტივაციისათვის აუცილებელია თავისუფალ-რადიკალური საფეხური, ხოლო ციტოქრომ P420-ად კონვერსია მისი დეგრადაციის შუალედ საფეხურად შეიძლება ჩაითვალოს, რადგან იგი საკმაოდ არასტაბილურია და O_2-ის თანამყოფობისას ადვილად კარგავს ჰემს.

ოქსიდაზურ და ოქსიგენაზურ რეაქციებში ფორმირებული H_2O_2-ით ჰემის დაჟანგვა ან დაზიანება “გასაღების” როლს ასრულებს ციტოქრომ P450-ის ინაქტივაციაში. მრავალი ფერმენტი ოქსიდაზური სისტემებით განიცდის ინაქტივაციას. მათ შორისაა თვით ციტოქრომ P450, NAD(P)H-ოქსიდაზები, ქსანტინოქსიდაზა და არაფერმენტული სისტემები, რომლებიც შეიცავენ ასკორბატს, O_2-ს და Fe(III)-ს ან Fe(II)-ს. საკმაოდ დეტალურადაა შესწავლილი ბაქტერიული გლუტამინსინთეტაზას ჟანგვითი ინაქტივაციის მექანიზმი. ნაჩვენებია, რომ ინაქტივაცია დამოკიდებულია O_2-ისა და NAD(P)H-ის თანამყოფობაზე: სტიმულირებას განიცდის Fe(III)-ით და ინჰიბირდება კატალაზით, Mn(II)-ით ან EDTA-ით. სისტემებისათვის, რომლებიც არაჰემური რკინის ცილას (ფერედოქსინს, პუტიდარედოქსინს) შეიცავენ, ინაქტივაცია ინჰიბირდება დიმეთილსულფოქსიდისა და მანიტოლის ტიპის რადიკალებით. დადგენილია, რომ ამ ფერმენტის ჟანგვითი მოდიფიკაცია ასოცირებულია ერთ სუბერთეულზე ჰისტიდინის ერთი ნაშთის დაკარგვასთან და კარბონილის ჯგუფის გაჩენასთან. ფერმენტის შემდგომი ჟანგვა მეორე ჰისტიდინის დაზიანებას იწვევს, მაგრამ ინაქტივაცია არ ეხება მეთიონინის ან SH-ჯგუფების დაჟანგვას.

რეაქციისუნარიანობის მხრივ ჟანგბადის აქტივაციის პროდუქტები ერთმანეთისაგან განსხვავდება. თავისთავად H_2O_2 და $O_2^{\bullet-}$ არ არიან ძლიერი დამჟანგველები. $O_2^{\bullet-}$-ს დაბალი რედოქს-პოტენციალი გააჩნია, ხოლო H_2O_2 შედარებით სტაბილურია. ამდენად საფიქრებელია, რომ მაკრომოლეკულებს ისინი

ეფექტურად პირდაპირ ვერ უტევენ. ამავე დროს ცნობილია $O_2^{\bullet-}$-ის ინაქტივაციური უნარი ისეთ ფერმენტებთან ურთიერთქმედებისას, როგორიცაა კატალაზა, პეროქსიდაზა, ტრანსფერაზა, ლაქტატ-დეჰიდროგენაზა და სხვ. აშკარაა აგრეთვე მაკრომოლეკულებზე $O_2^{\bullet-}$-ის პირდაპირი დესტრუქციული მოქმედება. ამიტომ საფიქრებელია, რომ ინაქტივაციის პროცესში ძირითად დამჟანგველს $HO^{\bullet}$-რადიკალი წარმოადგენს, რომელიც H_2O_2-დან ჰაბერ-ვეისისა და ფენტონის რეაქციის შედეგად მიიღება:

$$Fe^{3+} + O_2 \longrightarrow Fe^{2+} + O_2$$

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \longrightarrow Fe^{3+} + HO^{\bullet} + OH^-$$

ჯამურად: $H_2O_2 + O_2^{\bullet-} \longrightarrow O_2 + HO^{\bullet} + OH^-$

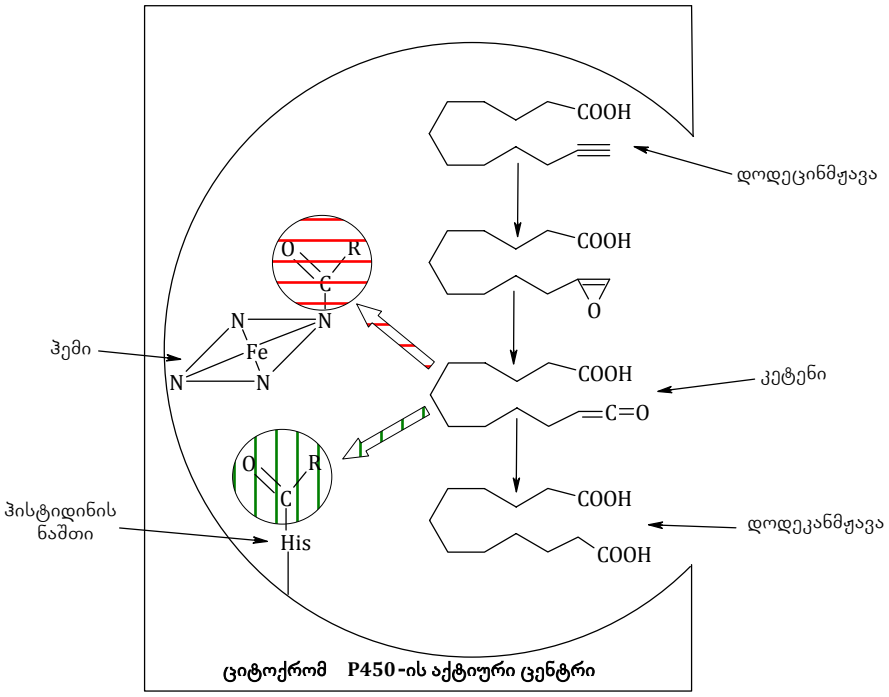
ჰიდროქსილ-რადიკალებმა, რომელთაც მეტად ხანმოკლე სიცოცხლისუნარიანობა აქვთ, შეიძლება იმოქმედონ, როგორც ძლიერმა დამჟანგველებმა უშუალოდ მათი გენერირების ადგილზე, მაშინ როდესაც H_2O_2 და $O_2^{\bullet-}$ ფორმირების ადგილიდან დიფუზიის გზით დიდ მანძილზე გადაადგილდებიან. H_2O_2-მა შეიძლება გაიაროს უჯრედულ და შიდაუჯრედულ მემბრანულ ბარიერში, ხოლო $O_2^{\bullet-}$ დიფუზიას მხოლოდ სპეციფიკური ანიონგამტარი არხების გავლით ახერხებს. სუპეროქსიდ-ანიონი მეტად რეაქციისუნარიანი ხდება ჰიდროფობულ ან მეტალთან კოორდინირებულ უბნებში. მისი თანამყოფობისას ჰიდროქსილის რადიკალები ცილების ფრაგმენტაციას იწვევენ. O_2-ს შეუძლია $HO^{\bullet}$-დამოკიდებული ჟანგვის პირველად პროდუქტებთან ურთიერთქმედება, რაც მაკრომოლეკულების დესტრუქციას იწვევს.

ციტოქრომ P450-ის ინაქტივაციას საგრძნობლად ამცირებენ ფოსფოლიპიდები და მათი ეს ეფექტი დამოკიდებული არაა მემბრანებში ფოსფოლიპიდების შემადგენლობაზე. ინაქტივაცია სუსტდება ანაერობულ პირობებში და ასევე ნახშირბადის მონოოქსიდის ან ციტოქრომ b_5-ის თანამყოფობისას.

ჰემის ალკილირებით გამოწვეული ინაქტივაციის ერთ-ერთი თვალსაჩინო მაგალითია ბოცვრის ღვიძლის მიკროსომებში დოდეცინმჟავას ციტოქრომ P450-დამოკიდებული ჟანგვა. ამ დროს წარმოქმნილი აქტიური ინტერმედიატი – კეტენი ჰემის აცილირებას იწვევს, რაც ციტოქრომ P450-ის ინაქტივაციის მიზეზი ხდება. ამასთან დაკავშირებით უაღრესად საყურადღებო შედეგები მიიღეს ჰელვიგმა და თანაავტ., როდესაც მათ ანალოგიური გამოკვლევები ჩაატარეს ცერცვიდან მიღებულ ციტოქრომ P450-ზე და დაადგინეს, რომ ცხოველურისაგან განსხვავებით, მცენარეში ინაქტივაციის მთავარი მიზეზი ფერმენტის აქტიურ ცენტრში ჰემთან ახლოს მყოფი ერთ-ერთი ამინომჟავას (სავარაუდოდ, ცისტეინის ან ჰისტიდინის) ნუკლეოფილური ნაშთის აცილირებაა (ნახ. 7.12).

ამგვარად, ცხოველური და მცენარეული ციტოქრომ P450-ის დოდეცინმჟავათი თვითინაქტივაციის პროცესში ერთი არსებითი განსხვავება ვლინდება: ცხოველურ ჰემოპროტეინში ქიმიურ მოდიფიკაციას ჰემი განიცდის, ხოლო მცენარეულში აპოფერმენტი. ცხოველურ ციტოქრომ P450-ში ჰემი ამ დროს სრულად იშლება, ფერმენტი მწყობრიდან გამოდის და ამის შედეგად კარგავს თავის კატალიზურ აქტივობას. სხვა ვითარებაა გამოვლენილი მცენარეულ ციტოქრომ P450-ის შემთხვევაში. ჩვენს ლაბორატორიაში ჩატარებულმა კვლევებმა დამაჯერებლად გვიჩვენეს, რომ ჰემოპროტეინი ინაქტივაციას განიცდის როგორც მონოოქსიგენაზა, მაგრამ იმავდროულად მაღალ პეროქსიდაზულ აქტივობას ამჟღავნებს. სხვაგვარად რომ ითქვას, გარკვეულ პირობებში ქიმიური მოდიფიკაციის შედეგად მონოოქსიგენაზას აქტიური ცენტრი პეროქსიდაზას აქტიური ცენტრის ანალოგად ტრანსფორმირდება. გამოვლენილ ეფექტს ადგილი აქვს როგორც მიკროსომულ ფრაქციაში (*in vitro* პირობებში), ასევე მთლიან მცენარეულ ქსოვილში (*in vivo* პირობებში).

კატალიზურ რეაქციებში მნიშვნელოვანი როლი პეროქსიდაზას ხუთ ჟანგვა-აღდგენით მდგომარეობას ეკუთვნის. ესენია აღდგენილი (Fe^{+2} ანუ მარტივად, მდგომარეობა 2), დაჟანგული (Fe^{+3} ანუ 3), I კომპლექსი (Fe^{+5} ანუ 5), II კომპლექსი (Fe^{+4} ანუ 4) დაბოლოს, მდგომარეობა Fe^{+6} (ოქსიპეროქსიდაზაში), რომელიც აღდგენილი ფერმენტის მოლეკულურ ჟანგბადთან ურთიერთქმედებით მიიღება. ჩვენთვის საყურადღებოა I და II კომპლექსები.



ნახ. 7.12. ციტოქრომ P450-ის ინაქტივაციის სავარაუდო სქემა ჰელვიგის და თანაავტ. მიხედვით. ვერტიკალური შტრიხით ნაჩვენებია მცენარეული ციტოქრომ P450-ის ქიმიური მოდიფიკაციის შედეგად ამინომჟავას ნაშთთან წარმოქმნილი აცილის ჯგუფი, ხოლო ჰორიზონტალური შტრიხით – ცხოველური ციტოქრომ P450-ის ჰემთან წარმოქმნილი აცილის ჯგუფი.

I კომპლექსი (მწვანე ფერის) ხასიათდება შთანთქმის მაქსიმუმებით 407- და 658 ნმ-ებზე. ჯორჯის ჰიპოთეზის თანახმად წყალბადის ზეჟანგთან ფერმენტის ურთიერთქმედებისას ჰემის რკინა +3-დან დაჟანგულობის ძლიერ მაღალ (+5) მდგომარეობაში გადადის და ამის შედეგად ოქსო-იონები FeO^{3+} (ოქსენოიდის ანალოგი) წარმოიქმნება.

I კომპლექსის წარმოქმნის კინეტიკა საფუძვლიანადაა შესწავლილი ჩანსის კლასიკური გამოკვლევებით. მის მიერ პეროქსიდაზისა და H_2O_2-ის ურთიერთქმედება შემდეგი მარტივი რეაქციით შეიძლება გამოისახოს:

$$[FeOH_2]^{3+} + H_2O_2 \xrightleftharpoons{K_{3.5}} [FeO]^{3+} + 2H_2O \qquad (1)$$

ამ შემთხვევაში ფერმენტის პორფირინი და მეხუთე აქსიალური ლიგანდი სიბრტყის ქვევით იმყოფებიან, ხოლო რეაქციის სიჩქარის კონსტანტა (K_3) ბიმოლეკულურ პირდაპირ რეაქციას და პეროქსიდაზას ჟანგვის მდგომარეობის +3-დან +5-მდე ცვლილებას ახასიათებს. ეს რეაქცია სინამდვილეში არც ისე მარტივია, როგორც ზევითაა გამოსახული: პროცესის მალიმიტირებელ სტადიას წინ უსწრებს წონასწორობის დამყარება, ხოლო თვით პროცესი შეიძლება მრავალი სტადიისაგან შედგებოდეს.

H_2O_2-თან ან სხვა დამჟანგველებთან პეროქსიდაზას ურთიერთქმედების სიჩქარე pH-ზე პრაქტიკულად არაა დამოკიდებული. კატალაზასთან ძმარმჟავას ზეჟანგის ურთიერთქმედების შესწავლამ აჩვენა, რომ მჟავას არადისოცირებული ფორმა ფერმენტთან გაცილებით სწრაფად რეაგირებს, ვიდრე მისი ანიონი. პეროქსიდაზასთან H_2O_2-ის რეაქციისას არ შეიძლება გამოირიცხოს HO_2^--ის უპირატესი მონაწილეობა, რამდენადაც ეს ანიონი უფრო ძლიერი ლიგანდია.

I კომპლექსის ელექტრონული სტრუქტურა დიდი ხნის განმავლობაში დისკუსიის საგანს წარმოადგენდა, ვიდრე მესბაუერის სპექტროსკოპულმა გამოკვლევებმა I და II კომპლექსებში რკინის იონის მდგომარეობის ანალოგია არ დაადასტურეს. ამ მონაცემების თანახმად, Fe^{+5}-ის ფორმალური მდგომარეობიდან განსხვავებით, I კომპლექსში Fe^{+4} მდგომარეობა რეალიზდება, რადგან რკინის იონი ერთ

ელექტრონს ჰემის პორფირინის ბირთვიდან იღებს, რომელიც I კომპლექსში კატიონ-რადიკალის (RO^+) სახით იმყოფება. დოლფინმა აჩვენა, რომ პეროქსიდაზისა და კატალაზას I კომპლექსების შთანთქმის სპექტრები მთელი რიგი მეტალპორფირინული კომპლექსების π-კატიონ-რადიკალების სპექტრების ანალოგიურია, ანუ ჟანგვის მაღალი ხარისხის მდგომარეობაში მყოფი რკინის არსებობა შეიძლება აიხსნას პორფირინის ბირთვის და რკინის ატომზე ლოკალიზებულ ელექტრონების სპინური ურთიერთ-ქმედებით. ამგვარად, პეროქსიდაზას I კომპლექსში ერთი მჟანგველი ექვივალენტი რკინის იონზეა ლოკალიზებული, ხოლო მეორე – ჰემოპროტეინის პორფირინის ბირთვზე. საყურადღებოა, რომ ციტოქ-რომ c-პეროქსიდაზაში ერთი მჟანგველი ექვივალენტი ფერმენტის აქტიური ცენტრის ერთ-ერთ ამინომჟავურ ნაშთზეა ლოკალიზებული და არა პორფირინულ ბირთვზე, როგორც პეროქსიდაზაშია.

II კომპლექსი, ანუ მდგომარეობა 4 (წითელი ფერის) ხასიათდება შთანთქმის მაქსიმუმებით 417, 530 და 561 ნმ-ებზე. იგი მიიღება H_2O_2-თან პეროქსიდაზას ურთიერთქმედებისას სხვადასხვა აღმდგენელების (არომატული ამინების, ფენოლების, ასკორბატის, ფეროციტოქრომ c-ს, ფეროციანიდის, იოდიდის, ნიტრიტისა და სხვ.) თანამყოფობისას. ორ უკანასკნელ აღმდგენელთან რეაქციას თან ახლავს პროტონის მოხმარება. ვარაუდობენ, რომ II კომპლექსს ფერილ-იონის (FeO^{2+}) სტრუქტურა გააჩნია და +4 ჟანგვის ხარისხის რკინის (II) იონს შეიცავს. ამას ადასტურებს მესბაუერის სპექტრებიც. II კომპლექსი რადიკალური მექანიზმით რეაგირებს აღმდგენელთა მოლეკულებთან და საწყის ფერმენტს Fe^{+3} ჟანგვის ხარისხით უბრუნდება. II კომპლექსის წარმოქმნისა და მოხმარების ზოგიერთ კანონზომიერებას გამოსა-ხავს მე-2 და მე-3 გარდაქმნები:

$$\underset{\text{I კომპლექსი}}{[FeO]^{3+}} + AH_2 \longrightarrow \underset{\text{II კომპლექსი}}{[FeO]^{2+}} + H_2O + AH^{\bullet} \qquad (2)$$

$$[FeO]^{2+} + AH_2 \longrightarrow Fe^{3+} + H_2O + AH^{\bullet} \qquad (3)$$

ზოგიერთი მკვლევარი პეროქსიდაზებისა და სხვა ჰემოპროტეინების ჰემური რკინის მაღალ დაჟან-გულ მდგომარეობის არსებობას უნდობლობით ეკიდება, თუმცა რკინის იონისათვის ასეთი მდგომარეო-ბები არაორგანულ ქიმიაში საკმაოდ კარგადაა ცნობილი. FeO^{2+} და FeO^{3+} იონები არსებობენ მჟავა ხსნა-რებში და შესაბამის კატიონებს, ხოლო ტუტე ხსნარებში შესაბამის ჰიდროქსიდებს წარმოქმნიან. პერფე-რიტიონი (FeO_3^{2-}) და ფერატიონი (FeO_4^{2-}) რკინის +4 და +6 მდგომარეობებით ხასიათდებიან და არსებობენ ტუტე არეში, მაშინ როდესაც მჟავა არეში ისინი სწრაფად იშლებიან ჟანგბადის გამოყოფით. პეროქსიდაზებში რკინის მაღალი ვალენტური მდგომარეობის სტაბილიზაციაში დიდ როლს ასრულებენ მისი ლიგანდური გარემოცვა და აქტიური ცენტრის ამინომჟავური ნაშთები. ასე მაგ., პირშუშხას პეროქ-სიდაზას II კომპლექსში Fe^{+4} მდგომარეობა შემდეგნაირადაა სტაბილიზებული: ერთი მჟანგველი ექვივა-ლენტი რკინის ატომზე, ხოლო მეორე პორფირინის ბირთვზეა ლოკალიზებული, რომელიც π-კატიონ-რადიკალის სახით არსებობს. ნაჩვენებია ასეთი რადიკალის წარმოქმნა პირშუშხას ცინკ-პეროქსიდაზაში. მისი დაჟანგვისას K_2IrCl_6-ით, ერთი ექვივალენტით ღარიბი პეროქსიდაზა მიიღება, რომლის შთანთქმის სპექტრი პეროქსიდაზების I კომპლექსის მსგავსია, ხოლო **ЭПР**-სიგნალი 2g-ფაქტორით ხასიათდება. და-ჟანგული ცინკ-პეროქსიდაზა შეიძლება ხელახლა აღდგეს საწყის მდგომარეობამდე K_3IrCl_6-ით. რკინის მაღალვალენტური მდგომარეობის სტაბილიზაციაში არსებითი როლი შეიძლება შეასრულოს ფერმენტის აქტიურმა ცენტრმა. მაგ., ციტოქრომ c-პეროქსიდაზას I კომპლექსი სტაბილიზებულია ფერმენტის აქ-ტიური ცენტრის ამინომჟავების ნაშთების თავისუფალი რადიკალებით. I კომპლექსის წარმოქმნასა და სტაბილიზაციაში, სულ ცოტა, ციტოქრომ c-პეროქსიდაზას აქტიური ცენტრის ოთხი ამინომჟავური ნა-შთი მაინც მონაწილეობს: დისტალური ჰისტიდინი-52, არგინინი-48, პროქსიმალური ჰისტიდინი-174 და დისტალური ტრიფტოფანი-51.

არსებობს მონაცემები იმის შესახებ, რომ ფერმენტის შუალედი ფორმების (I და II კომპლექსების) სუბსტრატებთან ურთიერთქმედების დროს ადგილი აქვს პეროქსიდაზას, წყალბადის ზეჟანგსა და სუბს-ტრატს შორის სამმაგი კომპლექსის წარმოქმნას, ციტოქრომ P450-ის კატალიზური ციკლის მსგავსად.

მკვლევართა რამდენიმე ჯგუფმა მიიღო ოქსენოიდის, ანუ I და II კომპლექსების ანალოგები, რომლებსაც არამარტო ფერმენტთა შუალედური კომპლექსების სტრუქტურის იმიტაცია, არამედ მათთვის დამახასიათებელ რეაქციებში მონაწილეობაც შეუძლიათ.

მიღებულია ციტოქრომ P450-ის, პეროქსიდაზისა და კატალაზას II კომპლექსის სტრუქტურული და ფუნქციური ანალოგები. ზოგიერთი რკინის (III) პორფირინების ორბირთვული ზეჟანგური კომპლექსები N-მეთილიმიდაზოლის, პირიდინის ან პიპერიდინის მოქმედებისას $[PFe^{IV}=O]^{2+}$-ტიპის ნაერთებად გარდაიქმნება. ამ შემთხვევაში ორი შესაძლო რეაქცია მიმდინარეობს:

$$2PFe^{III}–OO–Fe^{III}P \rightarrow 2PFe^{III}–O–Fe^{III}P + O_2 \quad (4)$$

$$2PFe^{III}–OO–Fe^{III}P + 2B \rightarrow 2[BPFe^{IV}=O] \quad (5)$$

სადაც, B – პირიდინი, პიპერიდინი ან N-მეთილიმიდაზოლია.

$[BPFe^{IV}=O]$-ში რკინის იონის მდგომარეობა I და II კომპლექსებში მისი მდგომარეობის ანალოგიურია (ცხრილი 7.2).

ცხრილი 7.2

ციტოქრომ P450-ისა და მისი კომპლექსების სტრუქტურული მოდელები

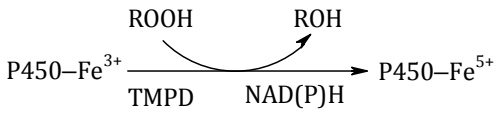
მოდელური სისტემა	**მოდელის დახასიათება**
$OEP–Fe^{III}Cl^{2+}$-იოდოზო-მეტაქსილოლი	ოქსენოიდის, ანუ ციტოქრომ P450-ის კომპლექს I-ის, კატალაზისა და პეროქსიდაზას მოდელი: $[Fe^{V}=O]^{3+}$
PFe_OO_FeP + N-მეთილ-იმიდაზოლი [PFeIV=O]	ციტოქრომ P450-ის კომპლექს II-ის, კატალაზისა და პეროქსიდაზას მოდელი: $[Fe^{IV}=O]^{2+}$

სადაც OEP – 2,3,7,8,12,13,17,18-ოქტაეთილპორფირინის დიანიონია.

1972 წელს ო'ბრაიენის ლაბორატორიაში პირველად იქნა ნაჩვენები, რომ ციტოქრომ P450-ს პეროქსიდაზას თვისებები გააჩნია. ფერმენტი სტეროლების ჰიდროზეჟანგების სპირტებად აღდგენას აკატალიზებს წყალბადის ისეთი დონორის თანამყოფობისას, როგორიც N,N,N,N'-ტეტრამეთილ-*p*-ფენილენდიამინია (TMPD). ამ შემთხვევაში პეროქსიდაზულ აქტივობაზე გავლენას არ ახდენენ CO, აზოტი, EDTA და 2-ფენილ-2-პროპანოლი. მხოლოდ მცირე მაინჰიბირებელ (20%-ით) მოქმედებას ავლენდა ნატრიუმის აზიდი. მიკროსომების 80°C-მდე გაცხელებით პეროქსიდაზული აქტივობა 95%-ით ქვეითდებოდა.

ღვიძლის მიკროსომების პეროქსიდაზულ რეაქციებზე დამთრგუნველ მოქმედებას ამჟღავნებენ მიკროსომული რედოქს-ჯაჭვის სუბსტრატები, კერძოდ, I ტიპის სუბსტრატები: ანდროსტენდიონი, ტესტოსტერონი, 17β-ესტრადიოლი, ამინოპირინი, ჰექსობარბიტალი და ლინოლის მჟავა. მათ მიერ გამოწვეული ინჰიბირება 65–34%-ს აღწევს, მაშინ როდესაც II ტიპის სუბსტრატები – ანილინი, იმიდაზოლი, პირიდინი, კორტიკოსტეროლი და n-ოქტილამინი პეროქსიდაზულ აქტივობას 83–50%-ით აქვეითებენ. აღმოჩნდა აგრეთვე, რომ სხვა ჰემშემცველი ნაერთებისაგან (ჰემატინი, მეტჰემოგლობინი, ციტოქრომი c, ციტოქრომ P420) განსხვავებით ყველაზე მაღალი პეროქსიდაზული აქტივობა ციტოქრომ P450-ს გააჩნია.

ციტოქრომ P450-ის პეროქსიდაზულ რეაქციებში წყალბადის დონორებად შეიძლება გამოყენებულ იქნას NADH ან NADPH. ექსპერიმენტულ მონაცემთა ერთობლიობა იმაზე მიუთითებს, რომ პეროქსიდაზულ აქტივობას ციტოქრომ P450-ის დაჟანგული ფორმა ფლობს. ამ აქტივობას CO იმიტომ არ აინჰიბირებს, რომ იგი კომპლექსირებას მხოლოდ ჰემოპროტეინის აღდგენილ ფორმასთან განიცდის. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ჰიდროზეჟანგებთან ციტოქრომ P450-ის ურთიერთქმედებისას წარმოიქმნება პეროქსიდაზას I კომპლექსის ანალოგიური ფორმა, რომელშიც ჰემური რკინა შეიძლება ჟანგვის მაღალ ხარისხში იმყოფებოდეს:

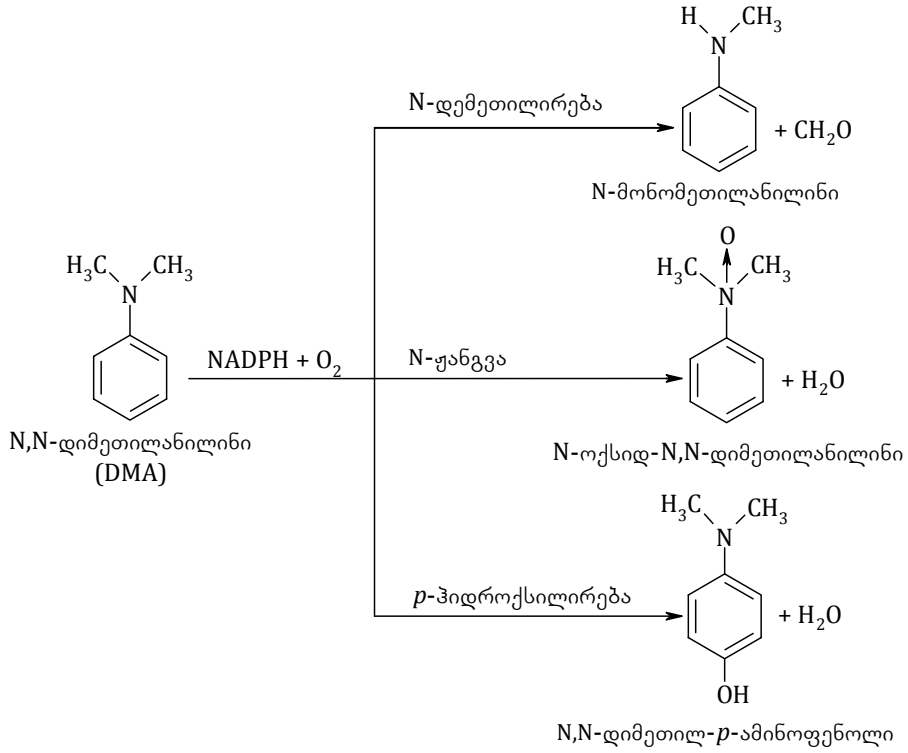


(6)

ცნობილია, რომ პირველადი ალიფატური სპირტები პეროქსიდაზას სუბსტრატებს არ წარმოადგენენ. მიუხედავად ამისა, ვირთაგვას ღვიძლის მიკროსომები და მაღალი სისუფთავის ციტოქრომ P450 აკატალიზებს სპირტების ალდეჰიდებამდე ჟანგვის რეაქციებს. კუმილის ჰიდროზეჟანგით და ციტოქრომ P450-ის ან კატალაზას მონაწილეობით სპირტების დაჟანგვის უნარი ალიფატური რადიკალის ზომის ზრდის მიხედვით მცირდება. ციტოქრომ P450 განსაკუთრებით ეფექტურ კატალიზატორს წარმოადგენს კუმილის ჰიდროზეჟანგით ეთანოლის დაჟანგვაში, მაშინ როდესაც ციტოქრომ c, ჰემოგლობინი და პეროქსიდაზა სპირტის ჟანგვას პრაქტიკულად არ ახორციელებენ. ფენობარბიტალით მიკროსომების ინდუქცია 5-ჯერ ზრდის კუმილის ჰიდროზეჟანგით ეთანოლის ჟანგვას.

არასასურველი დამატებითი პროცესი, რომელიც თან ახლავს მრავალი სუბსტრატის ჰიდროზეჟანგურ ჟანგვას, თვით ამ ნაერთების მხრიდან ციტოქრომ P450-ის დესტრუქციაა. კუმილისა და მესამეული ბუთილის ჰიდროზეჟანგები არამარტო ციტოქრომ P450-ს, არამედ მიკროსომულ ჯაჭვში ელექტრონთა ტრანსპორტის მნიშვნელოვან კომპონენტს – ციტოქრომ b_5-საც შლიან.

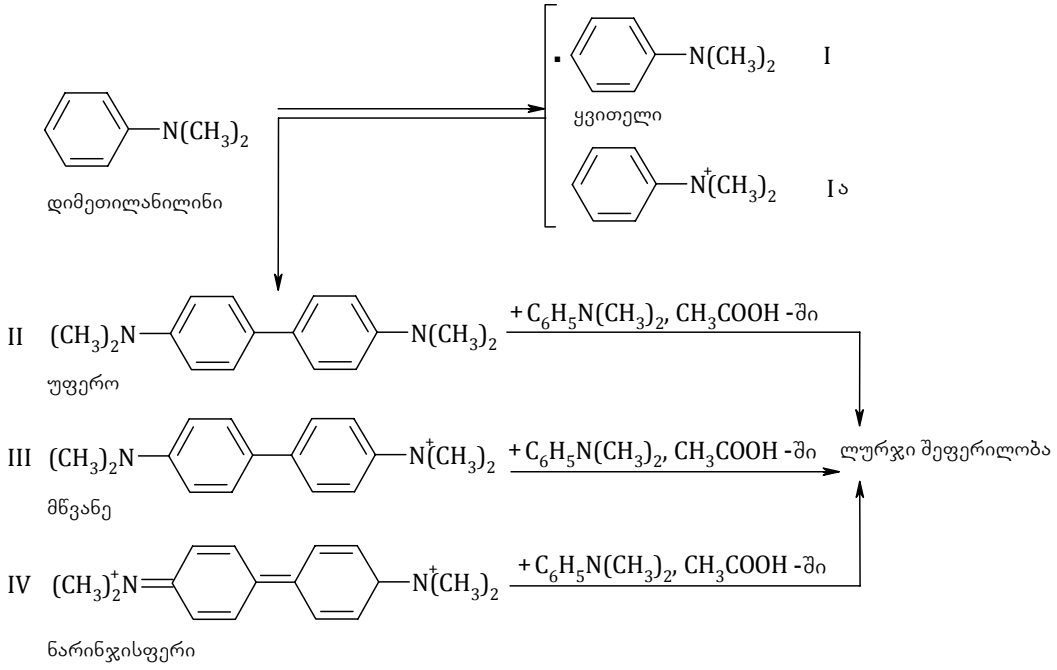
არჩაკოვისა და მისი თანამშ. მიერ ჩატარებულ იქნა გამოკვლევა, რომელიც მიზნად ისახავდა მიკროსომული ჟანგვის ტიპიური სუბსტრატის – N,N-დიმეთილანილინის (DMA-ს) მონოოქსიგენაზური მექანიზმით ჟანგვის შესწავლას, ანუ DMA-სთან კომპლექსში ციტოქრომ P450-ით სტიმულირებული აღდგენის გავლენის დადგენას ამ სუბსტრატის N-დემეთილირების, *p*-ჰიდროქსილირებისა და N-ჟანგვის რეაქციათა სიჩქარეებზე. NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზული რეაქციის მასტიმულირებელ ფაქტორად გამოიყენებოდა Mg^{2+}-ის იონები. ასეთი მიდგომა საკმაოდ ორიგინალური იყო ჰიდროქსილირების მექანიზმში კომპლექსის აღდგენის რეაქციის როლის სრულად გამოსავლენად: ჰიდროქსილირების ჯაჭვში რედუქტაზული რეაქცია თუ მართლაც მალიმიტირებელია, მაშინ Mg^{2+}-ის დახმარებით მისი სიჩქარის გაზრდას ერთი სუბსტრატის ჟანგვის სამივე ტიპის რეაქციის სტიმულირება უნდა მოეხდინა. ამ შემთხვევაში სუბსტრატად DMA-ს გამოყენება ამის სრულ საშუალებას იძლევა. მისი გარდაქმნის შესაძლო გზები მოცემულია სქემაზე (ნახ. 7.13).



ნახ. 7.13. დიმეთილანილინის ჟანგვის გზები ღვიძლის მიკროსომებში.

Mg^{2+}-ის სხვადასხვა კონცენტრაციების მოქმედების შესწავლამ DMA-ს N-დემეთილირებასა და *p*-ჰიდროქსილირებაზე განსხვავებული მასტიმულირებელი ეფექტები გამოავლინა. აქტივაციის კოეფიციენტები შესაბამისად 1.5 და 2.2-ს შეადგენდა. N-დემეთილირების მაქსიმალური სტიმულაცია მიიღწეოდა 15 მმოლი $MgCl_2$-ის თანამყოფობისას. *p*-ჰიდროქსილირებისათვის აუცილებელი აღმოჩნდა Mg^{2+}-ის უფრო მაღალი კონცენტრაციები. რაც შეეხება DMA-ს N-ჟანგვას, მასზე ამ მეტალის გამააქტიურებელი მოქმედება არ გამოვლინდა და ამ შედეგს ავტორებმა ორგვარი ახსნა მისცეს: დემეთილირება და ჰიდროქსილირება ან NADPH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინის მეშვეობით არ ხორციელდება, ან N-ჟანგვაში სხვა, Mg^{2+}-ისადმი არამგრძნობიარე ფლავოპროტეინი მონაწილეობს.

DMA-ს პეროქსიდაზული გზით ჟანგვის პროცესი ნეილორის მიერაა შესწავლილი. ამ ავტორს დეტალურად აქვთ განხილული ცდის მსვლელობა და ჩვენც აქ უცვლელად მოგვაქვს მისი აღწერა (ნახ. 7.14).



ნახ. 7.14. დიმეთილანილინის პეროქსიდაზული მექანიზმით ჟანგვა.

ძმარმჟავაში (pH 4.5) განზავებულ DMA-ს ხსნარს ემატებოდა ფერმენტი და H_2O_2. სარეაქციო არე ჯერ ყვითლდებოდა (I სტადია), მაგრამ მალე შეფერილობა მუქ მწვანეში გადადიოდა (II სტადია). წარმოიქმნებოდა ცისფერი ნალექი, ხოლო ხსნარი მწვანედან მეწამულ-ლურჯ შეფერილობას იღებდა. მწვანე ხსნარს თუ ჭარბად დაემატებოდა წყალბადის ზეჟანგი და პეროქსიდაზა, ჩნდებოდა ჟოლოსფერი, რომელიც სწრაფად ბრუნდებოდა მწვანე ფერში (III სტადია).

ჟანგვის დამთავრების შემდეგ ნალექი იფილტრებოდა და ცალკეული კომპონენტები ქრომატოგრაფიით ცალკევდებოდა. კვალის სახით ბევრი შეფერილი ნივთიერება გამოვლინდა, ხოლო ძირითად პროდუქტს TMPD წარმოადგენდა (გავიხსენოთ, რომ ეს ნივთიერება, სტეროლების პეროქსიდაზული მექანიზმით ჟანგვაში წყალბადის დონორის როლს ასრულებს).

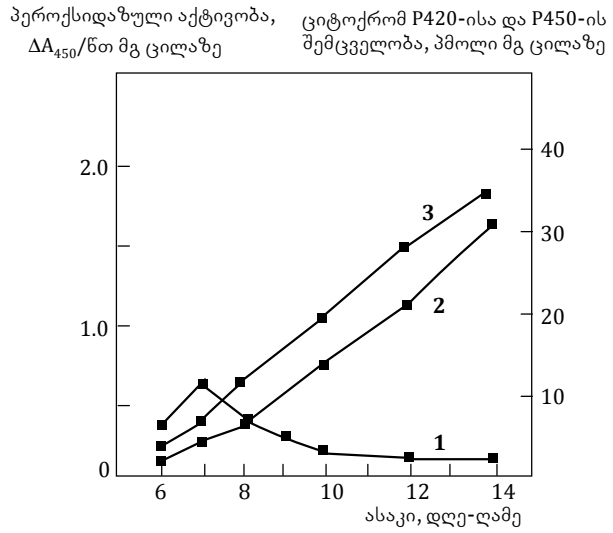
სქემაში მოყვანილი II ნაერთის წარმოსაქმნელად, რომელიც DMA-ს *p*-მდგომარეობიდან წყალბადის მოცილების შედეგად მიიღება, აღნიშნულმა მკვლევარებმა ორი ალტერნატული მექანიზმი წარმოადგინეს: მათგან უმარტივესის თანახმად, თავდაპირველად გენერირდება I ნაერთის თავისუფალი რადიკალები, რომლებიც ტეტრამეთილბენზიდინს (II-ს) წარმოქმნიან. მეორე მექანიზმი გულისხმობს, რომ რეაქციის პირველ სტადიას წარმოადგენს დიმეთილანილინიდან ელექტრონის მოგლეჯა და იონ-რადიკალის (I-ის) წარმოქმნა. ასეთ ნაწილაკებს პროტონთა ელიმინირებით შეუძლიათ გაორმაგება და H-ის მოცილება. როგორც არ უნდა იყოს, სწრაფად ქრობადი ყვითელი შეფერილობა (I სტადია) შესაძლოა ლაბილური რადიკალური ნაწილაკების (I-ისა და II-ის) თანამყოფობით იყოს განპირობებული.

წარმოქმნილი TMPD-ს ნაწილი ნალექად გამოყოფას ასწრებს, მაშინ, როდესაც დარჩენილი ნაწილი

შემდგომ ჟანგვას განიცდის. მართლაც, განზავებულ ძმარმჟავაში ამ ნაერთის პეროქსიდაზული ჟანგვის სუბსტრატად გამოყენებისას, პირველდაწყებითი მომწვანო-ყვითელი შეფერილობა მუქ მწვანე შეფერილობაში გადადიოდა. შემდგომი ჟანგვით ხსნარი ნარინჯისფერ შეფერილობას იღებდა. ამგვარად, შეინიშნებოდა იგივე შეფერილობები, როგორსაც ადგილი ჰქონდა DMA-ს ჟანგვისას II და III სტადიებზე.

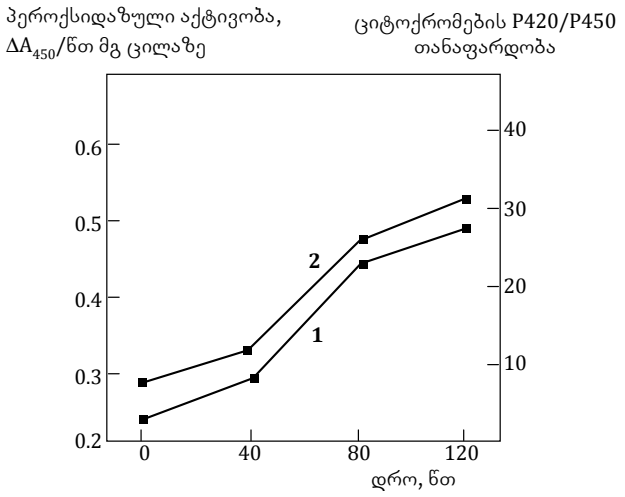
ხსნარის მწვანე ფერი განპირობებულია III კატიონ-რადიკალის თანამყოფობით, რომელიც TMPD-დან ელექტრონის მოწყვეტისას წარმოიქმნება. შემდგომი ჟანგვისას კიდევ ერთი ელექტრონი იხარჯება, რის შედეგადაც IV-ის ქინოიდური სტრუქტურა მიიღება. მასზე გადასვლა დაკავშირებულია რეზონანსის შესაძლებლობათა შემცირებასთან და ამიტომ თან უნდა სდევდეს ფერის ინტენსიურ მატებას. ვარაუდობენ, რომ IV სტადიაზე ნარინჯისფერი შეფერილობა განპირობებულია IV-ის დიკატიონით, რომელიც შუალედი ნაერთის როლს თამაშობს მცირე რაოდენობის შეფერილ ნივთიერებათა წარმოქმნაში და რომლებიც თავისთავად მუხტის გადამტან კომპლექსებს წარმოადგენენ. საყურადღებოა ერთი ფაქტი: DMA-ს არც მონოოქსიგენაზურ და არც პეროქსიდაზულ ჟანგვით გარდაქმნებში ოქსიდაზური სისტემების Mg^{2+}-ით გააქტივების შემთხვევაშიც კი არ ფიგურირებს ამ სუბსტრატის N-ჟანგვის შემდეგ N-ოქსიდის წარმოქმნა. როგორც ზევით აღინიშნა, N-ჟანგვაში მონაწილე ფლავოპროტეინი არამგრძნობიარეა მაგნიუმის იონების მიმართ.

ჩვენს მიერ დადგენილია, რომ პრაქტიკულად ყველა ის ჟანგვითი პროცესი, რომელიც მიკროსომებში მიმდინარეობს, მეტ-ნაკლები ხარისხით ციტოქრომ P450-ის არააქტიურ ციტოქრომ P420-ად შეუქცევად კონვერსიას იწვევს. სიმინდის 7-დღიანი აღმონაცენების ფესვებში მიკროსომების ციტოქრომული კომპონენტების შემადგენლობის შესწავლამ აჩვენა, რომ მასში ძირითადად ციტოქრომ P450 დომინირებს. მიკროსომების "ასაკში შესვლასთან" (7–9 დღიანი) დაკავშირებით შეინიშნება ციტოქრომ P450-ის შემცირება და ციტოქრომ P420-ის შემცველობის ზრდა, რასაც იმავდროულად ფრაქციაში პეროქსიდაზული აქტივობის განუხრელი ზრდაც თან ახლავს (ნახ. 7.15). ანალოგიური სურათი შეინიშნაება "ახალგაზრდა" (7–9 დღიანი) ნაზარდებიდან გამოყოფილი მიკროსომული ფრაქციის 120 წთ-იანი ინტენსიური აერაციისას: ციტოქრომების P420/P450-ის თანაფარდობის 5-ჯერ ზრდას პეროქსიდაზული აქტივობის 1.5-ჯერ მატება შეესაბამება (ნახ. 7.16).



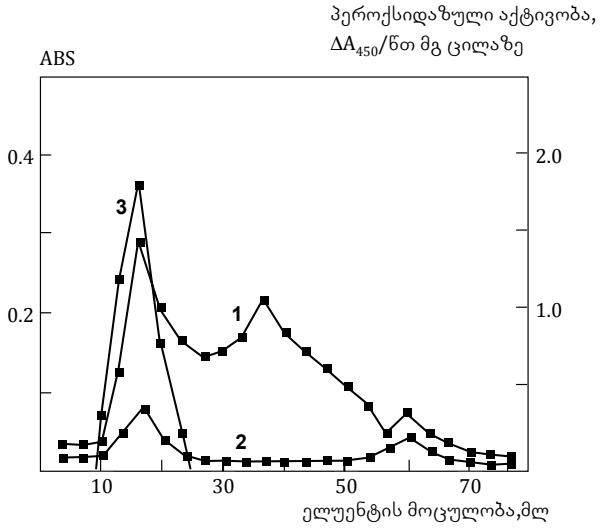
ნახ. 7.15. მიკროსომებში ციტოქრომ P450-ისა და P420-ის შემცველობის და პეროქსიდაზული აქტივობის ცვლილებები მცენარის ასაკისაგან დამოკიდებულებით.
1 – ციტოქრომ P450;
2 – ციტოქრომ P420;
3 – პეროქსიდაზული აქტივობა.

"ხანდაზმული" (14-დღიანი) მცენარეებიდან გამოყოფილი მიკროსომებისა და პირშუშხას პეროქსიდაზული პრეპარატის სპექტრულმა ანალიზმა მათი აბსოლუტური იდენტურობა დაგვიდასტურა, კერძოდ, ორივე შთანთქმის მაქსიმუმს 420 ნმ-ზე ამჟღავნებს, ხოლო დითიონიტით აღდგენისას მაქსიმუმის 432 ნმ-ზე წანაცვლება ხდება. წყალბადის ზეჟანგს ჰემი კვლავ დაჟანგულ მდგომარეობაში გადაჰყავს. ანალოგიური სპექტრები გააჩნიათ ნახშირბადის მონოქსიდით აღდგენილ მათ კომპლექსებსაც. აქედან გამომდინარე, ნათელი ხდება, რომ მიკროსომაში არსებობს ჰემოპროტეინი, რომლის ჰემის მდგომარეობა პეროქსიდაზას ჰემის იდენტურია.



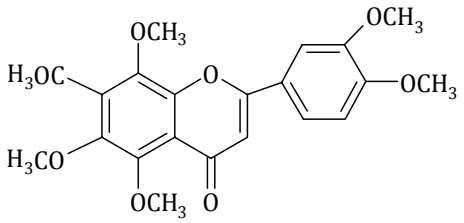
ნახ. 7.16. ციტოქრომების P420/P450-ის თანაფარდობისაგან დამოკიდებულებით. პეროქსიდაზული აქტივობის ცვლილებები მიკროსომების 120 წთ-იანი აერაციის პირობებში.
1 – პეროქსიდაზული აქტივობა;
2 – P420/P450.

გელ-ფილტრაციული ქრომატოგრაფიის ანალიზით დადგინდა, რომ მიკროსომული ფრაქცია ორ ჰემოპროტეინს შეიცავს, რომელთაგან პეროქსიდაზული აქტივობა მხოლოდ ~100 kD მოლეკულური მასის მქონეს გააჩნია (ნახ. 7.17). ცილის ეს მასა არ შეესაბამება პეროქსიდაზის ფერმენტული ცილის პრეპარატის მოლეკულურ მასას (40 kD). მეორე, შედარებით დაბალი მოლეკულური მასის (10–15 kD) მქონე ჰემოპროტეინი ციტოქრომ b_5-ს წარმოადგენს. ფრაქციაში იდენტიფიცირებულია არაჰემური ცილაც (~30—40 kD), სავარაუდოდ – NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზა.

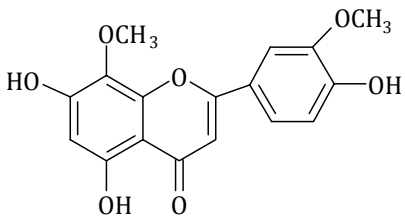


ნახ. 7.17. მიკროსომული ფრაქციის გელფილტრაციის ქრომატოგრამა.
1 – A_{280};
2 – A_{432};
3 – პეროქსიდაზული აქტივობა.
სვეტი – 50×1.6 სმ;
გელი – ULTROGEL AcA 44;
ელუენტი – 0.05% Na-SDS 1/30 M ფოსფატის ბუფერში (pH 7.4).

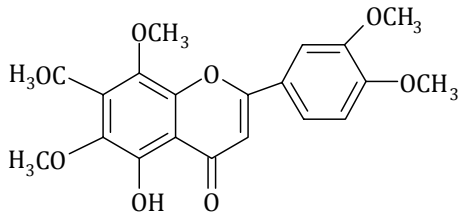
მონოოქსიგენაზური მექანიზმის პეროქსიდაზულით შენაცვლების სურათი სავსებით აშკარად გამოიკვეთა ფლავონოიდების მიკროსომული ჟანგვის შესწავლით. ამ მიზნით ჩვენს მიერ გამოცდილ იქნა მეთოქსილირების განსხვავებული ხარისხის მქონე ოთხი ფლავონოიდი. მათი შერჩევა იმ მოსაზრებით მოხდა, რომ ორი მათგანი (ნობილეტენი და 5-OH-ნობილეტინი) უნდა დაჟანგულიყო მონოოქსიგენირებით (O-დემეთილირებით), ხოლო ორი (ლიმოციტრინი და კვერცეტინი), რომლებიც უკვე ჰიდროქსილირებულ პროდუქტებს წარმოადგენენ, პეროქსიდაზული ჟანგვის მექანიზმით უნდა გარდაქმნილიყვნენ. გარდა ამისა, ცხოველურ ობიექტებში ეს ნივთიერებები მონოოქსიგენაზების მძლავრ ინდუქტორებად ითვლებიან.



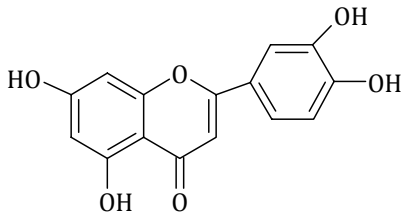
ნობილეტინი
(5,6,7,8,3',4'-ჰექსამეთოქსიფლავონი)



ლიმოციტრინი
(3,5,7,4'-ტეტრაოქსი-8,3'-დიმეთოქსიფლავონი)

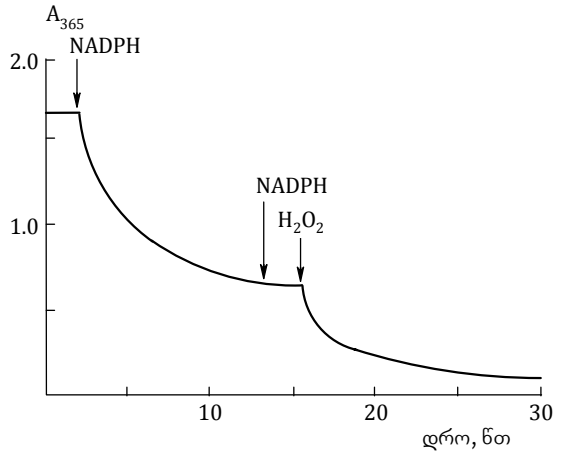


5-OH-ნობილეტინი
(5-ოქსი-6,7,8,3',4'-პენტამეთოქსიფლავონი)

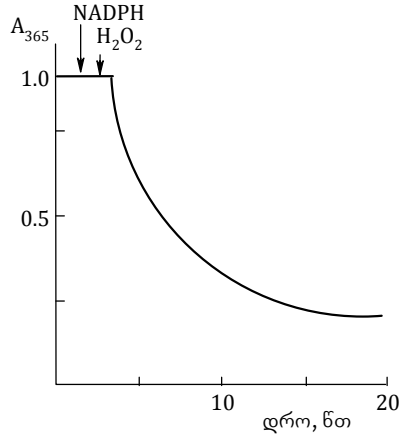


კვერცეტინი
(3,5,7,3',4'-პენტაოქსიფლავონი)

ნობილეტინი და 5-OH-ნობილეტინი მიკროსომებში მხოლოდ NADPH-ის თანამყოფობისას იჟანგებიან (ნახ. 7.18). ამის შედეგად სარეაქციო არეში ადგილი აქვს ფორმალდეჰიდის დაგროვებას. კოსუბსტრატად H_2O_2-ის გამოყენება მოცემული რეაქციის მსვლელობაზე გავლენას არ ახდენს, ე.ი. აღნიშნული ფლავონოიდებიდან მეთილის ჯგუფის მოცილება მონოოქსიგენირების გზით ხორციელდება. კინეტიკური მრუდის პლატოზე გასვლის შემდეგ NADPH-ის განმეორებითი დამატება რეგისტრირებად ცვლილებებს აღარ იძლევა. ეს იმაზე მიუთითებს, რომ ამ მომენტში O-დემეთილირების სუბსტრატი მთლიანადაა დახარჯული და რეაქცია დამთავრებულია. წარმოქმნილი პროდუქტების შემდგომი ჟანგვა (მისი კონცენტრაციის შემცირება) ამ შემთხვევაში უკვე H_2O_2-დამოკიდებული ხდება, ანუ მონოოქსი-გენირებული ფლავონოიდი ამჯერად უკვე პეროქსიდაზას სუბსტრატადაა გადაქცეული. ლიმოციტრინისა და კვერცეტინის NADPH-დამოკიდებული ჟანგვა მიკროსომულ ფრაქციაში საერთოდ არ ხორციელდება და რეაქცია მხოლოდ H_2O_2-ის თანამყოფობით მიმდინარეობს (კვერცეტინის ჟანგვის მრუდი მოცემულია ნახ. 7.19-ზე).



ნახ. 7.18. ნობილეტინის ჟანგვა ეთიოლირე-ბული სიმინდის 7-დღიანი ნაზარდების ფეს-ვების მიკროსომებში. საინკუბაციო ხსნარის (3 მლ) შემადგენლობა: 1/15M ფოსფატის ბუფერი pH 7.4; 0.33 მგ/მლ მიკროსომული ცილა; 100 μM NADPH; 15 μM H_2O_2; 25 μM ნობილეტინი.

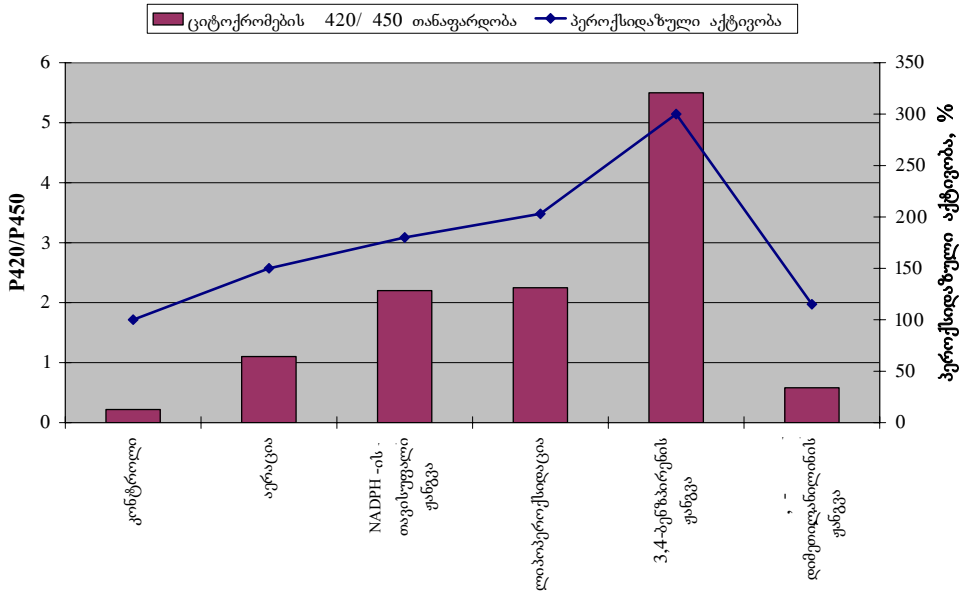


ნახ. 7.19. კვერცეტინის ჟანგვა ეთიოლირე-ბულ სიმინდის 14-დღიანი ნაზარდების ფეს-ვების მიკროსომებში. საინკუბაციო ხსნარის (3 მლ) შემადგენლობა: 1/15 M ფოსფატის ბუფერი pH 7.4; 0.33 მგ/მლ მიკროსომული ცილა: 100 μM NADPH; 15 μM H_2O_2, 25 μM კვერცეტინი.

ამგვარად, მცენარეულ მიკროსომებში მეთოქსილირებული ფლავონოიდები მონოოქსიგენაზური, ხოლო ჰიდროქსილირებული – პეროქსიდაზული მექანიზმებით გარდაქმნებიან. ამ ორი რეაქციის თან-მიმდევრული შენაცვლება ციტოქრომ P450-ის ქიმიური მოდიფიკაციის ანუ არააქტიურ ციტოქრომ P420-ად მისი კონვერსიის შედეგია.

ციტოქრომ P450-ის ისეთ ქიმიურ მოდიფიკაციას, რომლის დროსაც ადგილი აქვს ფერმენტული მოქმედების მექანიზმის შენაცვლებას, უფრო ესადაგება ტერმინი "ტრანსფორმაცია", რადგან იგი უკეთესად ასახავს მოვლენის არსს.

ციტოქრომ P450-ის ქიმიურ მოდიფიკაციაში მნიშვნელოვან ადგილს იკავებს NADPH-ის თავისუფალი (ჰიდროქსილირებასთან არაშეუღლებული) ჟანგვა. ამ პროცესის მსვლელობას ციტოქრომების P420/P450-ის თანაფარდობის 10-ჯერ ზრდა და პეროქსიდაზული აქტივობის 1.8-ჯერ ზრდა შეესაბამება. ასევე, მიკროსომულ მემბრანაში ინტენსიური ლიპოპეროქსიდაციისას პეროქსიდაზული აქტივობა ორმაგდება. ციტოქრომ P450-ის პეროქსიდაზად მაქსიმალური ტრანსფორმაცია მიიღება მიკროსომული ჟანგვის სუბსტრატის – 3,4-ბენზპირენის გარდაქმნისას, როდესაც P420/P450 თანაფარდობის 25-ჯერ ზრდისას პეროქსიდაზული აქტივობა სამმაგდება. შედარებით დაბალი ხარისხის ტრანსფორმაცია ახლავს მიკროსომული რედოქს-ჯაჭვის მეორე ტიპური სუბსტრატის – დიმეთილანილინის ჟანგვას (მონაცემები დიაგრამების სახით წარმოდგენილია ნახ. 7.20-ზე).



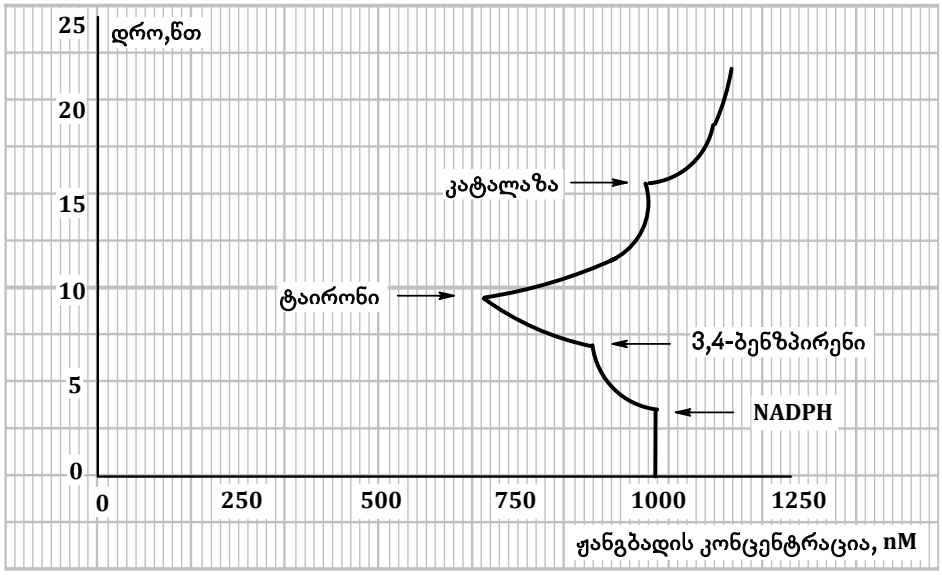
ნახ. 7.20. სიმინდის 7-დღიანი ეთიოლირებული ნაზარდების მიკროსომებში პეროქსიდაზული აქტივობების ცვლილებები აერაციისა და სხვადასხვა სუბსტრატების ჟანგვისას.

მიღებული შედეგების ასახსნელად ჩვენს მიერ გამოთქმულ იქნა მოსაზრება, რომ ციტოქრომ P450-ის ამგვარ ტრანსფორმაციას საინკუბაციო არეში წარმოქმნილი თავისუფალი რადიკალები უნდა იწვევდნენ. ცნობილია, მაგ., რომ NADPH-ის თავისუფალი ჟანგვის პროცესი ოთხი განსხვავებული გზით შეიძლება წარიმართოს (იხ. ქვეთავი 7.2.4).

პირველი სამი რეაქცია ოქსიდაზურია, ხოლო მეოთხე ჰიპოთეზური ენდოგენური სუბსტრატის (XH) მონოოქსიგენაზური მექანიზმით ჟანგვას ასახავს. პირველი რეაქციის შედეგად სუპეროქსიდული ანიონ-რადიკალი $O_2^{\bullet-}$ წარმოიქმნება. მიკროსომული ფრაქციის აერაციისას ჟანგბადის მუდმივი მიწოდება აჩქარებს სარეაქციო არეში ენდოგენური NADPH-ისა და სუბსტრატების ჟანგვას. იმის გამო, რომ ამ უკანასკნელთა რაოდენობა უაღრესად ლიმიტირებულია, შესაბამისად ეფექტიც დაბალია. ამ მოსაზრების შესამოწმებლად შევეცადეთ გამოგვევლინა ის აქტიური ინტერმედიატი, რომელიც ციტოქრომ P450-ის ციტოქრომ P420-ში გადასვლას იწვევს და მონოოქსიგენაზური აქტივობის პეროქსიდაზულით შეცვლას განაპირობებს; კერძოდ, შევეცადეთ დაგვედგინა, არის თუ არა ეს ნაწილაკი სუპეროქსიდული ანიონ-რადიკალი, რომელიც, როგორც ცნობილია, ზოგიერთი სუბსტრატის ჟანგვისას უშუალოდ ციტოქრომ P450-ის აქტიურ ცენტრზე გენერირდება. ამ მიზნით ჩვენს მიერ ჩატარებულ იქნა ექსპერიმენტი: მიკროსომულ ფრაქციაში თანმიმდევრობით შეგვქონდა NADPH, 3,4-ბენზპირენი, ტაირონი (4,5-დიჰიდ-

როქსი-1,3-დისულფომჟავა), კატალაზა (EC 1.11.1.6) და ამ პირობებში პოლაროგრაფიულად ვაკვირ-დებოდით ჟანგბადის ცვლილებების დინამიკას (ნახ. 7.21).

პოლაროგრაფიული მრუდიდან ჩანს, რომ პირველი ორი ნაერთის დამატებისას რეგისტრირდება ჟანგბადის შთანთქმა, ხოლო ტაირონი, რომელიც სუპეროქსიდდისმუტაზას (EC 1.15.1.1) დაბალმოლე-კულური, მემბრანაში განვლადი ანალოგია და სუპეროქსიდული ანიონ-რადიკალების დამჭერად ითვ-ლება ($2H^+ + 2\,O_2^{\bullet-} \rightarrow H_2O_2 + O_2$), ჟანგბადის მოხმარების მრუდის მიმართულების მკვეთრ ცვლილებას იწვევს, რაც ჟანგბადის გამოყოფის მაჩვენებელია. ანალოგიური ეფექტი გააჩნია კატალაზასაც, რომლის მოქმე-დებითაც წარმოქმნილი წყალბადის ზეჟანგი ასევე იშლება ჟანგბადის გამოყოფით ($2H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$).



ნახ. 7.21. სიმინდის ეთიოლირებული ნაზარდების მიკროსომული ფრაქციის მიერ 3,4-ბენზპირენის NADPH-დამოკიდებული ჟანგვის პოლაროგრამა. 0.067 M KH_2PO_4-Na_2HPO_4 ბუფერი, pH 7.4;K3,4-ბენზპირენი – 0.01 mM; NADPH – 0.24 mM, მიკროსომული ფრაქცია 1.0 მგ/მლ.

ამ ექსპერიმენტით (თუმცა არაპირდაპირი გზით) დასტურდება, რომ 3,4-ბენზპირენის NADPH-დამოკიდებული ჟანგვისას მართლაც ადგილი აქვს სუპეროქსიდული რადიკალების წარმოქმნას, რომ-ლებიც მოქმედებენ ციტოქრომ P450-ის ჰემზე და მის თვისობრივ და რაოდენობრივ ცვლილებებს იწვევენ.

ტაირონი და კატალაზა გამოცდილ იქნა N,N-დიმეთილანილინის NADPH-დამოკიდებული ჟანგვისა და Fe^{2+}-ით ინიცირებული მიკროსომული არაფერმენტული ლიპოპეროქსიდაციის პროცესის მიმართაც: არც ერთ შემთხვევაში ადგილი არ აქვს ჟანგბადის გამოყოფას; ე.ი. აღნიშნულ პროცესში სუპეროქსიდული რადიკალები არ გენერირდებიან. როგოც ჩანს, ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვისას ჟანგბადის სხვა ტიპის აქტიური ფორმები წარმოიქმნებიან.

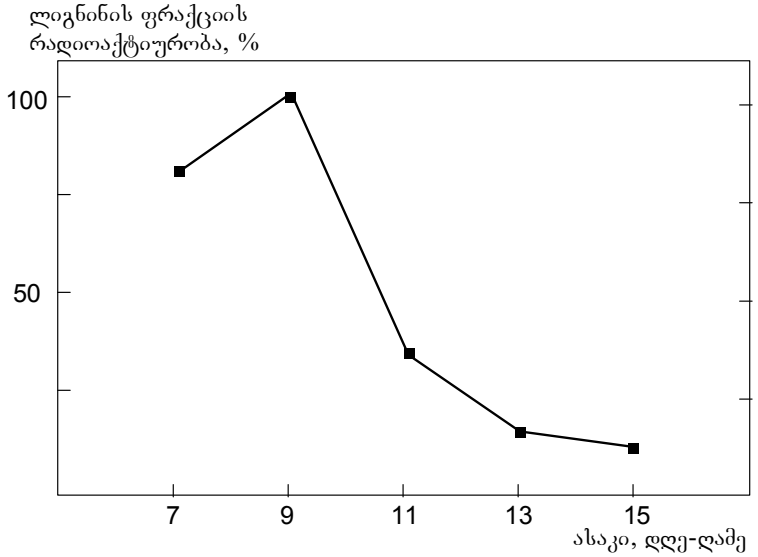
ციტოქრომ P450-ის პეროქსიდაზად ტრანსფორმიაციის პროცესი აშკარად შეინიშნება მცენარის ასაკში შესვლასთან დაკავშირებითაც. სიმინდის 7-დღიანი ეთიოლირებული ნაზარდების ფესვებიდან მიღებულ მიკროსომულ ფრაქციაში ციტოქრომ P450-ის რაოდენობა და, შესაბამისად, მონოოქსიგე-ნაზური აქტივობა მაქსიმალურია. მომდევნო დღეებში ციტოქრომი P450 ციტოქრომ P420-ად შეუქცევად კონვერსიას განიცდის, რასაც პარალელურად თან ახლავს პეროქსიდაზული აქტივობის ზრდა. 7-დღიანთან შედარებით 14-დღიანი ნაზარდების მიკროსომებში P420/P450 თანაფარდობა 30-32-ჯერ, ხოლო პეროქსიდაზული აქტივობა 5-6-ჯერაა გაზრდილი.

ბუნებრივია, ასაკზე დამოკიდებულ ციტოქრომ P450-ის ტრანსფორმაციას თან უნდა ახლდეს ციტო-ქრომ P450-დამოკიდებული ბიოსინთეზური პროცესების ინტენსივობის ცვლილებებიც. ამ საკითხის კვლევისას, შიდაუჯრედული პროცესის მოდელად შერჩეულ იქნა ლიგნინის ბიოსინთეზის ფენილ-

პროპანოიდური გზა, რომელშიც რამდენიმე ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზა მონაწილეობს. მათგან უმთავრესია დარიჩინმჟავა-4-ჰიდროქსილაზა, რომელიც ფენილალანინ-ამიაკ-ლიაზასთან ერთად ბიოსინთეზის უმნიშვნელოვანეს ფერმენტს წარმოადგენს. კვლევის მიზანს შეადგენდა იმის დადგენა, თუ როგორ იცვლება აღნიშნული პროცესის ინტენსივობა ციტოქრომ P450-ის ტრანსფორმაციის პირობებში. ამისათვის შეისწავლებოდა ბიოსინთეზში მონაწილე ზემოთაღნიშნული ფერმენტების აქტივობა 7- და 14-დღიანი ნაზარდების მიკროსომებში. აღმოჩნდა, რომ 7-დღიანთან შედარებით 14-დღიანი ნაზარდების მიკროსომებში ორივე ფერმენტის აქტივობა მკვეთრად მცირდება, ე.ი. ციტოქრომ P450-ის ტრანსფორმაციის პირობებში მიკროსომებში წყდება დარიჩინმჟავას ჰიდროქსილირებით მიმდინარე მეტაბოლური გზა, რასაც თან ახლავს წინა, ამიაკ-ლიაზური რეაქციის ბლოკირებაც.

ეთიოლირებულ ნაზარდებში, სადაც ფოტოსინთეზი გამორიცხულია, ლიგნინის ბიოსინთეზი მნიშვნელოვნად უნდა იყოს დამოკიდებული ციტოქრომ P450-ის აქტივობაზე, რამდენადაც ამ პროცესში ერთ-ერთი სიჩქარე-მალიმიტირებელი სტადია – დარიჩინმჟავას *p*-კუმარმჟავად გარდაქმნა ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზით – დარიჩინმჟავა-4-ჰიდროქსილაზით (CYP73) კატალიზდება. როდესაც მცენარის ზრდას თან სდევს ციტოქრომ P450-ის ტრანსფორმაცია, ცხადია, ლიგნიფიკაციის პროცესიც უნდა შეიცვალოს. ამის დასადგენად ვაკვირდებოდით ლიგნინის ფრაქციაში რადიოაქტიური (4-^{14}C) დარიჩინმჟავას ნიშანდებული ნახშირბადის ჩართვას. აღმოჩნდა, რომ ლიგნინში ^{14}C-ის ჩართვა მაქსიმალურია 7-9 დღის ინტერვალში, შემდეგ კი მკვეთრად მცირდება (ნახ. 7.22).

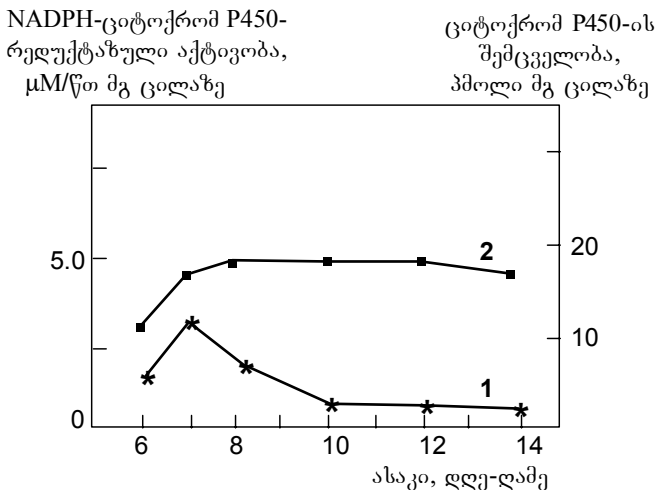
ლიგნინში რადიოაქტიური ნიშნის ჩართვის შემცირების პერიოდი მცენარის ასაკთან დაკავშირებულ ციტოქრომ P450-ის ტრანსფორმაციას ემთხვევა. ამ ექსპერიმენტის შედეგები გვიჩვენებენ, რომ ციტოქრომ P450-ის ტრანსფორმაცია ბუნებრივი პროცესია და იმ ბიოქიმიური რეაქციების ინტენსივობის დაქვეითებას იწვევს, რომლებიც ამ ჰემოპროტეინით კატალიზდებიან.



ნახ. 7.22. ლიგნინის ფრაქციაში დარიჩინმჟავას ^{14}C-ნიშნის ჩართვის დინამიკა სიმინდის ეთიოლირებული ნაზარდების ასაკთან დამოკიდებულებით.

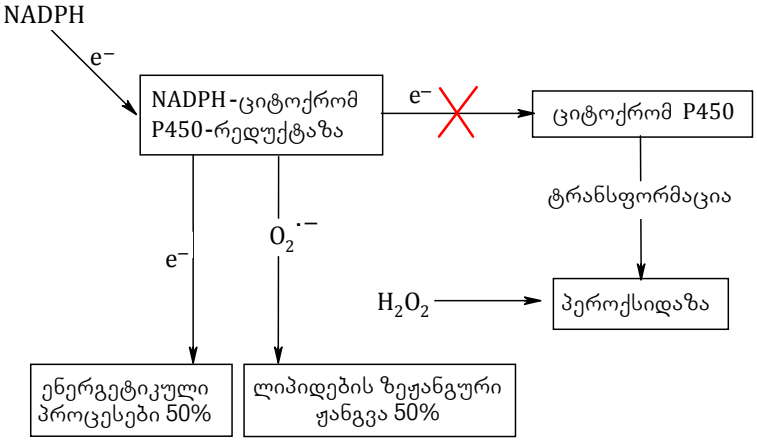
7.5.1 NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზას შესაძლო ფუნქციები ციტოქრომ P450-ის პეროქსიდაზად ტრანსფორმაციის შემდეგ

ციტოქრომ P450-ის ქიმიური მოდიფიკაციის შედეგად ცხადია, მონოოქსიგენაზური სისტემის დანარჩენი კომპონენტები ახალ ფუნქციურ დატვირთვას უნდა იძენდნენ. ჩვენს მიერ დადგენილ იქნა, რომ ამ ჰემოპროტეინის პეროქსიდაზად ტრანსფორმირების ფონზე NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზა აქტივობის მაღალ დონეს მაინც ინარჩუნებს (ნახ. 7.23), მიუხედავად იმისა, რომ პეროქსიდაზული აქტივობის გამოვლენაში მასზე გენერირებული სუპეროქსიდული რადიკალები არ მონაწილეობენ. აღნიშნულიდან გამომდინარე, ბუნებრივად იბადება კითხვა: შექმნილ ვითარებაში რა ფუნქციურ როლს ასრულებს NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზა?



ნახ. 7.23. მიკროსომებში ციტოქრომ P450-ის შემცველობისა და NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზული აქტივობის ცვლილებები მცენარის ასაკისაგან დამოკიდებულებით.
1 – ციტოქრომ P450; 2 – NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზული აქტივობა.

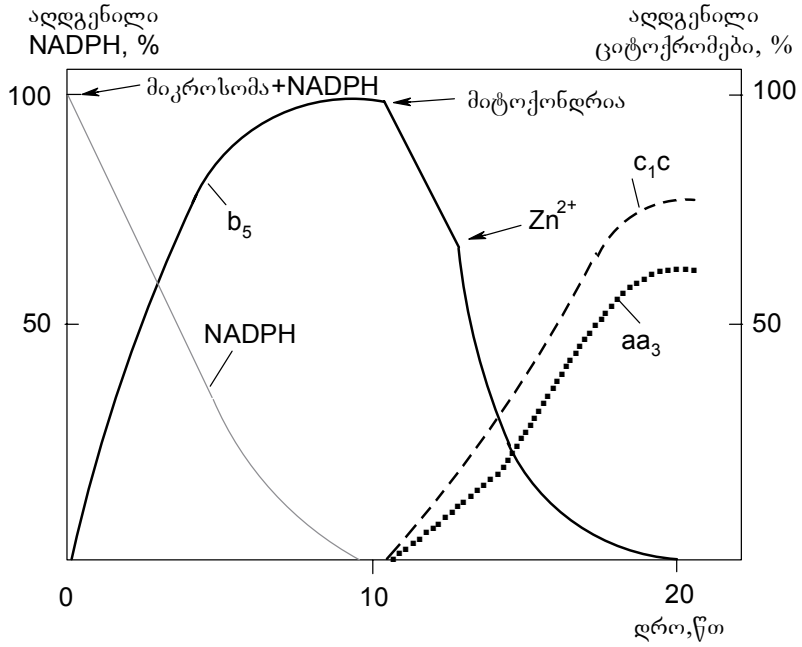
აღმოჩნდა, რომ რედუქტაზაზე გენერირებული $O_2^{\bullet-}$ უპირატესად ლიპიდურ პეროქსიდაციაშია ჩართული (ნახ. 7.24). როგორც გამოირკვა, ლიპიდთა ზეჟანგურ ჟანგვას ციტოქრომ P450 სუპეროქსიდული რადიკალების გენერატორად სჭირდება და ჰემოპროტეინის მოდიფიკაციის შემთხვევაში ამ ფუნქციას მთლიანად რედუქტაზა ითავსებს. გარდა ამისა, ჩვენ შევძელით გვეჩვენებინა, რომ ლიპიდურ პეროქსიდაციას რედუქტაზული აქტივობის მხოლოდ ნახევარი (50%-მდე) ხმარდება და ეს სავსებით საკმარისია აღნიშნული პროცესის ნორმალური მსვლელობისათვის (ნახ. 7.24). რედუქტაზას დარჩენილი ენზიმური სიმძლავრე მიკროსომული რედოქს-ჯაჭვის საწყისი კომპონენტების საშუალებით უჯრედის ენერგეტიკულ პროცესებს ემსახურება. ასეთი კავშირის განხორციელება მიკროსომიდან მიტოქონდრიაზე ელექტრონთა ტრანსმემბრანული მიგრაციის გზითაა შესაძლებელი.



ნახ. 7.24. NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზას შესაძლო ფუნქციები ციტოქრომ P450-ის ტრანსფორმირების პირობებში. ელექტრონის ტრანსპორტის ის გზა, რომელიც ამ დროს აღარ ფუნქციონირებს, გადახაზულია.

მცენარის უჯრედში მიკროსომებიდან მიტოქონდრიაზე ელექტრონების გადატანის შესაძლო გზების არსებობისა და მექანიზმების დასადგენად ჩვენ ფართო ექსპერიმენტული კვლევა ჩავატარეთ. ცდების ერთ სერიაში მიკროსომულ ფრაქციას ვაინკუბირებდით NADPH-თან, რათა რედოქს-ჯაჭვის კომპონენტები წინასწარ აღდგენილიყვნენ (ნახ. 7.25). ნიკოტინამიდური კოფერმენტის სრულ ხარჯვას ვაფასებდით 340 ნმ-ზე მისი შთანთქმის მაქსიმუმის შემცირებით. ციტოქრომ b_5-ის აღდგენის მაქსიმუმის მიღწევის შემდეგ მიკროსომებს ვამატებდით მიტოქონდრიების ფრაქციას. ციტოქრომ b_5-ის ჟანგვის

პარალელურად ამ შემთხვევაში შეინიშნებოდა ციტოქრომების c_1c-ისა და aa_3-ს აღდგენა. მაშასადამე, უჯრედის ამ ორგანელათა უშუალო კონტაქტისას მიკროსომიდან მიტოქონდრიაზე რედოქს-ექვივალენტების ტრანსმემბრანული მიგრაცია ხორციელდება და ამ პროცესში პირდაპირ არიან ჩართული მიკროსომული NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზა და ციტოქრომი b_5. აქვე უნდა შევნიშნოთ, რომ ცხოველურ ობიექტებში მიკროსომებსა და მიტოქონდრიებს შორის რედუცირებადი ექვივალენტების ორმხრივი ტრანსმემბრანული მიგრაცია და მასში ამ ორგანელათა ციტოქრომ b_5-ების შესაძლო მონაწილეობა გამოვლენილია გასული საუკუნის 70–80-იან წლებში.



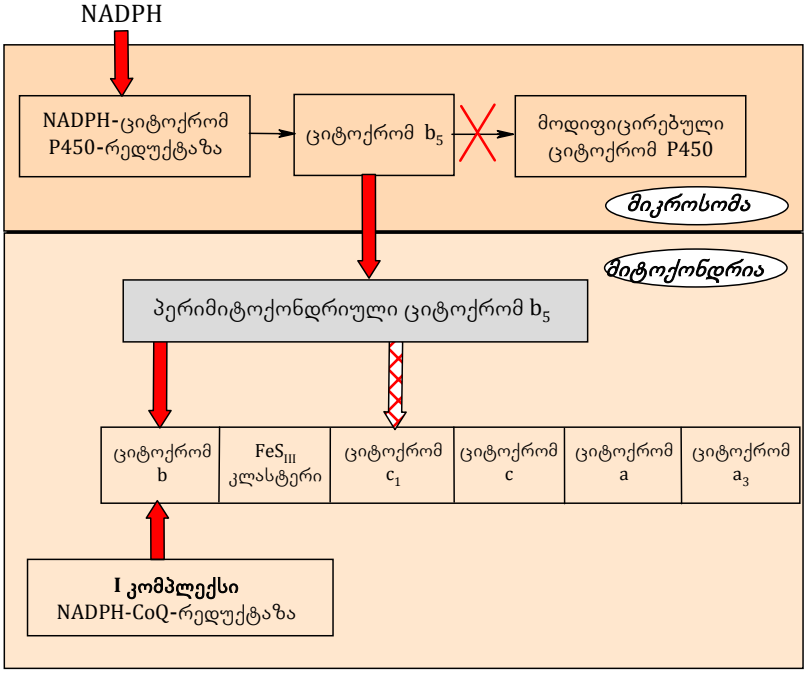
ნახ. 7.25. მიკროსომული და მიტოქონდრიული ციტოქრომებისა და NADPH-ის აღდგენის კინეტიკა კომბინირებულ სისტემაში მიტოქონდრია + მიკროსომა.

განხილული მონაცემები ყოველგვარ საფუძველს გვაძლევენ მისაღებად ჩავთვალოთ მოსაზრება იმის შესახებ, რომ ციტოქრომ P450 ყოველთვის არ წარმოადგენს მიკროსომული რედოქს-ჯაჭვის მუდმივ ტერმინალურ კომპონენტს და საერთოდ, მონოოქსიგენაზური სისტემა მემბრანაში, ჩვეულებრივ, დისოცირებული, და არა ერთ კომპლექსად შეკრული აგრეგატის სახით უნდა არსებობდეს. როგორც ჩანს, NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზასთან და ციტოქრომ b_5-თან დაკავშირება და მონოოქსიგენაზურ სისტემაში გაერთიანება მას შემდეგ ხდება, როდესაც ციტოქრომ P450 სუბსტრატს იკავშირებს და თანმიმდევრულად ფერმენტ-სუბსტრატის პირველი ან სამმაგი კომპლექსის მეორე ელექტრონით აღდგენა ხდება საჭირო. ამ ჰემოპროტეინთან ენდოგენური ან ეგზოგენური სუბსტრატის დაკავშირება იმ რეგულატორულ სიგნალს წარმოადგენს, რომლის შედეგადაც დისოცირებულ მდგომარეობაში მყოფი რედოქს-ჯაჭვის კომპონენტებისაგან მონოოქსიგენაზური კომპლექსი ყალიბდება. სხვა შემთხვევაში, როდესაც ამის საჭიროება არაა (მაგ., NADPH თავისუფლად იჟანგება, ციტოქრომ P450 სუბსტრატს არ ჟანგავს, ან პეროქსიდაზადაა ტრანსფორმირებული), NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზასათვის ელექტრონის აქცეპტორის ფუნქცია შეიძლება ციტოქრომოქსიდაზურმა სისტემამ შეასრულოს. ამისათვის აუცილებელია უჯრედში მიკროსომებისა და მიტოქონდრიების უშუალო კონტაქტი და ამ შემთხვევაში ელექტრონთა გადატანა ამ ორი სტრუქტურული წარმონაქმნის b-ტიპის ციტოქრომების გზით განხორციელდება. იმის გამო, რომ მიკროსომული ციტოქრომ b_5-ის რედოქს-პოტენციალი (+24 mV) ყველაზე ახლოსაა მიტოქონდრიული ციტოქრომ b-ს რედოქს-პოტენციალთან, აღმდგენელი ექვივალენტების ამ გადატანას არ უნდა ახლდეს ენერგიის რაიმე შესამჩნევი კარგვა.

ცნობილია, რომ Zn^{2+} (10^{-6} M) სუნთქვითი ჯაჭვის III კომპლექსში b და c_1 ციტოქრომებს შორის არსებული FeS_{III}-კლასტერის ბლოკირებას იწვევს. ამიტომ მცენარიდან მიღებულ მიკროსომებისა და მიტოქონდრიების კომბინირებულ სისტემაზე დაყენებულ ჩვენს ცდებში მოველოდით, რომ ციტოქრომ b-

ზე ელექტრონების მიგრაციისას Zn^{2+} დააქვეითებდა ციტოქრომების c_1c-სა და aa_3-ის აღდგენის სიჩქარეს. სინამდვილეში მივიღეთ საპირისპირო შედეგები: Zn^{2+}-ის მოქმედების შედეგად ადგილი ჰქონდა მიტოქონდრიულ ციტოქრომებზე ელექტრონთა გადატანის სიჩქარის შესამჩნევ ზრდას (ნახ. 7.25). ამასთან დაკავშირებით გამოვთქვით ვარაუდი, რომ სუნთქვითი ჯაჭვის FeS_{III}-კლასტერის ბლოკირებისას შეიძლება ელექტრონის სატრანსპორტო გზის შუნტირება მოხდეს და ელექტრონები მიტოქონდრიული ციტოქრომ b-ს გვერდის ავლით, მიკროსომული ციტოქრომ b_5-იდან უშუალოდ c_1c- და aa_3-ციტოქრომებზე მოხვდნენ (ნახ. 7.26). ამ შემთხვევაშიც შუალედ გადამტანად პერიმიტოქონდრიული ციტოქრომ b_5 უნდა ფუნქციონირებდეს.

ამრიგად, ციტოქრომ P450-ის პეროქსიდაზად ქიმიური მოდიფიკაციისას NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზა და ციტოქრომ b_5 ახალ, ენერგეტიკულ ფუნქციას იძენენ, რაც მიტოქონდრიული სუნთქვის ჯაჭვის აღმდგენელი ექვივალენტებით დამატებით უზრუნველყოფაში მდგომარეობს. ქსენობიოტიკის უჯრედში მოხვედრისას NADPH-ის მიკროსომული ჟანგვის შეუღლებული სისტემა ენერგეტიკულიდან კვლავ დეტოქსიკაციურ რეჟიმს უბრუნდება.



ნახ. 7.26. მიკროსომული რედოქს-ჯაჭვიდან მიტოქონდრიაზე ელექტრონების მიგრაციის შესაძლო გზები. დაშტრიხული ისრით აღნიშნულია Zn^{2+}-ით ბლოკირებული უბანი.

ქიმიური მოდიფიკაციის გზით ციტოქრომ P450-ის პეროქსიდაზად ტრანსფორმაცია უჯრედის საერთო დეტოქსიკაციურ პოტენციალს კი არ ამცირებს, არამედ გარკვეულწილად აძლიერებს კიდევაც. ამ დროს მონოოქსიგენაზას პეროქსიდაზა ენაცვლება, რომელიც ქსენობიოტიკების ჟანგვით დეგრადაციაში არანაკლებ როლს ასრულებს. საქმე იმაშია, რომ ზოგიერთი მკვლევარის თვალსაზრისით მცენარეებში ორგანული ტოქსიკური ნაერთების ძირითადი ნაწილი პეროქსიდაზებით იჟანგება. ეს ჰიპოთეზა ექსპერიმენტულად დასაბუთებულ შემდეგ მოსაზრებებს ეყრდნობა:

– მცენარეებში პეროქსიდაზას ფართო გავრცელებას;
– ფერმენტის მაღალ სწრაფვას სხვადასხვა ქიმიური სტრუქტურის მქონე ორგანული ქსენობიოტიკების მიმართ;
– უნივერსალურ სუბსტრატულ სპეციფიკურობას.

ეს თავისებურებები განსაზღვრავს პეროქსიდაზას აქტიურ მონაწილეობას მთელ რიგ დეტოქსიკაციურ პროცესებში. ქსენობიოტიკების ჰიდროქსილირების რეაქციებში მცენარეული პეროქსიდაზების მონაწილეობაზე მრავალი ფაქტი მიუთითებს, მაგ., სხვადასხვა მცენარეების პეროქსიდაზებს შეუძლიათ

დაჟანგონ N,N-დიმეთილანილინი, 3,4-ბენზპირენი, 4-ნიტრო-*o*-ფენილენდიამინი, 4-ქლორანილინი, ფენოლი, ამინოფლუორენი, პარაოქსიაცეტანილიდი, დიეთილსტილბესტროლი, ჰიდროქსიბუთილტოლუოლი, ჰიდროქსიანიზოლები და სხვ. ტრითიუმით ნიშანდებული მეთილის ჯგუფის შემცველი [C^3H_3] TNT-ს გამოყენებით ნაჩვენებია, რომ პირშუშხას პეროქსიდაზას სუფთა პრეპარატს შეუძლია ისეთი ძნელად დასაჟანგი ჯგუფიც კი დაჟანგოს, როგორსაც TNT-ს მეთილის ჯგუფი წარმოადგენს.

მრავალი უცხო ნაერთის ჟანგვის დასაწყისში ციტოქრომ P450-ს შეუძლია ფუნქციონირება, როგორც მონოოქსიგენაზას, შემდგომში კი ჟანგვა გააგრძელოს პეროქსიდაზად ტრანსფორმირებულმა ჰემოპროტეინმა. ამ შემთხვევაში ქსენობიოტიკის დეგრადაცია ფერმენტთა ურთიერთშენაცვლების პრინციპით ხორციელდება. ჩვენს ლაბორატორიაში ნაჩვენები იქნა, რომ **ქსენობიოტიკთა ჟანგვის პროცესში ერთმანეთს შეიძლება შეენაცვლონ არამხოლოდ მონოოქსიგენაზა და პეროქსიდაზა, არამედ ფენოლოქსიდაზაც**. ამ ფერმენტების კოორდინირებული მოქმედება მრავალი უცხო ნაერთის ჟანგვითი დეგრადაციის პროცესის მთავარ რეგულატორულ მექანიზმს უნდა წარმოადგენდეს.

განხილული ფაქტების შეჯერებას ერთ მნიშვნელოვან დასკვნამდე მივყავართ:

ცხოველური უჯრედებისაგან განსხვავებით, რომელშიც თავისუფალი რადიკალები ჰემის მოდიფიკაციის და მისი შემდგომი დესტრუქციის გზით ციტოქრომ P450-ის სრულ ინაქტივაციას იწვევენ, მცენარეულ უჯრედში ამ ჰემოპროტეინის ქიმიური მოდიფიკაცია ისე ხორციელდება, რომ ციტოქრომ P450 თავის კატალიზურ აქტივობას პეროქსიდაზას სახით ინარჩუნებს. ე.ი. მცენარეული ფერმენტი მხოლოდ თვისობრივ გარდაქმნას – ტრანსფორმაციას განიცდის. ამ დროს ციტოქრომ P450-დამოკიდებული შიდაუჯრედული მეტაბოლური პროცესების ინტენსივობა ქვეითდება. ციტოქრომ P450-ის ტრანსფორმაციის შედეგად მონოოქსიგენაზური სისტემის შემადგენელ კომპონენტებს შორის ადრე არსებული ფუნქციური კავშირი წყდება და ისინი ახალ ფუნქციებს იძენენ. ასეთი ტრანსფორმაციით მცენარეული უჯრედი, ერთი მხრივ, ცხოველურის მსგავსად თავიდან იცილებს აგრესიული ინტერმედიატების გენერატორს – ციტოქრომ P450-ს, მეორე მხრივ, ცხოველურისაგან განსხვავებით, ამავე ფერმენტს პეროქსიდაზას ფუნქციას ანიჭებს. ამ გზით უჯრედი იძენს ფერმენტს, რომელსაც ერთდროულად ქსენობიოტიკების ჟანგვა და აგრესიული H_2O_2-ის ლიკვიდაცია შეუძლია. სწორედ ამაში უნდა მდგომარეობდეს ქიმიური მოდიფიკაციის გზით ციტოქრომ P450-ის ტრანსფორმაციის ბიოლოგიური აზრი.

თავი 8. თავისუფალი რადიკალები, ჟანგბადის აქტიური ფორმები (ჟაფ), უჯრედის ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემები

8.1 თავისუფალი რადიკალები, ნომენკლატურა და კლასიფიკაცია

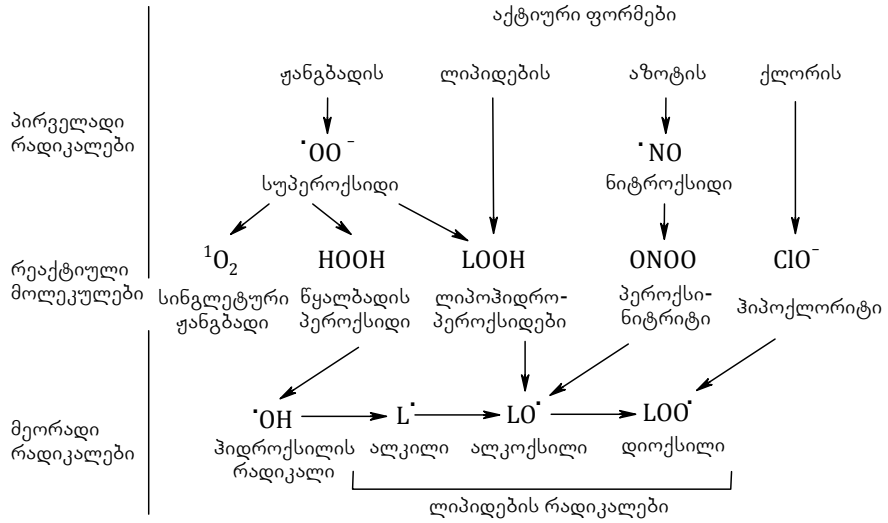
თავისუფალ რადიკალებს უწოდებენ მოლეკულებს ან მის ნაწილს, რომელთაც მოლეკულურ ან ატომურ გარე ორბიტალზე გაუწყვილებელი ელექტრონები გააჩნიათ. იმის გამო, რომ სხვადასხვა ატომებთან ან მოლეკულებთან ურთიერთქმედებისას მიისწრაფიან შეივსონ ელექტრონული დეფიციტი, ან გასცენ "ზედმეტი" ელექტრონი, ისინი მაღალი ქიმიური აქტივობით ხასიათდებიან და სხვადასხვა სუბსტრატების ჟანგვისას უმართავი ჯაჭვური რეაქციების ინიცირების უნარი გააჩნიათ. გარდა ამისა, გაუწყვილებელი ელექტრონის არსებობა სისტემას მაგნიტურ მომენტს ანიჭებს, რაც ამ ელექტრონის არაკომპენსირებული სპინითაა განპირობებული. სპინი, ანუ მექანიკური მომენტი (I) ასახავს ნაწილაკის (თავისუფალი რადიკალის) მოძრაობის რაოდენობის მომენტს და განისაზღვრება ფორმულით $I = h/2\pi$, სადაც h – პლანკის მუდმივაა ($6.62 \cdot 10^{-27}$ ერგი · წმ). თავისუფალი რადიკალი ერთ (მონორადიკალი) ან ორ (ბირადიკალი) გაუწყვილებელ ელექტრონს შეიძლება შეიცავდეს. არსებობენ ნეიტრალური და დამუხტული იონ-რადიკალები. უარყოფითად დამუხტულებს ანიონ-რადიკალებს, ხოლო დადებითად დამუხტულებს – კატიონ-რადიკალებს უწოდებენ. ორივე ტიპის რადიკალი ერთელექტრონიანი ჟანგვა-აღდგენითი რეაქციებით მიიღება, რაც "მშობელი" მოლეკულის თავისუფალ სავალენტო ორბიტალზე ახალი ელექტრონის "გაჩენით", ან პირიქით ელექტრონული წყვილიდან ერთის მოცილებით მიმდინარეობს. ჩვეულებრივ, ასეთი ერთელექტრონიანი რეაქციები ცვალებადი ვალენტობის მქონე მეტალთა იონების აუცილებელი მონაწილეობით ხორციელდება. გაცილებით იშვიათად რადიკალები წარმოიქმნებიან ჰომოლიზურად, რომლის დროსაც ქიმიური კავშირების რღვევის შედეგად თითო გაუწყვილებელ ელექტრონიანი ორი ნაწილაკი მიიღება. ასეთ ვითარებას ადგილი აქვს, მაგ., ბიოლოგიურ ობიექტებზე ხისტი ულტრაიისფერი გამოსხივებით ზემოქმედებისას.

ბიორადიკალებისათვის ამჟამად გამოიყენებიან როგორც ტრივიალური, ასევე სისტემატური სახელწოდებები. არაორგანული ქიმიის ნომენკლატურის დამდგენი საერთაშორისო კომისიის (ᲘᲣᲞᲐᲙ-ის) გადაწყვეტილების თანახმად, რეკომენდირებულია არაორგანული და ორგანული რადიკალების სისტემატური დასახელების ორი ვარიანტი: კოორდინაციული და ჩანაცვლებითი ნომენკლატურა. ორგანული რადიკალების სისტემატური დასახელებისას უფრო მოხერხებულია ჩანაცვლებითი ნომენკლატურა, ხოლო კოორდინაციული ნომენკლატურა უპირატესად ორგანული რადიკალებისათვის გამოიყენება. ახალი ნომენკლატურული მოთხოვნების შესაბამისად აუცილებელი აღარაა "რადიკალის" წინ "თავისუფალი" დაიწეროს. მოცემული ნაწილაკის რადიკალური ბუნების შესახებ ჩანაცვლებითი ნომენკლატურის მიხედვით გამოიყენება დაბოლოება "-ილი". მაგ., $RO^{\bullet}$ და $^{\bullet}OH$ -რადიკალებს გააჩნიათ სახელწოდება "ალკოქსილი" და "ჰიდროქსილი". კოორდინაციული ნომენკლატურის შესაბამისად ქიმიური ნაწილაკის რადიკალურ ბუნებაზე მიუთითებს წერტილი ფრჩხილებში, რომელიც რადიკალის დასახელების ინდექსის მარჯვენა ზედა მხარეზე ისმება. რადიკალი თუ დამუხტულია, იწერება არაბული ციფრი, რომელიც მუხტის აღნიშვნას წინ უსწრებს. გარდა ამისა, წყალბადისა და ნებისმიერი სხვა ატომის შემცველ მუხტის მატარებელ ჰომოატომურ რადიკალურ ნაწილაკებს გააჩნიათ დასახელება დაბოლოებით "-იდი". მაგ., $O_2^{-\cdot}$ საჭიროა ასე ჩაიწეროს: "დიოქსიდ ($^{\bullet}1-$)'' და ეწოდოს "დიოქსიდ ანიონ-რადიკალი", თუმცა ფართოდ გამოიყენება დამკვიდრებული ტერმინი: "ჟანგბადის ანიონ-რადიკალი". დასაშვებია აგრეთვე ტრივიალური სახელწოდების "სუპეროქსიდით" სარგებლობა. ᲘᲣᲞᲐᲙ-ის ნომენკლატურის შესაბამისად $ROO^{\bullet}$ -რადიკალს რეკომენდირებულია ეწოდოს "ალკილდიოქსიდი", მაგრამ დაშვებულია ალტერნატული დასახელებაც – "ალკილპეროქსიდი". მოლეკულურ ჟანგბადს "დიოქსიგენს", ხოლო ოზონს "ტრიოქსიგენს" უწოდებენ.

ბიორადიკალების მონაწილეობით მიმდინარე ქიმიური რეაქციების შედეგად ორგანიზმში წარმოიქმნებიან ძლიერ აქტიური მოლეკულური ნაერთები: წყალბადის ზეჟანგი, ჰიპოქლორიტი, ნიტროქსილი, ლიპიდთა ჰიდროზეჟანგები და მთელი რიგი მათი მსგავსი ნივთიერებები. რადიკალებთან ერთად ასეთმა აქტიურმა მოლეკულებმა ინგლისურენოვან ლიტერატურაში დაიმკვიდრეს "*reactive species*"-ს სახელწო-

დება, რაც აქტიურ ფორმებს ნიშნავს. რადიკალებისა და აქტიური მოლეკულების მთლიანობის სინონიმად გამოიყენება “ბიორადიკალების” სახელწოდება.

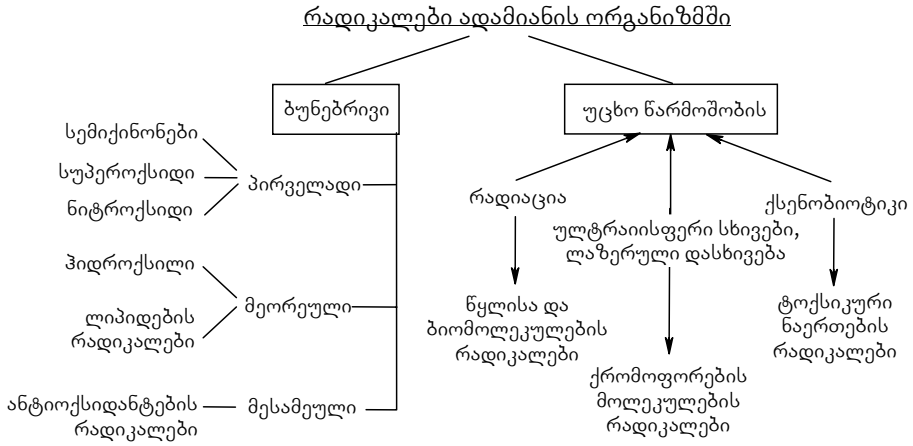
ბ. ჰალიველმა (1999 წ.) შემოიღო ბიორადიკალების კლასიფიკაცია (ნახ. 8.1), რომლის თანახმადაც ისინი სამ ძირითად ჯგუფად იყოფიან; ესენია აქტიური ფორმები: ჟანგბადის (**ჟაფ**), აზოტის (**ააფ**) და ქლორის (**ქაფ**).



ნახ. 8.1. ბიორადიკალების კლასიფიკაცია.

ყოველი ასეთი ჯგუფი მოიცავს პირველად რადიკალებს, რომლებიც ორგანიზმში ფერმენტული ან არაფერმენტული რეაქციების შედეგად წარმოიქმნებიან, აგრეთვე ცოცხალ სისტემებზე სხვადასხვა გარეშე ფაქტორების ზემოქმედებისას და პირველადი რადიკალების მონაწილეობით წარმოქმნილი აქტიური მოლეკულები და მეორადი რადიკალები. გარდა ამისა, შემოთავაზებულია, რომ ცალკე ჯგუფად იქნას გამოყოფილი ლიპიდთა აქტიური ფორმები.

არსებობს ი. ვლადიმიროვის (1992 წ.) მიერ წარმოდგენილი ადამიანის ორგანიზმში არსებული რადიკალების მეტად საინტერესო კლასიფიკაცია, რომლის თანახმადაც ყველა რადიკალი შეიძლება დაიყოს ბუნებრივად და უცხოდ (ნახ. 8.2).



ნახ. 8.2. ადამიანის ორგანიზმში მყოფი რადიკალების კლასიფიკაცია.

ბუნებრივი რადიკალები თავის მხრივ იყოფიან პირველადად (ყველა ბუნებრივი რადიკალი, ცხრილი 8.1), მეორადად (დამაზიანებელი რადიკალები, ცხრილი 8.2) და მესამეულად (ანტიოქსიდანტების რადიკალები).

ცხრილი 8.1

ორგანიზმში წარმოქმნილი პირველადი რადიკალები

რადიკალის სახელწოდება	რადიკალის სტრუქტურა	რადიკალის წარმომქმნელი ფერმენტული სისტემა	რადიკალის ბიოლოგიური ფუნქცია
სუპეროქსიდი	$^{\bullet}OO^{-}$	NADPH-ოქსიდაზა	ანტიმიკრობული დაცვა
ნიტროქსიდი	$^{\bullet}NO$	NO-სინთაზა	ძარღვების მომადუნებელი ფაქტორი
სემიუბიქინონი	$HQ^{\bullet}$	ელექტრონთა გადატანის ჯაჭვი	ელექტრონთა გადამტანი

ცხრილი 8.2

მეორადი რადიკალები

დასახელება	სტრუქტურა	წარმოიქმნება რეაქციაში
ჰიდროქსილის რადიკალი	$^{\bullet}OH$	$Fe^{2+} + HOOH \rightarrow Fe^{3+} + HO^{-} + {}^{\bullet}OH$ $Fe^{2+} + ClO^{-} \rightarrow Fe^{3+} + Cl^{-} + {}^{\bullet}OH$
ლიპიდური რადიკალი	$LO^{\bullet}$ $LOO^{\bullet}$	$Fe^{2+} + LOOH \rightarrow Fe^{3+} + HO^{-} + LO^{\bullet}$ $LO^{\bullet} + LH \rightarrow LOH + L^{\bullet}$ $L^{\bullet} + O_2 \rightarrow LOO^{\bullet}$

პირველადი რადიკალების წარმოქმნა განსაზღვრული ფერმენტული სისტემების მონაწილეობით ხორციელდება. ისინი ორგანიზმისათვის სასარგებლო ფუნქციებს ემსახურებიან. პირველადი რადიკალებისაგან, მაგ., სუპეროქსიდისაგან, აგრეთვე სხვა რეაქციების შედეგად ორგანიზმში შეიძლება უაღრესად აქტიური მოლეკულური ნაერთები – **ჟაფ**, **ააფ** და **ძაფ** წარმოიქმნან. ცვალებადი ვალენტობის მქონე მეტალთა იონების (უპირველეს ყოვლისა Fe^{2+}-ის) მოქმედებით ამ ნივთიერებათაგან მეორადი რადიკალებით (მაგ., ჰიდროქსილისა და ლიპიდების) სხვა რადიკალები გენერირდება, რომლებიც უჯრედის სტრუქტურებზე გამანადგურებლად მოქმედებენ.

8.1.1 ბიორადიკალების კვლევის მეთოდები

მაღალი რეაქციისუნარიანობის გამო ჩვეულებრივი ქიმიური მეთოდებით ბიორადიკალების კვლევა შეუძლებელია. ისეთი სტანდარტული მიდგომები, როგორიც, მაგ., ელექტროფორეზი და ქრომატოგრაფიაა, ამ შემთხვევაში აბსოლუტურად უსარგებლოა. მიუხედავად იმისა, რომ ბიოქიმიური ანალიზები საშუალებას იძლევიან განისაზღვროს იმ რეაქციების საბოლოო პროდუქტები, რომლებშიც ბიორადიკალების მონაწილეობა ივარაუდება, მაინც ყოველთვის პასუხისგაუცემელი რჩება კითხვა: სახელდობრ, რომელი რადიკალები მონაწილეობს მოცემულ რეაქციაში. ასეთი საკითხების გადაწყვეტაში მნიშვნელოვანი აღმოჩნდა ინჰიბიტორული ანალიზი და კერძოდ ფერმენტი სუპეროქსიდდისმუტაზა (SOD), რომელიც თითქმის ნახევარი საუკუნის წინ აღმოაჩინეს ჯ. მაკკორდმა და ი. ფრიდოვიჩმა. ამ აღმოჩენამ ბიოქიმიკოსთა წარმოდგენებში ნამდვილი რევოლუცია მოახდინა. როგორც აღმოჩნდა SOD ორი სუპეროქსიდური რადიკალის ურთიერთქმედებას (დისმუტაციას) აკატალიზებს წყალბადის ზეჟანგისა და მოლეკულური ჟანგბადის წარმოქმნით. ამგვარად, ორგანიზმში თუ არსებობს (და ნამდვილად არსებობს) ფერმენტი, რომელიც ჟანგბადის აქტიურ ანიონ-რადიკალებს სპობს, ნათელი ხდება მათი რეალური არსებობა და გარკვეული მიზეზების გამო ორგანიზმიდან აუცილებელ მოცილებას საჭიროებენ. მანამდე არავის უფიქრია, რომ ცოცხალ ორგანიზმში არამარტო "ნამდვილი" მოლეკულები, არამედ მათი "ნამსხვრევებიც" (თავისუფალი რადიკალები) ფუნქციონირებს. თანდათანობით SOD-მა ფართო გამოყენება ჰპოვა ყველა კვლევაში, რომელშიც კი სუპეროქსიდის მონაწილეობა იყო მოსალოდნელი. ეს ეხებოდა არამარტო ინდი-

ვიდუალური ბიოქიმიური რეაქციის, არამედ ლაბორატორიულ ცხოველებში და ადამიანში ამა თუ იმ პათოლოგიის განვითარების კვლევას. SOD-ის დამატება თუ ამუხრუჭებს შესასწავლ პროცესს, ეს ნიშნავს, რომ მის მსვლელობაში ჟანგბადის სუპეროქსიდ ანიონ-რადიკალი მონაწილეობს და გამოსავლენი რჩება კერძოდ, პროცესის რომელ სტადიას უკავშირდება იგი.

ინჰიბიტორული ანალიზი წარმატებით გამოიყენება რეაქციათა შესასწავლად, რომლებშიც სხვა რადიკალები მონაწილეობენ. ასე მაგ., ლიპიდების ჟანგვის ჯაჭვური რეაქციის შესწავლისას იყენებენ ლიპიდური რადიკალების ცხიმშიხსნად "დამჭერებს", რომლებიც ჟანგვის ჯაჭვს წარმართავენ. ასეთი დამჭერების რიცხვს მიეკუთვნებიან ტოკოფეროლი (ვიტამინი E) და ზოგიერთი ისეთი სინთეზური ნაერთი, როგორიც მესამეული-ბუთილჰიდროქსიტოლუოლია (იონოლი). წყალში ხსნადი რადიკალები ეფექტურად "იპყრობიან" ასკორბინ- ან შარდმჟავებით. ჰიდროქსილრადიკალების ($HO^{\bullet}$) "დამჭერად" იყენებენ მანიტოლს, ან ბენზოის მჟავას. აქვე გასათვალისწინებელია ის გარემოებაც, რომ დამჭერები ყოველთვის არ ხასიათდებიან მაღალი სპეციფიკურობით. მრავალი მათგანი რეაგირებს არამხოლოდ რადიკალებთან, არამედ სხვა საკმაოდ აქტიურ მოლეკულებთანაც.

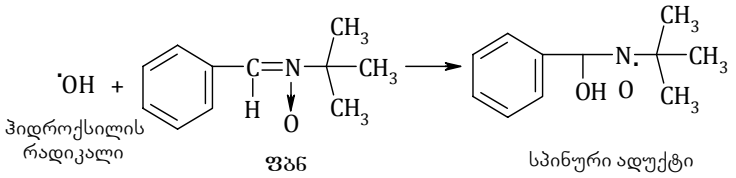
ბიორადიკალების შესწავლაში წარმატებით გამოიყენებიან კვლევის ბიოფიზიკური მეთოდები, რომელთაგან პირველ რიგში ელექტრონულ-პარამაგნიტური რეზონანსისა (**ეპრ**-ის) და ქემილუმინესცენციის (**ქლ**) მეთოდები შეიძლება დავასახელოთ.

ეპრ-მეთოდით პირველად დადგინდა თავისუფალი რადიკალების არსებობა (ი. ზავორსკი, 1944 წ.). მას შემდეგ იწყება ქიმიურ და ბიოლოგიურ სისტემებში მათი როლის ნაყოფიერი შესწავლა. ამ უკანასკნელში ეს მეთოდი 1954 წელს პირველად ამერიკელმა მკვლევარებმა კომონერმა, ტაუნსენდმა და ჰაიკმა გამოიყენეს. დადგენილ იქნა, რომ არამხოლოდ ჟანგვა-აღდგენითი რეაქციები, არამედ ბიოქიმიურ პროცესთა უმრავლესობა ორგანიზმში ვალენტურად ნაჯერ მოლეკულათა ფრაგმენტების – თავისუფალი რადიკალების მონაწილეობით მიმდინარეობს.

ეპრ-მეთოდი საშუალებას იძლევა დეტალური მონაცემები მოვიპოვოთ თვით რადიკალის სტრუქტურის შესახებ. გაუწყვილებელი ელექტრონის მაგნიტური მომენტის ურთიერთქმედება მოლეკულის ბირთვის მაგნიტურ მომენტთან რეზონანსული ზოლის რამდენიმე ზოლად დაშლას იწვევს. ისინი **ეპრ**-სიგნალის ზენატიფ სტრუქტურას განსაზღვრავენ. ეს სტრუქტურა და g-ფაქტორის სიდიდე **ეპრ**-სპექტრის მნიშვნელოვან მახასიათებლებს წარმოადგენენ. თავისუფალი რადიკალების უმრავლესობის g-ფაქტორის მნიშვნელობა ძლიერ ახლოს დგას თავისუფალი სპინის g-ფაქტორთან, რომელიც 2.0023-ის ტოლია. **ეპრ**-სპექტრის ერთ-ერთ ძირითად მახასიათებლად სიგნალის ნახევარსიგანეც (ΔH) ითვლება.

სიგნალის ფორმის ანალიზის საფუძველზე **ეპრ**-მეთოდით შეიძლება განისაზღვროს არამარტო გაუწყვილებელი ელექტრონების რაოდენობა, არამედ გაკეთდეს შესაბამისი დასკვნაც მყარი სხეულის მესერთან ან ხსნარში სითხის ნაწილაკებთან ელექტრონის ურთიერთქმედების შესახებ. **ეპრ**-სპექტრის სიფართოვის მიხედვით შეიძლება ვიმსჯელოთ მრავალ ცენტრებს შორის ელექტრონთა ცვლის ხარისხზე, დელოკალიზაციასა და ძვრადობაზე. თვით სპექტრის მდგომარეობით, ანუ მისი g-ფაქტორით შეიძლება შეფასდეს ელექტრონთა სპინ-ორბიტალური მომენტის წვლილი. **ეპრ**-მეთოდის დამუშავებამ შესაძლებელი გახადა უშუალოდ გაზომილიყო ფერმენტული ჟანგვის მსვლელობაში თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნა. პირველივე კვლევებში აღმოჩნდა, რომ ნორმალურად მეტაბოლიზებადი მცენარეული და ცხოველური ქსოვილები 1 გ მშრალ მასაზე $10^{-6} - 10^{-8}$ მოლი კონცენტრაციის თავისუფალ რადიკალებს შეიცავენ.

საჭიროა აღვნიშნოთ, რომ **ეპრ**-მეთოდის მგრძნობიარობა ხშირად არასაკმარისია. ბიოლოგიურ სისტემებში ამის მიზეზია ჟანგბადის ან ლიპიდური რადიკალების წარმოქმნის სიჩქარესთან შედარებით მათი ქრობის უაღრესად მაღალი სიჩქარე. ამიტომ დროის მოცემულ მომენტში რადიკალების სტაციონარული კონცენტრაცია ძლიერ მცირეა. ამ შემთხვევაში მდგომარეობიდან გამოსვლა ე.წ. "სპინური დამჭერების" გამოყენებით ხერხდება. შესასწავლ ობიექტში (უჯრედულ სუსპენზიაში, ქსოვილის ჰომოგენატში ან ხსნარში, რომლებშიც რეაქცია თავისუფალი რადიკალების მონაწილეობით მიმდინარეობს), ამატებენ ნივთიერებებს, რომელთაც სპინური დამჭერები ეწოდებათ. მაგ., ჰიდროქსილის რადიკალების დამჭერად ფენილბუთილნიტრონს (**ფბნ**-ს) იყენებენ:



8.1

ურთიერთქმედებისას დამჭერი იკავშირებს რადიკალს და ახალი სტაბილური რადიკალი წარმოიქმნება, რომელმაც "სპინური ადუქტის" (ინგლ. add-დამატება) სახელწოდება მიიღო. სხვადასხვა რადიკალების სპინური ადუქტების **ეპრ**-სიგნალები თავისი ფორმით ადვილად გამოირჩევიან, რაც საკვლევ სისტემაში წარმოქმნილი რადიკალების იდენტიფიკაციის საშუალებას იძლევიან.

ბიოლოგიური ობიექტების კვლევაში **ეპრ**-მეთოდის გამოყენების შეზღუდვის მეორე მიზეზი იმაში მდგომარეობს, რომ ბიოობიექტები დიდი რაოდენობით წყალს შეიცავენ, რომელსაც მაღალი დიელექტრული მუდმივა აქვს და ინტენსიურად შთანთქავს რადიკალებს. ეს გარემოება ამცირებს რადიოსპექტრომეტრის მგრძნობიარობას. ამის გამო ბიოლოგიური ობიექტების თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე ლიოფილურად შრობას მიმართავენ.

ცოცხალ დაუზიანებელ ბიოსისტემებში, რომლებიც ნორმალურ ცხოველმყოფელობას ამჟღავნებენ, თავისუფალი რადიკალები უმჯობესია შესწავლილ იქნას **ქლ**-მეთოდით. როგორც ცნობილია, ეს მოვლენა (აგზნებული ნათება) თან ახლავს ეგზოთერმული ტიპის ჟანგვით რეაქციებს. ისინი ძირითადად ჯაჭვური რეაქციებია და რადიკალური მექანიზმით ხასიათდებიან. პროცესი მიმდინარეობს ბიორადიკალების რეკომბინაციისას გამოთავისუფლებული ენერგიის ხარჯზე, ხოლო ნათების ინტენსივობა რეკომბინაციის სიჩქარის, ანუ სტაციონალურ რეჟიმში მისი ინიცირების სიჩქარის პროპორციულია. საქმე იმაშია, რომ **ქლ**-ის მეთოდით უშუალოდ განისაზღვრება არა რადიკალების კონცენტრაცია, არამედ მათი წარმოქმნის სიჩქარე. ზოგად შემთხვევაში **ქლ**-ის გამომწვევ რადიკალწარმომქმნელ რეაქციას შემდეგი სახე აქვს:

$$\xrightarrow{k_1} R^{\cdot} \xrightarrow{k_2} P^{*} \xrightarrow{k_e} P + \text{ ფოტონი} \qquad 8.2$$

ნათების ინტენსივობა (I_{CL}) ბოლო რეაქციის პროპორციულია:

$$I_{CL} = K \cdot k_e[P^*] \qquad 8.3$$

სადაც K – კოეფიციენტი მოცემული კვანტური გამოსავლისა და სპექტრის მქონე ნაერთებისადმი ხელსაწყოს მგრძნობიარობას ახასიათებს. $[R^{\bullet}]$-რადიკალების გარდაქმნის რეაქციის მაღალი სიჩქარის გამო, სისტემაში მყისიერად მყარდება სტაციონარული მდგომარეობა, როდესაც ყველა თანმიმდევრულ რეაქციათა სიჩქარეები გათანაბრებულია. აქედან ცხადი სდება, რომ **ქლ**-ის ინტენსივობა ν_1 – რადიკალების წარმოქმნის სიჩქარის პროპორციულია:

$$I_{CL} = K \cdot k_e[P^*] = K \cdot \nu_1 \qquad 8.4$$

სხვა თანაბარი პირობებისათვის რადიკალების წარმოქმნის სიჩქარესა და მათ სტაციონარულ კონცენტრაციებს შორის პირდაპირი დამოკიდებულება არსებობს, რადენადაც

$$I_{CL} = K \cdot \nu_1 = K \cdot k_2[R^{\bullet}] \qquad 8.5$$

ამგვარად, როგორც **ეპრ**-ის, ასევე **ქლ**-ის მეთოდიც სისტემაში რადიკალების სტაციონარულ კონცენტრაციას ასახავს და შემდეგი განტოლებით შეიძლება განისაზღვროს:

$$K \cdot \nu_1 = K \cdot k_2[R^{\bullet}], \text{ საიდანაც } [R^{\bullet}] = \nu_1/k_2 \qquad 8.6$$

ეპრ-მეთოდით (ისევე როგორც სპექტროსკოპიის სხვა- ან ფლუორომეტრიის მეთოდებით) იზომება სწორედ ნივთიერების (ფლუორომეტრიით $[R^{\bullet}]$-რადიკალების) სტაციონარული კონცენტრაციები. რადიკალთა რეაქტიულობის ზრდისას (ანუ k_2-ს ზრდისას) $[R^{\bullet}]$-სიდიდე ვარდნას განიცდის და მასთან ერთად მცირდება რეგისტრირებადი სიგნალიც. იმ შემთხვევაშიც კი, თუ აქტიური რადიკალები ჭარბად წარმოიქმნებიან, k_2-ის მაღალი მნიშვნელობის გამო ისინი არ გამოჩნდებიან. **ქლ**-ის ინტენსივობა პირიქით,

დამოკიდებული არ არის რადიკალთა რეაქციისუნარიანობაზე, რამდენადაც რადიკალთა რეაქტიულობის ზრდისას ერთდროულად და იმავე ზომით ქვეითდება რადიკალთა სტაციონარული კონცენტრაცია, მათი წარმოებული მუდმივი რჩება, ხოლო მასთან ერთად **ᲥᲚ**-ის ინტენსივობის ცვლილებები არ ხდება (განტოლება 8.5.). სხვაგვარად რომ ითქვას **ᲥᲚ**-ის მეთოდით რეგისტრირდება ყველაზე აქტიური რადიკალებიც კი, რომელთა კონცენტრაცია სისტემაში უსაზღვროდ მცირეა და ამაში მდგომარეობს სხვა მეთოდებთან შედარებით მისი უნიკალურობა და უპირატესობა. რაც უფრო აქტიურია რადიკალი, მით უფრო ძნელია **ᲔᲞᲠ**-ით მისი უშუალო გამოვლენა, მაშინ როდესაც **ᲥᲚ**-ის მეთოდისათვისაც კი ეს შეზღუდვა არ არსებობს.

8.2 მოლეკულური ჟანგბადი და მისი აქტიური ფორმები (ᲨᲐᲤ)

ორი მილიარდი წლის წინ დედამიწაზე მოლეკულური ჟანგბადის გამოჩენამ დააჩქარა ორგანიზმთა ევოლუციის პროცესი. ენერგიის გენერაცია-რეალიზაციის უფრო ეფექტური მექანიზმების ჩამოყალიბებამ განაპირობა ის, რომ ორგანიზმები, რომელთაც ელექტრონების საბოლოო აქცეპტორად ჟანგბადი აირჩიეს, ცოცხალი მატერიის უპირატეს ფორმებად იქცნენ და სადღესოდ ბიოსფეროს ძირითადად ისინი შემორჩნენ. ცხოველების, მცენარეების და ბაქტერიების ენერგეტიკულ ცვლაში ჟანგბადს საწყისი პოზიცია უკავია, რამდენადაც მისი საშუალებით ხორციელდება უჯრედში ორგანულ ნაერთთა უმრავლესობის ჟანგვა. ჟანგბადს მხოლოდ ის შედარებით მცირერიცხოვანი სახეობები უვლიან გვერდს, რომლებიც ანაერობულ პირობებში თავის ენერგეტიკულ მოთხოვნებს დუღილის ხარჯზე ივსებენ. ანაერობულთან შედარებით აერობული ჟანგვის ტიპის უპირატესობა მეტად თვალსაჩინოა. რომელიმე კონკრეტული სუბსტრატის ჟანგბადით დაჟანგვისას გამოყოფილი ენერგია რამდენიმეჯერ აღემატება იგივე ნივთიერების სხვა ნებისმიერი დუღილისას გამოყოფილ ენერგიას. ამის შესანიშნავი მაგალითია პირუვატის დაჟანგვა ლიმონმჟავას ციკლში და მისი გამოყენება დუღილის ისეთ გავრცელებულ პროცესში, როგორიც გლიკოლიზია. თანაფარდობებს განსაზღვრავს წყვილების – ჟანგბადი/წყალი (+0.82 V) და პირუვატი/რძემჟავა (–0.19 V) ჟანგვა-აღდგენითი პოტენციალთა სხვაობები. თუ გავითვალისწინებთ, რომ სუნთქვისა და დუღილის ძირითადი სუბსტრატების პოტენციალები 0.7 V-ის ტოლი, ან მასზე ოდნავ მეტია, მაშინ სუნთქვისათვის მჟანგველისა და აღმდგენელის პოტენციალთა მაქსიმალური სხვაობა 0.7 V + 0.8 2 V =1.5 2 V -ის, ხოლო გლიკოლიზისათვის 0.7 V + 0.19V =1.5 V -ის ტოლი იქნება. აერობული სუნთქვის ანაერობულთან შედარებით უპირატესობა იმ გარემოებამ განაპირობა, რომ მაღალი ენერგეტიკული გამოსავლიანობის მიუხედავად, მოლეკულური ჟანგბადი ორგანული მოლეკულების მიმართ პრაქტიკულად ინერტულია. სხვაგვარად რომ ითქვას, ჟანგბადით ორგანული ნივთიერებების ჟანგვა კინეტიკურად შენელებული, მაგრამ თერმოდინამიკურად მომგებიანი შეუქცევადი პროცესია. ამ გარემოებას თვით ჟანგბადის მოლეკულური აღნაგობა განსაზღვრავს.

მოლეკულური ჟანგბადი მცირე ზომის ნეიტრალური მოლეკულაა. ძირითად მდგომარეობაში იგი ტრიპლეტური ელექტრონული კონფიგურაციით არსებობს, რომლისთვისაც P^*-გამთიშველ ორბიტალზე ტოლი ენერგიის მქონე ორი პარალელურსპინიანი გაუწყვილებელი ელექტრონის არსებობაა დამახასიათებელი (ჰუნდის წესი). ამ შემთხვევაში იგი პარამაგნიტურ ბირადიკალს ($^3\Sigma gO_2$) წარმოადგენს, ანუ ჟანგბადის ორი გაუწყვილებელი ელექტრონიდან თითოეულს ჯამური სპინის ნახევარი მნიშვნელობა აქვს და მის ძირითად 2s+1=3 ტრიპლეტურ მდგომარეობას განაპირობებს (ცხრილი 8.3).

ასეთი მდგომარეობა არასაკმარისად რეაქციისუნარიანია. ეს ორივე ელექტრონი გამთიშველი (გამფაშარავებელი) ორბიტალიდან თუ შეცვლილ (გადაგვარებულ) ენერგეტიკულ p-ორბიტალზე გადავა, ანტიპარალელურსპინიანი დიამაგნიტური ჟანგბადი, ანუ აგზნებული (სინგლეტური) მდგომარეობა $'\Delta gO_2$ მიიღება. ამ მდგომარეობის ენერგია ~23კკალ/მოლით აღემატება პარამაგნიტური ჟანგბადის ენერგიას. სინგლეტურ მდგომარეობაში ჟანგბადი ერთ თავისუფალ და ერთ შევსებულ p-ორბიტალს შეიცავს, რაც ელექტრონთა ძლიერ აქცეპტორებთან მის დონორულ თვისებებს განაპირობებს. ამ მხრივ დამახასიათებელია მისი ნაერთები დიენებთან. ჟანგბადის ნეიტრალური მოლეკულა ჩვეულებრივ უპირატესობას უჯრედის ჰიდროფობულ გარემოცვას ანიჭებს (სისტემაში ცხიმი/წყალი ჟანგბადი ცხიმში დაახლოებით

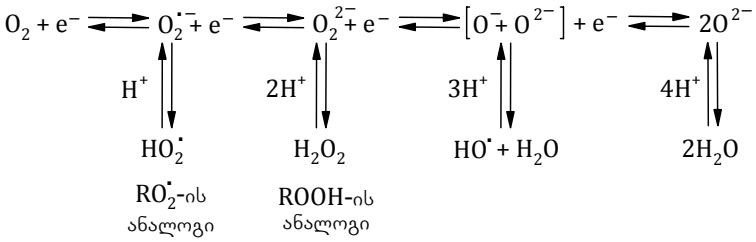
10-ჯერ მეტია); ამიტომ ფოსფოლიპიდებისა და ლიპოპროტეინებისაგან ნაშენები მემბრანები ჟანგბადის შესაღწევად არავითარ წინააღმდეგობას არ წარმოადგენენ, ანუ მემბრანას ჟანგბადისაგან არავითარი დაცვა არ ესაჭიროება.

ცხრილი 8.3

მოლეკულური ჟანგბადის ელექტრონული სტრუქტურა ძირითად, აგზნებულ და ნაწილობრივ აღდგენილ მდგომარეობაში

ორბიტალი	ძირითადი მდგომარეობა $^3\Sigma gO_2$	სინგლეტური ჟანგბადი		სუპეროქ-სიდი $O_2^{\bullet-}$	პეროქსიდი O_2^{2-}
		$^1\Delta gO_2$	$^1\Sigma g^+$		
σ^*2p	○	○	○	○	○
π^*2p	↑ ↑	↓↑ ○	↑ ↓	↓↑ ↓	↓↑ ↓↑
$\pi^{\bullet}2p$	↓↑ ↓↑	↓↑ ↓↑	↓↑ ↓↑	↓↑ ↓↑	↓↑ ↓↑
$\sigma^{\bullet}2p$	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑
σ^*2s	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑
$\sigma^{\bullet}2s$	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑
σ^*1s	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑
$\sigma^{\bullet}1s$	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑

ბიოლოგიური თვალსაზრისით უაღრესად მნიშვნელოვანია, რომ ჟანგბადის მოლეკულას თანმიმდევრულად ოთხი ელექტრონით აღდგენა შეუძლია, რომლებიც გამთიშველ ორბიტალებზე თავსდებიან (ნახ. 8.3). რაც მეტია ასეთი ორბიტალების რიცხვი, მით უფრო სუსტდება კავშირის სიმტკიცე და მით უფრო მატულობს ჟანგბადის ატომთა შორის მანძილი.



ნახ. 8.3. ჟანგბადის მოლეკულის თანმიმდევრული ოთხელექტრონიანი აღდგენა.

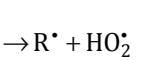
ძირითად მდგომარეობაში ერთი ელექტრონის მიერთებით სუპეროქსიდური ანიონ-რადიკალი ($O_2^{\bullet-}$) წარმოიქმნება, რომელიც მრავალი ზეჟანგური ნაერთის შემადგენლობაში შედის. ეს ელექტრონი გამთიშველ ორბიტალზე თავსდება და კავშირის რიგს 1/2-ით ამცირებს. მისი ელექტრონული აღნაგობა ასე გამოისახება:

ეს ანიონი ელექტრონთა კენტ რიცხვს ფლობს და ერთი ერთმაგი და ერთი სამელექტრონიანი კავშირისაგან შემდგარ სისტემას წარმოადგენს, რაც ზეჟანგური ნაერთების პარამაგნეტიზმთან შესაბამისობაშია. მოლეკულურ ჟანგბადთან შედარებით სუპეროქსიდი ნაკლებად მტკიცეა, მაგრამ აპროტონულ გამხსნელებში ხანგრძლივად არსებობა შეუძლია.

ჟანგბადის მოლეკულის მიერ ორი ელექტრონის, ან სუპეროქსიდის მიერ ერთი ელექტრონის მიერთების შედეგად O_2^{2-}-ის ორმუხტიანი ანიონი წარმოიქმნება, რომელიც აგრეთვე ზეჟანგების შემადგენლობაში გვხვდება. ორივე პროცესს თან ახლავს ენერგიის მოხმარება (პირველ შემთხვევაში – 110კკალ/მოლი, ხოლო მეორეში – 130±3 კკალ/მოლი). სუპეროქსიდისაგან განსხვავებით O_2^{2-}-ის ანიონი ზეჟანგების მხოლოდ კრისტალურ მესერში არსებობს, სადაც იგი დიდი ატომური რადიუსის მქონე კატიონებითაა სტაბილიზებული. ამ ანიონის წარმოქმნა შესაძლებელია წყლიან გარემოში:

$$H_2O_2 \rightarrow 2H^+ + O_2^{2-} - 56 \text{ კკალ/მოლი} \qquad 8.7$$

O_2^{2-}-ის ელექტრონული აღნაგობა შეიძლება ასე წარმოვიდგინოთ:



გამთიშველ ორბიტალზე ორი ელექტრონის განთავსება კავშირის რიგს ერთეულამდე ამცირებს. ორმუხტიანი ზეჟანგური ანიონი წყვილ ელექტრონთა სისტემას წარმოადგენს და ერთმაგ კავშირს ქმნის. სუპეროქსიდთან შედარებით იგი ნაკლებად მტკიცეა და ყველაზე დიდი ბმის სიგრძე (1.49 Å) გააჩნია. $O_2^{\bullet-}$ და O_2^{2-} უჯრედისათვის პოტენციურ ტოქსიკანტებს წარმოადგენენ, რადგან უპირატესად ლიპიდების უჯერ ცხიმოვან მჟავათა ნაშთებს უტევენ და მემბრანათა დაზიანებას იწვევენ.

მოლეკულური ჟანგბადით ორგანული ნაერთების ჟანგვის რეაქციები სამი შემდეგი განტოლებით გამოისახება:

$$RH + O_2 \rightarrow R^{\bullet} + HO_2^{\bullet} \qquad 8.8$$

$$RH + O_2 \rightarrow RH^+ + O_2^{\bullet-} \qquad 8.9$$

$$2RH + O_2 \rightarrow 2R^{\bullet} + H_2O_2 \qquad 8.10$$

ორგანულ ნივთიერებათა დიდი უმრავლესობა ფიზიოლოგიურ პირობებში ამ სამი რეაქციით მათი ძლიერი ენდოთერმულობის გამო ძნელად იჟანგება. $H–O_2$ კავშირის სიმტკიცე ~50 კკალ/მოლ-ს, ხოლო 8.8-რეაქციით დაშლილი R–H კავშირის სიმტკიცე ~90 კკალ/მოლ-ს შეადგენს. ცხადია, ეს რეაქცია შესამჩნევი სიჩქარით არ წარიმართება. ამინებში N–H ბმის ენერგია და სპირტებში O–H ბმის ენერგია უახლოვდება ნახშირწყალბადებში R–H ბმის ენერგიის მნიშვნელობას, ამიტომ 8.8-რეაქციით ჟანგბადის ურთიერთქმედება ამინებთან და სპირტებთან ასევე შენელებულად ხორციელდება. ზოგიერთ შემთხვევაში ნახშირწყალბადებთან, ამინებთან და ფენოლებთან მოლეკულური ჟანგბადის ურთიერთქმედებისას რეგისტრირდება თავისუფალი რადიკალების გენერირება. ამ რეაქციათა აქტივაციის ენერგია 25-40 კკალ/მოლის საზღვრებში იცვლება, მაშინ როდესაც ღვიძლის მიკროსომული ფერმენტებით ნახშირწყალბადების ჟანგვის აქტივაციის ენერგია 10–17 კკალ/მოლ-ს არ აღემატება. მონოოქსიგენაზების ტიპიური სუბსტრატის – ციკლოჰექსანის ჟანგვა კატალიზატორის გარეშე უაღრესად შენელებულად ხორციელდება. მთელ რიგ შემთხვევებში ჟანგბადთან ამინების ურთიერთქმედების მალიმიტირებელი სტადია ამინიდან ჟანგბადზე ელექტრონის გადატანა (რეაქცია 8.9.) შეიძლება იყოს. ნანახია, რომ პირველადი და მეორადი ამინები ჟანგბადით იჟანგებიან არა H-ატომების მოწყვეტის, არამედ ელექტრონის გადატანის გზით. ნახშირწყალბადებისა და ფენოლების შემთხვევაში პროცესი უპირატესად პირველი რეაქციით ხორციელდება. ამასთან დაკავშირებით უნდა აღინიშნოს, რომ ნივთიერებათათვის, რომელთა C–H კავშირის სიმტკიცე 90 კკალ/მოლ-ზე ნაკლებია, ნავარაუდებია ჯაჭვის ჩასახვის ტრიმოლეკულური რეაქცია (რეაქცია 8.10). ზოგიერთ შემთხვევაში ამ რეაქციის მსვლელობა ექსპერიმენტულად მართლაცაა დადასტურებული. ასეთი რეაქციით ურთიერთქმედებენ ჟანგბადთან ციკლოჰექსანი, ტეტრალინი და დეკალინი. ტრიმოლეკულური რეაქცია აქტივაციის ენერგიის გაცილებით დაბალი მნიშვნელობით ხასიათდება, ვიდრე ჟანგბადის ნახშირწყალბადებთან ბიმოლეკულური ურთიერთქმედება.

ამგვარად, შეიძლება ითქვას, რომ სხვადასხვა სუბსტრატებთან ჟანგბადის პირდაპირი ურთიერთქმედება 8.8–8.10 რეაქციებით ფიზიოლოგიურ პირობებში უაღრესად გაძნელებულია. მიუხედავად ამისა, ეს სულაც არ ნიშნავს იმას, რომ ბიოლოგიურ სისტემებში 8.9 და 8.10 რეაქციები საერთოდ არ

ხორციელდებიან. ამ რეაქციათა ენდოთერმულობა შეიძლება არსებითად იქნას დაქვეითებული თუ წარმოქმნილი $R^{\bullet}$-რადიკალი ან RH^{+}-კატიონ-რადიკალი გაუწყვილებელი ელექტრონის მქონე მდგრად დელოკალიზებულ სისტემას წარმოადგენენ. ამის მაგალითად შეიძლება მოვიყვანოთ ბიოობიექტებში სრულად აღდგენილი ფლავინის (FH_2-ის) დაჟანგვა, რომელიც ჟანგბადთან რადიკალური მექანიზმით რეაგირებს: პირველად სემიქინონი (ნივთიერებათა საფეხურებრივი ჟანგვისას გენერირებული შედარებით მდგრადი $(FH^{\bullet})$-ტიპის შუალედი პროდუქტი) და სუპეროქსიდი წარმოიქმნება, ხოლო შემდგომ ეს უკანასკნელი სრულად ჟანგავს ფლავინს:

$$AH_2 + O_2 \longrightarrow A\dot{H} + HO_2^{\bullet -} \qquad 8.11$$

$$A\dot{H} + HO_2^{\bullet -} \longrightarrow A + H_2O_2 \qquad 8.12$$

ეს რეაქციები არაფერმენტულად მიმდინარეობენ ოთახის ტემპერატურაზე, რამდენადაც მიღებული ფლავოსემიქინონი იზოალოქსაზინის ბირთვში გაუწყვილებელი ელექტრონის დელოკალიზაციის წყალობით მდგრად ნაერთს წარმოადგენს. გასაკვირი არაა, რომ მრავალი ოქსიგენაზა პროსტეთულ ჯგუფად ფლავინს შეიცავს. ეს აადვილებს ტრიპლეტური ჟანგბადით სინგლეტური ფლავინის მოლეკულასთან ურთიერთქმედებას, რის შედეგადაც მდგრადი ფლავოსემიქინონი და $(O_2^{\bullet -})$-ის ანიონი წარმოიქმნება. აქვე უნდა შევნიშნოთ, რომ ჟანგბადით ჟანგვის პროდუქტი- H_2O_2 სინგლეტურ მდგომარეობაში მყოფ ნაერთს წარმოადგენს. ასევე სინგლეტურ მდგომარეობაში იმყოფება ოქსიგენაზას ყველა სუბსტრატი. ტრიპლეტური ჟანგბადის პირდაპირი რეაქცია სინგლეტურ მდგომარეობაში მყოფ მოლეკულებთან და რეაქციის სინგლეტური პროდუქტების მიღება სპინ-აკრძალული პროცესია და ამიტომ იგი არ შეიძლება ჩვეულებრივ პირობებში შესაბამისი კატალიზატორების, მაგ., ოქსიგენაზების გარეშე წარიმართოს.

სინგლეტური ჟანგბადი ($'O_2$). ჟანგბადის მოლეკულის მიერ ენერგიის შთანთქმისა და აგზნების p*-გამთიშველი მოლეკულური ორბიტალის ერთ-ერთი ელექტრონის სპინის ორიენტაცია საპირისპიროდ იცვლება და ანტიპარალელური სპინის მქონე ელექტრონები ჩნდება (ცხრილი 8.3). ასეთ აგზნებულ მდგომარეობას სინგლეტური ეწოდება და მოლეკულა მაღალი ქიმიური აქტივობით ხასიათდება, რამდენედაც ის სპინური შეზღუდვებია მოხსნილი, რომელსაც პაულის პრინციპი ითვალისწინებს. ბუნებაში სინგლეტური ჟანგბადის ორი ფორმა ($'\Delta g$-ისა და $'\Sigma g^{+}$-ის) არსებობს, თუმცა აგზნებული მდგომარეობის მეორე ფორმას ბიოლოგიური მნიშვნელობა არ გააჩნია, რადგან იმაზე ძლიერ მცირე ხნით არსებობს, რაც გარემომცველ მოლეკულებთან ურთიერთქმედებისთვისაა საჭირო და სწრაფად გარდაიქმნება $'\Delta g$-ფორმად (აღინიშნება ჩვეულებრივ $'O_2$-ით).

სინგლეტური ჟანგბადის წარმოქმნის რამდენიმე გზა არსებობს, რომელთაგან მნიშვნელოვანია შემდეგი:

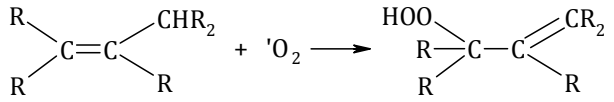
1. წყალბადის ზეჟანგის ან ზოგიერთი ოზონიდის დაშლა;
2. ენდოზეჟანგების ან სუპეროქსიდური ანიონის დაშლა;
3. პეროქსიაცეტილნიტრილის დაშლა;
4. ნეოდიმური ლაზერით ტრიპლეტური ჟანგბადის დასხივება.

მრავალ რეაქციაში წარმოქმნისა და მონაწილეობის გამო $'O_2$-ს ბიოქიმიურ ლიტერატურაში ხშირად აქტიურ მჟანგველ აგენტად მოიხსენიებენ. ასე მაგ., იგი მონაწილეობას იღებს მიკროორგანიზმებში (*Aspergillus flavus*) მიმდინარე დიოქსიგენაზურ რეაქციებში, ხოლო წარმოიქმნება არომატული ქსენობიოტიკების მიკროსომული ჰიდროსილირებისას, კატალიზით წყალბადის პეროქსიდის დაშლისას, ქსანტინოქსიდაზა – ქსანტინის სისტემაში და სხვ. სინგლეტური ჟანგბადი ორგანიზმში შეიძლება გენერირდეს ფოტოსენსიბილიზატორების მონაწილეობით ან ფერმენტთა (მიელოპეროქსიდაზას) დახმარებით. სპეციფიკური დამჭერების გამოყენებით დადგენილ იქნა, რომ იგი შეიძლება წარმოიქმნას $O_2^{\bullet -}$-ისა და H_2O_2-ის ურთიერთქმედებით, ან ჟანგბადის ანიონ-რადიკალის სპონტანური დისმუტაციით. ორივე შემთხვევაში სინგლეტური ჟანგბადის გამოსავალი უაღრესად მცირეა და ამიტომ $O_2^{\bullet -}$-ის ციტოტოქსიკური მოქმედების რეალიზაციაში ამ რეაქციებს შეიძლება მხოლოდ მეორეხარისხოვანი მნიშვნელობა გააჩნდეთ. არცთუ იშვიათად ღვიძლის მიკროსომების, NADPH-ისა და O_2-ის შემცველი სისტემის მიერ გა-

მოვლენილ ქემილუმინესცენციას ჟანგბადის ამ აქტიური ფორმის არსებობას მიაწერენ. ქემილუმინესცენციის მოვლენას ადგილი აქვს აგრეთვე ქაფურის მაჰიდროქსილირებელი ციტოქრომ P450-ის აუტოჟანგვის დროსაც, და ამას სუპეროქსიდის რეკომბინაციისას წარმოქმნილ სინგლეტურ ჟანგბადს უკავშირებენ:

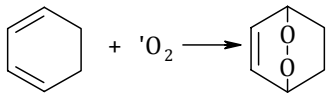
$$2O_2^{\bullet -} \xrightarrow{2H^+} H_2O_2 + {}^1O_2 \qquad 8.13$$

ტრიპლეტურისაგან განსხვავებით სინგლეტურ ჟანგბადს უჩვეულო რეაქციებში მონაწილეობა ახასიათებს. მაგ., ოთახის ტემპერატურაზე იგი მაღალი სიჩქარით რეაგირებს ალკენებთან და ალკილურ ზეჟანგს წარმოქმნის:



8.14

ეს რეაქცია არარადიკალური მექანიზმით მიმდინარეობს, მაშინ როდესაც ტრიპლეტური ჟანგბადი ალკენებთან რადიკალურ-ჯაჭვური მექანიზმით რეაგირებს. სინგლეტური ჟანგბადი პირდაპირი რეაქციით ენდოზეჟანგების წარმოქმნის უნარს ამჟღავნებს:



8.15

ექსპერიმენტულად დადგენილია სინგლეტური ჟანგბადის მონაწილეობა ლიპიდთა ზეჟანგურ ჟანგვაში. მაღალი მჟანგველობითი აქტივობის გამო მას პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების ორმაგ კავშირებში ჩანერგვა და შესაბამისი ჰიდროპეროქსიდების წარმოქმნა შეუძლია. ლიპიდთა ზეჟანგურ ჟანგვაში $'O_2$-ის როლი მეორადი ინიცირების ხარჯზე ჯაჭვური რადიკალური რეაქციების განვითარებაში მდგომარეობს.

ჟანგვის გამო სინგლეტური ჟანგბადი აზიანებს ცილებს (კანის ეპითელიუმის კოლაგენს, კატალაზას, SOD-ს) და ДნმᲐ-ს (გუანიდური ფუძის მოდიფიკაციის შედეგად). იგი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მრავალი პათოლოგიური პროცესის (კატარაქტის, იშემია-რეპერფუზიის სინდრომის და ა.შ,) განვითარებაში.

თავისი მაღალი რეაქციისუნარიანობის მიუხედავად მრავალი მკვლევარი $'\Delta O_2$-ს მაინც არ მიიჩნევს ოქსიგენაზურ რეაქციებში მონაწილე აქტიურ მჟანგველ აგენტად. ამ თვალსაზრისის სასარგებლოდ რამდენიმე საგულისხმო არგუმენტი სახელდება:

1. ტრიპლეტურიდან $'O_2$-ის გენერაციისათვის ~22 კკალ/მოლი ენერგიაა აუცილებელი. არცერთ ფერმენტულ სისტემას არ ძალუძს ტრიპლეტური ჟანგბადის აქტივაციისათვის ასეთი რაოდენობის ენერგიის გაღება;
2. სინგლეტური ჟანგბადი უბრალოდ არ რეაგირებს ალკანებთან და მრავალ არომატულ ნაერთთან, რომლებიც მონოოქსიგენაზების ტიპიურ სუბსტრატებად ითვლებიან;
3. სინგლეტური ჟანგბადი ისეთ სპეციფიკურ ზეჟანგებს წარმოქმნის, რომლებიც ფერმენტულ პეროქსიდაციულ პროცესებში საერთოდ არ ვლინდებიან;
4. ქემილუმინესცენციის მეთოდით ბიოლოგიურ ობიექტებში სინგლეტური ჟანგბადის აღმოჩენა უპირატესად სუპეროქსიდური ანიონების რეკომბინაციასთანაა დაკავშირებული.

აღნიშნულიდან გამომდინარე, სავარაუდოა, რომ სინგლეტური ჟანგბადის, როგორც დამჟანგავი აგენტის როლი ბიოსისტემებში ნაკლებ მოსალოდნელია. იგი იმ დამატებითი რეაქციების პროდუქტი უფრო უნდა იყოს, რომლებიც ბიოლოგიური ჟანგვის რეაქციების თანამდევნი არიან და შემდგომ ოქსიგენაზებისათვის არადამახასიათებელ რეაქციებში მონაწილეობენ.

სუპეროქსიდური ანიონ-რადიკალი $(O_2^{\bullet -})$**.** მოლეკულური ჟანგბადის მონაწილეობით მიმდინარე თავისუფალრადიკალურ პროცესებში გასაღები პოზიცია ჟანგბადის ანიონ-რადიკალს, ანუ სუპეროქსიდს უკავია. მისი გენერირება ქსოვილებში რეგისტრირებულია ფლავინშემცველ სისტემათა ჟანგვისას და ციტოქრომ P450-ის აუტოოქსიდაციისას. იგი ტრიპლეტური ჟანგბადიდან მონოვალენტური აღდგენის გზით მიიღება:

$$\cdot O\text{———}O\cdot \xrightarrow{\text{მონოვალენტური აღდგენა}} \cdot O\text{———}O: \qquad 8.16$$

p*-გამთიშველ ორბიტალზე სუპეროქსიდი ერთ დამატებით ელექტრონს შეიცავს. ჟანგბადის ცნობილ აღდგენილ ფორმებთან შედარებით იგი თავისი ბუნებით განსაკუთრებულად რეაქციისუნარიან აგენტს არ წარმოადგენს და უპირატესად ამფოტერულ ჟანგვა-აღდგენით თვისებებს ავლენს, ანუ ერთდროულად გააჩნია იონური და რადიკალური თვისებები. სუპეროქსიდი "რბილი" პოლიფუნქციური რეაგენტია: ფლობს ჟანგვით და აღდგენით აქტივობებს. იგი ადვილად აძლევს ელექტრონს ზოგიერთ აქცეპტორს, მაგ., ციტოქრომ c-ს, ტეტრანიტრომეთანს და სხვ. მნიშვნელოვანია მისი აღმდგენი უნარი ტრიპლეტური ჟანგბადისა და ჰიდროქსილის რადიკალის ($HO^{\bullet}$ -ს) ერთდროული გენერაციის რეაქციაში:

$$O_2^{\bullet -} + Fe^{3+} \rightarrow {}^3\Sigma + Fe^{2+} \qquad 8.17$$

აღდგენილი მეტალი ურთიერთქმედებს წყალბადის ზეჟანგთან ჰიდროქსილის რადიკალისა და ჰიდროქსილის იონის წარმოქმნით:

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + HO^{\bullet} + HO^{-} \qquad 8.18$$

ჰიდროქსილის რადიკალთან რეაგირებისას სუპეროქსიდი სინგლეტურ ჟანგბადად გარდაიქმნება:

$$O_2^{\bullet -} + HO^{\bullet} \rightarrow {}^1\Delta O_2 + HO^{-} \qquad 8.19$$

სუპეროქსიდის ამფოტერობა მნიშვნელოვანწილადაა დამოკიდებული გარემოზე და მისი ეს თვისება გაცილებით მკაფიოდ აპროტონულ არაპოლარულ გამხსნელებში მჟღავნდება, სადაც იგი ძლიერ ნუკლეოფილურ აგენტად გვევლინება და ნუკლეოფილური ჩანაცვლების რეაქციაში შესვლის უნარი აქვს:

$$R:X + V^{-} \rightarrow R \div V + X^{-} \qquad 8.20$$

ამ ტიპის რეაქცია მიმდინარეობს მაგ., სუპეროქსიდის ურთიერთქმედებისას დიაცილპეროქსიდებთან და ფოსფოლიპიდებთან. ბოლო შემთხვევაში სუპეროქსიდი ეთერულ ბმას უტევს და ცხიმოვან მჟავას ნაშთის მოცილებას ახორციელებს. ნუკლეოფილური შეტევის სტადია სუპეროქსიდით დისულფიდური ნაერთების ჟანგვის საწყის ეტაპს წარმოადგენს.

სუპეროქსიდ ანიონ-რადიკალი ე.წ. ბრენსტედის ძლიერი ფუძის თვისებებსაც ავლენს, ანუ პროტონების აქტიური აქცეპტორია. აპროტონულ გარემოში იგი 8.21 რეაქციის შესაბამისად ჰიდროპეროქსიდების, თიოლების, ქლოროფორმისა და წყლის მოლეკულების დეპროტონირებას ახორციელებს:

$$ROH + O_2^{\bullet -} \rightarrow HO_2^{\bullet} + RO^{-} \qquad 8.21$$

განსაკუთრებული ყურადღება დაეთმო გამოკვლევებს, სადაც შეისწავლებოდა სუპეროქსიდის ურთიერთქმედება ძირითად ბუნებრივ ანტიოქსიდანტებთან – α-ტოკოფეროლთან და ასკორბინმჟავასთან. ნაჩვენები იქნა, რომ α-ტოკოფეროლი (α-TH) იჟანგება $O_2^{\bullet -}$ -გენერირებადი სისტემით. თუმცა შემდგომმა გამოკვლევებმა აჩვენეს, რომ სუპეროქსიდი α-TH-თან რეაგირებს არა ელექტრონის პირდაპირი გადატანის, არამედ პროტონის გადატანის (დეპროტონირების) გზით, ანუ ადგილი აქვს მჟავა-ფუძურ ურთიერთქმედებას, რომლის დროსაც სუპეროქსიდი ფუნქციონირებს როგორც ბრენსტედის ფუძე. წარმოქმნილი სუბსტრატის ანიონი მოლეკულური ჟანგბადით ერთელექტრონიანი მექანიზმით იჟანგება:

$$O_2^{\bullet -} + \alpha - TH \rightarrow \alpha - T^{-} + HO_2^{\bullet} \qquad 8.22$$

$$O_2^{\bullet -} + HO_2^{\bullet} \rightarrow HO_2^{-} + O_2 \qquad 8.23$$

$$O_2 + \alpha - T^{-} \rightleftharpoons O_2^{\bullet -} + \alpha - T^{\bullet} \qquad 8.24$$

როგორც ჩანს, α-ტოკოფეროლს არ ძალუძს ჟანგბადის ანიონ-რადიკალის დამჭერი იყოს, რადგან რეაქცია 8.22 ძლიერ შენელებულია ($K_{22} = 0.59\ M^{-1} \cdot წმ^{-1}$) და რაც უფრო მნიშვნელოვანია, უჯრედის ჰიდროფობულ ზონაში, კერძოდ მემბრანებში α-ტოკოფეროლთან $O_2^{\bullet-}$ -ის ურთიერთქმედებას ჟანგბადის გაცილებით აქტიურ ანიონ-რადიკალის პროტორინებული ფორმის წარმოქმნასთან მივყავართ.

მთელი რიგი ექსპერიმენტული მონაცემებისა მოწმობენ, რომ აპროტონულ გარემოში დეპროტონირების მექანიზმით ხორციელდება რეაქცია სუპეროქსიდსა და ასკორბინმჟავასაც შორის. მხოლოდ წყლიან გარემოში, როგორც ჩანს, მათ შორის ადგილი აქვს ჭეშმარიტ ჟანგვა-აღდგენით ურთიერთქმედებას: წყალბადის ატომისა და პროტონის გადატანას ასკორბინმჟავადან (ასკორბატ-იონის pH-ის ფიზიოლოგიური მნიშვნელობა $pK_\alpha = 4.2$) O_2^--ზე:

$$\Delta H_2(AH^- + H^+) + O_2^{\bullet-} \rightarrow A^{\bullet-} + H_2O_2 \qquad 8.25$$

ეს შედეგი გვაფიქრებინებს, რომ ასკორბინმჟავას ერთ-ერთ ფუნქციას ორგანიზმში ჟანგბადის ანიონ-რადიკალის დეტოქსიკაცია უნდა წარმოადგენდეს.

ორგანული მოლეკულების ჟანგვაში ჟანგბადის ანიონ-რადიკალის მონაწილეობის მექანიზმის კვლევით დადგინდა, რომ სუპეროქსიდზე ელექტრონის პირდაპირი გადატანა მხოლოდ ზოგიერთი სუბსტრატის, მაგ., ნატრიუმის სულფინატის ($RSO_2^-\ Na^+$) ტიპის ნაერთების ჟანგვისას ხდება. პრინციპში, ორგანულ მოლეკულათა, მაგ., თიოლებისა და კატექოლების დაჟანგვა მადეპროტონირებელი მექანიზმით მიმდინარეობს. ნუკლეოტიდების შემთხვევაში ჟანგვა პეროქსიდული რადიკალების წარმოქმნის გზით ხორციელდება.

წყლიან გარემოში სუპეროქსიდის ქიმიური აქტივობა, კერძოდ მისი მჟანგველობითი თვისებები გაცილებით სუსტადაა გამოხატული. ჰიდროფილურ გარემოცვაში იგი ძირითადად აღმდგენელის როლში გვევლინება. ნაჩვენებია, რომ $O_2^{\bullet-}$ ადვილად აღადგენს პარანიტროტეტრაზოლიუმს. ამ რეაქციის სიჩქარის კონსტანტა pH 7.0-ზე $6.7 \cdot 10^4\ M^{-1} \cdot წმ^{-1}$-ის, ხოლო pH 10-ზე $10^4\ M^{-1} \cdot წმ^{-1}$-ის ტოლია. აღდგენის მაღალი სიჩქარის გამო ეს ნივთიერება $O_2^{\bullet-}$ -ის ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ ინდიკატორს წარმოადგენს. მეორე ფართოდ გამოყენებულ ინდიკატორს ფერილციტოქრომი c მიეკუთვნება. ამ რეაქციის სიჩქარის კონსტანტა pH-ის ფიზიოლოგიური მნიშვნელობებისას $2.6 \cdot 10^5\ M^{-1} \cdot წმ^{-1}$-ს შეადგენს. ფერმენტთა აქტიურ ცენტრებში არსებულ რკინისა და სპილენძის იონების გარდა, ჟანგბადის ანიონ-რადიკალებს უნარი აქვთ აღადგინონ თავისუფალი მეტალები და მათი დაბალმოლეკულური კომპლექსები.

ჯერ კიდევ 1954 წ. ჰერშმანისა და ჯილბერტის მიერ გამოითქვა ვარაუდი იმის შესახებ, რომ ჟანგბადის მრავალი ტოქსიკური ეფექტი ორგანიზმში განპირობებულია მისი რადიკალებით. მოგვიანებით ეს ჰიპოთეზა, რომელიც ამჟამად ცნობილია, როგორც ჟანგბადის ტოქსიკურობის სუპეროქსიდური თეორია, განვითარებულ იქნა ფრიდოვიჩის მიერ. სხვადასხვა პათოლოგიების განვითარებაში ჟანგბადის ანიონ-რადიკალის მონაწილეობა მიღებულ ფაქტად იქცა, თუმცა ამ ფენომენის კონკრეტული მექანიზმების შესახებ საკითხი ისევ ინტენსიური კვლევისა და დისკუსიის საგანია. არსებული წარმოდგენების არაერთმნიშვნელოვნება იმითაა განპირობებული, რომ მიკროგარემოცვის კერძო შემთხვევებისაგან დამოკიდებულებით ჟანგბადის ანიონ-რადიკალი შეიძლება ქიმიურ რეაქციათა ფართო წრეში იყოს ჩართული. ამის სასარგებლოდ მეტყველებენ ექსპერიმენტული მონაცემები, რომელთა თანახმადაც $O_2^{\bullet-}$ -ის ციტოტოქსიკური მოქმედება გაშუალებულია აქტიური ჟანგბადის ისეთი ფორმების წარმოქმნასთან, როგორებიცაა ჟანგბადის პროტონირებული ანიონ-რადიკალები $(HO_2^{\bullet})$, სინგლეტური ჟანგბადი ($'O_2$), ფერილ ($FeOH^{3+}$) და პერფერილ ($Fe^{3+} - O_2^{\bullet-}$ ან $Fe^{2+} - O_2$) იონები, ჰიდროქსილის რადიკალი ($^{\bullet}OH$), პეროქსინიტრიტი ($ONOO^-$) და სხვ. ამდენად, $O_2^{\bullet-}$ -გენერირებადი სისტემის თანამყოფობისას უჯრედის დაზიანება და კვდომა არ შეიძლება ცილებთან, ლიპიდებთან და ნუკლეინმჟავებთან მისი პირდაპირი ზემოქმედების შედეგი იყოს. თავისი სუსტი მჟანგველუნარიანობის გამო ფიზიოლოგიურ პირობებში $O_2^{\bullet-}$ -ს მხოლოდ ისეთი ნივთიერებებისაგან შეუძლია ელექტრონის აქცეპტირება, რომლებიც ჟანგვის შედეგად მდგრად რადიკალებს იძლევიან. უფრო მეტიც, სუპეროქსიდი ვერ ჟანგავს მონოოქსიგენაზას ისეთი ტი-

პიურ სუბსტრატ-ქსენობიოტიკებს, როგორებიცაა ალკანები, ალკენები და არომატული ნაერთები. ამიტომ იმის აღიარებას, რომ ფერმენტულ სისტემებში $O_2^{\bullet-}$ შეიძლება მაჰიდროქსილირებელი აგენტობის რეალურ პრეტენდენტს წარმოადგენდეს, სრული ფიზიკურ-ქიმიური დასაბუთება არ გააჩნია. სუპეროქსიდი პრაქტიკულად ინერტულია დაუჟანგავი ლიპიდების მიმართაც.

ყოველივე ზემოთქმულის მიუხედავად, არ შეიძლება გვერდი ავუაროთ ორგანიზმისათვის სუპეროქსიდის ზოგიერთ დადებით თვისებას: როგორც ბოლო პერიოდის გამოკვლევები გვიჩვენებენ, ადამიანის ორგანიზმში გარკვეული უჯრედები პროდუცირებენ რა $O_2^{\bullet-}$-ს, მისგან წარმოებულ რეაქციისუნარიან მოლეკულებს იყენებენ როგორც ანტიბიოტიკურ "იარაღს" პათოგენური მიკროორგანიზმების მოსასპობად. გარდა ამისა, მრავალ შიდაუჯრედულ პროცესთა რეგულაციაში იგი სასიგნალო მოლეკულის როლს ასრულებს.

პერჰიდროქსილური რადიკალი ($HO_2^{\bullet}$) სუპეროქსიდთან შედარებით უფრო აქტიური და ძლიერი დამჟანგველია. თუმცა ისიც ინარჩუნებს ამფოტერულ თვისებებს, ანუ განსაზღვრულ პირობებში აღმდგენელის ფუნქციასაც ასრულებს:

$$HO_2^{\bullet} + Fe^{3+} \rightarrow H^+ + O_2 + Fe^{2+} \qquad 8.26$$

იმის გამო, რომ $HO_2^{\bullet}$ ელექტრულ მუხტს არ ატარებს, იგი ადვილად ინერგება მემბრანის ლიპიდურ შრეში. მოდელური ცდებით ნაჩვენებია, რომ წყალ-სპირტიან გარემოში(70% ეთანოლი) pH 2-ზე $HO_2^{\bullet}$-ს პროტონის მოცილებით უჯერ ცხიმოვან მჟავათა ზეჟანგური ჟანგვის ინიცირება შეუძლია:

$$LH + HO_2^{\bullet} \rightarrow L^{\bullet} + H_2O_2 \qquad 8.27$$

$$L^{\bullet} + O_2 \rightarrow LOO^{\bullet} \qquad 8.28$$

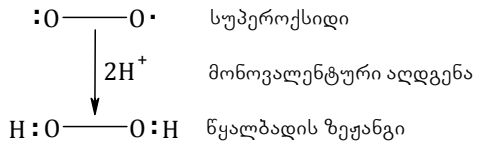
$$LOO^{\bullet} + LH \rightarrow LOOH + L^{\bullet} \qquad 8.29$$

რეაქცია 8.27-ის სიჩქარის კონსტანტა მნიშვნელოვნად უთმობს იგივე პირობებში $HO_2^{\bullet}$-ის სპონტანური დისმუტაციის სიჩქარის კონსტანტას ($8.7 \cdot 10^5\ M^{-1} \cdot წმ^{-1}$). გარდა ამისა, ჟანგბადის ანიონ-რადიკალის პროტონირება ძირითადად მემბრანის უშუალო სიახლოვეს მიმდინარეობს (აქ ციტოპლაზმასთან შედარებით pH-ის მნიშვნელობაში სხვაობა დაახლოებით სამ ერთეულს აღწევს) და ამიტომ $HO_2^{\bullet}$ სწრაფად "ჯდება" ლიპიდურ შრეში, სადაც ცხიმოვან მჟავათა მაღალი კონცენტრაციები 8.27-8.29 რეაქციების მაქსიმალურ სიჩქარეს უზრუნველყოფენ.

ფიზიოლოგიურ პირობებში $HO_2^{\bullet}$-ს არ ძალუძს დაჟანგოს ალკანები და არომატული ნახშირწყალბადები შესაბამის რეაქციათა მაღალი ენდოთერმულობის გამო. ამიტომ $HO_2^{\bullet}$ ამ ნივთიერებებთან მხოლოდ მაღალ ტემპერატურაზე (80°-ზე ზევით) რეაგირებს.

ნახშირწყალბადებისა და ჟანგბადშემცველი ნაერთების ინიცირებულ ჟანგვის რეაქციებში $HO_2^{\bullet}$-რადიკალის ანალოგად ზეჟანგური – $RO_2^{\bullet}$-ტიპის რადიკალი ითვლება, თუმცა ბიოლოგიური ჟანგვის რეაქციებში არცერთი მათგანი არ წარმოადგენს ქსენობიოტიკთა მაჰიდროქსილირებელ აგენტს. $HO_2^{\bullet}$-სა და $RO_2^{\bullet}$ ნაწილაკებს მხოლოდ იმ სუბსტრატებთან შეუძლიათ ურთიერთქმედება, რომლებიც ჩვეულებრივ პირობებში წყალბადის ატომის მოცილების გზით მდგრად ნაწილაკებს წარმოქმნიან. $RO_2^{\bullet}$-რადიკალები აქტიურ ინტერმედიატებს წარმოადგენენ ნახშირწყალბადების, სპირტების და ეთერების ჟანგვის რეაქციებში, რომლებიც ფიზიოლოგიურთან შედარებით გაცილებით მაღალ ტემპერატურაზე ხორციელდებიან.

წყალბადის ზეჟანგი (H_2O_2) ჟანგბადის აქტიური ფორმაა და უარყოფით მუხტს ატარებს. მას ჩვეულებრივ გამოსახავენ როგორც "წყალბადის ზეჟანგს", რამდენადაც ბიოლოგიურ სისტემებში მისი წარმოქმნისას სუპეროქსიდის უარყოფითი მუხტი ორი პროტონით ნეიტრალდება.



სქემიდან ჩანს, რომ წყალბადის ზეჟანგი მოლეკულური ჟანგბადის აღდგენის მეორე სტადიაზე მიიღება, ანუ იგი ტრიპლეტური ჟანგბადის ორელექტრონიანი აღდგენის პროდუქტს წარმოადგენს. H_2O_2 საშუალო სიძლიერის დამჟანგველია, თუმცა ფიზიოლოგიურ პირობებში ცვალებადი ვალენტობის მქონე იონების შემცველი კატალიზატორების გარეშე მჟანგველის ფუნქციას ვერ ასრულებს. ჩვეულებრივ პირობებში მისი ჰომოლიზური დაშლისას $HO^{\bullet}$ რადიკალი არ მიიღება, რადგან HO–OH კავშირის სიმტკიცე 51.2±0.4 კკალ/მოლ-ს არ აღემატება. წყალბადის ზეჟანგიდან რადიკალების გენერირება 100°-ზე მეტ ტემპერატურას, დასხივებას ან ცვალებადი ვალენტობის მეტალთა კომპლექსების თანამყოფობას საჭიროებს. ვარაუდობენ, რომ გარკვეულ პირობებში H_2O_2 შეიძლება მაღალრეაქციისუნარიანი ელექტროფილური HO^+ ნაწილაკის წყარო გახდეს:

$$HOOH \underset{}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} H_2O + HO^+ \qquad 8.30$$

თავისუფალი სახით ასეთი ნაწილაკი არ არსებობს, რადგან მისი წარმოქმნა დიდი ენერგიის ხარჯვას ითხოვს. ამდენად მჟანგველ აგენტად HO^+-იონის მიჩნევა საფუძველს მოკლებულია.

ორგანული ჰიდროზეჟანგების მსგავსად წყალბადის ზეჟანგი შეიძლება აქტიური ინტერმედიატი იყოს მხოლოდ კატალიზატორების თანამყოფობისას. ამ შემთხვევაში რადიკალები ჰაბერ-ვეისის რეაქციებით ინიცირდებიან:

$$ROOH + M^+ \rightarrow RO^{\bullet} + HO^- + M^{2+} \qquad 8.31$$

$$ROOH + M^{2+} \rightarrow RO_2^{\bullet} + H^+ + M^+ \qquad 8.32$$

განსაკუთრებით დეტალურადაა შესწავლილი წყალხსნარებში რკინის იონებითა და მისი კომპლექსებით წყალბადის ზეჟანგის დაშლა. ეს რთული პროცესი შემდეგი რეაქციებით შეიძლება აღიწეროს:

$$Fe^{3+} + HO_2^- \rightarrow Fe^{2+} + HO_2^{\bullet} \qquad 8.33$$

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + HO^- + HO^{\bullet} \qquad 8.34$$

$$HO^{\bullet} + H_2O_2 \rightarrow H_2O + HO_2^{\bullet} \qquad 8.35$$

$$Fe^{2+} + HO_2^{\bullet} \rightarrow Fe^{3+} + HO_2^- \qquad 8.36$$

$$Fe^{3+} + HO_2^{\bullet} \rightarrow Fe^{2+} + H^+ + O_2 \qquad 8.37$$

$$HO_2^{\bullet} \rightleftharpoons H^+ + O_2^- \qquad 8.38$$

$$Fe^{3+} + O_2^{\bullet -} \rightarrow Fe^{2+} + O_2 \qquad 8.39$$

წყალბადის ზეჟანგი მრავალი ბიოლოგიურ პროცესში წარმოიქმნება. ამ რეაქციებს განსაკუთრებული ყურადღების მოქცევა ესაჭიროება, რადგან ძალიან ხშირად საჭირო ხდება მეტაბოლურ პროცესთან მსვლელობის ნორმალიზების მიზნით მათგან თავდაცვა. მეორე მხრივ, H_2O_2 ადვილად გადის უჯრედულ მემბრანაში, სადაც მრავალი ფერმენტი მის აუცილებელ თანამყოფობას საჭიროებს.

ჰიდროქსილის რადიკალი ($HO^{\bullet}$) უაღრესად რეაქციისუნარიანი აგენტია და ყველა დაბალმოლეკულური ორგანული ნაერთების, აგრეთვე ცილების, ნუკლეინმჟავების და სხვა ბიოპოლიმერების დაჟანგვა, ასევე ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვის ინიცირება შეუძლია.

In vivo პირობებში $HO^{\bullet}$ რადიკალი უმთავრესად რკინით კატალიზებული ჰაბერ-ვეისის რეაქციით წარმოიქმნება, რომელიც ორი ელემენტარული რეაქციის – ფენტონისა და $O_2^{\bullet -}$-ით სამვალენტიანი რკინის აღდგენის ერთობლიობას წარმოადგენს:

$$H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow HO^{\bullet} + HO^{-} + Fe^{3+} \qquad 8.40$$

$$Fe^{3+} + O_2^{\bullet -} \rightarrow Fe^{2+} + O_2 \qquad 8.41$$

$$H_2O_2 + O_2^{\bullet -} \rightarrow HO^{\bullet} + HO^{-} + O_2 \qquad 8.42$$

წყალბადის ზეჟანგში არსებული ჟანგბად- ჟანგბადის კავშირის გასახლეჩად დაჟანგულობის უმდაბლეს ხარისხში არსებული რკინის იონია საჭირო, რომელიც უჯრედში ამ მიზნით ყოველთვის იმყოფება. ზრდასრული ადამიანის ორგანიზმი 4 გ-მდე რკინას შეიცავს. მისი მნიშვნელოვანი ნაწილი ჰემოგლობინის, მიოგლობინის, ციტოქრომებისა და ფერმენტთა პროსთეტული ჯგუფების შემადგენლობაში შედის. რკინის მცირე ნაწილი მატრანსპორტირებად და მადეპონირებად ცილებში ან ATP-სა და FTP-ს ტიპის დაბალმოლეკულურ ხელატორებთანაა დაკავშირებული. რკინის მხოლოდ უკიდურესად მცირე ნაწილი თავისუფალი სახით მომმარაგებელ და მაუტილიზებად სისტემათა შორის მუდმივ მოძრაობაში იმყოფება. რკინის სწორედ ეს მინიმალური ნაწილია ჩართული ჰაბერ-ვეისის რეაქციაში.

ფიზიოლოგიურ პირობებში $HO^{\bullet}$ რადიკალი აქტიურად უტევს ალკანებში, ალკენებში და არომატული ნახშირწყალბადების გვერდით ჯაჭვებში არსებულ ნებისმიერ C–H ბმებს:

$$HO^{\bullet} + R{-}H \rightarrow R + H{-}OH \qquad 8.43$$

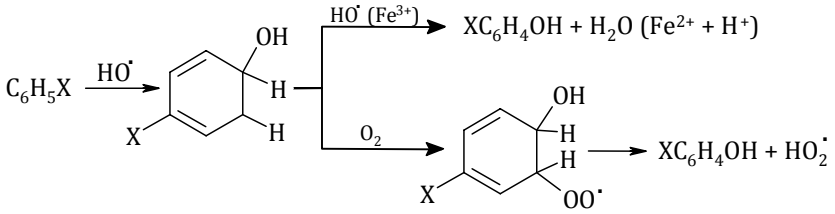
ეს რეაქცია ყველა ვარიანტში ეგზოთერმულია, რადგან წარმოქმნილი H–OH კავშირის სიმტკიცე 119 კკალ/მოლ-ს შეადგენს, რომელიც R–H კავშირის სიმტკიცის დაძლევის ენერგიას 10–25 კკალ/მოლ-ით აღემატება. შეტევა ადვილად ხორციელდება მესამეულ, შედარებით ძნელად მეორეულ და კიდევ უფრო ძნელად პირველად C–H ბმებზე:

$$HO^{\bullet} + R \rightarrow HOR^{\bullet} \qquad 8.44$$

$HOR^{\bullet}$ შეიძლება შემდგომ მეტალის იონებით ან ჟანგბადით დაიჟანგოს. პირველ შემთხვევაში ელექტრონი მეტალის იონზე, ხოლო მეორე შემთხვევაში ჟანგბადზე გადაიტანება, და სუპეროქსიდი წარმოიქმნება. ორ რადიკალს ერთმანეთთანაც შეუძლიათ ურთიერთქმედება, რის შედეგადაც სტაბილური დაჟანგული პროდუქტი და წყალი მიიღება:

$$HOR^{\bullet} + HOR^{\bullet} \rightarrow R{-}R + 2H_2O \qquad 8.45$$

არომატულ ნაერთებთან $HO^{\bullet}$ არა წყალბადის ატომის მოხლეჩა, არამედ უმდგრადი ციკლოჰექსადიენილური რადიკალების წარმოქმნით რეაგირებს. ეს უკანასკნელნი ადვილად იჟანგებიან სხვა რადიკალებით ან მოლეკულური ჟანგბადით:



8.45

H-ატომის მოხლეჩისა და არომატულ ნაერთებთან მიერთების რეაქციებში $HO^{\bullet}$-რადიკალის მაღალი რეაქციული უნარი ავტორს მძლავრ არგუმენტად მიაჩნია ბიოლოგიურ ჟანგვაში მისი შესაძლო აქტიური როლის საწინააღმდეგოდ. მათი აზრით ცოცხალი უჯრედისათვის ასეთი ნაწილაკის არსებობა შეუთავსებელია, რამდენედაც მას ნებისმიერ ქიმიურ კავშირზე განსაკუთრებული არასელექტიურობით შეუძლია შეტევის განხორციელება. $HO^{\bullet}$-ს მიმართ განსაკუთრებით მგრძნობიარენი არიან ცილა-ფერმენტის ის უბნები, რომლებიც გოგირდშემცველ ამინომჟავებს შეიცავენ.

ხელატორთან რკინის კომპლექსის წარმოქმნამ შეიძლება შეცვალოს Fe^{2+}/Fe^{3+} წყვილის ჟანგვა-აღდგენითი პოტენციალი და შესაბამისად გაადვილოს ან პირიქით გააძნელოს 8.40 და 8.41 რეაქციების მსვლელობა. გარდა ამისა, ლიგანდი შეიძლება $HO^{\bullet}$-რადიკალის დამჭერად იქცეს, რომლის ეფექტურობა

დამოკიდებული იქნება სათანადო რეაქციის სიჩქარის კონსტანტას მნიშვნელობაზე და წარმოქმნილი კომპლექსის გეომეტრიაზე. მაგ., ალბუმინი იკავშირებს რკინისა და სპილენძის იონებს, რომლებიც აღდგენას განიცდიან და მუშაობას იწყებენ როგორც ფენტონის რეაგენტი. რეაქციის შედეგად მიღებული ჰიდროქსილის რადიკალი ურთიერთქმედებს ცილის მოლეკულებთან, ანუ ადგილი აქვს ბიოლოგიურად უმნიშვნელო "საიტ-სპეციფიკურ" რეაქციას, ხოლო ალბუმინი ფუნქციონირებს როგორც "სამსხვერპლო" ანტიოქსიდანტი.

ამჟამად დადგენილ ფაქტად ითვლება, რომ მთელ რიგ დაბალმოლეკულურ ლიგანდებთან, მაგალითად EDTA-სთან ან ნუკლეოტიდებთან რკინის კომპლექსი ჰაბერ-ვეისის რეაქციას უფრო ეფექტურად აკატალიზებს, ვიდრე თავისუფალი რკინა. სხვა ცილებთან, მაგ., უთეროფერინთან ან ელენთის მჟავად ფოსფატაზასთან დაკავშირებულ რკინის იონებს აღდგენისა და ჰაბერ-ვეისის რეაქციის კატალიზის უანრი აქვს. ამასთან იგი ლიგანდთან დაკავშირებული რჩება. ფერიტინში დეპონირებული რკინა ასევე აკატალიზებს წყალბადის პეროქსიდის დაშლას. წარმოქმნილი ჰიდროქსილის რადიკალი მონაწილეობს ფერიტინის ჰემოსიდერინად დეგრაგაციაში. ზოგიერთი აგენტი (ჟანგბადის ანიონ-რადიკალი, ასკორბინმჟავა, პოლიჰიდროქსიპირიმიდინები) ფერიტინის მოლეკულიდან Fe^{2+}-ის იონების მობილიზებას ახდენენ და ფენტონის რეაქციით ციტოტოქსიკურ პროცესებში რთავენ. არსებობს ვარაუდი, რომლის თანახმადაც ეს მექანიზმი განსაკუთრებით ართრიტების განვითარებაში იჩენს თავს.

სადღეისოდ სარწმუნო მონაცემები მოგვეპოვება იმის შესახებ, რომ ჰაბერ-ვეისის რეაქცია უდევს საფუძვლად სიმსივნის საწინააღმდეგო ადრიამიცინისა და სხვა ანტრაციკლინური ანტიბიოტიკების, აგრეთვე, აზბესტების კანცეროგენულ მოქმედებას. ჰიდროქსილის რადიკალი გასაღებ როლს ასრულებს ანთებით პროცესებში. მიუხედავად ამისა, არსებობენ ფაქტებიც, რომლებიც ეჭვის ქვეშ აყენებენ ამ რეაქციის მნიშვნელობას და პათოგენეტიკურ პროცესებში ჰიდროქსილის რადიკალის მონაწილეობას. ერთ-ერთი მათგანი, რომელსაც შეიძლება "პარადოქსული" ვუწოდოთ, $HO^{\bullet}$-რადიკალის განსაკუთრებით მაღალ ქიმიურ აქტივობაში მდგომარეობს და მიიჩნევს, რომ წარმოქმნის ადგილიდან რეალიზაციის ადგილამდე $HO^{\bullet}$-ს შეუძლია საკუთარი დიამეტრის 5–10-ის ტოლ მანძილზე გადაადგილება. ამასთან, ნებისმიერ მოლეკულას ან მაკრომოლეკულის ფრაგმენტსაც კი, რომელსაც ფუნქციური დატვირთვა არ გააჩნია, ანტიოქსიდანტის როლის შესრულება შეუძლია. ეს გარემოება მნიშვნელოვნად ზღუდავს $HO^{\bullet}$-ს შესაძლებლობებს ირეაგიროს პოლიუჯერ ლიპიდებთან, ნუკლეინმჟავებთან ან ფერმენტთა აქტიურ ცენტრებთან. ამიტომ, ბიოლოგიურ სისტემებში უფრო გამოსახული პათოგენეტიკური მოქმედება ისეთ აგენტს ექნება, რომელსაც ჰიდროქსილის რადიკალზე ნაკლები აქტივობა აქვს, მაგრამ საკმარისი იქნება იმისათვის, რომ შერჩევითად და სწრაფად ირეაგიროს მნიშვნელოვან ადვილდასაჟანგ სუბსტრატებთან.

ოქსენოიდი. ღრმა და ყოველმხრივი ანალიზის შედეგად ჰამილტონმა (1973 წ.) განსაცვიფრებელი ანალოგია გამოავლინა ოქსიგენაზურ რეაქციასა და კარბენებისა და ნიტრენების რეაქციებს შორის. ამის საფუძველზე მან გამოთქვა მოსაზრება, რომ ფერმენტ მონოოქსიგენაზას (ზოგიერთი დიოქსიგენაზას ჩათვლით) ჟანგბადი სუბსტრატზე გადააქვს კარბენული და ნიტრენული მექანიზმების მსგავსად ე.წ. ოქსინოიდური მექანიზმით.

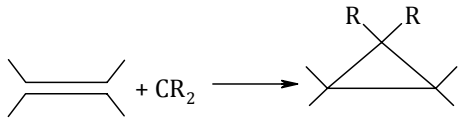
კარბენები (CR_2) და ნიტრენები (NR) მთელ რიგ ქიმიურ პროცესებში მაღალრეაქციისუნარიან შუალედურ ფორმებს წარმოადგენენ. კონფიგურაციის შეუცვლელად მათ მრავალი ალკანის გაუაქტივებელ კავშირებში შეუძლიათ ჩანერგვა:

$$>C-H + CR2 \longrightarrow >C-CR_2H \qquad 8.47$$

არსებობს იმის მრავალრიცხოვანი მაგალითი, როდესაც მონოოქსიგენაზა ჟანგბადის ატომს ნერგავს ალკანის მოლეკულაში სპირტის წარმოქმნით საწყისი კონფიგურაციის შენარჩუნების პირობებში:

$$>C-H + O_2 \xrightarrow{\text{მონოოქსიგენაზა}} >C-OH \qquad 8.48$$

კარბენები უერთდებიან ალკენებს ციკლოპროპანების წარმოქმნით:

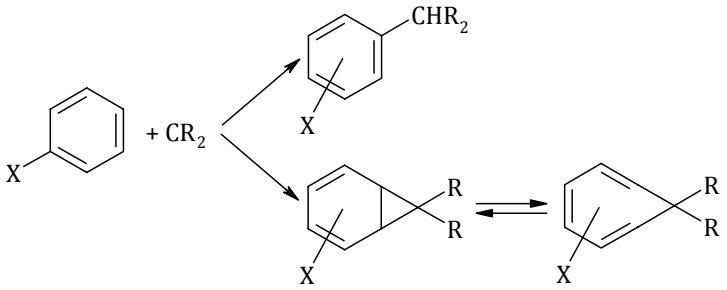


8.49

ანალოგიურად ხორციელდება მონოოქსიგენაზით კატალიზებული ალკენების ეპოქსიდირება:

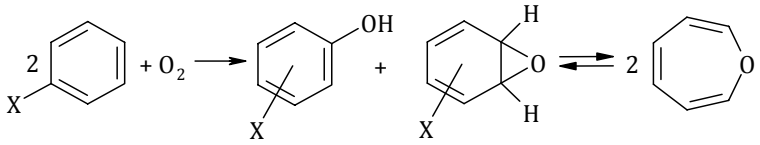
8.50

ცნობილია, რომ კარბენები ადვილად რეაგირებენ არომატულ ნაერთებთან ალკილბენზოლებისა და ნორკარადიენის წარმოქმნით, რომლებიც ციკლოჰეპტატრიენებთან წონასწორობაში იმყოფებიან:



8.51

მრავალი ოქსიგენაზა აკატალიზებს არომატული ნაერთების გარდაქმნას ფენოლებად და არენჟანგებად, რომლებიც ოქსეპინებთან წონასწორობაში იმყოფებიან:



8.52

კარბენებისა და ოქსიგენაზების რეაქციათა ანალოგიამ განაპირობა, რომ კარბენები მრავალი ოქსიგენაზას შორეულ მოდელად იქნენ მიჩნეული.

კარბენებისა და ნიტრენების მაღალ რეაქციისუნარიანობას ნახშირბადისა და აზოტის ატომთა გარე გარსზე შესაბამისად ექვსი ელექტრონის არსებობა განაპირობებს და მრავალფეროვან აირფაზურ და თხევადფაზურ რეაქციებში მათ მონაწილეობას უზრუნველყოფს. მრავალი ოქსიგენაზას რეაქციებთან ანალოგიამ ჰამილტონი იმ დასკვნამდე მიიყვანა, რომ ამ ფერმენტებით კატალიზებულ რეაქციებში აქტიურ მჟანგველ ნაწილაკს გარე შრეზე ექვსი ელექტრონის მქონე ჟანგბადის ატომი უნდა წარმოადგენდეს, არა თავისუფალი, არამედ ოქსენოიდური ნაწილაკის სახით. აქედან ცხადი ხდება, რომ სხვადასხვა შემთხვევებში ოქსენოიდს განსხვავებული სტრუქტურა შეიძლება გააჩნდეს და ეს ბუნებრივიცაა, რადგან არ შეიძლება ციტოქრომ P450-ისა და ფლავოპროტეინების შემცველ ფერმენტულ სისტემებს ჟანგბადის ერთნაირი აქტიური ფორმები გადაჰქონდეთ. პირველ შემთხვევაში ოქსენოიდს ჰემური რკინა-ჟანგბადის ერთი ელექტრონით აღდგენილი კომპლექსი, ან მისი გარდაქმნის პროდუქტი წარმოადგენს, რომელიც O–O კავშირის დაშლის შედეგად მიიღება; მეორე შემთხვევაში ოქსენოიდი შეიძლება ფლავინის ჰიდროზეჟანგი, ან მისი გარდაქმნის პროდუქტი იყოს, რომელიც სუბსტრატში ჩასანერგ ნაწილაკზე ელექტრონის დეფიციტით ხასიათდება.

ციტოქრომ P450-ით და სხვა ჰემშემცველი ცილებით ჟანგბადის გააქტივების თეორიული ინტერპრეტაცია $[Fe^{3+}O_2^{2-}]$-ის სტრუქტურის სასარგებლოდ მეტყველებს, რომელშიც ჟანგბადის ატომები ერთმანეთთან 120°-იან კუთხეს ქმნიან. ეს ნაწილაკი კი გარდამავალ მდგომარეობაში სუბსტრატს ჰემიდან მოცილებულ ჟანგბადის ატომს გადასცემს:

$$[Fe^{3+} - O_2^{2-}] \rightarrow [Fe^{3+} - O^{2-}] + O[(1S_2)^2(2S)^2(P_2^x)^2(P_2^z)^2] \qquad 8.53$$

არსებობს მონაცემები, რომელთა თანახმადაც ოქსენოიდი შეიძლება იყოს ნაწილაკი, რომელიც O–O კავშირის წინასწარი დაშლის შედეგად წარმოიქმნება. ამ დროს ადგილი აქვს წყლის მოლეკულის გამონთავისუფლებას. ამ მოსაზრების სასარგებლოდ მოწმობს დაჟანგული ციტოქრომ P450-ის კატალიზური აქტივობა იოდოზობენზოლის თანამყოფობისას, რომელსაც ჟანგბადის მხოლოდ ერთი ატომის დონორობა შეუძლია და ამ შემთხვევაში თეორიულად ოქსენოიდი არ შეიძლება ჟანგბადის ორ ატომს შეიცავდეს.

ძნელია უპირატესობა მიენიჭოს ოქსენოიდური ნაწილაკის რომელიმე ერთ ფორმას და არცაა საფუძველი იმის მტკიცებისათვის, რომ ოქსენოიდი ერთადერთი და უნივერსალური მჟანგველი ნაწილაკია. სავარაუდოდ მხოლოდ ის გვრჩება, რომ ჟანგბადი სუბსტრატს გადაეცემა გარდამავალი მდგომარეობის მქონე ნაწილაკები, რომლებიც ჟანგბადის აქტიური ფორმის სტაბილიზებას ახდენენ და ასეთ ნაწილაკს ოქსენოიდი შეიძლება წარმოადგენდეს.

8.3 აზოტის მონოოქსიდი

ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი თავისუფალი რადიკალი, რომელსაც ადამიანი და ცხოველი გამოიმუშავებს, აზოტის მონოოქსიდია. ორგანიზმში მისი შესაძლო გენერაციის შესახებ პირველი პუბლიკაციები 1987 წ. გამოჩნდა (ს. მონკადო-ინგლისი და ლ. ინიარი – აშშ), რომელთა თანახმადაც სისხლძარღვების გლუვ კუნთებზე აცეტილქოლინის, ბრადიკინინისა და სხვა ვაზოდილატორების გავლენა ამ კუნთების ენდოთელიალური უჯრედების მიერ ჰემშემცველი ფერმენტით – NO-სინთაზით (EC 1.14.13.39) წარმოქმნილი ფაქტორის (ე.წ. "მოდუნების ფაქტორის") მოქმედების შედეგია. იგი იდენტიფიცირდა როგორც NO და ფიზიოლოგიურ პირობებში აირად მდგომარეობაში იმყოფება. მას საწყისი პოზიცია უკავია სისხლძარღვების ტონუსისა და სისხლის წნევის რეგულაციაში. მისი უკმარობა ჰიპერონიას, სიჭარბე კი – ჰიპოტონიას იწვევს. სწორედ ამ ფაქტორის მეტაბოლიზმის დარღვევა იწვევს სისხლის წნევასთან დაკავშირებულ სხვა დაავადებებსაც. ამ აღმოჩენის შემდეგ მრავალრიცხოვანი გამოკვლევებით შესაძლებელი გახდა დადგენილიყო, რომ NO მოქმედების უაღრესად ფართო სპექტრის მქონე ბიოლოგიურ მედიატორს წარმოადგენს. სისხლის წნევის რეგულირების გარდა NO მონაწილეობას იღებს კუჭის მოტორიკაში, სუნთქვაში, სინაპსურ გადაცემაში, მახსოვრობაში, ძვლის ტვინის უჯრედების ზრდა-განვითარებაში, ჭრილობების შეხორცებაში და სხვ. მცირე ზომა და მუხტის უქონლობა უზრუნველყოფს მემბრანებსა და სუბუჯრედულ სტრუქტურებში აზოტის მონოოქსიდის მაღალ განვლადობას, ხოლო გაუწყვილებელი სპინის მქონე ერთი ელექტრონის არსებობა აქტიური რეაქციისუნარიანი ბიორადიკალის თვისებას განაპირობებს.

ადამიანის ორგანიზმში $NO^{\bullet}$(ანუ $^{\bullet}N=O$)-რადიკალი ფერმენტულად ამინომჟავა L-არგინინიდან წარმოიქმნება. ამ რეაქციას NO-სინთეტაზა აკატალიზებს. ფერმენტის კოფაქტორად FAD, FMN, ტეტრაჰიდრობიოფტერინი (TGB), კალმოდულინი და კალციუმის იონები გამოიყენებიან. ვარაუდობენ, რომ ეს აგენტები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ფერმენტის აქტივობის რეგულაციაშიც. ამჟამად NO-სინთეტაზას სამი ტიპი, ანუ სამი იზოფერმენტია ცნობილი, რომლებიც სხვადასხვა გენებით კოდირდებიან, მაგრამ გააჩნიათ ამინომჟავათა თანმიმდევრობის გარკვეული ჰომოლოგია. NO-სინთეტაზას I-ტიპი ტვინის ნეირონებში იმყოფება და არცთუ იშვიათად ნეირონალურ კონსტიტუციურ სინთეტაზასაც უწოდებენ. განსაკუთრებით მაღალია მისი შემცველობა ნათხემში და ასტროგლიაში. ფერმენტი ორი ერთნაირი სუბერთეულისაგან შემდგარ ჰომოდიმერს წარმოადგენს და თითოეული სუბერთეულის მოლეკულური მასა 160 kDa-ს შეადგენს. იგი Ca^{2+}-ის იონების მონაწილეობით რეგულირდება. NO-სინთეტაზას II ტიპი პირველად მაკროფაგებიდან იქნა გამოყოფილი. ისიც ჰომოდიმერს წარმოადგენს და 130 kDa მოლეკულური მასა გააჩნია. ფერმენტი უპირატესად ხსნადი ფორმითაა და ინდუცირებული ბუნებისაა. იგი შედარებით ნაკლებადაა დამოკიდებული Ca^{2+}-ის იონებზე და კალმოდულინზე. NO-

სინთეტაზას III ტიპი ენდოთელიალური უჯრედებისთვისაა დამახასიათებელი. მისი მოლეკულური მასა 133 kDa-ს შეადგენს. ეს იზოფერმენტი, ისევე როგორც I-ტიპის NO- სინთეტაზა შექცევადად იკავშირებს კალმოდულინს და მისი აქტივობა Ca^{2+}-ის იონების შიდაუჯრედულ კონცენტრაციაზეა დამოკიდებული. ამ ტიპის NO-სინთეტაზას ტვინის ნეირონებიც შეიცავენ. იგი შეიძლება არსებობდეს როგორც ხსნადი, ასევე მემბრანადაკავშირებული ფორმით. პლაზმურ მემბრანასთან დაკავშირებული ფორმა როგორც ჩანს არსებით როლს თამაშობს სისხლის მოძრაობის რეგულაციაში და რეგულატორული ცენტრებიდან ეფექტორებზე შესაბამისი სიგნალების გადაცემის (ტრანსდუქციის) მექანიზმში.

წყალხსნარში $^{\bullet}N{=}O$ რადიკალი ძლიერ სწრაფად ურთიერთქმედებს ჟანგბადის ანიონ-რადიკალთან. რეაქციის სიჩქარის კონსტანტა $3.7 \cdot 10^{7}\ M^{-1} \cdot$ წმ$^{-1}$)-ის ტოლია. რეაქციის შედეგად მიიღება მაღალ-ტოქსიკური ინტერმედიატი – პეროქსინიტრიტი;

$$^{\bullet}N{=}O + {}^{\bullet}O{-}O + H^{+} \longrightarrow \underset{\text{პეროქსინიტრიტი}}{O{=}N{-}O{-}O{-}OH}$$

ვარაუდობენ, რომ NO-ს მაღალი ციტოტოქსიკური მოქმედება ამ რეაქციითაა განპირობებული.

პეროქსინიტრიტი შეიძლება დაიშალოს $^{\bullet}OH$ -რადიკალების წარმოქმნით:

$$O{=}N{-}O{-}OH \longrightarrow O{=}N{-}O^{\bullet} + \dot{O}H \qquad \mathbf{8.55}$$

დადგენილია, რომ პეროქსინიტრიტი აქტიურად მონაწილეობს ათეროსკლეროზის განვითარებაში, ანთებითი პროცესებისას უჯრედებისა და ქსოვილების დაზიანებაში, სეფსისში და იშემია-რეპერ-ფუზიაში. უჯრედთა დაზიანება განსაკუთრებით ინტენსიურად მიმდინარეობს პეროქსინიტრიტისა და ჰიდროქსილის რადიკალების ერთდროულ გენერირებისას. კარგია, თუ $(^{\bullet}N{=}O + O_2^{-})$ -სისტემის მოქმედება მიმართულია პათოგენური მიკროორგანიზმების წინააღმდეგ და ცუდია, თუ იგი საკუთარ უჯრედებსა და ქსოვილებზე მოქმედებს. ამიტომ სისხლის ნაკადის იმ უბნებში, სადაც $^{\bullet}N{=}O$ გამოიყოფა, როგორც სისხლის წნევის აუცილებელი რეგულატორი, იქ სუპეროქსიდური რადიკალი არ უნდა იმყოფებოდეს. ამისათვის ამ უბნებში სინთეზირდება სუპეროქსიდდისმუტაზა (SOD).

8.4 ქლორშემცველი რადიკალები

ფიზიოლოგიურ პირობებში სისხლის თეთრი უჯრედების – ნეიტროფილების გრანულოციტებში ადგილი აქვს წყალბადის ზეჟანგის მონაწილეობით დაჟანგვის გზით ქლორის ანიონიდან ჰიპოქლორიტის სინთეზს. რეაქციას აკატალიზებს ჰემ-შემცველი ფერმენტი – მიელოპეროქსიდაზა (EC 1.11.1.7):

$$H_2O_2 + Cl^{-} \xrightarrow{MP} H_2O + ClO^{-} \qquad 8.56$$

წარმოქმნილი ჰიპოქლორიტ-ანიონი ძლიერი დამჟანგველია და არასპეციფიკური ბაქტერიოციდული მოქმედებით გამოირჩევა. ამიტომ როგორც ერთ-ერთი ბიოციდური ფაქტორი (ჟანგბადის აქტიური ფორმა), იგი ბაქტერიული და სოკოვანი დაავადებისაგან ორგანიზმის დაცვას ახორციელებს. პირდაპირი ციტოტოქსიკური მოქმედების გარდა, წყალბადის ზეჟანგთან ჰიპოქლორიტის ურთიერთქმედებისას გამოიყოფა ჟანგბადი მაღალტოქსიკურ სინგლეტურ მდგომარეობაში:

$$ClO^{-} + H_2O_2 \xrightarrow{MP} Cl^{-} + H_2O + {}^{\prime}\Delta O_2 \qquad 8.57$$

თავისი ბაქტერიოციდული აქტივობის მიუხედავად, ნეიტროფილურ MP-ს მრავალი ანთებითი დაავა-დებისას (ფიბროზის, რევმატოიდული ართრიტის და სხვ.) ქსოვილთა დაზიანებაც შეუძლია. მისი შემცვე-

ლობა სისხლში გაზრდილია არტერიებში მიმდინარე ანთებითი პროცესისას, რომელიც ხშირად ძარღვების კედელში ცხიმგროვების დაშლითა და შემდგომი ტრომბოზით მთავრდება. ფერმენტის ეს თვისება ინფარქტისა და ინსულტის რისკის ერთ-ერთ ყველაზე ზუსტ დიაგნოსტიკურ პარამეტრად ითვლება.

დაახლოებით ოთხი ათეული წლის წინ ჩამოყალიბდა შეხედულება ტეტრაქლორმეთანის ტოქსიკური ეფექტის თავისუფალრადიკალური ბუნების შესახებ. ექსპერიმენტულად ნაჩვენები იქნა CCl_4-ის ინტოქსიკაციისას თავისუფალი რადიკალების ინიცირება და ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქთა დაგროვება. ვირთაგვის ღვიძლის მიკროსომულ ფრაქციაში NADPH-ისა და CCl_4-ის ერთდროული დამატება აძლიერებდა ლიპიდთა პეროქსიდაციას, რაც თავის მხრივ ტრიქლორმეთილური რადიკალების ინიცირებას იწვევდა. არსებობს მრავალი მონცემი იმის შესახებ, რომ CCl_4-ის მეტაბოლურ გარდაქმნებში მთავარ როლს ღვიძლის მონოოქსიგენაზური სისტემა ასრულებს. იმის გამო, რომ ნახშირბად-ქლორის კავშირი მოლეკულაში ძლიერ პოლარიზებულია, დადებითი მუხტის მქონე ნახშირბადი ციტოქრომ P450-ის აქტიური ცენტრიდან ადვილად იღებს ელექტრონს. ამის შედეგად აღდგენილი ინტერმედიატის შემდგომი ჰომოლიზური დაშლით $CCl_3^{\bullet}$ მიიღება:

$$CCl_4 + e^- \rightarrow CCl_4^{\bullet -} \rightarrow CCl_3^{\bullet} + Cl^- \qquad 8.58$$

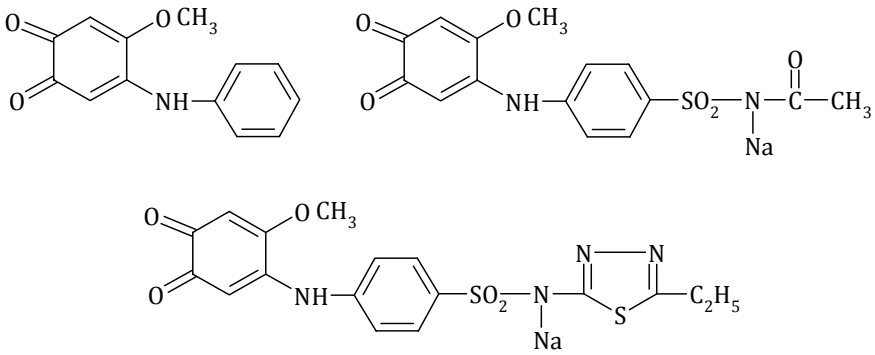
ტეტრაქლორმეთილის რადიკალის წარმოქმნა დადასტურებულ იქნა **ეპრ**-მეთოდით სპეციფიკური სპინური დამჭერების გამოყენებით ღვიძლის მიკროსომებში *in vivo* პირობებში.

პოლიუჯერ ცხიმოვან მჟავებთან $CCl_3^{\bullet}$-ის ურთიერთქმედების კინეტიკის გამოკვლევამ დაადგინა, რომ ჟანგბადის მონაწილეობისას ქლორმეთილის რადიკალისათვის დამახასიათებელი **ეპრ**-სიგნალის ინტენსივობა მკეთრად ქვეითდება. ამის საფუძველზე პოსტულირებულ იქნა, რომ აერობულ პირობებში $CCl_3^{\bullet}$ ადვილად რეაგირებს ჟანგბადთან და ამ რეაქციის შედეგად ზეჟანგური რადიკალი ($CCl_3O_2^{\bullet}$) მიიღება. მაღალი ქიმიური აქტივობის გამო ამ რადიკალის იდენტიფიცირება ვერ მოხერხდა, თუმცა ნაჩვენები იქნა, რომ იგი ძლიერ სწრაფად რეაგირებს პოლიუჯერ ცხიმოვან მჟავებთან და კიდევ უფრო აქტიურად ურთიერთქმედებს სხვადასხვა ანტიოქსიდანტებთან (ასკორბინმჟავასთან, β-კაროტინთან, α-ტოკოფეროლთან და პრომეტაზანთან).

სხვადასხვა სუბსტრატებთან $CCl_3O_2^{\bullet}$ რადიკალი $CCl_3^{\bullet}$-თან შედარებით მნიშვნელოვნად სწრაფად რეაგირებს. გარდა ამისა, პოლიუჯერ ცხიმოვან მჟავებთან და აღნიშნულ ანტიოქსიდანტებთან $CCl_3^{\bullet}$ პრაქტიკულად ერთნაირი სიჩქარით ურთიერთქმედებს. ამიტომ α-ტოკოფეროლი და პრომეტაზანი თუ ეფექტურად აინჰიბირებენ $CCl_3O_2^{\bullet}$-ის პოლიუჯერ ცხიმოვან მჟავებთან რეაქციას, ამ სუბსტრატთა $CCl_3^{\bullet}$-თან ურთიერთქმედებაზე არსებით გავლენას ვერ ახდენენ.

ტეტრაქლორმეთანის მეტაბოლიზმის პროცესში წარმოქმნილი $CCl_3^{\bullet}$ და $CCl_3O_2^{\bullet}$ რადიკალები წყალბადის მოცილებისა და ჰალოალკილირების გზით შემდგომი მეტაბოლიზმის პროცესებში ერთვებიან. იმ შემთხვევაში, თუ წყალბადის დონორს მემბრანული ფოსფოლიპიდების პოლიუჯერი აცილები წარმოადგენენ, მიღებული რადიკალები ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვის რეაქციებს ინიცირებენ. ჰალოალკილირების რეაქციის შედეგად მიღებული ტრიქლორმეთილური ჯგუფები კოვალენტურად უკავშირდება სხვადასხვა მოლეკულებს: ლიპიდებს, ნუკლეინმჟავებს, პირიმიდინულ და პურინულ ჯგუფებს. ვარაუდობენ, რომ წყალბადის მოცილებაში უმთავრესად $CCl_3O_2^{\bullet}$-რადიკალი, ხოლო ჰალოალკილირებაში – $CCl_3^{\bullet}$-რადიკალი მონაწილეობს.

ოთხქლორიანი ნახშირბადის ტოქსიკური მოქმედების რეალიზაციაში ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვისა და ჰალოალკილირების (კოვალენტურად დაკავშირების) პროცესთა როლის გასარკვევად *in vivo* პირობებში გამოყენებულ იქნა ამ პროცესებზე შერჩევითად მოქმედი ნივთიერებები. კერძოდ, ამ მხრივ საინტერესო აღმოჩნდა ბენზოქინონის წარმოებულები, რომელთა სტრუქტურული ფორმულები მოცემულია ნახ. 8.4-ზე.



ნახ. 8.4. 1,2-ბენზოქინონის წარმოებულების სტრუქტურული ფორმულები, რომლებიც ღვიძლში ოთხ-ქლორიანი ნახშირბადით ინიცირებულ თავისუფალ-რადიკალური პროცესების ინჰიბიტორებს წარმოადგენენ.

ეს ნივთიერებები ლიპიდთა ფერმენტულ- და ასკორბატდამოკიდებული (არაფერმენტულ) ზეჟანგური ჟანგვის პირობებში მკაფიოდ გამოსახულ ანტიოქსიდანტურ მოქმედებას ამჟღავნებენ. ისინი ასევე აინჰიბირებენ ღვიძლის მიკროსომების შემცველ მოდელურ სისტემებში ოთხქლორიანი ნახშირბადით ინიცირებულ თავისუფალ-რადიკალურ პროცესებს. ამავე დროს ლიპიდთა პეროქსიდაციაში და ჰალოალკილირებაში მათი ინჰიბირების ეფექტურობა არსებითად განსხვავებულია.

ცნობილია, რომ CCl_4-ის ჰეპატოტოქსიკური მოქმედების ერთ-ერთ სამიზნეს ღვიძლის ენდოპ-ლაზმური რეტიკულუმის მაჰიდროქსილირებელი ფერმენტები წარმოადგენენ. ნაჩვენებია მაგ., რომ CCl_4-ის პერორალური შეყვანა (1 მლ/კგ სხეულის მასაზე) უკვე ორი საათის შემდეგ ციტოქრომ P450-ის შემცველობის 50%-ით ვარდნას იწვევს. უფრო მეტი ხარისხით ქვეითდება მიკროსომული ჟანგვის ეფექტურობა, კერძოდ, ანილინის ჰიდროქსილირება და სრულად ითრგუნება ღვიძლის მიკროსომებით თვით CCl_4-ის მეტაბოლური აქტივობის უნარი. ოთხქლორიანი ნახშირბადის მოქმედების ასეთი შედეგი ციტოქრომ P450-ის სტრუქტურული და ფუნქციური ჰეტეროგენურობის მიზეზი უნდა იყოს, რამდენადაც თვალსაჩინოა, რომ ინაქტივაციას უპირველეს ყოვლისა ციტოქრომ P450-ის ის ფორმა განიცდის, რომელიც ჰალოგენჩანაცვლებული ნახშირწყალბადების მეტაბოლიზმს აკატალიზებს.

8.5 ლიპიდთა თავისუფალ-რადიკალური (ზეჟანგური) ჟანგვა

მემბრანებში ლიპიდებში არსებულ ცხიმოვან მჟავათა ჟანგვის ორი გზა არსებობს. პირველი ე.წ. β-ჟანგვა ძირითადად მიტოქონდრიებში ხორციელდება. ენერგომომარაგების თვალსაზრისით ეს უჯრედის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი მსხვილმასშტაბური პროცესია. ცხიმები ნახშირწყლებთან შედარებით მეტად აღდგენილ ნახშირბადატომებს შეიცავენ. ამიტომ მათი სრული დაჟანგვისათვის უფრო მეტი ჟანგბადი იხარჯება და შესაბამისად წვის მეტი ენერგიაც გამოიყოფა. ამის გამო ტრიაცილ-გლიცერილების შენახვა-მომარაგება ნახშირწყლებთან შედარებით ენერგეტიკულად უფრო მომგებიანია.

ლიპიდთა ჟანგვის მეორე გზა ზეჟანგების (პეროქსიდების) გენერაციას მოიცავს. პროცესი აბსოლუტურად მემბრანულია და უპირატესად უჯრედის მიკროსომულ ფრაქციაში ხორციელდება. შედარებით ნაკლები ინტენსივობით ხასიათდება ეს პროცესი მიტოქონდრიულ და ლიზოსომურ მემბრანებში.

ზეჟანგები უმდგრადი ნაერთებია და მათი დაშლისას ადგილი აქვს ჟანგბადის აქტიური ფორმების (ᲩᲐᲤ) წარმოქმნას. ბიოლოგიურად ეს უაღრესად მნიშვნელოვანია, რადგან ფოსფოლიპიდების ცხიმოვან მჟავათა ნაშთებში ზეჟანგური დაჯგუფებების გაჩენას ისეთი ეფექტების აღძვრა შეუძლია, როგორე-ბიცაა მემბრანათა დაზიანება, იონებისა და არაელექტროლიტებისადმი მისი განვლადობის ცვლილება, მემბრანადაკავშირებული ფერმენტული კომპლექსების ინაქტივაცია და სხვა.

ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვა დამახასიათებელია ყველა ნორმალური მეტაბოლიზმის მქონე ქსოვი-ლისათვის. რაც უფრო აქტიურად ხორციელდება ნივთიერებათა ცვლა, მით მაღალია ლიპოპეროქსი-

დაციის დონე. არსებობს მოსაზრება (თუმცა ჯერ კიდევ სადისკუსიო) იმის შესახებ, რომ ეს პროცესი მემბრანათა მუდმივი თვითგანახლებისთვისაა საჭირო და განსაკუთრებით ინტენსიურად იმ მემბრანებში მიმდინარეობს, რომლებიც ელექტრონთა სატრანსპორტო სისტემებს შეიცავენ. ჩვენი მხრივ შევნიშნავთ, რომ ლიპოპეროქსიდაცია უპირატესად იმ მემბრანებისთვისაა დამახასიათებელი, რომლებშიც ენერგეტიკულად არაშეუღლებული ჟანგვის სისტემებია ლოკალიზებული.

ენდოპლაზმურ მემბრანებში ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვის ორი, პრინციპულად განსხვავებული სისტემა ფუნქციონირებს. თავისი მსვლელობისათვის პირველი NADPH-ს, პიროფოსფატს და რკინის (II) იონებს საჭიროებს. ეს ე.წ. NADPH-დამოკიდებული ჟანგვაა. იგი შეთბობითა და სულფჰიდრილური ჯგუფების შხამით – p-ქლორმერკურობენზოატით ითრგუნება. მეორე სისტემა ასკორბატდამოკიდებული არაფერმენტული ზეჟანგური ჟანგვა, ამ ფაქტორების მიმართ არამგრძნობიარეა და ასკორბატის გარდა მისთვის Fe^{2+}-ია აუცილებელი. მაშასადამე, პირველ შემთხვევაში მოლეკულური ჟანგბადის გასააქტივებლად Fe^{2+}–NADPH-ის, ხოლო მეორეში კი Fe^{2+}-ასკორბატის კომპლექსი გამოიყენება.

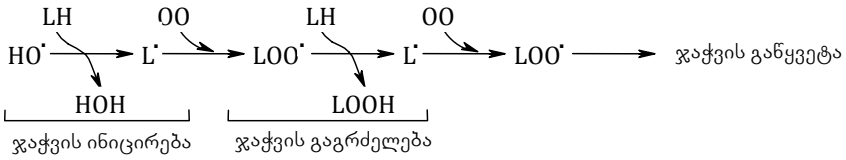
ლიპიდთა ზეჟანგების წარმოქმნის პროცესი იმ თავისუფალრადიკალური ჯაჭვური მექანიზმით ხორციელდება, რომლებიც ნებისმიერი ორგანული ნაერთის უშუალო ჟანგვის რეაქციებისთვისაა დამახასიათებელი. პროცესი მხოლოდ იმ შემთხვევაში დაიწყება, თუ სისტემაში თავისუფალი რადიკალები გაჩნდებიან. მოლეკულური ჟანგბადით ორვალენტიანი რკინის დაჟანგვისას წარმოიქმნება $HO_2^{\bullet}$-ის რადიკალი:

$$Fe^{2+} + O_2 + H^+ \rightarrow Fe^{3+} + HO_2^{\bullet} \qquad 8.59$$

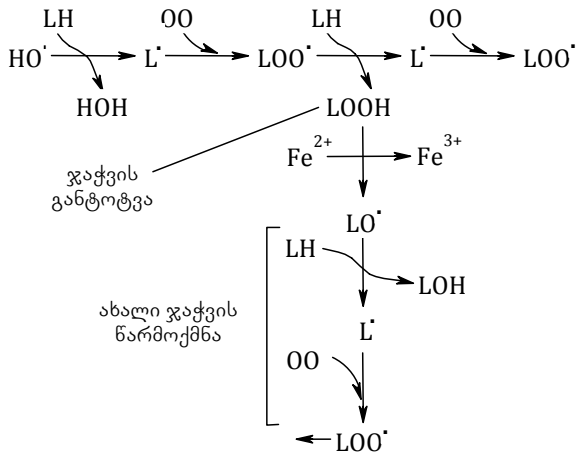
მაღალი რეაქციისუნარიანობის გამო წარმოქმნილი რადიკალი გარემომცველ ცხიმოვან მჟავებთან რეაგირებს და ნახშირწყალბადოვანი $L^{\bullet}$-ტიპის რადიკალი მიიღება:

$$LH + HO_2^{\bullet} \rightarrow H_2O_2 + L^{\bullet} \qquad 8.60$$

ამ ორი რეაქციით იწყება ჟანგვის ჯაჭვური პროცესი. იგი რამდენიმე სტადიად მიმდინარეობს; ესენია ინიცირების, გაგრძელების, განშტოებისა და შეწყვეტის სტადიები (ნახ. 8.5; 8.6):



ნახ. 8.5. ლიპიდთა ჟანგვის არაგანშტოებული ჯაჭვური რეაქცია.



ნახ. 8.6. ლიპიდთა ჟანგვის განშტოებული ჯაჭვური რეაქცია.

ჯაჭვური რეაქციის ინიცირებისას მემბრანის ლიპიდურ შრეში ან ლიპოპროტეინში ინერგება თავისუფალი რადიკალი. ყველაზე ხშირად ეს ჰიდროქსილის რადიკალია. თავისი მცირე ზომისა და უმუხტობის გამო მას უნარი აქვს ჩააღწიოს ლიპიდის ჰიდროფობული ფენის სიღრუეში და ქიმიურ ურთიერთქმედებაში შევიდეს პოლიუჯერ ცხიმოვან მჟავებთან (LH-თან). ამდროს ადგილი აქვს ლიპიდური რადიკალების წარმოქმნას:

$$HO^{\bullet} + LH \rightarrow H_2O + L^{\bullet} \qquad 8.61$$

ლიპიდური რადიკალი ($L^{\bullet}$) რეაქციაში შედის არეში გახსნილ მოლეკულურ ჟანგბადთან და ლიპოზეჟანგური რადიკალი ($LOO^{\bullet}$) წარმოიქმნება:

$$L^{\bullet} + OO \rightarrow LOO^{\bullet} \qquad 8.62$$

მიღებული რადიკალი ერთ-ერთ მეზობელ ფოსფოლიპიდის მოლეკულას უტევს, რის შედეგადაც ლიპიდის ჰიდროზეჟანგი (LOOH) და ახალი რადიკალი წარმოიქმნება:

$$LOO^{\bullet} + LH \rightarrow LOOH + L^{\bullet} \qquad 8.63$$

ლიპიდთა პეროქსიდაციის მნიშვნელოვანი აჩქარება შეინიშნება მცირე რაოდენობის ორვალენტიანი რკინის თანამყოფობისას, რომელიც ლიპიდის ჰიდროზეჟანგებთან ურთიერთქმედებს და ჯაჭვის განშტოებას ახორციელებს (ნახ. 8.6).

$$Fe^{2+} + LOOH \rightarrow Fe^{3+} + HO^{-} + LO^{\bullet} \qquad 8.64$$

წარმოქმნილი $LO^{\bullet}$ -რადიკალი ლიპიდთა ჟანგვის ახალი ჯაჭვის ინიცირებას იწვევს:

$$LO^{\bullet} + LH \rightarrow LOH + L^{\bullet};\ L^{\bullet} + O_2 \rightarrow LOO^{\bullet} \rightarrow \quad \text{და ა.შ.} \qquad 8.65$$

ბიოლოგიურ მემბრანებში ჯაჭვები შეიძლება ათეულობით და უფრო მეტი რგოლისაგან შედგებოდეს, მაგრამ ბოლოს და ბოლოს იგი წყდება. თავისუფალი რადიკალები უჯერი ცხიმოვანი მჟავების სულ ახალ-ახალ მოლეკულებთან რომ რეაგირებდნენ, მაშინ ჟანგბადის საკმარისად უზრუნველყოფის პირობებში ერთადერთი რადიკალიც კი მოცემულ ნიმუშში არსებულ ყველა ცხიმოვან მჟავას ზეჟანგად გარდაქმნიდა. სინამდვილეში ეს ასე არ ხდება, რადგან ადგილი აქვს რადიკალების "ჩაქრობას". თავისუფალ რადიკალთა მნიშვნელოვანი თვისება იმაში მდგომარეობს, რომ რამდენჯერაც არ უნდა მოხდეს ცხიმოვან მჟავათა მოლეკულებთან ურთიერთქმედება, მათი რიცხვი მაინც უცვლელი რჩება (თავისუფალი ვალენტობის მოუსპობლობის პრინციპი). მთლიანი პროცესის სიჩქარეს ზეჟანგური რადიკალებისა და ლიპიდთა მოლეკულების ნელი ურთიერთქმედების რეაქცია განსაზღვრავს.

რადიკალების "ჩაქრობას" იმ შემთხვევაში ექნება ადგილი, თუ ისინი ურთიერთქმედებენ ან

– ანტიოქსიდანტებთან (AnH), მაგ., ტოკოფეროლთან

$$LOO^{\bullet} + AnH \rightarrow LOOH + An^{\bullet} \qquad 8.66$$

ან

– ცვალებადი ვალენტობის მეტალებთან (მაგ., Fe^{2+}-თან მჟავა არეში)

$$LOO^{\bullet} + Fe^{2+} + H^{+} \rightarrow LOOH + Fe^{3+} \qquad 8.67$$

$$L^{\bullet} + Fe^{2+} + H^{+} \rightarrow LH + Fe^{3+} \qquad 8.68$$

ან

-ერთმანეთთან

$$\left.\begin{array}{l} L^{\bullet} + L^{\bullet} \rightarrow \\ LO_2^{\bullet} + L^{\bullet} \rightarrow \\ LO_2^{\bullet} + LO_2^{\bullet} \rightarrow \end{array}\right\} \text{მოლეკულური პროდუქტები} \qquad 8.69$$

ბოლო რეაქცია განსაკუთრებით საინტერესოა, რამდენადაც მის მსვლელობას თან ახლავს ნათება (ქემილუმინესცენცია). "ზუსტი" ნათების ინტენსივობა ერთმნიშვენლოვნად ასახავს საკვლევ ბიოლოგიურ მასალაში ლიპიდური პეროქსიდაციის სიჩქარეს. ამიტომ ქემილუმინესცენციის გაზომვას ხშირად იყენებენ სხვადასხვა ობიექტებში ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვის შესწავლისას.

ორგანიზმში თავისუფალი რადიკალების შემცველობის ზრდას თან ახლავს "ჟანგვითი სტრესი" (ჰ.ზისი, 1991 წ.). ესაა პრო- და ანტიოქსიდანტური ბალანსის დარღვევა პირველის სასარგებლოდ, რომელსაც ზიანი მოაქვს. იგი **ДНА**-ის დეფექტური ფუძეების, ცილებისა და ლიპიდების პეროქსიდაციის პროდუქტების დაგროვებაში, აგრეთვე, ანტიოქსიდანტების დონის ვარდნაში ვლინდება, რომელიც პროოქსიდანტებისადმი (მათ შორის Fe^{2+}-ისა ან H_2O_2-ის მიმართ) გაზრდილ ამთვისებლობას უკავშირდება. ტერმინი "ოქსიდატური სტრესი" ისევე როგორც "პროოქსიდანტებისა" და "ანტიოქსიდანტების" ცნებები საკმაოდ განუსაზღვრელია, რადგან გაუგებარია სად მთავრდება ბალანსი და იწყება დისბალანსი. კონკრეტულ სიტუაციებში "**ჟაფ**"-ისა და "ოქსიდატური სტრესის" ცნებებს შეუძლიათ უფრო მკაფიოდ აღწერონ სისტემის მდგომარეობა. მაგ., "**ჟაფ**"-ის გავლენით ფაგოციტების სტიმულირებაში ჩვეულებრივ გულისხმობენ ამ დროს ჟანგბადის, აზოტის, ქლორის აქტიური ფორმების, აგრეთვე ლიპიდური რადიკალებისა და ჰიდროპეროქსიდების ერთობლივ გამოყოფას, ხოლო ოქსიდატურ სტრესში – ამ პრტოდუქტებით სხვა უჯრედების დაზიანებას.

შედარებით დეტალურადაა შესწავლილი ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვის პირდაპირი მოქმედების სამი შედეგი:

უპირველეს ყოვლისა ლიპიდთა პეროქსიდაციას თან ახლავს მემბრანული ცილების თიოლური (სულფჰიდრილური) ჯგუფების (Pv) ჟანგვა. ეს შეიძლება ლიპიდთა თავისუფალ რადიკალებთან SH-ჯგუფების არაფერმენტული რეაქციის შედეგი იყოს; ამასთან, წარმოიქმნებიან სულფჰიდრილური რადიკალები, რომელთაგანაც შემდგომ დისულფიდები მიიღებიან, ან ურთიერთქმედებენ ჟანგბადთან სულფონმჟავას წარმოებულების წარმოქმნით:

$$Pv - SH + L^{\bullet} \rightarrow LH + Pv + S^{\bullet} \qquad 8.70$$

$$Pv_1 - S^{\bullet} + Pv_2 - S^{\bullet} \rightarrow Pv_1 - SS - Pv_2 \qquad 8.71$$

$$Pv - S^{\bullet} + O_2 \rightarrow Pv - SO_2^{\bullet} \rightarrow \quad \text{მოლეკულური წარმოებულები} \qquad 8.72$$

მემბრანული ცილების თიოლური ჯგუფების დაჟანგვა დეფექტებს იწვევს უჯრედისა და მიტოქონდრიების მემბრანულ ფორებში. ელექტრული პოტენციალის სხვაობის მოქმედებით ასეთი ფორებით უჯრედში ნატრიუმის, ხოლო მიტოქონდრიებში კალიუმის იონები იწყებენ შესვლას. ამის შედეგად იზრდება მათი ოსმოსური წნევა და გაჯირჯვება, რაც თავის მხრივ უჯრედისა და მიტოქონდრიების მემბრანათა კიდევ უფრო მეტ დაზიანებებს იწვევს.

ლიპიდთა პეროქსიდაციის მეორე შედეგი იმასთანაა დაკავშირებული, რომ ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტებს ლიპიდური ბიშრის იონური განვლადობის უშუალოდ გაზრდის უნარი აქვთ. ნაჩვენებია მაგ., რომ ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტები მემბრანის ლიპიდურ ფაზას წყალბადისა და კალციუმის იონებისადმი განვლადს ხდიან. ეს იმას იწვევს, რომ მიტოქონდრიებში ჟანგვისა და ფოსფორილების გათიშვა ხდება, ხოლო უჯრედი ენერგეტიკული შიმშილის (ATP-ს უკმარობის) პირობებში ხვდება. ამავდროულად ციტოზოლში კალციუმის იონები იწყებენ მიტოქონდრიიდან გამოსვლას, რომლებიც უჯრედულ სტრუქტურებს აზიანებენ.

პეროქსიდაციის მესამე (და შესაძლო ყველაზე მნიშვნელოვანი) შედეგი ლიპიდური ბიშრის სტაბილურობის დაქვეითებაა, რამაც საკუთარი პოტენციალით მემბრანის ელექტრული გარღვევა შეიძლება გამოიწვიოს და მთლიანად დაუკარგოს მას ბარიერული ფუნქცია.

არსებობენ სარწმუნო მონაცემები იმის შესახებ, რომ ზეჟანგური ჟანგვის აქტივაცია მრავალი დაავადებისთვისაა დამახასიათებელი. ასეთებია მაგ., კუნთების დისტროფია (დიუშერის დაავადება) პარკინსონის დაავადება, რომლის დროსაც ათეროსკლეროზისა და სიმსივნის განვითარებისას ზეჟანგური ჟანგვა ტვინის ღეროვან ნაწილში ნერვულ უჯრედებს შლის. ასეთივე სიტუაციაა მიოკარდის მკვებავ სისხლძარღვში ტრომბის წარმოქმნისას, რომლის ფორმირებაც ძარღვის სანათურის ოკლუზიას

(დახშობას) და მიოკარდის გარკვეულ უბანში იშემიის განვითარებას უკავშირდება (ქსოვილის ჰიპოქსია). ტრომბის დაშლის დროულ სამკურნალო ღონისძიებებს ქსოვილის ჟანგბადით მომარაგების აღდგენა (რეოქსიგენაცია) შეუძლია, თუმცა ამ მომენტში მკვეთრად იზრდება **ᲩᲐᲤ**-ის გენერაცია, რასაც უჯრედთა დაზიანება მოსდევს.

ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვის შედეგად ქსოვილთა სტრუქტურის ცვლილებები განსაკუთრებით კანზე შეინიშნება. ასაკთან დაკავშირებით მასზე პიგმენტური ლაქები ჩნდება. ამ პიგმენტს ლიპოფუსცინს უწოდებენ, რომელიც ლიპიდებისა და ცილების ნარევს წარმოადგენს, სადაც ისინი ერთმანეთთან განივ-კოვალენტური ბმებით არიან დაკავშირებულნი. ეს პიგმენტი ლიზოსომური ფერმენტებით ფაგოციტირდება, მაგრამ არ ჰიდროლიზდება და ამიტომ უჯრედში გროვდება და მათი ფუნქციების რღვევას იწვევს.

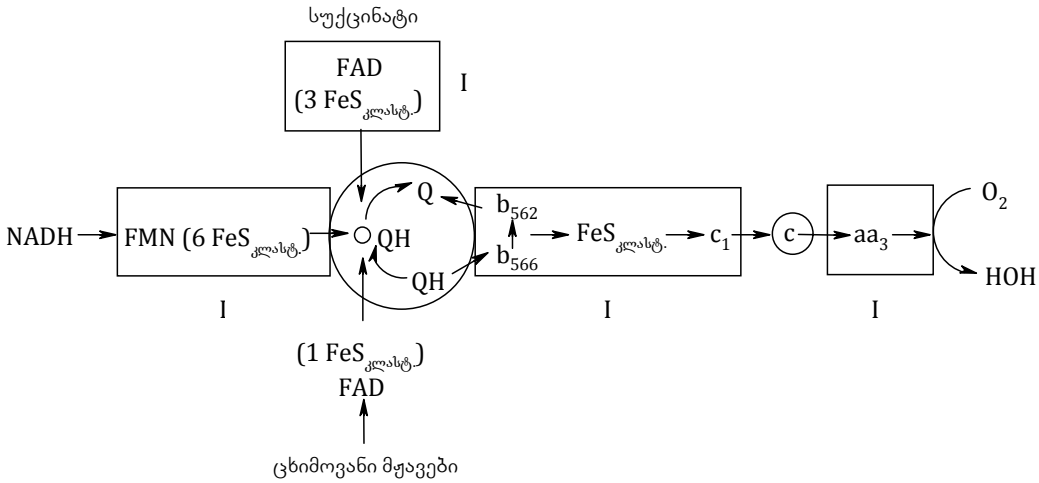
8.6 ბიორადიკალების არაფიზიოლოგიური პროდუცირება. CoQ-ს რადიკალი

არსებობს ბიორადიკალების არაფიზიოლოგიური პროდუცირების რამდენიმე მექანიზმი:

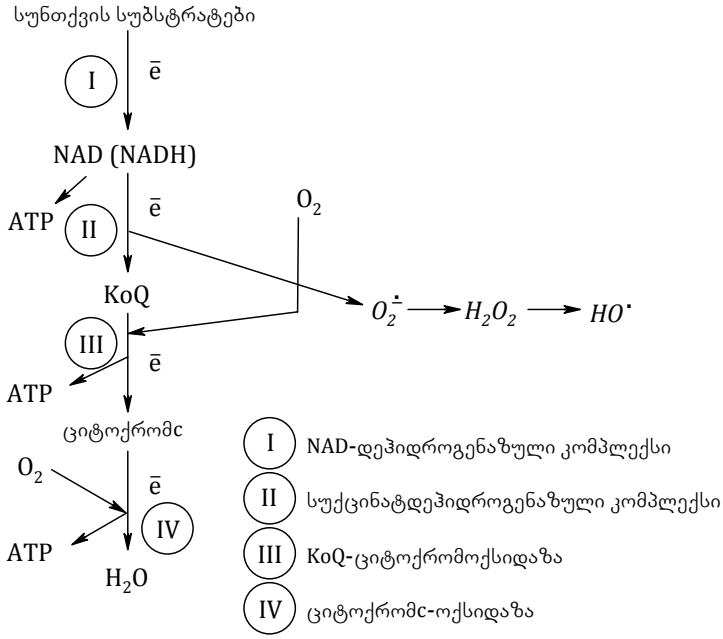
- ელექტრონულ-სატრანსპორტო ჯაჭვის კომპონენტებიდან ჟანგბადისაკენ ელექტრონების გაჟონვა ანუ ბიორადიკალების გენერაციის მიტოქონდრიული მექანიზმი, რომელსაც არსებითი მნიშვნელობა აქვს;
- მონოოქსიგენაზებითა და სხვა ზოგიერთი ოქსიდორედუქტაზით მრავალ ქსენობიოტიკთა ბიოტრანსფორმაცია, ანუ ბიორადიკალების წარმოქმნის არამიტოქონდრიული მექანიზმი, რომელიც სხვადასხვა და ხშირად სპეციფიკურ როლს ასრულებს განსაკუთრებით ორგანიზმის დაბერებისა და ასაკთან დაკავშირებულ პათოგენურ პროცესებში.

ბიორადიკალების გენერაციას ადგილი აქვს ორგანულ ნაერთთა და უპირველეს ყოვლისა ფენოლების ჟანგვისასაც. გასული საუკუნის 60-იანი წლების დასასრულს ცნობილი გახდა, რომ თავისუფალი და ცილებში შემავალი ბიოლოგიურად მნიშვნელოვანი ფლავინების, აგრეთვე ადრენალინის, ნორადრენალინის და სხვა ბიოგენური ამინების მოლეკულური ჟანგბადით აუტოჟანგვა ჯაჭვურ თავისუფალრადიკალურ პროცესს წარმოადგენს, რომლის ინტერმედიატებიც შესაბამისი ფენოლების (სემიქინონების) რადიკალური მეტაბოლიტები და ჟანგბადის სუპეროქსიდია. თვლიან, რომ ნორმაში ენდოგენური ფენოლების აუტოდაჟანგვას ბიორადიკალების გენერაციაში არსებითი როლი არ უნდა გააჩნდეს; თუმცა გასათვალისწინებელია ისიც, რომ გარკვეულ პირობებში, მაგ., ემოციონალური სტრესისას, როდესაც კატექოლამინების პროდუცირება ძლიერდება, ბიორადიკალების წარმოქმნა შეიძლება პათოლოგიური ცვლილებების ერთ-ერთი მიზეზი გახდეს.

მიტოქონდრიებში თავისუფალი რადიკალები ელექტრონთა სატრანსპორტო ჯაჭვში შემადგენელ კომპონენტთა თანმიმდევრული ჟანგვის რეაქციებით წარმოიქმნებიან (ნახ. 8.7–8.9), და ამდენად მათი გენერაცია ბუნებრივია სუნთქვის ინტენსივობაზე იქნება დამოკიდებული. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია **ᲩᲐᲤ**-ის წარმოქმნის ორი ძირითადი რეაქცია: ჟანგბადიდან სუპეროქსიდანიონის მიღება და მისი დისმუტაცია Mn–SOD-ის საშუალებით, რის შედეგადაც H_2O_2 წარმოიქმნება. ეს უკანასკნელი შემდგომ Fe^{2+}-ის თანამყოფობისას ფენტონის რეაქციით (იხ. რეაქცია 8.40) უაღრესად რეაქციისუნარიან ჰიდროქსილის რადიკალს იძლევა. ორგანიზმის ასაკში შესვლასთან დაკავშირებით ამ პროცესის როლი იზრდება, რამდენადაც სიბერისას რკინის იონების შემცველობა მატულობს. **ᲩᲐᲤ**-ის გენერაცია პრაქტიკულად სუნთქვით ჯაჭვში შემავალი ყველა კომპლექსის (ანსამბლის) – NADH-დეჰიდროგენაზულ (კომპლექსი-I), სუქცინატდეჰიდროგენაზულ (კომპლექსი-II), CoQ-ციტოქრომ c-რედუქტაზულ (კომპლექსი-III) და ციტოქრომ c-ოქსიდაზურ (კომპლექსი-IV) დონეზე შეიძლება განხორციელდეს, რომლებიც კი ერთელექტრონიან ტრანსპორტს ემსახურებიან. პროცესი რეალიზდება იმის მიუხედავად, რომ ციტოქრომები და სუნთქვითი ჯაჭვის სხვა რედოქს-გადამტანები მოლეკულურ ჟანგბადთან უშუალოდ არ ურთიერთქმედებენ. ამ შემთხვევაში სუპეროქსიდ ანიონ-რადიკალად მისი ერთელექტრონიანი აღდგენა ყველაზე რეალური კომპლექს III-ში უბიქინონის (CoQ-ს) დონეზეა.



ნახ. 8.7. მიტოქონდრიის სუნთქვის ჯაჭვის შენება. უჯრედში სუბსტრატთა ჟანგვის დამამთავრებელ ეტაპზე ელექტრონები NADH-დან O_2-ზე გადაიტანებიან. ჯაჭვის შემადგენლობაში შედიან ფლავოპროტეინები, არაჰემური რკინის კომპლექსები, უბიქინონი და ჰემოპროტეინები (ციტოქრომები).



ნახ. 8.8. მიტოქონდრიის სუნთქვის ჯაჭვში **ᲔᲐᲨ**-ის პროდუცირება.

$$O_2 + e + H^+ \rightarrow HO_2^{\bullet}$$ (პერჰიდროქსილის რადიკალი)

$$HO_2^{\bullet} \rightarrow H^+ \rightarrow O_{-2}^{\bullet}$$ (სუპეროქსიდის რადიკალი)

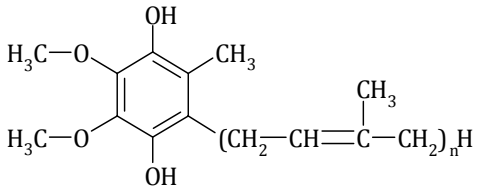
$$O_{-2}^{\bullet} + {}_2H^+ + e \rightarrow H_2O_2$$ (წყალბადის პეროქსიდი)

$$H_2O_2 + e \rightarrow OH^- + HO^{\bullet}$$ (ჰიდროქსილის რადიკალი)

$$HO^{\bullet} + e + H^+ \rightarrow H_2O$$

ნახ. 8.9. რეაქციათა თანმიმდევრობა, რომლებიც ჟანგბადის ერთელექტრონიანი აღდგენითა და **ᲔᲐᲨ**-ის წარმოქმნით მიმდინარეობენ.

უბიქინონები (ნახ. 8.10) ცხიმში ხსნადი კოფერმენტებია, რომლებიც უპირატესად ეუკარიოტული უჯრედების მიტოქონდრიებში იმყოფებიან და მათი ყველაზე მაღალი შემცველობა ენერგიის მაქსიმალურად მომთხოვნ ორგანოებისთვის არის დამახასიათებელი (გული, ღვიძლი). ქიმიური ბუნებით იგი E- და K-ვიტამინების მოლეკულათა შენების მსგავსია:

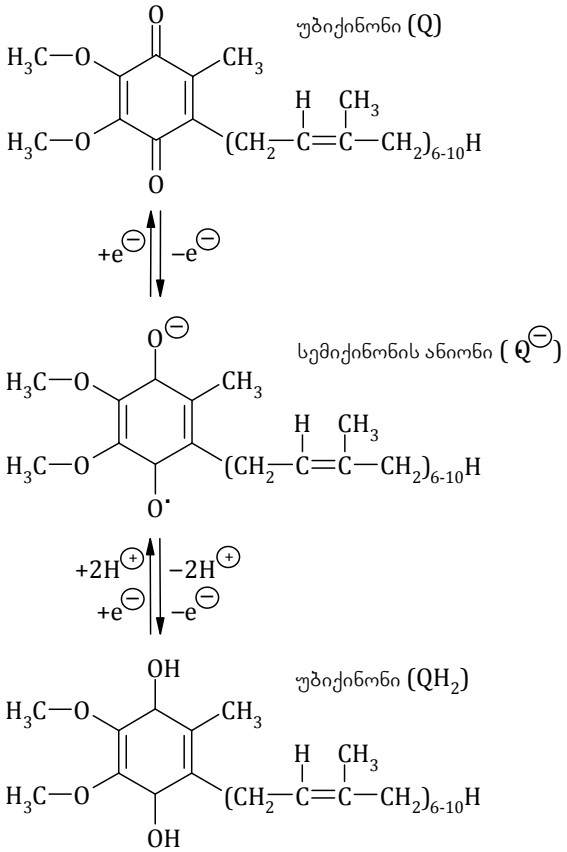


ნახ. 8.10. კოფერმენტ Q-ს (უბიქინონის) სტრუქტურა.

უბიქინონი წარმოადგენს 2,3-დიმეთოქსი,-5-მეთილ-1,4-ბენზიქინონს, რომელსაც მე-6 მდგომარეობაში გვერდითა იზოპრენული ჯაჭვი უკავშირდება. მათი რიცხვი ჯაჭვში სხვადასხვა ორგანიზმში 6-დან 10-მდეა (მაგ., *Sacharomyces cevevisiae*-ს უჯრედები CoQ_6-ს, *Esherichia coli* – CoQ_8-ს, მღრღნელები – CoQ_9-ს, ხოლო ძუძუმწოვრები და მათ შორის ადამიანი – CoQ_{10}-ს შეიცავენ).

კოფერმენტ Q-ს NADPH-დეჰიდროგენაზული და სუქცინატდეჰიდროგენაზული კომპლექსებიდან ელექტრონები კომპლექს III-ზე გადმოაქვთ. სუნთქვით ჯაჭვში ერთი ელექტრონის გადატანის რეაქციათა თანმიმდევრობაში დამატებით პროდუქტებად წარმოქმნილი **ᲐᲢᲤ** ფიზიოლოგიური კონცენტრაციებით მნიშვნელოვან პროცესებში მონაწილეობენ.

კოენზიმი Q ადვილად აღდგება თავისუფალრადიკალურ – სემიქინონურ ($\cdot QH^{\ominus}$) ფორმად, რომელიც CoQ-ს რეგენერაციის შუალედ პროდუქტს წარმოადგენს. სწორედ ამ უკანასკნელის მიერ ხდება არაფერმენტულად მოლეკულურ ჟანგბადზე ელექტრონის "გადასროლა" და სუპეროქსიდური ანიონ-რადიკალის წარმოქმნა. სემიქინონის მიღება შეიძლება მოხდეს უბიქინოლის (უბიქინონის ჰიდროქინონური ფორმა- QH_2) ერთელექტრონიანი დაჟანგვით (ნახ. 8.11).



ნახ. 8.11. $Q \rightarrow QH_2$-ით თავისუფალრადიკალური ინტერმედიატის (სემიქინონის) წარმოქმნა.

მიტოქონდრიის შიდა მემბრანის სუნთქვითი ჯაჭვის გარდა **ᲐᲢᲤ**-ის გენერირების წყაროდ ბიოგენური ამინების ჟანგვითი დეზამინირება შეიძლება ჩაითვალოს, რომელსაც მიტოქონდრიის გარე

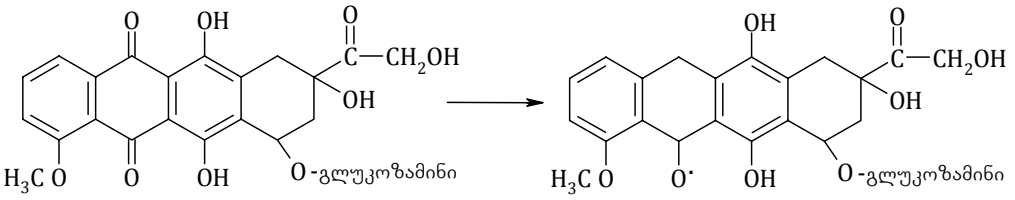
მემბრანის ფლავინშემცველი მონოამინოქსიდაზა (EC 1.4.3.4) აკატალიზებს. როგორც არსებული მონაცემები გვიჩვენებენ, აქ წარმოებულ **ᲭᲐᲤ**-ს არსებითი წვლილი შეაქვთ მიტოქონდრიულ მატრიქსსა და ციტოზოლს შორის კონცენტრაციული გრადიენტის სტაბილური მდგომარეობის შენარჩუნებაში.

In vivo პირობებში მიტოქონდრიის სტრუქტურულ-ფუნქციური ცვლილებებისას (კლასიკური მაგალითი იშემია-რეპერფუზიის სინდრომი) ჟანგბადის ანიონ-რადიკალისა და წყალბადის ზეჟანგის არაფიზიოლოგიური ინდუქციის მნიშვნელოვანი ზრდა ხდება. ციტოზოლსა და ბირთვთან შედარებით მიტოქონდრიაში მათი კონცენტრაცია 5-10-ჯერ უფრო მაღალია. მემბრანაში ისინი ადვილად დიფუნდირდებიან და ამ ორგანელის მატრიქსის ჟანგვითი დეფექტების გამოსაწვევად ხელსაყრელ პირობებს ქმნიან. არსებობს მოსაზრება, რომ H_2O_2-ის ჰიპერპროდუქციისას მიტოქონდრიებში მოლეკულათშორისი ურთიერთქმედებების რღვევას და შიდა მემბრანის დაზიანებას აქვს ადგილი. გასათვალისწინებელია ისიც, რომ ელექტრონების გაჟონვა არამარტო უბიქინონის მოლეკულებიდან, არამედ ციტოქრომებიდანაც შეიძლება მოხდეს. აღნიშნული სინდრომისას ჟანგბადის დეფიციტით (იშემიით) გამოწვეული ჟანგვითი ფოსფორილების შესუსტება ხელს უწყობს სუნთქვითი ჯაჭვის კომპონენტებიდან ელექტრონების გაჟონვას, ხოლო სისხლის მოძრაობისა და ჟანგბადის დონის აღდგენის შემდეგ **ᲭᲐᲤ**-ის გაძლიერებული პროდუცირება გრძელდება. ამის შედეგად ვითარდება ჟანგვითი სტრესი და ინტენსივდება ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვა, რაც კიდევ უფრო ამძიმებს იშემიის შედეგებს, როგორც მიტოქონდრიებში, ასევე მთლიან უჯრედებსა და ქსოვილებში. არსებობს ექსპერიმენტული მონაცემები იშემიისას ლიპიდთა პეროქსიდაციის პროდუქტების დაგროვების შესახებ რეპერფუზიისას (რეოქსიგენაციისას) ღვიძლში, მიოკარდის კუნთში და თავის ტვინში. იშემია-რეპერფუზიის დესტრუქციულ მოქმედებაში თავისუფალ-რადიკალური პროცესების აქტიურ მონაწილეობაზე მიუთითებს განსხვავებული სტრუქტურის მქონე ანტიოქსიდანტების (α-ტოკოფეროლის, მანიტოლის, 1,4-დიჰიდროპირიდინის და *o*-ბენზოქინონის) საუკეთესო თერაპიული მოქმედება. დადებით შედეგებს იძლევა SOD-ის დაბალმოლეკულური ანალოგები და ბუნებრივი ანატიოქსიდანტების შემცველი დიეტა.

ᲭᲐᲤ-ის დამაზიანებელი მოქმედებისადმი განსაკუთრებით მოწყვლადია მიტოქონდრიული **ᲓᲜᲐ**, რომელიც **ᲭᲐᲤ**-ის გენერირებად ცენტრებთან უშუალო სიახლოვეში იმყოფება, და ბირთვული **ᲓᲜᲐ**-საგან განსხვავებით დაცული არაა ჰისტონური ცილებით. **ᲭᲐᲤ** მიტოქონდრიულ **ᲓᲜᲐ**-ში მუტაციების რიცხვს ზრდის და ამის გამო ითრგუნება აერობული სუნთქვა, რამდენადაც წყდება ელექტრონულ-სატრანსპორტო ჯაჭვის ცილა-გადამტანების ნორმალური კოდირება.

8.7 ᲭᲐᲤ-ის გენერაცია მონოოქსიგენაზურ სისტემაში

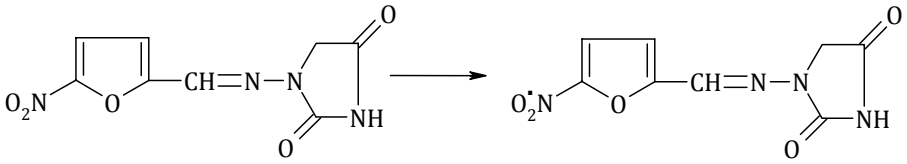
ᲭᲐᲤ-ის არამიტოქონდრიული წყაროებიდან უპირველეს ყოვლისა ყურადღებას მიკროსომების (ენდოპლაზმური მემბრანების) მონოოქსიგენაზური სისტემა იმსახურებს. ადამიანში ამ სისტემის ძირითადი კომპონენტის – ციტოქრომ P450-ის სუპეროჯახი (CYP) 57 ფუნქციურად აქტიური გენითა და 58 ფსევდოგენითაა წარმოდგენილი. მათგან ქსენობიოტიკთა (კერძოდ, მედიკამენტების) პოლივალენტურ ჟანგვაში განსაკუთრებული წვლილი მის ოთხ – CYP1-CYP4 ოჯახობას შეიცავს. ქსენობიოტიკთა გარდაქმნების ერთ-ერთი ყველაზე რეალური ვარიანტი გულისხმობს, რომ მეტაბოლიზმის შუალედი (მეორადი) პროდუქტები თავისუფალრადიკალური ბუნების არიან, რამდენადაც მათი მოლეკულის გარე ენერგეტიკულ ორბიტალებს გაუწყვილებელი ელექტრონები ეუფლებიან. ამის შედეგად მეტაბოლიტი განსაკუთრებულად აქტიური ხდება და მრავალფეროვან რეაქციებში შესვლის უნარს იძენს. უცხო ნაერთები, რომლებიც ჟანგვა-აღდგენით ციკლში არ შედიან, თავისუფალ რადიკალებს არ წარმოქმნიან. მრავალი ქსენობიოტიკის (მაგ., ადრიამიცინის, ნიტროფურანთიონის, პარაქვატისა და სხვ.) მეტაბოლიზმის პროცესში შუალედი თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნა NADPH-დამოკიდებული ციტოქრომ P450-რედუქტაზას (EN 1.6.2.4) მონაწილეობით ხდება:



ადრიამიცინი

ადრიამიცინის აღდგენილი
რადიკალური ფორმა

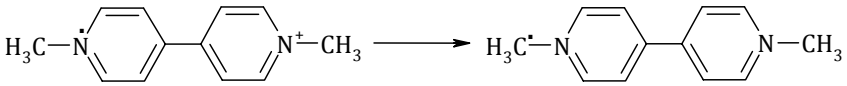
8.73



ნიტროფურანთიონი

ნიტროფურანთიონის აღდგენილი
რადიკალური ფორმა

8.74



პარაქვატი

პარაქვატის აღდგენილი
რადიკალური ფორმა

8.75

ჟანგბადის თანამყოფობისას აღდგენილი რადიკალები სწრაფად იჟანგებიან. ელექტრონები მათგან ჟანგბადის მოლეკულაზე გადადიან, რის შედეგადაც სუპეროქსიდი და სხვა **ᲠᲐᲢ**-ები წარმოიქმნებიან.

მაშასადამე, თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის ძირითადი გზა ქსენობიოტიკების ფერმენტული მეტაბოლიზმია, რომელსაც ციტოქრომ P450 ახორციელებს, ხოლო აღმდგენელად ჩვეულებრივ NADPH გამოიყენება.

მონოოქსიგენაზური სისტემის ამ ორი კომპონენტის (რედუქტაზისა და ჰემოპროტეინის) მემბრანაში ჩაშენებამ მნიშვნელოვნად გაზარდა NADPH-ის ჟანგვისა და ციტოქრომ P450-ის აღდგენის რეაქციათა შეუღლების ხარისხი. გარდა ამისა, მოცემულ ჰემოპროტეინს შესაძლებლობა მიეცა გამოავლინოს ოქსიდაზური აქტივობა და O_2 აღადგინოს $O_2^{\bullet-}$-მდე, H_2O_2-მდე და $^{\bullet}OH$-მდე. უფრო მეტიც, მას უნარი აქვს იფუნქციონიროს როგორც ჭეშმარიტმა ოთხელექტრონიანმა ოქსიდაზამ წყლის მოლეკულის წარმოქმნით:

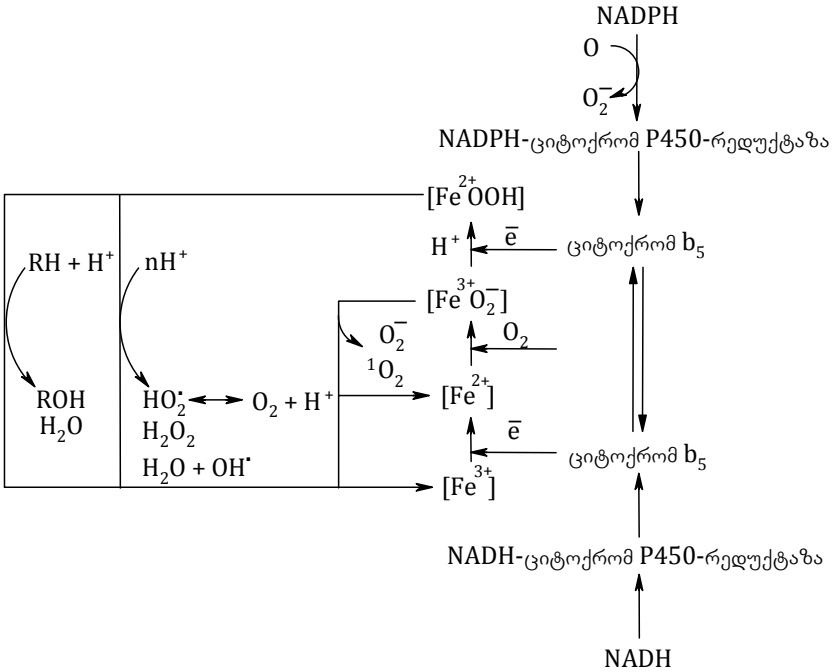
$$O_2 + 2NADPH + 2H^+ \rightarrow 2H_2O + 2NADP^+ \qquad 8.76$$

პეროქსიდაზული აქტივობის გამოვლენისას ჟანგვის რეაქციებში ციტოქრომ P450 კოსუბსტრატად NAD(P)H-ის ნაცვლად ორგანულ- ან წყალბადის ზეჟანგს იყენებს.

სუბსტრატის მოლეკულაში გააქტივებული ჟანგბადის ჩანერგვა ციტოქრომ P450-ის ჰემის შემადგენლობაში მყოფი რკინის იონების ციკლური ჟანგვა-აღდგენითი გარდაქმნების შედეგად ხორციელდება (ნახ. 8.12).

მექანიზმი, რომლის შედეგადაც ციტოქრომ P450 NADPH-დან იღებს ელექტრონებს, მის შიდაუჯრედულ ლოკალიზაციაზეა დამოკიდებული. ეუკარიოტების ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში სადაც ამ კლასის ჰემოპროტეინების ძირითადი ფონდი იმყოფება, ელექტრონი ფლავოპროტეინ-NADPH-P450-რედუქტაზითა და ციტოქრომ P450-ით მიიწოდება. ერთ მოლეკულა რედუქტაზას ელექტრონებით რამდენიმე განსხვავებული ციტოქრომ P450-ის უზრუნველყოფა შეუძლია. მიტოქონდრიებში, სადაც ციტოქრომ P450 ჰორმონების ბიოსინთეზსა და ვიტამინ D-ს მეტაბოლიზმში მონაწილეობს, ელექტ-რონები მასზე ორი ცილის – ფერედოქსინისა და ფერედორედუქტაზას დახმარებით გადაიტანებიან. საფიქრებელია, რომ ციტოქრომ P450-ის შემცველ მიკროსომულ სისტემაში **ᲠᲐᲢ**-ის წარმოქმნა "NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზა-ციტოქრომ b_5-ის" უბანზე, აგრეთვე რეაქციული პეროქსო $(Fe^{3+}–O_2^-)$ და ჰიდროპეროქსოკომპლექსის $(Fe^{3+}–HO_2)$, $(Fe^{2+}–HO_2)$ დაშლისას უნდა ხდებოდეს. ამ მოსაზრებასთან შესაბამისობაშია ის ფაქტიც, რომ NO-რადიკალები, რომლებიც მიკროსომებში O_2-თან დაკავში-

რებისათვის ჰემთან კონკურირებენ, CYP2E1-ის აქტივობისა და $O_2^{\cdot-}$–H_2O_2-ის რადიკალების გენერაციას აქტიურად აინჰიბირებენ. ციტოქრომ P450-ის ჰემის ჟანგვითი გარდაქმნების ციკლში წყლის მოლეკულების მოცილების შედეგად შეიძლება $(Fe^{4+}–O)^{\cdot}$ ტიპის რეაქციული რადიკალური კომპლექსები წარმოიქმნან, რომლებიც ასევე შეიძლება ᲭᲐᲤ-ის წყარო იყოს, თუმცა მათი რეგისტრირება საკმაოდ რთულია და ამიტომ მათი არსებობის საკითხი კვლავაც ღიად რჩება.



ნახ. 8.12. NADPH-ციტოქრომ P450-დამოკიდებულ მონოოქსიგენაზურ სისტემაში სუბსტრატის (RH) ჰიდროქსილირება და ᲭᲐᲤ-ის წარმოქმნა.

ციტოქრომ P450-ით ᲭᲐᲤ-ის პროდუცირება მრავალ ფაქტორზეა დამოკიდებული და მათგან მნიშვნელოვანია თვით ჰემოპროტეინის იზოფორმები, მიკროგარემოცვა, გარემოს pH, O_2-ის კონცენტრაცია, აღმდგენელისა და ჟანგვის სუბსტრატის თამანყოფობა და სხვ. მიკროსომებში ᲭᲐᲤ-ის (H_2O_2-ისა და $HO^{\cdot}$-ის) მაქსიმალური პროდუცირება შეინიშნება საინკუბაციო ნარევის თავზე აირად ფაზაში ჟანგბადის 20%-იანი შემცველობისას. O_2-ის უფრო მაღალი კონცენტრაციები აქვეითებენ NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზას აქტივობას და ციტოქრომ P450-ის ჰემის შემადგენლობაში მყოფი რკინის იონების აღდგენას.

ადამიანის ღვიძლის მიკროსომებში ციტოქრომ P450-ის სხვადასხვა იზოფორმები ᲭᲐᲤ-ის გენერირების ანალიზმა NADPH-ის ჟანგვისა და $O_2^{\cdot}$-ის წარმოქმნას შორის შემდეგი კანონზომიერება გამოავლინა:

$$CYP3A4 > CYP1A1 > CYP1A2 \geq CYP2B6 \qquad 8.77$$

გაანგარიშება 1 მგ ცილაზე თუ იწარმოება, ადამიანთან შედარებით ვირთაგვის ღვიძლის მიკროსომები 3-5-ჯერ ნაკლებს $O_2^{\cdot-}$-სა და H_2O_2-ს გენერირებენ, ხოლო გაანგარიშება თუ ციტოქრომ P450-ის შემცველობაზე იწარმოება, ᲭᲐᲤ-ის პროდუცირება ერთმანეთის ტოლი იქნება. ვარაუდობენ, რომ პეროქსიკომპლექსის $(Fe^{3+}–O_2^{\cdot-})$ დაშლისას უპირატესად სუპეროქსიდური ანიონი $(O_2^{\cdot-})$ და სინგლეტური ჟანგბადი $('O_2)$ წარმოიქმნება, მაშინ როდესაც ჰიდროქსი პეროქსიკომპლექსის $(Fe^{2+}–HO_2)$ დაშლისას ᲭᲐᲤ-ის უფრო აღდგენილი ფორმები (H_2O_2 და $HO^{\cdot}$) მიიღებიან.

ციტოქრომ P450-დამოკიდებული მონოოქსიგენაზური რეაქციის კატალიზურ ციკლში ᲭᲐᲤ-ის გენერაციის ფაქტი ბუნებრივად ბადებს კითხვას: გააჩნია თუ არა მას რაიმე ბიოლოგიური მიზადასახულობა, თუ უბრალოდ დამატებით ეფექტს წარმოადგენს? ამ საკითხთან დაკავშირებით განიხილება

მოსაზრებები, რომელთა თანახმადაც მონოოქსიგენაზურ რეაქციებში **ᲐᲐᲤ**-ის მაღალრეაქტიული ფორმების ($^{\prime}O_2$ და $HO^{\prime}$) პროდუცირება უჯრედს საშუალებას აძლევს მოახდინოს ყველა ორგანული ნაერთის მეტაბოლიზება, რამდენადაც **ᲐᲐᲤ**-ის ნებისმიერი C–C და C–H-კავშირების დაშლა შეუძლიათ. **ᲐᲐᲤ**-ის გენერირება მონოოქსიგენაზების მოქმედებას არასპეციფიკურობის მაღალ ხარისხს ანიჭებს. ამის მიზეზია ის, რომ ფერმენტის იზოფორმებს ქსენობიოტიკთა ფართო სპექტრის მეტაბოლიზება ძალუძთ. აქედან გამომდინარე, მნიშვნელოვანია მონოოქსიგენაზურ რეაქციებში **ᲐᲐᲤ**-ის გენერაციის ფიზიოლოგიური როლის გარკვევა. განსაკუთრებით საინტერესოა ეს საკითხი იმ ორგანოებისა და ქსოვილებისათვის, რომელთაც ციტოქრომ P450-ის მაღალი შემცველობა ახასიათებთ. მათ მიეკუთვნებიან ღვიძლის ჰეპატოციტები, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტისა და თირკმელების ეპითელიარული უჯრედები, ენდოთელიოციტები და სხვ.

იშემია-რეპერფუზიისას განვითარებული ჟანგვითი სტრესის ან ანთებითი პროცესების დროს მონოოქსიგენაზებით **ᲐᲐᲤ**-ის პროდუცირება შეიძლება გადამწყვეტი აღმოჩნდეს სისხლძარღვების ტონუსისა და მედიატორების სინთეზის რეგულაციაში. ციტოქრომ P450 2E-ით **ᲐᲐᲤ**-ის გენერაცია ჰეპატოციტების თავისუფალრადიკალური დაზიანებისას და ალკოჰოლის ქრონიკული მოხმარებისას შეიძლება ღვიძლის ციროზის განვითარების მიზეზი გახდეს. გარდა ამისა, მონოოქსიგენაზებით **ᲐᲐᲤ**-ის წარმოქმნა გარკვეულ პირობებში შეიძლება საზიანო შეიქმნას თვით უცხო ნაერთთა მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტების ფუნქციონირებისათვის, კერძოდ, ციტოქრომ P450-ის უკუნეგატიური რეგულაციისათვის, ქსენობიოტიკთა მეტაბოლიზმის ე.წ. მე-2 ფაზის ფერმენტთა ინდუქციისათვის და უჯრედთა ანტიოქსიდანტური დაცვისათვის.

ჟანგვითი მოდიფიკაციისა და უჯრედში მოხვედრილი ქსენობიოტიკის მოლეკულაში ჟანგბადის ატომის ჩანერგვის გზით ტოქსიკანტი შეიძლება კანცეროგენული გახდეს. ასეთ ნივთიერებათა დეტოქსიკაციისათვის გამოიყენებიან ქსენობიოტიკთა ბიოტრანსფომაციის მე-2 ფაზის ფერმენტები: გლუტათიონ S-ტრანსფერაზები, ურიდინფოსფატ-გლუკურონილტრანსფერაზები, NAD(P)H: ქინონოქსიდორედუქტაზები, ჰომოქსიგენაზა-1 და სხვ., რომლებიც უცხო ნაერთის რეაქტიული ელექტროფილური და ნუკლეოფილური ჯგუფების გლუტათიონთან კონიუგირებას ახორციელებენ და მიღებული უფრო ჰიდროფილური პროდუქტები ორგანიზმიდან ადვილად იდევნებიან.

ᲐᲐᲤ-ის მონაწილეობით ჟანგვითი სტრესის პირობებში ციტოქრომ P450-ის უკუნეგატიური რეგულაცია (down-regulation) შეიძლება ტრანსკრიფციის დონეზე განხორციელდეს ბირთვული NF1-ფაქტორის (nuclear factor) ინაქტივაციის, ან ფერმენტთა პროტეოსმოსური დეგრადაციის გზით. გლიკოკორტიკოიდები, პროანთებითი ციტოკინები (α-სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი, ინტერფერონი, 1,6,11-ინტერლეიკინები), ზრდის ფაქტორები და ბაქტერიული ლიპოპოლისაქარიდები აინჰიბირებენ ციტოქრომ P450-ის მრავალი იზოფორმის (CYP1A-ს, CYP3A-ს, CYP2B-ს, CYP2E და სხვ.) გენის ექსპრესიას. ეს მოქმედება შეიძლება რეალიზდეს **ᲐᲐᲤ**-ის გაძლიერებული წარმოქმნით და რედოქსმგრძნობიარე FN1 ფაქტორის ინაქტივაციით. ციტოქრომ P450-ის იზოფორმების გენების ექსპრესიის რეგულაციაში FN1 სინერგიულად მოქმედებს პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადების (AhR) რეცეპტორთან, რომელიც თავის სტრუქტურაში ცისტეინის ნაშთს (Cys 427) შეიცავს და მისი დაჟანგვისას **ᲓᲜᲐ**-ის რეგულატორულ საიტთან FN1-ის დაკავშირება სუსტდება. ამის შესაბამისად ფენობარბიტალშემცველ გარემოში ჰეპატოციტებზე H_2O_2-ის ან კატალაზას ინჰიბიტორის (3-ამინო-1,2,4-ტრიაზოლის) დამატება ამცირებს, ხოლო N-აცეტილცისტეინის (5 mM) დამატება 5–10-ჯერ ზრდის CYP2B1-ის **mრნᲐ**-ის დონეს.

მიკროსომული მონოოქსიგენაზებით **ᲐᲐᲤ**-ის პროდუცირება ცილების, მათ შორის თვით ციტოქრომ P450-ის ჟანგვით მოდიფიკაციას და დეგრადაციას იწვევს. ჟანგვის სუბსტრატის არყოფნისას ვირთაგვის ღვიძლის მიკროსომებში CYP2E1-ის დეგრადაცია ორ ფაზად მიმდინარეობს და 6–7 საათის განმავლობაში მისი შემცველობა ნახევრდება. ეთანოლის თანამყოფობა ციტოქრომის 50%-იანი დესტრუქციის პერიოდს 37 საათამდე ახანგრძლივებს. ადამიანის ღვიძლიდან მიღებულ მიკროსომულ ფრაქციაში 1 mM NADPH CYP2E1-ის დეგრადაციის სიჩქარეს ზრდის; ანტიოქსიდანტები – ტრილოქსი (50 mkM) და α-ტოკოფეროლი (20 mkM), აგრეთვე რკინის იონების ხელატორები – დიფეროქსამინი (40 mkM) და EDTA

(100 mkM) CYP2E1-ის დაშლას ანელებენ. ტრანსკრიპციის FN1-ფაქტორით მოქმედებისა და პროტეოსომური დეგრადაციის გაძლიერების გარდა ᲫᲐᲤ-ს შეუძლია ციტოქრომ P450-ისა და სხვა ფერმენტების ექსპრესია დააქვეითოს, რომელთა გენების ტრანსკრიფციული აქტივობა AhR-ით კონტროლდება.

CYP2E1-ის საშუალებით ᲫᲐᲤ-ის პროდუცირება ლიპიდთა პეროქსიდაციას ააქტივებს, რაც თავის მხრივ ჰეპატოციტების დაზიანებას და ღვიძლის ციროზის განვითარებას იწვევს. ჰეპატოციტებში SOD-ის გაზრდილი ექსპრესია იცავს მათ ᲫᲐᲤ-ის ტოქსიკური ზემოქმედებისაგან. CYP2E1-ის გაზრდილ ექსპრესიასთან დაკავშირებულ ციტოდესტრუქციაში ანტიოქსიდანტები (ვიტამინები E და C, ტრილოქსი) სხვადასხვა ექსპერიმენტულ მოდელებში დამცველ მოქმედებას ავლენენ. ᲫᲐᲤ-ის გენერაციისა და თავისუფალრადიკალური პროცესების ინდუქციის საშუალებით ციტოქრომ P450-ის იზოფორმებს შეუძლიათ მონაწილეობა მიიღონ სამკურნალო პრეპარატების (პარაცეტამოლის, დიკლოფენაკის, გალოტანის, დიჰიდრალაზინის, კარბამაზეპინის, ფენოქსიძმარმჟავას, ტაკრინის, კოკაინის და სხვ.) ჰეპატოტოქსიკურ მოქმედებაში.

ამგვარად, მონოოქსიგენაზების უნარი – ეფექტურად წარმოქმნან ᲫᲐᲤ, საშუალებას იძლევა ფერმენტთა ეს კლასი მრავალი უჯრედული ფუნქციისა და პათოლოგიური პროცესების მნიშვნელოვან რეგულატორებად იქნან მიჩნეული. მონოოქსიგენაზების დესტრუქციულ და რეგულატორულ მოქმედებას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ღვიძლის სხვადასხვა დაავადებებში ჰეპატიტებში, ფიბროზში), ანთებით პროცესებში, გულის იშემიურ დაზიანებებში. სადღეისოდ ადამიანზე უცხო ნაერთთა აგრესიული ზემოქმედების პირობებში ეს პრობლემა განსაკუთრებულ აქტივობას იძენს და უეჭველად საფუძვლიან კვლევას მოითხოვს.

8.8 უჯრედის ანტირადიკალური დაცვის სისტემები

ნორმალურ უჯრედში თავისუფალი რადიკალები მუდმივად გენერირდებიან. მათი მოქმედების ზონის ლოკალიზებისა და გაუვნებლობის მიზნით აერობულ ორგანიზმებს ევოლუციის პროცესში ფერმენტებისა და დაბალმოლეკულური ნაერთების სახით დაცვის რთული სისტემა ჩამოუყალიბდათ. მათთვის როგორც წესი კომპლექსური მოქმედება და ერთმანეთის გაძლიერებაა დამახასიათებელი. უჯრედული ჰომეოსტაზი ძირითადად რადიკალწარმოქმნისა და მათი რეალიზაციის სიჩქარეთა ტოლობის ხარჯზეა შენარჩუნებული. ანტიოქსიდანტური დაცვის მექანიზმების მოშლისას, ან რადიკალწარმოქმნის პროცესთა აქტივაციისას, რომელიც დაცვის შესაძლებლობებს აღემატება, შეიძლება ნეკროზი განვითარდეს.

ისევე როგორც თვით რადიკალების წარმოქმნა, ანტირადიკალური მექანიზმებიც ფერმენტულ და არაფერმენტულ პროცესებს ეყრდნობიან. რადიკალთა არაკატალიზებული გარდაქმნის უმარტივესი მაგალითი მათი ჰიდროლიზური დაშლაა. ეს რეაქცია საფუძვლად უდევს მრავალი წყალში ხსნადი რეაქციისუნარიანი პროდუქტის (მაგ., აცილჰალიდების, ეპოქსიდების, კარბოკატიონების, იზოციანატების, ეპისულფონიუმიონების და სხვ.) ნეიტრალიზაციას. რადიკალების "გაუვნებლობის" ყველაზე მნიშვნელოვან არაფერმენტულ რეაქციას ბუნებრივ ან სინთეზურ ანტიოქსიდანტებთან ურთიერთქმედება წარმოადგენს. მათი საშუალებით იხსნება "ჟანგვითი სტრესი" (ბიომოლეკულების გაძლიერებული ოქსიდაციური დაზიანება, რაც ორგანიზმის დისფუნქციას იწვევს), რომელსაც საწყისი პოზიცია უკავია მრავალ დაავადებათა (მაგ., ათეროსკლეროზის, გულის იშემიის, დიაბეტური ანგიოპათიის, ნეიროდეგენერაციული და აუტოიმუნური პათოლოგიების, კიბოს, კატარაქტისა და სხვ.) განვითარებაში.

ყველა ანტიოქსიდანტის მოქმედება შეიძლება მათი არაპირდაპირი (გაშუალებული) და პირდაპირი (მიმართული) მოქმედების მიხედვით დაჯგუფდეს. არაპირდაპირი მოქმედების ანტიოქსიდანტები თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსივობის დათრგუნვას მხოლოდ ბიოლოგიურ ობიექტებში (ცალკეული ორგანოდან მთლიან ორგანიზმამდე) ახორციელებენ. *In vitro* პირობებში ისინი არაეფექტურნი არიან. მათი მოქმედების მექანიზმი მეტად მრავალმხრივია, რომელთაგანაც მნიშვნელოვანი მაინც შემდეგია:

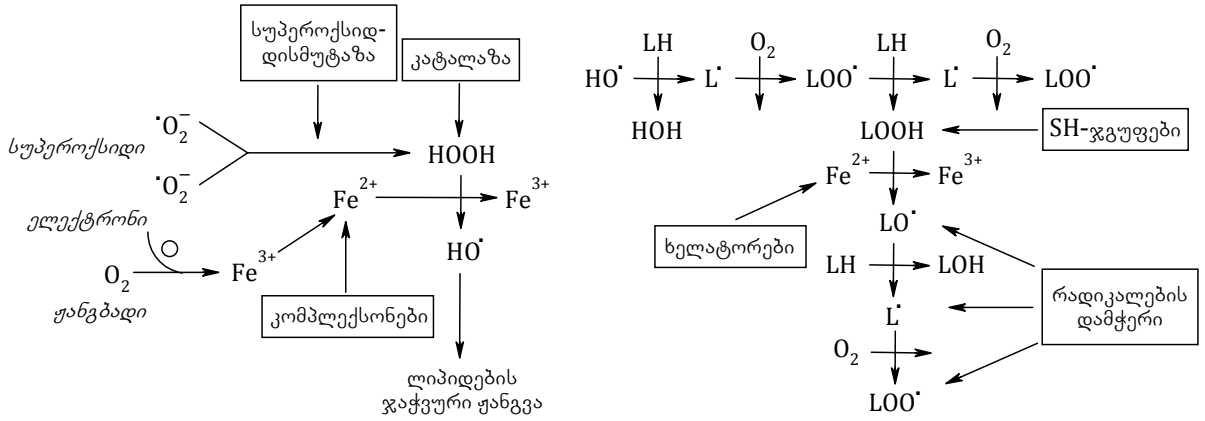
– ანტიოქსიდანტური თვისებების მქონე ფერმენტთა აქტივაცია (რეაქტივაცია);

– ორგანიზმში **ᲠᲐᲤ**-ის წარმომქმნელ რეაქციათა დათრგუნვა;
– ჟანგვის თავისუფალრადიკალური რეაქციების გადაწევა შედარებით ნაკლებრეაქციისუნარიანი პროდუქტების წარმოქმნის მხარეს;
– ანტიოქსიდანტური დაცვისა და დაზიანების რეპარაციის მაკოდირებელი ცილების გენთა სელექციური ინდუქცია;
– ნივთიერებათა ცვლის ნორმალიზაცია და ა.შ.

პათოლოგიების ყველა შემთხვევაში თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსივობა პრაქტიკულად ამა თუ იმ დონით გაზრდილია. ამიტომ ბუნებრივია, რომ ორგანიზმში ნივთიერებათა ცვლის კონკრეტული პროცესის ნორმალიზაციამ **ᲠᲐᲤ**-ის წარმოქმნისა და თავისუფალრადიკალური რეაქციების დათრგუნვა უნდა გამოიწვიოს. ამგვარად, ორგანიზმში მეტაბოლური პროცესების მანორმალიზებელ ნებისმიერ ნივთიერებას ანტიოქსიდანტური უნარი ექნება.

პირდაპირი მოქმედების ანტიოქსიდანტებს უშუალო ანტირადიკალური თვისებები გააჩნიათ და მათი გამოვლენა ადვილად შეიძლება *in vitro* ტესტებში. ასეთ ანტიოქსიდანტებს საზღვრავენ როგორც სუბსტანციას, რომელიც სუბსტრატთან შესადარებელი კონცენტრაციებით გამოყენებისას აქვეითებენ ან სავსებით ზღუდავენ მოცემული სუბსტრატის ჟანგვას. ფართოდ გამოყენებული სამკურნალო პრეპარატების დიდ ნაწილი ანტიოქსიდანტების ამ ჯგუფს მიეკუთვნება. მათი პირდაპირი მოქმედება მცირედაა დამოკიდებული ორგანიზმის მეტაბოლურ სისტემათა ფუნქციონალურ მდგომარეობაზე.

სადღეისოდ პირდაპირი მოქმედების ანტიოქსიდანტების საყოველთაოდ მიღებული კლასიფიკაცია არ არსებობს. უმარტივესი მიდგომა ამ ნივთიერებათა წყლოვან და ლიპიდურ ფაზებში ხსნადობას ემყარება და ამიტომ მათ ორ ჯგუფად – ლიპოფილურებად (მაგ., ტოკოფეროლი, რეტინოლი, ბილირუბინი) და ჰიდროფილურებად (ასკორბატი, შარდმჟავა, ცისტეინი) ყოფენ (ნახ. 8.13).



ნახ. 8.13. წყლოვანი (მარცხნივ) და ლიპიდური (მარჯვნივ) ფაზის ანტიოქსიდანტები.

ეს კლასიფიკაცია იმაზე მიუთითებს, თუ უჯრედის რომელ კომპარტმენტში (ლიპიდურში თუ წყლოვან ფაზაში) კონცენტრირდება უპირატესად ეფექტურად მოქმედი ესა თუ ის ანტიოქსიდანტი. არსებული კლასიფიკაცია ანტიოქსიდანტებს არ აჯგუფებს მათი მოქმედების მექანიზმის მიხედვით.

ფენოლებისა და ნივთიერებათა ამ ჯგუფის ანტიოქსიდანტური მოქმედების ძირითად მექანიზმს მათ მოლეკულაში არსებული ერთ ან რამდენიმე ფენოლური ჯგუფის ადვილძვრად წყალბადთან ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვისას წარმოქმნილი პეროქსი (ROO•) და ალკოქსი (RO•) რადიკალების ურთიერთქმედება წარმოადგენს.

განსაკუთრებული ეფექტურობით გამოირჩევიან ე.წ. "სტერიულად გაძნელებული" ფენოლები, რომელთა არომატულ ბირთვში OH-ჯგუფის მეზობლად სივრცობრივად რთული ჩამნაცვლებელია შეყვანილი. ფენოლური ანტიოქსიდანტები **ᲠᲐᲤ**-ებთან ძლიერ სუსტად რეაგირებენ. ზოგიერთ მათგანს (მაგ., ფლავონოიდებს) მეტალთა კატიონების ხელატირების უნარი აქვთ და ანტიოქსიდანტ-კომპლექსწარმომქმნელების როლში გამოდიან. გარკვეულ პირობებში ფენოლურ ანტიოქსიდანტებს პროოქსიდანტური (ოქსიდაციის გამაძლიერებელი) თვისებებიც გააჩნიათ. სადღეისოდ დადგენილია ფენოლური

ანტიოქსიდანტების პროოქსიდანტური ეფექტის დამოკიდებულება ანტიოქსიდანტის კონცენტრაციაზე, თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსივობაზე, პროცესის ხანგრძლივობაზე და არეში გარდამავალი ვალენტობის მქონე მეტალების (Fe, Cu, Mn) თანამყოფობაზე.

მოქმედების მექანიზმის მრავალფეროვნებით გამოირჩევიან პორფირინები: პროტონთა დონორები, კომპლექსწარმომქმნელები, კატალიზატორები (ხშირად მეტალის კატიონებთან კომპლექსის სახით). მათი ტიპიური წარმომადგენელია ბილირუბინი.

ცალკე აღნიშვნას იმსახურებენ თავისუფალ რადიკალთა დამჭერები და კომპლექსწარმომქმნელები – ხელატორები. ანტიოქსიდანტთა პირველ ჯგუფს განეკუთვნებიან ნივთიერებები, რომლებიც თავისუფალ რადიკალებთან ურთიერთქმედებისას შეზღუდული რეაქციის უნარის მქონე ადუქტებს წარმოქმნიან. მათი წარმომადგენლებია ნიტრონები, კერძოდ, ფენილ-მესამეული-ბუთილნიტრონი, რომელიც ეფექტურად იკავშირებს სუპეროქსიდისა და ჰიდროქსილის რადიკალებს. ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტებით ნაჩვენებია ნიტრონების პროტექტორული მოქმედება ცენტრალური ნერვული სისტემის ჟანგვითი დაზიანებისას.

ხელატორები მხოლოდ მეტალ-დამოკიდებული თავისუფალრადიკალურ ჟანგვას აინჰიბირებენ. მათი მოქმედების მექანიზმის არსი იმ გარდამავალი ვალენტობის მქონე მეტალთა დაკავშირებაა, რომლებიც **ᲠᲐᲪ**-ების წარმოქმნის რეაქციებს აკატალიზებენ. წარმოქმნილი კომპლექსების უნარი – მონაწილეობა მიიღონ თავისუფალრადიკალური ჟანგვის რეაქციებში, მრავალ ფაქტორზეა დამოკიდებული. ექსპერიმენტის პირობებისგან გამომდინარე მათ შეუძლიათ გამოამჟღავნონ როგორც ანტი-, ასევე პროოქსიდანტური თვისებები. მაგ., ლიპოსომებში ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვისას ეთილენდიამინტეტრაძმარმჟავა (EDTA) ახანგრძლივებს ქემილუმინესცენციის ლატენტურ პერიოდს, რაც მის ანტიოქსიდანტურ მოქმედებაზე მიუთითებს. მეორე მხრივ, H_2O_2-ის, ორგანული ჰიდროპეროქსიდების ან ასკორბატის თანამყოფობისას EDTA-თან რკინის კომპლექსი შესაბამის კატიონებთან შედარებით მკვეთრად ზრდის ჰიდროქსილის რადიკალის წარმოქმნას. EDTA-ს გარდა ხელატორების ძირითადი წარმომადგენლებია ტრილონ B, ვერსენი, კარნოზინი, კარვედილოლი, ზოგიერთი ფლავონოიდი და სხვ.

8.8.1 ფერმენტი-ანტიოქსიდანტები

ანტიმჟანგველი დაცვის სისტემის ერთ-ერთ უძირითადეს ფერმენტს <u>სუპეროქსიდდისმუტაზა</u> (SOD, EC 1.15.1.1) წარმოადგენს, რომელიც ჟანგბადის ანიონ-რადიკალის დისპროპორციონირების რეაქციას აკატალიზებს:

$$O_2^{\bullet-} + O_2^{\bullet-} + 2H^+ \rightarrow HOOH + O_2 \qquad 8.78$$

ფერმენტის აქტივობა პირველად (1969 წ.) მაკკორდისა და ფრიდოვიჩის მიერ იქნა გამოვლენილი. მათ შეძლეს ეჩვენებინათ, რომ (8.78)-რეაქციის დაჩქარება სპილენძ-შემცველი ცილის – ერითროკუპრეინის (ჰემოკუპრეინის) ფიზიოლოგიურ ფუნქციას წარმოადგენს, რომელიც ჯერ კიდევ 1938 წლიდან იყო ცნობილი. იმის გამო, რომ ფერმენტი ცინკსაც შეიცავს, მას სპილენძ-ცინკ-შემცველი სუპეროქსიდ-დისმუტაზა (Cu–Zn–SOD) ეწოდა. იგი ორი სუბერთეულისაგან შედგება, რომელთაგან თითოეულს 16300 mkM მოლეკულური მასა გააჩნია. (8.78)-რეაქციის სიჩქარის კონსტანტა $2 \cdot 10^9\ M^{-1} \cdot წმ^{-1}$-ის რიგისაა და 4.8–10.2-ის ინტერვალში pH-ის მაჩვენებელზე არაა დამოკიდებული. შედარებით მოგვიანებით აღმოჩენილ იქნა მანგანუმ- და რკინა-შემცველი ფერმენტები. Cu–Zn–SOD-ს ყველა ეუკარიოტული უჯრედი შეიცავს და აქ იგი ძირითადად ციტოზოლში იმყოფება. ფერმენტის გარკვეული რაოდენობა ლიზოსომებში და პეროქსისომებშია ლოკალიზებული. რკინა-შემცველი SOD მხოლოდ პროკარიოტებშია იდენტიფიცირებული. მანგანუმ-SOD-ც პროკარიოტების მიტოქონდრიებშია ლოკალიზებული; თუმცა ეუკარიოტული Mn-SOD-ის წინამორბედი ციტოზოლში სინთეზირდება და მიტოქონდრიებში მისი მხოლოდ პოლიპეპტიდური ფრაგმენტი გადადის.

გამოყოფილი და გამოკვლეულია SOD-ის ე.წ. ექსტრაცელულარული ფორმაც. იგი პლაზმაში, ლიმფაში და სინოვიალურ სითხეში ძირითადად იზოფერმენტის სახითაა წარმოდგენილი და 4 სუბერ-

თეულისაგან შემდგარ გლიკოპროტეიდს წარმოადგენს. მაღალი მოლეკულური მასის გარდა, ექსტრაცელულარული SOD-ის სუბერთეული ციტოპლაზმური Cu–Zn–SOD-ისაგან განსხვავდება ამინომჟავური შემადგენლობით, ანტიგენური თვისებებითა და გენური ლოკუსით, რომელიც აპოფერმენტის ამინომჟავურ თანმიმდევრობას კოდირებს. ექსტრაცელულარული SOD-ის კატალიზური აქტივობა ციტოპლაზმურთან შედარებით გაცილებით დაბალია.

ჰეპარინ-სეფაროზაზე აფინური დაყოფისას ექსტრაცელულარული SOD სამ – A, B და C-ფრაქციებად იყოფა. A-ფრაქციას ჰეპარინისადმი სწრაფვა არ გააჩნია; B-ფრაქციას სუსტად, ხოლო C-ფრაქციას ჰეპარინისადმი კარგად გამოხატული თვისობა აქვს. ჰეპარინის გარდა, C-ფრაქცია სხვა გლიკოზამინოგლიკანებსაც იკავშირებს.

ცხოველის ცალკეულ ქსოვილებსა და უჯრედებში SOD-ის იზოფერმენტების შემცველობა ერთმანეთისაგან მნიშვნელოვნად განსხვავდება. Cu–Zn–SOD-ის ყველაზე მაღალი დონე გამოვლენილია ღვიძლში (350 მკგ/გ ქსოვილის მასაზე), თირკმელებში (185 მკგ/გ ქსოვილის მასაზე და კუჭქვეშა ჯირკვალში (105 მკგ/გ ქსოვილის მასაზე). გულში, ტვინში და ერითროციტებში ამ იზოფერმენტის რაოდენობა 60–70 მკგ/გ ქსოვილის მასას არ აღემატება. ყველაზე მცირე რაოდენობით იგი კუნთოვან და ცხიმოვან ქსოვილებშია.

ასაკთან დაკავშირებით ღვიძლში, გულში და ტვინში SOD-ის ხვედრითი აქტივობა ქვეითდება, თუმცა ეს ვარდნა ფერმენტის რაოდენობრივი შემცველობის ზრდით კომპენსირდება. ხვედრითი აქტივობის შემცირების ერთ-ერთ მიზეზად არაფერმენტული გლიკოზილირების შედეგად მისი პოსტრანსლაციური მოდიფიკაცია სახელდება.

ჟანგბადის ანიონ-რადიკალის დისპროპორციონირების შედეგად წარმოქმნილი წყალბადის პეროქსიდი (რეაქცია 8.78), შეიძლება ორი ფერმენტით – კატალაზით და გლუტათიონპეროქსიდაზით უტილიზდეს.

<u>**კატალაზა**</u> (EC 1.11.1.6) წყალბადის ზეჟანგს მოლეკულურ ჟანგბადად და წყლად შლის:

$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2 \qquad 8.79$$

ფერმენტის მაქსიმალური კატალიზური აქტივობა გამოვლენილია ღვიძლში, სისხლში (ერითროციტებში) და თირკმელებში. თავის ტვინში იგი პრაქტიკულად არაა იდენტიფიცირებული. აღსანიშნავია, რომ კატალაზას აქტივობა განსაკუთრებით მაღალია; კერძოდ, ერთ მოლეკულა ფერმენტს წამში 44 000 მოლეკულა წყალბადის პეროქსიდის დაშლა შეუძლია. მისი თანამყოფობისას 8.78 რეაქციას აქტივაციის ენერგია თითქმის არ ესაჭიროება და მისი სიჩქარე სუბსტრატის ფერმენტის აქტიური ცენტრისაკენ დიფუზიის სიჩქარით ფასდება. მიუხედავად ამისა კატალაზა k_m-ის ძლიერ მაღალი მნიშვნელობით ხასიათდება და წყალბადის ზეჟანგის დაშლა ეფექტურად მხოლოდ მისი მაღალი კონცენტრაციებისას ხორციელდება. ამიტომ უჯრედში მაქსიმალური კატალიზური აქტივობა დამახასიათებელია H_2O_2-ის მაღალი პროდუცირების (მაგ., პეროქსისომებში) უბნებისათვის. საკუთარი სუბსტრატის მნიშვნელოვანი კონცენტრაციებისაგან კატალაზას დაცვას როგორც ჩანს NADPH უზრუნველყოფს. კატალაზას ტეტრამერული მოლეკულის ყოველ სუბერთეულს თითო მოლეკულა NADPH-ის დაკავშირების უნარი აქვს, რიმელიც ხელს უშლის H_2O_2-ის მოქმედებით ფერმენტის არააქტიური ფორმის წარმოქმნას.

<u>**გლუტათიონპეროქსიდაზა**</u> (EC 1.11.1.9) უჯრედში წყალბადის პეროქსიდის დეტოქსიკაციაში წამყვან როლს ასრულებს. ეს ფერმენტი, რომელიც ერითროციტებში ჰემოგლობინის H_2O_2-ის მავნე ზემოქმედებისაგან იცავს, პირველად 1957 წელს მილსის მიერაა ნაპოვნი. ამჟამად ცნობილია, რომ "კლასიკური" გლუტათიონპეროქსიდაზას მოლეკულა იდენტური სუბერთეულებისაგან შემდგარ ტეტრამერს წარმოადგენს და მთლიანი მოლეკულის მასა 85 kDa-ის ტოლია. ფერმენტის ყოველი სუბერთეული სელენცისტეინის სახით ერთ ატომ სელენს შეიცავს. წყალბადის დონორად ფერმენტი მხოლოდ აღდგენილ გლუტათიონს იყენებს, მაგრამ აღსადგენი სუბსტრატისადმი ფართო სპეციფიკურობა გააჩნია და H_2O_2-ის გარდა (რეაქცია 8.80), სხვადასხვა ორგანული ჰიდროპეროქსიდების, მათ რიცხვში თავისუფალი პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების ჰიდროპეროქსიდების აღდგენის კატალიზება შეუძლია (რეაქცია 8.81).

$$2GSH + H_2O_2 \rightarrow GSSG + 2H_2O \qquad 8.80$$

$$2GSH + ROOH \rightarrow GSSG + ROH + H_2O \qquad 8.81$$

პოლიუჯერ ცხიმოვან მჟავათა ჰიდროპეროქსიდული ჯგუფები სელენ-შემცველი გლუტათიონ-პეროქსიდაზასათვის სუბსტრატს არ წარმოადგენენ. ამ ფერმენტის მოქმედების კინეტიკა ორმაგი ჩანაცვლების, ანუ პინგ-პონგის მექანიზმს შეესაბამება და ჯამური რეაქციები (განტოლებები 8.80 ან 8.81) მთელი რიგი ელემენტარული სტადიებისაგან შედგებიან:

$$E{-}Cy\ sSe^- + H^+ + ROOH \rightarrow E{-}Cy\ sSeOH + ROH \qquad 8.82$$

$$E{-}Cy\ sSeOH + GSH \rightarrow E{-}Cy\ sSe{-}SG + H_2O \qquad 8.83$$

$$E{-}Cy\ sSe{-}SG + GSH \rightarrow E{-}Cy\ sSe^- + H^+ + GSSG \qquad 8.84$$

ღვიძლის გლუტათიონპეროქსიდაზას რეაქციის მეორე რიგის სიჩქარეთა მოჩვენებითი კონსტანტები (K_1) სხვადასხვა ჰიდროპეროქსიდებისათვის თითქმის თანაბარია. ორგანიზმის სხვადასხვა ქსოვილებს ამ ფერმენტის შემცველობა შემდეგი რიგით მცირდება:

ღვიძლი > ერითროციტები > თირკმელები > კუჭი > ფილტვები = ტვინი > პლაზმა > კუნთები 8.85

გლუტათიონპეროქსიდაზას აქტივობის 75% უჯრედის ციტოპლაზმაში განისაზღვრება. ფერმენტის დანარჩენი ნაწილი მიტოქონდრიებში ლოკალიზდება. სისხლის პლაზმაში არსებული იზოფერმენტი შიდაუჯრედულისაგან იმუნოლოგიურად განსხვავდება. გარეუჯრედული SOD-ის მსგავსად პლაზმური ფორმის აპოფერმენტი გლიკოპროტეინს წარმოადგენს. ნაჩვენებია, რომ არსებობს გლუტათიონ-პეროქსიდაზას აქტივობათა ასაკობრივი და დღეღამური (ცირკადული) განსხვავებები. გულში დადგენილია ფერმენტის აქტივობის დაქვეითების პერიოდი, როცა ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვა გააქტივებას განიცდის.

ორგანიზმში გლუტათიონპეროქსიდაზას აქტივობის დონე უაღრესად მგრძნობიარეა ორგანიზმის სელენით უზრუნველყოფის გამო. რამდენიმე კვირის განმავლობაში Se-დეფიციტურ დიეტაზე ცხოველთა შენახვისას ამ ფერმენტის აქტივობა მკვეთრად ქვეითდება და შესაბამისი იმუნორეაქტიული ცილის დონის შემცირების პროპორციულია. აქტივობის დაქვეითება სხვადასხვა ქსოვილში არაერთგვაროვანია. სელენის დეფიციტისადმი მგრძნობიარობის მიხედვით ისინი შემდეგი რიგით ლაგდებიან:

პლაზმა > ღვიძლი > თირკმელები > გული = ფილტვები > ერითროციტები 8.86

Se-დეფიციტურ დიეტაზე მყოფ ცხოველებში კუჭქვეშ სელენის (სელენიტის ან სელენომეთიონინის სახით) ერთჯერადი შეყვანისას პლაზმაში, კუჭში და ღვიძლში 48 საათის განმავლობაში ფერმენტის აქტივობა ნორმალიზდება. ფერმენტის მოლეკულაში სელენის ჩართვის შესახებ ორი მოსაზრება არსებობს: პირველის თანახმად სელენი მოდიფიცირებს არაქტიურ ცილა-წინამორბედს უკვე მისი სინთეზის დასრულების შემდეგ (პოსტტრანსლაციური ჩართვა); მეორე მოსაზრების თანახმად ცილის მოლეკულაში Se-ის ჩართვა ნორმალური ტრანსლაციური პროცესის მსვლელობისას ხდება.

მოცემულ ეტაპზე გლუტათიონპეროქსიდაზას ანტიოქსიდანტურ როლს ორ ასპექტში განიხილავენ:

1. ფერმენტს უნარი აქვს აღადგინოს წყალბადის ზეჟანგი და საშუალებას არ აძლევს მას ჩაერთოს ფენტონის რეაქციაში და ინიცირების სტადიაზე თავისუფალრადიკალური პროცესები დაეინჰიბიროს;
2. გლუტათიონპეროქსიდაზა აღადგენს რა პოლიუჯერ ცხიმოვან მჟავათა ჰიდროზეჟანგებს, ჯაჭვის განტოტვის სტადიაზე ბლოკავს თავისუფალრადიკალურ პროცესებს.

იმის გამო, რომ "კლასიკურ" გლუტათიონპეროქსიდაზას ბიომემბრანებში მყოფ ცხიმოვან მჟავათა ჰიდროპეროქსიდების აღდგენა არ შეუძლია, მისი დამცველობითი მოქმედების რეალიზაციისათვის აუცილებელია ფოსფოლიპაზა A_2-ის თანამყოფობა, რომელიც ფოსფოლიპიდების წინასწარ ჰიდროლიზს ახორციელებს. ამ რეაქციის წარმართვას ის გარემოებაც უწყობს ხელს, რომ ფოსფოლიპაზა A_2-ით დაჟანგული ცხიმოვანი მჟავები არადაჟანგულთან შედარებით სწრაფად სცილდებიან მემბრანას. გარდა ამისა, თვით ფოსფოლიპაზა A_2 თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროდუქტებით აქტივდება. გლუტა-

თიონპეროქსიდაზა ორგანიზმში ფუნქციონირებს არამარტო როგორც ანტიოქსიდანტური სისტემის კომპონენტი, არამედ პროსტაგლანდინებისა და ლეიკოტრიენების ბიოსინთეზშიც მონაწილეობს.

"კლასიკური" სელენ-დამოკიდებული გლუტათიონპეროქსიდაზას გარდა, ორგანიზმში არსებობენ სხვა ფერმენტებიც, რომლებიც მსგავს ფუნქციებს ატარებენ. მათ მიეკუთვნებიან **გლუტა-თიონტრანსფერაზები** (EC 2.5.1.18). მრავალრიცხოვან ელექტროფილურ სუბსტრატებთან გლუტათიონის კონიუგაციის რეაქციასთან ერთად, ეს ფერმენტები ორგანული ჰიდროპეროქსიდების, მათ შორის ფოსფოლიპიდების პეროქსიდების, ენდოპეროქსიდების (ეპოქსიდების) აღდგენის რეაქციებსაც აკატალიზებენ. წყალბადის ჰიდროპეროქსიდის მიმართ ისინი არაქტიურნი არიან. იმის გამო, რომ გლუტათიონტრანსფერაზები Se-ს არ შეიცავენ, მათ ხშირად სელენ-დამოკიდებულ გლუტათიონ-პეროქსიდაზებსაც უწოდებენ. ყველაზე მაღალი აქტივობა ამ ფერმენტს ღვიძლში გააჩნია. გაცილებით ნაკლებია ფერმენტის შემცველობა ფილტვებსა და გულში. გლუტათიონტრანსფერაზა გამოყოფილია აგრეთვე ერითროციტებიდან და კანის უჯრედებიდან. ჰეპატოციტებში გლუტათიონტრანსფერაზას 80% (მთლიანი ხსნადი ცილის 10%) ციტოპლაზმაში იმყოფება. ფერმენტის დანარჩენი ნაწილი თანაბარი ოდენობებით იმყოფება მიკროსომებში, მიტოქონდრიის გარე მემბრანასა და ბირთვში. ციტოპლაზმური გლუტათიონტრანსფერაზა წარმოადგენს იზოფერმენტების ოჯახობას, რომელსაც pH-ის მნიშვნე-ლობისაგან დამოკიდებულებით სამ, ფუძურ, ნეიტრალურ და მჟაურ კლასებად ყოფენ. ყველა იზოფორმა ერთნაირ ან ჰეტეროგენულ დიმერებს შეიცავენ და ~25 kDa მოლეკულური მასა გააჩნიათ. საწყისი სუბერთეულების კატალიზური თვისებების მნიშვნელოვანი განსხვავებები იზოფორმათა ფართო სპექტრის არსებობას განაპირობებენ. სელენ-დეფიციტურ დიეტაზე ცხოველთა შენახვისას ყველა იზოფერმენტის აქტივობის ზრდა შეინიშნება, რაც როგორც ჩანს, ქსოვილებში გლუტათიონ-პეროქსიდაზას დონის შემცირების კომპენსატორული რეაქცია უნდა იყოს. თუმცა ამ უკანასკნელის ანტიოქსიდანტური ფუნქციის სრული კომპენსაცია ამ შემთხვევაში არ ხდება.

გლუტათიონპეროქსიდაზას ოჯახობა ფილოგენეტიკურად ერთ-ერთ უძველეს ცილებს მიეკუთვნება. ამ ფერმენტთა ყველაზე კონსერვატიული ფრაგმენტი მათი კატალიზური ცენტრია, რომელიც სელენცისტეინის, ტრიფტოფანისა და გლუტამინისაგან შედგება. მათი მაღალი ფილოგენეტიკური მდგრადობა თავისი ფუნქციების იდეალურ შესრულებაში ისახება, რომელიც ერთელექტრონიან გადატანას და რადიკალური ან სხვა მაღალრეაქტიული ინტერმედიატების წარმოქმნას გამორიცხავს.

სხვადასხვა გლუტათიონპეროქსიდაზას ეფექტური ფუნქციონირებისათვის, როგორც აღნიშნული იყო, აღდგენილი გლუტათიონის აუცილებელი თანამყოფობაა. ეს ტრიპეპტიდი სინთეზდება ღვიძლში, საიდანაც შემდგომ სხვადასხვა ორგანოებსა და ქსოვილებში ტრანსპორტირდება. აქ იგი ცილების დისულფიდური ჯგუფებისა და დიჰიდროასკორბინმჟავას აღდგენას უზრუნველყოფს. გლუტათიონ-ტრანსფერაზას მონაწილეობით ღვიძლში გლუტათიონი ელექტროფილურ ნაერთებთან კონიუგატებს წარმოქმნის და შარდთან ერთად მათ გამოყოფაში მონაწილეობს. მონომერული გლუტათიონ-პეროქსიდაზა ჰიდროპეროქსიდის აღდგენას 1–3 mM კონცენტრაციის გლუტათიონის შემცველობისას ახორციელებს. ამისათვის უჯრედებში იგი უმთავრესად აღდგენილ ფორმაში უნდა იმყოფებოდეს. ერითროციტებში მაგ., GSH/GSSG-ფარდობა 10-ს უახლოვდება. ფარდობის ეს დონე შენარჩუნებულია ფერმენტ გლუტათიონრედუქტაზით (EC 1.6.4.2), რომელიც შემდეგ რეაქციას აკატალიზებს:

$$GSSG + NADPH + H^{+} \rightarrow 2GSH + NADP^{+} \qquad 8.87$$

გლუტათიონრედუქტაზას ერთადერთ სუბსტრატს *in vivo* NADPH წარმოადგენს. მოზრდილ ერითრო-ციტებში მისი რეგენერაცია მხოლოდ პენტოზოფოსფატური ციკლის გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდრო-გენაზული (EC 1.1.1.49) რეაქციით ხდება. ამიტომ ეს ფერმენტი ერითროციტებში ფუნქციონირებს როგორც ანტიოქსიდანტური დაცვის მნიშვნელოვანი ელემენტი. არსებობენ მრავალრიცხოვანი ექსპერი-მენტული მტკიცებულებები იმის შესახებ, რომ გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზას გენეტიკურად განპირობებული დეფიციტი კორელირებს ერითროციტების მგრძნობიარობასთან ქსენობიოტიკების ჰემოლიზური მოქმედების, ბაქტერიული და ვირუსული ინფექციების და სტრესის მიმართ.

8.8.2 დაბალმოლეკულური ანტიოქსიდანტები

დაბალმოლეკულური ანტიოქსიდანტების კლასი მრავალფეროვან ნაერთებს მოიცავს. ისინი ერთმანეთისაგან სტრუქტურითა და წარმოშობის წყაროებით განსხვავდებიან. მათ მიეკუთვნებიან გლუტათიონი, ასკორბინ- და შარდმჟავები, შარდოვანა, ლიპიდური ფაზის დაბალმოლეკულური ანტიოქსიდანტები და სხვ. განსაკუთრებული როლი ენიჭებათ თავისუფალრადიკალურ პროცესებში ჯაჭვის გაწყვეტით ინაქტივაციის გამომწვევ შიდა- და გარეუჯრედულ დამჭერებს. რადიკალების ეფექტურ "დამპყრობლებს" წარმოადგენენ ფენოლური ანტიოქსიდანტები, კერძოდ მარტივი ფენოლები, ნაფტოლები და არომატული ნაერთების სხვა ოქსიწარმოებულები. ამჟამად გამოყოფილია რანოდენიმე ათასი ფენოლური ნაერთი, რომელთა შორისაც გამოკვეთილი ანტიოქსიდანტური მოქმედებით ხასიათდებიან E და K ვიტამინები, უბიქინონები, ტრიფტოფანი, ფენილალანინი, აგრეთვე მცენარეული და ცხოველური პიგმენტების უმრავლესობა, კაროტინოიდები, ფლავონოიდები, ფენოლკარბონმჟავები და სხვ. ძნელია შეფასდეს არაფერმენტული დაბალმოლეკულური ანტიოქსიდანტების მნიშვნელობა, განსაკუთრებით ჟანგვითი სტრესისას, როდესაც თავისუფალი რადიკალებით ფერმენტთა კონსტიტუციური ფონდის სწრაფი "გაღარიბება" ხდება და მათი *de novo* სინთეზისათვის მნიშვნელოვანი დროა საჭირო. ყველა ზევით ჩამოთვლილი ნივთიერება ერთიანდება საერთო სახელწოდებით – "ბიოანტიოქსიდანტები". ამ ტერმინის შემოღება იმ გარემოებითაა განპირობებული, რომ ბიოლოგიურ ობიექტებში არსებობენ ნაერთები, რომლებიც სხვადასხვა მოდელურ სისტემასა თუ მთლიანად ორგანიზმში აინჰიბირებენ თავისუფალრადიკალურ რეაქციებს, მაგრამ მარტივ ქიმიურ სისტემებში არ (ან) გააჩნიათ ასეთი რეაქციების დამუხრუჭების უნარი, ანუ კლასიკურ ანტიოქსიდანტებს არ წარმოადგენენ.

სადღეიოსოდ ცნობილი ბიოანტიოქსიდანტები მოქმედების მექანიზმით შეიძლება შემდეგნაირად კლასიფიცირდნენ:

- კლასიკური ანტიოქსიდანტები (ჯაჭვური თავისუფალრადიკალური პროცესების გამწყვეტი აგენტები);
- თავისუფალრადიკალური რეაქციების ინიციატორების დამჭერები;
- ხელატორები (რკინის იონების დამაკავშირებელი აგენტები);
- ანტიჟანგვითი დაცვის ფერმენტთა კოფაქტორები, დაბალმოლეკულური კომპონენტები ან მათი წინამორბედები.

ჯაჭვის გამწყვეტ აგენტებს წარმოადგენენ ფენოლურ ნაერთთა უმრავლესობა. ისინი ურთიერთქმედებენ პეროქსიდულ რადიკალებთან (რეაქცია 8.88) და ჯაჭვური თავისუფალრადიკალური ჟანგვის განვითარებას ზღუდავენ (რეაქციები 8.89 და 8.90):

$$ROO^{\bullet} + PhOH \rightarrow ROOH + PhO^{\bullet} \qquad 8.88$$

$$ROO^{\bullet} + RH \rightarrow ROOH + R^{\bullet} \qquad 8.89$$

$$R^{\bullet} + O-O \rightarrow ROO^{\bullet} \qquad 8.90$$

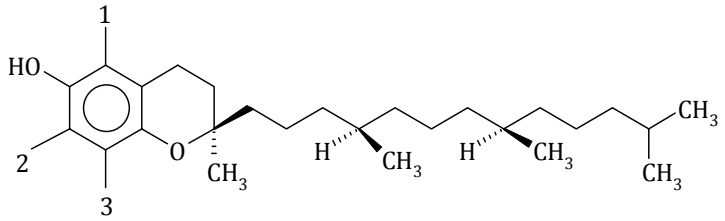
8.88 რეაქციის შედეგად მიღებული ფენოქსილის რადიკალი რეზონანსულად სტაბილურ სტრუქტურას წარმოადგენს და თავისუფალრადიკალური რეაქციის ჯაჭვის გაგრძელების უნარი არ გააჩნია, თუმცა მას კიდევ ერთ პეროქსიდულ რადიკალთან ურთიერთქმედება შეუძლია:

$$ROO^{\bullet} + IO^{-} \rightarrow \text{მოლეკულური პროდუქტები} \qquad 8.91$$

წყალში ხსნად ანტირადიკალურ აგენტებს, მაგ., ასკორბინმჟავას ფენოქსირადიკალის საწყის ფენოლად აღდგენა შეუძლია.

ბიოლოგიურ სისტემებში ანტიოქსიდანტების ეფექტურობა მთელ რიგ ფაქტორებზეა დამოკიდებული და მათ შორის პეროქსიდული რადიკალების მიმართ დამოკიდებულებაზე. იმისათვის, რომ შედარებით მცირე კონცენტრაციისას ანტიოქსიდანტმა პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავებისა და სხვა ადვილდასაჟანგი სუბსტრატების ჟანგვის აცილება მოახერხონ, 8.88 რეაქციის სიჩქარის კონსტანტა (K_1), 8.89 რეაქციის სიჩქარის კონსტანტაზე (K_2) გაცილებით მეტი უნდა იყოს, ანუ $K_1 \gg K_2$. ყველაზე აქტიურ ბუნებრივ ან-

ტიოქსიდანტს როგორც ირკვევა ტოკოფეროლი წარმოადგენს. ეს ნივთიერება ტოკოლის (2-მეთილ-2-(4.8.12-ტრიმეთილ-რიდეცილ)-ქრომან-6-ოლ) მეთილწარმოებულია და ხშირად E-ვიტამინს უწოდებენ, რაც სულ ზუსტი არაა, რადგან მცენარეული ნედლეულიდან გამოყოფილი პრეპარატები ტოკოლის სხვა მეთილურ წარმოებულებსაც შეიცავენ, რომელთაც ასევე გააჩნიათ E-ვიტამინური აქტივობა. ისინი ერთმანეთისაგან არომატულ ბირთვში მეთილის ჯგუფების რიცხვითა და განლაგებით განსხვავდებიან:



α-ტოკოფეროლი-(1–CH_3, 2–CH_3, 3–CH_3)

β-ტოკოფეროლი-(1–CH_3, 2–H, 3–CH_3)

γ-ტოკოფეროლი-(1–H, 2–CH3, 3–CH_3)

δ-ტოკოფეროლი-(1–H, 2–H, 3–CH_3)

ადამიანისა და ცხოველის ორგანიზმში ვიტამინი E უმთავრესად α-ტოკოფეროლის სახითაა წარმოდგენილი. სხვა ტოკოფეროლები მნიშვნელოვნად მცირე რაოდენობით არიან ნაპოვნი. ნორმაში ვიტამინ E-ს დონე სისხლის შრატში 0.8-დან 1.5 მგ/100 მლ-ზე მერყეობს. ერითროციტებში მხოლოდ α-ტოკოფეროლი გვხვდება, რომელიც ძირითადად პლაზმურ მემბრანებზეა ლოკალიზებული. ღვიძლში ვიტამინ E-ს შემცველობა 200±25 მკგ/გ.ქსოვილზე შეადგენს. ამასთან შიდაუჯრედული α-ტოკოფეროლის თანაბრადაა განაწილებული ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში, მიტოქონდრიებსა და ციტოზოლს შორის. ~8%-მდე იგი ჰეპატოციტების ბირთვებში იმყოფება.

ტოკოფეროლების ანტიოქსიდანტური აქტივობა მცირდება რიგში – α, β, γ, δ. ეს მაჩვენებელი რაოდენობრივად შეიძლება K_{ss}-სიდიდით შეფასდეს. α-ტოკოფეროლისთვის ალკილპეროქსიდულ რადიკალთან ურთიერთქმედების რეაქციის სიჩქარის კონსტანტა სხვადასხვა მონაცემით $1.5 \cdot 10^5\ M^{-1} \cdot წმ^{-1}$-$3.2 \cdot 10^6\ M^{-1} \cdot წმ^{-1}$-ს შეადგენს. ეს მნიშვნელობები გაზომილია რეაქციებისათვის, რომლებიც ჰომოგენურ სისტემებში მიმდინარეობენ და არაპოლარულ გამხსნელებს შეიცავენ. ჰეტეროგენული სისტემებისათვის, რომლებშიც დასაჟანგი ლიპიდები ბიშრიანი ან მრავალშრიანი ლიპოსომების სახით არიან სტრუქტურირებული, ტოკოფეროლებისა და სხვა ფენოლების ანტიოქსიდანტური აქტივობა არსებითად დაქვეითებულია. მაგ., ამ პირობებში α-ტოკოფეროლი 500-ჯერ უფრო ნაკლებაქტიურია, ვიდრე ქლორბენზოლში ლიპიდთა ჟანგვისას. ამ მოვლენის მიზეზი როგორც ჩანს არაპოლარული გარემოცვიდან წყლოვან ფაზაში პეროქსიდული რადიკალების "ამოყვინთვის" (გამოდევნის) ეფექტი წარმოადგენს. ამის შედეგად ანტიოქსიდანტების მოლეკულები რადიკალებთან პოლარულ გარემოში ურთიერთქმედებენ, სადაც წყლის ძლიერი სოლვატაციური გავლენა ჰიდროქსილის ჯგუფის წყალბადის ატომის "ძვრადობას" აქვეითებს. მემბრანებში α-ტოკოფეროლის შედარებით დაბალი ანტიოქსიდანტური აქტივობა შესაძლოა დაკავშირებულია მისი მოლეკულის გაზრდილი სიხისტით, რაც გვერდითი ფიტოლური ჯაჭვის არსებობითაა განპირობებული. ნაჩვენებია მაგ., რომ ბიოლოგიურ მემბრანებში *in vivo* α-ტოკოფეროლისა და ფიტოლური ჯაჭვის განსხვავებული სიგრძის მქონე მისი ანალოგების უნარი ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვის ინჰიბირებაში მით უფრო ნაკლებია, რაც მეტია ფიტოლური ჯაჭვის სიგრძე.

მოდელურ სისტემებში α-ტოკოფეროლისა და სხვა ანტიოქსიდანტების ანტიმჟანგველობითი უნარი დამოკიდებულია მაინიცირებელი აგენტის ბუნებაზე, რადიკალების წარმოქმნის ადგილსა და სიჩქარეზე. მაგ., ალკილპეროქსიდების გარდა, α-ტოკოფეროლი ადვილად რეაგირებს ალკოქსილურ ($RO^{\bullet}$) რადიკალთან, რომელიც მეორადი ინიცირების რეაქციაში წარმოიქმნება:

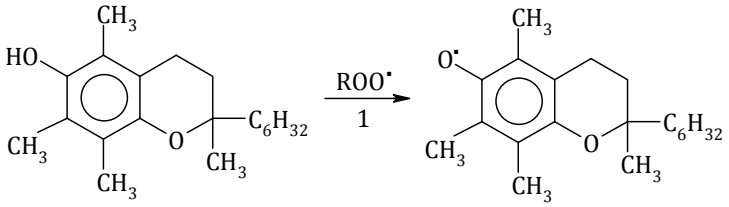
$$ROOH + Fe^{2+} \rightarrow RO^{\bullet} + {}^{-}OH + Fe^{3+} \qquad 8.92$$

$$RO^{\bullet} + IOH \rightarrow ROH + IO^{\bullet} \qquad 8.93$$

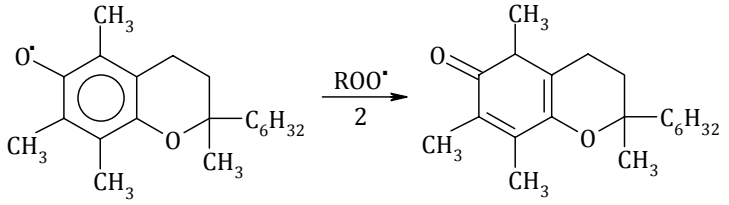
თუმცა ალკოქსილური რადიკალებით პოლიუჯერი ლიპიდების ჟანგვის ინიცირებისას α-ტოკოფეროლის ანტიოქსიდანტური ეფექტურობა (რეაქცია 8.94) უმნიშვნელოა, რამდენადაც K_{93} მცირედ აღემატება K_{94}-ის მნიშვნელობას:

$$RO^{\bullet} + RH \rightarrow ROH + R^{\bullet} \qquad 8.94$$

ვარაუდობენ, რომ თავისუფალი რადიკალების საკმაოდ ინტენსიური ინიცირებისას α-ტოკოფეროლთან მათი რეაქცია ორ სტადიად მიმდინარეობს. პირველ სტადიაზე წყალბადის ატომის მოხლეჩა ხდება α-ტოკოპეროქსილ-რადიკალის წარმოქმნით (რეაქცია 8.95), ხოლო შემდგომ α-ტოკოფერილ-ქინონი წარმოიქმნება (რეაქცია 8.96). ამ უკანასკნელის გენერირება ექსპერიმენტულადაა დადასტურებული.



8.94



8.95

აღნიშნულის მიუხედავად, არსებობს მოსაზრება იმის შესახებ, რომ α-ტოკოფეროქსილ-რადიკალის სხვა რადიკალებთან ურთიერთქმედებისას არა α-ტოკოფერილქინონი, არამედ შესაბამისი ადუქტი წარმოიქმნება.

ალკილპეროქსიდული რადიკალების გენერაციის დაბალი სიჩქარეებისას α-ტოკოპეროქსილ-რადიკალებს ერთმანეთთან ურთიერთქმედება და დიმერული ფორმების წარმოქმნა შეუძლიათ. ბიოლოგიურ სისტემებში α-ტოკოფეროქსილ-რადიკალის ასკორბინმჟავასთან, ცისტეინთან ან აღდგენილ გლუტათიონთან რეაქციის შედეგად შესაძლებელია საწყისი α-ტოკოფეროლის რეგენერირება. განსაზღვრულია შესაბამისი რეაქციის სიჩქარის კონსტანტა, რომელიც $1.55 \cdot 10^{6}\ M^{-1} \cdot წმ^{-1}$-ის ტოლია. ცისტეინითა და გლუტათიონით α-ტოკოფეროქსილ-რადიკალის აღდგენის სიჩქარე ასკორბინმჟავასთან შედარებით ერთი რიგით ნაკლებია, მაგრამ თუ გავითვალისწინებთ აღდგენილი გლუტათიონის ორგანიზმში მაღალ შემცველობას, ეს ნივთიერება ასკორბინმჟავასათვის შეიძლება განხილულ იქნას როგორც მნიშვნელოვანი მაგენერირებელი აგენტი. უფრო მეტიც, ექსპერიმენტული მონაცემები მიუთითებენ, რომ არსებობს ცილური ბუნების ფაქტორი, ანუ ფერმენტი, რომელიც α-ტოკოპეროქსი-რადიკალის აღდგენილ გლუტათიონთან რეაქციას აკატალიზებს.

ზევით განხილული რადიკალური რეაქციების გარდა, α-ტოკოფეროლი ეფექტურად ახორციელებს სინგლეტური ჟანგბადის დეტოქსიკაციას. ეს პროცესი ორი ტიპის რეაქციას მოიცავს: ფიზიკურ "ჩაქრობას", რომლის დროსაც α-ტოკოფეროლის ჟანგვა არ ხდება, და ქიმიურ ურთიერთქმედებას, რომელიც მისი ჟანგვით მიმდინარეობს. პოლარულ და განსაკუთრებით არაპოლარულ გამხსნელებში ფიზიკურ ჩაქრობას უპირატესობა აქვს, რამდენადაც ამ რეაქციის სიჩქარის კონსტანტა (გამხსნელის ტიპისაგან დამოკიდებულებით $1–8 \cdot 10^{8}\ M^{-1} \cdot წმ^{-1}$) მნიშვნელოვნად აღემატება სინგლეტური ჟანგბადით α-ტოკოფეროლის ჟანგვის სიჩქარის კონსტანტას ($1–4 \cdot 10^{7}\ M^{-1} \cdot წმ^{-1}$).

ბოლო პერიოდში განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებში α-ტოკოფეროლისა და სხვა ბუნებრივი ანტიოქსიდანტების შემცველობას, რამდენადაც მათი ჟანგვითი მოდიფიკაცია საწყის პოზიციადაა მიჩნეული ათეროსკლეროზის განვითარებაში. ნაჩვენებია, რომ

α-ტოკოფეროლის შემცველობა ერთ მოლეკულა ლიპოპროტეინზე 6 მოლეკულას შეადგენს და ეს 200–300-ჯერ აღემატება სხვა ანტიოქსიდანტების (γ-ტოკოფეროლის, კროტინოიდების და უბიქინონ Q_{10}-ის) შემცველობას. დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების *in vitro* ჟანგვისას, ტოკოფეროლი, რომლის შემცველობაც მათი ჟანგვითი რეზისტენტობის განმსაზღვრელია, პირველ რიგში იხარჯება. ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემაში და მთელი რიგი დაავადებებისას, რომელთაც თავისუფალრადიკალური რეაქციების აქტივაცია ახასიათებთ, α-ტოკოფეროლის როლი უაღრესად მაღალეფექტურია.

ვიტამინ C (ასკორბინმჟავა) წყალში ადვილხსნადი ანტიოქსიდანტია. სისხლის პლაზმაში პოლიმორ-ფულბირთვიანი ლეიკოციტებით, ან პეროქსიდული რადიკალების გენერირებადი სისტემით ინიცირე-ბული ფოსფოლიპიდების, ტრიაცილგლიცერიდების და ქოლესტეროლის ეთერების ჟანგვა მხოლოდ ენდოგენური ასკორბინმჟავას სრული უტილიზაციის შემდეგ შეინიშნება, იმ დროს როცა შარდმჟავა, ბილირუბინი, α-ტოკოფეროლი და აღდგენილი გლუტათიონი შედარებით მაღალი კონცენტრაციებით მაინც არიან შემორჩენილი. გარდა ამისა, ასკორბინმჟავა ჟანგბადის ანიონ-რადიკალის საუკეთესო დამჭერს წარმოადგენს. მოდელურ სისტემებში რკინის ან სხვა ცვალებადი ვალენტობის მქონე მეტალთა იონების თანამყოფობისას, ასკორბინმჟავას პროოქსიდანტური მოქმედების გამოვლენაც შეუძლია (ფენტონის რეაქციაში რთავს Fe^{2+}-ის იონებს). ასკორბინმჟავას პრო- და ანტიოქსიდანტურ თვისებათა ბალანსი პროოქსიდანტური მოქმედების უპირატესობით ხასიათდება.

მაღალი ანტიოქსიდანტური აქტივობა გააჩნია ზოგიერთ ჰორმონს, კერძოდ ფენოლური ჯგუფის შემცველ ესტროგენებს (მდედრობით სასქესო ჰორმონებს) – ესტრადიოლს, ესტრიოლს და ესტრონს. ამ ნივთიერებათა ქიმიური მოდიფიკაცია და ჟანგვითი სტრესის განვითარებისას მიღებული წარმოებუ-ლების ანტიჟანგვითი და დამცველი მოქმედების კვლევა შეიძლება პერსპექტიულ მიმართულებად იქცეს ახალი – ენდოგენურ ანალოგებთან შედარებით უფრო ეფექტური ანტიოქსიდანტების შესაქმნელად.

ფენოლური ნაერთებისაგან განსხვავებით ბიოლოგიურად აქტიურ ქინონებს – უბიქინონს (კოენზიმ Q-ს) და ვიტამინებს K_1-ს (ფილოქინონს), K_2-ს (მენაქინონს) და K_3-ს (მენადიონს) თავის სტრუქტურაში "მოძრავი" წყალბადის ატომი არ გააჩნიათ, რათა თავისუფალრადიკალურ ურთიერთქმედებაში შესვლა შესძლებოდათ. მიუხედავად ამისა, არსებული ექსპერიმენტული მონაცემები იმაზე მიუთითებენ, რომ უბიქინონსა და K-ჯგუფის ვიტამინებს ეფექტური პოტენციალური ანტიოქსიდანტური თვისებები აქვთ და ამის გამო ბიოლოგიურ მემბრანებს თავისუფალრადიკალური დამაზიანებელი მოქმედებისაგან იცავენ. დადგენილია, რომ ანტიოქსიდანტურ თვისებებს ამ ნივთიერებათა აღდგენილი ფორმები ფლობენ, რადგან უჯრედში სხვადასხვა ფლავოპროტეინებით კატალიზებულ ჟანგვა-აღდგენითი რეაქ-ციების შედეგად მუდმივ რეგენერაციას განიცდიან. თავისუფალ რადიკალებთან აღდგენილი ფორმების რეაქციათა სიჩქარის კონსტანტები მნიშვნელოვნად აღემატება ქინონების შესაბამისი პარამეტრის სიდიდეებს. მაგ., აღდგენილი K-ვიტამინის რეაქციას ალკილპეროქსიდულ რადიკალთან $5.8 \cdot 10^6\ M^{-1} \cdot$ წმ$^{-1}$-ის ტოლი რეაქციის სიჩქარის კონსტანტა გააჩნია.

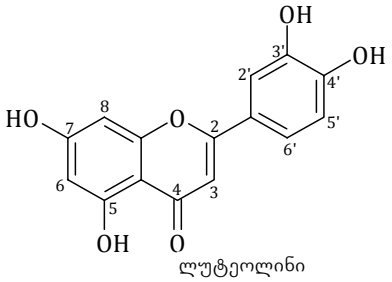
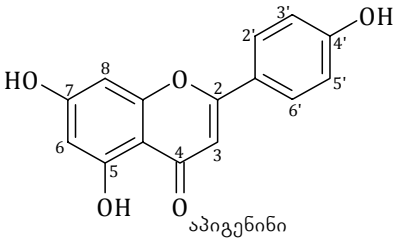
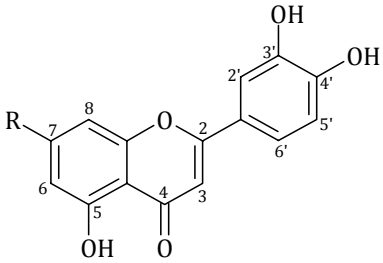
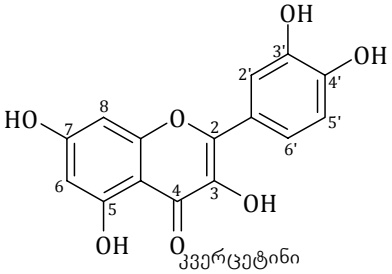
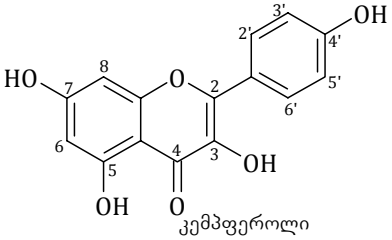
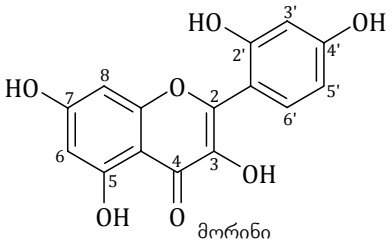
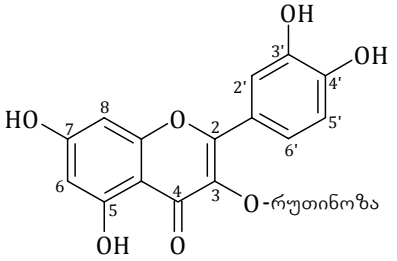
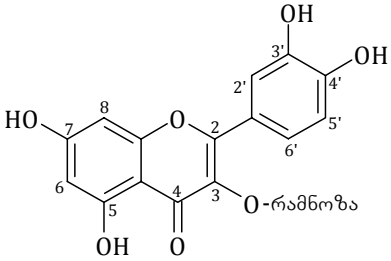
გამოსახული ბიოლოგიური აქტივობით გამოირჩევიან სინთეტური ქინონები და მათ რიცხვში *o*-ბენზოქინონის წარმოებულები. ეს ნივთიერებები საუკეთესო დამცველ ეფექტს ავლენენ თავის ტვინის, გულის, თირკმელების იშემიისა და რეპერფუზიისას. *o*-ბენზოქინონის წარმოებულები მიტოქონდრიებისა და მიკროსომების ელექტრონის-სატრანსპორტო ჯაჭვის კომპონენტებით ადვილად აღდგებიან დიოქსი-ბენზოლად, რომელთაც უნარი აქვთ თავისუფალ რადიკალებს გადასცენ ჰიდროქსილის ჯგუფის წყალბადატომები.

ბოლო პერიოდში განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა მცენარეული წარმოშობის ყველაზე გავრ-ცელებული პოლიფენოლური ნაერთების – ფლავონოიდების ანტიოქსიდანტური აქტივობის კვლევას და ამ თვისებაზე დაყრდნობით მათი ფართო პრაქტიკული გამოყენების პერსპექტივებს. ამდენად, შედარ-ებით დეტალურად წარმოვადგენთ არსებულ ინფორმაციას.

ცხრილში 8.4 მოცემულია ფლავონოიდების ძირითადი კლასების მნიშვნელოვანი წარმომადგენლები და მათი სტრუქტურული ფორმულები.

ცხრილი 8.4

ფლავონოიდების ძირითადი კლასები

ფლავონოიდების კლასი	აგლიკონები	გლიკოზიდები (გალატები)
ფლავონები	 ლუტეოლინი  აპიგენინი	 ლუტეოლინი-7-გლუკოზიდი R-O-გლუკოზა
ფლავონოლები	 კვერცეტინი  კემპფეროლი  მორინი	 O-რუთინოზა რუთინი (3-რამნოგლუკოზილ კვერცეტინი)  O-რამნოზა კვერცეტინი

ფლავონოიდები (ლათ. *flavus*-ყვითელი) თავდაპირველად P-ვიტამინური აქტივობის მქონე ნაერთებად იქნენ იდენტიფიცირებული. ჯერ კიდევ გასული საუკუნის 30-იან წლებში გამოჩენილმა უნგრელმა ბიოქიმიკოსმა სენტ-დიორდიმ თანამშრომლებთან ერთად პირველებმა აღწერეს P-ჯგუფის ვიტამინები და დაადგინეს მათი პოლიფენოლური ბუნება. მომდევნო წლებში ნაჩვენები იქნა, რომ ფლავონოიდები მკაფიოდ გამოხატულ ანტიალერგიულ, ანტიკანცეროგენულ, აგრეთვე ანთებისა და ვირუსსაწინააღმდეგო თვისებებს ფლობენ და რომ ხანდაზმული ადამიანების დიეტაში მათი მაღალი შემცველობის პროდუქტთა (ჩაი, ვაშლი, ხახვი) ჩართვა საგრძნობლად აქვეითებს გულის კორონალურ და სისხლძარღვთა

დაავადებების რისკ-ფაქტორს. მწვანე მცენარეებში ისინი ფოტოსინთეზის სინათლის ფაზის ზოგიერთ რეაქციაში მონაწილეობენ და ელექტრონთა ტრანსპორტის კატალიზს, აგრეთვე ფოტოფოსფორილებასთან დაკავშირებულ იონური არხების ფუნქციების რეგულაციას ახორციელებენ. გარდა ამისა, წარმოადგენენ რა ულტრაიისფერი და ხილული სხივების მშთანთქმელებს, მცენარეები მათ სინათლის ფილტრებად იყენებენ და ქლოროპლასტებს ფოტოდინამიური დაზიანებისაგან იცავენ.

ფლავონოიდების ბიოლოგიური აქტივობის ერთ-ერთ თავისებურებას ორგანიზმში იმ პოტენციური სამიზნეების ფართო სპექტრი წარმოადგენს, რომლებზეც ისინი ახდენენ ზემოქმედებას. არავითარ ეჭვს არ იწვევს ის, რომ მათი ბიოლოგიური აქტივობის მრავალფეროვნება მოლეკულაში არსებული რეაქტიული ჰიდროქსილისა და კარბონილის ჯგუფების არსებობითაა განპირობებული. ბიოლოგიურ სისტემებში ამ ნივთიერებებს სხვადასხვა ქინონებად გარდაქმნის უნარი აქვთ. ამ უკანასკნელთ ცილა-ფერმენტების სპეციფიკურ ფუნქციონალურ ჯგუფებთან ურთიერთქმედება შეუძლიათ, რის გამოც იცვლება მათი როგორც მიკროსომული სტრუქტურა, ასევე კატალიზური თვისებები. ამ მხრივ განსაკუთრებით აქტიური ფლავონოიდების აგლიკონებია; თუმცა მცენარეში მყოფი და ადამიანის ორგანიზმში მოხვედრილი ფლავონოიდების უმრავლესობა გლიკოზიდების სახითაა. ესაა ფლავონოიდების (აგლიკონების) მოლეკულები, რომლებიც ჰიდროქსილის ჯგუფებით სხვადასხვა მონო და ოლიგოსაქარიდებითაა გლიკოზირებული. ფლავონოიდებს მეთილირება და აცეტილირებაც შეუძლიათ.

ტერმინი "P-ვიტამინური აქტივობა" უპირველეს ყოვლისა გულისხმობს პოლიფენოლების უნარს შეამციროს სისხლის კაპილარის კედლის განვლადობა და სიმყიფე. მეორე მხრივ კი მთელი რიგი პარამეტრებით ფლავონოიდები არ შეიძლება მიკუთვნებულ იქნან ვიტამინებთან. საქმე იმაშია, რომ ვიტამინი P ეფექტურად თრგუნავს ფერმენტ გიალურონიდაზას, რომელიც კაპილარების კედლების გაფაშარავებისა და განვლადობის ზრდის ხელშემწყობი ნივთიერების – ჰიალურონმჟავას ჰიდროლიზურ დაშლას აკატალიზებს. რამდენადმე მოგვიანებით ჩამოყალიბდა P-ვიტამინური აქტივობის ანტიოქსიდანტური ჰიპოთეზა. მის პირველდაწყებით ვარიანტში ნაგულისხმევი იყო, რომ ფლავონოიდები ჟანგვისაგან იცავენ "ჭეშმარიტ" კაპილარგამამაგრებელ აგენტებს, რომელთაც ასკორბინმჟავა და ადრენალინი მიეკუთვნებიან. თუმცა მოდელურ ცდებში ფლავონოიდებთან ასკორბინმჟავისა და ადრენალინის ერთდროულად მოქმედებისას სინერგიზმის ეფექტის მიღება ვერ მოხერხდა. ამავე დროს ნაჩვენები იქნა, რომ ფლავონოიდები ჟანგბადისა და აზოტის აქტიური ფორმების ინტენსიურ დამჭერებს წარმოადგენენ. აქედან გამომდინარე, თანამედროვე შეხედულებებით ანთებითი პროცესებისას P-ვიტამინურ ეფექტში მნიშვნელოვანი წილი შეაქვს ფლავონოიდების პირდაპირ ანტიოქსიდანტურ მოქმედებას, რომელიც კაპილარის კედლის სტრუქტურას ბიორადიკალების დამაზიანებელი გავლენისაგან იცავს.

სადღეისოდ საყოველთაოდაა მიღებული ბიოლოგიურ სისტემებში ფლავონოიდების ანტიოქსიდანტური მოქმედების შემდეგი სამი მოლეკულური მექანიზმის არსებობა:

- რეაქციები ბიორადიკალებთან (ანტირადიკალური მოქმედება);
- ცვალებადი ვალენტობის მქონე მეტალთა იონების დაკავშირება (მახელატირებელი მოქმედება);
- პროოქსიდანტური ფერმენტების ინჰიბირება.

მოდელურ სისტემაში, რომელზეც ჰიდროქსილის რადიკალების წყაროდ წყლის სონოლიზი (აკუსტიკური დისოციაცია), ხოლო დასაჟანგ სუბსტრატად ფოსფოლიპიდური ლიპოსომები გამოიყენებოდა, გამოკვლეულ იქნა ყურძნის (*vitis finfera*) მარცვლებიდან მიღებული პროციანიდინების ანტირადიკალური აქტივობა. აღმოჩნდა, რომ ამ ნივთიერებებს α-ტოკოფეროლთან შედარებით მნიშვნელოვნად ძლიერი ანტირადიკალური მოქმედება გააჩნიათ არამხოლოდ ლიპიდების თავისუფალრადიკალური (ზეჟანგური) ჟანგვის ინიციატორებისადმი, არამედ ჯაჭვის გაგრძელებისა და ტერმინაციის სტადიაზე წარმოქმნილი ალკოქსილური და ალკილზეჟანგური რადიკალებისადმი მიმართებაში.

დაბალი აღმდგენელი პოტენციალის წყალობით ფლავონოიდების უმრავლესობა ადვილად ერთვება სხვადასხვა რადიკალებთან ერთელექტრონიან რეაქციებში. რადიოლიზისა და **ესრ**-სპექტროსკოპიის მეთოდთა გამოყენებით განისაზღვრა მაღალი ქიმიური აქტივობის მქონე ჰიდროქსილისა და სხვა რადიკალებთან ფლავონოიდების რეაქციის სიჩქარის კონსტანტები, ქიმიურად შედარებით ნაკლებად აქტიური ჟანგბადის ანიონ-რადიკალის მიმართ ამ პარამეტრის დადგენა ტექნიკური სირთულეების გამო ზოგიერთ შემთხვევაში არ ხერხდებოდა (ცხრილი 8.5).

ცხრილი 8.5

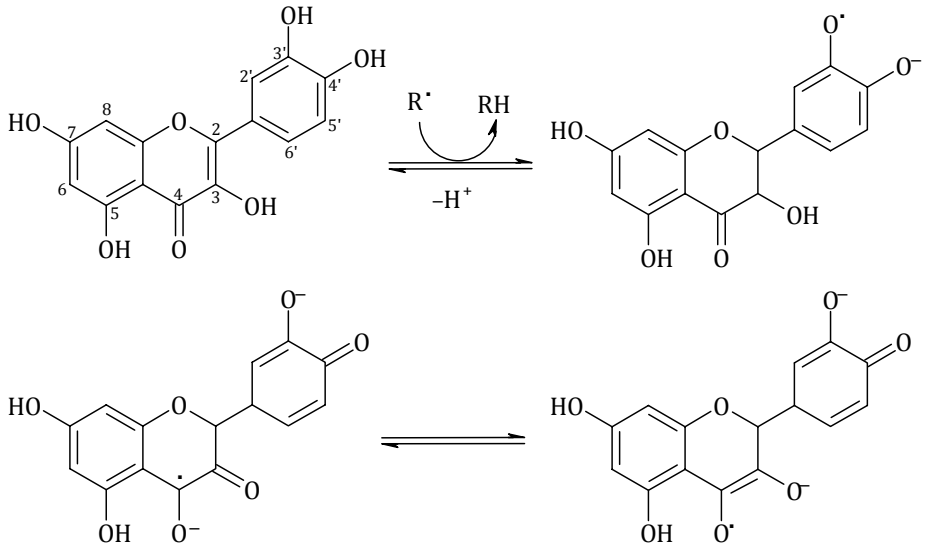
ფლავონოიდების რეაქციათა სიჩქარის კონსტანტების მნიშვნელობები სხვადასხვა რადიკალთან ურთიერთქმედებისას (გაზომილია იმპულსური რადიოლიზის მეთოდის გამოყენებით)

ფლავონოიდები	$^{\bullet}OH$ K, 10^8 $M^{-1} \cdot$ წმ$^{-1}$)	$^{\bullet}N_3$ K, 10^8 $M^{-1} \cdot$ წმ$^{-1}$)	$O_2^{\bullet-}$ K, 10^4 $M^{-1} \cdot$ წმ$^{-1}$)
დეჰიდროკვერცეტინი	103	43	-
კვერცეტინი	51	66	4.7
(-)-ეპიკატეხინი	64	51	6.8
ლუტეოლინი	130	41	-
კემპფეროლი	141	88	-
ეპიკატექინ-გალატი	-	-	43

ცხრილში 8.5 მოყვანილი მონაცემები საშუალებას გვაძლევენ გავაკეთოთ დასკვნა იმის შესახებ, რომ ფლავონოიდ-აგლიკონები თავისუფალი რადიკალების ეფექტურ დამჭერებს წარმოადგენენ და წყალში ხსნად მნიშვნელოვან ანტიოქსიდანტ ასკორბინმჟავასთან შედარებით საგრძნობ უპირატესობას ამჟღავნებენ. ამასთან, უაღრესად საგულისხმოა ფლავონოიდების ანტიოქსიდანტურ თვისებებსა და მათ სტრუქტურას შორის კავშირის დადგენა.

ფლავონოიდების სტრუქტურაში იმყოფებიან ჩანაცვლებულები (ჰიდროქსილის ჯგუფები), რომელიც ადვილად იჟანგებიან დაბალი აღდგენითი პოტენციალის მქონე სხვადსხვა აგენტით. მათი სელექტიური (შერჩევითი) ჟანგვა იწვევს სტრუქტურით და სპექტრული თვისებებით ერთმანეთთან ახლო მყოფი პროდუქტების წარმოქმნას. სხვადასხვა ოქსიდანტებისათვის პირველად სამიზნეს ფლავონოიდების B-ბირთვის ჰიდროქსილური (კატექოლური) ჯგუფები წარმოადგენს (ნახ. 8.14). მათი ჟანგვით სიცოცხლის ხანმოკლე პერიოდის მქონე სემიქინონური ანიონ-რადიკალი და შემდგომ შესაბამისი ორთოქინონები მიიღებიან. აქვე უნდა შევნიშნოთ, რომ B-ბირთვის კატექოლური ჯგუფი ოქსიდანტების მოქმედებისადმი არა ერთადერთი შესაძლო სამიზნეა. B-ბირთვში კატექოლური ჯგუფების არსებობის მიუხედავად ფლავონოიდების აგლიკონების დაჟანგვა შუალედი პროდუქტების წარმოქმნას იწვევს, რომლებიც 325 ნმ-ზე შთანთქმის მაქსიმუმის მქონე ქლოროფორმს შეიცავენ. რაც ფლავონებს და ფლავონოლ-3-გლიკოზიდებს შეეხებათ, რომელთა მოლეკულების C–3-თან ჰიდროქსილის ჯგუფებს არ შეიცავენ ან ჩანაცვლებულია, მათი ჟანგვისას ასეთი პროდუქტების წარმოქმნა არ შეინიშნება. ეს ფაქტი საფიქრებელს ხდის, რომ C–3 მდგომარეობაში არსებულ ჰიდროქსილის ჯგუფს შეუძლია რთულ შიდამოლეკულურ გარდაქმნათა პროცესში ჩართვა, რომელიც B-ბირთვის ჰიდროქსილზე ოქსიდანტების შეტევითაა ინიცირებული. ასეთ გარდაქმნათა შესაძლო მექანიზმი 8.97 განტოლებითაა წარმოდგენილი.

C–3 მდგომარეობაში ჰიდროქსილის არსებობა მნიშვნელოვნად ზრდის ფლავონოიდების ანტირადიკალურ აქტივობას. ცნობილია, რომ C–3-ჰიდროქსიშემცველი ფლავონოიდებისა და დიჰიდროფლავონოლების მოლეკულებს ბრტყელი აღნაგობა აქვთ, მაშინ როდესაც ფლავონების და დიჰიდროფლავონების B-ბირთვი მოლეკულის დანარჩენი ნაწილის მიმართ დახვეულია. მოლეკულის ბრტყელი კონფიგურაცია განაპირობებს გაუწყვილებელი ელექტრონის დელოკალიზაციას, ზრდის ფენოქსირადიკალის სტაბილურობას და ამით ანტირადიკალურ თვისებებს აძლიერებს. ჟანგბადის ანიონ-რადიკალის მიმართ ფლავონოიდების ანტირადიკალური თვისებები მათ სტრუქტურაში ჰიდროქსილის ჯგუფების რიცხვის ზრდასთან ერთად მატულობს. ასე მაგალითად, მაღალი ანტირადიკალური აქტივობა გამოვლენილია ეპიგალოკატეხინ-გალატისათვის, რომელსაც გალირების (C_3-ნაშთთან გალმჟავას მიერთების) შედეგად დამატებითი ჰიდროქსილის ჯგუფები უჩნდება. ამის საპირისპიროდ, რამდენადაც გლიკოზილირება კვერცეტინის ქიმიურად აქტიურ ჯგუფებს აბლოკირებს, მისი გლიკოზიდი-რუტინი ძლიერ დაქვეითებულ ანტირადიკალურ აქტივობას ამჟღავნებს.



8.97

ნახ. 8.14. B-ბირთვის კატექოლურ ჯგუფზე რადიკალური შეტევით ინიცირებული, შიდამოლეკულური გარდაქმნების შესაძლო მექანიზმი.

ფლავონოიდების მთელი რიგი, რომელთაც კატექოლური ჯგუფი და B-ბირთვში (ეპიგალოკატეხინ-გალატი) ან A-ბირთვში (კვერცეტაგეტინი) დამატებითი ჰიდროქსილი გააჩნია, NO-ს თანამყოფობისას პროოქსიდანტურ მოქმედებას ავლენენ, და პლაზმიდური **ДНმ**-ის *in vitro* დაზიანებას იწვევენ. ამასთან, ცალკეულად არც NO-ს და არც ფლავონოიდს მსგავსი ეფექტი არ გააჩნიათ.

კატექოლური ჯგუფისა და 2,3-ორმაგი კავშირის შემცველი B-ბირთვის მქონე ფლავონოიდების პროოქსიდანტური მოქმედება შეიძლება გაძლიერდეს ასკორბინმჟავასთან ურთიერთქმედების შედეგად. ეს იმითაა განპირობებული, რომ მოცემულ ფლავონოიდებს უფრო მაღალი რედოქს-პოტენციალი აქვთ, ვიდრე ასკორბინმჟავას და მისი ასკორბილ-რადიკალად დაჟანაგვა შეუძლიათ. თავის მხრივ მოლეკულური ჟანგბადით ასკორბილ-რადიკალის შემდგომი დაჟანგვა **ᲐᲐᲤ**-ის წარმოქმნას იწვევს. დიჰიდროკვერცეტინს, რომელსაც 2,3-მდგომარეობაში ორმაგი კავშირი არ გააჩნია, პირიქით, შედარებით დაბალი ჟანგვის პოტენციალი აქვს და ასკორბილ-რადიკალის აღდგენა შეუძლია. ამიტომ იგი ე.წ. ასკორბატ-დამცველ ფუნქციას ასრულებს. ამის შესახებ მოსაზრება პოსტულირებული იყო ჯერ კიდევ სენტ-დიორდის მიერ.

რეკომენდებული ლიტერატურა

Парк Д.В. *Биохимия чужеродных соединений*. М., Медицина, 1973.

Арчаков А.И. *Микросомальное окисление*. М., Наука, 1975.

Ляхович В.В., Цырлов И.Б. *Структурные аспекты биохимии монооксигеназ*. Новосибирск, Наука, 1978.

Ляхович В.В., Цырлов И.Б. *Индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков*. Новосибирск, Наука, 1981.

Метелица Д.И. *Активация кислорода ферментными системами*. М., Наука, 1982.

Тинсли И. *Поведение химических загрязнителей в окружающей среде*. М., Мир, 1982.

Арчаков А.И. *Оксигеназы биологических мембран*. М., Наука, 1983.

Угрехелидзе Д.Ш., Дурмишидзе С.В. *Поступление и детоксикация органических ксенобиотиков в растениях.* Тбилиси, Мецниереба, 1984.

Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. *Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям*. М., Наука, 1985.

Мишин В.М., Ляхович В.В. *Множественные формы цитохрома Р-450*. Новосибирск, Наука, 1985.

Дурмишидзе С.В. *Биохимия растений и охрана окружающей среды.* В кн.: “Биотрансформация ксенобиотиков в растениях”. Тбилиси, Мецниереба, 1988.

Скулачев В.П. *Энергетика биологических мембран*. М., Наука, 1989.

მ. გორდეზიანი, გ. კვესიტაძე. *ეკოლოგიის ქიმიური საფუძვლები.* თბილისი, 2000.

მ. გორდეზიანი, გ. ხატისაშვილი. *მემბრანული ქსენობიოქიმია*. თბილისი, 2005.

Kvesitadze, G., Khatisashvili, G., Sadunishvili, T., Ramsden, J.J. Biochemical Mechanisms of Detoxification in Higher Plants: Basis of Phytoremediation. Berlin, Heidelberg, Springer, 2006