

მ. გორდემიანი, გ. ხატისაშვილი, თ. ვარაზი,
მ. ყურაშვილი, გ. ადამია, მ. ფრუიძე

ქსენოლოგიის ბოგადი კურსი

თბილისი
2018

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

ქსენობიოქიმიის ზოგადი კურსი

საქართველოს აგრარული უნივერსიტეტი
ს. დურმიშიძის ბიოქიმიისა და ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი
ბიოლოგიური ქანგის ლაბორატორია

ანოტაცია:

წიგნი წარმოადგენს სახელმძღვანელოს, რომელშიც განხილულია ქსენობიოქიმიის საგნის არსი, კვლევის სფერო და პრობლემები. აღწერილია ცხოველურ და მცენარეულ ორგანიზმებში ქსენობიოტიკთა შეღწევის, განაწილებისა და მათი მეტაბოლური გარდაქმნების მექანიზმები, ქსენობიოტიკთა დეტოქსიკაციაში მონაწილე უჯრედული სტრუქტურები და ფერმენტული სისტემები. ყურადღება გამახვილებულია ციტოქრომ P450-შემცველ მონოოქსიგენაზას – ქსენობიოტიკების დეტოქსიკაციის პროცესის უმნიშვნელოვანესი ფერმენტული სისტემის ფუნქციონირების თავისებურებებზე.

სახელმძღვანელო განკუთვნილია უმაღლესი სასწავლებლების ქიმიური, ბიოლოგიური და სამედიცინო პროფილის მაგისტრანტებისა და პედაგოგებისათვის. იგი შეიძლება სასარგებლო აღმოჩნდეს მემბრანულ ბიოლოგიასა და ტოქსიკოლოგიაში მომუშავე სპეციალისტებისათვის.

რედაქტორი:

ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი შ. რუხაძე

რეცენზენტები:

ბიოლოგიის აკადემიური დოქტორი ი. აბდუშელიშვილი

ბიოლოგიის აკადემიური დოქტორი ზ. ქუჩუკაშვილი

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

ISBN 978-9941-8-0340-6

შესავალი. ქსენობიოქიმიის საგანი და პრობლემები	5
თავი 1. ქსენობიოტიკთა შეთვისება და ორგანიზმში განაწილება	15
1.1 ნივთიერებათა შეთვისება პირის ღრუდან და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან.....	17
1.2 შეწოვა კანიდან.....	18
1.3. შეწოვა ფილტვებიდან.....	19
1.4 ტრანსპორტი ქსოვილურ ბარიერებში	20
1.5 ქსენობიოტიკთა განაწილება და კომპარტმენტაცია ცხოველურ უჯრედში	21
1.5.1 განაწილების კოეფიციენტი და ჰიდროფობული დაკავშირება.....	23
1.6 უცხო ნაერთებისა და მათი მეტაბოლიტების გამოყოფა ორგანიზმიდან	25
1.7 ნივთიერებათა შთანთქმა და გადაადგილება მცენარეში	29
1.7.1 ქსენობიოტიკთა შთანთქმა ფოთლებიდან.....	30
1.7.2 ქსენობიოტიკთა შთანთქმა ფესვებიდან.....	32
1.7.3 ქსენობიოტიკთა შეთვისება მცენარის თესლით	34
1.7.4 ქსენობიოტიკთა ტრანსპორტი მცენარეში.....	36
1.7.5 მცენარე – „მწვანე ფილტრი“ და ფიტორემედიაცია.....	37
თავი 2. ქსენობიოტიკები და ორგანიზმი.....	41
2.1 ქიმიური გარემო და ორგანიზმთა ქცევა.....	41
2.1.1 ტოქსიკანტთა დოზები და ტოქსიკური ზემოქმედების შეფასების კრიტერიუმები	45
2.1.2 ქსენობიოტიკთა ტოქსიკურობის გაძლიერება.....	48
2.2 გენეტიკური ფაქტორები და შიდასახეობრივი განსხვავებები	49
2.2.1 გლუკურონიდების წარმოქმნა	50
2.2.2 აცეტილირება.....	50
2.2.3 ესტერების ჰიდროლიზი.....	51
2.2.4 გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზა	52
2.3 ფიზიოლოგიური ფაქტორები	53
2.3.1 ასაკი და ფერმენტულ სისტემათა გენეზისი.....	53
2.3.2 სქესობრივი სხვაობები.....	54
2.3.3 ჰორმონები.....	55
2.3.4 ორსულობა.....	56
2.3.5 კვება და დიეტა.....	57
2.3.6 დაავადებები.....	57

2.4 გარემო ფაქტორები.....	58
2.4.1 სტრესი.....	58
2.4.2 მაიონიზებელი გამოსხივება.....	58
2.4.3 ქსენობიოტიკებით სტიმულირება	59
2.4.3.1 სტიმულატორებისა და ინჰიბიტორების ბუნება	60
2.4.3.2 სინერგიზმი (ზედდება).....	61
2.4.3.3 ტოლერანტობა მედიკამენტების მიმართ.....	62
თავი 3. ქსენობიოტიკთა მეტაბოლიზმი	64
3.1 ქსენობიოტიკების გარდაქმნა ღვიძლში	64
3.1.1 ჟანგვითი რეაქციები	70
3.1.2 აღდგენითი გარდაქმნები.....	75
3.1.3 ჰიდროლიზი	79
3.1.4 კონიუგაცია.....	81
3.2 ქსენობიოტიკთა დეტოქსიკაცია მცენარეში	86
თავი 4. დეტოქსიკაციური პროცესის ფერმენტული ბუნება.....	93
4.1 ოქსიგენაზები	94
4.1.1 ციტოქრომ 450-შემცველი მონოოქსიგენაზური სისტემა	97
4.1.1.1 მიკროსომული რედოქს-ჯაჭვის საწყისი კომპონენტები	98
4.1.1.2 ციტოქრომი b_5 - მიკროსომულ NADH-რედოქს ჯაჭვში ელექტრონთა შუალედი გადამტანი	102
4.1.1.3 ციტოქრომ P450.....	103
4.1.1.4 მონოოქსიგენაზური ცილი.....	111
4.1.1.5 მოლეკულური ჟანგბადი, როგორც ბიოლოგიური მქანგავი.....	116
4.1.1.6 მიკროსომული რედოქს-ჯაჭვის თავისებურებები	124
4.1.1.7 მემბრანები და მათი ფოსფოლიპიდური კომპონენტების როლი ქსენობიოტიკთა ჟანგვაში.....	127
4.1.1.8 ციტოქრომ P450-ის პეროქსიდაზული აქტივობა	132
4.1.2 პეროქსიდაზები	134
4.1.3 ფენოლოქსიდაზები.....	137
4.2 რედუქტაზები	143
4.2.1 ნიტრორედუქტაზები	144
4.2.2 დეჰალოგენაზები	148
4.3 ესტერაზები.....	149
4.4 ტრანსფერაზები	151

შესავალი. ქსენობიოქიმიის საგანი და პრობლემები

მთელ მსოფლიოში ყოველწლიურად 100 მილიონი ტონა ქიმიური პროდუქტი იწარმოება და მათი რაოდენობა დღითიდღე იზრდება. მრეწველობის, ტრანსპორტისა და სოფლის მეურნეობის ქიმიზაციის ინტენსიფიკაციას თან ახლავს ამ ნივთიერებებით გარემოს უზომო “გამდიდრება”. ასეთ ნაერთთა სიაშია ნავთობ-პროდუქტები, პესტიციდები, საღებავები, პლასტმასები, საყოფაცხოვრებო მოხმარების პროდუქტები, სამკურნალო საშუალებები, საკვები დანამატები, კოსმეტიკური საშუალებები და მრავალი სხვა. ამჟამად მათი საერთო რიცხვი 10 მილიონს აღემატება. “საერთო მოხმარების” ქიმიკატების რაოდენობა 700 ათასს შეადგენს, საიდანაც 690 ათასი საკვები პროდუქტებისა და ფარმაცევტული პრეპარატების შემადგენლობაში შედის.

ნორმალურ ორგანიზმში ჩამოთვლილი ნივთიერებები სრულიად შემთხვევით, ან თვით ადამიანის მიზანმიმართული ქმედებით გარედან ხვდება. ამიტომაც მათი საერთო სახელწოდება ქსენობიოტიკები (ბერძნ. „*ქსენოს*“ – უცხო, „*ბიოს*“ – სიცოცხლეს), რომელიც ორგანიზმისათვის უცხო (ეგზოგენურ) ნაერთთა სინონიმად გამოიყენება. ბიოქიმიაში ეს ორივე ტერმინი საყოველთაოდაა მიღებული, თუმცა პირობითია, რამდენადაც ერთი ორგანიზმისათვის ესა თუ ის ნივთიერება უცხო თუა, მეორე ორგანიზმისათვის იგი ბუნებრივად ითვლება. მაგალითად, მცენარეული წარმოშობის ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები (ალკალოიდები, გლიკოზიდები და სხვ.) ცხოველებისა და ადამიანისათვის ქსენობიოტიკებს წარმოადგენენ. მათ რიცხვს ეკუთვნიან აგრეთვე მიკროორგანიზმთა ცხოველმყოფელობის პროდუქტები, რომლებიც თავისი მოქმედებით ყველაზე მაღალტოქსიკურ სინთეზურ ნაერთებს აჭარბებენ კიდეც.

ქსენობიოტიკების მნიშვნელოვანი ნაწილი, კერძოდ ანთროპოგენულად (ადამიანის მონაწილეობით) მიღებული ორგანული ნაერთები წარმოების ზონიდან გარემოში ხვდებიან და აქ აბიოტურ

(თვითნებურ) გარდაქმნებს განიცდიან. ისინი ურთიერთქმედებენ ჰაერის ჟანგბადთან, რეაგირებენ ერთმანეთთან, იჟანგებიან ფოტოქიმიურად, პოლიმერიზდებიან და ა. შ. ამის შედეგად შეიძლება ახალი უფრო მაღალტოქსიკური პროდუქტი (ე. წ. „მეორადი დამბინძურებელი“) წარმოიქმნას. საერთოდ, გარემოში ქსენობიოტიკთა არაკონტროლირებადი რეგიონალური თუ გლობალური დაგროვება ორი ფაქტორით – ფუგიტიურობითა და მდგრადობით განისაზღვრება. ფუგიტიურობა – გამოყენების ზონიდან გარემოში გაღწევის უნარია და მისი სიდიდე ისეთი ფიზიკურ-ქიმიური პარამეტრებით განისაზღვრება, როგორებიცაა აქროლების უნარი, დიფუზიის უნარი, წყალში ხსნადობა, მოლეკულის პოლარობა და სხვ. მდგრადობაში კი იგულისხმება გარემოში მოლეკულის სტაბილურობა, ანუ ბიოტური და აბიოტური ფაქტორების ზემოქმედებისადმი ინერტულობა.

ბიოსფეროში ქსენობიოტიკების კონცენტრაციათა კატასტროფულმა ზრდამ, რასაც განსაკუთრებით გასული საუკუნის დასაწყისიდან დღემდე აქვს ადგილი, სერიოზული პრობლემები შეუქმნა ადამიანთა არამარტო ჯანმრთელობას, არამედ საერთოდ კაცობრიობის არსებობას. შეიძლება ითქვას, რომ შექმნილ სიტუაციას ცოცხალი ორგანიზმები სრულიად მოუშადადებელნი და მობილიზირებულნი არ დახვდნენ. უჯრედში ამოქმედებულია უცხო ნაერთთა წინააღმდეგ ბრძოლის საკმაოდ ეფექტური და მოქნილი მექანიზმები, რომლებიც შიდაუჯრედული მეტაბოლიზმის ნორმალურ კალაპოტში ქსენობიოტიკების „იძულებით ჩასმას“ ახორციელებენ. ქიმიური დაცვის სიცოცხლისეული ფუნქცია ქსენობიოტიკთა ბიოლოგიური აქტივობის მკვეთრ დაქვეითებას გულისხმობს და ბიოდეგრადაციული გზით მათი გაუვნებელყოფის ანუ დეტოქსიკაციის სახელწოდებითაა ცნობილი.

გარემოს ქიმიური დაბინძურების შედეგად მძიმე ეკოლოგიური სიტუაციის შექმნამ და ორგანიზმზე ქსენობიოტიკთა ზემოქმედების განუზომელმა მასშტაბებმა, თავის მხრივ, მათი

მეტაბოლიზმის გაძლიერებული კვლევა და შესაბამისად ახალი მეცნიერული დისციპლინის – ქსენობიოქიმიის დამოუკიდებელ მიმართულებად ფორმირება განაპირობა. ამ საგანს თავისი სათანადო თეორიული საფუძვლები და ტექნიკურ-მეთოდური მიდგომები გააჩნია. გარდა ამისა, იგი თავისებურ დარგთაშორის დისციპლინას წარმოადგენს, რამდენადაც ბიოქიმიის (კერძოდ, ენზიმოლოგიის), ორგანული ქიმიისა და ეკოლოგიური ქიმიის ასპექტებს იყენებს, ხოლო ფარმაცოლოგიისა და ტოქსიკოლოგიისათვის იგი საბაზისო საგნადაა ქცეული.

ქსენობიოქიმიის მიზანი უცხო ნაერთთა მეტაბოლიზმის მაკატალიზებელი ფერმენტული სისტემების კვლევაში, მათი მოქმედების მექანიზმისა და რეგულაციების გზების ძიებაში მდგომარეობს. სრული გარდაქმნის (დეტოქსიკაციის) პროცესში ცალკეულ ფერმენტთა შედარებითი წილის შესაფასებლად კვლევები ტარდება როგორც მთლიან ორგანიზმზე, ასევე ცხოველის პერფუზირებულ ორგანოებზე და იზოლირებულ უჯრედებზე, ასევე რეკონსტრუირებულ და მოლეკულურ-ფერმენტულ სისტემებზე.

ორგანიზმში ქსენობიოტიკთა მეტაბოლიზმი მათი ბიოლოგიური აქტივობის რეგულირებასაც მოიცავს და ამის ტიპური მაგალითი სამკურნალო პრეპარატებია. გარდაქმნის პროცესში ისინი ხშირად უფრო აქტიურ მდგომარეობაში გადადიან. მაგალითად, იპროზიანიდი კლინიკაში ანტიდეპრესანტად იხმარება, ხოლო მისი ნაწილობრივი გარდაქმნის (კერძოდ, დემეთილირების) შედეგად წარმოქმნილი იზონიაზიდი მძიმე მეტალებისადმი თვისობას (სწრაფვას) იძენს და ტუბერკულოზის თერაპიაში პოულობს გამოყენებას. მეტაბოლიზმის შედეგად ხშირად შედარებით ნაკლებად აქტიური ნივთიერებებიც წარმოიქმნება. საერთოდ, ქსენობიოტიკთა მეტაბოლიზმის პრინციპს ახალი სამკურნალო საშუალებათა შექმნის და მათი მოქმედების მექანიზმის შესწავლის საშუალებად იყენებენ. ამასთან დაკავშირებით ისიც უნდა შევნიშნოთ, რომ ამა თუ იმ დაავადებას ხანგრძლივი მკურნალობისას,

როდესაც რამდენიმე ფარმაცევტული პრეპარატის ერთდროულად გამოყენება ხდება, მათი ზემოქმედება ყოველთვის არაა სინერგიული (ზედდებული). არცთუ იშვიათად შეინიშნება მათი ქიმიური. ენზიმური და ფარმაცოლოგიური ურთიერთქმედება, რასაც უარყოფითი თანხმლები ეფექტები ახასიათებს. აღნიშნულიდან გასაგები ხდება ქსენობიოტიკებისადმი კლინიკისტების მზარდი დაინტერესება.

ცოცხალ ორგანიზმებში ფერმენტულ დეგრადაციას პრაქტიკულად ყველა ქსენობიოტიკი განიცდის და მასში მონაწილე ფერმენტთა კატალიზური აქტივობა ცხოველში უპირატესად ღვიძლში, თირკმელებში, ფილტვებში, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტსა და პლაცენტაში ვლინდება, ხოლო მცენარეში იგი ძირითადად ფესვებსა და ფოთლებში მქდავდება. ზოგად ასპექტში ქსენობიოტიკთა უჯრედული მეტაბოლიზმი ლიპიდებში მათი ხსნადობის დაქვეითების პარალელურად მოლეკულის პოლარობის ზრდაში და ამ გზით საბოლოო ჯამში ორგანიზმიდან სწრაფად გამოძევებაში მდგომარეობს. ცხოველებშიც და მცენარეებშიც შეღწეულ ქსენობიოტიკს გარკვეულწილად საერთო „ბიოლოგიური ბედი“ აქვს და ფუნქციონალიზაციის, კონიუგაციის და ელიმინაციის (გამოძევების) სამი აუცილებელი ფაზა (სტადია) უნდა გაიაროს. ქსენობიოტიკთა ბიოდეგრადაციის ზოგადი პროცესი უჯრედისათვის შედარებით „უმტკივნეულოდ“ მოსაგვარებელია, რადგან ამ შემთხვევაში ორი მნიშვნელოვანი ფაქტორი გადაეჯაჭვა ერთმანეთს. მოქმედებაში მოვიდა „ხელისა და ხელთათმანის“, ანუ ფერმენტისა და სუბსტრატის მოლეკულათა ინდუცირებული შესაბამისობის (კომპლემენტარობის) პრინციპი (დ. კოშლანდი, 1963 წ.), და თვით დეტოქსიკაციაში მონაწილე ფერმენტთა მოქმედების სპეციფიკურობა. ძალიან მოკლედ შევეცადოთ ავხსნათ ამ მოვლენის ბიოქიმიური არსი:

ქსენობიოტიკთა უმრავლესობა უპირატესად წყალში უხსნად (ჰიდროფობულ) ნაერთებს მიეკუთვნებიან. სამაგიეროდ, ისინი

საუკეთესოდ იხსნებიან ცხიმებში ანუ ლიპოფილურები არიან. ამ თვისებების გამო ორგანიზმში შეღწევის შემდეგ ქსენობიოტიკები ძირითადად ბიომემბრანებში (ფოსფოლიპიდური შემადგენლობის სტრუქტურებში) და ცხიმებში დეპონირდებიან. ფიზიოლოგიური მდგომარეობის ცვლილებისას (ორსულობისას, შიმშილობისას, სტრესული სიტუაციებისას და სხვ.) ცხიმები დაშლას იწყებენ და მათთან ერთად ქსენობიოტიკებიც სისხლში გამოდიან (ამიტომაც გასათვალისწინებელი, თუ რა საფრთხის შემცველია ორგანიზმის სწრაფი გახდომის ყოველგვარი მცდელობა და დიეტისას წონაში უზომოდ კლება!).

უჯრედში შეღწეული ქსენობიოტიკის დეგრადაციისათვის აუცილებელია მისი წინასწარი გააქტიურება, ანუ ლიპოფილური მოლეკულის ჰიდროფილურად გარდაქმნა, რადგან ფერმენტები, რომლებმაც მათი დეტოქსიკაცია უნდა განახორციელონ, უპირატესად წყლოვან ფაზაში ფუნქციონირებენ და ლიპოფილური სუბსტრატებისადმი „წვდომა“ არ გააჩნიათ. ჰიდროფობულობის დაქვეითება უცხო ნაერთის მოლეკულაში რომელიმე ფუნქციური პოლარული ჯგუფის (კარბოქსილის, ეპოქსიდის, ან ყველაზე ხშირად – ჰიდროქსილის) ჩანერგვით ან წარმოქმნით შეიძლება იქნას მიღწეული. ეს რეაქცია – ფუნქციონალიზაცია – მაღალი აქტივაციის ენერგიით ხასიათდება. ქსენობიოტიკის მოლეკულაში რამდენიმე ფუნქციური ჯგუფის შეყვანა კიდევ უფრო ეფექტურს ხდის მასზე ფერმენტთა ერთდროულ მოქმედებას და მოლეკულის განსაზღვრულ უბნებში სწრაფ ცვლილებებს უზრუნველყოფს. მამასადამე, ქიმიური თვალსაზრისით ამას თითქოსდა „უბრალო“ რეაქციას დიდი ბიოქიმიური დატვირთვა გააჩნია. ცხადი ხდება, რომ:

- რაც უფრო სწრაფად მოხდება ფუნქციონალიზაცია (ქსენობიოტიკის მოლეკულის გააქტიურება), მით უფრო დაჩქარდება მისი შემდგომი დეგრადაცია, ანუ ქსენობიოტიკის გაუვნებელყოფაში ფუნქციონალიზაციის საწყისი ფაზა

სრული დეგრადაციის სიჩქარის მაღლიმიტირებელ სტადიას წარმოადგენს და დეტოქსიკაციის პროცესის რეგულირებაც ამ რეაქციის ენერგეტიკული ბარიერის დამღევის დონეზე უნდა ხორციელდებოდეს.

ცოცხალ უჯრედში ფუნქციონალიზაციის ფაზაში ცენტრალურ პოზიციას ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზა იკავებს. სადღეისოდ სრულიად სარწმუნოდ შეიძლება ითქვას, რომ სუბსტრატთა მრავალფეროვნებით არც ერთ ფერმენტს არ ძალუძს მასთან კონკურენცია და ამ უპირატესობას მას უაღრესად დაბალი სუბსტრატული სპეციფიკურობის უნარი ანიჭებს.

მეტად საინტერესოა ციტოქრომ P450-ის ფუნქციათა ევოლუცია. გენეზისით და ასაკით იგი ჩვენს პლანეტაზე ცოცხალი ორგანიზმების გაჩენასთან უშუალოდ უნდა იყოს დაკავშირებული და თავდაპირველად დეტოქსიკაციაში მონაწილეობა მის კატალიზურ ფუნქციაში სულაც არ შედიოდა. ამ პერიოდში ქსენობიოტიკები საერთოდ არ არსებობდნენ. მოსახლეობის სიმცირე და მეჩხერიანობა, აგრეთვე საწარმოო ძალებისა და საწარმოო ურთიერთობათა დაბალი დონე გარემოს სისუფთავის მტკიცე გარანტიას ქმნიდა. უცხო ნაერთთა მიზერული კონცენტრაციები ბიოსფეროში ძლიერ განზავებას განიცდიდნენ და ამდენად ორგანიზმთა საცხოვრისი ეკოლოგიურად სუფთა რჩებოდა. ცხადია, ასეთ სიტუაციაში ციტოქრომ P450-ის ფუნქცია გაცილებით „ჰუმანური“ უნდა ყოფილიყო. მართლაც, იგი შიდაუჯრედულ ენდოგენურ მეტაბოლურ გზებს „აწესრიგებდა“ და ძირითადად ბუნებრივ კატალიზურ გარდაქმნებსა და ბიოსინთეზებში მონაწილეობდა. ცხოველში იგი სტეროიდების, პროსტაგლანდინების, ნაღვლის მჟავებისა და სხვა სინთეზში იყო ჩართული, ხოლო მცენარეში ეფექტურად მართავდა ფენოლების ნაერთების, ალკალოიდების და სხვა მეორეული წარმოშობის ნაერთთა ბიოსინთეზებს. გარემოში ქსენობიოტიკების გაჩენამ უჯრედის „შიდა მემბრანებში“ გარკვეული ადაპტაციური ხასიათის ცვლილებები და შესაბამისი

ფუნქციების შეტანა განაპირობა. წინა პლანზე ქსენობიოტიკთა დეტოქსიკაცია გამოვიდა და ამ პროცესის უმნიშვნელოვანესი სტადიის – ფუნქციონალიზაციის რეალიზება ციტოქრომ P450-მა შეითავსა. ამგვარად, ორი ფაქტორი – ფერმენტის სუბსტრატებისადმი კომპლემენტარობა და მისი უაღრესად დაბალი სუბსტრატული სპეციფიკურობა უჯრედში სრული ნაცვალგებით ამოქმედდა.

თავისი მნიშვნელოვანი როლის მიუხედავად აუცილებლად უნდა ითქვას, რომ ფუნქციონალიზაციის ფაზა ნაკლისაგან არაა დაზღვეული, რადგან ისევე, როგორც აბიოტური გარდაქმნებისას, აქაც საწყისი ფორმის ქსენობიოტიკმა შეიძლება გაცილებით მაღალტოქსიკური „მეორადი დამბინძურებელი“ წარმოქმნას. მაგალითად, საერთო ნარკოზისათვის ფართოდ გამოყენებული ქლოროფორმი ამ დროს ორგანიზმისათვის უაღრესად საშიშ ფოსგენად გარდაიქმნება ($\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{CCl}_2=\text{O}$), რომელიც მაღალტოქსიკური ნაერთია და ქიმიურ იარაღადაც კი გამოიყენებოდა; პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადი ბენზ(α)პირენი პროკანცეროგენს წარმოადგენს, რადგან ფუნქციონალიზაციის შედეგად ძლიერ კანცეროგენურ დიჰიდროეპოქსიდს იძლევა; პოპულარული ტკივილგამაყუჩებელი და სიცხის დამწვევი პრეპარატი პარაცეტამოლი წარმოქმნის მეტაბოლიტს, რომელიც მაღალი კონცენტრაციისას ღვიძლსა და თირკმელებს აზიანებს; ამდენად ამ ორგანოთა დაავადებისას აღნიშნული პრეპარატის გამოყენება მეტად სახიფათოა. ასეთი მაგალითების მრავლად მოყვანა შეიძლება.

კონიუგაციის (შეუღლების) ფაზაში გააქტიურებული ქსენობიოტიკი შიდაუჯრედულ დაბალმოლეკულურ (მონო-, დი-, და ტრისაქარიდებთან, ამინომჟავებთან, პეპტიდებთან და სხვ.) ან მაღალმოლეკულურ (პოლისაქარიდებთან, ცილებთან, ლიგნინთან და სხვ.) ნაერთებთან კავშირდება. ეს ფაზა უჯრედისათვის იმითაა მოხერხებული, რომ კონიუგირებული სახით ქსენობიოტიკს ნაწილობრივ ან სრულად აქვს დაკარგული ტოქსიკურობა, კონიუგატს

გააჩნია წყალში მაღალი ხსნადობა და ადვილდება მისი როგორც უჯრედშიდა გადაადგილება, ასევე უჯრედიდან გამოძევება.

კონიუგაცია ერთნაირადაა დამახასიათებელი ცხოველისა და მცენარისათვის. თუმცა მცენარეში ბიოპოლიმერების მრავალფეროვნების გამო, რომლებიც ქსენობიოტიკის ფუნქციონალიზებულ მეტაბოლიტს იკავშირებენ (ცელულოზა, ჰემიცელულოზა, სახამებელი, პექტინები და სხვ.), ეს სტადია უფრო მოცულობითია. ხშირად ცხოველურ ორგანიზმებში ფუნქციონალიზაციას და კონიუგაციას ორ დამოუკიდებელ პროცესად განიხილავენ, რადგან არსებული მონაცემებით კონიუგაციას (მაგ., გლუკურონიდების სინთეზს) პირველი ფაზის გარეშეც შეიძლება ჰქონდეს ადგილი. უფრო მეტიც, მთელ რიგ შემთხვევებში კონიუგაცია ჟანგვას, აღდგენას და ჰიდროლიზს წინ უსწრებს კიდევ. აქედან გამომდინარე რეკომენდებულია, რომ ქსენობიოტიკთა მეტაბოლიზმში ჟანგვის, აღდგენის და ჰიდროლიზის რეაქციებს ფუნქციონალიზაციის ნაცვლად პრეკონიუგაცია, ხოლო შეუღლების რეაქციებს საკუთრივ კონიუგაცია ეწოდება. კონიუგაციის სტადია ფერმენტ ტრანსფერაზებით კატალიზდება.

საინტერესო სურათი შეინიშნება მცენარეში. სარწმუნოდ იქნა ნაჩვენები (დ. უგრეხელიძე, ს. დურმიშიძე, 1984 წ.), რომ მცენარეში შეღწეული ქსენობიოტიკის კონიუგატების მნიშვნელოვანი ნაწილი თავდაპირველად ვაკუოლებში გროვდება, ხოლო შემდგომ თანდათანობით ტოვებენ მათ და დეტოქსიკაციას ძირითადად მაინც ჟანგვითი გზით განიცდიან. დღევანდელი გადასახედიდან ცხადი ხდება, რომ ამის მიზეზი უჯრედში ქსენობიოტიკის სიჭარბისას შესაბამისი ფერმენტების, კერძოდ, ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზას ენზიმური სიმძლავრის უკმარისობა შეიძლება იყოს და კონიუგატების სახით ვაკუოლებში მათი დროებითი დეპონირება უჯრედის იძულებით ღონისძიებას წარმოადგენს.

არსებითი როლის მიუხედავად კონიუგაციასაც გააჩნია ნაკლოვანი მხარე. როგორც აღვნიშნეთ, ამ დროს აქტიური ენდო-

გენური ნაერთების გარკვეული ნაწილის გამოყენება და შებოჭვა ხდება. რაც, თავის მხრივ, ამ ნაერთთა საგრძნობ დეფიციტს ქმნის. ამ შემთხვევაში კი უჯრედს დიდ კომპრომისზე წასვლა უხდება, რამდენადაც სიკვდილს „სიდუხჭირეში ცხოვრება“ ურჩევნია.

დეტოქსიკაციის დამამთავრებელ სტადიაზე უჯრედი ქსენობიოტიკისაგან საბოლოოდ თავისუფლდება. ამ ფაზაში ცხოველსა და მცენარეს შორის გარკვეული განსხვავებაა: ცხოველის ორგანიზმი გარდაუქმნელ ქსენობიოტიკის ნაწილს სრულად იცილებს, ხოლო ამ შესაძლებლობას მოკლებული მცენარე კონიუგირებული ქსენობიოტიკის დეპონირებას ახორციელებს. ხსნად კონიუგატებს იგი ვაკუოლებში, ხოლო უხსნადებს – უჯრედშორის სივრცეში აგროვებს. ამ განსხვავების მიუხედავად მექანიზმით ელიმინაციის ფაზა ცხოველსა და მცენარეში აბსოლუტურად ერთნაირია. ორივე შემთხვევაში პროცესში მეორეული მეტაბოლიტების გადატანაში სპეციალიზებული ფერმენტები ე. წ. ATP- ტრანსპორტერებია ჩართული, რომელთა დანიშნულებას საციცოცხლო პროცესებიდან უსარგებლო (მათ შორის უცხო ნაერთების) იზოლირება წარმოადგენს.

როგორც აღნიშნული იყო, მცენარეში გარდაუქმნელი ქსენობიოტიკის კონიუგატის ვაკუოლებში დეპონირება დროებითი აქტია და იგი ელიმინაციას წინ უსწრებს. ამ მოსაზრების სისწორეს ის ფაქტი ადასტურებს, რომ ქსენობიოტიკის შემცველ არეზე გარკვეული ექსპოზიციით დაყოვნების შემდეგ მცენარე თავისუფალ საკვებზე თუ გადაიტანება, კონიუგატები ვაკუოლებს ტოვებენ და მათი სრული მინერალიზაცია, ანუ ნახშირორჟანგად და წყლად დაშლა იწყება.

დეტოქსიკაციის სამფაზიანი პროცესის მექანიზმებისა და მათი რეგულირების კვლევის პარალელურად ქსენობიოქიმიამ ჯეროვან ყურადღებას უთმობს მის თანმხლებ ცვლილებებსაც, რასაც კერძოდ უჯრედის ჰომეოსტაზი (ფიზიოლოგიური პროცესების კოორდინირებულ ფუნქციონირების), მისი ენერგეტიკული

სტატუსი (ენერგიით მდიდარი ფოსფატებით ადენილატური სისტემის შევსების დონე) და იმუნური სისტემა განიცდის. როგორც ირკვევა, ცხოველს დაბალმოლეკულური ქსენობიოტიკების მიმართ იმუნიტეტი უზნდება და იგი ციტოქრომ P450-შემცველ მონოოქსიგენაზას ეყრდნობა. ფიტოიმიუნიტეტში ამ ფერმენტული კომპლექსის როლის დადგენა თავის მომავალ კვლევას მოელოდა.

თავი 1. ქსენობიოტიკთა შეთვისება და ორგანიზმში განაწილება

ჰაერში, წყალსა და ნიადაგში არსებული უცხო ნაერთების გარკვეული ნაწილი კვებითი ჯაჭვით საბოლოოდ ადამიანისა და ცხოველთა ორგანიზმებში ხვდება. მათი უარყოფითი გავლენისაგან არც მცენარის ორგანიზმია დაზღვეული. ქსენობიოტიკთა განსხვავებული კონცენტრაციების მოქმედებისას არაერთგვაროვან ეფექტებს შეიძლება ჰქონდეს ადგილი და მის მიხედვით არჩევენ:

- ქსენობიოტიკის მინიმალურად მოქმედ, ანუ ზღვრულ კონცენტრაციას, რომლის გავლენითაც ორგანიზმის ცხოველმყოფელობა შესამჩნევ, მაგრამ შექცევად ცვლილებებს ემორჩილება;
- ქსენობიოტიკით შედარებით მაღალ დოზას, რომელიც მკვეთრად გამოხატული მოწამვლით (პათოლოგიური ძვრებით) ხასიათდება;
- ქსენობიოტიკის ლეტალური დოზა, რომელიც მკურნალობის გარეშე ორგანიზმის დაღუპვით მთავრდება.

ორგანიზმში ქსენობიოტიკთა შეღწევა ძირითადად სხვადასხვა მემბრანულ ბარიერში მათი მოლეკულების ტრანსპორტს გულისხმობს. ცხოველში ასეთ ბარიერებს კუჭ-ნაწლავისა და თირკმლის ეპითელიუმები, ღვიძლის პარენქიმა, კანისა და პლაცენტის მემბრანები ქმნიან. ისინი შეიძლება რამდენიმე უჯრედის შემცველი ფენისაგან (მაგ., კანი და პლაცენტა), უჯრედის ერთი ფენისაგან (ნაწლავის ეპითელიუმი და ღვიძლის პარენქიმა), ან სულაც ერთ უჯრედზე თხელი ფენისაგან (უჯრედული მემბრანები) შედგებოდნენ.

ბიომემბრანებში ნივთიერებათა ტრანსპორტის რამდენიმე მექანიზმი ფუნქციონირებს. ესენია: მარტივი დიფუზია (გადაადგილება კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით); ფილტრაცია (გადაადგილება მემბრანის წყლოვან ფორებში), რომელიც

არსებითია მცირე (~0.4 ნმ-ის) ზომის ჰიდროფილური მოლეკულეებისათვის: პინოციტოზი (არაუჯრედული სითხის წვეთების შთანთქმა ვაკუოლებით), რომლის საშუალებითაც გარედან უჯრედში საკვები ნივთიერებები ხვდება; აქტიური ტრანსპორტი, რომლის დროსაც ნივთიერებები კონცენტრაციული გრადიენტის საწინააღმდეგო მიმართულებით გადაადგილდება და, ამდენად, ენერგო-დამოკიდებულ პროცესს წარმოადგენს.

ძირითადი მექანიზმი, რომლითაც უცხო ნივთიერება უჯრედული მემბრანის გავლით ტრანსპორტირდება, მარტივი დიფუზიაა. ამ პროცესის სიჩქარე მემბრანაში კონცენტრაციული გრადიენტის ($C_1 - C_2$), მშთანთქმელი ზედაპირის ფართობის (A) მემბრანის სისქისა (d) და ტრანსპორტირებადი ნივთიერების დიფუზიის კოეფიციენტის (K) ფუნქციას წარმოადგენს. ეს თანაფარდობა ფიკის კანონის თანახმად შემდეგნაირად გამოისახება:

$$\text{დიფუზიის სიჩქარე} = K \frac{A \cdot (C_1 - C_2)}{d} \quad (1)$$

ნივთიერების დიფუზიის კოეფიციენტი მის მოლეკულურ მასაზე, სივრცობრივ კონფიგურაციაზე, იონიზაციის ხარისხზე და ლიპიდებში ხსნადობაზეა დამოკიდებული.

ბიომემბრანები რთული დინამიკური ჰეტეროგენული სისტემებია. მარტივი დიფუზიის გზით მათში ადვილად ტრანსპორტირდება მხოლოდ არაიონიზებული მოლეკულები, რომლებიც ცხიმში ხსნადია. არაელექტროლიტები გადაადგილებას ცხიმში მათი ხსნადობის, ხოლო ელექტროლიტები – იონიზაციის ხარისხის და არაიონიზებული მოლეკულების ლიპიდებში ხსნადობის შესაბამისად განიცდიან. ორგანული ელექტროლიტების იონიზაციის ხარისხი ნივთიერების დისოციაციის კონსტანტისა და გარემოს pH-ის ფუნქციაა.

ორ სისტემას თუ pH-ის ერთნაირი მნიშვნელობა გააჩნია (მაგ., პლაზმასა და ზურგის ტვინის სითხეს), მაშინ მემბრანის ორივე მხარეზე უცხო ნაერთის კონცენტრაცია თანაბრდება. სისტემის

სხვადასხვა მხარეზე pH-ის განსხვავებული მნიშვნელობისას (მაგ., კუჭისა და ნაწლავის სანათურებს შორის) ნივთიერების კონცენტრაციაც განსხვავებულია.

1.1 ნივთიერებათა შეთვისება პირის ღრუდან და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან

პირის ღრუსა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში სამკურნალო პრეპარატებისა და სხვა ქსენობიოტიკების შეწოვა ძირითადად მარტივი დიფუზიით ხორციელდება. ლორწოვანი გარსის გავლით პირის ღრუდან ისინი უშუალოდ სისხლსა და ღვიძლში ხვდებიან, რომელიც მათი დეგრადაციის უმთავრეს პუნქტს წარმოადგენს. ამიტომ პირის ღრუდან შეწოვისას ამ ნივთიერებათა გარდაქმნის პერიოდი და სამკურნალო საშუალებათა აქტივობა მნიშვნელოვნად ხანგრძლივდება.

კუჭიდან შეწოვა ადრე უმნიშვნელოდ (ეთილის სპირტის გარდა) იყო მიჩნეული. შემდეგმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ ადამიანისა და ცხოველის კუჭიდან სწრაფად შეიწოვება ისეთი მჟავა ბუნების მქონე ნაერთები, როგორიც სალიცილმჟავა, ასპირინი ან ბარბიტურატებია. შეზღუდულად შეიწოვება მაღალ იონიზებული სულფომჟავები და ფუძური თვისებების ქინონები და ამინოპირინი, რომლებიც კუჭის pH-ზე იონიზაციას განიცდიან. ამიტომ ქსენობიოტიკების მთელი რიგი მემბრანათა წყლოვან ფაზაში ფილტრაციის საშუალებით ტრანსპორტირდება.

კუჭის ლორწოვანი გარსის მსგავსად ნაწლავის ეპითელიუმიც მარტივი დიფუზიის მექანიზმით ადვილად ატარებს ქსენობიოტიკთა არადისოცირებულ მოლეკულებს. მაღალ იონიზირებადი მჟავები და ფუძეები ნაწლავში ძალიან შენელებულად ტრანსპორტირდება და იქ შესაძლოა გარკვეულ როლს ლორწოსთან მათი კომპლექსწარმოქმნაც ასრულებდეს. ნაწლავის შიგთავსის pH-ის ცვლილება ქსენობიოტიკების იონიზაციაზე და,

შესაბამისად, შეწოვის ეფექტურობაზეც მოქმედებს. ამიტომ უცხო (არაუჯრედული) წარმოშობის ამინომჟავები, მონოსაქარიდები და პირიმიდინები ბუნებრივ ნაერთების ანალოგიურად აქტიური ტრანსპორტის გზით შეიწოვება. ნაწლავში ბაქტერიული ტოქსინებიც გადაადგილდებიან. საფიქრებელია, რომ ამ პროცესში პინოციტოზიც იყოს ჩართული.

კუჭ-ნაწლავიდან ქსენობიოტიკთა შეღწევაზე მთელი რიგი ფაქტორები ახდენენ გავლენას, კერძოდ:

- კუჭის დაჩქარებული დაცლა აქვეითებს მისი საშუალებით შეწოვას, მაგრამ ამ დროს ძლიერდება შეწოვა ნაწლავებიდან. ამ დროს პერისტალტიკა აუმჯობესებს შიგთავსის არევას, რაც, თავის მხრივ, ხელს უწყობს შეწოვას. ნაწლავის დაცლის დაჩქარება შეწოვაზე უარყოფითად მოქმედებს.
- ნაწლავებში სისხლის ნაკადის გაძლიერება და გულიდან ამოტყორცნილი სისხლის მოცულობის ზრდა ასევე ასტიმულირებს უცხო ნაერთთა შეწოვის სიჩქარეს.
- სხვა ნივთიერებების (კალციუმის, რკინის ან სხვა მეტალთა იონების) თანამყოფობას ზოგიერთი ქსენობიოტიკის (მაგ., ტეტრაციკლინის) უხსნადი ხელატური კომპლექსის წარმოქმნა და შეწოვის დაქვეითება შეუძლია.
- ძნელად ხსნადი სუსტი მჟავების ანიონების შეწოვა ადვილდება, თუ მათ ორგანიზმში ხსნადი მარილების სახით მიიღებს.

1.2 შეწოვა კანიდან

კანის ზედაპირი ლიპოპროტეინულ ბარიერს წარმოადგენს, რომელშიც სწრაფად მხოლოდ ცხიმში ხსნადი ნივთიერებები აღწევს. სამაგიეროდ, კანის შიდა ფენა (დერმა) ძლიერ ფოროვანია და მასში როგორც ლიპოფილური, ასევე ჰიდროფილური ნაერთები ადვილად შეიწოვება. გამოვლენილია უცხო ნაერთები, რომლებიც კანთან კონტაქტისას მის ავთვისებიან ზრდას იწვევენ.

ამ ტიპის ნაერთები შეიძლება გამოყენებულ იქნან მოხერხებულ ტესტებად კანცეროგენების ჟანგვაში. ქსენობიოტიკთა კანში შეღწევის მნიშვნელობაზე ის ფაქტიც მიუთითებს, რომ კეთრის საწინააღმდეგო სამკურნალო საშუალება დიტოფალი (დიეთილ-დითიოლიზოფტალატი) მხოლოდ კანიდან შეღწევისას არის ეფექტური და სხვა გზებით მიღებისას მისი მოქმედება არა-დამაკაფოფილებელია. აღნიშნულიდან გამომდინარეობს, რომ ადამიანის მიერ ყოფაცხოვრებაში ყოველდღიურად გამოყენებულ რეაგენტებთან კონტაქტისას დიდი სიფრთხილეა საჭირო. ადამიანის კანში ქლორირებული ნივთიერებების მოლეკულათა შეწოვა კანის სისქის, ცხიმოვანობის, ასაკისა და ქიმიური შემადგენლობის მიხედვით იცვლება.

1.3. შეწოვა ფილტვებიდან

ტრაქეადან შეწოვა მხოლოდ განსაზღვრული ნივთიერებებისთვისაა დამახასიათებელი და წყალში გახსნილ მდგომარეობაში ხორციელდება. ცხიმში ხსნადი მაღალი კუთრი წნევის მქონე აირები და მათი ორთქლი განსაკუთრებით ინტენსიურად ფილტვებიდან (პარენტერალურად) შეითვისება. ასეთ ნივთიერებათა შორისაა ანესთეტიკები, აზოტის მონოოქსიდი, ეთერები, ესტერები, ქლორირებული არომატული ნახშირწყალბადები და სხვ. სასუნთქი გზების გავლით ორგანიზმზე ზემოქმედებისას ქსენობიოტიკის ტოქსიკურობის ხარისხი (T) ჰაერის ე. წ. მოდიფიცირებული ფორმულით ფასდება:

$$T = \frac{c \cdot v \cdot t}{g} \quad (2)$$

სადაც c – ჰაერში ქსენობიოტიკის კონცენტრაციაა (მგ/ლ), t – ორგანიზმზე მისი ზემოქმედების დრო (წთ), v – ფილტვების სავენტილაციო მოცულობა (ლ/წთ), g – სხეულის მასა (კგ).

პარენტერალურთან შედარებით, ქსენობიოტიკის საკვებთან ერთად მიღებისას მოქმედების ეფექტი გაცილებით დაბალია, რაც იმის მაჩვენებელია, რომ უცხო ნივთიერებათა ძირითადი ნაწილი საჭმლის მომნელებელი სისტემით შეიწოვება.

1.4 ტრანსპორტი ქსოვილურ ბარიერებში

ცხოველის ორგანიზმში შეწოვის შემდეგ უცხო ნივთიერებებს ორი ქსოვილური ზღუდის დაძლევა უწევთ. ესენია ჰემატო-ენცეფალური (სისხლი – თავის ტვინი და სისხლი – ზურგის ტვინი) და პლაცენტარული ბარიერები. ორივე ზღუდე ლიპო-პროტეინული მემბრანების მსგავსი მოქმედებისაა და ქსენობიოტიკები მათში მარტივი დიფუზიის გზით გადაიტანება. გავრცელების სიჩქარე აქაც ლიპიდებში ნივთიერებათა ხსნადობის პროპორციულია. თავის ტვინის ზოგიერთი უბანი (მაგ., ჰიპოფიზი) ქსენობიოტიკების პოლარული მოლეკულებისათვის განვლადია. ბუნებრივი სუბსტრატები (ამინომჟავები, შაქრები და ა. შ.), აგრეთვე ქიმიურად მათი მსგავსი ქსენობიოტიკები ამ ბარიერში აქტიური ტრანსპორტის გზით გადაადგილდება.

პლაცენტა აქტიური მეტაბოლიზმის უნარის მქონე ქსოვილისაგან შედგება. იგი მშობლისა და ნაყოფის სისხლის მიმოქცევას შორის რთულ ბარიერს ქმნის. აქ ნივთიერებები ძირითადად მარტივი დიფუზიის გზით ტრანსპორტირდება და გადატანის სიჩქარე უპირატესად გადასატანი ნივთიერების მოლეკულის ზომაზეა დამოკიდებული. 1000-ზე მეტი მოლეკულური მასის ნივთიერებებისათვის პლაცენტა განუვლადია.

პლაცენტაში ქსენობიოტიკთა ტრანსპორტის კვლევა უმთავრესად ფარმაცევტულ პრეპარატებზეა ჩატარებული. ექსპერიმენტულად დადასტურებულია ეთილის სპირტის, ქლორჰიდრატის, პარალდეჰიდის, ზოგადი ტიპის ანესთეტიკების, სულფამიდების, ანტიბიოტიკების და ბარბიტურატების ადვილი გადასვლა მშობ-

ლიდან ნაყოფში. ნაჩვენებია აგრეთვე პლაცენტით ნარკოტიკების (მორფინის, ჰეროინის და სხვ.) ნაყოფში ადვილად შეღწევა. ცნობილია, რომ ნარკომანი დედის ახალშობილს გამოხატული აბსტინენციის (წამლისადმი დაუყოვნებელი მოთხოვნილების) სიმპტომები გააჩნია. იონიზაციის მაღალი ხარისხის, ლიპიდებში მცირედ ხსნადი ქსენობიოტიკები პლაცენტაში პრაქტიკულად განუვლადია.

1.5 ქსენობიოტიკთა განაწილება და კომპარტმენტაცია ცხოველურ უჯრედში

ცხიმში ადვილად ხსნად ქსენობიოტიკებს ცხიმოვან ქსოვილებში მარტივი განაწილების პრინციპით ლოკალიზაციის ტენდენცია აქვთ. ქიმიური სტაბილურობის გამო მათი გარკვეული რაოდენობა ხანგრძლივი დროის განმავლობაში მუდმივია, ანუ დაგროვებასა, მეტაბოლიზმსა და გამოყოფას შორის წონასწორობა მყარდება. ზოგიერთი პესტიციდი თავისუფალი სახით ცხიმში უშუალოდ არ გროვდება, მაგრამ ცხიმოვან ქსოვილებში ისინი ფუნქციონალიზაციის სტადიის გავლის შედეგად ეპოქსიდური მეტაბოლიტების სახითაა. ანტიბაქტერიული პრეპარატი სალიცილაზოსულფოპირიდინი სწრაფვას უპირატესად ცილებთან (ელასტინთან და კოლაგენთან) ავლენს და თავის მეტაბოლიტთან ერთად მუცლის, პლევრის ან სხვა სითხეებში გროვდება.

ქსენობიოტიკებს უნარი აქვთ დაუკავშირდნენ სისხლისა და ქსოვილთა ცილებს, რის შედეგადაც ისინი ბიოლოგიურ მემბრანებში აღარ ტრანსპორტირდებიან. პროცესის რაოდენობრივი მხარე დამოკიდებულია როგორც დაკავშირების ტიპის სისტემაზე, ასევე ცილის კონცენტრაციაზე.

ქსენობიოტიკთა დაკავშირებაში ხშირად ერთვება პლაზმის ალბუმინი. დადგენილია ისიც, რომ კონიუგაციაში ამ ცილის N-ბოლოს ამინომჟავური (სავარაუდოდ ასპარაგინმჟავას) ნაშთი

მონაწილეობს. ცილების ამ ნაწილში ენდოგენური სუბსტრატებიც (მაგ., ბილირუბინი და ცხიმმჟავები) უკავშირდებიან. უდღეურ ბავშვებში ბილირუბინის გლუკურონიდული კონიუგაცია სრულია და პიგმენტის დიდი ნაწილი ამ სახით სისხლში ტრანსპორტირდება, სადაც იგი პლაზმის ცილებს უკავშირდება. სულფამიდების მსგავს მედიკამენტებს, რომლებიც ასევე დიდ თვისობას ავლენენ პლაზმის ცილებთან, შეკავშირებული ბილირუბინის გამოძევება შეუძლიათ. ამის შედეგად ვითარდება სისხლის შრატში ბილირუბინის შემცველობის გაზრდა – ჰიპერბილირუბინემია და ბილირუბინით ტვინის დაზიანება. ცილებთან მდგრადი დაკავშირება შეიძლება მის სულფჰიდრილურ ჯგუფთა ურთიერთქმედებითაც განხორციელდეს.

ცილებთან აქტიურმა დაკავშირებამ შეიძლება ქსენობიოტიკთა მეტაბოლიზმის ინტენსივობა და სიჩქარე დაამუხრუჭოს. ამავე მიზეზით შეიძლება დაქვეითდეს თირკმელების გზით ქსენობიოტიკების გამოყოფაც. ზოგიერთი ანტიბიოტიკი და კანცეროგენი ნუკლეინმჟავებთან კავშირდება. აქტინომიცინი და აფლატოქსინი დნმ-თან კავშირდებიან და თრგუნავენ მასზე დამოკიდებული ცილის სინთეზს.

მრავალი უცხო ნაერთები და განსაკუთრებით კანცეროგენები (პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადები, აზონაერთები, ნიტროზამინები და სხვ.) ადამიანსა და ცხოველებში ავთვისებიანი ზრდის ინიციაციას იწვევენ. ითვლება, რომ დაზიანება ხორციელდება ცილებთან და ნუკლეინმჟავებთან უშუალოდ კანცეროგენის ან მისი მეტაბოლიტის ზემოქმედებით. ზოგიერთი ქსენობიოტიკი თვითონაა აქტიური ანუ პირდაპირი კანცეროგენი და უჯრედულ წარმონაქმნებთან ურთიერთქმედებით მათ დაზიანებას იწვევს. მათგან განსხვავებით, პროკანცეროგენები (არაპირდაპირი კანცეროგენები) მეტაბოლური გარდაქმნებით *in vivo* აქტიურდებიან და კანცეროგენად გარდაიქმნებიან.

ნუკლეინმჟავების პურინისა და პირიმიდინის ფუძეთა ზოგიერთი სინთეზური ანალოგი ქიმიური აღნაგობით იმდენად ახლოა ბუნებრივთან, რომ მათ დნმ-ისა და რნმ-ის ნუკლეოტიდების ჩანაცვლება შეუძლიათ და ტოქსიკურ მოქმედებას ავლენენ.

ქსენობიოტიკთა ორგანიზმში განაწილება გარკვეულ კომპარტმენტებში (ნაკვეთურებში) მათი ლოკალიზაციით მთავრდება. ეს სტადია წარმოადგენს უცხო ნივთიერებათა მეტაბოლიზმის საწყის (ნულოვან) ფიზიოლოგიურ ფაზას, რომლის შემდეგაც ქსენობიოტიკთა ბიოქიმიური გარდაქმნები იწყება.

1.5.1 განაწილების კოეფიციენტი და ჰიდროფობული დაკავშირება

ორგანიზმში შეღწევისას ქსენობიოტიკს ბიომემბრანების ლიპიდური ბარიერის დაძლევა უხდება. ამ პროცესის შესაფასებლად ქსენობიოქიმიში განაწილების კოეფიციენტისა და ჰიდროფობული დაკავშირების ცნებები გამოიყენება. პირველი პარამეტრი წყლოვან სისტემაში ფერმენტებთან მოქმედი მცირე მოლეკულების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მახასიათებელს წარმოადგენს.

ორ წონასწორულ ფაზაში მყოფი ნივთიერებათა მოცულობის კონცენტრაციული ფარდობა მუდმივია, ანუ

$$P = K \frac{C_1}{C_2} \quad (3)$$

სადაც C_1 და C_2 შესაბამისად წყლოვან და არაწყლოვან ფაზებში ნივთიერებების კონცენტრაციებია. წონასწორობის კონსტანტას (P), რომელიც მოცემულ სისტემას ახასიათებს, განაწილების კოეფიციენტს უწოდებენ. აღნიშნული თანაფარდობა იმ დაშვებიდან გამომდინარეობს, რომ ორფაზიან სისტემაში არ არსებობს გამხსნელსა და გახსნილ ნივთიერებათა შორის ურთიერთქმედება, რომელსაც განაწილების პროცესზე გავლენის მოხდენა შეუძლია. კონცენტრაციას გამოსახავენ ნივთიერების რაოდენობის ერ-

თეულით მოცულობის ერთეულში. მაშასადამე, განაწილების კოეფიციენტი არის წყლოვან და არაწყლოვან ფაზებში ნივთიერების წონასწორული კონცენტრაციების ფარდობა. ქსენობიოტიკებისათვის განაწილების კოეფიციენტის დასადგენად შერჩეულია სისტემა 1-ოქტანოლი-წყალი (ზოგჯერ გამოიყენება ჰექსანი-წყლის სისტემა).

გამოთვლები აჩვენებს, რომ არაგანშტოებული ნახშირწყალბადოვანი ჯაჭვის მქონე ნივთიერებებს წყლიდან 1-ოქტანოლში გადატანის საშუალო თავისუფალი ენერგია დაახლოებით წყლიდან ბიომემბრანაში გადატანის ექვივალენტურია, რაც დაახლოებით არის 2900 კჯ/მოლი.

განაწილების კოეფიციენტით შეფასებული იონიზებული ამინების ლიპოფილურობა შესაბამის ნეიტრალურ ფორმებთან შედარებით 3-4 რიგით დაბალია. ეს გარემოება გამორიცხავს ენდოპლაზმურ მემბრანაში იონიზებული ქსენობიოტიკებისა და ენდოგენური სუბსტრატების მეტაბოლიზმის შესაძლებლობას. ამით აიხსნება, თუ რატომ არ იჟანგება ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზით შიდაუჯრედული ნაერთების (ამინომჟავების, ორგანული მჟავებისა და სხვ.) მოლეკულები.

ჰიდროფობული დაკავშირება მოლეკულებს შორის ისეთ ურთიერთქმედებად შეიძლება ჩაითვალოს, რომელიც წყლის მოლეკულებთან ურთიერთქმედებაზე გაცილებით ძლიერია. იგი არაა განპირობებული კოვალენტური ან წყალბადური ბმებით, და არც ელექტროსტატიკური ან მოლეკულებს შორის მუხტის გადატანის ვან-დერ-ვალსის ძალებით. მოლეკულათა ურთიერთობას ენტროპიის შემცირება (თავისუფალი ენერგიის ზრდა) და გამხსნელის „სტრუქტურირება“ თუ ახლავს, ჰიდროფობული ურთიერთქმედების ტიპური მოდელი მიიღება. განაწილების მთავარ მამოძრავებელ ძალას ორგანული მოლეკულიდან სოლვატური გარსის შემოცლა წარმოადგენს, რომელიც წყალხსნარში მის ირგვლივაა წარმოქმნილი.

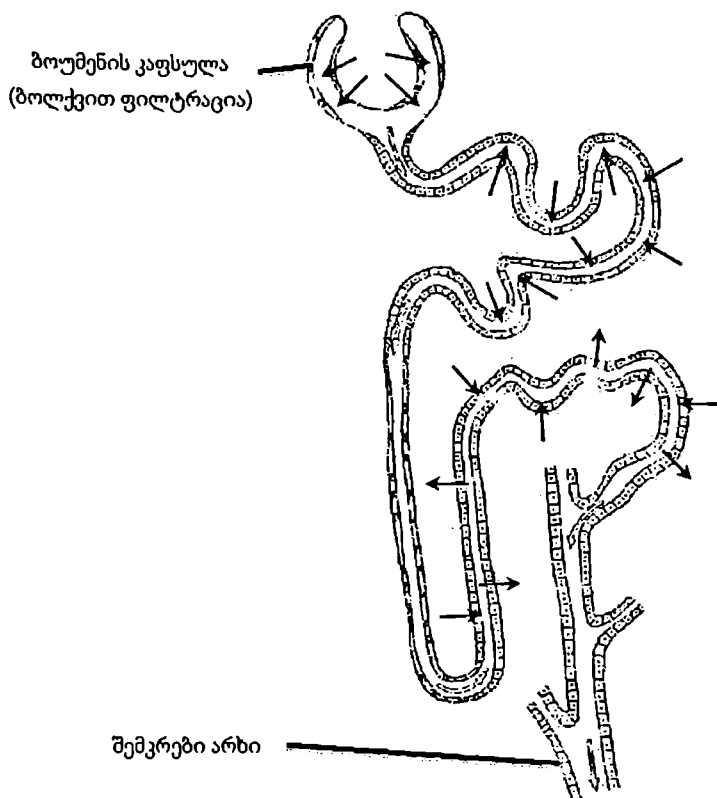
1.6 უცხო ნაერთებისა და მათი მეტაბოლიტების გამოყოფა ორგანიზმიდან

უცხო ნაერთები და მათი მეტაბოლიტები ცხოველური ორგანიზმიდან ძირითადად შარდთან და ნაღველთან ერთად გამოიდევენება. გარდა ამისა, მათი გამოძევება რძესთან ნერწყვთან, ამონასუნთქ ჰაერთან და აგრეთვე კუჭისა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ცალკეული უბნიდან სეკრეციის გზით ხორციელდება.

თირკმლიდან ქსენობიოტიკების შარდით გამოყოფა სამი გარკვეული პროცესისგან შედგება. ესენია: ბოჭკოვანი ფილტრაცია, აქტიური სეკრეცია და პასიური შეწოვა-გამოყოფა. ნივთიერებათა ელიმინაცია თირკმლის სტრუქტურულ-ფუნქციური ერთეულიდან – ნეფრონიდან ხდება (ნახ. 1). იგი ბოჭკოსაგან, ე. წ. ბოუმენის კაფსულისაგან და არხების სისტემისაგან შედგება. ბოჭკოვანი ფილტრაციის გზით პლაზმადან ულტრაფილტრატი და პირველადი შარდი ფორმირდება. ქსენობიოტიკებისა და მათი მეტაბოლიტების რაოდენობრივი შემცველობით სისხლის პლაზმა და ულტრაფილტრატი ანალოგიურია.

ბიოლოგიური მემბრანების მსგავსად ნეფრონის დისტალური (ქვედა) არხების ეპითელიუმში ლიპოპროტეინული ბარიერის ფუნქციას ასრულებს, ანუ ლიპიდში ხსნადი არაიონიზებული მოლეკულისათვის იგი განუვლადია. ამიტომ ულტრაფილტრატში გადასული არაიონიზებული ფორმის ნაერთები სისხლის ნაკადისაკენ უკუშეწოვას (რეაბსორბციას) განიცდიან, ხოლო ლიპიდებში მცირედ ხსნადი მოლეკულები ნაწილობრივ რეაბსორბირდებიან. შარდში უფრო იონიზებული მოლეკულები არხოვანი ეპითელიუმის გზით ულტრაფილტრატში გადადის. ამგვარად, როდესაც არხში გამავალი შარდი პლაზმაზე მეტად ფუძურია, სუსტი მჟავები შარდში ადვილად გადადიან, და პირიქით, არხოვანი შარდი თუ მჟავურია, მასში სუსტი ფუძეები ადვილად ხვდებიან. მაშასადამე, სუსტი ორგანული ელექ-

ტროლიტის გამოყოფის სიჩქარე მნიშვნელოვანწილად შარდის pH-ზე დამოკიდებული.



ნახ. 1. ნეფრონის აღნაგობის სქემა (განმარტება ტექსტში).

მაღალიონიზებული ძლიერი ორგანული მეჟვებისა და ფუძეების აქტიური ტრანსპორტით გამოყოფა, რასთანაც ნეფრონის პროქსიმალური (ზედა) არხებია დაკავშირებული, დაახლოებით ერთნაირი მექანიზმით, კერძოდ, მაღალი კონცენტრაციული გრადიენტის საწინააღმდეგო მიმართულებით გადაადგილებით ხდე-

ბა. ნივთიერებები, რომლებიც აქტიური ტრანსპორტისათვის ამ მექანიზმს იყენებენ, ერთმანეთთან კონკურენციაშია და ერთის გამოყოფის სიჩქარის ზრდა მეორის შესუსტებას იწვევს. ეს ფენომენი გამოყენებას პოულობს ფარმაკოლოგიურ პრაქტიკაში, როდესაც ერთი წამლის გამოყოფის დამუხრუჭება და სისხლში მისი დაყოვნების გახანგრძლივება ხდება საჭირო.

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან სისხლში გასული ქსენობიოტიკები კარის ვენის გავლით ღვიძლში გადაიტანება და სინუსოიდებით (ვენურ-კაპილარულ ქსელში ჩართული ენდოთელიუმით ამოფენილი ღრუებით) ღვიძლის პარენქიმატური უჯრედების მიერ შეიწოვება. აქედან ისინი მეტაბოლიტებისა და კონიუგატების არხით ნაღვლისაკენ ტრანსპორტირდება ან თირკმლიდან გამოსაძევებლად კვლავ ღვიძლის სინუსოიდურ სისხლძარღვში ბრუნდება. პარენქიმის უჯრედები მაღალი განვლადობის მემბრანებს შეიცავს, რის გამოც სისხლსა და ნაღველს შორის საზღვრები უაღრესად ფორიანია. მრავალი ნივთიერება ნაღველში ისეთივე კონცენტრაციითაა, როგორც სისხლში. გამონაკლისს წარმოადგენენ ისეთი მაღალი პოლარობის ნაერთები, როგორიც ნაღვლის მეშვეობით მარილები, ბილირუბინის გლუკურონიდი ან თვით ქსენობიოტიკთა კონიუგატებია. აქტიური ტრანსპორტის გზით ნაღველში ისინი მაღალი კონცენტრაციით გროვდება.

ნაღველთან ერთად უცხო ნაერთთა გამოყოფა ცხოველთა სახეობებში განსხვავებულია და მკვეთრად იგი ძალღებსა და თავგებშია გამოსახული. ნაღველით გამოყოფა აგრეთვე მოლეკულათა ზომებზეა დამოკიდებულია. გამოყოფის პროცესი ქსენობიოტიკთა მოლეკულური მასის ზრდასთან ერთად ძლიერდება. ამ დროს ერთი საინტერესო ფაქტი ვლინდება: ნაღველში გამოყოფის ზრდას თან ახლავს შარდში გამოყოფის შემცირება, რაც ფლუორესცენციური ნაერთების გამოყენებითაა დადასტურებული.

ქსენობიოტიკები ნაღველში უპირატესად კონიუგატების სახით იხსნებიან და აქ არსებული ჰიდროლიზური ფერმენტებით დაშლას განიცდიან. ცნობილია, რომ გლუკურონიდები (მაგ., ფენოლის გლუკურონიდი) ნაწლავში ჰიდროლიზდება. გოგირდ-მჟავას ეთერები, როგორც ჩანს, დაშლის მიმართ შედარებით მდგრადია. კონიუგატები პოლარული ნაერთებია და ამდენად ნაკლებად ალბათურია, რომ ნაწლავებში ისინი ჰიდროლიზის პროდუქტების სახით არ რეაბსორბირდებოდნენ. არაპოლარულ ნაერთებს რაც შეეხება, მათ ღვიძლში რეაბსორბირების და ტრანსპორტირების, აგრეთვე რეკონიუგირების და ნაღველში გამოყოფის საუკეთესო უნარი აქვთ. ნაღველში გამოყოფის ასეთი ციკლი (ნაწლავში რეაბსორბირება და განმეორებითი გამოყოფა) ღვიძლის შიდა ცირკულაციის მოვლენადაა ცნობილი.

აქროლადი ნივთიერებები შეუცვლელი სახით ამონასუნთქ ჰაერთან ერთად ფილტვებიდან ტოვებენ ორგანიზმს და ეს პროცესი წყლის ორთქლით ნივთიერების გადადენის ანალოგიურია, რომლის სიჩქარეც თვით ქსენობიოტიკის ფიზიკურ-ქიმიურ ბუნებაზეა დამოკიდებული.

განაწილების პრინციპით pH-ზე დამოკიდებული ორგანული მჟავები, რომლებიც კუჭის წვენში იონიზებული ფორმითაა, სისხლის პლაზმადან კუჭში უნდა გამოიყოფ. სეკრეციის ამ გზას ჯეროვანი ყურადღება არ ეთმობოდა, ვიდრე სარწმუნოდ არ იქნა ნაჩვენები, რომ პარენტერალურად შეთვისებულ მედიკამენტებსა და სხვა ქსენობიოტიკებს კუჭის შიგთავსში სეკრეცია შეუძლიათ. მცირედ იონიზებული ორგანული მჟავები და სუსტი ფუძეები pH 1.0-ზე კუჭის წვენში ძალიან სუსტად გამოიყოფა. სუსტი ორგანული მჟავები, რომლებიც კუჭის შიგთავსის pH 5.3-ის მნიშვნელობისას კარგად იონიზებულდება, პასიური ტრანსპორტისა და კონცენტრაციული გრადიენტის არსებობისას სისხლის პლაზმიდან ნაწლავში გადადიან.

მრავალი ქსენობიოტიკისთვის ორგანიზმიდან გამოყოფის გზას რძეში გადასვლა წარმოადგენს. ასეთებია ეთილის სპირტი, კოფეინი, ბარბიტურატები, მორფინი, ნიკოტინი და სხვა მედიკამენტები. ამიტომაც, რომ დედის მირ მიღებული წამლები ძუძუთა ბავშვს რძით გადაეცემა. იგივე ხდება ცხოველებშიც, ამიტომ პესტიციდებითა და ვეტერინარიაში გამოყენებული ანტი-ბიოტიკებით ძროხის რძის დაბინძურება სერიოზული სასოფლო-სამეურნეო პრობლემას წარმოადგენს.

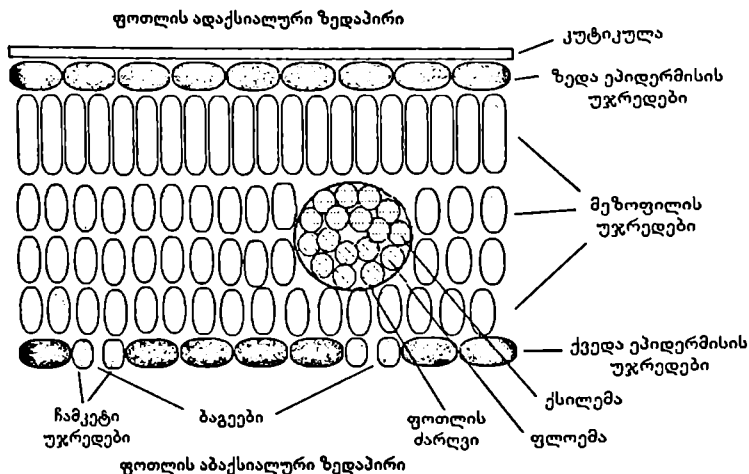
1.7 ნივთიერებათა შთანთქმა და გადაადგილება მცენარეში

მცენარეში ქსენობიოტიკების შეღწევა ეკოსისტემის სამივე კომპონენტიდან (ჰაერიდან, ნიადაგიდან და წყლიდან) ხორციელდება. ამ ნივთიერებათა შთანთქმა ძირითადად ფოთლებიდან და ფესვებიდან ხდება. სოფლის მეურნეობის ქიმიზაციის ზრდამ ქსენობიოტიკთა ფოთლებიდან შეთვისების ინტენსივობა მნიშვნელოვნად გაზარდა. უცხო ნაერთები შეიძლება შეთვისებული იქნან თესლითაც, თუ იგი თესვის ან შენახვის მიზნით წინასწარ სხვადასხვა ქიმიკატებით დამუშავდება.

ფესვში მოსახვედრად ნივთიერებამ აუცილებლად მის გაუკორპებელ უჯრედის კედელში უნდა გააღწიოს, რომელსაც კუტიკულა ჯერ არ გააჩნია. ფოთლებით შთანთქმისათვის კი ნივთიერებებს ჯერ ბაგეებში ან ეპიდერმისის კუტიკულაში უწევთ გაღწევა. ამიტომ ფესვები შედარებით ნაკლები შერჩევითობით ატარებენ ნივთიერებებს. ამდენად, ფესვებითა და ფოთლებით ქსენობიოტიკთა შეთვისების ფიზიოლოგიური პროცესები განსხვავებულია.

1.7.1 ქსენობიოტიკთა შთანთქმა ფოთლებიდან

ფოთლის ბაგეებით და კუტიკულით დაფარული ეპიდერმისის უცხო ნაერთთა ორი გზით შეღწევა ფაქტობრივად ერთდროულად მიმდინარეობს. ბაგეები ფოთლის აბაქსიალურ (ქვედა) ზედაპირზეა განლაგებული, ხოლო კუტიკულის ფენა ადაქსიალურ (ზედა) – ზედაპირზე (ნახ. 2).



ნახ. 2. ფოთლის ანატომიური აღნაგობა.

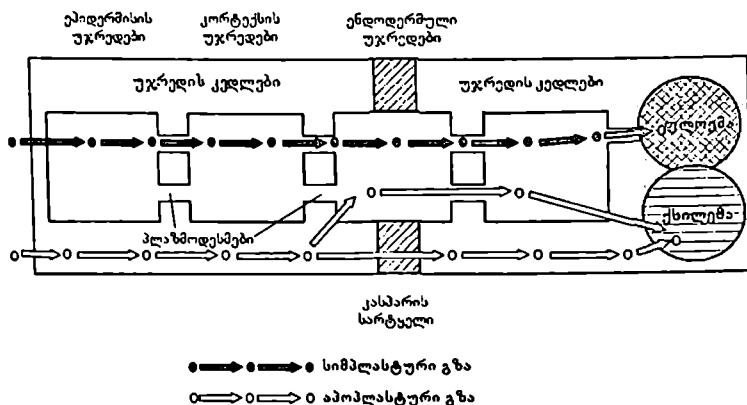
ბაგეები უამრავი ხვრელებისაგან შედგებიან, რომელთა განივი ჭრილის ზომათა ცვლილებებს ჩამკეტი უჯრედები განაგებენ. მათი საშუალებით განსხვავებული მოლეკულური მასის მქონე ნივთიერებათა შეთვისება კონტროლდება. ხოლო თავის მხრივ ჩამკეტი უჯრედების მოქმედება (გახსნა-დახურვა) კალიუმის იონთა კონცენტრაციებით რეგულირდება. ^{14}C -ით მონიშნულ ნივთიერებათა გამოყენებით დადგენილია, რომ აირადი ალკანებისა და არომატული ნახშირწყალბადების ორთქლთა შეთვისება არამხოლოდ ბაგეებით, არამედ დიფუზიის გზით, ეპიდერმისითაც ხორციელდება. ანალოგიური სურათი შეინიშნება ორგანულ

ნივთიერებათა წყალხსნარების გამოყენების შემთხვევაშიც, თუმცა აღმოჩნდა, რომ ადაქსიალურთან შედარებით ფოთლის აბაქსიალური ზედაპირი გაცილებით ძლიერი შთანთქმის უნარით ხასიათდება.

ბაგეებში ნივთიერებათა დიფუზიით შეღწევის ინტენსივობა მრავალ ფაქტორზეა დამოკიდებული და მათგან მნიშვნელოვანია განათება, ტემპერატურა, ტენიანობა, უჯრედშიდა სივრცეში CO_2 -ის პარციალური წნევა და სხვ. უცხო ნაერთთა დიდი ნაწილი ფოთოლში ხსნარების სახით შეიწოვება. ზოგიერთი მცენარისათვის (გვიმრები, წყალმცენარეები და სხვ.), რომელთაც ბაგეები არ გააჩნიათ, ფოთლებში ქსენობიოტიკთა შეღწევის ერთადერთ გზას ეპიდერმისის კუტიკულის ფენა წარმოადგენს. იგი ცვილისებრი კონსისტენციისაა და ტრანსპირაციის (წყლის აორთქლების) შეზღუდვით მცენარეს გაუწყლოებისაგან იცავს. კუტიკულა, რომელიც მაღალი ლიპოფილურობით გამოირჩევა, ლიპოფილური და აირადი ჰიდროფილური ნაერთებისათვის განვლადია. გარდა ამისა, მრავალი ქსენობიოტიკისათვის კუტიკულა შესანიშნავ ადსორბენტს წარმოადგენს. ამიტომ ეს ნივთიერებები კუტიკულაში დიდი რაოდენობით გროვდებიან და თანდათანობით ფოთლების სიღრმულ უჯრედებს აღწევენ. არსებობს მონაცემები იმის შესახებ, რომ კუტიკულაში ქსენობიოტიკის მოლეკულები ცვილის ცალკეულ კომპონენტებთან ერთად გადაადგილდებიან და შიდა უჯრედულ მემბრანებში ერთვებიან. ცვილის ფენა თავისებურ ბარიერს წარმოადგენს და ზღუდავს ზოგიერთი ქსენობიოტიკის ფოთლებში შეღწევას. ნაჩვენებია, რომ ცვილის შემცირების შედეგად მთელი რიგი პესტიციდების ფოთლით შთანთქმა მნიშვნელოვნად იზრდება. ფოთლის ასაკის მატებასთან ერთად ზრდას განიცდის მის ზედაპირზე კუტიკულური ცვილის რაოდენობრივი შემცველობა, რითაც შეიძლება აიხსნას ის ფაქტი, რომ ზრდასრულ ფოთლებთან შედარებით ახალგაზრდა ფოთლები უცხო ნაერთებს გაცილებით ინტენსიურად შთანთქმავს.

1.7.2 ქსენობიოტიკთა შთანთქმა ფესვებიდან

ბუნებრივი ნივთიერებების მსგავსად ფესვებში ქსენობიოტიკები წყლის ნაკადით გადაადგილდებიან. შეღწევა თავისუფალი უჯრედშორისი სივრცის (აპოპლასტის) გავლით ხდება და სატრანსპორტო ქსოვილს ქსილემას აღწევს (ნახ. 3). იგი ცალმხრივი მოძრაობის ჭურჭელია და ნივთიერებას ფესვიდან ყლორტისაკენ გადაადგილებას ემსახურება.



ნახ. 3. მცენარის ფესვში ნივთიერებათა შეღწევის გზები.

სიმპლასტური გზით უცხო ნაერთები პლაზმოდესმების გავლით ფლოემაში ხვდება, რომელიც ორმხრივი გამტარიანობის ქსელს წარმოადგენს და აქ ნივთიერებები როგორც ზევით (ყლორტებისა და ფოთლებისაკენ), ასევე ქვევით (ფესვებისაკენ) ტრანსპორტირდებიან. გადატანის ეს გზა ენერგიის ხარჯვას საჭიროებს და ამდენად უცხო ნაერთთა მიერ ამ გზით სარგებლობა უმნიშვნელოა. ფესვებში მოძრავ ნივთიერებათა ძირითადი ნაწილი არაუჯრედული სივრცის გავლით დიფუზიის მექანიზმით დაუბრკოლებლად შეიღწევა. ფესვის თავისუფალი სივრცე ფაქტობრივად ცელულოზური გაუკორპებული კედლების შემცველი

მიკროკაპილარების სისტემა. წყალი და მასში გახსნილი ნივთიერებები ამ კაპილარებით ისე გადაადგილდებიან, რომ თავის გზაზე არავითარ დაბრკოლებას არ ხვდებიან. ფესვების ამ ნაწილის მოცულობა გარე ხსნარისათვის აბსოლუტურად ხელმისაწვდომია. იმის გამო, რომ ეს მოცულობა ფიზიოლოგიურ პირობებზე და თვით გახსნილი ნივთიერებების ბუნებაზეა დამოკიდებული, ხშირად მას მოჩვენებით თავისუფალ სივრცეს უწოდებენ. ფოთლებისაგან განსხვავებით კუტიკულის ცვილის ფენის ფუნქციას ფესვებში ე. წ. „კასპარის სარტყელი“ ასრულებს, რომელიც ჭურჭლების ცენტრალურ არხს ერტყმის. იგი ფესვებს წყლის დანადგარისაგან იცავს. გარდა ამისა ქსენობიოტიკთა ტრანსპორტირებისათვის იგი დამატებით ბარიერს ქმნის, რომლის დაძლევაც ოსმოსისა ან სიმპლასტური გზით მისი გარშემოვლით ხორციელდება.

წყალხსნარიდან ორგანული ქსენობიოტიკების ფესვებით შთანთქმა, როგორც ირკვევა, ორ ფაზად ხორციელდება: პირველი ფაზა თავისუფალ სივრცეში სწრაფად მიმდინარე დიფუზიაა და დროის მოკლე ინტერვალში მთავრდება; მეორე ფაზა შენელებული და გახანგრძლივებული დაგროვებაა და მისი რაოდენობა შთანთქმის ექსპოზიციის პირდაპირპროპორციულია. ამასთან, ისიც უნდა აღინიშნოს, რომ ქსოვილებში ორგანული ქსენობიოტიკების დაგროვების ინტენსივობა ძირითადად მათი მეტაბოლური გარდაქმნებით ან უჯრედებში აკუმულირებით რეგულირდება. ამიტომ შთანთქმის პროცესის კინეტიკა გაცილებით რთული ხდება. გამომდინარე იქიდან, რომ შთანთქმის საწყისი ფაზა დიფუზური პროცესია, შედწევაზე მოქმედი ზოგიერთი პირობა მაინც ადრე განხილული ფიკის კანონით უნდა განისაზღვროს. ამას ექსპერიმენტული მონაცემებიც ადასტურებს. ნაჩვენებია, რომ ინკუბაციის დასაწყისში საკვები არედან ფესვებით შთანთქმული ნივთიერებების რაოდენობა საკვებ არეში მყოფი ნივთიერებების კონცენტრაციის პირდაპირპროპორციულია.

უცხო ნაერთთა შთანთქმაზე გავლენას ახდენს მათი მოლეკულური მასები. შეთვისებაში შეიძლება ითქვას, რომ იგი ძირითადი მალიმიტირებელი ფაქტორია. მცენარე შედარებით ადვილად ისეთ ორგანულ ნაერთებს შთანთქმავს, რომელთა მოლეკულური მასები 1 KD-ს არ აღემატება.

რიზოსფეროს (ფესვთა სისტემით დაკავებული ნიადაგის ნაწილი) pH მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს მთელ რიგ მნიშვნელოვან პროცესებზე, რომლებიც ფესვთა სისტემით უცხო ნაერთთა შთანთქმაში არსებით როლს ასრულებენ. კერძოდ, pH-ის მნიშვნელობაზე დამოკიდებულია:

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

იმის გამო, რომ ფესვებში ორგანული ქსენობიოტიკის მოლეკულები წყალთან ერთად შეითვისება, ცხადი ხდება, რომ შთანთქმის ინტენსივობა ნიადაგის ტენიანობითაც განისაზღვრება. ნიადაგის ტენი ნივთიერებათა ადსორბციისა და დესორბციის პროცესში მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს.

1.7.3 ქსენობიოტიკთა შეთვისება მცენარის თესლით

თესლიდან ქსენობიოტიკების შეღწევას რამდენიმე მნიშვნელოვანი პარამეტრი განაპირობებს: ესენია თესლის კანის განვლადობა, ნივთიერებების მოლეკულური მასა, ქიმიური სტრუქტურა, ლიპოფილურობა, კონცენტრაცია, კონტაქტის ხანგრძლივობა, ტემპერატურა, ტენიანობა და სხვ.

თესლის კანის განვლადობით მცენარეები ერთმანეთისგან საკმაოდ განსხვავდებიან. მაგალითად, ბამბის თესლის კანთან შედარებით ლობიოს თესლის კანი ქსენობიოტიკების მიმართ

ადვილად შეღწევადია. ამიტომ ჰერბიციდები ბამბაში უპირატესად კანში კონცენტრირდება, ხოლო ლობიოს თესლებში ისინი სიღრმულ ქსოვილებს აღწევენ. შვრიის თესლებში ქლორორგანული გამხსნელის – დიქლორმეთანის შეღწევა სუნთქვის ინტენსივობის დაქვეითებას იწვევს. დამუშავების ხანგრძლივობაზე და ფიზიოლოგიურ მდგრადობაზეა დამოკიდებული. თესლის კანის მოცილებისას ეს ქსენობიოტიკი თესლის აღმოცენებისა და სუნთქვის ინტენსივობის დაქვეითებას იწვევს. უჯერი ნახშირწყალბადები (ეთილენი და პროპილენი) მცენარის თესლებით ადვილად შეითვისება და მათ აღმოცენებას აჩქარებენ. პირდაპირი კორელაციაა გამოვლენილი ჰერბიციდის კონცენტრაციასა და მის შთანთქმის უნარს შორის. გარდა ამისა, ტემპერატურის 10°-დან 30°-მდე გაზრდა თესლის კანის შთანთქმას აძლიერებს. თესლებზე ჰერბიციდ ქლორპროფანის წყალხსნარზე ჩატარებული გამოკვლევების საფუძველზე ჰ. სკოტისა და ნ. ფილიპსის (1971 წ.) მიერ რეკომენდებულ იქნა, რომ თესლით შთანთქმის პროცესის რაოდენობრივი მხარე შემდეგი ფორმულით დახასიათდეს:

$$M(t) = \frac{4\pi\alpha^2}{W_s} (C_0 - C_1) \left[\frac{Dt}{\alpha} + 2 \left(\frac{Dt}{\pi} \right)^{1/2} \right] \quad (4)$$

ფორმულაში $M(t)$ – თესლის მიერ აბსორბირებული ჰერბიციდის რაოდენობაა (მკგ/გ), t – ინკუბაციის ხანგრძლივობა (წმ), α – თესლის რადიუსი (სმ), W_s – ჰაერზე გამშრალი თესლის წონა (გ), D – შთანთქმულ არეში ჰერბიციდის დიფუზიის კოეფიციენტი (სმ²/წმ), C_0 – თესლის კანის უშუალო სიახლოვეს ჰერბიციდის საწყისი კონცენტრაცია (მკგ/მლ), C_1 – ჰერბიციდის კონცენტრაცია თესლის კანის ზედაპირზე (მკგ).

უნდა აღვნიშნოთ, რომ აღმოცენებადი და არააღმოცენებადი თესლის შთანთქმის უნარი თითქმის ერთნაირია.

1.7.4 ქსენობიოტიკთა ტრანსპორტი მცენარეში

შეთვისებული ქსენობიოტიკები მცენარეში შემდგომ სტანდარტული ნივთიერებების მსგავსი ფიზიოლოგიური მექანიზმებით ნაწილდებიან და ამ პროცესს ორი მამოძრავებელი ძალა ემსახურება: 1. ტრანსპირაციული ნაკადი – ფესვებიდან ყლორტისაკენ მიმართული წყლისა და მასში გახსნილი ნივთიერებების ტრანსპორტი, რომელსაც ქსილემში ჭურჭლებისა და ტრაქეიდების გამტარი სისტემა უზრუნველყოფს; 2. ასიმილატების ნაკადი – ფოთლებიდან ქვევით (ყლორტებისა და ფესვებისაკენ) და ზევით (ყლორტებისა და ნაყოფისაკენ) მიმართული ნივთიერებების ტრანსპორტი, რომელიც ფლოემის საცრისებური კაპილარების გავლით ხორციელდება.

ტრანსპირაციული ნაკადი ფოთლებიდან წყლის აორთქლების შედეგადაა აღძრული. ეს დიფუზიური პროცესია, რომელიც წყლის მოლეკულების კინეტიკური ენერგიისა და სისტემის მცენარე-ჰაერი-წყალი პოტენციალის გრადიენტით განისაზღვრება. ყველა გარეშე ფაქტორი, რომელიც ამ გრადიენტის ზრდის, ტრანსპირაციის პროცესსაც აძლიერებს. იგი მოძრაობაში მოყავს ძალას, რომელიც ატმოსფერული ჰაერისა და ნიადაგის წყლის პოტენციალებს შორის სხვაობით აღიძვრება. ამ ორ სისტემას შორის პოტენციალის ვარდნა საკმაოდ დიდია. მცენარეში არსებული წყლის პოტენციალი ჰაერისა და ნიადაგის წყლის პოტენციალთა შორის სხვაობას წარმოადგენს.

ტრანსპირაცია მცენარეს გადახურებისაგან იცავს. ამ პროცესში ფოთლის ბაგეების აპარატი (90%) და კუტიკულის ზედაპირი (10%) მონაწილეობენ. დაბინძურებული ნიადაგიდან ტოქსიკანტის შეთვისების სიჩქარე ტრანსპირაციის პირდაპირპროპორციულია.

ასიმილატების ტრანსპორტი ენერგეტიკული პროცესია, რომელიც ჟანგბადის დეფიციტისას, ტემპერატურის ვარდნისას, სუნთქვისა და ფოსფორილების გათიშვისას მნიშვნელოვან ვარდნას განიცდის. ნივთიერებათა ნაკადის წარმოქმნის მექანიზმი

შემდეგში მდგომარეობს: შეწოვის ზონებში მათი მაღალი კონცენტრაცია ოსმოსის გზით შთანთქმას ზრდის, რის შედეგადაც ჰიდროსტატიკური წნევა ვითარდება. უჯრედები, რომლებშიც ასიმილაციების კონცენტრაცია დაბალია, შთანთქმაც უმნიშვნელოა, და შესაბამისად ჰიდროსტატიკური წნევაც სუსტია. ამრიგად, უჯრედებს შორის სივრცეში ასიმილაციების კონცენტრაციული გრადიენტი წარმოიქმნება და მისი მიმართულებით წნევის გათანაბრება ხდება. ამის შედეგად ასიმილაციების შემცველი ხსნარი ფლოემის საცრისკენ მიღებსა და მის გარემომცველ უჯრედებს შორის არსებულ ცალმხრივ განვლადი მემბრანების წინააღმდეგობას ძლევს და ასიმილაციების ნაკადს წარმოქმნის.

1.7.5 მცენარე – „მწვანე ფილტრი“ და ფიტორემედიაცია

მცენარის შესაძლო დეტოქსიკაციური პოტენციალის მასშტაბურმა კვლევამ (დ. უგრეხელიძე, ს. დურმიშიძე 1980–1984 წ.წ.), რომელიც მრავალ ბალახოვან, ბუჩქოვან და ხე-მცენარეებზე იქნა ჩატარებული, აჩვენა რომ მათ მეტ-ნაკლები დონით უნარი შესწევთ შთანთქმან და გარდაქმნან ქსენობიოტიკთა ფართო სპექტრის წარმომადგენლები (პარაფინები, ოლეფინები, არომატული და პოლიციკლური ნახშირწყალბადები, ალდეჰიდები, კეტონები, სპირტები, ფენოლები, ამინები, მერკაპტანები, ქლორირებული ნახშირწყალბადები და სხვ.). ცნობილია, რომ ჩამოთვლილ უცხო ნაერთთა დიდი ნაწილი სამრეწველო კვამლთან, ავტოტრანსპორტის გამონაბოლქვთან და სოფლის მეურნეობაში გამოყენებული შხამ-ქიმიკატებთან ერთად ჭარბი კონცენტრაციებით ხვდებიან ატმოსფეროს აეროზოლებისა და მიკრომტვერის შემადგენლობაში. დროთა განმავლობაში ისინი დედამიწის ზედაპირზე ილექებიან და ნიადაგისა და წყლის დაბინძურებასაც იწვევენ. ადამიანისა და ცხოველისათვის ეს ქსენობიოტიკები დიდი საფრთხის შემცველია, რადგან ისინი აზიანებენ ნერვულ,

სისხლძარღვოვან და სისხლმზად ქსოვილებს. მრავალი მათგანი ძლიერ მუტაგენურ და კანცეროგენურ აქტივობასაც ფლობს. აღნიშნულიდან ცხადი ხდება, თუ რაოდენ მნიშვნელოვანია ამ ნივთიერებათა გაუვნებელყოფაში მწვანე მცენარის როლის განსაზღვრა.

ჩატარებული კვლევებით დადგენილ იქნა, რომ მცენარე მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს ბიოსფეროს ეკოლოგიურ მდგომარეობას და მკვეთრად აქვეითებს გარემოდან ადამიანისაკენ მიმართულ ქსენობიოტიკთა ნაკადის სიმძლავრეს, ანუ მცენარე თავისებურ ბუნებრივ „მწვანე ფილტრის“ ფუნქციას ასრულებს. იგი იმ უნიკალურ ფაქტორს წარმოადგენს, რომელიც ეკოსისტემის სამივე კომპონენტიდან (ჰაერიდან, ნიადაგიდან და წყლიდან) ინტენსიურად ითვისებს ქიმიურ დამბინძურებლებს და ორგანიზმისათვის უვნებელ პროდუქტებად გარდაქმნის; მცენარის საშუალებით ტოქსიკანტის მოლეკულის ნახშირბადშემცველი ფრაგმენტები შიდაუჯრედულ მეტაბოლიტებად „სტანდარტიზაცია“ და ნივთიერებათა წრებრუნვის ნორმალურ კალაპოტში მათი იძულებითი „ხარჯვა“ ხდება.

მიღებული შედეგების საფუძველზე „მწვანე ფილტრის“ კონცეფციიდან გამომდინარე, აღნიშნულ მკვლევართა მიერ ჩამოყალიბებულ იქნა პრაქტიკულ ღონისძიებათა მთელი კომპლექსი, რომელმაც შემდგომში დიდი გავლენა მოახდინა ფიტორემედიაციული (გარემოზე მიყენებული ქიმიური ზარალის მცენარის საშუალებით აღმოფხვრის) მეთოდების შემუშავება-დახვეწაზე.

სადღეისოდ ეკოსისტემის დაცვაში ფიტორემედიაციული მეთოდები სულ უფრო ფართო გამოყენებას პოულობს და მოქმედების სპეციფიკის მიხედვით მათი თანამედროვე კლასიფიკაცია ასე ყალიბდება:

- ფიტოექსტრაქცია – მცენარის საშუალებით ნიადაგიდან მძიმე მეტალების ამოწვლილვა;

- რიზოფილტრაცია – გრუნტის წყლიდან და წყალსატევებიდან მცენარის ფესვების საშუალებით მძიმე მეტალების მოცილება;
- ფიტოდეგრადაცია (ფიტოტრანსფორმაცია) – ნიადაგიდან და წყლიდან მცენარის საშუალებით ორგანული დამბინძურებლების შთანთქმა და არატოქსიკურ ნაერთებად მათი მეტაბოლიზება;
- რიზოდეგრადაცია – ნიადაგის ორგანული დამბინძურებლების გაუვნებელყოფა მათი დეგრადაციის გზით, რაც რიზოსფეროს მიკროფლორით ხორციელდება და რომელშიც თავისი არსებითი წვლილი მცენარის ფესვთა სისტემასაც შეაქვს, რამდენადაც მიკროორგანიზმთა ცხოველმყოფელობას ასტიმულირებს და დეტოქსიკაციისათვის ოპტიმალურ პირობებს ქმნის;
- ფიტოვოლათილიზაცია (მცენარით აორთქლება) – მაღალი ტრანსპირაციის უნარის მქონე მცენარეების მიერ ნიადაგიდან და წყლიდან ადვილად აქროლადი ნაერთების მოცილება და ჰაერში მათი ემისია;
- ფიტოსტაბილიზაცია – ტოქსიკანტების (ძირითადად მძიმე მეტალების) გადაყვანა ნაკლებად აქტიურ ან ნაკლებად მობილურ ფორმაში, რის შედეგადაც მცირდება ორგანიზმზე მათი მავნე ზემოქმედება;
- ჰიდრავლიკური კონტროლი – პრევენციული ღონისძიება, რომელიც მაღალი ტრანსპირაციის უნარიანი მცენარეების განაშენიანებას ითვალისწინებს. ამ დროს მცენარეები ფესვებით დიდი რაოდენობით წყალს და შესაბამისად მათში არსებულ ტოქსიკურ ნაერთებსაც იწოვენ და დაბინძურების კერის ფარგლებს გარეთ მათ გავრცელებას ზღუდავენ;
- ვეგეტაციური საფარი სისტემის შექმნა – გამოიყენება პერმანენტული დაბინძურების კერებში, ხელს უშლის უცხო ნაერთთა გავრცელებას ნიადაგის სიღრმეში და არ აძლევს გრუნტის წყლებში მათი გაღწევის საშუალებას;

- სანაპირო დამცველი კორიდორების გაშენება – იმ მდინარეებისა და წყალსატევების გასწვრივ ხდება, რომლებშიც ყველაზე მეტად ალბათურია პესტიციდების ნარჩენებისა და ქიმიურ და სამხედრო საწარმოების მავნე გამონაყოფების მოხვედრა.

ამგვარად, მწვანე მცენარე, რომელიც მოლეკულური ჟანგბადის გენერირებით ჩვენს პლანეტაზე სიცოცხლის არსებობას განსაზღვრავს, ახალი „ამპლუით“ გვევლინება, რომელიც ცოცხალი ორგანიზმის არსებობისათვის საფრთხის შემცველ ნივთიერებებთან ბრძოლაში მდგომარეობს.

თავი 2. ქსენობიოტიკები და ორგანიზმი

ორგანიზმში შეღწევისა და ქსოვილებში განაწილების შემდეგ ქსენობიოტიკების გარდაქმნა ხდება, თუმცა „სტანდარტულ“ ნაერთებად ფორმირებამდე მათი გავლენით ორგანიზმთა ქცევასა და შიდაუჯრედულ მეტაბოლიზმში გარკვეულ ცვლილებებს აქვს ადგილი. თავის მხრივ, ქსენობიოტიკთა გარდაქმნის რეაქციათა სიჩქარეებს და პროცესის მნიშვნელობას განაპირობებს გენეტიკური და ფიზიოლოგიური ფაქტორები, ან გარემო პირობების ზემოქმედება. გენეტიკურ ფაქტორებს, უპირველეს ყოვლისა, სახეობათა შორის ან თვით სახეობის შიგნით აღძრული ცვლილებები განეკუთვნება; ფიზიოლოგიური ფაქტორებიდან, ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმზე გავლენას ახდენს ორგანიზმის ასაკი, სქესი, კვების რეჟიმი, ორსულობა და ზოგიერთი დაავადება; გარემო პირობებიდან მნიშვნელოვანია სტრესული მდგომარეობები, მაიონიზებული გამოსხივება და თვით სხვა ქსენობიოტიკის თანამყოფობა.

2.1 ქიმიური გარემო და ორგანიზმთა ქცევა

გარემოს ქიმიური შემადგენლობის ცვალებადობას ორგანიზმებიც სათანადო ცვლილებებით პასუხობენ. შეღწევის გზებისაგან დამოუკიდებლად ქიმიური ნივთიერებები ორგანიზმში ფიზიოლოგიური და ბიოქიმიური პროცესების მსვლელობაზე გავლენას ახდენენ, რის შედეგადაც იცვლება მისი ნორმალური ქცევა. სხვადასხვა დაავადებათა მკურნალობაში ქიმიურ ნივთიერებათა სელექცია ახალი მედიკამენტების ძიების ძირითადი მიმართულებაა. ფარმაკოლოგიური მოთხოვნების თანახმად, მკურნალობის მიზნით ორგანიზმში შეღწეულმა სამედიცინო პრეპარატმა ახალი რეაქციები კი არ უნდა აღძრას, არამედ

არსებული ბიოქიმიური პროცესების დინამიკა უნდა შეცვალოს, რაც თავის ასახვას ორგანიზმის ქცევის ცვლილებებში პოულობს.

გენეტიკური ინფორმაციის გადამცემი დნმ-ის მოლეკულის ფუნქციათა გაშიფვრამ აჩვენა, რომ ინდივიდის განვითარება ბიომაკრომოლეკულის დონეზე რეგულირდება და მრავალრიცხოვანი ბიოქიმიური რეაქციების ანაკრებით რეალიზდება. ცხადია, რომ ამ შემთხვევაში ცოცხალი ორგანიზმის ყველა სხვა თვისებების (ანატომიური, ფიზიოლოგიური და სხვ.) არსებობა ბიოქიმიურ პროცესებს ეფუძნება. ისინი განაპირობებენ არამხოლოდ ახალ ორგანიზმთა ფორმირებას, არამედ გარემოს დინამიკური ცვლილებებისადმი მათ ადაპტაციასაც.

ევოლუციის პროცესის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მახასიათებელი გარემოს ცვლილებებზე რეაგირების უნარია. ეს ფენომენი ცნობილია, როგორც ქცევა. ქცევის ნიმუშები, რომელთაც ხშირად „ინსტიქტურს“ ვუწოდებთ, გენეტიკურად წინასწარ არის განსაზღვრული. ქცევის ახალ ფორმებს ორგანიზმები უკვე სიცოცხლის განმავლობაში იძენენ. ევოლუციური განვითარების ხანგრძლივ პროცესში ცოცხალი ორგანიზმების ქცევით მახასიათებლებსა და ქიმიურ გარემოს შორის მჭიდრო ურთიერთკავშირი ჩამოყალიბდა, რამაც ორგანიზმთა გადარჩენაში უდიდესი როლი შეასრულა. პრინციპში ქცევით და გარემო ფაქტორთა შორის კავშირის შესაცნობად მნიშვნელობას იმ პროცესების გამოვლენა წარმოადგენს, რომელიც ერთი ფაქტორის მოქმედებით მეორე ფაქტორის ცვლილებებს განაპირობებს.

ქცევის ცვლილებათა გამომწვევ უმთავრეს ფაქტორად ის ნეიროქიმიური პროცესები ითვლება, რომლებიც ძირითადად ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ხორციელდება და რომლის ნატიფი ორგანიზაცია მრავალრიცხოვან პროცესთა მსვლელობას განაგებს. უჯრედებს შორის მიმდინარე აქტიური ურთიერთობები განსაკუთრებული ტიპის ნეიროქიმიური ნივთიერებების –

ტრანსმიტერების გადატანის შედეგია და მათი აქტივობა ელექტრული პოტენციალით იზომება.

გარემოდან ორგანიზმში მოხვედრილმა ქსენობიოტიკმა შეიძლება ნეიროქიმიურ პროცესთა მსვლელობა შეცვალოს, იმოქმედოს რა მის რომელიმე რგოლში მეტაბოლიტთა რაოდენობაზე, ან პროცესის რომელიმე უბანზე მოქმედი მაკატალიზებელი ფერმენტის აქტივობაზე. ზემოქმედება ხორციელდება ტრანსმიტერის შექცევადი გადატანის შემთხვევაშიც. უცხო ნაერთით მიღებული ეფექტი მის მიერ გამოწვეული ქცევის ცვლილებების შედეგებით ფასდება.

გარემოსა და ორგანიზმის ქიმიურ ცვლილებებზე დამოკიდებული ქცევის მგრძნობიარობა განისაზღვრება ე. წ. „ზღვრული მნიშვნელობით“, რომლის დროსაც დროებითი თუ მუდმივი სიდიდეების გარკვეული გადახრების გარეშე ქცევის ვარიაცია ხდება. ანალოგია შეიძლება გაივლოს ჰუკის კანონთან, რომელიც ფაზური სისტემებისათვის დატვირთვასა და დაძაბულობას შორის დინამიკურ კავშირს ამყარებს. კანონის თანახმად პლასტიკურობის ზღვარს მიღმა გადასვლისას სისტემა დეფორმაციას, ხოლო დენადობის ზღვარის გადამეტებისას დაშლას განიცდის. ასეთ ზღვრულ მნიშვნელობას ქიმიური ნივთიერების ის უმცირესი კონცენტრაცია (დოზა) წარმოადგენს, რომელიც გარკვეული პარამეტრის საგრძნობ ცვლილებას 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 რეაქციები ინდუცირდება, რომლებიც გარკვეულ პარამეტრს არღვევენ.

ქიმიური გარემოს მნიშვნელოვანი ცვლილებების მიმართ მაღალი მგრძნობიარობის მიუხედავად ორგანიზმი ქცევის ოპტიმალურ პლასტიკურობას იმ შემთხვევაში ავლენს, თუ ცვლილებები ქრონიკული ხასიათისაა. არსებობს მონაცემები ქცევის სისტე-

მატურ შემგუებლობაზე, როდესაც ადამიანი და სხვა ორგანიზმები უჩვეულო ქიმიური გარემოს ზემოქმედების მხრიდან 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 რყევები შეინიშნება. უჩვეულო გარემოდან ორგანიზმის გამოყვანისას შეიძლება ახალ ცვლილებებს ჰქონდეს ადგილი, რომლებიც ხშირად პირველ სტადიაზე რეგისტრირებული ცვლილებების საწინააღმდეგო მიმართულებისაა.

ქიმიურ გარემოსა და ორგანიზმის 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 სრულყოფილი სახე, როდესაც ტოლერანტობა სრულადაა განვითარებული. ამ დროს საკონტროლო და საცდელი ინდივიდების ქცევათა შორის შესამჩნევი სხვაობები არ შეინიშნება. მეორე მხრივ, განსხვავებები არსებობს და განსაკუთრებით მკაფიოდ ეს იმ შემთხვევებში მჟღავნდება, როდესაც ორგანიზმთა ორივე ჯგუფი ახლად შეცვლილ ქიმიურ გარემოში ხვდება. მიდრეკილება ან ტოლერანტობა კონკურენტულ ქიმიურ აგენტზეა დამოკიდებული. აქ მთავარი ის გარემოებაა, რომ გარემოს განსაზღვრულ ცვლილებებს შეიძლება სხვა სახის ქიმიური ცვლილებებისადმი შეგუების შეზღუდვები დაემთხვეს.

2.1.1 ტოქსიკანტთა დოზები და ტოქსიკური ზემოქმედების შეფასების კრიტერიუმები

ექსპერიმენტულ ტოქსიკოლოგიაში გამოიყენება ტოქსიკანტის საშუალო ლეტალური დოზის ან კონცენტრაციის (შესაბამისად LD₅₀-ისა და LC₅₀-ის) ცნებები, რომელთა გავლენითაც საცდელი ცხოველის 50% იღუპება. 100%-იანი სიკვდილიანობისას მსჯელობენ აბსოლუტურ ლეტალურ დოზებზე ან კონცენტრაციებზე (შესაბამისად LD₁₀₀ და LC₁₀₀).

ორგანიზმზე ერთი და იგივე ტოქსიკანტის პერიოდულად ზემოქმედების პირობებში, კუმულაციისა და სენსიბილიზაციის განვითარებამ შეიძლება მოწამვლის სურათი შეცვალოს. კუმულაციაში ტოქსიკანტის ორგანიზმში დაგროვება (ე. წ. „მატერიალური დაგროვება“) ან მათი მოქმედებით გამოწვეული ეფექტები (ე. წ. „ფუნქციური დაგროვება“) იგულისხმება. ჩვეულებრივ, კუმულაციას ის ტოქსიკანტი განიცდის, რომელიც ორგანიზმიდან შენელებული ელიმინაციით და ამდენად დაყოვნებული გაუვნებელყოფით ხასიათდება, ანუ ჯამურად მოქმედი დოზა სწრაფად იზრდება. ფუნქციური კუმულაცია შეიძლება მძიმე მოშლილობით გამოიხატოს მაშინაც კი, თუ შხამი ორგანიზმში დიდხანს არ ყოვნდება. ასეთ ვითარებას აქვს ადგილი მაგალითად, ალკოჰოლური მოწამვლისას. ტოქსიკანტთა კუმულაციური თვისებების დადგენის ხარისხი კუმულაციური კოეფიციენტის (K) საშუალებით ფასდება და გამოითვლება ფორმულით:

$$K = \frac{a \cdot b}{c} \quad (5)$$

ფორმულაში a – ცხოველში განმეორებით შეღწეული შხამის რაოდენობაა და 0.1 – 0.05 DL₅₀-ს შეესაბამება; b – შეღწეული დოზების განმეორებათა რიცხვია, ხოლო c – ერთჯერადად შეღწეული დოზაა.

კუმულაციის კოეფიციენტთა მნიშვნელობების მიხედვით ტოქსიკურ ნაერთებს ოთხ ჯგუფად ყოფენ:

1. მკვეთრად გამოხატული კუმულაციით ($K > 1$);
2. გამოხატული კუმულაციით ($1 < K < 3$);
3. ზომიერი კუმულაციით ($3 < K < 5$);
4. სუსტად გამოხატული კუმულაციით ($K > 5$).

სენსიბილიზაცია (მგრძნობიარობის გაზრდა) ორგანიზმის ისეთი მდგომარეობაა, რომლის დროსაც ნივთიერების განმეორებითი შეღწევა პირველთან შედარებით მეტ ეფექტს იძლევა. ამასთან დაკავშირებით არსებობს მოსაზრება, რომ სენსიბილიზაციის ეფექტი შხამის გავლენით ორგანიზმში შეცვლილი, ანუ გაუცხოებული ცილების წარმოქმნითაა გამოწვეული. ცნობილია, რომ მრავალ უცხო ნივთიერებას (მაგ., ფენილჰიდრაზინს, *p*-ფენილენდიამინს და სხვ.) იმუნოლოგიური სენსიბილიზაციის გამოწვევა შეუძლია. ასეთი სენსიბილიზაციისათვის საჭიროა, რომ ქსენობიოტიკის მცირე ზომის მოლეკულამ ცილასთან სტაბილური, კოვალენტურად ბმული ნაერთი – ჰაპტენი წარმოქმნას და ასეთ კონიუგატს ანტიგენის თვისებები გააჩნია.

მრავალი მედიკამენტი (პენიცილინი, სულფამიდები, ფენოთიაზიდები და სხვ.) სენსიბილიზაციის გამოწვევია და მათ მიერ აღძრული მედიკამენტური ალერგია ერთ-ერთ ყველაზე სერიოზულ დაავადებას წარმოადგენს.

ორგანიზმზე შხამის განმეორებითმა ზემოქმედებამ შეიძლება უკუ ეფექტიც, ანუ ტოლერანტობის სახით შესუსტება-შეგუება გამოიწვიოს. მისი მექანიზმი ცალსახა არ არის, რადგან ცნობილია, მაგალითად, რომ დარიშხანის ანჰიდრიდის მიმართ შეგუება იმითაა გამოწვეული, რომ იგი ლორწოვანი გარსის ანთებას იწვევს, რის შედეგადაც შხამის შეწოვის უნარი მცირდება. ორგანიზმში დარიშხანის პრეპარატების პარენტერალურად (კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან) შეღწევისას ტოლერანტობა არ შეინიშნება. ხშირად ტოლერანტობის მიზეზი იმ ფერმენტულ სისტემათა მოქმედების სტიმულირება ან ინდუქცია შეიძლება იყოს, რომლებიც მოცემული შხამის დეტოქსიკაციას ახორციელებენ. წამლების მეორადი

გამოყენებისას ტოლერანტობის განვითარებას ხშირად მათი მეტაბოლიზმის (მაგ., ბარბიტურატების) დაჩქარებას უკავშირებენ, რომელიც მქანგავი ფერმენტების ინდუქციის შედეგად დეზაქტივაციითაა განპირობებული. ცნობილია, რომ წამლების ეს უნარი თავისისავე დეგრადაციის დაჩქარებაში მდგომარეობს. მორფინის მიმართ ტოლერანტობა ჩვეულებრივ შემთვისებელ ორგანოთა რეაქციის ცვლილებითაა გამოწვეული. ვირთაგვებში ამ ნარკოტიკის განმეორებითი შეყვანა მის მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტების არასპეციფიკურ დათრგუნვას იწვევს.

ქსენობიოტიკისადმი ორგანიზმის რისკის შესაფასებლად შემუშავებულია მათი მეტაბოლიზმის რაოდენობრივი აღწერის მოდელები, რომლებშიც ნივთიერებების უჯრედში, ქსოვილში ან ორგანოებში შეღწევიდან გამოყოფამდე გადატანა გათვალისწინებული. ქსენობიოტიკთა ნაკადი კომპარტმენტებად იტოტება, სადაც ორი პროცესი ხორციელდება:

- ნივთიერების შემოღწევა პირდაპირ გარემოდან ან ერთი კომპარტმენტიდან მეორეში გადანაწილება;
- ნივთიერებების უცვლელად ან მეტაბოლიზებული სახით ელიმინაცია.

ორივე პროცესი დროზეა დამოკიდებული. შეღწევა ზემოქმედების ხანგრძლივობით განისაზღვრება. კომპარტმენტებს შორის ნივთიერების გადანაწილება კი კონცენტრაციული გრადიენტის პროპორციულია.

დროის გარკვეულ მომენტში კომპარტმენტში წონასწორობა მყარდება, ანუ საწყისი კონცენტრაციისა და საერთო შეთვისების ჯამი საერთო გამოყოფისა და საბოლოო კონცენტრაციის ჯამს უტოლდება.

კომპარტმენტში ქსენობიოტიკის შეღწევა და მასში აკუმულირება დამოკიდებულია მის უნარზე, დაუკავშირდეს იქ არსებულ ბიოლოგიურად აქტიურ მოლეკულებს. უცხო ნაერთთა განმხოლოებულ კომპარტმენტებად დაყოფას განსაზღვრავს პლაზ-

მასა და უჯრედშორის სითხეში განაწილების პრინციპი, ბიოტრანსფორმაციის ინტენსივობა და უჯრედშორისი მემბრანების განვლადობა.

გამოყოფის სიჩქარე თვით მეტაბოლურ პროცესებს არეგულირებს. მაგალითად, ცხოველის ორგანოებში მეთილვერცხლისწყლის განაწილება გაცილებით სწრაფად ხდება, ვიდრე მისი გამოყოფა. ამიტომ ტვინში იგი ხანგრძლივად ყოვნდება და ცენტრალური ნერვული სისტემის (ცნს-ის) ცხოველმყოფელობის დაქვეითებას იწვევს. ჩასუნთქული ჰაერიდან სისხლით ტვინში ვერცხლისწყლის გადატანა კომპარტმენტული მოდელით ხორციელდება. იმის გამო, რომ ცნს-ზე ამ შხამის ზემოქმედება მის კონცენტრაციაზეა დამოკიდებული, იგი შეიძლება შესაბამისი ზღვრული მოდელით შეფასდეს. ორგანიზმიდან ამ შხამის ბიოლოგიური „ნახევარგამოყოფის პერიოდს“ თმაში მისი რაოდენობის მიხედვით ადგენენ.

ზემოქმედების ხანგრძლივობისა და ტოქსიკური ნაერთის შეყოვნების შესაფასებლად მიღებულია უჯრედში არსებულ მოლეკულა-ლიგანდებთან მისი კომპლექსურად დაკავშირების უნარი: თუ ამ გზით დაკავშირებული მოლეკულების რიცხვი მცირეა, მაშინ უჯრედის სასიცოცხლო ფუნქციები არ ირღვევა, ხოლო თუ დაკავშირება დიდი რაოდენობის მოლეკულებთან ხდება, მაშინ ზემოქმედების დონე დამოკიდებულია წარმოქმნილი კავშირის სიმტკიცეზე, ანუ შექცევადია თუ არა უჯრედის ფუნქციების რღვევა.

2.1.2 ქსენობიოტიკთა ტოქსიკურობის გაძლიერება

ჟანგვის, აღდგენის, ჰიდროლიზის თუ სხვა მეტაბოლური გარდაქმნების შედეგად ქსენობიოტიკის მოლეკულაში ისეთი პოლარული ჯგუფების ჩანერგვა (მაგ., $-COOH$, $-OH$, $-NH_2$ და სხვ.) ხდება, რომელთაც საწყისი ნაერთის ტოქსიკურობის შესუსტება ან

გამლიერება შეუძლიათ. ცხადია, ორივე შემთხვევაში წამლებისა და სხვა ქსენობიოტიკების შესაბამის დეზაქტივაციას ან აქტივაციას ექნება ადგილი. არააქტიური საწყისი უცხო ნივთიერება შეიძლება თერაპიულად აქტიურ ნაერთად გარდაიქმნას (მაგ., პრონტოზოლის სულფანილამიდად აღდგენისას), ხოლო სისტემური ინსექტიციდები შეიძლება აქტიურ ტოქსიკურ პროდუქტებად ტრანსფორმირდნენ (მაგ., პარათიონის პარაოქსინად დესულფირებისას).

არსებობს მოსაზრება იმის შესახებ, რომ დეზინტოქსიკაციის ან ტოქსიკურობის გამლიერების მექანიზმებში მონაწილე ფერმენტებს ქსენობიოტიკთა დეტოქსიკაციასთან პირდაპირი უშუალო დამოკიდებულება არ გააჩნიათ და ისინი უპირატესად „სუბსტრატის ძიებაში მყოფ“ ფერმენტებს წარმოადგენენ. კონიუგაციის მექანიზმებიც მრავალი ენდოგენური ნაერთის (ჰორმონების, ბილირუბინის, ვიტამინ A-ის და ა. შ.) დეზაქტივაციისა და ელიმინაციის პროცესებს აჩქარებენ. უფრო საფიქრებელია, რომ ამ მექანიზმების ფორმირება არა სინთეზური ქსენობიოტიკების გაუვნებელყოფისთვის, არამედ საკვებში არსებული ბუნებრივი უცხო ნაერთისაგან ცხოველური ორგანიზმის დასაცავად განხორციელდა, რათა ორგანიზმში მათი დაგროვება არ მომხდარიყო. ზოგიერთი ქსენობიოტიკი თავისი მოლეკულური აღნაგობით ბუნებრივ ნაერთს იმდენად წააგავს, რომ ქსოვილში ჩანერგვა ან შუალედურ ცვლაში მონაწილეობის მიღება შეუძლია, რასაც მოწამელა მოსდევს და იგი ლეტალური სინთეზის მოვლენადაა ცნობილი.

2.2 გენეტიკური ფაქტორები და შიდასახეობრივი განსხვავებები

ქსენობიოტიკებზე ორგანიზმის განსხვავებული რეაგირება შეიძლება გენეტიკურად იყოს დეტერმინირებული და იგი სპეციფიკური ფერმენტების დეფექტების აღძვრით იქნას მიღებული.

ამის შედეგად უცხო ნაერთი ორგანიზმში განსხვავებული გზით იწყებს გარდაქმნას ანუ ადგილი აქვს მეტაბოლურ გარდაქმნებს. მეცნიერების დარგი, რომელიც ამ მოვლენითაა დაინტერესებული „ფარმაკოკინეტიკის“ სახელწოდებითაა ცნობილი და მედიკამენტების დამატებითი მოქმედების ახსნის გარდა, ქრომოსომებზე გენური ლოკუსების გამოსავლენად ახალ მეთოდებსაც ამუშავებს.

2.2.1 გლუკურონიდების წარმოქმნა

ადამიანებში ცნობილია რამდენიმე გენეტიკური დარღვევა, რომელიც გლუკურონილ-ტრანსფერაზული აქტივობის დაქვეითებასთანაა დაკავშირებული (ე. წ. კრიგლენ-ნაიარისა და ჯილბერტის სინდრომები). ავადმყოფებს შეენიშნებათ ბილირუბინული გლუკურონიდის წარმოქმნის დათრგუნვა, რის შედეგადაც ქვეითდება ბილირუბინის გამოყოფა. ამგვარად, გლუკურონილ-ტრანსფერაზას არყოფნას შეუძლება ქრონიკული სიყვითლის (განსაკუთრებით ახალშობილებში) გამოწვევა. როცა ასეთ ადამიანებს წამლების (მაგ., სალიცილატების) მიღების შედეგად დამატებითი კონიუგაციის აუცილებლობა უჩნდებათ, შესაძლოა ტვინის ბირთვების სიყვითლე (ბილირუბინით ტვინის დაზიანება) დაემართოს.

თაგვებში ბილირუბინული გლუკურონიდის წარმოქმნა არ შეინიშნება. გაძნელებულია ასევე მათში სხვა გლუკურონიდების სინთეზიც, რადგან თაგვებში ყველა სახის გლუკურონილ-ტრანსფერაზა არ ფუნქციონირებს.

2.2.2 აცეტილირება

ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო ზოგიერთი პრეპარატი (მაგ, იზონიაზიდი და სულფამეზატინი) ორგანიზმში მოხვედრისას ღვიძლის აცეტილტრანსფერაზას საშუალებით გარდაიქმნება, რაც მისი მოლეკულის აცეტილირებაში მდგომარეობს. ამ

გარდაქმნის გამო წამლის დეზაქტივაცია ხდება და მისი ეფექტურობა კლებულობს. დადგენილია, რომ ზოგიერთ ავადმყოფში, რომლებსაც გენეტიკურად აცეტილტრანსფერაზას დაბალი აქტივობა გააჩნიათ, ეს მედიკამენტები ნორმასთან შედარებით დაბალი სიჩქარით აცეტილირდება, რის გამოც ამ ინდივიდებში ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო მოქმედების აღნიშნული წამლები უფრო ეფექტურია. აღნიშნული პრინციპი ყველა მედიკამენტზე არ ვრცელდება, მაგალითად, პრეპარატი სულფანილამიდი როგორც აცეტილტრანსფერაზას დაბალი, ისე მაღალი აქტივობის მქონე ინდივიდებში ერთნაირი სიჩქარით აცეტილირდება. ამ დაკვირვებათა საფუძველზე გაკეთებულია დასკვნა, რომ სულფანილამიდი აცეტილირდება ფერმენტით, რომელიც იზონიაზიდისა და სულფამეტაზინის მათეტილირებული ფერმენტისაგან განსხვავებულია.

2.2.3 ესტერების ჰიდროლიზი

ბოცვრების ზოგიერთ სახეობას ალკალოიდ ატროპინის ისეთი დოზების უვნებლად გადატანა შეუძლია, რომლებიც სხვა სახეობისა და ადამიანებისთვისაც ლეტალურია. აღმოჩნდა, რომ ასეთი „უგრძნობელ“ ბოცვრებს, სხვა სახეობის ბოცვრებისაგან განსხვავებით, გააჩნია ფერმენტი – ატროპინესტერაზა, რომლის საშუალებითაც ატროპინი სწრაფად ჰიდროლიზდება.

ადამიანში ნაპოვნია სხვა ესტერაზას გენეტიკური ნაირსახეობა – ფსევდოქოლინესტერაზა. კუნთოვანი რელაქსანტი (მოსვენებულ მდგომარეობაში გადამყვანი) – სუციინილქოლინი – ნორმაში სწრაფად დეზაქტივაციას განიცდის პლაზმის ფსევდოქოლინესტერაზით. ამ ფერმენტის ანომალურ დაბალ აქტივობას სუციინილქოლინის მოქმედების გახანგრძლივება შეუძლია, რამაც სუნთქვის შენელება (ე. წ. აპნოე) შეიძლება გამოიწვიოს. ცნობილია მოცემული ფერმენტის რამდენიმე განსხვავებული ტიპი, რომელ-

თა წარმოქმნა სულ მცირე ოთხი ალელური გენით იმართება. ესენია ნორმალური გენი, დიბეკანის მიმართ მდგრადი ატიპური ფერმენტის გენი, ფტორიდის მიმართ მდგრადი ფერმენტის გენი და რეცეპტორული გენი, რომელიც სრულად აქრობს ამ ფერმენტის აქტივობას.

2.2.4 გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზა

ზოგიერთ ადამიანში მალარიის საწინააღმდეგო პრეპარატი პრომაქინი ჰემოლიზურ ანემიას იწვევს, რაც ერითროციტული ფერმენტის – გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზას დეფიციტთანაა დაკავშირებული. ჰემოლიზის გამომწვევებია აგრეთვე სხვა ისეთი ქსენობიოტიკები, როგორიც პამაქინი, ნიტროფურანტონი და ნაფტალინია. ამგვარად, ამ ერთი ფერმენტის უკმარისობა რამდენიმე განსხვავებული ბუნების მქონე ქსენობიოტიკის შემთხვევაში ერთნაირ მომწამვლელ ეფექტს იძლევა. ეს გენეტიკური დაავადება ხშირია აფრიკელებში, მცირე აზიის ხალხებში და გაცილებით იშვიათად გვხვდება კავკასიელებში.

ზოგიერთი ქსენობიოტიკისა და მათი მეტაბოლიტების თანამყოფობისას ერითროციტებში არსებული გლუტათიონი დაჟანგულ ფორმაში გადადის. ნორმალურ ერითროციტებში ამ ტრიპეპტიდის აღდგენა გლუტათიონრედუქტაზით, NADPH-ის გამოყენებით ხდება. ანომალურ ერითროციტებში გლუკოზო-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზას დეფიციტი, თავის მხრივ, NADPH-ის უკმარისობას იწვევს და გლუტათიონის აღდგენა აღარ ხერხდება. ამის გამო თავს იჩენს ჰემოგლობინის ჟანგვითი დენატურაცია 'და ერითროციტების ლიზისი.

2.3 ფიზიოლოგიური ფაქტორები

2.3.1 ასაკი და ფერმენტულ სისტემათა გენეზისი

ახალშობილებში შეინიშნება ღვიძლის მრავალი ფერმენტის აქტივობათა ზრდა, რაც ორგანიზმის დამოუკიდებელ არსებობას უზრუნველყოფს. ზოგიერთი ფერმენტის აქტივობის ზრდა, როგორც, მაგალითად, გლუკოზო-6-ფოსფატაზაა, თავის მაქსიმუმს თავგებში დაბადებიდან რამდენიმე საათში აღწევს. იმისათვის, რომ ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმში მონაწილე სხვა ფერმენტების შემცველობაც გაიზარდოს, რამდენიმე დღეა საჭირო. ღვიძლში კოფერმენტის – NADPH-ის შემცველობა, რომელიც მრავალი უცხო ნაერთის ქანგვისთვისაა აუცილებელი, ზრდასრული ცხოველის დონეს 2 დღეში აღწევს.

ახალშობილ თავგებს, ზღვის გოჭებს და ბოცვრებს მიკროსომული ფერმენტები მათ შორის ციტოქრომ P450 არ გააჩნიათ. ეს ფერმენტები დაბადებიდან რამდენიმე დღის შემდეგ იწყებენ ფორმირებას და შემცველობის მაქსიმუმს ~30 დღეში, ხოლო ადამიანებში 8 კვირის თავზე აღწევენ. ამ პერიოდში ფერმენტთა დეფიციტის გამო ახალშობილები ზოგიერთი ქიმიური ნივთიერების ზემოქმედების მიმართ განსაკუთრებით მგრძნობიარენი არიან.

ახალშობილ ძუძუმწოვრებში უმნიშვნელოა კონიუგატების სინთეზის უნარიც. ესაა იმის მიზეზი, რომ მრავალი მედიკამენტი ბავშვებისათვის ერთობ ტოქსიკურია. ღვიძლის გლუკურონილ ტრანსფერაზასა და მისი კოფერმენტის უკმარისობის გამო ძუძუმწოვართა უმეტეს სახეობებში გლუკურონიდები ძნელად წარმოიქმნება. ახალშობილთა სისხლის შრავი შეიძლება გლუკურონიდების სინთეზის ისეთ ინჰიბიტორს შეიცავდეს, როგორც პრეგნანდიოლია, რომელიც კონიუგაციის მექანიზმების უკმარობასთან ერთად შეიძლება სიყვითლის მიზეზიც გახდეს. ყოველივე ამის საწინააღმდეგოდ ადამიანისა და ვირთაგვების მუცლად მყოფ ნაყოფში კონიუგატების წარმოქმნა შესაძლებელია გოგირდმჟავას

ეთერების სახით, ხოლო ახალშობილებში აცეტილირება ზრდასრულის თანაბარ დონეზე ხორციელდება, რაც იმ კონიუგაციის მექანიზმების დეტოქსიკაციური ფუნქციის კომპენსირებაა, რომელიც ახალშობილებში შესუსტებულია.

ნაყოფისა და ახალშობილის დეტოქსიკაციური ფერმენტები ქიმიური აქტივატორების წინასწარი შეყვანისას ზრდასრულის ანალოგიურ აქტივობებს ავლენენ.

2.3.2 სქესობრივი სხვაობები

მამრ ზრდასრულ ვირთაგვებში მდედრებთან შედარებით მრავალი მედიკამენტი და სხვა ქსენობიოტიკები მთელ რიგ შემთხვევაში უფრო დიდი სიჩქარით მეტაბოლიზდება. მაგალითად, შესამჩნევი სხვაობა ვლინდება ჰექსო- და პენტობარბიტალების ალიფატურ ჰიდროქსილირებისა და ამინოპირინისა და მორფინის N-დემეთილირებაში, ხოლო ანილინისა და ჰექსაზოლამინის არომატულ ჰიდროქსილირებაში სხვაობა არ არსებობს. მამრებში ზოგიერთი მიკროსომული ფერმენტის გაზრდილი აქტივობები სასქესო ჰორმონებითაა განპირობებული, რამდენადაც ისინი მხოლოდ სქესობრივი მომწიფების პერიოდში ჩნდება და კასტრირების შედეგად ქრება. გარდა ამისა, მდედრ ვირთაგვებში ანდროგენების შეყვანისას მიკროსომული ფერმენტების აქტივობები მამრებისას უტოლდება.

ქსენობიოტიკთა ტოქსიკურობაზე სქესობრივი სხვაობის გავლენა იმაზეა დამოკიდებული, როგორი ტოქსიკურობის მეტაბოლიტები წარმოიქმნება მათი ქანგვის შედეგად. მაგალითად, მამრ ვირთაგვებში მორფინის, ამინოპირინისა და სტრიქნინის მეტაბოლიზმი ამ ქსენობიოტიკების დეზაქტივაციას ემსახურება და უფრო სწრაფად ხორციელდება, ვიდრე მდედრებში, ამიტომ მდედრი ინდივიდები ამ ნივთიერებათა ზემოქმედების უფრო ხანგრძლივი პერიოდით ხასიათდებიან. ამის საპირისპირო მოვ-

ლენა შეინიშნება ინსექტიციდების ტოქსიკური ზემოქმედებისას მამრ და მდედრ ვირთაგვებზე.

ცხოველთა სხვა სახეობებში სქესობრივი განსხვავებები, რაც მიკროსომული ფერმენტების აქტივობათა ცვლილებებში ვლინდება, ასეთი დონით არ შეინიშნება, თუმცა *in vivo* პირობებში მედიკამენტების ზემოქმედებაში სხვაობა მრავალი სახეობისათვის ფართოდაა ცნობილი. ერთ-ერთ მკაფიო მაგალითს ქლოროფორმი წარმოადგენს, რომელიც უპირატესად მამრი თაგვებისთვისაა მაღალი ტოქსიკურობის მქონე. მდედრებში ამ ნივთიერებით ღრმა ანესთეზირება მავნე ზემოქმედებას არ ახდენს, მაშინ როდესაც მამრებში თირკმელები ზიანდება. კასტრაცია ქლოროფორმის ტოქსიკურ ზემოქმედებას აქრობს და მისი აღდგენა შესაძლებელი ხდება ანდროგენების ინიექციით.

2.3.3 ჰორმონები

ვირთაგვებში ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონის – თიროქსინის შეყვანისას მცირდება ღვიძლის ოქსიდაზებისა და ტრანსფერაზების აქტივობები. თიროქსინის წინასწარი ინიექცია ასევე აქვეითებს მედიკამენტების მეტაბოლიზმში მონაწილე ღვიძლის სხვა ზოგიერთი ფერმენტის აქტივობას, მაგრამ ამ ჰორმონის ხანგრძლივად ზემოქმედებისას იზრდება ღვიძლის წონა, ძლიერდება მასში NADPH-გენერირებადი სისტემა და შესაბამისად ჩქარდება მედიკამენტების მეტაბოლიზმი.

ქსენობიოტიკების ჟანგვითი დეგრადაცია მამრი ვირთაგვების ღვიძლში ცვლილებებს განიცდის თირკმელზედა ჯირკვლის ამოკვეთისას და მისი კომპენსაცია (აღდგენა) პრედნიზოლონის ინიექციით ხერხდება. მიკროსომული ფერმენტები სტიმულირდება სტეროიდული ჰორმონების წინასწარი ინიექციისას. ამასთან სტიმულაცია სტეროიდების აქტივობასთან უფრო მჭიდრო კავშირში იმყოფება, ვიდრე ანდროგენურ აქტივობასთან. სტერო-

იდებით მიკროსომული ფერმენტების გააქტიურება. როგორც ჩანს, ქსენობიოტიკებთან შედარებით სხვაგვარად ხორციელდება. ქსენობიოტიკებს ღვიძლის წონის გაზრდა და ასკორბინმჟავას ბიოსინთეზის გაძლიერება შეუძლიათ.

ვირთაგვებში ნორადრენალინის განმეორებითი ინიექცია თრგუნავს ღვიძლში როგორც გლიკოგენის, ასევე ქსენობიოტიკის მეტაბოლიზმს. ალოქსანით გამოწვეული დიაბეტი *in vitro* ამცირებს ჰექსობარბიტინისა და ამინოპირინის მეტაბოლიზმს, მაგრამ ამავე დროს ზრდის ანილინის ჰიდროქსილირებას, ხოლო გლიკოგენის დონის აღდგენა შესაძლებელია ინსულინით.

დადგენილია, რომ მამრ ვირთაგვებში თირკმელზედა ჯირკვლის ამოკვეთა ან კასტრაცია ღვიძლის მხოლოდ იმ მიკროსომულ ფერმენტებს თრგუნავს, რომლებიც სქესთან დამოკიდებულებას ავლენენ. მდებარი ვირთაგვების შემთხვევაში ამ ზემოქმედების მავნე ეფექტი არ შეინიშნება.

2.3.4 ორსულობა

ორსულობის პერიოდში შესამჩნევად მცირდება ქსენობიოტიკთა გლუკურონიდული კონიუგაცია და ამ დროს სისხლში არაკონიუგირებული ბილირუბინის მაღალი დონე, რომელიც მეტუბურ დედებში შეინიშნება, დაკავშირებულია რძეში პრეგნანდიოლების (გლუკურონილ-ტრანსფერაზას ინჰიბიტორის) არსებობასთან. სულფატური კონიუგაციის ანალოგიური დათრგუნვა შეინიშნება ასევე ზღვის გოჭებსა და ვირთაგვებში. ღვიძლის მრავალი ფერმენტის აქტივობაზე დამთრგუნველ ზემოქმედებას ავლენს ჩასახვის საწინააღმდეგო პერორალური სტეროიდები.

2.3.5 კვება და დიეტა

ქსენობიოტიკთა მეტაბოლიზმში მონაწილე ღვიძლის მიკროსომული ფერმენტული სისტემების აქტივობა შეიძლება ცხოველის კვების რეჟიმისგან დამოკიდებულებით იცვლებოდეს. თავგებში შიმშილობა მთელი რიგი ნაერთების ჰიდროქსილირებას და დემეთილირებას აქვეითებს, მაგრამ მიკროსომული აღდგენის რეაქციებზე არ მოქმედებს. მამრი თავგების შიმშილობა სხვადასხვა შედეგს იძლევა. ირღვევა სქესისაგან დამოკიდებული ნაერთების მეტაბოლიზმი, მაშინ როდესაც სქესისაგან დამოკიდებული ანოლინის ჰიდროქსილირება ძლიერდება. ამის საწინააღმდეგოდ ყველა მედიკამენტის მეტაბოლიზმში მონაწილე ღვიძლის ფერმენტულ სისტემათა აქტივობა მდებარე თავგებში თითქმის 100%-ით ძლიერდება.

ცილისა და კალციუმის დიეტაზე მყოფ ვირთაგვებში მიკროსომული ფერმენტების აქტივობათა დაქვეითების შედეგად მედიკამენტების როგორც ჟანგვითი, ასევე აღდგენითი რეაქციების სიჩქარეთა შენელება შეინიშნება. დეფიციტურ დიეტაზე ცხოველის შენახვისას იზრდება ასპირინის ტოქსიკურობა და ეს შედეგი კიდევ უფრო მკვეთრად არის გამოხატული მაკე ვირთაგვებში მაგნიუმის უკმარისობისას, რამაც ცხოველის სიკვდილი ან ნაყოფის გაწოვა შეიძლება გამოიწვიოს.

2.3.6 დაავადებები

ცნობილია, რომ დაავადებული ღვიძლის მქონე ადამიანებს მრავალი მედიკამენტის მიმართ გაზრდილი მგრძნობიარობა უჩნდებათ. ამ მოვლენას ღვიძლის დეტოქსიკაციური ფუნქციის მოშლას მიაწერენ. პაციენტებში, რომელთაც სიყვითლე, ჰეპატიტი, ციროზი ან ღვიძლის სხვა დაავადებები გააჩნიათ, გლუკურონიდული და სულფატური კონიუგატების წარმოქმნის უნარი დაკარგული აქვთ. როგორც ჩანს, ეს ვითარება ნაღვლის მარილების

დაგროვების გამო იქმნება, რომლებიც *in vitro* თრგუნავენ ქსენობიოტიკთა მიკროსომულ ჟანგვას.

სხვადასხვა სიმსივნეებისას მიკროსომული ფერმენტების აქტივობები შესუსტებული ან სრულად გამქრალია. ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის შემდეგ ღვიძლის რეგენერაციას თან ახლავს გლიოკოგენის შემცველობის კლება და მიკროსომული ფერმენტების აქტივობათა დაქვეითება. ერთიც და მეორეც აღდგენას რეგენერაციის დასრულების შემდეგ იწყებს.

2.4 გარემო ფაქტორები

2.4.1 სტრესი

არასასურველ გარემო პირობებში შეინიშნება NADPH-დამოკიდებული მიკროსომული ჟანგვის ინტენსივობის ზრდა. სიცოცვეში ქსენობიოტიკთა მნიშვნელოვანი ნაწილის ჰიდროქსილირება ცხოველის ღვიძლში თითქმის ორმაგდება. როგორც ირკვევა, დაბალ ტემპერატურული სტრესით გამოწვეული ქსენობიოტიკების ასეთი სტიმულირება თირკმელზედა ჯირკვლისა და ჰიპოფიზის ურთიერთქმედებაზეა დამოკიდებული. სიცოცვეში გლუკუკორონიდული კონიუგატების წარმოქმნის მსგავსი სწრაფი ზრდა არ შეინიშნება.

2.4.2 მაიონიზებული გამოსხივება

გამოსხივების ეს ტიპი მკვეთრად გამოსახულ სტრესულ საპასუხო რეაქციას იძლევა იმ განსხვავებით, რომ მისი ზემოქმედება ქსენობიოტიკთა მეტაბოლიზმის გააქტიურების ნაცვლად ინტენსიურად თრგუნავს NAD(P)H-ის ხარჯვას, რაც იმის მაჩვენებელია, რომ მისი გავლენით ადგილი აქვს ღვიძლის მიკროსომებში ჟანგვის რეაქციათა ნორმალური მსვლელობის რღვევას. ახალგაზრდა ვირთაგვებში ნაჩვენებია მაიონიზებული რადიაციის გავლენით ამ ფერმენტულ სისტემათა განვითარების დამუხრუჭება. *in vitro*

ითრგუნება სტეროიდების ჰიდროქსილირებისა და გლუკურონიდული კონიუგაციის რეაქციებით.

2.4.3 ქსენობიოტიკებით სტიმულირება

ქსენობიოტიკის მეტაბოლიზმის გააქტიურება სხვა უცხო ნაერთების საშუალებით (მაგ., მედიკამენტებით, პესტიციდებით, პოლიციკლური ნახშირწყალბადებით და სხვ.) კარგად არის ცნობილი და ამ ფენომენის ბუნება წამლების სინერგიზმთან, ტოლერანტობასთან, ფერმენტთა ინდუქციასა და კანცეროგენუზთან კავშირში დღესაც ინტენსიურად შეისწავლება. მიკროსომული ფერმენტების ასეთი გზით გააქტიურება ძუძუმწოვართა მრავალ სახეობაში (ადამიანში, ძაღლებში, ბოცვრებში, ზღვის გოჭებში და სხვ.) და განსხვავებულ ორგანოთა (ღვიძლის, თირკმელების, ფილტვების და ნაწლავების) ქსოვილებშია გამოვლენილი. იგი ქსენობიოტიკების მეტაბოლიზმის ერთ-ერთ რეგულატორულ მექანიზმად განიხილება.

ქიმიური აქტივატორების ტიპური წარმომადგენელია ფენობარბიტალი (ლუმინალი). დადგენილია, რომ ამ ბარბიტურატის წინასწარი ინიექცია მრავალი უცხო ნაერთის მიკროსომული ბიოდეგრადაციის მნიშვნელოვან სტიმულირებას იწვევს. იგი ფერმენტთა გააქტიურებას მათი რაოდენობრივი შემცველობის გაზრდის გზით ახორციელებს, რაც, თავის მხრივ, ბიოსინთეზის სიჩქარის გაძლიერებით მიიღწევა. ამ ფაქტის სასარგებლოდ შემდეგი მონაცემები არსებობს:

1. ორგანიზმში ქსენობიოტიკის მოხვედრისას იზრდება ღვიძლის ზომა და ცილის შემცველობა;
2. ფენობარბიტალის წინასწარი ინიექცია ენდოპლაზმური რეტისკულუმის მემბრანათა რაოდენობას და მათში ცილის, რნმ-ისა და ფოსფოლიპიდების შემცველობას ზრდის;

3. 3-მეთილქოლანტრენის წინასწარი ინიექცია მიკროსომებში ინფორმაციული რნმ-ის შემცველობას და ამინომჟავათა ინკორპორაციის (გაერთიანების) სიჩქარეს აძლიერებს;
4. ცილების სინთეზის ინჰიბიტორები თრგუნავენ სხვა უცხო ნაერთის გავლენით გამოწვეულ კონკრეტული ქსენობიოტიკის ბიოტრანსფორმაციის სტიმულირებას.

¹⁴C-ფენობარბიტალის გამოყენებით დადგენილ იქნა, რომ ეს ინდუქტორი თავდაპირველად მიკროსომულ მემბრანებს უკავშირდება, რასაც შემდგომ მათში ფოსფოლიპიდების შემცველობის ზრდა მოსდევს და ახალ მემბრანათა ფორმირებისთვისაა აუცილებელი. ამ ბარბიტურატის ან სხვა ინდუქტორის (მაგ., 3-მეთილქოლანტრენის) ინიექციის შეწყვეტა ინდუცირებული სინთეზის უკუპროცესს იწვევს და ფერმენტული აქტივობა ცილის შემცველობასთან ერთად თანდათანობით საწყის დონეს უბრუნდება. მაშასადამე, შეიძლება ჩაითვალოს, რომ ქსენობიოტიკთა მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტების აქტივაცია ერთი ან მეტი გენეტიკური სისტემითაა განპირობებული. მიუხედავად იმისა, რომ ფენობარბიტალი და პოლიციკლური ნახშირწყალბადები მიკროსომულ ფერმენტთა სტიმულატორებია, ზოგიერთი განსხვავების არსებობა იმის მაჩვენებელია, რომ აქტივაციის მექანიზმებიც განსხვავებული უნდა იყოს. უფრო მეტიც, სხვადასხვა ინდუქტორებით სტიმულირებულ ფერმენტებს შემდგომში გააქტიურება შეუძლიათ. ამასთან ისიც უნდა აღვნიშნოთ, რომ ინდუქტორებით სტიმულაცია აქტინომიცინ D-ით ითრგუნება, ანუ ორივე შემთხვევაში მიკროსომული ფერმენტების გააქტიურება ინფორმაციული რნმ-ის სინთეზის დონეზე რეგულირდება.

2.4.3.1 სტიმულატორებისა და ინჰიბიტორების ბუნება

ქსენობიოტიკთა მეტაბოლიზმში მონაწილე მიკროსომულ ფერმენტთა სტიმულირების უნარი მრავალი უცხო ნაერთისთვის

არის დამახასიათებელი. ისინი ცხიმებში მაღალი ხსნადობითა და საკუთარი მეტაბოლიზმის დაბალი სიჩქარით გამოირჩევიან. პოლარულ ნივთიერებებს ეს თვისებები არ გააჩნიათ, ხოლო ლიპოფილური ნაერთები, რომლებიც სწრაფად მეტაბოლიზდებიან განმეორებადი ფაზის გარეშე მასტიმულირებელ ეფექტს არ იძლევიან.

მიკროსომულ ფერმენტთა მასტიმულირებელ მედიკამენტებს განსხვავებული ფარმაკოლოგიური აქტივობები გააჩნიათ. მათ მიეკუთვნება, მაგალითად, ბარბიტურატები, ამინოპირინი (ტკივილგამაყუჩებელი), ფენილბუტაზინი (რევმატიზმის საწინააღმდეგო საშუალება), ქლორციკლიზინი (ანტიპსიტამინი), ნიფეტამიდი (სუნთქვის სტიმულატორი), იმიპრამინი (ანტიდეპრესანტი) და მრავალი სხვა. სტიმულირების უნარით გამოირჩევიან აგრეთვე ქლორირებული ინსექტიციდები (დიელდრინი და დდტ).

კანცეროგენული პოლიციკლური ნახშირწყალბადი – 3,4-ბენზ(a)პირენი ასევე ასტიმულირებს მედიკამენტების მეტაბოლიზმში მონაწილე მიკროსომულ ფერმენტებს, თუმცა მასტიმულირებელი მექანიზმის ბუნებით იგი ზევით ჩამოთვლილი ნივთიერებებისგან რამდენადმე განსხვავდება.

ქსენობიოტიკთა სხვა ჯგუფი უცხო ნივთიერებათა მეტაბოლიზმის დათრგუნვას იწვევს და ამით წამლების მოქმედების პროლონგირებას (გახანგრძლივებას) უზრუნველყოფს. ასეთი ნაერთები ორფაზიან მოქმედებას ავლენენ – მეტაბოლიზმს თავიდან თრგუნავენ, ხოლო შემდგომ მის სტიმულირებას იწვევენ.

2.4.3.2 სინერგიზმი (ზედდება)

ორგანიზმზე ერთი მედიკამენტის ფარმაცევტულ მოქმედებაზე შეიძლება გავლენა მოახდინოს მეორის ინიექციამ. ეს ხშირად ხდება მრავლობითი ქიმიოთერაპიისას ან საკვებში რომელიმე ქსენობიოტიკის თანამყოფობისას. მაგალითად, დიოქ-

სიფენოლური ნაერთები, რომლებიც მიკროსოფულ ჰიდროქსი-ლირებას თრგუნავენ, სინერგიულ ზემოქმედებას ახდენენ ინსექტიციდების ტოქსიკურ გავლენაზე.

სინერგიზმის ეფექტი შეიძლება უცბად გამოვლინდეს და ინიექციის შეწყვეტის მომენტიდან რამდენიმე თვის განმავლობაში გაგრძელდეს. მედიკამენტებისა და მათი სინერგისტების მოქმედების ინტერვალების ცვლით შეიძლება სრულიად საწინააღმდეგო შედეგის მიღება, რომელსაც ჯერ წამლის მოქმედების სტიმულაციასთან, ხოლო შემდგომ მის ინჰიბირებასთან მივყავართ.

წამლების სინერგიული მოქმედება განსაკუთრებულ მნიშვნელობას მრავლობითი ქიმიოთერაპიისას იძენს დოზების დასადგენად. მაგალითად, ფენობარბიტონი და დიფენილჰიდრანტონინს შეთანაწყობა ეფექტურად გამოიყენება ეპილეფსიის მკურნალობაში. თუმცა ფენობარბიტონის ქრონიკული ინიექცია აჩქარებს დიფენილჰიდრანტონინს მეტაბოლიზმს, რის შედეგადაც ქვეითდება ორგანიზმის კონველსიებისადმი საწინააღმდეგო მოქმედება.

წამლების სინერგიული მოქმედება შეიძლება კონკურენციის შედეგსაც წარმოადგენდეს, რომელიც პლაზმის ცილებთან დაკავშირებისას ვლინდება. მაგალითად, ცილებთან მტკიცედ დაკავშირების უნარის მქონე ისეთ აქტიურ მედიკამენტს, როგორიც სალიცილმჟავაა, შეუძლია სხვა პრეპარატს ჩაენაცვლოს, რის შედეგადაც სისხლსა და ქსოვილებში თავისუფალი მედიკამენტის შემცველობის ზრდა იწყება. ამასთან, გამომძეველ აგენტს თირკმლის არხებით აქტიური სეკრეციის მექანიზმით გამოყოფა და ძირითადი წამლის ელიმინაციის დარღვევა შეუძლია.

2.4.3.3 ტოლერანტობა მედიკამენტების მიმართ

განმეორებითი ინიექციის შემდგომ ბარბიტურატებით წამლისადმი ტოლერანტობის გაძლიერებას მედიკამენტის მეტაბოლიზმის ინტენსივობის ზრდას უკავშირებენ. ცნობილია, რომ

წამლის მიერ საკუთარი მეტაბოლიზმის დაჩქარების უნარი, ჩვეულებრივ, ბარბიტურატების შემთხვევაში შეინიშნება.

ტოლერანტობა შეიძლება განვითარდეს აგრეთვე ბარბიტალის მიმართაც, რომელიც სუსტად მეტაბოლიზდება და, როგორც ჩანს, ეს იმ რეცეპტორის მგრძნობიარობის შეცვლის შედეგია, რომელზედაც წამალი მოქმედებს. ტოლერანტობა თავდაპირველად წამლით ინდუცირებული მეტაბოლიზმის გაზრდით იწყება, ხოლო შემდგომ ცნს-ის რეაქციათა ცვლილებებით სრულდება.

მორფინისა და კოდეინისადმი ტოლერანტობა უპირველეს ყოვლისა მათ მეტაბოლიზმზე პასუხისმგებელ ორგანოთა რეაქციების ცვლილებებითაა განპირობებული, რამდენადაც ვირთავებში, ამ ნაერთთა განმეორებითი შეყვანა ღვიძლის მიკროსომული ფერმენტების არასპეციფიკურ დათრგუნვას იწვევს.

თავი 3. ქსენობიოტიკთა მეტაბოლიზმი

3.1 ქსენობიოტიკების გარდაქმნა ღვიძლში

ორგანიზმში სამკურნალო პრეპარატებისა და სხვა უცხო ნაერთთა უმრავლესობის ზემოქმედების ეფექტურობა მნიშვნელოვანწილად მათი გარდაქმნების სიჩქარეებითაა განპირობებული. ისინი არააქტიური პროდუქტების სახით ტოვებენ ორგანიზმს და ამისთვის მათ თანმიმდევრულად სამი – ფუნქციონალიზაციის, კონიუგაციის და ელიმინაციის ფაზა უნდა გაიარონ. მთლიანი პროცესის მსვლელობა სხვადასხვა ორგანოებსა და ქსოვილებში რეალიზდება. მაგალითად, ადამიანისა და ცხოველის ტვინში, ფილტვებში, თირკმელებში, აგრეთვე წვრილ ნაწლავებსა და კანში რეგისტრირებულია ქსენობიოტიკთა დეტოქსიკაციაში მონაწილე ფერმენტების ფუნქციონირება (გამონაკლისს ერითროციტები წარმოადგენენ). მიუხედავად ამისა, ორგანიზმში მოხვედრილი უცხო ნივთიერებების ყველაზე მნიშვნელოვანი ნაწილი მაინც ღვიძლში განიცდის გარდაქმნას. ამიტომ ამ ორგანოში მიმდინარე ქსენობიოტიკების ბიოდეგრადაციის პროცესების შესწავლას დიდი მნიშვნელობა აქვს მედიკამენტურ თერაპიასა და ორგანიზმზე ქსენობიოტიკთა მავნე ზემოქმედებისაგან დაცვაში.

ღვიძლსა და სხვა ორგანოებში მჟანგავი ფერმენტების მოქმედების შედეგად, ლიპოფილური ქსენობიოტიკიდან რეაქციისუნარიანი ფუნქციური ჯგუფების შემცველი პროდუქტები მიიღება. საწყის ფორმასთან შედარებით ისინი შეიძლება უფრო ნაკლები, ან უფრო ძლიერ ტოქსიკურები იყვნენ, მაგრამ აღნიშნული ჯგუფების წყალობით შესაძლებელი ხდება კონიუგაციის მომდევნო ფაზით მათი გადაყვანა არატოქსიკურ ფორმებში და შარდთან, ნაღველთან, ან სხვა ექსკრემენტებთან ერთად ორგანიზმიდან გამოდევნა. მაშასადამე, ჟანგვის გზით ხორციელდება

დეგრადაციის საწყისი – ფუნქციონალიზაციის ფაზა, რაც ქსენობიოტიკთა ქიმიურ გააქტიურებაში მდგომარეობს.

ქიმიური ტრანსფორმაციის მეორე ფაზა, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, კონიუგაციის რეაქციებს მოიცავს. მათი არსი ორგანიზმის რომელიმე ბუნებრივ ნაერთთან ქსენობიოტიკის გააქტიურებული მოლეკულის დაკავშირებაში მდგომარეობს. ასეთ ნაერთებს უპირატესად გლუკურონმჟავა (გლუკოზის წარმოებული), ან ტრიპეპტიდი გლუტათიონი წარმოადგენენ. სათანადო ფერმენტების (ტრანსფერაზების) თანამყოფობისას, ეს ფიზიოლოგიური აგენტები ადვილად იერთებენ ქსენობიოტიკს, რომელსაც უკვე შეძენილი აქვს კარბოქსილის ($-\text{COOH}$), სულფჰიდრილის ($-\text{SH}$), ამინის ($-\text{NH}_2$), ან ჰიდროქსილის ($-\text{OH}$) ფუნქციური ჯგუფები. ზოგიერთი სამკურნალო პრეპარატი შეიძლება თავის საწყის აქტიურ ფორმაში შეიცავდეს ასეთ ჯგუფს. ამიტომ ღვიძლი ასეთ მედიკამენტს კონიუგაციის საშუალებით მყისიერად „უსწორდება“. მიუხედავად ამისა, უმეტეს შემთხვევაში კონიუგაცია მაინც დეტოქსიკაციის მეორე, აუცილებელ ფაზას წარმოადგენს, რადგან ქსენობიოტიკთა ტოქსიკურობის დაქვეითების გარდა, კონიუგაციის რეაქციები ორგანიზმს ჟანგბადის იმ აქტიური ფორმებისაგან იცავენ, რომლების სუბსტრატის ფუნქციონალიზაციის თანმდევი პროდუქტების სახით წარმოიქმნებიან და მრავალი არასასურველი ტიპის გარდაქმნების ინიციაციას ახდენენ. ამ დროს წარმოქმნილი მაღალი რეაქციისუნარიანი ინტერმედიატები, მოდიფიცირების გზით, აზიანებენ მაკრომოლეკულებს, ასტიმულირებენ ლიპიდთა ზეჟანგურ ჟანგვას და ცვლიან მემბრანულ განვლადობას. ამდენად, უჯრედისათვის რეალურ საფრთხეს არამხოლოდ სუბსტრატის ჰიდროქსილირების შედეგად მიღებული აქტიური პროდუქტი, არამედ თანმხლები ინტერმედიატებიც წარმოადგენენ. შეიძლება ითქვას, რომ კონიუგაციის რეაქციათა საშუალებით, ფუნქციონალიზაციის სტადიაზე დაშვებული „შეცდომების“ გასწორება ხორციელდება.

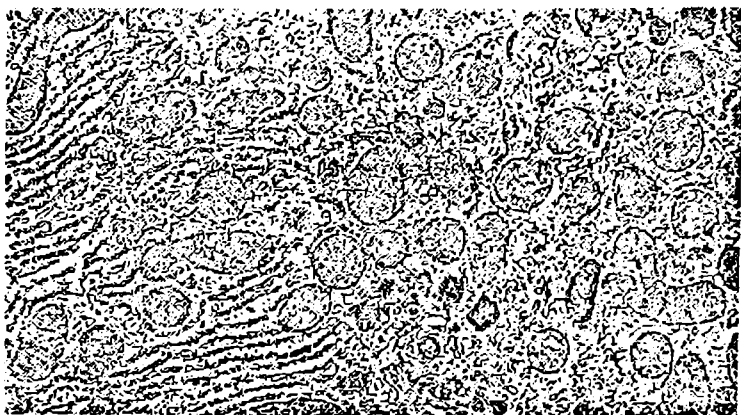
ღვიძლი ჩვენი ორგანიზმის ყველაზე დიდი ორგანოა და მოზრდილ ადამიანში მისი წონა 1.2 კგ-ს აღწევს. მრავალმხრივია მისი ფუნქციებიც და მასში, უპირველეს ყოვლისა, თავს იყრის მომწელებელი ტრაქტიდან შეღწეული ყველა ნივთიერება. ღვიძლი მათ ბიოქიმიურ გარდაქმნებს და ქსოვილებში განაწილებას უზრუნველყოფს. ცხადია, ამ ორგანოში პირველ გავლაზე ყველა ნივთიერება არ განიცდის სრულ გარდაქმნას. სამკურნალო პრეპარატი ისეთი დოზით ინიშნება, რომ ორგანიზმში დანიშნულების ადგილზე მან მაქსიმალურად შეუცვლელი სახით მიაღწიოს, ხოლო ცვლილებებს იგი თანდათანობით შემდგომ განიცდის, როდესაც სისხლის საშუალებით ღვიძლში მედიკამენტს რამდენიმეჯერ უბდება გავლა.

ფერმენტული სისტემები, რომლებიც წამლების, შხამ-ქიმიკატების და გარემოს სხვა დამზინძურებლების დეგრადაციაში მონაწილეობენ, ღვიძლის უჯრედების (ჰეპატოციტების) ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანებთანაა დაკავშირებული, რომელიც ერთმანეთთან ბმული არხების, ვაკუოლების და ცისტერნების რთულ სისტემას წარმოადგენს და უჯრედის ორგანელათა ერთიან სტრუქტურას აყალიბებს (ნახ. 4).

ელექტრონული მიკროსკოპიის, დიფერენციული ცენტრიფუგირების და ციტოქიმიის მეთოდებით მიღებულია, რომ ენდოპლაზმურ რეტიკულუმს ტიპური სამშრიანი აღნაგობა აქვს და ასეთ სტრუქტურას ჩვეულებრივ ციტომემბრანებს ვუწოდებთ.

ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში არჩევენ α - და β -ციტომემბრანებს. პირველ ტიპს აკუთვნებენ „ხორკლიან“ (გრანულურ) მემბრანებს, რომელთა ზედაპირზე რიბოსომები იმყოფება და მათში ცილის სინთეზი ხორციელდება. მეორე ტიპი „გლუვი“ (აგრანულური) მემბრანებია და რიბოსომები არ გააჩნიათ. ორივე ტიპის მემბრანათა სისქე ~6 ნმ-ია. უჯრედში შეინიშნება ამ მემბრანათა ერთმანეთთან დაკავშირების უბნები. ორივე ტიპის

მემბრანა თავისი არხებისათვის სანათურს ქმნის და მას პერინუკლეური სივრცე ეწოდება.



ნახ. 4. ვირთაგვას ღვიძლის ჰეპატოციტების ენდოპლაზმური რეტიკულუმი. არხების სისტემაში, რომელიც მემბრანებითაა გარემოცული, უცხო ნაერთთა მეტაბოლიზმი მიმდინარეობს. „ხორკლიანი“ მემბრანები დაფარულია რიბოსომებით, რომლებშიც ცილა სინთეზდება. მემბრანებს ორმაგი ხაზოვანი კონტურის სახე გააჩნიათ. „გლუვ“ მემბრანებს უფრო განტოტვილი სტრუქტურა აქვთ და რიბოსომებს არ შეიცავენ ($\times 18000$).

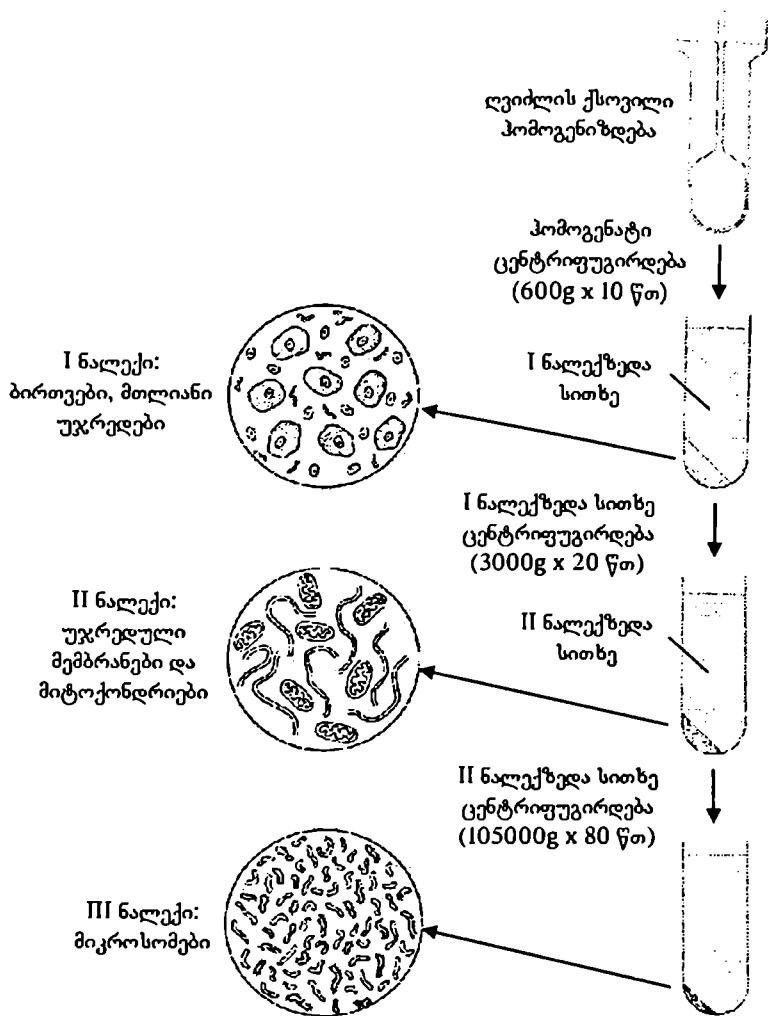
ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანათა მოცულობის ფარდობა მთლიანი უჯრედის მოცულობასთან მუდმივი არაა და დამოკიდებულია უჯრედის ტიპსა და მის ფიზიოლოგიურ მდგომარეობაზე. პუძუმწოვრის ჰეპატოციტში მშრალი მასის მეოთხედს მიკროსომები, 20%-ს ცილები, 34-47%-ს ფოსფოლიპიდები და ქოლესტეროლი შეადგენს. მიკროსომებში ცილები ძირითადად ფერმენტების სახით არიან წარმოდგენილი და ზოგიერთი მათგანის შემცველობა საკმაოდ მაღალია. სადღეისოდ არ არსებობს ერთიანი თვალსაზრისი იმის შესახებ, რომ

ციტომემბრანებში არსებობს განსაკუთრებული ცილა, რომელსაც მხოლოდ სტრუქტურული ფუნქცია აკისრია.

ციტომემბრანებში ლიპიდთა უმრავლესობა (85%-მდე) ფოსფოლიპიდების სახითაა. მათ შორის 50-60% ფოსფატიდილქოლინი, 20% – ფოსფატიდილეთანოლამინი (შესაბამისად, ლეციტინი და კეფალინი) და 10% ფოსფატიდილინოზიტოლია. ლიპიდური შემადგენლობით α - და β -ციტომემბრანები იდენტურებია. ფოსფოლიპიდები ცილა-ლიპიდურ ურთიერთქმედებაში და საერთოდ ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მოლეკულურ ორგანიზაციაში ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს.

ზოგიერთი სხვა შიდაუჯრედული სისტემისაგან განსხვავებით, კვლევის მიზნით უჯრედიდან ენდოპლაზმური მემბრანების დაუზიანებლად გამოყოფა შეუძლებელია. ღვიძლის ქსოვილის ჰომოგენიზაციისა და შემდგომი ცენტრიფუგირებისას ენდოპლაზმური არხები იშლება და მათ ნაცვლად მემბრანული ფრაგმენტები უწყრილეს ბუშტებს წარმოქმნიან, რომელთაც მიკროსომებს ვუწოდებთ (ნახ. 5). ასეთი წესით მიღებული მიკროსომული ფრაქცია კვლევისათვის მეტად მოხერხებულ ობიექტს წარმოადგენს, რადგან იმ ფერმენტთა სრულ ანაკრებს შეიცავს, რომელიც უცხო ნაერთთა მეტაბოლიზმს აკატალიზებს.

ღვიძლში უცხო ნაერთების ბიოდეგრადაცია შედარებით შეზღუდული ტიპის რეაქციებით ხორციელდება და ძირითადად ეს არის ჟანგვა, აღდგენა, ჰიდროლიზი და კონიუგაცია. გარდაქმნათა ეს გზები სათანადო მონოოქსიგენაზებით, რედუქტაზებით, ტრანსფერაზებით და სხვა ფერმენტთა მონაწილეობით კატალიზდება. მათი მოქმედების არსი პრინციპში ლიპოფილური ნივთიერების ჰიდროფილურად გარდაქმნაში მდგომარეობს, რათა შემდგომ ისინი სისხლის და თირკმელების გავლით ადვილად გამოიყოს ორგანიზმიდან.

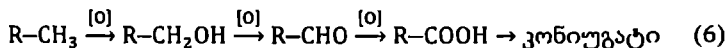


ნახ. 5. დიფერენციული ცენტრიფუგირების საშუალებით ლვიძლის ქსოვილიდან მიკროსომული ფრაქციის თანმიმდევრული მიღების სქემა. ფრაქცია ფერმენტთა იმ მნიშვნელოვან ნაწილს შეიცავს, რომელიც უცხო ნაერთთა გაუვნებელყოფისთვისაა აუცილებელი.

მიკროსომებში გარდაქმნიდან წამყვანი პოზიცია მაინც კატაბოლურ პროცესებს, კერძოდ, ჟანგვას უკავია, რაც შეიძლება იმით აიხსნას, რომ ნებისმიერმა რთულმა ქიმიურმა ნივთიერებამ განსხვავებული ტიპის რეაქციების შედეგად შეიძლება ჟანგვა განიცადოს; მაგალითად, ბარბიტურატების გვერდითი ალკილური ჯაჭვები სპირტებად იჟანგება. პოლიციკლური ნახშირწყალბადები არომატულ ბირთვებში ჰიდროქსილის ჯგუფის ჩართვით გარდაიქმნება. ლვიდლის ფერმენტები აღდგენით რეაქციებსაც ახორციელებენ, მაგრამ ჟანგვასთან შედარებით მათ იშვიათად ვხვდებით.

3.1.1 ჟანგვითი რეაქციები

1. აციკლური (ალიფატური) ჟანგვა – ალიფატური ნახშირბადოვანი ჯაჭვების კიდურა ჯგუფების თანმიმდევრული ჟანგვაა, რომლის შედეგადაც ძუძუმწოვრებში ნახშირწყალბადები შესაბამის სპირტებად, ალდეჰიდებად, კარბონმჟავებად და მათ კონიუგატებად გარდაიქმნიან:

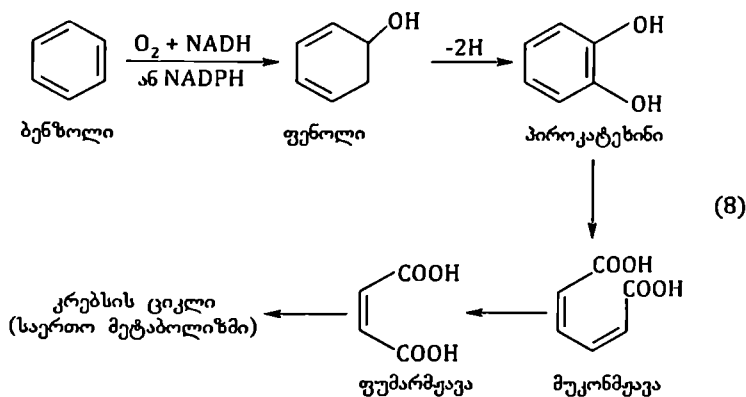


დადგენილია, რომ ცხოველებში ეთილენგლიკოლის ჟანგვითი გარდაქმნისას ადგილი აქვს სახეობრივ განსხვავებას, რასაც ტოქსიკურობის გაძლიერებით ხსნიან. ძირითადი გზით გლიკოლი CO_2 -მდე იჟანგება, ხოლო მეორეხარისხოვანი გზით მჟაუნმჟავა მიიღება, რომლის წარმოქმნის ინტენსივობა დოზებზეა დამოკიდებული. ნაჩვენებია ისიც, რომ ცხოველთა სახეობებში იგი შემდეგი რიგით ლაგდება: ბოცვერი > ვირთაგვა > კატა. ამავე რიგით ლაგდება ეთილენგლიკოლის ტოქსიკურობის ზრდაც.

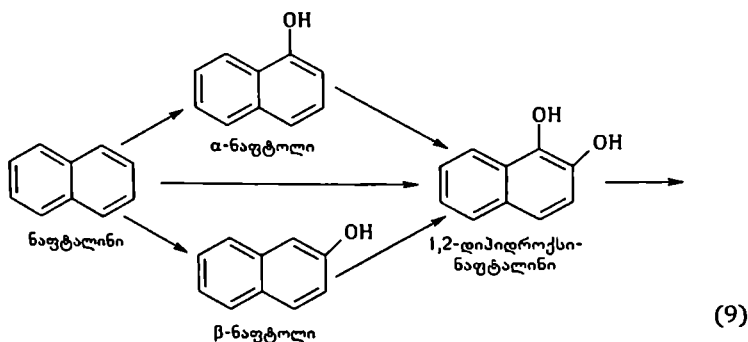
2. ციკლური ჟანგვა (არომატული ბირთვის ჰიდროქსილირება). ამ გზით უპირველეს ყოვლისა მონოციკლური ნაერთები გარდაიქმნება:



ძუძუმწოვრებსა და ფრინველებში შესწავლილია არომატული ბირთვის ფენოლად ჰიდროქსილირება. წიწილებში ნიტრობენზოლი *p*-ამინოფენოლად მეტაბოლიზდება, ხოლო მტრედებსა და ქათმებში კუმარინი 7-ოქსიკუმარინად ჰიდროქსილირდება. ბენზოლის ბირთვი ოქსიწარმოებულის წარმოქმნის გზით ჯერ ფენოლამდე, შემდეგ კი პიროკატეჩინამდე იჟანგება, შემდგომი ჟანგვისას არომატული ბირთვი იხლიჩება და პირველ დიაჰაჰვიან ნაერთს წარმოადგენს მუკონმჟავა, რომლიდანაც შემდგომში ფუმარმჟავა მიიღება:

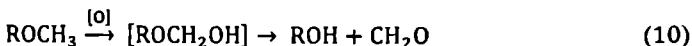


ჰიდროქსილირება დამახასიათებელია პოლიციკლური ნახშირწყალბადებისთვისაც. მულტიფერმენტული სისტემა (ჰიდროქსილაზა), რომელიც ნაფტალინს ჟანგავს, თავდაპირველად ნიადაგის ბაქტერიების (*Pseudomonas*) ხსნად ფრაქციაში იქნა იდენტიფიცირებული. კატალიზისათვის იგი NADH-სა და O_2 -ის თანამყოფობას საჭიროებს. ძუძუმწოვრების ღვიძლში ანალოგიური ფერმენტული სისტემისათვის NADH-ის ნაცვლად NADPH-ია აუცილებელი. რეაქციის მსვლელობა საფეხურებრივად ხორციელდება:

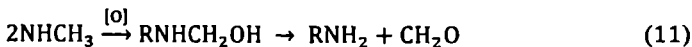


3. O- და N-დეალკილირების ზოგად განტოლებას, რომლის საშუალებითაც ალკილური ჯგუფების შემცველი ქსენობიოტიკები იჟანგება, შემდეგი სახე აქვს:

O-დეალკილირება:



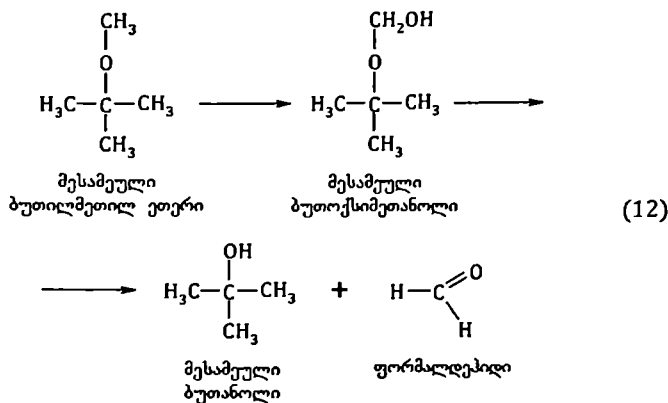
N-დეალკილირება:



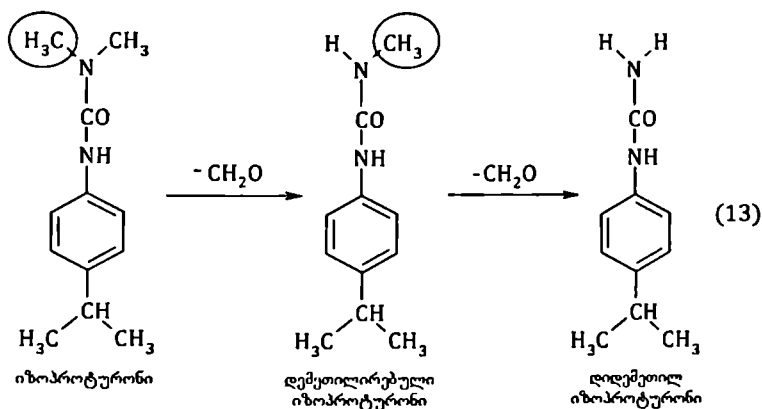
შესაბამისი ფერმენტები პუპუმწოვრების, ალიგატორების და მტრედების ღვიძლის მიკროსომებშია ლოკალიზებული. სხვა ხერხემალიანებში ისინი არაა იდენტიფიცირებული.

O-დემეთილირების გზით ტოქსიკურობას მნიშვნელოვნად კარგავს გარემოს დამბინძურებელი მესამეული ბუთილმეთილ-

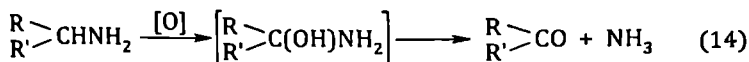
ეთერი, რომელიც ტეტრაეთილ-ტყვიის ნაცვლად საწვავის ანტი-დეტონატორულ დანამატად გამოიყენება:



N-დეალკილირების გზით მეტაბოლიზდება, მაგალითად, ტოქსიკური ჰერბიციდი იზოპროტურინი. N-დეალკილირების პირველი სტადიის შედეგად მისი ტოქსიკურობა საგრძნობლად ქვეითდება, ხოლო ორივე მეთილის ჯგუფების მოცილებისას იგი სრულიად ქრება:



4. N-დეზამინირება. ამინოჯგუფების შემცველი ქსენობიოტიკები მეტაბოლურ ჰიდროქსილირებას განიცდიან და ჰიდროქსილამინურ წარმოებულებს წარმოქმნიან. პროცესის ზოგად განტოლებას შემდეგი სახე აქვს:

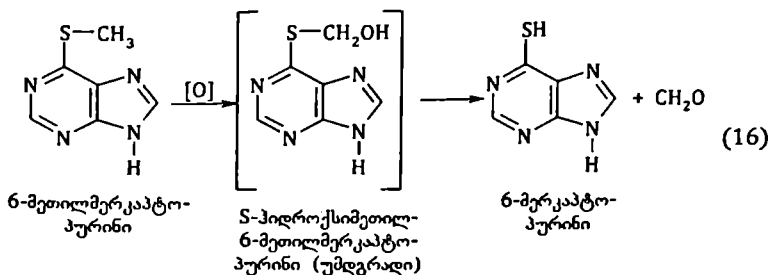


ზოგიერთი კანცეროგენული პოლიციკლური ამინის, მაგალითად β -ნაფტილამინის, ან 2-აცეტილამინოფლუორენის შემთხვევაში, მათი N-ოქსი-მეტაბოლიტები აქტიურ კანცეროგენებად ითვლება. 2-აცეტილამინოფლუორენი ძუძუმწოვრებში კანცეროგენულ N-ოქსი-აცეტილ-ამინოფლუორენად, ან არაკანცეროგენულ 7-ოქსი-აცეტილფლუორენად გარდაიქმნება. მეტაბოლიზმის ამ ორი გზის თანაფარდობა სახეობებისაგან დამოკიდებულებით იცვლება. ზღვის გოჭი ერთ-ერთი იშვიათი ძუძუმწოვარია, რომლისთვისაც 2-აცეტილ-ამინოფლუორენი კანცეროგენს არ წარმოადგენს. არც *in vitro* და არც *in vivo* პირობებში ეს ნივთიერება მასში N-ჰიდროქსილირებას არ განიცდის. ადამიანში 2-აცეტილ-ამინოფლუორენი *in vitro* N-ჰიდროქსილირებას არ ექვემდებარება, თუმცა ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებში *in vivo* პირობებში მაინც ხდება N-ოქსიმეტაბოლიტების წარმოქმნა.

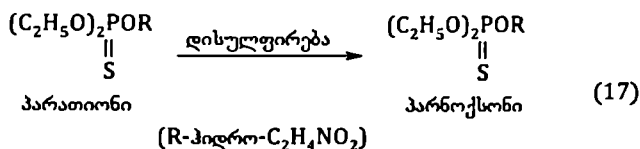
5. სულფოქანგვა (S-დემეთილირება). მეტაბოლური დესულფირებისას ქსენობიოტიკის მოლეკულაში მყოფი გოგირდის ატომი იქანგება:



S-დემეთილირებას, რომელსაც ხშირად აქვს ადგილი გოგირდ-შემცველი პესტიციდებისა და წამლების (მაგ., 6-მეთილმერკაპტოპურინის) ქანგვისას, ჩვეულებრივ წინ უსწრებს S-მეთილის ჯგუფის ჰიდროქსილირება. მიღებული S-ჰიდროქსიმეთილის ჯგუფი არასტაბილურობის გამო შიდამოლეკულურ გადაჯგუფებას განიცდის და ფორმალდეჰიდის გამოყოფით სრულდება:



ძეპუმწოვრებში დადგენილია პესტიციდ პარათიონის პარა-ოქსონად დესულფირება. ეს გარდაქმნა გამოვლენილია აგრეთვე თევზებისა და წყლის სხვა ხერხემლიანთა ღვიძლში:



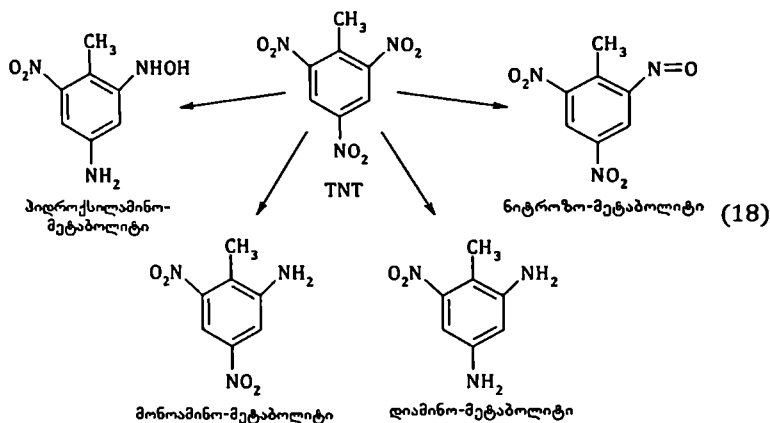
ხერხემლიანებში დადგენილია აგრეთვე სისტემური ინსექტიციდის – სისტოქსის თიოეთერულ ბმაში მყოფი გოგირდის ატომის შესაბამის სულფოქსიდად და სულფინად ჟანგვის შესაძლებლობა.

3.1.2 აღდგენითი გარდაქმნები

ზოგიერთი ქსენობიოტიკისათვის ფუნქციონალიზაცია აღდგენით რეაქციას წარმოადგენს. ასეთ ტოქსიკანტებს წარმოადგენენ ერთი მხრივ პოლიჰალოგენირებული ნახშირწყალბადები (ქლორირებული ალკანები, ალკენები, არენები, ბიფენილები და სხვ.). მეორე მხრივ კი ნიტრო ჯგუფების შემცველი ნაერთები (ნიტრობენზოლი, დინიტრობენზოლები, 2,4,6-ტრინიტროტოლუოლი (TNT) და სხვ.).

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, რის შედეგადაც ნიტროზო- და ჰიდროქსილამინო-წარმოებულებს, ამინოდინიტროტოლუოლებს, დიამინოტოლუოლებს და სხვა მეტაბოლიტებს წარმოქმნის:



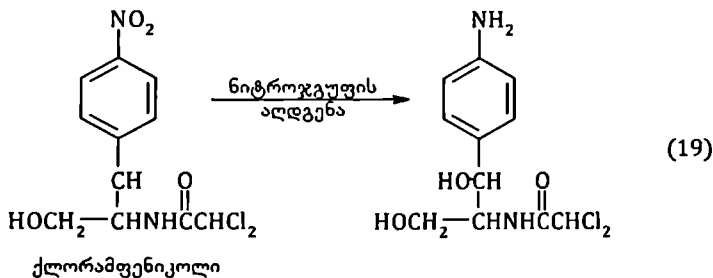
ეს ნაერთები ძირითადი მეტაბოლიტებია, ხოლო მეთილის ჯგუფის ჟანგვით მიმდინარე გარდაქმნების პროდუქტები – ბენზილის სპირტისა და ბენზოის მჟავის ნიტრო- და ამინო-წარმოებულები უმნიშვნელო რაოდენობით ფორმირდება.

TNT-ს ტოქსიკურობას ნიტრო-ჯგუფებიდან გენერირებული ნიტროზო- და ჰიდროქსილამინო-ჯგუფები განაპირობებენ. ეს რეაქციისუნარიანი ჯგუფები აქტიურად უკავშირდება ისეთ ბიოპოლიმერებს, როგორებიც ნუკლეინის მჟავებია და ქიმიურ

მუტაგენუს იწვევს. მათგან განსხვავებით, ამინო ჯგუფებიანი მეტაბოლიტები ადვილად უერთდება გლუკურონმჟავას, წარმოქმნილი კონიუგატი კი ჯერ უჯრედიდან, შემდეგ კი ორგანიზმიდან გამოიდევენება. ცხადია, ამის გამო TNT-ს დეტოქსიკაცია, უფრო ზუსტად – მისი მუტაგენური თვისებების მნიშვნელოვნად შემცირება, ნიტრო-ჯგუფების აღდგენითაა შესაძლებელი.

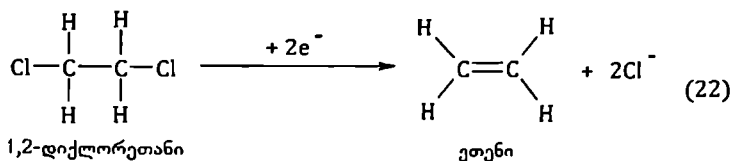
TNT-ს ისეთი რედოქს-პოტენციალი გააჩნია, რომელიც ამ ქსენობიოტიკს საშუალებას აძლევს შეასრულოს ელექტრონების ტერმინალური აქცეპტორის როლი მიტოქონდრიულ სუნთქვით ჯაჭვში. საინტერესოა, რომ ამ დროს TNT-ს ნიტრო-ჯგუფების აღდგენა, ანუ დეტოქსიკაცია, უშუალოდაა შეუძლებული ATP-ს სინთეზთან.

ქსენობიოტიკთა ნიტრო ჯგუფის აღდგენის მაგალითია აგრეთვე მოქმედების ფართო სპექტრის მქონე ანტიბიოტიკის – ქლორამფენიკოლის ბიოტრანსფორმაცია ღვიძლში:



სულფანილამიდური პრეპარატი პრონტოზილი ღვიძლში აზო-ჯგუფის აღდგენით მეტაბოლიზდება, რაც ქსენობიოტიკის მოლეკულის ორ ნაწილად გახლეჩას იწვევს:

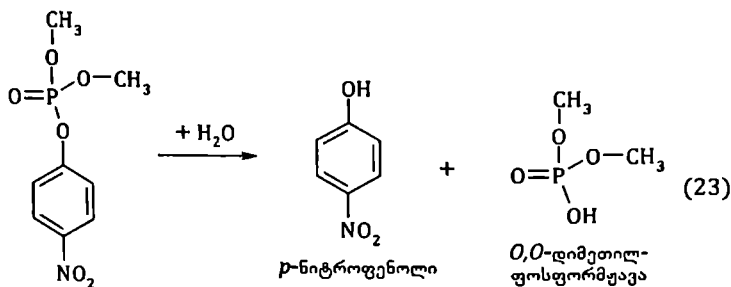
2. ვიცინალური აღდგენით, ანუ დიჰალოელიმინირებით – ალკილჰალოგენიდებიდან ორი ჰალოგენის ატომის მოხლეჩით და ამის ხარჯზე ნახშირბადატომებს შორის დამატებითი ბმის გაჩენით:



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

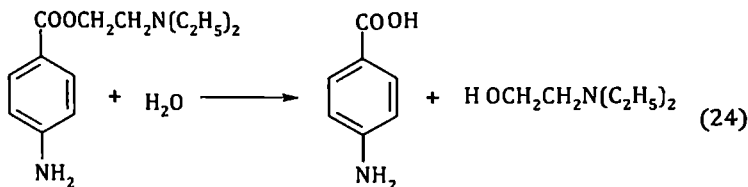
3.1.3 ჰიდროლიზი

ლიპოფილური ორგანული ქსენობიოტიკები, რომლებიც ესტერულ და ეთერულ ბმებს შეიცავენ, რეაქციის უნარიან ჯგუფებს არა მარტო ფუნქციონალიზაციის, არამედ თვით მათი მოლეკულების ჰიდროლიზური გახლეჩვის შედეგადაც იძენენ. ფერმენტი-ჰიდროლაზები სხვადასხვა ბმების ჰიდროლიზს აკატალიზებენ და მათგან მნიშვნელოვანია ესტერულ ბმებზე მოქმედი ჰიდროლაზები (EC 3.1), გლიკოზიდურ ნაერთებზე მოქმედი ჰიდროლაზები (EC 3.2), ეთერულ ბმებზე მოქმედი ჰიდროლაზები (EC 3.3) და პეპტიდურ ბმებზე მოქმედი პეპტიდ-ჰიდროლაზები (EC 3.4). ამ ფერმენტთა უმრავლესობა დაბალი სუბსტრატული სპეციფიკურობით ხასიათდება. ისინი ყველა ცხოველშია იდენტიფიცირებული. ღვიძლში შედარებით დეტალურადაა შესწავლილი ტოქსიკური ნაერთი (ფტალმჟავას ესტერი) და პესტიციდი – მეთილპარაოქსონი:



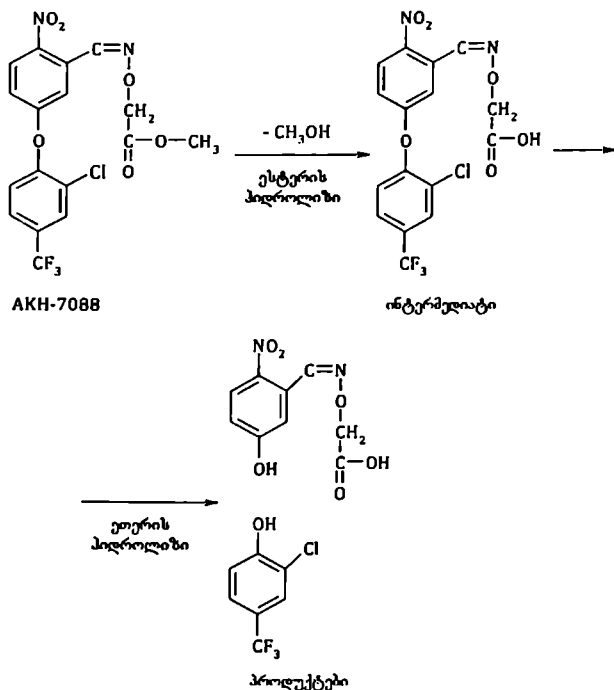
მეთილ-პარაოქსონი

ღვიძლში დეტოქსიკაციისას ჰიდროლიზური გზით იშლება ანესთეტიკი ნოვოკაინიც:



ნოვოკაინი

ზოგიერთი ინსექტიციდის შერჩევით ტოქსიკურობას ესტერაზების განსხვავებულ აქტივობებს უკავშირებენ. ქსენობიოტიკი, რომელიც ესტერულ ბმას შეიცავს, გარდაქმნას სწორედ ამ ბმის გახლეჩით იწყებს. ამასთან, ესტერულთან შედარებით ეთერული ბმა უფრო სუსტად ჰიდროლიზდება. ასეთი გარდაქმნა გამოვლენილია ჰერბიციდ AKH-7088-ის ბიოდეგრადაციისას:



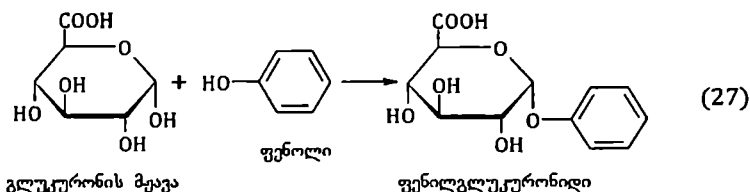
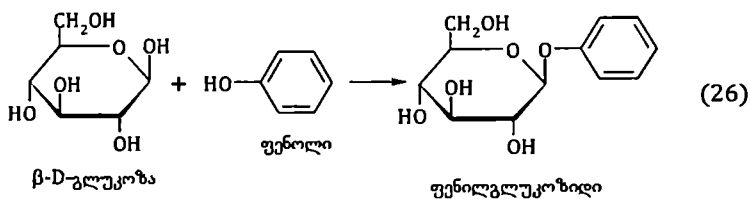
დაბალი სპეციფიკურობა ესტერაზებს საშუალებას აძლევს აქტიურად მიიღონ მონაწილეობა ჰიდროფობული ქსენობიოტიკების დეტოქსიკაციის პირველ ფაზაში.

3.1.4 კონიუგაცია

ლიპიდში ხსნადი ქსენობიოტიკების ბიოტრანსფორმაციის მეორე ფაზას კონიუგაცია წარმოადგენს. ფუნქციონალიზაციის სტადიაზე წარმოქმნილ გააქტიურებულ პროდუქტს ამ სტადიაზე შემდგომ ისეთი ენდოგენური ნაერთები იკავშირებენ, როგორიცაა გლუკოზა, გლუკურონმჟავა, გლუტათიონი, აცეტატი, სულფატი და სხვა აგენტები. კონიუგაციაში მონაწილე ფერმენტი-ტრანსფერაზები სუსტი სუბსტრატული სპეციფიკურობით ხასიათ-

დებიან. წინა ფაზის ანალოგიურად, კონიუგაციის ფერმენტთა აქტივობებიც სხვადასხვა ფაქტორებთან (კვების რეჟიმთან, ორგანიზმის ასაკთან, სქესთან, ფიზიოლოგიურ მდგომარეობასთან) უშუალო კავშირშია. ცნობილია აგრეთვე, რომ ორგანიზმის სტრესულ მდგომარეობებს თან ახლავს ამ ფერმენტთა აქტივობების მნიშვნელოვანი ცვლილებები. გარკვეულ როლს ასრულებენ მათი სეზონური და დღედამური რყევებიც. კონიუგირებული ფორმით ქსენობიოტიკის ტოქსიკურობა საგრძნობლადაა შემცირებული და ამდენად უჯრედის ჰომეოსტაზზე მისი ნეგატიური ზემოქმედება დაქვეითებულია.

საყურადღებოა აღინიშნოს, რომ კონიუგაციის მექანიზმში ადგილი აქვს ცვლილებებს, რომლებსაც ევოლუციური განვითარების პროცესთან უნდა ჰქონდეს კავშირი. მაგალითად, მწერებში, მოლუსკებში და მცენარეებშიც კი ქსენობიოტიკის შაქრის ნაშთთან დაკავშირებისას, კონიუგაცია გლუკოზილირების ფორმას ღებულობს. ყველაზე ხშირად ამგვარად სპირტები და ფენოლები გარდაიქმნება. ხერხემლიანთა უმრავლესობაში ურთიერთქმედების მექანიზმი გლუკოზილირების ნაცვლად, უპირატესად გლუკურონმჟავასთან კონიუგაცია და გლუკურონმჟავას ეთერის, ანუ გლუკურონიდების წარმოქმნაა:



კონიუგაციის რეაქციებში გლუკურონმჟავა აქტიური ურიდინ-დიფოსფო-გლუკურონმჟავას ფორმით შედის და აქცეპტორის მოლეკულას იგი ურიდინ-დიფოსფო-გლუკურონილ-ტრანსფერაზით კატალიზებული რეაქციით უკავშირდება. ეს ფერმენტი ორგანიზმში ფენობარბიტალით, პოლიპალოგენირებული ბიფენილებითა და პოლიარომატული ნახშირწყალბადებით ინდუცირდება. გლუკურონიდები ადვილად იშლება ცალკეულ კომპონენტებად, რომლებსაც რესორბციის გზით სისხლში უკუ გადასვლის უნარი აქვთ და ამ პროცესებს ქსენობიოტიკთა ღვიძლ-ნაწლავურ ცირკულაციას უწოდებენ.

ფენოლური ჯგუფების შემცველი ნივთიერებები ორგანიზმს სულფატთან კონიუგაციის სახით ტოვებენ. კონიუგაციის საწყის ეტაპზე სულფატის აქტიური ფორმა 3-ფოსფო-ადენოზინ-5-ფოსფოსულფატი წარმოიქმნება. ცხოველის ღვიძლში ამ ნივთიერების მარაგი უაღრესად მცირეა და სწრაფადაც იხარჯება. ამასთან, ფერმენტი – სულფოტრანსფერაზა არაინდუცირებადია და ამიტომ ტოქსიკური ნაერთების მაღალი დოზების შემთხვევაში ქსენობიოტიკთა მეტაბოლიზმი გლუკურონიდული კონიუგაციისაკენ არის გადახრილი. შეიძლება ითქვას, რომ სულფატაცია „მაღალი სწრაფვისა და მცირე სიმძლავრის“, ხოლო გლუკურონირება „მცირე სწრაფვისა და მაღალი სიმძლავრის“ მქონე სისტემას წარმოადგენს.

ალეფატური, არომატული და ჰეტეროციკლური ჯგუფების მქონე ქსენობიოტიკები და/ან მათი პირველადი ბიოტრანსფორმაციის პროდუქტები ბუბუმწოვრებში აქტიურად ურთიერთქმედებენ სულფჰიდრილური (-SH) ჯგუფების ნაერთებთან, კერძოდ ტრიპეპტიდ გლუტათიონთან (GSH-თან), რომლის მოლეკულა ცისტეინის, γ -გლუტამინმჟავას და გლიცინის ნაშთებისაგან შედგება. კონიუგაციის რეაქციას გლუტათიონ-S-ტრანსფერაზა (EC 2.5.1.18) აკატალიზებს. ეს ფერმენტი ცხოველთა თითქმის ყველა ქსოვილშია იდენტიფიცირებული, მაგრამ მისი მაქსიმალური

შემცველობა (ციტოზოლური ცილების საერთო ფონდის 10%-მდე) ღვიძლში ფიქსირდება. აღდგენილ გლუტათიონთან ქსენობიოტიკის დაკავშირება შეიძლება ორ ვარიანტად ხორციელდებოდეს:

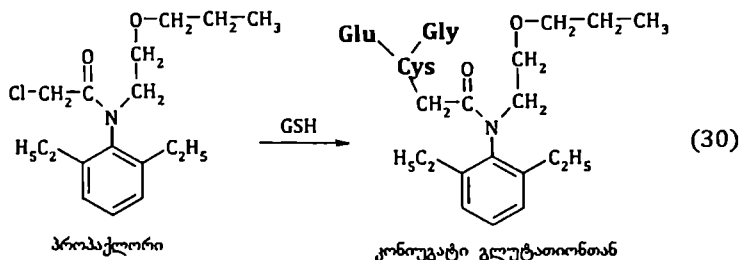
1. GSH-ის მთლიან მოლეკულასთან სუბსტრატის მიერთებით



2. სუბსტრატის ნახშირბადის, აზოტის, გოგირდის ან ფოსფატის ელექტროფილურ ატომებთან ნუკლეოფილური ჩანაცვლებით:

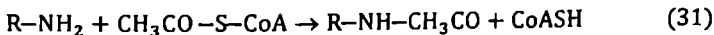


გლუტათიონური კონიუგატების შემდგომი მეტაბოლიზმი მერკაპტანმეფას ან მერკაპტანების წარმოქმნაში გადადის. გლუტათიონ ტრანსფერაზები აკატალიზებენ ორგანული ჰიდროპეროქსიდების სპირტებად აღდგენასა და სტეროლების ან პროსტაგლანდინების იზომერიზაციასაც. აქვე უნდა შევნიშნოთ ისიც, რომ ზოგიერთი ჰალოგენ-შემცველი ქსენობიოტიკი (პროპაქლორი) გლუტათიონურ კონიუგატს ტრანსფერაზების გარეშე, ანუ არაფერმენტული გზითაც წარმოქმნის:



კონიუგატის ფორმულაში Glu Gly და Cys შესაბამისად გლუტამატისა, გლიცინისა და ცისტეინის ნაშთებია

არომატულ ნაერთთა ამინო ჯგუფები ხშირად განიცდიან აცეტილირებას და შესაბამისი აცეტილტრანსფერაზით, CoA-ს ფორმით არსებული აცეტატი ამინო ჯგუფზე გადაიტანება:



აცეტილირებას განიცდიან ანილამინო-, სულფამიდური-, ჰიდრაზინის ჯგუფები და ალიფატური ამინები. ორგანიზმში არა მხოლოდ აცეტატი, არამედ სხვა ორგანული მჟავებიც (ცხიმოვანი მჟავები, ბენზოის მჟავა, ფენილმჟავა და სხვები) შეიძლება აქტიურ ფორმებად გარდაიქმნან და აცეტილ-CoA-სთან იმოქმედონ. მიღებული ფორმით ისინი ამინოჯგუფების შემცველ ნივთიერებებთან (მაგ., გლიცინთან, გლუტამატთან და სხვ.) რეაგირებენ და კონიუგატებს წარმოქმნიან.

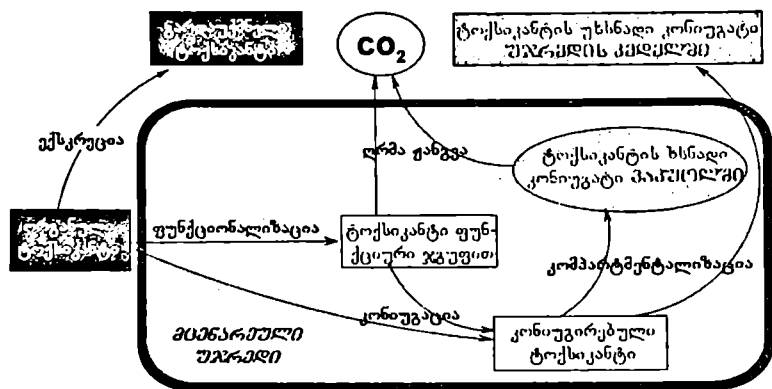
კონიუგაციის სტადიის მსვლელობაში ტრანსფერაზების როლი ქსენობიოტიკის ქიმიური ბუნებითა და სათანადო სუბსტრატის თანაარსებობით განისაზღვრება. ფიზიოლოგიურ პირობებში ეს ფერმენტები უჯრედს ნივთიერებათა ცვლაში ესაჭიროება, რადგან კონიუგაციაში ძირითადად ენდოგენური, ჰიდროფილური ბუნების მქონე ნაერთები მონაწილეობენ. გლუტათიონური კონიუგაციისას ქსენობიოტიკმა წინასწარ უნდა შეიძინოს ფუნქციური ჯგუფები და გლუტათიონის ცისტეინის SH-ჯგუფთან კოვალენტურად დაკავშირდეს.

აღნიშნულიდან გამომდინარე, ქსენობიოტიკთა კონიუგაციაში მონაწილე ფერმენტები ძირითადად შეიძლება ასე განაწილდნენ:

- ფერმენტები, რომლებიც უცხო ნაერთთა გააქტიურებულ ფორმებთან, ეთერული, ესტერული ან ამიდური ბმების წარმოქმნას განაპირობებენ (გლუკურონილტრანსფერაზა, სულფოტრანსფერაზა, აცეტილტრანსფერაზა)
- ფერმენტები, რომლებიც უცხო ნაერთების გლუტათიონთან კონიუგაციას აკატალიზებენ (გლუტათიონ ტრანსფერაზა)
- ფერმენტები, რომლებიც უცხო ნაერთთა ცისტეინთან კონიუგაციას აკატალიზებენ (ცისტეინ-მაკონიუგირებელი β -ლიაზები).

3.2 ქსენობიოტიკთა დეტოქსიკაცია მცენარეში

ტოქსიკანტების მავნე ზემოქმედებისაგან თავდასაცავად და დეტოქსიკაციისათვის, მცენარეს ეფექტური მექანიზმები გააჩნია და ეს, უპირველეს ყოვლისა, უჯრედში არსებული ჟანგვის და კონიუგაციის ფერმენტული სისტემებია. ჟანგვის შედეგად უცხო ნივთიერება ნაწილობრივ, ან სრულ ჟანგვას და ნახშირორჟანგამდე და წყლამდე მინერალიზაციას განიცდის. კონიუგირებულ მდგომარეობაში ქსენობიოტიკის ნაშთი საერთო მეტაბოლიზმზე მავნე გავლენის განხორციელების უნარს კარგავს. უნდა აღინიშნოს ის საოცარი მსგავსება, რაც ამ მიმართებით მცენარისა და ცხოველის უჯრედებში ვლინდება. მრავალრიცხოვანი გამოკვლევების საფუძველზე ნაჩვენებია, რომ დეტოქსიკაციისათვის არც მცენარეული უჯრედი საჭიროებს რაიმე ახალი, სპეციალიზებული მექანიზმების „გამოგონებას“ და იგი ამ მიზანს ბიოქიმიური და ფიზიოლოგიური პროცესების უკვე არსებული არსენალის გამოყენებით აღწევს. მცენარისა და ქსენობიოტიკების ურთიერთობის ზოგადი სქემა ნახ. 6-ზე წარმოდგენილი:



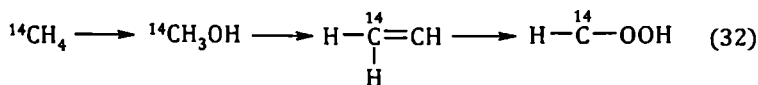
ნახ. 6. მცენარეში ორგანული ტოქსიკანტის ბიოტრანსფორმაციის ზოგადი სქემა.

ტოქსიკანტის ბიოდეგრადაციისას მცენარეული უჯრედი არამარტო მის გაუვნებელყოფას ახორციელებს, არამედ საკუთარი პლასტიკური და ენერგეტიკული საჭიროებებისთვისაც იყენებს. თავის მხრივ ეს ნიშნავს, რომ მცენარეში უცხო ნივთიერების ბიოდეგრადაცია ნივთიერებათა შიდაუჯრედული ცვლისაგან განყენებულ და დამოუკიდებელ პროცესს არ წარმოადგენს. ამიტომ უფრო მიზანშეწონილად მიგვაჩნია, რომ ტერმინ „დეტოქსიკაციის“ ნაცვლად მცენარეთა ბიოქიმიის კურსში არსებულ „მეორეული წარმოშობის ნაერთთა ბიოქიმიის“ ანალოგიურად, პროცესისათვის „ქსენობიოტიკთა მეტაბოლიზმი“ გვეწოდებინა.

მცენარისათვის უცხო ნაერთთა ნეგატიური ზემოქმედებისაგან „თავიდან აცილებას“ რაც შეეხება, ყველაზე მარტივი გზა არის მათი ექსკრეცია. ამ დროს ტოქსიკანტის მოლეკულები უჯრედის გვერდის ავლით, აპოპლასტური გზით გადაადგილდებიან და გარეთ გამოიდევენებიან. პროცესის მსვლელობა მხოლოდ თავისუფალი ძვრადობის უნარის მქონე ტოქსიკანტებისათვის არის დამახასიათებელი და თანაც მათი მაღალი კონცენტრაციებისას ხორციელდება. ეკოლოგიური თვალსაზრისით ექსკრეციის მთავარი ნაკლი ის არის, რომ ტოქსიკანტი მცენარეს ტოვებს გარდაქმნის გარეშე და მისი ქიმიური სტრუქტურა და, შესაბამისად, ტოქსიკურობაც, უცვლელი რჩება.

ტოქსიკანტთა ფუნქციონალიზაციის სტადიასაც მცენარეში იგივე დანიშნულება აქვს, რაც ცხოველურ ორგანიზმში. ამ შემთხვევაშიც იზრდება უცხო ნაერთთა პოლარობა და რეაქციის უნარიანობა. მრავალ მცენარეშია ნანახი ქსენობიოტიკთა ალკილური და არილური ჯგუფების ჰიდროქსილირება, თუმცა უნდა ითქვას, რომ წარმოქმნილი ჰიდროქსიწარმოებულების გამოყოფა და იდენტიფიცირება ყოველთვის ვერ ხერხდება და ამიტომ გარდაქმნის შუალედი პროდუქტების ჩვენებას ერთმნიშვნელოვნად საწყისი ნივთიერების შემდგომი მეტაბოლიზმის მიხედვით აზუსტებენ. მაგალითად, სიმინდის აღმონაცენებზე

ჩატარებული ცდებით დადგენილია $^{14}\text{CH}_4$ - მეთანის ^{14}C -კიანკ-ველმჟავად გარდაქმნა და ამის საფუძველზე გამოთქმულია მოსაზრება, რომ მეთანის ბიოლოგიური ჟანგვა შემდეგი სქემით უნდა მიმდინარეობდეს:

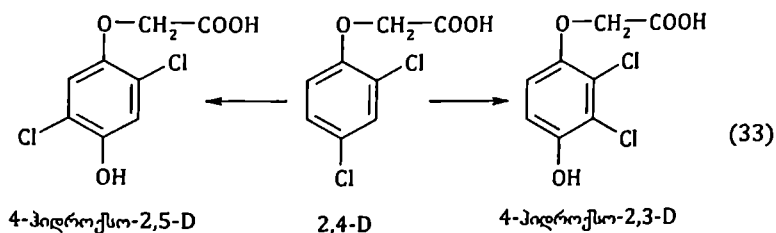


შარდოვანას წარმოებული ჰერბიციდების ჰიდროქსილირებისას, მათ მოლეკულას შეიძლება მოსცილდეს მეთოქსილის ჯგუფი, თუმცა უმრავლეს შემთხვევაში N-დემეთილირებისას ეს ჯგუფი უცვლელი რჩება.

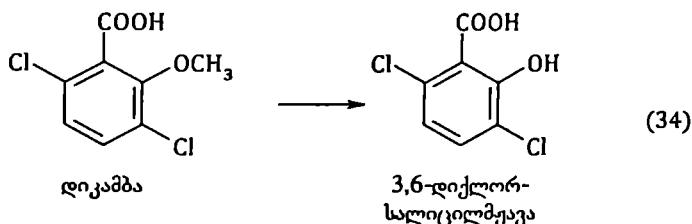
არომატული ნახშირწყალბადებისათვის ჰიდროქსიწარმოებულების წარმოქმნა მეტაბოლიზმის საწყის პროცესს წარმოადგენს. მცენარეში 1-6- ^{14}C -ბენზოლის ბირთვი ალიფატური პროდუქტების (მუკონმჟავასა და ფუმარმჟავას) წარმოქმნით განიცდის გარდაქმნას.

მცენარის ქსოვილიდან მიღებულ ჰომოგენატებსა და ჯამურ ფერმენტულ პრეპარატებში ბენზ(ა)პირენისა და ბენზ(ა)ანტრაცენის ჟანგვის შესწავლამ აჩვენა, რომ პოლიციკლური არომატული ნახშირწყალბადების მოლეკულებიც ჟანგვას ჰიდროქსილირებით იწყებენ. არომატული ბირთვის ჰიდროქსილირება ერთ-ერთ უძირითადეს გზას წარმოადგენს ფენოქსიმმარმჟავას გარდაქმნისას. ამასთან, ჩანერგილი ჰიდროქსილის ჯგუფი შემდგომ გლიკოზილირებას განიცდის.

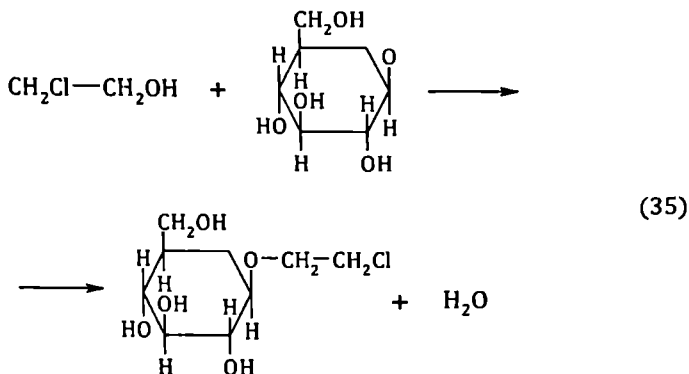
ჰალოგენირებული ფენოქსიმმარმჟავები, როგორც წესი, არომატულ ბირთვში ჩაუნაცვლებელ ნახშირბადატომთან ჰიდროქსილირდებიან. დიქლორფენოქსიმმარმჟავას (2,4-D) შემთხვევაში ჰიდროქსილის ჯგუფის ჩანერგვა მე-4 მდგომარეობაში ხდება, ხოლო ქლორის ატომი მე-5 ან მე-3 მდგომარეობისაკენ ინაცვლებს:



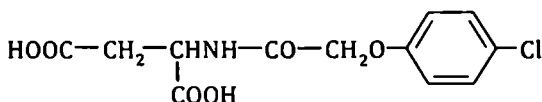
არომატულ ბირთვში ჰიდროქსილის ჯგუფის ჩართვა შეიძლება მეთოქსილის ჯგუფის ჰიდროლიზითაც განხორციელდეს. მაგალითად, ჰერბიციდ დიკამბას მოლეკულაში ჰიდროქსილის ჩანაცვლების შედეგად 3,6-დიქლორსალიცილმჟავა მიიღება:



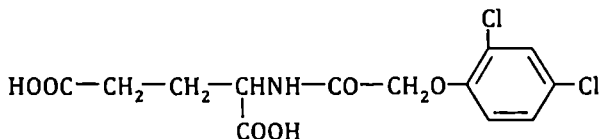
მცენარულ უჯრედში უცხო ნივთიერების სრული დეგრადაცია მხოლოდ მისი დაბალი (მეტაბოლური) კონცენტრაციებისას ხორციელდება და ამ დროს პროცესი დროში ხანგრძლივდება. მაღალი კონცენტრაციებისას სრულ მინერალიზაციას (ღრმა ჟანგვას) ქსენობიოტიკის მაქსიმუმ 20% განიცდის, დანარჩენი კი კონიუგირდება, ანუ მცენარეში უცხო ნაერთთა ჟანგვასთან შედარებით, კონიუგაცია გაცილებით უფრო მოცულობითი პროცესია და მასში ყველაზე ხშირად უპირატესობა გლიკოზილირებას ენიჭება. მცენარის ეს უნარი პირველად მილერის მიერაა რეგისტრირებული. ძირხვევებზე ჩატარებული ცდებით მის მიერ ნაჩვენებია, რომ უცხო ნივთიერება (ეთილენქლორჰიდრინი) თავისი სპირტული ჯგუფის საშუალებით გლუკოზასთან რეაგირებს და 2-ქლორეთილ-β-D-გლუკოზად კონიუგირდება:



ამინომჟავათა მოლეკულებთან კონიუგაცია ეგზოგენური კარბოქსილის ჯგუფისათვის დამახასიათებელი რეაქციაა. მაგალითად, მრავალ მცენარეში 2,4-D კონიუგატს ასპარაგინმჟავასთან წარმოქმნის:



2,4-D კონიუგატს გლუტამინმჟავასთანაც წარმოქმნის და რეაქცია მისი კარბოქსილის ჯგუფისა და გლუტამინმჟავას ამინოჯგუფის ხარჯზე ხორციელდება:



მცენარეში უცხო ნაერთთა გლუტათიონთან კონიუგაციაზე პირველი მონაცემები 1970 წლებიდანაა ცნობილი. ატრაზინით დამუშავებული სორგოს ფოთლებიდან გამოყოფილ და იდენტიფიცირებულ იქნა გლუტათიონთან დაკავშირებული ამ ნივთიერების გარდაქმნის პროდუქტი. შემდგომი გამოკვლევებით დადგინდა, რომ მცენარეულ უჯრედში უცხო ნაერთთა გლუტათიონთან კონიუგაცია საკმაოდ გავრცელებულ დეტოქსიკაციურ

მექანიზმს წარმოადგენს. ტრიაზინების გარდა, მცენარეში გლუტათიონთან სხვა ქსენობიოტიკებიც კონიუგირდებიან. მაგალითად, ნაჩვენები იქნა, რომ მცენარეში ხორციელდება ბენზ(a)პირენის კონიუგაცია გლუტათიონთან.

ცილების მოლეკულებთან დაკავშირება, მცენარეული უჯრედის კომპონენტებთან ქსენობიოტიკის ურთიერთქმედების საკმაოდ თვალსაჩინო ფაქტია. ამასთან ეს ურთიერთქმედება წარმოადგენს საწყის პროცესს, რომელსაც შემდგომ ქსენობიოტიკის მრავალგვარი გარდაქმნა მოსდევს. დაკავშირება შეიძლება განხორციელდეს ადსორბციული ძალებით, კომპლექსწარმოქმნით, ან კოვალენტური ბმების ფორმირებით. უნდა აღინიშნოს, რომ დაკავშირების შუალედური ფორმების მრავალგვარობის გამო ცილა-ქსენობიოტიკის კავშირის ბუნების ზუსტი დადგენა შეუძლებელია. ამიტომ ჩვეულებრივ მსჯელობენ ამ კავშირის შექცევადობაზე თუ შეუქცევადობაზე. მაგალითად, ნახშირწყალბადებისა და ცილების ჰიდროფობული დაკავშირება ძლიერ სუსტია და ადვილად იშლება. დ. უგრეხელიძის (1973 წ.) მონაცემებით, რომელიც სიმინდის ფოთლებიდან გამოყოფილ ჯამურ ფერმენტულ პრეპარატებზეა მიღებული, ცხადი გახდა, რომ ^{14}C -ფენოლი ცილას შეუქცევადად უკავშირდება. ^{14}C -მონიშნული ცილის ჰიდროლიზისას წარმოქმნილი ^{14}C -პროდუქტების შესწავლამ აჩვენა, რომ ფენოლი o-ბენზოქინონად იჟანგება, ხოლო ეს უკანასკნელი ცილის ამინო ჯგუფებს უკავშირდება. ვ. პირპონტისა და თანაავტორების მიერ (1977 წ.) დადგენილია ქლოროგენისა და ყავის მჟავების ჟანგვის შედეგად მიღებული ქინონების პეპტიდებთან და ცილებთან შეუქცევადი დაკავშირება.

მცენარეში დაგროვილ ტოქსიკურ ნაერთთა კონიუგატები განსაკუთრებული საფრთხის შემცველნი არიან კვებით ჯაჭვში მოხვედრისას. თბილსისხლიანი ორგანიზმების საკმლის მომწელებელ ტრაქტში მოფუნქციონირე ფერმენტებს მათი ჰიდროლიზური დამლა შეუძლიათ და წარმოქმნილი პროდუქტები საწყის

ტოქსიკანტთან შედარებით შეიძლება უფრო აგრესიულები იყვნენ. მიუხედავად ამისა, მცენარეებში უცხო ნაერთთა დეტოქსიკაციის ერთ-ერთ ძირითად გზად მაინც გლუკოზიდის წარმოქმნა ითვლება, რომელიც შესაბამის ფერმენტ-გლუკოზილტრანსფერაზებით კატალიზდება. ამ შემთხვევაში კოფაქტორად როგორც წესი, ურიდინდიფოსფორგლუკოზა გამოიყენება. გარდაქმნის ეს მექანიზმი ცხოველებში მიმდინარე დეტოქსიკაციის ძირითადი გზიდან რამდენადმე განსხვავებულია, რომელშიც უპირატესად გლუკურონიდების, ან ესტერიფიცირებული სულფატის წარმოქმნაა დამახასიათებელი.

მცენარეში დეტოქსიკაციის მესამე ფაზა არის კომპარტმენტაცია. ტოქსიკანტთა კონიუგატები უჯრედის განსაზღვრულ ნაკვეთურებში (კომპარტმენტებში) იყრიან თავს. ძირითად კომპარტმენტს აქ უჯრედის ვაკუოლი წარმოადგენს, სადაც ხსნადი კონიუგატები დეპონირდებიან. პექტინთან, ლიგნინთან, ჰემიცელულოზასთან და სხვა პოლისაქარიდებთან ბმული უხსნადი კონიუგატები ეგზოციტური მექანიზმით უჯრედის კედლებსა და უჯრედშორის სივრცეში აკუმულირდებიან.

თავი 4. დეტოქსიკაციური პროცესის ფერმენტული ბუნება

უჯრედში მიმდინარე ქსენობიოტიკის დეტოქსიკაციის პროცესი ამ ნაერთების მეტაბოლიზმს წარმოადგენს, რამდენადაც ქსენობიოტიკების ტრანსფორმაციისა და უტილიზაციის სამივე ფაზა ფერმენტთა მონაწილეობით მიმდინარეობს. ნორმაში (ქსენობიოტიკების გარეშე) ეს ფერმენტები ჩვეულებრივ ფიზიოლოგიურ პროცესებში მონაწილეობენ, რომლებიც ტიპურია უჯრედში ნივთიერებათა ნორმალური ცვლისათვის.

ცნობილია, რომ უცხო ნაერთების ბიოდეგრადაციის საწყის ფაზაში შემდეგი ფერმენტები მონაწილეობენ:

- ოქსიგენაზები, რომლებიც ჟანგვით რეაქციებს (უპირატესად, ჰიდროქსილირებას) აკატალიზებენ (ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზები, პეროქსიდაზები, ფენოლოქსიდაზები, ასკორბატოქსიდაზები, კატალაზები და ა. შ.);
- რედუქტაზები, რომლებიც ქსენობიოტიკების მოლეკულებს აღდგენის გზით ააქტიურებენ (მაგ., ნიტრორედუქტაზები – ნიტრო ჯგუფს ამინო ჯგუფად გარდაქმნიან; დეჰალოგენაზები – პოლიჰალოგენირებული ნაერთებიდან ჰალოგენების ატომების მოხლეჩას ახდენენ);
- ესტერაზები, 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.) წარმართავენ. 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,

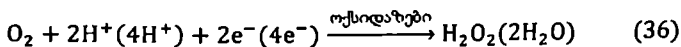
ტოქსიკური ნაერთების შიდაუჯრედული გარდაქმნები III ფაზის შემდეგაც შეიძლება გაგრძელდეს და ამ შემთხვევაში სხვა ფერმენტებსაც შეუძლიათ მიიღონ მონაწილეობა. მაგ., ვაკუოლებში ლოკალიზებული გლუტათიონთან დაკავშირებული კონიუგატები პეპტიდაზების ზემოქმედების შედეგად ადვილად გარდაიქმნება ცისტეინთან დაკავშირებულ კონიუგატად. 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.

ქვემოთ განვიხილავთ იმ უმთავრეს ფერმენტულ სისტემებს და ცალკეულ ენზიმებს, რომლებიც უმნიშვნელოვანესია დეტოქსიკაციის პროცესის წარმართვისათვის.

4.1 ოქსიგენაზები

ქსენობიოტიკების დეტოქსიკაციის მრავალსაფეხურიან პროცესის პირველ ფაზაში ერთ-ერთი ცენტრალური პოზიცია უკავია მაჰიდროქსილირებელ კომპლექსს. ამ ფერმენტული სისტემის მიზანს უცხო ნაერთთა მოლეკულაში ჰიდროქსილის ფუნქციური ჯგუფის ფორმირება და ამ გზით მისი რეაქციის უნარიანობის გაზრდა წარმოადგენს.

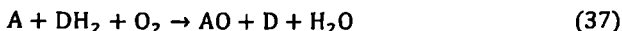
ფერმენტებს, რომლებიც ქსენობიოტიკების ფუნქციონალიზაციისათვის მოლეკულურ ჟანგბადს იყენებენ, სამ ჯგუფად ყოფენ: მონოოქსიგენაზებად (ჟანგბადის ერთ ატომს სუბსტრატში ნერგავენ, ხოლო მეორე ატომს – წყლამდე აღადგენენ), დიოქსიგენაზებად (სუბსტრატში ჟანგბადის ორივე ატომის ჩანერგვას ახორციელებენ) და ოქსიდაზებად (სუბსტრატში ჟანგბადს უშუალოდ არ ნერგავენ და მას წყალბადის პეროქსიდად, ან ორ მოლეკულა წყლად აღადგენენ):



ოქსიგენაზების თანამედროვე კლასიფიკაციას, რომელიც ხაიაშისა და თანაავტორების მიერ არის შემოთავაზებული (1980 წ.), ასეთი სახე აქვს:

მონოოქსიგენაზები:

გარეგანი



შინაგანი

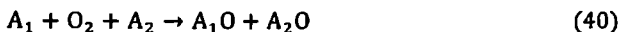


დიოქსიგენაზები:

შიდამოლეკულური



მოლეკულათშორისი

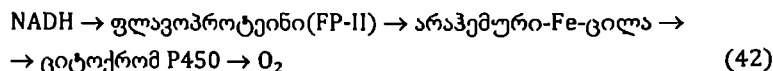
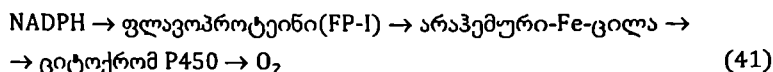


წარმოდგენილი კლასიფიკაციიდან ვხედავთ, რომ მონოოქსიგენაზები ორ ქვეკლასად იყოფა: ფერმენტებად, რომლებიც ჟანგბადზე ელექტრონთა გადასატანად გარე ელექტრონულ დონორს საჭიროებენ (გარეგანი მონოოქსიგენაზები) და ფერმენტებად, რომლებიც გარე აღმდგენელ ექვივალენტებს (ელექტრონებს) არ საჭიროებენ და კოსუბსტრატის ფუნქციას თვით დასაჟანგი სუბსტრატი ასრულებს (შინაგანი მონოოქსიგენაზები). ამ ჯგუფის მონოოქსიგენაზებს უწოდებენ ჰიდროქსილაზებს, შერეული ფუნქციის ოქსიდაზებს, ან მაჰიდროქსილირებელ კომპლექსს. სუბსტრატის ქიმიური ბუნებიდან გამომდინარე, მონოოქსიგენაზების ცალკეულ წარმომადგენლებსაც განიხილავენ. (მაგ., წამების მეტაბოლიზმში მონაწილე მონოოქსიგენაზები, სტეროიდ-მონოოქსიგენაზები, ცხიმოვან მჟავათა მონოოქსიგენაზები, არილ-

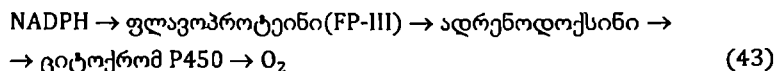
მონოოქსიგენაზები და ა. შ). ერთი რომელიმე სპეციფიკური სუბსტრატის უპირატესად მქანგავ მონოოქსიგენაზას, წინ ურთავენ სუბსტრატის სახელწოდებას, ხოლო ბოლოში ამატებენ ფერმენტის სახელწოდებას, რომელიც სუბსტრატის მოლეკულაში ჟანგბადის ჩანერგვას ახორციელებს (მაგ., ანილინ-ჰიდროქსილაზა, 3,4-ბენზ(ა)პირენ-ჰიდროქსილაზა, ეთილმორფინ-N-დემეთილაზა, *p*-ნიტროანიზოლ-*O*-დემეთილაზა, ალდრინ-ეპოქსიდაზა და ა. შ.).

მონოოქსიგენაზები შეიძლება მეტალის იონებს, ან მათ კომპლექსებს შეიცავდნენ. მათგან ყველაზე ხშირად სპილენძის (მაგ., თიროზინაზა) და რკინის (მაგ., ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზა) იონების შემცველი მეტალოფერმენტები გვხვდება. მათ განეკუთვნებიან მონოოქსიგენაზებიც, რომლებიც ტიპურ ჰემოპროტეინს – ციტოქრომ P450-ს შეიცავენ. უჯრედში ლოკალიზაციის მიხედვით, ამ უკანასკნელებს სამ ჯგუფად ყოფენ:

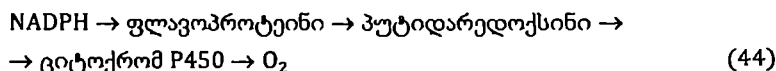
1. ღვიძლის მიკროსომების მონოოქსიგენაზები



2. თირკმელზედა ჯირკვლის მიტოქონდრიების მონოოქსიგენაზები



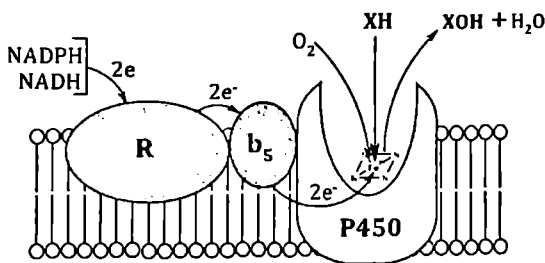
3. ბაქტერიული მონოოქსიგენაზები



მონოოქსიგენაზური კომპლექსები სამკომპონენტო სისტემებს წარმოადგენენ და ელექტრონთა ტრანსპორტის თავისუფალი (არაშეუღლებული) ჟანგის გზას ქმნიან. „არაშეუღლებული ჟანგის“ ცნება იმისთვის გამოიყენება, რომ იგი განვასხვავოთ ენერგიის გენერირებასთან შეუღლებული (მიტოქონდრიული) სუნთქვის ჯაჭვისგან. მონოოქსიგენაზურ ელექტრონთა სატრანსპორტო ჯაჭვს ენერგეტიკულის ნაცვლად წმინდა პლასტიკური (ნივთიერი) ფუნქცია აკისრია.

4.1.1 ციტოქრომ 450-შემცველი მონოოქსიგენაზური სისტემა

ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზა (EC 1.14.14.1) ენდოპლაზმურ მემბრანებზე ლოკალიზებული მულტიფერმენტული სისტემაა, რომელიც ორგანული არაპოლარული ქსენობიოტიკების ჰიდროქსილირების რეაქციას ახორციელებს (ნახ. 7). რეაქციის შედეგად ჟანგბადატომი C-H, N-H ან S-H ბმაში ინერგება და ჰიდროქსილირებულ პროდუქტს წარმოქმნის, რომელიც ახლადშემდენილი ფუნქციური ჯგუფის ხარჯზე მაკონიუგირებელ ნაერთებს უკავშირდება, ან ჟანგვითი დეგრადაციის შემდგომ რეაქციებში მონაწილეობს.



ნახ. 7. ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზური სისტემის ფუნქციონირება. R – NAD(P)H-ციტოქრომ P450-რედუქტაზა; b₅ – ციტოქრომ b₅; P450 – ციტოქრომ P450; XH – არაპოლარული სუბსტრატი (ქსენობიოტიკი); XOH – ჰიდროქსილირებული პროდუქტი.

ქსენობიოტიკის ჰიდროქსილირების რეაქცია მონოოქსიგენაზური სისტემის კომპონენტების შეთანაწყობილი, ერთობლივი მოქმედების შედეგია. სუბსტრატის მოლეკულაში ჩასანერგი ჟანგბადატომი გააქტიურებას საჭიროებს, რისთვისაც ნიკოტინამიდური კოფერმენტების – NADH-ისა და NADPH-ის აღმდგენელი ექვივალენტები (ამ შემთხვევაში – ელექტრონები) გამოიყენება. 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 შეუდლებული – აქ ელექტრონთა არაშეუღლებული, თავისუფალი ტრანსპორტია და ენერგია უშუალოდ 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, მაგალითად, მიტოქონდრიული ელექტრონის სატრანსპორტო სისტემებიდან იღებს.

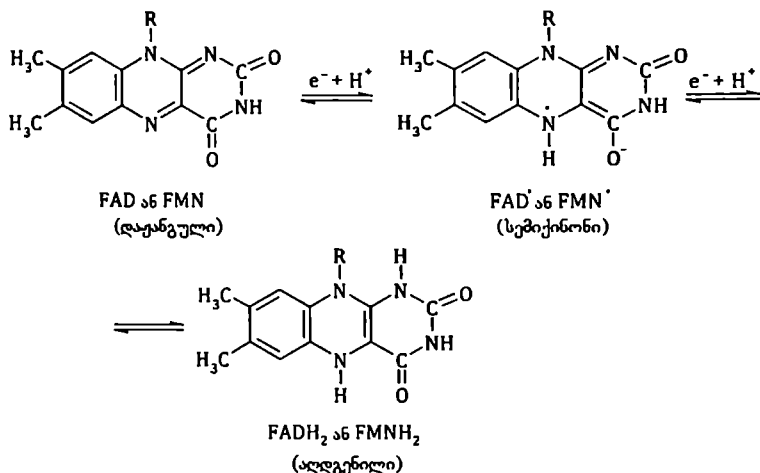
4.1.1.1 მიკროსომული რედოქს-ჯაჭვის საწყისი კომპონენტები

მიკროსომული რედოქს-ჯაჭვის საწყისი კომპონენტი – NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზა (EC 1.6.2.4) – რთული

სტრუქტურის მქონე ფლავოპროტეინს წარმოადგენს. მისი ფიზიოლოგიური როლი NADPH-დან ციტოქრომ P450-ზე ელექტრონთა გადატანაში მდგომარეობს, NADPH-ის, ანუ ელექტრონული დონორის მიმართ რედუქტაზა მკაცრად სპეციფიკურია. იმის გამო, რომ ფერმენტს ციტოქრომ c-ს აღდგენა შეუძლია, ადრეულ ლიტერატურულ წყაროებში ხშირად მას ციტოქრომ c-რედუქტაზას უწოდებდნენ. ამასთან უნდა შევნიშნოთ, რომ ციტოქრომ c ძირითადად მიტოქონდრიაშია ლოკალიზებული, ხოლო მიკროსომაში მისი შემცველობა მიზერულია. ამიტომ ციტოქრომი c არ შეიძლება ამ რედუქტაზას ბუნებრივი ელექტრონული აქცეპტორი იყოს.

დადგენილია, რომ NADPH-ციტოქრომ P450-რედუქტაზა ერთ სუბერთეულზე ორ მოლეკულა ფლავინადენინდინუკლეოტიდის (FAD) შეიცავს. ასევე ცნობილია, რომ რედუქტაზას შემადგენლობაში ფლავინმონონუკლეოტიდიც (FMN) შედის. აღდგენა სამ სტადიად ხორციელდება: პირველ სტადიაზე ორი მოლეკულა ფლავინი ერთ ელექტრონს იღებს, მეორეზე – ორ მოლეკულა ფლავინზე ორი ელექტრონი გადადის, ხოლო მესამეზე – ორ მოლეკულა ფლავინზე – ერთი ელექტრონი. მოცემულ შემთხვევაში თითქოს ერთ „შეუსაბამობას“ აქვს ადგილი. საქმის არსი იმაში მდგომარეობს, რომ პირიდინუკლეოტიდები ორ ელექტრონიან დონორებს წარმოადგენენ. ციტოქრომ P450-ს კი ერთი ელექტრონის აქცეპტირება შეუძლია. ამდენად, ფერმენტი, რომელიც NADPH-დან ციტოქრომ P450-ზე ელექტრონთა გადატანას ემსახურება, ერთდროულად ორი ელექტრონის აქცეპტორის და ერთი ელექტრონის დონორის თვისებებს უნდა ფლობდეს. ეს „შეუსაბამობა“ NADH-რედუქტაზით არის დაძლეული. იგი კოფაქტორად შეიცავს როგორც FAD-ს, ასევე FMN-ს. მყისიერად იკავშირებს რა 2 ელექტრონს, ერთს ინდივიდუალურად გადასცემს მიტოქონდრიაში რკინა-გოგირდოვან ცილას, მეორეს კი ციტოქრომ P450-ს.

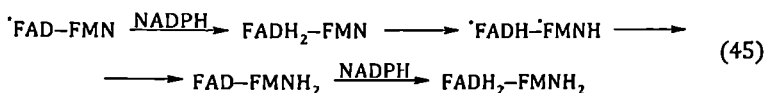
FAD- და FMN-კოფერმენტები ვიტამინ რიბოფლავინის (B₂-ის) წარმოებულების და იზოალოქსაზინის ბირთვს შეიცავენ. მათი ქიმიური ბუნება ზუსტად შეესატყვისება ზემოთ განხილული პროცესის სპეციფიკას. დაჟანგული ფლავოპროტეინი ერთი ელექტრონის მიერთებისას იზოალოქსაზინის ბირთვის ნახევრად აღდგენილ ფორმას (სემიქინონურს) წარმოქმნის, ანუ იგი შეიძლება დაჟანგულ, ან ერთი- და ორი ელექტრონით აღდგენილ მდგომარეობაში იმყოფებოდეს (ნახ. 8).



ნახ. 8. FAD-ისა და FMN-ის იზოალოქსაზინის ბირთვის დაჟანგული, ერთი ელექტრონით ნაწილობრივ აღდგენილი (სემიქინონური), ან ორი ელექტრონით სრულად აღდგენილი მდგომარეობები.

რედუქტაზას მოლეკულაში FAD ელექტრონების „შესასვლელის“, ხოლო FMN კი „გამოსასვლელის“ როლს ასრულებს. აქედან ელექტრონები სათითაოდ (თანმიმდევრულად და არა ერთდროულად) გადაიტანება ციტოქრომ P450-ზე. ამგვარად, ფერმენტს NADPH-დან ელექტრონების მიღება და ჰემოპროტეინზე გადაცემამდე ორ კოფაქტორს შორის მათი „შენახვა“ უწევს.

ფლავინის ნახევრად აღდგენილ ფორმას, ციტოქრომ c-სა და ელექტრონთა სხვა აქცეპტორებს აღდგენის უნარი აქვთ. როგორც ირვევა, ამ რეაქციებში აქტიურ აღმდგენელს მხოლოდ $FADH_2$ წარმოადგენს. მექანიზმი, რომლითაც ფლავინებს შორის ელექტრონთა შიდამოლეკულური ცვლა ხორციელდება. სადღეისოდ დეტალურად არის შესწავლილი. სუბსტრატის ჟანგვისა და აქცეპტორის აღდგენის პროცესში, ფლავინი ნახევრად აღდგენილი ფორმიდან სრულად აღდგენილ ფორმაში ციკლურ გარდაქმნას განიცდის. რედუქტაზას სრული აღდგენის რეაქციას ასეთი სახე აქვს:



ციტოქრომ P450-ზე მეორე ელექტრონის სატრანსპორტო გზა $NADH$ -ციტოქრომ b_5 -რედუქტაზითა (EC 1.6.1.2) და ციტოქრომ b_5 -ით არის წარმოდგენილი. ორივე ცილა ამფიფილური ბუნებისაა. ეს რედუქტაზა ხშირად FP_2 -ით აღინიშნება. იგი აპოფერმენტზე 1 მოლ FAD -ს შეიცავს. მასში არ არის გამოვლენილი რკინის, ან რომელიმე ცვალებადი ვალენტობის მქონე მეტალის იონის არსებობა. როგორც გამოირკვა, კოფერმენტ-ცილის კომპლექსირებაში თიროზინის ნაშთი იღებს მონაწილეობას. კომპლექსირების პროცესში $NADH$ -ის მხრიდან ფოსფორიბოზული ნაშთი მონაწილეობს და სტექიომეტრია ფერმენტის 1 მოლზე $NADH$ -ის 1 მოლს საჭიროებს.

FAD -ის აღდგენა, ანუ პირიდინული ბირთვიდან ფლავინზე აღმდგენელი ექვივალენტების პირდაპირი გადატანა სტერეოსპეციფიკურად ხორციელდება. $NADPH$ -ისა და $NADH$ -ის მიმართ ფლავოპროტეინის თვისობა იმდენად განსხვავებულია (ფერმენტულ აქტივობათა შორის სხვაობა 3-4 რიგის არის), რომ $NADH$ -ისადმი ფერმენტი აბსოლუტურად სპეციფიკურად შეიძლება ჩაითვალოს.

NADH-რედუქტაზული რეაქციის მექანიზმს რაც შეეხება, ცნობილია, რომ ამ ფერმენტით ციტოქრომ b_5 -ის აღდგენა ერთ-ელექტრონიანი გადატანით ხორციელდება. თავდაპირველად იქმნება ფერმენტისა და NADH-ის კომპლექსი. რედუქტაზას პირი-დინული ბირთვი აზოფერმენტის SH-ჯგუფთან ურთიერთქმედებს, ხოლო ადენოზინდიფოსფორიბოზას ფოსფატი ელექტროფილურ ჯგუფს უკავშირდება და ამის გამო პროცესი იმდენად სწრაფად ვითარდება, რომ რეაქციის სიჩქარე არ ლიმიტირდება. მომდევნო სტადიაზე ხდება C-H-კავშირის დაშლა და პირიდინული ბირთვიდან ფლავინზე წყალბადის ატომის გადატანა. ეს რეაქცია გაცილებით შენელებულია და ამდენად მთელი პროცესის სიჩქარის ლიმიტირება შეუძლია.

4.1.1.2 ციტოქრომი b_5 - მიკროსომულ NADH-რედოქს ჯაჭვში ელექტრონთა შუალედი გადამტანი

b_5 -ტიპის ციტოქრომული ცილები ღვიძლის უჯრედების ყველა მემბრანაშია იდენტიფიცირებული. ციტოქრომი b_5 მტკიცედ უკავშირდება უჯრედის ორგანელებს. სადღეისოდ იგი მონომერის სახით არის გამოვლენილი და მისი მოლეკულური მასა 11-13 kD-ია.

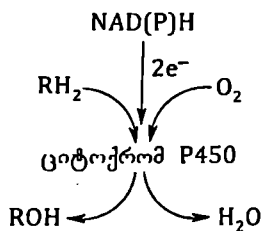
ციტოქრომ b_5 ამფიფატური ცილაა, რომელშიც ჰიდროფობული ნაწილის წილი (მოლეკულის ~25%-მდე) ფლავოპროტეინთან შედარებით მნიშვნელოვნად მეტია. ნატიურ ფორმაში ჰემოპროტეინის რედოქს-პოტენციალი +25 mV-ის ტოლია.

დაჟანგული და აღდგენილი იზოლირებული ციტოქრომ b_5 -ისა და მიკროსომული ფრაქციის დიფერენციულმა სპექტრებმა აჩვენეს, რომ NADPH-ით, NADH-ითა და დითიონიტით აღდგენისას მიკროსომულ ფრაქციაში ციტოქრომ b_5 -ისათვის დამახასიათებელი სპექტრალური ცვლილებები ხდება. მიკროსომულ ფრაქციაში მყოფი ციტოქრომ P450-ის წილი ამ შემთხვევაში

უმნიშვნელოა და ამდენად იგი h_5 -ის სპექტრების „დამახინჯებას“ ვერ ახერხებს.

4.1.1.3 ციტოქრომ P450

ამგვარად, ყველა NAD(P)H -დამოკიდებული რედოქს-ჯაჭვი ციტოქრომ P450-ით მთავრდება. ეს ჰემოპროტეინი ამ მულტიფერმენტული სისტემებში მხოლოდ ტერმინალურ ელექტრონულ აქცეპტორს კი არ წარმოადგენს, არამედ თავისებური აქტიური ცენტრის როლსაც ასრულებს, რამდენადაც მას კატალიზური აქტის შესრულებაზე სრული პასუხისმგებლობით აქვს დაკისრებული (ნახ. 9). იგი ერთდროულად წარმოქმნის ფერმენტ-სუბსტრატის კომპლექსს, ააქტიურებს ჟანგბადს და სუბსტრატში მის ჩანერგვას, ანუ ჰიდროქსილირების (ფუნქციონალიზაციის) სტადიის სრულ რეალიზებას უზრუნველყოფს. ჟანგბადის მეორე ატომი წყლამდე აღდგენას განიცდის. ელექტრონების დონორებს NADH და NADPH რედუქტაზები ანუ FP_1 და FP_2 წარმოადგენენ.



ნახ. 9. ციტოქრომ P450-ის მოქმედების ზოგადი მექანიზმი (განმარტება ტექსტში).

უფრო ახლოს გავეცნოთ ამ მართლაც უნიკალურ ჰემოპროტეინს.

მოცემული ჰემოპროტეინის აღმოჩენამდე მეცნიერები მიიყვანა სამუშაოებმა, რომლებიც ჯ. მილერისა და ა. მილერის ლა-

ბორატორიაში (აშშ, ვისკონსინის უნივერსიტეტი) იქნა ჩატარებული (1940 წ.) და პირველად იქნა ნაჩვენები, რომ ქსენობიოტიკის მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტები ლოკალიზებულია ღვიძლის უჯრედების „გასაკუთრებულ ფრაქციაში“. მათ შეისწავლეს N.N-დიმეთილ-4-ამინოაზობენზოლის (ამინოაზო საღებარის) გარდაქმნები და უჯრედულ პროტეინებთან ამ პროცესის კავშირი. გარდა ამისა, დადგენილ იქნა მეტაბოლიზმისათვის ტრიფოსფოპირიდინ-უკლეოტიდის (NADPH-ის) და მოლეკულური ჟანგბადის აუცილებლობა. მომდევნო პერიოდში (1958 წ.) ანალოგიური კვლევები იქნა ჩატარებული ბ. ბროდისა და ჯ. აქსელროდის მიერ ფსიქოაქტიური წამლების (ამფეტამინის და ეფედრინის) *in vitro* გარდაქმნების შესწავლის მიზნით. აღმოჩნდა, რომ ამ შემთხვევაშიც აუცილებელია NADPH-ისა და O_2 -ის თანამყოფობა.

1954 წელს ბ. ჩანსმა და ნ. უილიამსმა მიკროსომულ ფრაქციაში აღმდგენელი აგენტის (დითიონიტის) და ნახშირბადის მონოოქსიდის თანამყოფობისას დადგინდეს ჰემოპროტეინის ფუნქციონირება, რომელიც დღეს ციტოქრომ b_5 -ადაა ცნობილი. ამავე დროს აღმოჩნდა, რომ ამ ჰემოპროტეინის აღდგენა, რომელიც სპექტროფოტომეტრულად NADPH-ით ტიტრაციის საშუალებით იზომებოდა, ელექტრონულ ბალანსში შეუსაბამობას ქმნიდა; კერძოდ, მიკროსომებში ჰემის შემცველობა ციტოქრომ b_5 -ის შემცველობას გაცილებით აღემატებოდა. ამდენად, შეიძლება ითქვას, რომ P450-ის შესახებ პირველი ინფორმაცია ამ გამოკვლევას უკავშირდება.

ბ. კლინგენბერგმა (1958 წ.) გაიმეორა და გააღრმავა ბ. ჩანსისა და რ. უილიამსის მონაცემები და განსაზღვრა მიკროსომული b_5 -ის ელექტრონული აღდგენის სტექიომეტრია. მან დაადგინა ნახშირბადის მონოოქსიდის დაკავშირების უნარის მქონე პიგმენტის არსებობა, რომლის შთანთქმის მაქსიმუმი 450 ნმ-ზე იმყოფებოდა. სპექტრის ხილულ უბანში ეს პიგმენტი სუსტი შთანთქმით

ხასიათდება, რაც პროტოპორფირინ IX-ის შემცველ ჰემოპროტეინთა უმრავლესობისათვის დამახასიათებელი არაა. ამიტომ P450 აუხსნელ სპექტროფოტომეტრულ „იშვიათობად“ იქნა მიჩნეული. მოგვიანებით მ. კლინგენბერგმა დ. გარფინკელთან ერთად უშედეგოდ სცადეს ღვიძლის მიკროსომებიდან P450-ისა და b_5 -ის სილუბილიზაცია და ამ ეტაპზე მუშაობა შეწყვეტილი იქნა და ამ მიმართულებით კვლევა დაახლოებით ხუთი წლით გადაიდო, მხედველობაში თუ არ მივიღებთ ამავე პერიოდში ბ. ჩანსის თანამშრომლების, ლ. ვასტონის და ლ. სმიტის ექსპერიმენტულ მონაცემებს, რომლებსაც ახალი უჯრედული ოქსიდაზები აღმოაჩინეს და დაახასიათეს და რომლებიც ნახშირბადის მონოოქსიდთან კომპლექსებს იძლევიან.

1962 წელს იაპონელმა მკვლევარებმა რ. სატომ და ტ. ომურამ გამოაქვეყნეს თავისი მონაცემები, რომლებიც სრულად დამაჯერებლადაა ნაჩვენები, რომ ღვიძლის მიკროსომებში არსებული და მ. კლინგენბერგის მიერ აღწერილი პიგმენტი აღნაგობით ჰემოგლობინისა და მიოგლობინის მსგავს ტიპურ ჰემოპროტეინს წარმოადგენს. დითიონიტით აღდგენილ მდგომარეობაში იგი ნახშირბადის მონოოქსიდს იკავშირებს და შთანთქმის მაქსიმუმს 450 ნმ-ზე იძლევა. შეფერილობის გამო (ყავისფერი) მათ ამ პიგმენტს (ინგლ. Pigment) ციტოქრომ P450 უწოდეს.

ციტოქრომ P450-ის მრავლობითი ფორმებით არსებობს, რაც ენზიმოლოგიაში უპრეცედენტო მოვლენას წარმოადგენს. ამ ჰემოპროტეინის სუბსტრატთა სპექტრი იმდენად მრავალმხრივია, რომ ძნელი წარმოსადგენია მათ ფერმენტის მხოლოდ ერთი იზოფორმა აკატალიზებდეს, ამიტომ მისი აღმოჩენის დღიდანვე არსებობდა ვარაუდი, რომ იგი მრავალი იზოფორმის სახით არსებობს. ეს შეხედულება უპირველეს ყოვლისა ციტოქრომ P450-ის ინდუქტორთა მრავალგვარობას ემყარება. ეს ნივთიერებები ერთმანეთისგან როგორც ქიმიური ბუნებით, ასევე ბიოქიმიური აქტივობებით განსხვავდებიან. ერთადერთი საერთო თვისება მათ

ლიპოფილურობაში მდგომარეობს და მემბრანებში მათ შეღწევა-დაგროვებას განაპირობებს. ამდენად, რაც უფრო დიდხანს იმყოფება სუბსტრატი ორგანიზმში, მით უფრო ხანგრძლივდება მისი ფერმენტთან კონტაქტის პერიოდი და მაღალია ინდუქციის ალბათობაც. სავსებით მისაღებია, რომ ინდუქციის მოვლენა გარემო პირობებთან ორგანიზმის ადაპტირების ერთ-ერთ მძლავრ მექანიზმად იქნას მიჩნეული, რადგან ამ დროს უცხო ნივთიერების მეტაბოლიზმის (დეტოქსიკაციის) სიჩქარე ზრდას უნდა განიცდიდეს.

ციტოქრომ P450-ის კვლევის საწყის პერიოდში არსებობდა აზრიც, რომ ქსენობიოტიკთა ჟანგვის ყველა რეაქციას ძლიერ დაბალი სუბსტრატული სპეციფიკურობის მქონე ჰემოპროტეინი აკატალიზებს. ამის საპირისპიროდ შემდგომში აღმოჩნდა, რომ არსებობენ ფუნქციურად გამოკვეთილი სპეციფიკურობის მატარებელი ჰემოპროტეინის მრავლობითი ფორმები. მაგალითად, თირკმელზედა ჯირკვლის მიტოქონდრიებისა და მიკროსომების ფრაქციები შეიცავენ ციტოქრომ P450-ებს, რომლებიც სტეროიდს სხვადასხვა მდგომარეობაში აპიდროქსილირებენ. მიკროსომული ციტოქრომი სტეროიდს გვერდითა ალიფატური ჯაჭვის e-21 მდგომარეობას ჟანგავს; მიტოქონდრიები ორ იზოფორმას შეიცავენ, რომელთაგანაც ერთი ქოლესტეროლის გვერდითა ღია ჯაჭვის ფრაგმენტს C-20 და C-21 მდგომარეობაში აცილებს, ხოლო მეორე დეოქსიკორტიკოსტეროიდს 11β- და მე-18-ე მდგომარეობაში ხლეჩს. ამასთან დაკავშირებით მრავალწლიანი კვლევების საფუძველზე ჩამოყალიბდა ზოგადი ხასიათის შემდეგი დებულებები:

- ბუნებაში ციტოქრომ P450 მრავლობითი ფორმებით არსებობს;
- ციტოქრომ P450-ის მრავლობითი ფორმები პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში ამინომჟავათა განსაზღვრული თანმიმდევრობით განსხვავდებიან, რაც იმის მაჩვენებელია, რომ მათი ბიოსინთეზი სხვადასხვა გენებით კონტროლდება;

- არსებობენ სუბსტრატები, რომელთა მეტაბოლიზმში ციტოქრომ P450-ის განსაზღვრული იზოფორმით კატალიზდება; პარალელურად სუბსტრატთა უმრავლესობისათვის ფერმენტთა მკაცრად დადგენილი სპეციფიკურობა არ არსებობს, თუმცა ჰემოპროტეინის სხვადასხვა იზოფორმები მათ მიერ კატალიზებული რეაქციების სიჩქარეებით განსხვავდებიან;
- ციტოქრომ P450-ის იზოფორმებს შეიძლება ერთნაირი მოლეკულური მასები და აღდგენილ მდგომარეობაში CO-კომპლექსის შთანთქმის ერთნაირი მაქსიმუმები გააჩნდეთ, მაგრამ ისინი გენეტიკურად განსხვავებულ ცილებს წარმოადგენენ.

გენების რაოდენობა, რომლებშიც ციტოქრომ P450-ის იზოფორმების სინთეზის კოდირებული (დღევანდელი მონაცემებით) 500-ს აღწევს. ისინი ეუკარიოტების 85 სახეობაში (სოკოებიდან ხერხემლიანებამდე) და პროკარიოტების 20 სახეობაშია აღმოჩენილი. ამჟამად ციტოქრომ P450-ის გენების 120 ოჯახია ცნობილი, რომელთაგანაც 11-ს ყველა ძუძუმწოვრის ღნმ-ში ვხვდებით. მაგალითად, „ოჯახი-1“ – პოლიციკლური არომატული ნაერთებით, მათ შორის 3-მეთილქოლანტრენით ინდუცირებულ ჰემოპროტეინებს მოიცავს, ხოლო „ოჯახი-3“-ის წარმომადგენელი ჰემოპროტეინები სტეროიდებით არიან ინდუცირებული; „ოჯახი-2“-რამდენიმე ქვეოჯახს აერთიანებს. მაგალითად, „ქვეოჯახი-2“-ში ფენობარბიტალით ინდუცირებული ჰემოპროტეინები შედიან, ხოლო „ქვეოჯახი-2“-ს იზოფორმების ინდუქტორს ეთანოლი წარმოადგენს. ოჯახისათვის ისეთი ნუმერაციაა შერჩეული, რომელიც ფერმენტის სპეციფიკურ აქტივობას აღნიშნავს. მაგალითად, „ოჯახი 11“, აერთიანებს ჰემოპროტეინებს, რომელთაც სტეროიდ-11β-ჰიდროქსილაზური აქტივობა გააჩნიათ. საერთოდ რეკომენდირებულია, რომ ოჯახებსა და ქვეოჯახებში ციტოქრომ P450-ის იზოფორმები არა სუბსტრატული სპეციფიკურობით,

არამედ გენეტიკური ჰომოლოგიური ხარისხის მიხედვით იყოს განსაზღვრული.

საჭიროა აღინიშნოს, რომ ციტოქრომ P450-ის იზოფორმების ამ ახალ კლასიფიკაციას არა ყველა მკვლევარი შეხვდა ერთუ-ზიანებით, რადგან მიიჩნევენ, რომ იგი მოსახმარად არც მარტივია და ერთი შეხედვით არც მოსახერხებელი. გარდა ამისა, ზოგიერთ გენს ადრეც ჰქონდა მინიჭებული ტრივიალური სახელწოდება და ციტოქრომ P450-ის კოდირებაში მათი როლი მხოლოდ მოგვიანებით იქნა დადგენილი. ამიტომ მეცნიერთა დიდი რიცხვი კვლავ ჰემოპროტეინის ძველ ნომენკლატურას იყენებს, რომელიც ციტოქრომ P450-ის იზოფორმათა სახეობრივ თავისებურებებს ეფუძნება.

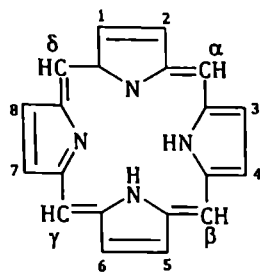
მასალის გართულებისა და გადატვირთვის მიზეზით ღრმა განხილვიდან ჩვენც თავს შევიკავებთ, მითუმეტეს, რომ იგი დეტალურად ინტერნეტშია შეტანილი და დაინტერესებულ სპეციალისტებს ადვილად შეუძლიათ მისი გაცნობა. ამდენად მოკლედ ვიტყვი, რომ პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის (Polymerase chain reaction – PCR) მეთოდოლოგია საშუალებას იძლევა ნებისმიერი ობიექტიდან გამოიყოს დნმ-ის ინდივი-დუალური ფრაგმენტები (გენები). ასეთი მიდგომით ციტოქრომ P450-ის ისეთი ფორმებია *in vitro* მიღებული, რომლებიც ბუნებრივი იზოფორმებისგან ამინომჟავური თანმიმდევრობით განსხვავდებიან. ამ შემთხვევაში საჭიროა ვიცოდეთ შემდეგი წესი: ჯერ ციტოქრომ P450-ის იზოფორმაა, შემდეგ აბრევიატურა XY, რომელიც გვიჩვენებს, რომ ცილის უბანში X ამინომჟავა V-ამინომჟავითაა შეცვლილი. მაგალითად, აღნიშვნა CYP1A1426 ნიშნავს, რომ CYP1A – იზოფორმაში იზოლუციინი (I) 426-ე მდგომარეობაში ვალინითაა (V) შეცვლილი.

ციტოქრომ P450 პროსთეტულ ჯგუფად რკინა-პორფირინს, კერძოდ, პროტოპორფირინ IX-ს შეიცავს (რომაული რიცხვით ჩამნაცვლებლის სპეციფიკური მდგომარეობა აღინიშნება). იგი

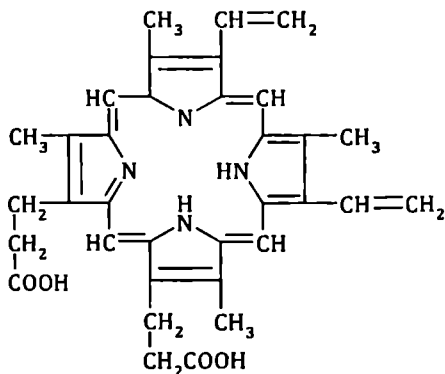
„ოთხბირთვიან“ კომპლექს წარმოქმნის რკინის, მაგნიუმის, თუთიის, კობალტის და სპილენძის იონებთან. მის ხელატურ კომპლექს Fe^{2+} -თან პროტოჰემი, ანუ უბრალოდ ჰემი ეწოდება. ანალოგიური კომპლექსი Fe^{3+} -თან ჰემინის, ანუ ჰემატინის სახელწოდებითაა ცნობილი.

ჰემს ბრტყელი აღნაგობა აქვს, ხოლო რკინის მეხუთე და მეექვსე კოორდინაციული კავშირები პორფირინის ბირთვის სიბრტყის პერპენდიკულარულადაა განლაგებული. ჰემოპროტეინში ჰემის რკინა პორფირინის ბირთვის პიროლის ოთხ აზოტის ატომთანაა დაკავშირებული. მეხუთე აქსიალური (ჰემის სიბრტყის ზედა) ლიგანდი მასთან ცისტეინის ნაშთის მერკაპტიდური ჯგუფით კავშირდება, ხოლო მეექვსე შეიძლება სხვა ლიგანდით (ჟანგბადით, ნახშირბადის მონოოქსიდით, ციანიდით, ან თვით ქსენობიოტიკით იყოს ჩანაცვლებული. ჰემოპროტეინის კოორდინირებულ კომპლექსთა ფიზიკურ-ქიმიური მახასიათებლების მეხუთე და მეექვსე ლიგანდები განსაზღვრავენ. ცნობილია, რომ მოდეულურ სისტემებში, რომლებშიც მეხუთე ლიგანდს გოგირდის ატომი, ხოლო მეექვსეს ჰისტიდინის იმიდაზოლური ჯგუფის აზოტი წარმოადგენს, ყველაზე ოპტიმალურად პასუხობენ ამ ჰემოპროტეინის სპექტრულ თვისებებს.

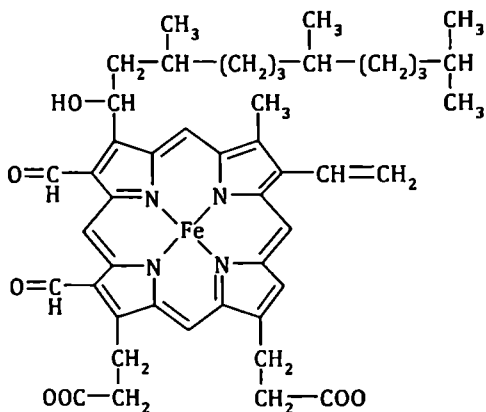
რკინის იონის ვალენტობის შეცვლადი ცვლილება (ჰემოპროტეინი- $\text{Fe}^{3+} \rightleftharpoons \text{Fe}^{2+}$ (ჰემოპროტეინი) ციტოქრომს საშუალებას აძლევს, შეასრულოს თავისი ძირითადი ფუნქცია. სუბსტრატის მიერთება ჰემის რკინის ელექტრონული ღრუბლის შემფოთებას იწვევს. ამის გამო მისი რედოქს-პოტენციალი (-170 mV) უფრო დადებითი ხდება. ეს ვითარება შესაძლებელს ხდის, რომ ციტოქრომი NADPH-ის ელექტრონებით აღდგეს, რომელიც მას რედუქტაზით (FP_1 -ით) მიეწოდება.



პორფირინი



პროტოპორფირინ IX

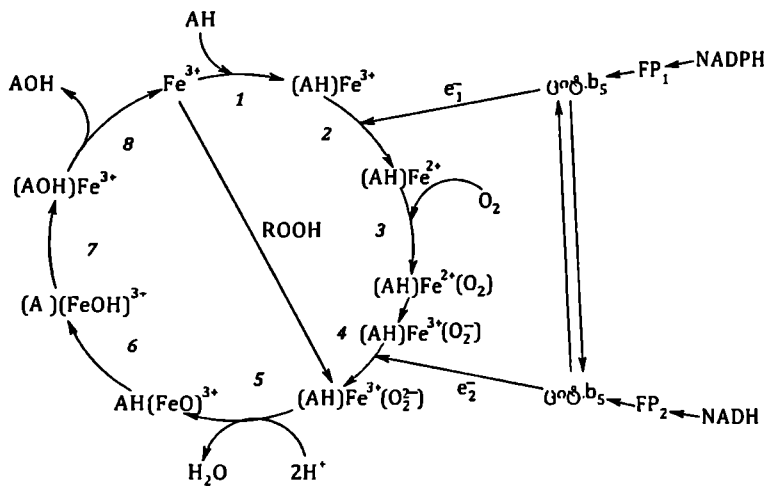


ციტოქრომების პროსტეული ჯგუფი (ჰემი-A)

ჰიდროქსილირებისათვის ჰემის რკინა +2-მდე უნდა იყოს აღდგენილი, რომ მან ჟანგადის მიერთება შეძლოს. მონო-ოქსიგენირებისათვის ორი ელექტრონია საჭირო და ციტოქრომ P450 მათ თანმიმდევრულად ღებულობს.

4.1.1.4 მონოოქსიგენაზური ციკლი

ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზას მონაწილეობით მიმდინარე ქსენობიოტიკის ჰიდროქსილირება რთული, მრავალ-სტადიური პროცესია და მონოოქსიგენაზური ციკლის სახელწოდებითაა ცნობილი. მისი თავდაპირველი სქემა 1968 წელს ამერიკელმა მეცნიერებმა რ. ესტაბრუკმა, ა. ჰილდებრანდმა და ვ. ულრიხმა წარმოადგინეს. მომდევნო პერიოდში მრავალი მკვლევარის ძალისხმევით ეს სქემა გაღრმავდა, დაიხვეწა და მისი თანამედროვე ვარიანტი ნახ. 10-ზეა მოცემული. სადღეისოდ ბიოლოგიურ ობიექტებში ამ სქემის უნივერსალურობა (ზოგიერთი არაპრინციპული გამონაკლისის მიუხედავად) არავითარ ეჭვს აღარ იწვევს და საყოველთაოდ არის მიღებული.



ნახ. 10. მონოოქსიგენაზური ციკლი (განმარტება ტექსტში).

მოკლედ განვიხილოთ ამ მრავალსაფეხურიანი პროცესის ცალკეული სტადიები:

სტადია 1 ციტოქრომ P450-ის დაჟანგულ ფორმასთან (ფერილციტოქრომთან) ქსენობიოტიკის ურთიერთქმედება და ფერმენტ-სუბსტრატის კომპლექსის $[(AH)Fe^{3+}]$ -ის წარმოქმნა. ფერილციტოქრომ P450-ის რედოქს პოტენციალი ამ დროს -300 mV-დან +170 mV-მდე იზრდება. პოტენციალის ასეთი ცვლილება თერმოდინამიკურად ხელსაყრელია NADPH-დან ფერიციტოქრომზე აღმდგენელი ექვივალენტების გადასატანად. ითვლება, რომ ჰემოპროტეინის მაღალსპინურ ფორმას პორფირინის ბირთვში დაკარგული აქვს მეექვსე აქსიალურ მდგომარეობაში მყოფი ლიგანდი, ხოლო მეხუთე აქსიალური ლიგანდის ცისტეინილის ნაშთი უცვლელი რჩება.

სტადია 2 ციტოქრომ P450-სუბსტრატის კომპლექსის პირველი ელექტრონით $[(AH)Fe^{2+}]$ -მდე აღდგენაა. ორსხვიანი სპექტროფოტომეტრული ტექნიკის გამოყენებით ნაჩვენებია, რომ ანაერობულ პირობებში მიკროსომულ სუსპენზიაზე NADPH-ის დამატებისას ციტოქრომ P450-ის სრული აღდგენა ორ ფაზად მიმდინარეობს. პირველი – საწყისი სწრაფი ფაზა ანაერობიოზის სიღრმეზე არ არის დამოკიდებული. მეორე სტადია, როგორც ჩანს, სხვა არაფერია, თუ არა ციტოქრომ P450-ის საკმაოდ დაბალი სიჩქარით აღდგენის რეაქცია, რომელიც ჰიდროქსილირების აქტში უშუალოდ არ არის ჩართული. სწრაფი ფაზის სიჩქარე ჰიდროქსილირების აქტის საერთო სიჩქარეს უტოლდება, რის გამოც გამოითქვა ვარაუდი, რომ პირველი ელექტრონით ციტოქრომ P450-ის აღდგენა ჰიდროქსილირების სიჩქარე-მალმიტირებელ რგოლს უნდა წარმოადგენდეს, თუმცა მოგვიანებით უფრო სრულყოფილი შეყვანებული ნაკადის ტექნიკის გამოყენებით ნაჩვენებია იქნა, რომ ორივე ფაზა პირველი რიგის რეაქციას განეკუთვნება და რედუქტაზული რეაქციის სიჩქარე ჰიდროქსილირების სიჩქარეს ბევრად აღემატება. ამდენად, პირველი ელექტრონის მიერთება არ შეიძლება მონოოქსიგენირების სიჩქარის ლიმიტირებას ახდენდეს და საფიქრებელია, რომ

რეაქციათა განსხვავებული სიჩქარეების მიზეზი ციტოქრომ P450-ის სპინური მდგომარეობა უნდა იყოს, რადგან მაღალსპინური მდგომარეობა, დაბალსპინურთან შედარებით, უფრო სწრაფ ალდგენას განიცდის.

სტადია 3 წარმოადგენს ალდგენილი კომპლექსის $[(AH)Fe^{2+}]$ მიერ მოლეკულური ჟანგბადის მიერთებას და სამმაგი კომპლექსის $[(AH)Fe^{2+}-O_2]$, ანუ ოქსიციტოქრომ P450-ის წარმოქმნას. $[(AH)Fe^{2+}]$ -ის O_2 -თან ურთიერთქმედება ძალიან მაღალი სიჩქარით ხორციელდება.

ციტოქრომ P450_{CYP}-ის სამმაგი კომპლექსი საკმაოდ სტაბილურია, რაც მისი იზოლაციის საშუალებასაც კი იძლევა. თუმცა, თუ მისი დისოციაცია მოხდა, წარმოქმნილი სუპეროქსიდ-რადიკალები დისმუტაციას განიცდიან და H_2O_2 -ად გარდაიქმნებიან. მონოოქსიგენაზურ ციკლში ეს პირველი უზანია, სადაც წყალბადის პეროქსიდის წარმოიქმნა შეიძლება მოხდეს.

კვანტურ-მექანიკური გათვლებით ნაჩვენები იქნა, რომ ციტოქრომ P450-ის ჟანგბადთან ურთიერთობა სრულადაა დაკავშირებული პორფირინის ბირთვის მეხუთე აქსიალურ მდგომარეობაში მყოფ თიოლურ ლიგანდთან და პირდაპირ დამოკიდებულებაში იმყოფება ჰემური რკინისა და თიოლური ლიგანდის გოგირდის ატომს შორის არსებულ მანძილზე, რომლის სიგრძის 0.02 ნმ-მდე ან მეტად გაზრდაც კი სავსებით საკმარისია, რომ ციტოქრომ P450 თავის არააქტიურ ციტოქრომ P420-ად გარდაიქმნას. რეზონანსული სპექტროსკოპიის მეთოდით დადგენილი იქნა, რომ სამმაგ კომპლექსში ელექტრონული სიმჭიდროვე ჟანგბადისკენაა გადაწეული, რკინა დაჟანგულ მდგომარეობაში იმყოფება და ამდენად კომპლექსის სტრუქტურა შეიძლება ასეც ჩაიწეროს: $[(AH)Fe^{3+}-O_2^-]$.

სტადია 4 მეორე ელექტრონით $[(AH)Fe^{3+}-O_2^-]$ -კომპლექსის ალდგენა და პეროქსიციტოქრომ P450-ის წარმოქმნაა. ითვლება, რომ ამ სტადიაზე იწყება გარდაქმნები, რომლებიც სრული მონო-

ოქსიგენაზური ციკლის სიჩქარეს ალიმითრებენ. ფაქტობრივად, ეს სტადია სამმაგი კომპლექსის დაშლის დასაწყისია. მეორე ელექტრონის მიწოდება კომპლექსზე ციტოქრომ b_5 -ის საშუალებით ხორციელდება. NADPH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინის რთული აღნაგობიდან გამომდინარე, რომელიც ორ განსხვავებულ პროსთეტულ ჯგუფს (FMN-ს და FAD-ს) შეიცავს, არ შეიძლება გამოირიცხოს მისი საშუალებით ციტოქრომ P450-ის ორივე ელექტრონით აღდგენის შესაძლებლობა. რეკონსტრუირებულ სისტემებში, რომლებიც მხოლოდ ორ კომპონენტს NADPH-რედუქტაზას და ციტოქრომ P450-ს შეიცავენ, მეორე ელექტრონის გადატანა, ისევე როგორც პირველის საკმაოდ სწრაფად ხორციელდება. ელექტრონთა დონორად NADH-ის გამოყენებისას მიკროსომებშიც და რეკონსტრუირებულ სისტემებშიც ორივე ელექტრონის გადასატანად ციტოქრომ b_5 გამოიყენება, მაგრამ რეაქციის სიჩქარე ძლიერ დაბალია და ამ შემთხვევაში კომპლექსის იდენტიფიკაცია და გამოყოფა საკმაოდ რთულდება.

სტადიები 5-8 პეროქსიკომპლექსის თანმიმდევრული დაშლის საბოლოო ფაზაა. ყველა წინა სტადიისაგან განსხვავებით, აქ შესაძლებელი ხდება, რომ დასაქანგ სუბსტრატში გააქტიურებული ჟანგბადის ჩანერგვის რამდენიმე მექანიზმი ამოქმედდეს. ფორმალურად მხოლოდ ამ კომპლექსს გააჩნია ყველა ელექტრონული ექვივალენტი, რომელიც კი დაქანგული პროდუქტისა და წყლის წარმოსაქმნელად, აგრეთვე ახალი ციკლის დასაწყებად ფერიპოპროტეინის რეგენერაციისათვისაა აუცილებელი. აუცილებლად უნდა შევნიშნოთ, რომ ამ სტადიებზე მიმდინარე გარდაქმნებსა და პროცესის შუალედი პროდუქტების შესახებ წარმოდგენები მნიშვნელოვანწილად ჰიპოთეტურია, რაც განსაკუთრებით თვით ჟანგბადის აქტიური ფორმის ჭეშმარიტ ბუნებაზე (ლიტერატურაში მას ხშირად „მაჰიდროქსილირებელი ნაწილაკის“ სახელწოდებით იხსენიებენ) და დასაქანგ სუბსტრატში მისი ჩანერგვის მექანიზმზე ითქმის.

მოლეკულური ჟანგბადიდან მაჰიდროქსილირებელი ნაწილაკი მხოლოდ მის ერთ ატომს საჭიროებს. ამას ადასტურებს ის ფაქტი, რომ ციტოქრომ P450-თან იოდოზობენზოლის ($C_6H_5I=O$) ან მისი წარმოებულების თანამყოფობისას ადგილი აქვს ჰიდროქსილირების რეაქციის მძლავრ სტიმულირებას. ფორმულიდან ვხედავთ, რომ მჟანგავ აგენტს ამ ნივთიერებიდან ჟანგბადის ერთი ატომის გამოყენება შეუძლია. სინთეზის გზით შექმნილია ასეთ ნივთიერებათა ანალოგები, რომლებსაც ციტოქრომ P450-ისთვის მაჰიდროქსილირებელი ნაწილაკის იმიტირება შეუძლიათ. ამასთან დაკავშირებით საჭიროდ მივიჩნევთ წარმოვადგინოთ მოლეკულური ჟანგბადის აქტიური ფორმები და ქსენობიოტიკთა მიკროსომულ ჟანგვაში მათი შესაძლო მონაწილეობა შევაფასოთ. გარდა ამისა, განსახილველია მონოოქსიგენაზური ციკლის შუნტირების მოდელი და სუბსტრატში მაჰიდროქსილირებელი აგენტის ჩანერგვის ბოლო დამამთავრებელ სტადიაზე ოქსენოიდური მექანიზმის მოდელი.

ნახ. 10-ზე ციკლის ცენტრში გავლებული ისრით ნაჩვენებია ციტოქრომ P450-ის მიერ გააქტიურებული ჟანგბადის წყაროდ ორგანული ჰიდროპეროქსიდის ($ROOH$) გამოყენების შესაძლებლობა. საქმე ისაა, რომ ჰიდროპეროქსიდის მოლეკულა უკვე შეიცავს ორი ელექტრონით აღდგენილ ჟანგბადს და თუ ჰემოპროტეინთან ერთად კოსუბსტრატად მას გამოიყენებს, უნდა მოხდეს ციკლის შუნტირება („დამოკლება“, „შეკვეცა“). მ. კუუნისა და თანაავტორების (1981 წ.), აგრეთვე თვით ციკლის ერთ-ერთი შემოქმედის – რ. ესტაბრუკის და თანაავტორების (1980 წ.) მიერ შუნტირებით მოდელირებული პროცესის დეტალურმა კინეტიკურმა კვლევამ აჩვენა, რომ შუნტირებული და სრული ციკლის მქონე მონოოქსიგენაზურ რეაქციათა მექანიზმები ერთმანეთისაგან არსებითად განსხვავებულია. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, რომ ჰიდროპეროქსიდურ ჟანგვას ახლავს ციტოქრომ P450-ისა და b_5 -ის დესტრუქცია. ამ მიმართულებით კვლევამ აშკარად

გამოავლინა მიკროსომული მაჰიდროქსილირებელი სისტემის „კონსერვატული“ ჩვენება. იგი უპირატესობას ანიჭებს ჟანგბადის აქტივაციისა და სუბსტრატში მისი ჩანერგვის ევოლუციურად ნაღდ გზას და ვერ ითმენს ხელოვნურად „დამოკლება-გამარტივების“ ვარიანტს.

4.1.1.5 მოლეკულური ჟანგბადი, როგორც ბიოლოგიური მეანგავი

ორგანიზმის მიერ შეთვისებული ჟანგბადის 90%-ზე მეტი მიტოქონდრიული ციტოქრომოქსიდაზური სისტემის მიერ წყლამდე აღდგენას ხმარდება; დანარჩენი უმნიშვნელო ნაწილი კი მისი არასრული აღდგენის პროდუქტების წარმოქმნაზე იხარჯება და მათი საერთო სახელწოდებაა „ჟანგბადის აქტიური ფორმები“ ანუ ჟაფ-ები (ინგლ. Reactive Oxygen Species – ROS).

მოლეკულური ჟანგბადის აქტივობის ზრდა ძირითადად ფერმენტებით, ან მეტალოკომპლექსებით სამი გზით ხორციელდება:

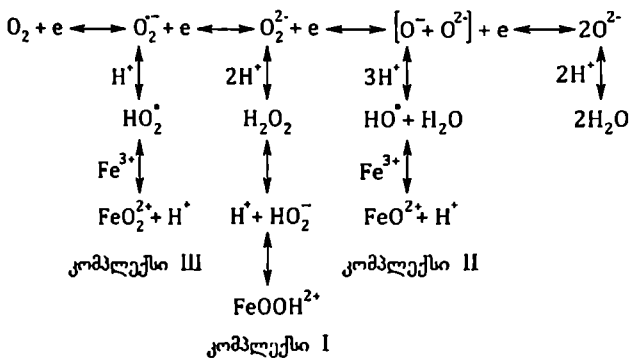
1. O_2 -ის ურთიერთქმედებით აღდგენილი ფორმის მეტალთა იონებთან და მეტალ-ჟანგბადოვანი კომპლექსის კოორდინაციულ სფეროში ელექტრონების მიღებით ($P450$ -ციტოქრომები);
2. მეტალთა იონების ურთიერთქმედებით ორი ელექტრონით გააქტიურებული H_2O_2 -ის $ROOH$ -ფორმის ჟანგბადთან (პეროქსიდაზები, კატალაზები);
3. O_2 -ის ურთიერთქმედებით აღდგენილ ფლავინებთან და ფტერინებთან გააქტიურებული ჟანგბადის შემცველი ჰიდროპეროქსიდების ბუნების მქონე ნაერთთა წარმოქმნით.

ატმოსფეროში ჟანგბადის გაჩენამ ისეთი პირობების შექმნა მოითხოვა, რომ ევოლუციურად გაუმჯობესებულიყო და უფრო ეფექტური გამხდარიყო ორგანიზმთა ენერგომომარაგების მექანიზმები. ამასთან ერთად შეიქმნა არასასურველი ჟანგვითი პროცე-

სებისაგან მათი თავდაცვის მოთხოვნილება. ზოგად ასპექტში შეიძლება წარმოვიდგინოთ თუ როგორ ვითარდებოდა ამ პროცესთა კომპრომისული გადაწყვეტის ორი სტრატეგია: ერთი მათგანი მრავალრიცხოვან ოქსიდორედუქტაზათა (უპირატესად ფლავინებისა და რკინა-გოგირდოვანი რეაქციისუნარიანი ცენტრების) მხრიდან რედოქს-კომპონენტთა ჟანგბადისაგან დაცვას ითვალისწინებდა, და ამას რეაქტიული ცენტრებისათვის ცილოვანი გარემოცვის სპეციფიკური ორგანიზაციის შექმნის გზით ახერხებდა. მაგალითად, წარმოიქმნებოდნენ ისეთი დამატებითი ცილოვანი სუბერთეულები, რომელთაც ჟანგბადისაგან დაცვის გარდა სხვა არავითარი ფუნქცია არ გააჩნდათ. სტრატეგიის მეორე ვარიანტი „უსაფრთხოების სისტემის“ ანუ სპეციფიკური ფერმენტების სინთეზში მდგომარეობდა, რომელიც წყალში გადასული ჟანგბადის უტილიზაციას განახორციელებდნენ. უჯრედმა სწორედ ეს გზა აირჩია. მრავალი ექსპერიმენტული მონაცემები იმის დადასტურებაა, რომ ყველა ფლავოპროტეინი და რკინა-გოგირდოვანი ცილა (მათ შორის ისინიც, რომლებიც ადრე ოქსიდაზებად არც ფუნქციონირებდნენ), ამა თუ იმ ინტენსივობით მაინც რეაგირებენ ჟანგბადთან. სხვაგვარად რომ ითქვას, რეაქციისუნარიანი ცენტრების დაცვა მაინც არასრულია და ეს ხარვეზი ჟაფ-ების გენერირების ადგილებში სუპეროქსიდდისმუტაზისა და პეროქსიდაზას მოქმედებით კომპენსირდება.

მეტალთა იონები, ფლავინები და ფტერინები აუცილებელ „შუამავლებს“ წარმოადგენენ ელექტრონთა დონორებიდან (NADH-დან, NADPH-დან, ასკორბატიდან, დიფენილებიდან და სხვ.) ჟანგბადის აღსადგენად.

ნახ. 11-ზე წარმოდგენილია მოლეკულური ჟანგბადის ოთხი ელექტრონით აღდგენის პროცესი, რომელშიც მისი აქტიური ფორმები მიიღებიან:



ნახ. 11. ჟანგბადის მოლეკულის თანმიმდევრული ოთხი ელექტრონით აღდგენა (განმარტება ტექსტში).

ნახ. 11-ზე ვხედავთ, რომ O_2 -ის ერთი ელექტრონით აღდგენისას სუპეროქსიდ-ანიონ-რადიკალი (O_2^-) წარმოიქმნება, რომელსაც მეავურ არეში $\text{HO}_2^\bullet$ -რადიკალი, ხოლო Fe^{3+} -ის იონის თანამყოფობისას კომპლექსი III (პეროქსიდაზულ კატალიზში მიღებული ტერმინოლოგიით) შეესაბამება; ორი ელექტრონით O_2 -ის, ან ერთი ელექტრონით O_2^- -ის აღდგენისას წყალბადის პეროქსიდი (H_2O_2), ხოლო რკინის იონების, ან მისი პროტოპორფირინის თანამყოფობისას კომპლექსი-I წარმოიქმნება; O_2 -ის სამი ელექტრონით აღდგენისას $-\text{O}-\text{O}-$ კავშირის გაწყვეტასთან და $\text{HO}^\bullet$ -რადიკალის წარმოქმნასთან მიყვავართ, რომელსაც Fe^{3+} -ის თანამყოფობისას კომპლექსი-II (FeO^{2+}) შეესაბამება.

სუპეროქსიდ-ანიონ-რადიკალი (O_2^-) უჯრედში უპირატესად მიტოქონდრიულ სუნთქვით ჯაჭვში გენერირდება. ციტოზოლში იგი ძირითადად ქსანტინოქსადაზური და ალდეჰიდოქსადაზური რეაქციის მსვლელობას და აგრეთვე მრავალი ენდოგენური ნაერთის (ფენოლების, ადრენალინის, გლუტათიონის, ჰემოგლობინის და სხვ.) აუტოოქსიდაციის შედეგად მიიღება. მიკროსომებში O_2^- ფლავინშემცველი სისტემის ჟანგვისას და უცხო ნაერთთა

ბიორტანსფორმაციისას ციტოქრომ P450-ის ოქსიგენირებული კომპლექსის დეკომპოზიციის ხარჯზე პროდუცირდება.

O₂⁻-ის წარმოქმნისას მოლეკულური ჟანგბადის მიერ მიერ-თებული ელექტრონი გამფაშარავებელ π-ორბიტალზე თავსდება და ამდენად მის აღანაგობას ასეთი ფორმა აქვს:

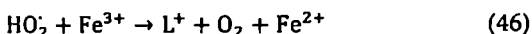


O₂⁻ სტაბილური და ამასთან მაღალტოქსიკური რადიკალია. იგი აქტიურად ურთიერთქმედებს ბიოპოლიმერებთან და მათ დაშლას იწვევს. თიოლური ჯგუფების ჟანგვის გზით იგი ლიპიდთა ზეჟანგურ ჟანგვას ინიციაციას იწვევს. ჟანგბადის სხვა აქტიურ ფორმებთან შეთანაწყობილი მოქმედებით იგი მუტაგენურ და კანცეროგენურ თვისებებს ავლენს: ასუსტებს გენერაციულ ფუნქციებს, იმუნიტეტს და ხელს უწყობს ანთებითი პროცესების მექანიზმთა გაძლიერებას.

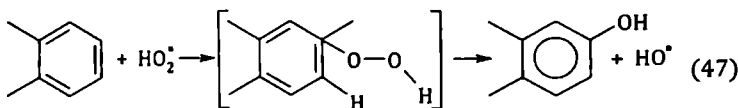
მრავალ აქცეპტორთან ურთიერთქმედებისას O₂⁻ ადვილად „თმობს“ თავის გაუწყვილებელ ელექტრონს და ამდენად მჟანგავ თვისებებთან ერთად აღმდგენელის ფუნქციასაც „ითავსებს“. ჟანგვა-აღდგენითი თვისებების ამფოტერობა იმის მაჩვენებელია, რომ სუპეროქსიდი როგორც ბიოლოგიური მჟანგავი უაღრესად სუსტია. ფიზიოლოგიურ პირობებში იგი ვერ ჟანგავს მონო-ოქსიგენაზების ისეთ ტიპურ სუბსტრატებს, როგორებიც ალკანები, ალკენები და არომატული ნახშირწყალბადებია. ამდენად, მონო-ოქსიგენაზურ სისტემების მიერ O₂⁻-ის მაჰიდროქსილირებელ ნაწილაკად გამოყენებაზე რაიმე მტკიცების არავითარი ფიზიკურ-ქიმიური საფუძველი არ გააჩნია. უფრო მისაღებად უნდა ჩაითვალოს, რომ ბიოლოგიური ჟანგვის პროცესში იგი ჟანგბადის ყველა აქტიური ფორმის წინამორბედს წარმოადგენს, რომელთაც გაცილებით მაღალი მჟანგავი უნარი და ნაკლები ტოქსიკურობა გააჩნიათ.

ინტაქტურ უჯრედში სუპეროქსიდ-ანიონ რადიკალის რაოდენობრივი შემცველობა უაღრესად მცირეა (მაგ., მიტოქონდრიაში $8 \cdot 10^{-12}$ მოლს არ აღემატება). ამასთან მისი საერთო შემცველობის 80% სუპეროქსიდდისმუტაზით მყისიერად წყალბადის პეროქსიდად რეკომბინირდება, რომლის ტოქსიკურობაც სრული რიგით დაბალია.

პერჰიდროქსილური რადიკალი ($\text{HO}_2^\cdot$) სუპეროქსიდ-რადიკალთან შედარებით უფრო ძლიერი მჟანგავია, თუმცა ამფოტერული ჟანგვა-აღდგენითი თვისებები შენარჩუნებული აქვს და განსაზღვრულ პირობებში აღმდგენლად ფუნქციონირება შეუძლია:



$\text{HO}_2^\cdot$ -რადიკალს ალკანებისა და არომატული ნახშირწყალბადების ჟანგვის უნარი არ გააჩნია, რადგან ეს რეაქციები ძლიერი ენდოთერმული ეფექტურობით გამოირჩევიან. ფიზიოლოგიურ პირობებში ასეთი რეაქციები არ წარიმართება. არომატული ნახშირწყალბადების ჟანგვის უნარს $\text{HO}_2^\cdot$ -რადიკალები მხოლოდ 80°C -ზე მეტ ტემპერატურაზე იძენენ. ამასთან არომატული ნაერთების მიმართ $\text{HO}_2^\cdot$ რადიკალის რეაქციის უნარიანობაში ძირითადად რადიაციულ-ქიმიური პროცესები იგულისხმება და არსებობს მოსაზრება, რომ ამ ნაერთებში $\text{HO}_2^\cdot$ შემდეგი სქემით უნდა აჰიდროქსილირებდეს:

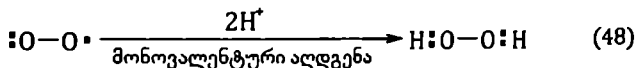


ნახშირწყალბადებისა და ჟანგბად-შემცველი ნივთიერებების ჯაჭვური ჟანგვის რეაქციათა ინიცირებაში $\text{HO}_2^\cdot$ -ის ანალოგს ზეჟანგური $\text{RO}_2^\cdot$ -რადიკალი წარმოადგენს. ფიზიოლოგიურ პირობებში არც ერთ მათგანს არ ძალუძს ბიოლოგიური ჟანგვის რეაქციებში მაჰიდროქსილირებელი ნაწილაკის ფუნქციის შესრუ-

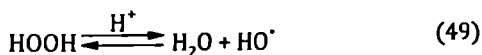
ლება. ორივე რადიკალი მხოლოდ იმ სუბსტრატებთან ურთიერთქმედებს, რომლებიც ჩვეულებრივ პირობებში წყალბადის ატომის მოცილებისას მდგრად რადიკალებს წარმოქმნიან. RO_2 -რადიკალი აქტიური შუალედი ნაწილაკი-აგენტი შეიძლება იყოს ნახშირწყალბადების, სპირტებისა და ეთერების ჟანგვის რეაქციებში, რომლებიც ფიზიოლოგიური მდგომარეობისაგან განსხვავებულ, გაცილებით მაღალ ტემპერატურაზე მიმდინარეობენ.

ბიოლოგიურ სისტემებში რადიკალურ-ჯაჭვური მექანიზმი ლიპიდთა ზეჟანგური ჟანგვისას მოქმედებს. საფიქრებელია, რომ NADH-ისა და O_2 -ის მონაწილეობით მიმდინარე ელექტრონთა გადატანის ჯაჭვი უჯვრი ცხიმოვანი მჟავებიდან ზეჟანგების წარმოქმნას უნდა უზრუნველყოფდეს.

წყალბადის პეროქსიდი (H_2O_2) მოლეკულური ჟანგბადის აღდგენის მეორე სტადიაზე (ნახ. 11) წარმოიქმნება. ბიოლოგიურ სისტემებში სუპეროქსიდ-რადიკალის მუხტი ამ დროს ორი პროტონით ნეიტრალდება:

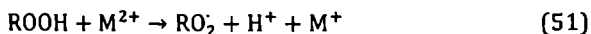
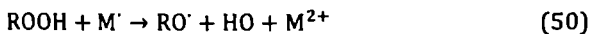


მაშასადამე H_2O_2 ტრიპლეტური. ჟანგბადის 2-ელექტრონიანი აღდგენის პროდუქტს წარმოადგენს. როგორც ბიოლოგიური მჟანგავი, იგი საშუალო სიძლიერის მჟანგავია, თუმცა ფიზიოლოგიურ პირობებში ცვალებადი ვალენტობის მეტალის იონის, ან მისი კომპლექსების გარეშე იგი ამ თვისებას ვერ ავლენს. არსებობს მოსაზრება, რომ გარკვეულ პირობებში H_2O_2 შეიძლება მაღალ რეაქციისუნარიანი ელექტროფილური ნაწილაკის პროდუცენტი იყოს:

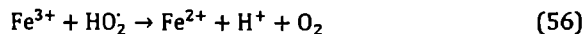
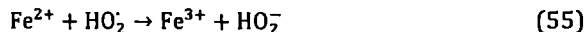
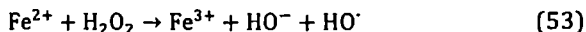
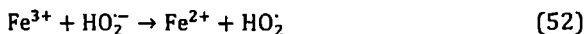


თავისუფალი სახით ასეთი ნაწილაკი არ არსებობს, რადგან მისი წარმოქმნა დიდი ენერგიის ხარჯვას მოითხოვს. ორგანული

ჰიდროპეროქსიდების (ROOH -ის) მსგავსად, წყალბადის პეროქსიდიც აქტიურ ინტერმედიატად მხოლოდ კატალიზატორების თანამყოფობისას შეიძლება არსებობდეს. ამ შემთხვევაში რადიკალების ინიციატია ე. წ. ჰაბერ-ვეისის რეაქციებით ხდება:



საკმაოდ დეტალურად არის შესწავლილი რკინის იონებით და მისი კომპლექსებით წყალბადის პეროქსიდის კატალიზური დაშლა. ეს რთული პროცესი შეიძლება შემდეგი რეაქციებით აღიწეროს:

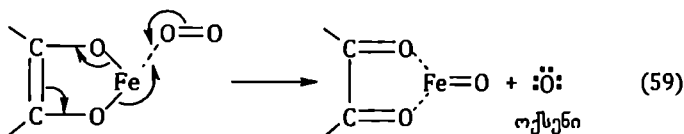


წყალბადის პეროქსიდი მრავალ ბიოქიმიურ პროცესში განიხილება და ამიტომ ზევით მოყვანილ რეაქციებში რკინის იონების, ან მისი კომპლექსის თანამყოფობისას მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ. გარდა ამისა, (55) და (56) რეაქციებიდან ნათელი ხდება $\text{HO}_2^{\cdot}$ -რადიკალის ამფოტერობა, რომელიც სიჩქარის ახლოს მყოფი კონსტანტებით რეაგირებენ როგორც Fe^{2+} -თან, ასევე Fe^{3+} -თან.

ოქსენოიდური ნაწილაკი (: $\text{O}^{\cdot}$:) მაჰიდროქსილირებელ ნაწილაკისა და სისტემაში მისი ჩანერგვის მექანიზმებს შორის ყველაზე პოპულარულად ითვლება. მრავალი ოქსიგენაზური რეაქციის დრმა ანალიზის შედეგად გ. ჰამილტონმა (1964-1974 წ.წ.) გამოთქვა ჰიპოთეზა, რომლის თანახმადაც მრავალ ოქსიგენაზურ რეაქციაში

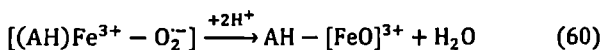
მეანგავ აგენტს ელექტრონდეფიციტური ჟანგბადის ატომი წარმოადგენს, რომელსაც გარე ენერგეტიკულ შრეზე ექვსივე ელექტრონი გაწყვილებულ მდგომარეობაში აქვს.

დ. ჯერინასმა და თანაავტორ. (1973 წ.) გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ არომატული ნაერთების ჰიდროქსილირებისას შუალედ პროდუქტებად არენოქსიდები გენერირდება, და ეს შეიძლება იყოს მხოლოდ ოქსენოიდი, მაგრამ არა O_2^- , HO_2 , HO^+ ან ჟანგბადის სხვა აქტიური ფორმა. უჯრედში ოქსენოიდის წარმოქმნას ადგილი აქვს მოლეკულური ჟანგბადის Fe^{2+} -იონის კომპლექსთან ან რომელიმე რედოქს-აქტიურ ლიგანდთან ურთიერთქმედებისას:



ასეთი დაშვების საფუძველზე შესაძლებელი გახდა დამუშავებულიყო და საფუძვლიანად შესწავლილიყო ოქსენოიდური მექანიზმით მიმდინარე მრავალი ჟანგვითი რეაქცია.

ამგვარად, შესაძლებელია, რომ მონოოქსიგენაზური ციკლის ბოლო დამამთავრებელ სტადიაზე პეროქსკომპლექსის დაშლის ერთ-ერთი გზის წარმართვისას ადგილი ჰქონდეს ჟანგბადის აქტიური ფორმის, კერძოდ, ოქსენოიდური ნაწილაკის წარმოქმნას, რომელიც სამვალენტო რკინასთან ლიგანდირებულ ელექტრონ-რადიკალურ ჟანგბადის ატომს შეიცავს. ამ ნაწილაკის წარმოქმნა შეიძლება ზოგადად განხილულ იქნას, როგორც პეროქსი-კომპლექსისაგან წყლის წარმოქმნის რეაქცია:



$[FeO]^{3+}$ -ნაწილაკი ჟანგბადის მხოლოდ ერთ ატომს შეიცავს. ამ ნაწილაკიდან ოქსენოიდი შეიძლება გადატანილი და ჩანერგილი იქნას დასაქვანგი სუბსტრატის C-H-კავშირში.

დასასრულს უნდა ითქვას, რომ გ. ჰამილტონის ჰიპოთეზის არსებობის ნახევარ საუკუნეზე მეტი ხნის განმავლობაში არ გამოჩენილა პუბლიკაცია, რომელშიც არგუმენტირებულად იქნებოდა უარყოფილი მისი სისწორე.

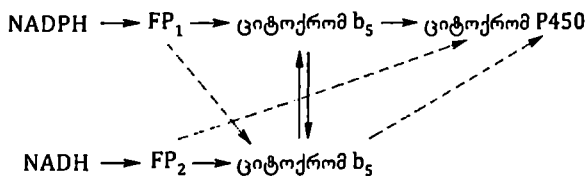
4.1.1.6 მიკროსომული რედოქს-ჯაჭვის თავისებურებები

საჭიროა ცალკე განვიხილოთ მიკროსომული მონოოქსიგენაზური სისტემის მოლეკულური ორგანიზაცია. პირველ რიგში გავეცნოთ ჰიდროქსილირების აქტის რეალიზაციაში რედოქს-სისტემათა ურთიერთქმედების საკითხს, კერძოდ, NADPH-სპეციფიკური ფლავოპროტეინიდან ციტოქრომ P450-ზე ელექტრონების გადატანას და NADH-რედოქს-ჯაჭვში ციტოქრომ b_5 -ის თანამონაწილეობას.

ექსპერიმენტულად ნაჩვენებია, რომ როგორც ცხოველურ, ასევე მცენარეულ მიკროსომულ სისტემებში NADPH-ის და NADH-ის ერთდროული დამატება აჩქარებდა სუბსტრატის ჟანგვას. ამავე დროს შეინიშნებოდა სინერგიზმი – ჰიდროქსილირება ძლიერ სტიმულირებას განიცდიდა, როდესაც თანაფარდობა $\text{NADPH}:\text{NADH}$ შეადგენდა 1:4. ეს მოვლენა შეიძლება იმით აიხსნას, რომ NADH-ის ჟანგვის ჯაჭვიდან NADPH-ის ჟანგვის ჯაჭვზე რედუცირებული ექვივალენტების გადატანის სიჩქარე მაჰიდროქსილირებელ ჯაჭვში ელექტრონთა გადატანის სიჩქარესთან შედარებით გაცილებით ნაკლებია.

აკად. ა. არჩაკოვის ლაბორატორიაში 1974 წელს შემუშავებულ იქნა NADPH-ისა და NADH-რედოქს ჯაჭვების ურთიერთქმედების სქემა (ნახ. 12), რომლის თანახმადაც ელექტრონთა გადატანის ორივე ჯაჭვს ციტოქრომ b_5 -ის სახით საერთო უბანი გააჩნია და ამდენად თითოეულ მათგანს ჰიდროქსილირებისათვის აუცილებელი ორივე ელექტრონით უზრუნველყოფა შეუძლია. ამ

სქემით სტიმულირება შეიძლება განხორციელდეს მხოლოდ NADPH-ით გაუჯერებლობის პირობებში.



ნახ. 12. მიკროსომული NAD(P)H-სპეციფიკური ორი რედოქს-ჯაჭვი. უწყვეტი ისრებით ნაჩვენებია რედოქს-ჯაჭვებს შორის ელექტრონთა გადატანის ყველაზე ალბათური გზა.

დ. სინტის, პ. მოლდეუსის და ჯ. შენკმანის მიერ ჩატარებული გამოკვლევებით 1971 წელს დადგინდა, რომ მიკროსომული ციტოქრომ P450-დამოკიდებული ქსენობიოტიკთა ჰიდროქსილირების რეაქციათა გაძლიერება შესაძლებელია მოხდეს მიტოქონდრიული ჟანგვის სუბსტრატებით, რასაც „მიტოქონდრიული კონტროლი“ ეწოდა. ამ მექანიზმის რეალიზებისათვის არსებითია მიტოქონდრიიდან მიკროსომაზე აღდგენილი ექვივალენტების ტრანსმემბრანული მიგრაცია, რისთვისაც აუცილებელია ორი ტიპის (მიტოქონდრიულ და მიკროსომულ) მემბრანულ სტრუქტურათა შორის უშუალო კონტაქტის არსებობა. მართლაც, ელექტრონული მიკროსკოპის საშუალებით აღნიშნულმა მკვლევარებმა შეძლეს ეჩვენებინათ, რომ კომბინირებულ ფრაქციაში პირუვატის შეტანისას ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანები ვეზიკულებად იკვრება და მიტოქონდრიის ირგვლივ მჭიდროდ ორიენტირდებიან.

მომდევნო წლებში (1974-1979 წ.წ.) ამ მიმართულებით კვლევა ტარდებოდა ერთობლივად აკად. ა. არჩაკოვისა და აკად. ვ. სკულაჩოვის ლაბორატორიებში. მათ მიერ დადგინდა, რომ „მიტოქონდრიული კონტროლი“ არ არის ცალმხრივი პროცესი და მის პარალელურად ადგილი აქვს მიკროსომული NADPH-რედოქს-

ჯაჭვიდან მიტოქონდრიულ ციტოქრომოქსიდაზურ სისტემაზე ელექტრონთა ტრანსმემბრანულ გადატანას. თავდაპირველად მათ მიიჩნიეს, რომ გადამტანის როლს ციტოქრომ c უნდა ასრულებდეს, რამდენადაც ამ ჰემოპროტეინს დაჟანგული ფორმით მიტოქონდრიიდან გამოსვლის, აღდგენის და უკან შეღწევის უნარი აქვს. შემდგომში აღმოჩნდა, რომ მიკროსომებიდან მიტოქონდრიებში ელექტრონთა ტრანსპორტი ციტოქრომ c-ს გარეშეც ხორციელდება, ხოლო ციტოქრომ b_5 -ს დესტრუქციისას ელექტრონთა მემბრანათშორისი გადატანა საერთოდ წყდება. ამის შემდგომ მტკიცედაა დამკვიდრებული შეხედულება, რომ ორ მემბრანულ სტრუქტურას შორის ელექტრონების მიგრაციაში უშუალო მონაწილეობას ციტოქრომ b_5 ღებულობს. იგი აღმდგენელი ექვივალენტების არა მხოლოდ კოლექტორის, არამედ მათი გამანაწილებლის ფუნქციასაც ასრულებს და უჯრედისათვის საჭირო სიტუაციებში ოპტიმალურად უზრუნველყოფს ელექტრონებით მიტოქონდრიებისა და მიკროსომების რედოქს-ჯაჭვებს.

1980 წელს აკად. ვ. სკულაჩოვმა წარმოადგინა ე. წ. „ტაქსისის“ (საჭირო მიმართულებით მოძრაობის) ჰიპოთეზა, რომლის თანახმადაც დროის მოცემულ მომენტში ციტოქრომ b_5 -ის ქვეფრაქციათა ნაწილი ელექტრონთა ტრანსმემბრანულ მიგრაციაში უშუალოდ არ მონაწილეობს, მაგრამ ეს „უმუშევარი“ ციტოქრომები მაინც აუცილებელია ორ მემბრანულ სტრუქტურათა შორის რედოქს-პოტენციალების გასათანაბრებლად, რათა ელექტრონს დაახლოებით „იზოპოტენციურ ველში“ შეუფერხებლად შეედლოს ტრანსპორტირება.

არსებობს მიტოქონდრია $\neq$ მიკროსომას შორის აღმდგენელი ექვივალენტების ტრანსმემბრანული მიგრაციის შედარებით განსხვავებული ინტერპრეტაცია: ქსენობიოტიკის მაღალი კონცენტრაციებით ზემოქმედებისას ციტოქრომ P450-ის ენზიმური სიმძლავრის უკმარისობის გამო მისი სუბსტრატით გაჯერება ხდება. უცხო ნივთიერების ჭარბი რაოდენობა მიტოქონდრიაში

იწყებს შეღწევას და ციტოქრომოქსიდაზური სუნთქვითი ჯაჭვის ბლოკირებას იწვევს, რის გამოც ციტოქრომ P450-ის მაქსიმალურად ფუნქციონირებისათვის ადგილი აქვს მიტოქონდრიიდან მიკროსომაზე ელექტრონთა მიგრაციის გაძლიერებას. მიკროსომაში ქსენობიოტიკის ჟანგვის ზრდა შესაბამისად მიტოქონდრიაზე ქსენობიოტიკის მბლოკირებელ მოქმედებას ხსნის.

მ. გორდეზიანისა და თანაავტ. მიერ (1999 წ.) მიკროსომიდან მიტოქონდრიაზე და უკუმიმართულებით ელექტრონთა ტრანს-მემბრანული გადატანის ფენომენი გამოვლენილია მცენარეულ ობიექტებშიც.

4.1.1.7 მემბრანები და მათი ფოსფოლიპიდური კომპონენტების როლი ქსენობიოტიკთა ჟანგვაში

მემბრანული სისტემა უჯრედისათვის სასიცოცხლოდ აუცილებელ სტრუქტურულ-ფუნქციურ ერთეულს წარმოადგენს. პლაზმური მემბრანა უჯრედს გარემოსაგან განამხოლოებს და მაღალი შერჩევითობის მქონე განვლადობის ბარიერს ქმნის. აქ არსებული სატრანსპორტო ცილა-ფერმენტები შიდაუჯრედული შიგთავსის მეტ-ნაკლებად მუდმივ მოლეკულურ და იონურ შემცველობას, ანუ სათანადო შიდაუჯრედულ „მიკროკლიმატს“ (ჰომეოსტაზს) უზრუნველყოფს.

დიდი ხანია, რაც ჩვენი წარმოდგენები გასცდა იმ არსებულ დოგმას, რომლის თანახმადაც უჯრედის საერთო კონსტრუქციაში მემბრანას მხოლოდ სტრუქტურული ანუ შემაკავშირებელი ბლოკის („შტატივის“) როლს აკუთვნებდნენ. სადღეისოდ საყოველთაოდაა მიღებული, რომ მათ სხვა მრავალმხრივი ფუნქციაც გააჩნიათ. მოგვეყვას ის არასრული ჩამონათვალი (ჩვენითვის ჯერ კიდევ უცნობი ფუნქციების გარდა), რომელთა ერთიანობა მემბრანათა გავლენით მთავარი ფერმენტის „საქციელის“ ახსნის საშუალებას იძლევიან:

- მემბრანები ცილების აქტიურ კონფორმაციას და მის სტაბილიზაციას ინარჩუნებენ;
- ფერმენტულ კომპლექსებში ცალკეულ კომპონენტთა აგრეგაციას უზრუნველყოფენ;
- მემბრანულ სისტემაში მიმდინარე რეაქციებისათვის ოპტიმალურ ჰიდროფობულ გარემოს ქმნიან;
- ამსუბუქებს ცხიმში ხსნად ნივთიერებათა ტრანსპორტს.

ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზური სისტემის უმნიშვნელოვანესი თვისება მისი ჰიდროფობულობაა, რაც მემბრანასთან დაკავშირების საშუალებას აძლევს. ექსპერიმენტულადაა ნაჩვენები, რომ იზოლირებულ ციტოქრომ P450-ს ხსნარში გაცილებით დაბალი მაჰიდროქსილირებელი აქტივობა აქვს, ვიდრე გასუფთავების შემდეგ ხელოვნურ ლიპოსომასთან დაკავშირებულ ფორმას და ამ მდგომარეობაში სოლუბილიზებული ფერმენტის დაკარგული აქტივობა სრულ აღდგენას განიცდის. ჰემოპროტეინის თვისებებზე მემბრანის ფოსფოლიპიდური ბიშრის გავლენის მრავალწლიანმა სისტემურმა კვლევამ შესაძლებელი გახადა გამოვლენილიყო, რომ ციტოქრომ P450 მემბრანასთან დაკავშირებით ცილის სიბლანტის გაზრდისას თავის სტაბილურ კონფორმაციას არ იცვლის. ამ დროს მკვეთრად იზრდება ბიშრესთან დაკავშირებული ჰემოპროტეინის თერმოსტაბილურობაც. პროტეოლიპოსომაში თითქმის სრულადაა გამქრალი ხსნარში არსებული ჰემოპროტეინისათვის დამახასიათებელი ფაზური დენატურალური გადასვლები. გარდა ამისა, ნაჩვენები იქნა, რომ მონოოქსიგენირების რეაქციათა კინეტიკა სრულად ემორჩილება იმ თავისებურებებს, რომლებიც მხოლოდ ლიპიდ-წყლის ბიფაზურ სისტემაში მოფუნქციონირე ფერმენტული სისტემისთვისაა დამახასიათებელი და რაც იმას ადასტურებს, რომ ამ რეაქციებში მემბრანას კოფაქტორული ფუნქციაც უნდა გააჩნდეს.

მემბრანებსა და მონოოქსიგენაზებს სისტემას შორის საინტერესო დამოკიდებულებას შევნიშნავთ თუ მათ ურთიერთობას ევოლუციური განვითარების კრილში განვიხილავთ.

სიცოცხლის უმარტივესი ფორმები – პროკარიოტები ციტოქრომ P450-ს ხსნადი სახით შეიცავენ. ეუკარიოტულ ფორმებზე გადასვლას ამ ჰემოპროტეინის მემბრანაში ჩაშენება მოჰყვა. სოკოს ზოგიერთი სახეობა ციტოქრომ P450-ს უკვე მემბრანაში ჩაშენებული შეიცავს. ამასთან საყურადღებოა, ის ფაქტი, რომ ისეთ ეუკარიოტულ მიკროორგანიზმებში, როგორიცაა *Candida tropicalis*, ჰემოპროტეინს ხსნადი ფორმით შეიცავს, მაგრამ თავისი აქტივობის გამოსავლენად მემბრანული ფოსფოლიპიდის თანამყოფობას საჭიროებს. ამიტომ საფიქრებელია, რომ ხსნადიდან მემბრან-დაკავშირებულ ფორმაზე გადასვლა ამ შუალედური ფორმის გავლით მიმდინარეობდა.

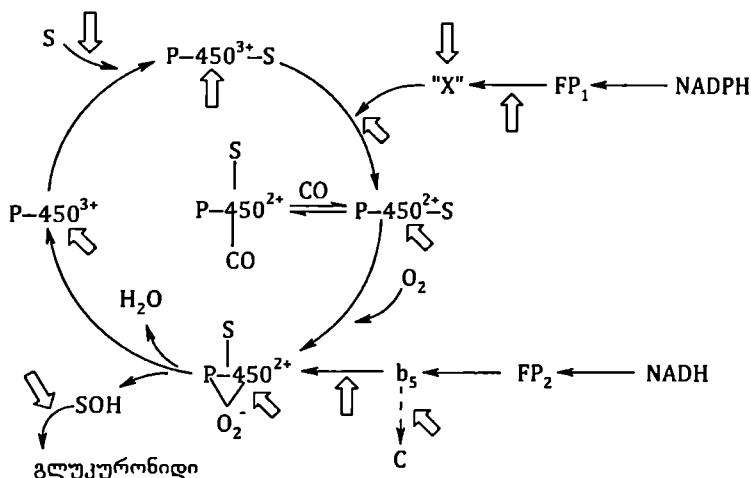
შეიძლება ითქვას, რომ ციტოქრომ P450 წარმოადგენს ცილა-ფერმენტს, რომელიც ყველაზე პრიმიტიული ფორმებიდან ძუძუმწოვრებამდე ბუნებამ ევოლუციური კიბის ყველა საფეხურზე შემოინახა და ბოლოს მემბრანაში ჩაშენებულ ფორმამდე სტრუქტურირდა. ფერმენტთა ასეთ სტრუქტურას „მეხუთეულს“ უწოდებენ და იგი უმაღლეს ორგანიზებულ დონეზე მყოფ მულტიფერმენტული სისტემებისთვისაა დამახასიათებელი. ციტოქრომ P450 შემცველი მონოოქსიგენაზური სისტემის მთლიანობაში განხილვისას ერთი უაღრესად საყურადღებო ევოლუციური კანონზომიერება შეინიშნება: სახეზეა სამი ძირითადი მოლეკულური ორგანიზაციის მქონე ტიპი.

ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზური სისტემები

ბიოლო- გიური ობიექტი	ლოკალი- ზაცია უჯრედში	კომპონენტები	კომპონენტის თვისებები	ფუნქცია
<i>Ps. putida</i>	ხსნადი ფრაქცია	NADH- სპეციფიკური ფლავოპროტეინი, პუტიდარედოქსინი, ციტოქრომ P450	ხსნადი ხსნადი ხსნადი	ქაფურის, როგორც ნახშირბადის წყაროს დაჟანგვა
თირკ- მელზედა ჯირკ- ვალი	მიტოქონ- დრიული ფრაქცია	NADPH- სპეციფიკური ფლავოპროტეინი, ადრენოდოქსინი, ციტოქრომ P450	ხსნადი ხსნადი მემბრანული	ქოლესტერინისა და სხვა სტეროლების ჟანგვა
ღვიძლი	მიკროსო- მული ფრაქცია	NAD(P)H- სპეციფიკური ფლავოპროტეინი, ციტოქრომ b ₅ , ციტოქრომ P450	მემბრანული მემბრანული მემბრანული	ქსენობიოტი- კებისა და სტეროლების ჟანგვა ორგანიზმიდან მათი გამოდევნის მიზნით

პირველი, ევოლუციურად ყველაზე უძველესი ბაქტერიული მონოოქსიგენაზა წყალში ხსნადი სამი კომპონენტისაგან შედგება. თირკმელზედა ჯირკვლის მიტოქონდრიებში არსებული ჰიდრო-ქსილაზური სისტემა ევოლუციური კიბის შუალედურ საფეხურზე იმყოფება. იგი ბაქტერიული ხსნადი სისტემის ნიშნებს შეიცავს: ორი საწყისი და შუალედური კომპონენტი-ფლავოპროტეინი და ადრენოდოქსინი წყალში იხსნებიან და მიტოქონდრიის მატრიქსში ლოკალიზდებიან. მესამე კომპონენტი ციტოქრომ P450 ისევე როგორც მიკრობების ჰემოპროტეინი მემბრანაშია ჩაშენებული. ევოლუციური კიბის ყველაზე მაღალ საფეხურზე ღვიძლის ციტოქრომ P450-შემცველი მონოოქსიგენაზა დგას. მისი სამივე კომპონენტი ინტეგრალური ცილებია, რომლებიც მემბრანის ფოს-ფოლიპიდურ მატრიქსთან მტკიცე კონტაქტს ამყარებს.

საერთოდ, მიკროსომული ფოსფოლიპიდები მაჰიდროქსი-
ლირებელი კომპლექსის მნიშვნელოვან კომპონენტს წარმოად-
გენენ. საფუძვლიანადაა შესწავლილი მათი ზემოქმედება პრაქტი-
კულად ჰიდროქსილირების რთული პროცესის ყველა სტადიაზე
(ნახ. 13). ისინი მემბრანა-დაკავშირებული ფერმენტებისათვის
ჰიდროფილურ გარემოცვას ქმნიან, ხელს უწყობენ ჰიდროფობული
სუბსტრატის ციტოქრომ P450-თან დაკავშირებას, აადვილებენ
NADPH-ციტოქრომ რედუქტაზასა და ციტოქრომ P450-ს შორის
ელექტრონთა გადატანას და ა. შ.



ნახ. 13. მიკროსომული ფოსფოლიპიდების მონაწილეობა მონოოქსი-
გენაზების ფუნქციონირებაში. ისრებით ნაჩვენებია ფოსფო-
ლიპიდებზე დამოკიდებული მიკროსომული მონოოქსიგე-
ნაზური სისტემის კომპონენტები და რეაქციები.

ფოსფოლიპიდების ფიზიკურმა მდგომარეობამ შეიძლება
ძლიერი ზემოქმედება მოახდინოს ქსენობიოტიკთა ჟანგვის სიჩ-
ქარზე და მთლიანი პროცესის სიჩქარის მაღალიმიტირებელი
სტადიის შეცვლაც კი გამოიწვიოს. მართლაც დადგენილია, რომ

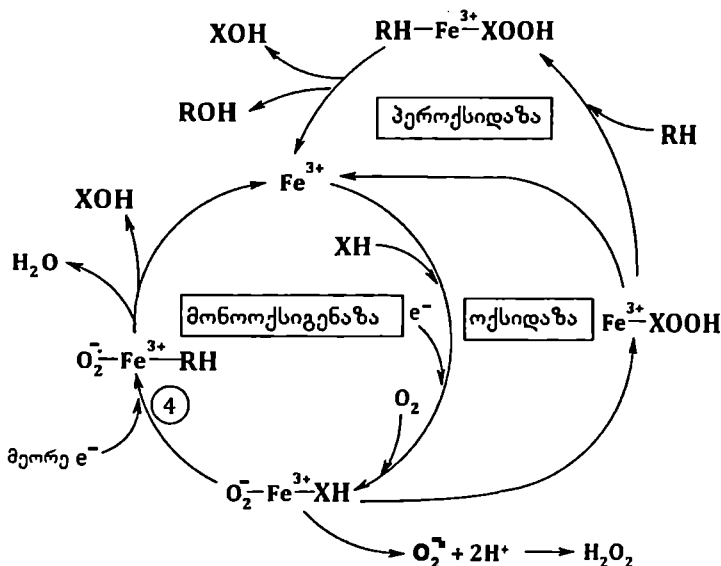
ფოსფოლიპიდების ფაზური გადასვლების (18-25°C) უფრო დაბალ ტემპერატურაზე რედუქტაზასა და ციტოქრომ P450-ის ხისტად ორგანიზებულ კომპლექსში ჰემოპროტეინების აღდგენა მთლიანი ჟანგვის პროცესის სიჩქარის შეცვლას იწვევს. შეიძლება მისაღებად ჩავთვალოთ, რომ მიკროსომულ ჟანგვაზე ფოსფოლიპიდების ზემოქმედებას „ფიზიკური“ ხასიათი აქვს, რამდენადაც იგი მათ თხევადკრისტალური მდგომარეობიდან თხევადში გადასვლასთანაა დაკავშირებული, რაც მაჰიდროქსილირებელი კომპლექსის კომპონენტთა ლატერალურ (განივ) ძვრადობას უწყობს ხელს.

4.1.1.8 ციტოქრომ P450-ის პეროქსიდაზული აქტივობა

მონოოქსიგენაზური ციკლის მეოთხე სტადია (ნახ. 10) 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. 14).

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 ფუნქციონირებას. 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 ჰიდროპეროქსიდებად დაჟანგოს. ამ შემთხვევაში ციტოქრომ P450 მოქმედებს, როგორც ოქსიდაზა. გარდა ამისა, ოქსიციტოქრომის დაშლისას გამოთავისუფლებულ ჰემს შეუძლია წყალბადის ზეჟანგის ან ორგანული ჰიდრო-

პეროქსიდების დაკავშირება და მათი აქტიური ჟანგბადის წყაროდ გამოყენება გარკვეული RH-ის ტიპის სუბსტრატების დასაყენად. ცხადია, ამ შემთხვევაში ციტოქრომ P450 პეროქსიდაზულ აქტივობას გამოამჟღავნებს.



ნახ. 14. ციტოქრომ P450-ით კატალიზებული მონოოქსიგენაზური, ოქსიდაზური და პეროქსიდაზური ციკლები.

დაახლოებით 20–25 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,

გლუტათიონპეროქსიდაზა 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 (გორდეზიანი, ხატისაშვილი, 2008).

4.1.2 პეროქსიდაზები

პეროქსიდაზა (EC 1.11.1.7) ფართოდ გავრცელებული ფერმენტია, რომელიც აღმოჩენილია ყველა მწვანე მცენარეში, სოკოებსა და აერობულ ბაქტერიებში. შესაბამისად, პეროქსიდაზას 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.

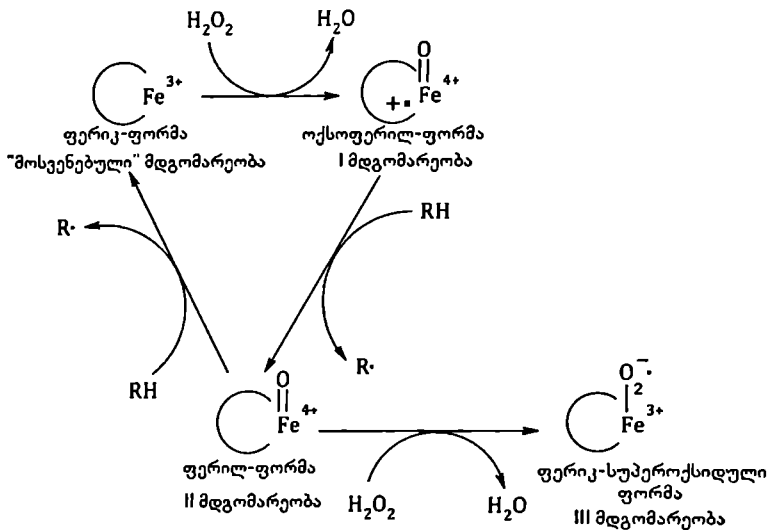
პეროქსიდაზა აკატალიზებს რეაქციას, რომელშიც სუბსტრატის დასაჟანგად წყალბადის ზეჟანგში არსებული ჟანგბადის აქტიური ფორმა გამოიყენება:



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 სამვალენტო ჰემურ რკინას შეიცავს (ნახ. 15). წყალბადის ზეჟანგის დაკავშირების შედეგად ჰემი ორი ელექტრონით იჟანგება. აქტიური ცენტრის უშუალო სიახლოვეში განლაგებული ფუძე ბუნების მქონე ორი ამინომჟავა – არგინინისა (Arg38) და ჰისტიდინის (His42) ნაშთები კატალიზური აქტის ამ სტადიაზე წყალბადის ზეჟანგის აქტივაციაში ერთვებიან. His42 თავდაპირველად 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 ა-დან ბ-ატომისაკენ. ამის შედეგად ზეჟანგში O-O ბმა მაქსიმალურად პოლარიზდება, რის გამოც ჰეტეროლიტურად იხლიჩება და ოქსოფერილი (პეროქსიდაზას I მდგომარეობა) ფორმირდება. ამ დროს Arg38 ჰისტიდინის pK_a -ს მნიშვნელობას ამცირებს და ეს უკანასკნელი ფერმენტის აქტიურ ცენტრში დამატებით უერთდება წყალბადის ზეჟანგის მოლეკულას. ოქსოფერილი, რომელიც ჰემის პორფირინულ ბირთვში ოთხვალენტო რკინას შეიცავს, სტაბილიზებულ კატიონურ რადიკალს წარმოადგენს. ოქსოფერილი დასაჟანგი სუბსტრატის ორი მოლეკულით ორ ეტაპად აღდგება. პირველ სტადიაზე, ოქსოფერილი კატიონ-რადიკალის მემწეობით სუბსტრატიდან

ერთი ელექტრონის მოხლეჩას ახდენს და ფერილ-ფორმაში (პეროქსიდაზას II მდგომარეობაში) გადადის. ამ დროს რადიკალი და დადებითი მუხტი ნეიტრალდება. მაგრამ რკინა კვლავ ოთხვალენტთან მდგომარეობაში რჩება. შემდეგ ეტაპზე სუბსტრატის სხვა მოლეკულიდან მეორე ელექტრონი იხლიჩება, ჰემის რკინა სამვალენტთან მდგომარეობამდე აღდგება და წარმოიქმნება ფერილ-ფორმა, ე. ი. ფერმენტი ე. წ. "მოსვენებულ" მდგომარეობაში გადადის. ფერილ-ფორმის წყალბადის ზეჟანგთან ურთიერთ-მოქმედების შემთხვევაში კატალიზურად ინაქტივირებული ფერიკ-სუპეროქსიდული ფორმა (პეროქსიდაზას III მდგომარეობა) წარმოიქმნება, რომელშიც ჰემის სამვალენტის რკინა სუპეროქსიდულ რადიკალთან არის დაკავშირებული.



ნახ. 15. პეროქსიდაზის მოქმედების მექანიზმი.

პეროქსიდაზას მიერ კატალიზებული რეაქციის შედეგად წარმოქმნილი $\text{R}\cdot$ თავისუფალი რადიკალის შემცველ პროდუქტს სხვა ნივთიერებების, მათ შორის ქსენობიოტიკების ჟანგვაც 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-დიმეთილანლინი, 3,4-ბენზპირენი, 4-ნიტრო-*o*-ფენილენდიამინი, 4-ქლორანილიდი, ფენოლი, ამინოფლოუორენი, *p*-ოქსიაცეტანილიდი, დიეთილსტილბესტროლი, ჰიდროქსიბუთილტოლუოლი, ჰიდროქსიანიზოლუბი, 2,4,6-ტრინიტროტოლუოლი და სხვა ქსენობიოტიკები.

4.1.3 ფენოლოქსიდაზები

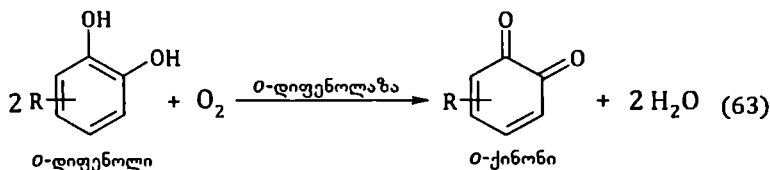
ფენოლოქსიდაზა (EC 1.14.18.1) სპილენძის შემცველი მეტალოფერმენტია, რომელიც ფართოდაა გავრცელებული მიკროორგანიზმებში, მცენარეებში, მწერებსა და ცხოველურ ორგანიზმებში. ეს ფერმენტი საკვანძო როლს ასრულებს ისეთ პროცესებში, როგორიცაა ნაყოფების და ბოსტნეულის პიგმენტაცია. მცენარეებში

ფერმენტი წარმოდგენილია მრავლობითი ფორმებით. რომლებიც გვხვდება აქტიურ ან ლატენტურ მდგომარეობაში. ფენოლოქსიდაზების მიერ კატალიზებული რეაქციები ორი ტიპისაა:

- მონოოქსიგენაზური, ანუ მონოფენოლაზური რეაქცია – მონოფენოლების *o*-ჰიდროქსილირება:



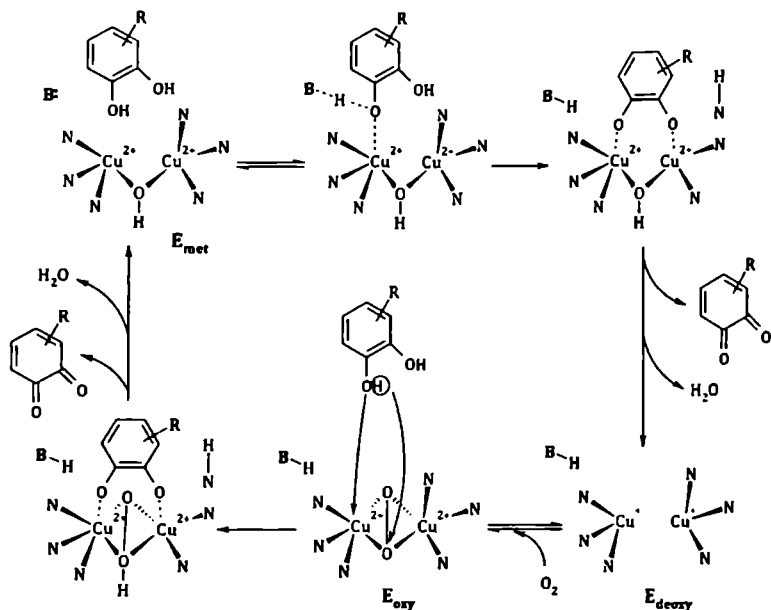
- დეჰიდროგენაზური, ანუ დიფენოლაზური რეაქცია – *o*-დიფენოლების *o*-ქინონებამდე ჟანგვა:



მონოფენოლაზური და დიფენოლაზური კატალიზური რეაქციები ხშირად არაფერმენტულ პროცესებთანაა შეუღლებული, მაგ., *o*-ქინონების ფორმირებას მოჰყვება არაფერმენტული კონდენსაციის რეაქციები, რომლის შედეგადაც პიგმენტები წარმოიქმნება.

ფენოლოქსიდაზას აქტიური ცენტრი ორბირთვიანია (ნახ. 16). 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 ორვალენტია, 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.



ნახ. 16. ფენოლოქსიდაზის მოქმედების მექანიზმი.

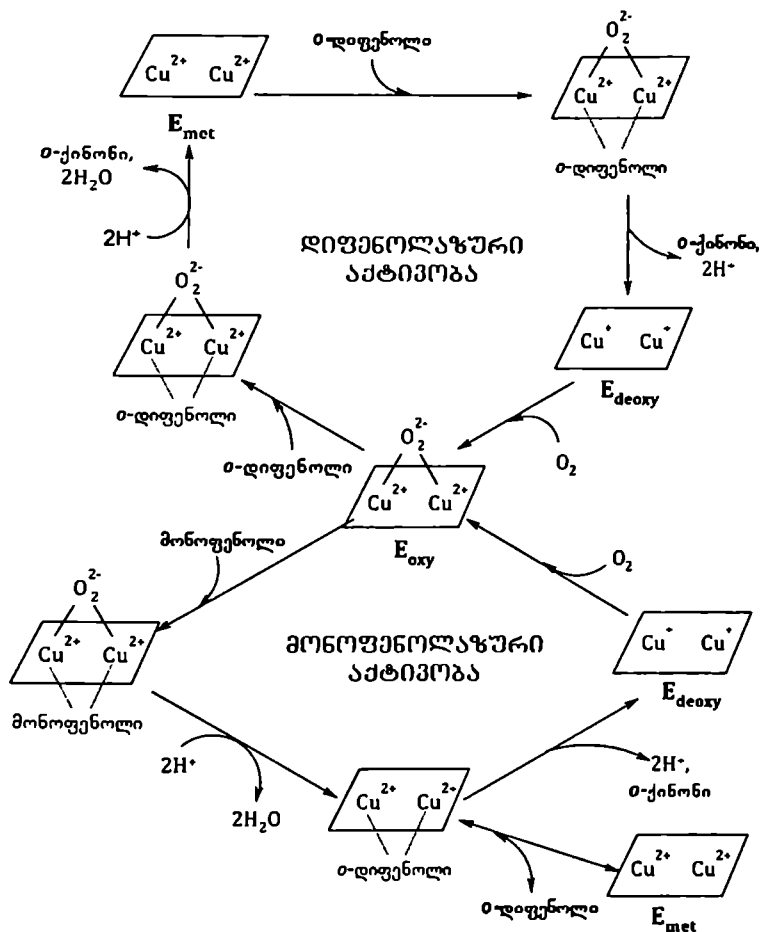
o-დიფენოლური რეაქცია სუბსტრატის დაკავშირებით იწყება. ამ დროს ფერმენტის მეტ-ფორმის (სქემაზე – E_{met}) ერთ-ერთ სპილენძის (II) იონს უკავშირდება o-დიფენოლი, რომელიც აქტიური ცენტრის სიბრტყის მიმართ პერპენდიკულარულ (აქსი-ალურ) პოზიციას იკავებს. პროცესს თან ახლავს o-დიფენოლის ჰიდროქსილის ჯგუფებიდან ფერმენტის 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 σ -ქინონი წარმოიქმნება, ხოლო ფერმენტი დოქსო-ფორმაში გადადის (სქემაზე – E_{deoxy}). ამ ფორმას აქვს ორბირთვიანი აქტიური ცენტრი. სადაც მეტალების იონები ერთვალენტიან მდგომარეობაშია. დოქსო-ფორმა სწრაფად იკავშირებს ჟანგბადის მოლეკულას და ფერმენტი ოქსო-ფორმაში გადადის, რომელსაც, ისევე როგორც მეტ-ფორმას, σ -დიფენოლის მოლეკულის მიერთებისა და ჟანგვის უნარი გააჩნია.

ფენოლოქსიდაზის ოქსო-ფორმას, σ -დიფენოლის გარდა, მონო-ფენოლის მიერთებაც შეუძლია. ამ შემთხვევაში ფერმენტი მონოფენოლაზურ აქტივობას ამჟღავნებს. როგორც ნახ. 17-ზე წარმოდგენილი სქემიდან ჩანს, ფერმენტის ერთსა და იგივე იზოფორმას როგორც დიფენოლაზური, ასევე მონოფენოლაზური აქტივობის გამოვლენა შეუძლია.

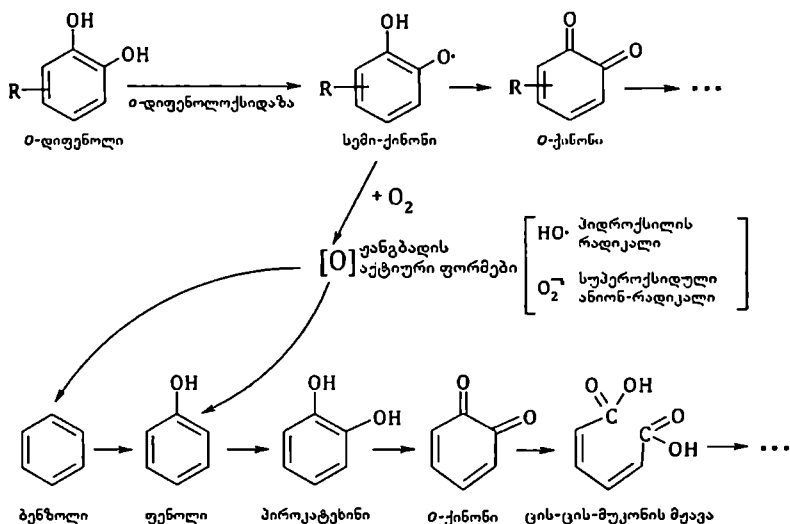
ძირითადი ფუნქციის – ფენოლური ნაერთების ჟანგვაში მონაწილეობის გარდა, ფენოლოქსიდაზას შეუძლია აგრეთვე აქტიურად ჩაერთოს ორგანული ქსენობიოტიკების ჟანგვით დეგრადაციაში. ამ დროს ფერმენტის მოქმედების მექანიზმი, ქსენობიოტიკების ქიმიურ ბუნებაზეა დამოკიდებული. თუ ქსენობიოტიკი ფენოლური ბუნებისაა, მაშინ ის შეიძლება 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 ფენო-

ლის დაჟანგვით სემი-ქინონს და ქინონს წარმოქმნის, რომლებსაც მაღალი ჟანგვა-აღდგენითი პოტენციალი გააჩნიათ (ნახ. 18). სემი-ქინონს შეუძლია მოლეკულური ჟანგბადის გააქტიურება და მისგან ჟანგბადის აქტიური ფორმების ფორმირება. ამ ფორმებს –



ნახ. 17. ფენოლოქსიდაზის დიფენოლასური და მონოფენოლასური რეაქციების მექანიზმი.

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. 18. ბენზოლის თანადაჟანგვის მექანიზმი *o*-დიფენოლის ფენოლოქსიდაზას მიერ 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, არომატული და პოლიციკლური ნახშირწყალბადების დეგრადაციაში, აგრეთვე ალკენების ჟანგვაში. ამ ტოქსიკური ნაერთების ჟანგვითი პროცესების ინტენსივობა იზრდება ლაკაზების სუბსტრატების – ფენოლის, ანილინის, 4-ოქსიბენზოინის მეჟას და 4-ჰიდროქსიბენზილის სპირტის თანაობისას. ქსენობიოტიკების თანადაჟანგვის პროცესში ეს სუბსტრატები მედიატორების როლს ასრულებენ. ფენოლოქსიდაზების ბუნებრივი ნაერთები: მეთიონინი, ცისტეინი, ალდგენილი გლუტათიონი და სხვ., ასევე ასტიმულირებენ ქსენობიოტიკების ჟანგვას. ეს მონაცემები იმაზე მიუთითებენ, რომ o-დიფენოლოქსიდაზას მსგავსად, პოლიციკლურ არომატულ ნახშირწყალბადებს ლაკაზაც თანადაჟანგვის მექანიზმით ჟანგავს.

4.2 რედუქტაზები

პირველადი გარდაქმნა ზოგიერთი ქსენობიოტიკისათვის ალდგენით 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 ამონიდიანიტროტოლუოლამდე და/ან დიამინონიტროტოლუოლამდე აღდგება. ნიტროარომატული ტოქსიკანტების მინერალიზაციის უნარის მქონე ზოგიერთი მიკროორგანიზმი TNT-ს უფრო ღრმად – ტრიამინოტოლუოლამდე აღადგენს, რომელიც შემდგომ შედარებით ადვილად იჟანგება ოქსიდაზებით. ნიტრო-ჯგუფების აღდგენის რეაქციებს ნიტრორედუქტაზები აკატალიზებენ.

ქლორირებულ ნახშირწყალბადებში ჰალოგენის ატომი მეჩანგ-ველი ფერმენტებისათვის მიუწვდომელს ხდის ალიფატური ჯაჭვის ან არომატული ბირთვის ნახშირბადატომებს, ამიტომ ამ ნაერთების პირველად გარდაქმნებს ხშირად ალდგენითი დეჰალოგენირება წარმოადგენს, რის შემდეგაც ჰალოგენისაგან განთავისუფლებული ნახშირბადოვანი ჩონჩხი გაცილებით ადვილად ექვემდებარება ქანგვით გარდაქმნებს. ალდგენითი დეჰალოგენირების რეაქციები დეჰალოგენაზებით კატალიზდება.

4.2.1 ნიტრორედუქტაზები

ფერმენტები, რომლებიც აკატალიზებენ TNT-ს ტიპის ფეთქებადი ნივთიერებების ნიტრო ჯგუფების ალდგენას, ე. წ. არასპეციფიკურ NAD(P)H-დამოკიდებულ ნიტრორედუქტაზებს (EC 1.6.6) წარმოადგენენ. ეს ფერმენტები აღმოჩენილია ყველა ბიოლოგიურ ობიექტში: ცხოველებში, მცენარეებსა და მიკროორგანიზმებში. მისი აპოფერმენტი ორ მონომერს შეიცავს, რომლებიც დიმერს წარმოქმნიან. დიმერის ზედაპირთან დაკავშირებულია ფლავინმონონუკლეოტიდის ორი პროსთეტური ჯგუფი. ამ ნუკლეოტიდის ორი კოფაქტორის საშუალებით ფერმენტი NADH-იდან და/ან NADPH-იდან აღმდგენელ ექვივალენტებს ღებულობს. ჩვეულებრივ, თავისუფალ დაქანგულ ფლავინს ბრტყელი კონფიგურაცია გააჩნია, მაგრამ დაქანგულ ნიტრორედუქტაზაში ფლავინის ბირთვი 16°-იანი კუთხით მოხრილ კონფორმაციას იღებს. ასეთი დახრის არსებობა ხელს უწყობს დაქანგული ფერმენტის ალდგენას ფლავინის ბირთვზე ორი ელექტრონის გადატანით, რის შედეგადაც დახრილობა 25°-მდე იზრდება. ფერმენტის ასეთი ალდგენისათვის აუცილებელია ორი ელექტრონი, რადგან ერთ-ელექტრონიანი ალდგენის შემდეგ წარმოიქმნება ფლავინის სემი-ქინონური ფორმა, რომელიც აქტიური ცენტრის მოხრილი კონფორმაციის გამო არასტაბილურია, ვინაიდან სემი-ქინონური

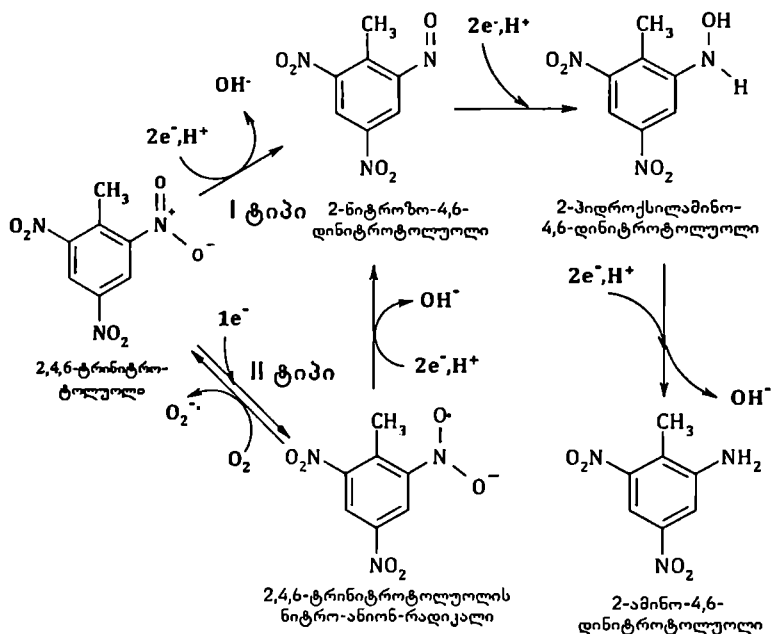
ფორმის ხანგრძლივი შენარჩუნება მხოლოდ ბრტყელი კონფიგურაციის დროს არის შესაძლებელი.

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 მნიშვნელოვნად 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 მნიშვნელოვანი 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 პირიდიინუკლეოტიდებს (NADH-სა და NADPH-ს) იყენებს. არსებობს ნიტრორედუქტაზების ორი ტიპი (ნახ. 19): I ტიპის ნიტრორედუქტაზები, რომლებიც ფუნქციონირებენ ცხოველებში, მცენარეებსა და ზოგიერთ მიკროორგანიზმებში, 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

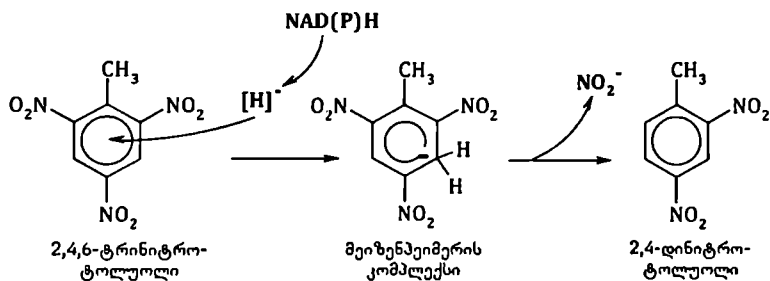
ჟანგბადის მიმართ, ე. ი. შეუძლიათ იმოქმედონ როგორც აერობულ, ასევე ანაერობულ პირობებში. II ტიპის ნიტრორედუქტაზები მხოლოდ ანაერობულ პირობებში ფუნქციონირებენ. მათ მიერ კატალიზებულ რეაქციაში განსხვავებულია პირველი ეტაპი, რომლის დროსაც TNT-ს ერთელექტრონიანი აღდგენა ხდება და ნიტრო-ანიონ-რადიკალი წარმოიქმნება, შემდეგ კი აღდგენითი პროცესი I ტიპის ნიტრორედუქტაზას 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. 19. ორი ტიპის ნიტრორედუქტაზას 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 ამინო 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. 20). როგორც ზემოთ აღინიშნა, TNT-ს არომატულ ბირთვში ელექტრონების დეფიციტი ნუკლეოფილურ შეტევას ასტიმულირებს. ამის გამო არომატულ ბირთვზე შეიძლება მოხვდეს არა ელექტრონი, არამედ აღდგენილი პირიდიინუკლეოტიდებისაგან 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.



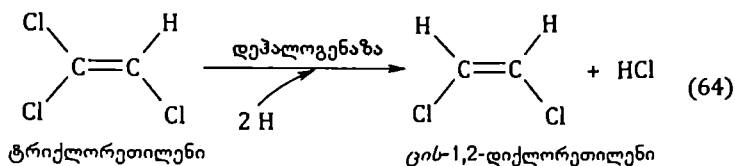
ნახ. 20. ნიტრორედუქტაზით TNT-ს დენიტრირების მექანიზმი.

მცენარეები, რომლებიც ფეთქებადი ნივთიერებებით დაბინ-

ბურებული 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. დადგენილია აგრეთვე, რომ TNT-ს ფერმენტული გარდაქმნების შედეგად ძირითადად მონო-ამინოწარმოებულების (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) კონიუგაციის რეაქციაში შედიან და საბოლოოდ უჯრედის კედელში გროვდებიან.

4.2.2 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.



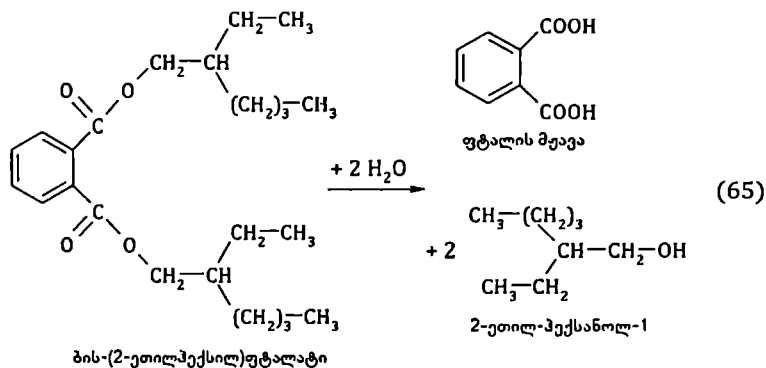
დეჰალოგენაზა საკვანძო ფერმენტია ე. წ. ჰალორესპირატორულ სუნთქვაში, რომელიც დამახასიათებელია ზოგიერთი გრამდადებითი ბაქტერიებისათვის. ეს მიკროორგანიზმები ქლორალკენებს (ტრიქლორეთილენს, ტეტრაქლორეთილენს) და ქლორარომატულ ნაერთებს (ქლორფენოლებს, 3-ქლორბენზოის მჟავას) ელექტრონების ტერმინალურ აქცეპტორად იყენებენ და დეჰალოგენირებით გამოთავისუფლებული მეტაბოლური ენერგიის აკუმულირებას ახდენენ.

4.3 ესტერაზები

ტოქსიკური ორგანული ნაერთების ჰიდროლიზის რეაქციები სერინული ჰიდროლაზებით კატალიზდება. ასეთი ფერმენტებია: კარბოქსილესტერაზა (EC 3.1.1.1), არილესტერაზა (EC 3.1.1.2), ლიზოფოსფოლიპაზა (EC 3.1.1.5), აცილესტერაზა (EC 3.1.1.6), აცილგლიცეროლიპაზა (EC 3.1.1.23), აცილნიტრატიჰიდროლაზა (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 ესტერაზებს საშუალებას აძლევს, აქტიურად მიიღონ მონაწილეობა ლიპოფილური ქსენობიოტიკების დეტოქსიკაციის პირველ ფაზაში.

დადგენილია, რომ ხორბალი 12-მდე ესტერაზას შეიცავს. მათგან ერთ-ერთი სპეციფიკურია ისეთი სუბსტრატების მიმართ, რომლებიც ესთერის სპირტულ ნაშთში 6–8 ნახშირბადატომიანი

ჯაჭვის მქონე რადიკალს შეიცავენ. აღმოჩნდა, რომ ესტერაზების ეს ფორმა აქტიურად მონაწილეობს ესტერული ტიპის ქსენობიოტიკის – ბის-(2-ეთილჰექსილ)ფტალატის ჰიდროლიზში. აღნიშნული ნაერთი გამოიყენება პლასტმასების წარმოებაში, როგორც დამარბილებელი საშუალება (პლასტიციზერი) და ერთ-ერთ ფართოდ გავრცელებულ გარემოს დამბინძურებელს წარმოადგენს.



ესტერაზები ეფექტურად აჰიდროლიზებენ *p*-ნიტროფენილაცეტატის და α -ნაფტილაცეტატის ტიპის მოდელურ ქსენობიოტიკებს. სხვადასხვა მცენარეების ესტერაზების აქტივობის შედარება უჩვენებს, რომ მოდელური ქსენობიოტიკების მიმართ აქტივობა ყველაზე მაღალია ხორბალში, თუმცა ამავე დროს სარეველებში

ჰიდროლიზური ფერმენტების ოჯახი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მარცვლოვანი კულტურებისა და სარეველების როგორც შიდაუჯრედულ მეტაბოლურ პროცესებში, ასევე ჰერბიციდების აქტივაციაშიც (ზოგიერთი ესტერული ტიპის ჰერბიციდი თავის აქტივობას მხოლოდ ჰიდროლიზური დაშლის შემდეგ ამჟღავნებს). მაგ., სერინული ჰიდროლაზების ოჯახის წარმომადგენელი – კარბოქსილესტერაზა, შესაბამისი ესტერული წინამორბედების ჰიდროლიზის შედეგად ააქტიურებს ჰერბიციდებს

4.4 ტრანსფერაზები

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.

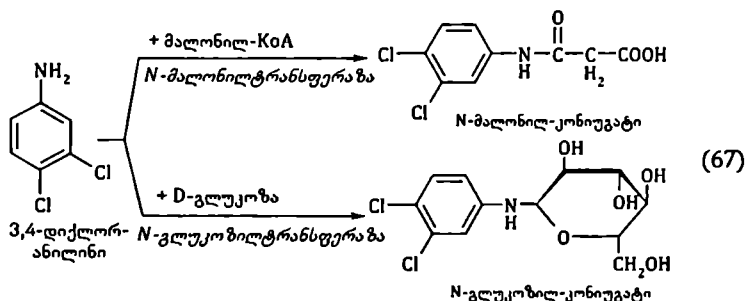
ფართო სპეციფიკურობის მქონე ფერმენტების ჯგუფი – გლუტათიონ S-ტრანსფერაზები (გლუტათიონ S-ალკილტრანსფერაზა, გლუტათიონ S-არილ-ტრანსფერაზა, გლუტათიონ S-არილ-ალკილ-ტრანსფერაზა, S-(ჰიდროქსიალკილ)გლუტათიონ-ლიაზა და სხვ.) ელექტროფილური ტოქსიკური ნივთიერებების აღდგენილ გლუტათიონთან შეერთების რეაქციებს აკატალიზებენ. ეს

$$\begin{array}{c}
 \text{H}_2\text{C}-\text{COOH} \\
 | \\
 \text{H}-\text{NH} \\
 | \\
 \text{O}=\text{C}-\text{HC}-\text{CH}_2-\text{SH} \\
 | \\
 \text{HN} \\
 | \\
 \text{C}=\text{O} \\
 | \\
 \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2 \\
 | \\
 \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\
 \text{გლუტათიონი}
 \end{array}
 + \text{RX} \xrightarrow[\text{ქსენობიოტიკი}]{\text{გლუტათიონ S-ტრანსფერაზა}}
 \begin{array}{c}
 \text{H}_2\text{C}-\text{COOH} \\
 | \\
 \text{H}-\text{NH} \\
 | \\
 \text{O}=\text{C}-\text{HC}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R} \\
 | \\
 \text{HN} \\
 | \\
 \text{C}=\text{O} \\
 | \\
 \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2 \\
 | \\
 \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\
 \text{კონიუგატი}
 \end{array}
 + \text{HX} \quad (66)$$

კონიუგაციაში მონაწილე ტრანსფერაზების მეორე ჯგუფი – გლუკოზილტრანსფერაზები – გლუკოზასა და ქსენობიოტიკების ფუნქციურ ჯგუფებს შორის რეაქციებს აკატალიზებენ. ასეთ ფუნქციურ ჯგუფს ხშირად ჰიდროქსილი ან ამინო-ჯგუფი წარმოადგენს. გლუკოზასთან მათი კონიუგაცია შესაბამისად O-გლუკოზილტრანსფერაზისა და N-გლუკოზილტრანსფერაზის საშუალებით ხორციელდება. ორივე ფერმენტი ჰერბიციდების (მაგ., 2,4-D-ს, საფენერგის) და მთელი რიგი ორგანული ტოქსიკანტების

(მაგ., 3,4-დიქლორანილინის, 4-ნიტროფენოლის, 2,4,5-ტრიქლორ-ფენოლის) მოქმედებით ინდუცირდება.

შესაძლებელია, რომ სხვადასხვა მცენარეებში ერთი და იგივე ქსენობიოტიკის კონიუგაცია განსხვავებული ტრანსფერაზებით წარიმართოს. მაგ., სოიის და წიწმატის ფესვის ქსოვილის კულ-ტურებში 3,4-დიქლორანილინის მეტაბოლიზმის შესწავლამ უჩვენა, რომ სოიის უჯრედებში ქსენობიოტიკი კონიუგირდება მალონილთან N-მალონილტრანსფერაზის საშუალებით, ხოლო წიწმატის უჯრედებში გლუკოზასთან შეერთების რეაქციას N-გლუკოზილტრანსფერაზა აკატალიზებს.



მცენარეებში ინსექტიციდ DDT-ს მეტაბოლიზმის რაოდენობ-რივი შესწავლით საინტერესო შედეგებია მიღებული. როგორც ცნობილია, ეს ტოქსიკური ნაერთი წინასწარ იფანგება 2,2-ბის(4-ქლორფენილ)ჰმარმჟავამდე, ხოლო შემდეგ გლუკოზასთან კონიუ-გირდება და O-გლუკოზიდს წარმოქმნის. ამ უკანასკნელ რეაქციას O-გლუკოზილტრანსფერაზა აკატალიზებს. გამოთვლილია, სოიის უჯრედების 1 გრამი (ნედლი მასა), შეიცავს იმდენ O-გლუკო-ზილტრანსფერაზას, რამდენსაც 1 საათის განმავლობაში 855 მკგ DDT-ს მეტაბოლიზმის შუალედური პროდუქტების კონიუგაცია შეუძლია. უდავოა, რომ ასეთი სახის ექსპერიმენტები მცენარეული ფერმენტების ეკოლოგიური პოტენციალის რაოდენობრივი შეფა-სების საშუალებას იძლევა.

საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის
სტამბა

თბილისი – 2018

რუსთაველის გამზ. 52

Georgian National Academy Press

Tbilisi – 2018

52, Rustaveli Ave.